

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 H₂O, 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

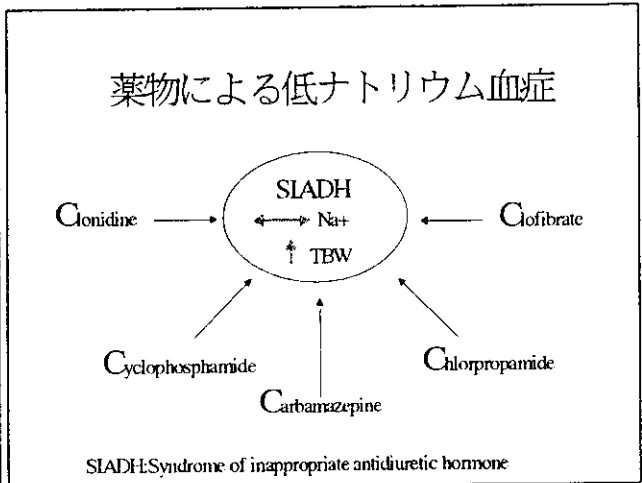
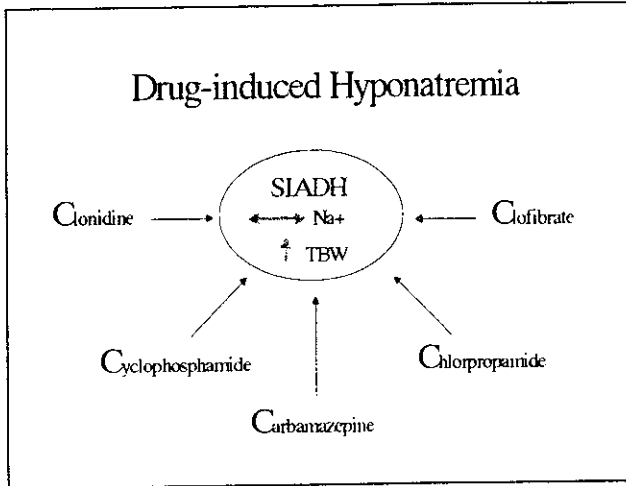
Drug-induced Diarrhea

- 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 H₂O, 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 H₂-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H₂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。



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

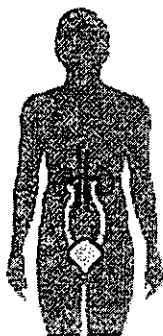
<u>Signs</u>	<u>検査値</u>
通常の血圧	↑尿中Na ↑尿の浸透圧 ↓血清Na ↓血清の浸透圧

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。

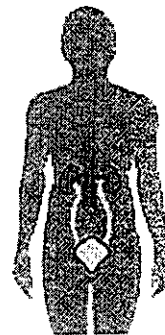
Drug-Induced Hyponatremia

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



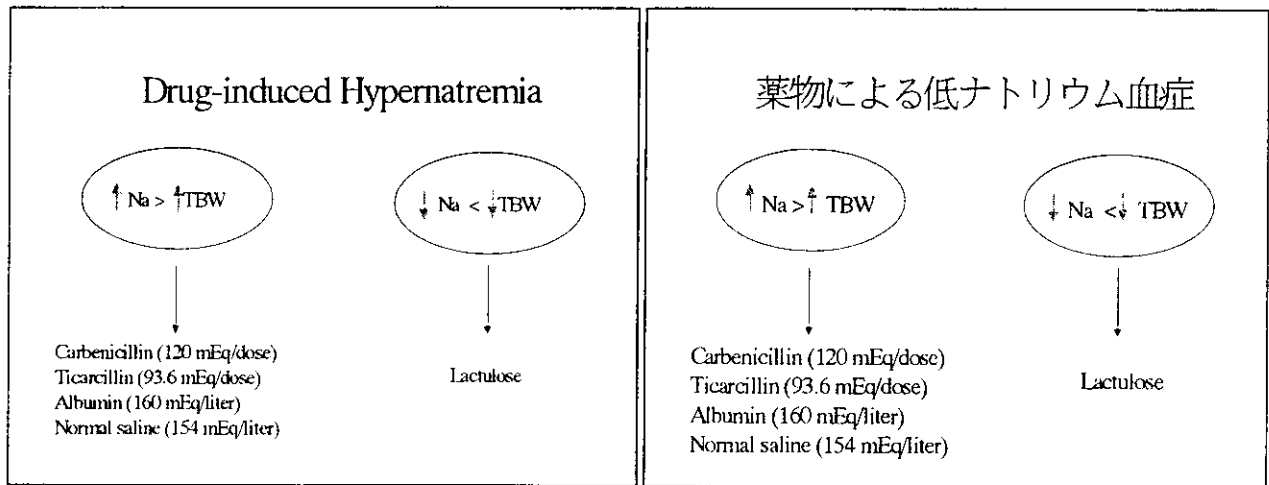
薬物による低ナトリウム血症

- Cisplatin と TPM-SMZ は腎臓から Na⁺ 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



