

[原著論文]

プロトコールによる血清マグネシウム濃度測定と 高マグネシウム血症発現因子の検討

中島 誠^{*1,*2} 佐藤 穂波^{*2} 高橋 武士^{*1} 寺師 守彦^{*1}
田中 千恵^{*3} 大瀬 克広^{*3} 林 秀樹^{*2} 杉山 正^{*2}

^{*1} 鹿児島市医師会病院薬剤部

^{*2} 岐阜薬科大学実践社会薬学

^{*3} 鹿児島市医師会病院緩和ケア科

(2016年7月15日受理)

【要旨】 オピオイドによる便秘の管理のために、緩和ケア病棟での酸化マグネシウム製剤 (MgO 製剤) の使用頻度は高い。MgO 製剤服用患者では定期的な血清 Mg 濃度の測定が必要となるが、当院での測定頻度は十分ではなかった。そこで、緩和ケア科医師と緩和ケア病棟担当薬剤師間でプロトコールを作成し、血清 Mg 濃度の測定体制を構築した。その結果、血清 Mg 濃度の測定頻度は有意に増加した。次に、血清 Mg 濃度が測定された患者を対象とし、高 Mg 血症発現患者の要因解析とカットオフ値の算出を行った。その結果、高 Mg 血症の危険因子として血中尿素窒素の上昇が検出され、カットオフ値として 22.5 mg/dl が検出された。高 Mg 血症の早期発見は、複雑な臨床症状を呈するがん終末期患者の苦痛の原因検索につながる。また、腎機能の低下や脱水等がある患者は、高 Mg 血症を起こす危険があるため、MgO 製剤の使用は慎重に検討する必要があると考えられた。

キーワード：緩和ケア病棟、酸化マグネシウム、高マグネシウム血症、プロトコール、血中尿素窒素

緒 言

緩和ケア病棟に入棟する患者は、高齢や活動性の低下等に伴う腸管蠕動の低下により、便秘をきたしていることが多い。また、強度のがん性疼痛をコントロールするために不可欠であるオピオイド性鎮痛薬の副作用によって、便秘をきたしていることもある。これらの便秘に対して、酸化マグネシウム含有製剤 (MgO 製剤) が頻用される。MgO 製剤は腸内で重炭酸塩となり、腸内の浸透圧を高めて腸内腔への水分を引き寄せて腸内容物を軟化させるとともに、腸内容物の膨張に伴う腸管への拡張刺激により緩下剤として作用する¹⁾。MgO 製剤の注意すべき副作用のひとつに高マグネシウム血症 (高 Mg 血症) がある。症状としては悪心・嘔吐、皮膚潮紅、頭痛、血圧低下、徐脈、傾眠等が挙げられ、重篤な場合は呼吸抑制や心停止をきたす場合がある^{2,3)}。独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、2008年に「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」⁴⁾、2015年には「酸化マグネシウム製剤適正使用に関するお願い—高マグネシウム血症—」 (<http://www.pmda.go.jp/files/000207871.pdf>, 2015年12月27日) を発出し、MgO 製剤による高 Mg 血症に関する注意喚起を行っている。

このような状況から、MgO 製剤服用患者においては血清マグネシウム (血清 Mg) 濃度の確認を行う必要があるが、ナトリウムやカリウム等の他の電解質と比べ、当院では血清 Mg 濃度の測定頻度は低い傾向にあった。また、がんの終末期においては、複雑な臨床症状による患者の苦痛を少しでも緩和するために原因の検索と対応が必要であり、そのひとつに高 Mg 血症の鑑別も挙げられる。そこで当院緩和ケア病棟では、2010年に発出された厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」⁵⁾ (医政局通知) に基づき、緩和ケア科医師と緩和ケア病棟担当薬剤師 (緩和担当薬剤師) の協働による血清 Mg 濃度の測定体制を構築した。本研究では、体制構築後の血清 Mg 濃度の測定頻度を評価するとともに、高 Mg 血症発現のハイリスク患者を探索するために要因解析を行った。

方 法

1. 血清 Mg 濃度測定体制の構築

医政局通知のなかには、薬剤師を積極的に活用することが可能な業務として、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」と記載されている。緩和ケア科医師と緩和担当薬剤師間で協議し、医師がオーダーした MgO 製剤服用患者

