研 究

硫酸マグネシウム静脈注射による心室細動閾値の変化

沈 鉄寛* 高柳 寛* 井上 博*

Georg Schmidt* 村山正博* 真島三郎* 村尾 寛*

成犬15頭に10%硫酸Mg80mg/kg 1回静注またはその後1%0.5~1.0ml/分を点滴しながら心室細動閾値を測定して、血中Mg濃度の変化との関係を経時的に検討した。一部の実験では冠結紮を併用した。別に心室期外収縮閾値を測定し強さ一閥程曲線を描いてMgの影響を観察し、またMgによる心電図変化を検討した。結果、Mg血中濃度は注射後20分で著しく上昇したが1回注射群では20分以後次第に下降し、点滴群では100分以上も高値を保った。細動閾値は注射20分以内では不変ないし下降等一定の傾向がないが、20分以後では著しく上昇した。これは冠結紮群でも同様である。この上昇は血中濃度と必ずしも平行せず、血中濃度の上昇より遅れて起こり、濃度下降後も持続した。Mg注射後強さ一閥程曲線においては、軽度の拡張期閾値の上昇と不応期の延長がみられ、濃度下降後も持続した。Mg注射後徐脈化、PR延長、QRS増幅等が起こり補充収縮も起こりにくく、心臓に対する抑制作用が示唆された。

Effect of intravenous magnesium sulfate on the ventricular fibrillation threshold of the dog heart Shen Tie-kuan*, Kan Takayanagi*, Hiroshi Inoue*, Georg Schmidt*, Masahiro Murayama*, Saburo Masima*, Satoru Murao*, *Department of Internal Medicine Tokyo University.

硫酸マグネシウムを不整脈治療に用いた報告はすでに40年以前にみられ、近年もマグネシウム(Mg)塩の効果を述べたものが散見される。この方法は不整脈治療法として確定されたものとはいえないが、一部の研究者、臨床家に応用され、特に中国では克山病による心不全と不整脈の治療その他に用いられて効果をあげている。しかしMg塩の心筋に対する作用は充分解明されていないので、本報告では正常および冠動脈結紮犬について、心室細動閾値の測定を行ってMgの作用を検討した。一部の実験では強さ一閥程曲線の観察も行って比較した。

I. 方 法

成犬15頭を用い、ペントバルビタール麻酔下に開胸し、人工呼吸下に実験を行った。右心耳にペーシング用双極電極を装置し、洞リズムより僅かに

速い電気刺激を加えて一定の心拍数とした。頸部および胸部においた電極から双極誘導心電図を記録し、また心房および心室表面に双極電極をおいて、エレクトログラムを同時記録してそれぞれの興奮時点が明らかになるようにした。一部の実験では股動脈圧を同時に測定、記録した。心室細動閾値の測定はHanらの方法¹⁾に準じて、連続するパルス群によって行った。不関電極を腹壁に置き、右室心外膜面に1mm径の銀電極を置いて、矩形波パルスによる陰極刺激を加えた。パルスは12心拍ごとにT波の頂付近をカバーするように5msec幅のものを10msec間隔で16個連発して加えた。定電流アイソレータによって電流値を一定にし、0.1mA~0.2mAステップで次第に増して細動が発生した時の値を細動閾値とした。心室細動が発生した時は、直ちに直流除細動器によって除細動し、15分以上の間隔をおいて次の測定に移っ

(1981年11月6日 原稿受領)

*東京大学医学部第2内科
(〒113 東京都文京区本郷7-3-1)

