

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (1999.12) 6巻12号:1214~1221.

【高血圧と電解質】  
マグネシウムと高血圧

羽根田俊、菊池健次郎

### マグネシウムと高血圧

羽根田 俊 菊池健次郎

旭川医科大学第1内科

マグネシウム (Mg) の生理作用は多岐にわたり、その欠乏は高血圧をはじめとして各種循環器疾患の成因や病態形成に大きく寄与している。最近、イオン選択性電極法が開発され、生体内で生理活性を発揮する血中イオン化 Mg 値の測定は可能となり、高血圧患者で正常血圧者に比し低値であることが報告された。それゆえ、高血圧患者においては従来の食塩制限とともに十分量の Mg 摂取の臨床的指導が肝要であると考えられる。さらに、高血圧に対する臨床的 Mg 塩補充療法の治療効果も報告されているが、その降圧効果についてはかならずしも一致した成績は得られておらず、より明確な臨床的意義づけの確立が望まれる。

#### キーワード

マグネシウム (Mg)、高血圧、イオン化マグネシウム、マグネシウム欠乏、マグネシウム投与

#### ●はじめに

マグネシウム (Mg) は、生体内ではナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca) について4番目に多い陽イオンである。その生理作用は多岐にわたるが、とくに、リン酸伝達反応と ATP が関与する多くの酵素反応系のアクチベータとして必要不可欠である。つまり、Mg は膜輸送、アミノ酸活性化、核酸合成、蛋白質合成、酸化的リン酸化、L 型 Ca チャネルを介する筋の収縮・弛緩、N 型 Ca チャネルを介する交感神経終末からのノルアドレナリン放出、赤血球と血小板の形態保持など多くの機能に必須である。そしてこれらの調節を介して、高血圧をはじめとして各種循環器疾患の成因や病態形成に大きく寄与している<sup>1)</sup>。

本稿では、高血圧の病態形成にかかわる Mg の役割と降圧治療薬における Mg の位置づけについて概説する。

#### ① Mg 動態とその調節系

平衡状態における Mg の体内動態を図 1 に示す。成人では経口摂取された Mg の約半分が腸管より吸収され体内の Mg プールに入り、残りの Mg は糞便中に排泄される。この Mg の腸管からの吸収に影響を及ぼす因子として、①Mg 摂取量、②ビタミン D 活性、③副甲状腺ホルモン (PTH) レベル、④食餌中脂肪の吸収量などがあげられる。Mg プールに入った Mg の大部分は腎臓より尿中へ、一部は消化液中に排泄され平衡が保持される。腎ネフロンにおける Mg 調節には、ヘンレ上行脚が最も大きく寄与し、近位尿細管、遠位尿細管がこれに次ぐ(図 2)<sup>2)</sup>。腎からの Mg 排泄促進因子としては、①細胞外液量の増大、②糸球体濾過率 (GFR) の上昇、③利尿薬、とくにループ利尿薬の投与、④強心配糖体の服用、⑤高 Ca 血症、⑥Na 摂取過剰、⑦ホルモン (鉱質コルチコイド、成長ホルモン、甲状腺ホルモン、インスリン、カルシ

