

マグネシウムはまだ忘れられた電解質か？

山本 理

ノバ・バイオメディカル株式会社 学術部

キーワード：イオン化マグネシウム，総マグネシウム，イオン化カルシウム，総カルシウム
連絡先：山本 理

〒104-6007 東京都中央区晴海1-8-10

晴海アイランドトリトンスクエア オフィスタワー X 7階

ノバ・バイオメディカル株式会社 学術部

Tel：03-5144-4144

Fax：03-5144-4177

E-mail：m.yamamoto@novabio.com

要 旨

カルシウムの陰に隠れて「忘れられた電解質」と呼ばれて久しいマグネシウムであるが、ここ数年、国内外から様々な疾患の予防や治療につながるマグネシウムに注目した報告が増えてきた。

本稿では、まずマグネシウムの生体における基本的な機能、カルシウムの拮抗剤としての役割、弛緩作用及び血管拡張作用について再度確認し、続いて血中マグネシウム濃度と対応する臨床症状の関係を整理する。

周術期には侵襲によるストレス、輸血、あるいは輸液による体液の希釈等が原因で血中マグネシウムレベルが低下し、その結果として細胞内のマグネシウムが枯渇する状態が起こりやすい。これらマグネシウム欠乏状態が生体にどのような影響を与えるかを考え、また、マグネシウム投与と術後心房細動発症予防に関するメタ解析の文献を紹介する。

このように様々な疾患と関連しているマグネシウムであるが、生体内でのマグネシウムの状態は、血中総マグネシウム (tMg) でモニターされている場合が多い。しかし生理的に活性なイオン化分画のイオン化マグネシウム (iMg) とは必ずしも相関せず、iMgでの直接測定が望ましい。マグネシウム投与後の、血中tMg、iMg、及び尿中tMg、或いは脳脊髄液中のtMg、iMgの濃度変化についても論文から紹介する。

はじめに

マグネシウム (Mg) は生体内では4番目に豊富な電解質で、抗不整脈作用、血管緊張動作、心筋を含む筋肉の収縮性、グルコース代謝、またインスリン恒常性などの重要な機能を担っている。Mgはまた、カルシウム (Ca) の天然拮抗剤である。Caは筋肉の収縮と弛緩や骨代謝のみならず、

様々な疾患において鍵となる陽イオンであるが、Caでコントロールされている生体反応には、Caと同じ2価の陽イオンのMgが深く関わっていると考えられる。このようにCaとMgのバランスが高血圧、動脈硬化や糖尿病などの病態の鍵となることも知られており¹⁾、単にCaをモニターするのではなく、併せてMgレベルのモニターや、

CaとMgのバランスの指標であるCa/Mg比も重要なマーカーである。

本稿ではイオン化マグネシウム (ionized magnesium : iMg) の基礎編として、総マグネシウム (total magnesium : tMg) との違いを明確にし、臨床におけるiMgの有用性を最近の文献から紹介する。

1. 生体内でのマグネシウム

Mgは生体内の600以上の酵素の補因子である。殆ど全ての高エネルギー産生関連酵素、バイオメッセンジャーの表現系の酵素、オキシダーゼなどの抗酸化反応に関わるフリーラジカルの制御に関わる酵素、また、脂質や炭水化物の代謝に関わる酵素の補因子であるため、生体にMgは必須である。また、体外から経口摂取されたMgは腸管吸収により全身循環に乗り骨や筋肉に貯蔵される。主な排泄臓器は腎臓で、腎機能が正常な場合、糸球体でろ過されたMgは血中濃度が高いと再吸収が抑制される。逆に低いと再吸収が促進され血中濃度を管理している。

2. 細胞内外のカルシウムとマグネシウムの拮抗関係

次に細胞内外のCaとMgの関係を整理する²⁾

- ①細胞外のMgはvoltage gated Ca channel に対する競合的阻害によりカルシウムの細胞内への流入を阻害する
- ②細胞内MgはATPと結合し、そのリン酸結合のエネルギーを利用してNa-K-ATPアーゼでNaを細胞外へ汲み出し細胞内外のNa濃度勾配を増加させる。その濃度勾配を利用しNa-Ca交換系の活性化によりCaを細胞外へ汲み出す
- ③同じく細胞内MgはCa-ATPアーゼでリン酸エネルギーを利用しCaを細胞外、または小胞体の中へCaを汲み出す

