

特 集

イオン化マグネシウムからみた虚血性心疾患の病態

上 嶋 健 治*, 原 田 雅 子*, 柴 田 雅 士**
 橋 英 明*, 安 孫 子 明 彦*, 平 盛 勝 彦*

緒 言

体内マグネシウムは、その99%が骨内などの細胞と組織内にある。細胞外液中には0.8%、血漿中には0.3%しか存在せず、しかも総血漿マグネシウムの約30%が蛋白と結合している¹⁾。生体では、マグネシウムはイオン化マグネシウム (Mg^{2+}) の形で生理活性を有し、生体内の種々の反応に関与している。近年、 Mg^{2+} 測定用のイオン選択電極を用いた測定機器 (NOVA8 NOVA biomedical, USA) が開発され²⁻⁴⁾、循環器領域の各種疾患における Mg^{2+} と病態との関連の検討が可能となった。著者らは既に、イオン選択電極法による Mg^{2+} 測定の精度と検体の保存条件について検討し、臨床応用についての可能性を報告している⁵⁾。そこで、種々の虚血性心疾患の病態と血中 Mg^{2+} の関連を明らかにするために以下の検討を行った。

研究1；虚血性心疾患患者の血中 Mg^{2+} 濃度

まず、正常者と虚血性心疾患患者との血中 Mg^{2+} 濃度の違いを検討するために、当院の人間ドックを受診した健常者43例 (N群：男25例、女18例、平均年齢53歳) と当科に入院した112例 (CP群：胸痛症候群9例；男4例、女5例、平均年齢62歳, EA群：労作性狭心症55例；男44例、女11例、平均年齢71歳, UA群：不安定狭心症17例；男13例、女4例、平均年齢68歳, MI群：急性心筋梗塞症31例；男24例、女7例、平均年齢68歳) を対象に以下の検討を加えた。UA群につい

てはさらにクレアチンキナーゼ (CK) が正常範囲内であった群 (UAI群) 11例とCKが正常値を越えた群 (UAI群) 6例に分けて比較検討した。

対象群の末梢静脈から全血5mlをヘパリン加 (14単位/血液1ml) 採血し、直ちに3,000回転で5分間の遠心分離を行い、血漿を $-80^{\circ}C$ で凍結保存した。1週間以内にNOVA8を用いて血中の Mg^{2+} 濃度を測定し、各群間で比較検討した。なお、虚血性心疾患群に関しては、MI群は発症24時間以内に、UA群は最終発作から48時間以内に採血をした。EA群は、1から2週間前に1回程度の発作があった例について採血した。

各群の血中 Mg^{2+} 濃度はN群： 0.54 ± 0.06 mmol/l, CP群： 0.55 ± 0.05 mmol/l, EA群： 0.49 ± 0.04 mmol/l, UA群： 0.46 ± 0.05 mmol/l, MI群： 0.42 ± 0.07 mmol/l であり、CP群, N群, EA群, UA群, MI群の順に低値を示した ($p < 0.005$) (図1)。さらにUA群の血中 Mg^{2+} 濃度をCK値で分類した結果、各群の濃度はUAI群では 0.49 ± 0.04 mmol/l, UAI群では 0.41 ± 0.04 mmol/lであった ($p < 0.01$) (図2)。

