

**特集：メンタルヘルスと栄養**

## リフィーディング症候群

中屋 豊, 阪上 浩, 原田 永勝

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学

(平成24年4月2日受付) (平成24年4月13日受理)

## はじめに

リフィーディング症候群 (refeeding syndrome) とは、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の総称をいう。すなわち、高度の低栄養状態にある患者に、いきなり十分量の栄養療法をはじめると発症すると考えられる。最初の医学の文献での記載は、日本軍が東南アジアで捕虜にしていたアメリカの兵士達が解放され、食事を与えられた時に種々の身体症状が生じたことが記載されている<sup>1)</sup>。しかしながら、日本ではもっと昔から、リフィーディング症候群に関する記録が残っている。

豊臣秀吉は、兵糧攻めをよく用いた。天正8年(1581年)、秀吉の鳥取城攻略の記録が信長公記に書かれている。「餓鬼のごとく痩せ衰えたる男女、柵際へより、もだえこがれ、引き出し助け給へと叫び、叫喚の悲しみ、哀れなるありさま、目もあてられず。…」非常に極端な飢餓状態であったことが想像される。柵へ登って外に出ようとする秀吉方から鉄砲を撃たれ、傷ついて倒れる者も多くいた。これらの人を息があるうちに、周りの人達が食べに来たことが報告されている。また、豊鑑にはこの地獄の惨状を「糧尽きて馬牛などを殺し食いしかども、それも程なく尽きぬれば餓死し、人の穴を食合へり…子は親を食し、弟は兄を食し杯しけるその記録が残っている。」と記載されている。

この城内の凄惨さに見るに見かねた城主の吉川経家は、もはやこれまでと自決の条件で開城することにして、城兵の命を助けることにした。秀吉はこれを許し、餓えた

城兵のために道のほとりに大がまを並べて粥を煮た。やがて開城されて餓えのためにふらふらになって出てきた城兵たちは、目の前の粥を見てむさぼり食った。急に食べすぎたためにせっかく生き長らえた者たちも、ほとんど死んでしまったそうである。

秀吉軍は既にその頃から、飢餓の人が急に腹いっぱい食べると死んでしまう可能性があることを知っており、NHKの大河ドラマでも、その後は、「一度にたくさん食べないように」と敵兵に指示している。すなわち、このころから既に秀吉は、リフィーディング症候群を知っていたことになる。

## 症例呈示

25歳女性。身長154cm, 体重32kg, BMI 13.5。17歳時に神経性無食欲症を発症した。最近6ヵ月で10kgの体重減少があり、特に最近3週間は、ほとんど食事を取っていない。入院後も食事に強い拒否を示したため、中心静脈栄養を600kcal/日から開始し、1日に200kcalずつ増量した。栄養補給開始後3日目に突然意識障害が出現し、ショック状態に陥った。心電図や頭部CTに異常はなかったが、血液検査で代謝性アシドーシス、著明な低リン血症(0.3mg/dL)を認めた。

本症例では、栄養不良があるため、栄養状態を早く改善しようとして、糖質が中心の静脈栄養を行った。3日目で1,000kcalの投与を行い、すでに体重あたり30kcal以上となっている。また、リフィーディング症候群の存在を意識しておらず、発症までリンの値も測定していな

かった。などの問題点がある。このような極端な飢餓状態にある患者に対する栄養補給では、常にリフィーディング症候群が起こる可能性のあることを念頭に入れ、治療を行うことが必要である。

#### リフィーディング症候群の発症メカニズム (図1)

飢餓状態や高度に低栄養状態になると、生体は外からのエネルギー基質が不足するため、体蛋白質の異化や脂肪分解により適応する。また摂取不足によりミネラルやビタミンなどの不足も併発する。このような状態で再摂食による急激な糖質、アミノ酸の生体内の流入は、膵臓におけるインスリン分泌を刺激し、摂取された糖質は細胞内に取り込まれ ATP 産生に利用され、またタンパク合成が励起される。この際に大量のリンが消費される。同時に、リン、カリウム、マグネシウムが細胞内に移動する。

既にミネラルやビタミンなどが不足している高度な低栄養状態では、低リン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症となり、それぞれの欠乏症状が出現する。糖質代謝に利用されるビタミン B1 も欠乏状態であることから、再摂食のビタミン B1 消費によってビタミン B1 欠乏症が起こり、心不全や Wernicke 脳症などの欠乏症状が出現する。また、分泌されたインスリンは腎尿細管における Na 再吸収を促進させ、体内への水分の貯溜を引

