

神経性食思不振症を背景に Refeeding syndrome や 多臓器不全に伴う著明な電解質・代謝異常を呈し、 集中治療管理を要した2症例の検討

東京大学医学部附属病院救急部集中治療部 小丸陽平, 土井研人

キーワード：神経性食思不振症, refeeding syndrome, 低血糖, 電解質異常, 腎代替療法

連絡先：東京大学医学部附属病院救急科 土井研人

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

E-mail : kdoi-tky@umin.ac.jp

I. はじめに

早期（経腸）栄養の開始は昨今の集中治療のトレンドであるが、神経性食思不振症患者をはじめとした低栄養患者における代謝と、その理想的な栄養管理については不明な部分が多い。我々は集中治療室（ICU）で日々臨床に向き合う中で、年数件の頻度で救急からの神経性食思不振症患者を診療し、体液・代謝の分野を含めた全身管理の難しさを実感している。特に救急搬送症例などにおいて、患者背景が十分に判明しないまま治療を開始しなければならない場面もしばしば経験される。

今回は、自施設ICUで経験した神経性食思不振症の2症例（21歳女性、47歳女性）について検討し考察を加えることで、今後の臨床現場への提言や研究への動機づけとなることを目指し、第32回体液・代謝管理研究会年次学術集会（宇都宮）にて発表させていただいた。

II. 症例提示

症例1：21歳女性

【主訴】全身脱力感と立位保持不能

【現病歴】17歳の頃、家族関係の悪化を機に食事摂取量が極端に減り、他院で摂食障害（anorexia nervosa）の診断となった。入院1ヶ月前より、1日におかゆ3杯程度しか摂取しなくなり、体重が減少していた。入院3日前より、ほぼ何も食べられなくなり、立つこともできなくなってその後改善が見られないため、当院へ救急搬送に至った。

【来院時現症】身長：159 cm, 体重：28 kg, BMI 11.1. 意識レベル JCS I-1, E4V4M6, 体温 34.4 °C, 血圧 77/54 mmHg, HR 83 bpm, Sat 100% (room air). るいそう著明、多毛、ツルゴール低下の所見があり、明らかな筋肉の麻痺はないものの、上下肢の筋力が全般に低下（MMT左右ともに3程度）していた。

【来院時検査所見】WBC 4.700/ μ L, RBC 316万/ μ L, MCV 93.7 fL, MCHC 35.5%, Hb 10.5 g/dL, Hct 29.6%, Plt 16.4万/ μ L, TP 5.1 g/dL, Alb 3.2 g/dL, AST 296 U/L, ALT 285 U/L, T-Bil 1.5 mg/dL, Amy 178 U/L, LDH 335 U/L, γ -GTP 110 U/L, CK 102 U/L, BUN 33.8 mg/dL, Cre 0.42 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 101 mEq/L, 補正Ca 8.4 mg/dL, IP 2.6 mg/dL, Mg 2.0 mg/dL, CRP 0.02 mg/dL, Glu 122 mg/dL, PT% 46.0%, APTT 29.7 sec, Fbg 111 mg/dL

【入院後経過】神経性食思不振症による脱水の診断で救急病棟（一般床）に入院し、緩徐に水分と糖分の投与を行う方針となった。外来でリンゲル液1,000 mLとKCL、硫酸Mg、ビタミンB1製剤を1Aずつ投与し、その後病棟で糖加リンゲルにて30 kcal/hr程度のエネルギー投与を開始した。第1病日は特に全身状態に著変なく経過した。第2病日、本人の食事開始の希望があり、少量の食事を摂取した。その数時間後、看護師がラウンドにて意識障害の状態を確認、ほどなくしてモニター

