

脳神経外科緊急入院患者における Re-feeding syndromeの関連因子と早期発見に関する検討

藤田寛明¹⁾, 井手口 稔¹⁾, 鶴谷美紅¹⁾, 團 裕之¹⁾, 三原 陸¹⁾, 尾関友博¹⁾, 國保倫子¹⁾, 瀬瀬健太¹⁾, 金 景成¹⁾, 村井保夫²⁾

1) 日本医科大学千葉北総病院脳神経外科 〒270-1694 千葉県印西市鎌苅 1715

2) 日本医科大学付属病院脳神経外科

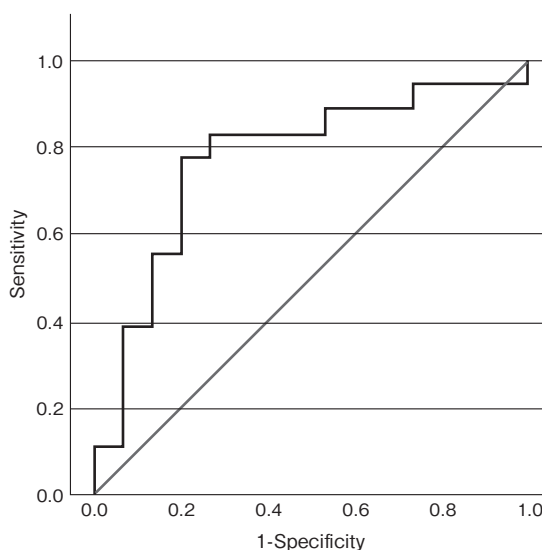
脳

神経外科に緊急入院し24時間以上絶食した33例（平均年齢70.6歳）を対象に、リフィーディング症候群（re-feeding syndrome：RFS）の発生頻度、関連因子およびリスク評価法を検討した。RFSは15例に認め、RFS群では女性およびくも膜下出血の割合、入院時の血清リン値が有意に高く、マグネシウム値は有意に低かった。RFSのリスク評価法については、国立医療技術評価機構（NICE）基準は有用ではなかったが、Zhangらのリスク評価モデルではRFS群で有意に低く、感度0.80、特異度0.79、AUC 0.776と良好な予測精度を示した。以上より、RFSの予防にはZhangらのリスク評価モデルを参考にし、摂食再開時の血清リン値や電解質のモニタリングを行うことが重要だと考えられた。

Key Words

re-feeding syndrome, neurosurgical emergency, nutrition, fasting, prediction

Key Slide



(Received May 26, 2025; Accepted July 17, 2025)

I. 緒言

脳神経外科の入院患者では、原疾患の治療や併発する合併症などのために絶食を強いられることが少なくない。長期の絶食は多臓器ならびに免疫系に影響を及ぼすため、重篤な患者においても早期の経腸栄養などを行い、長期間の絶食を避けることが重要である¹⁻³⁾。

絶食を行った患者では、摂食の再開とともにRFSに陥ることがある¹⁻⁴⁾。絶食後の栄養再開に伴い、体内では代謝の状態が異化から同化に移行することで、ビタミンと電解質の過剰な消費、異常なグルコースおよび脂肪の代謝が発生する^{1,5,6)}。これらの異常な代謝により低リン血症などの電解質異常が生じることで多臓器障害が引き起こされ、人工呼吸器依存や感染リスク増加、さらには死亡率上昇につながる可能性がある^{5,6)}。しかし、RFSはその非特異的な症状のため臨床像を認識しづらいことも指摘されている⁷⁾。RFSは通常、異化から同化へ移行する栄養再開から72時間以内に発生するため、摂食開始時にはRFSに注意する必要がある^{2,3,5)}。

RFSの予防のためには、高リスク群を特定し、エネルギー摂取量の制限や摂食前の電解質異常の是正を心掛ける⁵⁾。RFSの高リスク群を特定するための基準は多数あり、最も広く使用されているのはNICEのガイドライン (Table 1)²⁾ であるが、感度と特異度が低く、高リスク群の特定能力が低い可能性が示唆されている^{8,9)}。近年、Zhang ら³⁾ は神経関連重症患者におけるRFSのリスク要因を分析し、リスク評価モデルを開発した。今回我々は、当科へ緊急入院した患者におけるRFSを検討したため報告する。

