

## 慢性うっ血性心不全における腎 Mg 代謝に関する検討

丸 崎 茂 島 本 和 明

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

The study of renal magnesium handling in chronic congestive heart failure.

Shigeru MARUSAKI and Kazuaki SHIMAMOTO

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine.

(Chief : Prof. O. IIMURA)

**ABSTRACT** It is now known that the serum magnesium level is low in patients with chronic congestive heart failure (CHF). In this study, to clarify the role of renal magnesium handling in CHF, the following parameters were examined in normal subjects (control: n=28) and patients with CHF (n=37): serum magnesium (s-Mg), plasma aldosterone concentration (PAC), endogenous creatinine clearance ( $C_{Cr}$ ), urinary excretions of magnesium ( $U_{MgV}$ ) and sodium ( $U_{NaV}$ ), and fractional excretions of magnesium ( $FE_{Mg}$ ), sodium ( $FE_{Na}$ ) and potassium ( $FE_K$ ). The relationship between s-Mg and the severity of cardiac dysfunction (NYHA subclass in CHF) was also investigated in CHF. All subjects were admitted to our hospital and given a standard diet including 120 mEq of Na and 75 mEq of K/day, and all the parameters were measured in the early morning after an overnight fast.

Compared with the controls, the patients with CHF showed lower levels of s-Mg,  $C_{Cr}$ ,  $U_{NaV}$  and  $FE_{Na}$ , and higher levels of  $FE_{Mg}$  and PAC. On the other hand, there was no significant difference in  $U_{MgV}$  between the controls and CHF patients. In both groups, significant positive correlations were observed between  $U_{MgV}$  and  $FE_{Mg}$ , and between  $U_{MgV}$  and  $C_{Cr}$ .  $FE_{Mg}$  correlated positively with  $FE_K$  and PAC in patients with CHF, suggesting an important role of mineralocorticoids in magnesium handling in the distal renal tubules. In the severe CHF (NYHA II or III) subgroup, levels of s-Mg and  $FE_{Mg}$  were quite similar to those in the mild CHF (NYHA I) subgroup, but the severe CHF subgroup used potassium-magnesium sparing drugs (spironolactone, triamterene and angiotensin converting enzyme inhibitor) more frequently. In CHF patients, combined use of loop diuretics and potassium-magnesium sparing drugs did not show any significant influence on the levels of s-Mg and  $FE_{Mg}$ .

These results suggest that the low level of s-Mg in CHF patients is attributable to enhancement of renal magnesium excretion by secondary aldosteronism, and that use of potassium-magnesium sparing drugs may be beneficial for prevention of magnesium deficiency in CHF.

(Received September 4, 1995 and accepted November 1, 1995)

**Key words:** Chronic congestive heart failure, Serum magnesium, Secondary aldosteronism, Potassium-magnesium sparing drug, Cardiac dysfunction,

### 1 緒 言

マグネシウム (Mg) は、細胞外液中ではナトリウム

(Na), カリウム (K), カルシウム (Ca) に次いで4番目に多く含まれ、また細胞内ではKについて多い二価の陽イオンである。そして、生体内では300以上の酵

素の活性化やその補酵素として働き、エネルギーの転送、貯蔵、利用に大きな役割を果たしている<sup>1)</sup>。ことに心筋では、MgがNa, K-ATPase, Ca, Mg-ATPaseなどの磷酸化酵素の活性化や、Kチャンネルの活性に影響を与え、これらを介して細胞内Na, K, Ca濃度を調節し、心機能の維持、虚血性心筋障害の防御、異常自動能の抑制などに寄与しているとされる<sup>2-4)</sup>。

この様な背景のもとに、最近、Mgと循環器疾患との関連が疫学、臨床の両領域で注目されるようになってきた。心不全患者では低Mg血症や組織内Mg欠乏が生じやすく<sup>5)</sup>、著者ら<sup>6)</sup>も既に、慢性うっ血性心不全患者の血清Mg濃度が低値を示すことを報告してきた。一方、体内のMgは主に消化管と腎によって調節され、特に腎は、Mgの摂取量や消化管での吸収量の変化に対応し、体内Mg量の調節を行う最も重要な臓器として知られる。

そこで本研究では、慢性うっ血性心不全患者の血清Mg低値の機序を、腎におけるMg排泄動態の面から検討し、同時に、これとNa, Kの排泄動態および血漿アルドステロン濃度との関連を併せ検討した。

## 2 対象と方法

### 2.1 対 象

対象は当科入院中の、比較的病状の安定した慢性うっ血性心不全患者 (CHF) 37例 (男性28例, 女性9例) で、年齢は25~79歳 (平均53±2歳, mean ± SEM) と、血圧, 脳, 心, 腎, 内分泌機能に異常のない正常対照者 (Control) 28例 (男性11例, 女性17例) で、年齢は25~70歳 (平均45±3歳) である。CHFの基礎疾患の内訳は、弁膜症17例 (連合弁膜症8例, 僧帽弁閉鎖不全症4例, 僧帽弁狭窄症3例, 大動脈弁狭窄症1例, 大動脈弁置換術後1例), 特発性心筋症11例 (拡張型心筋症7例, 肥大型心筋症4例), 陳旧性心筋梗塞7例と心房中隔欠損症2例である。これら37例

