

Journal Club

Refeeding症候群の患者における 栄養制限の意義

東京ベイ・浦安市川医療センター
内科専修医 集中治療科研修中
新井順也

本日の論文

Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial



*Gordon S Doig, Fiona Simpson, Philippa T Heighes, Rinaldo Bellomo, Douglas Chesher, Ian D Caterson, Michael C Reade, Peter W J Harrigan, for the Refeeding Syndrome Trial Investigators Group**

**Lancet Respir Med 2015;
3: 943-52**

まず始めに、 Refeeding症候群とは？

Refeeding症候群

- ・低栄養状態の患者に栄養投与を行った際にホルモン(インスリンやグルカゴン)、代謝に変化をきたす。そのために体液、電解質のシフトが生じ、重篤な合併症を引き起こす。
- ・特徴は低リン血症であるが、体液量、Na、糖、蛋白、チアミン(ビタミンB1)、K、Mgにも変化がおこる。

Refeeding症候群: リスク

- 神経性食思不振症
- 慢性アルコール中毒
- 担癌患者
- 術後
- 高齢
- コントロール不良な糖尿病
- 慢性的な低栄養状態
- 制酸薬、利尿薬の長期使用

Refeeding症候群:リスク

以下の項目を1つ以上満たす場合

- BMI < 16
- 過去3-6ヶ月以内の意図しない15%以上の体重減少
- 10日間以上ほとんど栄養摂取をしていない
- 栄養開始前のK、P、Mgが低値

あるいは以下の項目を2つ以上みたす場合

- BMI < 18.5
- 過去3-6ヶ月以内の意図しない10%以上の体重減少
- 5日間以上ほとんど栄養摂取をしていない
- 大量飲酒歴、インスリン、化学療法、制酸薬、利尿薬の使用歴

Refeeding症候群の予防

リスク患者で血清K、Ca、P、Mg濃度のチェック



栄養投与前に200-300mgのビタミンB1を経静脈投与
ビタミン、微量元素を毎日補充



10kcal/kg日で栄養投与を開始、4-7日かけ漸増



K(2-4mmol/kg/日)、P(0.3-0.6mmol/kg/日)
Ca、Mg(0.2mmol/kg/日)の投与と適正濃度の維持



最初の2週間はK、P、Ca、Mgのモニタリングと適正化を行う

Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial



*Gordon S Doig, Fiona Simpson, Philippa T Heighes, Rinaldo Bellomo, Douglas Chesher, Ian D Caterson, Michael C Reade, Peter W J Harrigan, for the Refeeding Syndrome Trial Investigators Group**

Refeeding症候群の患者における 栄養制限群と非制限群の比較

**Lancet Respir Med 2015;
3: 943-52**

背景

- ・ 栄養状態が不良な患者に、急速に栄養再開することで予期せぬ死亡が増加すると文献的に最初に報告されたのは1940年代半ばのことである

Lancet 1945; 246:282-283

- ・ Refeeding症候群の特徴は低P血症であるが、低K血症、体液量過剰、チアミン欠乏などがしばしば並存する

BMJ 2008; 336:1495-1498

Eur J Clin Nutr 2008; 62:687-694

背景

- ・ Refeeding症候群を発症すると、呼吸不全、心不全、せん妄、横紋筋融解症、溶血性貧血、痙攣、昏睡、感染症、死亡といった合併症をまねきうる

Eur J Clin Nutr 2008; 62:687-694

BMJ 2004; 328:908-909

- ・ 健常人の血清P濃度も糖の経口・経静脈摂取により低下するため、Refeeding症候群を発症している患者に栄養制限すべきかどうかはcontroversialである

N Engl J Med 1954; 250:547-554

目的

- ・ 実際にオーストラリア・ニュージーランドの33のICUでアンケート調査を行ったところ、52%のICU医はrefeeding症候群の患者に対して栄養制限を行う、48%は栄養制限を行わない、と答えた

Am J Respir Crit Care Med 2009; **179**: A6099.

- ・ 「Refeeding症候群の患者に対して栄養制限を行うべきか？」

この疑問解決のため本研究が実施された

論文のPICO

P	栄養開始後72時間以内にRefeeding症候群をきたした患者 (P 0.65mmol/l以下)
I	栄養制限 (20kcal/hを最低2日継続後に漸増)
C	通常栄養
O	ICU退室後60日間の生存日数

方法：Design

- ・ 他施設共同グループ並列ランダム化試験
- ・ 一重盲検
- ・ オーストラリア、ニュージーランドの3次医療機関あるいは市中病院 13施設
- ・ 研究倫理委員会による承認あり
- ・ Modified ITT解析

方法：Patient

Inclusion

- ・ 過去72時間以内ICU入室中に栄養投与を開始された
- ・ 過去12時間以内に $P < 0.65 \text{ mmol/L}$ となり、過去のデータと比較して 0.16 mmol/L 以上低下している
- ・ 24時間以上にわたって少なくとも 500 kcal 以上栄養投与されている
- ・ 投与エネルギー量が 30 kcal/h 以上
- ・ ICU医が現在の栄養量の継続、あるいは増量を考えている
- ・ 18歳以上
- ・ 電解質投与が可能な中心静脈ラインがある

