

神経性食欲不振症の入院中における低リン血症 もしくは Refeeding Syndrome

棚橋 徳成^{1,2} 荻部 正巳¹ 木村 裕行³ 大川 昭宏¹
山口 利昌¹ 守口 善也⁴ 後藤 直子¹ 石川 俊男¹

要 旨

神経性食欲不振症 (AN) の栄養回復期治療の際、低リン血症をはじめとする電解質異常と、それに続いて起こる Refeeding Syndrome (RS) の危険がある。2000年9月～2002年9月、国立精神・神経センター国府台病院心療内科に入院中、血清無機リン (IP) ≤ 2.0 mg/dl となった AN の女性7例を対象とし AN の病型、入院経過中の血清無機リン最低値 (IP Nadir)、治療経過、合併症などについて Retrospective に調査した。

結果は、年齢 20～42 歳、Body Mass Index (BMI) 9.8～14.2 kg/m²。入院中の IP Nadir は 7 例中 2 例が 1.0 mg/dl 未満の重度低リン血症、他の 5 例は中等度低リン血症であった。7 例中 5 例が入院 1 週間以内に IP Nadir となった。入院当初の栄養治療は 7 例中 5 例が経静脈栄養を伴い、1 例が経口・経腸栄養、残りの 1 例は経口栄養だった。1 例のみが重篤な急性膵炎と肝障害を合併した RS であった。

入院初期の AN 治療について以下の提案をする。① 低体重 (%理想体重 < 70% もしくは成人の BMI < 15 kg/m²) の場合、入院開始後少なくとも毎日 7 日間は IP を含めて電解質を測定、② 総摂取エネルギー量は少量 (入院 1～2 日は 400～800 kcal 程度) からはじめ、徐々に増量、③ 心電図と酸素飽和度のモニター装着と安静、④ ビタミン B 群の投与、⑤ 積極的に IP をコントロールするためにはリンの補給。

AN の栄養回復期には経静脈栄養だけでなく経口・経腸栄養のみであっても、低リン血症に陥りやすい。低リン血症から RS への進展を防ぐために、AN の状態が不安定な場合には早急かつ慎重な対処をする必要がある。

Key words: 神経性食欲不振症 [anorexia nervosa], Refeeding Syndrome, 低リン血症 [hypophosphatemia]
リン [phosphorus], 電解質 [electrolyte]

- 1 国立精神・神経センター国府台病院心療内科
[Department of Mind-body Medicine, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry]
- 2 九州大学大学院医学研究院心身医学
[Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University]
- 3 福岡徳州会病院内科
[Department of Internal Medicine, Fukuoka Tokushukai Medical Center]
- 4 国立精神・神経センター精神保健研究所心身医学研究部
[Department of Psychosomatic Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry]

《受付：2004年1月21日／受理：2004年4月20日》

Hypophosphatemia or Refeeding Syndrome in the Course of Hospitalization for Anorexia Nervosa

Tokusei Tanahashi^{1,2}, Masami Karibe¹, Hiroyuki Kimura³, Akihiro Ohkawa¹
Toshimasa Yamaguchi¹, Yoshiya Moriguchi⁴, Naoko Goto¹, Toshio Ishikawa¹

Abstract

When refeeding patients with anorexia nervosa (AN), there is a danger of electrolyte abnormalities occurring including hypophosphatemia. In addition, there is also a danger of refeeding syndrome (RS) occurring after the development of electrolyte abnormalities. The subjects consisted of 7 female patients with AN who were admitted from September 2000 to September 2002 at the Department of Mind-body Medicine, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry and whose serum inorganic phosphorus (IP) level was 2.0 mg/dl or less during the hospitalization. We retrospectively investigated the AN subtype of each patient, as well as their IP nadirs during hospitalization, their clinical courses, and any complications.

The patients ranged in age from 20 to 42 years old, and their body mass index (BMI) ranged from 9.8 to 14.2 kg/m². Two patients demonstrated severe hypophosphatemia; and their IP nadirs were less than 1.0 mg/dl. Five other patients developed moderate hypophosphatemia with IP nadirs of 1.0–2.0 mg/dl. Five patients reached an IP nadir within the first week of hospitalization. Concerning the nutrition treatment at the beginning of hospitalization, five patients received parenteral feeding, while one patient had oral and enteral feeding, and one other patient only received oral feeding. Only one patient demonstrated RS with severe complications, acute pancreatitis and liver dysfunction.

