

**CURRICULUM VITAE**  
**GORDON S. SACKS, PHARM.D., BCNSP**  
March 2000

**PERSONAL INFORMATION**

Residence:           92 Sunline Drive  
                          Brandon, MS 39042  
                          Phone: (601) 825-0919

Work:                 The University of Mississippi  
                          Department of Clinical Pharmacy Practice  
                          2500 North State Street  
                          Jackson, MS 39216-4505  
                          Phone: (601) 984-2626  
                          FAX: (601) 984-2618  
                          [gsacks@pharmacy.umsmed.edu](mailto:gsacks@pharmacy.umsmed.edu)

Pharmacist Licensure: Alabama     11686  
                                  Tennessee    007834  
                                  Mississippi   T08836

Nutrition Support Pharmacist Board Certification (1995)

SSN:                 422-74-5174

**PROFESSIONAL EDUCATION AND TRAINING**

ASHP Research and Education Nutrition Support Fellowship  
Department of Clinical Pharmacy  
College of Pharmacy  
The University of Tennessee, Memphis  
Memphis, Tennessee 38163  
July 1992 - June 1994

Doctor of Pharmacy  
The University of Texas Health Science Center  
San Antonio, Texas 78284-6220  
July 1990 - June 1992

ASHP General Residency Program  
Huntsville Hospital  
Huntsville, Alabama 35801  
July 1989 - June 1990

Bachelor of Science of Pharmacy  
Auburn University  
Auburn, Alabama 36849-5502  
September 1984 - 1989

## TEACHING EXPERIENCE

### The University of Mississippi, Jackson, School of Pharmacy

Preceptor, CLPH 552 - Nutrition Support Clerkship for BS Pharmacy students (1995-8)

Preceptor, CLPH 591 - Nutrition Support Clerkship for Pharm.D. students

Group Facilitator, CLPH 576-579 - Pharmaceutical Care

Monthly Lecturer to Surgical Residents on Nutrition Support in Hospitalized Patients

Annual Lecturer to Gastroenterology Fellows on Nutrition Support in Hospitalized Patients

### University of Tennessee, Memphis, College of Pharmacy

Tutor, Doctor of Pharmacy Students, Pharmacotherapeutics

Lecturer and Recitation Leader, CLPH 222 & 313 - Nutrition Support Therapeutics

Preceptor, CLPH 440 - Nutrition Support Clerkship

### Auburn University, Auburn, AL, College of Pharmacy

Preceptor, PC 461 - Nutrition Support Clerkship for BS Pharmacy students

Preceptor, PC 563 - Nutrition Support Clerkship for Pharm.D. students

## PROFESSIONAL EMPLOYMENT

September 1999 – Present	Clinical Instructor, Division of Digestive Diseases School of Medicine University of Mississippi Medical Center Jackson, Mississippi 39216-4505
July 1997 - Present	Nutrition Support Team Coordinator University of Mississippi Medical Center Jackson, Mississippi 39216-4505
July 1997 - Present	Nutrition Support Consultant St. Dominic - Jackson Memorial Hospital Jackson, Mississippi 39216-4699
July 1995 - Present	Assistant Professor of Clinical Pharmacy Practice The University of Mississippi Department of Clinical Pharmacy Practice Jackson, Mississippi 39216-4505
July 1994 - June 1995	Nutritional Support Specialist Department of Pharmacy Huntsville, Alabama 35802

July 1994 - June 1995

Clinical Assistant Professor of Pharmacy  
Auburn University  
Department of Clinical Pharmacy Practice  
Auburn University, Alabama 36849-5502

## HONORS AND AWARDS

1984-1985	Phi Eta Sigma and Alpha Lambda Delta (Freshman Honor Societies)
1987-1988	Phi Lambda Sigma National Pharmacy Leadership Society President, 1988
1988-1992	The Rho Chi Honor Society
1988-1989	Second Place in the Auburn Patient Counseling Competition
1988-1989	Auburn University Scholastic Scholarship
1989	Phi Kappa Phi Honor Society
1990-1991	The University of Texas Competitive Scholarship
1992	ASHP Research and Education Nutrition Support Fellowship
1994	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Pharmacist Research Award
1998	Finalist for the Stanley Dudrick Research Scholar Award
1999	Board of Pharmaceutical Specialties, Specialty Council Member on Nutrition Support Pharmacy

**Drug-Nutrient Interactions in  
Critically-Ill Patients Receiving  
Specialized Nutrition Support**

Gordon S. Sacks, PharmD, BCNSP  
Assistant Professor of Pharmacy Practice  
University of Mississippi

**専門的ニュートリションサポート  
を受けている患者における薬と  
輸液の相互作用**

**Gordon S. Sacks, PharmD, BCNSP**  
Assistant Professor of Pharmacy Practice  
University of Mississippi

訳：葛谷 孝文、杉浦 伸一、宮西 智子 監訳：鍋島 俊隆

**Introduction**

I am very honored to be here today and have the opportunity to lecture to you. I wish to express my gratitude for the kind invitation to travel to Japan and visit your prestigious hospitals and universities. I especially would like to thank Dr. Hommo of the University of Tsukuba who corresponded with me on many occasions to plan my visit and Dr. Nabeshima of Nagoya University who directs the visitation program. I would also like to mention that my wife, Aimee, has traveled here with me on my visit and she is grateful for your generous hospitality.

