

小児循環器疾患におけるマグネシウムの役割

星野 健 司*

はじめに

マグネシウム (Mg) は細胞内ではカリウム (K) に次いで多い陽イオンであり, ATP 分解酵素をはじめとする様々な細胞内酵素を制御している。循環器系の疾患においては, Mg が脂質代謝の変化を通じて動脈硬化や虚血性心疾患に果たす役割, あるいは血圧に対する役割などが注目されている。また Mg は, 心筋の細胞膜機能に直接または間接的に寄与するため, 不整脈との関連が注目されている。最近では, 細胞内や細胞外のイオン化マグネシウム (Mg^{2+}) の測定が可能となり¹⁾, その機能や各種病態における意義について研究が進んでいる。一方臨床応用の面では, Mg 補充療法の有用性について大規模臨床試験が行われ, その評価がなされつつある²⁻⁴⁾。本稿では, 小児循環器疾患における Mg の役割について概説する。

不整脈とマグネシウム

① QT 延長症候群とマグネシウム

二次性 QT 延長症候群の原因として低 Mg 血症は良く知られているが, 先天性 QT 延長症候群と Mg の関連は不明な点が多い。著者らは先天性 QT 延長症候群における Mg の役割について検討した。対照は β -blocker を内服している先天性 QT 延長症候群の患児 22 名 (LQTS 群) で, 基礎疾患を有しない 30 名をコントロール (C 群) とした。それぞれの血清 Mg (SMg) 値・Mg 停滞率・Mg 排泄率 (FEMg) を測定し, Mg の役割について検討した。Mg 停滞率は, 静脈内に投与した Mg の量 (0.2 mEq/kg を 4 時間で投与) から投与後 24

時間で尿中に排泄される Mg の量を差し引いて求めた⁵⁾。Mg 停滞率は体内の Mg 欠乏を反映し, Mg 欠乏では停滞率が高値となる。FEMg は尿中への Mg 排泄の程度を示し, $FEMg(\%) = (UMg \times SCr / SMg \times UCr) \times 100$ で求めた。ここで UMg は尿中 Mg 値・SCr は血清クレアチニン値・SMg は血清 Mg 値・UCr は尿中クレアチニン値を示す。

SMg 値は LQTS 群では C 群に比べて有意に低値であったが⁶⁾ (1.91 ± 0.17 mg/dl vs 2.05 ± 0.15 mg/dl, $P < 0.01$), 両群間で重複が多かった。また LQTS 群で SMg 値が正常範囲 (1.7~2.4 mg/dl) 以下であったのは 2 例のみ (いずれも 1.6 mg/dl) であった。Mg 停滞率は LQTS 群では C 群に比べて有意に高値であったが⁶⁾ ($53 \pm 20\%$ vs $33 \pm 14\%$, $P < 0.01$), SMg 値同様に両群間で重複が多かった。一方 FEMg は両群とも正常範囲内であり, 有意差は認められなかった。これらのことより, LQTS 群の一部の患児では Mg 欠乏が存在する可能性があり, その原因としては Mg 排泄の増加よりも摂取量の減少が推測された。また Mg 値 (SMg 値と Mg 停滞率) と QTc 時間に相関は認められなかったが, 臨床所見との関連では失神の既往のある患児で Mg 停滞率が有意に高値であった (失神歴(+):失神歴(-)) = $70 \pm 13\% : 46 \pm 21\%$, $P < 0.01$)。これは先天性 QT 延長症候群の患児の一部では, Mg 欠乏が失神発作の誘因となる可能性を示唆している。一方 β -blocker 内服前後で Mg 値は変化しなかったことより, β -blocker で失神発作が予防できない患児で Mg 欠乏が存在する場合には, Mg 補充療法が有効である可能性も考えられた。

