

Treatment Regimen

- Mild - 0.16 mmol/kg over 4-6 hr
- Moderate - 0.32 mmol/kg over 4-6
- Severe - 0.64 mmol/kg over 8-12 hr
 - $K^+ < 4$ mEq/L, KPO_4 given
 - $K^+ \geq 4$ mEq/L, $NaPO_4$ given

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

治療計画

- 低度 - 0.16 mmol/kg を 4-6 時間
- 中程度 - 0.32 mmol/kg を 4-6 時間
- 高度 - 0.64 mmol/kg を 8-12 時間
 - $K^+ < 4$ mEq/L, KPO_4 を投与
 - $K^+ \geq 4$ mEq/L, $NaPO_4$ を投与

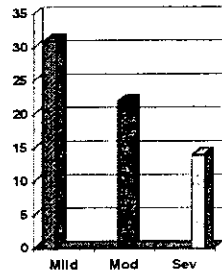
Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

Each patient received one intravenous phosphorus bolus dose, based on the assigned category of hypophosphatemia, according to a graduated dosing scheme: 0.16 mmol/kg (mild), 0.32 mmol/kg (moderate), or 0.64 mmol/kg (severe). The dose of intravenous phosphorus was infused over 4 to 6 hours (in mild to moderate groups) or 8 to 12 hours (in the severe group). Patients with a serum potassium concentration of < 4 mmol/L received the potassium phosphate salt, whereas patients with a potassium concentration > 4 mmol/L received the sodium phosphate salt.

各々の患者は、低リン酸血症の3つのグループに基づいて、段階的な投薬計画によってリンの静脈内一回投与を行った：0.16 mmol/kg (軽度)、0.32 mmol/kg (中程度)、0.64 mmol/kg (重度)。静脈内へのリンの投与は4～6時間（軽度・中程度）、8～12時間（重度）かけて注入された。血清カリウム濃度4 mmol/L以下の患者は、リン酸のカリウム塩の投与を行い、一方4 mmol/L以上の患者はナトリウムリン塩の投与を行った。

Patient Demographics

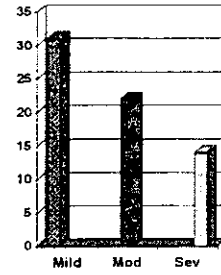
- 67 of 78 pts completed the protocol
- 63 of 67 pts (94%) were ICU patients
- 31 pts with mild, 22 pts with moderate, and 14 pts with severe hypophosphatemia



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

患者統計

- 78名中67名の患者がプロトコルを終了
- 67名中63名(94%)がICUの患者
- 低リン酸血症
軽度31名, 中程度22名, 重度14名

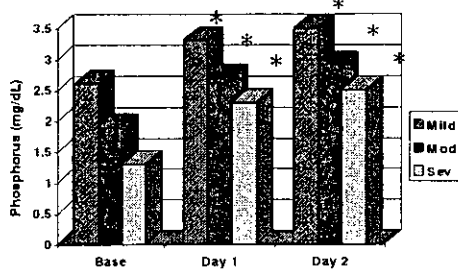


Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

Sixty-seven patients completed the protocol. There were 31 patients with mild hypophosphatemia, 22 patients with moderate hypophosphatemia and 14 patients with severe hypophosphatemia.

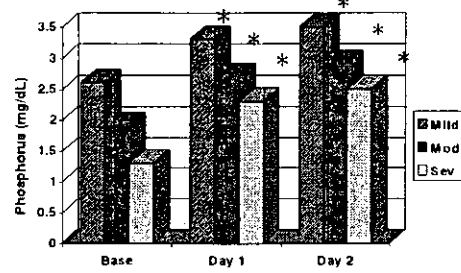
67名の患者がこのプロトコルを完了した。その内訳は31名の軽度低リン酸血症患者、22名の中程度の低リン酸血症患者と14名の重度低リン酸血症患者であった。

Phosphorus Concentrations over time



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

リン酸の濃度推移



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

Serum phosphorus concentrations increased significantly ($p < 0.001$) in all groups after the phosphorus bolus: 2.6 ± 0.6 to 3.3 ± 0.6 mg/dL (0.84 ± 0.19 to 1.1 ± 0.19 mmol/L) for the mild group; 1.9 ± 0.6 to 2.7 ± 0.6 mg/dL (0.61 ± 0.19 to 0.87 ± 0.19 mmol/L) for the moderate group; 1.3 ± 0.8 to 2.3 ± 0.8 mg/dL (0.42 ± 0.26 to 0.74 ± 0.26 mmol/L) for the severe group. There were no clinically significant changes in serum/blood calcium, albumin, urea nitrogen, or creatinine concentrations and no adverse reactions to the phosphorus regimens throughout the 3-day study period.

