

マグネシウムイオンの心機能におよぼす効果

赤澤 訓*

はじめに

マグネシウム (Mg) は生体の必須元素としての意義のほかに、治療薬としての意義を有しており、とくに循環領域では、心筋虚血、心筋梗塞、冠攣縮、上室性・心室性不整脈、ジギタリス中毒などの Mg 代謝異常に起因する疾患の予防および治療において最も注目されている薬物のひとつといえる¹⁻³⁾。

一方、Mg の心機能におよぼす効果に関する研究は少なく⁴⁻¹⁰⁾、とくに心臓電気生理学的研究に関する *in vivo* での研究はほとんどなされていない。また、Mg によるこれら効果を薬理学的活性を有する血中イオン化マグネシウム (Mg^{2+}) 濃度との関連から解析した研究はみられない。

著者らは、Mg の循環領域での安全な臨床適用の拡大を図ることを目的として、Mg の心機能におよぼす影響を血中 Mg^{2+} 濃度測定に基づいて解析するための基礎研究を継続して行ってきた。

本稿では、Mg の心機能におよぼす効果について、これまでに当教室で行われてきた硫酸マグネシウム ($MgSO_4$) の循環系におよぼす効果に関する研究の成果に基づいて概説する。

研究 I : $MgSO_4$ の心行動態、冠循環および心筋代謝におよぼす効果¹¹⁾

1) 方法

イヌ 9 頭 (体重 18~30.5 kg, 平均体重 23.5 kg) を用い、ペントバルビタール $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ による麻酔導入後に気管内挿管し、 $FiO_2 1.0$ にて P_{aCO_2} が $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ となるように調節呼吸とした。測定用機器装着中は、フェンタニール $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、

セボフルラン 0.5~2% およびパンクロニウム $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ で麻酔を維持した。実験中の輸液には、乳酸リンゲル液 ($5 \sim 10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) を用いた。

心電図第 II 誘導により心拍数 (HR) を測定した。カテーテル先端型圧トランスデューサー (7 F 45326, Toyoda, Ltd.) を左大腿動脈より腹部大動脈まで挿入し、増幅器 (血圧用増幅ユニット 2238, NEC San-ei Instr., Ltd.) を介して収縮期動脈圧 (SAP), 拡張期動脈圧 (DAP) および平均動脈圧 (MAP) を測定した。開胸後、上行大動脈起始部に電磁血流計プローブ (FB-140T, Nihon Kohden Co., Ltd.) を装着し、電磁血流測定装置 (MFV 2100, Nihon Kohden Co., Ltd.) を介して上行大動脈血流速度および心拍出量 (CO) を測定した。カテーテル先端型圧トランスデューサー (8 F PC 380, Miller, Inc.) を心尖部より左心室内に挿入し、増幅器 (直流増幅ユニット 1170, NEC San-ei Instr., Ltd.) を介して左室内圧 (LVP) および左室拡張終期圧 (LVEDP) を測定した。微分回路 (圧脈波微分ユニット 1323, NEC San-ei Instr., Ltd.) を介して左室内圧一次微分 (LVdP/dt) を算出して左室収縮機能の指標とし、LVP, LVdP/dt, LVEDP および心電図波形から左室等容拡張期の左室内圧下降の時定数 T を算出して左室弛緩機能の指標とした¹²⁾。冠静脈洞血流量 (CSBF) の測定には、温度センサー付きカテーテル (サーモフロー[®] CCS-7U-90A, Webster Labs., Inc.) を用いた¹³⁾。左室前壁および後壁の心内膜下に一対の超音波振動子 (5 MHz, Sonotek Co.) を装着し、増幅器 (超音波変位用増幅ユニット 4105, NEC San-ei Instr., Ltd.) を介して左室拡張終期横径 (LVEDD) および左室収縮終期横径 (LVESD) を測定し、左室横径短縮率 (FS) を算出した。

*自治医科大学麻酔科学教室

動脈血および冠静脈洞血の pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻ 濃度, ヘモグロビン濃度, 乳酸濃度を測定して, 心筋酸素消費量 (MVO₂), 左室分時外的仕事効率 (LVMWI/MVO₂), 心筋酸素摂取率 (MO₂ ext. ratio) および心筋乳酸摂取率 (ML ext. ratio) を算出した. 血中総 Mg (T-Mg) 濃度は比色定量法で測定された.

測定機器装着の終了後にセボフルラン投与を中止し, フェンタニール (20 μg·kg⁻¹·h⁻¹) を継続して投与した. セボフルラン投与中止後30分経過した時点で MgSO₄ 投与前値 (baseline) を測定した. MgSO₄ の投与量は, 60, 90および120 mg·kg⁻¹ とし, それぞれ10秒かけて20分間隔で静注した. 測定は, 各パラメータが最大に変動する MgSO₄ 投与後1分の時点とし, これらの変動を投与前値と比較した. すべての測定値は平均値±標準誤差で表されている. 統計学的検定には分散分析, Scheffe F test を用い, P<0.05を有意とした.

1) 結果

各パラメータは, MgSO₄ 投与後1分以内にほぼ一定レベルに達して安定した後に, 約2分の経過ではほぼ投与前値レベルまで回復した. MgSO₄ 60, 90および120 mg·kg⁻¹ の各単回投与により, 血清 T-Mg 濃度は1.3 mg·dl⁻¹ (0.53 mM) からそれぞれ6.3 mg·dl⁻¹ (2.59 mM), 9.7 mg·dl⁻¹ (3.99 mM) および14.4 mg·dl⁻¹ (5.92 mM) と有意に上昇した (表1). MgSO₄ は, HR, SAP, DAP, MAP, LVMWI および LV dP/dt max をいずれも用量依存性に有意に低下させた. 左室1回拍出量 (SV) は有意に増加したが, CO には有意の変動はみられなかった (図1). SVR は60 mg·kg⁻¹ から有意に低下した. LVEDD, LVESD および FS は有意の変動を示さなかった. T は60 mg·kg⁻¹ から有意に延長した.

