

安全対策調査会配布資料書類一式リスト

	<u>ページ数</u>
1. 配布資料書類一式リスト(本紙)	1
2. 安全対策調査会委員各位	1
3. 酸化マグネシウムの“リスク区分について”に関する日本マグネシウム学会の見解書	2
4. 平成21年5月8日薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 配布資料No. 2-1 医薬品等の使用上の注意の改訂について 平成21年1月9日発出 酸化マグネシウムの使用上の注意の改訂についての追記	1
5. 添付資料:	
① 平成21年3月25日日本マグネシウム学会から舛添厚生労働大臣宛に提出した「酸化マグネシウム副作用報告取扱い問題に関する日本マグネシウム学会の見解・要望書」	一式

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会
安全対策調査会委員各位

平成21年8月6日

日本マグネシウム学会 理事長 西沢 良記
同 理事 菊池健次郎
同 評議員 横田 邦信
(酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループ実務担当責任者)

酸化マグネシウム副作用報告取扱い問題に関する
日本マグネシウム学会の見解・要望書

平成20年11月27日マスコミ各社は、厚生労働省(以下、厚労省)が便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件のうち2例死亡)を根拠に、一般用医薬品のリスク区分分類を「第3類」から「第2類」へ引き上げて規制を強化すると報じました。

酸化マグネシウムは日本薬局方に収載され、昭和25年来、幅広く処方(年間延べ約4500万人)されてきた安全性が確立された医薬品ですが、今度の、酸化マグネシウム投与による副作用報告についての厚労省の発表とマスコミ各社の突然の報道は医療現場に大きな混乱と様々な問題を引き起こし、多くの医療関係者から被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係を疑問視する声が上がりました。

そこで、日本マグネシウム学会は、この副作用報告の内容の確認および酸化マグネシウム投与と死亡との因果関係をマグネシウム研究の専門的な立場から明確にすべく検証を行いました。その結果、厚労省が「重大な副作用」として発表した酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症々例の調査期間中の件数や内容が正確性に欠け、一貫性や整合性も無く、しかも死亡2例とも被疑薬(酸化マグネシウム)投与と死亡との直接的な因果関係が医学的には無い可能性の強いことが判明し(詳細は別添の本学会からの「酸化マグネシウム副作用報告取扱い問題に関する日本マグネシウム学会の見解・要望書」に記述)たので、その結果を学会見解・要望書として本年3月25日厚労省に提出を致しました。

この見解・要望書に対しては日本内科学会、日本透析医学会、日本腎臓学会等の関連医学会の賛同を得ており、ここにリスク区分分類の変更案の撤回を求め、学会としての見解書を提出致します。

日本マグネシウム学会(理事長 西沢良記)は、マグネシウム研究の進歩、発展に寄与することを目的として昭和56年11月に設立して間もなく28年を迎えようとしております。

日本マグネシウム学会
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
財団法人近畿地方発明センター内
TEL/FAX (075)-751-7599
e-mail: jsmgr@ion.or.jp
http://health-info.jp/jsmgr



酸化マグネシウムの“リスク区分について”に関する 日本マグネシウム学会の見解書

平成21年8月6日

日本マグネシウム学会 理事長 西沢 良記

同 理事 菊池健次郎

同 評議員 横田 邦信

(酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループ実務担当責任者)

【緒言】

平成20年9月19日厚生労働省(以下、厚労省)医薬食品局安全対策課課長通知として「使用上の注意の改定指示」を酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業に発した。また、平成20年11月27日マスコミ各社は、厚労省が便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件のうち2例死亡)を根拠に、一般用医薬品のリスク区分分類を「第3類」から「第2類」へ引き上げて規制を強化すると報じた。さらに平成21年1月9日酸化マグネシウムの使用上の注意の改定についての追記を発出した。酸化マグネシウムは日本薬局方に収載され、昭和25年来、幅広く処方(年間延べ約4500万人)されてきた安全性が確立された医薬品である。しかし今回の酸化マグネシウム投与による副作用報告についての厚労省の発表とマスコミ各社の突然の報道は医療現場に大きな混乱と様々な問題を引き起こし、多くの医療関係者から被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係を疑問視する声が上がっている。そこで、日本マグネシウム学会では、この副作用報告の内容の確認および酸化マグネシウム投与と死亡との因果関係をマグネシウム研究の専門的な立場から明確にすべくワーキンググループを設置し検証を行った。その結果、明らかとなった医学的な事実を提示し、これに基づいたマグネシウム学会としての見解を明らかにし、今後の対応につき厚労省に見解書を提出するものである。

【方法】

酸化マグネシウムの安全性、副作用情報の公開内容を、厚労省から公表された資料および酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業などから得られた情報を基に、専門医学的、公正中立、客観的な視点から検証した。

【結果】

- 1) 被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係の根拠となる医学的な情報の整備が不十分で、かつ、その検証方法が客観性、妥当性を欠くにも拘らず、酸化マグネシウム投与が死因の直接的な原因と結論付けて厚労省医薬食品局安全対策課長通知及び「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の発出とマスコミ各社の報道がなされたと考えられた。
- 2) これまでの50年以上にわたる酸化マグネシウムの通常投与量での重篤な副作用の報告が皆無に近いにも拘わらず、厚労省はマグネシウム研究の専門家で構成される本学会会員以外の「専門家が検討した結果」と前置きして「重大な副作用」として公表し、多くの医療従事者に疑問を抱かせ、同時に患者には不要な不安を惹起し、医療現場を混乱させたと考えられた。
- 3) 酸化マグネシウム投与と死亡との直接的な因果関係の科学的、かつ、説得力のある客観的な根拠に欠けていた。
- 4) 使用上の注意の改定についての追記は急性腎不全例・腸管壊死・腸管バリア機能破綻例など極めて特殊な病態の患者にのみ起こり得る臨床所見であり、それに該当しない大多数の患者にも生じる臨床所見ではない。

【結論】

厚労省が「重大な副作用」として発表した酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症々例の調査期間中の件数や内容が正確性に欠け、一貫性や整合性が無く、しかも死亡2例とも被疑薬(酸化マグネシウム)投与と死亡との直接的な因果関係が医学的には無い可能性の強いことが判明した。従って、酸化マグネシウムの一般用医薬品のリスク区分分類を第3類に留めることが適正かつ妥当といえる。また、使用上の注意の改定追記を含めて再考し、適切に対処すべきである。

医薬品等の使用上の注意の改訂について

資料No. 2-1

No.	一般名	薬効分類	改訂内容
平成21年1月9日発出			
08-074	一般用医薬品 酸化マグネシウム	瀉下薬	[相談すること]の項の「次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること」の服用後、次の症状があらわれた場合の記載に、「循環器：立ちくらみ、脈が遅くなる」、「精神神経系：強いねむけ、意識がうすれる」、「その他：息苦しい、筋力の低下、口のかわき」を追記した。

* 本資料は、平成21年5月8日安全対策部会 配布資料No. 2-1 「医薬品等の使用上の注意の改訂について 平成21年1月9日発出 酸化マグネシウムに追記」の部分のみを抜粋

関連資料書類一式リスト

	<u>ページ数</u>
1. 関連資料書類一式リスト(本資料)	1
2. 酸化マグネシウムの副作用の取り扱いならびに使用上の注意の改訂に関する日本マグネシウム学会による検証結果に基づく再検討の要望	1
酸化マグネシウム副作用報告の取扱い問題に関する日本マグネシウム学会の見解・要望書	11
表1 酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われる症例	2
3. 関連医学会からの賛同書[平成21年(2009年)3月24日時点]	
日本内科学会(平成21年3月18日付)	1
日本透析医学会(平成21年3月16日付)	1
4. 添付資料:	
<u>文献</u>	
1 高 Mg 血症15症例に関する文献一覧(詳細資料は「学会見解・要望書」P.10を参照)	23
2 吉野俊平ほか. 腎不全のない患者に生じた重度症候性高 Mg 血症 3 症例の検討. 日本救急医学会雑誌. 2002;13(9)625.	1
<u>参考資料</u>	
1 厚労省 食安発第0325002号 「栄養機能食品」への3成分(亜鉛、銅及びマグネシウム)追加等について 平成16年3月25日	3
2 食品添加物の規格基準 D 成分規格・保存基準各条、E 製造基準、F 使用基準 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号より抜粋)	1
3 厚労省発食安第0701017号 坂口大臣から食品安全委員会への諮問書平成15年7月1日	1
4 府食第35号 食品安全委員長から坂口大臣宛 厚労省発食安第0701017号における酸化マグネシウム・・・結果通知 平成15年7月31日	2
5 厚労省 食安発第0120001号 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 平成16年1月20日	5
6 わが国における酸化マグネシウムの歴史的経緯	2
7 酸化マグネシウム製剤 製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」2008年9月	2
8 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 「1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」平成20年(2008年)11月	5
9 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ 副作用が疑われる症例報告に関する情報サイト (アクセス日:2008年12月04日)	9
10 ニュース報道の紙面及びネット配信一覧 2008年11月27日	4
11 平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)	4

平成21年3月25日

厚生労働大臣 舩添 要一 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

酸化マグネシウムの副作用の取り扱いならびに使用上の注意の改訂に関する
日本マグネシウム学会による検証結果に基づく再検討の要望

日本マグネシウム学会 理事長 西沢



平成20年9月19日厚生労働省医薬食品局安全対策課長名で、便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件の高マグネシウム血症、うち、2例の死亡)を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」を発令した。また、同年11月には、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を本学会や関連学会への事前意見聴取などがなされずに発出、これをマスコミ各社に公表した。これを受けてマスコミ各社は同年11月27日に、酸化マグネシウムの同上副作用報告による添付文書の改訂を理由に一般用医薬品におけるリスク区分分類を「第3類」から「第2類」へ引き上げ規制を強化するなど報道した。この突然の報道発表は、酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には多大の不安を与え、医療現場に混乱をもたらした。

酸化マグネシウムは昭和25年に日本薬局方に収載され、以来、50年以上にわたり幅広く処方されてきた安全性が確立された医薬品である。そこで本学会では、理事会、評議員会、総会の議を経てワーキンググループを設置し、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、専門的に検証した。その結果、今回の厚生労働省の改訂の根拠となっている被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との直接的な因果関係が科学的には立証できない可能性の強いことが判明した(その詳細は別添の本学会からの見解・要望書に記述)。そのため本学会では酸化マグネシウム使用と関連の強い他の学会とも連携し、今回の酸化マグネシウムの副作用報告の専門家による科学的な再検証とそれに基づく「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の適切な再改訂、ならびに医療現場の不必要な不安、混乱を払拭するため、酸化マグネシウムの一般用医薬品におけるリスク区分分類の第3類から第2類への引き上げ(本年6月施行予定)案の撤回を要望する。

本要望書ならびに別添の本学会の見解・要望書に対する書面によるご回答を日本マグネシウム学会まで早急(2週間以内)に頂きますようお願いいたします。なお、「本要望書」ならびに別添の「本学会の見解・要望書」一式を厚生労働省記者クラブに配布させて頂きますことを申し添えます。

日本マグネシウム学会事務局
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
(財)近畿地方発明センター内
(財)イオン工学振興財団気付
Tel&Fax: 075-751-7599
E-mail: jsmgr@ion.or.jp
<http://health-info.jp/jsmgr>

厚生労働大臣 舛添要一 殿

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に
関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

2009年3月11日(水) 承認

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に 関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

同 学会 酸化マグネシウム副作用検討
ワーキンググループ実務担当 横田邦信

【緒言】

マグネシウムは栄養機能成分としても認定(平成16年(2004年)厚労省 食安発第0325002号:参考資料1)された必須・主要ミネラルであり、酸化マグネシウムはその酸化(化合)物で、わが国では1950年からは日本薬局方に収載され、50年以上にわたり便秘薬、制酸剤(少量で)等として年間延べ約4500万人に処方され、また、全世界でサプリメントや食品添加物としても幅広く利用されている安全性が確立された医薬品である。わが国では酸化マグネシウムは昭和34年(1959年)より食品添加物の規格基準としても認められている(参考資料2)。そして平成15年(2002年)には、当時の坂口力厚生労働大臣から食品安全委員会(寺田雅昭委員長)に酸化マグネシウムの安全性に関する諮問(厚労省発食安第0701017号:参考資料3)がなされ、その安全性が他のマグネシウム塩とも同程度であることが確認・答申(府食第35号:参考資料4)され、平成16年(2004年)には使用基準も廃止(厚労省 食安発第0120001号:参考資料5)された歴史的経緯(参考資料6)がある。

酸化マグネシウムの添付文書には、従来から「副作用」の項に高マグネシウム血症が記載され、注意喚起がなされており、臨床現場では酸化マグネシウムの処方に際し、特に腎不全などの病態における高マグネシウム血症の発現に対する注意が既に払われている。しかしながら厚生労働省(以下、厚労省)医薬食品局安全対策課は平成20年9月19日付課長通知として「使用上の注意の改定指示」を酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業に発した。これに対し、酸化マグネシウム製造販売関連企業は添付文書の改定を直ちに実施し、平成20年9月付で「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を出した(参考資料7)。その後、同安全対策課は平成20年(2008年)11月、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」(参考資料8)を発出し、マスコミ報道各社にも公表した。これに対して、マスコミ各社は同日、一斉に「厚生労働省が通常便秘薬として使われる医療用医薬品酸化マグネシウムの副作用報告(15例のうち2例死亡)として、便秘薬で2人死亡、一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類へ引き上げ規制を強化する」などと報じた。

今回のこの突然の報道発表は酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には必要以上の不安を引き起こした。この厚労省発表とニュース報道に対し、多くの医療従事者から被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係を疑問視する声が挙がっている。

そこで、日本マグネシウム学会では、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、客観的、専門的な視点から検証、明確にすべく、本学会の理事会、評議員会、総会の議を経て理事長の下に酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループを設置した。そして本ワーキンググループが中心となり検証を行い、明らかとなった事実をここに提示するとともに、本学会としての見解と厚労省への適正な方策の実施の要望をここに取り纏めた。

【検討項目と方法】

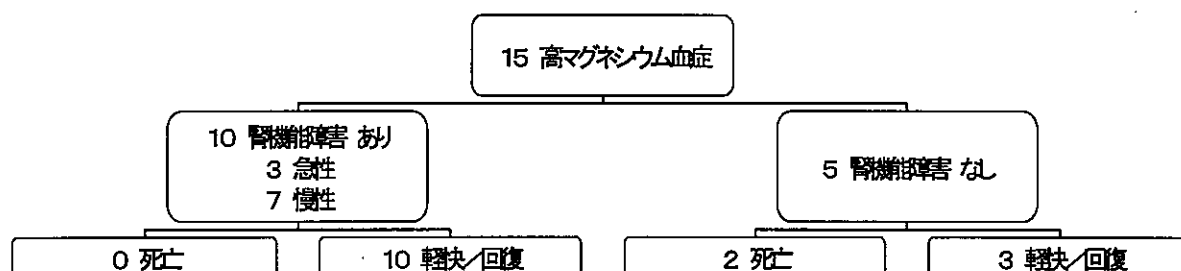
厚労省から発表された資料、酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業およびマスコミ報道から得られた情報を基に、それらの内容を整理・確認した上で、専門的な視点から精査検証した。特に、“高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”の症例を中心に検証した。具体的には、酸化マグネシウムの副作用報告に対し、添付文書改定に関する厚労省医薬食品局安全対策課

長通知(平成20年9月19日)、酸化マグネシウム製剤製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」(平成20年9月付:参考資料7)、厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」[平成20年(2008年)11月:参考資料8]、医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ酸化マグネシウム副作用症例一覧(参考資料9)ならびに「便秘薬で副作用:15件2人死亡」などのニュース報道内容(平成20年(2008年)11月27日(参考資料10)からの情報と、平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日告示資料 No.1-1(一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)(参考資料11)である。

【検討結果】

- 表1に酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われた15症例を一覧に纏めた。
 - 症例の概要は男性7例、女性8例(N=15、中央値年齢71歳)で、基礎疾患には以下の図1に示すごとく慢性の腎機能障害を有するもの(7例)、また認知症、統合失調症など精神疾患、脳梗塞後遺症などの合併症を有する高齢者であった。
死亡例は甲状腺機能亢進症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の86歳の女性(症例9)と統合失調症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の78歳男性(症例13)の2例であった。また、併用被疑薬があるものは症例7、11、15の3症例のみであった。
 - 図1に高マグネシウム血症例の腎機能障害の有無および転帰についてのフローチャートを示す。

図1 高マグネシウム血症15例の内訳



急性・慢性を問わず腎機能障害を認めるものが全体の2/3を占め、これらを認めないものが1/3であった。また、死亡した症例9と13の2例は腎機能障害を有さない症例で、死亡例を除く13例は腎機能障害の有無にかかわらず全て軽快退院の転帰をとった。

腎機能障害を有さない5例の臨床的特徴として、症例7は併用被疑薬に炭酸リチウムがあった。症例8と9(死亡例)では腸管壊死が強く疑われた。症例10では高度の便秘を認めた。また症例13(死亡例)では著明な腹部膨満(腸管拡張)を認めた。

- 表2(文献1)に厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」に記載されている「平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について」に関する文献一覧を示す。表2の文献 No.3の2症例と文献 No.12の1例以外は全て学会の症例報告(抄録)であるが、調査対象期間外の3症例:平成12年(2000年)(1例)、平成16年(2004年)(2例)の報告例が含まれていた。さらに、文献 No.3「高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例 中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.」は、77歳男性と78歳女性の2症例についての症例報告論文であるが、厚労省からの安全情報

の高マグネシウム血症15例の記載には78歳女性症例は含まれていなかった。

表2 高マグネシウム血症15症例に関する文献一覧

文献No.	年齢	性別	文 献
1	81歳	女性	中岡洋子ほか:日本老年医学会雑誌. 2000;37;(8):649-650.
2	71歳	男性	佐々木倫子ほか:日本腎臓学会誌.2004;46(6): 614 (注)
3	77歳 78歳	男性 女性	中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.
4	68歳	女性	伊藤和子ほか:第273回日本内科学会九州地方会例会. 2006.; 373
5	70歳	女性	岡田秀雄ほか:日本腎臓学会誌. 2006; 48(6): 621.
6	55歳	女性	巽博臣ほか:Shock. 2006 ; 21(1): 52.
7	38歳 32歳 86歳	女性 男性 女性	佐野文彦ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8): 553.
8	69歳	男性	武田英希ほか:第25回沖縄県人工透析研究会. 2007; 32.
9	80歳	女性	中嶋貴ほか:日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1):589.
10	98歳	女性	藤崎大整ほか:九州人工透析研究会会誌. 2007; 35; 111.
11	78歳	男性	吉廣優子ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.
12	64歳	男性	So, M.H., et al.: J.Anesth. 2007; 21(2): 273-276.
13	74歳	男性	松林理ほか:第12回日本救急医学会九州地方会 2008; 86

(注) 文献2と同一症例と考えられる文献:酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の1例. 山崎ちひろ他:第524回日本内科学会関東地方会抄録集. 2005: 21.