血清リン濃度はリン酸の投与後、すべてのグループで増加した ($p < 0.001$): 軽度のグループでは 2.6 ± 0.6 から 3.3 ± 0.6 mg/dL (0.84 ± 0.19 から 1.1 ± 0.19 mmol/L); 中程度のグループ 1.9 ± 0.6 から 2.7 ± 0.6 mg/dL (0.61 ± 0.19 から 0.87 ± 0.19 mmol/L); 重度グループでは 1.3 ± 0.8 から 2.3 ± 0.8 mg/dL (0.42 ± 0.26 から 0.74 ± 0.26 mmol/L)。血清/全血カルシウム、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン濃度には臨床的に重要な変化はなく、3日間の研究期間を通してリン摂取による侵害作用はなかった。

PO₄ Replacement in Critically ILL
Pts on SNS

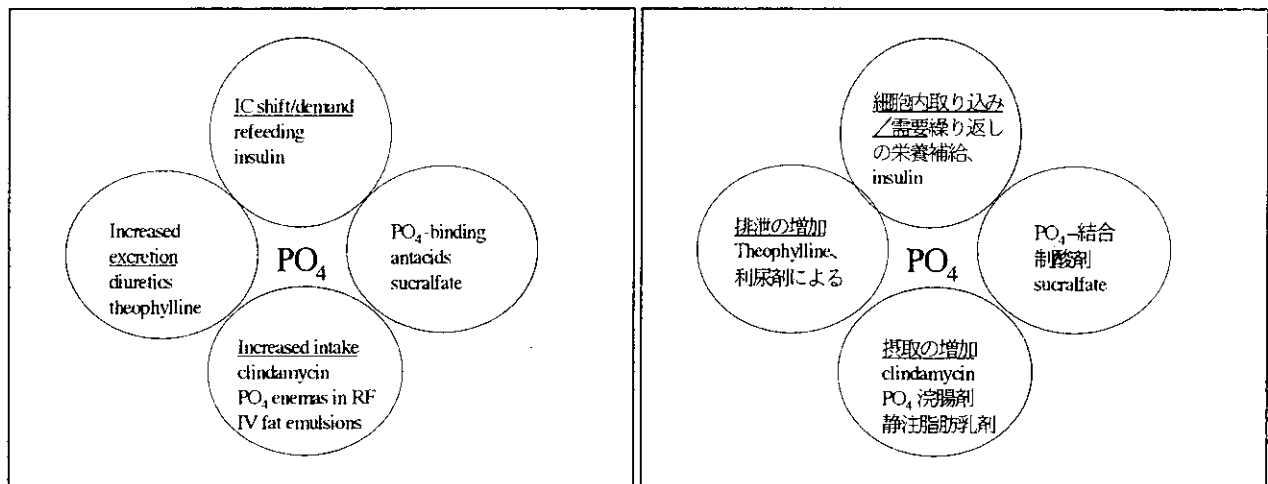
“The graduated dosing scheme of phosphorus replacement therapy is both safe and efficacious in patients receiving specialized nutrition support”

重症患者に対するニュートリションサポートによるPO₄の投与

“専門的ニュートリションサポートを受けている患者に対する段階的なリン酸摂取計画は、安全でかつ有効である”

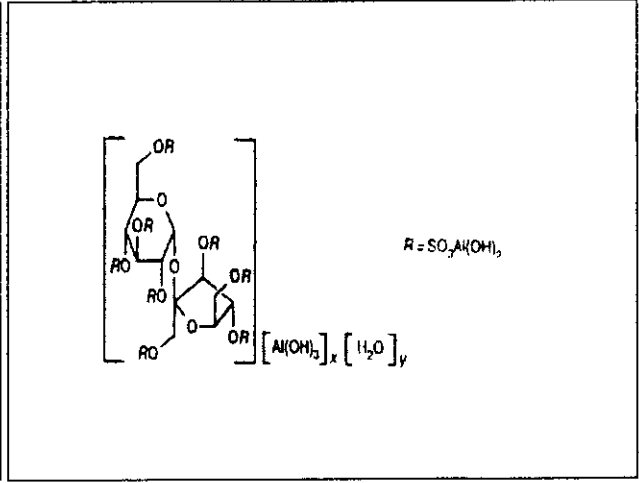
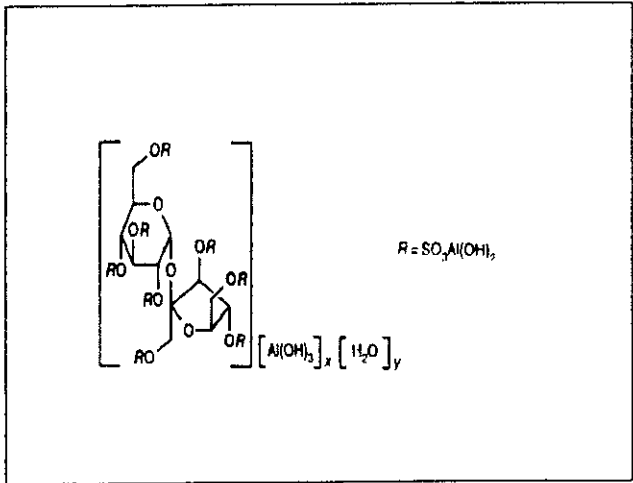
We concluded that this graduated dosing scheme of phosphorus replacement was both safe and efficacious in patients receiving specialized nutrition support.