We would like to make the following suggestions regarding AN treatment in the early stages of hospitalization.

1) In the case of low weight (% ideal body weight < 70% or adult's BMI < 15 kg/m²), the electrolytes (including phosphorus) during the first week of hospitalization should be checked every day. 2) At the beginning of treatment, the total energy intake should be restricted to about 400–800 kcal in the 1st and 2nd day and thereafter be gradually increased. 3) Electrocardiograms and oxygen saturation levels should be monitored and the patients should be required to undergo strict bed-rest. 4) Supplementing B-complex vitamins. 5) Supplementing phosphate in order to control IP positively.

Even when patients are receiving not only parenteral feeding but also oral feeding or enteral feeding, it is easy for AN patients to develop hypophosphatemia during the refeeding period for the treatment of AN. In order to prevent progressing hypophosphatemia and becoming RS, it is important to carry out immediate and careful management when the state of AN is unstable.

I. はじめに

神経性食欲不振症 (AN) は重篤な場合に突然死を引き起こすこともあり、心理的治療のみでなく身体的治療にも慎重な配慮が必要な疾患である。その突然死の原因の1つとして栄養回復期に出現する Refeeding Syndrome (RS) が知られている。統一された定義はないが、低栄養状態から栄養回復する過程で不整脈、臓器不全、突然死などの重篤な合併症を併発する場合にはRSといえる^{1,2)}。RSに先立って、栄養回復の際に電解質異常が生じ、特に低リン血症が重要な役割を演じる。

今回はANの入院中に低リン血症、もしくはRSと

なった症例について検討した。そしてそれらの知見からANの入院治療法についていくつかの提案をした。

II. 方 法

2000年9月～2002年9月、国立精神・神経センター一府台病院心療内科に入院中、中等度～重度の低リン血症〔血清無機リン(IP) ≤ 2.0 mg/dl〕となったANの女性7例を対象とした。IPの成人の正常域は2.5～4.5 mg/dlであり、IP < 1.0 mg/dlの場合は重度の低リン血症である。ANはDSM-IV³⁾の診断に基づき、神経性食欲不振症・制限型 (ANr) と神経性食欲不振症・むちゃ食い／排出型 (ANbp) の病型分類をし、

表1 神経性食欲不振症・低リン血症7例

症例	病型	年齢	身長 [cm]	入院時体重 [kg]	BMI [kg/m ²]	IP Nadir [mg/dl]	IP Nadirとなった 入院日数	入院当初の 栄養治療	低リン血症に 対する治療	合併症 (*入院前から)
1	ANbp	25	159	27.1	10.8	0.6	10	DIV(リン含まず) 経口食	エネルギー制限 IVH(リン補給)	急性膵炎 重度肝障害
2	ANbp	20	152	23.2	10.0	1.7	3	DIV(リン含有) 経口食	エネルギー制限 IVH(リン補給)	肝障害*
3	ANbp	30	155	32.6	13.6	0.7	29	DIV(リン含まず) 経口食	エネルギー制限 DIV中止	なし
4	ANbp	37	154	32.5	13.7	1.8	3	IVH(リン含まず) 経口食	エネルギー制限 IVH(リン補給)	なし
5	ANr	22	152	32.9	14.2	1.4	3	経鼻経腸栄養 経口食	エネルギー制限 (経鼻経腸栄養中止) DIV(リン補給)	肝障害*
6	ANr	22	145	20.4	9.8	1.4	6	DIV(リン含まず) 経口食	エネルギー制限 DIV(リン補給)	肝障害*
7	ANbp	42	153	27.5	11.7	2.0	2	経口食	エネルギー制限 リンを含む経口濃厚流動食	なし

ANbp = 神経性食欲不振症・むちゃ食い/排出型; ANr = 神経性食欲不振症・制限型; BMI = Body Mass Index;