② Torsade de Pointes に対する Mg 療法

二次性 QT 延長症候群に伴う Torsade de Pointes (TdP) に対して硫酸 Mg が有効であるとの報告

*埼玉県立小児医療センター循環器科

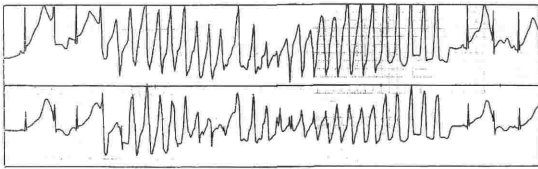
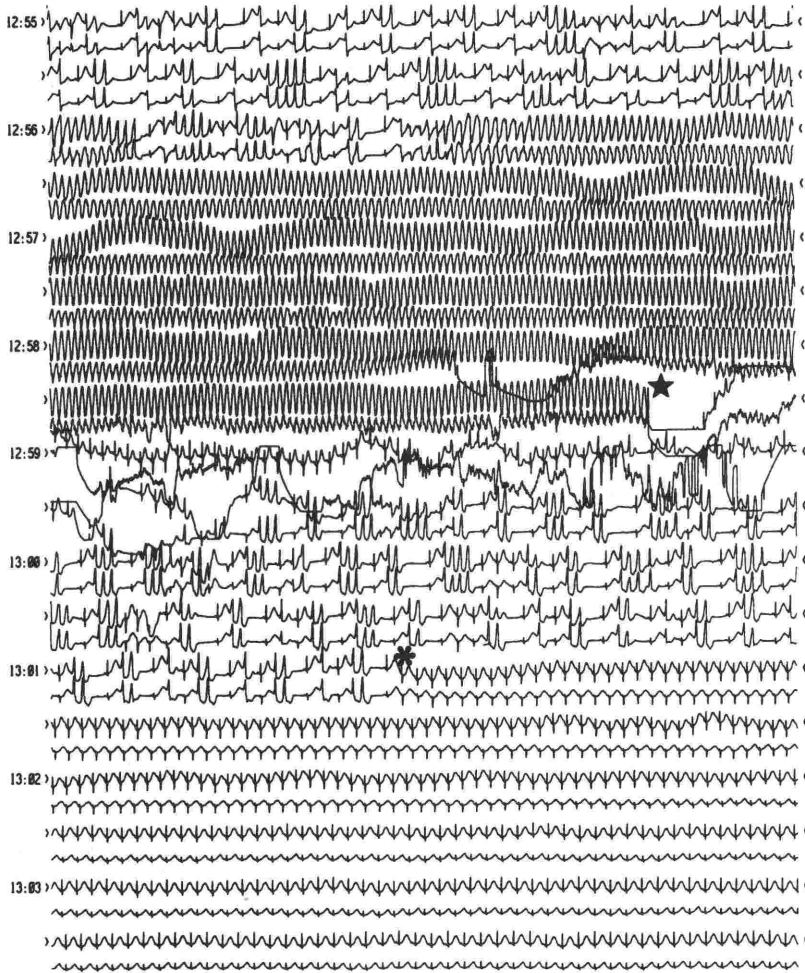


図1 Torsade de Pointes (TdP)

Torsade de Pointes とは QT 延長に伴うことが多い心室性頻拍で、発作中の QRS 軸が徐々に回転し基線を軸に捻れた様に全体が紡錘形を呈するものである。

は散見される^{6,7)}。しかし、小児で先天性 QT 延長症候群に伴う TdP に対して硫酸 Mg を使用したという報告は少ない⁸⁾。著者らは 4 例 (1 日～10 歳・平均 6.5 歳, 男:女=4:0) の QT 延長症候群に伴う TdP に対して硫酸 Mg を使用した。内訳は先天性 QT 延長症候群が 3 例 (Sporadic 2 例・新生児 QT 延長症候群 1 例), 二次性 QT 延長症候群が 1 例 (disopyramide の副作用) である。