我々は、専門的ニュートリションサポートを受けている患者に対して、この段階的なリン投与方法は、安全でかつ有効であると結論した。



Several mechanisms may account for hypophosphatemia observed during administration of specialized nutrition support. Increased requirements for ATP synthesis and tissue anabolism in the recovering undernourished patient contribute to an intracellular shift of phosphorus. Aggressive refeeding with excessive intravenous glucose may cause a glucose-induced osmotic diuresis and increased urinary losses of phosphorus. Pharmacotherapy may account for a decrease in phosphorus concentrations through a variety of mechanisms. Aluminum antacids have long been known to be very effective phosphorus binders in the gastrointestinal tract. Drugs such as theophylline and diuretics have been implicated in causing hypophosphatemia by reducing renal reabsorption of phosphorus. Hyperphosphatemia occurs relatively infrequent in patients unless renal insufficiency is present. Intravenous fat emulsions have been implicated as a cause of this disorder. The egg phospholipid in the intravenous fat emulsion was identified as a source for providing elemental phosphorus to a patient. Hyperphosphatemia may also result from the use of phosphate containing agents, such as Fleets Phosphate enemas and clindamycin phosphate.

専門的ニュートリションサポートを行っている間に観察される低リン酸血症については、いくつかの機序によって説明することができる。低栄養化の患者の回復のためにATP合成や組織同化作用の需要が増加すると、細胞内へのリンの取り込みを促す。積極的に過度のグルコースを静脈内に栄養補給すると、グルコースにより誘導される浸透圧に由来する利尿を引き起こし、リンの尿中排泄を増加させる。薬物療法は様々な機序によりリン濃度の減少を引き起こす可能性がある。制酸剤のアルミニウムは、消化管においてリンとよく結合することがよく知られている。Theophyllineや利尿剤は腎のリンの再吸収を減少させ低リン酸血症を引き起こすことに関与している。高リン酸血症は腎機能が障害されていてもめったに起こらない。静注脂肪乳剤はこの症状に関与している。静注脂肪乳剤に含まれる卵のリン脂質は、患者に基本的なリンを提供する中心的な役割を果たしていることが確認された。高リン酸血症はリン酸塩を含むリン酸浣腸剤やclindamycin phosphateの使用によっても起こる。

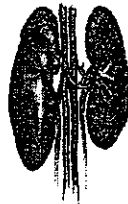


It is seldom remembered that sucralfate contains an aluminum cation in its structure and can bind to dietary phosphate preventing its absorption.

Sucralfateがアルミニウム陽イオンを構成成分として含有し、食物のリンと結合し吸収を妨げることはあまり知られていない。

Drug-induced Hypomagnesemia

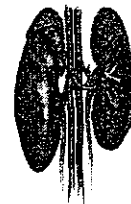
- Hematology/Oncology patients at risk due to:
 - amphotericin B
 - cisplatin
 - cyclosporin A
- Post-op/cardiovascular patients at risk due to:
 - aminoglycosides
 - diuretics