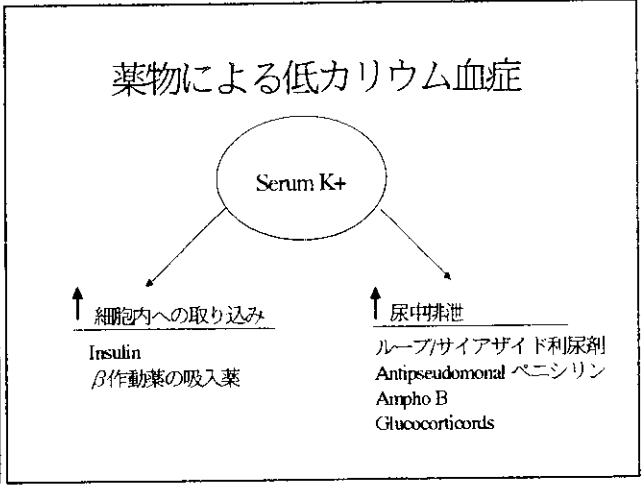
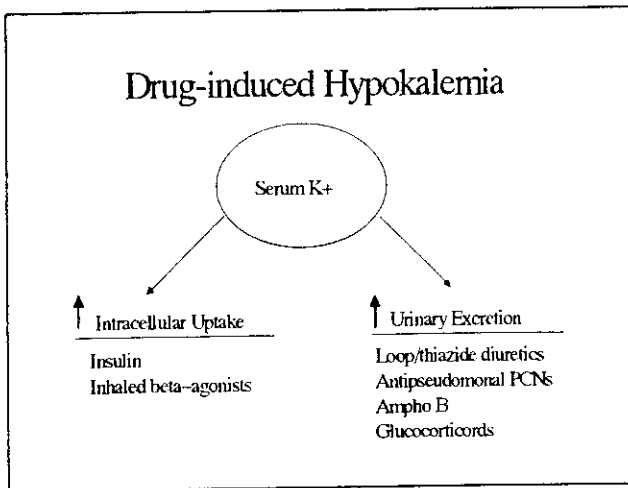
Renal wasting of sodium has been reported with cisplatin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Patients receiving these medications should be closely monitored for orthostatic hypotension as they may become salt-depleted with these pharmacological agents. Parenteral nutrition or enteral formulas should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

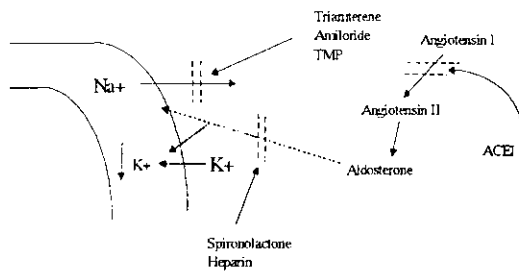
低ナトリウム血症とは対照的に、気付かぬうちに塩化ナトリウムの過剰投与により、医療上重大な高ナトリウム血症になることがある。安定した塩とするためにナトリウムを含む薬物を繰り返し投与することにより、患者は大量のナトリウムを摂取することになる。例えば、5%アルブミンの250 mlの瓶4本は、24時間で約160 mEqのナトリウムを供給することになる。ICUに入院している患者にも多くの薬剤が生理食塩水のビギーバッグから投与され、これらは全てナトリウムの摂取に繋がる。Ticarcillinまたはアルブミンを投与されている患者は、実際には腎臓以外からかなりの消失はあるが、栄養学処方ナトリウムを加える必要性はない。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回の排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。