の生化学検査項目に対して、緩和担当薬剤師の判断で血清 Mg 濃度の測定オーダーを追加することを可とした。また、当院検査室では血液検体が 10 日間程度保管されているため、緩和担当薬剤師の不在時に検査が行われた場合においても、後日に血清 Mg 濃度の追加測定をオーダーすることも可とした。当院の電子カルテは、医師以外の職種が代行したオーダーに対しては主治医が事後承認する仕様となっている。プロトコルの運用は、2014 年 11 月 20 日から開始した。

2. 血清 Mg 濃度測定体制構築の評価

緩和ケア病棟に入棟した緩和ケア科の患者を対象とし、2013 年 12 月 1 日から 2015 年 12 月 21 日までに MgO 製剤が定時服用の指示により処方された患者を電子カルテから抽出し、血清 Mg 濃度測定の有無を調査した。2013 年 12 月 1 日から 2014 年 11 月 19 日までをプロトコル作成前、2014 年 11 月 20 日から 2015 年 12 月 21 日までを作成後とし、血清 Mg 濃度が測定された患者の割合をプロトコル作成前後で比較した。

3. 高 Mg 血症の危険因子の解析

方法 2 の項に記載した期間に血清 Mg 濃度が測定された患者を対象とし、年齢、性別、がん種、MgO 製剤の服用量、血清 Mg 濃度、血清クレアチニン濃度 (Scr)、血清シスタチン C 濃度 (Cys-C)、推定糸球体濾過率 (eGFR)、血中尿素窒素濃度 (BUN)、便秘の有無、オピオイド性鎮痛薬の定時使用の有無、ビタミン D 製剤服用の有無を電子カルテより後方視的に調査した。これらの調査項目に欠損がなかった者を解析対象患者とした。なお、便秘の有無は Ishihara らの報告⁶⁾を参考にし、血清 Mg 濃度測定日および測定前 3 日間に排便がなかった場合に便秘ありと評価した。Scr, Cys-C, eGFR, BUN については、血清 Mg 濃度を測定した検体と同一のもので測定した数値を解析に用いた。本研究では、当院での血清 Mg 濃度の正常値上限である 2.6 mg/dl を超えた場合を高 Mg 血症と定義し、各調査項目と高 Mg 血症の有無の関連を検討した。

4. カットオフ値の算出

多変量ロジスティック回帰分析において有意となった因子に対して、臨床的な危険値を予測するための最適なカットオフ値を receiver operating characteristic (ROC) 曲線から算出した。ROC 曲線は縦軸に感度、横軸に疑陽性率 (1 - 特異度) をとって描出し、座標 (0, 1) に最も近い点をカットオフ値とした。

5. 統計解析

プロトコル作成前後の生化学検査の実施率、血清 Mg 濃度測定率の比較には Chi square test を用いた。高 Mg 血症の危険因子の解析には高 Mg 血症の有無を従属変数とし、方法 3 の項に記載した調査項目を独立変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析において $p < 0.2$ であった独立変数を選択し、ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とし、統計ソフトは SPSS Statistics Base Ver.22.0 と SPSS Regression v.22.0 (いずれも日本 IBM, 東京) を用いた。

本研究結果の公表については当院臨床倫理委員会の承認を得た (承認番号 2015-9)。

結 果

1. 血清 Mg 濃度測定体制構築の評価

MgO 製剤の処方状況と血清 Mg 濃度の測定状況を表 1 に示す。MgO 製剤が定時服用の指示により処方された患者はプロトコル作成前が 61 名であり、そのうち 47 名 (77.0%) に生化学検査が実施され、血清 Mg 濃度の測定率は MgO 製剤服用患者の 1.6%、生化学検査実施患者の 2.1% であった。MgO 製剤が定時服用の指示により処方された患者はプロトコル作成後が 116 名であり、そのうち 90 名 (77.6%) に生化学検査が実施され、血清 Mg 濃度の測定率は MgO 製剤服用患者の 56.0%、生化学検査実施患者の 72.2% であった。プロトコル作成後に、血清 Mg 濃度測定率は有意に上昇した。プロトコル作成後に血清 Mg