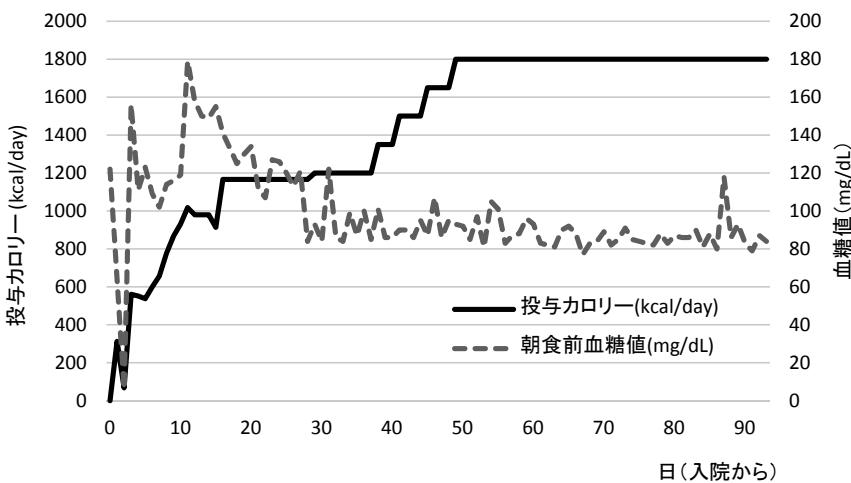


図1 症例1 経過

上心室頻拍(VT)となり、心肺停止状態となった。モニター管理下であったため、すぐに現場で胸骨圧迫を行い、薬剤投与なく自己心拍が再開した。この時に採取した動脈血液ガスでは、Glu 6 mg/dLと著明な低血糖が判明した。

その後挿管管理下でICUに入室した。入室時にはAPACHEスコアは31点で、予測院内死亡率は73%であった。血糖値は頻回にモニターしながら、投与カロリーは図1のように徐々に増量した。また、電解質の動向にも留意し、適宜測定した。栄養投与量を増量するタイミングに一致して、カリウムやリンの値が低下する傾向があり、適宜補充を要した。その後、ICU滞在中に心不全や肺炎の発症とともに敗血症性ショックなどをきたしたが、抗菌薬や昇圧剤の併用で次第に回復した。第28病日にICUを退室。蘇生後の脳症は遷延し、脳幹反射は保たれるものの、経鼻胃管からの経腸栄養を確立して第95病日に療養型病院に転院した。転院時の意識レベルはGlasgow coma scale (GCS) でE4VT(気管切開) M4であった。

症例2：42歳女性

【主訴】呼吸苦

【現病歴】約20年前から神経性食思不振症として精神科でフォローされていた。食事量の減少に起因する体調不良で過去10年間で13回の精神科入院歴があった。半年ほど前から身体を動かすのがつらくベッド上の生活となっていた。入院1週間

ほど前から食事が摂らなくなり、(過去に見つかった下剤の内服の有無は不明であるが) 下痢をするようになった。搬送前日からは飲水もできなくなり、尿量が明らかに減った。入院当日、呼吸数が多くなり努力様であったため、母親の通報により救急搬送となった。

【来院時現症】身長：154.0 cm、体重：28.2 kg、BMI 11.9。意識レベル JCS II-10, E3V4M6、体温 31.2°C、血圧 84/43 mmHg、HR 54 bpm、Sat 100% (10L 酸素マスク)。るいそう著明、多毛、ツルゴール低下の所見あり。

【来院時検査所見】WBC 19,200/μL、RBC 462万/μL、MCV 74.2 fL、MCHC 30.3%、Hb 10.4 g/dL、Hct 34.3%、Plt 63.7万/μL、TP 6.4 g/dL、Alb 3.0 g/dL、AST 57 U/L、ALT 46 U/L、T-Bil 0.4 mg/dL、CK 66 U/L、BUN 76.0 mg/dL、Cre 4.68 mg/dL、Na 113 mEq/L、K 8.7 mEq/L、Cl 81 mEq/L、補正Ca 10.6 mg/dL、IP 13.3 mg/dL、Mg 4.1 mg/dL、CRP 0.44 mg/dL、Glu 173 mg/dL、PT% 100%、APTT 24.3 sec、Fbg 499 mg/dL <血液ガス> pH 6.75、pCO₂ 39.3 mmHg、HCO₃ 5.1 mmol/L、Lactate 10.6 mmol/L

