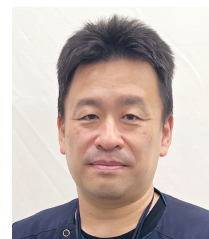


2023.09.08

# 重症患者における低リン血症を考える —リフィーディングシンドロームって??

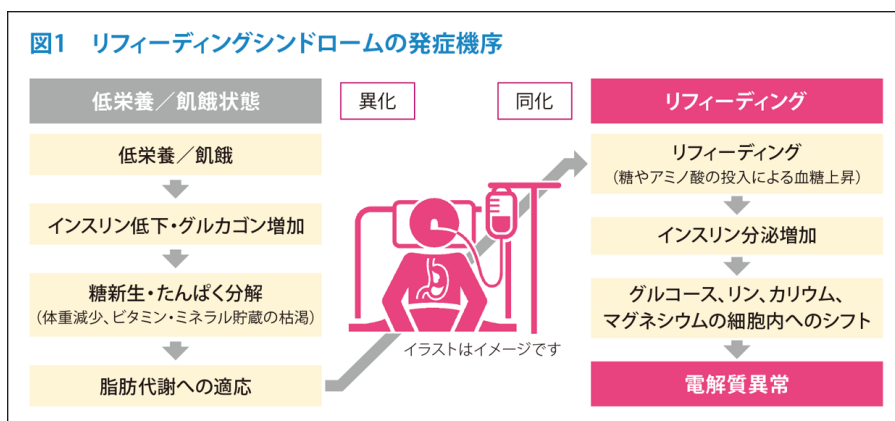
リフィーディングシンドロームとは、長期にわたって低栄養状態の患者に積極的な栄養投与を行うことにより発症する代謝合併症の総称です。神経性食思不振症の患者で起きることで有名ですが、ICUで管理する重症患者、外傷患者、がん患者や高齢者などでも発症するリスクがあると言われています。そのため、重症患者に栄養補給を行う際にはリフィーディングシンドロームのリスクを評価し、低リン血症などを回避するための適切な栄養管理を行うことが求められます。高脂肪/低糖質の栄養製品を用いることも適切な栄養管理の1つとして考えられています。



監修  
山田 知輝 先生  
大阪警察病院  
ER・救命救急科  
副部長

## リフィーディングシンドロームの病態とリスク評価

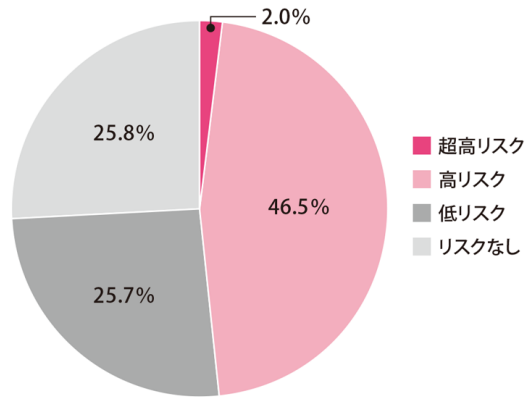
慢性的な栄養不良状態が続いている患者に積極的な栄養補給を行うことにより発症する一連の代謝合併症は、リフィーディングシンドローム (Refeeding Syndrome) と総称され、電解質異常、耐糖能異常、肝機能低下、代謝異常、心停止などの致死的な全身合併症につながる可能性があります<sup>1)</sup>。リフィーディングシンドロームの主な原因は低リン血症で、飢餓状態で脂肪やたんぱく質の異化が起こっているところに糖質が突然再導入されると、インスリンレベルが急上昇し、リンなどの電解質が細胞内に押し込まれ、電解質バランスが乱れて低リン血症が惹起されると考えられています (図1)<sup>2)</sup>。



Boateng AA, et al. Nutrition. 2010; 26: 156-167.

また飢餓の有無にかかわらず、リフィーディングシンドローム発症のリスクは生じます。ICU入室時に英国国立医療技術評価機構 (NICE) のリフィーディングシンドロームリスク因子を使い、リスクなし、低リスク、高リスク、超高リスク群に分類したところ、リフィーディングシンドローム発症の高リスク群と超高リスク群はあわせて48.5%であることが報告されています (図2)<sup>3)</sup>。このように、重症患者に対する低リン血症は身近な問題であり、栄養補給を行う際にはリフィーディングシンドロームのリスクをよく見極める必要があります。2006年に発表されたNICEのガイドラインでは、リフィーディングシンドロームハイリスク患者の判断基準を定め、BMI、過去3~6カ月の意図しない体重減少、絶食期間、再摂食前の低カリウム・低リン・低マグネシウム血症、アルコール依存症の既往、インスリン、化学療法、制酸薬、利尿剤の使用歴などから評価することを勧めています (図3)<sup>4)</sup>。