き起こす。そのためリフィーディング症候群では浮腫の出現を認めることがあり、心不全も増悪させる一因となる。

リフィーディング症候群では、ATP の減少とグリセリン 2,3-リン酸 (2,3-DPG) の低下によって種々の症状が生じると考えられている (表 1)。特に、ATP を多く利用する臓器である脳、心臓、筋肉の障害が著明である。また、2,3-DPG はヘモグロビンの  $\beta$  サブユニット間に結合することによって、ヘモグロビンの酸素との親和性を下げる作用があり、ヘモグロビンの酸素解離度曲線のシグモイド状の反応に貢献している。すなわち、酸素分圧が高い肺胞毛細血管ではヘモグロビンが酸素と結合しやすく、二酸化炭素濃度が多く酸素分圧が低い (糖から嫌気的な反応により 2,3-DPG が作られる) 末梢組織では酸素と解離しやすくなっており、効率よく酸素の受け渡しが行われる。したがって、リンの欠乏は血球内の 2,3-DPG の低下が起こり、末梢組織で酸素の遊離ができず、組織の低酸素を起こす原因となる。その結果、乳酸アシドーシスがみられる。リフィーディング症候群では、ビタミン B1 の欠乏症によっても乳酸アシドーシスが生じる。

リフィーディング症候群では、心不全、不整脈、呼吸不全、意識障害、けいれん発作、四肢麻痺、運動失調、横紋筋融解、尿細管壊死、溶血性貧血、高血糖あるいは低血糖発作、敗血症、肝機能異常、消化管機能異常などの多彩な臨床像を示すが、心停止を含む致死的合併症による死亡例も報告されている。

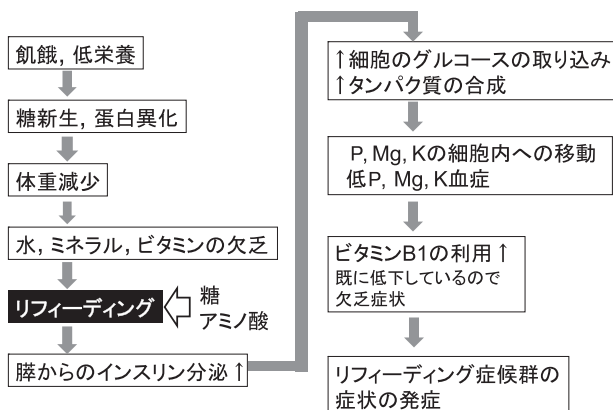


図1 リフィーディング症候群の発症メカニズム

表1 重症のリン欠乏症の症状

リン欠乏により、細胞内 ATP と血球の 2,3-DPG の低下が起こる
* 筋肉、心臓症状
* 脳症状
* 呼吸器症状
* 血液の酸素飽和度の異常
* 代謝異常

リフィーディング症候群の予防および治療

リフィーディング症候群は発症予防が可能である。また、万一起こった場合にも早急な対処により重大な事故を防ぐことができる症候群である。低栄養の患者に対して栄養補給を行うときには、合併症としてリフィーディング症候群の発症の可能性を必ず念頭におくことが重要である<sup>2-5)</sup>。英国 NICE 診療ガイドライン<sup>2)</sup>によるリフィーディング症候群の高リスク患者の選択基準を表2に示す。特に BMI が14kg/m<sup>2</sup>未満または15日間以上の絶食あるいはそれに近い状態がある場合には重度の高リスク患者と考えられる。低栄養状態にある患者としては、神経性無食欲症、担がん患者、低栄養の高齢者、胃バイパス術後、手術後患者、アルコール中毒などがある(表3)。

表2 リフィーディング症候群の高リスク患者

下記の基準が1つ以上 *BMI が16kg/m <sup>2</sup> 未満 *過去3～6ヵ月で15%以上の意図しない体重減少 *10日間以上の絶食 *再摂食前の低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症
下記の基準が2つ以上 *BM が18.5kg/m <sup>2</sup> 未満 *過去3～6ヵ月で10%以上の意図しない体重減少 *5日間以上の絶食 *アルコール依存の既往、または次の薬剤の使用歴がある： インスリン、化学療法 制酸薬、利尿剤

NICE ガイドライン文献<sup>2)</sup>より引用

表3 リフィーディング症候群の高リスク患者

<ul style="list-style-type: none"> <li>・栄養不良 (クワシオルコル, マラスムス)</li> <li>・神経性食欲不振症</li> <li>・担がん患者</li> <li>・低栄養の高齢者</li> <li>・長期間の飢餓</li> <li>・胃バイパス術後</li> <li>・手術後患者</li> <li>・アルコール依存症</li> <li>・ハンガー・ストライキ</li> </ul>
--

