正常食, マグネシウム欠食およびミネラル欠食投与 ラットにおけるマグネシウム経口投与による 血漿のマグネシウムおよびカルシウムの応答

彭 煜*, 竹内久直**

* 岐阜大学大学院連合農学研究科

** 静岡大学農学部応用生物化学科

Plasma Magnesium and Calcium Response to Oral-administration of
Magnesium in Rats Fed Normal, Magnesium-free, and Mineral-free Diets

Yu PENG* and Hisanao TAKEUCHI**

* The United Graduate School of Agricultural Science, Gifu University, Gifu 501-11

** Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture,
Shizuoka University, Shizuoka 422

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (*J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*) **49**, 273~279 (1996)

Male Wistar rats weighing about 130 g were fed normal, magnesium-deficient, and mineral-deficient diets for seven days. At 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, and 8 h after orally administering 10, 20, and 40 mg Mg/rat via a stomach tube to animals deprived of food for 16 h immediately before the end of feeding, blood was obtained from a tail vein, and then the intestines were removed immediately after decapitation 8 h later. The magnesium levels in plasma and the intestines were determined. With the administration of 10 mg Mg, the plasma magnesium concentration increased with time, reached a maximum level about 2 h after administration, and then reduced slowly in all dietary groups. At about 0.5 h after administering 20 mg Mg, the maximum level of plasma magnesium increased and the level was maintained nearly constant for more than 8 h in all groups. The amounts of magnesium administered tended to be correlated with the time taken to attain the maximum level of plasma magnesium. With 40 mg Mg, the most of rats died within 2 h after administration. The enhancement of the plasma magnesium concentration in the mineral-deficient group was the greatest among the three groups. Kinetic analyses of the results suggested that the absorption of magnesium was a first-order process, the absorption rate of magnesium was much greater than its distribution (disappearance) rate, and the apparent volume of distribution in the normal group was much higher than those in the magnesium-deficient and mineral-deficient groups. Especially, it was suggested that in rats fed the mineral-deficient diets, the distribution volume of magnesium was reduced by the supply of a great deal of magnesium, which caused the rats to die.

Key Words oral administration of magnesium, plasma magnesium response, intestinal magnesium residue, magnesium absorption.

(Received February 22, 1996)

マグネシウムは細胞の種々の反応に重要な役割を演じている¹⁾。また、種々の病気と関連しており^{2)~4)}、たとえば、マグネシウムの慢性的な摂取不足は虚血性心疾患の発症と関係が認められ、とくに摂取カルシウムに対してマグネシウムの相対的不足が重要視されている⁵⁾⁶⁾。マグ

ネシウムの吸収動態について見ると、食餌中のカルシウムとリンのいずれかまたは両方の含量が高いほど、マグネシウムの吸収率が低くなり、カルシウムとマグネシウムの間では著しい拮抗作用が見られる⁷⁾。また、マグネシウムは一次反応過程で小腸から吸収され、腸の収縮と拡大に伴う通常の腸内条件では腸内マグネシウム濃度が増減すると報告されている⁸⁾。さらに、従来のマグネシウムの吸収動態の研究では、ほとんど²⁸Mgが使われ、たとえ

* 〒501-11 岐阜市柳戸 1-1

** 〒422 静岡市大谷 836

ばそれを動物に注射すると速やかに体内循環から消え、吸収された ^{28}Mg の 80% 以上は緩やかに、初め軟組織にやがて全体に蓄積することが明らかにされている⁹⁾。しかし、これらの研究は投与したミネラルあるいは同位元素のみの吸収および分布を示しており、投与したミネラルの体内にすでに存在しているミネラルに与える影響にはほとんど触れていない⁹⁾。このような研究はマグネシウムの吸収動態を説明するには不十分であると思われる。本研究では、正常食、ミネラル欠食およびマグネシウム欠食を 1 週間投与したラットに、マグネシウムを投与したときのマグネシウムの吸収動態を検討した。