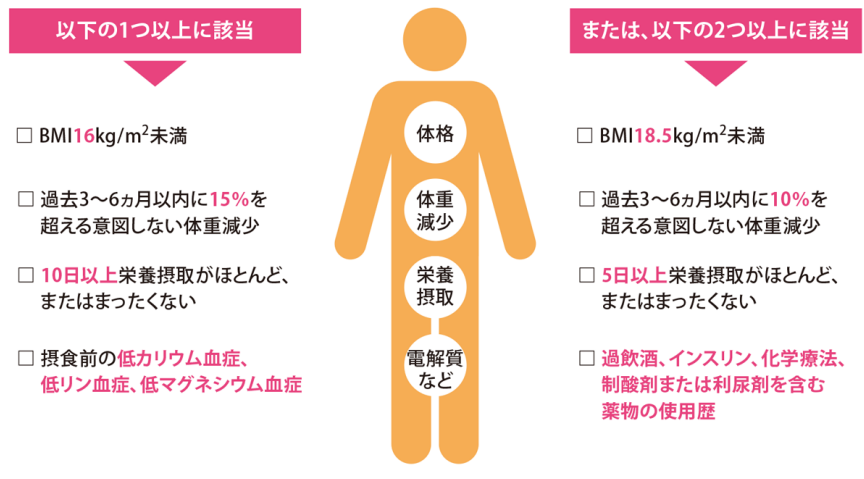
図2 ICU入室患者のリフィーディングシンドロームリスク



2016年12月～2018年12月、聖マリアンナ医科大学病院附属救命救急センターでの観察研究、ICU入室時にリフィーディングシンドロームリスクを評価し、リスクなし、低リスク、高リスク、超高リスク群の4群に分類。

Yoshida M, et al. Clin Nutr. 2021; 40: 1207-1213.

図3 発症リスクの評価 NICEガイドライン2006



NICE, Clinical guideline 32.

Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.

## リスク患者に対するエネルギー投与の考え方

2006年のNICEガイドラインでは、リフィーディングシンドロームのリスク患者に対して初期の栄養量を制限するカロリー管理が重要としており、投与エネルギーは5～10kcal/kg/日で開始し、4～7日かけて少量ずつ栄養ニーズを満たすまで増加することを推奨しています<sup>4)</sup>。また、米国静脈経腸栄養学会（ASPEN）も最初の24時間は10～20kcal/kgで開始し、1～2日ごとに目標エネルギー摂取量の33%ずつ増加させることを推奨しています<sup>5)</sup>。しかし、これらの指針は電解質異常の存在下ではエネルギー摂取量の増加を遅らせるため、基礎エネルギー量を下回るエネルギー摂取となり、栄養不良患者の体重がさらに減少してしまうことになります。実際にリフィーディングシンドロームリスク患者に対しても初期エネルギー量は増やすべきという報告も多く発表されました。

そこで、英国王立精神科医学会発行のガイダンス（MARSIPAN）では、推奨するカロリー摂取量を成人では25～35kcal/kg/日、15～18歳では50kcal/kg/日、11～14歳では最大60kcal/kg/日としています<sup>6)</sup>。さらに、栄養開始時には30～35kcal/kg/日（患者の体重が非常に少なく、臨床的に不安定な場合はそれより少ない量）から開始し、2～3日ごとに200～300kcal/日ずつ増やし、7日目までに体重が増加し始めるようにすることを具体的に勧めています<sup>6)</sup>。しかしながら、それでもBMI<12など基準をみたすハイリスク患者に対しては、5～10kcal/kg/日で開始するという原則は変わっていません。そして、最近ではNICEも本ガイダンスを参照することを推奨しています（図4）。

図4 各国のガイドライン一覧(抜粋)

	ESPEN (2011)	ASPEN (2020)	MARSIPAN (2023)
初期投与量	5~15kcal/kg/日	10~20kcal/kg/日	25~35kcal/kg/日 *危険因子のある患者は5~10kcal/kg/日
増量	<ul style="list-style-type: none"> <li>●3日目までに15kcal/kg/日</li> <li>●4~6日目までに15~20kcal/kg/日</li> <li>●7~10日目までに20~30kcal/kg/日</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●1~2日ごとに目標カロリーの33%ずつ増量</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●2日ごとに5kcal/kg/日</li> <li>●最終目標                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・60kcal/kg/日</li> <li>・500g/週の体重増加</li> </ul> </li> </ul>

- \*危険因子は
- 重大な心電図異常
  - 栄養投与開始時の明らかな電解質異常
  - アクティブな併存疾患、感染症など
  - 重大な合併症、特に心不全を含む循環器疾患
  - BMI<12
  - チアミンやその他のビタミン補充を開始する前
  - 経腸栄養での栄養開始時

ESPEN:Hofer M, et al. Nutrition. 2014; 30: 524-530.

ASPEN:da Silva JSV, et al. Nutr Clin Pract. 2020; 35: 178-195.