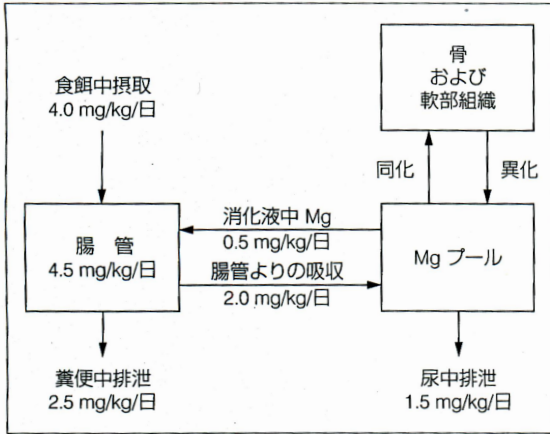


図 1. ヒト成人における Mg 代謝

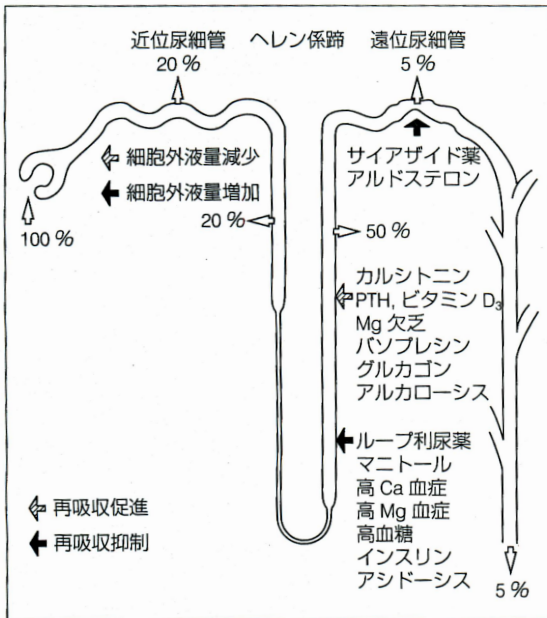


図 2. 腎ネフロン各部位における Mg 動態とその調節因子 (Alfrey AC, 1992<sup>2)</sup>より改変引用)

トニンなど)がある(図2)。一方、腎 Mg 排泄の抑制因子としては、①細胞外液量の減少、②GFRの低下、③PTH 分泌増加、④ビタミン D 活性の増加などが関与する。また、Mg プールから一定量の Mg が骨組織に移行し骨形成に関与する。

生体内の Mg の約 60% が骨組織に存在し、その 3/4 はアパタイトとよばれるイオン結晶内に吸収されている。骨は Mg の貯蔵臓器であり、Mg 欠乏時には PTH を介して骨組織から Mg が動員され細胞外 Mg 濃度を正常域に保持する。筋肉組織には約 20%、その他の臓器に 20% 分布し、残りの 1% が血漿と細胞外液中に存在する。

## 2 血中 Mg の存在様式と正常値

血中の Mg は、約 55% が遊離型(イオン化)で、約 14% が重炭酸、リン酸、クエン酸などと複合体を形成している Mg 塩で、これらは腎糸球体から濾過される、いわゆる filterable Mg である。残りの約 30% はアルブミン、 $\alpha$ -グロブリンと結合している蛋白結合型 Mg で、糸球体や半透膜では濾過されない。最近、イオン選択性電極法が開発され、生理活性をもつイオン化 Mg ( $Mg^{2+}$ ) 値を臨床的に容易に測定できるようになった。

筆者ら<sup>3)</sup>が測定した健常日本人における血中  $Mg^{2+}$  値と血清総 Mg 値(原子吸光度法による)を表 1 に示す。血清総 Mg 値には明らかな性差はみられないが、加齢とともに低下した<sup>3)</sup>。Altura ら<sup>4)</sup>の健常米国人の成績(表 1)と比較すると、人種差の存在も推測される。同時測定した血中  $Mg^{2+}$  値

表 1. 健常者における血中イオン化 Mg 値, 総 Mg 値および Mg イオン化率

	健常日本人			健常米国人
	全例	男性	女性	
例数	86	55	31	60
イオン化 Mg 値 (mM/l)	0.512±0.029	0.508±0.030	0.518±0.025	0.58±0.05
総 Mg 値 (mM/l)	0.906±0.064	0.911±0.059	0.898±0.071	0.81±0.07
Mg イオン化率 (%)	56.5±3.9	55.6±4.1	58.1±3.2*	71.6±4.5

数値は平均値±標準偏差, \* p<0.01; 男性に対して

(羽根田俊ほか, 1996<sup>5)</sup>; Altuzza BT *et al.*, 1994<sup>6)</sup>より改変引用)