2. 厚労省が「重大な副作用」として発表した高マグネシウム血症々例の数と内容に一貫性がなかった。

厚労省医薬食品局安全対策課長通知(平成20年9月19日)を基に同年9月、各酸化マグネシウム製剤製造販売会社は、「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を発表した。当文書(参考資料7)によると、“酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症に関しては、これまで「使用上の注意」の「副作用」の項等に記載されておりましたが、国内において、重篤な高マグネシウム血症が25例報告(そのうち死亡例4例)されております。”と記載されているが、「症例概要」には死亡例4例のうち以下の1例と軽快・回復した2例の計3例しか提示されていない。以下にその提示された死亡例の内容を示す。

尚、当文書に述べられている25症例とは平成12年(2000年)～平成20年(2008年)まで酸化マグネシウム製剤製造販売会社が集積した報告であり、4死亡例のうち1例は今回の厚労省調査対象期間外の平成14年(2002年)に吉野俊平らが日本救急医学会で症例報告した症例(文献2)で、他の1例は企業の自発報告(70歳女性)によるものであり、この自発報告症例については医薬品医療機器総合機構(以下、機構)において、情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないものと判断され対象から外されたものであった。

[症例概要]

“主な症例概要”として提示された症例を以下に示す。

症例1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰

女・80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g/日 投与期間不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して酸化マグネシウムを投与されていた。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血中マグネシウム値17.0 mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。	死亡
併用薬:なし				

- 1) 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」(平成20年(2008年)11月(参考資料8)によると“平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”と記載されているが、「症例概要」にはその死亡例2例のうち以下の1例(上記の同年9月付の症例1と同一)のみが提示され、ここでも死亡例の2例目(表1の症例13: 78歳男性)が提示されていない事が判明した。また、報告された調査対象期間(2005年4月から2008年8月)とあるが、表2に示した如く文献 No.1は平成12年(2000年)のもの、文献 No.2、3のように平成16年(2004年)の調査対象期間外のものも含まれていた。

症例の概要

No.1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g 不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して本剤を投与。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血清マグネシウム値17.0mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。
併用薬:なし			

- 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ(参考資料9:平成20年(2008年)12月4日アクセス)の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」サイトには症例一覧が掲載されている。この症例一覧の報告年度には2004~2008年で計38例(軽快14例、回復9例、不明6例、未回復4例、死亡5例)が掲載され、高マグネシウム血症15例(うち死亡5例)が提示されているが、重複症例が散見され照合が困難であった。しかし、その死亡5例について上記の死亡例を報告年度、年齢、性別、合併症、経路、投与量、転帰で照合したところ、以下の1例のみが該当すると推察され、かつ上記の“症例概要 No.1”と同一症例と考えられる。しかも下表の如く注意事項には“情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの”と明記されていることが判明した。

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	死亡	
原疾患等	便秘 認知症					甲状腺機能亢進症		
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内	

有害事象	高マグネシウム血症	
併用被疑薬		
注	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	

3. 酸化マグネシウム製剤としてのリスクとベネフィットの評価

厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」〔平成20年(2008年)11月(参考資料8)〕によると、副作用の調査対象期間は平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までの3年4ヶ月間であった。この間の酸化マグネシウムの推定投与患者数は延べ1億5000万人で、このうち酸化マグネシウム投与と関連しうると仮定した場合の死亡2例の推定確率は0.0000013%となる。さらに、50年以上にわたり重篤な副作用もなく使用されてきた、この安全性の高い薬のベネフィットを考慮すると、ベネフィットはほぼ1億5000万人(年間延べ約4500万人)で便秘薬や制酸剤として投与され、その恩恵に与っていると考えられ、リスクに対してベネフィットが遥かに上回ると考えられる。

4. 酸化マグネシウム成分のリスク区分分類の変更に関する件

平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の資料として平成19年(2007年)3月30日に告示(参考資料11)された一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分として酸化マグネシウムを第3類から第2類へ引き上げて規制する案が、その根拠として医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)と明記されたことを理由に行われた。

【結果からの考察】

マグネシウムは、栄養機能成分としても認定されている主要・必須ミネラルであり、近年、わが国におけるその慢性的摂取不足が指摘され(参考資料12)、糖尿病やメタボリックシンドローム等の生活習慣病の発症にも大きく関わっていることも明らかにされている(文献3、4)。酸化マグネシウムはその酸化物であり、これまで欧米を含めてわが国でも安全性が確立された(参考資料4)優れた歴史のある医薬品の一つとして評価されている。

高マグネシウム血症は一般に多くが医原性であり、注射用マグネシウム製剤の静脈内投与を除くと基礎疾患に腎不全を有する症例に酸化マグネシウムなどのマグネシウム製剤が大量かつ長期に投与された場合に緩徐に生じ、食思不振、嘔気、意識障害(意識レベル低下、傾眠、見当識障害)などを契機に発見される例が多い。これは、最近の報告(表2の症例報告一覧)を含め既に古くから知られており、添付文書でも以前からこの点の注意が喚起されている。また、腎機能障害が無い例でも高マグネシウム血症が起こり得るが、その場合は基礎疾患あるいは病態に腸管壊死・虚血性腸炎などの消化管病変や高度の便秘による腸管拡張など、腸管バリア機能の破綻をきたす因子の存在が増悪因子とされている。便秘に対しては通常、酸化マグネシウムの1日1～2g程度が、また重症例では1日3g前後が投与されることもしばしばある。酸化マグネシウムの1g中には約600mgのマグネシウムが含まれ、高度な便貯留ではマグネシウムの腸管からの吸収が増大し高マグネシウム血症の助長因子となり得る。高マグネシウム血症の診断は血清マグネシウムが基準値(キシリジル・ブルー法:1.8～2.6mg/dl)の上限値以上の場合に診断されるが、5mg/dl以下では症状に乏しいことが多く、それ以上に血清マグネシウム濃度が上昇する場合に徐々に症状が出現する。その際の臨床症状としては食思不振、嘔気、嘔吐、見当識障害、傾眠、筋力低下等がみられ、血清マグネシウム濃度がさらに高値になるにつれて意識レベル低下、深部腱反射低下・消失、血圧低下、徐脈、心電図異常等が見られる(文献5)。また、臨床現場では、重症妊娠高血圧症候群(子癇)や急性心筋梗塞時の多形心室性頻拍などの致死性不整脈に対して、通常、心電図モニター下で注射用マグネシウム製剤の静脈内投与が行われ、その際の血中マグネシウム濃度は4～8mg/dl程度(小児における不整脈治療では5mg/dl程度)に維持するよう行われ(文献6)、この程度の高マグネシウム血症の安全性は確認されている。

死亡症例の考察:

調査対象期間外の症例1および症例2と症例3も15症例に加えられており、実際の調査対象期間内の症例数は12例(うち2例死亡)が正しいと考えられる。また、表2の文献 No.3 「高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例 中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌, 2004; 37(2): 163-168.」は、2症例についての報告論文であるが、厚労省の報告では高マグネシウム血症15例には1症例のみが含まれ、その理由は明記されておらず一貫性に欠ける。また、高マグネシウム血症の診断(文献5)は前述したように基準値以上の場合に診断されるが、症例5、6、7、8、10、14などの特殊、かつ、極めて限られた病態の患者にのみ見られた著明な高マグネシウム血症(11から18.5mg/dl)であっても適切な処置により全症例が回復していた。

さて、死亡例(表1の症例9)は、緩徐に高マグネシウム血症が発症した際の自覚症状の記載がなく、突然の大量下痢後にショック状態が発症している。カルシウム負荷で一時的に血圧は上昇し血液透析でマグネシウム濃度が低下したにも拘らずカテコラミン不応性のショック状態が遅延している。これは腸管壊死(疑い)があり、膿性腹水(bacteria検出)も確認され、敗血症と診断されていることから細菌性の敗血症性ショックが死因と考えるのが客観的にみて妥当と考えられる。また、本例では甲状腺機能亢進症でかつ認知症を合併している症例であるにも拘わらず酸化マグネシウム以外の併用薬の記載がなく、病態の正確な把握が困難とする意見も少なくない。さらに、この死亡例(症例9)は、機構のホームページ(参考資料9)の1組の重複症例であり、結果2の2)の表に示したごとく、注意事項には“情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係は評価ができない”と結論付けられた症例であった。それにも拘わらず、この例は酸化マグネシウム投与による死亡例としてカウント、提示(参考資料7および8)され、報道されるに至ったことは極めて不適切、かつ、妥当性を欠く対応と考えられる。

次に、死亡の2症例目(症例13: 78歳男性。但し、症例提示は全くなされていない。)も、学会発表抄録を見ると(表1)1例目と同様に腎機能障害のない(推算糸球体濾過値が不明で腎機能が全く正常か否かは明らかではない)症例とされるが、主な副作用症状、病態をみると、高マグネシウム血症(20mg/dl)、意識障害 JCS300、ショックの記載のみで症状の推移の詳細は不明である。経過では輸液・Ca製剤投与により血中マグネシウム濃度は12.8mg/dl まで順次低下していたが血圧が保てず翌日死亡したと記載されている。高齢であることのリスクに加え、高マグネシウム血症以外の何らかの要因と病態が重なりカテコラミンに反応しないショック状態を呈し死亡した可能性も想定される。なお、本例は著明な腹部膨満(腸管拡張)があったことから、慢性便秘、多量の便貯留、腸管内圧の持続的な上昇などによって腸管バリア機能が損傷され、長期投与された酸化マグネシウム(ただし、投与量が不明)が、高マグネシウム血症を増悪させた可能性が推察されるが、自覚症状の経過、推移や詳細な病態の把握に必要な情報の記載がなく、被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との直接的因果関係を証明するのは困難と考えられる。

報告された高マグネシウム血症例15症例の特徴は多くは高齢者で急性・慢性を問わず腎不全を2/3(10例)に合併し、さらに症状も意識レベルの低下が10例に認められている。また、高度の腸管拡張や腸管壊死、虚血性腸炎など腸管バリア機能が低下した症例が腎機能障害のない(推算糸球体濾過値が不明で腎機能障害の有無、程度は不確定)5例中の死亡2例に認められている。いずれも高マグネシウム血症の成因には、酸化マグネシウム投与のみではなく、他に高マグネシウム血症を来し得る基礎疾患(腎機能障害)ないしは病態(増悪因子)が存在する症例である。なお、併用薬(併用被疑薬)のある症例が高齢者であるにも拘わらず3例のみにとどまる点は再度確認する必要があると考えられる。

医原性の高マグネシウム血症は静脈内投与を除くとマグネシウム製剤を多量に長期間服用時に、通常は腎機能障害あるいは腸管バリア機能低下の存在下で生じ得るが、その場合でも急速な血清マグネシウム値の上昇は示さず徐々に上昇する。基礎病態に認知症や意識障害などを有する症例を除くと、ある程度以上に血清マグネシウム濃度が上昇すると高マグネシウム血症を疑わせる食思不振、嘔気、意識レベル低下、深部腱反射減弱・消失等の症状が出現することを強調、注意喚起すべきである。従って、改訂された添付文書については、意識障害を意識レベル低下に変更し、初期に発現する症状のひとつに意識レベル低下を入れることが望ましいと考えられる。

また、不整脈の副作用については徐脈性不整脈とすることが望ましいと言える。

腎不全患者への酸化マグネシウムの多量投与は高マグネシウム血症を来すが、このことは、腎不全患者が果物・海藻などカリウムを多く含む食物を多量に摂取した場合に高カリウム血症を呈する機序と類似の病態である。高カリウム血症では正常上限値の1.5倍程度の上昇でも不整脈(心室細動)死につながる重篤な病態を呈しうる危険性がある。一方、これに対し前述したように正常上限値の2倍程度の高マグネシウム血症では安全性が担保されているにも関わらず、極めて特殊な病態の患者にのみ認められた血清マグネシウム濃度の基準値の上限値の5倍以上(11~18.5mg/dl)の著明な高マグネシウム血症を示した症例のリスクが必要以上に強調されている感が否めない。酸化マグネシウム投与時の高マグネシウム血症の出現は、腎機能障害患者への、多量、長期投与の際に生じやすく、このような場合の注意喚起は既になされており、今回さらに敢えて、“重篤な副作用”とする必要はないと考えられる。

以上より今回の問題を前述した資料、情報をもとに検証した結果、酸化マグネシウム服用による死亡リスクは極めて低く、厚労省から提示された死亡例の死因と酸化マグネシウム投与の明確な因果関係は証明できず、むしろ酸化マグネシウムの直接的な関与の可能性は低いと判断するのが科学的、専門的な視点からは妥当と考えられる。酸化マグネシウム投与による患者のベネフィットが重篤な副作用・死亡リスクを遙かに上回することは明らかであり、逆に死亡リスクからみてもむしろ極めて安全性の高いことが証明されたとも言える。従って、50年以上にわたり安全に使用されてきた酸化マグネシウムの一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類にレベルを引き上げる案には科学的根拠に乏しく第3類に留めるべきと考えられる。

最後に、機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの副作用が疑われる症例報告に関する情報サイトの公開は有用で、その内容の適正化と充実を期待したい。また、ここでは今回の検証を通して明らかになった2つの問題点を指摘しておきたい。まず、第一点は、死亡との因果関係が判断できないと明記しているにも拘らず、当該症例を酸化マグネシウム投与による死亡例として取り扱ったこと。第二点は、高マグネシウム血症と死亡例の中にそれぞれ重複が散見され、実際より症例数が多く提示されていたこと、これらを確認、照合するにも非常な困難と多くの時間を要したことが挙げられる。この為、このサイトの閲覧者には酸化マグネシウム投与による高マグネシウム血症と死亡例の頻度が実際より多いとの誤解を与える可能性があると考えられる。これらの問題を解決するには、副作用報告が提示された場合には、単に報告内容をそのまま掲載するのではなく、内容の事実関係、薬剤投与と患者の背景、病態との関連などをできるだけ科学的に検証し、因果関係と根拠の有無、程度を、その領域の専門家の協力のもとに確認・整理・検証した上で事実を掲載すべきと考えられる。

【まとめ及び総括】

以上の検証結果から、酸化マグネシウム投与による死亡例とされた2例とも極めて特殊な病態下で高マグネシウム血症を呈してはいるが、酸化マグネシウム服用と死亡との直接的な因果関係は証明し得なかった。そして今回の厚労省医薬食品局課長通知と「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の発出および報道は根拠に乏しく、酸化マグネシウム服用患者に不要な不安を煽る結果となり、医療従事者と患者関係にも少なからぬ混乱をもたらしたと言える。日常臨床において、酸化マグネシウムを含めたマグネシウム製剤投与例、特に腎不全例、腸管バリア機能低下例などハイリスク例での高マグネシウム血症の発症リスクについての、これまでも増した周知、啓発を行い、重篤な副作用発現を防止することは重要と言えよう。そして酸化マグネシウムを含めたマグネシウム製剤投与のハイリスク症例に相当する前述した特殊な病態下にある患者における定期的な臨床症状の観察と共に血清マグネシウム濃度(合わせて血清カリウム濃度も)の測定と心電図検査の実施を推奨することは意義のあることと思われる。しかし、今回の厚労省の対応は、極めて稀で特殊な病態の患者の高マグネシウム血症発症リスクが、あたかもそれに該当しない大多数の患者にも生じるかのような危惧の念を診療現場に与えたといえ、これは是非、是正されるべきと考えられる。

今後、厚労省が副作用情報を適正に確認、整理・検証(マグネシウム製剤に関する事例については日本マグネシウム学会をはじめ関連学会との緊密な連携のもとでの)した上でマスコミに公表することが患者や医療現場への不要な不安、混乱を回避するうえで不可欠と考えられる。

【要望】

- 1) 副作用報告は特に死亡例を含めた重篤な副作用症例における重複の有無、また患者の背景、病態、臨床経過など内容の適正、かつ、医学的、専門的、客観的な確認、検証(関連学会との緊密な連携の下での)、討議を実施した上で、透明性の高い情報公開を行い、添付文書を適正に再考して頂くこと。
- 2) 副作用報告の発表と報道内容についてはより慎重な対応が必要であり、今回の誤報道については速やかに訂正をすべきである。また、厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器安全性情報No.252」に記載されている「専門家による検討結果」の詳細を提示し、社会に正確な情報を公表頂くこと。
- 3) 酸化マグネシウムは既に安全性が確立され、食品添加物やサプリメントとしても全世界で広く使われており、従来 of 如く一般用医薬品のリスク区分分類を本年2009年6月からの改正薬事法にて第3類から第2類へ引き上げて規制を強化する案を早急に撤回すること。
- 4) 今後、マグネシウムに関する問題が生じた場合は、速やかに日本マグネシウム学会をはじめ関連医学会に照会し、協議・検討する場を設けること。
- 5) 本「学会見解・要望書」に対するご回答を日本マグネシウム学会まで書面にて早急(2週間以内)に戴きたいこと。
以上を強く要望致します。

尚、本「学会見解・要望書」は関連医学会(日本腎臓病学会、日本透析医学会、日本消化器病学会、日本内科学会)にも提出致しました。また、本「学会見解・要望書」一式を、厚生労働省記者クラブにも配布させて戴きます事を申し添えます。

日本マグネシウム学会

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

財団法人近畿地方発明センター内 日本マグネシウム学会

TEL/FAX (075)-751-7599

事務局 井尻勤

学会代表 理事長 西沢良記(大阪市立大学大学院医学研究科)

日本マグネシウム学会編集部

e-mail: jsmgr-hensyu@ion.or.jp

本件に関する連絡先: 日本マグネシウム学会酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループ

実務担当責任者 横田邦信(東京慈恵会医科大学)

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

TEL: 03-3433-1111(代表)

FAX: 03-3433-5755

e-mail: yokota@jikei.ac.jp

文献

1 高マグネシウム血症15症例に関する文献一覧

文献 No.	文 献
1	中岡洋子ほか:日本老年医学会雑誌. 2000;37;(8):649-650.
2	佐々木倫子ほか:日本腎臓学会誌.2004;46(6): 614 (注)
3	中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.
4	伊藤和子ほか:第 273 回日本内科学会九州地方会例会. 2006.; 373
5	岡田秀雄ほか:日本腎臓学会誌. 2006; 48(6): 621.
6	巽博臣ほか:Shock. 2006 ; 21(1): 52.
7	佐野文彦ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8): 553.
8	武田英希ほか:第 25 回沖縄県人工透析研究会. 2007; 32.
9	中嶋貴ほか:日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1):589.
10	藤崎大整ほか:九州人工透析研究会会誌. 2007; 35; 111.
11	吉廣優子ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.
12	So, M.H., et al.: J.Anesth. 2007; 21(2): 273-276.
13	松林理ほか:第 12 回日本救急医学会九州地方会 2008; 86

(注) 文献 No.2と同一症例と考えられる文献:酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の1例. 山崎ちひろほか:第 524 回日本内科学会関東地方会抄録集. 2005: 21.

- 吉野俊平ほか. 腎不全のない患者に生じた重度症候性高 Mg 血症 3 症例の検討. 日本救急医学会雑誌. 2002;13(9)625.
- Lopez-Ridaura R, et al: Diabetes Care. 2004;27:1134-140.
- He K, et al: Circulation. 2006;113:1475-1482.
- マグネシウム 成人病との関連 糸川嘉則・齊藤 昇著 光生館 1995年

4. 9mg/dL 以上 (4mEq/L 以上)	悪心・嘔吐、口渇、血圧低下 (起立性低血圧) 徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠、全身倦怠感、無気力、腱反射の減弱など
6. 1~12. 2mg/dL (5~10mEq/L)	ECG 異常 (PR、QT の延長) など
9. 7mg/dL 以上 (8mEq/L 以上)	腱反射消失、随意筋麻痺、嚥下障害、房室ブロック、低血圧など
18. 2mg/dL 以上 (15mEq/L 以上)	昏睡、呼吸筋麻痺、血圧低下、心停止など

- 粕田晴之 麻酔・周産期とマグネシウム. 治療. 1993;Vol 75(3):113-119.

参考資料

- 厚生省 食安発第0325002号 「栄養機能食品」への3成分(亜鉛、銅及びマグネシウム)追加等について 平成16年3月25日
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/1d-6.pdf>
- 食品添加物の規格基準 D 成分規格・保存基準各条、E 製造基準、F 使用基準 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号より抜粋)
<http://www.tokyo-eiken.go.jp/topics/additives/kijun-2.html>
- 厚生省発食安第0701017号 坂口大臣から食品安全委員会への諮問書平成15年7月1日
- 府食第35号 食品安全委員長から坂口大臣宛 厚生省発食安第0701017号における酸化マグネシウム・・・結果通知 平成15年7月31日
- 厚生省 食安発第0120001号 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 平成16年1月20日
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/dl/04.pdf>

- 6 わが国における酸化マグネシウムの歴史的経緯
- 7 酸化マグネシウム製剤 製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」 2008年9月
* [使用上の注意(主な改定箇所:下線部、平成20年9月19日付 厚生労働省医薬食品局 安全対策課長通知)]、[症例概要]が含む
<http://www.mochida.co.jp/dis/tekisei/mag2009.pdf>
- 8 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「1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」平成20年(2008年)11月
http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/252.pdf
或いは http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_zenzen/file/PMDSI252.pdf
- 9 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ 副作用が疑われる症例報告に関する情報サイト (アクセス日: 2008年12月04日)
http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp
- 10 ニュース報道の紙面及びネット配信一覧 2008年11月27日
- 11 平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/383c917af5823c374925751200252d0a/\\$FILE/20081201_6shiryoul-1~2.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/383c917af5823c374925751200252d0a/$FILE/20081201_6shiryoul-1~2.pdf)
- 12 マグネシウムの日本人の食事摂取基準と推定摂取量の比較

対象年度	日本人の食事摂取基準 ¹ (推奨量) 30~49歳男性 (mg/日)	厚生労働省 ² 国民の推定摂取量 30~49歳男性 (mg/日)	東京都 ³ 都民の栄養状況 30~49歳男性 (平均値, mg/日)	備考
2003		258~270		100~112 mg不足!
2005	370		246~250	120~124 mg不足!
2006		252~262	248~266	104~122 mg不足!
2007		250~257		113~120 mg不足!