IP Nadir = 入院経過中の血清無機リン最低値; DIV = 末梢静脈点滴; IVH = 中心静脈栄養

入院経過中の血清無機リン最低値 (IP Nadir), 治療経過, 合併症などについて Retrospective に調査した。

Ⅲ. 結 果

表1にANの女性7例を, 表2に7例の特徴を示した。入院時年齢は20~42歳と成人例のみ。入院時体重: 20.4~32.9 kg, Body Mass Index(BMI) 9.8~14.2 kg/m², 理想体重 (IBW) を BMI 22.0 kg/m² とする体重すなわち [22.0×(身長)²] kg とすれば %IBW: 44.5~64.5% であり, 全例高度のるいそうを認めた。

7例のIP NadirとBMIについて, 相関はみられなかった(図1)。

4例が入院初期3日以内にIP Nadirとなった。入院6日目でIP Nadirとなった1例を加え, 7例中5例が1週間以内にIP Nadirとなった。全7例はIP Nadirからほぼ1週間でIPが正常域に入った。

2例(症例1と症例3)はANbpであり, IP Nadir < 1.0 mg/dl と重度の低リン血症であった。また, IP Nadirとなった入院日数がそれぞれ10日と29日であり, 入院初期を過ぎた時期であった。そして入院中も自己誘発性嘔吐や食事を隠れて廃棄するなど総エネルギー摂取量が不明確かつ不安定であった。

入院当初の治療では, 症例5が経口・経腸栄養のみで, 症例7が経口食のみで低リン血症となった。

低リン血症の治療は全7例において総摂取エネル

表2 神経性食欲不振症・低リン血症例の特徴

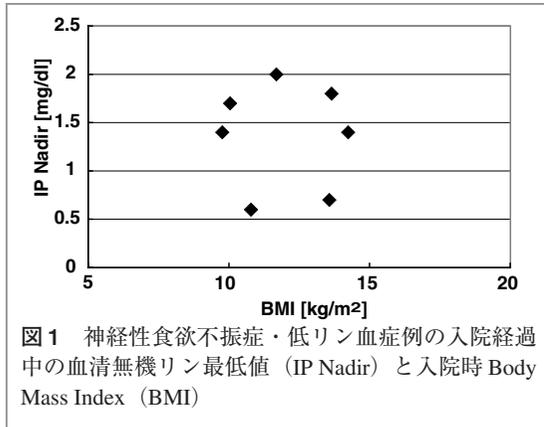
(平均±標準偏差)

● 年齢	28.2 ± 7.8 years
● 入院時身長	152.8 ± 3.9 cm
● 入院時体重	28.0 ± 4.6 kg
● 入院時BMI	11.9 ± 1.7 kg/m ²
● IP Nadir	1.4 ± 0.5 mg/dl
● IP Nadir となった入院日数	8.0 ± 8.9 days
● 病型: ANr/ANbp = 2例/5例	
● 入院当初の栄養治療:	
経静脈栄養を含む/経口・経腸栄養/経口栄養 = 5例/1例/1例	
● 低リン血症に対する治療: 摂取エネルギー制限	全7例
経静脈的リン補給	5例
● 合併症: 入院前から存在した肝障害	3例
急性膵炎, 重度肝障害(Refeeding Syndrome)	1例

BMI = Body Mass Index; IP Nadir = 入院経過中の血清無機リン最低値; ANr = 神経性食欲不振症・制限型; ANbp = 神経性食欲不振症・むちゃ食い/排出型

ギー量を減量し, そのうち5例は経静脈的リン補給も実施した。

3例(症例2, 症例5, 症例6)が入院前から肝障害を合併していた。これらのトランスアミナーゼ, Aspartate Transaminase (AST) と Alanine Transaminase (ALT) は 300~1000 IU/l の範囲の程度であった。そしてIP Nadirとなる付近でトランスアミナーゼがさらに増加