と血清総 Mg 値とのあいだには弱い正の相関が認められるが<sup>3)</sup>, Mg 代謝異常の正確な把握には生理活性を有する  $Mg^{2+}$  値の測定が不可欠といえよう。

また, 血中 Mg 値を急性に変化させる, とくに低下させる要因として血中遊離脂肪酸 (FFA) の上昇があげられる。FFA には Mg をキレートする作用があり, 急性心筋梗塞や心不全などにおける過大なストレスによる血中カテコールアミン値の異常上昇は脂肪組織における脂肪分解を促進, 血中 FFA 値を急増させる。そして急増した FFA は血中 Mg 値を低下させ, この際の血中 FFA の上昇と Mg の低下とのあいだには逆相関関係が認められる<sup>5)6)</sup>。

### 3 高血圧の成因としての Mg

心筋細胞や血管平滑筋細胞の収縮は, 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) によって調節されている。Mg は細胞膜や筋小胞体の Ca 輸送系の調節に関与している (図 3)。細胞外液中の  $Mg^{2+}$  は細胞膜の電位依存性 Ca チャンネルに競合的に拮抗し, また, ATP 感受性 K チャンネルを活性化し, いずれも細胞内への  $Ca^{2+}$  流入を抑制する。一方, 細胞内の  $Mg^{2+}$  は細胞膜にある  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -ATPase を活性化し,  $Ca^{2+}$  の細胞内から細胞外への汲み出し, また筋小胞体の  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -ATPase を活性化し, 細胞質内  $Ca^{2+}$  の筋小胞体への取り込みを促進し, いずれも  $[Ca^{2+}]_i$  を低下させる方向に作用する。また, Mg は細胞膜  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPase, いわ

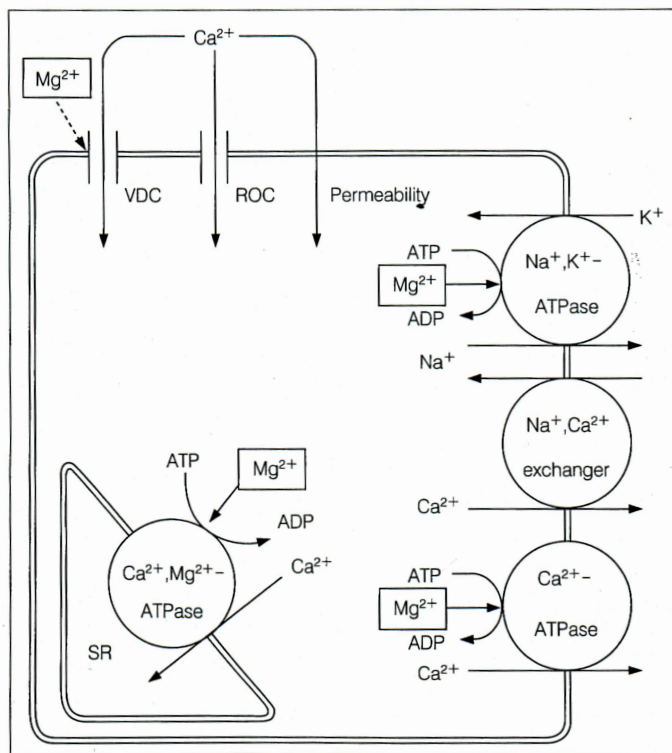


図 3. 細胞内  $Ca^{2+}$  調節系と Mg

VDC : voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel, ROC : receptor-operated  $Ca^{2+}$  channel, SR : sarcoplasmic reticulum,  $Mg^{2+}$  → : 促進作用,  $Mg^{2+}$  -> : 抑制作用

ゆる  $\text{Na}^+$ ポンプを活性化し、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 交換系による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ の汲み出し、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 低下に関与している。したがって、Mg代謝異常、とくに低Mg血症や細胞内  $\text{Mg}^{2+}$ 低下が生じれば、血管平滑筋の  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は増加し、血管抵抗の増大を介して血圧は上昇すると考えられる。

