

ERAS® carbohydrate treatment 関連論文要旨 (炭水化物負荷=CHO)

コクランレビュー+手術全般のメタ解析

A. 手術全般(ESPEN) ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery

Clinical Nutrition 36 (2017) 623e650

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385477>

1. CHO は精神的なものを含む不快感を抑制させるために手術2時間前までに飲むべきである。(Grade B)
2. CHO は、インスリン抵抗性改善、入院日数の短縮のために深刻な手術の際に飲むべきである。(Grade 0)
3. CHO は、術後の well-being を改善する。(文献 1,2,3,4)
4. 腹腔鏡胆のう摘出手術において CHO により吐き気、嘔吐 (PONV) が絶食と比べて明らかに減少していた。(文献 5,6)
5. 結腸・直腸手術の患者に対して CHO 摂取により術後のインスリン抵抗性が改善した。(文献 7,8)
6. CHO 摂取により感染症や入院日数には差が認められなかった。インスリン抵抗性は、コントロール群で上昇した。(文献 3)
7. 計画手術の直腸、結腸手術において CHO は入院日数の短縮(P=0.019、腸機能の回復が改善された。(文献 9)
8. 直腸、結腸手術に際して術後初日又は二日目に普通の食事又はENや CHO 摂取により接合不全が生じなくなった。その結果入院日数も短縮できる。(文献 10,11,12,13,14,15,16)
9. 術後の早期食事又はENにより入院日数の短縮や感染率の低下、合併症低下、死亡率低下など多くのメリットが確認されている。(文献 17,18,19)
10. 21 論文 1,682 名のメタ解析では、CHO 摂取により入院日数は短縮されたが、合併症率などには差が出なかった。ただし論文の質としては、低い。(文献 20)
11. CHO に追加してグルタミンや緑茶抽出物、抗酸化剤を添加することによりメリットもある。腹腔鏡の胆のう摘出手術において CHO+グルタミン投与により、インスリン抵抗性の改善、血液中のグルタミンの増加 (抗酸化力アップ)、抗炎症力のアップ (IL-6 濃度) が改善した。(文献 21)
12. CHO に追加してグルタミン、緑茶抽出物、抗酸化剤を添加することで臓腑手術において血液中のビタミンC濃度が上昇し、全体の抗酸化力が増加した。(文献 22)

文献

A-1

Bopp C, Hofer S, Klein A, Weigand MA, Martin E, Gust R. A liberal preoperative fasting regimen improves patient comfort and satisfaction with anesthesia care in day-stay minor surgery. *Minerva Anestesiologica* 2011;77:680e6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190563>

A-2

Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellstrom PM, Hammarqvist F,

Almstrom C, et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93:1344e50

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11682427>

A-3

Kaska M, Grosmanova T, Havel E, Hyspler R, Petrova Z, Brtko M, et al. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery e a randomized controlled trial.

Wien Klin Wochenschr 2010;122:23e30.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177856>

A-4

Meisner M, Ernhofer U, Schmidt J. Liberalisation of preoperative fasting guidelines: effects on patient comfort and clinical practicability during elective laparoscopic surgery of the lower abdomen. *Zentralbl Chir*

2008;133:479e85.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18924048>

A-5

Bisgaard T, Kristiansen VB, Hjortso NC, Jacobsen LS, Rosenberg J, Kehlet H. Randomized clinical trial comparing an oral carbohydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2004;91:151e8

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760661>

A-6

Hausel J, Nygren J, Thorell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2005;92:415e21.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739210>

A-7

Soop M, Nygren J, Thorell A, Weidenhielm L, Lundberg M, Hammarqvist F, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin. Nutr.* 2004; 23:733e41

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297112>

A-8

Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance.

Clin Nutr 1998; 17:65e71

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205319>

A-9

Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8:563e9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919107>

A-10

Petrelli NJ, Stulc JP, Rodriguez-Bigas M, Blumenson L. Nasogastric decompression following elective colorectal surgery: a prospective randomized study. *Am Surg* 1993;59:632e5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8214960>

A-11

Feo CV, Romanini B, Sortini D, Ragazzi R, Zamboni P, Pansini GC, et al. Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study. *ANZ J Surg* 2004; 74:298e301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15144242>

A-12

Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Tranø G, Sigurdsson HK, Horn A, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2008; 247:721e9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438106>

A-13

Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 222:73e7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618972>

A-14

Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and metaanalysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323:773e6
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588077>

A-15

Barlow R, Price P, Reid TD, Hunt S, Clark GW, Havard TJ, et al. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clin Nutr* 2011; 30:560e6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601319>

A-16

Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative

complications. Cochrane Database Syst. Rev 2006; (4). CD004080.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054196>

A-17

Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:569e75.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18629592>

A-18

Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 739e55
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939012>

A-19

Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:473e87
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628607>

A-20

Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013; 32:34e44
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200124>

A-21

Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Slhessarenko N, Waitzberg DL. Evaluation of the effects of a preoperative 2-hour fast with maltodextrine and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:43e52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235107>

A-22

Braga M, Bissolati M, Rocchetti S, Beneduce A, Pecorelli N, Di Carlo V. Oral preoperative antioxidants in pancreatic surgery: a double-blind, randomized clinical trial. *Nutrition* 2012; 28:160e4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890323>

