



神経性食思不振症による細胞内マグネシウム 欠乏が原因と考えられた異型狭心症*

田辺 一彦** 野田 聖一 真坂 彰 中西 千尋
荒井 敏 岸 良光 外園 光一 亀谷 学
三宅 良彦 三川 武彦 村山 正博 須階 二郎

1959年に Prinzmetal らが a variant form of angina pectoris を提唱¹⁾して以来、異型狭心症は、冠動脈スパズムにより、心筋酸素消費量の増加を伴わずに狭心痛が生じ、心電図上 ST 上昇を示すことがその特徴とされる。異型狭心症の原因が冠動脈スパズムによるものとする見解には異論のないところであるが、冠動脈スパズムの原因や背景因子に関しては、動脈硬化、血小板凝集能異常、アルコール、自律神経系の異常など種々いわれているが、不明な点が多く、冠動脈スパズムの機序は、な

お不明といわざるを得ない。

今回、我々は神経性食思不振症による細胞内マグネシウム欠乏が原因となり多枝冠動脈スパズムを呈し、多量の Ca 拮抗剤、亜硝酸剤の併用投与にもかかわらず、狭心症発作が抑制されないコントロール不良の異型狭心症症例に対し、酸化マグネシウム、Ca 拮抗剤、亜硝酸剤の併用投与が著効を示した症例を経験した。本症例の臨床経過および治療経過には従来、考えられている異型狭心症の機序および治療方法とは異なる点が認められ、本

表 1 一般検査所見

Urinalysis: protein (-)	Blood Chemistry	UA	6.4 mg/dl
glucose (-)	T Protein	Na	142 mEq/l
Peripheral Blood	Alb	K	4.1 mEq/l
WBC	α_1 -gl	Cl	107 mEq/l
Seg	α_2 -gl	Ca	9.2 mg/dl
Stab	β -gl	Mg	2.0 mg/dl
Lym	γ -gl	T-Chol	193 mg/dl
Mo	T-Bil.	TG	109 mg/dl
Eo	ZTT	HDL	42 mg/dl
Ba	TTT	LDL	129 mg/dl
RBC	ALP	Apoprotein	
Hb	GOT	A-1	107 mg/dl
Ht	GPT	A-2	26 mg/dl
Plt	γ -GTP	B	91 mg/dl
Serological Test	LDH	C ₂	1.2 mg/dl
CRP (-)	CPK	E	3.1 mg/dl
ESR	BUN	FBS	95 mg/dl
	Cr		

* Variant angina due to deficiency of intracellular magnesium by anorexia nervosa (1988.8.23 受付)

** 聖マリアンナ医科大学第2内科 (〒213 川崎市宮前区営生 2-16-1) Kazuhiko Tanabe, Kiyohito Noda, Akira Masaka, Chihiro Nakanishi, Satoshi Arai, Yoshimitsu Kishi, Koichi Sotozono, Manabu Kamegai, Fumihiko Miyake, Takehiko Mikawa, Masahiro Murayama, Jiro Sugai: The Second Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

表 2 血清, 尿中マグネシウム濃度および内分泌学的検査

Serum Magnesium (chest pain)	2.4 mg/dl				
Serum Magnesium (control)	2.0 mg/dl				
Urinary Magnesium	64 mg/day				
Magnesium tolerance test	56.7%				
Thyroid function					
TSH	2.1 μ U/ml				
T ₃	0.9 ng/ml				
T ₄	6.0 μ g/dl				
TRH test					
time (min)	control	15	30	60	90
GH (ng/ml)	0.1	1.3	1.2	0.6	2.3

症機序の解明の新しい手がかりを与えるものと考えられるので考察を加え報告する。

症 例

患者: 51 歳, 男性。

主訴: 早朝の前胸部痛。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 47 歳時に胃潰瘍にて胃切除術。

現病歴: 昭和 59 年 9 月より, 1~2 カ月周期で極度の食欲不振が出現。消化管の精査, 加療のため近医通院中に, 夜間から早朝にかけて約 15 分間の背部領域に放散する前胸部痛が出現。以後同様の発作が 1 度生ずると同