【入院後経過】来院時の意識レベルがJCS III-300と深昏睡であり、無尿とpH 6.75の著明な代謝性アシドーシス、Na 111 mEq/Lの低Na血症を合併していた。救急外来で気管挿管を実施し、意識障害を合併した急性腎障害(AKI)に対して腎代

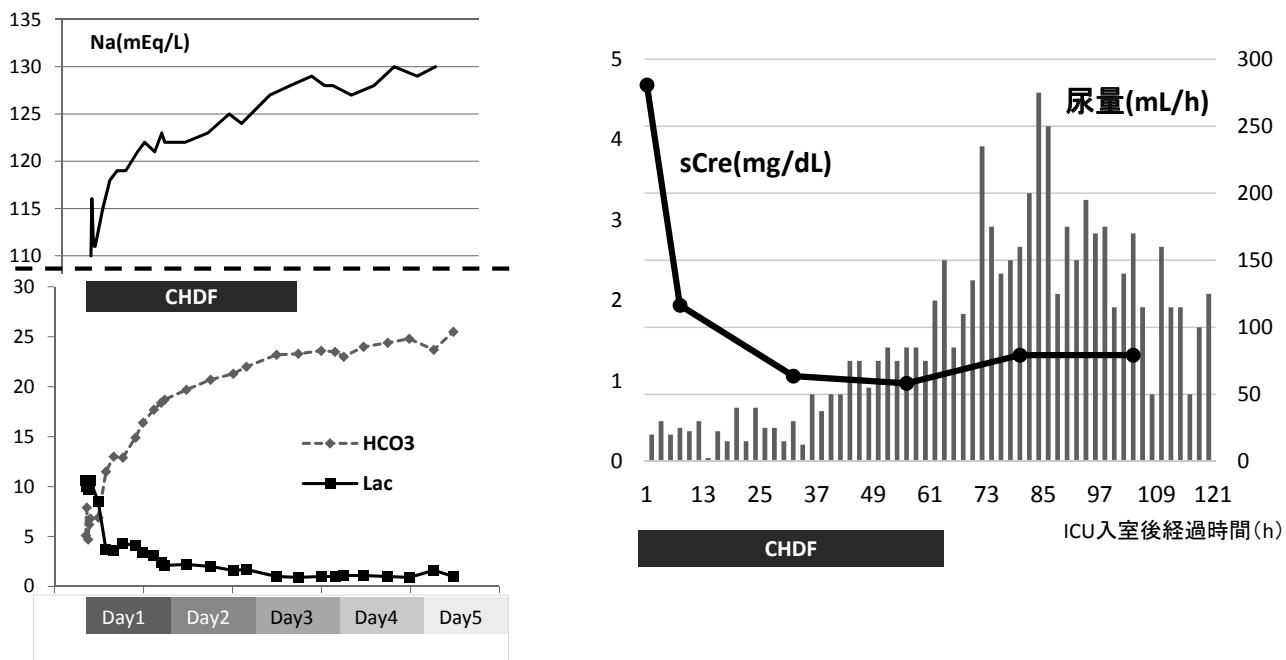


図2 症例2 経過

替療法（持続血液濾過透析：CHDF）を早期に開始した。また、肺炎や尿路感染症などの敗血症の合併も考えられ、抗菌薬治療を併用した。CHDFの継続に伴って慎重に電解質・酸塩基平衡の補正が行われ、また、refeeding syndrome高リスク群としてIn/Outバランス、電解質やビタミンの経過に留意しながらICU管理を行なった（図2）。栄養投与は入院初日から経静脈栄養、第3病日より経管栄養を併用し、15～20 kcal/hr (=360～500 kcal/day前後)から徐々に增量した。早期に敗血症性ショックからの回復があり、尿量の回復もあって第3病日にはCHDFも離脱し、翌日には人工呼吸器からも離脱した。第4病日からは抜管後に経口摂取も可能となつたため、カロリー投与量は1,000 kcal/day前後に増量された。第12病日に精神科に転科、第44病日に独歩で自宅退院した。

