

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17067

研究課題名(和文) 神経性やせ症患者におけるRefeeding syndromeリスクの検討

研究課題名(英文) Risk of Refeeding Syndrome in Patients with Anorexia Nervosa

研究代表者

原田 朋子 (Harada, Tomoko)

大阪公立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：10779432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：神経性やせ症(AN)患者の治療開始時に、時に生命に関わる再栄養症候群という状態が起こり得る。早期の体重回復を得るためには、再栄養症候群のリスクを避けながらできるだけ多くのカロリーで治療を開始する必要がある。本研究では、対象となったAN患者(平均BMI12.8)に約1300kcalで開始しても重篤な再栄養症候群は起こらなかったが、BMIの低い患者や高すぎるカロリーで開始することは再栄養症候群のリスクになる可能性があることが示された。また、再栄養症候群発症リスクと血糖変動の関連は明らかとはならなかったが、低血糖が頻繁に認められ、再栄養時の低血糖にも注意が必要であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

英国のNICEガイドラインは、低栄養状態の人に対して約5-20kcal/kg/日といった極度な低カロリーからの再栄養を推奨しているが、低すぎるカロリーでは餓死のリスクの可能性もある。欧米とは体格差のある日本の神経性やせ症(AN)患者の再栄養に関しては、欧米のガイドラインを直接応用することは難しく、安全な再栄養の開始カロリーは明らかとなっていない現状が続いていた。本研究では、日本でのANの栄養療法において、カロリーを極端に低くしなくても安全に再栄養の開始が可能であったことが示された。この結果は、今後の効果的なAN患者への治療に貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Refeeding syndrome, which can be life-threatening, may occasionally occur at the beginning of treatment with AN patients. To achieve early weight gain, refeeding should be initiated with as many calories as possible avoiding the risk of refeeding syndrome. In this study, starting at approximately 1300 kcal did not cause severe refeeding syndrome in the patients with AN (mean BMI 12.8) who were included in the study. However, it was suggested that patients with a low BMI or starting at too high a calorie may be at risk for refeeding syndrome. In addition, hypoglycemia was frequently observed during refeeding, indicating that attention should be paid to hypoglycemia during refeeding.

研究分野：精神医学

キーワード：摂食障害 神経性やせ症 再栄養症候群 血糖 低リン血症

1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症(Anorexia Nervosa; AN)は、思春期から青年期の女性に好発する精神疾患で、著しい低体重、拒食や自己誘発嘔吐などの食行動異常、体型への過度な価値観などの精神面の偏りや異常という特徴を持つ。死亡率は精神疾患の中で最も高く、約 20 人に 1 人と言われる。このため早期介入が強調されるが、治療における再栄養(飢餓状態の患者に栄養を投与すること)によって身体状態はかえって不安定になることがある。

時に致死的な状態となり得る再栄養症候群(Refeeding syndrome: RS)は、再栄養の初期に最も注意すべき身体的問題である。RS は再栄養により細胞内への水分移動や電解質移動に伴う症候群と定義される。RS では、電解質異常、肝酵素の上昇、著明な浮腫などが起こりうるが、明確な診断基準は示されておらず低リン血症を診断の目安とすることが多い。そして RS の発生には、急激なグルコースの吸収に伴い分泌されるインスリンの影響が大きいことが示唆されていることから、インスリン値の変動が着目される。しかし、インスリンを継時的に計測することは現時点では困難である。

また、これまで AN 治療においては、急激な変化を避け RS を予防するために、栄養負荷は低カロリーから開始することが勧められていた。しかし、再栄養を低カロリーから開始しても RS を起こしたという報告や、慎重すぎる栄養負荷による飢餓状態が悪化したという報告もあり、現在のところ欧米の様々なガイドラインは一致した見解を持っていない。また、欧米と日本人の体型差からそれらのガイドラインを本邦でそのまま適応することの問題も指摘されており、日本人 AN に対しての安全な再栄養の投与カロリーの知見を積み重ねることは喫緊の課題である。また、低い body mass index (BMI) や急激な体重減少などは RS のリスクが高いと言われているが、入院する AN 患者の多くがそれに当てはまる。しかし、実際に重篤な RS が発生することはほとんどないため、臨床上さらに詳細なリスク因子の同定が求められる。