II. 方法

本検討は、日本医科大学千葉北総病院の倫理委員会の承諾の下で行われた (No. H-2024-176)。

2024年9月から2025年2月の間に当科へ脳神経外科関連疾患で緊急入院し、24時間以上の絶食を行い、その後摂食を再開した18歳以上の患者のうち、絶食期間中に血液ガス採血が行われた患者を対象とした。RFSの定義は様々なものが報告されているが、神経集中治療領域で過去に用いられていることなどから、Doig ら¹⁾ の報告に基づいて行った^{3,5,10-12)}。すなわち、栄養補給開始72時間以内に新たに発症した低リン血症 (血清リンが2.01 mg/dL未満、かつベースラインから0.49 mg/dL以上の減少) をRFSと定義した。既往に血液透析、末期悪性腫瘍、高リン血症、ケトアシドーシスやアルカローシスがある患者、さらには副甲状腺 / 甲状腺摘出後などの低リン血症のリスクがある患者は対象から除外した。なお、絶食後の栄養開始時期や方法は患者の状況に応じて変更したが、意識障害や嚥下障害などのため経口摂取が困難な患者では、経鼻胃管を挿入し早期の経腸栄養を開始した。

情報の解析には、患者の既往歴 (糖尿病、高血圧、心血管疾患、脳血管疾患)、インスリン使用歴、絶食期間、採血結果などを用いた。採血は入院時と栄養開始72時間以内のデータを比較した。また、絶食開始24時間以内に行われた血液ガス検査を用いて、sequential organ failure assessment (SOFA) スコアおよびacute physiology and chronic health evaluation (APACHE) IIスコアを計測し、Zhang ら³⁾ が提唱する神経重篤患者のRFSリスク評価モデルの適合回帰式 (次ページ) による解を得た。

Table 1 NICE criteria for identifying patients at high risk for refeeding problems

One or more of a body mass index (BMI) below 16 kg/m ² unintentional weight loss greater than 15% of the body weight (BW) within the last 3 - 6 months little or no nutritional intake for more than 10 days low levels of potassium, phosphate, or magnesium prior to feeding
Two or more of a BMI less than 18.5 kg/m ² unintentional weight loss greater than 10 % of the BW within the last 3 - 6 months little or no nutritional intake for more than 5 days a history of drug or alcohol abuse including insulin, chemotherapy, antacids, or diuretics

$$p = 1 / [1 + \exp. (-0.901 + 1.303 \times \text{history of alcoholism} + 0.130 \times \text{APACHE II} + 0.334 \times \text{SOFA} + 1.041 \times \text{fasting hours} - 0.876 \times \text{baseline serum potassium} - 0.065 \times \text{serum albumin})]$$

さらに、NICEの基準に従ってRFSの高リスク群を抽出した (Table 1)³⁾。

統計学的な解析は、SPSS for Windows ver. 26.0 (IBM) を用いて Mann-Whitney U 検定と categorical data で sample 数が5未満となる項目がある場合は Fisher 検定、どちらの項目も sample 数が5以上の場合はカイ二乗検定を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。すべての値は平均±標準偏差で示している。さらに、Zhang らの適合回帰式に関しては、receiver operating characteristics (ROC) 曲線および3種類の評価指標 (感度、特異度、area under the curve [AUC]) を算出した。

III. 結 果 (Table 2)

入院時リン値が正常で、絶食期間中の血液ガス

採血が行われ、摂食開始 72 時間以内 (平均 36 ± 13.9 時間) にリンの採血が行われた 33 例 (男性 22 例、女性 11 例、平均年齢 70.6 ± 13.4 歳) を後ろ向きに調査した (入院時平均リン値 3.16 ± 0.65 、再摂食後平均リン値 2.65 ± 0.72)。入院の契機となった疾患は、脳血管障害 26 例 (脳出血 12 例、脳梗塞 7 例、くも膜下出血 7 例)、頭部外傷 6 例、てんかん 1 例であり、絶食期間は平均 39.9 ± 24.2 時間 (24 ~ 96 時間) であった。33 例中 RFS は 15 例であった (RFS 群)。RFS ではなかった群 (non-RFS 群) と比較し、年齢と既往歴、絶食期間、再摂食開始後から採血までの時間に有意差はなかったが、RFS 群では女性が有意に多かった。疾患ごとに見た場合、くも膜下出血では RFS 群が 6 例、non-RFS 群 1 例と RFS が有意に多かった。くも膜下出血の重症度については、RFS 群の 6 例では grade I 2 例、grade II 2 例、grade IV 1 例、grade V 1 例で、non-RFS の 1 例は grade IV であり、重症度に差は見られなかった。