III. 考 察

神経性食思不振症は、心身症として身体科・精神科の両者からの医学的介入が必要とされる疾患であり、本邦でも欧米でも近年増加傾向にあると指摘されている。^{1,2)}その死亡率は10年間あたり5～20%に達し、健常群と比較して12倍も多いことが報告されている。³⁾

電解質やビタミン類の慢性的な不足から臓器機能不全や免疫不全状態をきたしやすい上に、入院後の栄養投与再開によってNaや水分が貯留しやすく容易に心不全や敗血症の状態を呈するなど、治療介入の上でも体液・代謝の管理において特有の注意事項があることが分かってきた。

今回提示した2症例の患者に共通して日ごろから過度の食事制限のエピソードがあったもの、救急搬送前に普段よりもさらに栄養摂取が低下した状態を少なくとも数日間経ていた。入院時の体重は標準体重と比較して、それぞれ40.7%，54.0%と2例とも著しく低かった。厚生労働省の中枢性摂食異常症に関する調査研究班による「神経性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン（2007年）」によると、標準体重の55%以下のやせの状態は意識障害や運動障害といった臓器障害の頻度が非常に高くなるため、緊急入院が必要な状態とされている。⁴⁾両症例に共通して経過中に敗血症・肺炎を発症した。

症例1では、refeeding syndromeの発症によって、極度の低血糖が入院中に発生した。標準体重の50%未満の神経性食欲不振症患者の60%に低血糖による意識障害が認められるという報告もあり、⁴⁾低血糖発作の発症には当初からより注意を