はじめに

今日ここで皆様に講演する機会を与えていただいたことを大変光栄に思います。日本の一流病院や大学にご招待いただいたことに厚く御礼申し上げます。特に来日の予定を組むために何度も連絡いただいた筑波大学の本間先生と、この事業を統括されている名古屋大学の鍋島先生に感謝申し上げます。また、同行している妻のエイミーもご厚意に感謝申し上げます。

## Nutrition Support Board Certification

- Nutrition Support recognized in 1988
- December 1999 - 451 BCNSP
- Board certification represents advanced level of training and experience

## ニュートリションサポート協会の認定

- 1988年からニュートリションサポートは認可
- 1999年12月から - 451 BCNSP
- 協会の認定は優れた研修、経験レベルを意味する

My clinical and research background is in the area of metabolic and specialized nutrition support pharmacy. Specialized nutrition support as a specialty practice within pharmacy is well established in the United States. It is only one of five specialty practice areas in which pharmacists can obtain board certification by the American Pharmaceutical Association Board of Pharmaceutical Specialties. Nutrition Support Pharmacy has been recognized as a specialty since 1988 and over 450 pharmacists are board certified. Board certification is a voluntary process for those who are already licensed to practice pharmacy. Board certification indicates that a pharmacist has demonstrated an advanced level of education, experience, knowledge and skills--- beyond what is required for licensure--- in a particular specialty practice area.

## 臨床背景

私の臨床及び研究分野は、代謝及びニュートリションサポート薬学です。専門化したニュートリションサポートは薬学の専門領域としてアメリカでは確立されています。アメリカ薬剤業務のスペシャリストとして薬学協会から認定を受けられるのは5つある専門領域のうち1つです。ニュートリションサポートは1988年より専門領域として認められ、450人の薬剤師が協会の認定を受けています。協会の認定は臨床薬学の資格を既にもっている薬剤師に対して行う自発的なものです。協会の認定は薬剤師が特に専門領域において（資格認定に要求されるもの以上に）教育、経験、知識、技術に関して優れたレベルをもつことを意味します。

## Nutrition Support Board Certification

- Eligibility Requirements
  - Completion of nutrition support residency or fellowship + 1 yr of practice
  - Minimum of 3 yr practice with substantial practice time
  - Passing grade on 200-item multiple choice exam
- Recertification: every 7 years
  - 30 hours of continuing education every 2 years
  - Passing score on a 100-item multiple choice exam

## ニュートリションサポート協会の認定

- 必要条件
  - ニュートリションサポートレジデンスまたはフェローシップの終了+1年の実習
  - 最低3年の実習期間
  - 200問の選択問題
- 更新: 7年毎
  - 2年毎の30時間に渡る研修
  - 100問の選択問題

Board certification in the area of specialized nutrition support requires candidates to achieve a passing grade on a 200-item multiple choice examination in addition to having completed a 1-year nutrition support residency or 2-year fellowship plus one year of practice. Recertification requires a passing score on a 100-item multiple choice examination every 7 years and 30 hours of continuing education specifically related to nutrition support every 2 years.

協会の認定は薬剤師が特に専門領域において（資格認定に要求されるもの以上に）教育、経験、知識、技術に関して優れたレベルをもつことを意味します。ニュートリションサポートの専門領域における協会の認定には、1年間のニュートリションサポートのレジデンス期間を終えている、または2年間のフェローシップ期間と1年間の実習期間を終了していることに加え、200問の選択問題において合格点に達していることが必要です。認定の更新を得るには7年間に一度100問の選択問題の合格点と、2年毎に30時間のニュートリションサポートに関する継続的な教育が必要です。

## Drug Effects on Specialized Nutrition Support (SNS)

- Increased potential for interactions between drugs and SNS
- 77% of drugs had the potential for causing alterations in SNS



Schneider et al. Nutr Supp Serv 1983;3:40-6.

## ニュートリションサポート (SNS) における薬物の効果

- 薬物とSNSとの相互作用の増加
- 薬物の77%はSNSにより変更が必要



Schneider et al. Nutr Supp Serv 1983;3:40-6.

My particular practice is focused on critically ill hospitalized patients. The interactions between pharmacological treatment and specialized nutrition support are becoming more important as acutely ill patients are being treated with extensive pharmacotherapy and nutrition support is being initiated sooner than in the past. There is now a substantial body of knowledge addressing these interactions, especially when one considers fluid and electrolyte therapy as part of specialized nutrition support. A study conducted by Schneider and Mirtallo reported on the drug therapy in over 600 patients receiving parenteral nutrition and found that 77% of the drugs taken by these patients had the potential of causing alterations in specialized nutrition support. The increased use of enteral nutrition support in the critically ill patient receiving multiple medications enhanced the risk of a drug-nutrient interaction occurring in this patient population.

### 本日の講演のテーマ

私の業務は重症入院患者に焦点がおかれています。薬物治療と専門的ニュートリションサポートとの相互作用は重要になってきており、実際に重症患者は広範囲な薬物療法を受け以前より早くニュートリションサポートが始まっています。現在、これらの相互作用に関する十分な情報体系があり、特に専門的ニュートリションサポートの一部として、輸液と電解質の療法についての情報があります。SchneiderとMirtalloの研究によると非経口的栄養法を受けている600人の患者に対する薬物療法に関し、患者の服用する薬の77%が専門的なニュートリションサポートにおいて変更が必要であることがわかりました。複数の薬を併用している重症患者における経腸栄養の使用の増加は、多くの患者における薬物と栄養物による相互作用発現の危険性を高めることになりました。

## Learning Objectives



- Review drug effects on fluid/electrolyte homeostasis
- Strategies to correct or avoid fluid/electrolyte alterations
- Identify treatments that interfere with GI function and absorption of nutrients

## 実際の学習



- 輸液／電解質の恒常性における薬効の検討
- 輸液／電解質の修正または回避方法
- 消化管の機能や栄養の吸収に影響を与える治療方法の識別

For my presentation today, I will address the effects that medications may have on fluid and electrolyte balance and strategies that may be utilized to correct these alterations. I will also discuss drug therapies that may alter intestinal absorption of nutrients.

