

イオン化マグネシウムの臨床応用と 予後予測因子としての可能性

加藤崇央

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科

キーワード：総マグネシウム，イオン化マグネシウム，予後予測因子

連絡先：加藤崇央

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

Tel：048-228-3654

E-mail：tkatoh@saitama-med.ac.jp

要 旨

救急・麻酔領域におけるマグネシウム (Mg) の有用性は、多型性心室頻拍、子癇、重症喘息発作、鎮痛、筋弛緩薬作用増強など多岐に渡る。Mgの投与は、時に心停止・呼吸停止など重篤な合併症を引き起こすため、厳密なモニタリングが必要になる。また、重症患者での低カリウム血症、低カルシウム血症では並行してMg補正を行うことの重要性が強調されている。

重症患者における総マグネシウム (tMg) の変化はイオン化マグネシウム (iMg) の変化とは対応せず、異常値の見逃し、不必要な検査、不必要なMg投与に繋がる危険性が指摘されている。一方、iMgは生理学的活性を反映することに加え、ベッドサイドでリアルタイムの測定が可能である。しかし、iMg測定には専用電極が必要で測定機器が限られていることから、臨床ではtMgが用いられることが多く、iMgを指標に治療介入した報告は稀である。

当科では20年以上前からiMgの測定を日常的に行っており、手術麻酔、産科麻酔、集中治療領域における臨床や研究に役立てている。今回は、Mgの具体的な投与方法について述べるとともに、iMg濃度を指標に薬剤性Torsades de pointesの治療を行った自験例、冠動脈バイパス術においてiMg濃度を指標に補充を行った報告などを通して、iMgの臨床応用法について紹介する。

近年、我々は後ろ向き研究にて人工心肺を用いた冠動脈バイパス術後や食道癌術後症例において術中iMgの変動や低iMgが術後心房細動の発症因子であることを報告しており、予後予測因子としてのiMgの可能性についても紹介する。

ベッドサイドでのイオン化マグネシウム測定の重要性を再認識し、日常臨床に役立てていただければ幸いである。

1. マグネシウム異常と補正

マグネシウム (Mg) 異常には高Mg血症と低Mg血症がある。高Mg血症については多くは医原性であり、後述する産科治療関連でよくみられる過量投与、腎障害時に伴う報告が多い。緩下剤

の酸化Mg投与にイレウスを合併した場合にも報告がある。低Mg血症はICU患者の60-90%で認め、カリウム (40-50%)、リン (30%)、ナトリウム (27%)、カルシウム (22%) など他の電解質異常 (低下) を伴うことが多い。Mg低下があ

る場合、これらの電解質の補正も念頭に入れるべきである。低Mg血症を合併した治療抵抗性の低カリウム血症がMg補充により速やかに改善した症例も報告されている¹⁾。

血中総マグネシウム濃度 (tMg) と臨床症状の関係を調査した文献について紹介する²⁾。iMgでの報告はないため、iMg/tMg=0.64とするHuijgen HJらの論文³⁾を参考にした換算式を用いた参考値を示す(表)。成人の標準値は、tMg: 1.8-2.5 mg/dL (iMg参考値 0.45- 0.67 mmol/L)で、基準値上限の2倍であるtMg<5.0 mg/dL (iMg参考値<1.34 mmol/L)までは一般的に無症状である。5.0<tMg<7.0 mg/dL (iMg参考値1.34-1.86 mmol/L)では、倦怠感、眠気、顔面紅潮、嘔気・嘔吐、腱反射減少が見られる。基準値上限の約3倍を超える7.0<tMg<12 mg/dL (iMg参考値1.86-3.2 mmol/L)では、傾眠、腱反射消失、低血圧、心電図変化が見られ、基準値上限の約5倍を超える12 mg/dL< tMg (iMg参考値>3.2 mmol/L)では、完全房室ブロック、心停止、四肢麻痺、昏睡が見られる。1.2<tMg<1.8 mg/dL (iMg参考値0.32-0.48 mmol/L)では、神経筋過敏が、tMg<1.2 mg/dL (iMg参考値<0.32

mmol/L)では、テタニー、不整脈が出現する。

tMgの測定には30分～1時間必要でさらに外注でしか測定できない施設も存在する。iMgは血液ガス分析装置で測定可能であり、ベッドサイドで迅速な血中濃度モニタリングが可能である。