Normal Kidney and Cross Section

薬物による低マグネシウム血症

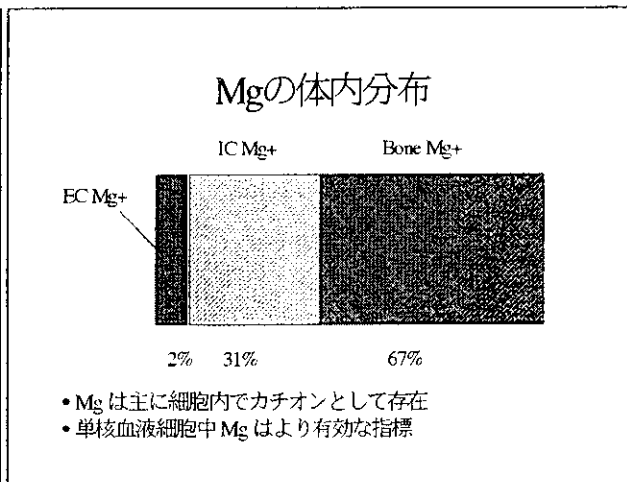
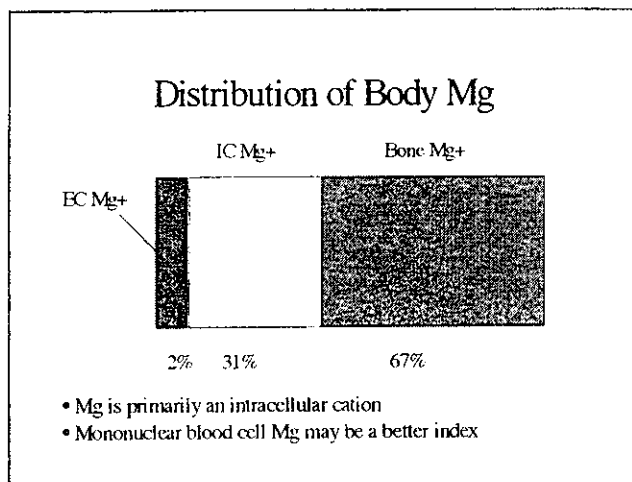
- 血液/腫瘍による:
 - amphotericin B
 - cisplatin
 - cyclosporin A
- 術後/心血管系による:
 - aminoglycosides
 - diuretics



Normal Kidney and Cross Section

A number of medications have been shown to cause renal wasting of magnesium resulting in profound hypomagnesemia. Most drugs associated with this alteration can be restricted to two major patient populations: hematology/oncology patients who receive medications such as amphotericin B, cisplatin, or cyclosporin A. The second group is postoperative or cardiovascular patients who receive medications including aminoglycosides, loop, or thiazide diuretics. All of these agents have been reported to cause urinary magnesium wasting following their administration. Concurrent administration of these pharmacologic agents with specialized nutrition support will invariably result in moderate to severe hypomagnesemia if only standard doses of magnesium are given.

多くの薬物は腎臓からマグネシウムの排泄を引き起こし、低マグネシウム血症となる。この変化に関係する多くの薬物は、2つの主な患者集団に分けられる。一つはamphotericin B、cisplatinまたはcyclosporin Aの投与を受けている血液/腫瘍の患者。二つ目のグループはaminoglycosides、ループまたはサイアザイド系利尿剤の投与を受けている術後または心血管系の患者。これらの薬物は、すべて投与後に尿中へのマグネシウムの排泄を引き起こすことが報告されている。専門的ニュートリションサポートを受けて、これらの薬理作用を有する薬物を併用している患者へ、標準的なマグネシウムの供給しか行われていないと例外なく中程度から重度の低マグネシウム血症となる。



Magnesium is another predominantly intracellular ion, like phosphorus, that is needed as new cells are synthesized during the administration of specialized nutrition support. Thus, these patients need to be monitored very carefully and supplemental magnesium is usually required. Because the majority of total-body magnesium is not in the serum and the kidney has a low threshold for magnesium, some investigators have questioned the use of serum concentrations of this cation for assessment of magnesium homeostasis in clinical practice. It has been suggested that mononuclear blood cell (MBC) magnesium is a better indicator of intracellular compartments and total-body magnesium status than are traditional serum concentrations.

マグネシウムはリンのように主要な細胞内イオンであり、ニュートリションサポートを実施している間、新しい細胞が合成されるのに必要である。このようにこれらの患者は慎重にモニターする必要があり、マグネシウムの供給が通常必要とされる。身体全体のマグネシウムのほとんどが血清中に存在するわけではなく、腎臓にはマグネシウムに対する低い閾値が存在す驍すめ、研究者によってはこの陽イオンの血清中濃度を臨床でマグネシウムの恒常性の評価に用いることを疑問視するものがある。単核血液細胞(MBC)中のマグネシウムのほうが、従来の血清中濃度よりも細胞内または身体全体のマグネシウムの状態を反映することが示唆されている。

MBC Mg in Critically ILL HypoMg Patients

Sacks et al. Nutrition 1997;13(303-8).