B. 手術全般ERAS REVIEW Megan Melnyk,

Cite as: *Can Urol. Assoc. J* 2011; 5(5): 342-8; DOI:10.5489/cuaj.11002

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031616>

インスリン抵抗性は、入院日数、病弱な創傷療法、感染性合併症に大きな影響を与える。術後の低血糖をコントロールできれば、死亡率や罹患率を50%まで減少できる。

1.炭水化物負荷（CHO）は、術後のインスリン抵抗性を改善し、窒素および蛋白質ロスを減少させる。（文献 1,2）

2. 炭水化物負荷（CHO）は、骨格筋量、骨量のロスを抑制できる。（文献 3,4,5）

3. 炭水化物負荷（CHO）は術後の喉の渇き、空腹感、精神的落ち込みなどを減少できる。また術後の健康感を増進し、腸の機能回復、入院日数を短縮させる。（文献 6,7,8）

B-1

Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics. *Br J Surg* 2007; 94:1342-50.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17902094>

B-2

Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91:1138-45.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15449264>

B-3

Nygren J, Soop M, Thorell A, et al. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin. Nutr.* 1998; 17:65-71.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205319>

B-4

Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin. Nutr.* 2004; 23:733-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297112>

B-5

Soop M, Myrenfors P, Nygren J, et al. Preoperative oral carbohydrate intake attenuates metabolic changes immediately after hip replacement. *Clinical Nutrition* 1998; 17 (Supp 1):3-4.

B-6

Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2001; 4:255-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458017>

B-7

Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth. Analg.* 2001; 93:1344-50
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11682427>

B-8

Noblett SE, Watson DS, Huong H, et al. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8:563-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919107>

C. Cochrane review 2014年 待機手術時の ERAS 炭水化物飲料負荷

参加者 1351 人を含む 19 件の試験で、術前の炭水化物治療は、プラセボまたは空腹時と比較して入院期間の 0.3 日の短縮に関連していました (95%信頼区間 ; CI 0.56~0.04,)。術前の炭水化物治療をプラセボと比較した場合、入院期間に有意な影響は認められませんでした (867 人の参加者を含む 14 件の試験、平均差-0.13 日、95% ; CI-0.38~0.12)。86 人の参加者を含む 2 つの試験に基づいて、術前の炭水化物治療は、プラセボまたは絶食時と比較した場合の放屁までの時間の 0.39 日短縮でき (95% ; CI 0.70 から 0.07)、および術後末梢インスリン感受性の増加がありました (341 人の参加者を含む試験;高インスリン血症性正常血糖クランプによって測定されたグルコース注入率の平均増加率 0.76 mg / kg / min; 95% ; CI 0.24~1.29;)。

913 人の参加者が参加した 14 件の試験で報告されているように、術前の炭水化物治療は、プラセボまたは絶食時と比較した術後合併症のリスクの増加または減少とは関連していませんでした (合併症のリスク比 0.98、95%CI 0.86 から 1.11,)。誤嚥性肺炎は、治療グループの割り当てに関係なく、どの患者でも報告されていません。

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009161.pub2/full>

Mark D Smith, Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 14 August 2014

D. Cochrane review 2012年 消化器外科手術を受ける患者の術前の栄養サポート

免疫強化栄養 (IE) を評価する 7 つの試験がレビューに含まれており、そのうち 6 つはメタ分析で組み合わせられました。これらの研究は、低レベルから中程度の不均一性を示し、術後合併症全体を有意に減少させました (リスク比 (RR) 0.67 CI 0.53 から 0.84)。静脈栄養 (PN) を評価する 3 つの試験が、メタアナリシスに含まれており、主に栄養不良の参加者において、術後の合併症の有意な減少が示されました (RR 0.64 95%CI 0.46 から 0.87)。経腸栄養を評価する 2 つの試験 (RR 0.79、95%CI 0.56 から 1.10) と標準的な経口サプリメントを評価する 3 つの試験 (RR 1.01 95%CI 0.56 から 1.10) が含まれ、どちらも主な結果に違いはありませんでした。

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008879.pub2/full?highlightAbstract=eras%7Cera>

Sorrel Burden Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 14 November 2012

E. Cochrane review 2016年 上部消化管手術・肝臓・膵臓手術時の ERAS

合計 1014 人の参加者が、9 つの RCT で強化回復プロトコル (参加者 499 人) または標準治療 (参加者 515 人) にランダムに割り当てられました。合計 1014 人の参加者が、9 つの RCT で ERAS プロトコル (参加者 499 人) または標準治療 (参加者 515 人) にランダム

ムに割り当てられました。ERAS プロトコルと標準治療の違いは、短期死亡率では不正確でした; 重篤な有害事象を有する人々の割合 (ERAS プロトコル: 4/157, 標準治療: 0/184 (0.0%))、重篤な有害事象の数 (ERAS プロトコル: 34/421 (参加者 100 人あたり 8 人); 標準治療: 46/438 (100 人の参加者あたり 11 人))、および病院再入院 (ERAS プロトコル: 14/355 (調整された割合= 3.3%); 標準ケア: 9/378 (2.4%))。ERAS プロトコル群では、軽度の有害事象を持つ人々の割合が、相対比率 0.58 まで低くなりました (ERAS プロトコル: 31/254 (調整された比率= 10.9%))、標準治療: 51/271 (18.8%)、4 つの試験、525 人の参加者、RR 0.58; 95%)、9 つの試験 (参加者 1014 人)、ERAS プロトコルは、入院期間を 2.19 日短縮しました (9 つの試験、1014 人の参加者、) および標準治療群よりも 6,300 ドル低コストでした (4 つの試験、参加者 282 人)。

