

神経性食思不振症 (AN) と Refeeding症候群における肝障害 —栄養投与をどうすべきか—

JHN-CQ: Refeeding syndromの続編

筑波大学総合診療グループ

作成者: 孫 瑜

監修: 五十野博基

2017年1月12日



筑波大学
University of Tsukuba

分野: 消化器
テーマ: 治療

Case

46歳女性

【主訴】 意識障害

【現病歴】

- 短大時代に2年間海外留学した後より摂食障害を発症した。数年前の離婚と父の死去により増悪し、精神科に通院するも、体重は30kg台で経過していた。今年の夏に摂取量が著明に低下した。
- 9月某日意識障害で当院に搬送されBS<10mg/dlの低血糖があり入院加療となった。

【既往歴】

16-17歳頃 交通事故(鎖骨骨折、頸椎捻挫)

20代 摂食障害→44歳頃より増悪

【内服】

クエチアピン(200)2T・(100)1T分1眠前、エスタゾラム(2)
2T分1眠前、オランザピン(2.5)1T分1眠前、フルボキサミン
(75)2T分2夕・眠前

【生活歴】

喫煙飲酒:なし、アレルギー:なし、母と二人暮らし

【身体所見】

身長157cm、体重22.4kg、BMI:9

BP105/75mmHg、HR65bpm、SpO2 98%、RR16、

BT 31.9°C

るいそう著明、JCSⅢ-300→ブドウ糖投与後JCS0

【血液検査所見】

WBC	6400/ μ L	AST	591IU/L	T-chol	94mg/dl
リンパ球数	385/ μ L	ALT	414IU/L	血糖	<10mg/dl
Hb	12.1g/dl	LDH	648IU/L	インスリン	<0.5 μ U/ml
Plt	16万/ μ L	ALP	417IU/L	アンモニア	124 μ g/dl
PT	60%	γ GTP	153IU/L	TSH	2.815 μ IU/ml
APTT	22.8秒	LDH	648IU/L	ft4	0.70ng/dl
TP	4.9g/dl	CK	331IU/L	ビタミンB1	101ng/ml
Alb	3.5g/dl	Na	139mEq/L	HBs抗原	(-)
BUN	52.4mg/dl	K	3.1mEq/L	HCV抗体	(-)
Cre	0.40mg/dl	Cl	99mEq/L	抗核抗体	<40倍
T-Bil	0.6mg/dl	Ca	7.8mEq/L	抗ミトコンドリア抗体	(-)
		P	4.3mg/dl		
		Mg	2.2mg/dl		

【腹部エコー所見】

肝内にSOLなし、総胆管・肝内胆管拡張なし、胆嚢壁肥厚・緊満なし、腹水貯留なし

Refeeding syndromeの復習

JHN-CQ: Refeeding syndromも参考にしてください。

作成者: 筑波大学附属病院 総合診療科 上田 篤志

<http://hospi.sakura.ne.jp/wp/wp-content/themes/generalist/img/medical/jhn-cq-tsukuba-150205.pdf>