入院時採血結果については、RFS 群でリン値が有意に高く、マグネシウム値が有意に低かった。再摂食開始後の採血結果は、RFS 群でリンが有意に低く、マグネシウム値とカリウム値に有意差はなかった。再摂食開始 3 日以内の摂取エネルギー量および、そのうちたんぱく質が占める割合と摂取量、炭水化物が占める割合は両群間で有意差は見られなかったが、その間のインスリンは RFS 群の 2 例のみで使用された (72 時間合計で 22 単位と 80 単位)。

NICE の基準に従い高リスク群と判断されたものは、RFS 群では 14 例、non-RFS 群では 15 例であり、有意な違いはなかった。Zhang らの神

Table 2 Patient background

	RFS group (n=15)	non-RFS group (n=18)	p value	test
Female sex	8	3	0.026	
Age	71.3 ± 10.6	70.0 ± 15.6	0.873	
Past history				
Hypertension	7	7	0.653	chi-square test
Diabetes mellitus	4	2	0.375	Fisher's test
Cardiovascular disease	3	4	1	Fisher's test
Cerebrovascular disease	1	4	0.346	Fisher's test
Alcohol use	5	2	0.375	Fisher's test
Admitted for				
Cerebral infarction	2	5	0.413	Fisher's test
Cerebral hemorrhage	3	9	0.074	Fisher's test
Subarachnoid hemorrhage	6	1	0.005	Fisher's test
Trauma	4	2	0.665	Fisher's test
Epilepsy	0	1	1	Fisher's test
Hours of fasting	44.8 ± 25.0	35.8 ± 23.3	0.145	
Hours from initiation of nutrition to blood sampling	34.4 ± 16.1	37.3 ± 12.1	0.442	
Admission levels				
Albumin	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.4	0.957	
Potassium	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.5	0.073	
Phosphorus	3.6 ± 0.8	2.8 ± 0.3	<0.01	
Magnesium	1.8 ± 0.3	2.0 ± 0.2	0.013	
Within 3 days after starting nutrition				
Potassium	3.7 ± 0.4	3.9 ± 0.3	0.274	
Phosphorus	2.2 ± 0.6	3.1 ± 0.5	<0.01	
Magnesium	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.2	0.381	
Daily mean nutrition for 3 days				
Calorie intake (kcal/day/kg)	9.9 ± 3.1	13.0 ± 5.9	0.079	
Protein intake (g/day/kg)	0.56 ± 0.23	0.67 ± 0.27	0.202	
Protein/calorie ratio (%)	22.8 ± 4.2	20.9 ± 4.6	0.307	
Carbohydrate/oral				
Calorie ratio (%)	39.5 ± 11.2	46.7 ± 12.8	0.057	
Insulin use (patients)	2	0	0.199	Fisher's test
High-risk group by NICE guidelines	14	15	0.607	chi-square test
Value of RFS risk prediction model	0.69 ± 0.25	0.86 ± 0.21	0.006	
APACHE-II score	14.8 ± 2.1	11.4 ± 5.8	0.135	
SOFA score	3.9 ± 2.6	3.2 ± 2.0	0.58	

Several factors were compared between the re-feeding group (RFS) and the non-RFS group.

RFS: re-feeding syndrome. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. APACHE: acute physiology and chronic health evaluation. SOFA: sequential organ failure assessment.

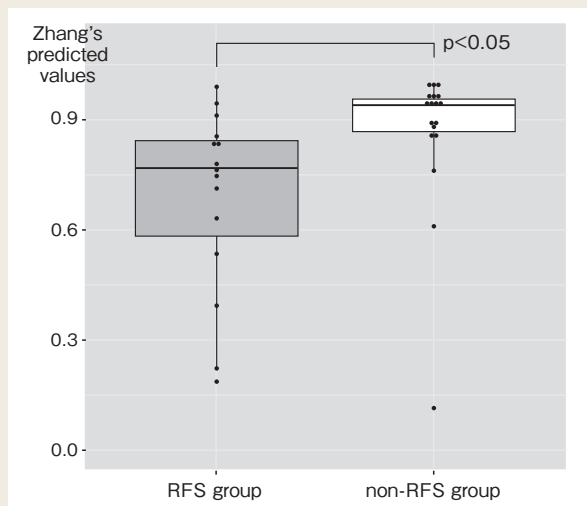


Fig. 1

Comparison of Zhang's predicted values for re-feeding syndrome (RFS) between the RFS group and the non-RFS group revealed a significant difference.