- 10 consecutive critically ill pts, Mg \leq 1.5 mg/dL (0.6 mmol/L)
- Assignment of groups
 - Moderate hypoMg: 1.1 -1.5 mg/dL(0.5-0.6 mmol/L)
 - Severe hypoMg: < 1.0 mg/dL (\leq 0.4 mmol/L)

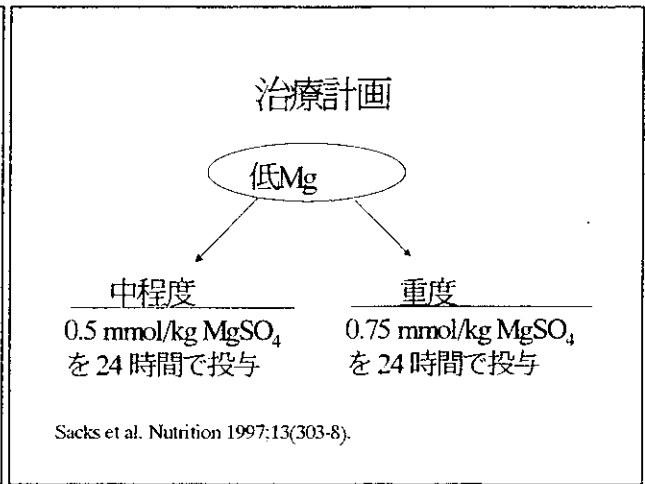
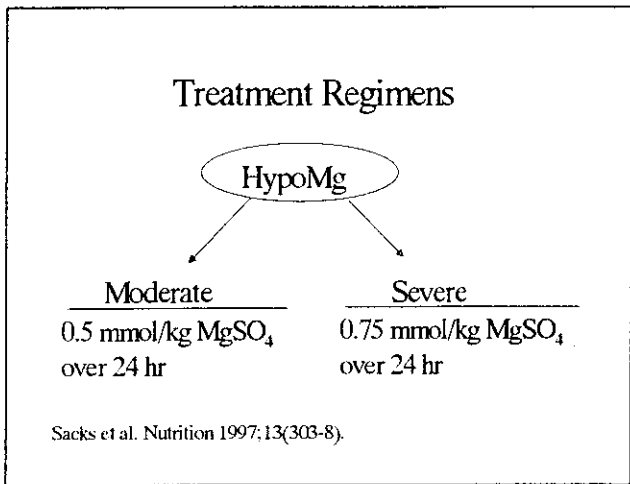
重症低Mg患者における 単核血液細胞

Sacks et al. Nutrition 1997;13(303-8).

- 10名の重症患者, Mg \leq 1.5 mg/dL (0.6 mmol/L)
- グループの割り付け
 - 中程度の低Mg: 1.1 -1.5 mg/dL(0.5-0.6 mmol/L)
 - 重度低Mg: < 1.0 mg/dL (\leq 0.4 mmol/L)

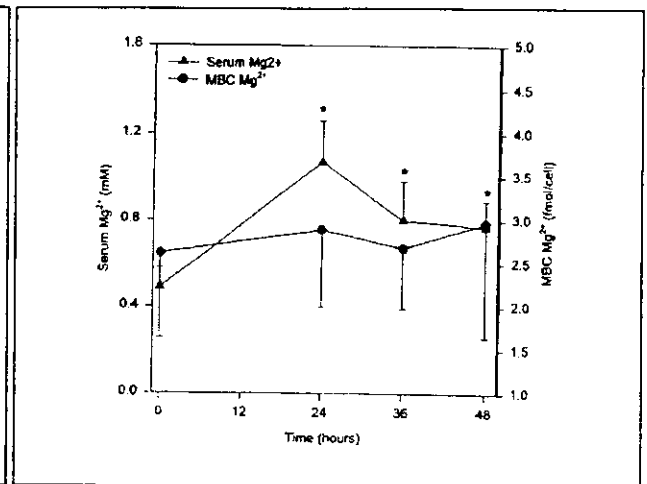
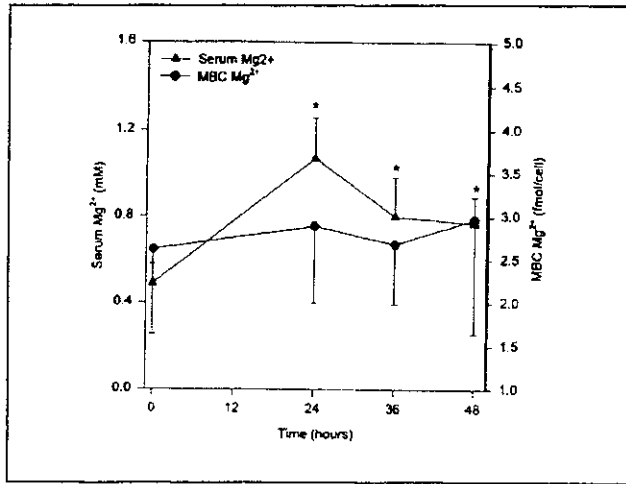
We have previously published research that evaluated the effects of intravenous magnesium replacement therapy on MBC content and serum magnesium concentrations in critically ill hypomagnesemic patients. Ten consecutive adult patients admitted to the trauma intensive-care unit with serum magnesium concentrations \leq 1.5 mg/dL (0.6 mmol/L) were studied. Patients were stratified into one of two groups based upon their measured serum magnesium concentration: moderate hypomagnesemia, > 1.0 - 1.5 mg/dL (> 0.4 -0.6 mmol/L), or severe hypomagnesemia, \leq 1.0 mg/dL (\leq 0.4 mmol/L).