のCHF群を, New York Heart Association (NYHA) 心機能分類で重症度評価した (Table 1)。

対象例はいずれも入院中で、Na 120 mEq/day, K 75 mEq/dayの一定食摂取下に検討された。またCHFの治療薬としては、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬あるいは強心配糖体などのいわゆるK・Mg喪失作用を有する薬剤群と、スピロノラクトン、トリウムテレン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬のいわゆるK・Mg保持性薬剤群に分け、更にそれらを薬剤使用、未使用にて4群に分けた。その結果、K・Mg喪失作用を有する薬剤使用群は1例 (ループ利尿薬+強心配糖体)、K・Mg保持性薬剤使用群は3例 (いずれもアンジオテンシン変換酵素阻害薬)、K・Mg保持性薬剤とK・Mg喪失性薬剤の併用例が19例、いずれの薬剤も未使用が14例であった。

### 2.2 方 法

#### 2.2.1 腎クリアランス試験

検査は終夜絶飲絶食後、am 6:00に体表面積 (m<sup>2</sup>) あたり150 mlの飲水を行い、さらに安静臥床を約60分保持した後に、am 7:00からam 9:00まで120分間をクリアランス時間とする腎クリアランス試験を施行した。クリアランス試験の中間点のam 8:00に予め肘静脈に留置した翼状針を用いて採血し、またam 9:00に完全排尿させ全量採尿し下記諸量の測定に供した。

#### 2.2.2 測定諸量と測定法

上述の血清および尿試料を用い、血清と尿中のMg, クレアチニン, Na, K濃度, 血清Ca濃度, 血漿アルドステロン濃度 (PAC) の測定を行った。血清Mg濃度 (s-Mg) と尿中Mg濃度は原子吸光法で測定した。血清および尿中Na, K濃度はイオン電極法, 血清Ca濃度はOCPC (ortho-cresolphthalein complexon) 法, クレアチニンはJaffe法で、またPACはradioimmunoassay (SPAC-S Aldosterone kit, 第一ラジオアイソトープ社, 東京) にてそれぞれ測定した。試料

Table 1 Age and endogeneous creatinine clearance (C<sub>Cr</sub>) in patients with chronic congestive heart failure (CHF) grouped according to New York Heart Association (NYHA) Functional Class.

	Total	NYHA class		
		I	II	III
n	37	10	22	5
age (yrs)	53±2	55±5	51±3	61±2
C <sub>Cr</sub> (ml/min)	77.7±3.6	83.1±6.7	79.5±5.0	59.2±3.4

の測定結果と分時尿量 (UV) から、内因性クレアチニン・クリアランス ( $C_{Cr}$ ), 尿中 Mg 排泄量 ( $U_{Mg}V$ ), 尿中 Na 排泄量 ( $U_{Na}V$ ) を計測し, これらを用いて腎 Mg 排泄率 ( $FE_{Mg}$ ), 腎 Na 排泄率 ( $FE_{Na}$ ), 腎 K 排泄率 ( $FE_K$ ) を以下の計算式により算出した.  $FE_X (\%) = (C_X \times 100) / C_{Cr}$  ( $X$  は Mg, Na, K を,  $C_X$  は Mg, Na, K のクリアランス値を意味する).

### 2・2・3 統計学的方法

測定値はすべて平均値±標準誤差 (mean ± SEM) で表わした. 推計学的有意性の検定で, 対照群と CHF の 2 群間の平均値の差の検討は non-paired t-test により, また使用薬剤別, NYHA 別の 3 ないし 4 群間の平均値の差には分散分析を用いた. CHF の NYHA class

I・II・III 群における K・Mg 保持性薬剤の使用頻度の差の検定には  $\chi^2$  検定を用いた. 諸量の相関の検定には Pearson の相関係数を用いた. 有意性の判定には危険率 5% 以下をもって推計学的に有意とした.

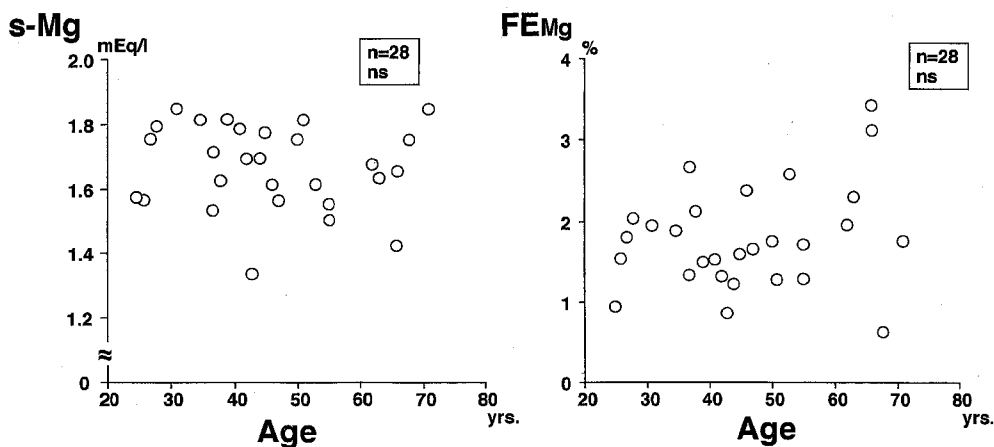
## 3 結 果

### 3・1 CHF における血清 Mg 値

血清 Mg 値を対照群と CHF の 2 群間で対比すると, Table 2 のごとく, 血清 Mg は対照群に比し CHF 群が有意 ( $p < 0.001$ ) な低値を示した. 年齢は CHF 群が有意 ( $p < 0.02$ ) に高齢であったが, 正常群においては年齢と s-Mg の間に相関はなく (Fig. 1), 年齢による血清 Mg 値の変動は認められなかった.