その結果、細胞内のMg減少により細胞内Caが増加し、筋収縮のまま、つまり血管が収縮し高血圧、頻脈へとつながる。

3. 総マグネシウムとイオン化マグネシウムの違い

成人では体内に約24gのMgが存在し、そのうち50-55%が骨、25-30%が筋肉、残りの20%が軟組織に分布し、血漿中には全体のわずか0.3%しか存在しない³⁾。その血漿中には3つの分画、イオン化体、配位体、そしてタンパク結合体が平衡状態にある。イオン化体は「フリーマグネシウム (遊離したMg)」とも呼ばれ様々な反応に寄与することができる「生理活性な分画」である。配位体は血中に存在するリン酸、乳酸、脂肪酸、重炭酸やATPなど様々な陰イオンと配位、結合した分画である。タンパク結合体は主にアルブミンのグルタミン酸やアスパラギン酸のカルボキシル基と結合し、塩となっているMgである。これら3分画の和が「総マグネシウム (tMg)」であるが、それぞれの分画の量は分からないため細胞レベルで利用可能な、つまり生理的に活性なイオン化マグネシウム (iMg) の量はtMgの値からは推定できない。一方、細胞内のMgは血中に比べ10倍から30倍も高い濃度で存在しATP結合型が多く、FreeのMg、iMgの割合は細胞外と比べて少ない。この細胞内と血中のiMgが動的平衡状態にあり、血中iMgを測定すれば、細胞内の生理的に活性なiMgを反映していると考えられている。

また、tMgとiMgの関係は、総カルシウム (total calcium : tCa) とイオン化カルシウム (ionized calcium : iCa) との関係と同様である。血中Ca濃度の管理目標値として当初はtCaを臨床判断に使用していたが、Payneの式を使用したアルブミン値による補正値を用いる様になり⁴⁾、その後、CKD-MBDのガイドラインでも補正Ca値より生理学的な状況を反映するiCaを用いた評価が望ましいとしている⁵⁾。なお、この補正式はiCaがアルブミンの全濃度にわたり直線的に結合すると仮定した補正式であり、アルブミンが3.0g/dL未満の場合や腎機能が低下している患者では補正式は高カルシウム血症を過大評価、低Ca血症の過小評価につながり注意が必要である^{6,7)}。tMgの補正値に関しては、ICU患者の測定値より多変量解析を行いtMgとアルブミンの関係からiMgの相関式も報告されているが⁸⁾、他の患者群の検体で

は違った相関式になり汎用性は無いであろう。やはりMgも同様に生理活性な分画であるiMgを直接測定することが必要である。

tMgとiMgの違いをまとめると、①tMgでは、生理的に活性なイオン化体、蛋白との結合体やリガンドとの結合体を区別できない、一方でiMgは生理学的に活性な部分である、②tMgは血清で測定するため、全血から血清を準備する手間が一つ余計にかかるが、iMgは、全血でそのまま測定できる、③tMgは血清を得るために数ミリリットル必要だが、iMgは100 μ L程度と非常に少量、④tMgは検査室に送り結果を待つが、iMgはベッドサイドで2分で結果が出る。従って時間を争うICUや救急ではiMgの測定で、リスクのある患者を正しく、早く見つけることが可能となる。

4. マグネシウムの血中濃度と疾患

Mgの濃度を議論する際に、3つの単位が使われるので注意が必要である。国内ではtMgの濃度の単位はmg/dLで報告されるが、iMgはmmol/Lで報告される。一方で輸液や透析液に含まれるMgの濃度はmEq/Lで報告されている。Mgの原子量が24であるため、2.4 mg/dLが1mmol/Lとなり、2価の電解質なので1 mmol/Lが2 mEq/Lとなる。一般的なtMg, iMg, それぞれの基準範囲は1.7-2.4 mg/dL (0.7-1.0 mmol/L)⁹⁾, 0.45-0.60 mmol/L¹⁰⁾である。

血中Mg濃度が基準範囲を超え上昇した場合、一般的にtMgの基準範囲上限の2倍程度(4.8 mg/dL)までは無症候で、さらに高くなると、倦怠感、吐き気嘔吐、腱反射減少などの症状が現れ、3倍から5倍(7.2-12 mg/dL)では腱反射消失、低血圧、心電図変化が現れる。5倍を超えると心停止、麻痺や昏睡が起こる^{11,12)}。

一方、血中Mg濃度が低くなると低カリウム血症や低Ca血症が現れ、1.2 mg/dLを下回るとテタニー、発作、頻脈が起こる。また、重症患者では血中Mgレベルが低下しやすい。手術中の大量輸液使用による希釈性の低Mg血症や、麻酔導入時や手術時のストレスによりMgレベルが下がる。カテコールアミンの上昇で、脂質分解が促進

