

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K02093

研究課題名（和文）リフィーディングシンドロームにおけるRFS Indexを用いた予防・治療法の開発

研究課題名（英文）Development of prevention and treatment methods using the RFS Index in refeeding syndrome

研究代表者

田中 更沙（Sarasa, Tanaka）

兵庫県立大学・環境人間学部・助教

研究者番号：90733387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：慢性的な低栄養状態にある患者に積極的な栄養補給を開始したときに発症するリフィーディングシンドローム（RFS）は致死的な代謝異常症であるが、RFSの積極的な発症予防・治療法は確立されていない。

本研究ではRFS発症前の生体状況に着目し、血液メタボローム解析により4種類の発症関連候補物質を見出した。発症関連候補物質をすでに確立したRFSモデル動物に投与したところ、RFS発症予防効果が示唆された。また、RFS発症に及ぼす因子を見出すため、糖尿病、加齢、投与方法などとRFS発症の関連についても明らかにした。以上の成果より、今後、RFSの栄養学的な予防法と治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リフィーディングシンドローム（RFS）は慢性的な低栄養状態にある患者において発症する致死的な症候群である。現代の日本においては、超高齢化のため低栄養患者が増加しており、それに伴いRFS患者は増加している。しかしながら、発症メカニズムは不明であり、積極的な治療・予防法はない。

本研究により、RFS発症関連候補物質が見いだされ、再摂食時の投与により一定のRFS予防効果が明らかとなった。また、糖尿病、加齢、栄養投与方法が発症に関与する可能性が示された。今後の更なる研究により、RFS発症メカニズムの解明および予防、治療法の開発の一助となることが期待される。

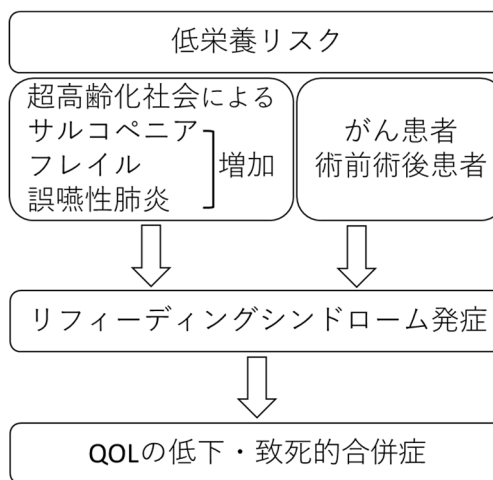
研究成果の概要（英文）：Refeeding syndrome (RFS), which develops when active nutritional supplementation is started in patients in a chronically malnourished state, is a fatal metabolic disorder, but active prevention and treatment methods for RFS have not been established. In this study, we focused on the biological state before the onset of RFS and identified four types of candidate substances related to the onset of RFS through blood metabolome analysis. When the candidate substances related to the onset were administered to an already established RFS model animal, an RFS onset preventive effect was suggested. In addition, in order to find factors that affect the onset of RFS, we clarified the relationship between the onset of RFS and diabetes, aging, administration method, etc. It is expected that these results will lead to the development of nutritional prevention and treatment methods for RFS in the future.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：リフィーディングシンドローム 低リン血症 血液メタボローム

1. 研究開始当初の背景

臨床現場での栄養管理にかかわる大きな問題の1つにリフィーディングシンドローム (RFS) がある。RFS は心不全や不整脈、呼吸不全、心停止などの致死性的合併症が引き起こされるため、**発症予防と有効な治療法が必要である(右図)**。RFS はガンや感染症、消化器疾患や消化管の手術などで長期かつ高度のエネルギー摂取不足にある患者に高カロリー輸液や経腸栄養で再摂食(リフィーディング)させたときに発生する重篤な病態である。超高齢化した日本では、サルコペニア、フレイル、誤嚥性肺炎などのため長期に極度の低栄養状態 (BMI16 未満) にある患者が増加しているため、RFS の発症も急増している。また、成人に



日本におけるRFS発症状況

においてもがん患者の周術期にその約 25% で RFS が発症しているとの報告もある。英国国立医療技術評価機構 (NICE) 診療ガイドラインは、RFS 発症の高リスク患者の選択基準が示されているが、明確な診断基準はない。今のところ RFS に有効な治療法はなく、低栄養状態の患者に栄養を再開する場合、急激に栄養を投与せず、目標の摂取エネルギー量までゆっくりと段階的に投与量を増やすことで発症を予防する以外に有効な方法はない。また、**RFS 発症時に低リン血症が必発**するため、再摂食後少なくとも 7 日間の血中リン濃度をモニタリングし、必要に応じたリン補給が推奨されている。しかし、RFS の臨床論文には十分なエビデンスがあるものが少ない。RFS の分子レベルの詳細な発症メカニズムも解明されていないため、有効な治療法と予防法は明らかでない。このように RFS の発症機構や治療法にかかわる研究は進んでおらず、発症しやすい低栄養状態や栄養療法の再開時の栄養投与方法については不明な点が多いままである。

2. 研究の目的

慢性的な低栄養状態にある患者に積極的な栄養補給を開始した時に発症するリフィーディングシンドローム (Refeeding Syndrome; RFS) は致死的な代謝異常症である。しかし RFS の診断基準や積極的な発症予防・治療法は確立されておらず、現在の臨床現場で実施できるのは対症療法のみである。本研究では申請者が確立した RFS モデル動物を用いて発症前のメタボロームなどの生体状況に着目し発症予測法を確立する。また、様々な疾患モデルに RFS を誘発させ、全身のエネルギー代謝変動の評価および血中代謝産物との関連を解析する。そして発症に関与する疾患・生体内因子を見出し、RFS の発症を予測する指標 (RFS Index) を策定、予防・治療法を開発する。さらにいまだ詳細が明らかでない臨床現場での RFS の現状について調査を行い、ヒトへの応用の第一歩とする。本研究の最終目標は臨床現場において利用可能な RFS Index を確立し、RFS の栄養学的な予防法と治療法を開発することである。RFS の栄養学的な予防法と治療法を開発することで、新たな RFS 治療ガイドライン策定のためのエビデンスを構築することである。