さらに、AN の身体的問題のひとつとして、血糖変動の不安定さが挙げられる。飢餓状態の時は低血糖症状を欠いたまま低血糖が持続していることが多いが、再栄養によって、過剰なインスリン刺激によるさらなる低血糖や、インスリン分泌不全による高血糖などのパラドキシカルな病態が指摘されているものの、その継時的变化の詳細は明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人 AN 女性に対する栄養療法において (1) 再栄養時の血糖変動の詳細を明らかにすること、(2) RS のリスクに関連する要因について、インスリン分泌を反映する指標として血糖変動を含めて検討することである。

3. 研究の方法

対象は大阪公立大学医学部附属病院(旧大阪市立大学医学部附属病院)神経精神科に入院した AN 患者で、基本的に主な栄養を 1 日 3 食の経口摂取による食事から得た患者である。経管栄養による栄養投与のみから再栄養を受けたものは除外した。RS の発生については、先行研究に倣い低リン血症の発生の有無で評価した。実際には低リン血症の予防のために少量のリン製剤を投与しているが、臨床上の必要性からリン製剤の追加投与を行なった場合にも低リン血症の発生とした。

まず、入院後に栄養療法を開始し、24 時間持続血糖モニタリング機器 (Free Style リブレプロ® Abbott 社) を用いて約 2 週間の持続血糖変動の観察を行った。次に、その期間の低リン血症の発生の有無と、年齢(歳)、病型(摂食制限型 (AN-R) または過食・排出型 (AN-BP))、入院時の BMI(kg/m²)、観察期間中の 1 日平均投与カロリー(kcal)、平均投与炭水化物カロリー(kcal)、そして血糖変動の大きさを示す指標である Mean amplitude of glycemic excursions(MAGE)) の関連について解析した。統計は、 χ^2 検定やマン・ホイットニーの U 検定など適切な処理を行った。

4. 研究成果

4-1. 結果

研究対象者は 63 人の AN 患者であった。女性は 62 名(98%)、入院時の平均年齢は 26.0±11.7 歳、平均罹病期間は 6.3±7.4 歳、入院時の平均 BMI は 12.8±1.9 (kg/m²) であった。AN-R は 32 名(51%)、AN-BP は 31 名(49%) であった。栄養負荷は、開始時 1279±308kcal/日 で、2 週間後は 1803±273kcal/日 であった。2 週間の平均投与カロリーは 1521±324kcal/日 であった。

(1) 持続血糖変動の観察

血糖変動には個人差が大きく認められた。リブレプロ®による持続血糖変動の観察では、低血糖や高血糖といった血糖変動異常が認められない人は 24% のみであった。血糖変動異常のパターンとして、(a) 食事摂取により一時的に十分な血糖値は得られるが、それ以外に長時間低血糖が持続、(b) 夜間低血糖が持続、(c) 食事摂取に反応して高血糖になるがその後低血糖となる、という 3 つのパターンが挙げられた(表)。これらは 1 人の患者に重複することもあり、それぞれ、(a)35%、(b)70%、(c)12% の AN 患者に認められた。これらの傾向と、病型、年齢、罹病期間、入院時 BMI との間に統計的有意差は認められなかった。