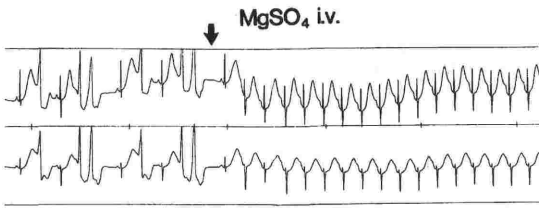
2 a

図2 Torsade de Pointes に対する硫酸マグネシウムの投与

2-a: ホルター心電図に記録された Torsade de Pointes (TdP) とそれに続く持続性心室性頻拍 (Sustained VT)。

★: Sustained VT に対して電気ショックを施行したところ, Sustained VT は停止したが TdP はその後も持続した。

*: TdP に対して硫酸マグネシウム 4 mg/kg を静注したところ, TdP はただちに消失し正常洞調律となった。



2 b

2-b:2-aの*の部分の拡大

↓: 硫酸マグネシウム 4 mg/kgを静注したところ, TdPはただちに消失し正常洞調律となった。

硫酸 Mg の使用量は新生児 QT 延長症候群の 1 例で 12 mg/kg を必要としたが, 他の 3 例は 1 mg/kg ~ 4 mg/kg であった。いずれの症例でも, 硫酸 Mg 静注後ただちに TdP は停止した。TdP 出現時の SMg 値は sporadic の 2 例で測定でき, 1.3 mg/dl · 1.8 mg/dl と共に低値であった。また新生児 QT 延長症候群以外の 3 例で TdP 出現後に Mg 停滞率を測定したところ, 2 例で Mg 停滞率が高値となり, Mg 欠乏が示唆された。しかしこれが本質的なものか, TdP による二次的なものかは不明である。これら 4 例の結果より小児の QT 延長症候群では, 先天性・二次性ともに TdP に対して硫酸 Mg が有効であると考えられた。また硫酸 Mg の使用量は, 新生児 QT 延長症候群では 12 mg/kg と多量を必要としたが, 一般的には 3 - 4 mg/kg の静注を行い, 必要に応じて 1 mg/kg/hr で持続静注を行えば良いと考えられた⁹⁾。

③ 頻脈性不整脈とマグネシウム

頻脈性不整脈に対する Mg の有効性についての報告は散見されるが¹⁰⁻¹²⁾, 依然として一般的ではない。著者らは小児の頻脈性不整脈に対する硫酸 Mg の有効性について検討した¹³⁾。対象は 15 名 (17 日 ~ 18 歳・平均 9.5 歳, 男:女 = 10:4) で, 内訳は TdP が 4 名・多源性心房性頻脈 (CAT) が 3 名・心房粗動 (AF) が 4 名・心室性頻拍 (VT) が 3 名・発作性上室性頻拍 (PSVT) が 1 名である。上記の患児に対して TdP では第一選択として, 他の不整脈では一般的な薬物が無効な場合に, 硫酸 Mg を使用した。TdP に対する使用量・効果は前述したので省略する。硫酸 Mg は CAT に対しては 2.5 mg/kg ~ 8.8 mg/kg・VT に対しては 2.3 mg/kg ~ 4.0 mg/kg・PSVT に対しては 2.6 mg/kg をゆっくり静注し, AF に対しては 2.3 mg/kg ~ 4.7

mg/kg をゆっくり静注した後に 1 mg/kg/hr で持続静注した。CAT は Mg が有効とされていたが, 基礎疾患のある 1 例で静注直後に正常洞調律となったのみで, 他の 2 例は静注後も CAT が持続した。VT は 1 例で静注直後に正常洞調律となったが他の 2 例では静注後も VT は消失しなかった。PSVT の 1 例では静注直後に正常洞調律となった。AF の 2 例では静注直後は変化がなかったが, 持続静注開始後 6 時間で正常洞調律となり, 他の 2 例は持続静注開始後 2 日で正常洞調律となった。この様に一部の上室性頻脈に対して硫酸 Mg は有効であったが, 症例数が少ないため疾患に対する有効性を言及するのは困難である。今後はその作用機序についてさらに検討が必要である。

心臓手術とマグネシウム

成人では開心術前後の Mg 動態とその役割についての報告が散見される^{14,15)}。著者らは小児開心術前後の Mg 動態, カルシウム (Ca) 動態について検討した¹⁶⁾。対象は開心術を施行した 25 例 (I 群; 34.6 ± 23.5 カ月, 11.3 ± 4.3 kg) で, 手術後の呼吸管理が 24 時間以内の場合を対象とした。内訳は心室中隔欠損 10 例・ファロー四徴 8 例・心房中隔欠損 6 例・心内膜床欠損 1 例である。コントロールは, 姑息手術を施行した 20 例 (II 群; 6.1 ± 8.1 カ月, 5.4 ± 2.2 kg) で, 手術後の呼吸管理が 24 時間以内の場合を対象とした。内訳は Blalock-Taussig shunt 13 例・動脈管開存 4 例・その他 3 例である。両群の Mg 値・Ca 値を手術後 3 時間・24 時間・48 時間で測定し, 手術前の値と比較した。Mg²⁺・イオン化カルシウム (Ca²⁺) の測定は NOVA CRT8 でおこない, SMg は酵素法・血清 Ca (SCa) は OCPC 法で測定した。

