

MgSO₄の心行動態、冠循環および心筋代謝におよぼす効果

自治医科大学麻酔科学教室

中井川泰, 赤澤 訓, 井上荘一郎

池野重雄, 石井良介, 清水禮壽, 瀬尾憲正

要旨: MgSO₄の心行動態, 冠循環および心筋代謝におよぼす効果についてイヌを用いて検討した。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, 高用量でも冠血流はよく維持された。4) 心筋酸素消費量を左室外の仕事量とほぼパラレルに減少させ, 左室外の仕事効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。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。

キーワード: 硫酸マグネシウム (MgSO₄), 心行動態, 冠循環, 心筋代謝

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, 心室性・上室性不整脈, ジギタリス中毒などの予防および治療薬として注目されている薬物である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⁴⁻⁶⁾, 特に冠循環に関する研究は行われていない。我々は, 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, MgSO₄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。

対象と方法

イヌ9頭 (体重18~30.5kg, 平均体重23.5kg) を用い, ペントバルビタール30 mg/kgによる麻酔導入後に気管内挿管し, FIO₂ 1.0にてPaCO₂が35~45 mmHgとなるように調節呼吸とした。測定用機器装着中は, フェンタニル20 μg·kg⁻¹·h⁻¹, セボフルラン0.5~2%およびパンクロニウム0.1~0.2 mg/kgで麻酔を維持した。実験中の輸液には, 乳酸リンゲル液 (5~10 ml·kg⁻¹·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 (7F 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 (8F PC380, Miller, Inc.) を心尖部より左室内に挿入し, 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, LV dP/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⁷⁾。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-7 U-90A, Webster Labs., Inc.) を用いた⁸⁾。左室前壁および後壁の心内膜下に一对の超音波振動子 (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 (LV EDD) 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

Table 1. 心行動態におよぼす効果 数値：平均値±標準誤差

	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 (beats·min ⁻¹)	109 ± 8	93 ± 6*	79 ± 5**†	69 ± 4**††
MAP (mmHg)	115 ± 6	89 ± 6**	81 ± 6**	69 ± 6**††
CO (L·min ⁻¹)	2.2 ± 0.1	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.0 ± 0.1
SV (mL)	21.3 ± 2.3	26.6 ± 2.4	29.3 ± 2.9*	29.1 ± 3.0*
LVEDP (mmHg)	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4.7 ± 0.6	4.5 ± 0.6
LVMWI (g·m·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	146.4 ± 14.2	120.7 ± 11.7	104.4 ± 14.3*	73.7 ± 8.6**††
SVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	4376 ± 506	3076 ± 335*	3058 ± 372**	2833 ± 303**
LVdP/dt (mmHg·sec ⁻¹)	2468 ± 210	1974 ± 194**	1721 ± 206**	1320 ± 188**††
T (msec)	48.0 ± 4.4	55.6 ± 5.1*	62.3 ± 5.8**	67.5 ± 5.1**††
LVESD (mm)	36.0 ± 6.8	35.7 ± 6.6	36.3 ± 6.6	36.6 ± 6.5
LVEDD (mm)	42.8 ± 6.2	42.9 ± 6.2	43.8 ± 6.0	43.3 ± 3.6
FS (%)	19.1 ± 4.2	20.3 ± 3.6	20.0 ± 4.0	20.0 ± 3.6

Mg=血清総マグネシウム濃度；HR=心拍数；MAP=平均動脈圧；CO=心拍出量；SV=左室1回拍出量；LVEDP=左室拡張終期圧；LVMWI=左室分時仕事係数；SVR=体血管抵抗；LVdP/dt=左室内圧一次微分（正の最大値）；T=左室等容拡張期の左室内圧変化の時定数；LVESD=左室収縮終期径；LVEDD=左室拡張終期径；FS=左室横径短縮率。
*P<0.05, **P<0.01: baseline に対する有意差, † P<0.05, †† P<0.01: MgSO₄ 60mg·kg⁻¹ に対する有意差。

算出した。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した。

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 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±標準誤差で表し, 統計学的検定には分散分析, Scheffe F test を用いて P<0.05 を有意とした。

結果

MgSO₄ 60, 90 および 120 mg/kg の各単回

投与により, 血清 T-Mg 濃度は 1.3 mg/dl (0.53 mM) からそれぞれ 6.3 mg/dl (2.59 mM), 9.7 mg/dl (3.99 mM) および 14.4 mg/dl (5.92 mM) と有意に上昇した。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。SVR は 60 mg/kg 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 から有意に延長した (表 1)。