MgSO₄ は洞周期長, PQ および QT 間隔を用量依存性に延長させ, QRS 時間および QTc 間隔を有意に延長させたが, いずれの投与量においても心ブロックや不整脈を発生させなかった.

表1 MgSO₄の心行動態におよぼす効果

	Baseline	MgSO ₄ (mg kg ⁻¹)		
		60	90	120
Mg (mg dl ⁻¹)	1.3 (0.1)	6.3 (0.3)**	9.7 (0.5)**††	14.4 (0.7)**††
HR (beat min ⁻¹)	109 (8)	93 (6)	79 (5)**†	69 (4)**††
SAP (mmHg)	145 (6)	122 (6)**	114 (6)**	97 (7)**††
DAP (mmHg)	99 (7)	72 (6)**	65 (6)**	53 (6)**††
MAP (mmHg)	115 (6)	89 (6)**	81 (6)**	69 (6)**††
LVEDP (mmHg)	3.9 (0.5)	4.1 (0.5)	4.7 (0.6)	4.5 (0.6)
CO (litre min ⁻¹)	2.2 (0.1)	2.4 (0.1)	2.3 (0.2)	2.0 (0.1)
CI (litre min ⁻¹ kg ⁻¹)	0.10 (0.01)	0.11 (0.01)	0.10 (0.01)	0.09 (0.01)
SV (ml)	21.3 (2.3)	26.6 (2.4)	29.3 (2.9)*	29.1 (3.0)*
SVI (ml kg ⁻¹)	0.98 (0.16)	1.21 (0.17)*	1.32 (0.19)**	1.29 (0.18)**
LVMWI (g m kg ⁻¹ min ⁻¹)	146 (14)	121 (12)	104 (14)*	74 (9)**††
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	4376 (506)	3076 (335)*	3058 (372)**	2833 (303)**
LVdP/dt _{max} (mm Hg s ⁻¹)	2468 (210)	1974 (194)**	1721 (206)**	1320 (188)**††
LVEDD (mm)	36.0 (6.8)	35.7 (6.6)	36.3 (6.6)	36.6 (6.5)
LVESD (mm)	42.8 (6.2)	42.9 (6.2)	43.8 (6.0)	43.3 (5.5)
FS (%)	19.1 (4.2)	20.3 (3.6)	20.0 (4.0)	20.0 (3.6)
T (ms)	48.0 (4.4)	55.6 (5.1)*	62.3 (5.8)**	67.5 (5.2)**††

数値: 平均値 (標準誤差); Mg=血清総マグネシウム濃度; HR=心拍数; SAP=収縮期動脈圧; DAP=拡張期動脈圧; MAP=平均動脈圧; LVEDP=左室拡張終期圧; CO=心拍出量; CI=心係数; SV=左室1回拍出量; SVI=左室1回拍出量係数; LVMWI=左室分時仕事係数; SVR=体血管抵抗; LVdP/dt max=左室内圧一次微分 (正の最大値); LVEDD=左室拡張終期横径; LVESD=左室収縮終期横径; FS=左室横径短縮率; T=左室等容拡張期の左室内圧下降の時定数. *P<0.05, **P<0.01; baseline に対する有意差, †P<0.05, ††P<0.01; MgSO₄60 mg·kg⁻¹ に対する有意差 (文献¹¹⁾).

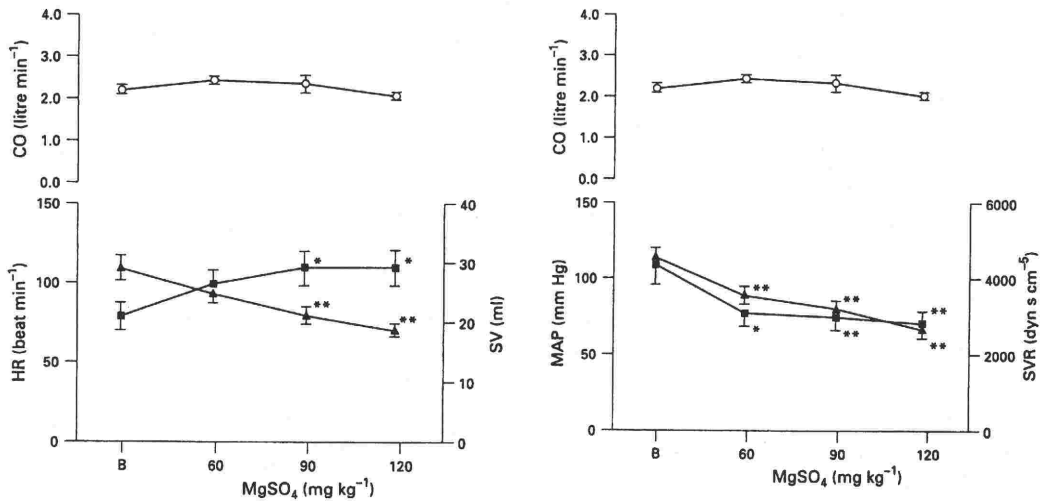


図1 MgSO₄各単回投与後の心拍出量 (CO), 心拍数(HR), 左室1回拍出量 (SV) の変動 (図左) および心拍出量 (CO), 平均動脈圧 (MAP), 体血管抵抗 (SVR) の変動 (図右).
 数値：平均値 (標準誤差), *P<0.05, **P<0.01: baseline (B) に対する有意差 (文献¹¹⁾).