I 群では Mg の変動が大きく, Mg²⁺ は手術 3 時間後に手術前の 68.8% となったが, 48 時間後には 100.6% まで改善した。Ca は Mg に比べて変動が小さく, Ca²⁺ は手術 3 時間後で手術前の 99.2% であった。また Mg イオン化率 (Mg²⁺/SMg) は手術後は高値であり, 24 時間後に 116.8% まで増加した。一方 II 群では手術後の Mg の変動は小さく, Mg²⁺ は手術 3 時間後で手術前の 93.7% で, 手術 24 時間後では手術前の 102.1% であった。著者らの施設では人工心肺で Mg の補正をしていな

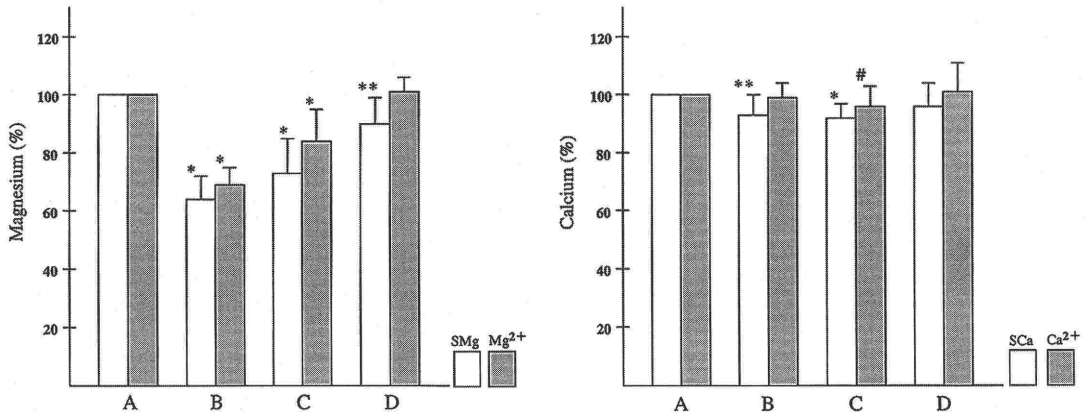


図3 開心術後のマグネシウム値・カルシウム値

手術前を100%とした時の、手術後3時間・24時間・48時間の値。

A：手術前，B：手術後3時間，C：手術後24時間，D：手術後48時間

*：P<0.001，**：P<0.01，#：P<0.05（いずれも手術前の値と比べて）

左：開心術後のマグネシウム値

SMg：血清マグネシウム値 Mg²⁺：イオン化マグネシウム値

手術後にSMg・Mg²⁺とも有意に低下したがその改善も早く，手術後48時間でMg²⁺は手術前の100.6%となった。またSMgに比べてMg²⁺の方が変動が小さく，回復も早かった。