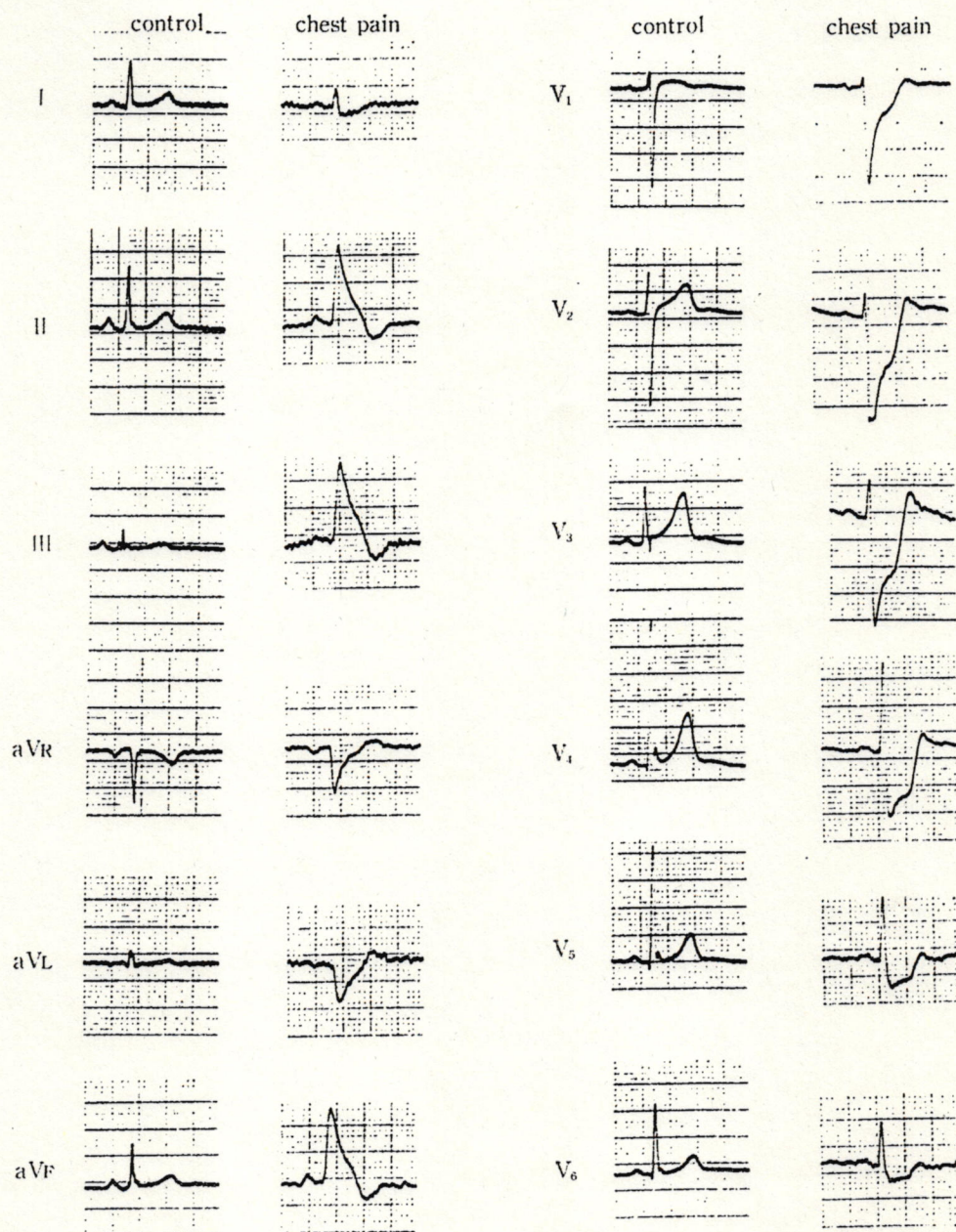


図 1 心電図所見

胸痛発作時の心電図では, II, III, aVF 誘導に著明な ST 上昇, I, aVL, V₁~V₆ 誘導に ST 降下を認める。

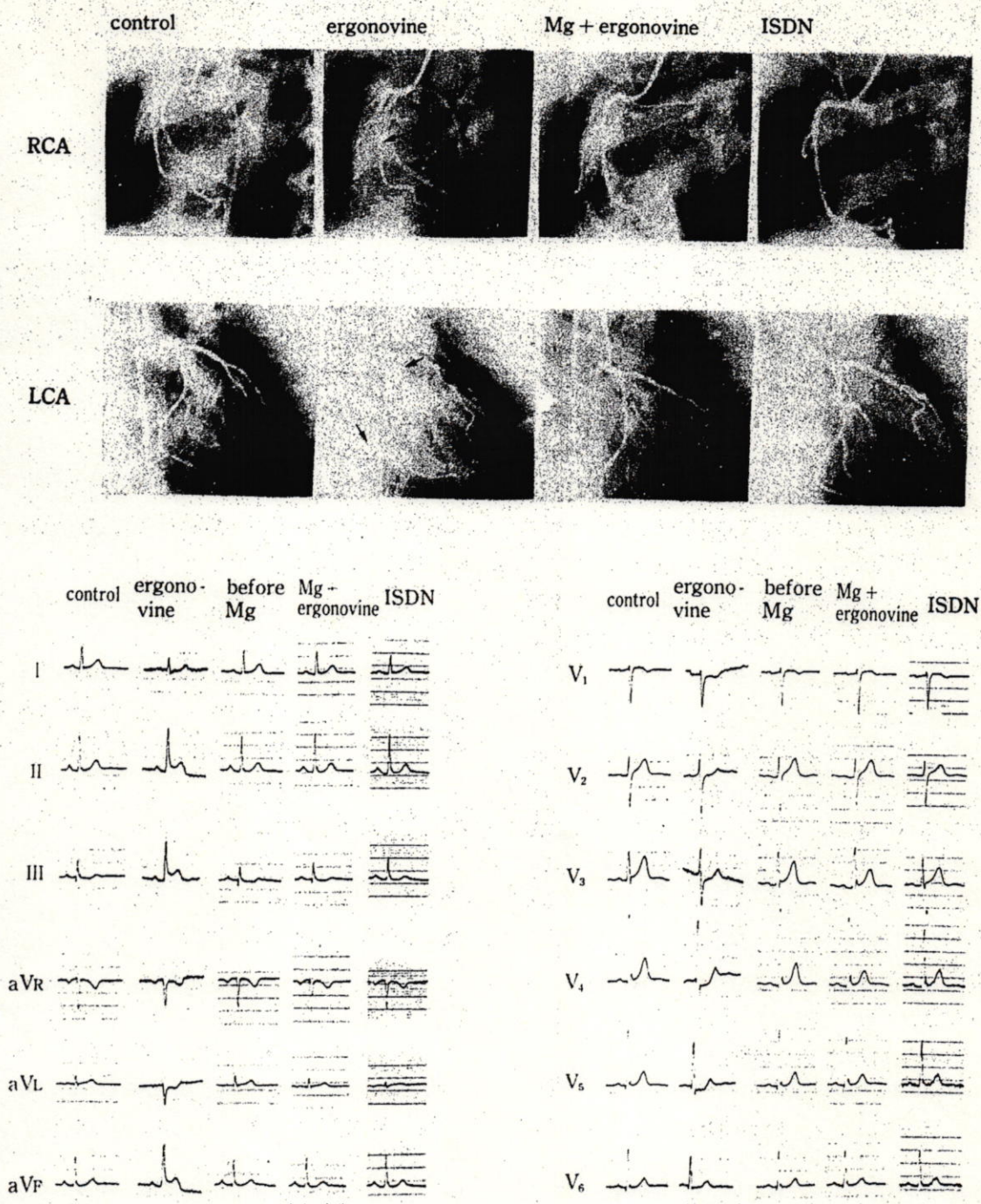


図 2 CAG および CAG 中の心電図所見

エルゴノビン投与下で, segment 2, 12, 15 (←) にスパズムを認める。
マグネシウム投与後のエルゴノビン負荷では, スパズムを認めない。

一日に数回認められるようになり狭心症の診断でニトログリセリンが処方された。胸痛発作時にはニトログリセリンが著効を示していたが、昭和 62 年 6 月頃より同様の胸痛発作が 1 日 10 回前後出現したため、精査目的にて当科入院となった。

入院時現症：身長 162 cm, 体重 55 kg, 体温 36.8°C, 血圧 130/80 mmHg, 脈拍 80 拍/分, 整であり、意識は清明で、心音は正常で心雑音を聴取せず、肺野、腹部、神

経学的所見に特記すべき異常所見を認めなかった。

1. 一般検査所見 (表 1)

尿、末梢血液、血清所見では特記すべき異常所見を認めなかった。血液生化学検査では、総コレステロール 193 mg/dl, 中性脂肪 109 mg/dl と高脂血症を認めず、電解質の異常も認めなかった。胸部 X 線写真では、心胸隔比は 43% で心拡大を認めず、肺野領域にも異常所見を認めなかった。

2. 血清および尿中マグネシウム測定 (表2)

入院前約1カ月間食事摂取不能なため血清および尿中電解質を検査したところ24時間尿中マグネシウム排泄量が5.3 mEq/日と軽度低値を示したので、60 mEqのマグネシウムを12時間で点滴静注し、点滴静注開始より24時間の蓄尿中のマグネシウム排泄量を投与量と比較するマグネシウム負荷試験を行ったところ投与量の56.7%にあたる34 mEqのマグネシウムの排出を認め細胞内マグネシウムの軽度欠乏状態が認められた。