実験方法

1. 飼料

実験用飼料には正常食、マグネシウム欠食およびミネラル欠食を用いた。正常食の組成は 25% カゼイン、3.5% ミネラル混合¹⁰⁾、1% ビタミン混合¹⁰⁾、0.2% ビタミン C、0.2% 塩化コリン、10% コーン油、44.8% ショ糖、および 15.3% α -デンプンであった。マグネシウム欠食では、AIN-76TM ミネラル混合¹⁰⁾ を基準にして、マグネシウムをショ糖で置き換えて調製したミネラル混合物を使い、ミネラル欠食は、正常食中のミネラル混合の代りにショ糖を用いて作製した。

2. 実験動物および飼育条件

体重 120 g 前後 {6 週齢, 日本 SLC (浜松) から購入} のウイスター系雄ラットを飼育ケージに収容し、恒温恒湿 ($23 \pm 1^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$) で 12 時間サイクル (06:00 ~ 18:00) の明暗とした飼育室で飼育した。飼育期間中、飼料と水 (カルシウムおよびマグネシウムの含量はそれぞれ: 3.8 ppm および 8.82 ppm) は自由に摂取させ、体重および飼料摂取量を毎日測定した。

正常食で 3 日間飼育して体重 130 g 前後になったラットを 3 群に分けて、それぞれ正常食、マグネシウム欠食およびミネラル欠食を与えて 7 日間飼育した。飼育終了直前の 16 時間 (17:00 ~ 9:00) 絶食して、マグネシウム、0, 10, 20 および 40 mg Mg/rat (MgCl₂ を使用) を強制経口投与後、0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 および 8 時間に尾静脈からヘパリン含有ヘマトクリット管 (50 μl) に採血し、すべて 8 時間で殺して腸を摘出した。

3. 分析方法

1) 血漿マグネシウム濃度の測定 ラット尾静脈より採血した血液を遠心分離 (3,000 rpm, 10 min) して得られた血漿 20 μl に、0.5% ストロンチウムを含む 7% トリクロール酢酸溶液 (2 ml) を加えた後、原子吸光度計 (Atomic absorption/Flame emission spectrophotometer AA-670, Shimadzu, Kyoto, Japan) にてマグネシウム濃度を測定した¹¹⁾。

2) 血漿カルシウム濃度の測定 血漿マグネシウム濃度の測定方法と同じであった。

3) 腸 (腸管およびその内容物) のマグネシウム含量の測定 摘出したラットの小腸および大腸 (それぞれの内容物を含む) を 90°C で一晩乾燥後、電気炉で灰化 (550°C , 24h) した。灰化後 10 ml の 0.5 N 塩酸に溶かし、5% 塩化ランタンで希釈して、原子吸光度計 (同上) にてマグネシウム量を測定した。

4. 統計処理

図表中の値はすべて平均 $\pm$ 標準誤差で示した。また、Duncan の多重検定法¹²⁾ を用いて、正常食群に対する他の食群の有意差の検定を行った。血漿マグネシウムの動態解析は予備実験の結果、マグネシウムの吸収は一次反応速度過程に従い、8 時間内ではその代謝過程がないと仮定して、1-コンパートメント (one-compartment) モデル¹³⁾ を使った。数式を用いて表すと (1), (2) および (3) 式となる。これらの式において、 F : 見掛けの吸収率 (%), D : 投与マグネシウム量 (mg), I : マグネシウム投与後の腸 (腸管およびその内容物) マグネシウム残留量 (mg), I_0 : マグネシウム無投与時の腸マグネシウム残留量 (mg), C : 血漿マグネシウム濃度の変化量 (mg/dl), C_t : マグネシウム投与後の経過時間 t (時間) における血漿マグネシウム濃度 (mg/dl), C_0 : マグネシウム無投与時の血漿マグネシウム濃度 (mg/dl), K_a : 吸収速度定数 (h^{-1}), K_b : 分布 (消失) 速度定数 (h^{-1}), V_d : 見掛けの分布容積 (マグネシウムの吸収量を D_b とし、平衡時の血漿ミネラル濃度の変動を C_b とすると, $V_d = D_b/C_b$), t : マグネシウム投与後の経過時間 (h)。実際の計算は、すべての食群の血漿マグネシウム濃度の変動値 (平均値) を用いて、残余法¹³⁾⁽¹⁴⁾ で行った。