Mgの補正には、硫酸マグネシウム製剤(20mEq ≒ 2.5g/20ml)が使用される。1-2.5 gを生理食塩水50-100mlに希釈して点滴静注を行う。基本的に体熱感を訴えるため事前に説明しておくことが重要である。また、急速投与を行うと嘔気を訴えたり血管拡張作用から血圧低下を起こしたりすることがあるので20分以上かけて緩徐に投与する。持続投与を行う場合はシリンジポンプを用いて0.5-1g/hで投与を行う。特にICU患者など循環異常を合併している患者は、血圧低下を来すリスクが高いため、メインの輸液に混注するなどより緩徐に投与を行う必要がある。

Mg補正においては、心停止・呼吸停止など重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、厳密なモニタリングが必要であり、目標血中濃度の設定が重要である。我々は、抗がん剤による薬剤性QT延長症候群からTorsades de Pointes (TdP)を発症した患者の管理を経験し報告している⁴⁾。

表 血中マグネシウムレベルによる臨床症状

mg/dL	mEq/L	mmol/L	iMg mmol/L*	症状
< 1.2	< 1	< 0.5	< 0.32	テタニー 発作 不整脈
1.2 - 1.8	1.0 - 1.5	0.5 - 0.75	0.32 - 0.48	神経筋過敏 低カルシウム血症 低カリウム血症
1.8 - 2.5	1.5 - 2.1	0.75 - 1.05	0.45 - 0.67	成人基準値
2.5 - 5.0	2.1 - 4.2	1.05 - 2.1	0.67 - 1.34	一般的に無症候
5.0 - 7.0	4.2 - 5.8	2.1 - 2.9	1.34 - 1.86	倦怠感 眠気 顔面紅潮 吐き気、嘔吐 腱反射減少
7.0 - 12	5.8 - 10	2.9 - 5	1.86 - 3.2	傾眠 腱反射消失 低血圧
> 12	> 10	> 5	> 3.2	完全房室ブロック 心停止 四肢麻痺 昏睡

(凝固系への影響)

* iMg 推定値 イオン化率64%(健常者の平均)と仮定した参考値
文献2)より改変して作成

本症例ではiMg血中濃度をモニタリングしながらMgを投与し、TdPが停止したiMg血中濃度(1.31 mol/L)を指標にすることにより患者にMg投与による合併症を起こすことなく管理を行うことが可能であった。産科領域ではMgは重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療で使用されている。Mg治療を受けている妊婦50名の検討で、Mg投与30分後の血中濃度は、tMgで 4.5 ± 1.5 mEq/L (5.4 ± 1.8 mg/dL)、iMgで 2.7 ± 0.8 mEq/L (1.35 ± 0.4 mmol/L)との報告がある⁵⁾。治療域が高マグネシウムによる臨床症状が出るレベルにあり、実際Mg治療を受けている妊婦は強い倦怠感を訴えることが多い。血中濃度の測定はもちろん、身体所見として腱反射の減弱・消失がないかを確認することも重要である。

2. イオン化マグネシウムの予後予測因子としての可能性

総マグネシウム濃度と患者予後を検討した報告は多く存在し、増加傾向である。一方で、「イオン化」マグネシウムと患者予後を検討した報告は数えるほどしかなく、近年の報告も少ない。以下は文献紹介を通してiMgの予後予測因子としての可能性について、またiMgの目標濃度や安全域についても検討する。

iMg、tMgともに基準値は健常者のデータをもとに決定されており報告により微妙に異なるが、iMg 0.45-0.60 mmol/L、tMg 0.75-1.00 mmol/L (1.8-2.4 mg/dL)とされている。また、iMg/tMg比は健常者の平均が0.64であり⁶⁾、一般的に0.6-0.7であることが示されている⁷⁾。

ICU術後患者173名を対象にtMg、iMgの同時測定を行い、重みづけ κ 係数により基準値(tMg: 1.8-2.4 mg/dl、iMg: 0.45-0.60 mmol/L)への一致率を検討した単施設前向き観察研究がある⁸⁾。470件のデータが得られtMgとiMgの一致率は0.35 (95%CI 0.27-0.43)と不良であった。一方で、患者群全体の線型回帰モデルでは相関係数(R)は0.7と良好であった。また、当施設で生体肝移植患者2例においてtMg、iMgの多数の同時測定