表 1 MgO 製剤の処方状況と血清 Mg 値の測定状況

	プロトコル作成前	プロトコル作成後	p 値
MgO 製剤処方患者数 ^{a)}	61	116	
生化学検査実施患者数	47	90	
血清 Mg 値測定患者数	1	65	
MgO 製剤服用患者における 生化学検査実施率 (%)	77.0	77.6	N.S.
MgO 製剤服用患者における 血清 Mg 測定率 (%)	1.6	56.0	< 0.001
生化学検査実施患者における 血清 Mg 値測定率 (%)	2.1	72.2	< 0.001

a) MgO 製剤が定時服用の指示で処方されていた患者数。

MgO 製剤：酸化マグネシウム含有製剤、血清 Mg：血清マグネシウム。

N.S. = not significant.

濃度が測定された 65 名のうち、61 名の測定オーダーは緩和担当薬剤師によるもののみであった。

2. 血清 Mg 濃度の分布

プロトコル作成後に血清 Mg 濃度が測定された 65 名の血清 Mg 濃度の分布を図 1 に示す。院内での血清 Mg 濃度の正常範囲は 1.9 ~ 2.6 mg/dl であり、正常範囲内が 44 名 (67.7%)、高 Mg 血症が 16 名 (24.6%)、低マグネシウム血症は 5 名 (7.7%) であった。血清 Mg 濃度が 5.0 mg/dl 以上になった場合にはとくに、症状の発現に注意が必要とされている (表 2)。本研究の解析対象症例において、血清 Mg 濃度が 5.0 mg/dl 以上になった症例が 3 例あり、表 3 に示す臨床所見を認めた。1 例は病勢の進行により内服が困難となったため MgO 製剤も中止となったが、2 例は患者が少しでも安楽に過ごせるためには排便コントロールも重要であるとの理由から、患者の希望も尊重したうえで MgO 製剤が継続された。

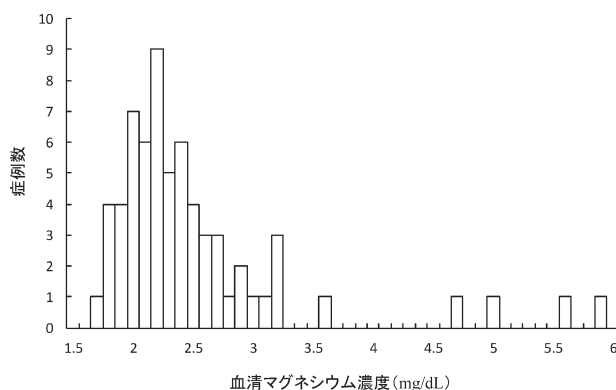


図 1 血清マグネシウム濃度の分布 (n = 65)。プロトコル作成後に測定した血清マグネシウム濃度の分布を示した。複数回測定した症例については初回の測定値を示した。

表 2 高 Mg 血症に伴う臨床症状

血清 Mg 濃度 (mg/dl)	臨床症状
5 ~	悪心・嘔吐, 頭痛, 起立性低血圧, 皮膚潮紅, 筋力低下 全身倦怠感, 無気力, 深部腱反射減弱
6 ~ 12	心電図異常 (PR, QT 延長)
9 ~ 12	血圧低下, 徐脈, 深部腱反射消失, 傾眠, 随意筋麻痺 嚥下障害, 房室ブロック
12 ~	呼吸筋麻痺, 昏睡, 心停止

高 Mg 血症：高マグネシウム血症、血清 Mg：血清マグネシウム、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構「酸化マグネシウム製剤適正使用に関する
お願い—高マグネシウム血症—」(<http://www.pmda.go.jp/files/000207871.pdf>,
2015 年 12 月 27 日), 既報⁷⁾を基に作成。