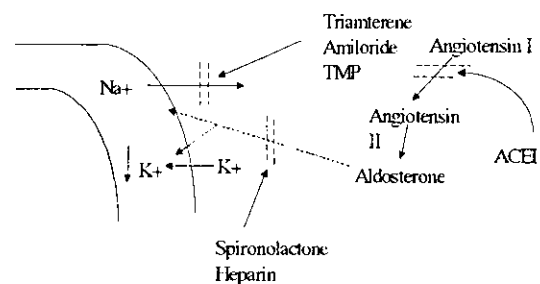
Maintenance of potassium homeostasis cannot be overemphasized in patients receiving specialized nutrition support. Many drugs may cause hypokalemia through urinary wasting of potassium or movement of this cation to the intracellular compartment. Insulin and inhaled beta agonists stimulate the beta-2 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β₂ 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 hypoPO₄ ~ 0.5-3%
- Patients receiving SNS have a frequency of hypoPO₄ 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PO₄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PO₄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率は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状は、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_4 developed $\text{PO}_4 < 2.5 \text{ mg/dL}$
- Despite standard supplemental doses, the mean serum PO_4 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 $\text{PO}_4 < 2.5 \text{ mg/dL}$ を起こしていた。
- 標準的な量を投与していたが、血清中 PO_4 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 ($\leq 2.5 \text{ mg/dL}$). 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 ($\leq 2.5 \text{ mg/dL}$)。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 PO_4 : 2.3-3 mg/dL
 - moderate PO_4 : 1.6-2.2 mg/dL
 - severe 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 PO_4 : 2.3-3 mg/dL
 - 中程度 PO_4 : 1.6-2.2 mg/dL
 - 高度 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（ $< 1.5 \text{ mg/dL}$ [$< 0.48 \text{ mmol/L}$])。

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, KPO₄ given
 - K+ ≥ 4 mEq/L, NaPO₄ 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, KPO₄ を投与
 - K+ ≥ 4 mEq/L, NaPO₄ を投与

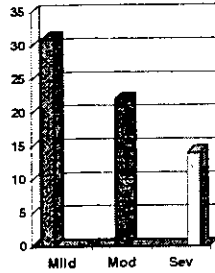
Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

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

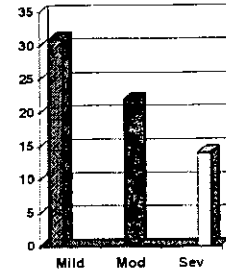
- 67 of 78 pts completed the protocol
- 63 of 67 pts (94%) were ICU patients
- 31 pts with mild, 22 pts with moderate, and 14 pts with severe hypophosphatemia



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

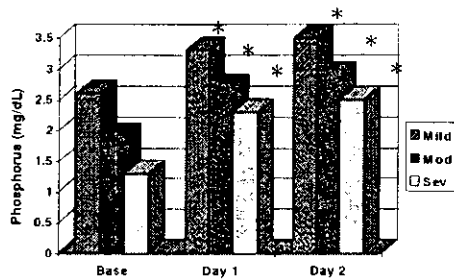


Clark, Sacks, et al. Crit Care Med 1995;23:1504-11.

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

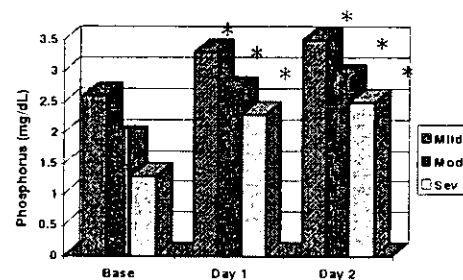
67名の患者がこのプロトコルを完了した。その内訳は31名の軽度低リン酸血症患者、22名の中程度の低リン酸血症患者と14名の重度低リン酸血症患者であった。