3. 内分泌学的検査 (表2)

極度の食欲不振に関して消化器系には異常所見を認めず、神経性食思不振症を疑ったため甲状腺ホルモンの検査と甲状腺刺激ホルモン (TRH) 負荷試験を行い成長ホルモン (GH) の測定を行った。甲状腺ホルモンでは T_3 0.9 ng/mL, T_4 6.0 μ g/dL と低値傾向を認め、TRH 500 μ g を静注する TRH 負荷試験では、GH は前値 0.1 ng/mL と高値を示さなかったが、負荷後 90 分で 2.3 ng/mL と最高 23 倍の増加を認め、神経性食思不振症が強く疑われた。

4. 心電図

入院時および胸痛発作時心電図を図1に示す。入院時心電図では、心拍数 63 拍/分、電気軸 50 度、P-R 時間 0.18 秒、QRS 幅 0.08 秒、 RV_5 2.2 mV といずれも異常所見を示さなかった。胸痛発作時の心電図では、II, III, aVF 誘導に著明な ST 上昇、I, aVL および V_1 - V_6 に著明な ST 降下を認めた。

5. 臨床経過および治療

冠動脈造影所見では、コントロール造影で segment 6 に 50% と segment 11 と segment 1 に 25% の狭窄を認め、過換気負荷により segment 2 に 100% の閉塞と segment 12 に 75% の狭窄を認め異型狭心症と診断した。異型狭心症と診断後、硝酸イソソルビド (ニトロール R 60 mg/日) より投与し胸痛発作の頻度を参考にアダラート 40 mg/日、アダラート L 50 mg/日、ニトロール R 80 mg/日まで投薬数、投与量を漸増した。各薬剤の血中濃度はニトロール R 3.76~21.77 ng/mL, アダラート 39.6~150.0 ng/mL と有効域に達しても狭心症発作の予防効果は得られず、昭和 63 年 3 月 10 日には、合計 8 回の心電図変化を伴った異型狭心症発作を認めた。狭心症発作の回数の増加とともに食事摂取量も極度に減少し約 2 週間で 3 kg の体重減少も認めた。細胞内マグネシウムの欠乏状態も考慮して上記の内服薬に加えて、3 月 12 日と 3 月 15 日にマグネシウム 60 mEq を 24 時間で点滴静注を行ったところ、点滴中は狭心症発作を認めず、3 月 17 日より硫酸マグネシウム 2 g (マグネシウム

量にして 100 mEq) の投与も併用した。尿中マグネシウム排出量の増加とともに狭心症発作は減少し、マグネシウムが臨床的に効果を認めた。

6. CAG 所見

マグネシウムの効果を直接検討するため、6 月 7 日に無投薬下に 2 回目の冠動脈造影を行った (図 2)。はじめにコントロールのための造影を行い、次にエルゴノビン 1 A 投与による誘発を行ったところ segment 2 (75%) と segment 12 (75%) と segment 15 (75%) にスパズムを認めた。異型狭心症発作は自然緩解が可能であったため、その後 80 mEq のマグネシウムを 1 時間で点滴静注し、その後、再度エルゴノビン 1.5 A まで投与し誘発を試みたが、局所的なスパズムは認めなかった。冠動脈造影中の心電図変化 (図 2) でも同様にマグネシウム投与後は、エルゴノビン負荷にても虚血性変化を認めなかった。

考 察

小林が河川の水質と脳血管傷害患者数との関連を報告²⁾して以来、体内マグネシウムの欠乏が動脈硬化、虚血性心疾患、不整脈の危険因子として注目されはじめている³⁻⁵⁾。マグネシウムは天然の Ca 拮抗薬とも考えられ、食事により出納が保たれると考えられている。マグネシウムは生理的には、エネルギーの産生、体温調節、神経機能の維持などに触媒的に関与しているとされる。動脈硬化との関連においては、マグネシウムが細胞膜 Na^+ - K^+ ATPase の活性化因子であり細胞内 Na^+ , Ca^{2+} 濃度を低下させる⁶⁾、あるいは、細胞膜における Ca の slow channel に作用し Ca の細胞内流入を阻止する⁷⁾などが推察されている。