Keywords

Mg 血中濃度 心室細動閾値
強さ一閥程曲線 心電図

図2 硫酸Mg注射による心室細動閾値(VFT)の変化率(%)
注射前VFTを1.0とした。I群ではMg注射後、II群では点滴中の値を示す。

た。Mgの投与は一回静脈注射法または一回静脈注射後点滴を続ける方法によった。10%硫酸Mg80mg/kg静脈注射一回によるものをI群(6頭)、その後1%硫酸Mgを0.5~1ml/分の割合で点滴を行ったものをII群(9頭)とし、II群の中5頭では左冠動脈前下行枝の結紮を併用した。結紮後3分における心室細動閾値(VFT)を求めた後結紮を解除した。血中Mg濃度はマグネット直接法によって測定した。コントロール、注射後20分以内およびVFTの測定を行った度にMg濃度の測定を併せ行った。別に2頭において心室筋に装置した電極から単一刺激を加え、一個の期外収縮が発生する閾値を心周期中の各時点で求め、強さ一間程曲線を描いた。この曲線がMg注射によって如何に変化するかを観察した。別の3頭でMg注射後体表誘導心電図に起こる変化を観察した。

II. 結果

1. Mgの血中濃度(表1) コントロールの状態での血中Mg濃度は全例について 3.2 ± 1.2 mg/dlであった。一回注射群では注射後20分以内で 6.1 ± 1.3 mg/dlに上昇するが、注射後21~40分では 5.6 ± 1.1 mg/dl、注射後41~60分では $5.3 \pm$

表1 硫酸Mg注射時間とMg血中濃度(mg/dl)

時間(分)	I群	II群
Control	3.2 ± 1.2	3.2 ± 1.2
<20	6.1 ± 1.3	7.9 ± 3.5
21~40	5.6 ± 1.1	7.8 ± 1.2
41~60	5.3 ± 0.3	8.6 ± 1.4
61~80		11.0 ± 4.2
81~120		8.3 ± 1.7

* I群ではMg注射後の時間、II群では点滴持続時間を示す。

0.3mg/dlとなり次第に下降する。一回注射後点滴を行った群では20分以内の時点において 7.9 ± 3.5 mg/dlに上昇、点滴61~80分では 11.0 ± 4.2 mg/dlに上昇した。その後は次第に下降するが、81~120分にわたっても 8.3 ± 1.7 mg/dl程度の値を保っていた。

2. 心室細動閾値

VFTはコントロールの状態では平均 5.6 ± 2.3 mAである。この閾値は個体差、電極接触状態による差があるため、相対値すなわちMg注射後の変化のみを目標とした。図1にはコントロー

ル時の VFT を 1.0 とした時の注射後の変化を示す。Mg 注射後には血圧の下降がみられるが、5 分で回復するので閾値測定は注射後 5 分以後に行った。Mg 注射後 20 分以内の時点において、VFT は上昇 4 例、不変 4 例、下降 6 例で下降のものが多く有意の変化ではなかった。20 分以後の VFT は一般に上昇の傾向であり、コントロール値の 2 倍近くに上昇する。20 分以後 I 群においては Mg 濃度が下降するのに拘らず、VFT は次第に上昇し、41～60 分の時点では $186.0 \pm 110.3\%$ になり、注射後 90 分においても 93.8% に上昇した例がある。II 群においては血中濃度は高値を続け、VFT も次第に上昇し、61～80 分の時点では $107.9 \pm 70.6\%$ になり、80 分以上では下降の傾向を示すが、120 分までやはりコントロールより高値を示した。その中冠動脈結紮群でも 21～40 分の時点で $36.9 \pm 22.9\%$ 、41～60 分の時点で $69.7 \pm 36.4\%$ 、61～80 分の時点で $135.4 \pm 52.1\%$ に上昇し、80 分以後には次第に下降の傾向を示した。4 頭においては平均 1 時間点滴した後注射を中止し、中止後の異なる時点で VFT を測定した。結果 16-37 分 (平均 24 分) で血中濃度は $5.7 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ に下降したが、VFT は $53.5 \pm 49.9\%$ に上昇していた。

3. 強さ一閾程曲線 (図 2)

2 頭において単一の期外収縮発生を目標とした興奮性の検討を行った。Mg を点滴しながら異なる時点で興奮性を測定して、注射前と比較した。Mg 注射後拡張期閾値の上昇と不応期延長の傾向がみられた。注射停止後 25 分の時点で、Mg 濃度は下降したが、不応期の延長は注射中より明らかであった。

