

麻酔中の血漿マグネシウムイオン濃度変化の影響

佐々木 利佳、広田 弘毅

富山医科薬科大学麻酔科学教室

Key words: extracellular magnesium ion, general anesthetics, anesthetic action, central nervous system

【要旨】

細胞外マグネシウムイオン (Mg^{2+} 、以下 Mg) は体内で 4 番目に豊富な陽イオンであり、生体の恒常性を保つために必要な酵素群の活性化や、中枢神経系において重要な役割を担っている。臨床研究の結果から、周術期において Mg 値は輸液量に依存して低下することが明らかとなった。更に、ラット海馬スライス標本 (*in vitro*) を用いて電気生理学的に検討したところ、Mg が揮発性麻酔薬作用 (イソフルラン、セボフルラン) を修飾することが明らかとなり、麻酔中の Mg 濃度変化は全身麻酔薬作用に影響を及ぼす可能性が示唆された。全身麻酔中の Mg 投与は収縮期血圧の変動を有意に抑制し、揮発性麻酔薬の使用量を減少させたことから、臨床においても Mg が麻酔薬作用を修飾する可能性を示唆した。

特に麻酔薬作用と Mg の関係に着眼し、基礎および臨床研究の観点から麻酔中における Mg の重要性について検討した。

【はじめに】

近年の測定技術の改良により、細胞外マグネシウムイオン (Mg^{2+} 、以下 Mg) を簡便に測定できるようになった。これに伴い、Mg の重要性が再認識されている。マグネシウムイオンは体内で 4 番目に豊富な陽イオンであり、Na-K ATPase の活性化や、エネルギー代謝における 300 以上の酵素の補酵素、生理的カルシウムチャネル拮抗薬など、生体の恒常性を保つうえでの重要な役割が知られている¹⁻³。特に中枢神経系においては、脳内興奮性伝達物質 (グルタミン酸) の受容体の一つである、NMDA 受容体の調節⁴や、伝達物質放出⁵そのものに関与していることが知られている。周術期においても、低 Mg 血症では疼痛閾値の低下⁶や危険な不整脈の誘発⁷に関する報告があり、Mg 値の適切な管理が望まれている^{2,8}。

このように Mg の多岐にわたる役割の中で、特に麻酔薬作用と Mg の関係に着眼し、基礎および臨床研究の観点から麻酔中における Mg の重要性について検討した。

研究 1. 全身麻酔中の Mg の変動と、適切な補正に関する検討

周術期において、麻酔管理中の血漿 Mg 濃度の変動について詳細に検討した報告はない。そこで我々は、麻酔中の Mg 濃度の変動およびその補正について、prospective に検討した⁹。

【方法】

ASA I ~ II に属する全身麻酔予定の手術患者 38 症例を対象とし、無作為に次の 5 群に分け、麻酔導入前と酢酸リングル液 500ml 輸液するごとに動脈血採血し、Mg 濃度を測定した。

Group I : Mg-free 群 (輸液中に Mg を含まない)

Group II : 輸液中に Mg 0.5 mM を含む群

Group III : 輸液中に Mg 1.0 mM を含む群

Group IV : 輸液中に Mg 2.0 mM を含む群

Group V : 輸液中に Mg 4.0 mM を含む群

輸液は酢酸リングル液のみとし、輸液速度は検討開始 1 時間で 15 ml/kg、次の 1 時間で 10 ml/kg、以後 5 ml/kg とした。

【結果】

全身麻酔管理中のMg値は、輸液量に依存して低下することが判明し(図1)、この低下は希釈によるものと推測された。一方図2は、Mg投与群であるGroup II~Vにおける、体重あたりの水分平衡(輸液量-出血量-尿量、ml/kg)とMg濃度(% of control)の関係を示す。Group II (Mg 0.5 mM投与群)およびGroup III (Mg 1 mM投与群)ではMg濃度の低下が認められたが、Group IV (Mg 2.0 mM投与群)においては、Mg濃度を一定に保つことが可能であった。Group V (Mg 4.0 mM投与群)においては、Mg濃度の上昇が認められた。麻酔管理中の希釈によるMg値の低下は、輸液内Mg濃度を2.0 mMに調整することにより、良好に補正可能であった。