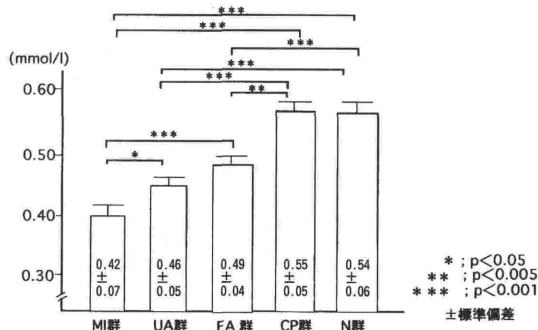


図1 各疾患群の血中イオン化マグネシウム濃度

*岩手医科大学第二内科・循環器医療センター

**岩手医科大学高次救急センター

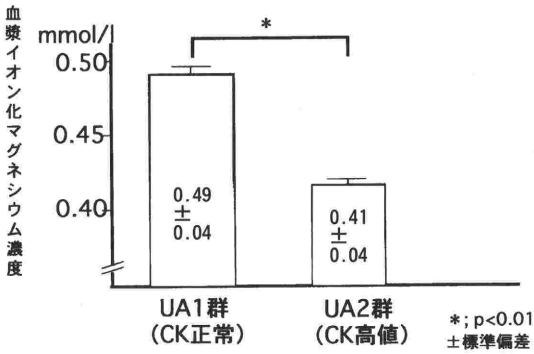


図2 不安定狭心症における軽症 (UA1) 群と重症 (UA2) 群の血中イオン化マグネシウム濃度

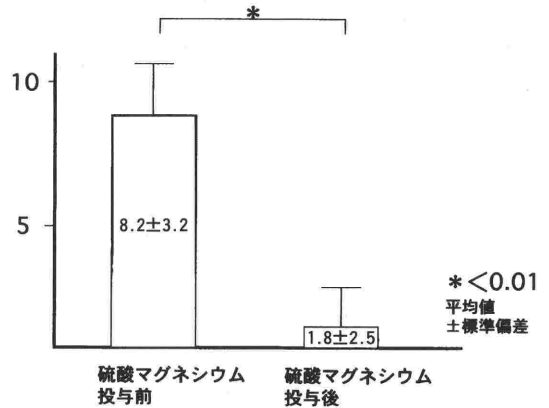


図3 硫酸マグネシウム投与前のアセチルコリン負荷時の胸痛の程度と硫酸マグネシウム投与後のアセチルコリン負荷時の胸痛の程度

研究2；一過性心筋虚血と血中 Mg^{2+} の関係

一過性心筋虚血と血中 Mg^{2+} の関連を検討する目的で、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を一過性心筋虚血のモデルと考え、以下の検討を行った。通常の冠動脈造影 (CAG) を施行した5例 (CAG群：男4例，女1例，平均年齢62歳) と左前下行枝のみにPTCAを施行した37例 (PTCA群：男20例，女17例，平均年齢63歳) を対象とした。カテーテル挿入の直前とカテーテル手技終了直前に、大腿動脈シースから研究1と同様の手技でヘパリン加採血して Mg^{2+} 濃度を測定した。

CAG群の前後の Mg^{2+} 濃度はそれぞれ 0.47 ± 0.02 mmol/l, 0.46 ± 0.02 mmol/l であり，CAGの手技で有意な変化はなかった。しかし，PTCA群はそれぞれ 0.50 ± 0.01 mmol/l, 0.46 ± 0.02 mmol/l であり，術後に低下した ($p < 0.01$)。そこで一過性の心筋虚血時間 (バルーン拡張時間) と血中 Mg^{2+} 濃度の低下度との関係を検討したところ， $r = 0.42$ ($p < 0.05$) と有意な正相関を認めた。

研究3；硫酸 Mg 投与による冠攣縮抑制効果

冠攣縮性狭心症患者へのアセチルコリン (Ach) 負荷試験において，硫酸マグネシウムの冠攣縮抑制効果を検討する目的に以下の検討を行った。

対象は，Ach 負荷試験が陽性であった冠攣縮性狭心症患者5例 (男2例，女3例，平均年齢58歳) である。Ach 負荷試験陽性例に負荷終了後に硫酸 Mg を 0.27 mmol/l/kg の濃度で30分かけて点滴静注し，再度 Ach 負荷を陽性時の最高濃度で冠動脈内注入した。硫酸 Mg 投与前後の Ach 負荷試

験において，12誘導心電図の ST 偏位の程度，胸痛の程度の変化を評価した。ただし初回の Ach 負荷試験中に硝酸薬を使用した場合には，硝酸薬の効果を除外するために，検査終了後1時間後から硫酸 Mg の点滴静注を開始した。Ach 負荷試験負荷前，Ach 負荷試験負荷後，硫酸 Mg 投与後，再度の Ach 負荷後に大腿動脈シースから，研究1と同様の手技でヘパリン加採血して Mg^{2+} 濃度を測定した。

硫酸 Mg 投与により，胸痛の程度は10点満点の表現法で， 9.7 ± 4.2 から 1.8 ± 2.5 に軽快し ($p < 0.01$) (図3)，冠動脈の最大狭窄度も $96.7 \pm 4.2\%$ から $46.5 \pm 42.5\%$ に改善傾向を示した ($p = 0.067$)。心電図の ST 偏位の最大値は， 2.6 ± 4.2 mm から， 1.3 ± 1.2 mm に改善したが，有意差を認めなかった。

研究4；心筋梗塞症 (AMI) 再灌流療法時の硫酸 Mg 投与の臨床効果

Mg の再灌流障害予防効果を検討する目的に，AMI の急性期再灌流療法前に硫酸 Mg を無作為に投与し，血中 Mg^{2+} 濃度とインターロイキン6 (IL-6) 値および臨床的指標を評価した。