表 3 血清 Mg 値が 5 mg/dl 以上であった症例

症例番号	年齢 性別 がん種	血清 Mg 濃度 (mg/dl)	MgO 製剤 服用量 (mg/day)	血清クレアチニン濃度 (mg/dl)	血中尿素窒素濃度 (mg/dl)	便秘の有無 ^{a)}	血清 Mg 値測定までの MgO 製剤処方日数 ^{b)}	臨床症状 ^{d)}	血清 Mg 値測定後の MgO 製剤継続の有無	血清 Mg 値測定後の MgO 製剤継続日数	MgO 製剤中止理由
1	83 男性 膵がん	5.9	1,980	3.82	162	なし	12	悪心・嘔吐 筋力低下 傾眠 嚥下障害	なし	—	病勢の進行により 内服困難
2	57 女性 子宮がん	5.6	1,980	1.15	26	あり	21	倦怠感	あり	29	病勢の進行により 内服困難
3	43 女性 乳がん	5.0	990	6.42	134	なし	10 ^{c)}	悪心・嘔吐 頭痛 筋力低下 倦怠感 傾眠 血圧低下	あり	18	病勢の進行により 内服困難

a) 血清 Mg 値測定日および前 3 日間に排便がなかった場合に便秘ありと評価した。

b) 当院における MgO 製剤の処方日数。

c) 入院時に他院処方 MgO 製剤を持参した。

d) 血清 Mg 値測定前後 1 週間において、表 2 に示した臨床症状と合致する症状を電子カルテより後方視的に調査した。

血清クレアチニン濃度、血中尿素窒素濃度は血清 Mg 濃度を測定した検体と同一のもので測定した数値を示した。血清 Mg：血清マグネシウム、MgO 製剤：酸化マグネシウム含有製剤。

3. 高 Mg 血症の危険因子の解析

解析対象患者の背景を表4に示す。解析対象患者は59名であり、平均年齢は76.2歳、男女比は同等であった。がん種は肺がん、肝・胆・膵がん、大腸がんが多かった。MgO製剤の平均1日処方量は1,317.8mgであり、平均血清Mg濃度は2.5mg/dlであった。高Mg血症発現者数は14名であり、発現率は23.7%であった。Scr、Cys-C、BUNは高い傾向、eGFRは低い傾向を認め、腎機能の低下を認める患者が多かった。

高Mg血症の有無を従属変数として行った単変量ロジスティック回帰分析の結果を図2に示す。有意な危険因子としてScr上昇〔オッズ比(OR)：6.875, 95%信頼区間(C.I.)：1.810～26.113, $p = 0.005$ 〕, eGFR低下(OR：6.646, 95% C.I.：1.614～27.358, $p = 0.009$)、BUN上昇(OR：8.119, 95% C.I.：1.954～33.727, $p = 0.004$)が認められた。当院での検査値の正常値上限をもとに、Scr上昇は男性では1.04mg/dl、女性では0.79mg/dlを超えた場合、BUN上昇は23mg/dlを超えた場合とし、eGFR低下は日本腎臓学会が定義する中等度低下である60ml/min/1.73m²未満であった場合とした⁸⁾。単変量ロジスティック回帰分析において $p < 0.2$ であった独立変数はScr上昇、eGFR低下、BUN上昇であったが、Scr上昇とeGFR低下は相関係数が-0.788であり絶対値が0.7を

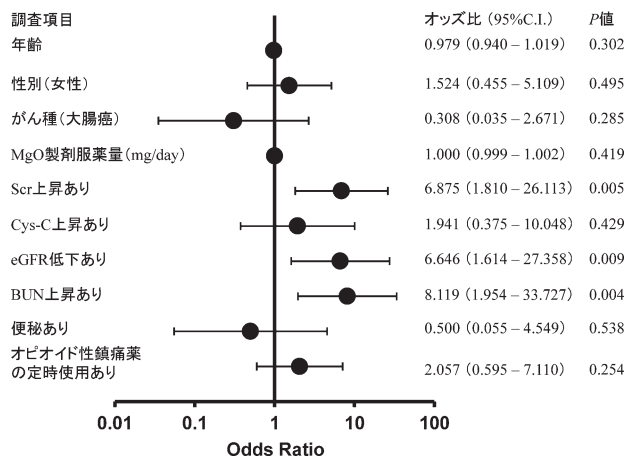


図2 高マグネシウム血症の有無を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析の結果 ($n = 59$)。●はオッズ比、ヒゲは95%信頼区間を示した。Scr上昇は男性では > 1.04 mg/dl、女性では > 0.79 mg/dl、Cys-C上昇は > 1.02 mg/l、BUN上昇は > 23 mg/dl、eGFR低下は < 60 ml/min/1.73 m²とした。ビタミンD製剤の使用は1例のみあり、高マグネシウム血症をきたしていなかった。観察度数に0を含みオッズ比が算出されなかったため、データから除外した。MgO：酸化マグネシウム、Scr：血清クレアチニン濃度、Cys-C：血清シスタチンC濃度、eGFR：推定糸球体濾過率、BUN：血中尿素窒素濃度。