今日、私の講演の中では、輸液と電解質バランスに対する薬の影響とこれらの相互作用を回避する方法についてお話したいと思います。また、栄養物の腸管からの吸収に影響を与える薬物療法についてもお話しします。



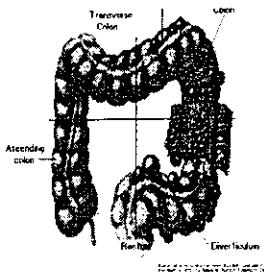


Diarrhea continues to be a problem in patients receiving enteral nutrition support. Most antibiotics that are used for bacterial infections today have been implicated as causing pseudomembranous enterocolitis (PMC) in some patients. This slide represents the characteristic findings of severe pseudomembranous colitis due to antibiotic therapy: whitish-yellow plaques composed of fibrin, mucus, and leukocytes that overlie erythematous gastrointestinal mucosa. Typically, these lesions are located in the rectum or descending colon, but they have been reported throughout the entire gastrointestinal tract.

消化管の吸収に対する薬物療法の影響

下痢は経腸栄養サポートをうけている患者にとっていつも問題となる。今日、細菌感染に用いられる多くの抗生物質は、一部の患者において偽膜性腸炎(PMC)を引き起こす原因となっている。このスライドは抗生物質による治療によりひどい偽膜性大腸炎を示した特徴的な所見である：白～黄色の炎症は紅斑の胃腸粘膜にある繊維、粘液、白血球からなっている。一般的にこれらの病変は直腸または下行結腸に見られるが、彼らは胃腸全体に観察されたことを報告した。

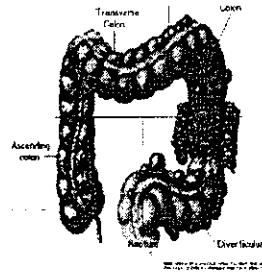
### *C. difficile*-induced Colitis



- Disruption of normal colonic microflora
- Poor absorption may increase susceptibility
- Most common agents include ampicillin, clindamycin and 3rd gen. cephalosporins

Reinke CM et al. Am J Hosp Pharm 1994;51:1771-81.

### *C. difficile*による大腸炎



- 通常の結腸菌叢の破壊
- 吸収不良による感受性の増加
- 最も一般的な薬物としてampicillin、clindamycin、第三世代cephalosporins

Reinke CM et al. Am J Hosp Pharm 1994;51:1771-81.

The antimicrobial agents most commonly associated with pseudomembranous colitis include those agents that eliminate the normal colonic microflora allowing overgrowth by *Clostridium difficile*. These agents include ampicillin, amoxicillin, third generation cephalosporins, and clindamycin. In addition to the spectrum of antimicrobial activity, poor absorption of orally administered antibiotics may increase susceptibility to *Clostridium difficile* colonization by increasing local drug concentrations to which normal bowel microflora are exposed. There is no contraindication to administering enteral feeding to patients who have PMC, however, most practitioners discontinue enteral feeding for 1-2 days while this disorder is being treated with oral vancomycin or metronidazole.

偽膜性大腸炎に関係する抗生物質は主に通常の結腸にある菌叢を破壊し、*Clostridium difficile*の繁殖を助長する。これらの抗生物質としてはampicillin、amoxicillin、第三世代cephalosporins、clindamycinがあげられる。抗菌スペクトルに加えて、経口投与された抗生剤の不完全な吸収により、局所に薬物が高濃度に分布し、通常の腸内菌叢が抗生物質にさらされ*Clostridium difficile*の繁殖を促進する。PMCの患者に対する経腸栄養法の実施は禁忌ではないが、多くの医療従事者は1~2日で経腸栄養法を中止し、経口によるvancomycinまたはmetronidazoleによって治療をする。

## Drug-induced Diarrhea

- Sorbitol-containing elixirs: > 10 gm single doses or 50 gm daily doses
  - cimetidine, theophylline, acetaminophen
- PEG solutions: inhibits jejunal/ileal absorption of H<sub>2</sub>O, Na, Cl
  - Lorazepam (PEG 60 gm/100 mL)
- Electrolyte agents
  - Mg antacids
  - Hyperosmolar solutions

Banerjee AK et al. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:186-98

## Drug-induced Diarrhea

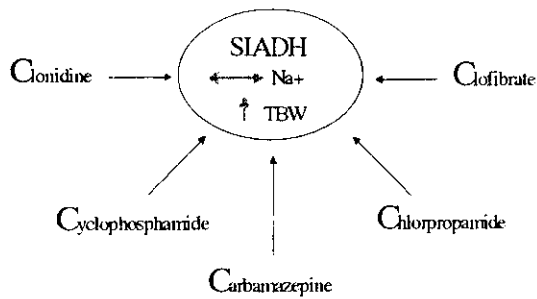
- エリキシル剤にSorbitolが含有: > 10 gm / 1回または 50 gm / 1日
  - cimetidine, theophylline, acetaminophen
- PEG 溶液: 空腸/回腸における H<sub>2</sub>O, Na, Cl の吸収を阻害
  - Lorazepam (PEG 60 gm/100 mL)
- 電解質
  - 制酸剤のマグネシウム
  - 高浸透圧溶液