(参照)

- 「日本人の食事摂取基準(2005年版)」平成16年11月22日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養指導係報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1122-2.html>
- 「平成15年 国民健康・栄養調査結果」平成17年4月21日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室栄養調査係報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0421-1.html>
「平成18年 国民健康・栄養調査結果の概要について」平成20年4月30日厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2.html>
「平成19年 国民健康・栄養調査結果の概要について」平成20年12月25日 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 報道発表資料
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 「平成17年東京都民の健康・栄養状況(平成17年国民健康・栄養調査 東京都・区実施分集計結果)」平成19年6月 東京都福祉保健局報道発表資料
「平成18年東京都民の健康・栄養状況(平成18年国民健康・栄養調査 東京都・区実施分集計結果)」平成20年6月 東京都福祉保健局報道発表資料
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/CHOUSA/2008/06/60i6u200.htm>

表1 酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われる症例

症例	原疾患・合併症	酸化マグネシウム 使用状況	主な副作用症状、病態	経過	文献 No
1 81女	認知症、軽度腎機能障害	不明	高 Mg 血症 (2.9mEq/dl)、心電図上洞徐脈・洞停止および房室接合部補充収縮	MgO 内服中止約20日で Mg 濃度は正常化し、同時に洞徐脈・洞停止の程度も改善した。軽快	1 2000
2 71男	高血圧、慢性腎不全 UN48mg/dl, Cr5.84mg/dl 心房細動、便秘症	3g/day 1週間	高 Mg 血症(血清 Mg7.3mg/dl)、意味不明の発語、傾眠傾向、口渇、脱水、両側 Babinski 反射陽性、低 Ca 血症	グルコン酸 Ca20mlを含む、輸液 1500ml/日 約10日で完治。軽快	2 2004
3 77男	糖尿病性腎症による慢性腎不全 UN65.1mg/dl、Cr5.51mg/dl、肺炎	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症(血清 Mg7.3mg/dl)、食欲低下、意識混濁、皮膚の潮紅、QT 延長 呼吸不全は肺炎によるものに加えて高 Mg 血症による呼吸抑制の関与の可能性	血液透析で Mg 値(7.3⇒5.6mg/dl)に低下。しかし翌日再上昇(6.0mg/dl)したため再度血液透析を施行して 4.3mg/dl 以後低下。	3 2004
4 68女	高血圧、下肢浮腫、腎機能低下(Cr 4.6mg/dl)便秘症	便秘症に対して使用、不明	高 Mg 血症、四肢麻痺	腎機能低下で血液透析中の患者。他院で高 Mg 血症を指摘されカマを中止し経過観察。改善 軽快	4 2006
5 70女	脳梗塞後遺症(左片麻痺、拘縮)、便秘症、中等度腎障害 Ccr44ml/min (Stage 3)	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症(Mg13.8mg/dl)、血圧低下、徐脈、一時的な呼吸停止、腸管の拡張、多量の便貯留	グルコン酸 Ca の静注で血圧上昇、心拍数の上昇を認め回復。輸液、浣腸による排便コントロールで Mg が正常化。軽快	5 2006
6 55女	ネフローゼ症候群、神経性食思不振症 高 P 血症(6.9 mg/dl)便秘症	便秘に対して常用、投与量・期間不明	高 Mg 血症(Mg18.5mg/dl)、尿量減少、意識障害、ICU 入室直前に呼吸停止、心停止、代謝性アルカローシス	輸液負荷、利尿剤持続投与、持続的血液濾過透析施行にて Mg は徐々に低下、それに伴い循環動態は改善。第6病日には Mg 2.2 mg/dL とほぼ正常化軽快。	6 2006
7 38女	統合失調症、便秘症 併用被疑薬 炭酸リチウム	1.5 g/day (長期)	高 Mg 血症(Mg15.3mg/dl)、ショック、呼吸停止、低体温、高度徐脈(心停止切迫状態)	カルシウム負荷のみで速やかにショックから離脱。症状改善。7日で軽快退院	7 2007
8 32男	小児麻痺、便秘症	1g/day 約9ヶ月	高 Mg 血症(Mg15.7mg/dl)、徐脈、呼吸停止、ショック、低体温	カルシウム負荷で一時的に血圧上昇。血液透析で Mg 値は低下したがショック状態2日間遷延。腸管壊死を来たしており大腸全摘術にて救命。軽快	7 2007
9 86女	甲状腺機能亢進症、認知症、便秘症	2g/day 投与期間不明	高 Mg 血症(Mg17.0mg/dl)、大量の下痢、意識消失、ショック、呼吸停止、敗血症 腹水から bacteria 検出。カテコラミンに反応しないショック	カルシウム負荷で一時的に血圧上昇。血液透析で Mg 値は低下したがショック状態遷延。膿性腹水を確認し腸管壊死が強く疑われたが、手術に至ることなく死亡。	7 2007

症例	原疾患・合併症	酸化マグネシウム 使用状況	主な副作用症状、病態	経過	文献 No
10 69男	統合失調症、高度の便秘症 腎機能 Cr0.6mg/dl	3g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg 15.5mg/dl)、意識レベル低下	緊急血液透析を施行し改善した。軽快	8 2007
11 80女	骨粗鬆症、右大腿骨頸部骨折、 右上腕骨骨折、右上腕骨頸部骨折、 急性腎不全 UN65.1mg/dl Cr5.5mg/dl 併用被疑薬 アルファカルシドール	2g/day 投与期間不明	高 Mg 血症 (Mg8.02mg/dl)、高 Ca 血症、 意識レベルの低下、深部腱反射低下、 皮膚ツルゴール低下	内服中止、輸液負荷を開始したが反応乏しく血液透析開始。Ca、Mg 値は改善し、尿量も正常化したため透析離脱。	9 2007
12 98女	慢性腎機能低下 UN52.9mg/dl Cr2.17mg/dl	1.5g/day 長期連用	高 Mg 血症 (Mg6.1mg/dl)、食思不振、 意識レベル低下、顔面潮紅、洞性徐脈	3回の血液透析によりMg2.4mg/dlまで低下し、 意識障害などの異常所見も入院6日目完全に消失。 軽快 (安全情報No.252の症例概要No.2の事例)	10 2007
13 78男	統合失調症、認知症 慢性便秘 腎機能正常、著明な腹部膨満あり(腸管拡張)	長年 MgO 投与 投与量不明 (長期)	高 Mg 血症 (20mg/dl)、意識障害 JCS300、 ショック	大量輸液、Ca 製剤投与、血液透析を施行し 意識レベル改善し Mg12.8mg/dl まで低下したが、 血圧保てず翌日死亡。	11 2007
14 64男	頭部外傷、便秘、腎機能異常なし【 但し入院前】、腹部膨満、腹痛(急性腹症)、 胃潰瘍	1.5g/day 1ヶ月	高 Mg 血症 (Mg 11.0mg/dl)、意識消失、 嘔吐、血圧低下、徐脈、呼吸停止、心肺停止、 循環虚脱、全身炎症、腎機能障害、 ショック状態 ER入室時 UN44mg/dl、 Cr2.8mg/(急性腎不全)	グルコン酸 Ca 投与。Mg は 11mg/dl から 7.4mg/dl に低下、腸管穿孔が疑われたため 開腹。腸管壊死を認めた。手術3日後に回復。	12 2007
15 74男	腰椎圧迫骨折、認知症、意識レベル 低下、併用被疑薬:塩酸ドネペジル開始後 食事摂取量低下 記憶力低下、幻視あり ハロペリドール開始	前医で内服 投与量・期間不明	高 Mg 血症 (Mg 6.5mg/dl)、意識障害の進行、 急性腎不全 UN 156mg/dl Cr 7.4mg/dl で 来院。	大量輸液、Ca 製剤投与にて血液浸透圧 352、 Mg5.4mg/dl と低下したが意識レベルは不変。 透析を施行して血液浸透圧 308、Mg2.5 mg/dl へ低下、意識レベル改善 軽快	13 2008

略号と和文用語: Mg マグネシウム、MgO 酸化マグネシウム、UN 尿素窒素、Ca カルシウム、P 無機リン、Cr クレアチニン、Ccr クレアチニンクリアランス、QT QT時間、ICU 集中治療室、ER 救急救命室

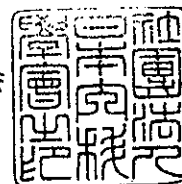
平成 21 年 3 月 18 日

日本マグネシウム学会

理事長 西沢 良記 殿

社団法人日本内科学会

理事長 永井 良三



酸化マグネシウムの副作用報告の取り扱い問題に関する日本マグネシウム学会
の見解・要望に対するお願い（回答）

平成 21 年 3 月 12 日付にてご依頼のございました表題の件につきまして、3 月 17 日開催の理事会において基本的に賛同するとの承認が得られましたのでご連絡いたします。

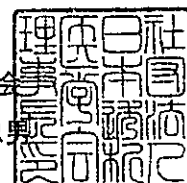
よろしくお願い申し上げます。

平成 21 年 3 月 16 日

厚生労働大臣 梶添 要一 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

酸化マグネシウムの副作用報告の取扱いならびに使用上の注意の改訂に関する
日本マグネシウム学会による検証結果に基づく再検討の要望

社団法人 日本透析医学会
理事長 秋澤 忠男



平成 20 年 9 月 19 日厚生労働省医薬食品局安全対策課長名で便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造、販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」が発令されました。

また、同年 11 月には、「医薬品・医療機器等安全性情報No.252 1. 酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」が公表され、これを受けて 11 月 27 日に一般用薬品の「使用上の注意」(薬食安発第 0919001 号)により酸化マグネシウムのリスク区分分類を「第 3 類」から「第 2 類」へ引き上げ規制を強化するという報道がなされました。こうした事態から日本マグネシウム学会は今回の事例の検証を行い、その結果が報告されています。

酸化マグネシウムは昭和 25 年に日本薬局方に収載された安全性が確立された医薬品であります。日本透析医学会としては、日本マグネシウム学会の検証結果を踏まえ、今回の酸化マグネシウムの副作用報告についての専門家による科学的な再検証とそれに基づく「医薬品・医療機器等安全性情報No.252」の適切な再改訂、ならびに酸化マグネシウムの一般医薬品におけるリスク区分分類の「第 3 類」から「第 2 類」への引き上げ案の撤回を要望いたします。

(社)日本透析医学会事務局

〒113-0033

東京都文京区本郷 2-38-21 アラミドビル2F

TEL: 03-5800-0786

Fax: 03-5800-0787

e-mail: tosekiigakkai@jsdt.or.jp

文 献

9. 高マグネシウム血症により著明な徐脈を呈した高齢者の1例

高知医科大学老年病科／中岡洋子，矢部敏和，奥宮清人，大崎康史，北岡裕章，古野貴志，土居義典

症例は81歳女性。認知障害の精査目的で入院。血液検査で高マグネシウム血症（ 2.9mEq/L ）と、軽度腎機能障害を呈しており、また心電図上洞徐脈・洞停止および房室接合部補充収縮（心拍数：57,000/日）を認めた。入院後、酸化マグネシウムの内服を中止することにより約20日の経過でマグネシウム濃度は正常化し、同時に洞徐脈・洞停止の程度も改善した（心拍数：109,000/日）。認知障害に関してはマグネシウム濃度正常化後も変化を認めず、画像診断でFront-temporal dementiaが最も疑われた。緩下剤として頻用される酸化マグネシウムではあるが、腎機能障害のある高齢者に長期投与する場合は、徐脈性不整脈にも十分注意する必要があると思われた。

O-110 高マグネシウム血症による意識障害

酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害をきたした慢性腎不全の1例

帝京大学医学部内科

佐々木 倫子、疋田 知之、五十嵐 康子、兒島 憲一郎、金子 織善、藤巻 道孝、角田 祥子、鈴木 康之、松井 克之、長瀬 光昌、内田 俊也

71歳の男性。主訴は意識障害。高血圧症による慢性腎不全にて当科外来通院中であった。平成16年1月16日、便秘にて消化器外来受診し、酸化マグネシウム3g分3を処方され内服した。1週後より意味不明な発語と傾眠傾向が出現し、1月25日精査加療のため入院。入院時意識レベルJCS II-10、血圧188/80mmHg、脈拍51不整。心電図にて心房細動を認めた。口渇、脱水所見あり、両側Babinski反射も陽性であった。Ht 40%、TP 7.5g/dl、BUN 48.0mg/dl、Cr 5.84mg/dl、尿酸9.0mg/dl、血糖133mg/dl。頭部CTでは平成4年時の陳旧性梗塞像のみであった。血清Mg 7.3mg/dlと異常高値を呈し、これが意識障害の原因と考えられた。尿中Mg排泄は300mg/gCrと増加していた。グルコン酸カルシウム20mlを含む輸液1500ml/日にて翌日には意識はほぼ清明となり、約10日で完治した。一方、血清Mgが正常化するまでは2週を要した。第3病日には高Mgによると思われる低Ca血症(5.4mg/dl)を認めた。マグネシウムを含有する制酸剤、緩下剤は多く、他科で処方される機会も多い。慢性腎不全の患者においては、その常用量でも血清Mgの異常高値および意識障害を引き起こしうるため、禁忌と考えた方がよいと思われる。

13 酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の 1 例

帝京大学内科 (A)

○山崎ちひろ, 佐々木倫子, 富丘 聡, 田村好古,
中島英明, 兒島憲一郎, 内田俊也, 寺本民生

71 歳の男性. 主訴は意識障害. 高血圧症による慢性腎不全にて当科外来通院中であった. 平成 16 年 1 月中旬, 10 日続く便秘にて他科受診し, 酸化マグネシウム 3 g 分 3 を処方された. 1 週後より意味不明な発語と傾眠傾向が出現し, 1 月下旬精査加療のため入院. 入院時意識レベル JCS II-10, 血圧 188/80mmHg, 脈拍 51/分, 不整 (心電図にて心房細動). 口渇, 脱水所見あり, 両側 Babinski 反射は陽性であった. Ht 40%, TP 7.5g/dl, BUN 48.0mg/dl, Cr 5.84mg/dl, 尿酸 9.0mg/dl, 血糖 133mg/dl. 頭部 CT では平成 4 年時の陳旧性梗塞像のみであった. 血清 Mg 7.3mg/dl と異常高値を呈し, これが意識障害の原因と考えられた. 尿中 Mg 排泄は 200mg/日と増加していた. 第 3 病日には低 Ca 血症 (5.4mg/dl) を認めたが, 高 Mg 血症が Ca 感受性受容体を刺激して PTH 分泌を抑制し hungry bone を生じた結果と考えられた. 実際, intact PTH は低下し尿中 Ca 排泄は不変であった. グルコン酸カルシウム 20ml を含む輸液 1500ml/日にて治療し意識レベルは速やかに改善した. Mg を含有する制酸剤, 緩下剤は多く, 他科で処方される機会も多い. 慢性腎不全の患者においては, その常用量でも血清 Mg の異常高値および意識障害を引き起こしうるため, 禁忌と思われる.

高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例

中司 敦子*¹ 神崎 資子*¹ 高木 章乃夫*¹ 岩田 康義*¹
池田 弘*² 福島 正樹*¹
倉敷中央病院腎臓内科*¹ 同消化器内科*²

key words : 高マグネシウム血症, 意識障害, 慢性腎不全, 血液透析

〈要旨〉

慢性腎不全患者の意識障害として尿毒症性脳症が知られているが、透析療法が普及した昨今ではこの病態を経験することはまれである。今回われわれは緩下剤の運用中に高マグネシウム (Mg) 血症による意識障害をきたした慢性腎不全の2症例を経験したので報告する。

症例1は77歳、男性、糖尿病性腎症による慢性腎不全で加療中、食欲不振と意識混濁が出現し入院。血清Cr 4.31 mg/dL, BUN 64 mg/dL, 血清Mg 7.3 mg/dLと上昇。血清カルシウム値は5.8 mg/dLと低下。皮膚の潮紅、肺炎および呼吸抑制による呼吸不全を認めた。血液透析で血清Mg値は低下したが、翌日再分布によると考えられる再上昇をきたしたため血液透析を再度行い軽快した。

症例2は78歳、女性、慢性関節リウマチ、腎機能低下で加療中に尿路感染症により腎機能が増悪し、全身倦怠感、見当識障害が出現したため入院。血清Cr 6.56 mg/dL, BUN 96 mg/dL, 血清Mg 7.1 mg/dLと上昇。血液透析を3日間連続して行い軽快した。

いずれの症例もMg製剤の服用歴を有し、高度な高窒素血症が存在しないにもかかわらず意識障害を呈した。当院で2年間に血液透析導入時に血清Mgを測定した78例中、中毒域の高Mg血症をきたしたのは今回提示した2例のみであった。その他に、意識障害をきたした症例は低血糖の1例のみで、尿毒症性脳症による意識障害はなかった。今回の症例では緩下剤の運用および感染による慢性腎不全の急性増悪が重篤な高Mg血症の原因と考えられた。治療として血液透析が有効であったが、再分布による血清Mg値の再上昇に注意が必要である。

Consciousness disturbance due to hypermagnesemia in two patients with chronic renal failure

Atsuko Nakatsuka*¹, Motoko Kanzaki*¹, Akinobu Takaki*¹, Yasuyoshi Iwata*², Hiroshi Ikeda*², Masaki Fukushima*¹

Department of Nephrology*¹, Department of Gastroenterology*², Kurashiki Central Hospital

Consciousness disturbances in untreated end stage renal failure are referred to as *uremic encephalopathy*, which is now rare in Japan as dialysis therapy is readily available. We describe two chronic renal failure (CRF) patients who developed consciousness disturbances attributable to hypermagnesemia.

Case 1. A 77-year-old man with CRF due to diabetic nephropathy was transferred to our hospital because of appetite loss and drowsiness. Serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) levels were 4.31 and 64 mg/dL, respectively. The serum magnesium (Mg) level was found to be as high as 7.3 mg/dL. The calcium level was 5.8 mg/dL. He had cutaneous flushing and respiratory insufficiency caused by respiratory depression in addition to pneumonia. The serum Mg level decreased after hemodialysis with improvement of consciousness disturbances. However, the serum Mg level rose again on the next day, and an additional hemodialysis session was needed.

中司 敦子 岡山大学大学院医学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1
Atsuko Nakatsuka Tel : 086-235-7235 Fax : 086-222-5214

〔受付：平成15年8月11日、受理：平成15年11月4日〕

Case 2. A 78-year-old woman with rheumatoid arthritis developed urinary tract infection which induced acute deterioration of CRF. She demonstrated general fatigue and disorientation. The serum Mg, creatinine and BUN levels were 7.1, 6.56 and 96 mg/dL, respectively. Her consciousness level was normalized as the Mg levels decreased after three successive days of hemodialysis.

Both of these patients demonstrated rather mild azotemia and developed consciousness disturbances during the use of magnesium oxide. Of our 78 patients starting hemodialysis in the past two years, only these two patients demonstrated toxic serum Mg levels. We suggest that the use of Mg can cause symptomatic hypermagnesemia in patients with acute deterioration of CRF, and that hypocalcemia may worsen the manifestations of hypermagnesemia.

Conclusions : As Mg toxicity is a serious and potentially fatal condition, early and accurate diagnosis must be made especially in CRF patients with consciousness disturbances. Hemodialysis is effective for the treatment, but postdialysis rebound of the serum Mg level must be carefully observed.

結 言

慢性腎不全患者の意識障害で尿毒症性脳症は広く知られているが、透析療法が普及した昨今ではこの病態を経験することはまれである。慢性腎不全における意識障害の原因としては、高度の代謝性アシドーシス、電解質異常、薬剤の蓄積、脳循環障害、脳の器質的疾患などが挙げられるが、高マグネシウム (Mg) 血症もそのひとつである。われわれは緩下剤の連用中に高 Mg 血症による意識障害をきたした慢性腎不全の2症例を経験したので、当院における血液透析導入時の血清 Mg 値の検討と文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例1：77歳，男性。

主訴：食欲低下，意識混濁。

既往歴：65歳時に糖尿病を指摘。

現病歴：糖尿病性腎症による慢性腎不全の診断で近医に通院していたが、平成13年7月下旬から全身倦怠感、上下肢の浮腫が出現したため、8月7日近医入院となった。その後、尿量の低下とともに腎機能が悪化し、8月中旬頃から食欲低下が著明となり、意識混濁が出現したため、慢性腎不全による尿毒症性脳症として当院へ紹介された。

現症：血圧108/57 mmHg、脈拍76/分、整、体温37.9°C。皮膚の潮紅、口腔粘膜および皮膚の乾燥を認めた。左肺呼吸音が減弱していたが、明らかなラ音は聴取せず、心雑音なし。腹部に異常所見なし。下腿浮腫を認めなかった。

受診時検査成績(表1)：貧血、低蛋白血症を認めたが、血清クレアチニン (Cr) は4.31 mg/dL、尿素窒素 (BUN) は64 mg/dLであった。また、血清カルシウム (Ca) は5.8 mg/dL (アルブミン補正值6.9 mg/dL) と低値であった。血液ガス分析では、room airのもと

表1 Laboratory data on admission (Case 1)

Urinalysis		Chemistry			
Pro	(3+)	TP	5.2 g/dL	IP	6.2 mg/dL
glu	(2+)	Alb	2.9 g/dL	T. cho	200 mg/dL
OB	(1+)	ChE	181 IU/L	CRP	5.6 mg/dL
WBC	(2+)	T. Bil	0.4 mg/dL	HbA1c	6.1 %
Sediment :		GOT	12 IU/L	Blood gas analysis	
RBC	3/5 hpf	GPT	6 IU/L	(room air)	
WBC	1~3/hpf	LDH	551 IU/L	pH	7.438
硝子円柱	1/hpf	ALP	127 IU/L	PO ₂	51.7 mmHg
脂肪円柱	2/total	γGTP	24 IU/L	PCO ₂	41.3 mmHg
蠟様円柱	1/total	UA	8.8 mg/dL	HCO ₃	26.9 mmol/L
oval fat body	(+)	Cr	4.31 mg/dL	BE	2.9 mmol/L
CBC		BUN	64 mg/dL		
RBC	315×10 ⁴ /μL	Na	128 mEq/L		
Hb	9.1 g/dL	K	4.2 mEq/L		
Ht	27.9 %	Cl	93 mEq/L		
WBC	10,800/μL	Mg	7.3 mg/dL		
Plt	21.2×10 ³ /μL	Ca	5.8 mg/dL		