表4 解析対象患者背景

患者数	59
年齢	76.2 ± 14.3
性別 (男性 / 女性)	30/29
悪性腫瘍原発部位	
肺	13
肝・胆・膵	11
大腸	10
頭頸部	7
胃	5
子宮・卵巣	4
前立腺	3
乳腺	2
その他	4
MgO製剤処方量 (mg/day)	1,317.8 ± 517.0
血清Mg濃度 (mg/dl)	2.5 ± 0.8
高Mg血症の有無 (あり / なし) ^{a)}	14/45
血清クレアチニン濃度 (mg/dl)	1.0 ± 0.9
血清シスタチンC濃度 (mg/l)	1.6 ± 1.0
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	65.6 ± 31.3
血中尿素窒素濃度 (mg/dl)	27.9 ± 25.9
便秘の有無 (あり / なし)	7/52
オピオイド性鎮痛薬定時使用の有無 (あり / なし)	30/29
ビタミンD製剤服用の有無 (あり / なし)	1/58

a) 院内基準に基づき2.6mg/dlを超える場合を高Mg血症とした。血清クレアチニン濃度、血清シスタチンC濃度、eGFR、血中尿素窒素濃度は血清Mg濃度を測定した検体と同一のもので測定した。連続変数は平均値±標準偏差で示した。MgO製剤：酸化マグネシウム含有製剤、血清Mg：血清マグネシウム、高Mg血症：高マグネシウム血症、eGFR：推定糸球体濾過率。

超えたため、OR が高値であった Scr 上昇を選択した。他の項目間では相関係数の絶対値が 0.7 以下であったため、Scr 上昇と BUN 上昇の 2 項目により多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、独立した有意な危険因子として BUN 上昇が抽出された (OR : 8.119, 95% C.I. : 1.954 ~ 33.727, $p = 0.004$)。

4. ROC 曲線によるカットオフ値の算出

高 Mg 血症の有無を予測するためのカットオフ値は、ROC 曲線から 22.5 mg/dl と算出された (図 3)。このときの感度 92.9%、特異度は 64.4% であった。また、ROC 曲線下面積は 0.809 であった。

考 察

今日の医療の高度化および複雑化、医師の多忙化に対する解決策のひとつとして、医政局通知の積極的な活用が望まれており、整形外科領域における鎮痛薬の処方代行⁹⁾、がん化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化予防に関連した検査オーダーの代行¹⁰⁾ 等が、薬剤師の実践的な活動として報告されている。当院では、MgO 製剤服用患者における血清 Mg 測定の重要性と実施状況が十分ではないことに着目し、緩和ケア科医師と緩和担当薬剤師の協働によりプロトコルを作成して運用を開始した。プロトコル作成により血清 Mg 測定の要否は緩和担当薬剤師も判断可能となり、血清 Mg 濃度の測定率は有意に上昇し、体制構築の有用性が認められた。プロトコル作成後において、生化学検査が実施された 90 名中 25 名では血清 Mg 濃度が測定されていない。これらの症例の多くは定時服用する指示で MgO 製剤が処方されていたものの、実際は

排便状況に応じて調節しながら服薬しており、緩和担当薬剤師が血清 Mg 濃度の測定は不要と判断した症例であった。しかし、本研究から、BUN が高い症例は高 Mg 血症のハイリスク症例であるため、MgO 製剤を頓服しているような場合であっても、血清 Mg 濃度を確認しておくことが必要であると考えられた。また、MgO 製剤が処方された 116 名中 26 名では、血清 Mg 濃度の測定を含む生化学検査が実施されていない。本プロトコルは、医師の検査オーダーに対する緩和担当薬剤師の追加オーダーのみを可としているため、担当薬剤師が血清 Mg 濃度の測定が必要と考えるものの採血オーダーがない場合には、従来どおり医師に検査を提案、依頼することとしている。