対象は，当院高次救急センター CCU に収容され，再灌流療法を受けた発症6時間以内の急性心筋梗塞症患者22例 (男性20例，女性2例，平均年齢62歳) で，梗塞部位は前壁13例，下壁8例，その他1例で，入院中の心臓死例はなかった。本試

験開始前に、患者本人の自由意志による同意を得た後、再灌流療法施行前に硫酸 Mg 投与群 (Mg 群) と非投与群 (C 群) の 2 群に無作為に割り付け、Mg 群には硫酸 Mg を 0.27 mmol/l/kg の濃度で 30 から 60 分かけて静脈内投与した。再灌流障害を唆する所見として、3 連発以上の心室性期外収縮、心室粗動、心室細動、完全房室ブロック、AIVR (accelerated idioventricular rhythm) などの再灌流不整脈や 12 誘導心電図上の ST 再上昇および胸痛の増悪の 3 現象について検討した。

対象例に再灌流療法を施行した結果、20 例で再灌流を認めた。成功例の内訳は Mg 群 9 例と C 群 11 例であった。両群の臨床背景に有意差はなかった。Mg 群の血中 Mg²⁺濃度は硫酸 Mg 投与終了後 1.04 ± 0.10 mmol/l まで上昇し、その後漸減して 6 時間後にほぼ前値に復帰した。再灌流時の不整脈の出現率は、C 群 82% と Mg 群 11% で Mg 群が C 群より有意に低値であった (p < 0.01) (図 4)。再灌流に伴う胸痛の増悪と再灌流直後の ST 再上昇の出現率は 2 群間に差はなかったが、ST 再上昇度は C 群 4.6 ± 3.4 mm に対して Mg 群 2.4 ± 2.2 mm で、Mg 群で ST 再上昇の程度が軽微に留まる傾向にあった (p = 0.08) (図 6)。

再灌流後の IL-6 値の変化は、Mg 群では C 群より経時的にも低く推移し、IL-6 のピーク値も Mg 群が 44 ± 27 pg/ml で、C 群の 102 ± 80 pg/ml より有意に低かった (p < 0.05)。

考 察

生体内のマグネシウムはイオン化マグネシウムの形で生理活性を有し、生体内の種々の反応に関与することが知られている^{2,6)}。Mg は身体中に存在する天然のカルシウム拮抗薬といわれ、1) Na-K ATPase の活性化、2) Mg 依存性 Ca ATPase の活性化を介する細胞外への汲み出しや筋小胞体への Ca²⁺ の取りこみの促進、3) 電位依存性 Ca²⁺ チャネル阻害、4) ATP 感受性 K⁺ チャネルの活性化、などの働きにより、細胞内への Ca²⁺ 流入抑制作用を持ち、細胞内への Ca²⁺ の異常蓄積を抑制する作用を持つ。また、5) 心筋虚血時の心筋保護作用や反復心筋虚血による心筋障害軽減 (preconditioning) に寄与するアデノシン産生酵素の活性化などの作用がある⁷⁻⁹⁾。臨床的には、Mg と心血管系や神経疾患との関連が注目され、これまで多数の報告がなされている¹⁰⁻¹²⁾。しかし血中 Mg²⁺ は微量で測定が困難であり、詳細は明らかではなかった。血中 Mg²⁺ 測定のためのイオン選択電極を用いた測定装置が開発され、著者らも同装置を用いて今回の研究を行った。虚血性心疾患患者の血中 Mg²⁺ 濃度は、研究 1 で示したように健常人に比較して低値であり、その低下の度合は虚血性心疾患の臨床的重症度に対応していた¹³⁾。しかし、この低 Mg²⁺ 状態が心筋虚血発生の原因なのか結果なのかは不明である。そこで研究 2 では、一過性の心筋虚血モデルとして PTCA を考え、その前後の血中 Mg²⁺ 濃度の変化を検討した。PTCA による一過性の心筋虚血により、血中 Mg²⁺ 濃度が低下するだけで無く、虚血持続時間と血中 Mg²⁺ 濃度の低下度に有意な正相関を認め、心筋虚血が強くなるほど血中 Mg²⁺ 濃度はより低下した。したがって、今回の検討からは心筋虚血によって低 Mg²⁺ 状態が惹起されると考えられた。著者らが検索した範囲では、心筋虚血により血中 Mg²⁺ が低下するという報告はなく、また虚血による血中 Mg²⁺ 濃度の低下の機序は不明である。ストレスやカテコラミンが尿中のマグネシウム排泄量が充進するという報告^{14,15)} や、運動負荷後の血中 Mg²⁺ 濃度は低下し、血中カテコラミン濃度とは負の相関があるとする報告¹⁶⁾ などから、心筋虚血というストレスが血中カテコラミンや遊離脂肪酸濃度を上昇させ、血中 Mg²⁺ 濃度を