**Table 2** Comparisons of age, serum magnesium (s-Mg), creatinine clearance ( $C_{Cr}$ ), urinary excretion of Mg ( $U_{Mg}V$ ), urinary excretion of Na ( $U_{Na}V$ ), fractional excretion of Mg ( $FE_{Mg}$ ), fractional excretion of Na ( $FE_{Na}$ ), fractional excretion of K ( $FE_K$ ) and plasma aldosterone concentration (PAC) between normal subjects (Control) and patients with chronic congestive heart failure (CHF).

	Control n=28	CHF n=37	p<
age (yrs)	45±3	54±2	0.02
s-Mg (mEq/l)	1.65±0.03	1.48±0.03	0.001
$C_{Cr}$ (ml/min)	102.0±3.4	77.7±3.6	0.001
$U_{Mg}V$ ( $\mu$ Eq/min)	3.05±0.21	2.98±0.20	ns
$U_{Na}V$ ( $\mu$ Eq/min)	148.1±11.7	62.6±6.4	0.001
$FE_{Mg}$ (%)	1.75±0.12	2.33±0.13	0.001
$FE_{Na}$ (%)	1.05±0.12	0.50±0.04	0.001
$FE_K$ (%)	10.5±0.6	10.0±0.7	ns
PAC (pg/ml)	73.6±5.9 (n=20)	132.2±15.2 (n=35)	0.001



**Fig. 1** Correlation between serum magnesium (s-Mg) or fractional excretion of magnesium ( $FE_{Mg}$ ) and age in normal subjects (Control).

### 3・2 腎におけるMgの動態

Table 2 に示す対照群とCHF群の腎諸量の比較では、 $U_{Mg}V$  は両群間で差をみないが、 $U_{Na}V$ 、 $C_{Cr}$  は対照群に比しCHF群が有意（いずれも  $p < 0.001$ ）に低値であった。また、 $FE_{Na}$  はCHF群が有意な低値をとるのに対し、 $FE_K$  には両群間で有意差をみず、 $FE_{Mg}$  は逆にCHF群で有意（ $p < 0.001$ ）な高値となった。なお、加齢による  $FE_{Mg}$  の変動は認められなかった（Fig. 1）。 $U_{Mg}V$  と  $C_{Cr}$ （Fig. 2）および  $FE_{Mg}$ （Fig. 3）の関係で

は、対照群（ $C_{Cr}$ ； $r = 0.38$ ， $p < 0.05$ ， $FE_{Mg}$ ； $r = 0.63$ ， $p < 0.001$ ）、CHF群（ $C_{Cr}$ ； $r = 0.61$ ， $p < 0.001$ ， $FE_{Mg}$ ； $r = 0.63$ ， $p < 0.001$ ）のいずれにおいても、 $U_{Mg}V$  は  $C_{Cr}$ 、 $FE_{Mg}$  と有意に正相関した。Fig. 4 にはCHF群における腎のMg排泄率とK排泄率、血漿アルドステロン濃度との関係を示すが、 $FE_{Mg}$  は  $FE_K$ 、 $PAC$  と有意（ $FE_K$ ； $r = 0.36$ ， $p < 0.05$ ， $PAC$ ； $r = 0.50$ ， $p < 0.01$ ）に正相関した。また  $PAC$  はCHF群で有意な高値を認めた（Table 2）。

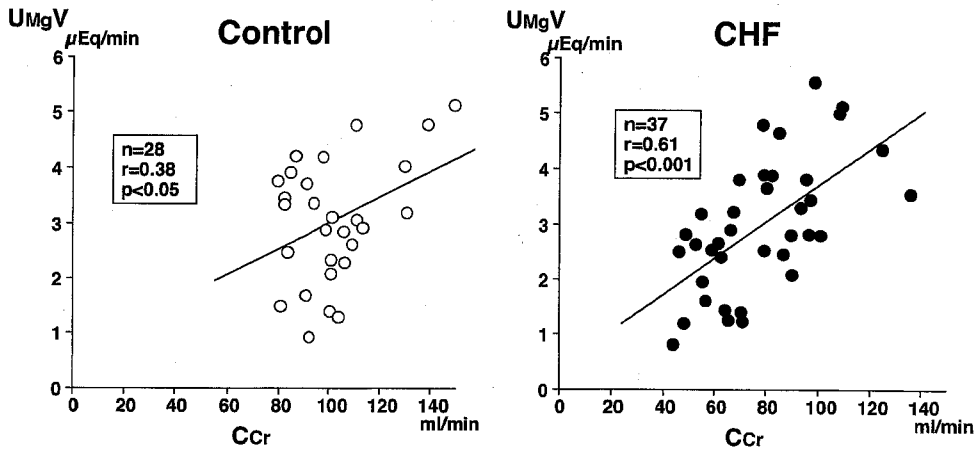


Fig. 2 Correlation between urinary excretion of magnesium ( $U_{Mg}V$ ) and endogenous creatinine clearance ( $C_{Cr}$ ) in normal subjects (Control), and that in patients with chronic congestive heart failure (CHF).