我々は、以前に重度低マグネシウム血症患者のMBCの血清マグネシウム濃度に対する静脈マグネシウム補充療法の効果を測定した研究を報告した。10名の外傷ICUに入院している患者で血清マグネシウム濃度が \leq 1.5 mg/dL(0.6 mmol/L)の患者が対象となった。患者は血清マグネシウム濃度によって2つの群に割る振られた：中程度低マグネシウム血症 >1.0 - 1.5 mg/dL(>0.4 - 0.6 mmol/L)、重度低マグネシウム血症 \leq 1.0 mg/dL(\leq 0.4 mmol/L)。



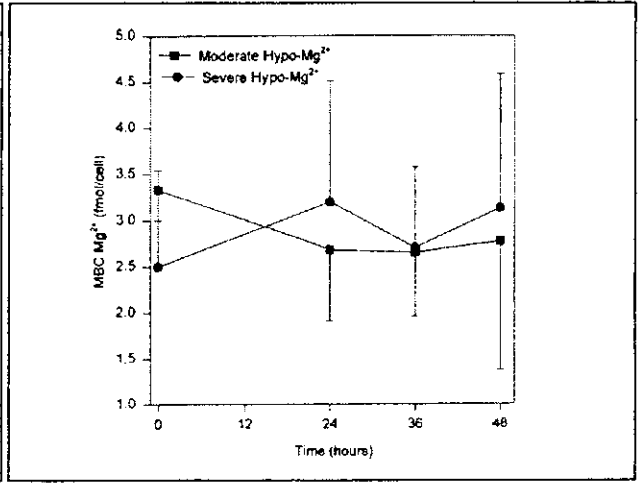
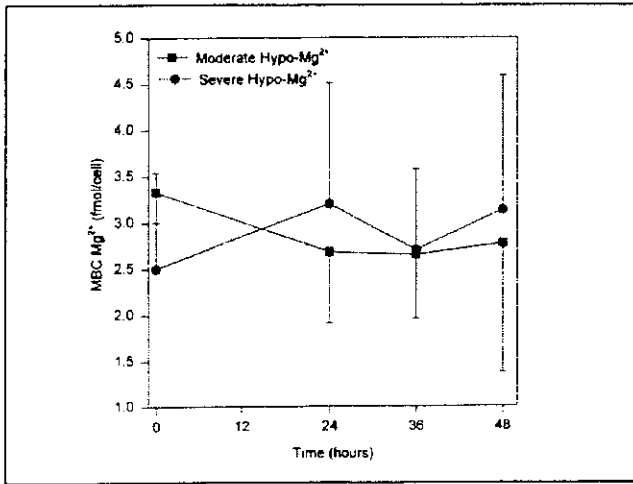
Patients with moderate and severe hypomagnesemia received 0.5 and 0.75 mmol/kg of intravenous magnesium sulfate, respectively. The dose of magnesium sulfate was diluted in 250 mL of normal saline or dextrose 5% in water and administered as a continuous infusion over 24 hours, delivering no greater than 8 mEq/hour of magnesium sulfate.

中程度と重度低マグネシウム血症の患者には各々0.5、0.75 mmol/kgの硫酸マグネシウム塩の静脈内投与を行った。マグネシウム硫酸塩は250 mL生理食塩か5% dextroseの水溶液で希釈し、硫酸マグネシウム塩が8 mEq/hourを超えないように24時間以上かけて点滴投与した。



Serum magnesium concentrations increased significantly from baseline to 48 hours (0.5 ± 0.1 to 0.8 ± 0.2 mmol/L).

血清マグネシウム濃度は48時間に渡り増加した(0.5 ± 0.1 から 0.8 ± 0.2 mmol/L)。



MBC magnesium content did not change significantly within the study period (2.6 ± 1.0 to 3.0 ± 1.3 fmol/cell).