Banerjee AK et al. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:186-98

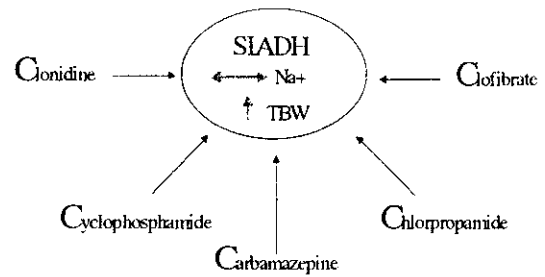
Medications other than antibiotics may be the cause when a critically ill patient develops gastrointestinal intolerance in association with enteral tube feeding. In fact, one study has suggested that pharmacotherapy is the most frequent cause of diarrhea in patients receiving enteral tube feeding. Approximately 80% of the diarrhea was caused directly by medications or PMC due to antibiotic pharmacotherapy, and only 20% of diarrhea could be directly attributed to the enteral feedings. The authors reported a particularly high prevalence of diarrhea caused by sorbitol in theophylline solution preparations. Sorbitol is added to liquid preparations of theophylline, as well as acetaminophen and cimetidine, to act as a vehicle for the delivery of these liquid medications. Changing the route of acetaminophen to an oral tablet or rectal suppository resolves this problem in most cases. Another drug vehicle, polyethylene glycol, used for lorazepam solutions has been associated with causing diarrhea. The polyethylene glycol may inhibit the reabsorption of water, sodium, and chloride in the jejunum and ileum, thus precipitating diarrhea. Magnesium administration via antacids must also be assessed in patients in whom gastrointestinal intolerance develops in the critical care setting. Excessive oral magnesium is well known to cause osmotic diarrhea. Changing to an aluminum-containing antacid or an H<sub>2</sub>-receptor antagonist is an alternative to consider when the dose of magnesium must be decreased or discontinued. Hyperosmolar medications, in particular electrolyte solutions like potassium chloride, may induce diarrhea. Administration of these agents via feeding tube or jejunostomy presents the gastrointestinal tract with a large osmotic load compared to standard feeding products. Diluting the liquid preparations will decrease the osmotic load in most cases.

経腸チューブによる栄養摂取が実施された重症患者の胃腸の調子が悪くなった場合は、抗生物質よりも他の薬物療法に原因があることがある。実際に、あるケースでは薬物療法が経腸チューブ栄養を受けている患者にしばしば下痢を起こすことを示している。下痢の約80%が薬物によるもの、または抗生物質の投与によるPMCに起因するものであり、20%が経腸栄養に直接起因するものであった。著者らは特に下痢の多くはtheophylline溶液中のsorbitolによって引き起こされるたものであることを報告している。Sorbitolは、acetaminophenやcimetidineの場合と同様にtheophylline溶液に輸送のための賦形剤として加えられる。多くの場合にはAcetaminophenを経口の錠剤または座薬に変更することでこの問題は解決することができる。他の賦形剤としてはロラゼパム溶液に使用されるpolyethylene glycolも下痢に関係している。Polyethylene glycolは空腸、回腸で水、ナトリウム、塩素の再吸収を抑制し、下痢を引き起こす。制酸剤のマグネシウムの投与についても重症で胃腸の調子の悪い患者には考慮する必要がある。過度の経口マグネシウム摂取は浸透圧性の下痢を起こすことが知られている。マグネシウムの用量を減らすかAまたは中止する必要がある場合は、制酸剤としてアルミニウムを含む薬剤またはH<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストに変更する。高浸透圧薬、特に塩化カリウムのような電解質溶液は下痢を引き起こす可能性がある。経腸栄養チューブ、または空腸造瘻術によってこれらの薬物を投与する場合は、標準の栄養摂取患者に比べて消化管に大きな浸透性の負荷を示す。溶液を希釈することにより多くの場合その負荷を減らすことができる。

## Drug-induced Hyponatremia



## 薬物による低ナトリウム血症



SIADH: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

Some pharmacological agents have a profound effect on electrolyte balance and can affect nutritional support in many ways. For example, some drugs can cause major electrolyte imbalances in critically ill patients receiving parenteral nutrition. Alterations in sodium homeostasis are some of the most common disorders induced by medications but yet the most difficult to understand because the serum concentration of sodium must be interpreted with a bedside assessment of the extracellular fluid compartment. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone (ADH) may be stimulated by a number of medications. The five most common agents each begin with the letter "C" in their name: clonidine (antihypertensive agent), cyclophosphamide (chemotherapeutic agent), carbamazepine (antiseizure agent), chlorpropamide (diabetic agent), clofibrate (hyperlipidemic agent). These agents may cause this syndrome by stimulating the release of ADH (e.g., cyclophosphamide and clofibrate) or sensitizing the kidney to the actions of ADH (like chlorpropamide). The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) release results in an increase in total body water with no change in total body sodium. This free water that is retained is equally distributed throughout the entire body so no edema is present.