緩和担当薬剤師は、オーダーした血清 Mg 濃度の測定結果に関する評価を電子カルテに記載し、他職種との情報共有と 2.6 mg/dl を超えていた場合には症状発現の注意喚起を行ったが、5.0 mg/dl を超えた場合にはとくに、医師、薬剤師、看護師、臨床心理士、理学療法士、栄養士等が参加するカンファレンスのなかで報告し、多職種で臨床症状の有無を確認するとともに今後の方針を検討した。血清 Mg 濃度が 5.0 mg/dl 以上になった 3 例のうち 2 例は、MgO 製剤が継続された。がん終末期には、病勢の進行に伴う苦痛や、オピオイド性鎮痛薬等症状緩和に用いる薬剤により副作用が生じることもあるため、臨床症状がきわめて複雑であり、3 症例に認められた症状が高 Mg 血症によるものかどうかを明確に判定することは困難である。一方で、高 Mg 血症の改善が臨床症状の改善につながる可能性も否定できないこと、高 Mg 血症が腸管蠕動を停滞させ、イレウスを助長することが報告¹¹⁾ されていることから、高 Mg 血症患者では可能な限り MgO 製剤以外の薬剤により排便コントロールを図る必要があると考えられた。2005 年 4 月から 2008 年 8 月の期間に、MgO 製剤との因果関係が否定できない高 Mg 血症が 15 例報告されており、そのうち 2 例は死亡している⁴⁾。既報での死亡症例の血清 Mg 濃度は 17.0 mg/dl であり著しく高値であった^{2,7)}。このような症例が繰り返されないためには、高 Mg 血症の早期発見とともに未然に回避することも必要である。本研究において、血清 Mg 濃度が 5.0 mg/dl 以上になった 3 例のうち 2 例については、当院で MgO 製剤が処方される以前から BUN が高値であることが判明していた。危険因子を有する症例については、緩下剤の選択に注意することにより、重篤化を未然に防止し得る可能性も考えられる。したがって、緩下剤の選択と、MgO 製剤服用開始後早期からの血清 Mg 濃度のモニタリングは非常に重要である。

経口摂取したマグネシウムは主として空腸から吸収され、腎臓から排泄されるため³⁾、高 Mg 血症発現の機序は過量投与、吸収率上昇、排泄障害に分類される¹²⁾。危険因子として、過量投与では MgO 製剤の服薬量、吸収率上昇

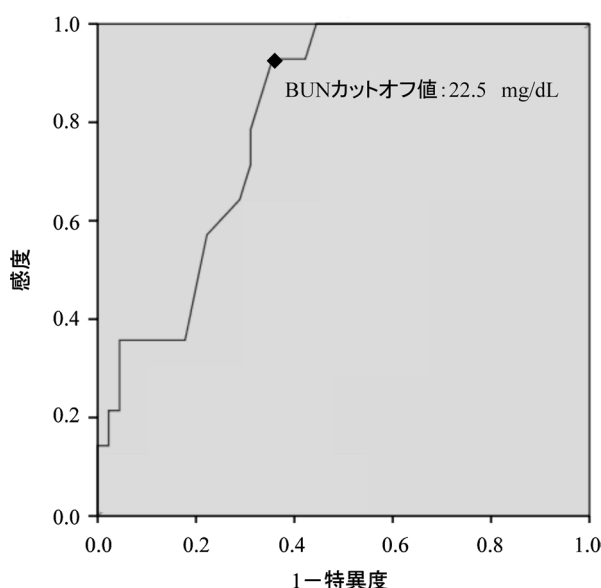


図 3 高マグネシウム血症発現に対する BUN の ROC 曲線 ($n = 59$)。◆はカットオフ値となる座標を示した。BUN : 血中尿素窒素濃度, ROC : receiver operating characteristic.