他方、最近、交感神経終末からのノルアドレナリン放出に関与する電位依存性Caチャンネル、つまりN型CaチャンネルをMgが抑制し、同部からのノルアドレナリン放出を抑制することが明らかにされた<sup>7)</sup>。つまり、血中  $\text{Mg}^{2+}$ 濃度の低下やMg欠乏の存在は、N型Caチャンネル活性の上昇、交感神経活性の亢進を介して血圧を上昇させる方向に作用すると考えられる。

Nadlerら<sup>8)</sup>は、健常者におけるMg投与およびその欠乏時のインスリン抵抗性、トロンボキサン(TX)合成およびアンジオテンシンII(A II)によるアルドステロン合成に及ぼす効果を検討した。その結果、Mg欠乏の持続はインスリン感受性を低下、TX合成を促進、プロスタグランジン(PG)  $\text{I}_2$ 産生を低下させ、A IIによる血管反応性、アルドステロン合成・分泌を増強させることから、Mg欠乏が高血圧発症の一因になりうることを示唆した(図4)。最近、筆者ら<sup>9)</sup>は、食塩感受性Dahl

ラットにおける食塩負荷時の血管収縮反応の異常をMg長期投与が改善させることを報告した。

さらに、Mgがリポ蛋白リパーゼ(LPL)の酵素活性を上昇、VLDLの異化を亢進させ、血漿トリグクセライド濃度を低下させること<sup>10)</sup>、lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)を活性化させ、HDL-コレステロール濃度を増加させること<sup>11)</sup>が指摘されている。

さらには、これらを総合すると持続的なMg欠乏や血中  $\text{Mg}^{2+}$ の低下は、高血圧の発展や進展、インスリン抵抗性増大、脂質代謝異常などを介する高血圧性臓器障害の発症、増悪に関与しうると考えられる。

## ④ 本態性高血圧症とMg

Resnickら<sup>12)</sup>は、本態性高血圧患者においては血清総Mg値と血圧値が逆相関することを報告している。そして、血清総Mg値は本態性高血圧患者全体では健常者と差はないが、本態性高血圧患者をレニン群別にみると血清総Mg値は低レニン性高血圧群が最も高く、正レニン性高血圧群がこれにつぎ、高レニン性高血圧群で最も低く、血中Mg値とレニン・プロファイルとのあいだに密接な関連のあることを明らかにした。さらに、Resnickら<sup>13)</sup>は、<sup>31</sup>PNMRで測定した赤血球内  $\text{Mg}^{2+}$ 濃度が健常者や治療後血圧正常化高血圧患者群に比し未治療高血圧患者群で有意に低値であったと報告している。一方、Woodsら<sup>14)</sup>は、同じ方法を用いて赤血球内  $\text{Mg}^{2+}$ 濃度を測定し、これと平均血圧値のあいだに弱いながらも正の相関を認めたが、未治療高血圧患者と健常者間に明確な差はみられなかったと報告している。また、最近、リンパ球内  $\text{Mg}^{2+}$ 濃度は健常者と本態性高血圧患者とで差がなかったという報告<sup>15)</sup>や、逆に血小板内イオン化Mg濃度は健常者に比し、本態性高血圧患者でむしろ有意な高値を示したとする報告<sup>16)</sup>もあり、本態性高血圧患者の血球内  $\text{Mg}^{2+}$ 値については一定した見解は得られていない。