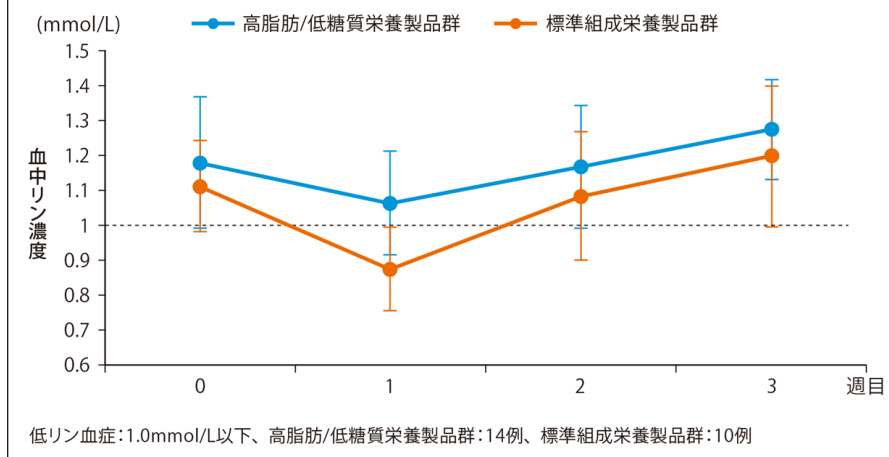
MARSIPAN:Medical Emergencies in Eating Disorders: Guidance on Recognition and Management. 2023.

## 高脂肪/低糖質栄養製品への期待

先述のように、リフィーディングシンドロームは糖質を基盤とした積極的な栄養投与により惹起されると考えられています。神経性食思不振症の入院患者を対象としたわが国の研究では、糖質を多く含む食事(糖質比率58.4%以上)がリフィーディングシンドロームによる低リン血症の発症に関連することが報告されています<sup>7)</sup>。一方、糖質のエネルギー比率を40%未満にして持続的に経管投与することで、リフィーディングシンドロームを回避できる可能性についての報告もあります<sup>8)</sup>。

そこで、若年の神経性食思不振症患者を対象に、高脂肪/低糖質の経腸栄養製品を持続投与することで、リフィーディングシンドロームと関連する低リン血症の発症が抑制されるのかを検証する、多施設共同無作為化二重盲検比較試験が海外で実施されました。その結果、高脂肪/低糖質栄養製品(脂質56%、炭水化物28%)を使用した群は、標準組成栄養製品群(脂質29%、炭水化物54%)と比較して低リン血症の発生率が減少する結果が報告されました。また1週目における低リン血症の発症率は有意に低い結果が報告されました(P<0.001、Shapiro-Wilk検定)(図5)<sup>9)</sup>。この研究では両群ともに1日目で最低でも1260kcal、最大1890kcalという高カロリーを投与していました。

図5 高脂肪/低糖質栄養製品で低リン血症回避の可能性はある



Parker EK, et al. J Eat Disord. 2021; 9: 160.

実際に私の施設で敗血症患者に急性期栄養投与を行った検討によると、高脂肪/低糖質栄養製品を使用した患者(18例)は、他の栄養製品を使用した患者(24例)に比べてリン低下の程度が少ないことが示されました<sup>10)</sup>。

## 低リン血症歴患者の転帰と今後の課題

術後および重症患者は低リン血症の発症リスクが高いため、注意が必要です。集中治療室内で低リン血症を1回以上経験した成人患者の転帰を評価した研究を抽出し、システマティックレビューおよびメタ解析による検討が行われました。その結果、低リン血症歴のある患者は低リン血症のない患者と比較して死亡リスクが高い傾向がありましたが、統計学的な有意差は示されませんでした。一方で、低リン血症歴患者は低リン血症がない患者と比較して、集中治療室の滞在日数や全入院日数が長いことが示されました<sup>11)</sup>。

このような先行研究の結果は、低リン血症は疾患の重症度のマーカーとして用いることができることを示唆しています。しかし、積極的にリフィーディングシンドロームを抑えることが生命予後の改善につながるかどうかについては、今後の臨床データの蓄積を待つ必要がありそうです。

以上のように、ICUへ入室する重症患者に対しては、高脂肪/低糖質栄養製品を活用することで、リフィーディングシンドロームによる低リン血症の発症を抑えることが期待されます。

#### 文献

- 1) Crook MA, et al. Nutrition. 2001; 17: 632-637.
- 2) Boateng AA, et al. Nutrition. 2010; 26: 156-167.
- 3) Yoshida M, et al. Clin Nutr. 2021; 40: 1207-1213.
- 4) 英国国立医療技術評価機構 (NICE) , Clinical guideline 32. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.
- 5) da Silva JSV, et al. Nutr Clin Pract. 2020; 35: 178-195.
- 6) 英国王立精神科医学会 (RCPsych) , College Report CR233. Medical Emergencies in Eating Disorders: Guidance on Recognition and Management. 2023.
- 7) Yamazaki T, et al. Int J Eat Disord. 2021; 54: 88-94.
- 8) Kohn MR, et al. Curr Opin Pediatr. 2011; 23: 390-394.
- 9) Parker EK, et al. J Eat Disord. 2021; 9: 160.
- 10) 山田先生提供データ
- 11) Sin JCK, et al. J Intensive Care Med. 2021; 36: 1025-1035.