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

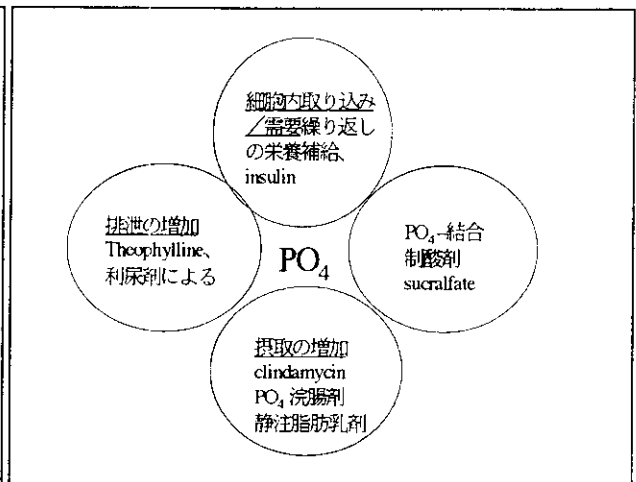
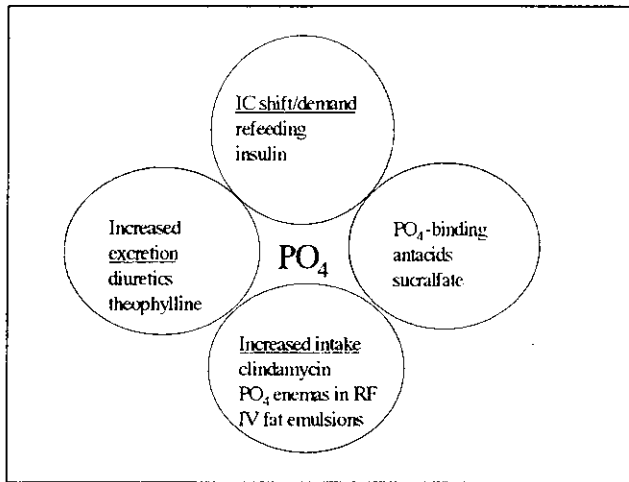
“The graduated dosing scheme of phosphorus replacement therapy is both safe and efficacious in patients receiving specialized nutrition support”

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”

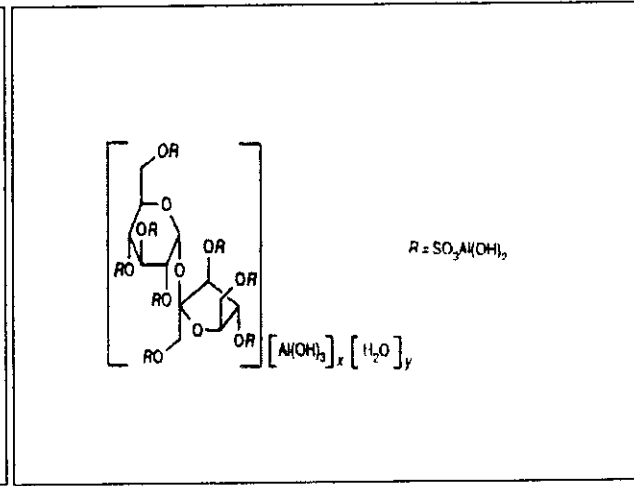
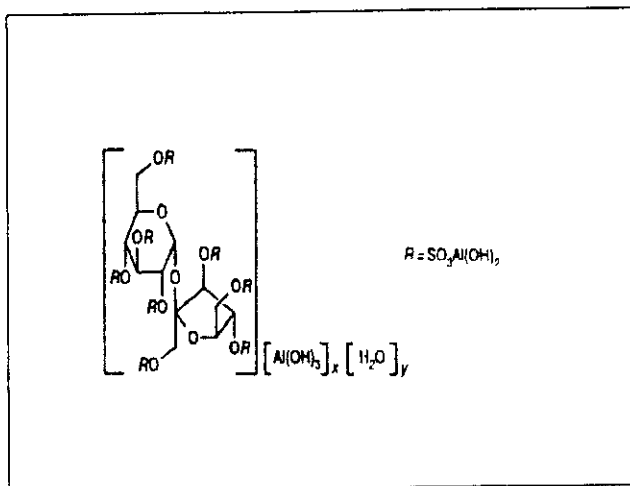
We concluded that this graduated dosing scheme of phosphorus replacement was both safe and efficacious in patients receiving specialized nutrition support.

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。

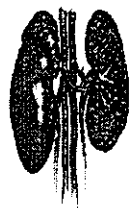


It is seldom remembered that sucralfate contains an aluminum cation in its structure and can bind to dietary phosphate preventing its absorption.