方法：Patient

Exclusion

- ICUに入室する6時間前までに経管・経静脈栄養されている
- 2時間以上前にリンが経静脈投与されている
- 本日あるいは明日までにICUから退室が予想される患者
- 同入院中に副甲状腺摘出術を受けている
- 高リン血症治療中
- DKA治療中、最近のHHS治療歴
- 透析などの腎代替療法施行中、あるいは施行予定
- 緩和ケア移行が予想される、あるいは生存退院が見込めない
- 瀕死あるいは24時間以上の生存が見込めない
- 脳死状態、あるいは脳死状態になることが予想される
- 過去に本研究に参加している

方法：

Randomisation and masking

- ・ ランダムに1：1で介入群と対照群に割り当てた
- ・ 血清P濃度($> 0.32\text{mmol/L}$ VS $\leq 0.32\text{mmol/L}$)とBMI($> 18\text{kg/m}^2$ VS $\leq 18\text{kg/m}^2$)でコンピューターによりランダムにブロック割り付けされた
- ・ 割り付けの隠蔽化は中央ランダム化ウェブセンターにより保たれた
- ・ 割り付け順序はSAS ver.2により作成した

方法：Intervention

- ・ 少なくとも2日間(Day1-2)は20kcal/hに栄養制限
- ・ Day3に $P \geq 0.71 \text{ mmol/L}$ であれば下記の通り栄養量を漸増する。 $P < 0.71 \text{ mmol/L}$ であれば20kcal/hを継続

Day3 40kcal/h

Day4 60kcal/h

Day5 最終予定投与量の80%

Day6 最終予定投与量(100%)

栄養量漸増中に $P < 0.71 \text{ mmol/L}$ となれば20kcal/hへ戻す

方法：Comparison

- ・ 研究に組み込まれる前に、アテンディングによって投与経路、増量の程度等が設計されている

方法：その他の治療

- ・リン、ビタミンの補充に関しては、介入群、対照群ともに同様のプロトコールを用いた

- ＊ Pに関しては血清P濃度・患者体重から投与量を決定
P投与後の採血は12・24時間後が推奨された

J Am Coll Surg 2004; **198**: 198–204.

方法

Primary Outcome

- ・ フォローアップ60日時点でのICU退室生存日数
- * 呼吸器フリー日数、ICU滞在日数、生存期間、死亡率の複合エンドポイントである

Secondary Outcome

- 主要な感染合併症（死亡率15%以上）
- 全身抗菌薬投与
- インスリン投与
- 血糖測定
- Pの補正量
- K、Pの最低値
- 臓器不全
- 多臓器不全の日数
- 他にICUで行われた治療内容

Crit Care Med 2005; **33**: 1538–48.

Crit Care Med 2004; **32**: 1510–26.

方法

Statistical analysis

- ・過去のデータより、refeedingに関連した低P血症患者において、500kcal/日以下の栄養制限を行うことで30%の患者で生存日数の増加を認めたとする報告がある

JAMA 2013; **309**: 2130–38.

- ・これらのデータよりICU退室後生存日数で6.4日の有意差を出すのに、90%の検出力で必要なサンプル数は336と計算された
- ・modified ITT解析を行った
- ・ p 値 <0.05 を有意とした