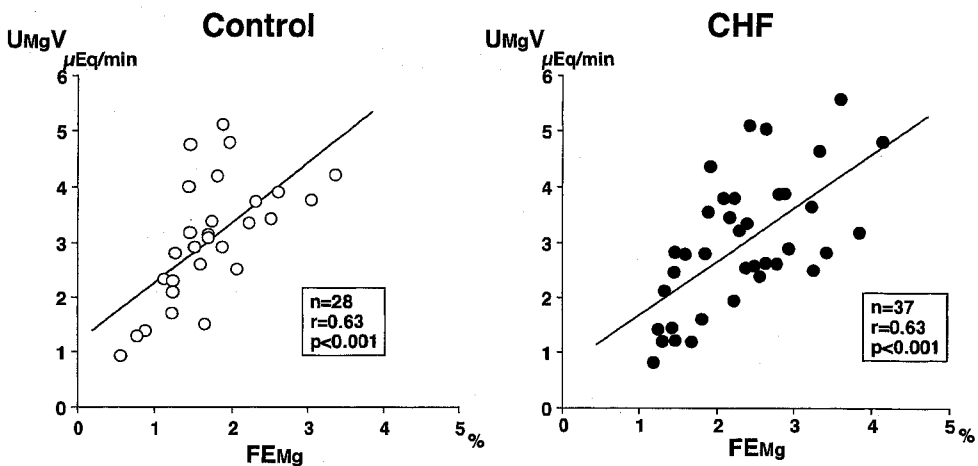


Fig. 3 Correlation between urinary excretion of magnesium ( $U_{Mg}V$ ) and fractional excretion of magnesium ( $FE_{Mg}$ ) in normal subjects (Control), and that in patients with chronic congestive heart failure (CHF).

3.3 心機能と Mg

心機能群 (NYHA 分類) 別の年齢,  $C_{cr}$  は, 3 群間で有意差を認めなかった (Table 1). Fig. 5 に血清 Mg 値を検討した成績を示す. 血清 Mg 値は CHF 群で対照群よりも低値であるが, 心機能分類別の class I, class II, class III の群間では有意差を認めなかった. 一方,  $FE_{Mg}$  は CHF 群が対照群より高値であったが, class I, class II, class III の群間では差違を認めなかった. 次

に, Mg 代謝に影響を及ぼす薬剤のうち, K・Mg 保持性薬剤の服用の頻度を心機能別に比較した (Fig. 6). Class I で 30%, class II で 68%, class III で 80% と重症例程高頻度であり, class I と class II ( $p < 0.05$ ), class I と class III ( $p = 0.06$ ) の間に有意差またはその傾向を認めた.

3.4 CHF における薬剤と Mg 代謝

CHF の血清 Mg 値,  $FE_{Mg}$  及び血清 Na, K, Ca に

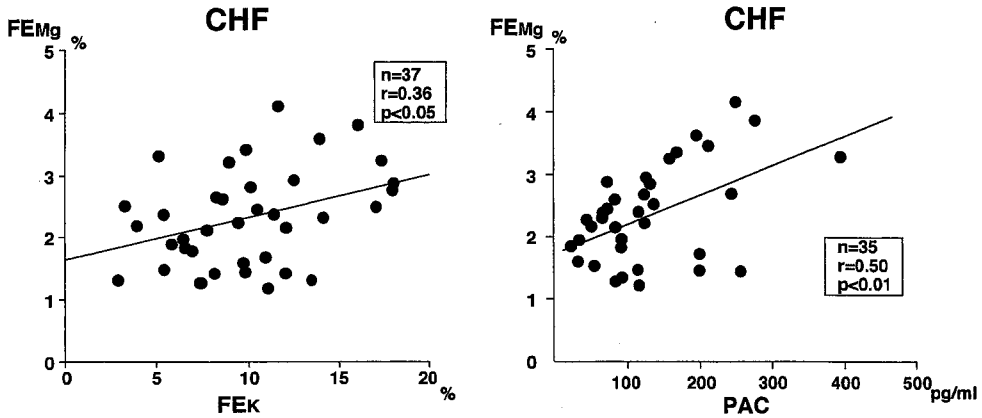


Fig. 4 Correlation between fractional excretions of magnesium ( $FE_{Mg}$ ) and potassium ( $FE_K$ ) or plasma aldosterone concentration (PAC) in patients with chronic congestive heart failure (CHF).

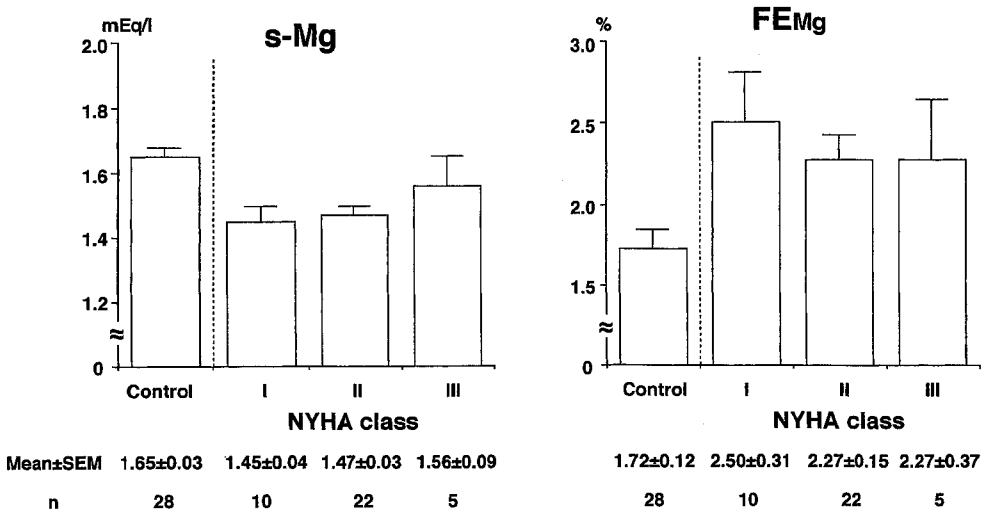


Fig. 5 Comparison of serum magnesium concentration (s-Mg) and of fractional excretion of magnesium ( $FE_{Mg}$ ) among subgroups divided by cardiac function (NYHA class) in patients with chronic congestive heart failure (CHF). NYHA: New York Heart Association