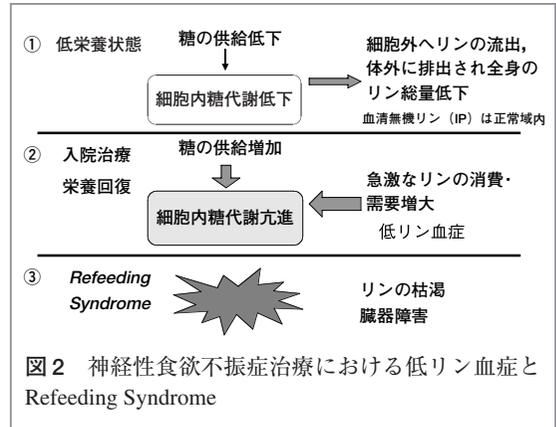


した所見があった。その後IPが正常域になるころより遅れてトランスアミナーゼが低下する傾向が見られた。

症例1は重篤な急性膵炎と重度肝障害を合併したRSと診断された。7例のうち唯一のRS症例であり、木村らが報告⁴⁾しているが、ここで簡略に経過を説明する。入院時IP: 4.7 mg/dl, AST: 521 IU/l。入院時までほとんどエネルギー摂取がなかった。入院後、末梢静脈点滴 (DIV) 開始。食事を廃棄していたと後でわかったことであるが、当初、実際の経口摂取量は自己申告量を下回っていた。少しずつ治療に同意が得られることで実際の経口エネルギー摂取量が増えた。入院8日でIP: 0.9 mg/dlまで低下, AST: 2,546 IU/lに増加。入院10日でIP Nadir: 0.6 mg/dl。絶食と中心静脈栄養 (IVH) にて総エネルギー摂取を制限し、リン酸の補給を行った。軽度の腹痛が続いたため腹部超音波を行うと、膵尾部の炎症が認められた。そしてElastase-I: 1,500 ng/dl, Lipase: 143 IU/lと上昇していることから急性膵炎と診断。安静とエネルギーコントロールそしてリン補正で、低リン血症、急性膵炎、肝障害は回復した。この症例は栄養回復期の低リン血症と重篤な合併症を併発した、RSといえる。

IV. 考 察

血漿中の全リン濃度は約12 mg/dlであり、その2/3は有機物 (リン脂質や有機リン酸エステル) に含まれている。残りの無機リンは PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} または H_2PO_4^- といったリン酸イオンとして存在する。一般に血清リンといった場合は無機リンを指し、検査でも血清無機リンを測定する。全身のあらゆる細胞に存在す



るリンに比して、細胞外液中のリンは全体の0.1%とあまりにも少ない⁵⁾。そのためリンの短時間の細胞内外への移動はIPに非常に敏感に現れる⁶⁾。また、リンはアデノシン三リン酸 (ATP) や2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) のような物質に含まれるなど、さまざまな生命活動に不可欠な物質に含まれている。そのためリンの枯渇は多くの臓器を機能不全に陥らせる¹⁾。

RSの原因については以下のようなメカニズムが一般に知られている^{1,7,8,9,10)} (図2)。① ANなどの低栄養状態では糖の供給が低下する。すると細胞内の糖代謝が低下し、リン (リン酸) の細胞内含有量が減少する。リンは細胞外に流出し、体外に排出されるので全身のリン総量が低下する。通常この状態のIPは正常域内を示す (時間をかけたリンの移動なので、高値を示さない)。② そこへ入院治療が開始されるなどで栄養回復、すなわち糖が供給され始めると、インスリン分泌が増加し細胞内の糖代謝が急激に活発化する。リンの消費・需要が増大し、細胞内のリンでは需要に追いつかず、結果として急激に細胞外液中のリンが消費され、低リン血症となる。③ 低リン血症が進行するとリンが枯渇しさまざまな臓器障害が起こる。

統一された定義はないが、低栄養状態から栄養回復する過程で不整脈、心不全、腎不全、呼吸不全、免疫不全、溶血性貧血、神経障害、突然死などの重篤な合併症を併発する場合にはRSといえる¹⁾。低カリウム血症や低マグネシウム血症もまたRSに合併するが、もっとも著明に現れるのが低リン血症であり、RSの指標となる。

かつてANの栄養回復期治療に伴う低リン血症もしくはRSは経静脈栄養に伴って起こることが強調されていたが、近年の報告^{2,9,11,12)}にあるように、経口栄養、経腸栄養でも低リン血症もしくはRSが起こることが常識となった。実際、今回の7例中2例が、経口栄養、経腸栄養で低リン血症となった。