結果

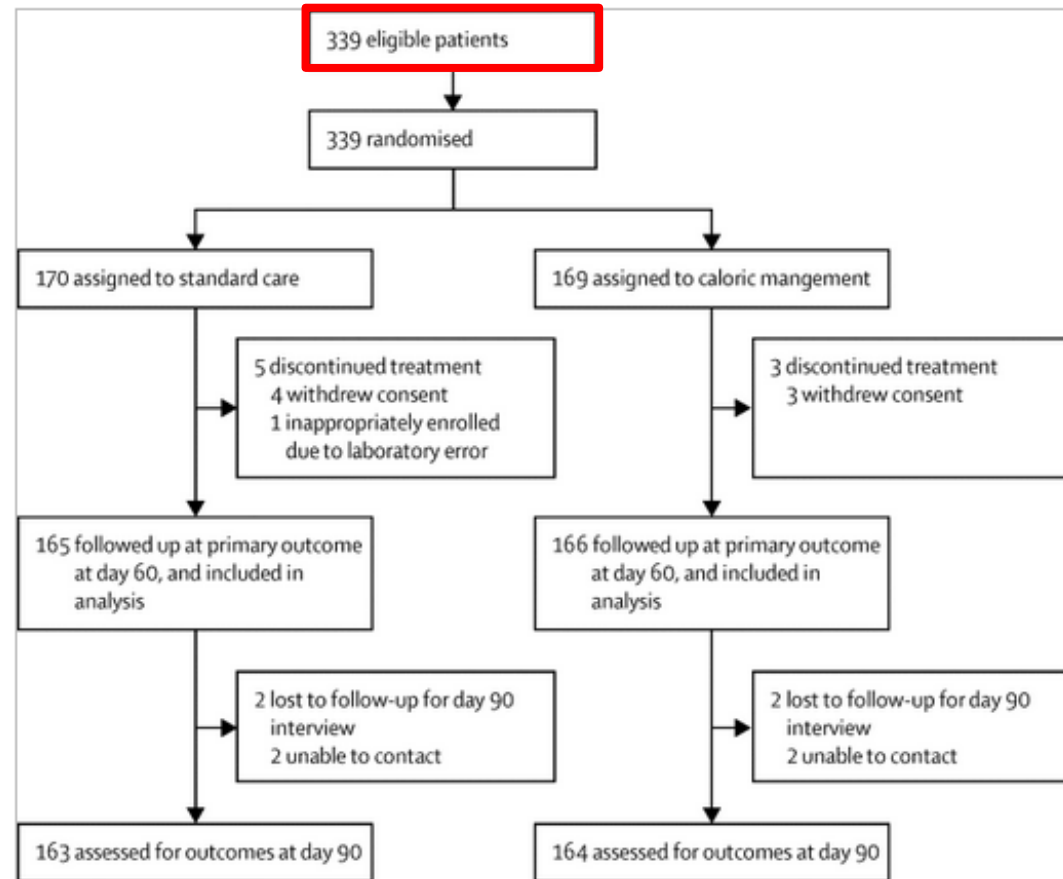
サンプル数は十分か

- ・ 目標の症例数336は達成できている

- ・ 期間

2010/12/03～

2014/08/13



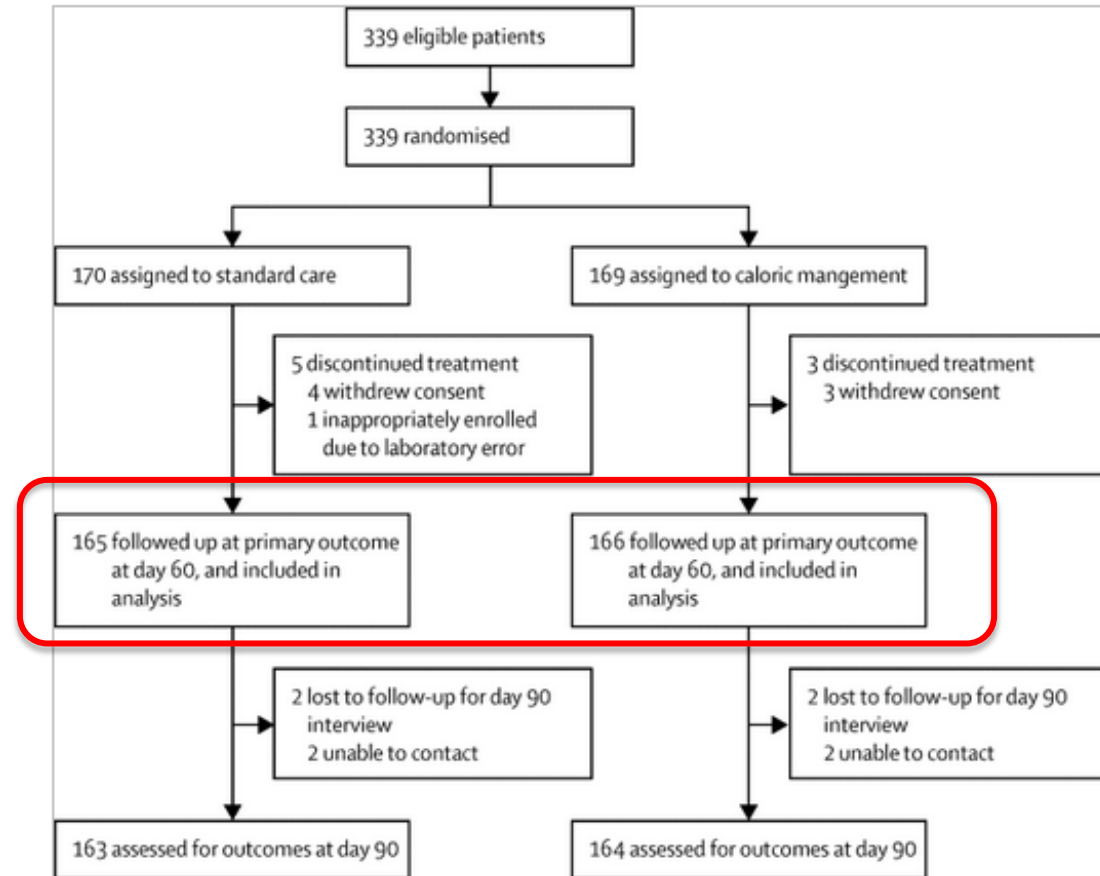
追跡率、脱落率はどうか ITT解析されているか

- ・ 同意が得られなかった患者、検査エラーの患者は対象から外されている

→ 純粋なITT解析ではない
= **modified ITT**解析

- ・ 追跡率

介入群： $163/165 = 98.8\%$
対象群： $164/166 = 98.8\%$



純粋なITT解析ではないので**結果の過大評価に注意が必要**
追跡率・脱落率は問題ない範囲と考える

Baseline characteristics

	Standard care (n=165 patients)	Caloric management (n=166 patients)
Age (years)	61 (16)	59 (16)
Sex		
Female	61 (37%)	73 (44%)
Male	104 (63%)	93 (56%)
APACHE II score ²²	18 (6)	18 (6)
Mechanically ventilated	150 (91%)	152 (92%)
BMI (kg/m ²)		
Mean	28 (6.7)	28 (7.3)
<18 kg/m ²	5 (3%)	6 (4%)
SGA		
Muscle wasting	1.3 (0.7)	1.4 (0.8)
Fat loss	1.4 (0.7)	1.5 (0.8)
Chronic health states		
Immunocompromised	11 (7%)	13 (8%)
Respiratory disease¶	10 (6%)	9 (5%)
Cardiovascular disease¶	5 (3%)	3 (2%)
Hepatic cirrhosis¶	3 (2%)	6 (4%)
Chronic dialysis¶	0	0
Insulin dependent diabetes	14 (8%)	7 (4%)