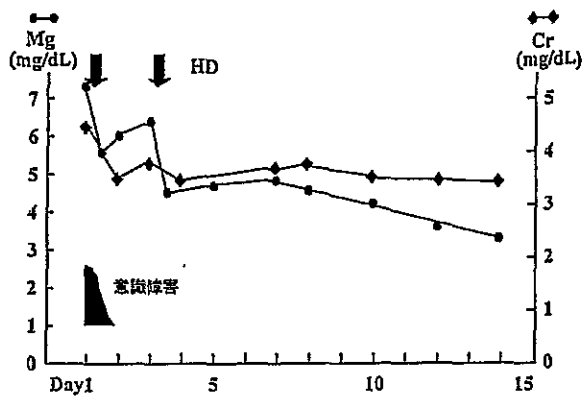


図 1 Clinical course (Case 1)

で PaO₂ 51.7 mmHg と低下していたが、HCO₃ は 26.9 mmol/L で明らかな代謝性アシドーシスは認めなかった。代謝性アシドーシス、低ナトリウム血症、出血傾向などを伴わず、高窒素血症も比較的軽度であるにもかかわらず意識障害を認めたこと、皮膚潮紅および乾燥がみられたこと、さらに紹介医処方の内服薬に magnesium oxide (酸化マグネシウム®) 3 g/日が含まれていたことなどから高 Mg 血症を疑い、血清 Mg 濃度を測定したところ 7.3 mg/dL と高値であった。

入院後経過：受診時 PaO₂ が 51.7 mmHg と低かったため 100% 酸素 10 L/分吸入したが、PaO₂ は 60 mmHg 前後の上昇にすぎず、呼吸不全の増悪がみられた。胸部 CT 検査で左上葉に肺炎像と左上下葉気管支に喀痰貯留によると考えられる閉塞像を認めたが、これらの所見だけでは呼吸不全の悪化を説明できず、呼吸運動の抑制の関与が大きいものと考えられた。また、発熱を伴う意識障害の鑑別として、髄膜炎を否定するため腰椎穿刺を行ったが、異常所見はみられなかった。心臓超音波検査では左室壁運動は良好で、下大静脈径の呼吸性変動も認められ、うっ血性心不全の所見はなかったが、心電図で QT 延長を認めた。

受診時の意識障害、皮膚の潮紅、呼吸不全、QT 延長所見は高 Mg 血症によるものと考えられたため、入院当日血液透析を 2.5 時間施行した (図 1)。ダイアライザーはトリアセート膜 0.8 m² を用い、血流量は 100 mL/min とした。透析後血清 Mg 値は 7.3 mg/dL から 5.6 mg/dL に低下し、これに伴って呼吸状態および意識障害が改善した。以後症状の増悪はなかったが、血清 Mg 値は翌日 6.0 mg/dL に再上昇し、翌々日には 6.3 mg/dL となり、2 回目の血液透析を同様に 2.5 時間行った。透析後血清 Mg 値は 4.3 mg/dL となり、その後は徐々に低下した。血清 Mg 値の低下とともに心

電図の QT 延長所見も消失し、肺炎の軽快に伴って腎機能は、Cr 3.21 mg/dL、BUN 38 mg/dL まで改善した。

症例 2：78 歳、女性。

主訴：全身倦怠感、見当識障害。

既往歴：26 歳：卵巣嚢腫摘出術、49 歳：腎結核のため左腎摘出、53 歳より関節リウマチおよび高血圧症加療中。

現病歴：関節リウマチのため prednisolone 5 mg/日、loxoprofen を長期間服用していたが、消炎鎮痛薬によると考えられる Cr 2.0 mg/dL 前後の腎機能障害を指摘されていた。2001 年 9 月 17 日転倒し近医に入院。当初は歩行器での歩行が可能な状態であったが、同年 10 月 1 日より体動困難、全身倦怠感、見当識障害が出現した。また、顔面・四肢の浮腫および胸部 X 線検査で肺うっ血を指摘された。Cr 5.7 mg/dL、BUN 95 mg/dL と腎機能が悪化しており、尿毒症性脳症が疑われ当院へ紹介された。

現症：身長 140 cm、体重 50.2 kg、血圧 136/64 mmHg、脈拍 68/分、整、体温 37.2°C、眼瞼結膜に貧血あり。心肺異常なし。腹部は平坦、軟で圧痛なし。下腿浮腫を認めた。

受診時検査成績 (表 2)：貧血および低蛋白血症、Cr 6.56 mg/dL、BUN 96 mg/dL、カリウム (K) 6.0 mEq/L と高度の腎機能障害、高 K 血症を認めた。また、CRP は 11.2 mg/dL と高値であった。血清 Ca は 10.5 mg/dL (アルブミン補正值 11.6 mg/dL) と高値であった。血液ガス分析では、room air で PaO₂ 75.0 mmHg、PaCO₂ 44.9 mmHg と呼吸状態はほぼ安定しており、HCO₃ は 28.2 mmol/L で代謝性アシドーシスは認めなかった。尿蛋白は陰性であったが、尿沈渣に白血球を多数認めた。心電図では四肢誘導で低電位、胸部 X 線検査では心胸比 63.5% と心拡大あり、軽度の肺うっ血所見を認めた。頭部 MRI では異常所見を認めなかった。

重篤な代謝性アシドーシスや低 Na 血症、出血傾向などが認められない尿毒症にもかかわらず見当識障害がみられたことや紹介医で magnesium oxide (マグラックス®) 2 g/日の処方を受けていたことなどから高 Mg 血症を疑い、血清 Mg 値を測定したところ 7.1 mg/dL と高値であった。

入院後経過：全身倦怠感や見当識障害の原因として高 Mg 血症および慢性腎不全の急性増悪が考えられたため、血液透析を 3 日間連続して施行した。血清 Mg 値は 3.1 mg/dL まで低下し、その後徐々に正常化した (図 2)。なお、ダイアライザーはトリアセート膜 0.8

表 2 Laboratory data on admission (Case 2)

Urinalysis		Chemistry			
Pro (-)		TP	5.2 g/dL	Ca	10.5 mg/dL
glu (-)		Alb	2.9 g/dL	IP	6.2 mg/dL
OB (1+)		ChE	105 IU/L	Mg	7.1 mg/dL
WBC (2+)		T. Bil	0.3 mg/dL	T. cho	200 mg/dL
Sediment:		GOT	13 IU/L	CRP	11.2 mg/dL
RBC 1/hpf		GPT	33 IU/L	HbA1c	4.9 %
WBC 20~30/hpf		LDH	288 IU/L		
硝子円柱 9/total		ALP	408 IU/L	Blood gas analysis	
顆粒円柱 1/total		γ GTP	63 IU/L	(room air)	
		UA	4.4 mg/dL	pH	7.409
CBC		Cr	6.56 mg/dL	PO ₂	75.0 mmHg
RBC 237×10 ⁴ / μ L		BUN	96 mg/dL	PCO ₂	44.9 mmHg
Hb 7.1 g/dL		Na	129 mEq/L	HCO ₃	28.2 mmol/L
Ht 22.5 %		K	6.0 mEq/L	BE	3.5 mmol/L
WBC 9,600/ μ L		Cl	94 mEq/L		
Plt 14.9×10 ⁴ / μ L					

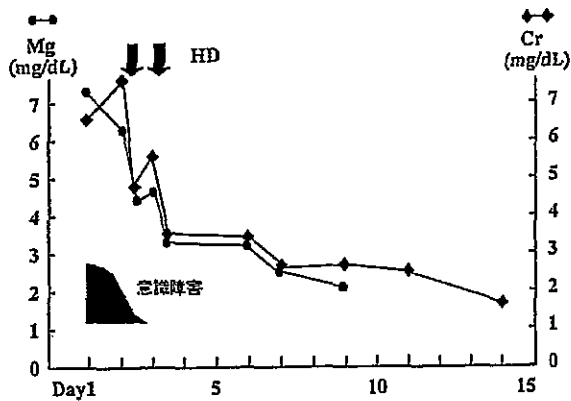


図 2 Clinical course (Case 2)

m²を使用し、血流量 100 mL/min, 1 回 2 時間の血液透析を行った。1 回目の透析後には見当意識障害が改善し、Mg 値の低下とともに倦怠感も消失した。

また、入院時 CRP 高値で、尿中の白血球が多数であることから尿路感染症と診断し、levofloxacin を投与したところ、いずれも正常化した。片腎であることおよび消炎鎮痛薬の長期内服による腎機能障害が尿路感染症により急性増悪したものと考えられたため、消炎鎮痛薬を中止し、尿路感染に対する治療と輸液を行ったところ、Cr 値は 1.43 mg/dL まで改善した。

II. 考 察

腎機能障害が進行して末期腎不全に至ると、いわゆる尿毒素の蓄積により尿毒症状態となり、さまざまな症状が出現する。尿毒症性脳症もその一つであるが、特定の物質の蓄積によるのではなく、貧血、脳代謝の低下、脳酸素消費の低下、Na/K-ATPase 活性の低下、

血清電解質や酸塩基平衡の異常、内分泌障害など多くの因子が複合的に中枢神経機能に影響を及ぼすことによって、感情鈍麻、疲労感、記憶力低下、不穏、せん妄など多彩な症状を呈すると考えられている。尿毒症性脳症の出現と高窒素血症の程度そのものには明らかな関係はないが、高窒素血症の進行速度は、神経学的症候の発現・進展と関連する^{1,2)}。

慢性腎不全患者の意識障害の原因として尿毒症性脳症は広く知られているが、透析療法が普及した昨今では意識障害が出現するまで放置されている症例はまれである。2000 年 1 月～2001 年 12 月の 2 年間に当院で新たに血液透析を行った 93 症例の透析開始時の Cr 値は 11.41±3.17 mg/dL (平均値±SD)、BUN 値 108.8±30.6 mg/dL であるが、明らかな意識障害を呈した症例は劇症肝炎 1 例、薬物中毒 2 例、低血糖 1 例、今回の高 Mg 血症 2 例の計 6 例 (6.5%) で、いずれも尿毒症性脳症以外によるものであった。一般に意識障害をきたすほどの尿毒症状態では、出血傾向、浮腫、肺水腫、代謝性アシドーシスによる過換気、貧血など重篤な他の全身症状を伴っているとされる¹⁾。したがって、これらの全身症状を伴わない腎不全において意識障害が認められる場合は、その原因として尿毒症性脳症以外の、たとえば酸塩基平衡異常、電解質異常、高血圧による脳循環障害、貧血などの病態をはじめ、アルミニウム中毒、抗生物質、精神安定薬、睡眠薬、鎮痛薬、H₂受容体拮抗薬、sulpiride, metoclopramide などの薬物の影響などを鑑別する必要がある^{2,3)}。今回の 2 症例では、比較的腎不全の程度が軽いにもかかわらず意識障害が認められ、マグネシウム製剤の服用歴から高 Mg 血症が疑われた。

Mg は生体内で 4 番目に、また細胞内では 2 番目に

多く存在する陽イオンで、骨に 70%弱、細胞内に 30%、細胞外液に 1.3%、血清中にはわずかに 0.2%存在するにすぎない。血清中では、遊離型 55%、蛋白結合型 32%、その他塩類として数%存在する。血清 Mg の約 70~80%が糸球体で濾過され、そのうち 20~30%が近位尿管管で、50~60%がヘンレループで再吸収される⁴⁻⁶⁾。慢性腎不全では腎機能の低下に伴って残存ネフロンによる Mg 排泄が増加するため、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以下になるまで血清 Mg 値は正常に維持される。より進行した腎不全においても血清 Mg 値は 2.4~3.6 mg/dL と無症候性に高値となることはあっても、体外から Mg が投与されなければ重大な高 Mg 血症はきたさない⁹⁻¹¹⁾。このように、高 Mg 血症は腎機能低下と Mg の過剰摂取が関与して発症するが、妊娠子癇の治療における Mg の大量静注など、体外からの過剰投与が原因であることが多い^{7,12-16)}。

前述した当院の血液透析導入 93 症例のうち、透析開始時に血清 Mg 値を測定していたのは 78 例であったが、このなかで臨床症状が出現する可能性がある Mg 値 5 mg/dL 以上の症例は、今回の 2 例のみであった。78 例の透析導入時の血清 Cr 値は 11.23 ± 3.16 mg/dL、BUN 104.3 ± 36.6 mg/dL、 HCO_3^- 18.7 ± 3.98 mmol/L、Mg 2.42 ± 0.92 mg/dL であり、高度の腎機能低下にもかかわらず血清 Mg 値は比較的 low 値であった。また、Mg 製剤の内服歴のある症例は 4 例で、いずれも緩下剤として処方を受けていたが、症例 1, 2 以外の 2 症例は、それぞれ magnesium oxide (酸化マグネシウム[®] 1.5 g/日) とマグラックス[®] 1 g/日) を内服しており、導入時 Mg 値は 2.6, 2.9 mg/dL で重大な高 Mg 血症はみられなかった。以上から、腎機能低下があれば Mg は蓄積しやすいが、Mg 製剤を服用していても、透析導入時に中毒域の高 Mg 血症に至る可能性は少ない。一方、Mg 製剤の連用中に感染などによって腎不全が急性増悪し、Mg 排泄が追いつかなければ、臨床症状を伴う重篤な高 Mg 血症をきたすものと考えられた。

高 Mg 血症が進行すると、その程度にしたがって一連の症状、徴候が出現する^{7,9,10,17)}。血清 Mg 値が 4~6 mg/dL を超えて最初に出現するのは低血圧、嘔気、嘔吐、顔面の潮紅、尿閉、イレウスなどである。これらの症状のいくつかは尿毒症の症状に類似しており、また、腎不全の増悪因子にもなりうることに注意が必要である。さらに高 Mg 血症が進行すると、骨格筋の弛緩性麻痺、腱反射低下、徐脈、徐脈性不整脈、呼吸抑制、昏睡、心停止をきたす。

心血管系の症候として、高 Mg 血症は血管抵抗を減

弱させ皮膚潮紅や血圧低下をきたす^{7,15,18)}。また、心電図異常として、PR, QRS, QT 間隔の延長、T 波の非特異的変化、洞性あるいは接合部性徐脈、S-A, A-V, 束ブロックなどが出現し、最終的には心停止をきたす¹⁰⁾。症例 1 においては皮膚潮紅を伴う低血圧および心電図で QT 延長を認めたが、高 Mg 血症の改善とともに軽快した。

神経系では、高濃度の細胞外 Mg イオンは神経筋接合部のシナプス前からのアセチルコリン放出を抑制し、終板でのアセチルコリンの脱分極作用を減弱させ、筋線維細胞膜の興奮性を低下させる¹⁰⁾。これは Ca イオンによって拮抗される。血清 Mg 値が 8~12 mg/dL 以上になれば、骨格筋の弛緩性麻痺、腱反射の低下がみられる。なかでも呼吸抑制は進行した Mg 中毒の重篤な合併症である。症例 1 では胸部 CT 検査所見に見合わない PaO_2 の低下があり、呼吸抑制の関与が大きいものと考えられた。症例 2 と比べ同程度の血清 Mg 値にもかかわらず、症例 1 のみに呼吸抑制がみられたのは、著明な低 Ca 血症が存在したことで、より高度の症状が出現した可能性が考えられた。著明な低 Ca 血症の原因として、慢性腎不全の障害が強かったことや、高 Mg 血症が比較的長期間持続したため intact-PTH が抑制されたことにより低 Ca 血症をきたした可能性が推察された¹⁰⁾。中枢神経への作用については、血清 Mg 値が 6~8 mg/dL 以上になると嗜眠、傾眠、昏睡などが出現する^{7,10)}。今回の 2 症例はともに意識障害をきたしうる血清 Mg 値であったが、高 Mg 血症の発症および進行に感染による慢性腎不全の急性増悪が関与し、同時に高 Mg 血症が腎不全の増悪因子となつて、高 Mg 血症による代謝性脳症として意識障害が出現したものと考えられた。

Mg 中毒は重篤な、時として致命的となりうる病態であるため、服薬歴と臨床症状に注意しその存在を疑い、早期に診断し治療を開始する必要がある。治療としては、重症の Mg 中毒で心臓の症状を伴う場合は、calcium gluconate の静脈注射で Mg の作用に対し一時的に拮抗する必要がある。腎不全がある場合、Mg の血中濃度を下げるには透析がもっとも有効であるとされる^{5,12,18)}。Mg 濃度 0 mg/dL の透析液を使用すれば、Mg クリアランスを 100 mL/min にすることも可能である¹⁰⁾。通常高性能膜を用いた 3~4 時間の血液透析により、血清 Mg と透析液 Mg 値の差の約 1/3~1/2 の Mg を除去することができる^{10,20)}。しかし、体内 Mg の大部分は細胞内に存在し、ほとんどの細胞膜は Mg 透過性が悪いので、透析後の再分布による血清 Mg 値のリバウンドが起こりうる^{12,21)}。今回の 2 症例も血液透

析により高 Mg 血症が改善し、これに伴って症状も速やかに消失したが、症例 1 では初回透析で血清 Mg 値が 7.3 mg/dL から 5.6 mg/dL に低下したものの、翌日、翌々日には 6.0 mg/dL, 6.3 mg/dL と再上昇した。これは、細胞内に蓄積していた Mg が細胞外に再分布したものと考えられ、再度透析を行うことで血清 Mg 値は正常域まで低下した。また、症例 2 では血液透析を 3 日間連続して行ったことによって、リバウンドを回避できたものと考えられた。

腎不全患者や潜在的な腎機能低下を有する高齢者が Mg 製剤を運用すれば高 Mg 血症をきたす可能性があり、感染や脱水など何らかの原因で腎機能が急速に悪化すれば、高 Mg 血症が進行して呼吸、循環動態、中枢神経系の重篤な合併症を誘発して致命的となりうる。したがって、腎機能が低下している症例への Mg 製剤の投与は極力避けるべきであり、また、腎不全患者に意識障害がみられた場合は、高 Mg 血症も鑑別のひとつに挙げる必要があると考えられた。

結 語

マグネシウム製剤の連用中に感染症が契機となって慢性腎不全が急性増悪し、高 Mg 血症による意識障害をきたした 2 症例を経験した。高 Mg 血症は重篤な病態であるため早期診断が重要であるが、とくに腎不全患者に意識障害がみられた場合は留意する病態のひとつである。治療としては血液透析が有効であるが、再分布によると考えられる血清 Mg 値の再上昇に注意しなければならない。

文 献

- 1) 前田憲志：尿毒症性脳症，尿毒症性昏睡。日本臨牀 領域別症候群 16：66-68, 1997
- 2) 石田伊都子，平方秀樹：尿毒症性脳症。腎と透析 49(臨時増刊号)：593-597, 2000
- 3) 野田恒彦：腎不全における精神・神経異常。臨牀透析 5：337-344, 1989
- 4) 坂口俊文，秋澤忠男：電解質異常—血清マグネシウム異常。腎と透析 51：6-9, 2001
- 5) 下条文武，井村敏雄：Mg 調節系 高 Mg 血症へのアプローチ。内科 76：322-325, 1995
- 6) Konrad M, Weber S：Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. J Am Soc Nephrol 14：249-260, 2003
- 7) Van Hook JW：Hypermagnesemia. Crit Care Clin 7：215-223, 1991
- 8) Cole DEC, Quamme GA：Inherited disorders of renal magnesium handling. J Am Soc Nephrol 11：1937-1947, 2000
- 9) Navarro-Gonzalez JF：Magnesium in dialysis patients：serum levels and clinical implications. Clin Nephrol 49：373-378, 1998
- 10) Yu ASL：Disturbances of magnesium metabolism. In "The Kidney" ed Brenner BM, p1055-1070, W.B. Saunders, Philadelphia, 2000
- 11) Kelber J, Slatopolsky E, Delmez JA：Acute effect of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis. Am J Kidney Dis 24：453-460, 1994
- 12) Schelling JR：Fatal hypermagnesemia. Clin Nephrol 53：61-65, 2000
- 13) Gambling DR, Birmingham CL, Jenkins LC：Magnesium and the anaesthetist. Can J Anaesth 35：644-654, 1988
- 14) Rizzo MA, Fisher M, Lock JP：Hypermagnesemic pseudocoma. Arch Intern Med 153：1130-1132, 1993
- 15) Vissers RJ, Purcell R：Iatrogenic magnesium overdose：two case reports. J Emerg Med 14：187-191, 1996
- 16) Mayan H, Hourvitz A, Schiff E, Farfel Z：Symptomatic hypocalcemia in hypermagnesaemia-induced hypoparathyroidism, during magnesium tocolytic therapy—possible involvement of the calcium-sensing receptor. Nephrol Dial Transplant 14：1764-1766, 1999
- 17) Razavi B, Somers D：Hypermagnesemia induced multiorgan failure. Am J Med 108：686-687, 2000
- 18) Sullivan JE：Hypermagnesemia with lethargy and hypotonia due to administration of magnesium hydroxide to 4-week-old infant. Arch Pediatr Adolesc Med 154：1272-1274, 2000
- 19) 岡本孝則：筋収縮力および筋弛緩薬とアミノグリコシド系抗生物質の神経筋遮断効果に及ぼすマグネシウムとカルシウムの影響。麻酔 41：1910-1922, 1992
- 20) Kancir CB, Wanscher M：Effect of magnesium gradient concentration between plasma and dialysate on magnesium variations induced by hemodialysis. Magnesium 8：132-136, 1989
- 21) Vaporean ML, Van Stone JC：Dialysate magnesium. Sem Dialysis 6：46-51, 1993

32 薬剤性高 Mg 血症による四肢麻痺を来した慢性腎不全の 1 例

- 1) 松下会あけぼのクリニック腎臓内科
- 2) 同 整形外科

○伊藤和子¹⁾, 田中元子¹⁾, 松下和徳²⁾, 松下和孝¹⁾

【症例】68歳, 女性. 高血圧, 下肢浮腫のため近医通院中であつたが腎機能低下 (Cr 4.6) のため2003年2月当院初診. 以後徐々に腎機能低下し2003年7月嘔気と頭痛のため血液透析導入. 2004年1月頃, 腰痛と下肢筋力低下のため整形外科でリハビリ開始となった. 2005年10月感冒に罹患後, 倦怠感強く近医に入院. 入院3週間後に四肢麻痺を来しADL低下したため頭頸部CT施行したが, 原因となる有意な所見は見られなかった. Na・K・Ca, 甲状腺機能検査に異常はなかった. 四肢麻痺は血液透析後に改善し次の透析まで徐々に増悪した. 11月末に原因検索のため某総合病院を受診, 高Mg血症を指摘され投薬内容を再検討したところ便秘症に対してカマダが処方されていた. 直ちに中止し経過観察, ADLおよび全身状態の著明な改善が見られた.