$$F = \frac{D - (I - I_0)}{D} \quad (1)$$

$$C = C_t - C_0 \quad (2)$$

$$C = \frac{K_a DF}{V_d (K_a - K_b)} (e^{-K_b t} - e^{-K_a t}) \quad (3)$$

Table 1. Body weight gain and food intake.

Dietary group	Body weight gain (g/7 days)	Food intake (g/7 days)
Normal	29.8 $\pm$ 0.9 ^{a,*}	87.9 $\pm$ 1.7 ^a
Magnesium-free	25.6 $\pm$ 0.8 ^b	85.1 $\pm$ 1.3 ^a
Mineral-free	-4.6 $\pm$ 0.4 ^c	57.2 $\pm$ 1.3 ^b

* Mean $\pm$ SE for 24 rats. Values in a column not sharing the same superscript letters are significantly different at $p < 0.05$.

Table 2. Plasma magnesium response to oral-administration of magnesium.

Mg administered (mg)	time (h)	Plasma Mg concentration (mg/dl)		
		Normal	Magnesium-free	Mineral-free
0	0	2.24±0.04 ^{a,A*}	1.50±0.05 ^{a,B}	2.50±0.03 ^{a,C}
	0.5	2.10±0.11 ^{a,A}	1.36±0.07 ^{a,B}	2.41±0.05 ^{a,C}
	1	2.15±0.09 ^{a,A}	1.40±0.13 ^{a,B}	2.42±0.08 ^{a,A}
	2	2.13±0.11 ^{a,A}	1.43±0.10 ^{a,B}	2.44±0.07 ^{a,A}
	4	2.13±0.09 ^{a,A}	1.36±0.15 ^{a,B}	2.48±0.14 ^{a,A}
	8	2.23±0.08 ^{a,A}	1.50±0.12 ^{a,B}	2.55±0.15 ^{a,A}
10	0	2.35±0.09 ^{a,C,A}	1.51±0.04 ^{a,B}	2.66±0.07 ^{a,C}
	0.25	2.53±0.07 ^{ab,A}	1.73±0.09 ^{ab,B}	2.94±0.14 ^{ab,C}
	0.5	2.55±0.10 ^{ab,A}	1.74±0.13 ^{ab,B}	3.03±0.19 ^{ab,C}
	1	2.67±0.14 ^{b,A}	1.96±0.15 ^{b,B}	3.27±0.13 ^{b,C}
	2	2.75±0.16 ^{b,A}	2.06±0.07 ^{b,B}	3.59±0.17 ^{c,C}
	4	2.46±0.06 ^{ab,A}	1.88±0.07 ^{ab,B}	3.19±0.08 ^{b,C}
	6	2.28±0.05 ^{a,A}	1.79±0.04 ^{ab,B}	3.01±0.12 ^{ab,C}
	8	2.24±0.08 ^{a,A}	1.76±0.06 ^{ab,B}	2.77±0.08 ^{ab,C}
20	0	2.30±0.07 ^{a,A}	1.54±0.08 ^{a,B}	2.62±0.15 ^{a,C}
	0.25	3.56±0.16 ^{b,A}	3.16±0.21 ^{b,A}	6.17±0.44 ^{b,B}
	0.5	4.24±0.18 ^{c,A}	3.75±0.20 ^{cd,A}	7.15±0.65 ^{b,B}
	1	4.25±0.19 ^{ce,A}	4.05±0.21 ^{c,A}	6.48±0.75 ^{b,B}
	2	3.80±0.22 ^{cbe,A}	3.47±0.17 ^{bd,A}	5.91±0.75 ^{bd,B}
	4	3.31±0.18 ^{be,A}	2.84±0.07 ^{e,B}	4.51±0.32 ^{cd,C}
	6	3.04±0.15 ^{d,A}	2.60±0.11 ^{e,A}	4.06±0.25 ^{a,B}
	8	2.77±0.11 ^{d,A}	2.42±0.08 ^{e,A}	3.64±0.33 ^{a,B}
40	0	2.49±0.06 ^{a,A}	1.64±0.07 ^{a,B}	2.61±0.10 ^{a,A}
	0.25	6.63±0.33 ^{b,A}	5.93±0.53 ^{b,A}	9.75±1.28 ^{bcd,B}
	0.5	6.97±0.30 ^{b,A}	6.43±0.49 ^{b,A}	11.8±0.31 ^{c,B}
	1	6.37±0.29 ^{bd,A}	5.85±0.21 ^{b,A}	12.0±0.40 ^{c,B}
	2	5.46±0.18 ^{cd,A}	4.76±0.15 ^{c,A}	11.2**
	4	4.56±0.29 ^{ce,AB}	4.17±0.22 ^{cd,B}	8.15**
	6	4.37±0.31 ^{ce,AB}	3.84±0.15 ^{cd,B}	7.10**
	8	4.02±0.39 ^{e,A}	3.59±0.27 ^{d,A}	5.22**