Sucrulfate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

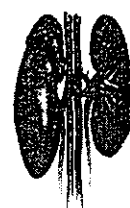
- Hematology/Oncology patients at risk due to:
 - amphotericin B
 - cisplatin
 - cyclosporin A
- Post-op/cardiovascular patients at risk due to:
 - aminoglycosides
 - diuretics



Human Kidney and
Ducts Section

薬物による低マグネシウム血症

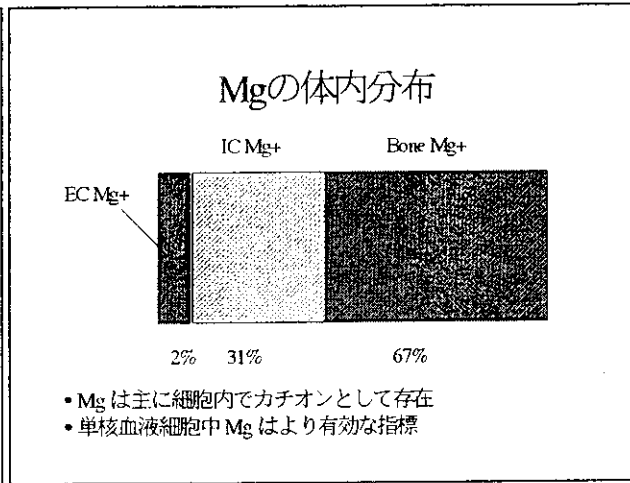
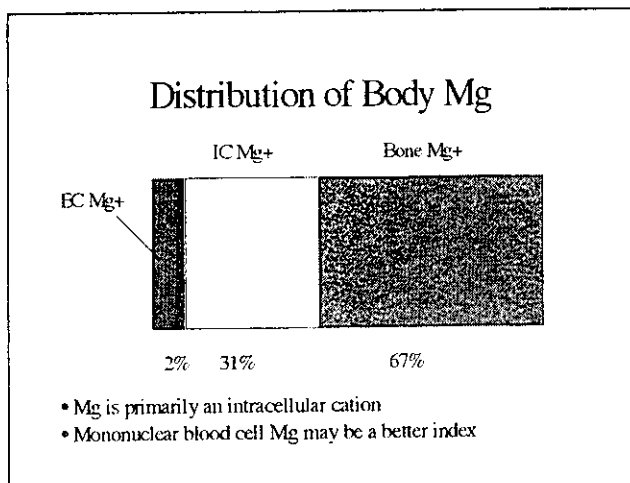
- 血液/腫瘍による:
 - amphotericin B
 - cisplatin
 - cyclosporin A
- 術後/心血管系による:
 - aminoglycosides
 - diuretics



Human Kidney and
Ducts 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)

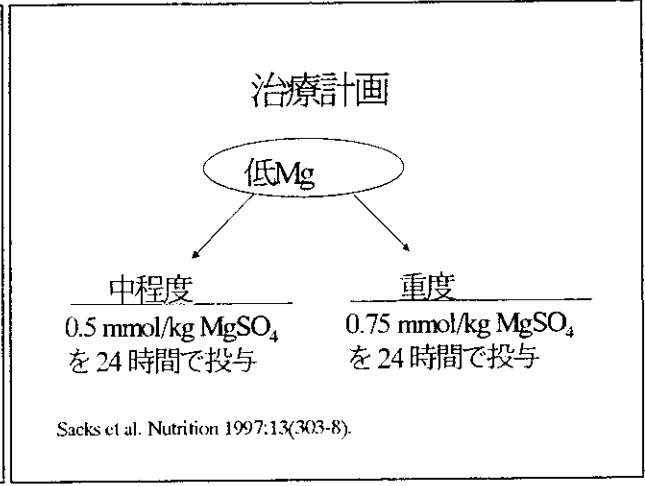
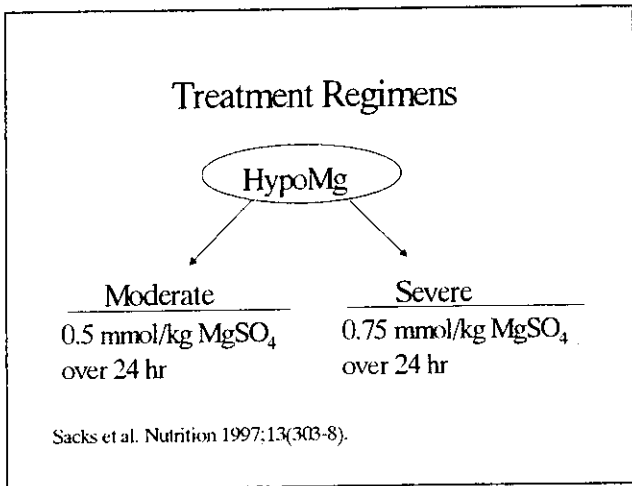
重症低Mg患者における 単核血液細胞

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。