- APACHE II score
は両群とも18点
(90%以上MV管
理)
- 平均BMIが28と高
めかつ、BMI<18は
3–4%程度

Baseline characteristics

Risk factors for refeeding-related hypophosphataemia

Calories per h (EN, PN, and glucose) at time of enrolment (kcal/h)	69 (20)	68 (19)
Total caloric intake (EN, PN, and glucose) 24 h before enrolment (kcal)	1188 (533)	1180 (526)
Days since feeding started in ICU	1.4 (0.7)	1.3 (0.7)
Days in ICU before enrolment	2.4 (1.2)	2.3 (1.2)
Days in hospital before enrolment	4.0 (4.3)	4.0 (4.8)
Serum phosphate at study entry (mmol/L)	0.5 (0.1)	0.5 (0.1)
Serum potassium at study entry (mmol/L)	3.9 (0.5)	3.9 (0.5)
Lowest blood glucose in previous 24 h (mmol/L)	7.4 (1.7)	6.9 (1.5)
Highest blood glucose in previous 24 h (mmol/L)	10.7 (32.8)	10.6 (32.7)
Lowest serum albumin in previous 24 h (g/L)	25.4 (65.8)	25.0 (65.7)
Maximum insulin infusion rate (units per h)	5.6 (4.3)*	5.0 (3.8)†
Semipermanent (surgically placed) feeding tube	11 (7%)	19 (12%)
History of high alcohol intake‡	22 (13%)	18 (11%)
Distal loop diuretic (administered in previous 24 h)	57 (35%)	41 (25%)
Long term or high dose corticosteroids	8 (5%)	9 (5%)
Respiratory alkalosis§	35 (21%)	33 (20%)
Creatinine (μmol/L)	84 (47)	84 (43)

- 割り付け時点での投与カロリー
- ICU入室後栄養開始までの時間
- 割り付け前の入院期間
- 割り付け時のP、K濃度
- アルコールの摂取量が多い患者の割合

などは両群間で差なし

Baseline characteristics

	Standard care (n=165 patients)	Caloric management (n=166 patients)
(Continued from previous page)		
Source of admission to ICU		
Operating room	60 (36%)	57 (34%)
Emergency department	38 (23%)	50 (30%)
Hospital ward	31 (19%)	25 (15%)
Other hospital	30 (18%)	30 (18%)
Transfer from ICU	4 (2%)	4 (2%)
ICU readmission	2 (1%)	0
Admission type		
Medical	105 (64%)	108 (65%)
Emergency surgery	42 (26%)	36 (22%)
Elective surgery	18 (11%)	22 (13%)
APACHE III admission diagnosis ²³		
Respiratory	40 (24%)	51 (31%)
Gastrointestinal	24 (15%)	28 (17%)
Cardiovascular or vascular	29 (18%)	25 (15%)
Sepsis	7 (4%)	10 (6%)
Neurological	30 (18%)	20 (12%)
Trauma	23 (14%)	27 (16%)
Metabolic	6 (4%)	2 (1%)
Haematological	0	0
Orthopaedic surgery	0	0
Renal	1 (0.6%)	0
Other	5 (3%)	3 (2%)