なお、今回はESPEN、今回はNICEのガイドラインを参照しています。

Refeeding症候群の高リスク群

以下の項目を一つ以上満たす患者

- BMI < 16 (kg/m²)
- 3-6か月以内に15%以上の体重減少
- 10日以上ほとんど栄養を摂取していない
- 栄養前のK、P、Mgが低値

以下の項目を二つ以上満たす患者

- BMI < 18.5 (kg/m²)
- 3-6か月以内に10%以上の体重減少
- 5日以上ほとんど栄養を摂取していない
- アルコールや薬剤乱用

高リスク群の栄養投与方法

ESPEN 2011ガイドライン

日数	投与カロリー	電解質・ビタミン・ミネラル	水分・Na量	モニタリング
1-3 日目	10kcal/kg/day から開始し ゆっくり15kcal/ kg/dayに増量 (炭水化物 50-60%、脂質 30-40%、蛋白 質15-20%)	P:0.5-0.8mmol/kg/day K:1-2.2mmol/kg/day Mg:0.3-0.4mmol/kg/day 栄養投与開始30分前に 200-300mgのビタミンB1を 静注→200-300mg/dayの 静注または内服を継続 ビタミン類:標準1日摂取量 の2倍 微量元素:標準1日摂取量 (鉄剤は1週間以内には始 めない)	水分量:20-30ml/ kg/dayに制限(腎 機能を保ち、水分 バランスが0にな るように) 塩分:1mmol/kg/ dayに制限	K、Mg、Pは 1日目→2回/day、 2,3日目→1回/ day 以下を毎日 体重、身体所見、 生化学、重症例 では心電図

Nutrition. 2014 May;30(5):524-30.

Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol

高リスク群の栄養投与方法

ESPEN 2011ガイドライン

日数	投与カロリー	電解質・ビタミン・ミネラル	水分・Na量	モニタリング
4-6日 目	15-20kcal/kg/ day (炭水化物 50-60%、脂質 30-40%、蛋白 質15-20%)	正常範囲内に保つよう電 解質を補正 ビタミン類: 標準1日摂取量 の2倍 微量元素: 標準1日摂取量 (鉄剤は1週間以内には始 めない)	水分量: 25-30ml/ kg/dayに制限(腎 機能を保ち、水分 バランスが0にな るように)	電解質は1回/day 以下を毎日 体重、身体所見、 生化学
7-10 日	20-30kcal/kg/ day	上記と同じ 7日後より、鉄剤も補充	水分量: 30ml/kg/ day	体重: 週2回 臨床症状: 毎日 生化学: 週1回

Nutrition. 2014 May;30(5):524-30.

Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol⁸

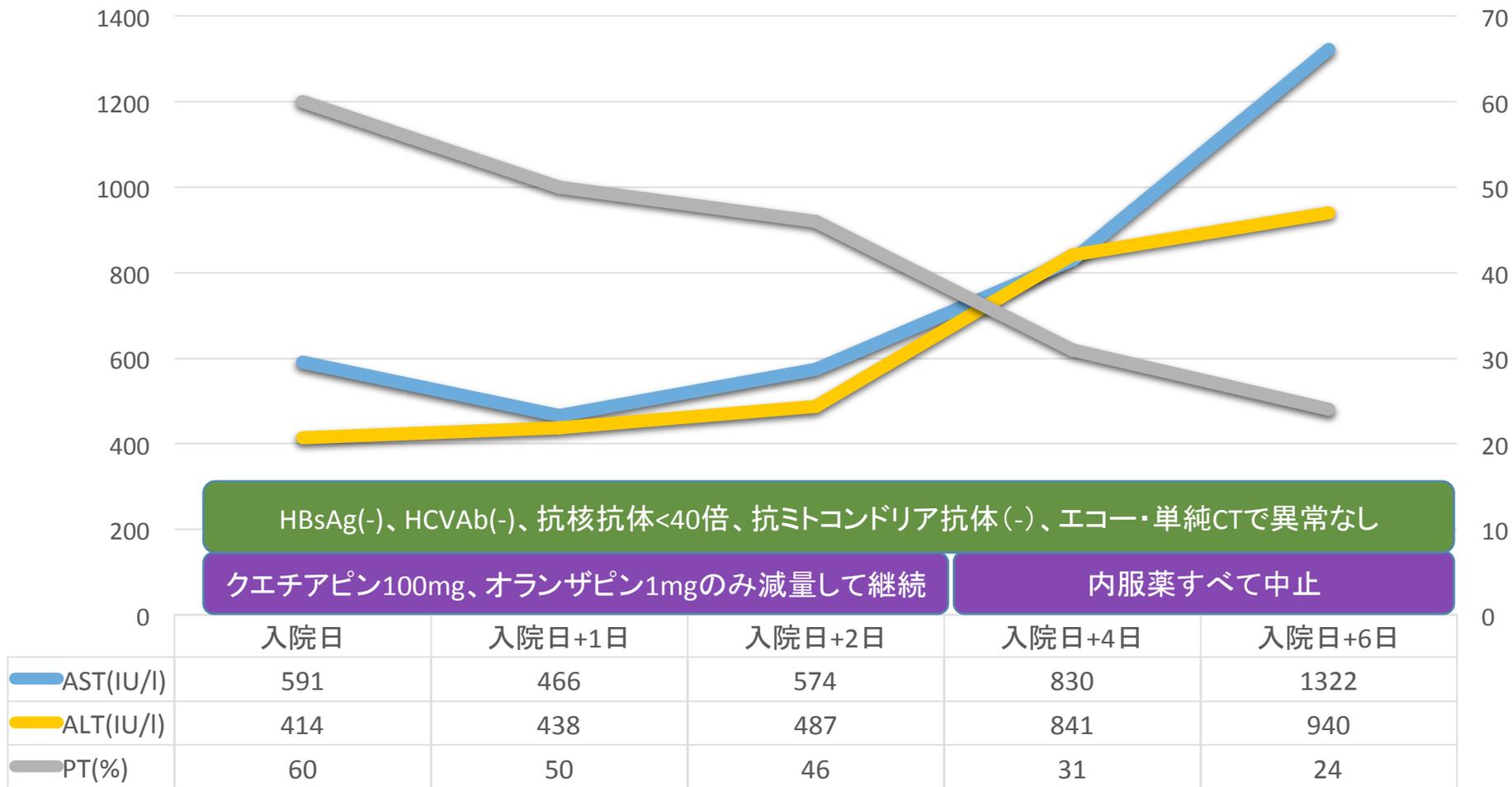
Case

- 本症例はRefeeding症候群の高リスク群 (BMI<16、3-6ヶ月で15%以上の体重減少、治療前のK低値)を満たしたため、ESPENガイドラインに準じて11kcal/kg/day (250kcal/day)程度の栄養投与を開始した(低血糖時のブドウ糖投与もあったため、結果的には合計400-500kcal/dayのカロリー投与となった)。
- また電解質補正 (K、P、Mg)、ビタミン補充も同時に行った。
- しかし、入院後肝障害が増悪し低血糖も頻発していたことから入院6日後に精神科、消化器内科のあるA病院に転院となった。

入院後の経過

AST、
ALT(IU/L)

PT(%)



PN250kcal/day+低血糖時ブドウ糖160-200kcal/day(1回40kcalを4-5回)
合計400-450kcal/day

PN150kcal/day+EN(経鼻胃管)100kcal/day
+低血糖時ブドウ糖160-200kcal/day(1回40kcal/dayを4-5回)
合計400-450kcal/day

Clinical question

- 血液検査や画像検査から肝炎などの一般的な肝障害の原因は否定的であり、薬剤性を疑い内服薬すべて中止後も肝障害増悪をたどる一方であった。
- 今回の入院後の肝障害増悪は何なのか。
このような場合にどのように対処したら良いのか。

神経性食思不振症 (AN) による肝障害

<特徴>

- 12-41%に起こる

M.Hanachi et al./Clinical Nutrition 32(2013)391-395

日本では入院時、または栄養療法開始前の肝障害は
20-29%と報告されている

Intern Med. 2008;47(16):1447-50. Epub 2008

Aug 15

- リスク因子: 若年(30歳以下)、低BMI(12以下)、男性

M.Hanachi et al./Clinical Nutrition 32(2013)391-395

- 低体温、徐脈も併発しやすい

Internal Medicine Vol.27,No.1(January 1998)