され遊離脂肪酸が上昇、その遊離脂肪酸のカルボキシル基がMgと結合しフリーのMgレベルが下がる。同様にカテコールアミン上昇で血圧、腎血流量が増加し、尿量増加によりMg排泄が増え体内のMgが下がる。Mgが下がった結果副甲状腺ホルモン分泌が阻害されCaが骨から動員され、またMgが下がるとNa-K-ATPアーゼの活性が下がりカリウムの細胞内への取り込みが出来なくなり尿中排泄が増加する。このように低Mg血症が他の電解質異常の要因の一つとなる。その他、プロトンポンプ阻害剤、利尿薬や、免疫抑制剤などの薬剤投与による副作用でも血中Mg濃度が下がるので注意が必要である。

1998年の論文では、マラソンによるtMgの減少に注目している¹³⁾。マラソン参加者6名を対象にし、フルマラソンレース参加後1週間、血液および尿成分変化を観察した。その結果、レース直後に有意なtMgの低下がみられたが、尿中Mg排泄の増加は無かった。レース直後では運動中筋肉中のグリコーゲンの減少により脂肪細胞でのMgの取り込みが起こったことや、強烈な運動後のカテコールアミンの上昇による脂質代謝の亢進、その結果生成した遊離脂肪酸とMgが結合したためMgが減少したと考察している。

5. マグネシウムと心房細動

Mgと術後心房細動(AF)に関する論文のメタ解析が2017年にオーストラリアのグループから発表された¹⁴⁾。対象としたのは待機的心臓手術35の研究、6,037 データでMg投与がAF発生を防ぐことが分かった(RR 0.69, 95% confidence interval (95%CI) 0.56-0.86, p=0.002)。特に術後投与で投与期間も24時間以上でAF発生リスクが下がった(RR 0.51, 95%CI 0.34-0.77, p = 0.003)。最もリスクが低いのが最高60 mmolまでのボラス投与であった。

6. 糖尿病とマグネシウム

糖尿病患者は食事からのMg摂取量が少なく、また利尿剤使用、多尿によるMg排泄量増により低Mg血症になり易い。Mgは糖代謝に関連する

酵素に必須であるため、低Mg状態になると糖代謝異常を起こす。その結果ATPを利用する酵素反応が不活性化し、インスリン抵抗性増大、低Mg状態によりCaを細胞外へくみ出せずCaの細胞内濃度が上がり、筋収縮のままとなり、グルコースの利用が減るという悪循環に陥る。

インスリンは血糖管理に重要なホルモンであるが、インスリンの細胞内への取り込みの際、Mgは多くの作用点で働く¹⁵⁾。更に、取り込んだグルコースの代謝によりエネルギー源となるATPを作り出す際にもMgは必須である。

膵臓のβ細胞からのインスリンの分泌にもMgが必須である。β細胞に取り込まれたグルコースが解糖系でATPを作り、そのATPを使いチャンネルを閉じ脱分極によりCa流入、その刺激でインスリンが放出される。低Mg状態ではインスリンは分泌されない。

7. 脳脊髄液中のマグネシウムイオン濃度

股関節置換の患者群に対し、術後疼痛対策として硫酸マグネシウム(MgSO₄)を投与後、血中及び脳脊髄液中のMg濃度を生理食塩水投与のプラセボ群と経時的に比較している¹⁶⁾。Mgのボラス投与開始をT0とし、15分後(T1)から6時間持続投与開始し、T1の1時間後にレボピバカインで髄腔内麻酔を実施した。Mg投与開始後15分のT1では、MgSO₄投与群の血中tMgとiMg濃度がそれぞれ2.2から3.7 mg/dL、0.58から1.04 mmol/Lへと上昇していた。一方で脳脊髄液中は、麻酔薬投入直後にtMgとiMg共に約10%下がっていたが、コントロール群とMg投与群では濃度変化の差が無かった。これは、静脈投与したMgが脳脊髄液には届かなかったことになる。つまり末梢投与のMgSO₄による鎮痛作用は中枢のNMDA受容体ではなく、末梢神経によると考えられる。別の論文では、MgSO₄による子癇治療での抗痙攣作用は、中枢ではなく脳血管の拡張による脳内血管の攣縮抑制ではないかと述べている¹⁷⁾。髄腔内麻酔薬投入後、脳脊髄液中のMgが減少しており、論文では細胞内へ移動したなどの考察をしているが、脳脊髄液が130mL程度とすると、