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011382.pub2/full>

Giles Bond - Smith, Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 01 February 2017

- F. 待機手術時の ERAS 炭水化物負荷に関するネットワークメタ解析 2017 年
3110 人の参加者を含む約 43 件の試験が含まれた。術前の低用量および高用量の炭水化物投与は、空腹時と比較して、術後の在院日数を 0.4 日 (95%; 0.03-0.7) および 0.2 日 (0.04-0.4) 日短縮しました。水やプラセボと比較して病院入院期間に有意な減少は、ありませんでした。炭水化物群と対照群の間で術後合併症率、ほとんどの二次転帰に統計的に有意な差は、ありませんでした。

<https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.10408>

MA Amer, Br J Surg. 2017 Feb; 104(3):187-197

- G. Cochrane review 2019 年 下部消化管手術における 24 時間以内の早期経腸栄養による入院期間と術後合併症

下部消化管術後の経腸栄養は、入院日数の短縮が可能となり、術後の合併症にも効果的です。そのため臨床的にも経済的にも有用です。消化管以外の手術においても同様に入院日数の短縮結果があります。初期のレビューでは、死亡率の低下が報告されていたが、最近これは支持されていません。術後の早期経腸栄養が、メリットを提供し、ERAS コンポーネントの取り込みを改善するための戦略として優先されるべきです。

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004080.pub4/full>

Herbert G, Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD004080.

- H. 炭水化物飲料負荷の役割に関するメタ解析: 2014 年 17 論文 1,445 人
インスリン抵抗性に関する影響:

Smith MD, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD009161.

<https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588414X13824511650614>

7 論文中 6 件の論文でインスリンの有意な減少が示されました。

術前の炭水化物負荷の使用後の耐性。観察されたインスリン作用の最大の改善は、手術当日の朝の炭水化物投与後、50%の因子 ($p < 0.01$) でした。

炭水化物飲料摂取による胃内残量に関する影響:

5 論文で、プラセボを投与されたグループと、真夜中から絶食時またはブドウ糖と炭水化

物飲料を絶食時に摂取されたグループとの間の胃排出時間に差がないことが、報告されました。

炭水化物飲料摂取による胃酸性度：

すべての研究で、炭水化物飲料の摂取後の胃の酸性度は、絶飲食、プラセボまたは静脈内ブドウ糖と比較して差がないことが確認されました。

炭水化物飲料摂取が患者の健康に与える影響：

8 論文報告があり、VAS (主観評価) によって測定された変数は、喉の渇き、空腹感、不安、抑うつ、痛み、疲労感、衰弱、集中できない、口内乾燥、吐き気。各試験で研究された変数の数は異なっていました。Hausel らは、炭水化物の影響を調査しました。172 人の患者の選択的腹腔鏡下胆嚢摘出手術後の悪心および嘔吐を調べ、手術 24 時間後、悪心、嘔吐の発生率が絶飲食よりも大幅に低下したことを報告しました。

炭水化物飲料摂取により免疫力とアウトカム：

Mathur らは、2009 年に最大の二重盲検プラセボ対照試験を実施して、結腸直腸手術および肝切除後の多くの臨床転帰に対する術前の炭水化物飲料の効果を研究した。炭水化物群では、プラセボ群と比較して術後感染の発生率に差は、ありませんでした。さらに、炭水化物グループでは、滞在期間と経口摂取までの時間に関して有意な効果は、観察されませんでした。これとは対照的に、Noblett らは、炭水化物飲料による術前治療は、プラセボまたは水と比較して入院期間を短縮しました。炭水化物グループでは腸機能の早期回復も認められましたが、統計的に有意ではありませんでした。腸機能の早期回復は、術後入院の減少の要因となる可能性があります。

糖尿病患者への炭水化物飲料の摂取：

糖尿病に対する報告は 1 論文でした。II 型糖尿病患者 25 名、健常人 10 名で比較しました。胃排出速度は、腸の paracetamol 吸収をマーカーとして使用して評価されました。合併症のない状態での麻酔の 180 分前の炭水化物飲料の投与は、糖尿病患者には安全です。胃内容排出を遅らせたり、高血糖を引き起こしたりしません。

結論：

手術前の経口炭水化物飲料の投与は、90 分で胃を離れ、胃の酸性度に影響を与えないため、おそらく安全です。 周術期の広範な臨床転帰マーカーにプラスの影響を与える可能性があります。メジャーおよびマイナーの選択的外科的処置後の回復期間の改善いいかえれば術後の短縮にかなりの焦点が当てられました。術前の炭水化物負荷は、術後の回復を改善するのに役立つかもしれませんが、しかし更なる検証が、必要です。

- I. ヨーロッパ麻酔科学会術前絶飲食ガイドライン 2011 年
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712716/> Eur J Anaesthesiol 2011;28:556–569
Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology Ian Smith, Peter Kranke, Isabelle Murat, Andrew Smith, Geraldine O’Sullivan, Eldar Søreide, Claudia Spies and Bas in’t Veld

Why were these guidelines produced?

私たちのガイドラインは、周術期の絶食に関する現在の知識の概要をエビデンスの質の評価とともに提供し、ヨーロッパ中の麻酔科医がこの知識を患者の日常のケアに統合できるようにすることを目的としています。

What is similar to previous guidelines?