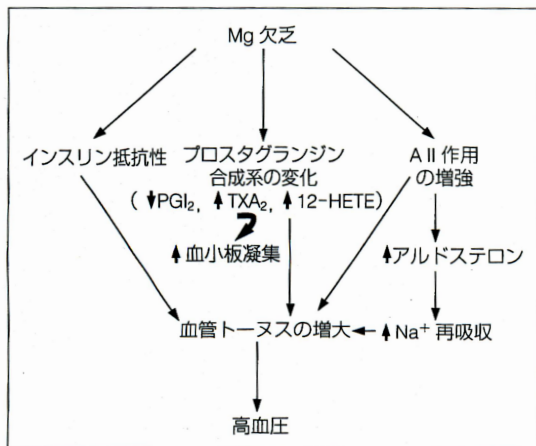


図4. Mg欠乏と高血圧 (Nadler JL et al, 1993<sup>8)</sup>より改変引用)

12-HETE: 12-hydroxy-eicosatetraenoic acid

表 2. 正常血圧者と高血圧患者における血清イオン化Mg値およびイオン化Ca値

	イオン化Mg値 (mM/l)	イオン化Ca値 (mM/l)	イオン化Ca/イオン化Mg
全症例			
正常血圧者	0.601±0.005	1.21±0.004	2.02±0.02
高血圧患者	0.571±0.012*	1.21±0.012	2.13±0.04*
白人			
正常血圧者	0.620±0.006	1.21±0.004	1.96±0.02
高血圧患者	0.579±0.021*	1.22±0.015	2.10±0.07*
黒人			
正常血圧者	0.577±0.007#	1.21±0.005	2.01±0.03#
高血圧患者	0.553±0.012	1.20±0.008	2.19±0.04

\*p<0.01: 各群の正常血圧者に対して, #p<0.001: 白人に対して  
(Resnick LM *et al.*, 1997<sup>17)</sup>より改変引用)

一方, 生体内で生理活性を発揮する血中 Mg<sup>2+</sup> 値は, イオン選択性電極法により測定が可能となった<sup>3)4)</sup>. Resnick ら<sup>17)</sup>は, 全体で血清イオン化 Mg 濃度が正常血圧者に比し高血圧患者で有意に低値を示し, さらに高血圧やそれによる合併症の頻度が高い黒人の正常血圧者では白人の正常血圧者より Mg 濃度が有意に低かったと報告している (表 2).

また, 生体内 Mg 量が減少しているならば, 生体に十分量の Mg を補給した際に生体から排泄される Mg 量は補給量に比し少なくなると推察され, このような視点から, 体内 Mg 量減少の評価には Mg 停滞率が用いられる. ただし, Mg 停滞率は体内 Mg 量のみならず, 体内 Na・K 量, 細胞外液量, 食塩摂取量, レニン・アンジオテンシン・アルドステロンおよび PTH, ビタミン D 系の動態, 腎機能などの影響を受けるので, これのみで体内 Mg 動態を評価するには慎重であるべきと考えられる. Ozono ら<sup>18)</sup>は, 血清総 Mg 値は健常者と本態性高血圧患者で差がなかったが, Mg 停滞率は前者に比し後者で有意に高値であったと報告している (図 5).

これらの成績を総合すると, 本態性高血圧症の成因や病態に Mg 動態が関与しうると考えられるが, Mg 欠乏が存在するか否かは明らかではない. Mg 欠乏を正確に把握する方法の開発, Mg 欠

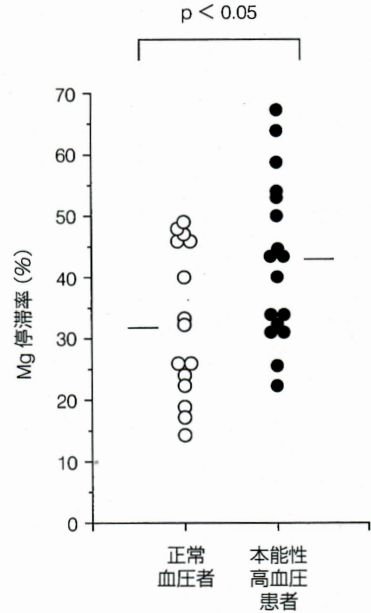


図 5. 正常血圧者と本態性高血圧患者における Mg 停滞率 (Ozono R *et al.*, 1995<sup>18)</sup>より改変引用)

乏が存在すると仮定した場合, それは高血圧の原因なのか, あるいは結果なのか, Mg 代謝に人種差が存在するのかなど, いまだ未解決な点が多く, 今後の検討が必要である.