単に麻酔薬による希釈効果による減少ではないかと考えられる。

8. 最近の論文から

透析分野では、Mgが血管石灰化を予防するというエビデンスが多く報告され2020年の論文では透析液のMg濃度を高くすることで血管の柔軟性に变化があるかに注目した¹⁸⁾。日本では透析液中のMg濃度が1 mEq/L、(0.5mmol/L)が一般的であるが、この論文ではMg濃度を0.75mmol/Lに上げアウトカムがどう変わるか確認した。その結果、脈波伝播速度(PWV)が減少、脈圧と収縮時血圧も有意に減少した。血中iMgとtMgも有意に上昇したが何れも基準範囲上限をわずかに超えた値で安全性に問題は無かった。2020年アメリカからの報告では血中Mg濃度を上げるために、塩化マグネシウムを朝食時に300mg経口投与した後24時間でiMg、tMg、尿中Mgがどう変化するかを観察した¹⁹⁾。iMgでは1時間後からプラセボとの差が見え始めてきたが血清tMgや尿中Mgでは差が出ていなかった。24時間の濃度と時間グラフの下、AUCを比較するとiMgのみにプラセボと実薬の間で統計学的有意差が付いた。この結果より、経口Mg補充後の血中Mg濃度変化はiMgでのモニターが最適であることが分かる。Roonyらの2020年の報告では、緩下剤として使われる酸化マグネシウムを1日600mg 10週間摂取し10週後tMg、iMg共に有意に増加し、tMgとiMgの相関係数は0.5と弱い相関であった²⁰⁾。

おわりに

これまでにMgに注目した臨床研究ではtMgが多かったが、最近は生理的に活性なiMgに関する発表も増えてきた。臨床に於いてtCaのモニターから、生理学的に活性なiCaのモニターへと移行したのと同様に、これまでのtMgのみでの診療が、今後はiMg測定が日常化し「忘れられない電解質」となるかも知れない。今後更にiMgに関するデータが蓄積され、質の高い医療につながることを期待する。

参考文献

- 1) Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, et al: Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens*, 754250, 1-7, 2012
- 2) Yago MD, Manas M, Singh J: Intracellular magnesium: Transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci* 1(5), D602-D618, 2000
- 3) de Baaij JH, Hoenderop J, Rene JM, et.al: Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*, Feb; 5(Suppl 1): i15-i24, 2012
- 4) Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 4: 643-6, 1973
- 5) 社団法人日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌*45：301-356, 2012.
- 6) Lian IA, Asberg A: Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. *BMJ Open*, Apr 7; 8(4): e017703, 2018
- 7) SmithJD, Wilson S, SchneiderHG: Misclassification of calcium status based on albumin-adjusted calcium: Studies in a tertiary hospital setting. *Clin Chem*, Dec; 64(12): 1713-1722, 2018
- 8) Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R et al: Magnesium levels in critically ill patients, What should we measure? *Am J Clin Pathol*, 114: 688-695, 2000
- 9) 金井正光編：マグネシウム，臨床検査法提要，31, 594, 1998.
- 10) ノバ・バイオメディカル社の米国での使用施設(12施設)における平均値
- 11) Simpson KR, Knox GE: Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate: Recommendations to promote patient safety. *MCN Am J Matern Child Nurs*, May-Jun; 29(3): 161-9, 2004
- 12) Laecke SV: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg*, 74(1), 41-47 Feb 2019.
- 13) 河辺典子, 鈴木政登, 町田勝彦ほか. フルマラソンレース後のマグネシウム (Mg) 代謝. *体力科学*47, 221-230, 1998
- 14) Jessica L Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ: Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*, Dec; 42: 69-77, 2017
- 15) 藏前尚子, 2型糖尿病におけるマグネシウムの役割. *JICD*, 46,1, 56-61, 2015
- 16) Mercieril M, De Blasil RA, Palmisani S et. al: Changes in cerebrospinal fluid magnesium levels in patients undergoing spinal anaesthesia for hip arthroplasty: Does intravenous infusion of magnesium sulphate make any difference? A prospective, randomized, controlled study. *Br J Anaesth*, Aug; 109(2): 208-15, 2012
- 17) James MF, Clinical use of magnesium infusions in anesthesia, *Anesth Analg*, Jan; 74(1): 129-36, 1992
- 18) Del Giorno R, Hadjeres SL, Stefanelli K, et al. Consequences of supraphysiological dialysate magnesium on arterial stiffness, hemodynamic profile, and endothelial function in hemodialysis: A randomized crossover study followed by a non-controlled follow-up phase. *Adv Ther*, Dec; 37(12): 4848-4865, 2020
- 19) Zhan J, Wallace TC, Butts SJ, et.al: Circulating ionized magnesium as a measure of supplement bioavailability: Results from a pilot study for randomized clinical trial. *Nutrients*, 12(5), 1245, 2020
- 20) Rooney MR, Rudser KD, Alonso A, et. Al: Circulating ionized magnesium: comparisons with circulating total magnesium and

the response to magnesium supplementation in a randomized controlled trial. *Nutrients*, Jan 20; 12(1). pii: E263, 2020