6時間前までの固形食と2時間前までの透明飲料の承認

What is different from previous guidelines?

ヨーロッパ麻酔科学会のガイドライン

2011年ヨーロッパ麻酔科学会絶飲食ガイドライン	Evidence	Recommendation
成人とこどもの絶飲食		
選択的手術の2時間前までに果肉を含まないジュースとミルクなしの紅茶またはコーヒー)大人と子供は透明な液体(水を含む)を飲むように奨励されるべきです。(帝王切開を含む)	1++	A
ガイドライングループの1人を除くすべてのメンバーは、1/5まで牛乳を添加した紅茶またはコーヒーを透明飲料と考えています。		
成人および小児の選択的手術の6時間前に固形食品を禁止する必要があります。	1+	A
肥満、胃食道逆流症、糖尿病の患者と分娩中の妊婦は、上記のガイドラインのすべてに安全に準拠できます。	2-	D
ただし、これらの要因は全体的な麻酔管理を変更する可能性があります。		
患者は、麻酔の前に喫煙、チューイングガム、甘いものを食べたからといって、彼らの手術がキャンセルされたり遅れたりするべきではない。	1-	B
上記は、胃内容物排出の影響にのみ基づいています。ニコチン摂取(喫煙を含むニコチンガムとパッチ)は選択的手術の前に排出する必要があります		
幼児の絶飲食		
乳児は選択的手術の前に授乳する必要があります。母乳は4時間まで安全であり、6時間までの他の牛乳。その後、成人の場合と同様に透明な水分を与えます。	1++	A
運動促進およびその他の薬理的介入		
待機手術前の非産科患者への制酸剤、メトクロプラミドまたはH2受容体拮抗薬を日常的な使用を推奨するには、臨床的メリットの証拠が不十分です。	1++	A
待機的帝王切開の際、H2受容体拮抗薬は前日の夜と当日の朝に投与する必要があります。	1++	A
ガイドライングループは、死亡率への明確な影響ではなく、胃容量とpHの変化など証拠のほとんどが代理措置に関連していることを認識しています。		
全身麻酔が計画されている場合、緊急帝王切開の前に、静脈内H2受容体拮抗薬と30 mlの0.3 mol/lクエン酸ナトリウムを投与する必要があります。	1++	A
炭水化物経口摂取		
待機手術の2時間前までに患者(糖尿病患者を含む)が炭水化物を多く含む飲料を飲んでも安全です。	1++	A
安全性の証拠は、周期術のために特別に開発された製品の研究から導き出されています。すべての炭水化物(主にマルトデキストリン)の使用が、必ずしも安全であるとは限りません。		
待機手術の前に炭水化物が豊富な液体を飲むと健康状態の改善、喉の渇きと空腹を減らし、術後のインスリン抵抗性を改善する。	1++	A
これまでのところ、術後入院期間と死亡率の低下を示す明確な証拠はほとんどない。		
産科患者の絶飲食		
女性は、分娩中に望むように、(上記で定義したように)透明な水分を与えられるべきです。	1++	A
活性分娩の場合は、固形食を控える。	1+	A
ガイドライングループは、すべての女性が分娩中に食事をするのを止めることは非現実的であるかもしれないことを認識しています。特に低リスクの女性。消化が容易で残留物が少ない食品を検討する必要があります		
術後の水分補給		
待機手術の際、大人と子供は、彼らが望む後すぐに飲水を再開することを許可されるべきです。		
日帰りまたは歩行の手術機能の際は、水分摂取を主張すべきではありません。	1++	A

J. 臓器移植 ESPEN ガイドライン 2006

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(06\)00035-5/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(06)00035-5/fulltext)

待機手術の際に炭水化物飲料の摂取は役に立つ？

1晩の絶食の代わりに2時間前までの炭水化物負荷主な手術で推奨されている。
前日夜の800mlの炭水化物飲料と当日400mlの摂取は、吸引リスクを増加させない。
直腸およびヒップ置換手術に際して1 2. 5%炭水化物飲料の摂取は、術後のインスリン抵抗性の改善と骨格筋量の維持を示します。1ヶ月後の筋力も改善します。また術後の生活の質の維持にも寄与します。腹腔鏡胆のう手術では、術後の吐き気、胸焼けの改善できます。絶食と比べてPONV (術後嘔吐) の減少も報告されています。上部消化管の手術では、入院期間や合併症率に差がなかったことも報告されています。

Preoperative Carbohydrate Loading推奨レベル：

麻酔2時間前までの透明飲料の摂取：**A=Strong**

主な手術の2時間前までに炭水化物飲料の摂取：**B=Moderate**

K. ①糖尿病患者に対する ERAS における術前炭水化物の有効性と安全性に関するレビュー

Li-Na Ge, Lin Wang, and Feng Wang, Biomed Res Int. 2020 Feb 18;2020:5623596.

doi: 10.1155/2020/5623596. eCollection 2020.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219135/>

検索された 6328 件の論文のうち、5 件の適格なランダム化比較試験が含まれていた。
術前経口炭水化物は、術前血糖の制御を促進し、糖尿病患者の術後インスリン抵抗性を改善し、有害反応の発生を減少させる可能性がある。しかし、対象となった研究の全体的な質は低かった。入手可能な証拠は、術前の経口炭水化物が糖尿病患者にとっておそらく有益であることを示している。