経重篤患者の RFS リスク評価モデルの適合回帰式に従った適合率については、RFS 群で有意に低かった (Fig. 1). その計算式で用いられる SOFA スコアおよび APACHE II スコアについては両群間で有意差はなかった. Zhang らの適合回帰式における予測適合率について ROC 曲線を描いたところ、カットオフ 0.85 で、感度 0.80、特異度 0.79、AUC 0.776 であった (Fig. 2).

IV. 考 察

今回の検討では、脳神経外科疾患で緊急入院し、24 時間以上絶食した患者のうち 46% で RFS が見られ、その群では女性とくも膜下出血が多く、入院時採血では血清リン値が高く、マグネシウム値が有意に低く、インスリン使用患者が含まれた. RFS 群のリスク評価において、NICE の基準は有用ではなく、Zhang らのリスク評価モデルの予測適合率値は RFS 群で有意に低く、その予測値

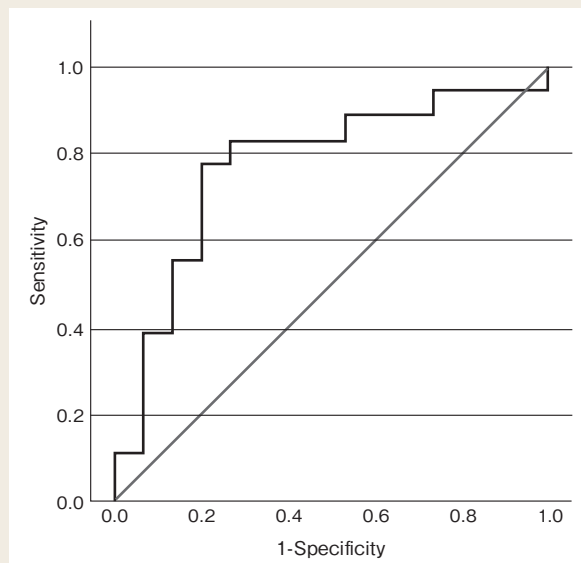


Fig. 2

The receiver operating characteristics curve of Zhang's predictive model for the onset of RFS.

に関するカットオフを 0.85 とした場合、感度は 0.80、特異度は 0.79 であった.

神経集中治療患者を対象とした過去の報告によると、RFS の発症率は 17.1 ~ 28.6% であり^{3, 4)}、今回の検討では比較的高い結果となった. 疾患の重症度が高いほど RFS を発症しやすいとされており、本研究では 24 時間以内に栄養再開となった軽症例を除外していることが影響している可能性が考えられる. Zhang らは、飲酒歴、絶食時間、APACHE II スコア、SOFA スコア、血清アルブミン、ベースライン血清カリウムを神経重篤患者の RFS の独立したリスク因子として報告しており³⁾、ほかの報告でも APACHE II スコアと SOFA スコアは神経重篤患者における RFS の危険因子であることが指摘されている⁴⁾. 今回の検討で APACHE II スコアと SOFA スコアは両群間で有意差はなかったものの、RFS 群で高い傾向であった. SOFA スコアは患者の臓器機能の

状態と予後を反映し、APACHE IIスコアは疾患の重症度を評価するものであり、重篤な患者でRFSが発症しやすいことを示している。

今回、くも膜下出血患者ではRFSが有意に多かったが、RFS群とnon-RFS群で重症度に差は見られなかった。くも膜下出血では、交感神経系の過剰な賦活によるカテコラミン値上昇が起こることが知られているが、このような体内環境は血糖上昇をもたらし、それに伴うインスリン値上昇によるリン濃度の低下を来しRFSになり得る可能性が示唆された。くも膜下出血では脳血管攣縮や電解質異常も来すが、このような病態とRFSとの関連についても今後検討が必要と考えられる。本検討で絶食時間はRFS群では高い傾向が見られたが有意差はなかった。我々は日常臨床において、絶食期間をなるべく短期間にしており、本検討の絶食期間は平均39.9時間と比較的短かったことが、本結果へ影響した可能性が考えられた。