表2 MgSO₄の冠循環および心筋代謝におよぼす効果

	MgSO ₄ (mg kg ⁻¹)			
	Baseline	60	90	120
CPP (mm Hg)	90 (8)	64 (7)**	57 (7)**	40 (4)**††
CSBF (ml min ⁻¹)	91.7 (4.4)	112.5 (12.1)	106.9 (12.9)	89.2 (15.7)
CSBF/CO (%)	4.4 (0.3)	5.0 (0.6)	5.4 (0.8)	4.7 (0.8)
CVR (kdyn s cm ⁻⁵)	81 (10)	49 (6)**	47 (7)**	42 (6)**
MVO ₂ (ml min ⁻¹)	5.4 (0.3)	4.8 (0.6)	3.9 (0.6)	2.7 (0.3)**††
MO ₂ ext (ml min ⁻¹)	44.3 (2.1)	36.6 (4.4)	32.7 (4.1)*	31.6 (4.4)*
ML ext. (%)	42.1 (4.2)	37.1 (4.5)	33.8 (4.6)	31.7 (7.9)
MNEFA ext. (%)	20.4 (2.3)	24.1 (5.2)	27.0 (7.1)	34.9 (9.5)
LVMWI/MVO ₂ (g m kg ⁻¹ litre ⁻¹)	24.0 (2.3)	24.0 (3.7)	23.1 (2.4)	22.3 (3.7)

数値：平均値 (標準誤差)；Mg=血清総マグネシウム濃度；CPP=冠灌流圧；CSBF=冠静脈洞血流量；CO=心拍出量；CVR=冠血管抵抗；MVO₂=心筋酸素消費量；MO₂ext.=心筋酸素摂取率；ML ext.=心筋乳酸摂取率；MNEFA ext.=心筋不飽和脂肪酸摂取率；LVMWI=左室分時仕事係数.*P<0.05, **P<0.01: baseline に対する有意差, †P<0.05, ††P<0.01: MgSO₄ 60 mg·kg⁻¹ に対する有意差 (文献¹¹⁾).

冠灌流圧 (CPP) は用量依存性に、冠血管抵抗 (CVR) は60 mg·kg⁻¹から有意に低下した。MVO₂ は用量依存性に、MO₂ ext. ratio は90 mg·kg⁻¹から有意に低下した。ML ext. ratio および LVMWI/MVO₂ は有意の変動を示さなかった (表2)。

研究 II : MgSO₄ の自律神経遮断下の心刺激伝導系に及ぼす電気生理学的効果

1) 方法

(1) 測定機器の装着

イヌ 8 頭 (体重15~23 kg, 平均18.3 kg) を用い、プロポフォル 10 mg·kg⁻¹ 静注による麻酔導入後に気管内挿管し、FIO₂ 1.0にてPERCO₂ および Paco₂ が35~45 mmHgとなるように調節呼吸とした。機器装着中は、フェンタニール (25 μg·kg⁻¹ 静注後、5 μg·kg⁻¹·h⁻¹で持続静注) およびバンクロニウム (0.15 mg·kg⁻¹ 静注後、0.05 mg·kg⁻¹·h⁻¹で持続静注) で麻酔を維持した。

心電図第Ⅱ誘導を装着して心拍数 (HR) を測定し、心電図変化を記録した。カテーテル先端型圧トランスデューサー (7F 45326, Toyoda Instr., Ltd.) を左大腿動脈より腹部大動脈内に挿入して収縮期、拡張期および平均動脈圧 (SAP, DAP および MAP) を測定した。右大腿動脈より挿入したカテーテルから動脈血を採血し、pH, PaCO₂, PaO₂, 血清 Na⁺, K⁺, Ca²⁺ 濃度 (288 Blood Gas System, Ciba Corning), 血清 T-Mg 濃度および血清 Mg²⁺ 濃度を測定した。麻酔導入直前に、静脈血の血清電解質濃度を測定して control 値とした。血清 T-Mg 濃度は比色定量法により、血清 Mg²⁺ 濃度は Stat Profile 8 (NOVA 社製) を用いてそれぞれ測定した。実験中は、乳酸リンゲル液を 5 ml·kg⁻¹·h⁻¹ の速度で投与し、必要に応じて KCl 溶液を用いて血清 K⁺ 濃度を 3.5~4.5 mEq·L⁻¹ の範囲に維持した。加温ブランケットを用いて体温を 37~38°C に維持した。

6 極電極カテーテル (TU6/6F, Sulzer Osypka Co., Ltd.) を左内頸動脈より挿入し、2 極を適宜選択してスイッチボックスに接続し、オシロスコープ上に安定したヒス束電位図が記録される位置までその先端を上行大動脈起始部付近に挿入した。スイッチボックスからの出力は遮断周波数特性 40~1000 Hz の増幅器を介して、心電図第Ⅱ誘導からの出力はフィルター周波数特性 0.1~200 Hz の増幅器を介して動脈圧波形とともにサーマル記録計 (8 M 15, NEC Medical Systems Ltd.) に記録した。

ヒス束電位図は、電磁オシログラフ (Visigraph 5 L 37, NEC Medical Systems Ltd.) を用いて 500 mm/秒の速度で記録し、電気生理学的パラメータを分解度 resolution 1 msec の精度で測定した。心房ペーシングのための 4 極電極カテーテル (TU 4/6 F, Sulzer Osypka Co., Ltd.) を右大腿静脈より右心房内に挿入した。心房ペーシングには R 波同期型心臓刺激装置 (3 L 61, NEC Medical Systems Ltd.) を介し、刺激の強さを MgSO₄ 投与前ペーシング閾値の 2 倍とした持続時間 1 msec の矩形波を用いて心房ペーシングを行った。

(2) 電気生理学的および心電図パラメータの測定

電気生理学的パラメータとして、洞結節回復時間 sinus node recovery time (SNRT), 補正洞結節回

復時間 corrected sinus node recovery time (CSRT), 洞房伝導時間 sinoatrial conduction time (SACT), 房室結節有効不応期 atrioventricular (AV) nodal effective refractory period (AVNERP), Wenckebach cycle length (WCL) および房室結節伝導時間 AV conduction times を測定した。