Breuer らは、術前の炭水化物摂取は、手術後の糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善しなかったと報告した。Lu らは、対照患者と比較して、手術の 2~3 時間前に 200mL の 5% グルコース溶液を与えて糖尿病患者のインスリン抵抗性指数の低下を観察した、これは Jodlowski らの知見と一致した。含まれている研究の証拠は、手術の 2~3 時間前の経口炭水化物が糖尿病患者において安全で忍容性であり、周術期および術後の健康および代謝上の利点の両方を有し、術後のインスリン抵抗性を改善したことを示している。2 つの研究では、術前の炭水化物が絶食に起因する糖尿病患者の不快感を改善するかどうかを調査しました[7, 9]。術前不快感研究には影響は見られなかった。2 番目の研究では、術前の渇きと飢餓は減少したが、術前の不安には有意な影響はなかったと報告された。術前の炭水化物摂取が、糖尿病患者の術前不快感を緩和する可能性があるというコンセンサスが不足しているが、証拠はそれが不快感を引き起こさなかったことを示している。

Breuer らは、ASA ステータス III-IV 患者における心臓手術の 2 時間前に 400ml の 12.5%炭水化物飲料の影響を評価した。炭水化物は、胃液の量の増加を引き起こさず、他の有害事象と関連していなかった。Gustafsson らは、12.5%炭水化物飲料 400ml を与えられた 2 型糖尿病患者は、60 分後に 13.4±0.5mm のピークグルコース濃度を確認した。濃度は 180 分後にベースラインに戻り、胃内容排出は健常者のそれよりわずかに速かった。患者は手術を受けなかったが、胃内容排出の遅延の兆候はなく、高血糖または術前誤嚥のリスクなしに麻酔の 180 分前に炭水化物飲料を安全に投与できたことが示された。

糖尿病患者のための ERAS プロトコルにおける経口炭水化物の使用を支持する、より強力

な証拠を提供するためには、高品質のランダム化比較試験が必要である。

K. -②待機的心臓手術を受けている ASA III-IV 患者への術前経口炭水化物投与 (RCT)

Jan-P Breuer, *Anesth Analg.* 2006 Nov;103(5):1099-108

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17056939/>

術前の経口炭水化物投与が術後のインスリン抵抗性(PIR)、胃液量、術前の不快感、および臓器機能障害の変数に及ぼす影響を調査しました。インスリン非依存性 2 型糖尿病を含む選択的心臓手術を受けている ASA 身体状態 III-IV 患者。手術前に、188 人の患者が無作為に割り付けられ、透明な 12.5%炭水化物飲料(CHO)、フレーバーウォーター(プラセボ)、または一晩絶食する群(対照群)に割り付けられた。CHO とプラセボは二重盲検形式で治療され、夕方に 800mL、手術の 2 時間前に 400mL の対応する飲料を投与されました。患者は全身麻酔の導入から術後 24 時間まで監視されました。血糖値を制御するための外因性インスリン要件 をインスリン抵抗性 (PIR) のマーカーとして使用しました。胃液量は、視覚的アナログスケールを使用して、受動胃逆流と術前の不快感によって測定されました。術後の臨床および手術データが記録されました。血糖値とインスリン必要量は、群間で差がありませんでした。CHO とプラセボを投与された患者は、対照群と比較して喉の渇きが少なかった(それぞれ $P < 0.01$ および $P = 0.06$)。摂取した液体は、胃液量の増加やその他の有害事象を引き起こさなかった。CHO 群は、心肺バイパス離脱開始後の術中異方性支持の必要性が低かった($P < 0.05$)。結論として、心臓手術前の術前 CHO 投与はインスリン抵抗性に影響を与えません。透明な液体は喉の渇きを軽減し、ASA III-IV 患者の安全な手順として推奨される場合があります。術前の CHO 摂取の心臓保護効果の可能性を調査するために、さらなる研究が示されています。

K. -③ 術前の炭水化物ローディングは、2 型糖尿病患者に使用される場合があります

U O Gustafsson, *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Aug;52(7):946-51

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331374/>

2 型糖尿病の 25 人の患者(45~73 歳)[糖化ヘモグロビン(HbA1c)6.2 +/- 0.2%]と 10 人の健康な対照被験者(45~72 歳)が研究されました。胃内容排出の測定のために、炭水化物が豊富な飲み物(400 ml, 12.5%)にパラセタモール 1.5 g を投与しました。

ピークグルコースは、健康な被験者よりも糖尿病患者の方が高かった(13.4 +/- 0.5 vs. 7.6 +/- 0.5 mM; $P < 0.01$)で、摂取後に発症した(60 vs 30 分; $P < 0.01$)です。グルコース濃度は、糖尿病患者と健康な被験者は、それぞれ 180 対 120 分でベースラインに戻りました($P < 0.01$)。120 分で、糖尿病患者と健康な被験者のそれぞれ 10.9 +/- 0.7%と 13.3 +/- 1.2%のパラセタモールが胃に残りました。胃の半分排出時間(T50)は、糖尿病患者で 49.8 +/- 2.2 分、健康な被験者で 58.6 +/- 3.7 分($P < 0.05$)に発生しました。ピークグルコース、180 分でのグルコース、胃 T50、120 分でのインスリン(HbA1c 6.8 +/- 0.7%)と非インスリン治療(HbA1c 5.6 +/- 0.4%)の患者の間で差はありませんでした。