Ornsteinらは8～22歳の69人の予防的電解質補正をしていないAN患者に、ほぼ同一の経静脈栄養と経口栄養プログラムで治療し、IP Nadirと%IBWは比例関係であることを示した²⁾。今回IP NadirとBMI（成人例のみなので%IBWに置き換えられる）について相関はみられなかったが、これは少数例であることとリン補正を積極的に行った例も含んでいるためと考えられる。結局、低体重であればあるほど重度の低リン血症やRSになる危険性が高くなるといえる。今回、中等度～重度の低リン血症となった成人7例のBMIは15 kg/m²未満であった。これは成人の標準体重を〔22.0×(身長)²〕kgとした場合、%IBW<70%ということにおおむね等しい。Kohnらも%IBW<70%の場合にRSとなる可能性があるとして指摘した¹⁰⁾。もちろん%IBW<70%もしくは成人のBMI<15 kg/m²であれば必ずRSになるというわけではないが、RSの重篤性を考えると十分に注意して治療を行わなければならない。

今回7例中5例が入院6日以内にIP Nadirとなったが、Ornsteinらの報告²⁾でもANの81%が入院1週間以内にIP Nadirとなることを示していた。つまり、入院治療開始後1週間以内に重度の低リン血症や、RSが起こる可能性が高いといえる^{10,13)}。RSの可能性を察知するために入院開始後毎日7日間IP測定をし、心不全、不整脈、低換気の可能性があるため、心電図と酸素飽和度などのモニター装着を必ず行うよう勧める。

しかし今回、症例1と症例3のような入院1週間を過ぎて重度の低リン血症となった注目すべき例もある。自己誘発性嘔吐や食事を廃棄するなど総エネルギー摂取量が不明確かつ不安定であったためであるが、そのような場合、兆候は絶えず観察・察知し、電解質検査は通常よりも頻繁に行うべきであろう。

ANの入院時に急激に栄養摂取が再開されるとリンの需要が増大するため、当初の総摂取エネルギー量を少量に設定する。入院前の摂取量や入院時体重を考慮

すべきだが、この場合も自己申告量と実際の摂取量に差異があることがしばしばある。入院をきっかけにAN患者は早く体重を増やし退院したいと考えることがあり、治療者の予想を超えて食事摂取してしまうことがある。今回入院時摂取エネルギーを800 kcal、経静脈的リン酸投与10 mEqとした症例でも中等度の低リン血症となった例（症例2）があった。そのため、あらかじめ入院時総摂取エネルギー量は少量の400～800 kcal程度、かつ心不全の危険性を考えて水分摂取を1.000 ml程度までにしておいたほうが良いと考える。摂取エネルギーの増量は徐々に慎重に行うべきである。体重の増量を入院初期から急がないで、代謝状態が安定しRSの可能性が減じた時期から、十分に体重増加を図る治療を進めるべきである。

低リン血症になった場合、栄養回復によって急激なリンの消費と需要が起きたのであるから、基本的な治療はエネルギー摂取の減量と安静である。そのため、全7例に摂取エネルギー制限を行った。

低栄養状態で全身のビタミン欠乏にある状態より栄養回復期治療を行った場合はビタミンが供給されるが、それ以上に糖代謝によってビタミン（特にビタミンB1）は消耗し、神経障害（Wernicke脳症や末梢神経障害）などを起こすことがある。それらを防ぐ意味でもビタミンB群の投与が薦められている¹⁴⁾。今回の経験では、特に経腸・経口栄養の場合に施行できなかったが、少なくとも入院初期はビタミンB群の投与をルーチンで行ったほうがよいと考えられる。

また、長期の絶食、極度の低体重といったHigh Riskな例や、すでに重度の低リン血症である場合、積極的にリン補給をしなければならない。日本国内ではリン酸二カリウム液（1筒20 ml、HPO₄²⁻として20 mEq、リンとしては10 mmol含有）があるが、経静脈投与する場合、テタニーや高カリウム血症を避けるために急速投与をしないように注意する。生体内のリンはそのほとんどが組織内にあり、細胞外液にはわずかしかなのでIP値では生体内リンの欠乏量の推定ができない。そのため、明らかに根拠のある投与速度や投与量の規定はない。しかしTerlevichらは、経静脈的に50 mmolのリン酸（ナトリウム81 mmol、カリウム9.5 mmolを含む）を24時間かけて投与する方法が最も効果的だと報告した⁸⁾。今回の経験でリンを投与した例では、リン酸を10～30 mEq/dayの範囲かつ