3. 研究の方法

(1) 軽度 RFS モデル動物を用いた RFS 発症関連候補物質の探索

軽度 RFS モデル動物は、7 週齢 SD 系雄性ラットを 24 時間絶食させ、その後グルコース溶液を単回投与することで RFS を誘導した。RFS 発症前の代謝変化を明らかにするため、再摂食前の軽度 RFS モデルラット(絶食)と健常ラット(摂食)から血液サンプルを採取、血液メタボローム解析を行った。多変量解析により、RFS 発症に関連する可能性が高いと考えられる候補物質を抽出した。

(2) RFS 発症関連候補物質の RFS 発症予防効果の検討

軽度 RFS モデル動物に、再摂食前に RFS 発症候補関連物質を事前投与し、その後再摂食させ、経時的に採血し、血中リン濃度をモニタリングし、RFS 発症予防効果を検討した。さらに、血糖値など糖代謝関連物質の代謝動態や、RFS 発症関連候補物質の代謝動態、エネルギー代謝変動についても解析を行った。

(3) RFS 発症関連因子の探索

RFS 発症関連因子として、糖尿病、高齢、異なる栄養投与方法などが考えられたため、軽度 RFS モデル動物とこれらの因子についての関連について、リン代謝関連物質および糖代謝関連物質の代謝動態、絶食、再摂食におけるエネルギー代謝変動を中心に検討し、RFS 発症に及ぼす影響を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 軽度 RFS モデル動物を用いた RFS 発症関連候補物質の探索

軽度 RFS モデルラット(絶食)と健常ラット(摂食)の血液メタボローム解析を行い、多変量解析を行った。その結果、3 つの単独物質と多数の脂質を RFS 発症関連候補物質として見出した。

(2) RFS 発症関連候補物質の RFS 発症予防効果の検討

(1) で見出した RFS 発症関連候補物質のうち、2 物質と脂質について検討した。軽度 RFS モデル動物に、再摂食前に前述の RFS 発症候補関連物質を事前投与し、その後再摂食させたところ、軽度 RFS モデル動物で見られた 24 時間後の低リン血症は見られず、RFS 発症予防効果が示唆された。2 物質については、エネルギー代謝変動に大きく変動は示さなかったことから、そのうちの 1 物質については、投与物質の代謝動態および糖代謝に及ぼす影響も検討しており、詳細な解析により予防効果のメカニズムの解明につながる可能性が高い。脂質については、エネルギー代謝も変動させた。

(3) RFS 発症関連因子の探索

これまでの研究結果から見出された RFS 発症関連因子である糖尿病、高齢、異なる栄養投与方法と軽度 RFS モデル動物の関連を検討した。その結果、異なる栄養方法については、エネルギー代謝、糖代謝を変化させ、発症と強く関連する可能性が示された(論文投稿準備中)。糖尿病については、1 型、2 型、また重症度について検討した結果、RFS 発症と関連する可能性が示唆された。また、インスリン抵抗性、耐糖能異常などの重症度の関連があることも見出した。高齢についても発症との関連を見出したが、臨床現場からの報告とは矛盾した結果を示したことから、高齢だけでなく、その他の因子も含めた検討が必要であることを明らかにした。以上から、

RFS 発症関連因子として、糖尿病、異なる栄養投与方法が関連することを示唆されたため、臨床現場での調査を行うことで、RFS 発症予防のための新たなリスク因子となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Sarasa, Kawamura Hiromi, Imoto Yumeno, Urata Yuri, Hontama Sayuka, Oda Momoko, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko	4. 巻 72
2. 論文標題 Interaction between inorganic phosphate concentration and glucose metabolism in mild refeeding syndrome model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 126 ~ 131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.22-99	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 橋本渚、田中更沙、伊藤綾香、多田恭歌、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 糖尿病が軽度リフィーディングシンドローム発症時の代謝変動に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagisa Hashimoto, Sarasa Tanaka, Haruna Fujikawa, Hikari Miyake, Ema Matsumoto, Motoyoshi Sakaue, Mikiko Ito
2. 発表標題 Investigation of Refeeding syndrome-related substances for development preventive and treatment strategies
3. 学会等名 22nd IUNS-International congress of nutrition in tokyo（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本渚、田中更沙、松本依磨、三宅ひかり、藤川晴奈、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドロームの予防・治療法開発を目指した発症関連物質の探索と効果の検討
3. 学会等名 第26回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中更沙、博多涼、多田恭歌、守本彩乃、橋本渚、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 軽度リフィーディングシンドロームモデル動物における栄養投与法の違いが代謝変動に及ぼす影響
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本渚、田中更沙、三宅ひかり、松本依磨、藤原晴奈、加藤陽二、吉田優、三枝大輔、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドローム発症前に着目した全身代謝物質解析による発症関連物質の探索と予防効果の検討
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中更沙、橋本渚、加藤結子、加藤陽二、吉田優、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドローム発症関連物質の探索と予防効果の検討
3. 学会等名 第22回日本栄養改善学会近畿支部会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本渚、田中更沙、大橋菜々、野崎菜々穂、加藤結子、吉田優、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドロームの新規予防・治療法開発を目指した脂質投与の影響の検討
3. 学会等名 第27回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------