4. Mg 注射後心電図の変化

3 頭に 10% 硫酸 Mg 80 mg/kg 静注後 5% 硫酸 Mg を点滴した。点滴速度を変化させながら、心電図の変化を観察した。3 時間にわたり Mg 注射累積量 27 g、血中レベル 25.8 mg/dl で心拍数は 180/分から 32/分になり、P-R 間隔は 10 msec より 36 msec になり、QRS 幅は 4 msec から 14 msec になった。4 時間にわたり注射量 32 g、血中レベル 26.6 mg/dl で心拍動は停止した。心拍停止前心拍数が次等に減少しても補充収縮あるいは期外収縮は発生しなかった。

図2 硫酸Mg注射中および注射後の強さ一閾程曲線の変化。PVCT：心室期外収縮閾値。Timeは連結期を示す。

III. 考 案

Mg の心臓に対する抑制作用は70年以上前から知られている²⁾。Zwillingger は1935年 Mg を臨床に応用し digitalis による期外収縮に効果をみていたが³⁾、副作用などのために一般的な方法とはならなかった^{4), 5)}。一方低 Mg 血症や digitalis 中毒の際の不整脈には有効であることが認められ⁶⁻²¹⁾、更に血中 Mg 濃度が正常の不整脈に対しても有効であり、lidocain, Procain amide 等に無効の心室性頻拍、反復発作性心室細動の治療と予防にも有効であるという報告がある。^{9, 16, 20-23)}

今回心室細動閾値をトレインパルスを与える方法で測定した。トレインパルス法による閾値は単一パルス法より低い²⁴⁾。一方局所カテコールアミンの影響を受ける可能性があり²⁵⁾、また細動閾値そのものが自然に起こる不整脈のメカニズムとどの程度関連しているかの問題も含んでいる。²⁶⁾しかし本法による成績もある種の薬剤の作用を特徴づける場合があり、広い意味での心室筋の興奮性の一端を表現するものと考えられる。トレインパルス法は受攻期をカバーして刺激を与え

られるので技術的に簡便で迅速に閾値を決定することができるし、極めて大きい電流を要しないので、相対値に関しては信頼し得るものと考え、Mg 注射後の血中濃度と時間的経過に重点をおいて観察した。

Ghani らは塩化 Mg による VFT 上昇をみているが²⁷⁾、Mg 注射後15分の一時点だけである。VFT を血中 Mg 濃度と注射後時間を追ってみたものは少ない。今回の実験で VFT に対する Mg 注射の影響は、Mg の血中濃度と比較するとやや遅れて上昇効果がみられた。注射後20分以内の時点ではむしろ VFT 下降の例もみられ、一定の傾向がない。これは一部は初期一過性の血圧下降があるので、反射性の交感神経緊張なども考えられ、その影響があるかも知れない。Mg 注射後20分以後では VFT は有意に上昇し、しかもこの上昇はその後血中 Mg 濃度が下がっても必ずしも平行して下がるのではなく、ある時点までは高値を続けることが観察された。

Mg 注射後の心筋興奮性、強さ一間程曲線について、Hoffman らは正常 Ca 濃度の条件下では変化が少なく、僅かに拡張期閾値の上昇、不応期の延長をみるという²⁸⁾。今回の実験でも同様の傾向がみられ、Ghani も拡張期閾値の上昇を述べている²⁷⁾。われわれの成績では、この変化も VFT の場合と同様に、血中 Mg レベルが下降した後にもみられることは興味ある点である。これらの理由は不明であるが、VFT と心室期外収縮閾値は Mg の血中レベルより心筋細胞内濃度と関連するものかも知れない。血中 Mg レベルと心筋細胞内濃度は必ずしも一致せず^{10, 18, 22)}、不整脈に対する効果は血中レベルと関係がないという観察もある¹¹⁾。