右：開心術後のカルシウム値

SCa：血清カルシウム値 Ca²⁺：イオン化カルシウム値

手術後にSCaがやや低下したが変動中は小さく，Ca²⁺はほぼ一定の値であった。

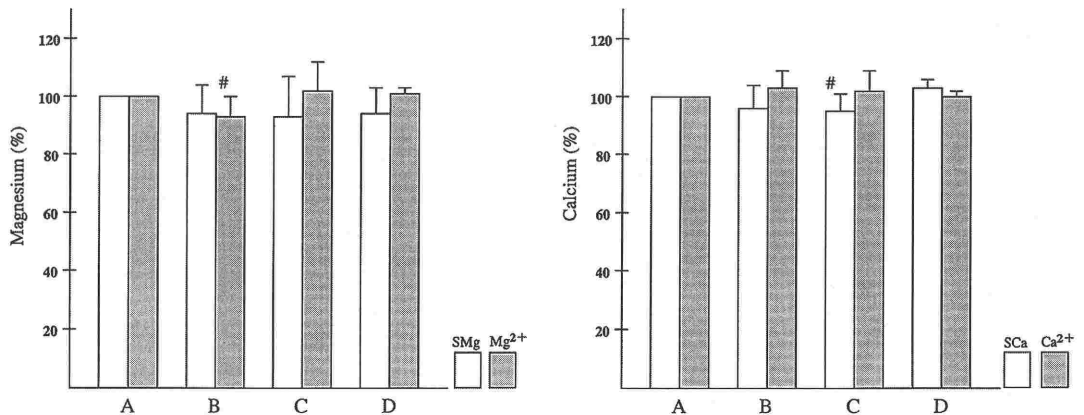


図4 姑息手術後のマグネシウム値・カルシウム値

手術前を100%とした時の、手術後3時間・24時間・48時間の値。

A：手術前，B：手術後3時間，C：手術後24時間，D：手術後48時間

*：P<0.001，**：P<0.01，#：P<0.05（いずれも手術前の値と比べて）

左：姑息手術後のマグネシウム値

SMg：血清マグネシウム値 Mg²⁺：イオン化マグネシウム値

手術後3時間でSMg・Mg²⁺ともやや低下したが変動中は小さく，Mg²⁺は手術後24・48時間にはほぼ手術前と同じ値となっていた。

右：姑息手術後のカルシウム値

SCa：血清カルシウム値 Ca²⁺：イオン化カルシウム値

手術後SCa・Ca²⁺とも変動は小さく，特にCa²⁺は手術後の方がやや高値であった。

いため、人工心肺を使用する I 群では手術後に著明な Mg の低下が認められた。しかし改善も早く、24-48 時間後にはほぼ手術前と同じ値となり、比較的早期に Mg が補正されることがわかった。また SMg に比べて Mg^{2+} の改善が著明であり、これは生理学的活性が強い Mg^{2+} を一定に保とうとする生体の働きがあるためと考えられた。一方 Ca は人工心肺で補正されているため、手術前に比べてほぼ一定の値であった。また今回の症例で不整脈などの臨床症状が出現した症例は無かった。

うっ血性心不全とマグネシウム

うっ血性心不全 (CHF) では Mg 欠乏が生じやすく、心室性頻拍や突然死の誘因となることが指摘されている¹⁷⁾。著者らは、先天性心疾患 (心室中隔欠損; VSD) に伴う CHF 急性期の Mg 動態について検討した¹⁸⁾。CHF があり強心薬 and/or

利尿薬を内服している VSD の患児 56 名を A 群 (30.0±22.8 カ月, 10.3±5.6 kg)・CHF の無い VSD の患児 60 名を B 群 (36.3±17.0 カ月, 14.3±4.2 kg)・川崎病後などで心疾患を認めない 60 名を C 群 (36.1±20.1 カ月, 15.4±3.9 kg) とした。但し CHF により食事が低下している患児は除外した。これら 3 群の血中及び尿中の Mg 値・Ca 値・Cr 値を測定し、CHF での Mg 動態を検討した。Mg・Ca の測定方法は前述の通りである。尿中への Mg の排泄は FEMg で検討し、CHF の程度は HANP (当センターの正常値: <80 pg/ml) で検討した。

A 群の Mg^{2+} 値は 1.36±0.12 mg/dl であり、B 群・C 群 (1.33±0.08 mg/dl, 1.35±0.10 mg/dl) と有意差は無かった。FEMg は A 群では 3.77±3.12% であり B 群・C 群 (2.15±0.78%, 2.03±0.68%) より有意に高値であった (P<0.001)。A 群の HANP の値は 189±149 pg/ml であり B 群・