データが得られたため同様の検討を行った⁹⁾。症例1では27、症例2では56の同時測定データが得られ、重みづけ κ 係数はそれぞれで、0、0.04と一致率は非常に低く、一方で線型回帰モデルでは R^2 がそれぞれ0.76、0.71と非常に良好であるという結果が得られた。iMg/tMgの平均は、それぞれ0.76、0.81と過去の報告にないほど高値であった。重症患者ではiMg/tMgが0.64より低値や高値を取る可能性があり、低アルブミン血症、大量輸血、乳酸値上昇、併用薬剤の影響等が考えられる。iMg/tMgは病態によりまた個人により異なる可能性がある。iMgの基準値は、臨床的な目標値や安全域を示すものではなく、目標値は個々の症例・病態に応じて決定すべきと考えられる。

血液透析患者142,555例を対象とし、透析前tMgと1年後の1年後の死亡リスクとの関連性を後ろ向きに検討した報告¹⁰⁾では、透析前tMgと全死亡、心血管死、非心血管死のリスクはtMg 2.7-3.0mg/dL (基準値1.7-2.4 mg/dL)で有意に低下した。基準値よりやや高値で最もリスクが低下するというU字型の関連性を示していた。

2017年12月以前の64のRCT(4303患者)を対象とし、手術を受ける患者においてMg投与によるシバリリング抑制効果を調べたメタアナリシスでは、プラセボ群(N=2003)ではシバリリング23%に対し、Mg投与群(N=2300)ではシバリリング9.9%と有意に減少を認め、Totalではrisk ratio: 0.42 (95% CI, 0.33-0.52)、静脈投与ではrisk ratio: 0.24 (95% CI, 0.13-0.43)と有効であったと報告されている¹¹⁾。しかし、この中でMg測定を行っていた文献は9文献に留まり、iMg測定や目標濃度設定を行っていた文献は皆無であった。腓頭十二指腸手術を受けた421名において術後のシバリリングとiMgの関連性を調査した後ろ向き観察研究が報告され、多変量ロジスティック回帰分析iMgが0.1mmol/L低下すると、術後シバリリングのリスクが有意に上昇したと報告されている¹²⁾(OR 1.64, 95% CI 1.02-2.64, p=0.04)。単変量解析におけるiMg濃度とシバリリングの発症率の関連を示したスプライン曲線では、iMg 0.7

mmol/L前後でシバリングの発症が最も少ない傾向が見られた (iMg基準値0.48-0.60 mmol/L)。

冠動脈バイパス術 (CABG) 患者85名を対象とし、人工心肺中のiMg測定によるMg補正がCABG術後の不整脈を軽減するかを調査したランダム化比較試験では、Mg投与群 (n=43) では非投与群 (n=42) と比較して術後24時間後の心室頻拍発生率が有意に低下し ($p<0.01$)、洞調律持続時間も有意に増加 ($p<0.001$) した¹³⁾。Mg投与群ではiMg<0.5 mmol/Lの場合、硫酸マグネシウム10mmol+生食50mLを20分以上で点滴した。非投与群ではiMg基準値下限を推移したのに対し、Mg投与群では0.7 mmol/L前後が維持された。

CABG (人工心肺使用・心停止) を受けた患者98例を対象とし、CABG術後心房細動 (POAF) 発症因子を検討した後ろ向き研究では、多変量ロジスティック回帰分析により5因子が抽出され、2因子以上の該当で、また該当項目が増えるほどリスクが上昇する結果となった¹⁴⁾。POAFの定義は術後7日以内の発作性心房細動を含む新規の心房細動とした。5項目は、年齢 (≥ 73 歳)、Body Mass Index (< 23 kg/m²)、iMgの低下量 (術中iMg最大値-最低値 ≥ 0.11 mmol/L)、糖尿病 (なし)、術後ノルアドレナリン最大投与量 ≥ 0.1 μ g/kg/minであった。