本症例は血清マグネシウムは正常域に分布されるが、24 時間蓄尿における尿中マグネシウム排出量は 5.3 mEq/日と軽度低値を示した。またマグネシウム負荷試験でも排出量は軽度低値を示し、細胞内マグネシウム欠乏の状態と考えられた。本症例が細胞内マグネシウム欠乏状態に陥った背景としては、胃切除後に原因不明の神経性食思不振症に罹患しマグネシウム摂取量の低下したためと考えられる。入院経過中、マグネシウムの点滴静注を数回試みたが、点滴静注を行っている間には、心電図虚血性変化を伴う狭心症発作は出現しておらず、臨床的にはマグネシウムは異型狭心症の発作予防に効果があるものと考えられた。

冠動脈スパズムに関しては血管平滑筋における Ca 動態が重要である。血管平滑筋のカルシウム取り込みの主要機構としては、膜電位依存性チャンネル、 α 受容体作

動性チャンネル, Na-Ca 交換チャンネルがあげられる。Ca 拮抗剤の作用部位は、膜電位依存性チャンネルを阻害し細胞外から細胞内へのカルシウムの取り込みを阻止するものとされる⁸⁾。しかし、多量の Ca 拮抗剤、亜硝酸剤の投与にもかかわらず、冠動脈スパズムを生ずるのはマグネシウム欠乏によりナトリウムの動きによる膜電位 0 相の立ち上がりが抑制されずに膜安定化が得られないこと、また、 Ca^{2+} -ATP ase の活性化が抑制できないため、カルシウムを細胞内から細胞外へ移送できない可能性、あるいは細胞膜におけるカルシウムチャンネルではなく細胞内部のカルシウムの貯蔵部におけるカルシウムチャンネルがマグネシウム欠乏状態では開放された状態になり、Ca 拮抗剤により細胞外より細胞内へのカルシウムの流入は Ca 拮抗剤で抑制できるが、細胞内のカルシウム貯蔵部よりのカルシウム流出が増加し、結果的に細胞内にカルシウムが増加し狭心症発作をコントロールできない可能性などが考えられた。しかし、これらの点はまだ、今後さらに検討が加えられなければならない。

結 語

神経性食思不振症による細胞内マグネシウムの減少が原因と考えられ、マグネシウム投与で著効した異型狭心症の症例を報告した。

文 献

- 1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 27: 375-388, 1959
- 2) Kobayashi J: On geographical relationship between the chemical nature of river water and death rate from apoplexy. *Ber Ohara Inst* 11: 12-21, 1957
- 3) Singh RB, Singh VP, Cameron EA: Magnesium in atherosclerotic cardiovascular disease and sudden death. *Acta Cardiologica* 36: 411-429,

1981

- 4) Dyckner T: Serum magnesium in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 207: 59-66, 1980
- 5) Boyd JC, Bruns DE, DiMarco JP, Sugg NK, Wills MR: Relationship of potassium and magnesium concentrations in serum to cardiac arrhythmias. *Clin Chem* 30: 754-757, 1984
- 6) Altura BM, Altura BT: Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone. *Drugs* 28: 120-142, 1984
- 7) Altura BM, Altura BT: Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles (relation to some vascular diseases). *Federation Proceedings* 40: 2672-2679, 1981
- 8) 石崎高志: Ca-拮抗薬の臨床薬理学. 循環器疾患の薬物療法, 第1版. 南江堂, 東京, pp 175-187, 1986

<Abstract>

A 51-year-old man who had a past history of gastric resection for medically uncontrollable gastric ulcer has loss of appetite that recurs periodically. And he has frequently presented spontaneous angina early in the morning since 1984. He was diagnosed as having variant angina by the documentation of typical ST elevation during anginal attack and also by showing coronary artery spasm (#2 and #12) during hyperventilation on coronary arteriography.

A large quantity of calcium blocking agents and nitrates could not improve his symptoms. Lack of intracellular magnesium by loss of appetite was suspected from a daily excretion of urine magnesium (5.3 mEq) and magnesium tolerance test (56.7%). To confirm the effect of magnesium administration, the second coronary arteriography was performed. After magnesium sulphate (80 mEq, hourly) was injected, coronary artery spasm could not be induced by ergonovine. And orally magnesium oxide, calcium blocking agents and nitrates were started. Anginal attack disappeared with increasing urine magnesium.

新刊

フローサイトメトリー入門

監修 松村 浩・野田起一郎
田中敬正

編集 河本圭司・赤木 清

●B5 頁260 図217 写真20 原色図14
1989 ¥8,400 千300

本書は、第一線の研究者が開発したフローサイトメトリー(FCM)の実際の手法・方法、注意すべき点などを具体的に記載した入門書。各分野における臨床応用も広く取り入れて、フローサイトメトリーの基礎から応用までを最新の話題を踏まえて平易に記述。初心者のみならず、実際にフローサイトメトリーに携わる研究者にも役立つ。