- BMI低下に至るまでの期間が短い方が起こりやすい

Intern Med. 2008;47(16):1447-50. Epub 2008 Aug 15

- 最も体重の低いときに最も肝酵素は高くなる傾向がある

International Journal of Eating Disorders 46:4 369-374 2013

ANによる肝障害

<機序>

明確にはわかっていないが飢餓によるオートファジー（自食作用）、肝血流低下による虚血性肝炎、門脈圧低下による肝細胞の低酸素が言われている

肝生検：オートファゴソーム（自食胞）がみられる

<対策>

- 徐々に栄養を投与していくことで改善するという報告が多い
- 栄養投与開始後2-5日でピークを迎え20-40日で正常化することが多い
- 低血糖は重症肝不全のマーカー
(グリコーゲン蓄積が減り糖新生が障害される)

International Journal of Eating Disorders 49:3 216-237 2016

60mg/dl以下の低血糖：Odds比：3.1

40mg/dl以下の低血糖：Odds比：4.5

Refeeding症候群による肝障害

<特徴>

- 栄養投与を開始して数週間後に起こることが多い

Nutritional Rehabilitation: Practical Guidelines for Refeeding the Anorectic Patient

- 栄養開始後も肝酵素は上昇し続けることがあるが、Refeedingによる肝障害とは限らない

International Journal of Eating Disorders 46:4 369-374 2013

- Refeedingによる肝障害のBMIは平均14.6(ANより大きい)、全身状態良好(低体温、徐脈なし)

Refeeding症候群では肝酵素がそれほど上昇しない(平均 AST 105IU/L、ALT62IU/L程度)

Internal Medicine Vol.37, No.1(January 1998)

- Refeeding症候群による肝障害は少ない
入院時に肝障害のなかった群では栄養開始後の肝障害増悪は0%
入院時に肝障害のあった群で栄養開始後の肝障害増悪は4%

M.Hanachi et al./Clinical Nutrition 32(2013)391-395

Refeeding症候群による肝障害

<機序>

アミノ酸代謝の低下による肝臓でのトリアシルグリセロールの合成と分泌のアンバランス、リポプロテイン合成低下による肝臓の脂肪変性

肝生検: 中等度の門脈周辺の炎症細胞の浸潤、肝細胞の風船化、脂肪肝、グリコーゲン沈着の増加がみられる

Nutrition 22(2006)572-575

エコー: 肝腫大、脂肪肝がみられることがある

(ANによる肝障害との鑑別に有用な可能性あり)