AVNERP および SACT の測定には心房早期刺激法を用いた¹⁴⁾。SNRT および CSNRT の測定には overdrive suppression test を用い、CSNRT = SNRT - BCL (basic cycle length: 洞周期長) として算出した¹⁵⁾。WCL は、右房ペーシング刺激頻度を 150 beats·min⁻¹ から 5 beats·min⁻¹ ずつ 5 秒ごとに増加させ、Ⅱ度房室ブロックが出現した時点での右房ペーシングサイクルとした¹⁶⁾。ヒス束電位図より、房室伝導時間 (AH 間隔), ヒス・プルキンエ伝導時間 (HV 間隔) および心室伝導時間 (HS 間隔) を測定した^{15, 16)}。心電図パラメータとしては、RR 間隔, PR 間隔, QRS 時間, QT 間隔および QTc 間隔 (QT/\sqrt{RR})¹⁷⁾ を測定した。

(3) プロトコル

測定機器装着終了後 30 分経過した時点で、アトロピン 0.5 mg·kg⁻¹ およびプロプラノロール 1.5 mg·kg⁻¹ を用いて薬理的に自律神経活動を遮断した^{18, 19)}。これらの初回投与に引き続き、測定開始前約 10 分の時点では、アトロピン 0.25 mg·kg⁻¹ およびプロプラノロール 0.5 mg·kg⁻¹ を 50~60 分間隔で追加投与した。初回の自律神経遮断 10 分後の時点で、各パラメータの MgSO₄ 投与前値 (baseline) を測定した。MgSO₄ の投与速度は、80, 160 および 240 mg·kg⁻¹·h⁻¹ の 3 段階とし、それぞれ loading dose として 140, 70 および 70 mg·kg⁻¹ を 1 回投与した後に持続投与を開始した。測定は、MgSO₄ 各投与速度にて 20 分経過した時点 (step 1, step 2 および step 3) で行い、投与速度を約 60 分間隔で増加させた。すべての測定値を平均値 ± 標準誤差で表し、統計学的検定には分散分析, Fisher's PLSD を用いて、P < 0.05 を有意とした。

2) 結果

(1) 血清 T-Mg, Mg²⁺, Na⁺, K⁺ および Ca²⁺ 濃度の変動 (表 3)

MgSO₄ の最終投与段階 (step 3) では、血清 Mg²⁺ 濃度は投与前値 (baseline) の 0.38 ± 0.28 mM から 2.01 ± 0.10 mM へと 5 倍以上にまで上昇した。血清 T-Mg 濃度の上昇に伴い、血清

表3 MgSO₄段階的持続投与の血清電解質濃度におよぼす効果

	Control	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
			80	160	240
T-Mg (mg·dℓ ⁻¹)	1.6 (0.1)	1.5 (0.1)	5.7 (0.3)*	7.7 (0.4)*†	9.9 (0.2)*†
T-Mg (mM)	0.65 (0.03)	0.60 (0.03)	2.36 (0.11)*	3.17 (0.15)*†	4.07 (0.08)*†
Mg ²⁺ (mM)	0.41 (0.03)	0.38 (0.03)	1.28 (0.03)*	1.69 (0.03)*	2.01 (0.10)*†
[Mg ²⁺]/[T-Mg](%)	62.8 (4.6)	64.6 (4.4)	55.2 (2.5)	53.4 (2.9)*	49.6 (2.6)*
Na ⁺ (mM)	142.3 (1.1)	142.3 (0.8)	142.1 (1.1)	142.0 (0.9)	141.9 (1.1)
K ⁺ (mM)	4.5 (0.2)	4.3 (0.2)	4.1 (0.1)	4.2 (0.2)	4.2 (0.2)
Ca ²⁺ (mM)	1.18 (0.03)	1.13 (0.03)	1.16 (0.05)	1.14 (0.01)	1.16 (0.01)

数値：平均値 (標準誤差)；T-Mg=血清総マグネシウム濃度；Mg²⁺=血清イオン化マグネシウム濃度；[Mg²⁺]/[T-Mg]=血清総マグネシウム濃度に対する血清イオン化マグネシウム濃度の比。T-Mg(mM)は実測されたT-Mg(mg·dℓ⁻¹)から算出された。Control値は麻酔導入直前の静脈血清中の濃度を示す。*P<0.05；baselineに対する有意差，†P<0.05；MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

表4 MgSO₄段階的持続投与の動脈圧および心拍数におよぼす効果

	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		80	160	240
SAP (mmHg)	160 (7)	157 (6)	157 (6)	146 (6)*
MAP (mmHg)	131 (6)	127 (6)	130 (6)	121 (5)
DAP (mmHg)	117 (6)	114 (6)	115 (6)	109 (5)
HR (beat min ⁻¹)	143 (8)	120 (6)*	114 (5)*†	101 (3)*†

数値：平均値 (標準誤差)；SAP=収縮期動脈圧；MAP=平均動脈圧；DAP=拡張期動脈圧；HR=心拍数。*P<0.05；baselineに対する有意差，†P<0.05；MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

表5 MgSO₄段階的持続投与の房室結節不応性におよぼす効果

	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		80	160	240
AVNERP (ms)	158 (14)	178 (14)*	185 (14)*	203 (12)*
WCL (ms)	211 (8)	241 (10)*	254 (10)*†	268 (7)*†

数値：平均値 (標準誤差)；AVNERP=房室結節有効不応期；WCL=Wenckebach cycle length。*P<0.05；baselineに対する有意差，†P<0.05；MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

T-Mg 濃度に対する血清 Mg²⁺濃度の比 [Mg²⁺]/[T-Mg]は step 2 および step 3 にて有意に低下した。血清 Na⁺、K⁺ および Ca²⁺ 濃度には有意の変動はみられなかった。血清電解質濃度の control 値と baseline 値との間にも差はみられなかった。