- 術後患者3割
- 救急からが3割程度
- 予定手術患者は1割のみ

実際の投与カロリー

- Day1-5において栄養制限群における投与栄養量が有意に少なかった

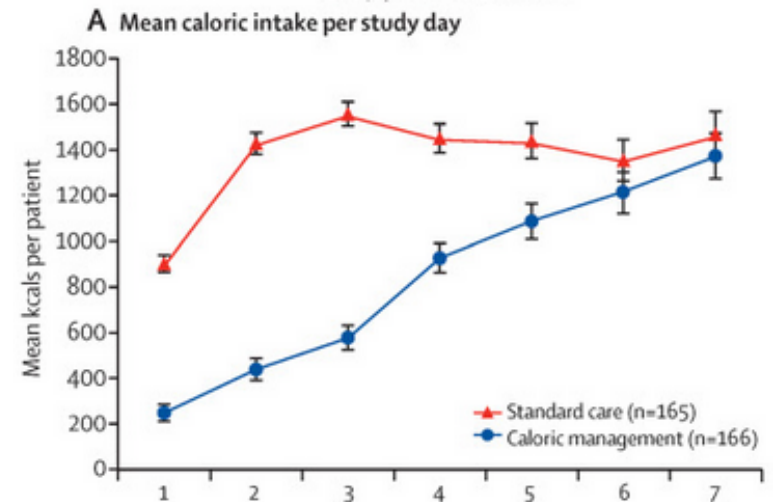
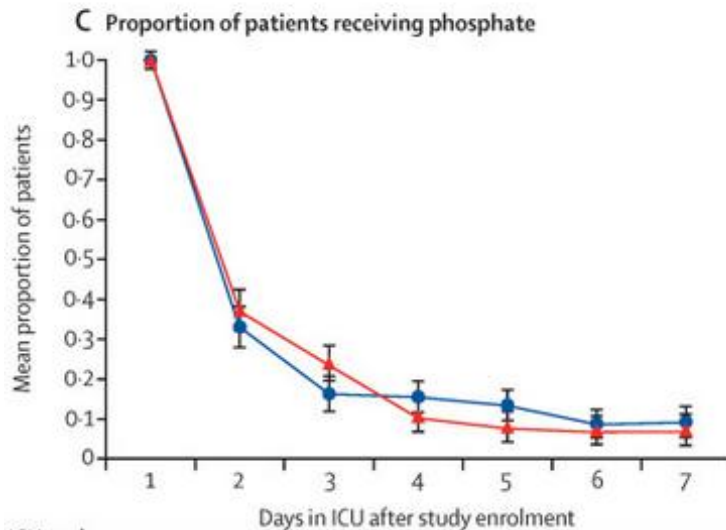
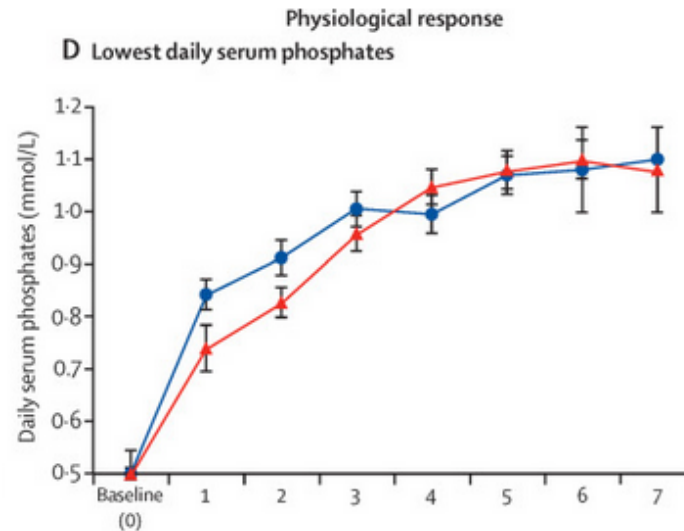
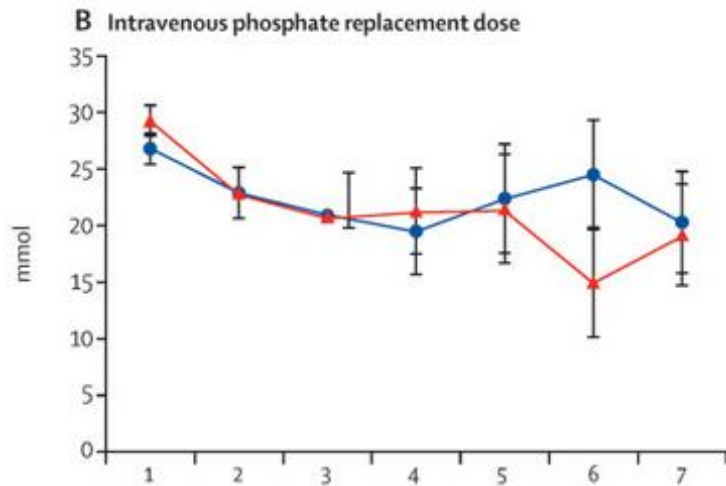


Table S9: Caloric targets by study group on each of the first 7 study days:

Caloric targets (kcal per hour)	Standard Care	Caloric Management
Study Day 1, mean (SD)	80.3 (17.9)	20.0 (0.1)
Study Day 2, mean (SD)	80.6 (13.1)	20.0 (0.1)
Study Day 3, mean (SD)	80.3 (12.7)	29.6 (10.2)
Study Day 4, mean (SD)	80.3 (14.1)	43.6 (15.7)
Study Day 5, mean (SD)	81.4 (13.4)	53.8 (19.4)
Study Day 6, mean (SD)	83.4 (13.9)	60.2 (22.5)
Study Day 7, mean (SD)	83.6 (14.2)	62.4 (23.2)