対する K・Mg 喪失性薬剤(ループ利尿薬, 強心配糖体)と K・Mg 保持性薬剤(スピロノラクトン, トリアムテレン, アンジオテンシン変換酵素阻害薬)使用の影響を Table 3, Fig. 7 に示す. CHF 群を, K・Mg 喪失性薬剤 (K・Mg losing drugs: L) と K・Mg 保持性薬剤 (K・Mg sparing drugs: S) の服用状況から, 両剤服用の L(+) $\cdot$ S(+) 群 19 例, 両剤とも未服用の L(-) $\cdot$ S(-) 群 14 例, 前者の薬剤のみ服用の L(+) $\cdot$ S(-) 群 1 例, 後者のみの L(-) $\cdot$ S(+) 群 3 例の 4 群間に分け, この群間で対比した結果, 血清 Na, K, Ca の値は各群間で有意差を認めなかった. 一方, 対照群, L(+) $\cdot$ S(+) 群, L(-) $\cdot$ S(-) 群の 3 群で血清 Mg 値, FE<sub>Mg</sub> を対比すると, 対照群に比べて L(-) $\cdot$ S(-) 群, L(+) $\cdot$ S(+) 群の両群とも血清 Mg は低値(ともに  $p < 0.01$ ), FE<sub>Mg</sub> は L(-) $\cdot$ S(-) 群で有意 ( $p < 0.05$ ) な高値を示した. ただし, L(-) $\cdot$ S(-) 群と L(+) $\cdot$ S(+) 群の 2 群間の比較では, 血清 Mg 値, FE<sub>Mg</sub> のいずれにも有意差は認められなかった (Fig. 7).

#### 4 考 察

生体内には Mg が約 18 g 含まれており, その分布は骨に 55~60%, 筋肉内に 25~30% 存在するとされ, 血液に含まれる量は 1% にすぎない<sup>7)</sup>. しかし実際上は, 生体内の Mg 動態や生体内 Mg の過不足の指標として, 測定法や評価が容易な血清 Mg が最もよく用いられる. また, Mg には 1) 電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネル抑制<sup>8,9)</sup>, 2) 膜安定化<sup>10)</sup>, 3) Na, K-ATPase の補酵素<sup>11)</sup>, 4) 筋小胞体からの Ca<sup>2+</sup> 遊離抑制<sup>8,9)</sup>, 5) 血管壁や腎におけるプロスタグランジン産生促進<sup>12,13)</sup>, 6) 交感神経終末からのカテコラミン放出抑制<sup>14,15)</sup>, 7) 副腎皮質からのアルドステロン分泌抑制<sup>16)</sup>, 以上のような諸作用のあることが知られている.

この血清 Mg が, 心不全患者で低値を示すことが報告されており<sup>5,6,17,18)</sup>, 成因としては以下の機序が指摘さ

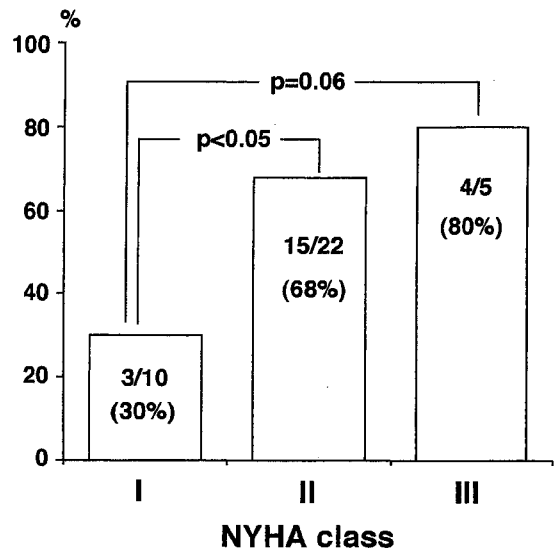


Fig. 6 Incidence of the use of potassium-magnesium sparing drugs in patients with chronic congestive heart failure (CHF).

れている. すなわち 1) 食欲不振による Mg 摂取量の低下, 2) 消化管のうっ血による Mg の吸収低下<sup>9)</sup>, 3) 心不全に由来する二次性アルドステロン症に基づく腎からの Mg 排泄増加<sup>17)</sup>, 4) サイアザイド系ないしはループ利尿薬や強心配糖体の使用による腎尿細管の Mg 再吸収抑制<sup>5,17,18)</sup>, 5) 交感神経活性の亢進に基づく血中遊離脂肪酸上昇による末梢組織への Mg 蓄積<sup>19-21)</sup>, などである. そして, Mg 欠乏が前述した Mg 作用の減弱を介して, 心不全における重症不整脈の誘発, 心筋障害の進展, 末梢血管抵抗の増大, 腎血流量や腎 Na 排泄能の低下, などに関わってくると推測されている. それ故, 心不全における Mg 欠乏の機序を明かにすることは, 臨床上極めて有意義といえる. そこで, 本研究

Table 3 Serum concentration of electrolytes in normal subjects (Control) and patients with chronic congestive heart failure (CHF) with or without the administration of potassium-magnesium losing drugs (L) and/or potassium-magnesium sparing drugs (S).