### 5 体内での Mg 保持および補充薬

Mg 保持および補充薬には経口薬と非経口薬が

表 3. Mg保持および補充薬

1. 経口薬
1) Mg塩 酸化Mg, 硫酸Mg, 水酸化Mg, アスパラギン酸Mg, クエン酸Mg
2) Mg保持性薬 スピロラクトン, トリアムテレン, アミロライド, アセタゾラマイド
3) Mg吸収・細胞内移行促進薬 ビタミンB <sub>6</sub> , ビタミンD, タウリン
4) Mg欠乏症状改善薬 Ca拮抗薬, 鎮静薬
2. 非経口薬
1) Mg塩 硫酸Mg, 塩化Mg
2) Mg保持薬 カンレノ酸

ある。前者には、①Mg塩、②Mg喪失を防ぐ薬剤、③Mgの吸収および細胞内移行を促進する薬剤、さらに④Mg欠乏症状を改善する薬剤がある(表3)。

Mg塩のほとんどは、制酸薬や腸管内の浸透圧を上昇させることによる緩下薬として使用されている。腸管からのMg吸収という点では塩化Mgが硫酸Mgや水酸化Mgよりややよいとされているが、大差はない。ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬は尿中へのMg排泄を増加させる。原発性アルドステロン症などの高血圧やK・Mgの欠乏を伴いやすいうっ血性心不全では、スピロラクトンなどのK・Mg保持性利尿薬の使用が推奨される。

非経口的Mg治療は、子癇、重症妊娠中毒症 torsades pointes型あるいはQT延長を伴う心室頻拍合併例の緊急処置として、硫酸Mg注射液の静脈内投与やループ利尿薬と併用してカンレノ酸の静脈内投与がおこなわれる。また、意識障害患者など経口的Mg投与が不可能な患者、高カロリー輸液患者、吸収不良症候群患者などにも用いられる。

## 6 Mg投与による降圧効果

Dycknerら<sup>19)</sup>は、長期利尿薬服用患者(高血圧

およびうっ血性心不全)にKを補給した状態で、アスパラギン酸Mg(15mM/日)を6ヵ月間併用投与すると、投与しない群に比し収縮期血圧(12mmHg)および拡張期血圧(8mmHg)有意に低下したと報告している。一方、Cohenら<sup>20)</sup>は、低Mg血症を有する未治療の高レニン性本態性高血圧患者に酸化Mg(19mM/日)を投与したが血圧は変化しなかったと述べている。また、Cappuccioら<sup>21)</sup>も、未治療本態性高血圧患者にアスパラギン酸Mg(15mM/日)を投与したところ、血中Mg値および尿中Mg排泄量は増加したが有意な降圧は得られなかったと報告している。

Karppanenら<sup>22)</sup>は、治療中の本態性高血圧患者にMgとKを含む食塩を摂取させると、血清Mg、K値が上昇し、血圧は有意に低下したと述べている。また、Geleijnseら<sup>23)</sup>は、未治療の本態性高血圧患者においてミネラル塩(Na:K:Mg=8:6:1)とその塩で調理した食物を摂取させた群では、通常の塩とその塩で調理した食物を摂取した対照群とで血清および尿中電解質と血圧に対する効果を検討した。その結果、両群で血清および尿中Mgに差はなかったが、ミネラル塩群で対照群に比し尿中Naは減少、尿中Kは増加し、収縮期および拡張期血圧が有意に低下したという(図6)。このように、Mg投与による降圧効果についてはかならずしも一致した成績は得られていない。