表3 入院初期の神経性食欲不振症治療についての提案

- I. 低体重 (%IBW < 70%もしくは成人の BMI < 15 kg/m²) の場合、入院開始後少なくとも7日間は毎日 IP, Mg, K などの電解質を測定する。
- II. 入院時総摂取エネルギー量は少量 (入院前の摂取量や体重を考慮すべきだが、特に入院1~2日は400~800 kcal程度) からはじめ、徐々に増量する。
- III. 不整脈、心不全、低換気の可能性があるため、心電図と酸素飽和度のモニター装着を必ず行い、安静を守る。
- IV. ビタミンB群の投与を行う。
- V. 積極的にIPをコントロールするためにはリンの補給を行う。

BMI = Body Mass Index; IBW = 理想体重

2 mEq/hr 以下で投与を行い、十分なエネルギー制限と安静、毎日の IP モニターを行ったうえで、特に副作用なく危険な状態を乗り越えることができた。

栄養回復に伴う低マグネシウム血症は低リン血症ほど大きな影響とはならないが、0.5 mmol/l (1.2 mg/dl) 未満の場合、不整脈や神経障害などの合併症を起こす可能性がある⁹⁾。Mgの測定をすることと、酸化マグネシウムを経口投与する方法がよいだろう。

低カリウム血症はリン酸二カリウム液経静脈投与でリンと同時にカリウムの補正ができる。しかしカリウムの補正的を絞った場合、カリウム剤の経口投与のほうが急激な電解質変化が起こりにくく、危険は少ない。

以上をまとめて入院初期のAN治療についての提案を表3に示した。

V. まとめ

ANの栄養回復期には経静脈栄養だけでなく経口・経腸栄養のみであっても、低リン血症に陥りやすい。低リン血症からRSへの進展を防ぐために、入院当初は毎日のIPを含めた電解質測定、モニター装着、安静、ビタミンB群投与、摂取エネルギー管理を行い、重篤な合併症を引き起こす前にリン補給などの対処を早急かつ慎重にすべきである。

文 献

- 1) Marinella MA: The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutrition Reviews*, 61 (9): 320-323, 2003.
- 2) Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, et al: Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *Journal of Adolescent Health*, 32 (1): 83-88, 2003.
- 3) 高橋三郎, 大野裕, 柴矢俊幸, 訳: DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引き. 東京, 1995, 医学書院, pp.205-207.
- 4) 木村裕行, 龍田直子, 児玉直樹, 他: 重篤な低栄養治療中に refeeding syndrome をきたした神経性食欲不振症の1例. *心療内科*, 5: 357-362, 2001.
- 5) 金井泉, 原著: 臨床検査法提要 第31版. 東京, 1998, 金原出版, pp.597-599.
- 6) 高久史磨, 監修: 臨床検査データブック 2003-2004. 東京, 2003, 医学書院, pp.188-189.
- 7) Whyte E, Jefferson P, Ball DR: Anorexia nervosa and the refeeding syndrome. *Anaesthesia*, 58 (10): 1025-1026, 2003.
- 8) Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW, et al: Refeeding syndrome: effective and safe treatment with Phosphates Polyfusor. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17 (10): 1325-1329, 2003.
- 9) Crook MA, Hally V, Panteli JV, et al: The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*, 17 (7-8): 632-637, 2001.
- 10) Kohn MR, Golden NH, Shenker IR: Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health*, 22 (3): 239-243, 1998.
- 11) Winston AP, Wells FE: Hypophosphatemia following self-treatment for anorexia nervosa. *International journal of eating disorders*, 32 (2): 245-248, 2002.
- 12) Fisher M, Simpser E, Schneider M: Hypophosphatemia secondary to oral refeeding in anorexia nervosa. *International journal of eating disorders*, 28 (2): 181-187, 2000.
- 13) Birmingham CL, Althman AF, Goldner EM: Anorexia nervosa: refeeding and hypophosphatemia. *International journal of eating disorders*, 20 (2): 211-213, 1996.