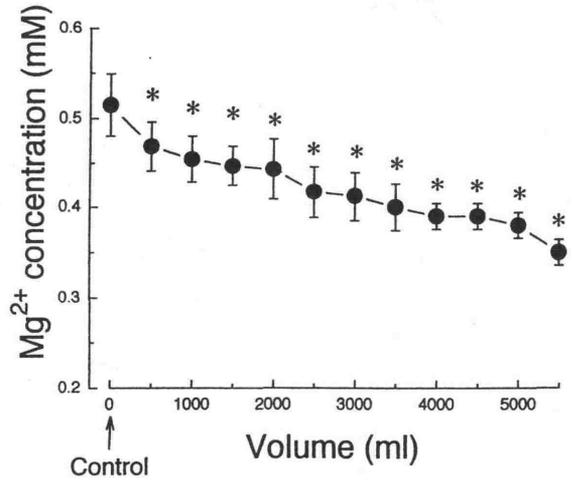


図1 Group I (Mg-free)における輸液量(ml)と血漿Mg²⁺濃度(mM)の関係を示す。輸液開始前の血漿Mg²⁺濃度(0.51 ± 0.03 mM)をコントロールとした。輸液量の増加に従って、血漿Mg²⁺濃度は低下を示した。Mean ± SEM (n = 15)、*p < 0.05 (vs control)

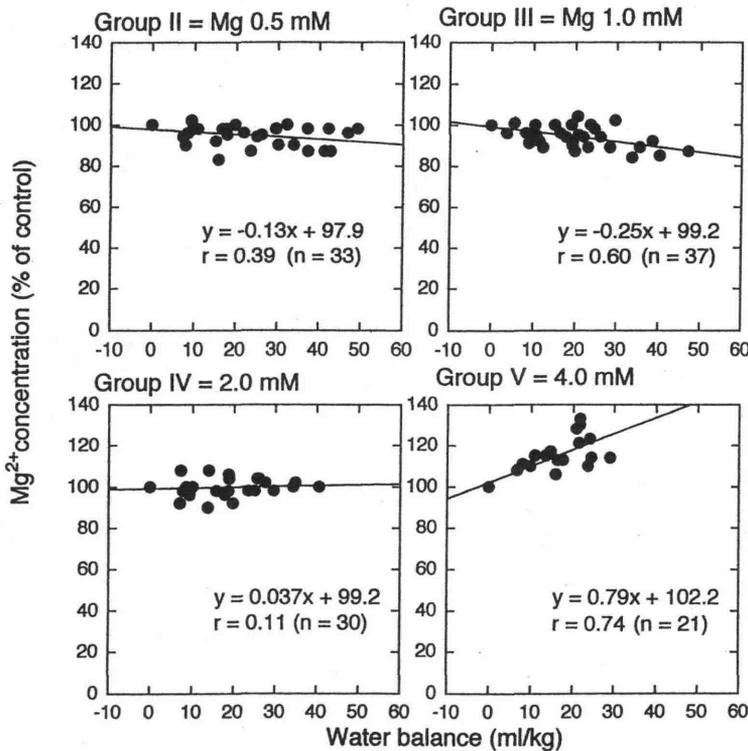


図2 体重あたりの水分平衡と血漿Mg²⁺濃度の関係

横軸に水分平衡(輸液量-出血量-尿量、ml/kg)と縦軸に血漿Mg²⁺濃度(% of control)を表わした。輸液中に含むMg濃度により、Group II~V(それぞれ、0.5 mM、1.0 mM、2.0 mM、4.0 mMのMgを含む)に分け、体重あたりの水分平衡に対する血漿Mg²⁺濃度の変動を比較した。Group IVにおいて、最も良好に補正可能であった。直線はそれぞれの群の回帰式(図内)を表わす。