MBCのマグネシウム含有量は研究期間中、変化は認められなかった (2.6 ± 1.0 から 3.0 ± 1.3 fmol/cell)。

Mg Replacement in Critical Illness

“Aggressive doses of IV MgSO₄ increase serum Mg concentrations but do not significantly change MBC Mg concentrations in critically ill hypomagnesemic patients”

重症患者におけるMgの投与

“重症低マグネシウム血症の患者に対し、積極的にMgSO₄を静注することにより血清中Mg濃度は上昇するが、単核血液細胞中のMg濃度は有意に変化しない。”

Inadequate magnesium supplementation doses or hormonal alterations may have interfered with the intracellular regulation of magnesium content.

不適切なマグネシウムの投与、またはホルモン変化は細胞内のマグネシウム含有量の調整を妨げる可能性がある。

Lipid Vehicle Medications		
Medication	Usual Dose	kcal/dose
Propofol	5 - 50 mcg/kg/min	48-504
Ambisome	5 mg/kg/d	19
Abelcet	5 mg/kg/d	3.15
Ampho B with Intralipid	0.5 mg/kg/d	140

Sicks et al. Ann Pharmacother 1997;31:121-11.

脂質を含有する賦形剤		
薬物	通常の用量	kcal/dose
Propofol	5 - 50 mcg/kg/min	48-504
Ambisome	5 mg/kg/d	19
Abelcet	5 mg/kg/d	3.15
Ampho B with Intralipid	0.5 mg/kg/d	140

Sicks et al. Ann Pharmacother 1997;31:121-11.

The nutritional effects of drug vehicles may also have an impact on the delivery of specialized nutrition support in critically ill patients. The intravenous general anesthetic agent propofol, which has sedative and anxiolytic properties, is formulated in a 10% lipid emulsion in the United States. This vehicle provides the patient with 1.1 calories for each milliliter of propofol emulsion. When used several days in a critically ill patient, propofol can provide significant fat calories and this should be taken into consideration when calculating the patient's nutritional support requirements. For example, propofol administered within recommended dosing guidelines of 5-50 mcg/kg/min can supply between 48 to 504 additional fat calories per day. Prudent use of this drug and downward adjustment of lipids in parenteral nutrition or use of low-fat enteral formulas may help minimize excessive fat administration. Other lipid formulations of drugs, such as those available for amphotericin B, do not provide a clinically important number of fat calories.

薬物中に含まれる賦形剤による栄養学的効果もまた重症患者におけるニュートリションサポートの供給に影響を与える可能性がある。静注で用いられる一般的な麻酔薬である propofol は、鎮静作用や抗不安作用を有し、米国では10%の脂質乳化剤に溶かして用いられる。この賦形剤は患者に propofol 乳化剤1 ml 当たり1.1 カロリーを与えることになる。重症患者に何日も使用すると、propofol はかなりのカロリーを供給することになり、患者のニュートリションサポートで必要とされるカロリーを計算する時には考慮する必要がある。例えば、ガイドラインで推奨されている5~50 mcg/kg/min の範囲で投与された propofol は、1日に48から504 余分にカロリーを供給することになる。この薬物を慎重に投与し、輸液で行う脂質摂取を減量するように調節するか、低脂肪の経腸栄養法により過剰な脂質投与の影響を最小限に抑える必要がある。Amphotericin B のような他の脂質に溶解している薬物は、臨床的にそれほど重要な量の脂質カロリーを供給するものではない。

Summary

- Various antibiotics decrease caloric consumption by interfering with GI tolerance
- Knowledge of clinically significant drug interactions can help identify and prevent metabolic alterations

要約

- 多くの抗生剤は消化管の障害によりカロリーの消費が減少する。
- 臨床的に重要な薬物相互作用の知識は診断の手助けとなり、かつ代謝性の変化を未然に防ぐことができる。

Drugs and nutrients can potentially interact in many different ways. It is prudent to be aware of medications that may interfere with fluid and electrolyte balance or gastrointestinal tolerance when one is prescribing specialized nutrition support. Knowledge of clinically significant interactions and close monitoring can help to identify trends so that early treatment can prevent these metabolic complications.

In conclusion, I wish to say again how much of a privilege it is to be able to present before you. I know I have learned much during my visit and I hope that I have been able to contribute useful information that will assist you in the care of your patients. I would be pleased to answer any questions about specialized nutrition support and the role of the pharmacist in the American health care system. Thank you.