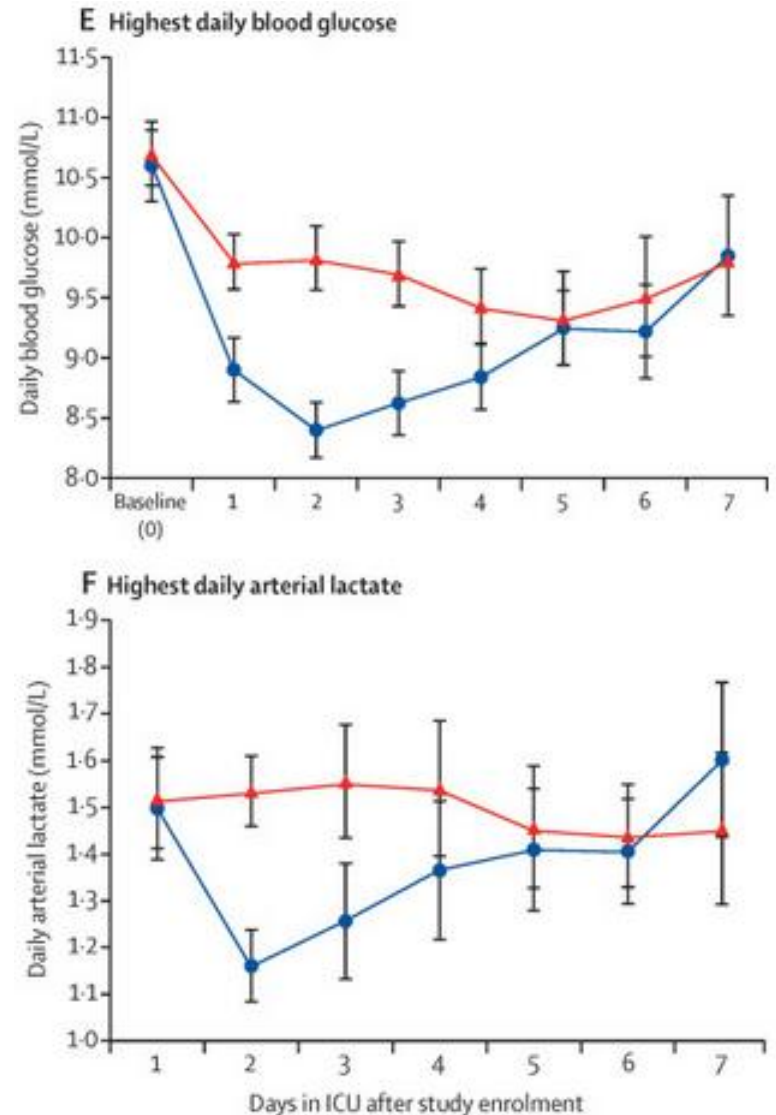
実際のPの濃度と補充



Pの補充量・補充を受けた患者数、血清Pの最低濃度に両群間で有意差は認めなかった

血糖値と乳酸値

- Day2-6において高血糖を認めた患者は栄養制限群で有意に少なかった
- Day2-3において乳酸値上昇を認めた患者は栄養制限群で有意に少なかった



Primary Outcome

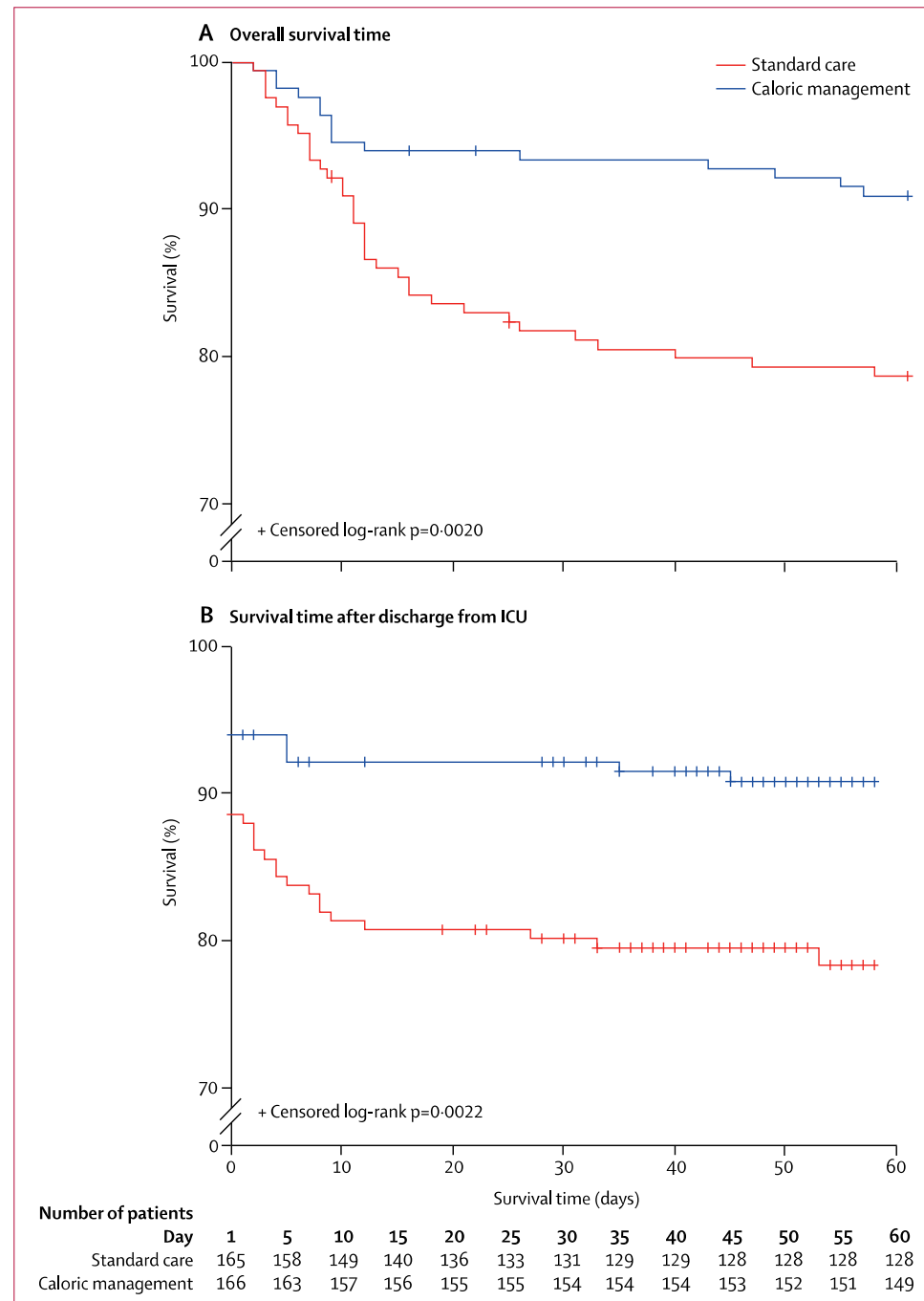
- Primary outcomeである60日のフォローアップでのICU退室後生存日数は、対照群39.9日(95%CI 36.4-43.7)、介入群44.8日(40.9-49.1)で有意差は認めなかった($P = 0.19$)