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 2)。

冠灌流圧 (CPP) は用量依存性に, 冠血管抵抗 (CVR) は 60 mg/kg から有意に低下した。MVO₂ は用量依存性に, MO₂ ext. ratio は 90 mg/kg から有意に低下した。ML ext. ratio および LVMWI / MVO₂ は変動を示さなかった (表 3)。

Table 2. 心電図におよぼす効果 数値：平均値±標準誤差

	Baseline	MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹)		
		60	90	120
SCL (msec)	571 ± 40	664 ± 42 **	783 ± 56 ††	895 ± 53 ††
PQ (msec)	124 ± 6	148 ± 6 *	168 ± 8 ** †	184 ± 8 ** ††
QRS (msec)	79 ± 3	80 ± 2	84 ± 2 **	86 ± 2 **
QT (msec)	429 ± 25	481 ± 26 ††	513 ± 27 ††	563 ± 29 ††
QTc (msec)	570 ± 26	592 ± 27 *	584 ± 29	599 ± 29 *

SCL=洞周期長；PQ=PQ間隔；QRS=QRS時間；QT=QT間隔；QTc=補正QT間隔(Bazett's formula)
*P<0.05, **P<0.01: baseline に対する有意差, † P<0.05, †† P<0.01: MgSO₄ 60mg/kg に対する有意差

Table 3. 冠循環および心筋代謝におよぼす効果 数値：平均値±標準誤差

	Baseline	MgSO ₄ (mg·kg ⁻¹)		
		60	90	120
CPP (mmHg)	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·sec·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. (%)	44.3 ± 2.1	36.6 ± 4.4	32.7 ± 4.1 *	31.6 ± 4.4 *
MLext. (%)	42.1 ± 4.2	37.1 ± 4.5	33.8 ± 4.6	31.7 ± 7.9
LVMWI/MVO ₂ (g·m·kg ⁻¹ ·mL ⁻¹)	24.0 ± 2.3	24.0 ± 3.7	23.1 ± 2.4	22.3 ± 3.7

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 *P<0.05, **P<0.01: baseline に対する有意差, † P<0.05, †† P<0.01: MgSO₄ 60mg/kg に対する有意差。

考察

この研究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の低下と平行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⁹⁾。

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の血管拡張作用に起因すると考えられ、Mgによる血管拡張作用には、血管平滑筋細胞膜での細胞内へのCa²⁺流入の阻害^{10, 11)}、筋小胞体からのCa²⁺遊離の抑制¹²⁾、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応答の抑制¹³⁾、交感神経節遮断作用¹⁴⁾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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。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¹⁷⁾、Mgは用量依存性に陰性変力作用を發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。これらの結果は、Jamesら¹⁸⁾の研究結果

と一致しており、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。

MgSO₄の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⁷⁾。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⁷⁾、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濃度の有意な上昇に伴い、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。

まとめ

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¹⁹⁾。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。

文献

- 1) Gomez MN. : Magnesium and cardiovascular disease. *Anesthesiology* 89: 222-240, 1998
- 2) James M.F.M. : Magnesium: quo vadis? (editorial II) *Br J Anaesth* 83: 201-203, 1999
- 3) Fawcett WJ, Haxby EJ, Male D.A. : Magnesium: physiology and pharmacology *Br J Anaesth* 83: 302-320, 1999
- 4) Mroczek WJ, Lee WR, Davidov ME. : Effect of magnesium sulphate on cardiovascular haemodynamics. *Angiology* 10: 720-724, 1970
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, et al : Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 44: 181-195, 1971
- 9) 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
- 10) Altura BM, Altura BT. : Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscle: relationship to some vascular disease. *Fed Proc* 40: 2672-2679, 1981
- 11) Altura BM, Altura BT. : Magnesium and contraction of arterial smooth muscle. *Microvasc Res* 7: 145-155, 1974
- 12) 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
- 13) 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
 - 14) Mordes JP, Wacker WEC. : Excess Magnesium. Pharmacol Rev 29: 273-300, 1978
 - 15) Nadler J, Goodson S, Rude R. : Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. Hypertension 9: 379-83, 1987
 - 16) McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, et al : Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia. Lancet 1; 1058, 1981
 - 17) 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
 - 18) James MFM, Cork RC, Dennett JE. : Cardiovascular effects of magnesium sulfate in the baboon. Magnesium 6: 314-324, 1987
 - 19) Iseri LT, French JH. : Magnesium: Nature's physiologic calcium blocher. Am Heart J 108: 198-193, 1984