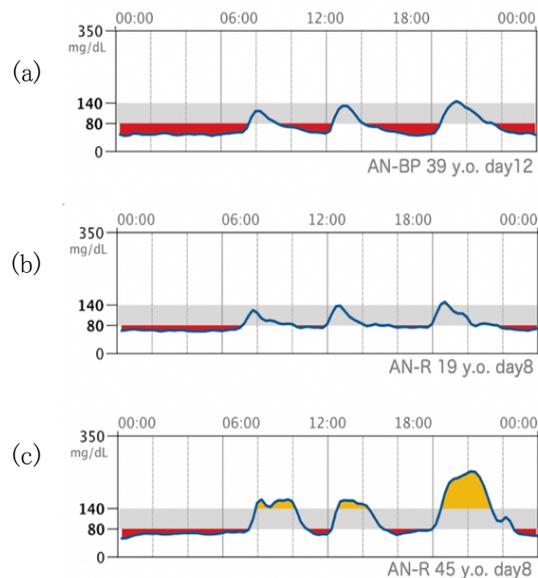


表. AN の血糖変動異常のパターン

(2) RS(低リン血症)発生のリスク因子について

低リン血症は 10 名(16%) で生じたが、重篤な低リン血症は起こらなかった。AN-R、入院時 BMI の低さ、2 週間の投与カロリーおよび炭水化物投与カロリーの高さは低リン血症の発生に関連していた。低リン血症と、年齢、罹病期間には統計的な有意差を認めなかった。今回注目していた MAGE と低リン血症との関連は明らかとはならなかった。

4-2. 結論

対象となった AN 患者では、特に夜間を中心として低血糖が頻繁に認められた。低血糖による自覚症状を訴えたものはいなかった。入院下では、入院前の自宅環境で摂取していたよりも少ないカロリー投与にならないように栄養管理することが推奨されているため、本研究の対象となった患者

に対しての栄養管理もそれを遵守している。それでも低血糖が頻発していたことを考えると、自宅環境下ではさらに低血糖状態が持続している可能性や、自宅環境下では低血糖を避けるために患者が行っていた夜間などのこまめな栄養摂取が出来ていないために低血糖が引き起こされている可能性などが考えられた。いずれにしても重症低血糖のリスクは常にあり、入院管理下でも血糖観察を継続して行う必要があると考えられた。また、その一方で食後高血糖も観察された。インスリン分泌機能の低下がある可能性があるが、血糖変動が大きいことは血管障害や精神的な問題にも関連すると言われており、栄養状態の改善とともに機能異常が改善されるのかどうかについてさらなる研究が求められる。

また再栄養時のカロリーについて、英国の NICE ガイドラインは、低栄養状態の人に対して 5～20kcal/kg/日といった低いカロリーからの開始を推奨している。しかし、そのガイドラインに従えば、本研究対象者では、開始カロリーは 150～620kcal/日になる。本研究では、入院時 BMI の低さ、2週間の投与カロリーおよび炭水化物投与カロリーの高さは低リン血症の発生と有意に関連していた。この結果は低 BMI の患者に高カロリー食や炭水化物カロリーの高い食事により再栄養を開始することは RS 発症のリスクが高いと言われていた過去の知見と一致しており、低 BMI の患者への栄養負荷は慎重である必要がある。しかしながら、RS の主要な指標としての低リン血症は今回の AN では 16%に生じたが、重篤な低リン血症は生じなかった。本研究では、前段に述べたように低血糖が頻繁に認められたこと、実際には開始時 1279 ± 308 kcal/日 (約 40kcal/kg/日)からの開始で重篤な低リン血症は発生しなかったことから、NICE ガイドラインほどの低カロリーから栄養負荷を開始する慎重さは必ずしも必要ない可能性が示唆された。また、AN-R が AN-BP と比較して低リン血症が起こりやすいという結果であった。同じ低体重であっても病型によってリンの枯渇程度が異なる可能性が考えられる。

本研究の限界として、症例数の少なさから一般化には問題があることが挙げられる。また、血糖変動と低リン血症の関連については明らかとはならず、血糖変動の指標として MAGE を採用したことで低リン血症発生との関連を正しく検出できなかったかもしれない。引き続き、詳細な研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoko HARADA, Tsuneo YAMAUCHI, Naoki OHARA, Mihoko HONDA, Akihiro MUI, Takumi MATSUZUKA and Koki INOUE
2. 発表標題 Persistent Glycemic Variability in Patients with Anorexia Nervosa: A Preliminary Study to Prevent Medical Complications Associated with Refeeding
3. 学会等名 International conference of eating disorders (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------