Secondary Outcome

- 60日後の生存率は
対照群：128/163=78%
介入群：149/164=91%
(P=0.002)

- 60日後の平均生存日数は
対照群：48.9日 (SD1.46)
介入群：53.65日 (SD0.97)
(P=0.002)

- 介入群（栄養制限群）で
予後改善が示された



Secondary Outcome

- ・ 栄養制限群では

生存退院率

90日後生存率

RAND-36等の身体スコア

で有意に予後が良かった

	Standard care (n=165 patients)	Caloric management (n=166 patients)	Risk difference (95% CI)	p value
Vital status (% alive)				
ICU discharge status	150/165 (91%)	157/166 (95%)	3.7% (-5.3 to 12.7)	0.20
Hospital discharge status	135/165 (82%)	151/166 (91%)	9.2% (0.7 to 17.7)	0.017
Day 60 status	128/163 (79%) *	149/164 (91%) *	12.3% (3.9 to 20.7)	0.002
Day 90 status	128/163 (79%) *	143/164 (87%) *	8.7% (0.04 to 17.0)	0.041
Length of stay (days)				
ICU	10.0 (9.2 to 10.9)	11.4 (10.5 to 12.4)	1.4 (-0.42 to 3.5)	0.14
Hospital	21.7 (20.0 to 23.5)	27.9 (25.7 to 30.3)	6.2 (2.0 to 11.2)	0.003
Quality of life and physical function scores [†] (n responses available for analysis)				
RAND-36 general health	53.4 (22.6; n=124/128)	46.0 (26.0 n=136/143)	-7.5 (-13.4 to -1.5)	0.014
ECOG performance status	1.3 (1.0; n=125/128)	1.5 (1.1; n=135/143)	0.18 (-0.08 to 0.43)	0.18
RAND-36 physical function	47.3 (35.0; n=123/128)	40.9 (33.4; n=135/143)	-6.4 (-14.8 to 2.0)	0.13

Secondary Outcome

・ 栄養制限群において
主要な感染症、呼吸器
感染症の発生率が低い

	Standard care (165 patients)	Caloric management (166 patients)	Risk difference (95% CI)	p value
Catheter *	4 (2%)	4 (2%)	0·0% (–10·7 to 10·7)	1·00
Catheter tip *	4 (2%)	4 (2%)	0·0% (–10·7 to 10·7)	1·00
Surgical wound	4 (2%)	1 (0·6%)	–1·8% (–12·5 to 8·9)	0·21
Bloodstream	8 (5%)	2 (1%)	–3·6% (–7·1 to 0·0)	0·06
Abdominal	1 (0·6%)	0	–0·61% (–1·8 to 0·6)	0·50
Clinically significant UTI	1 (0·6%)	0	–0·61% (–1·8 to 0·6)	0·50
Airway or lung †	52 (32%)	35 (21%)	–10·4% (–19·8 to –1·1)	0·0342
CPIS probable ‡	34 (21%)	25 (15%)	–5·5% (–13·8 to 2·7)	0·20
CPIS confirmed §	22 (13%)	14 (8%)	–4·9% (–11·6 to 1·2)	0·16
Any major infection ¶	27 (16%)	13 (8%)	–8·5% (–15·5 to –1·6)	0·0187