(2) 動脈圧および心拍数におよぼす効果(表4)

SAP は step 3 においてのみ有意に低下し、MAP および DAP はいずれの投与量においても有意の変動を示さなかった。HR は step 1 から有意

に減少した。

(3) 心刺激伝導系におよぼす電気生理学的効果(表5, 6 および 7)

SNRT および CSNRT は step 1 から用量依存性に有意に延長した。SACT は step 1 から有意に延長した。AVNERP は step 1 から有意に延長し、WCL は step 1 から用量依存性に有意に延長した。AH 間隔、HV 間隔および HS 間隔はいずれも step 1 から用量依存性に有意に延長した。

(4) 心電図パラメータにおよぼす効果(表8)

表6 MgSO₄段階的持続投与の洞結節機能および洞房伝導におよぼす効果

	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		80	160	240
SNRT (ms)	527 (22)	657 (30)*	713 (34)*†	834 (32)*†
CSNRT (ms)	108 (9)	151 (13)*	179 (10)*†	222 (16)*†
SACT (ms)	72 (3)	90 (5)*	95 (5)*	115 (7)*†

数値：平均値（標準誤差）；SNRT＝洞結節回復時間；CSNRT＝補正洞結節回復時間；SACT＝洞房伝導時間。*P<0.05：baseline に対する有意差，†P<0.05：MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

表7 MgSO₄段階的持続投与の房室伝導時間におよぼす効果

	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		80	160	240
AH interval (ms)	88 (5)	95 (4)*	103 (4)*	111 (5)*†
HV interval (ms)	29 (1)	31 (1)*	33 (1)*†	35 (1)*†
HS interval (ms)	103 (3)	112 (5)*	120 (4)*†	124 (4)*†

数値：平均値（標準誤差）；AH interval＝房室結節伝導時間；HV interval＝ヒス・プルキンエ伝導時間；HS interval＝心室伝導時間。*P<0.05：baseline に対する有意差，†P<0.05：MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

表8 MgSO₄段階的持続投与の心電図パラメータにおよぼす効果

	Baseline	Infusion rate of MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		80	160	240
RR interval (ms)	417 (21)	502 (24)*	532 (23)*	594 (22)*†
PR interval (ms)	130 (4)	149 (5)*	157 (5)*†	168 (6)*†
QRS duration (ms)	58 (2)	60 (3)	62 (3)	69 (4)*†
QT interval (ms)	206 (12)	233 (11)*	234 (10)*	255 (10)*†
QTc interval (ms)	319 (13)	315 (14)	322 (14)	311 (13)

数値：平均値（標準誤差）；QTc interval＝QT interval/√RR。*P<0.05：baseline に対する有意差，†P<0.05：MgSO₄ 80または160 mg·kg⁻¹·h⁻¹に対する有意差。

RR 間隔および PR 間隔は step 1 から用量依存性に有意に延長したが、これらの延長は step 3 においても正常範囲内の変動にとどまった。QRS 時間は step 3 においてのみ有意に延長した。QT 間隔は step 1 からほぼ用量依存性に有意に延長したが、QTc 間隔はいずれの投与量においても有意の変動を示さなかった。

考 察

研究 I において得られた主要な知見として、MgSO₄ は、1) SVR, AP および HR を用量依存性に低下させたが、CO の減少はもたらさなかった。2) 心仕事量および MVO₂ を SVR の低下と

パラレルに有意に低下させた。3) 高用量においても CSBF および LVMWI を低下させなかったことの 3 つが挙げられる¹¹⁾。

MgSO₄ 投与によって血清 T-Mg 濃度が上昇しても、CO に有意の変動が認められなかったことから、本研究でみられた AP の低下は SVR の低下によると考えられる。この SVR の低下は、主として Mg による血管拡張に起因すると考えられ、Mg の血管拡張作用には、血管平滑筋細胞膜での細胞内への Ca²⁺ 流入の阻害^{20,21)}、筋小胞体からの Ca²⁺ 遊離の抑制²²⁾、血管平滑筋の自発的収縮活動およびノルエピネフリンやセロトニンなどによる収縮反応の抑制²³⁾、交感神経節遮断作

用²⁴⁾などが関与している。また、Mg は血管内皮からのプロスタサイクリン放出を介して血管拡張を促進させる²⁵⁾。

MgSO₄ は心筋抑制作用を有しており、高 Mg 血症 (14.6 mM) に伴う心停止例が報告されている²⁶⁾。本研究では、血清 T-Mg 濃度の上昇に伴って LV dP/dt max は用量依存性に低下した。この LV dP/dt max の低下に HR の減少が関与している可能性は否定できないが²⁷⁾、Mg は用量依存性に陰性変力作用を発揮すると考えられる。しかし、左室ポンプ機能は SVR の低下に伴う SV の増加によって代償され、120 mg·kg⁻¹投与によっても CO はよく維持されたことから、MgSO₄ の主たる効果は HR の減少であり、Starling 効果による SV の代償性増加によって心ポンプ機能はよく維持されるといえる (図 1)。

これらの結果は、James ら²⁸⁾の研究結果と一致しており、彼らの研究では 5 mM 以上の血清 Mg 濃度レベルにおいても CO はほぼ対照値レベルに維持されている。したがって、Mg の陰性変力作用は後負荷の軽減によって代償される結果、心ポンプ機能はよく維持されると考えられる。本研究において、左室駆出期の収縮機能の指標である FS に有意の変動がみられなかったのは、後負荷軽減によると考えられる。

MgSO₄ の心行動態および心筋収縮性に関する研究は散見されるが、心室拡張機能に関する研究はなされていない。本研究では、左室拡張機能の変動を左室等容拡張期の左室内圧下降の時定数 T を用いて評価した。T の短縮および延長は、それぞれ左室拡張機能の亢進および低下を意味している¹³⁾。本研究では、MgSO₄ 投与による血清 T-Mg 濃度上昇に伴って T は有意に延長した。この結果は、Mg が左室拡張機能を低下させることを示唆する所見といえるが、T は HR 減少や心筋線維短縮率低下によっても延長することから¹³⁾、本研究での T の延長には、これらの要因も関与している可能性がある。