再栄養の方法 (図2)

リフィーディング症候群は再栄養開始後から1～2週間までに発症しているため、栄養投与量の増量中は厳格なモニターが必要である。高リスク患者では、初期投与エネルギーを制限し、必要なミネラルやビタミンが投与される。投与エネルギー量としては「現体重×10kcal/kg/日」程度から開始し(重症では5kcal/kg/日から開始)、モニターしながら100～200kcal/日ずつ増量していき、1週間以上をかけて目標量(体重あたり25～30kcal)まで増やす。この際の目標量は、やせている場合には理想体重でなく現体重に基づいて計算する。

経口・経腸栄養より経静脈栄養での発症報告例が多い。静脈栄養では、水分が多くなり、またグルコースを多く利用するために、高血糖それに続くインスリンの分泌がおこり、リン、カリウムなどの細胞内への移動が高まり、本症を発症しやすい。そのため可能な限り腸を使って栄養補給を行うようにする。

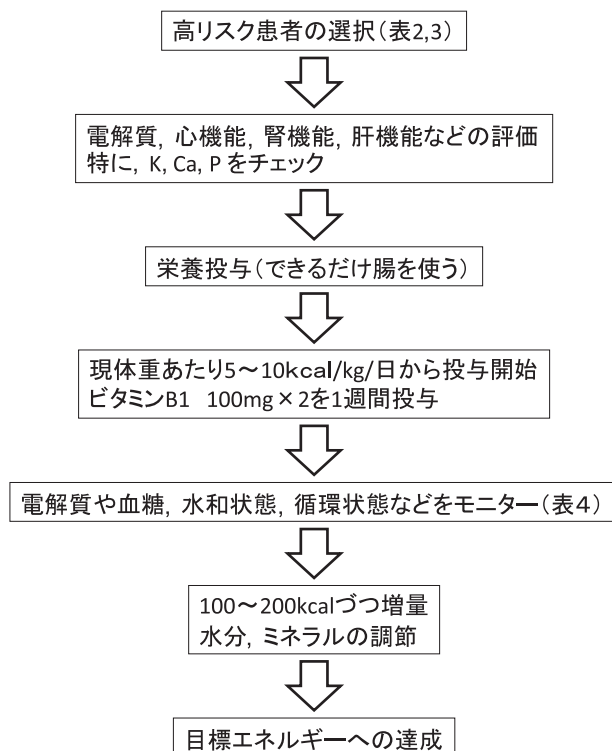


図2 リフィーディング症候群予防のための栄養投与

リフィーディング症候群で最も問題となるのはリンである。このため、リンなどの電解質を連日監視する必要がある。同時に、低カリウム血症、低マグネシウム血症は重篤な不整脈を発生するため、これらも毎日モニターする。低カリウム血症では腸管の蠕動運動も低下するため、経腸栄養投与は慎重に行う。リフィーディング症候群の合併症として心不全が最も多いため、水和状態に注意する。経腸栄養剤では水分の少ない栄養剤 (1.5kcal/ml) の投与も考慮する。その他、心電図のモニター (QT; 不整脈)、脈拍数 (頻脈)、浮腫、呼吸音等をチェックする。

低リン血症がみられた場合にはリンの補給を行う。しかしながら、経静脈的なリンの過剰投与はリン酸カルシウムの全身への沈着を起こす可能性があり、原則的には経口投与を優先する。鉄やカルシウムは吸収効率が悪いが、リンは食品に多く含まれており、金属の中では非常に吸収が良い金属であるため、この点からも、できるだけ経口からの栄養補給を行うようにする。やむを得ず経静脈的投与が選択された場合には、カルシウムとの沈澱を避けるためカルシウムを含んでいない輸液 (生理食塩水など) を用い、必ず連日電解質をモニターする。注射用リン酸2カリウムの1アンブル (20mL) では300mgが補給できる。静脈栄養の場合には、リンの不足を補うために、脂肪乳剤 (リン脂質の形で含まれる) を用いてもよい。また脂肪乳剤はインスリンの分泌を減らすと考えられる。たとえば10%脂肪乳剤200~250mLを投与するが、当初は通常量の半量以下から開始すべきである。