研究2. 麻酔薬作用に及ぼすMgの影響 (in vitro)

臨床検討により、麻酔管理中は低Mg血症となっている可能性が示唆されたが、脳内において重要な役割を果たしていると考えられるMgの低下は、麻酔薬作用に影響を及ぼさないだろうか。そこで、我々はラット海馬スライス標本 (in vitro) を用いて、麻酔薬作用に及ぼすMgの影響について電気生理学的に検討した¹⁰。

【方法】

Wistar 系雄性ラットを麻酔下に断頭し、Hirota & Rothの方法¹¹を用いて厚さ0.4 mmの海馬スライス標本を作成した。95%O₂/5%CO₂と人工脳脊髄液 (ACSF) を灌流した実験用チャンパー内のliquid/gas interface上にスライスを移動し、測定に使用した。ニクロム製双極電極をSchaffer 側枝に置き、刺激時間0.05 ms、刺激強度5.4 ± 1.8 volt、刺激間隔0.1 Hzの刺激を与えた。ガラス微小電極を海馬CA1の集合電位 (PS) および、興奮性シナプ

ス後電位 (EPSP) を測定するために、それぞれCA1細胞領域および放射状層に刺入し、細胞外記録した。ACSF中のMg濃度を0-4.0 mMに調整して20分間灌流し、揮発性麻酔薬 (セボフルラン、イソフルラン) によるPS amplitude、EPSP slopeの変化を、対照値に対する百分率 (% of control) で示した。

【結果】

ACSF (Mg = 2 mM) においてPS amplitudeは、3.0 vol%セボフルラン、0.7 vol%イソフルランによって、適用前に対しそれぞれ67%、54%に抑制された (図3)。灌流液中のMg濃度を低くすると (0.5 mM) それぞれの麻酔薬の抑制作用は減弱し (89%、82%)、Mg濃度を高くすると (4.0 mM) 増強を示した (38%、21%)。Mg濃度変化と、麻酔薬によるPS amplitude抑制の程度はよく相関し、セボフルラン、イソフルランのPS amplitude抑制作用はMg依存性を示したことから、Mgは揮発性麻酔薬の作用を修飾すると考えられた (図4)。