【考察】Mgは水やNa・K・Caとは異なりホルモンによる調節機構を持たないため, 末期腎不全患者では通常量のMg含有制酸剤・下剤で容易にMg濃度が上昇する. また血液透析患者は透析によって血中濃度が補正されるため臨床症状が現れにくく発見が遅れる. 腎機能障害患者への制酸剤・下剤投与はMg含有について十分に検討するべきであり, 透析医は他診療機関での診療や投薬内容も十分把握しておく必要がある.

第36回日本腎臓学会東部学術大会

登録番号: 20299
演題番号: O-188
発表日: 2006/11/04
時刻: 10:20~11:40
会場: B会場(303)
発表セッション記号: 37
発表セッション名: 水電解質・酸塩基平衡2
発表セッションサブタイトル:
座長名: 林 松彦、関根 孝司
座長所属: 慶應義塾大学医学部内科、東京大学医学部付属病院小児科

高度な高Mg血症により呼吸循環抑制を来した一例

岡田 秀雄¹、川口 良人¹、小林 賛光¹、加藤 順一郎¹、小坂 直之¹、長谷川 俊男¹、吉川 晃司¹、高根 敏希¹、及川 茂敏¹、細谷 龍男²

¹神奈川県立汐見台病院、²東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

症例: 70歳女性。60歳時の脳梗塞後遺症により、左片麻痺および拘縮がある。便秘に対し酸化Mg3g/dayが処方されていた。当院入院当日朝、血圧低下、徐脈、一時的な呼吸停止を来し救急入院。身体所見: 意識レベルJCSIII-300(変動あり)。呼吸は刺激で再開しており22回/分、血圧触診50台、心拍数52bpm。検査: 入院時、血清Mg 13.8mg/dlと著明高値を認めた。UN 28.7mg/dl, Cr 0.67mg/dl, Ccr 44.0ml/minと腎障害はstage3であった。腸管の拡張と、多量の便の貯留を認めた。グルコン酸カルシウムの静注にて、血圧上昇、心拍数の上昇を認め、状態の回復をみた。また、点滴および浣腸等による排便コントロールにてMgは正常化された。高Mg血症は、腎障害患者にMgが投与された際に生じることが多いが、本症例のような中等度の腎障害では稀である。本例では、腸管内に便が多量に貯留していたことより、投与されたMgが腸管内に長くとどまることにより、血中のMgの上昇を助長してしまったものと考えられた。本例のような13.8mg/dlという著明な高Mg血症は稀であること、また、高齢者等、腸管機能の低下および障害されている患者へのMg投与時には、高Mg血症に注意が必要であると考えられた。

◆一般演題15



心肺停止を来した高Mg血症の1例

札幌医科大学救急集中治療部

巽 博臣、今泉 均、升田 好樹、黒田 浩光、小瀨 卓朗、買手 順一、浅井 康文

高Mg血症は甲状腺機能低下症などが原因で生じる稀な疾患である。今回、下剤として内服したMg製剤により著明な高Mg血症となり、心肺停止に至った症例を経験したので報告する。症例は55歳女性。ネフローゼ症候群、神経性食思不振症にて外来通院中であつた。感冒様症状のため近医を受診したが、尿量減少、意識障害を来したため、当院高度救命救急センターに搬入された。同日ICU入室直前に呼吸停止、心停止となつた。エピネフリン1mg、心臓マッサージにより心拍再開した。その後、収縮期血圧80mmHgの維持に最大量でドパミン15 μ g/kg/min、ノルエピネフリン0.2 μ g/kg/min、エピネフリン0.06 μ g/kg/min投与を必要とした。血液ガス分析および生化学検査でpH7.7、 HCO_3^- 65.7mmol/Lと著明な代謝性アルカローシスがあり、 Cl^- 78mEq/L、 Mg^{++} 18.5mg/dL、P6.9mg/dLであつた。輸液負荷、利尿剤持続投与、持続的血液濾過透析(CHDF)施行にてMg濃度は徐々に低下し、それに伴い循環動態は改善した。第6病日にMg濃度は2.2mg/dLとほぼ正常化、カテコラミン投与を中止した。本症例は便秘症に対し酸化マグネシウムを常用しており、急激な腎機能の悪化によるMg排泄能低下を契機に高Mg血症を来し、末梢血管拡張に伴う血圧低下を生じたと考えられた。腎疾患患者に対しMg製剤を長期投与する際は高Mg血症の可能性を念頭に置き、腎機能や電解質のモニタリングを適宜行うことが重要と考えられた。

KEY WORDS：高Mg血症、腎機能障害

MEMO

06.6.15 ¥889

佐野文彦他 . 日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):553.

02-369 通常量の酸化マグネシウム服用により生じた高マグネシウム血症
の3例 (丸石症例)

大阪府立泉州救命救急センター

佐野文彦¹, 渡部広明¹, 西内辰也¹, 石川和男¹, 水島靖明¹, 松岡哲也¹

[はじめに]高マグネシウム血症は、マグネシウムの過剰摂取や腎不全合併がなければ生じることはほとんどない。血中マグネシウム濃度が5mg/dlを上回るものでは、神経筋骨格系、心血管系に対する抑制作用や低カルシウム血症による症状をきたす。【症例】症例1～3は、いずれも血中マグネシウム濃度が12mg/dlをこえる重症例であった。症状は3例とも呼吸筋麻痺、輸液・カテコラミンに反応しないショック、意識障害のすべてを呈していた。治療は3例についていずれもカルシウム製剤の急速負荷を行った。症例1では、カルシウム負荷のみにて速やかにショックから離脱し、その後呼吸循環は安定、意識も改善を認め、後遺症なく第7病日軽快退院した。症例2および3では、カルシウム負荷にて一時的に血圧は上昇したが、ショックから離脱できないため、血液透析にてマグネシウム除去を必要とした。血中マグネシウムは基準値まで低下したが、ショック状態が2日間にわたり遷延し、2例とも敗血症を合併した。症例2では、腸管壊死をきたしており大腸全摘術にて救命しえた。症例3については、臍性腹水を確認し腸管壊死が強く疑われたが、手術に至ることなく死亡した。高マグネシウム血症の原因としては、3例とも酸化マグネシウムの内服と考えられたが、服薬量はいずれも通常量であった。また腎不全を基礎疾患にもつ例はなかった。【考察】酸化マグネシウムは排便困難に対し頻用されているが、通常量の服用にても高マグネシウム血症を呈しうる。重篤なものでは呼吸停止、ショック、意識障害などの症状を呈し、カルシウム製剤投与・血液透析などの適切な治療を行わなければ症状改善なく致死的となる。酸化マグネシウム内服患者においては、高マグネシウム血症の出現を念頭におきながら、内服計画および症状発現時の治療を迅速に行う必要がある。

35 腎機能正常にもかかわらず致死的高 Mg 血症を来した一例

○武田英希、諸見里拓宏、佐竹重彦、張同輝、宮平健、金城一志

(沖縄県立北部病院)

症例：69 歳男性。統合失調症あり。高度の便秘症を認め、酸化マグネシウムを 3g/day 投与されていた。06 年 7 月 24 日、朝から意識レベルの低下を認め、当院救急室受診。生化学にて Mg:15.5mg/dl と著明な高 Mg 血症を認めた。なお、腎機能は Cre:0.6mg/dl と正常であった。高 Mg 血症による意識障害と判断し緊急透析を施行したところ、透析中より意識レベルの改善が認められた。

Mg の排泄経路は腎臓のみであり、腎不全患者において高 Mg 血症が見られることはあるが、本症例のように腎機能が正常にもかかわらず高度の便秘症及び経口のマグネシウム製剤が原因で高 Mg 血症を来すこともあり、注意を要する。

中嶋貴他.日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1)589.

【P-1-086】

高マグネシウム血症と高カルシウム血症を伴った急性腎不全の一例

名古屋掖済会病院腎臓内科

○中嶋 貴 (なかじま たかし), 田中章仁, 杉浦泰浩, 瀧岸良三

【症例】 80歳, 女性

【主訴】 口渇, 急性腎不全により紹介

【既往歴】 平成3年骨粗鬆症, 平成10年右上腕骨骨折, 平成11年右上腕骨頸部骨折

【現病歴】 平成18年6月15日右大腿骨頸部骨折で当院入院. 7月12日当院からリハビリ病院へ転院 7月19日急性腎不全として当院紹介受診し入院となった.

【服薬歴】 アルファカルシドール $1\mu\text{g}$ 酸化マグネシウム 2g 他

【経過】 入院時意識レベルの低下, 深部腱反射, 皮膚ツルゴールの低下を認めた. 採血上BUN 65.1mg/dl Cr 5.51mg/dl Ca (補正值) 13.2mg/dl Mg 8.02mg/dl と急性腎不全, 高カルシウム血症, 高マグネシウム血症を認めた. 入院後内服を中止し輸液負荷にて治療を開始したが反応に乏しく, 翌日より血液透析開始した. 透析により腎機能, Ca値, Mg値は改善し, 尿量も正常化したため透析は離脱した. その後異常値の再発認めなかったため退院となった.

P-18 緩下剤により高 Mg 血症をきたした高齢者慢性腎機能低下の一例

○藤崎 大整 (ふじさき たいせい)¹⁾、森 恭英²⁾、小森 政嗣²⁾、藤崎 雅史²⁾、
中村 晃二²⁾、安芸 雅史²⁾、桑原 守正²⁾、藤崎 伸太²⁾

¹⁾藤崎病院 内科、²⁾藤崎病院 泌尿器科

【症例】98歳、女性。慢性腎機能低下 (S-Cr:1.4mg/dl) あり。近医より定期的に往診を受けていたが自力歩行も可能で認知症もなし。平成19年1月7日より食思不振、13日には活気なく返答も不可となった。1月15日さらに意識レベルの低下がみられ当院に紹介。入院時、意識レベルはJCS2-20、血圧96/60mmHg、顔面潮紅と心電図にて洞性徐脈(38/分)が認められた。BUN53.9mg/dl、S-Cr2.17mg/dl。動脈血液ガスではPO₂が76.3mmHg、PCO₂が51.8mmHgで呼吸抑制が疑われた。酸化マグネシウム1.5g/日を長期に連用しており所見からも高Mg血症が疑われたため同日より血液透析を開始。血清Mg値は入院時6.1mg/dl (n:1.7-2.6mg/dl)であったが計3回の血液透析により2.4mg/dlまで低下し、意識障害などの異常所見も入院6日目には完全に消失した。S-Cr値は透析後1.3mg/dlとなり以後それを維持した。

【考察】CCRが20ml/min以下になるまで血清Mg値は正常に維持されるが、高齢者ではS-Cr値が比較的低値でもMg剤の連用により高Mg血症をきたす可能性がある。

吉廣優子他 . 日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.

02-368 慢性腎不全のない患者の緩下剤服薬による高度の高マグネシウム血症の一例

1 飯塚病院救急部

吉廣優子¹, 尾田琢也¹, 木村裕樹¹, 清川寛文¹, 山田哲久¹, 稲留直樹¹, 中塚昭男¹, 鮎川勝彦¹

腎機能低下時のマグネシウム負荷が、容易に高マグネシウム血症を起こしうることは知られているが、腎機能が正常な例でも特定の状況下では、症候性の高マグネシウム血症をきたすことがある。今回、腎機能が正常で、高度の高マグネシウム血症をきたした一例を経験したので、当院の過去の症例をまじえて報告する。症例は78歳男性。統合失調症および認知症にて他院入院中、意識障害およびショックのため当院に救急搬送された。来院時JCS 300, 収縮期血圧70mmHg, 心拍数80回/分, 著明な腹部膨満があった。精査の結果, 高度の高マグネシウム血症(血清Mg 20mg/dl)があり, ICU入院となった。大量輸液, Ca製剤投与, 血液透析を施行し, 血清Mgは12.8mg/dlまで低下し, 意識レベル改善を認めたが, 血圧が保てず翌日死亡した。今症例では腎機能は正常であったが, 慢性便秘に対し, 長年にわたり, 酸化マグネシウムが投与されていた。高マグネシウム血症は, GFR30ml/min以下の腎機能低下がある例で, マグネシウム製剤を負荷すると起こりうるとされているが, 腎機能障害がなくても, 潰瘍や胃炎, 腸炎, 腸管拡張などマグネシウムの再吸収に影響を与える消化管病変が存在すれば高マグネシウム血症は起こりうる。今症例を含め, 当院において過去5年間, 腎機能障害を認めず, 高マグネシウム血症をきたした症例は5例あった。全症例とも精神神経疾患を有し, 慢性便秘に対し, 酸化マグネシウムを長年投与されていた。このように慢性便秘に対し長期間下剤を投与されており, 腸管拡張によるマグネシウム再吸収の可能性のある症例では, 腎機能障害がなくとも, 意識障害の鑑別として高マグネシウム血症を考え, 初期対応が遅れないようにする必要がある。



Circulatory collapse caused by unnoticed hypermagnesemia in a hospitalized patient

MINHYE SO, HIROAKI ITO, KAZUYA SOBUE, TAKAKO TSUDA, and HIROTADA KATSUYA

Department of Anesthesiology and Medical Crisis Management, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan

Abstract

We report a case of hypermagnesemia in a hospitalized patient after prolonged laxative use; due to preexisting impaired consciousness and digestive problems, the hypermagnesemia was difficult to detect until it almost became fatal. A 64-year-old man who was a patient at another hospital for treatment of head injury and gastric ulcer had developed circulatory collapse and was transferred to our hospital. Hypermagnesemia (serum magnesium concentration 11.0 mg-dl^{-1}) was thought to be the cause of the circulatory collapse and treatments were successful. A magnesium laxative had been administered for more than a month at the previous hospital, but the patient's serum magnesium level was never measured. Care should be taken when a magnesium laxative is administered to patients who already have impaired consciousness and digestive problems that are early symptoms of hypermagnesemia.

Key words Hypermagnesemia · Bowel hypomotility · Head injury · Normal renal function · Laxative

Case report

A 64-year-old man (height, 158 cm; weight, 47.4 kg) was transferred to our hospital from another hospital because of circulatory collapse. He had no relevant medical history, with no renal dysfunction. At the previous hospital, he had received treatment for a head injury for 6 weeks, though slight consciousness disorder, of Glasgow Coma Scale (GCS) 14 (E4V4M6), had remained. During the course of treatment, he had developed a gastric ulcer and often vomited. He had complained of constipation all the time during this 6-week period and had been given 1.5 g-day^{-1} magnesium oxide (0.9 g-day^{-1} magnesium) for a month. Despite this, the constipation had continued. On the day before he

was transferred to our hospital, he had complained of abdominal pain. At first, he had been treated with an enema, for constipation, and a small amount of stool was excreted. But his abdomen was hard and distended, which indicated acute abdomen. Though an electrocardiogram (ECG) during his first admission to that hospital showed a normal sinus rhythm (Fig. 1A), ECG on the day before transfer showed heart rate (HR) of 72 bpm, with complete left bundle branch block; the HR was slower than expected, and hypovolemia due to acute abdomen was suspected (Fig. 1B). Meanwhile, impaired consciousness and hypotension had developed progressively, resulting in circulatory collapse, and he was transferred to our hospital. When he was brought to the emergency room, he was in a state of pulseless electrical activity, and cardiopulmonary resuscitation was performed. One mg of epinephrine IV was successful in restoring circulation, but his ECG showed junctional rhythm of 50–60 bpm with multifocal ventricular premature contractions (VPCs; Fig. 1C). He remained hypotensive despite having received 30 mg-h^{-1} dopamine and an infusion of 2500 ml saline. Echocardiogram revealed that the left ventricle was small in size without asynergy, which indicated hypovolemia. His abdomen was hard and distended, and computed tomography showed megacolon, and free air was suspected in the intraperitoneal cavity around the prostate. Laboratory examination showed hypermagnesemia (serum magnesium concentration, 11.0 mg-dl^{-1}), renal dysfunction, and systemic inflammation (Table 1). Because hypermagnesemia was thought to be the cause of his bradycardia, 850 mg intravenous calcium gluconate was administered, and he was admitted to our intensive care unit (ICU) to prepare for emergency surgery for suspected gastrointestinal perforation. In the ICU, 8500 mg intravenous calcium gluconate was administered to antagonize magnesium, and glucose-insulin therapy was performed to shift magnesium into the intracellular space. His serum magnesium concentration decreased

Address correspondence to: M.H. So

Received: July 31, 2006 / Accepted: December 6, 2006

Table 1. Laboratory examination of the patient

	Previous hospital ^a	ER	ICU (postoperative)
Mg (1.7–2.6 mg·dl ⁻¹)	—	11.0	7.4
BUN (8–22 mg·dl ⁻¹)	11	44	42
Cre (0.6–1.1 mg·dl ⁻¹)	0.6	2.8	2.1
K (3.6–4.9 mEq·l ⁻¹)	4.2	5.1	3.7
Ca (9.0–10.6 mEq·l ⁻¹)	—	8.7	10.6
Ca ²⁺ (1.13–1.32 mmol·l ⁻¹)	—	1.17	1.40
WBC (3.6–9.6 × 10 ³ ·μl ⁻¹)	32.2	20.7	4.3
CRP (≤0.3 mg·dl ⁻¹)	0.4	16.1	16.3

Figures in parentheses are normal ranges

^a Day before transfer to our hospital

ER, emergency room; ICU, intensive care unit

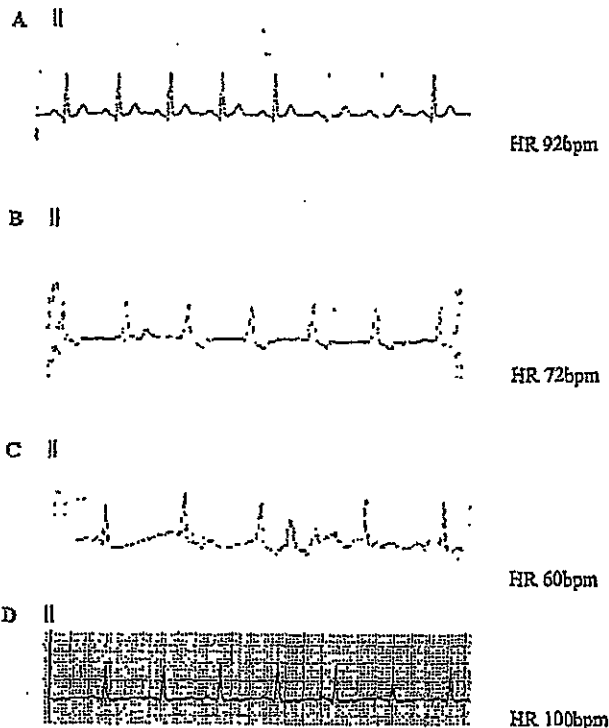


Fig. 1A–D. Electrocardiogram of the patient (lead II). A First admission to the previous hospital; B in the previous hospital just before transfer; C after resuscitation in emergency room (ER); D recovery to sinus rhythm in the operating room. HR, heart rate

to 8.6 mg·dl⁻¹ 2 h after his admission to our hospital. Then he was transferred to the operating room, although his ECG showed junctional rhythm with multifocal VPCs. In the operating room, volume loading and furosemide administration were effective for magnesium washout, and his ECG recovered to a normal sinus rhythm (Fig. 1D). Serum magnesium concentration at that time was 7.6 mg·dl⁻¹. Surgeons found necrosis in a large area of the colon, without perforation, and a colostomy was performed. He was readmitted to the ICU postoperatively. On postoperative day 1, he recovered

consciousness, to GCS 14, which was equal to the level shown in the previous hospital, and extubation was done (Fig. 2). On postoperative day 2, he was discharged from the ICU with his serum magnesium concentration further decreased, at 3.2 mg·dl⁻¹.

