

虚血性心疾患とイオン化マグネシウムの関連

岩手医科大学第二内科

上嶋健治 原田雅子 柴田雅士
橘 英明 平盛勝彦

要旨:近年、生体マグネシウムとして生理活性を有するイオン化マグネシウム (Mg^{2+}) 測定用の機器が開発され、各種疾患における Mg^{2+} の病態への検討が可能となった。今回、虚血性心疾患と血中 Mg^{2+} の関連を検討した。まず、種々の虚血性心疾患患者の血中 Mg^{2+} 濃度は正常者に比べて低下しており、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。また、一過性の心筋虚血により、血中 Mg^{2+} 濃度が低下するだけで無く虚血の程度と血中 Mg^{2+} 濃度の低下度が関連した。さらに、硫酸 Mg 投与が冠攣縮の抑制効果を示すとともに、急性心筋梗塞症の再灌流障害を予防する可能性が考えられた。

すなわち、虚血性心疾患と血中 Mg^{2+} 濃度は密接に関連し、血中 Mg^{2+} 濃度をモニタリングして適切に Mg を補充することは、虚血性心疾患の予後を改善させる可能性がある。

キーワード: ischemic heart disease, ionized Magnesium

I. 緒言

マグネシウムイオン (Mg^{2+}) は生体内ではカリウムに次いで多い細胞内陽イオンで、300以上の酵素反応に関与すると言われている。また、 Mg^{2+} は天然のカルシウム (Ca) 拮抗物質とも呼ばれ、心筋や血管平滑筋および神経・内分泌臓器の機能調節を介して各種循環器疾患の成因や病態に深く関わっている。虚血性心疾患はいわゆる生活習慣病の一つで、遺伝的素因と長年の食生活やライフスタイルの集積結果とも言え、その原因や修飾因子としての Mg 不足も問題視されるようになってきた。さらに Mg の補充療法の臨床試験も行われ、その役割や効果の評価がなされつつある。

また、Mg は 99% が骨内などの細胞と組織内にあり、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 Mg^{2+} の形で生理活性を有するが、従来 Mg^{2+} の測定方法は煩雑な原子吸光法によらねばならず、生体内での Mg^{2+} の動態は長らく明らかで無かった。近年、 Mg^{2+} 測定用のイオン選択電極を用いた測定機器 (NOVA 8 NOVA biomedical, USA) が開発され²⁻⁴⁾、循環器領域での Mg^{2+} と病態との関連が検討可能となった。われわれは既に、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⁾。

本稿では、虚血性心疾患と Mg^{2+} の関連について著者らの施設の成績を中心に概説する。

1. 虚血性心疾患患者の血中 Mg^{2+} 濃度

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、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) の症例を対象に以下の検討を加えた。さらに UA 群については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 が正常値を凌駕した群 (UAI 群) 6 例に分けて比較検討した。

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 と UAI 群で低値であった ($p < 0.01$)。

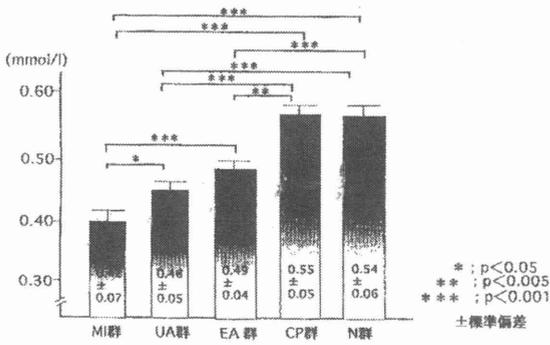


図1 各種虚血性心疾患の血中イオン化Mg濃度

N群：正常者、CP群：胸痛症候群、EA群：労作性狭心症、UA群：不安定狭心症、MI群：急性心筋梗塞症

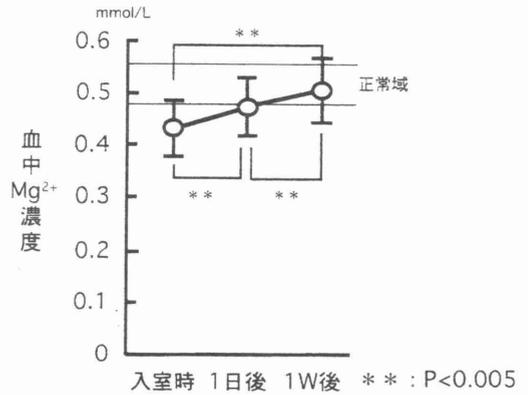
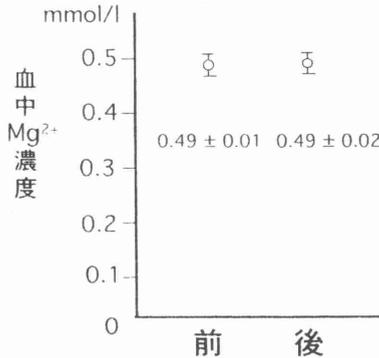