本検討では、血清マグネシウム値がRFS群で有意に低かったが、血清マグネシウム値の低下はRFSのリスク因子として知られており^{2, 3)}、過去の報告と一致するものであった。一方、本検討では入院時リン値はRFS群で有意に高く、そうであっても摂食開始後に低リン血症を発症しており、リン値の経時的変化に注意すべきであることを示している。

再栄養開始時のエネルギー摂取量については、RFS予防のため少量から開始し、徐々に増やすことが推奨されている¹¹⁻¹³⁾。絶食の間は炭水化物から脂肪とたんぱく質利用への適応シフトが起こっているが、十分な栄養再開によって同化状態に戻り、主要な炭水化物の利用に切り替わる際、過度なエネルギーや炭水化物導入によってインスリ

ンの急激な上昇につながり、電解質異常を引き起こすと考えられているためである¹¹⁾。神経性食思不振症患者のランダム化比較試験では炭水化物制限食(炭水化物28%)は標準食(炭水化物54%)と比べ、低リン血症が有意に低く¹¹⁾、炭水化物量は40%未満に抑えたほうがよいとの報告もある¹⁴⁾。また、ICU入室患者を対象とした低リン血症の検討では、入院後早期のたんぱく質摂取量が多いと再栄養性低リン血症を起こしやすいことが報告されており、たんぱく質摂取量の基準として0.71～0.8g/kg/日以下が推奨されている¹²⁾。今回の検討では、摂取エネルギー量とたんぱく質量、炭水化物量はRFSへ影響しなかったが、これらはおおむね過去の報告の推奨基準を下回っており、大きな影響はなかったものと推察される。脳神経外科救急疾患においてもRFS予防のため栄養再開時には少量から開始することが大切であるが、今後は炭水化物の割合がさらに低い栄養投与がRFSの発症予防に有効であるかについてなど、さらなる検討が必要と考えられる。

一方、人工呼吸器を装着したICU患者の低リン血症発生に関するランダム化比較試験では、4日間の栄養(平均17.4 kcal/kg/日)は低リン血症へ影響しなかったが、投与されたインスリン量は影響していた¹³⁾。インスリンは、外的投与や炭水化物摂取で分泌され、電解質の細胞内取り込みを増加させ、血漿レベル低下を引き起こすとされている^{5, 13)}。本検討においてRFS群の2例でインスリンが使用されていたが、インスリン投与がRFSの発症・重症化に影響した可能性もあり、注意が必要であると思われる。

今回の検討では、NICEの基準に従った高リスク群抽出は、RFS群とnon-RFS群との間で差は

なく、有用とはいえなかった。過去の報告では、NICEの基準には疾患の重症度スコアなどのリスク要因が含まれていないため、そのリスク評価力が低い可能性が指摘されており^{3, 8, 9)}、今回の検討も過去の報告と同様の結果であった。一方、Zhangらの適合回帰式における予測適合率値³⁾については、RFS群で有意に低く、カットオフを0.85とした場合、感度0.80、特異度0.79であり、RFS発症の評価に有用であると考えられた。

Limitation

RFSには統一された診断基準がない^{3, 7, 10)}。RFSの8つの定義に従って検討した報告によると、RFSの頻度は1.5～88%と幅があり、現状ではRFSの均一な定義と大規模な体系的研究がないことが問題とされている¹⁰⁾。今回我々は前述のようにDoigらの報告に基づいた定義を用いたが^{1, 3-5, 10-12)}、ほかの診断基準を用いた場合、一部の結果が異なる

可能性がある。また、本検討は後ろ向き研究であり、症例数について事後解析にて検出力分析を行ったところ検出力は0.272であった。今後はさらなる症例数で検討する必要があると考えられた。

V. 結 語

脳神経外科へ緊急入院し、24時間以上絶食を行った患者33例中15例がRFSであった。RFS群は女性、くも膜下出血患者が多く、入院時採血ではリン値が高く、マグネシウム値が有意に低かった。またそのリスク評価にNICEの基準は有用ではなく、Zhangらのリスク評価モデルが有用であった。絶食患者の摂食再開にあたっては、Zhangらの適合回帰式を参考にしつつ、血清リン値に注意し摂食を開始することが望ましいと考えられた。