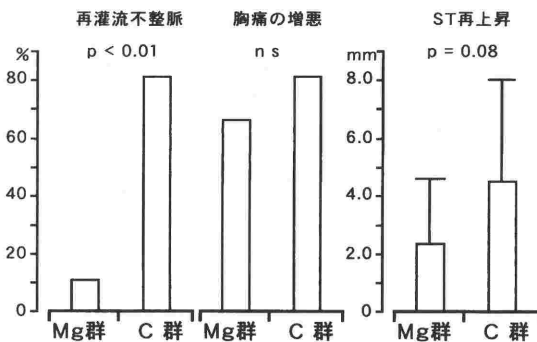


図 4 硫酸マグネシウム投与群と対照群における再灌流時の不整脈の頻度と胸痛増悪例の頻度および ST の再上昇の程度

低下させた可能性が考えられる。今回、低 Mg^{2+} 状態が心筋虚血の結果惹起されることを示したが、これは低 Mg 状態が虚血性心疾患の誘因の一つであるという疫学的な報告^{17,18)}と矛盾するものではない。動物実験でも Mg 欠乏状態が動脈硬化を促進させたり、心筋梗塞範囲を拡大させるという報告があり¹⁹⁾、もともとの低 Mg 状態が虚血性心疾患を発症させやすい素地を作り、さらに虚血によって血中 Mg^{2+} 濃度が低下するという悪循環を生じる可能性も考えられる。

Mg と冠攣縮に関しては、Turlapaty らが灌流液中の Mg 濃度が高いほど血管収縮物質による収縮が抑制されることをイヌの冠動脈を用いた実験で報告している²⁰⁾。以後臨床的にも、Mg と冠攣縮に関する報告が相次ぎ、運動誘発性の冠攣縮性狭心発作が Mg 投与により抑制されることや²¹⁾、過換気試験での冠攣縮性の狭心発作が Mg 投与により抑制されることが明らかになってきた²²⁾。今回少数例ではあるが、Ach 負荷試験が陽性であった冠攣縮性狭心症患者に再度硫酸 Mg 投与下に Ach 負荷試験を施行したところ、冠攣縮が抑制される傾向を認めたことは、従来の報告と合致するものと考えた。著者らは既に、血中 Mg^{2+} 濃度の低下が狭心発作の出現に関与した冠攣縮性狭心症例を報告しており²³⁾、虚血性心疾患への治療としての Mg 投与の可能性を認識していた。また、心筋梗塞急性期の再灌流療法時には再灌流障害がしばしば発生し、これは心筋細胞内の Ca^{2+} 濃度が過度に増加することに起因するとされている。そこで、Fleckenstein ら²⁴⁾は Ca に拮抗する作用を持つ Mg に着目し、 Ca^{2+} 過負荷での心筋細胞壊死を Mg^{2+} が防止することを動物実験的に示した。そこで、再灌流療法時に Mg 投与を行うことの有効性を、再灌流障害の視点から検討した。症例数が少ないためか、Mg 投与の心筋壊死サイズや局所壁運動の改善に有効性は認められなかったが、再灌流不整脈や ST の再上昇度およびサイトカインの増加は抑制され、虚血再灌流障害を予防する可能性が示唆された²⁵⁾。大規模臨床試験では、代表的な報告に LIMIT-2²⁶⁾ と ISIS-4²⁷⁾ がある。前者は、心筋梗塞発症約 1 か月後の死亡率が Mg の投与で有意に抑制されることを示した。しかし、後者では Mg 投与の有効性を実証できなかった。Antman ら²⁸⁾は、再灌流時の Mg 投与時期と心筋

壊死サイズを検討した動物実験の結果、Mg 投与の効果を得るためには再灌流前の早期に投与する必要性を述べた。LIMIT-2 は比較的早く、ISIS-4 では比較的遅く Mg が投与されていたとの見方から、ヒト心筋梗塞症でも Mg を再灌流前あるいは再灌流直後の早期に投与すれば再灌流障害が予防されることが推測される。

これらの研究から、心筋虚血により血中 Mg^{2+} 濃度は低下し、その低下度は虚血の程度の依存すること、およびその結果惹起された低 Mg^{2+} 状態がさらに虚血性心疾患を重篤な状態に進展させる可能性が示唆された。血中 Mg^{2+} 濃度を適切に測定し補充することは、虚血性心疾患の有力な治療法となる可能性がある。