まとめと結論

薬物と輸液は多くの機序により相互作用を引き起こす可能性がある。専門的ニュートリションサポートを処方する場合は、体液と電解質のバランスや胃腸の抵抗力を妨げるような投薬には慎重でなくてはならない。臨床的に重要な相互作用の知識に加え、患者をしっかりとモニタリングす驍⁷とが動向を見極める手助けとなり、早期治療によって代謝性の合併症を予防することができる。

最後に、皆様の前で発表できたことを大変光榮に思います。私は日本訪問の間にたくさんのことを学びました、また今回の発表が皆様が患者の治療を行うのに有用な情報を提供できましたなら幸いです。もし専門的ニュートリションサポートおよびアメリカのヘルスケアシステムにおける薬剤師の役割につきまして、ご質問があれば喜んでお答えしたいと思います。ありがとうございました。

平成 10～12 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班 班員一覧

主任研究者	名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・附属病院薬剤部	鍋島 俊隆
分担研究者	北海道大学医学部附属病院薬剤部	宮崎 勝巳
分担研究者	島根医科大学医学部附属病院薬剤部	岩本 喜久生
分担研究者	九州大学医学部附属病院薬剤部	大石 了三
分担研究者	東北大学医学部附属病院薬剤部	水柿 道直
分担研究者	慶應義塾大学病院薬剤部薬剤部	谷川原 祐介

平成 12 年度招聘外国人研究者講演会報告

“Changing the Face of Pharmacy Practice”

(薬剤師業務の展開)

“Pharmacy Practice in the United States”

(合衆国における薬剤師業務)

**by Bruce R. Canaday, Pharm. D.,
Coastal Area Health Education Center**

Curriculum Vitae

Bruce Robert Canaday

Home Address

3506 Violet Court
Wilmington, NC 28409

Business Address

Coastal Area Health Education Center
P. O. Box 9025
Wilmington, NC 28402-9025

Personal Information

Date of Birth:	February 6, 1949
Place of Birth:	Anderson, Indiana
Marital Status:	Married
Licensure:	North Carolina #6944 Tennessee

Educational Background

1967-72	Purdue University, West Lafayette, Indiana Bachelor of Science in Pharmacy (with distinction)
1972-1973	University of Tennessee, Medical Units Memphis, Tennessee Doctor of Pharmacy

Professional Organizations

American Society of Health-System Pharmacists	
Council on Professional Affairs	1990-1992
Alternate Delegate, North Carolina	1987, 1990
Delegate, North Carolina	1988-1990, 1991-1994
State Chapter Grant Selection Committee	1991
Fellow	1994
Chairman, House of Delegates	1995-1997
Board of Directors Ad Hoc Committee on Governance	1995
President-Elect	1997-1998
President	1998-1999
American Pharmaceutical Association	
Delegate, APPM	1991-1993
Representative, Invitational Conference on Specialization in Pharmacy	1990
Chairman-Elect, Clinical/Pharmacotherapeutic Practice Section, Academy of Pharmacy Practice and Management	1991
Education Standing Committee	1991
Chairman, Clinical/Pharmacotherapeutic Practice Section	1992
Policy Standing Committee	1992
Candidate, APPM Executive Committee	1993
Fellow APPM	1994

Professional Organizations (cont.)

American Association of Colleges of Pharmacy	1994 - Present
American College of Clinical Pharmacy	1994 - Present
North Carolina Society of Hospital Pharmacists	
Hospital Practice Committee	1978-1980
Board of Directors	1980-1982
Adult Clinical SIG, Chairman	1982-1984
Nominations Committee, Chairman	1984
Nominations Committee	1985
Board of Directors	1987-1988, 1991-1992
President-Elect	1988
President	1989
Past-President	1990
Board of Directors	1991
Pharmacy Week Committee	1992
Pharmacotherapy SIG Advisory Committee	1992
ASHP Nominations and Resolutions, Chair	1992-1994
Delegate to the ASHP Annual Meeting	1988-1990, 1991-1994
Board of Directors, Ex Officio	1994-1996
North Carolina Pharmaceutical Association	
Public Relations Committee	1982-1983
Nominations Committee	1983-1984
Continuing Education Committee	1984-1986
Board of Directors, Ex Officio	1989-1990

Current Positions

July 1983 - Present	Director, Department of Pharmacotherapy Coastal Area Health Education Center
July 1991 - Present	Clinical Professor University of North Carolina School of Pharmacy
	Clinical Professor University of North Carolina School of Medicine
	Adjunct Clinical Professor Campbell University School of Pharmacy

Responsibilities

- ◆ Teach and precept Doctor of Pharmacy Candidates in both didactic and clinical settings
- ◆ Maintain a clinical practice in association with the Internal Medicine teaching service of New Hanover Regional Medical Center, including the provision of pharmacotherapy consult services to housestaff and private physicians on medication-related problems
- ◆ Supervise and evaluate other faculty and support personnel