MgSO₄ 投与の冠循環および心筋代謝におよぼす効果に関する研究はほとんどなされていない。本研究では、血清 T-Mg 濃度の有意の上昇に伴い、CPP は有意に低下したにもかかわらず、CSBF は有意の変動を示さなかった。このことは MgSO₄ が冠血管拡張作用を有していることを示唆する。

LVMWI/MVO₂ が有意の変動を示さなかったことから、心仕事量と MVO₂ とは正の相関をもって推移したと考えられ、LVMWI の有意な低下は主に動脈圧の低下に起因すると考えられる。本研究では乳酸産生はみられなかったことから、MgSO₄ は心筋の酸素需給バランスを至適なレベルに維持し、高い血中 T-Mg 濃度 (5.92 mM) においても、心ポンプ機能の抑制をもたらさないといえる。

Mg は細胞膜または細胞内において、Ca²⁺作用に対して拮抗的に作用するため、生理的カルシウムブロッカーとみなされている²⁹⁾。Mg の Ca²⁺拮抗作用は本研究において MgSO₄ が、1) 血清 T-Mg 濃度依存性に AP を低下させたこと、2) CPP を低下させたにもかかわらず、心ポンプ機能および CSBF をよく維持したこと、3) 陰性変力作用を発揮したこと、4) MVO₂ を低下させたこと、5) 不整脈を発生させなかったことなどの所見からも支持される。これらの、MgSO₄ の薬理学的効果は、とくに虚血性心疾患を有する患者の循環管理にきわめて有用であるといえる。

研究 II では、MgSO₄ の 1 回投与に引き続く 3 段階増量持続投与 (step 1, step 2 および step 3) により、血清 Mg²⁺濃度は、投与前値のそれぞれ約 3 倍、4 倍および 5 倍レベルへと有意に上昇した。血清 Mg²⁺濃度の上昇に伴い、HR は step 1 から有意に減少した。Mg²⁺は、洞結節自動能、洞房伝導、房室結節不応性、房室伝導時間および QTc 間隔を除くすべての心電図パラメータをいずれも有意に延長させた。一方、血清 Mg²⁺濃度が投与前値の 5 倍レベルまで上昇しても、心ブロックや不整脈は発生しなかった。SAP は、step 3 においてのみ有意に低下した。

本研究では、自律神経遮断下の洞周期長および洞結節自動能の指標である SNRT (CSNRT) はいずれも血清 Mg²⁺濃度依存性に有意に延長した。洞結節細胞の自動能は、主に活動電位を形成する 0 相の立ち上がり速度と 4 相の緩徐脱分極とによって規定され、0 相には Ca チャネルを介した内向き Ca²⁺電流 I_{Ca} が、4 相には内向き I_{Ca}、外向き K⁺電流 I_k および内向き Na⁺電流 I_f の 3 つのイオン電流がそれぞれ関与している^{30,31)}。細胞外 Mg²⁺は、陽性電荷による固定陰性荷電に対する細胞膜表面でのスクリーニング効果³²⁾および

Ca²⁺チャンネルでのCa²⁺との競合を介して興奮性膜のCa²⁺電流を減少させる^{33,34}。Mg²⁺による固定陰性荷電に対するスクリーニング効果は、電位依存性Ca²⁺チャンネルの興奮閾値 excitation thresholdの上昇とCa²⁺チャンネル近傍のCa²⁺濃度の減少とを介してCa²⁺チャンネルのCa²⁺電流の減少をもたらす^{32,35}。一方、細胞内Mg²⁺は、外向きIk電流の抑制を介して活動電位持続時間を延長させる可能性がある³⁶。本研究でみられた陰性変時効果は、Mg²⁺のこれらの機序を介したI_{Ca}およびIk電流の抑制に起因すると考えられる。房室結節細胞の活動電位発生には、洞結節細胞の活動電位発生とほぼ同じイオン電流機序が関与することから、本研究でAH間隔の延長としてみられた陰性変伝導効果も、Mg²⁺の房室結節細胞に対するCa²⁺チャンネルブロッカーとしての作用によって説明される。細胞外Mg²⁺はNa⁺チャンネルに対する抑制作用を有するが³⁷、Na⁺チャンネルとMg²⁺との相互作用が活動電位4相におよぼす効果は明らかではない。細胞外Mg²⁺による陰性変時および変伝導効果は、イヌの洞結節細胞を用いた *in vitro* での研究³⁸や自律神経活動が正常なセボフルランおよびフェンタニル麻酔下のイヌを用いた著者らの研究においても認められている^{10,11}。

本研究では、SACTは段階投与のstep 1から有意に延長した。心房筋の興奮に伴う活動電位の0相には内向きNa⁺電流I_{Na}が関与しており^{30,31}、Mg²⁺はI_{Na}を抑制して活動電位の最大立ち上がり速度および伝導速度を抑制することから、本研究でみられた洞房伝導の延長は、Mg²⁺によるI_{Na}抑制作用によって説明される³⁷。プルキンエ線維および心室筋の活動電位発生には、心房筋とほぼ同じイオン電流機序が関与しており、これらの組織での興奮伝導速度はI_{Na}による活動電位の立ち上がり速度によって規定される。したがって、本研究でみられたHV間隔およびHS間隔の有意の延長は、SACTの有意の延長と同様に、Mg²⁺によるI_{Na}抑制作用に起因していると考えられる。

房室結節不応性の指標であるAVNERPおよびWCLは、いずれも段階投与のstep 1から有意に延長した。これらの延長はMg²⁺による房室結節伝導時間(AH間隔)の延長と同じ機序によると考えられる。AVNERPは、単発性の上室性期外刺激に対する房室結節の伝導遮断能の指標とし