	Control n=27	CHF			
		L(-) $\cdot$ S(-) n=14	L(+) $\cdot$ S(-) n=1	L(-) $\cdot$ S(+) n=3	L(+) $\cdot$ S(+) n=19
s-Na (mEq/l)	139 $\pm$ 1	141 $\pm$ 1	136	140 $\pm$ 1	139 $\pm$ 1
s-K (mEq/l)	3.9 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	4.6	4.1 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.1
s-Ca (mg/dl)	9.0 $\pm$ 0.1	9.0 $\pm$ 0.1	9.2	9.0 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.1

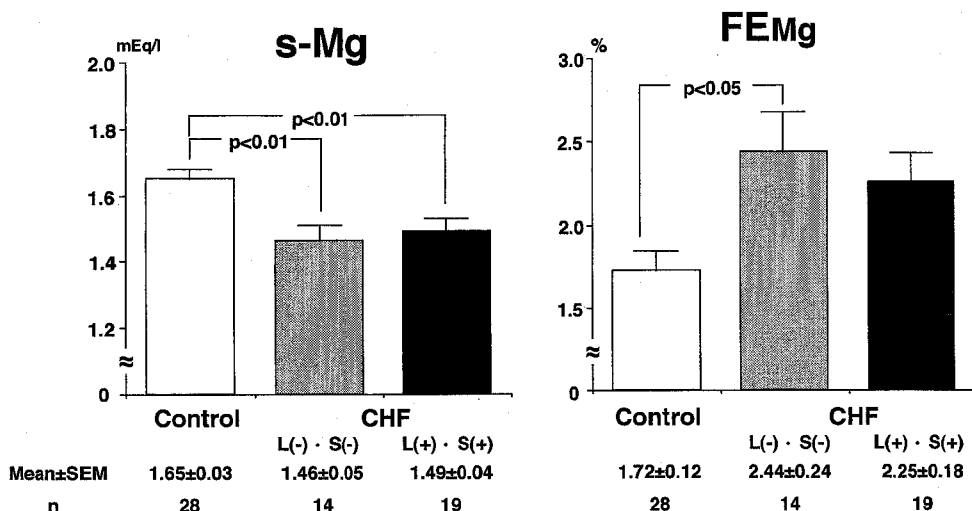


Fig. 7 Comparisons of serum magnesium concentration (s-Mg), and fractional excretion of magnesium ( $FE_{Mg}$ ) between normal subjects (Control) and patients with chronic congestive heart failure (CHF) with or without the administration of potassium-magnesium losing drugs (L) and/or potassium-magnesium sparing drugs (S).

では、慢性うっ血性心不全患者にみる血清 Mg 低値の機序を、腎における Mg 排泄動態の面から検討した。

Mg の測定には EDTA 法, flame spectrophotometry 法等があるが、現在では方法が簡単でかつ感度が高く、特異的に Mg 濃度を測定し得る点で原子吸光法が用いられることが多く、本研究においてもこの方法を採用した。その結果、血清 Mg 値は対照群に比し慢性うっ血性心不全患者 (CHF) 群で有意に低く、本研究でも CHF 群における血清 Mg 低値が確認された。そして、年齢は CHF 群が有意に高齢であったため、まず年齢と血清 Mg 値、 $FE_{Mg}$  の関係を検討したが、少なくとも対照群の血清 Mg 値および  $FE_{Mg}$  には加齢による変動は認められなかった。次いで、腎諸量を両群間で比較すると、 $U_{Na}V$ 、 $C_{Cr}$  は対照群に比し CHF 群が有意な低値を示した。これには、CHF 群における心拍出量低下、交感神経活性増大、レニン・アンジオテンシン系の亢進、これらに起因する腎血流量 (RBF) や糸球体濾過値 (GFR) の低下と、加えて食欲不振に伴う食事摂取量の減少などが関与しているものと考えられる。他方、 $U_{Mg}V$  は食塩摂取量の増加や GFR の上昇により増強し、これらの低下により減少することが明かにされている<sup>17,22)</sup>。以上を考慮すると、 $C_{Cr}$ 、 $U_{Na}V$  が低値の CHF 群では、対照群に比し  $U_{Mg}V$  も低値となる可能性が推測される。しかし本研究の結果からは、

$U_{Mg}V$  の実測値は対照群と CHF 群でほぼ同一レベルを示し、有意な差異は認められなかった。つまり、Mg 摂取量が少なく、血中 Mg 濃度が低値である CHF 群で、対照群と同等の  $U_{Mg}V$  があるというこの成績は、CHF 群における腎 Mg 排泄の相対的な亢進を強く示唆する所見といえよう。

そこで次に、CHF における腎 Mg 排泄亢進の機序を検討した。対照群、CHF 群の両者で、 $U_{Mg}V$  は  $C_{Cr}$  及び  $FE_{Mg}$  といずれも有意に正相関した。前述したごとく、CHF で  $C_{Cr}$  が低下していることを考慮すると、CHF の腎 Mg 排泄亢進に対する GFR 変動の意義は少なく、 $FE_{Mg}$  に反映される腎尿細管の Mg 再吸収の抑制ないしは分泌増大、つまりは Mg 保持能の低下がより強く関与している可能性が推察される。腎糸球体で濾過された Mg は、その約 40% が近位尿細管で、残りの約 60% がヘンレ上行脚および遠位尿細管を含む遠位部ネフロンで再吸収され、遠位尿細管では一部分泌もされる<sup>22)</sup>。そして近位尿細管における Mg の動きには、腎血流量などの腎血行動態や細胞外液量、体内 Na 量などの volume factor<sup>23,24)</sup> が、また遠位部ネフロンのそれには Mg 摂取量や、副甲状腺ホルモン、インスリン、アルドステロンなど<sup>24)</sup> が関与するとされる。しかし、CHF の腎 Mg 動態にこれら諸因子がいかに関わるかについての詳細な検討はない。そこで、 $FE_{Mg}$  と、腎尿細管全体