最近、Kawanoら<sup>24)</sup>は、未治療あるいは治療中の本態性高血圧患者に酸化Mg(20mM/日)を8週間投与し、外来血圧、家庭血圧および24時間血圧に対する効果を検討した。そして、Mg投与は血清Mg値および尿中Mg排泄量を有意に増加させ、外来血圧、家庭血圧および24時間血圧を軽微ではあるが有意に低下させること(表4)、さらに、24時間血圧の変化度はそれぞれ有意にMg投与前の血圧値および血清Mg値と負に相関すること(図7)を明らかにした。

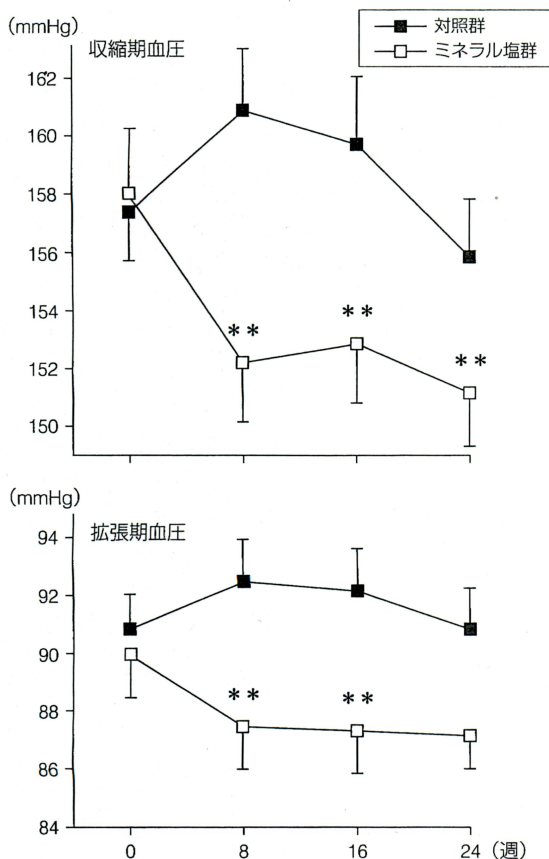


図 6. ミネラル塩による降圧効果(Geleijnse JM *et al*, 1994<sup>23</sup>)より改変引用  
\*\* p<0.01: 対照群に対して

表 4. Mg補充による降圧効果

指標 (mmHg)	観察期	Mg投与期	差
外来血圧			
収縮期血圧	148.6±1.6	144.9±1.7	3.7±1.3 <sup>†</sup>
拡張期血圧	90.0±0.9	88.3±0.9	1.7±0.7*
家庭血圧			
収縮期血圧	136.4±1.3	134.4±1.4	2.0±0.8*
拡張期血圧	86.8±0.9	85.4±0.8	1.4±0.6*
24時間血圧			
収縮期血圧	133.7±1.3	131.2±1.1	2.5±0.8 <sup>†</sup>
拡張期血圧	81.0±0.8	79.6±0.8	1.4±0.6*
昼間血圧			
収縮期血圧	137.7±1.2	135.2±1.3	2.5±1.1*
拡張期血圧	84.0±0.8	82.5±0.9	1.5±0.7*
夜間血圧			
収縮期血圧	125.9±1.9	123.4±1.5	2.5±1.3
拡張期血圧	74.8±1.1	73.6±0.9	1.2±0.7

昼間は6時30分~22時, 夜間は22時30分~6時

\*p<0.05, †p<0.01

(Kawano Y *et al*, 1998<sup>24</sup>)より改変引用)