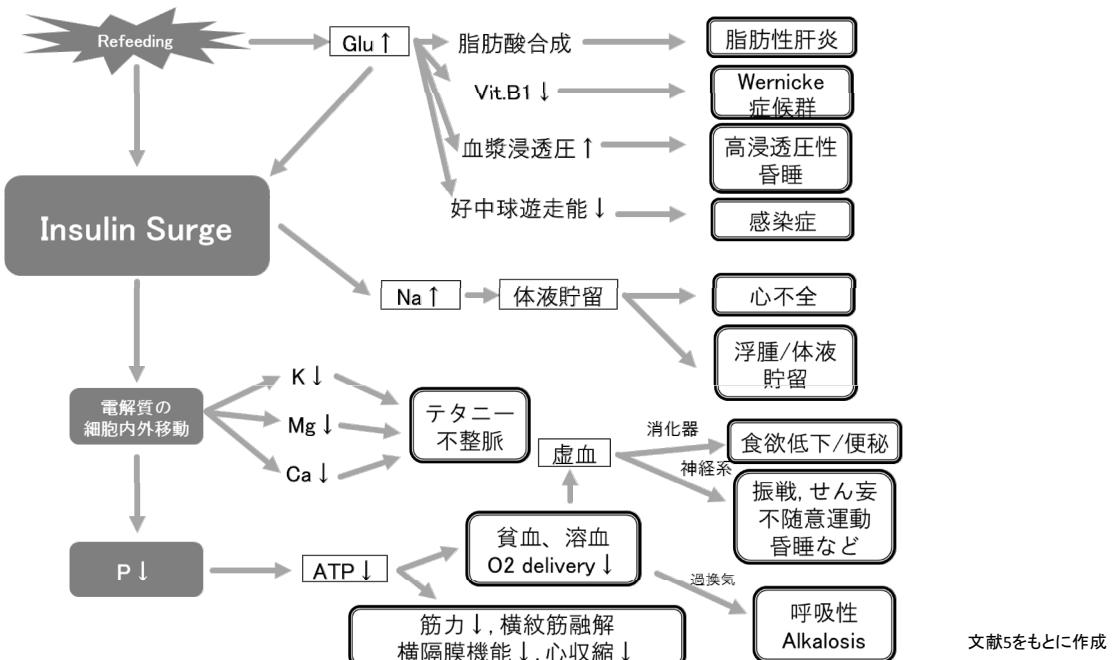


図3 Refeeding syndrome の病態

払うべきであったとの教訓が得られた。また、ICU滞在中の管理に関しては、少量の補液の投与や敗血症の病態の出現で容易に心不全・肺水腫をきたす印象があった。これに関しては、神経性食思不振症患者ではそれ以外の患者と比較して体液過剰の状態が出現しやすい状況であることが推定される。refeeding syndromeにおいては、飢餓状態への急激な栄養投与再開により、インスリンの急激な分泌（insulin surge）が引き起こされる。これが体液貯留や電解質異常をはじめとした一連の「症候群」を発症する端緒となることが想定されている（図3）。⁵⁾

一方症例2では、refeeding syndromeのハイリスク群であることを早期に認識し、血糖や電解質の管理に気を配った。症例報告であり今後の症例の蓄積は必要であるが、AKIに対して第3病日までCHDFを使用したことにより、副効用として極度の低血糖やvolume overloadを回避できた可能性はある。

refeeding syndromeは、1948年にBrozekらが日本の捕虜収容所から解放された者への栄養投与の際に生じた心不全をJAMA誌に報告したのが始まりとされているが、⁶⁾ 現在まで明確な定義がなく経過している。飢餓状態に栄養投与を再開し

た際の単なる低P血症をすべて総称するか、もしくは心不全をはじめとした臓器不全をきたしたものだけを指すのかといった論争がある。私たちの施設（入院ベッド1,163床、ICU40床：ただしSurgical ICU、CCU含む）では、主に一般病床にて心療内科が神経性食思不振症患者の入院診療を日常的に行っているが、ここ数年でICU管理を要する症例は年間2～3件の印象である。フランスの30のICUにおける多施設観察研究では、2年間で神経性食思不振症患者の入室は68例（1施設あたり1.1例/年）であったと報告されている。⁷⁾ この観察研究では、refeeding syndromeを入院中に発症した神経性食思不振症患者の死亡率が71%と、発症しなかった群の3%と比較して非常に高かったことが特筆すべき点である。一般人口の中で神経性食思不振症患者の頻度が増加する中で、今後多臓器不全を伴った患者のICU管理に集中治療医が向き合う頻度も高くなる可能性がある。

定義が定まらないだけにrefeeding syndromeの管理指針についてはコンセンサスが乏しいが、現時点での推奨されている急性期管理について最後にまとめておきたい。既存の文献などを参考に下記の4項目について言及する。

refeeding syndromeのハイリスク群

- ・ 肥満手術後
- ・ 慢性アルコール中毒患者、薬物乱用患者
- ・ 慢性感染症(HIVなど)
- ・ 噫下障害や食道運動不全の患者
- ・ 摂食障害の患者(神経性食思不振症など)
- ・ 妊娠悪阻の患者
- ・ 炎症性腸疾患の患者
- ・ 低出生体重児・未熟児
- ・ 栄養吸収不良の患者(セリック病など)
- ・ 担癌患者
- ・ 高齢者(70歳以上など)
- ・ 飢餓状態の後(ハンガーストライキ後など)
- ・ 慢性的な嘔吐症
- ・ 短腸症候群の患者
- ・ クワシオルコルやマラスマスなどの低栄養状態にある患者

文献8をもとに作成

図 4

- ①発症リスクが高い患者を見出す
- ②電解質、ビタミン、微量元素を補う
- ③注意深く水分とNaの投与量を調整する
- ④少量からはじめ、徐々に投与カロリーを上げる