2 型糖尿病患者は胃内容排出の遅延の兆候を示さず、高血糖や術前の誤嚥のリスクなしに、麻酔の 180 分前に炭水化物が豊富な飲み物を安全に投与できることを示唆しています。

K-④ 手術後の回復促進における II 型糖尿病患者に対する術前炭水化物負荷の影響

Stephanie D Talutis, Am J Surg. 2020 Oct;220(4):999-1003

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252984/>

II 型糖尿病 (DMII) の 169 人、DMII なしの 275 人を含む、CHO の ERAS 患者の後ろ向き観察研究。アウトカムには、血糖値、インスリン必要量、合併症が含まれていた。ロジスティック回帰を使用して、合併症と周術期のグルコース制御変数との関連を判断しました。

DMII の ERAS 患者と非 ERAS 患者では、術前の中央値 (142 mg/dL vs 129.5 mg/dL、 $p = 0.017$) および術後 1 日目の血糖値 (152 mg/dL、137.5 mg/dL、 $p = 0.004$) に有意差が認められた。インスリン必要量、低血糖エピソード、合併症に差はなかった。合併症は、Hgb-A1C%、家庭用 DMII 薬、またはロジスティック回帰での術前グルコース測定とは関連していなかった。

DMII の患者は、インスリン必要量を増加させることなく、血糖値や合併症に実質的な影響を与えることなく CHO に耐えました。

K-⑤ 選択的開頭術を受けている患者における術前の経口炭水化物負荷と絶食に関するランダム化比較試験

Bolin Liu, Clin Nutr. 2019 Oct;38(5):2106-2112.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497695/>

選択的開頭術のために入院した 120 人の脳神経外科患者が含まれ、2 つのグループに無作為化されました。58 人の患者は手術の 2 時間前に 400mL の経口炭水化物負荷を受けました (介入群)、および 62 人の患者はルーチン管理として手術前の 8 時間絶食しました (対照群)。主要評価項目はグルコースホメオスタシスでした。副次的アウトカムは、握力、肺機能、術後合併症でした。

絶食と比較して、術前に経口炭水化物負荷を受けた患者では、より良いグルコース恒常性 (5.6 ± 1.0 mmol/L vs 6.3 ± 1.2 mmol/L、 $P = 0.001$) が達成された。さらに、介入群の患者は、術後の対照群と比較して、握力 (25.3 ± 7.1 kg vs 19.9 ± 7.5 kg、 $P < 0.0001$) および肺機能 (呼気ピーク流量) (315.8 ± 91.5 L/min 対 270.0 ± 102.7 L/min、 $P = 0.036$) が良好であった。術後の外科的合併症と非外科的合併症の発生率は群間で差がなかった。介入群では、術後および総入院期間 (LOS) の両方が有意に減少した ($-3d$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P = 0.004$)。

結論： 選択的開頭術を受けている患者に手術の 2 時間前に経口炭水化物負荷を与えると、グルコースの恒常性、握力、肺機能が改善され、術後合併症のリスクを高めること

なく LOS が減少するようです。術前の経口炭水化物負荷の日常的な使用は、臨床現場で提案される可能性があります、その安全性と有効性のさらなる評価が必要です。

K-⑥ 術前の経口炭水化物治療は、術後すぐにインスリン抵抗性を減少させます

M Soop, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Apr;280(4): E576-83

https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.2001.280.4.E576?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org

術前の経口炭水化物治療が術後の変化に及ぼす影響を研究するために 術後のインスリン抵抗性と基質利用率の変化、術後の交絡因子がない場合、15 人の患者が炭水化物の豊富な飲料(12.5%)(n = 8)またはプラセボ(n = 7)のいずれかで二重盲検で治療されました 人工股関節全置換術を受ける前に。インスリン感受性、内因性グルコース放出、および基質酸化速度を手術前と手術直後に測定しました。全身のインスリン感受性は、治療群で 18%、プラセボ群で 43%低下しました(P < 0.05、対応のないデータに対する学生 t 検定)。両群とも、インスリン抵抗性の主なメカニズムは、手術後のインスリン誘発性非酸化的グルコース廃棄の障害であった。治療群におけるインスリン感受性の良好な維持は、末梢組織におけるグルコース処理の減少が少なく、グルコース酸化速度が増加したことに起因していました。

L-① 肝臓手術における ERAS は、病院の費用を低減し、臨床結果を改善するというメタ解析

L. Noba1, Journal of Gastrointestinal Surgery (2020) 24:918-932

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900738/>

ERAS プロトコルの導入は、死亡率と再入院率を高めることなく、LOS と合併症のリスクを軽減し、病院の費用を大幅に節約しながら、肝切除術において安全で実行可能であると結論付けました。腹腔鏡アプローチは、肝臓手術における合併症率を低下させるために必要であり得る。

費用：標準治療と比較して ERAS 群の病院費用が低いことが明らかになった(SMD = -0.98; CI, -1.37 から -0.58; p < 0.0001)。

入院期間：LOS は標準治療と比較して ERAS 群で有意に短かった(MD = -2.22; CI, -2.77 から -1.68; p < 0.00001)

合併症発生率：ERAS 群と標準治療群の間で全体的な合併症率に有意差があった(RR, 0.71; 95%CI, 0.65-0.77; p = < 0.00001)