右開胸開腹食道垂全摘術を受けた151例を対象とし、多変量ロジスティック回帰分析にてPOAF (術後7日間以内、新規) の発症因子を検討した後ろ向き研究では、文献的に関連が示されている年齢、性別、Body Mass Index、高血圧、糖尿病に加えて、術後集中治療室入室時のiMg低値がPOAFの発症因子であることが示された (iMg ≥ 0.46 mmol/L, OR 0.32, 95%CI 0.14-0.74, $p=0.01$)¹⁵⁾。

マグネシウムに関するRCT・メタアナリシスは散見され、Mg投与により、また基準値よりやや高値であると患者アウトカムが改善する傾向にある。iMgやその変化量の目標濃度、安全域についてエビデンスは少ない。しかし、現時点で発表されている文献から、iMgのカットオフ値は、治

療を考える場合は0.6 mmol/L以上を目標と考え、0.45 mmol/L未満であることと0.1 mmol/L以上の減少は予後悪化因子であることが推定される。安全域は我々の臨床経験上も1.5mmol/L未満と考えられるが、ベッドサイドモニタリングが重要であることに変わりはない。今後、iMgのカットオフ値の検討と共に、予後との相関を検討する必要がある。

<まとめ>

マグネシウム異常と補正については、正しい補正方法を知り、病態ごとに目標濃度を設定し、ベッドサイドにてiMgモニタリングを行うことが重要である。特に、産科領域では治療域が中毒域であることを認識し、身体所見にも注意を払う必要がある。同時に、低カリウム、低カルシウムなど他の電解質異常も合併することが多く注意が必要である。

POAF、TdP、シバリング予防など病態・使用目的により目標値が異なる可能性があり、iMgやiMgの変化量について目標値、安全域を示すカットオフ値の検討を行う必要がある。iMgの予後予測因子としての可能性は非常に高いと考えられ、iMgと予後 (死亡率・ICU在室日数など) との相関を検討する大規模研究をカットオフの検討と共に進めていく必要がある。

<参考文献>

- 1) Rodriguez M, Solanki DL, Whang R. Refractory potassium repletion due to cisplatin-induced magnesium depletion. Arch Intern Med 149(11): 2592-4,1989
- 2) Simpson KR, Knox GE. Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate: recommendations to promote patient safety. MCN Am J Matern Child Nurs 29(3): 161-9, 2004
- 3) Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, et al: Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? Am J Clin Pathol 114: 688-95, 2000

- 4) Matsuura C, Kato T, Koyama K: Successful management of refractory torsades de pointes due to drug-induced long QT syndrome guided by point-of-care monitoring of ionized magnesium. *Cureus*13: e13939, 2021
- 5) Aali BS, Khazaeli P, Ghasemi F: Ionized and total magnesium concentration in patients with severe preeclampsia-eclampsia undergoing magnesium sulfate therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 33: 138-43, 2007
- 6) Rooney MR, Rudser KD, Alonso A, et al: Circulating ionized magnesium: comparisons with circulating total magnesium and the response to magnesium supplementation in a randomized controlled trial. *Nutrients* 12: 263, 2020
- 7) Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, et al: Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 114: 688-95, 2000
- 8) Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, et al: Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit - Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care* 42: 147-151, 2017
- 9) Okubo K, Kato T, Shiko Y, et al: Two Cases of Liver Transplantation With a High Ionized Magnesium to Total Magnesium Ratio. *Cureus* 26; 14(3): e23524, 2022
- 10) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al: Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 85(1): 174-81, 2014
- 11) Nakayama T, Umehara K, Shirozu K, et al: Association between ionized magnesium and postoperative shivering. *J Anesth* 35(3): 412-419, 2021
- 12) Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, et al: Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 129(3): 689-700, 2019
- 13) Wilkes NJ, Mallett SV, Peachey T, et al: Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia. *Anesth Analg* 95: 828-34, 2002
- 14) 浅野麻由, 加藤崇央, 川崎洋平, ほか: 冠動脈血行再建術後の心房細動発症因子に関する検討 *Cardiovascular Anesthesia* 24(1): 41-47, 2020
- 15) Hizuka K, Kato T, Shiko Y, et al: Ionized Hypomagnesemia Is Associated With Increased Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation After Esophageal Resection: A Retrospective Study. *Cureus* 11;13(8): e17105, 2021