Secondary Outcome

	Standard care (165 patients)	Caloric management (166 patients)	Mean difference (95% CI)	p value*
Organ system dysfunction (adjusted for time at risk of failure [ICU stay] days per 10 patient ICU days)				
Pulmonary dysfunction (ratio $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 301$)	8.03 (7.68 to 8.41)	8.20 (7.84 to 8.57)	0.16 (−0.56 to 0.93)	0.67
Hepatic dysfunction (total bilirubin $> 32.5 \mu\text{mol/L}$)	0.65 (0.49 to 0.86)	0.66 (0.50 to 0.89)	0.01 (−0.27 to 0.50)	0.98
Coagulation dysfunction (platelets $< 81 \times 10^9/\text{L}$)	0.32 (0.22 to 0.48)	0.36 (0.24 to 0.53)	0.03 (−0.16 to 0.47)	0.82
Cardiovascular dysfunction systolic blood pressure ($< 90 \text{ mm Hg}$, not fluid responsive)	0.60 (0.48 to 0.75)	0.63 (0.50 to 0.79)	0.03 (−0.20 to 0.39)	0.82
Renal dysfunction (creatinine $> 168 \mu\text{mol/L}$)	0.28 (0.16 to 0.49)	0.48 (0.27 to 0.84)	0.19 (−0.13 to 1.20)	0.36
Multiple organ dysfunction syndrome†	1.12 (0.90 to 1.39)	1.21 (0.98 to 1.51)	0.10 (−0.33 to 0.76)	0.70
Number of dysfunctional organs per patient per ICU day	0.72 (0.67 to 0.78)	0.79 (0.73 to 0.84)	0.06 (−0.04 to 0.19)	0.25
Concomitant therapies (adjusted for time at risk [ICU stay] events per 10 patient ICU days)				
Days of mechanical ventilation	7.45 (7.16 to 7.65)	7.86 (7.54 to 8.18)	0.40 (−0.21 to 1.07)	0.21
Days of renal replacement therapy	0.06 (0.02 to 0.13)	0.23 (0.10 to 0.53)	0.17 (−0.02 to 1.17)	0.11
Pressure ulcer treatment days (treatment for stage ≥ 1)	0.77 (0.52 to 1.12)	0.63 (0.43 to 0.92)	−0.13 (−0.46 to 0.57)	0.61
Low serum albumin days ($< 25 \text{ g/L}$)	4.52 (4.00 to 5.12)	5.02 (4.44 to 5.69)	0.50 (0.61 to 1.91)	0.41
Systemic antibiotic days	7.06 (6.72 to 7.42)	7.32 (6.97 to 7.69)	0.26 (−0.42 to 1.02)	0.46
Witnessed aspiration (events per 1000 patient days)	2.5 (1.2 to 5.5)	2.0 (0.9 to 4.3)	−0.56 (−2.1 to 6.8)	0.75
Witnessed aspiration and new pulmonary infiltrates (events per 1000 patient days)	0 (−1.1 to 2.3)	1.6 (0.5 to 3.9)	−1.6 (−3.1 to 5.8)	0.97

臓器障害、人工呼吸器期間、その他の治療(透析、抗菌薬投与など)では両群で有意差は認めなかった

サブグループ解析

低P血症、低血糖・高血糖、インスリン必要性、低K血症等でサブグループ解析を行ったが、両群で有意差は認めなかった

筆者らの考察

- 低P血症による白血球・赤血球の機能不全はP補充により改善する
- カロリー制限による白血球・赤血球の機能改善が乳酸値の変化や感染合併症低下に関与した
- また、低P血症はインスリン抵抗性を増加させる。血清P濃度改善による高血糖の減少も感染合併症低下に関与したと考えられた

筆者らの考察

- 本研究ではRefeeding症候群患者に対して短期間のカロリー制限による重大な有害事象は認めず、過去の中期間のカロリー制限に関する報告も同様である
- 以上からRefeeding症候群患者に対してカロリー制限を実施することは妥当な治療の選択肢と考えられる

結果のまとめ

- 本研究ではRefeeding症候群を発症した患者に栄養制限を行うことでのICU退室後生存日数の改善は認めなかった
- しかし、60日後の生存率(生存者数)・平均生存日数では栄養制限による予後改善がみられた
- 栄養制限群では感染合併症が有意に低かった

私見

- 当初設定しているPrimary Outcomeでは有意差を示せず、有意差がでている60日後の生存率(生存者数)、平均生存日数はSecondary Outcomeによるもの
- NICEガイドラインにもRefeeding症候群の診断基準は明記されていないが、本研究の低P血症($P < 0.65\text{mmol/l}$)のみでRefeeding症候群としていいか疑問は残る

私見

- 両群間の患者特性に差はないが、平均BMIが28とNICEガイドラインのリスクにも記載されている低BMIの患者でなく実臨床で遭遇する患者との解離を感じる
- 対照群の栄養方法は研究に組み込まれる前に臨床医によって設計されているとのみの記載にとどまり詳細が不明。対照群の栄養方法に問題があり、Secondary Outcomeやサブグループ解析で有意差が生じた可能性はないか

私見

- 本文中のdiscussionも含め血清P濃度(低P血症)が重要と考えられる。P補充後の採血が12・24時間後であったが、もっと密に採血することで実際には両群間にPに関して差が生じていたのではないか(栄養制限で低P抑制の可能性)
- 綿密な血清P濃度のモニタリングが重要であり、投与栄養量に関係なく血清P濃度を適正值に保つことがrefeeding症候群の管理の重要なポイントではないか

当院でのまとめ

- 治療の前にRefeeding症候群のリスク患者の認識と発症予防が大切
- 本研究のみではRefeeding症候群患者へのカロリー制限の是非は不明であるが、Refeeding症候群発症前後では栄養投与によりPを含めた電解質・糖などの変動がおこるため、綿密なモニタリングと適正化が重要