輸液と電解質バランスに対する薬物療法の影響

いくつかの薬物は電解質バランスに影響をおよぼし、さまざまな仕方でニュートリションサポートに影響を与える。例えば、ある薬物は輸液を投与している重症患者の主な電解質のバランスを変化させる。ナトリウム恒常性の異常は、薬物投与による最も一般的に見られる変化である。血清のナトリウム濃度はベッドサイドにおける細胞外液成分の評価として解釈されるので、理解され難い。抗利尿ホルモン(ADH)の異常分泌は、多くの薬物によって惹起される。5つの最もよく知られている薬物は各々Cの頭文字で始まる: clonidine (抗高血圧症剤)、cyclophosphamide (化学療法剤)、carbamazepine (抗痙攣剤)、chlorpropamide (糖尿病用剤)、clofibrate (抗脂血症用剤)。これらはADHの放出を刺激(例えば cyclophosphamideと clofibrate)あるいはADHに対する腎臓の感受性の変化(chlorpropamide)により症状を引き起こす。異常な抗利尿ホルモン(SIADH)の放出は、体の総ナトリウム量には影響を与えないが、総水分量は増加させる。保持された水分は体全体に分布するため浮腫はできない。

## Signs and Symptoms of SIADH

<u>Signs</u>	<u>Laboratory Indices</u>
Normal BP	↑Urine Na ↑Urine Osmolality ↓Serum Na ↓Serum Osmolality

## SIADHの兆候と症状

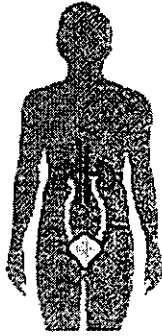
<u>Signs</u>	<u>検査値</u>
通常の血圧	↑尿中Na ↑尿の浸透圧 ↓血清Na ↓血清の浸透圧

Diagnosis of SIADH is based upon laboratory assessment in which patients exhibit a concentrated urine reflected as a high urine osmolality with a high urine sodium, but the serum sodium and serum osmolality will be decreased. Patients receiving parenteral or enteral nutrition should have the volumes of their nutritional regimens concentrated to restrict free water and assist with resolution of this metabolic disorder.

SIADHの診断は、高ナトリウム性の高浸透圧尿に反映され、検査データで評価できるが、血清ナトリウムや血清の浸透圧は減少している。輸液または経腸栄養法を受けている患者は、自由水を制限するために栄養液の投与量を高濃度にして、代謝異常を解決する手助けをしなければならない。

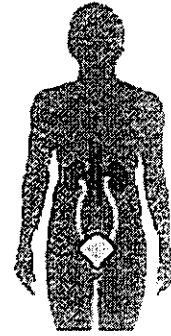
## Drug-Induced Hyponatremia

- Cisplatin and TPM-SMZ may waste Na<sup>+</sup> via the kidney
- Monitor patients for orthostatic hypotension
- Supplement PN/EN with NaCl to maintain balance



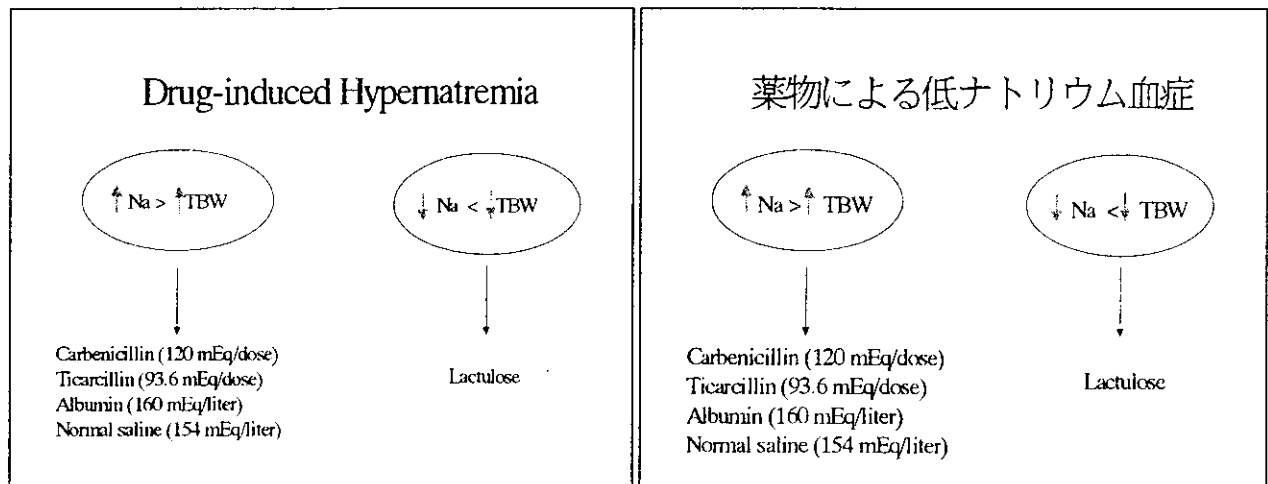
## 薬物による低ナトリウム血症

- Cisplatin と TPM-SMZ は腎臓から Na<sup>+</sup> を排泄
- 起立性低血圧症の危険性があるためモニターが必要
- バランス維持のため輸液/経腸栄養法による NaCl の補充



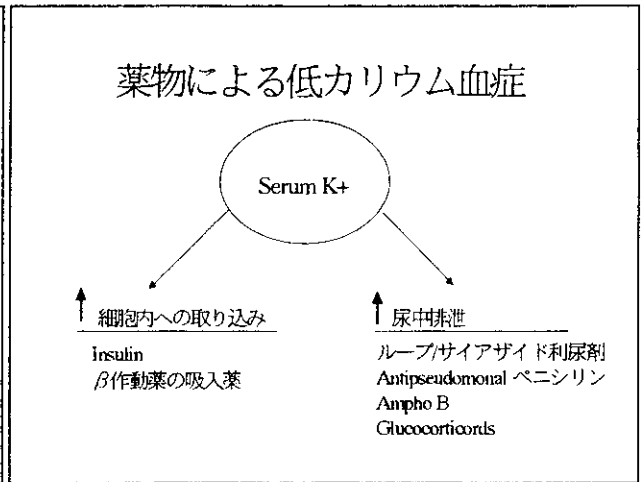
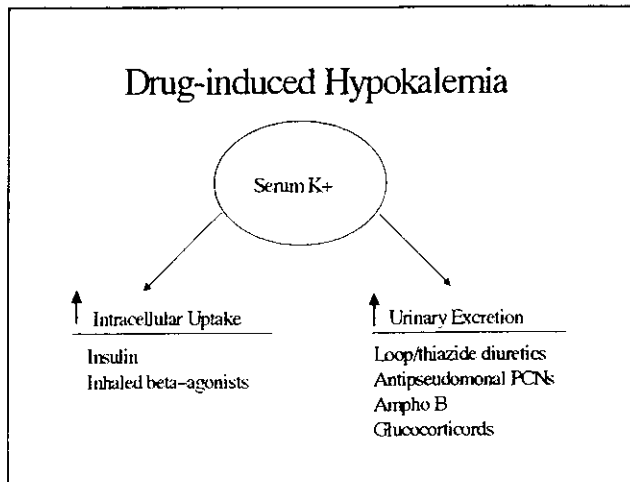
Renal wasting of sodium has been reported with cisplatin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Patients receiving these medications should be closely monitored for orthostatic hypotension as they may become salt-depleted with these pharmacological agents. Parenteral nutrition or enteral formulas should be supplemented with sodium chloride to maintain sodium balance in these situations.