では潰瘍、出血、炎症などの消化管病変¹³⁾、腸管運動の減弱によるマグネシウムの消化管内での長時間滞留¹³⁾、排泄障害では腎機能低下¹⁴⁾が挙げられる。またそのほかに、「酸化マグネシウム製剤適正使用に関するお願い—高マグネシウム血症—」では、危険因子として長期間 MgO 製剤を服用している患者、高齢者を挙げている。しかし、これらの危険因子について、統計学的な解析を行った報告はみられない。そこで本研究では、多変量ロジスティック回帰分析により、高 Mg 血症発現の危険因子の探索を行った。その結果、BUN 上昇が有意な危険因子として抽出された。

本研究では、腎機能に関連した項目として、BUN 以外に Scr, eGFR, Cys-C について検討を行った。いずれも腎機能のマーカーであるが、その特徴はそれぞれ異なる。Scr については、筋肉量の少ない患者では腎機能が低下しているにもかかわらず基準値内にあるケースや、糸球体濾過のほかに尿細管において一部分泌を受けるため軽度の腎機能低下では上昇しないケースもあり、腎機能が過大評価される危険性がある¹⁵⁾。eGFR は日本人を対象として作成された糸球体濾過率の推算式であり¹⁶⁾、腎機能の予測性は高いと考えられるが、計算式に Scr を含むため、前述の理由により、評価時には注意を要する場合がある。Cys-C は低分子蛋白であり、血中の蛋白と結合せず糸球体で濾過される。濾過後は近位尿細管で再吸収されアミノ酸に分解されるため血中には戻らず¹⁷⁾、Cys-C は Scr に比べ、クレアチニンクリアランスと有意に相関することが報告されている¹⁸⁾。尿素窒素は、糸球体から濾過されるため腎機能低下時には血中濃度が上昇することや、脱水傾向にある場合は、尿細管からの再吸収が増加することにより血中濃度が上昇する¹⁹⁾ことが知られている。腎機能低下は高 Mg 血症の原因となることが既報¹⁴⁾、あるいは単変量ロジスティック回帰分析の結果から確認されたが、多変量解析では BUN のみが抽出された理由として、腎機能低下に加え脱水による影響も受けたのではないかと推察する。脱水時には血液の濃縮によっても血清 Mg 濃度が上昇する可能性が示唆された。

本研究ではさらに、臨床的な危険値を予測するために ROC 解析を行ったところ、カットオフ値として 22.5 mg/dl が検出された。当院での BUN の正常値上限は 23.0 mg/dl であることから、この結果は、多変量ロジスティック回帰分析において BUN の上昇が有意であったことを支持するものとなった。また、BUN の軽度上昇を認めた場合も、高 Mg 血症の危険因子であることを示唆するものであり、臨床に活用できる具体的な数値であると考えられる。

中尾らは、高 Mg 血症をきたした 3 例の自験例に共通する発症因子として、頑固な便秘症であるにもかかわらず 1 カ月以上にわたり漫然と MgO 製剤が投与されていたことを報告している⁷⁾。当院緩和ケア病棟へは他施設からの紹

介が多く、MgO 製剤の服用開始日が不明である症例もあったため、服用期間については解析されておらず、今後の検討課題である。

以上、本研究では、医政局通知を活用することにより、血清 Mg 濃度の測定頻度を有意に増加させた。高 Mg 血症は症状が非特異的であり、積極的に疑わない限り早期診断は困難であるとされており⁷⁾、血清 Mg 濃度測定体制の構築は、高 Mg 血症の早期発見、臨床症状の鑑別と原因への対応による症状緩和につながる可能性が考えられる。また、高 Mg 血症の危険因子として BUN 上昇を見出し、さらに臨床的なカットオフ値として 22.5 mg/dl を検出した。MgO 製剤を服用する患者の BUN が高値である場合は、血清 Mg 濃度の測定が不可欠であるとともに、BUN が高値である患者の便秘への対応、あるいはオピオイド性鎮痛薬による便秘の予防に対しては、安易に MgO 製剤を使用せず、慎重に緩下剤を選択すべきである。本研究結果が緩和医療の発展に寄与することを祈念する。