Discussion

There have been many reports of hypermagnesemia caused by magnesium laxatives [1–3]. Most reports describe outpatients who showed some kinds of symptoms of hypermagnesemia and were admitted to hospitals, while there have been few reports of fatal hypermagnesemia in hospitalized patients. In the hospitalized patient described here, hypermagnesemia was not detected until it had almost become fatal, because his preexisting symptoms—impaired consciousness, nausea, and vomiting—were similar to some of the early symptoms of hypermagnesemia. Hypermagnesemia is characterized by the progressive loss of neuromuscular, cardiovascular, and central nervous system function. Nausea, vomiting, cutaneous flushing, lethargy, and hyporeflexia are usually the earliest symptoms, and the clinical manifestations are correlated with serum magnesium levels. The clinical picture of hypermagnesemia is nonspecific and may be similar to the presentation of many other syndromes—sepsis, bowel obstruction, ethanol intoxication, and primary central nervous system events [4]. Consequently, the symptoms of hypermagnesemia tend to be easily overlooked. In fact, because our patient had impaired consciousness secondary to head injury, as well as bowel hypomotility, the early symptoms of hypermagnesemia were masked until circulatory collapse had occurred. In addition a symptom resembling septic shock, due to the abdominal lesion, was a confusing factor.

Hashizume and Mori [5] have claimed that hypermagnesemia is easily overlooked. They measured serum magnesium levels in 6252 patients and found 51 patients (0.8%) who had hypermagnesemia (serum magnesium,

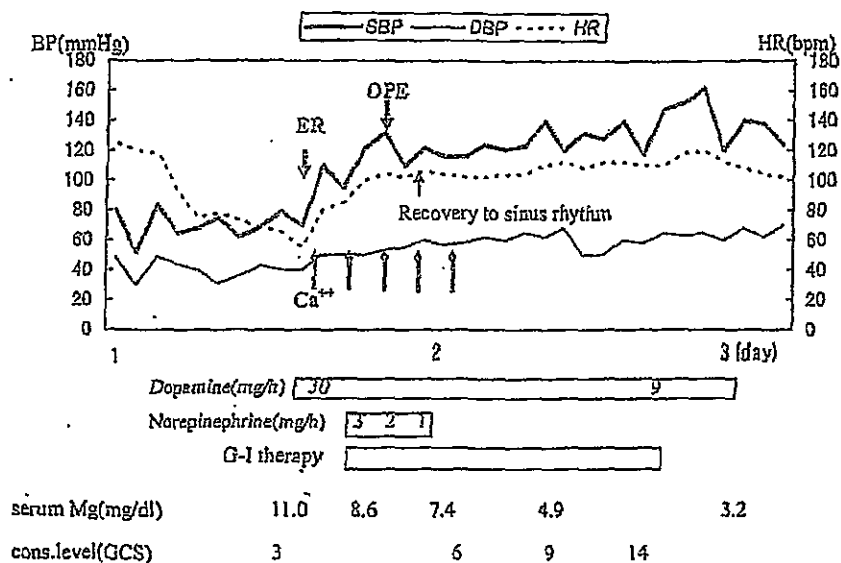


Fig. 2. Clinical course of the patient. The vital signs became stable after the initiation of therapy for hypermagnesemia. With the reduction in the serum magnesium level, the consciousness (*cons.*) level improved. *SBP/DBP*, systolic/diastolic blood pressure; *HR*, heart rate; *G-I*, glucose-insulin therapy; *GCS*, Glasgow Coma Scale; *ER*, emergency room; *OPE*, operation

$\geq 3.9 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$). Though more than half of these hypermagnesemic patients had renal dysfunction (60%) or had received magnesium preparations (data not shown), most physicians in charge of the patients did not pay attention to the serum magnesium levels. Even when they realized that some symptoms of hypermagnesemia were present, they tended to consider that the symptoms were caused by an underlying disease.

The causes of hypermagnesemia are, theoretically, as follows: magnesium overdose, increased absorption, and decreased elimination. In our patient, the hypermagnesemia was attributed to a combination of these factors; that is, long-term administration of a magnesium laxative, preexisting bowel hypomotility, and acute renal failure.

The total amount of magnesium laxative used seemed relatively excessive for him. He had been receiving $0.9 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}$ of magnesium for a month. The maximum dose of magnesium set by the Japanese Pharmacopoeia is $1.2 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}$ ($2 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}$ magnesium oxide). Therefore, the dose given at the previous hospital ($1.5 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}$ magnesium oxide) may not be excessive. However, the magnesium administration was continued for a month without any effect on his constipation. In consequence, his serum magnesium level increased insidiously. Nevertheless, his serum magnesium level was never measured at the previous hospital. The magnesium administration should have been discontinued soon after it proved to be ineffective.

There are several reports of hypermagnesemia in patients with normal renal function [6-8]. In these patients, there was often underlying bowel hypomotility. It is reported that prolonged contact of ingested magnesium with the mucosa due to depressed bowel motility or mechanical bowel obstruction facilitates the

absorption of magnesium [4]. Hypermagnesemia itself may have contributed to intestinal smooth-muscle dysfunction in our patient [9].

Another factor which contributed to the hypermagnesemia in our patient may have been acute renal dysfunction, which would have decreased the elimination of magnesium. Most patients with hypermagnesemia have renal dysfunction [10]. Our patient did not have renal dysfunction until the day before transfer to our hospital (Table 1). The hypovolemia due to ischemic colitis and the circulatory collapse due to his hypermagnesemia may have caused acute renal failure. His serum magnesium level the day before transfer to our hospital may have been already high due to the chronic administration of the magnesium laxative for his refractory constipation.

Hypermagnesemia can be fatal if early symptoms are overlooked. Therefore, we should know the symptoms of hypermagnesemia, and close observation should be done when a magnesium laxative is administered to patients who have factors predisposing to hypermagnesemia. Regular checking of serum magnesium levels is advisable, especially when patients have persistent constipation.

References

- Behzad R, Douglas S (2000) Hypermagnesemia-induced multiorgan failure. *Am J Med* 108:686-687
- Garcia MC, Byrd RP Jr, Roy TM (2002) Lethal iatrogenic hypermagnesemia. *Tenn Med* 95:334-336
- Qureshi T, Melonakos TK (1996) Acute hypermagnesemia after laxative use. *Ann Emerg Med* 28:552-555
- McLaughlin SA, McKinney PE (1998) Antacid-induced hypermagnesemia in a patient with normal renal function and bowel obstruction. *Ann Pharmacother* 32:312-315

5. Hashizume N, Mori M (1990) An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 29:368-372
6. Brand JM, Greer FR (1990) Hypermagnesemia and intestinal perforation following antacid administration in a premature infant. *Pediatrics* 85:121-124
7. Weber CA, Santiago RM (1989) Hypermagnesemia—a potential complication during treatment of theophylline intoxication with oral activated charcoal and magnesium-containing cathartics. *Chest* 95:56-59
8. Kotani M, Hara A, Ohta S, Ikeda T (2005) Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction. *Intern Med* 44:448-452
9. Golzarian J, Scott HW Jr, Richards WO (1994) Hypermagnesemia-induced paralytic ileus. *Dig Dis Sci* 39:1138-1142
10. Schelling JR (2000) Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 53:61-65

偶発性高Mg血症により循環虚脱（ショック）を来した1例
MINHYE So et al. (名市大麻酔科) : J. of Anesthesia, 21(2), 273(2007)

要旨

緩下剤の長期連用により、意識障害、消化器異常を起こして入院となった、重篤になるまで気付かれなかった高Mg血症の1例を報告する。64歳男性。患者は他院で頭部外傷と胃潰瘍の治療を受けていたが、循環虚脱（ショック）を来したため当院に搬送されてきた。高Mg血症（血清Mg濃度：11.0mg/dl）がショックの原因と考え治療し、改善した。この患者は、前医で、緩下剤としてMg製剤を1ヶ月以上投与されていたが、その間血清Mg濃度は測定されていなかった。高Mg血症の初期症状である意識障害や消化器症状を有する患者にMg製剤を投与するときは気を付けなければならない。

症例：64歳男性

ショック状態で他院から搬送されてきた。患者は、関連する病歴はなく、腎障害もなかった。患者は、前医で、頭部外傷の治療を6週間受けており、軽度の意識障害が続いていた。また、胃潰瘍を発症し、しばしば嘔吐していた。加療の6週間の間、便秘を訴えており、酸化マグネシウム（1.5g/day）を1ヶ月間にわたって投与されたが、便秘は続いていた。本院へ搬送された前日、患者は腹痛を訴えていた。最初、洗腸をされ、少量の排便があった。しかし腹部は固く膨満して急性腹症を呈していた。前医初診時のECGは正常であった（Fig.1A）。搬送前日のECGは、HR 72bpmで、完全な脚ブロックがみられ、HRの低下と急性腹症による循環血液量減少が疑われた（Fig.1B）。次第に意識障害と血圧低下が進行し、ショック状態に陥り、当院への搬送となった。

救命救急室に運び込まれた患者は、心停止の状態にあり、心肺蘇生術が施行された。エピネフリン1mgを投与したがECGは・・・

ドパミン30mg/hと2500mlの生食投与にても低血圧が続いた。心エコーは、左心室・・・腹部は固く膨満し、コンピュータ断層撮影で結腸の異常拡張を認め、前立腺の周りの腹腔内に空気の貯留が疑われた。

検査の結果は、高Mg血症（血清Mg:11.0mg/dl）、腎不全、全身性炎症を示していた（Table1）。高Mg血症が徐脈の原因と考えられたため、グルコン酸Ca 850mgを静脈注射し、疑われた腸管穿孔に対する緊急手術に備えてICU入室となった。ICUで、グルコン酸Ca 850mgを静注し、Mgを細胞内にシフトさせるためにグルコース・インシュリン療法を施した。血清Mgは、当院入院2時間後に8.6mg/dlまで低下した。

ECGは、multifocal VPCsを伴った junctional rhythmを示したが、手術室に移した。手術室では、輸液を負荷し、Mgの排泄目的でフロセミドを投与した。ECGは正常に復した（Fig.1D）。そのときの血清Mgは7.6mg/dl。開腹により、広範囲の腸管壊死を認めた。穿孔は無かった。人口肛門を創設した。ICUに戻り、1日後に前医院に居たときのレベルまで意識が回復（GCS14）し、排便があった（Fig.2）。術2日後に、血清Mgは3.2mg/dlに低下し、ICUを出た。

Discussion

Mg 緩下剤による高 Mg 血症は、多くの報告がある [1-3]。多くの場合、高 Mg 血症の症状を呈した外来患者が病院に運び込まれているが、中には入院患者で致命的高 Mg 血症を起こした例も報告されている。ここに報告する入院患者は、高 Mg 血症の初期症状である意識障害、嘔気嘔吐があったが、ほとんど致命的となるまで高 Mg 血症に気付かれなかった。

高 Mg 血症は、神経筋、心血管、中枢神経系機能の減弱が特徴的である。嘔気嘔吐、皮膚潮紅、傾眠、腱反射低下などの初期症状は血清 Mg 濃度と相関する。高 Mg 血症の臨床像は非特異的で、敗血症、腸障害、アルコール中毒、中枢神経系症状など多くの症候に似ている場合がある [4]。従って、高 Mg 血症は見落とされがちである。事実、本症例は頭部外傷に付随する意識障害や高 Mg 血症の初期症状である腸障害は循環低下が起こるまで気付かれなかった。加えて、腹部傷害による敗血症に似た症状も混乱要因であった。

Hasizume&Mori [5] は高 Mg 血症は容易に見落とされると言っている。彼らは 6252 名の患者の血清 Mg を測定し、51 例の高 Mg 血症 (血清 Mg : 3.9mg/dl 以上) 患者がいたとしている。これら高 Mg 血症患者の半数以上は腎不全 (60%) があり、Mg 製剤 (データ無し) を投与されていたが、ほとんどの主治医は血清 Mg 値に注目していなかった。高 Mg 血症の症状に気付いても、基礎疾患に起因すると考えがちである。

高 Mg 血症の原因は、理論的には Mg の高摂取、高吸収および排泄の低下である。本症例の高 Mg 血症は、これら要因が重なったためと考えられる。すなわち Mg 緩下剤の長期投与、 先在した消化器機能低下および急性腎不全が重なったためと考えられる。

投与された Mg 緩下剤の量は、比較的多かったと思われる。本症例は、0.9g/day の Mg を 1 ヶ月投与されていた。日本薬局方では Mg の最高用量は 1.2g/day (MgO 2g/day) とされている。前医で投与された用量 (MgO 1.5g/day) は加量ではなかったけれども、便秘に対して効果が得られないまま投与し続けられた。 その結果、血清 Mg 値が気付かないまま高くなった。前医においては、血清 Mg が測られることはなかった。Mg の投与は、効果が無いと判った時点で、速やかに投与中止すべきであった。

腎機能が正常な患者での血清 Mg 血症の報告がいくつかある [6-8]。これらの患者ではしばしば基礎疾患に腸機能障害 (bowel hypomotility) がみられた。 長期にわたる摂取された Mg と粘膜の接触は腸管運動を低下させ腸管機能障害を促進する [4]。高 Mg 血症自体、腸の平滑筋機能障害を助長する。

本症例における血清 Mg 血症の発現に関係した他の要因として、急性の腎機能不全があり、これが Mg の排泄を低下させたと考えられる。高 Mg 血症患者の多くは腎機能障害を持っている [10]。本症例は当院に転科するまでは腎機能障害はなかった (Table 1)。虚血性大腸炎による循環血液量減少や高 Mg による循環不全が急性の腎不全を起こしたと考えられる。本症例の血清 Mg 値は、当院に移る以前に、難治性便秘に対して Mg 緩下剤が投与され続けたため、すでに高値になっていたと考えられる。

高 Mg 血症は、初期症状を見落とすと、致命的となる。従って、高 Mg 血症になりやすい要因を有する患者に Mg 緩下剤を投与するときは、高 Mg 血症の症状を知り頻回に観察する必要がある。血清 Mg の定期的測定は、特に頑固な便秘の患者の場合は、大切である。

C-28 高マグネシウム血症が意識障害の一因となった一例

鹿児島市医師会病院 麻酔科

松林 理、上野 剛、久米村正輝、米満 亨
崎山美弥子、濱崎順一郎、山口俊一郎、有村 敏明

意識障害の原因は多様である。今回我々は、急性腎不全に伴う高Mg血症が意識障害の一因となった症例を経験した。

症例は74才、男性。腰椎圧迫骨折にて近医入院中に認知症悪化と意識レベル低下あり。塩酸ドネペジル内服開始後、食事摂取量低下・記銘力低下・幻視ありハロペリドール内服開始。意識障害の進行と急性腎不全 (BUN 164, Cr 5.6) にて当院転院。

来院時GCS 4(E2/V1/M1), 血圧 92/68, 脈拍数 88, BUN 156, Cr 7.4, Na 164, K 5.5, Mg 6.5, 血液浸透圧 386, 血液ガス分析 pH 7.36, PaO₂ 77, PaCO₂ 44, BE -0.6。意識障害の原因は、脱水による脳虚血、高浸透圧血症、電解質異常、薬物中毒が考えられた。MRIにて新鮮梗塞巣なし。大量輸液、Ca製剤投与にて血液浸透圧 352、Mg 5.4と低下したが、意識レベルは不変。グリセオール投与し血液浸透圧の急激な低下を避けつつ透析を施行。血液浸透圧 341から308、Mg 4.5から2.5へ低下し意識レベルの改善あり。

本症例は、前医で便秘に対し酸化マグネシウムを内服しており、急性腎不全による高Mg血症が意識障害の一因と考えられた。急性腎不全に伴う高Mg血症について、文献的考察を含めて報告する。

吉野俊平他. 日本救急医学会雑誌. 2002;13(9)625.

G3-22-2 腎不全のない患者に生じた重度症候性高Mg血症3例の検討
麻生飯塚病院救急部¹

吉野俊平¹, 金井伸行¹, 久我修二¹, 山畑佳篤¹, 中村朋子¹, 中塚昭男¹, 鮎川勝彦¹

【はじめに】症候性高Mg血症は腎不全患者に過度のMg投与を行ったときに見られることが多い。一方腎不全のない高Mg血症の報告例も散見している。最近の2年間で我々は6例の症候性高Mg血症を経験した。3例は腎不全を伴い3例は伴わなかった。腎不全のない患者に生じた症候性高Mg血症について報告する。【症例1】63歳男性 脳性麻痺, 頸椎ミエロパチーのため特別養護老人ホーム入所中, 意識障害をきたし当院へ搬送された。初診時四肢筋力の低下と深部腱反射の消失があった。慢性便秘症に対して酸化Mg2.0g/dayが投与されており, 血清Mg 17mg/dlと高値であった。グルコン酸Ca静注にて血清Mgは正常化し症状は改善した。脳性麻痺に伴う腸管蠕動運動低下と慢性的便秘の関与が考えられた。【症例2】65歳男性 精神分裂病と腰椎椎間板ヘルニアによる下半身麻痺のため近医入院中, 意識障害, 低血圧, 自発呼吸低下をきたし当院へ搬送された。抗精神病薬と酸化Mg2.0g/dayが投与されており, 血清Mg 12.6mg/dlと高値であった。グルコン酸Ca静注にて血清Mgは正常化し意識は清明となった。脊髓損傷による腸管運動の低下と抗コリン作動薬の関与が考えられた。【症例3】63歳男性 精神分裂病のため近医入院中, 意識障害, 低血圧, 自発呼吸低下をきたし当院へ搬送された。腹部写真では著明に拡張した結腸と内部に便塊が存在した。抗精神病薬と酸化Mg2.0g/日が投与されており, 血清Mg 24.8mg/dlと高値であった。循環動態が保てず翌日死亡した。麻痺性イレウスの関与が考えられた。【考察及び結語】Mg製剤服用者で消化管病変を有するものは腎不全がなくても高Mg血症を来たしうる。血清Mg測定は意識障害, 低血圧, 四肢筋力低下等の鑑別に有用である。

參考資料

食安発第0325002号
平成16年3月25日

各

都道府県知事
保健所設置市長
特別区長

 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

「栄養機能食品」への3成分（亜鉛、銅及びマグネシウム）追加等について

国民の健康に対する関心が高まり、多種多様な特性を持つ食品が流通している中で、消費者に対して正しい情報提供を行い、消費者がその食品の特性を十分理解し自らの判断に基づき食品の選択を行うことができるようにすることを目的として、平成13年4月1日に保健機能食品制度が創設された。

この保健機能食品制度のうち、厚生労働大臣が定める規格基準に従って特定の栄養成分の機能の表示を行う「栄養機能食品」については、14のビタミン・ミネラルの規格基準が制度施行時に設定されたが、規格基準が設定されなかった残りのビタミン・ミネラルについても、「可能なものから順次規格基準を設定すべく、引き続き検討することが必要である」とされていたところである。

今般、この検討を踏まえ、平成16年3月25日付けで、健康増進法施行規則の一部を改正する省令（平成16年厚生労働省令第37号。以下「改正省令」という。）、栄養機能食品の表示に関する基準の一部を改正する件（平成16年厚生労働省告示第125号。以下「改正栄養機能食品表示基準」という。）及び栄養表示基準の一部を改正する件（平成16年厚生労働省告示第126号。以下「改正栄養表示基準」という。）がそれぞれ公布され、「栄養機能食品」及び「栄養成分の補給ができる旨の表示」の対象となる栄養成分に、同年4月1日から亜鉛、銅及びマグネシウムの3成分が追加されることとなったところである。その改正内容等は下記のとおりであるので、御了知の上、貴管内関係者等に対する周知徹底を始め、その運用に当たっては遺漏なきようお願いする。

また、運用に当たっての留意点等について、別途、通知することとしている。

記

1. 「栄養機能食品」の対象成分の追加

「栄養機能食品」に亜鉛、銅及びマグネシウムを追加する（亜鉛、銅及びマグネシウムの機能表示を追加する）に当たって、その表示の基準を下記のとおり定めること。（「改正栄養表示基準」及び「改正栄養機能食品表示基準」関係）

栄養成分	上限・下限量	機能表示	注意事項
亜鉛	3mg～15mg	<p>亜鉛は、味覚を正常に保つのに必要な栄養素です。</p> <p>亜鉛は、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。</p> <p>亜鉛は、たんぱく質・核酸の代謝に関与して、健康の維持に役立つ栄養素です。</p>	<p>本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。亜鉛の摂りすぎは、銅の吸収を阻害するおそれがありますので、過剰摂取にならないよう注意してください。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。</p>
銅	0.5mg～5mg	<p>銅は、赤血球の形成を助ける栄養素です。</p> <p>銅は、多くの体内酵素の正常な働きと骨の形成を助ける栄養素です。</p>	<p>本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。</p>
マグネシウム	80mg～300mg	<p>マグネシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。</p> <p>マグネシウムは、多くの体内酵素の正常な働きとエネルギー産生を助けるとともに、血液循環を正常に保つのに必要な栄養素です。</p>	<p>本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。多量に摂取すると軟便（下痢）になることがあります。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。</p>

2. 「栄養成分の補給ができる旨の表示」の対象成分の追加

栄養成分のうち、国民の栄養摂取の状況からみてその欠乏が国民の健康の保持増進に影響を与えているものとして、亜鉛、銅及びマグネシウムを追加する（「改正省令」関係）とともに、「栄養成分の補給ができる旨の表示」（高い旨の表示、含む旨の表示、強化された旨の表示）が行える基準を下記のとおり定めること（「改正栄養表示基準」関係）。