Mg は ATP 分解酵素を活性化するのに必要で、細胞内 K 濃度を保つためのエネルギー反応に関与し不整脈を消失させるとされる^{14, 17, 23, 27, 29-31)}。しかし Mg 欠乏状態以外には、このような作用が直接抗不整脈作用に関係するとは考え難い。一方体表心電図に対する Mg 注射の影響をみると、徐脈化、PR 延長、QRS 幅の延長が観察され、補充収縮の起こりも抑制されるのが観察された。すなわち各部の自動性に対する抑制と伝導抑制作用がある。文献上でも Mg は Ca と拮抗して異所性刺激を抑制する作用が述べられてい

る^{11, 21)}。これらの詳細な機序については、なお検討を要するが、心臓に対する抑制作用が Mg の抗不整脈作用の一部をなしているかも知れない。

心筋虚血の際、Mg は心筋細胞内から遊離されることが推定されており⁶⁾、冠動脈結紮後その末端虚血部に Mg を含む Lock-Ringel 液を灌流して心室細動の発生を抑制したとの報告もある³²⁾。冠動脈結紮下で Mg 作用は著明に VFT を上昇させる可能性も考えられたが、今回の成績では Mg の作用は正常犬の場合と大きな差はみられなかった。

Mg 塩の不整脈に対する臨床応用について、治療反応には Mg の量より濃度が重要で、高濃度の20%がより有効であり、注射中あるいは注射後直ちに有効だという報告もある²¹⁾。今回の実験では10%硫酸 Mg80mg/kg の静注、または1% 0.5~1cc/分の点滴で血中濃度が正常の2~3倍程度の範囲では安全であったが、15% 20cc (230mg/kg) 静注で拡張性の心停止が起こるのを観察した。また長時間の点滴では累積効果が起こり得ることが示唆される。VFT の上昇効果の持続には1回注射法が点滴法より劣れている。

今回の実験で Mg の抗不整脈作用には心室細動閾値の上昇、強さ一間程曲線における不応期の延長と拡張期閾値の上昇、心臓に対する抑制作用等の要因があることが示唆される。

IV. 結 論

1) Mg 血中濃度は Mg 注射後20分以内の時点で2倍以上に上昇する。10%硫酸 Mg80mg/kg 1回静注群では、20分後から次等に下降するが、持続点滴群では100分以上も高値を保つ。

2) 心室細動閾値は Mg 注射後20分以内の時点では、血中濃度が高くても不変あるいは下降の傾向を示すものが多いが、20分以後にはコントロールより2倍近くに上昇する。これは冠動脈結紮群においても同様である。閾値の上昇は血中 Mg レベルと必ずしも平行せず、血中濃度の上昇よりやや遅れて起こり、注射中止後血中濃度が下降してもある時点まで高値を続ける。VFT の上昇効果の持続には点滴法が1回注射法より優る。