COI

本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Doig GS, et al: 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. *Lancet Respir Med* 3: 943-52, 2015
- 2) National Collaborating Centre for Acute Care: Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2006
- 3) Zhang W, et al: Development and validation of risk prediction model for refeeding syndrome in neurocritical patients. *Front Nutr* 10: 1083483, 2023
- 4) Xiong R, et al: Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. *Clin Nutr* 40: 1071-6, 2021
- 5) Friedli N, et al: Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 47: 13-20, 2018
- 6) Boot R, et al: Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 24: 235-40, 2018
- 7) Heuft L, et al: Refeeding Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 120: 107-14, 2023
- 8) Goyale A, et al: Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem* 52: 82-7, 2015
- 9) Zeki S, et al: Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult inpatients. *Clin Nutr* 30: 365-8, 2011
- 10) Naik NM, et al: Assessment of refeeding syndrome definitions and 30-day mortality in critically ill adults: A comparison study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 47: 993-1002, 2023
- 11) Parker EK, et al: A standard enteral formula versus an iso-caloric lower carbohydrate/high fat enteral formula in the hospital management of adolescent and young adults admitted with anorexia nervosa: a randomised controlled trial. *J Eat Disord* 9: 160, 2021
- 12) Slingerland-Boot R, et al: Macronutrient intake and outcomes of ICU patients with refeeding hypophosphatemia. *Clin Nutr ESPEN* 55: 191-9, 2023
- 13) Colmenero M, et al: Incidence of hypophosphataemia after ICU admission in mechanically ventilated patients and its relationship with risk factors for refeeding syndrome. *Med Intensiva (Engl Ed)* 48: 317-25, 2024
- 14) Kohn MR, et al: Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Curr Opin Pediatr* 23: 390-4, 2011

Identification of Associated Risk Factor and Early Detection of Re-feeding Syndrome in Patients Admitted for Neurosurgical Emergencies

Hiroaki FUJITA¹⁾, Minoru IDEGUCHI¹⁾, Miku TSURUYA¹⁾, Hiroyuki DAN¹⁾, Riku MIHARA¹⁾, Tomohiro OZEKI¹⁾, Rinko KOKUBO¹⁾, Kenta KOKETSU¹⁾, Kyongsong KIM¹⁾, Yasuo MURAI²⁾

1) Department of Neurological Surgery, Chiba Hokusoh Hospital, Nippon Medical School

2) Department of Neurological Surgery, Nippon Medical School Hospital

Patients who have fasted may develop re-feeding syndrome (RFS) as nutrition is resumed. As RFS usually occurs within 72 hours of its resumption, enteral nutrition must be started as early as possible to avoid RFS. We investigated the incidence of RFS among 33 patients (22 men, 11 women, mean age 70.6 years) admitted to our department on an emergency basis. At the time of admission their phosphorus levels were normal. Their blood gas was sampled during their more than 24-hour fast and their phosphorus level within 72 hours of nutrition re-starting was checked and retrospectively examined.

Of the 33 patients 26 (81.8%) had suffered a stroke [cerebral hemorrhage n=12, cerebral infarction, or subarachnoid hemorrhage (SAH) n=7 each], head trauma n=6, or epilepsy n=1. The mean fasting period was 39.9 hours. RFS was defined as hypophosphatemia (serum phosphorus <2.01 mg/dL and a decrease of at least 0.49 mg/dL from the baseline) developed within 72 hours of re-starting nutritional supplementation. The blood sampling results obtained at admission and within 72 hours of re-starting nutrition were compared. In patients with severe neurological manifestations we prepared a fitted regression equation for RFS risk prediction. Patients at high risk for RFS were extracted based on 'National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) criteria. The RFS group was comprised of 15 patients; it contained significantly more females than the non-RSF group and a significantly higher rate of SAH patients.

Admission blood results showed that the level of phosphorus was higher and that of magnesium was lower in the RFS group. The application of NICE criteria was not useful for predicting RFS. However, previously reported risk prediction model was of value in patients with severe neurological manifestations. According to the receiver operating characteristics (ROC) curve of that model, sensitivity was 0.80, specificity was 0.79, and the area under the curve (AUC) was 0.776 at a cutoff of 0.85. Among 33 patients admitted to the neurosurgical department on an emergency basis, 15 patients (45.5%) who had fasted for more than 24 hours developed RFS. It was more likely in females and patients with SAH.