リフィーディング症候群では、リンが注目されているが、電解質の異常だけでなく、微量栄養素を含む多くの栄養素の不足も伴っている。特に、ビタミンB1の不足は重大な合併症をきたすため、全例にビタミンB1を100mgを1日2回、1週間補給するようにする。この量は1日の必要量 (3mg) よりもかなり多い量であるが、ビタミンB1は水溶性で大部分が尿へ排出され、蓄積がなく、過剰症は生じない。他の水溶性ビタミンも減少していることから、総合ビタミン剤の併用も可能であれば行う。また、通常のビタミンB1が入っているとされている点滴 (ビーフリード、エルネオパ、フルカリックなど) は、

維持量しか入っておらず、リフィーディング時にはこの量でも、ビタミンB1欠乏症が生じることがあるので注意が必要である。

リフィーディング症候群の発症が想定される場合には、栄養開始前と栄養開始後の少なくとも1~2週間は表4の項目を毎日モニターする<sup>6)</sup>。早期の体重増加は体液の増加によるものが多いことに注意する。重度の高リスク患者の糖代謝異常に関しては、投与糖質による高血糖のみでなく、栄養療法によって低血糖発作を誘発する可能性があるため、初期のグルコースのみでなく継続的な血糖のモニターが必要となることがある。

万一リフィーディング症候群を発症した場合には、心不全、乳酸アシドーシスなどに適切に対応するだけでなく、ビタミンB1やリンが不足している場合には、早急に補給を行う。

表4 モニター項目

栄養開始前、そして少なくとも3-5日後 (or 増やしている間) までは、 以下の項目に注意する *水和状態と栄養状態 - 早期の体重増加は体液の増加によることが多い *血液検査 - 初期のグルコースとアルブミン - 毎日 Na, K, P, Mg, Ca, BUN, クレアチニン *心不全の有無 - 心電図のモニター (QT, 不整脈) - 脈拍数 (頻脈), 呼吸困難, 浮腫, ECG と心エコー
---

## まとめ

リフィーディング症候群について、海外のガイドラインなどを参照し、予防と治療法について概説した。ただ、本症候群に対する無作為比較対照試験は行われておらず、これらのガイドラインでも、専門家の意見や症例報告などに基づいて作成されたものである。これらのガイドラインはweb上から参照できるので<sup>2,7,8)</sup>、治療の際には一読し、治療に役だてて欲しい。最後に、飢餓状態にある患者の栄養管理は、栄養状態を改善したいと思ひ多く

与えたいくなるが、リフィーディング症候群があることを念頭に入れて栄養補給を行うことが重要である。

## 文 献

- 1) Schnitker, M. A., Mattman, P. E., Bliss, T. L. : A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann. Intern. Med.*, 35 : 69-96, 1951
- 2) <http://www.nice.org.uk/>
- 3) Mehanna, H., Nankivell, P. C., Moledina, J., Travis, J. : Refeeding syndrome-awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol.*, 26 : 1-4, 2009
- 4) Stanga, Z., Brunner, A., Leuenberger, M., Grimble, R. F., *et al* : Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome, illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 62 : 687-694, 2008
- 5) Crook, M. A., Hally, V., Panteli, J. V. : The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*, 17 : 632-637, 2001
- 6) Mehanna, H. M., Moledina, J., Travis, J. : Refeeding syndrome, what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*, 336 : 1495-1498, 2008
- 7) <http://www.guideline.gov/>
- 8) <http://minds.icqhc.or.jp/>

## *Refeeding syndrome*

*Yutaka Nakaya, Hiroshi Sakaue, and Nagakatsu Harada*

*The Department of Nutrition and Metabolism, the University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences*

### **SUMMARY**

#### Abstract

Refeeding syndrome is a potentially fatal medical condition that may affect malnourished patients in response to an inappropriately rapid overfeeding. This commonly occurs following the institution of nutritional support, especially parenteral or enteral nutrition. The most characteristic pathophysiology of refeeding syndrome relates to the rapid consumption of phosphate after glucose intake and subsequent hypophosphatemia. Refeeding syndrome can manifest as either metabolic changes (hypokalaemia, hypophosphataemia, vitamin B1 deficiency, and altered glucose metabolism) or physiological changes (cardiac arrhythmias, unconsciousness, seizures, cardiac or respiratory depression) and potentially death. Preventing refeeding syndrome is the primary goal when initiating nutrition support in severely malnourished patients. Clinicians should be aware of refeeding syndrome when they treat malnourished patients, and most importantly take appropriate steps (careful monitoring) to prevent refeeding syndrome.

Key words : refeeding syndrome, hypophosphatemia, Vitamin B1 deficiency