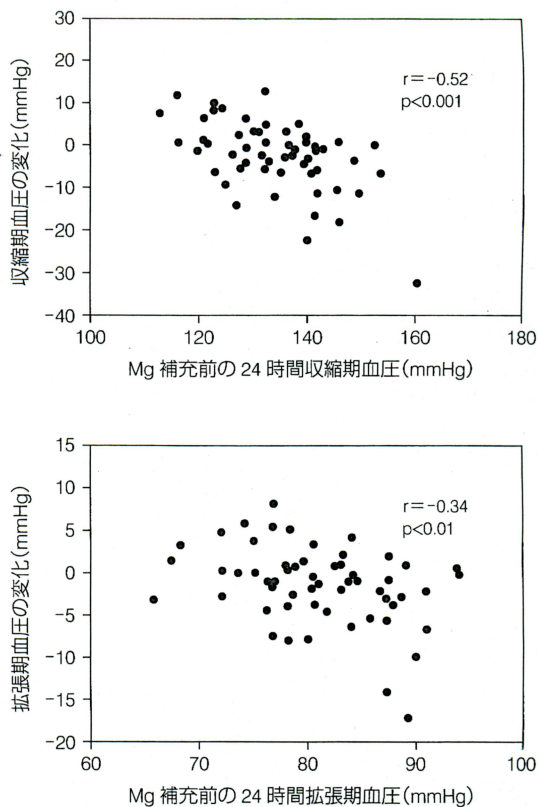


図 7. Mg補充前の血圧値とMg補充による降圧度との関係 (Kawano Y *et al*, 1998<sup>24</sup>)より改変引用)

### ●おわりに

Mg欠乏が高血圧などの循環器疾患の危険因子であるので, 高血圧患者においては従来の食塩制限とともに十分量のMg摂取の臨床的指導が肝要であると考えられる。さらに, 高血圧に対する臨床的Mg塩補充療法の治療効果も報告されているが, より明確な臨床的意義づけの確立が望まれる。



### 文 献

- 1) Altura BM *et al*: *Cell Mol Bio Res* 41: 347, 1995
- 2) Alfrey AC: *Renal and electrolyte disorders*, Little, ed. by Schrier RW, Brown and Company, Boston/Toronton/London, 1992, p 371
- 3) 羽根田俊ほか: *JJSMgR* 15: 147, 1996



- 4) Altura BT *et al* : *Scand J Clin Lab Invest* **54** (suppl 217) : 21, 1994
- 5) 大友透ほか : *JJSMgR* **10** : 95, 1992
- 6) 菊池健次郎ほか : *Curr Concept Magnesium Metab* **6** : 14, 1993
- 7) 下澤達雄ほか : *JJSMgR* **17** : 71, 1998
- 8) Nadler JL *et al* : *Hypertension* **21** : 1024, 1993
- 9) Takahashi R *et al* : *Clin Exp Nephrol* **2** : 321, 1998
- 10) Nassir F *et al* : *Biophys Acta* **1257** : 125, 1995
- 11) Rayssiguier Y *et al* : *Lipids* **26** : 182, 1991
- 12) Resnick LM *et al* : *N Engl J Med* **309** : 888, 1983
- 13) Resnick LM *et al* : *Proc Natl Acad Sci USA* **81** : 6511, 1984
- 14) Woods KL *et al* : *Clin Science* **74** : 513, 1988
- 15) Delva P *et al* : *Life Science* **63** : 1405, 1998
- 16) Hiraga H *et al* : *Am J Physiol* **275** : R 574, 1998
- 17) Resnick LM *et al* : *Am J Hypertens* **10** : 1420, 1997
- 18) Ozono R *et al* : *Hypertens Res* **18** : 39, 1995
- 19) Dyckner T *et al* : *Intern J Cardiol* **19** : 81, 1988
- 20) Cohen L *et al* : *Magnesium* **3** : 159, 1984
- 21) Cappuccio FP *et al* : *Br Med J Clin Res* **291** : 235, 1985
- 22) Karpanen H *et al* : *J Cardiovasc Pharm* **6** (suppl 1) : S 236, 1984
- 23) Geleijnse JM *et al* : *Br Med J* **309** : 436, 1994
- 24) Kawano Y *et al* : *Hypertension* **32** : 260, 1998