再入院率：ERAS と標準治療の間に再入院率に有意差はなかった(RR, 0.94; 95%CI, 0.70-1.26; p = 0.68)

死亡率：ERAS と標準治療の間に死亡率に有意差はなかった(RR, 0.67; 95%CI, 0.30-1.49; 33)

まとめ：ERAS が安全で実行可能であることを確認することに加えて、肝臓手術における合併症および死亡率の増加なしに LOS および再入院率を減少させ、^{7-14, 45, 46}病院費用のサブグループ分析を行うのに十分なデータを抽出し、肝臓手術における ERAS プロトコルの実施後、全体的なコストの大幅な削減を確認した。肝臓手術における ERAS プロトコルの導入は、病院費用の大幅な削減を表しています。また、入院期間と合併症率の大幅な減少は、ERAS プログラムの実施後の総入院費の大幅な削減を伴うことも明らかでした。ERAS 群において LOS (入院期間) が 2.22 日有意に減少した。

K-② ERAS 実施は肝臓移植後の短期的な結果を改善するメタ解析

Pascale Tinguely, Clin Transplant. 2021 Nov;35(11):e14453

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382235/>

2件のランダム化比較試験、2件のプロスペクティブ・コホート研究、および1件のレトロスペクティブ・コホート研究(2002-2020年)を選択した。ERASの頻繁な構成要素は、早期の抜管と術後の抗生物質、輸液、栄養管理であった。全体的な合併症は、対照コホートと比較してERAS群で減少し(OR 0.4(CI .2, 0.7)、死亡率および再入院率に有意差はなかった。集中治療室と入院期間は、ERAS群の方が短かった(減少率、それぞれ55%と29%)。個々のアウトカムのエビデンスの質(QOE)は中等度から低度と評価された。肝臓移植のERASプロトコルは、肝臓移植後の短期転帰の改善(QOE:中程度から低 (推薦の等級:強い)ですが、現在は標準化されていません。

L-②ERAS実施による肝臓手術の費用低減、臨床結果改善のメタ解析

M-① 心臓手術におけるERASのメタ解析

María O Agüero-Martínez, MEDICC Rev. 2021 Jul-Oct;23(3-4):46-53. doi:

10.37757/MR2021.V23.N3.9. Epub 20 21 Aug 22.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516536/>

我々は15件の研究を選択した(合計5059人の患者:研究群、n = 1706;対照群、n = 3353)。心臓手術におけるERASプロトコルの改善により、周術期合併症の発生率は減少し(RR = 0.73;95%CI 0.52-0.98)、手術後30日以内に病院での再入院も減少した(RR = 0.51;95%CI 95%CI:0.31-0.86)。

結論心臓手術における回復プロトコルの改善は、周術期合併症の減少と手術の翌月の病院再入院の発生率の低下によって証明されるケアの質を向上させる。

M-②心臓手術に関するERAS観察研究のメタ解析

Robert Koucheki, Eur Spine J. 2021 Dec;30(12):3457-3472.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34524513/>

1081人のTD患者と1375人のERASまたはERAS様患者を対象とした14件の研究(n = 2456)を選択した。患者の平均年齢は14.6歳±0.4歳であった。手術期間は、TDコホートと比較してERAS群で平均35.6分短く([2.8, 68.3], p = 0.03)、出血量は112.3ミリリットル少なかった([102.4, 122.2], p < 0.00001)。ERAS群は初回歩行開始が29.6時間早く([11.2, 48.0], p=0.002)、患者制御鎮痛(PCA)中止が0.53日早く([0.4, 0.6], p < 0.00001)、尿道カテーテル中止が0.5日早く([0.4, 0.6], p < 0.00001)、入院期間(LOS)が1.6日短かった([1.4, 1.8], p < 0.00001)。合併症の発生率と30日間の再入院は両群間で類似していた。疼痛スコアは、術後0日目から2日目のERAS群で有意に低かった。

結論: AIS後のERASの使用は安全で効果的であり、手術期間と失血を減らします。

ERASの方法論は、初回歩行、PCAの中止、尿道カテーテルの抜去までの時間を短縮することに効果的に焦点を当てていました。アウトカムは、合併症の有意な増加なしにLOSの有意な減少を示した。AIS手術にERASを組み込む努力が必要です。患者の満足度を評価するには、さらなる研究が必要である。

N-① 膵臓十二指腸切除術における ERAS のメタ解析

Christoph Kuemmer Br J Surg. 2022 Feb 24;109(3):256-266. doi:10.1093/bjs/znab436
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037019/>

データは、3108 人の患者を含む 31 の報告のうち 17 から得られた。栄養剤になるまでの時間(平均差(MD)-3.23(95% c. i. -4.62~-1.85)日;P<0.001)および固形食(-3.84(-5.09~-2.60)日;P<0.001)摂取量、第一便の通過までの時間(MD -1.38(-1.82~-0.94)日;P<0.001)および鼻胃管の除去までの時間(3.03(-4.87~-1.18)日;p<0.001)は ERAS で減少した。ERAS は全体的な罹患率の低下リスク差(RD)-0.04、95% c. i. -0.08~-0.01;P = 0.015)、胃内容排出の遅延が少ない(RD -0.11, -0.22 to -0.01;P = 0.039)および入院期間の短縮(MD -2.33(-2.98~-1.69)日;P<0.001)と関連していた。