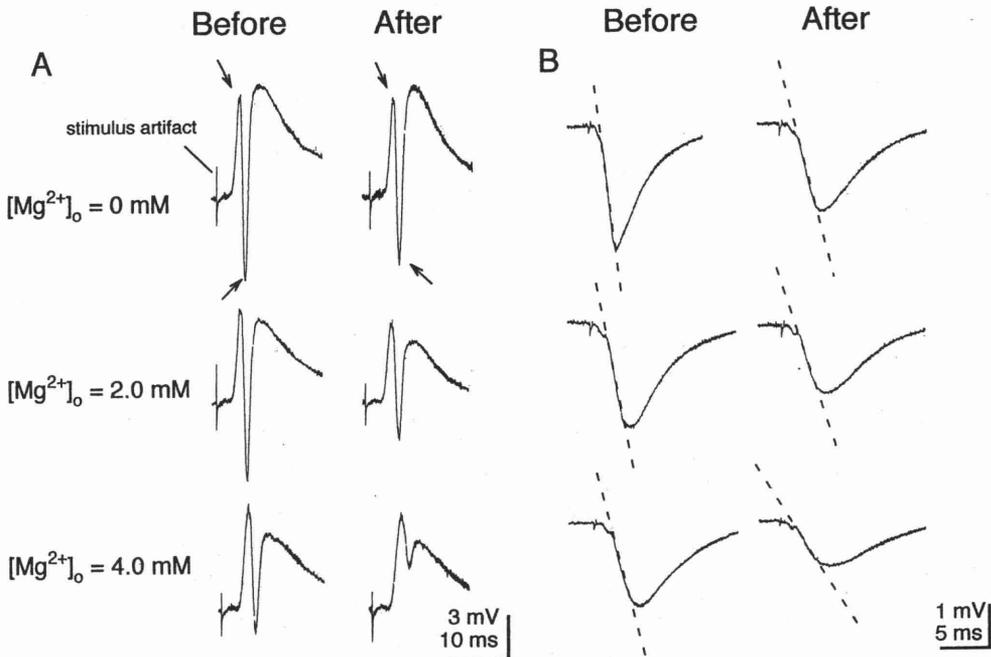


図3 灌流液中のMg濃度を変化させた場合における、海馬CA1のPopulation spike (PS) amplitude (A) ならびに、Excitatory post synaptic potential (EPSP) slope (B) に及ぼす3.0 vol.%セボフルランの作用。Mg濃度依存性にPS amplitude、EPSP slopeは抑制された。

次に、Mgの揮発性麻酔薬作用に及ぼす修飾のメカニズムについて検討を加えた。

1) MgとCaチャンネル

MgのCaチャンネルに対する作用について検討するために、灌流液中のMg/Ca比を一定(1/1、1/2、2/1)に調整して、PS amplitudeに対するセボフルランのMg濃度依存性抑制作用を検討した。Mg/Ca比を一定にすると、PS amplitudeとMg濃度変化の回帰曲線の勾配は減少し(図5)、麻酔薬のMg濃度依存性抑制作用が抑制されたと考えられた。

2) MgとNMDA、non-NMDAレセプタ

Mgの修飾作用がシナプス後膜におけるNMDAレセプタ、あるいはnon-NMDAレセプタを介するか否か検討するために、NMDAレセプタ拮抗薬(AP5:100 μM、およびMK801:40 μM)あるいはnon-NMDAレセプタ拮抗薬(CNQX:0.5 μM)を用い、イソフルランのMg濃度依存性抑制作用に及ぼす影

響を検討した。拮抗薬適用時と非適用時とを比較すると、回帰曲線の勾配に変化は認められなかったため、NMDAレセプタ、non-NMDAレセプタの関与は少ないと考えられた。

3) Mgとシナプス後膜

海馬白板の軸索線維を逆行性に刺激し、シナプスを介さずに発生した錐体細胞の興奮(逆行性PS)を測定した。逆行性PSにおいて、麻酔薬抑制作用はMg濃度変更に伴って変化しなかった。以上より、Mgによる麻酔薬作用修飾に対する、直接的なシナプス後膜の関与は少ないと考えられた。

我々は、ラット海馬スライスを用いた電気生理学的検討において、Mgが濃度依存性に揮発性麻酔薬のシナプス伝達抑制作用を修飾することを明らかにした。さらにその修飾部位は、シナプス前膜のカルシウムチャンネルである可能性を示唆した。

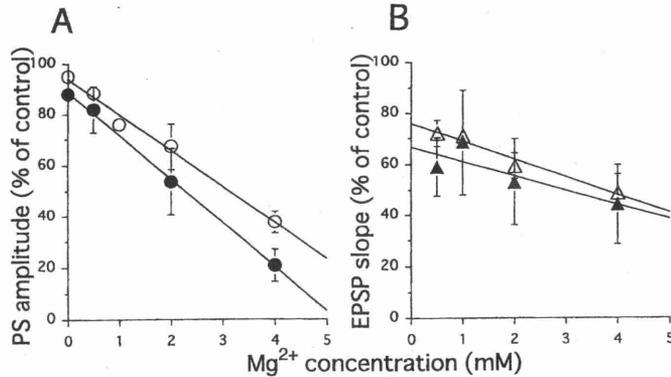


図4 A: 海馬CA1のPopulation spike (PS) amplitudeに及ぼす揮発性麻酔薬(3.0 vol.%セボフルラン○、0.7 vol.%イソフルラン●)の作用とMg濃度の関係を示す。B: Excitatory post synaptic potential (EPSP) slopeに及ぼす揮発性麻酔薬(5.0 vol.%セボフルラン△、2.0 vol.%イソフルラン▲)の抑制作用とMg濃度の関係を示す。データは、麻酔薬投与前に対する百分率(% of control)で示した。揮発性麻酔薬作用において明らかにMg濃度依存性が認められた。