図2 心筋梗塞症患者的のCCU入室後の血中イオン化Mg濃度の経過

CAG 群



PTCA 群

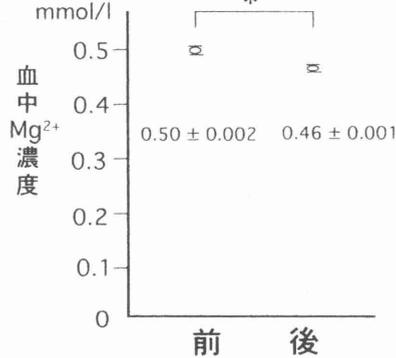


図3 通常の冠動脈造影(CAG)前後と、経皮的冠動脈形成術(PTCA)前後の血中イオン化Mg濃度の変化
 平均値±標準偏差 *; p<0.01

2. 急性心筋梗塞症患者(AMI)の血中Mg²⁺濃度と推移

CCUに収容されたAMI患者の血中Mg²⁺濃度とその推移を検討するために、AMI連続20例(男17例、女3例、平均年齢64歳)の血中Mg²⁺濃度を入室時、翌日、1週間後に測定し、経時的な変化を検討した。

入室時に血中Mg²⁺濃度が正常範囲にあったAMI症例は2例のみで、いずれもKillip分類Iの軽症であった。一方、血中Mg²⁺濃度が正常未満の18例のうち9例がKillip分類II以上の心不全を呈していた。また、対象例の血中K⁺濃度には有意な経時的変化は認められなかったが、血中Mg²⁺濃度は入室時には低下し、徐々に回復して1週間後にはほぼ正常域に達する変化を示した(図2)。しかし、これらの一連の変化が心筋梗塞症の発症機転に関わるものか、梗塞発症による結果なのかは明らかではなかった。

3. 一過性心筋虚血と血中Mg²⁺の関係

一過性心筋虚血と血中Mg²⁺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)を対象に、カテーテル挿入の直前とカテーテル手技終了直前に、大腿動脈のシースから採血してMg²⁺濃度を測定した。

CAG群の前後の血中Mg²⁺濃度には有意な変化はなく、カテーテル手技による影響は認めなかったが、PTCA群では手技の前後の血中Mg²⁺濃度はそれぞれ0.50 ± 0.01 mmol/lと0.46 ± 0.02 mmol/lであり、術後には低下した(p<0.01; 図3)。そこで心筋虚血時間(バルーン拡張時間)と血中Mg²⁺濃度の低下度と