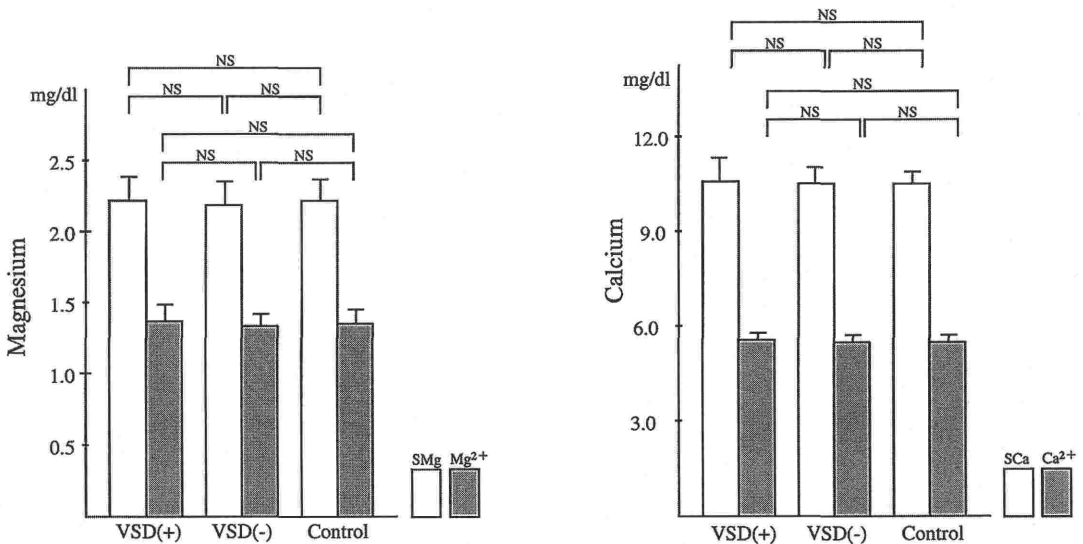


図5 うっ血性心不全時のマグネシウム値・カルシウム値

VSD(+): うっ血性心不全があり強心剤 and/or 利尿剤を内服している心室中隔欠損の患児 56 名

VSD(-): うっ血性心不全が無い心室中隔欠損の患児 60 名

Control: 心疾患の無いコントロール 60 名 NS: 有意差無し

左: うっ血性心不全時のマグネシウム値

SMg: 血清マグネシウム値 Mg^{2+} : イオン化マグネシウム値

3 群間で SMg・ Mg^{2+} とも有意差は認められなかった。

右: うっ血性心不全時のカルシウム値

SCa: 血清カルシウム値 Ca^{2+} : イオン化カルシウム値

3 群間で SCa・ Ca^{2+} とも有意差は認められなかった。

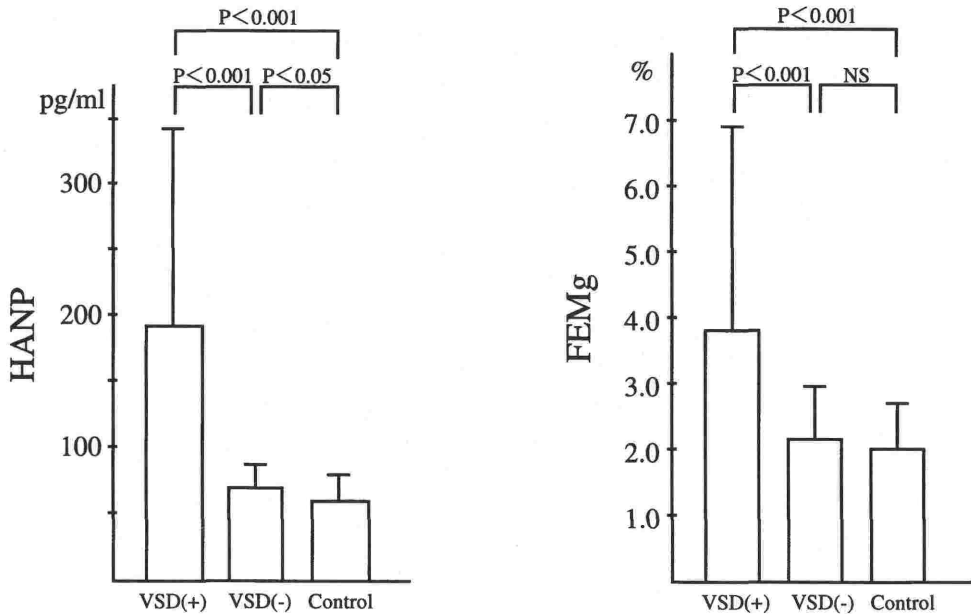


図6 うっ血性心不全時の HANP・FEMg

VSD(+): うっ血性心不全があり強心剤 and/or 利尿剤を内服している心室中隔欠損の患児56名

VSD(-): うっ血性心不全が無い心室中隔欠損の患児60名

Control: 心疾患の無いコントロール60名 NS: 有意差無し

左: うっ血性心不全時の HANP 値

うっ血性心不全の症状がある心室中隔欠損の患児では、他の2群の患児に比べて有意に HANP が高値であった。またうっ血性心不全の症状が無い心室中隔欠損の患児でも、コントロールの患児に比べて軽度の HANP の上昇を認めた。