文 献

- 1) 田沼 悟：マグネシウムの測定法，検査値の読み方，マグネシウム（糸川嘉則編），光生館，東京，1995，pp.49～69
- 2) Altura BM：Introduction：Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest 54 (Suppl. 217), 5-9, 1994
- 3) Lewenstam A：Design and pitfalls of ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest 54 (Suppl. 217), 11-19, 1994
- 4) Marsoner HJ, Spichlinger UE, Dechaux M, et al：Measurement of ionized magnesium with natural carrier based ISE's. Progress and results with the AVL 988-4 magnesium analyzer. Scand J Clin Lab Invest 54 (Suppl. 217), 45-51, 1994
- 5) 原田雅子，上嶋健治，寺崎典一ら：イオン選択電極法におけるイオン化マグネシウム測定装置 NOVA8 に関する基礎的検討。医器学 67：43-48, 1997
- 6) 長谷部直幸，石井良直，菊池健次郎：虚血性心疾患とカルシウム・マグネシウム。Clinical Calcium 4：62-67, 1994
- 7) Iseri LT, French JH：Magnesium：Nature's physiologic calcium blocker. Am Heart J 108：189-194, 1984
- 8) 菊池健次郎，小村博明，大友 透ら：虚血性心疾患および心不全における血清マグネシウム値と交感神経系の関連。Current Concepts in Magnesium Metabolism 6：393-396, 1993
- 9) Suleiman MS：New concepts in the cardioprotective action of magnesium and taurine during the calcium paradox and ischemia of the heart. Magnes Res 7：295-312, 1994
- 10) 安井昌之，大田喜一郎：神経・筋疾患，マグネシウム（糸川嘉則編），光生館，東京，1995，pp.199～224
- 11) Goto K, Yasue H, Okumura K, et al：Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. Am J Cardiol 65：709-712, 1990
- 12) Tsutsui M, Shimokawa H, Yoshihara S, et al：Intracellular magnesium deficiency in acute myocardial infarction. Jpn

- Heart J 34 : 391-401, 1993
- 13) 原田雅子, 上嶋健治: 虚血性心疾患と血中イオン化マグネシウムの関連. 岩手医誌 49 : 453-458, 1997
 - 14) 西牟田守, 児玉直子, 小林修平: ストレスによる尿中マグネシウム排泄の増大. マグネシウム 7 : 123-132, 1988
 - 15) 大友 透, 菊池健次郎, 小村博明: カテコラミンとマグネシウム. Current Concepts in Magnesium Metabolism 6 : 11-15, 1994
 - 16) 山崎琢也, 上嶋健治, 原田雅子ら: 症候限界性運動負荷試験が血中イオン化マグネシウム動態に及ぼす影響. 心臓 30 (suppl. 3) : 40-42, 1998
 - 17) Kobayashi J : On geographical relationship between the chemical nature of river water and death rate from apoplexy. Ber Ohara Inst 11 : 12-27, 1957
 - 18) Karppanen H, Pennanen R, Passenen L, et al : Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. Adv Cardiol 25 : 9-24, 1978
 - 19) Rayssiguier Y, Mazur A, Cuex E : Effect of magnesium on lipid metabolism and cardiovascular disease. In Itokawa Y and Durlach J eds, Magnesium in health and disease, vol. 25, John Libbey Co, London, 1989. pp. 199~207
 - 20) Turlapaty PD, Altura BM : Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. Science 208 : 198-200, 1980
 - 21) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al : Suppression of exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 12 : 1177-1183, 1988
 - 22) Miyagi H, Yasue H, Okumura K, et al : Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. Circulation 79 : 597-602, 1989
 - 23) 原田雅子, 上嶋健治, 柴田雅士ら: 血中イオン化マグネシウム動態が狭心発作の出現に関与した冠攣縮性狭心症の一例. 冠疾患誌 2 : 222-225, 1996
 - 24) Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, et al : Ca over load as the determinant factor in the production of catecholamine-induced myocardial lesions : Cardiomyopathies, Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism 2 : 455-466, 1973
 - 25) Shibata M, Ueshima K, Harada M, et al : Effect of magnesium sulfate pretreatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction. Angiology 50 : 573-582, 1999
 - 26) Woods KL, Fletcher S, Rotte C, et al : Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction : result of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 339 : 1553-1558, 1992
 - 27) ISIS-4 Collaborative Group : ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 345 : 669-685, 1995
 - 28) Antman EM : Magnesium in acute myocardial infarction : Timing is critical. Circulation 92 : 2376-2372, 1995