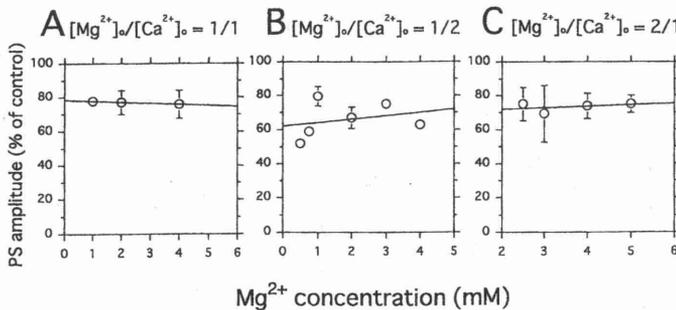


図5 灌流液中のMg/Ca比を一定にして、3.0 vol.%セボフルランのMg依存性作用を検討した。比を一定に保つと、回帰曲線の勾配が小さくなることから、麻酔薬のMg濃度依存性は抑制されたと考えられた。それぞれN=5、データはMean ± SDで表す。

研究3. 麻酔薬作用に及ぼすMgの影響 (in vivo)

海馬スライスにおける電気生理学的検討において、Mg濃度変化は麻酔薬作用を修飾することが判明した。そこで実際の臨床において、同様にMgによる麻酔薬作用修飾が認められるか否か検討した。

【方法】

ASA 1-2の全身麻酔下に鼓室形成手術を受ける患者を無作為に2群に分け、Low-Mg群 (Mg-free)、High-Mg群 (輸液中に4 mMのMgを含む) とした。利尿薬投与・腎機能障害症例は除外した。麻酔は、笑気・酸素・イソフルランで維持し、収縮期血圧を麻酔導入前値の±20%になるようにイソフルラン濃度を調節した。輸液速度は検討開始1時間で15 ml/kg、次の1時間で10 ml/kg、以後5 ml/kgとした。手術開始15分後より検討を開始し、1分毎の血圧 (収縮期・拡張期・平均)・心拍数・イソフルラン使用量を測定し、10分間隔で平均値及び変動係数 (標準偏差/平均値) を算出した。

【結果】

Mgの平均値はHigh-Mg群 = 0.61 ± 0.25 mM、Low-Mg群 = 0.46 ± 0.20 mMを示し

た ($p < 0.05$)。両群とも血圧・心拍数の平均値に有意差は認められなかったが、High-Mg群では麻酔薬必要量が有意に少ないにも関わらず (図6)、収縮期血圧の変動係数は有意に小さかった (図7)。

術中Mg投与により、少量の麻酔薬を用いて血圧変動の少ない麻酔管理が可能であったため、Mgは臨床的にも、揮発性麻酔薬作用を修飾する可能性が示唆された。

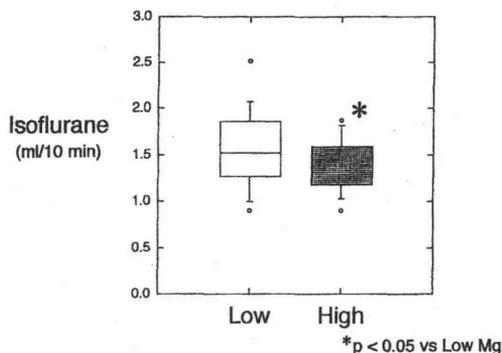


図6 10分間に必要としたイソフルラン使用量をボックスプロットにより示す。Mgを投与した群 (High-Mg群) において、有意にイソフルラン必要量が少なかった。
* $p < 0.05$ (vs Low-Mg群)