3. 心筋の興奮性において、Mg 注射後拡張期閾値の上昇と不応期延長の傾向が認められる。この傾向は注射中止後血中 Mg 濃度が下降した後に

もある時点まで持続する。

4. Mg 注射後心拍数減少, PR 延長, QRS 幅の延長等が起こり, 補充収縮も起こりにくく, 自動性と伝導性の抑制が示唆される。

【文 献】

- 1) Han J.de Jalon, P.D.G. Moe, G.K: Fibrillation threshold of premature Ventricular responses *circulat Res* 18:18, 1966
- 2) Mattheuls SA, Jackson DE: The action of magnesium sulphate upon the heart and the antagonistic action of some other drugs. *Am J physiology* 19:5, 1907
- 3) Enselberg CD, Simmons HG, Mintz AA: The effects of magnesium upon cardiac arrhythmia. *Am Heart J* 39(5):703, 1950 より引用
- 4) Miller JR, Van Dellen TR: Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulphate. *J Lab clin med* 26:1116, 1941
- 5) Bellet Samuel: Clinical disorders of the heart. Third edition. Lea & Febiger, Philadelphia 1971, P 1097
- 6) Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK: Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am J Clinic nutrition* 32:967, 1979
- 7) Dyckner T: Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to Arrhythmias. *Acta Med Scand* 207:59, 1980
- 8) Hellman E, Lind A: Bidirectional tachycardia. *Am Heart J* 51:140, 1956
- 9) Iseri LT, Freed J, Bures AR: Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J med* 58(6):837, 1975
- 10) Singh RB, Singh VP, Jha VK, Katiyar BC: Magnesium and the heart. *Acta Cardiologica TXXXI* (5): 401, 1976
- 11) Kumar A, Hasan M, Ahuja RC, Gupta NN, Bazpai PC, Seth TD: Intravenous magnesium in tachyarrhythmias. *Indian Heart J* 31(5):269, 1979
- 12) Burch GE, Giles TD: The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Am Heart J* 94(5):649, 1977
- 13) Ghani MF, Smith JR: The effectiveness of magnesium chloride in the treatment of ventricular tachyarrhythmias due to digitalis intoxication. *Am Heart J* 88(5):621, 1974
- 14) Spcter MJ, Schweizer E, Goldman RH: Studies on magnesiums mechanism of action in Digitalis-induced arrhythmias. *Circulation* 52:1001, 1975
- 15) Govil MK, Agrawal BD, Gupta BK, Sur BK, Mathur PK: The role of magnesium in digitalis induced arrhythmias. *J Asso phys Ind* 27:1059, 1979
- 16) Chadda KD, Lichstein, E, Gupta P: Hypomagnesemia and refractory cardiac arrhythmia in a nondigitalized patient. *Am J Cardiology* 31:98, 1973
- 17) Dyckner T, Wester PO: Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 97(1):12, 1979
- 18) Cameron EA, Singh RB: Magnesium and Sudden death from heart disease. *Lancet* 17:1084, 1979
- 19) Loeb HS, Pietras RJ, Gunnar, RM, Tobin JR: Paroxysmal Ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia. Treatment by transvenous pacing. *Circulation* 37:210, 1968
- 20) Zimdahl WT: Magnesium Sulphate in paroxysmal tachycardia. *Annals of internal med.* 25(3):531, 1946
- 21) Boyd LJ, Scherf D: Magnesium Sulphate in paroxysmal tachycardia. *Am J med Science* 206:43, 1943
- 22) 崔広根, 黄偉民: 鋳付自発性室性快速心律失常の療効, 中華内科雜誌. 18(3):205, 1980
- 23) Singh RB, Singh VP, Bajpai HS: Refractory Cardiac arrhythmia due to hypomagnesemia. *Acta Cardiologica T XXX* (6): 499, 1975
- 24) 垣花昌明, 沈鉄寛, 真島三郎, 高柳寛, 井上博, 村山正博: Nifedipine 静脈内投与が心室細動閾値に及ぼす影響についての実験的研究。日本循環器学会第101回関東甲信越地方会で発表。
- 25) 真島三郎, 高柳寛, 垣花昌明: 心室細動, 綜合臨床 30(4):635, 1981
- 26) Moore EN, Spear JF: Ventricular fibrillation threshold. Its physiological and pharmacological importance. *Arch Intern Med* 135:446, 1975
- 27) Ghani MF, Rabach M: Effect of Magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am Heart J* 94(5):600, 1977

- 28) Hoffman BF, Suckling EE: Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am J physiol* 186 : 317 1956
- 29) Skou JC: The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochemica et Biophysica Acta* 23 : 394 , 1957
- 30) Seller RH: The role of magnesium in digitalis toxicity, *Am Heart J* 82(4) : 551 , 1971
- 31) Shine KI: Myocardial effects of magnesium. *Am J physiol.* 6(4) : H 413 , 1979
- 32) Carden NL, Steinhaus JE: Role of magnesium ion in the initiation of ventricular fibrillation produced by acute coronary occlusion *Circulat Res* V (July): 405 , 1957