腎臓からのナトリウム排泄が cisplatin と trimethoprim-sulfamethoxazole によって誘発されることが報告されている。これらの薬物療法を受けている患者は、塩化ナトリウムの排泄による起立性低血圧症に関してモニターする必要がある。こういった状況化ではナトリウムのバランスを維持するため輸液、または経腸栄養法の処方塩化ナトリウムを補充しなければならない。



In contrast to sodium depletion, salt-loading from unperceived sources may result in clinically significant hypernatremia. Repeated doses of drugs that employ sodium as the stable salt form may introduce large amounts of sodium to the patient. For example, four bottles of 250 mL albumin 5% would provide approximately 160 mEq of sodium over 24 hours. Many medications are administered in normal saline piggybacks to intensive-care unit patients which may also contribute to the overall sodium intake. As a result, a patient receiving ticarcillin or albumin needs little, if any, sodium added to the nutritional formulation unless the patient has substantial extrarenal losses. The other mechanism for drug-induced hypernatremia is when free water losses exceed sodium losses via stool or fever. Excessive use of lactulose in patients with liver failure and hepatic encephalopathy has been reported to result in hypernatremia, presumably from loss of free water via stools. The endpoint of dose titration with lactulose should be 2-3 soft stools per day, not frank diarrhea. Excessive lactulose administration should also be avoided in patients receiving enteral tube feeding because the feeding will undoubtedly be decreased or stopped when the patient has loose, watery stools. This would compromise the nutritional intake of this often undernourished population.

低ナトリウム血症とは対照的に、気付かないうちに塩化ナトリウムの過剰投与により、医療上重大な高ナトリウム血症になることがある。安定した塩とするためにナトリウムを含む薬物を繰り返し投与することにより、患者は大量のナトリウムを摂取することになる。例えば、5%アルブミンの250 mlの瓶4本は、24時間で約160 mEqのナトリウムを供給することになる。ICUに入院している患者にも多くの薬剤が生理食塩水のビギーバッグから投与され、これらは全てナトリウムの摂取に繋がる。Ticarcilinまたはアルブミンを投与されている患者は、実際には腎臓以外からかなりの消失はあるが、栄養学処方にナトリウムを加える必要性はない。薬物によって誘発される高ナトリウム血症の他の機序としては、水分の消失が排便や発熱によるナトリウムの消失を上回る場合である。肝機能不全や肝性の脳症の患者へのラクツロースの過剰投与は、排便による水分の消失から高ナトリウム血症となることが報告されている。ラクツロースの投薬は1日に2~3回の軟便のときに適用されるべきで、下痢のときに投薬されるべきではない。ラクツロースの過量投与は、経腸チューブによる栄養を受けている患者にも投与するべきではない。患者が下痢気味または水溶性軟便のときは栄養の供給を減量、または中止しなければならないからである。このことは栄養不足の患者への栄養学的摂取に悪い影響をおよぼす。

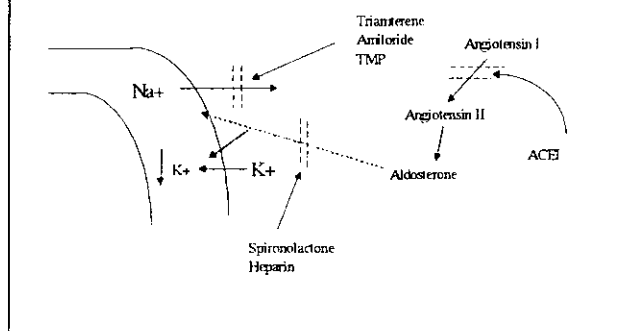


Maintenance of potassium homeostasis cannot be overemphasized in patients receiving specialized nutrition support. Many drugs may cause hypokalemia through urinary wasting of potassium or movement of this cation to the intracellular compartment. Insulin and inhaled beta agonists stimulate the beta-2 receptor-linked sodium/potassium ATPase pump and cause an intracellular shift of potassium. This invariably leads to a depletion of potassium in the intravascular compartment. Loop and thiazide diuretics, glucocorticoids, antipseudomonal penicillins, and amphotericin B have all been implicated in causing urinary potassium wasting. Kaliuresis results from diuretics that cause increased fluid and sodium delivery to the distal nephron and from the aldosterone effects of steroids. Antipseudomonal penicillins (e.g., ticarcillin) are sodium salts of non-reabsorbable anions. The drug is filtered at the glomerulus and the sodium ions are primarily reabsorbed in the proximal convoluted tubule. The negatively charged anions create a gradient for positively charged ions (e.g., potassium) to be secreted in the distal convoluted tubule of the nephron resulting in cation wasting. As a result, patients receiving any of these medications will invariably require larger doses of potassium in the parenteral nutrition formulation or require oral potassium supplementation via the feeding tube.