O-① 術前の炭水化物飲料の影響：心臓手術後の臨床的・生化学的結果のメタ解析

Katarzyna Kotfis, Nutrients 2020, 12, 3105; doi:10.3390/nu12103105

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053694/>

炭水化物飲料の摂取は、大動脈クランプ(AC)持続時間(分)を有意に減少させた($n = 151$ 、 $SMD = -0.28$ 、95%信頼区間(CI) = $-0.521 \sim -0.038$ 、 $p = 0.023$ および平均差(DM) = -6.388 、95%CI = $-11.246 \sim -1.529$ 、 $p = 0.010$)。炭水化物飲料治療群の患者は、ICU 滞在期間(時間)が短く($n = 202$ 、 $SMD = -0.542$ 、95%CI = $-0.789 \sim -0.295$ 、 $p < 0.001$ および DM = -25.925 、95%CI = $-44.568 \sim -7.283$ 、 $p = 0.006$)、術後インスリンの単位(IU)が少なく($n = 85$ 、 $SMD = -0.349$ 、95%CI = $-0.653 \sim -0.044$ 、 $p = 0.025$ および DM = -4.523 、95%CI = $-8.417 \sim -0.630$ 、 $p = 0.023$)。同様に、強心薬を使用する必要性は、対照と比較して炭水化物飲料治療患者において有意に低かった(リスク比(RR) = 0.795 、95%CI = $0.689 \sim 0.919$ 、 $p = 0.002$)。

P-① 甲状腺および副甲状腺手術における ERAS: 系統的レビューとメタ解析

Kevin Chorath, Otolaryngol Head Neck Surg, 2022 Mar;166(3):425-433. doi:10.1177/01945998211019671. Epub 2021 Jun 15.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126805/>

甲状腺摘出術および副甲状腺摘出術の周術期管理のための ERAS 実施の患者は、再入院(オッズ比、0.75%CI、0.29-1.94)または合併症率(オッズ比、1.14[95%CI、0.29-1.94])の増加なしに、入院期間(平均差、 -0.64 日[95%CI、 $-0.92 \sim -0.37$])および入院費用(米ドル;平均差、 -307.70 [95%CI、 $-346.49 \sim -268.90$])を減少させた。

Q-① 根治的膀胱切除手術における ERAS 実施のメタ解析

Stephen B Williams, Eur Urol. 2020 Nov;78(5):719-730.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624275/>

22 件(4048 人の患者を報告)がレビューのために選択された。LOS の後に 30-d が続き、それに続く 90-d 合併症が最も一般的なエンドポイントでした。ERAS の実施は、死亡率に影響を与えることなく、罹患率の低下、より迅速な腸の回復、およびより短い LOS と関連していた。

まとめ：

膀胱を除去するための手術を受けている患者における ERAS の実施は、外科的合併症の減少および入院期間の短縮と関連している。手術後の経鼻胃管の回避および局所麻酔の使用は、より短い滞在期間と関連していた。

R -①小児外科手術における ERAS 実施のメタ解析

Arun Kumar Loganathan Pediatr Surg Int. 2022 Jan;38(1):157-168.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34524519/>

合計 1,723 人の患者を記載した 16 件の研究をメタアナリシスに組み入れた。栄養摂取を開始して経腸栄養が完全に摂取できるようになるまでの時間は、ERAS 群で短縮され、平均差(MD)はそれぞれ-21.20 時間(95%CI-22.80、-19.59、 $p < 0.01$)、-2.20 日(95%CI-2.72、-1.71、 $p < 0.01$)でした。術後鎮痛のためのオピオイドの使用は、-0.86 モルヒネ当量 mg / kg(95%CI-1.40、-0.32、 $p < 0.01$)の MD で減少しました。入院期間は、平均差が-2.54 日(95%CI - 2.94、-2.13、 $p < 0.01$)で有意な減少を示した。合併症および再入院率に群間で差はなかった。

結論： 小児周術期ケアにおける ERAS の導入は、さまざまな外科的設定において実行可能な選択肢です。入院期間が短縮され、合併症や再入院率が増加しないという明確な証拠がある。入院期間は、実施された ERAS 要素の数に反比例して短縮された。経腸栄養を早期に開始し、カテーテルとドレーンの使用を最小限に抑え、オピオイドの使用を減らすことで、親の満足度が高まります。

S-① 思春期特発性脊柱側弯症 (AIS) における ERAS 実施のメタ解析

Akshay D Gadiya, Spine Deform. 2021 Jul;9(4):893-904.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8270839/>

1040 人の患者が脊柱側弯症の事後矯正後に ERAS タイプのプロトコルを受け、従来のプロトコルに従った 959 人の患者と比較されました。従来のプロトコルと比較して、ERAS を受けている患者の入院期間が有意に短縮されました($p < 0.00001$)。合併症($p = 0.19$)または再入院率($p = 0.30$)に有意差は認められなかった。各プロトコルは、最適な疼痛管理、看護ケア、および理学療法に焦点を当てた集学的アプローチを採用しました。

結論： このシステムティックレビューでは、従来のプロトコルと比較して、合併症や再入院率を増加させることなく入院期間を大幅に短縮することで、ERAS プロトコルの

利点を実証されている。しかし、AIS における ERAS に関する現在の文献は、主に非ランダム化データを用いたレトロスペクティブ研究、および正式な対照群を欠いた初期コホート研究に限定されている。