Int J Eat Disord 2013;46:369-374

<対策>

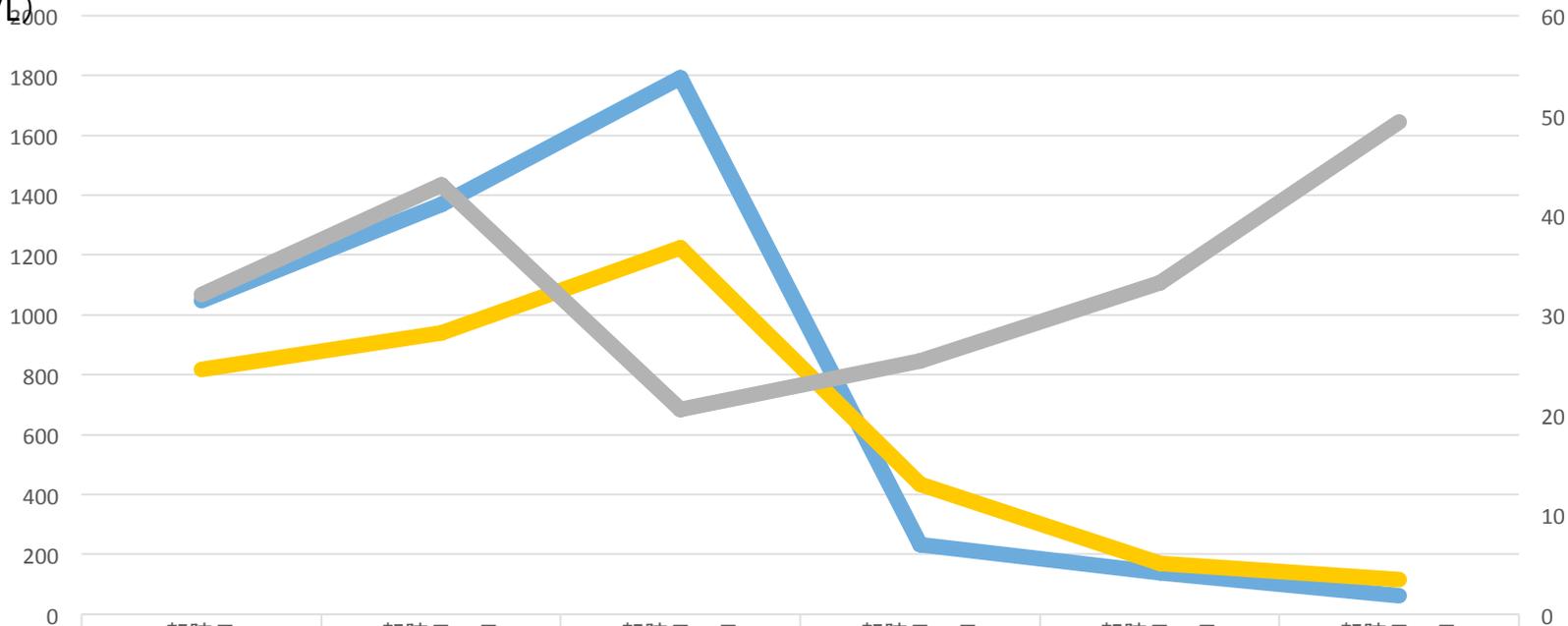
ほとんどは栄養療法をゆっくりにすることで改善する

肝酵素が正常上限の3倍以上になったら投与カロリーを減らす

転院後の経過

AST、
ALT (IU/L)

PT (%)



	転院日	転院日+1日	転院日+3日	転院日+5日	転院日+7日	転院日+9日
AST (IU/L)	1049	1370	1792	233	140	62
ALT (IU/L)	818	939	1225	434	170	116
PT (%)	32	43	20.5	25.4	33.2	49.3

CV挿入 PN630kcal/day	PN440kcal+ EN(経鼻胃管)108kcal/ day 合計548kcal/day	PN600kcal/day+ EN(経鼻胃管)108kcal/ day 合計708kcal/day	PN600kcal+ EN(経鼻胃管)300kcal/ day 合計900kcal/day
-----------------------	--	--	--

アルブミン投与

微量元素投与

本症例を振り返って

- 本症例では薬剤性や肝炎などの一般的な肝障害の原因は否定的であり、ANまたはRefeeding症候群による肝障害が疑われた。
- 転院後、持続投与のカロリー量を増やしたことで低血糖は起こらなくなり、栄養投与とともに改善したためANによる肝障害であったと考える。

本症例を振り返って

- 当初、栄養投与開始後に肝障害が増悪したことからRefeeding症候群による肝障害と考え、栄養増量を控えたが、低血糖が頻発した。
- 低血糖は低栄養に加え、重症肝障害のサインであったと考える。
- ANによる肝障害は栄養投与開始後2-5日にピークを迎えること、Refeeding症候群による肝障害は少なく、栄養投与開始して数週間後に起こることが多いことから、本症例でもANによる肝障害を疑い、ガイドラインにそって持続投与カロリー量を増やしていくべきであった。

Take home message

- ANとRefeeding症候群いずれでも肝障害は起こりうる。
- Refeeding症候群による肝障害は少なく、栄養投与開始後に肝障害が増悪してもRefeeding症候群によるものとは限らない。
- 鑑別は重要だが、栄養療法の結果であっても低血糖を来すほど栄養投与を減らす必要はなく(低血糖はむしろ重症肝障害のサイン)、栄養投与と全身管理で粘っていれば、窮地を脱する。一方で、ANによるものならそのまま栄養療法を続けるべきである。