て、一方、WCLは持続性の上室性期外刺激に対する房室結節の伝導遮断能の指標としてそれぞれ用いられる³⁹。本研究では、血清Mg²⁺濃度の上昇に伴うAVNERPおよびWCLの延長度(14.6% vs 14.7% (step 1); 19.5% vs 20.4% (step 2); 32.5% vs 27.3% (step 3))には、いずれの段階においても差はみられなかった。これらの結果から、Mg²⁺は単発性上室性期外刺激および持続性上室性期外刺激の心室への伝導をほぼ同程度に血中濃度依存性に抑制すると考えられる。

心電図上のPR間隔およびQRS時間の有意の延長は、それぞれAH間隔およびHS間隔の有意の延長を反映する所見であり、これらはいずれも正常範囲内の変動にとどまった。

QT間隔は心室筋の活動電位持続時間 action potential duration (APD) を反映しており、主に心室再分極相における内向きI_{Ca}と外向きIkとのバランスによって決定される。本研究では、QTc間隔は一定であったことから、血清Mg²⁺濃度の上昇に伴うQT間隔の有意の延長はHRの減少によると考えられる。Mg²⁺のAPDにおよぼす効果やその機序は明らかではないが、本研究結果は血清Mg²⁺濃度が少なくとも正常の5倍レベルにまで上昇しても、Mg²⁺はI_{Ca}と外向きIkとの間のバランスには有意の変動をもたらさないことを示唆している。

Mg²⁺は、主に陰性変力作用、血管平滑筋弛緩作用、交感神経活動抑制作用などを介して動脈圧を低下させる²⁰⁻²⁴。本研究では、SAPは段階投与のstep 3においてのみ有意に低下(約10%)し、MAPには有意の変動がみられなかった。これはMgSO₄が緩徐な1回投与後に持続投与されたことに加え、自律神経活動が薬理的に遮断されていたこともその一因であると推定される。この結果から、自律神経機能障害によって圧受容体反射が正常に作動しない状況下においても、動脈圧およびHRの変動からみたMgSO₄持続投与の安全性は高いと考えられる。

本研究での血清Mg²⁺濃度の対照値(0.41 ± 0.03 mM) およびbaseline値(0.38 ± 0.03 mM)は、いずれもヒトでの測定値の正常下限よりもわずかに低い値を示した。本研究におけるMgSO₄の段階増量持続投与法は、Solomonらの方法⁴⁰を参考とした上で、1回投与に引き続く160および

240 mg·kg⁻¹·h⁻¹の持続投与を追加して血清 Mg²⁺濃度の段階的上昇を図った。その結果、ほぼ一定した3段階の血清 Mg²⁺濃度レベルを維持することができた。血清 T-Mg 濃度に対する血清 Mg²⁺濃度の比 [Mg²⁺]/[T-Mg] の対照値 (62.8±4.6%) および baseline 値 (64.6±4.4%) は、いずれもヒトでの測定値 (平均値62%) にほぼ一致していた⁴¹⁾。血清 Mg²⁺濃度の上昇に伴って[Mg²⁺]/[T-Mg] が有意に低下したのは、Mg²⁺のタンパク結合分画または塩形成分画の増加、細胞外 Mg²⁺の細胞内への移動、腎からの Mg²⁺排泄の増加などの血清 Mg²⁺濃度の過度の上昇を抑制する機転が作動したためと考えられる。

本研究では、麻酔薬の心刺激伝導系に対する影響を除外する目的で、電気生理学的研究に適した麻酔薬であるフェンタニール-パンクロニウムを用いて実験中の麻酔を維持した⁴²⁾。

これらの2つの研究から、正常心における MgSO₄ の安全域はかなり広いことが明らかにされた。今後は、Mg の虚血心筋保護効果や抗不整脈効果を血中 Mg²⁺濃度測定にもとづいて解析することが、Mg 製剤の循環領域での臨床適応の拡大を図るための重要な研究課題といえる。

結 論

1) 研究 I では、フェンタニール麻酔下のイヌにおいて、MgSO₄ (60, 90および120 mg·kg⁻¹各単回静注) の心行動態、冠循環および心筋代謝におよぼす効果を検討した。

結論として、MgSO₄ は、

- (1) 心拍数、動脈圧および体血管抵抗を用量依存性に低下させた。
- (2) 左室収縮および弛緩機能を抑制したが、心ポンプ機能は維持された。
- (3) 冠灌流圧を用量依存性に低下させたにもかかわらず、冠血流はよく維持された。
- (4) 心筋酸素消費量を左室外的仕事量とほぼ平行に減少させ、左室外的仕事率に有意の変動をもたらさなかった。
- (5) 不整脈や心ブロックを発生させなかった。

2) 研究 II では、フェンタニール-パンクロニウム麻酔下のイヌにおいて、MgSO₄ の心刺激伝導系におよぼす直接作用を血清 Mg²⁺濃度の変動に基づいて検討した。

結論として、

- (1) MgSO₄ の単回投与に引き続く3段階増量持続投与により、血清 Mg²⁺濃度は、投与前値の3, 4および5倍レベルまで有意に上昇した。
 - (2) Mg²⁺は、洞周期長、洞結節自動能、洞房伝導、房室結節不応性、房室伝導時間およびQTc間隔を除くすべての心電図パラメータを血中濃度依存性に延長させた。
 - (3) 血清 Mg²⁺濃度が正常の5倍まで上昇しても、心ブロックや不整脈の発生はみられなかった。
- (共同研究者：中井川泰、池野重雄、井上荘一郎、佐藤正章、石井良介、清水禮壽)