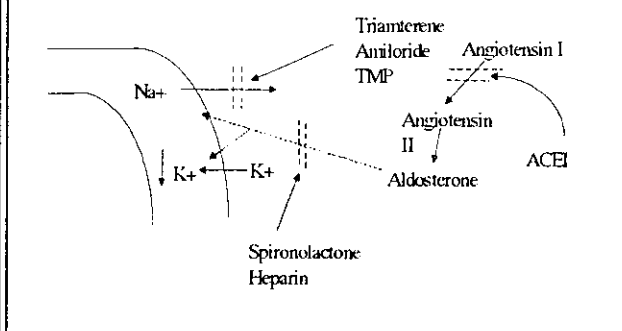
カリウムの恒常性の維持は専門的ニュートリションサポートを受けている患者において強調しすぎることではない。多くの薬物は尿からのカリウムの消失、またはカリウムイオンを細胞内へ移動させるので低カリウム血症を引き起こす可能性がある。インシュリンや吸入β作動薬によりNa/K ATPaseポンプとリンクしているβ<sub>2</sub> receptorを刺激して、カリウムの細胞内流入を引き起こす。これは血管内におけるカリウムを必ず減少させる。ループ利尿剤やサイアザイド利尿剤、glucocorticoids、抗シュードモナスpenicillins、amphotericin Bは尿からカリウムを排泄する。体液量とナトリウムの遠位尿細管への分配を増加させる利尿剤とステロイド類によるアルドステロン効果はカリウム尿を引き起こす。抗シュードモナスpenicillins(例えば ticarcillin)は、再吸収されない陰イオンのナトリウム塩である。薬物は腎の糸球体でろ過され、ナトリウムイオンは主に近位尿細管において再吸収される。マイナスにチャージした陰イオン物質は、プラスにチャージしたイオン(カリウム)と濃度勾配を作り、遠位尿細管から陽イオンを分泌する。その結果、これらの薬物療法を受けている患者は必ず輸液処方にも多量のカリウムを補充するか、経腸チューブによるカリウムの補給を必要とする。



## Drug-induced Hyperkalemia



## 薬物による高カリウム血症



Other pharmacological agents induce hyperkalemia and may require the practitioner to modify the potassium content of the nutrition solutions. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (e.g., captopril) and potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride) cause natriuresis and potassium retention. Sodium heparin, which is structurally related to aldosterone, has been reported to antagonize the effects of aldosterone and cause hyperkalemia. Trimethoprim, which is structurally related to amiloride and triamterene, has been shown to inhibit sodium transport across the lumen by blocking sodium channels. Inhibition of sodium transport from the lumen into epithelial cells of the nephron causes the electrical potential across the cell membrane to decrease. Potassium excretion apparently relies on this electrical potential, therefore, a decrease in the electrical potential causes a reduction in potassium excretion. Patients receiving any of these medications should have serum potassium concentrations monitored very closely. The potassium content of the nutritional formulas may need to be decreased substantially if hyperkalemia develops. An enteral formula low in potassium may be indicated in patients who cannot tolerate the potassium in standard formulas.

他の薬物は高カリウム血症を惹起する。医療スタッフは栄養学的な解決策としてカリウムの濃度を変更する必要がある。アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、captopril)またはカリウム保持性利尿剤(例えば、amiloride)はナトリウム排泄を増加させ、カリウムの分泌を阻害する。ヘパリンナトリウムは構造的にアルドステロンに類似しているが、アルドステロンの効果を阻害して、高カリウム血症を引き起こすことが報告されている。Trimethoprimは構造的にamilorideやtriamtereneに類似しているが、ナトリウムチャンネルをブロックすることにより管腔へのナトリウムの輸送を妨げている。管腔からネフロンの上皮細胞へのナトリウム輸送の阻害により、細胞膜電位が減少する。カリウムの排泄は明らかにこの電位に依存しており、そのため電位の減少によりカリウムの排泄が減少する。これらの薬物投与を受けている患者は、血清カリウム濃度のモニターを行わなければならない。高カリウム血症になった場合は、輸液処方に含まれるカリウムを減らさなくてはならない。低カリウムが経腸栄養処方されている患者は、標準的な用量のカリウム処方では十分でないことを示している。

## Hypophosphatemia and Specialized Nutrition Support

- Incidence of hypoPO<sub>4</sub> ~ 0.5-3%
- Patients receiving SNS have a frequency of hypoPO<sub>4</sub> ranging from 30-40%



WBC dysfx



Diaphragmatic Contractility



Arrhythmias, cardiomyopathy

## 低リン酸血症とニュートリションサポート

- 低PO<sub>4</sub>の発生率~0.5-3%
- 専門的ニュートリションサポートを受けている患者における低PO<sub>4</sub>血症の発生率は30-40%



WBC 機能障害



横隔膜の収縮能低下



不整脈、うっ血性心筋症

Phosphorus is extremely important in patients receiving specialized nutrition support. Although the incidence of hypophosphatemia in the general hospital population is 0.5% to 3%, several reports have shown that patients receiving specialized nutrition support have a frequency of hypophosphatemia ranging from 30% to 40%. Severe hypophosphatemia is associated with significant morbidity in hospitalized patients. Clinical manifestations of moderate to severe hypophosphatemia affect many organ systems and most notably include leukocyte dysfunction, decreased diaphragmatic contractility, arrhythmias, and congestive cardiomyopathy.