* Mean±SE for six rats. Values in a column not sharing the same superscript small letters (^{a,b,c}) among the time after the oral-administration of magnesium and values in a row not sharing the same superscript capital letters (^{A,B,C}) among dietary groups are significantly different at $p < 0.05$. ** The mean values of results of two rats survived are presented since four rats in total six ones died 1 h after oral-administering magnesium.

実験結果

1. 体重増加量および飼料摂取量

各群ラットの摂取量と体重増加量を Table 1 に示した。マグネシウム欠食群では、摂取量は正常食群とほぼ同じであったが、体重増加量は正常食群より低かった。ミネラル欠食群では体重の減少が見られ、摂取量も著しく低かった。

2. マグネシウム無投与および投与時の血漿マグネシウムの経時的変化

マグネシウム無投与および投与ラットの血漿マグネシウム濃度とその変動の経時的変化を Table 2 および Fig. 1 に示した。マグネシウム無投与ラットの血漿マグ

ネシウム濃度は、マグネシウム欠食群では他の 2 食群より低かった。ミネラル欠食群と正常食群間では概して差はなかった。各食群とも投与後の時間の経過とともにほぼ一定の血漿マグネシウムレベルを維持していた。

10 mg を投与したラットの血漿中マグネシウム濃度は、投与後の時間の経過に伴って上昇し、ピークに達する時間は 3 食群ともに約 2 時間であった。その後、緩やかに減少し、正常食群では投与後 6 時間で血漿マグネシウムレベルが投与前のレベルに戻ったが、マグネシウム欠食群とミネラル欠食群では、投与後 8 時間でもマグネシウム投与前のレベルより少し高い濃度を維持していた。その変動幅はミネラル欠食群がいちばん大きかった。

ラットに 20 mg を投与すると、血漿マグネシウム濃度

Fig. 1. Plasma magnesium response to oral-administration of magnesium after fasting in rats fed normal, magnesium-free, and mineral-free diets.

Rats were bled from the tail vein at 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, and 8.0 h after fasting overnight immediately before the end of feeding period and then orally administering 0, 10, 20, 40 mg Mg/rat. $\circ$, normal; $\triangle$, magnesium-free; $\square$, mineral-free. A dashed line is expressed being based on the data of two rats survived.