の Na 再吸収の指標である  $FE_{Na}$ 、および遠位尿細管における Na, K 交換を反映する  $FE_K$  を対照, CHF の両群間で対比した。その結果,  $FE_{Na}$  は CHF 群で有意な低値をとるのに対し,  $FE_K$  は両群間で有意差を認めず,  $FE_{Mg}$  はむしろ CHF 群で有意な高値を示した。この成績は, CHF 群における腎 Na 排泄能の減弱 (Na 再吸収亢進) と腎の K および Mg 排泄, 殊に後者の増大を示唆し, 先に述べた CHF 群の腎尿細管における Mg 保持能の低下をいっそう強く支持する所見と考えられた。

一方, 最近, CHF の腎尿細管, 殊に遠位部における Mg 排泄動態にアルドステロンが関与するとの報告<sup>18,19)</sup> がみられる。そこで, 遠位尿細管におけるミネラルコルチコイド作用の指標とされる  $FE_K$  と  $FE_{Mg}$  の関係を検討したところ, CHF 群では  $FE_{Mg}$  と  $FE_K$  間に有意な正の相関が認められた。また, 実際に本研究においても, PAC は対照群に比し有意な高値が認められ, さらに CHF 群では  $FE_{Mg}$  と PAC 間に有意な正の相関を認めた。以上より, 慢性心不全状態では二次性高アルドステロン血症を呈し, それが CHF 群の  $FE_{Mg}$  高値, 腎 Mg 保持能低下に少なくとも一部寄与している可能性が考えられた。

他方, 心機能別の比較で, 血清 Mg 値は NYHA class 群間に有意な変化は認められなかった。著者ら<sup>6)</sup> は, 急性心筋梗塞時の血清 Mg 値についても検討しているが, 心不全とは異なり, 重症例ほど血清 Mg は低値を示していた。急性心筋梗塞時には交感神経系の過剰亢進を介する血清遊離脂肪酸の上昇と, これに起因する血中 Mg キレート効果による末梢組織への Mg 蓄積が生じ, 血清 Mg は低値となる。CHF にても交感神経活性の亢進は認めるが, 血清 Mg 低値の機序にかかわる交感神経活性の意義は, 急性心筋梗塞時に比すれば少なく, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の関与がより大きいものと考えられる。つまり, CHF における持続性の RAA 系賦活化による血漿アルドステロン値の上昇は, 腎皮質部集合管のアルドステロン感受性部位における Na 再吸収と, K・Mg 分泌の持続的亢進をもたらす, 体内 Na 量増大と低 Mg 血症を形成すると考えられる。しかし今回の検討では, 重症例程 K・Mg 保持性薬剤, 特にスピロラクソンが多く使用されており, これがアルドステロンに拮抗的に働き, CHF 群の重症例においても, 血清 Mg 値により顕著な変化が生じえなかったものと考えられる。

CHF 群では各種の薬剤が投与されている。このうち, ループ利尿薬はヘンレ上行脚での Na, Cl および Mg 再吸収抑制, 遠位尿細管での K・Mg 分泌増大を介して尿

中 K・Mg 排泄を増大させる<sup>25,26)</sup>。また, 強心配糖体であるジギタリス製剤は, Na, K-ATPase 抑制を介して近位尿細管での Mg 再吸収を抑制し, Mg 排泄を増加させる。ともに, 体内 Mg を喪失させる薬剤であるが, これに対しスピロラクソン<sup>27)</sup>, トリアムテレンは直接的に, またアンジオテンシン変換酵素阻害薬<sup>28,29)</sup> は間接的に, 遠位尿細管での K・Mg 分泌を抑制して K・Mg 保持的に作用する。従って, CHF 群の腎 Mg 排泄動態を論ずる場合には, 投与薬剤の影響を無視することはできない。そこで, これら腎 Mg 排泄に影響を及ぼすと考えられる薬剤の使用と, 血清 Mg および  $FE_{Mg}$  の関係を検討した。すなわち, CHF 群を K・Mg 喪失性薬剤と, K・Mg 保持性薬剤のいずれも未投与の L(-)・S(-) 群と, 両薬剤が投与されていた L(+).S(+) 群の 2 群に分けて対照群と比較した。その結果, L(-)・S(-), L(+).S(+) の両群とも対照群に比し血清 Mg 値は低く,  $FE_{Mg}$  は高値を示すが, L(-)・S(-) と重症群の多い L(+).S(+) 群間にはいずれも有意差を認めなかった。従って, この L(+).S(+) 群における K・Mg 保持性薬剤の使用が, フロセミド, ジギタリス製剤投与と自己や, 二次性アルドステロン症による尿中 Mg 排泄亢進, 血清 Mg 低下をかなりの程度修飾 (軽減) している可能性が推察された。このことは, 一面では血清 Mg 動態の病態別検討上の注意点を喚起すると同時に, 他面では心不全患者における K・Mg 保持性薬剤の有用性を示唆する成績ともいえよう。

## 5 結 語

慢性うっ血性心不全患者 (CHF) の腎における Mg 排泄動態を検討し以下の成績を得た。

(1) CHF 群の血清 Mg は, 対照群に比し有意な低値を示した。

(2) CHF 群は, 対照群に比し  $C_{Cr}$ ,  $U_{Na}V$ ,  $FE_{Na}$  が低値であるにもかかわらず  $U_{Mg}V$  は同一レベルであり,  $FE_{Mg}$  は逆に高値を示した。また, PAC も対照群に比し有意な高値を示した。

(3) CHF, 対照群のいずれにおいても,  $U_{Mg}V$  は  $FE_{Mg}$ ,  $C_{Cr}$  と, また CHF 群において  $FE_{Mg}$  は  $FE_K$ , PAC と有意に正相関した。

(4) CHF 群を心機能別に比較すると, NYHA class 別では血清 Mg 値,  $FE_{Mg}$  には有意差はなく, 一方 K・Mg 保持性薬剤の使用頻度は NYHA class 重症例程多かった。