栄養成分	高い旨の表示をする場合は、次のいずれかの基準値以上であること		含む旨又は強化された旨の表示をする場合は、次のいずれかの基準値以上であること	
	食品 100g 当たり () 内は、一般に飲用に供する液状で食品 100ml 当たりの場合	100kcal	食品 100g 当たり () 内は、一般に飲用に供する液状で食品 100ml 当たりの場合	100kcal
亜鉛	3.0 mg (1.5 mg)	1.0 mg	1.5 mg (0.8 mg)	0.5 mg
銅	0.5 mg (0.25 mg)	0.18 mg	0.27 mg (0.14 mg)	0.09 mg
マグネシウム	75mg (38 mg)	25 mg	38mg (19 mg)	13mg

食品添加物の規格基準 D 成分規格・保存基準各条、E 製造基準、F 使用基準
 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号より酸化マグネシウム規格基準抜粋)
<http://www.tokyo-eiken.go.jp/topics/additives/kijun-2.html>

D 成分規格・保存基準各条

成分規格・保存基準が定められている添加物は、当該成分規格・保存基準に適合しなければならない。

添加物が組換え DNA 技術によつて得られた生物を利用して製造された物である場合は、当該物は、厚生労働大臣が定める安全性審査の経路を経た旨の公表がなされたものでなければならない。

酸化マグネシウム

Magnesium Oxide

MgO 分子量 40.30

magnesium oxide[1309-48-4]

含量 本品を強熱したものは、酸化マグネシウム(MgO)96.0%以上を含む。

性状 本品は、白色又は類白色の粉末又は粒である。

確認試験 本品 1g に塩酸(1→4)25ml を加えて溶かした液は、マグネシウム塩の反応を呈する。

純度試験

(1) 水可溶物 2.0%以下

本品 2.0g を量り、水 100ml を加え、水浴中で 5 分間加熱した後、直ちにろ過する。冷後、ろ液 25ml を量り、水浴中で蒸発乾固する。残留物を 105℃で 1 時間乾燥し、その重量を量る。

(2) 塩酸不溶物 1.0%以下

本品 2.0g を量り、水 75ml を加え、振り混ぜながら、それ以上溶けなくなるまで塩酸を滴加した後、5 分間煮沸する。冷後、定量分析用ろ紙(5 種 C)でろ過し、ろ紙上の残留物を洗液が塩化物の反応を呈さなくなるまで水でよく洗った後、ろ紙と共に強熱し、残留物の重量を量る。

(3) 遊離アルカリ (1)のろ液 50ml を量り、メチルレッド試液 2 滴を加え、0.05mol/l 硫酸 2.0ml を加えるとき、液は、赤色を呈する。

(4) 重金属 Pbとして 20 μg/g 以下

本品 1.0g を量り、塩酸(1→4)25ml を加えて溶かし、水浴中で蒸発乾固し、蒸発終了近くに残留物をよくかき混ぜて微粉末にする。これに水 20ml を加えて溶かし、同様に蒸発乾固した後、残留物に水 20ml を加えて溶かす。必要があればろ過し、酢酸(1→20)2ml 及び水を加えて 50ml とし、検液とする。比較液は、鉛標準液 2ml を正確に量り、酢酸(1→20)2ml 及び水を加えて 50ml とする。

(5) 酸化カルシウム 1.5%以下

定量法の A 液 50ml を正確に量り、水を加えて 300ml とし、酒石酸溶液(1→5)0.6ml を加え、更にトリエタノールアミン溶液(3→10)10ml、水酸化カリウム溶液(1→2)10ml を加え、5 分間放置した後、マイクロビューレットを用いて 0.01mol/l EDTA 溶液で滴定し(指示薬 NN 指示薬約 0.1g)、その消費量を bml とする。終点は、液の赤紫色が完全に消失して青色となるときとし、次式により含量を求める。

酸化カルシウム(CaO)の含量 = $(b(\text{ml}) \times 0.5608) / \text{試料の採取量}(\text{g})(\%)$

(6) ヒ素 As₂O₃として 4.0 μg/g 以下

本品 0.50g を量り、塩酸(1→4)5ml を加えて溶かし、検液とする。装置 B を用いる。

強熱減量 10.0%以下(1,000℃, 30 分間)

定量法 本品を強熱し、その約 0.5g を精密に量り、水 5ml で潤し、塩酸 10ml と過塩素酸 10ml を加え、時計皿でふたをして徐々に加熱し、濃厚な白煙が出始めてから、更に 10 分間加熱する。冷後、温水約 50ml と塩酸(1→2)5ml を加え、少し加熱して直ちに定量分析用ろ紙(5 種 C)でろ過し、ろ液に水を加えて正確に 500ml とし、A 液とする。A 液 10ml を正確に量り、水を加えて 100ml とし、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液(pH10.7)5ml とエリオクロムブラック T 試液 2 滴を加え、直ちに 0.01mol/l EDTA 溶液で滴定し、その消費量 aml を求める。終点は、液の赤色が青色となるときとする。純度試験(5)で得た消費量 bml を用い、次式により含量を求める。

酸化マグネシウム(MgO)の含量 = $(a - 0.2b) \times 2.0152 / \text{試料の採取量}(\text{g})(\%)$

厚生労働省発食安第0701017号

平成15年7月1日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 坂口 力

諮 問 書

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴委員会の意見を求めます。

記

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規定に基づき、同項の添加物の基準として、次に掲げる添加物の使用基準を改正すること

アセスルファムカリウム、亜硫酸塩類、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム

府食第35号
平成15年7月31日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅晴

厚生労働省発食安第0701017号における酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について

厚生労働省発食安第0701017号（平成15年7月1日付）で貴省より当委員会に対し意見を求められた酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、本件の調査審議の過程において、別添の意見を併せて伝えるべきとされたので申し添えます。

記

酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムについて薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において行われた「その安全性は他のマグネシウム塩と同程度であると考えた」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。

(別添)

栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである。

食安発第 0120001 号
平成 16 年 1 月 20 日



各
都道府県知事
保健所設置市長
特別区長
殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等
の規格基準の一部を改正する件について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成16年厚生労働省令第2号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成16年厚生労働省告示第11号）が本日公布、施行され、これにより食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号。以下「省令」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月厚生省告示第370号。以下「告示」という。）の一部が改正されたので、下記の事項に留意の上、その運用に遺憾のなきよう取り計らいたい。

記

第1 改正の要旨

1 省令関係

食品衛生法（昭和22年法律第233号。以下「法」という。）第6条の規定に基づき、省令別表第2が改正され、添加物としてL-アスコルビン酸2-グルコシド、ステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムが指定されたこと。

2 告示関係

(1) 食肉に残留する動物用医薬品の残留基準の改正について

カルバドックスの代謝物であるキノキサリン-2-カルボン酸の残留基準値が改正されたこと。

(2) 法第7条第1項の規定に基づき、L-アスコルビン酸2-グルコシド、ステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムの成分規格が設定されたこと。

(3) 法第7条第1項の規定に基づき、ステアリン酸マグネシウムの使用基準が設定されたこと。

(4) 法第7条第1項の規定に基づき、アセスルファミウム、亜硫酸ナトリウム、

次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムの使用基準が改正されたこと。

- (5) 法第7条第1項の規定に基づき、酸化マグネシウム及び炭酸マグネシウムの使用基準が廃止されたこと。

第2 施行期日

省令及び告示のいずれも公布日より施行される。

第3 運用上の注意

1 食肉に残留する動物用医薬品の残留基準の改正について

試験法については、高感度で実用的な方法の開発を進めているところであり、追って改正することとしていること。

2 食品添加物の表示について

- (1) L-アスコルビン酸2-グルコシド、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウム並びにこれらを含む食品及び添加物製剤については、法第11条第2項の規定に基づき添加物の表示を行うよう、関係業者に対して指導されたいこと。

- (2) 平成8年5月23日衛化第56号厚生省生活衛生局長通知「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」は、今回の改正に伴い、次のように一部を改正する。

なお、今回の改正に伴い、規則別表第2に掲げる添加物のうち栄養強化の目的で使用されたものと認められる添加物として追加される「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」、「硫酸マグネシウム」及び「リン酸三マグネシウム」については、栄養機能食品の表示に関する基準の一部改正が検討されていることに留意されたい。

別紙1中、

「L-アスコルビン酸ナトリウム | アスコルビン酸Na, ビタミンC, V. C |」の次に

「L-アスコルビン酸2-グルコシド | アスコルビン酸, ビタミンC, V. C |」を

「サッカリンナトリウム | サッカリンNa |」の次に

「酸化マグネシウム | 酸化Mg |」を

「水酸化カルシウム | 水酸化Ca |」の次に

「ステアリン酸マグネシウム | ステアリン酸Mg |」を

「リン酸三カルシウム」の次に「リン酸三マグネシウム」を加える。

「リン酸カルシウム, リン酸Ca」の次に「リン酸マグネシウム, リン酸Mg」を加える。

別紙5の(1)中「29品目」を「30品目」とし、「L-アスコルビン酸2-グルコシド」を加える。

(参考)

改正後の別紙5の(1)は次のとおり。

(1) ビタミン類 (30品目)

L-アスコルビン酸	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル
L-アスコルビン酸ナトリウム	L-アスコルビン酸2-グルコシド
L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル	エルゴカルシフェロール
β-カロテン	コレカルシフェロール
ジベンゾイルチアミン	ジベンゾイルチアミン塩酸塩
チアミン塩酸塩	チアミン硝酸塩
チアミンセチル硫酸塩	チアミンチオシアン酸塩
チアミンナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩	チアミンラウリル硫酸塩
ニコチン酸	ニコチン酸アミド
パントテン酸カルシウム	パントテン酸ナトリウム
ピオチン	ビスベンチアミン
ビタミンA	ビタミンA脂肪酸エステル
ピリドキシン塩酸塩	メチルヘスペリジン
葉酸	リボフラビン
リボフラビン酪酸エステル	リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム

別紙5の(2)中「24品目」を「29品目」とし、「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」、「硫酸マグネシウム」及び「リン酸三マグネシウム」を加える。

(参考)

改正後の別紙5の(2)は次のとおり。

(2) ミネラル類 (29品目)

亜鉛塩類 (グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛に限る)	塩化カルシウム
-------------------------	---------

塩化第二鉄	塩化マグネシウム
クエン酸カルシウム	クエン酸第一鉄ナトリウム
クエン酸鉄	クエン酸鉄アンモニウム
グリセロリン酸カルシウム	グルコン酸カルシウム
グルコン酸第一鉄	酸化マグネシウム
水酸化カルシウム	炭酸カルシウム
炭酸マグネシウム	銅塩類（グルコン酸銅及び硫酸銅に限る）
乳酸カルシウム	乳酸鉄
ピロリン酸第二水素カルシウム	ピロリン酸第二鉄
硫酸カルシウム	硫酸第一鉄
硫酸マグネシウム	リン酸三カルシウム
リン酸三マグネシウム	リン酸一水素カルシウム
リン酸二水素カルシウム	

3 使用基準について

1 アセスルフアムカリウム

アセスルフアムカリウムの使用基準に栄養機能食品（錠剤に限る。）が追加されたこと。「栄養機能食品」とは、省令第5条第1項第1号シに定めるものであること。

なお、現行の使用基準において特定保健用食品（健康増進法（平成14年法律第103号）第26条第1項の許可又は同法第29条第1項の承認を受けて、食生活において特定の保健の目的で摂取をするものに対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をする食品をいう。以下同じ。）に対する本品の使用については、既に認められていることを念のため申し添える。

2 亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム（以下「亜硫酸塩類」という。）

亜硫酸塩類の使用基準に干しぶどうと乾燥じゃがいもが追加されたこと。

「干しぶどう」とは、カラント (carrant)、レーズン (raisins)、ドライ グレープ (dry grape) 等をいうものであること。また、「乾燥じゃがいも」とは、乾燥マッシュポテト（いわゆる粉末状の乾燥いも）、乾燥カットポテト（生のじゃがいもをカットして加熱した後、そのまま乾燥したもの）等をいうものであること。

3 ステアリン酸マグネシウム

本品については、平成13年3月27日食発第115号厚生労働省食品保健部長通知により通知された「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針」に基づいて要請がなされ、指定されたものであることから、「保健機能食品たるカプセ

ル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない。」との使用基準が規定されたこと。

4 成分規格について

リン酸三マグネシウムの成分規格に関し、純度試験の実施に当たっては乾燥した後、試験を行う旨規定されているが、結晶物の乾燥については、強熱減量として規定される条件ではなく、105℃2時間などの乾燥で差し支えないこと。

参考資料6

わが国における酸化マグネシウムの歴史的経緯

食品添加物

医療用医薬品

昭和22年(1947年)12月

食品衛生法(法律第233号)

昭和25年(1950年)

日本薬局方収載

昭和34年(1959年)12月

食品添加物の規格基準
食品製造加工上の吸着の目的

昭和57年(1982年)7月

化学的合成品に指定、規格化
砂糖精製工程の吸着剤

昭和63年(1988年)10月

塩出参議院議員が竹下総理大臣に提出
「マグネシウムの摂取に関する質問主意書」



竹下総理大臣が塩出参議院議員に答弁
「摂取量は所要量と同じか上回る水準」と

平成 元年(1989年)

目標摂取量マグネシウム(300mg/日)

平成11年(1999年)

栄養所要量策定マグネシウム(320mg/日)

平成15年(2003年)7月

坂口厚生労働大臣が食品安全委員長に発出
添加物の使用基準を改正する諮問書



食品安全委員長が坂口大臣に通知
「酸化マグネシウムの安全性は他のマグネシウム塩と同程度」と

平成16年(2004年)1月

添加物としての使用基準が廃止

平成16年(2004年)3月

「栄養機能成分として」マグネシウムを追加
健康増進法施行に伴う改正

平成16年(2004年)11月

日本人の食事摂取基準(2005年版)
推奨量マグネシウム(370mg/日)
国民の健康の維持・増進、エネルギー・栄養素欠乏症の予防、
生活習慣病の予防などを目的

平成20年(2008年)9月

医薬食品局安全対策課長通知
添付文書改定指示



酸化マグネシウム製剤製造販売会社
直ちに改定実施

平成20年(2008年)11月

薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会
平成19年3月30日告示一般用医薬品のリスク区分変更
分類案：第3類から第2類、根拠：
医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)

平成20年(2008年)11月

医薬食品局安全対策課発出
医薬品・医療機器等安全性情報 No.252
(高マグネシウム血症15例うち死亡2例、重大な副作用)
同日 発表とニュース報道
①便秘薬で2人死亡など
②リスク分類第3→第2類、規制強化

平成21年(2009年)6月

薬事法改正に伴いリスク分類第3→第2類、規制強化予定

2008年9月

酸化マグネシウム製剤 製造販売会社

酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について

酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症に関しては、これまで「使用上の注意」の「副作用」の項等に記載しておりましたが、国内において、重篤な高マグネシウム血症が25例報告*（そのうち死亡例4例）されております。

重篤な高マグネシウム血症（死亡例を含む）が報告されております。

長期にわたり投与する場合や高マグネシウム血症が疑われる症状が発現した場合等には、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行ってください。

本剤使用にあたっては、以下の事項及び改訂後添付文書の内容をご参照くださいますよう、お願い申し上げます。

* 2008年8月末までに酸化マグネシウム製剤製造販売会社が薬事法に基づき厚生労働大臣に報告した症例のうち重複症例等を除いた症例。

[使用上の注意（主な改訂箇所：下線部、平成20年9月19日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）]