は各食群とも急速に上昇して、30分から1時間までの間に最高値に達し、その後急速に低下したが、投与後8時間では投与直前のレベルには戻らなかった。同濃度の変動幅は、ミネラル欠食群では正常食群の2倍以上であった。

40 mgを投与したラットの血漿マグネシウムレベルは、正常食群およびマグネシウム欠食群では投与後約30分で最高に達してその後緩やかに下がったが、ミネラル欠食群ではさらに上昇し続けて1時間後に最高に達し、投与後2時間以内に6匹の内4匹が死亡した。いずれの食群の血漿マグネシウムレベルも、投与後8時間では投与直前のレベルまでには戻らなかった。

3. 腸マグネシウム残存量

マグネシウム投与後8時間での腸マグネシウム残存量をFig. 2に示した。腸マグネシウム残存量は、マグネシウム無投与ではいずれの食群でもわずかであったが、マグネシウムの投与で各食群とも、小腸では無投与の場合に比べてわずかの増加であったが、大腸で大きく増えた。

4. 血漿中マグネシウムの吸収動態の解析

マグネシウム投与後の血漿マグネシウムの動態の解析結果をTable 3に示した。本解析は、各食群の変動値の平均値を用いて、前述の式(1)～(3)を使って行われた。ただし、40 mg投与の場合は、生き残った2匹のラットの平均値を用いた。見掛けの吸収率(F)は投与量とマグネ

Fig. 2. Intestinal residue of magnesium oral-administered after fasting in rats fed normal, magnesium-free, and mineral-free diets.

At 8 h after fasting overnight immediately before the end of feeding period and then orally administering 0, 10, 20, and 40 mg Mg/rat, rats were killed by decapitation and immediately intestines were removed. (■), normal; (▨), magnesium-free; (▩), mineral-free. A,B,C Values not sharing the same superscript letters among dietary groups are significantly different at $p < 0.05$.

シウム無投与および投与後の腸マグネシウム残留量から計算した結果、いずれの食群でも 10 と 20 mg 投与の間では差がなかった (60~70%) が、40 mg 投与群では、他の投与群より大きかった (70~80%)。吸収速度定数 (K_a) はいずれの食群でもマグネシウム投与量の増加に従って大きくなった。分布 (消失) 速度定数 (K_b) は食群間で大きな差が見られなかったが、マグネシウム投与量の増大に従って小さくなった。吸収相半減期 ($t_{1/2 K_a}$) は、概して各食群ともマグネシウム投与量の増加に従って短くなり、分布 (消失) 相半減期 ($t_{1/2 K_b}$) は逆に長くなった。食群間で比較すると、20 及び 40 mg 投与ではマグネシウム欠食群でいくらか高くなる傾向にあった。見掛けの分布容積 (V_d) は、いずれの投与量でも、ミネラル欠食群では他の食群より小さく、また、20 mg の投与では 10 mg 投与の場合の約半分であり、40 mg の投与では 20 mg 投与の場合より少し大きかった。

Table 3. Kinetic analysis of plasma magnesium concentration in rats oral-administered magnesium.

Mg administered (mg)	Variable*	Normal	Mg-free	Mineral-free
10	F (%)	66.2	71.0	68.5
	$t_{1/2 K_a}$ (h)	0.61	0.45	0.79
	$t_{1/2 K_b}$ (h)	1.07	5.24	2.03
	K_a (h^{-1})	1.18	1.54	0.87
	K_b (h^{-1})	0.65	0.13	0.34
	V_d (l/kg)	6.68	7.74	4.58
20	F (%)	64.0	65.5	57.1
	$t_{1/2 K_a}$ (h)	0.12	0.16	0.11
	$t_{1/2 K_b}$ (h)	3.53	4.68	3.51
	K_a (h^{-1})	5.71	4.31	6.30
	K_b (h^{-1})	0.20	0.15	0.20
	V_d (l/kg)	3.85	3.31	2.03
40	F (%)	80.1	81.1	72.3**
	$t_{1/2 K_a}$ (h)	0.05	0.06	0.18**
	$t_{1/2 K_b}$ (h)	4.85	5.70	3.86**
	K_a (h^{-1})	14.9	11.5	3.95**
	K_b (h^{-1})	0.14	0.12	0.18**
	V_d (l/kg)	4.88	4.63	2.13**

* See the equation (1)-(3). ** See the note (**) in Table 2.