右: うっ血性心不全時の FEMg 値

うっ血性心不全の症状がある心室中隔欠損の患児では、他の2群の患児に比べて有意に FEMg が高値であった。(尿中への Mg 排泄が増加していることを示唆している)

C 群 (66 ± 17 pg/ml, 60 ± 19 pg/ml) より有意に高値であった ($P < 0.001$)。この様に小児の急性期 CHF で Mg 値は低下せず、Mg の生理学的活性は保たれていた。しかし FEMg は高値で尿中への Mg 排泄が増加しているため、CHF が長期間続くと Mg 欠乏となり、心室性頻拍や突然死の誘因となる可能性が示唆された。

マグネシウム補充療法の可能性

Mg²⁺ の測定が可能となり、様々な病態における Mg の役割が解明されつつある。しかし小児循環器疾患における Mg の役割は、依然として不明な点が多い。これまでの著者らの検討では、いくつかの疾患・病態において Mg 欠乏が生じる可能性が示唆された。またその疾患・病態に対して、

Mg が治療・予防目的で利用できる可能性も示唆された。今後小児循環器疾患でも、Mg の臨床応用が進むことを期待している。

文 献

- Altura BT, Shirey TL, Young CC, et al : A new method for the rapid determination of ionized Mg²⁺ in whole blood, serum and plasma. Meth Find Exp Clin Pharmacol 14 : 297-304, 1992
- Woods KL, Fletcher S, Roffe C, et al : Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 339 : 1553-1558, 1992
- ISIS-4 Collaborative Group. Fourth International Study of Infarct Survival : Protocol for a Large Simple Study of the Effects of Oral Mononitrate, of Oral Captopril, and of

- Intravenous Magnesium. *Am J Cardiol* 68 : 87D-100D, 1991
- 4) ISIS-4 Pilot Study : Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulfate started early in acute myocardial infarction: Safety and haemodynamic effects. *Eur Heart J* 15 : 608-619, 1994
 - 5) Ryzen E, Elbaum N, Singer FR, et al : Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. *Magnesium* 4 : 137-147, 1985
 - 6) Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al : Magnesium therapy for torsade de pointes. *Am J Cardiol* 53 : 528-530, 1984
 - 7) Tzivoni D, Branai S, Schuger C, et al : Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 77 : 392-397, 1988
 - 8) 星野健司, 矢野一郎, 藤原優子ら : 硫酸マグネシウムが有効であったQT延長症候群に伴うTorsade de pointesの1小児例. *日本小児循環器学会雑誌* 8 : 317-322, 1992
 - 9) 星野健司, 小川 潔, 北澤玲子ら : 難治性Torsade de Pointesに対するMg持続療法—Mg血中濃度の推移—。 *マグネシウム* 17 : 33-42, 1998
 - 10) Iseri LT, Fairshter RD, Hardemann JL, et al : Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J* 110 : 789-794, 1985
 - 11) Allen BJ, Brodsky MA, Capparelli EV, et al : Magnesium sulfate therapy for sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 64 : 1202-1204, 1989
 - 12) Zehender M, Meinertz T, Faber T, et al : Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 29 : 1028-1034, 1997
 - 13) 星野健司, 小川 潔, 北澤玲子ら : 頻脈性不整脈に対する硫酸マグネシウムの効果. *日本小児循環器学会雑誌* 12 : 335, 1996
 - 14) Storm W and Zimmerman JJ: Magnesium deficiency and cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 64 : 572-577, 1997
 - 15) England MR, Gordon G, Salem M, et al : Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. *JAMA* 268 : 2395-2402, 1992
 - 16) 星野健司, 小川 潔, 北澤玲子ら : 小児心臓手術時のマグネシウム動態. *日本小児循環器学会雑誌* 14 : 254, 1998
 - 17) Dyckner T, Wester PO: Magnesium deficiency in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol* 54 (Suppl. I) : 119-, 1984
 - 18) 星野健司, 小川 潔, 北澤玲子ら : うっ血性心不全時のマグネシウム動態. *日本小児循環器学会雑誌* 15 : 264, 1999