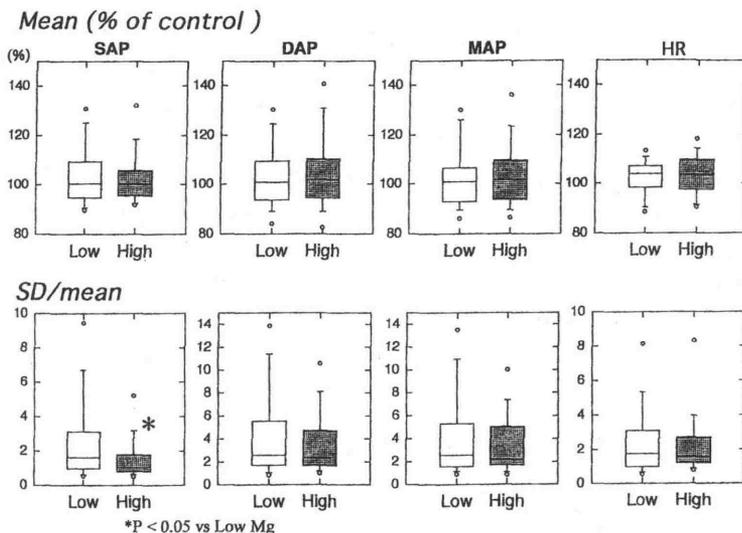


図7 Mg投与群 (High-Mg群)、Mg非投与群 (Low-Mg群) における血圧・心拍数の変化。検討開始前の値をコントロールとして、10分間の平均値と、変動係数 (SD/mean) を比較した。収縮期血圧の変動係数において、High-Mg群はLow-Mg群と比較して有意に小さかった。
* $p < 0.05$ (vs Low-Mg群)

【総括】

今回の研究は、特に Mg と麻酔作用に注目し、*in vivo*、*in vitro*のデータを通して Mg 濃度の変化が麻酔薬作用に影響する可能性を示唆した。臨床研究は今後更に検討が必要であるが、Mg が麻酔作用を修飾することは明らかであると考えられる¹⁰。現在麻酔中に多用されている細胞外液組成の輸液製剤には Mg は含まれていないため、研究 1 で示したように、周術期は容易に低 Mg 血症となる。Mg の抗不整脈作用⁷や脳保護作用¹²等を考慮すると、今後積極的な補正が望まれるであろう。

【参考文献】

1. Elin RJ: Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 34: 170-218, 1988
2. Gambling DR, Birmingham CL, Jenkins LC: Continuing medical education article; Magnesium and the anaesthetist. *Can J Anaesth* 35: 644-54, 1988
3. Iseri LT, French JH: Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 108: 188-94, 1984
4. Evans RH, Francis AA, Watkins JC: Mg²⁺-like selective antagonism of excitatory amino acid-induced responses by α,ε-diaminopimelic acid, D-α-amino adipate and HA-966 in isolated spinal cord of frog and immature rat. *Brain Res* 148: 536-42, 1978
5. Kumamoto E: Neuromodulation by Mg²⁺ and polyamines of excitatory amino acid currents in rodent neurones in culture. *Magn Res* 9: 317-27, 1996
6. Tramer MR, Schneider J, Marti R-A, Rifat K: Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 84: 340-7, 1996
7. Iseri LT, Freed J, Bures AR: Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med* 58: 837-46, 1975
8. James MFM: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 74: 129-36, 1992
9. 佐々木利佳、広田弘毅、中丸勝人他: 麻酔 46: 1179-85, 1997
10. Sasaki R, Hirota K, Roth SH, et al: Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus *in vitro*. *Anesthesiology* 96: 681-7, 2002
11. Hirota K, Roth SH: The effects of sevoflurane on population spikes in CA1 and dentate gyrus of the rat hippocampus *in vitro*. *Anesth Analg* 85: 426-30, 1997
12. Rothman SM: Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 29: 536-7, 1983