5. マグネシウム投与時の血漿カルシウムの動態

マグネシウムの投与後の血漿カルシウム濃度の変動を Table 4 に示した。いずれのマグネシウムの投与量でも、血漿カルシウム濃度は 9~10.5 mg/dl であった。

考 察

投与薬物の吸収動態を解析するのに、その薬物の腸管からの吸収過程が一次反応速度過程に従うものと仮定して、1-コンパートメントモデルが使われている¹³⁾。本研究でも、マグネシウムの吸収動態の解析のために、定常状態で血漿マグネシウムレベルがほぼ一定になるという仮定に基づいて同モデルを適用した。ミネラルの投与により、血液への吸収過程および血液からの消失過程を精密に観測するためにはこれらの過程を細かく分解し、もっと複雑なモデルの使用が要求されるが、それには多くの研究による膨大なデータが必要である。とくにミネラルの吸収には、担体輸送系と単純拡散系があり、これらを区別することはきわめて困難であるとともに、マグネシウムやカルシウムは常に骨との間に平衡を保っているため、ミネラルと骨の間の動的な解析は非常に難しい。それゆえ、現段階では血中のミネラルの変動を観測するのが、その吸収の動的過程を調べるための現実的な方法

Table 4. Plasma calcium response to oral-administration of magnesium

Mg administered (mg)	time (h)	Plasma Ca concentration (mg/dl)		
		Normal	Magnesium-free	Mineral-free
0	0	9.86±0.22 ^{a,A,*}	10.5 ±0.15 ^{a,B}	9.78±0.07 ^{a,A}
	0.5	10.0 ±0.10 ^{a,A}	10.6 ±0.13 ^{a,B}	9.87±0.09 ^{a,A}
	1	10.2 ±0.16 ^{a,A}	10.5 ±0.09 ^{a,B}	9.72±0.10 ^{a,A}
	2	10.2 ±0.14 ^{a,AB}	10.4 ±0.11 ^{a,B}	9.93±0.11 ^{a,A}
	4	10.2 ±0.06 ^{a,AB}	10.5 ±0.13 ^{a,B}	9.92±0.17 ^{a,A}
	8	10.0 ±0.15 ^{a,A}	9.84±0.33 ^{a,A}	9.86±0.13 ^{a,A}
10	0	9.79±0.11 ^{a,C,A}	10.3 ±0.18 ^{a,B}	10.1 ±0.09 ^{a,CAB}
	0.25	10.3 ±0.11 ^{b,A}	10.4 ±0.13 ^{a,A}	10.2 ±0.19 ^{a,A}
	0.5	10.2 ±0.13 ^{cb,AB}	10.5 ±0.13 ^{a,A}	10.0 ±0.10 ^{a,B}
	1	10.3 ±0.08 ^{b,A}	10.5 ±0.11 ^{a,A}	10.2 ±0.07 ^{a,A}
	2	10.2 ±0.13 ^{b,A}	10.4 ±0.13 ^{a,A}	10.1 ±0.17 ^{a,A}
	4	10.0 ±0.14 ^{cb,A}	10.2 ±0.14 ^{a,A}	9.86±0.08 ^{ab,B}
	6	10.2 ±0.14 ^{cb,A}	10.4 ±0.16 ^{a,A}	9.68±0.03 ^{b,B}
	8	10.1 ±0.10 ^{cb,AB}	10.3 ±0.14 ^{a,A}	9.88±0.08 ^{ab,B}
20	0	9.79±0.24 ^{a,A}	9.86±0.20 ^{a,A}	9.31±0.19 ^{a,A}
	0.25	9.64±0.31 ^{a,A}	9.94±0.26 ^{a,A}	9.61±0.23 ^{a,A}
	0.5	9.91±0.19 ^{a,A}	9.88±0.31 ^{a,A}	9.67±0.20 ^{a,A}
	1	9.79±0.17 ^{a,A}	9.97±0.35 ^{a,A}	9.77±0.33 ^{a,A}
	2	9.87±0.19 ^{a,A}	10.2 ±0.14 ^{a,A}	9.97±0.27 ^{a,A}
	4	10.0 ±0.13 ^{a,A}	10.1 ±0.08 ^{a,A}	9.49±0.10 ^{a,B}
	6	10.0 ±0.16 ^{a,A}	10.2 ±0.14 ^{a,A}	9.39±0.20 ^{a,B}
	8	9.76±0.17 ^{a,A}	9.83±0.22 ^{a,A}	9.30±0.25 ^{a,A}
40	0	9.45±0.16 ^{a,AB}	9.82±0.16 ^{a,A}	9.37±0.09 ^{a,B}
	0.25	9.36±0.11 ^{a,AB}	9.79±0.13 ^{a,A}	9.19±0.18 ^{a,B}
	0.5	9.36±0.09 ^{a,A}	9.83±0.16 ^{a,B}	9.65±0.12 ^{b,A}
	1	9.39±0.13 ^{a,A}	9.45±0.07 ^{a,A}	10.0 ±0.10 ^{a,B}
	2	9.21±0.13 ^{a,A}	10.1 ±0.12 ^{a,B}	—
	4	9.66±0.11 ^{a,A}	10.0 ±0.10 ^{a,B}	—
	6	9.25±0.18 ^{a,A}	9.60±0.53 ^{a,A}	—
	8	9.38±0.22 ^{a,A}	10.1 ±0.23 ^{a,B}	—