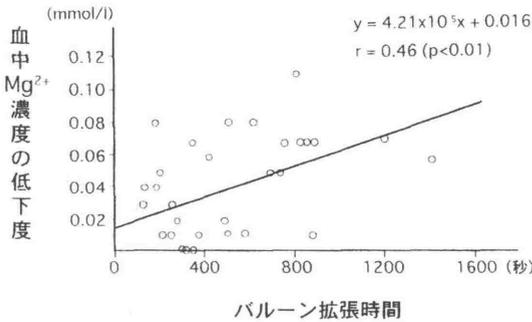


図4: 経皮的冠動脈形成術中のバルーンの拡張時間と血中イオン化Mg濃度の低下度の関係

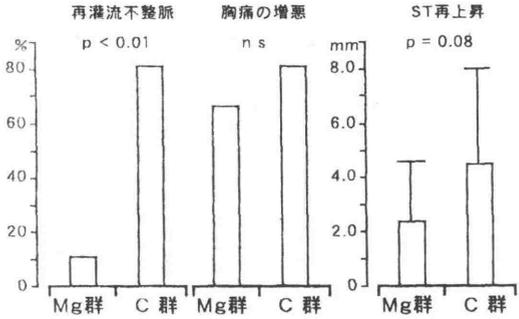


図5: 急性心筋梗塞症の再灌流療法施行時の硫酸Mg投与が再灌流不整脈、胸痛、心電図変化に及ぼす影響

Mg群: 硫酸Mg投与群、C群: 硫酸Mg投与非投与群

の関係を検討したところ、 $r = 0.46$ ($p < 0.05$)と有意な正相関を認めた(図4)。

4. 硫酸Mg投与が冠攣縮誘発試験に及ぼす影響

冠攣縮性狭心症患者の冠攣縮の誘発目的に行うアセチルコリン(Ach)負荷試験において、硫酸Mgの抑制効果を明らかにする目的で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 $0.27 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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。

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($p < 0.01$)、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($p = 0.07$)。心電図のST偏位の最大値も $2.6 \pm 4.2 \text{ mm}$ から、 $1.3 \pm 1.2 \text{ mm}$ に改善した。

5. AMI再灌流療法時の硫酸Mg投与の影響

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、インターロイキン6(IL-6)値とマトロプロテイナーゼ1(MMP-1)および再灌流障害を示唆する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、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 $0.27 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ の濃度で30から60分かけて静脈内投与した。再灌流障害を示唆する所見として、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。

再灌流不整脈の出現率は、C群82%とMg群11%でMg群がC群より有意に低値であった($p < 0.01$)。また、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 $4.6 \pm 3.4 \text{ mm}$ に対してMg群 $2.4 \pm 2.2 \text{ mm}$ 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5)。

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 $44 \pm 27 \text{ pg/ml}$ で、C群の $102 \pm 80 \text{ pg/ml}$ より有意に低かった($p < 0.05$)。また、再灌流後のMMP-1値の変化もMg群では低く推移する傾向にあり($p = 0.09$)、IL-6のピーク値とMMP-1のピーク値には有意な正相関を認めた($p < 0.01$)。

II 考察

生体内のMgは Mg^{2+} 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⁶⁾。Mgは、1) 電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害、2) Na-KATPaseの活性化、3) ATP感受生 K^{+} チャネルの活性化、4) Mg依存性CaATPaseの活性化を介する細胞外への汲み出しや筋小胞体への Ca^{2+} の取りこみの促進、などの働きを持ち、細胞内への Ca^{2+} 流入抑制作用から、細胞内への Ca^{2+} の異常蓄積を抑制する作用を持つ。また、5) 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^{7,8,9)}。

虚血性心疾患患者の血中 Mg^{2+} 濃度は、最初に示したように健康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¹⁰⁾。また、経時的には回復傾向を示すものの、この Mg^{2+} 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った。そこで、一過性の心筋虚血モデルとしてPTCAを考え、手技の前後の血中 Mg^{2+} 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 Mg^{2+} 濃度が低下するだけで無く、虚血持続時間と血中 Mg^{2+} 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 Mg^{2+} 濃度がより低下した。したがって、今回の検討からは心筋虚血によって低 Mg^{2+} 状態が惹起されると考えられた。機序の詳細は明らかではないが、ストレスやカテコラミンが尿中のマグネシウム排泄量を亢進させるという報告^{11,12)}や、運動負荷後の血中 Mg^{2+} 濃度は低下し、増加した血中カテコラミン濃度と負の相関があるとする報告¹³⁾などから、心筋虚血というストレスが血中カテコラミン濃度を上昇させ、その結果増加した遊離脂肪酸が Mg^{2+} をキレートして、血中 Mg^{2+} 濃度を低下させた可能性が考えられる。今回、われわれは低 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^{14,15)}と矛盾するものではない。動物実験でもMg欠乏状態にすること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、イヌの冠動脈を用いた実験で、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が報告されている¹⁶⁾。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や過換気試験での冠攣縮性狭心発作がMg投与により抑制されることが明らかになってきた^{17,18)}。今回、Ach負荷試験陽性の冠攣縮性狭心症患者に硫酸Mg投与下に再度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。われわれは血中 Mg^{2+} 濃度の低下が狭心発作の出現に関連した冠攣縮性狭心症例を報告しており¹⁹⁾、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、Fleckensteinらは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ており²⁰⁾、心筋梗塞急性期の再灌流療法時に生じる再灌流障害が心筋細胞内の Ca^{2+} 濃度の過度な増加に起因する報告と併せて、再灌流療法時にMg投与を行うことの有効性を検討した。その結果、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²¹⁾。急性心筋梗塞症の急性期にMg投与を行う代表的な大規模臨床試験にLIMIT-2²²⁾とISIS-4²³⁾がある。前者は、心筋梗塞急性期の死亡率がMgの投与で有意に抑制されるとしたが、後者では有効性を実証できなかった。Antmanらは、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Mgを投与する必要性を述べた²⁴⁾。LIMIT-2では比較的早くに、ISIS-4では比較的遅くにMgが投与されており、ヒト心筋梗塞症でもMgを再灌流前や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可能性があると考えられる。