本稿の作成に際し、ご指導をいただいた自治医科大学麻酔科学講座教授 清水禮壽先生に深謝致します。

文 献

- 1) Gomez MN : Magnesium and cardiovascular disease. *Anesthesiology* 89 : 222-240, 1998
- 2) James MFM : Magnesium: quo vadis? (editorial II) *Br J Anaesth* 83 : 201-203, 1999
- 3) Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA : Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 83 : 302-320, 1999
- 4) Boyd LJ, Scherf D : Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Am J Med Sci* 206 : 43-48, 1943
- 5) Smith PK, Winkler AW, Hoff HE : Electrocardiographic changes and concentrations of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. *Am J Physiol* 126 : 720-730, 1939
- 6) Bernstein M, Simkins S : Magnesium: the effects of intravenous injections on the human heart. *J Lab Clin Med* 25 : 131-141, 1939
- 7) DiCarlo LA, Morady F, DeBuitler M, et al : The effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. *J Am Coll Cardiol* 7 : 1356-1362, 1986
- 8) Kulick DL, Hong R, Ryzen E, et al : Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patient with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 115 : 367-373, 1988
- 9) Rasmussen HS, Thomsen PE : The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium and ventricle. *Clin Cardiol* 12 : 85-90, 1989
- 10) Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, et al : Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 78 : 75-80, 1997
- 11) Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, et al : Effects of

- magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 79 : 363-368, 1997
- 12) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, et al : Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 44 : 181-195, 1971
 - 13) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML : Haemodynamic determinant of the time course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 58 : 751-760, 1976
 - 14) Kirkorian G, Touboul P, Atallah G, et al : Premature atrial stimulation during regular atrial pacing: A new approach to the study of the sinus node. *Am J Cardiol* 54 : 109-114, 1984
 - 15) Josephson ME : Clinical cardiac electrophysiology: Techniques and interpretations. 2nd ed. Malvern, Lea & Febiger, 1993, pp.22-116
 - 16) Atlee JL, Rusy BF : Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 47 : 498-503, 1977
 - 17) Bazett SC : An analysis of time-relations of electrocardiogram. *Heart* 7 : 353-370, 1920
 - 18) Zipes DP, Fischer JC : Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res* 34 : 184-192, 1974
 - 19) Schwartz JB, Shen C, Garcia J, et al : Influence of autonomic blockade and aging on AV conduction and responses to verapamil in the beagle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50A : M83-90, 1995
 - 20) Altura BM, Altura BT : Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscle: relationship to some vascular disease. *Fed Proc* 40 : 2672-2679, 1981
 - 21) Altura BM, Altura BT : Magnesium and contraction of arterial smooth muscle. *Microvasc Res* 7 : 145-155, 1974
 - 22) Sjogren A, Edvinsson L : The influence of magnesium on the release of calcium from intracellular depots in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Toxicol* 62 : 17-21, 1988
 - 23) Turlapaty PDMV, Altura BM : Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 208 : 198-200, 1980
 - 24) Mordes JP, Wacker WEC : Excess Magnesium. *Pharmacol Rev* 29 : 273-300, 1978
 - 25) Nadler J, Goodson S, Rude R : Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension* 9 : 379-383, 1987
 - 26) McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, et al : Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia. *Lancet* 1 : 1058, 1981
 - 27) Mason DT : Usefulness and limitation of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 23 : 516-527, 1969
 - 28) James MFM, Cork RC, Dennett JE : Cardiovascular effects of magnesium sulfate in the baboon. *Magnesium* 6 : 314-324, 1987
 - 29) Iseri LT, French JH : Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 108 : 198-193, 1984
 - 30) Opie LH : Pacemakers, conduction system, and electrocardiogram. In: Opie LH, ed. *The heart. Physiology, from cell to circulation*. 3rd ed. Lippincott-Raven, 1998, pp 115-145
 - 31) Norris JF, Zipes DP : Electrophysiology of the slow channel. In: Podrid PJ and Kowey PR, ed. *Cardiac Arrhythmia. Mechanisms, diagnosis, and management*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp.33-40
 - 32) Dichtl A, Vierling W : Inhibition by magnesium of calcium inward current in heart ventricular muscle. *Eur J Pharmacol* 204 : 243-248, 1991
 - 33) Lansman JB, Hess P, Tsien RW : Blockade of current through single calcium channels by Cd^{2+} , Mg^{2+} and Ca^{2+} . Voltage and concentration dependence of calcium entry in the pore. *J Gen Physiol* 88 : 321-347, 1986
 - 34) Wu J, Lipsius SL : Effects of extracellular Mg^{2+} on T- and L-type Ca^{2+} currents in single atrial myocytes. *Am J Physiol* 259 : H1842-H1850, 1990
 - 35) Hall SK, Fry CH : Magnesium affects excitation, conduction, and contraction of isolated mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 263 : H1478-H1492, 1992
 - 36) Zhang S, Sawanobori T, Adaniya H, et al : Dual effects of external magnesium on action potential duration in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* 268 : H2321-H2328, 1995
 - 37) Sheets MF, Hanck DA : Mechanisms of extracellular divalent and trivalent cation block of the sodium current in canine cardiac Purkinje cells. *J Physiol (London)* 454 : 299-320, 1992
 - 38) Woods WT, Katholi RE, Urthaler F, et al : Electrophysiological effects of magnesium on cells in the canine sinus node and false tendon. *Circ Res* 44 : 182-188, 1979
 - 39) Jenkins JR, Belardinelli L : Atrioventricular nodal accommodation in isolated guinea pig hearts: Physiological significance and role of adenosine. *Circ Res* 63 : 97-116, 1988
 - 40) Solomon D, Bunegin L, Albin M : The effect of magnesium sulfate administration on cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine in dogs. *Anesthesiology* 72 : 341-346, 1990
 - 41) Elin RJ : Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 33 : 1965-1970, 1987
 - 42) Royster RL, Keeler DK, Haisty WK, et al : Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and combinations of fentanyl and neuromuscular relaxants in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 67 : 15-20, 1988