* Mean±SE for six rats. Values in a column not sharing the same superscript small letters (^{a,b,c}) among the time after the oral-administration of calcium and values in a not sharing the same superscript capital letters (^{A,B,C}) among dietary groups are significantly different at $p<0.05$.

であると思われる。

正常食群、マグネシウム欠食群およびミネラル欠食群とも、血漿マグネシウム濃度は時間の経過に伴って上昇したが、食餌の種類とマグネシウムの投与量によって、血漿マグネシウム濃度が最高値に達するまでの時間および血漿マグネシウムの半減期は異なった。投与する量と血漿マグネシウムレベルが高く維持される時間がほぼ比例する傾向が見られたが、吸収率は3食群間で大きな差がなかった。この結果は、吸収される量がほぼ等しくても、体内でのマグネシウムの分布、消失、蓄積等の動態が食餌の種類や投与量によって異なることを示唆している。また、いずれの投与量でも、投与したマグネシウムは高い吸収率と大きな見掛けの分布容積をもつこと、すなわちマグネシウムが体内で広範囲に分布し、蓄積する

ことが示唆された。

吸収速度定数 K_a は分布（消失）速度定数 K_b より大きく、マグネシウムの吸収速度は消失速度より著しく大きかったが、これは同位元素を用いて行われた実験の結果と似かよっている⁹⁾。 K_b は投与マグネシウム量の増大に従って小さくなったこと、吸収相の半減期は短くて、消失相の半減期は長いこと等から、マグネシウムの大量投与によって急速に吸収が進み、血液中に大量のマグネシウムが蓄積する可能性が示唆される。マグネシウム投与後、マグネシウム濃度が正常レベルまでに回復する時間が投与量によって異なり、投与量が多いほど血漿中高マグネシウムレベルが長く維持された。また、いずれの投与量でも、未吸収のマグネシウムはおもに大腸部に残留した。

本実験と同じ方法でマグネシウムの代りにカルシウムをラットに投与した実験の結果(未発表), 血漿カルシウム濃度が正常レベルの30%を超えると動物の死亡原因となったが, 本実験においては, 大量のマグネシウムの投与による血漿マグネシウム濃度の上昇が正常レベルの数倍になっても, 動物は生存していた。またマグネシウムの投与(本実験)では血漿カルシウム濃度は概して変動がなかったが, カルシウムの投与では血漿マグネシウム濃度は低下した。このようなマグネシウムとカルシウム投与による違いの栄養生化学的な意義については十分説明できないけれども, 動物生体にとっては, 血漿中のマグネシウムに対する許容能力はカルシウムのそれより強いことを示唆しているのかもしれない。