まず第一に、refeeding syndromeの発症リスクが高い患者群を認識することが重要である(①)。図4にハイリスク群を示すが、消化管の疾患をはじめとした様々な理由で有効な栄養摂取ができていない症例、もしくは感染症や悪性腫瘍を持った患者が挙げられる。⁸⁾ 続いて、リン、カリウム、マグネシウムといった電解質をモニタリングしながら低下する前に積極的に補正し、ビタミンB1も200-300 mg/dayを目安に投与する。その他不足しやすい栄養素として鉄、銅、ビタミンB12、葉酸、セレンなどが挙げられる(②)。refeeding syndromeハイリスクとなる症例では、内因性インスリンの急激な分泌によりNaと水分が体内に貯留しやすい状態となっており、また低リン血症による心収縮の低下やビタミンB1欠乏による心不全の発症も相まって、容易にfluid overloadからの心不全を呈することに注意すべきである(③)。特に、心不全兆候としての頻脈の出現に注意してモニターする。

④の初期投与カロリーについては、どうだろうか。一般には10 kcal/kg/dayからはじめて徐々に4-10日間程度で增量することが今までスタンダードとされてきた。集中治療領域では、重症患者の栄養投与戦略についてEPaNIC studyやEDEN astudyといった大規模研究が知られているが、いずれも低栄養状態の患者やBMI 17未満の患者を除外基準に入れており、参考にならない。^{9, 10)} refeeding syndromeのハイリスク症例に対して栄養投与を早期に行うことで低血糖や図3に示すような多くの合併症を引き起こす懸念はある一方で、underfeedingによる回復や離床の遅れは避けたい思惑もあり、栄養投与量については悩まされることも多い。欧米のガイドラインを参照しても、5-20 kcal/kg/day程度の少量から栄養投与を開始すべきであるとするものから、¹¹⁾ 当初より30-40 kcal/kg/dayを投与すべきとするものまで、¹²⁾ 推奨の幅が広い。¹³⁾ 最近の動向としては、栄養総投与量よりも、炭水化物の割合やアミノ酸の含有量などに注意すべきではないか、という論調もある。いずれにしても最良のケアに関して結論が出ていない領域であり、身体所見や血液データをこまめにフォローしながら、血糖値、電解質、各臓器の機能などの指標に異常がないかどうかを丁寧に検討していく姿勢が必要だろう。

IV. 結 語

ここまで、神経性食思不振症を背景とし, refeeding syndromeを発症した症例を報告し, 考察を加えてきた。今後も引き続きICUにおいて refeeding syndromeやその予備群に遭遇することは想定され、その病態生理を理解しながら多臓器に出現する合併症をひとつひとつ予防、対処することで、患者アウトカムの改善に繋がる可能性を痛感した。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ みんなのメンタルヘルス「摂食障害」 参照日: 2017/6/1 http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_eat.html
- 2) Micali N, Hagberg KW, Petersen I, et al. The incidence of eating disorders in the UK in 2000–2009: findings from the General Practice Research Database. *BMJ Open* 2013;3:e002646.
- 3) Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152(7):1073-4.
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症に関する調査研究班「神経性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン (2007年)」 参照日: 2017/6/1 https://www.edportal.jp/pro/pdf/primary_care_2007.pdf
- 5) Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26(2):156-67.
- 6) Brozek J, Chapman CB, Keys A. Drastic food restriction; effect on cardiovascular dynamics in normotensive and hypertensive conditions. *JAMA*. 1948;137(18):1569-74.
- 7) Vignaud M, et al. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit. Care* 2010;14:R172.
- 8) Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition* 2014; 30:1448-1455.
- 9) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506-17.
- 10) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795-803.
- 11) Marikar D, Reynolds S, Moghraby OS. Junior MARSIPAN (Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(3):140-3.
- 12) American Dietetic Association position statement: nutritional intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(12):2073-2082.
- 13) O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):358-64.