改 訂 後	改 訂 前						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。</u></p> <p>4. 副作用</p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p><u>高マグネシウム血症：</u></p> <p><u>本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。</u></p> <p><u>悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p>	<p>(重要な基本的注意に関する記載なし)</p> <p>3. 副作用</p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">代謝異常^{注)}</td> <td style="text-align: center;">高マグネシウム血症</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">~~~~~</td> </tr> </table> <p>注) 長期大量投与により発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行うこと。</p>		頻度不明	代謝異常 ^{注)}	高マグネシウム血症	~~~~~	
	頻度不明						
代謝異常 ^{注)}	高マグネシウム血症						
~~~~~							

(その他の改訂箇所を含め詳しくは「添付文書改訂のお知らせ」または「改訂後添付文書」をご覧ください)

各社の製品添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構のホームページでご覧になれますのでご参照下さい。

(上記ホームページへの掲載には、各社製剤により掲載される時期が異なる場合がございますのでご了承下さい。)

医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器情報提供ホームページ」

<http://www.info.pmda.go.jp/>

[症例概要]

報告された症例のうち主な症例概要を以下に示します。

症例1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女・ 80代	便秘症 (甲状腺機能亢 進症、認知症)	2.0g/日 投与期間不明	<b>高マグネシウム血症</b> 認知症にて施設入所中、便秘に対して酸化マグネシウムを投与されていた。 突如大量の下痢を起し、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血中マグネシウム値 17.0mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化 (HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水 からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。	死亡
併用薬：なし				

症例2

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女・ 30代	便秘症 (統合失調症)	1.5g/日 服用期間不明	<b>高マグネシウム血症</b> ショック、呼吸停止、低体温、不整脈にて来院(心停止切迫状態)。高度徐 脈あり。血中マグネシウム値は15.3mg/dL(正常値：1.8~2.4)。HD施行。 ショックが持続し、大腸壊死を生じ、大腸全切除、人工肛門造設術を行う。	回復
併用薬：炭酸リチウム				

症例3

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
男・ 30代	便秘症 (小児麻痺)	1.0g/日 9ヶ月間	<b>高マグネシウム血症</b> 酸化マグネシウム内服を開始。 徐脈、呼吸停止、ショック、低体温の状態で搬入され、酸素投与や大量補液、 カルチコール大量投与にて徐々に症状改善(搬入時Mg 15.7mg/dLと高値)。 徐脈、呼吸停止の際に誤嚥し、誤嚥性肺炎を併発。抗生剤で加療を要した。 その1週間後に退院。	回復
併用薬：ピコスルファートナトリウム				

[酸化マグネシウム製剤の製品名及び会社名一覧]

製品名	会社名	製品名	会社名
重質酸化マグネシウム、OI	オリエンタル薬品工業=岩城製薬=日医工	酸化マグネシウム	東洋製薬化成=小野薬品工業
マグミット錠	協和化学工業=徳栄製薬=シオエ製薬= 日本新薬=丸石製薬=マイラン製薬	重質酸化マグネシウム VFG・FG「ホ エイ」	マイラン製薬
重質酸化マグネシウム「ケンエー」	徳栄製薬	酸化マグネシウム錠「TX」	トライックス
酸化マグネシウム「コザカイ・M」	小堺製薬=ヤクハン製薬=日興製薬販売 =純生薬品工業	酸化マグネシウム	日興製薬=中北薬品
重質酸化マグネシウム「三恵」	三恵薬品	「重質」カマグG「ヒシヤマ」	ニプロファーマ=マイラン製薬
重質酸化マグネシウムシオエ	シオエ製薬=日本新薬	酸化マグネシウム	丸石製薬
「純生」軽カマ・重カマ	純生薬品工業	酸化マグネシウム錠「モチダ」	持田製薬
カイマックス錠	大洋薬品工業=日本ジェネリック	重カマ「ヤクハン」	ヤクハン製薬
酸化マグネシウム	東海製薬	酸化マグネシウム「ヤマゼン」M	山善製薬
		マグラックス錠・細粒、重カマ「ヨシダ」	吉田製薬



# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information

No. 252

## 目次

1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について.....	3
2. 重要な副作用等に関する情報.....	6
■ アゼルニジピン .....	6
3. 使用上の注意の改訂について（その201）	
(1) メシル酸プロモクリプチン他（13件）.....	9
(2) 尿管ステント.....	17
4. 市販直後調査の対象品目一覧.....	18

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。  
 医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
 (<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成20年（2008年）11月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）  
 03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751  
 (Fax) 03-3508-4364

**【情報の概要】**

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について	㊦ ㊦	酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症については、添付文書の「副作用」の項に「高マグネシウム血症」を記載し注意喚起を図ってきたところであるが、今般、当該副作用報告を整理・調査した結果、本剤を長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど、「高マグネシウム血症」について更なる注意喚起を図る必要があるとされたことを受け、関係企業に対し、平成20年9月19日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。	3
2	アゼルニジピン	㊦ ㊦	平成20年9月19日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介する。	6
3	(1) メシル酸プロモクリプチン他 (13件) (2) 尿管ステント		使用上の注意の改訂について (その201)	9
4	市販直後調査対象品目		平成20年11月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	18

㊦：緊急安全性情報の配布    ㊦：使用上の注意の改訂    ㊦：症例の紹介

**厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。**

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬種商販売業や配置販売業の従事者も医薬関係者として、副作用等につき、報告することが求められています。

# 1

## 酸化マグネシウムによる 高マグネシウム血症について

	成分名	販売名 (会社名)
成分名 販売名 (会社名)	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム (丸石製薬) 重質酸化マグネシウム.OI (オリエンタル薬品工業) マグミット錠250mg, 同錠330mg, 同錠500mg (協和化学工業) 重質酸化マグネシウム「ケンエー」(健栄製薬) 酸化マグネシウム「コザカイ・M」(小堺製薬) 重質酸化マグネシウム「三恵」(三恵薬品) 重質酸化マグネシウムシオエ (シオエ製薬) 「純生」重カマ, 「純生」軽カマ (純生薬品工業) カイマックス錠250mg, 同錠330mg (大洋薬品工業) 酸化マグネシウム (東海製薬) 酸化マグネシウム (東洋製薬化成) 酸化マグネシウム錠250mg「TX」, 同錠330mg「TX」(トライックス) 重質酸化マグネシウム「ニッコー」(日興製薬) 「重質」カマダG「ヒシヤマ」(ニプロファーマ) 重質酸化マグネシウム「ホエイ」(マイラン製薬) 酸化マグネシウム錠250mg「モチダ」, 同錠330mg「モチダ」(持田製薬) 重カマ「ヤクハン」(ヤクハン製薬) 酸化マグネシウム「ヤマゼン」M (山善製薬) マグラックス錠200mg, 同錠250mg, 同錠300mg, 同錠330mg, 同錠400mg, 同錠500mg, 同細粒83%, 重カマ「ヨシダ」(吉田製薬)
薬効分類等	制酸剤	
効能効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>○下記疾患における制酸作用と症状の改善 胃・十二指腸潰瘍, 胃炎 (急・慢性胃炎, 薬剤性胃炎を含む), 上部消化管機能異常 (神経性食思不振, いわゆる胃下垂症, 胃酸過多症を含む)</li> <li>○便秘症</li> <li>○尿路尿酸カルシウム結石の発生子防</li> </ul>	

### 1. はじめに

酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症については、添付文書の「副作用」の項に「高マグネシウム血症」を記載し注意喚起を図ってきたところであるが、今般、当該副作用報告を整理・調査した結果、本剤を長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど、「高マグネシウム血症」について更なる注意喚起を図る必要があるとされたことを受け、関係企業に対し、平成20年9月19日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

## 2. 高マグネシウム血症の発現状況等について

酸化マグネシウムは、昭和25年から便秘薬や制酸剤などとして広く使用されており、関係企業が推計したおおよその年間使用者数は約4,500万人（平成17年）である。

平成17年4月から平成20年8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例（うち死亡2例）について、専門家による検討を行った結果、統合失調症や認知症を合併している患者などに対して漫然と長期投与されていたと考えられる症例（下表参照）及び高マグネシウム血症による症状と気づかないまま重篤な転帰に至った症例が認められたことから、関係企業に対し、添付文書の使用上の注意に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を新たに設け、「重大な副作用」の項に「高マグネシウム血症」及びその初期症状等を記載するとともに、「重要な基本的注意」の項に長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定する旨を記載するよう指示を行った。

医療関係者におかれては、酸化マグネシウムの投与中においては、高マグネシウム血症の初期症状に十分注意するとともに、特に長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど、異常が認められた場合に適切な処置がとれるよう更なる注意をお願いする。

投与期間別症例数

投与期間	6ヵ月未満	6ヵ月以上	「長期投与」等の記載	不明	合計
症例数	2	1	6 (1)	6 (1)	15 (2)

( ) 内はうち死亡数

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕 本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。

〔副作用（重大な副作用）〕 高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。

悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0g 不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して本剤を投与。突然大量の下痢を起し、意識消失のため救急搬送となった。ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血清マグネシウム値17.0mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。
併用薬：なし				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 90代	不明 (慢性腎機能 低下)	1.5g 「長期投与」 等の記載※	<p>高マグネシウム血症 近医より定期的に往診（本剤投与）を受けていたが自力歩行も可能で 認知症もなし。</p> <p>中止9日前 食思不振となった。 中止3日前 活気なく返答も不可となった。 投与中止日 更に意識レベルの低下がみられ当院に紹介。入院時、意 識レベルはJCS II-20、血圧96/60mmHg、顔面潮紅と心電 図にて洞性徐脈（38/分）が認められた。BUN53.9mg/dL、 血清クレアチニン2.17mg/dL。動脈血液ガスではPO₂が 76.3mmHg、PCO₂が51.8mmHgで呼吸抑制が疑われた。 本剤を長期に連用しており所見からも高マグネシウム血 症が疑われたため同日より血液透析を開始。入院時血清 マグネシウム値6.1mg/dL（基準値：1.7-2.6mg/dL）。本 剤投与中止。</p> <p>その後、計3回の血液透析により血清マグネシウム値は 2.4mg/dLまで低下した。血清クレアチニン値は透析後 1.3mg/dLとなり以後それを維持した。</p> <p>中止6日後 意識障害などの異常所見は完全に消失した。</p>
併用薬：なし				

※少なくとも1年以上の長期投与と推測される。

参考資料9

症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

1ページ

報告年度	2008	性別	女	年齢	30歳代	転帰	軽快
原疾患等	便秘						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	糞石						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	女	年齢	30歳代	転帰	回復
原疾患等	便秘					統合失調症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬	炭酸リチウム						

報告年度	2007	性別	男	年齢	70歳代	転帰	未回復
原疾患等	便秘 認知症					統合失調症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	男	年齢	70歳代	転帰	死亡
原疾患等	便秘 認知症					統合失調症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							
注	被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの						

# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

2ページ

報告年度	2007	性別	男	年齢	70歳代	転帰	死亡
原疾患等	便秘 認知症					統合失調症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	不
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							
注	被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの						

報告年度	2007	性別	女	年齢	30歳代	転帰	軽快
原疾患等	イレウス						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	糞石						
併用被疑薬	酸化マグネシウム						

報告年度	2007	性別	女	年齢	30歳代	転帰	軽快
原疾患等	イレウス						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	腹部膨満 嘔吐					腹痛	
併用被疑薬	酸化マグネシウム						

報告年度	2007	性別	女	年齢	30歳代	転帰	軽快
原疾患等	アルコール摂取					イレウス	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	糞石						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	回復
原疾患等	急性腎不全						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症					高カルシウム血症	
併用被疑薬	アルファカルシドール						

# 症例一覽

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

3ページ

報告年度	2007	性別	男	年齢	60歳代	転帰	不明
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	不
有害事象	高マグネシウム血症 全身性炎症反応症候群					循環虚脱 腎機能障害	
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	男	年齢	70歳代	転帰	軽快
原疾患等	糖尿病性腎症 肺炎					尿毒症性脳症 慢性腎不全	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	女	年齢	40歳代	転帰	不明
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	食道潰瘍						
併用被疑薬	下剤, 浣腸剤 (一般薬)						

報告年度	2007	性別	男	年齢	60歳代	転帰	回復
原疾患等	慢性腎不全					閉塞性動脈硬化症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	意識変容状態						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	男	年齢	60歳代	転帰	軽快
原疾患等	便秘						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							



# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

4ページ

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	死亡
原疾患等	便秘 認知症					敗血症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	意識レベルの低下 ショック					高マグネシウム血症 消化管壊死	
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	不明
原疾患等	糖尿病 認知症					脳梗塞	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高カリウム血症						
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	男	年齢	30歳代	転帰	軽快
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	意識変容状態					高マグネシウム血症	
併用被疑薬							

報告年度	2007	性別	男	年齢	30歳代	転帰	回復
原疾患等	便秘					麻痺	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症 ショック					呼吸停止 低体温	
併用被疑薬							

# 症例一覽

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

5ページ

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	死亡
原疾患等	便秘 認知症					甲状腺機能亢進症	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							
注	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの						

報告年度	2006	性別	女	年齢	70歳代	転帰	回復
原疾患等	便秘 片麻痺					腎障害 筋拘縮	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	不
有害事象	血圧低下 呼吸抑制					徐脈	
併用被疑薬							

報告年度	2006	性別	女	年齢	70歳代	転帰	軽快
原疾患等	便秘						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症 意識レベルの低下					徐脈 心停止	
併用被疑薬							

報告年度	2006	性別	女	年齢	10歳未満	転帰	回復
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	注
有害事象	代謝性アルカローシス					無呼吸発作	
併用被疑薬							

# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

6ページ

報告年度	2006	性別	女	年齢	70歳代	転帰	軽快
原疾患等	便秘					脳血管障害	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高マグネシウム血症						
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	10歳未満	転帰	回復
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	注
有害事象	代謝性アルカローシス					無呼吸発作	
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	不明	転帰	不明
原疾患等	便秘					肝炎	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	ミルク・アルカリ症候群					代謝性アルカローシス	
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	不明	年齢	新生児	転帰	未回復
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	注
有害事象	先天異常					合指症	
併用被疑薬	酸化マグネシウム 塩酸パロキセチン水和物					ゾピクロン	

報告年度	2005	性別	不明	年齢	不明	転帰	未回復
原疾患等	便秘						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	下痢						
併用被疑薬							

# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

7ページ

報告年度	2005	性別	男	年齢	70歳代	転帰	軽快
原疾患等	高血圧					慢性腎不全	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	意識レベルの低下						
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	40歳代	転帰	未回復
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	偽性パーター症候群						
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	40歳代	転帰	軽快
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	偽性パーター症候群						
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	40歳代	転帰	不明
原疾患等	悪液質					低血圧	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	不
有害事象	偽性パーター症候群 色素沈着障害					腎機能障害	
併用被疑薬							

報告年度	2005	性別	女	年齢	40歳代	転帰	不明
原疾患等	悪液質					低血圧	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	不
有害事象	偽性パーター症候群					腎機能障害	
併用被疑薬							

# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

8ページ

報告年度	2005	性別	女	年齢	70歳代	転帰	死亡
原疾患等	虚血性大腸炎 高脂血症					高血圧 腸憩室	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	意識レベルの低下 高マグネシウム血症					徐脈性不整脈	
併用被疑薬	クエン酸マグネシウム						
注	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの						

報告年度	2004	性別	女	年齢	50歳代	転帰	回復
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	薬疹						
併用被疑薬							

報告年度	2004	性別	男	年齢	80歳代	転帰	軽快
原疾患等	便秘 心不全					慢性呼吸不全	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	徐脈						
併用被疑薬							

報告年度	2004	性別	男	年齢	40歳代	転帰	軽快
原疾患等							
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	高カリウム血症						
併用被疑薬	ピコスルファートナトリウム						

# 症例一覧

被疑薬：酸化マグネシウム 内用薬

印刷日：2008年12月04日

9ページ

報告年度	2004	性別	女	年齢	70歳代	転帰	回復
原疾患等	関節リウマチ					高血圧	
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	倦怠感					失見当識	
併用被疑薬							

報告年度	2004	性別	男	年齢	60歳代	転帰	軽快
原疾患等	くも膜下出血					水頭症	
	無感覚						
被疑薬	酸化マグネシウム					経路	内
有害事象	肝機能異常						
併用被疑薬							

大勢を占めた、一するまで、認められれば文

# 朝日新聞

薬に入  
酸イ

## 便秘薬 酸化マグネシウム

### 長期服用で2人死亡

便秘や胃炎の治療などに「な副作用」として記すよう販  
売されている医療用医薬品「酸  
化マグネシウム」を飲んだ  
場合、経過を失くみるよう医  
師に注意を促す文書を出し  
た。

便秘や胃炎の治療などに「な副作用」として記すよう販  
売されている医療用医薬品「酸  
化マグネシウム」を飲んだ  
場合、経過を失くみるよう医  
師に注意を促す文書を出し  
た。

#### 東大新総長に浜田副学長

東京大学は27日、小宮山宏一学を兼施し、新しい総長に浜  
田副学長に決めた。

効投票数(1544)の過半  
数を達する875票を集めた  
ことを受けて、同会議が次期  
総長に決めた。

## 便秘薬で2人死亡

### 酸化マグネシウム副作用

便秘や胃炎に広く使  
われている医療用医薬  
品「酸化マグネシウム」  
の服用が原因とみられ  
る副作用報告が05年4  
月、今年8月に15件あ  
り、うち2人が死亡し  
ていたことが、厚生労  
働省のまとめで分かっ  
た。高齢者に長期服用  
がはびかるケースも多  
いことから、厚生労省は  
血液中のマグネシウム  
濃度の測定など十分な  
観察をするよう、製薬  
会社に使用上の注意の  
改訂を指示した。

と70代の男性が、シ  
ック症状などを起こし  
死亡した。15人中13人  
は、服用を半年以上続  
けていたとみられる。

#### ★便秘薬で副作用か 2人死亡

便秘薬として広く使われている  
「酸化マグネシウム」製剤につい  
て、厚生労働省は27日、副作用の可  
能性がある死亡者がここ3年間で  
2人報告されていたと発表した。  
いずれも血中のマグネシウム濃度  
が異常に高くなる高マグネシウム  
血症と呼ばれる症状で死亡してお  
り、同省は、この薬を長期にわたり  
使用する際には、定期的に血液  
検査を行うよう呼びかけている。

## 産経新聞

### 下剤副作用で2人死亡

厚生労働省は27日、下剤  
などとして使用されている  
医療用医薬品「酸化マグネ  
シウム」を服用し、不整脈  
などを起こす「高マグネシ  
ウム血症」となった事例が  
3年間に15例発生し、うち

2人が死亡したと発表し  
た。副作用との因果関係を  
「否定できない」としてお  
り、添付文書を改訂して注  
意を呼びかけている。

## 読売新聞

毎日新聞: <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20081127-00000079-mai-soci>

<酸化マグネシウム>便秘薬など副作用15件、うち2人死亡

2008年11月27日19時11分配信

便秘や胃炎に広く使われている医療用医薬品「酸化マグネシウム」の服用が原因とみられる副作用報告が05年4月～今年8月に15件あり、うち2人が死亡していたことが、厚生労働省のまとめで分かった。高齢者に長期間処方しているケースも多いことから、厚労省は血液中のマグネシウム濃度の測定など十分な観察をするよう、製薬会社に使用上の注意の改訂を指示した。

酸化マグネシウムは腸の中に水分を引き寄せて腸の運動や排便を助ける効果があり、各製薬会社の推計使用者は年間延べ約4500万人に上る。

15件の副作用は、服用が原因で意識障害や血圧低下などにつながった可能性が否定できないケースで、全員が入院した。このうち認知症などの病気をもち、他の薬と併用して長期投与を受けていた80代の女性と70代の男性が、ショック症状などを起こし死亡した。15人中13人は、服用を半年以上続けていたとみられる。

酸化マグネシウムは薬局で買える市販薬にもある。厚労省はこの成分を含む製品を副作用の危険が最も低い3類から、薬剤師らに情報提供の努力義務が課せられる2類に引き上げることを決めた。市販薬での副作用報告は今のところないという。【清水健二】

産経新聞: <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20081127-00000583-san-soci>

下剤の「酸化マグネシウム」副作用？で2人死亡

2008年11月27日19時39分配信

厚生労働省は27日、下剤として使用される医療用医薬品「酸化マグネシウム」を服用した2人が死亡したと発表した。厚労省は、副作用との因果関係を「否定できない」としており、添付文書を改訂して注意を呼びかけている。

酸化マグネシウムは主に便秘薬として複数の製薬会社が製造・販売する。便を柔らかくする作用がある一方で、不整脈や呼吸抑制などが起こるマグネシウム血症となった事例が平成17年4月～今年8月までに15例発生し、このうち70代男性と90代女性が死亡した。

読売新聞: <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20081127-00000044-yom-sci>

便秘薬の副作用か、高マグネシウム血症で2人死亡

2008年11月27日19時57分配信

便秘薬として広く使われている「酸化マグネシウム」製剤について、厚生労働省は27日、副作用の可能性のある死亡者がここ3年間で2人報告されていたと発表した。

いずれも血中のマグネシウム濃度が異常に高くなる高マグネシウム血症と呼ばれる症状で死亡しており、同省は、この薬を長期にわたり使用する際には定期的に血液検査を行うよう呼びかけている。

酸化マグネシウムは、1950年から便秘薬として広く使われ、年間使用者数は約4500万人と推計されている。特に認知症の入院患者などに対し、長期間にわたり漫然と投与している例が多く、2005年4月から今年8月までに、薬との因果関係が疑われる高マグネシウム血症が15人報告され、そのうち80歳代の女性、70歳代の男性の2人が死亡した。



時事通信: <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20081127-00000209-ijj-soci>

酸化マグネシウムに副作用＝使用の高齢者 2 人死亡－厚生省

11 月 27 日 21 時 32 分配信

下剤などに使われる医療用医薬品「酸化マグネシウム」の副作用報告が 3 年間に 15 件寄せられ、うち 2 人が死亡していたことが 27 日、厚生労働省の調べで分かった。同省は、高齢者らへの長期間投与の際には特に注意を促すため、製薬会社に対し、添付文書の改訂を呼び掛けた。

同省によると、酸化マグネシウムは便秘薬や胃炎薬として使われ、年間の延べ使用者数は推計約 4500 万人という。

共同通信: <http://www.47news.jp/CN/200811/CN2008112701000970.html>

便秘薬長期服用で2人死亡 厚生省、注意呼び掛け

2008/11/27 21:32

2005年4月からの約3年間に、便秘薬などとして医師が処方した酸化マグネシウムを服用した15人が副作用の高マグネシウム血症になり、うち服用が長期間だったとみられる2人が死亡したと報告されていたことが27日、明らかになった。

酸化マグネシウムは副作用リスクが低いとみられていたが、厚生労働省は「一般用医薬品(大衆薬)は含有量は少ないが、長く服用すると同じなので気を付けてほしい」としている。医療関係者向けには既に患者の状態に注意し、長期間使う場合は定期的に血液中のマグネシウム濃度を測定するよう呼び掛けている。

高マグネシウム血症は、呼吸抑制、意識障害などの症状があり、心停止する場合もある。

酸化マグネシウムを成分とする大衆薬は、副作用リスクの分類はビタミン剤などと同じ「第3類」だが、厚生省薬事・食品衛生審議会の部会は同日、入院する健康被害が起きる可能性がある「第2類」への引き上げを決めた。来年6月施行の改正薬事法では、第2類はインターネットでの販売はできない。

朝日新聞: <http://www.asahi.com/national/update/1127/TKY200811270296.html>

便秘治療薬の副作用？高齢者2人死亡 厚生省が注意喚起

2008 年 11 月 27 日 21 時 44 分

便秘や胃炎の治療などに使われる医療用医薬品「酸化マグネシウム」を飲んだ高齢者らが、意識を失うなど高マグネシウム血症を起こし、2人が死亡していたことが27日、わかった。厚生労働省は、薬の添付文書に「重大な副作用」として記すよう販売企業に指示、長期投与する場合は経過をよくみるよう医師に注意を促す文書を出した。

酸化マグネシウムは便通を良くしたり、胃酸を抑えたりする薬。副作用として高マグネシウム血症があり、意識障害や呼吸抑制、不整脈などが起きうることは知られていたが、死亡など重篤例がわかり、措置をとった。

05年4月から今年8月までに、高マグネシウム血症を起こしたと報告された15例を詳細に検討し、判明した。死亡した2人はいずれも長期服用者とみられる。厚生労働省は、長期投与の場合、患者の血中マグネシウム濃度を測るなど十分観察するよう医師に呼びかける。

同薬は国内で50年以上使われ、販売企業は約20社、推計使用者数は年間延べ約4500万人。同じ成分が大衆薬にも含まれるため、厚生労働省は、該当製品を副作用リスクの高い医薬品として分類変更し、販売時規制を強化する方針。

日本経済新聞: <http://www.nikkei.co.jp/news/shakai/20081127AT1G2702Y27112008.html>

便秘薬で副作用 15 件、2 人死亡 厚労省まとめ

2008 年 11 月 27 日

年間延べ約 4500 万人が使用する便秘薬「酸化マグネシウム」の服用後、高マグネシウム血症を  
発症した副作用報告が 2005 年 4 月—今年 8 月に 15 件あり、うち 2 人が死亡していたことが 27  
日、厚生労働省のまとめでわかった。同省は製薬会社に薬の添付文書の改訂を指示した。

(00:20)

## 資料No.1-1

平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)

1. 一般用医薬品(無機薬品及び有機薬品)のリスク区分

【変更分】

No.	薬効群	投与経路	成分	根拠	分類案
1	制酸・緩下剤	内服	酸化マグネシウム	医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)	第3類→第2類

2. 一般用医薬品(生薬及び動植物成分)のリスク区分

【追加分】

No.	成分	分類
1	桃の葉	第3類

### 3. 一般用医薬品(漢方処方製剤)のリスク区分

#### 【追加分】

No.	処方名	区分
1	安中散加茯苓	第2類
2	乙字湯去大黃	第2類
3	三黃散	第2類
4	大柴胡湯去大黃	第2類
5	治頭痛一方去大黃	第2類

#### 【削除分】

No.	告示名	
1	実脾飲(別名実脾湯)	分消湯の別名となる
2	八味逍遙散	逍遙散の別名となる

#### 【その他】

No.	告示名
1	加味逍遙散合四物湯 → 加味逍遙散加川芎地黄(別名加味逍遙散合四物湯)
2	小青竜湯合麻杏甘石湯 → 小青竜湯加杏仁石膏(別名小青竜湯合麻杏甘石湯)
3	小柴胡湯合半夏厚朴湯(別名柴朴湯) → 柴朴湯
4	桂枝加厚朴杏仁湯(別名桂枝加厚朴杏子湯) → 桂枝加厚朴杏仁湯
5	八味地黄丸(別名八味丸) → 八味地黄丸
6	補気建中湯(別名補気健中湯) → 補気健中湯(別名補気建中湯)



資料No.1-2

薬食安発第0919001号

平成20年9月19日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、別紙1～別紙4に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、同別紙記載のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成16年4月1日薬食安発第0401001号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成20年10月24日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部医薬品安全課を窓口として、同部長あて御報告願います。

なお、本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨にかんがみ、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

【医薬品名】酸化マグネシウム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項を新たに設け、

「本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。」

を追記し、[副作用] の項に新たに「重大な副作用」として

「高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

を追記する。