(5) K・Mg 喪失性薬剤, 保持性薬剤併用下の L(+).S(+) 群と, 両薬剤未投与の L(-)・S(-) 群



の両群間では、血清 Mg 値、 $FE_{Mg}$  に有意差を認めなかった。

これらの所見から、CHF 群では対照群に比し血清 Mg が低値を示し、その機序には、アルドステロン作用を介する遠位尿細管の K 排泄と関連する Mg 排泄増大が寄与している可能性が強いこと、ループ利尿薬、ジギタリス剤投与による血清 Mg 値の低下をスピノラクトン、トリウムテレンやアンジオテンシン変換酵素阻害薬などが抑制し得ること、以上が強く示唆された。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤な御指導、御校閲を頂きました内科学第2講座飯村 攻教授、旭川医科大学内科学第1講座菊池健次郎教授に深謝し、また本研究に御協力いただきました教室員各位にも深く感謝致します。

#### 参考文献

1. Wester PO, Dyckner T. The importance of the magnesium ion. Magnesium deficiency-symptomatology and occurrence. *Acta Med Scand* 1982, Suppl. 661: 3-4.
2. Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991, 53: 299-307.
3. Fischer PWF, Giroux A. Effects of dietary magnesium on sodium-potassium pump action in the heart of rats. *J Nutr* 1987, 117: 2091-2095.
4. Sjogren A, Edvinsson L, Fallgren B. Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. *J Intern Med* 1989, 226: 213-222.
5. Dyckner T, Wester PO. Magnesium deficiency in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984, 54 (suppl 1): 119-123.
6. 大友 透, 菊池健次郎, 小村博昭, 鈴木真一郎, 佐藤直利, 高田 珠, 南場雅章, 丸崎 茂, 島崎 優, 土橋和文. 治療下慢性心疾患患者と急性心筋梗塞患者における血清 Mg 濃度と重症度, および血漿ノルアドレナリン濃度との関連. *マグネシウム* 1991, 10: 95-106.
7. Schroeder HR, Nason AP, Tipton IH. Essential metals in man. *Magn J Chr Dis* 1968, 21: 815-841.
8. Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984, 108: 188-193.
9. Stephenson EW. Magnesium effects on activation of skinned fibers from striated muscle. *Fed Proc* 1981, 40: 2662-2666.
10. Zwerling HK. Dose exogenous magnesium suppress myocardial irritability and tachyarrhythmias in the nondigitalized patient? *Am Heart J* 1987, 113: 1046-1053.
11. Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 1957, 23: 394-401.
12. Nadler JL, Goodson S, Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension* 1987, 9: 379-383.
13. Rude R, Manoogian C, Ehrlich L, DeRusso P, Ryzen E, Nadler J. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man. *Magnesium* 1989, 8: 266-273.
14. Karaki H, Hatano K, Weiss GB. Effects of magnesium on  $^{45}Ca$  uptake and release at different sites in rabbit aortic smooth muscle. *Pflugers Arch* 1983, 398: 27-32.
15. Von Euler SU, Lishajko F. Effects of  $Mg^{2+}$  and  $Ca^{2+}$  on noradrenaline release and uptake in adrenergic nerve granules in different media. *Acta Physiol Scand* 1973, 89: 415-422.
16. Atarashi K, Matsuoka H, Takagi M, Sugimoto T. Magnesium ion: A possible physiological regulator of aldosterone production. *Life Sci* 1989, 44: 1483-1489.
17. Massry SG, Coburn JW. The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. *Nephron* 1973, 10: 66-112.
18. Lim P, Jacob E. Magnesium deficiency in patients on long-term diuretic therapy for heart failure. *Br Med J* 1972, 3: 620-622.
19. Rasmussen HS, Aurup P, Hojberg S, Jensen EK, McNair P. Magnesium and acute myocardial infarction. Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1986, 146: 872-874.
20. Flink EB, Brick JE, Shane SR. Alterations of long-chain free fatty acid and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1981, 141: 441-443.
21. Komura H, Kikuchi K, Nozawa A, Hasegawa T, Kobayakawa H, Suzuki S, Yamamoto M, Ohtomo T, Takada T, Iimura O. The role of plasma noradrenaline and serum free fatty acid related to reduction of serum magnesium in early phase of acute myocardial infarction.

- tion. *Jpn Circ J* 1989, 53: 616-617.
22. Quamme GA, Dirks JH. Renal magnesium transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1983, 97: 69-110.
  23. Quamme GA, Dirks JH. The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol* 1986, 9: 257-269.
  24. Dirks JH, Alfrey AC. Renal and electrolyte disorders. Normal and abnormal magnesium metabolism. In: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders*. Boston, Little Brown, 1986, p 331-359.
  25. Nicholls MG. Interaction of diuretics and electrolytes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990, 64: 17E-21E.
  26. Wester PO, Dycker T. Diuretic treatment and magnesium losses. *Acta Med Scand* 1981, Suppl. 647: 145-152.
  27. Muller J. Spironolactone in the management of congestive cardiac failure: A Review. *Clin Ther* 1986, 9: 63-76.
  28. Stevenson RN, Keywood C, Amadi AA, Davies JR, Patterson DLH. Angiotensin converting enzyme inhibitors and magnesium conservation in patients with congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1991, 66: 19-21.
  29. Freedman AM, Cassidy MM, Weglicki WB. Captopril protects against myocardial injury induced by magnesium deficiency. *Hypertension* 1991, 18: 142-147.
- 
- 別刷請求先：  
(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目  
札幌医科大学医学部内科学第2講座 丸崎 茂