動力学的パラメータ $t_{1/2}$ などが投与マグネシウム量に影響されることは, マグネシウム輸送系の役割の異なることを示唆している。つまりマグネシウム輸送系は担体輸送系および単純拡散系に分けられ, K_a は,

$$K_a = K_{a1} + K_{a2}$$

となる。ただし, K_{a1} は担体輸送吸収速度定数, K_{a2} は単純拡散速度定数を表す。これらの具体的な測定方法がないので解析は難しいが, 測定方法が進歩して実験データが多くなれば, K_{a1} と K_{a2} の推測は可能であろう。

マグネシウムの吸収動態の解析結果から考えると, 実際にマグネシウムを補充する場合, ただ吸収の良いマグネシウム補充剤を選ぶだけでなく, 補充による良好な効果を得るためには, 補充方式が最も重要なポイントとなる。すなわち, 単純にマグネシウムを一度に大量に補充することは不適当で, 一定の間隔で少量ずつの補充が最も適当な方法であると考えられる。

要 約

体重130 g前後のWistar系雄ラットに, 正常食, ミネラル欠食およびマグネシウム欠食を与えて1週間飼育した。飼育最終日の直前16時間絶食してからマグネシウムを投与して, マグネシウムの吸収分布動態を検討した。

1) マグネシウム欠食では正常食に比して体重増はいくらか小さかったが, ミネラル欠食では, 体重は著しく

低下した。

2) マグネシウム欠食で低下した血漿中のマグネシウムのレベルが, マグネシウムの投与によって著しく高くなった。

3) マグネシウムの吸収動態では, 腸からの吸収速度が血液および組織への分布速度より遙かに大きく, また投与量の増加によって吸収速度が増大し, 分布速度が小さくなった。

4) 投与したマグネシウムが広範囲に分布および蓄積した。

5) ミネラルの供給不足はマグネシウムの分布容積が小さくなる重要な原因であり, 大量のマグネシウムの投与は死亡の原因となるので, マグネシウムの補充は少量ずつ一定間隔で行うのが最も適当な方法である。

文 献

- 1) シルス, M.E.: 最新栄養学, 第6版(ブラウン, M.L. 編), 木村修一, 小林修平翻訳監修, 325 (1991), 建帛社(東京)
- 2) Shechter, M., Kaplinsky, E. and Rabinowitz, B.: *Arch. Intern. Med.*, **152**, 2189 (1992)
- 3) American Diabetes Association: *Diabetes Care*, **15**, 1065 (1992)
- 4) Esashi, T. and Hanai, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **39**, 381 (1993)
- 5) Iseri, L.T.: *Drugs*, **28**(Suppl. 1), 151 (1984)
- 6) Karppanen, H.: *Magnesium-Bulletin*, **12**, 80 (1990)
- 7) Ohta, A., Baba, S., Takizawa, T. and Adachi, T.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **40**, 171 (1994)
- 8) Milla, P.J., Aggett, P.J., Wolff, O.H. and Harries, J. T.: *Gut*, **20**, 1028 (1979)
- 9) Aikawa, J.K., Gordon, G.S. and Rhoades, E.L.: *J. Appl. Physiol.*, **15**, 503 (1960)
- 10) American Institute of Nutrition: *J. Nutr.*, **107**, 1340 (1977)
- 11) 岡野登志夫, 津川尚子, 東野雷太, 小林 正, 五十嵐千恵, 江澤郁子: 栄食誌, **44**, 479 (1991)
- 12) Duncan, D.B.: *Biometrics*, **11**, 1 (1955)
- 13) Rowland, M. and Tozer, T.N.: *Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications*, 3rd ed., 109 (1995), Williams & Wilkins (Baltimore)
- 14) 田中 久, 山岡 清: 第2章 薬動学の基礎理論, 薬物動態評価法とコンピューター(田中 久監修, 山岡 清編集), 53 (1991), 廣川書店(東京)

(1996年2月22日受理)