利益相反：著者らに開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 中村孝司. 酸化マグネシウム長期大量投与時の副作用. 医事新報 1992; 3540: 177-178.
- 2) Onishi S and Yoshino S. Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly. Intern. Med. 2006; 45: 207-210.
- 3) Kontani M, Hara A, Ohta S, et al. Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction. Intern. Med. 2005; 44: 448-452.
- 4) 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全性情報. No.252, 2008年11月.
- 5) 厚生労働省医政局長. 医政発 0430 第 1 号, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について. 平成 22 年 4 月 30 日.
- 6) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. Clin. J. Pain 2012; 28: 373-381.
- 7) 中尾彰太, 渡部広明, 松岡哲也. 酸化マグネシウム長期内服による重症高マグネシウム血症の 3 例. 日救急医学会誌 2010; 21: 365-371.
- 8) 一般社団法人日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン, 東京医学社, 2013, 東京, p.xiii.
- 9) 藤岡貴光, 齋藤雅俊, 小林義和, 他. 医師との協働に基づき作成したプロトコールの導入とその評価—整形外科領域の疼痛管理に対する薬剤師の処方支援—. 医療薬 2014; 40: 396-401.
- 10) 内島久美子, 尾崎誠一, 高橋恭平, 他. がん化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有. 医療薬 2015; 41: 677-686.
- 11) Golzarian J, Scott HW Jr, and Richards WO. Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. Dig. Dis. Sci. 1994; 39: 1138-1142.
- 12) McLaughlin SA and McKinney PE. Antacid-induced hypermagnesemia in a patient with normal renal function and bowel obstruction. Ann. Pharmacother. 1998; 32: 312-315.

- 13) Clark BA and Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am. J. Nephrol.* 1992; 12: 336-343.
- 14) Mordes JP and Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol. Rev.* 1977; 29: 273-300.
- 15) 堀尾 勝. 腎機能評価 Up to date. *総合臨* 2006; 55: 1203-1208.
- 16) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equation for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 982-992.
- 17) Jacobsson B, Lignelid H, and Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995; 26: 559-564.
- 18) 金子拓志, 石川直子, 丸山佐和子, 他. 血清シスタチン C, 24 時間クレアチニンクリアランス, 血清クレアチニン, 予測式による糸球体濾過率 estimated glomerular filtration rate (eGFR) の相互関係と血清シスタチンの有用性. *医学検査* 2007; 56: 955-963.
- 19) Maloiy GM, Rugangazi BM, and Clemens ET. Nitrogen metabolism and renal function in the dik-dik antelope (*Rhynchotragus kirkii*). *Small Rumin. Res.* 2000; 37: 243-248.

Development of a Protocol for Checking Serum Magnesium Levels and Analysis of Risk Factor of Hypermagnesemia

Makoto NAKASHIMA^{*1, *2}, Honami SATOU^{*2}, Takeshi TAKAHASHI^{*1},
Morihiro TERASHI^{*1}, Chie TANAKA^{*3}, Katsuhiko OSE^{*3},
Hideki HAYASHI^{*2}, and Tadashi SUGIYAMA^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy, Kagoshima Medical Association Hospital¹,
7-1, Kamoikeshinmachi, Kagoshima 890-0064, Japan

^{*2} Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science, Gifu Pharmaceutical University,
1-25-4, Daigakunishi, Gifu 501-1190, Japan

^{*3} Department of Palliative Medicine, Kagoshima Medical Association Hospital¹,
7-1, Kamoikeshinmachi, Kagoshima 890-0064, Japan

Abstract: Magnesium oxide (MgO) is frequently administered to treat constipation caused by opioid analgesics in palliative care units. Periodic checks of serum magnesium levels are needed. However, the frequency of checks for serum magnesium levels has been inadequate in our hospital. Therefore, we devised a new system for checking serum magnesium levels. This new protocol is shared between palliative care physicians and pharmacists working in the palliative care unit. As a result, the frequency of checks for serum magnesium levels has increased significantly. Next, we retrospectively analyzed the risk factors of hypermagnesemia in patients receiving MgO treatment, and calculated the cut-off value. Blood urea nitrogen was found to be a risk factor of hypermagnesemia and the cut-off value was calculated to be 22.5 mg/dl. Early detection of hypermagnesemia might lead to find the cause of the complicated clinical symptoms in patients with end-stage cancer. In addition, administration of MgO to patients who develop dehydration and deterioration of renal function must be considered with caution because of the risk of hypermagnesemia.

Key words: palliative care unit, magnesium oxide, hypermagnesemia, protocol, blood urea nitrogen