これらのことから、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に依存すること、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。また、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と考えられた。

文献

- 1) 田沼悟 (糸川嘉則 編): マグネシウム.
東京: 光生館、1995: 49
- 2) Altura BM: Introduction: Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54 (Suppl.217): 5-9
- 3) Lewenstam A: Design and pitfalls of ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54 (Suppl.217): 11-19
- 4) Marsoner HJ, Spichliger 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 1994; 54 (Suppl.217): 45-51
- 5) 原田雅子 上嶋健治 柴田雅士 他: 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 医学学 1997; 67: 43-48
- 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 1994; 4: 62-67
- 7) Iseri LT and French JH: Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker Am Heart J 1984; 108: 189-194
- 8) 菊池健次郎、小村博明、大友透: 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 1993; 6: 393-396
- 9) Suleiman MS: New concepts in the cardioprotective action of magnesium and taurine during the calcium paradox and ischemia of the heart. Magnes Res 1994; 7: 295-312
- 10) 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 1997; 49: 453-458
- 11) 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 1988; 7: 123-132
- 12) 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 1994; 6: 11-15
- 13) 山崎琢也 上嶋健治 原田雅子 他: 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 1998; 30 (suppl. 3): 40-42
- 14) Kobayashi J: On geographical relationship between the chemical nature of river water and death rate from apoplexy. Ber Ohara Inst 1957; 11: 12-27
- 15) Karppanen H, Pennanen R, Passinen L: Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. Adv Cardiol 1978; 25: 9-24
- 16) Turlapaty PD, Altura BM: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. Science 1980; 208: 198-200
- 17) 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 1988; 12: 1177-1183
- 18) Miyagi H, Yasue H, Okumura K, et al: Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. Circulation 1989; 79: 597-602
- 19) 原田雅子 上嶋健治 柴田雅士 他: 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 1996; 2: 222-225
- 20) Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, et al: Ca over load as the determinant factor in the production of catecholamine-induced myocardial lesions: Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 1973; 2: 455-466

- 21) 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* 1999; 50: 573-582
- 22) Woods KL, Fletcher S, Roffe C, et al: Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction: result of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT - 2). *Lancet* 1992;339: 1553-1558
- 23) 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* 1995; 345: 669-685
- 24) Antman EM: Magnesium in acute myocardial infarction: Timing is critical. *Circulation* 1995; 92: 2367-2372

Correlation between ischemic heart disease and blood ionized Magnesium

Kenji Ueshima, Masako Harada, Masashi Shibata,
Hideaki Tachibana, Katsuhiko Hiramori

The second department of internal medicine, Iwate Medical University

Abstract

The extracellular levels of ionized magnesium (iMg) can be assessed and monitored using an anion selective electrode for blood iMg. To clarify the correlation between blood iMg and pathophysiology of ischemic heart disease (IHD), we measured whole blood iMg levels in patients with a variety of IHD. Each blood iMg level in patients with stable angina pectoris, unstable angina pectoris, acute myocardial infarction (AMI) and in the control groups was measured. The iMg levels in patients with IHD was lower than that of healthy subjects and the iMg levels depended on the clinical severity. The iMg levels significantly decreased after PTCA, and there was a positive correlation between the decreased iMg levels and balloon inflation time. Cardiac ischemia provoked in patients with vasospastic angina was inhibited by intravenous Mg infusion. According to the randomized controlled study, pretreatment of intravenous Mg infusion may protect the myocardium of patients with AMI from reperfusion injuries. These results suggest that the lowering of iMg levels may be related to the severity of IHD, and supplementary Mg may protect cardiac injury from cardiac ischemia.

key words: ischemic heart disease, ionized Magnesium