リンは専門的ニュートリションサポートを受けている患者にとって特に重要である。一般的な入院患者の低リン酸血症の発生は0.5~3%であるが、専門的ニュートリションサポートを受けている患者では30~40%の割合で低リン酸血症を起こすとの報告がある。重症低リン酸血症は、入院患者における重要な疾病率に関連している。中程度から重度の低リン酸血症の臨床的症狀は、特に白血球機能障害、横隔膜の収縮能の低下、不整脈、うっ血性心筋症等を含む多くの臓器系に影響を与える。

## Phosphorus Requirements

Sacks et al. NCP 1994;9:105-8.

- 25 of 80 pts (31%) receiving standard daily amounts of PO<sub>4</sub> developed PO<sub>4</sub> < 2.5 mg/dL
- Despite standard supplemental doses, the mean serum PO<sub>4</sub> failed to reach normal range (2.5-4.5 mg/dL)
- 10 of 25 pts (40%) had further reductions with standard dosing guidelines

## リン酸の必要性

Sacks et al. NCP 1994;9:105-8.

- 80名中25名の患者(31%)で標準の治療を行っていたにもかかわらず低リン酸血症 PO<sub>4</sub> < 2.5 mg/dLを起こしていた。
- 標準的な量を投与していたが、血清中 PO<sub>4</sub> 濃度は基準範囲(2.5-4.5 mg/dL)に到達していなかった。
- 25名中10名の患者(40%)では標準的ガイドラインによる投与でさらに減少した。

Preliminary results from my own research support previous findings of increased phosphorus demands in patients requiring specialized nutrition support. Despite receiving standard amounts of phosphorus in the parenteral nutrition solution (15 mmol/L) or in an enteral feeding formula (710 mg/L), we found 25 of 80 patients (31%) developed hypophosphatemia ( $\leq 2.5$  mg/dL). Many of these patients were critically ill and hospitalized in the intensive care unit. In general, management of hypophosphatemia was accomplished with the addition of phosphorus to parenteral nutrition solutions or enteral feeding formulas, as well as with the administration of intravenous doses of phosphorus between 15 and 30 mmol. Despite this supplemental therapy, the mean serum phosphorus concentrations failed to reach the normal range (2.5 to 4.5 mg/dL) by the next day. This occurred because 10 of 25 patients (40%) had further reductions in serum phosphorus concentration after treatment. These results suggest that patients receiving specialized nutrition support require more aggressive dosing of phosphorus for the prevention and treatment of hypophosphatemia.

私自身の調査による予備的な結果からも、専門的ニュートリションサポートを必要とする患者ではリンの摂取増加が必要であるとの以前の結果を支持している。輸液から (15 mmol/L) または経腸栄養による (710 mg/L) 標準的なリンの摂取にもかかわらず、80名のうち25名の患者(31%)が低リン酸血症を起こしていた ( $\leq 2.5$  mg/dL)。これらの患者の多くは重症でICUに入院していた患者である。一般的に低リン酸血症の管理は15~30 mmolのリンの静注と同じで、輸液または経腸栄養にリンを追加して行われる。この補充療法にもかかわらず、翌日の血清リン濃度の平均は通常範囲 (2.5~4.5 mg/dL) に到達していなかった。これは25名中10名の患者 (40%) において治療後の血清リン濃度がさらに減少したからである。

これらの結果は、専門的ニュートリションサポートを受けている患者において低リン酸血症の予防及び治療を目的として、より積極的なリンの投与が必要であることを示唆している。

### Graduated Dosing Scheme for Hypophosphatemia

Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

- 78 consecutive adult pts receiving SNS with a serum  $\text{PO}_4 < 3 \text{ mg/dL}$
- Assignment of Groups
  - mild hypo  $\text{PO}_4$ : 2.3-3 mg/dL
  - moderate  $\text{PO}_4$ : 1.6-2.2 mg/dL
  - severe  $\text{PO}_4$ :  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

### 低リン酸血症に対する段階的投与スケジュール

Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

- 78名のニュートリションサポートを受けている血清 $\text{PO}_4 < 3 \text{ mg/dL}$ の成人患者
- グループの割り付け
  - 低度  $\text{PO}_4$ : 2.3-3 mg/dL
  - 中程度  $\text{PO}_4$ : 1.6-2.2 mg/dL
  - 高度  $\text{PO}_4$ :  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

As a result, we conducted a prospective clinical trial to determine the safety and efficacy of a graduated dosing scheme of phosphorus replacement therapy in patients with hypophosphatemia. Patients were enrolled into one of three categories based on their serum phosphorus concentration: mild hypophosphatemia (2.3 to 3 mg/dL [0.74 to 0.97 mmol/L]), moderate hypophosphatemia (1.6 to 2.2 mg/dL [0.52 to 0.71 mmol/L]), or severe hypophosphatemia ( $< 1.5 \text{ mg/dL}$  [ $< 0.48 \text{ mmol/L}$ ]).

その結果、我々は低リン酸血症の患者にリンの補充治療として段階的な用量設定に基づいた安全で有効な量を決定するための前向きな臨床試験を行った。患者は、血清リン濃度に基づいて3つのグループに割り付けた：軽度の低リン酸血症（2.3～3 mg/dL [0.74～0.97 mmol/L]）、中程度の低リン酸血症（1.6～2.2 mg/dL [0.52～0.71 mmol/L]）、重度の低リン酸血症（ $< 1.5 \text{ mg/dL}$  [ $< 0.48 \text{ mmol/L}$ ])。