

異型狭心症の体内マグネシウム欠乏状態と身体的・精神的ストレスの関連について

The relation of physical and mental stress to magnesium deficiency in patients with variant angina

田辺 一彦
野田 聖一
小笹 明
三川 武彦
村山 正博
須階 二朗

Kazuhiko TANABE
Kiyohito NODA
Akira OZASA
Takehiko MIKAWA
Masahiro MURAYAMA
Jiro SUGAI

Summary

In this study we assessed the roles of psychological factor in the etiology of coronary vasospasm using the Cornell Medical Index (CMI), focusing attention on the relationship between stress and serum magnesium (Mg). The study subjects consisted of 25 patients with variant angina (VA), 32 with old myocardial infarction without vasospasm (OMI), and 34 healthy men (controls). On a neurosis-discriminative diagram of CMI, areas I and II were considered as normal and areas III and IV were considered to be a neurotic disorder. The stress test included exercise and a quiz. Exercise test was performed in 8 patients with VA, 6 with OMI, and 5 controls, and a quiz was given to 4 patients with VA. Plasma catecholamines [noradrenaline (NA), adrenaline (Ad), dopamine], aldosterone, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and serum electrolytes (Mg, Ca, Na, K, Cl) were measured before and after exposures to stress.

The following results were obtained: 1) Of the patients with VA, 40.0% were categorized as area III or IV, compared to 18.7% of the patients with OMI, and 2.9% of the control subjects. 2) Among patients with VA, 64.0% exhibited anxiety states compatible with a psychological disorder. 3) NA and Ad were increased after exercise stress. 4) Serum Mg and Ca were also increased after exposure to exercise stress in all groups, and the degrees of these changes were correlated to the exercise intensity. The $\% \Delta \text{Mg} / \% \Delta \text{NA}$ ratio, a parameter of the effect of catecholamine on the serum Mg, was greater in patients with VA than in those with OMI and the controls. 5) After exposure to stress using the quiz, serum Mg, Ca, NA, and Ad were also increased in patients with VA.

These results suggest that anxiety could constitute a contributing factor in developing VA, with the greater increase in serum Mg being greater after exposure to stress, and may be responsible for the deficiency of Mg in patients with VA.

聖マリアンナ医科大学 第二内科
川崎市宮前区菅生 2-16-1 (〒216)

The Second Department of Internal Medicine, St.
Marianna University School of Medicine, Sugao 2-
16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216

Received for publication February 6, 1991; accepted July 27, 1991 (Ref. No. 38-128)

Key words

Variant angina Psychological factor Stress Magnesium Catecholamine

はじめに

冠動脈スパズムは心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患や心臓突然死の一因と考えられており, その成因や病態の解明は, 虚血性心疾患の成因解明やその発症予防などに, 重要な役割を果たすものと考えられる. 従来, 冠動脈硬化の危険因子として, 高血圧¹⁾, 高脂血症²⁾, 喫煙³⁾などが明らかにされている. しかし, 冠動脈スパズムが原因の異型狭心症に関しては, エルゴノビンなど種々の薬剤で冠動脈スパズムが生ずることは証明されているものの, 自然発作の原因に関しては現在のところ不明と言える. また冠動脈スパズムの誘因に関しては, 寒冷や軽労作⁴⁾, 精神的ストレス⁵⁾などが指摘されているが, これらの誘因が冠動脈スパズムを惹起させる機序についても不明である.

今回我々は, 異型狭心症患者の背景因子として, 精神的ストレスの関与, およびカテコラミンなどのストレスホルモンや, 近年着目されているマグネシウム (Mg) と身体的・精神的ストレスの関連について検討し, 以下の知見を得たので報告する.

対象および方法

心電図上 ST 上昇を伴う狭心発作を有し, 冠動脈造影時にエルゴノビン負荷で虚血責任血管が一過性に亜完全閉塞, または完全閉塞となるスパズムが誘発された異型狭心症 (VA) 25 例 (平均 52.5 ± 12.5 歳), 冠動脈造影上スパズムの関与がないと考えられた陳旧性心筋梗塞 (OMI) 32 例 (平均 57.7 ± 9.9 歳), 人間ドックを受診した健常人 (対照) 34 例 (平均 44.8 ± 6.0 歳) を対象として, 下記の検討を行なった.

1. VA 25 例, OMI 32 例, 対照 34 例の全例に Cornell Medical Index (CMI) による調査を施行した. VA に対する調査は狭心症の安定した時期に施行した.

2. VA 8 例, OMI 6 例, 対照 5 例には症候限界性トレッドミル運動負荷試験 (Bruce プロトコール) を行ない, 運動負荷前後でカテコラミン [ノルアドレナリン (NA), アドレナリン (Ad), ドーパミン], 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), アルドステロンと, 血清電解質の Na, K, Cl, Ca, Mg の変化を検討した. 採血は肘静脈にエラスター針挿入後 30 分の安静の後とトレッドミル運動負荷試験終了直後に行なった. データは各測定指標の負荷前値を 100% とし, 負荷後の変化量を負荷前値に対する比率で求めた.

3. VA 4 例では運動負荷試験と同様に, 肘静脈にエラスター針を挿入して 30 分間の安静後, 30 分間のクイズ負荷を行ない, 運動負荷と同様の検討を行なった. クイズの具体例としては “二画で書ける漢字は?” “県名と県庁所在地が同じ県は?” といった思考を要する問題とした.

結 果

1. CMI 神経症判別図の領域分布

Fig. 1 に各群の CMI 領域分布を示す. CMI

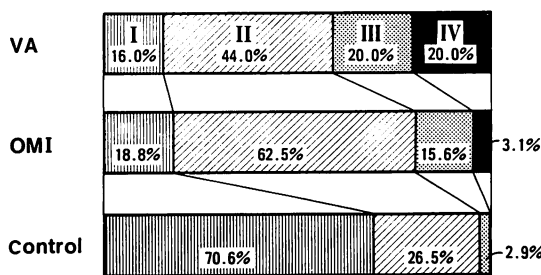


Fig. 1. Distribution of neurosis discriminative diagram by the Cornell Medical Index.

Areas III and IV were regarded as compatible with neurotic disorder. In the VA group, 40.0% of patients belonged to III or IV area, as compared to 18.7% of patients with OMI, and 2.9% of controls.

Abbreviations: VA=variant angina; OMI=old myocardial infarction without vasospasm.

による神経症判別図の判定基準は、領域 I が心理的正常者群、領域 II は正常である可能性が強い群、領域 III は神経症の可能性が強い群、領域 IV は神経症と判定される群と規定される。心理的異常の可能性が強い III, IV 領域に属する例は VA で高率であった。

2. 潜在する不安要因の検討

Fig. 2 に CMI の調査より検出される特定の不安要因の認められる頻度を示す。VA 群では内在する怒りを認める患者は 64% と高率で、また鬱状態、不安などにもそれぞれ 4%、8% の例で訴えがみられたのに対し、OMI では怒りに対し 31.3% の訴えがあり、不安感などにも少数例で訴えがみられた。対照群では内在する怒りの愁訴を 3.9% に認めた以外、特定の不安要因には訴えがみられなかった。

3. 各群の運動耐容能

トレッドミル運動負荷試験の結果を Table 1 に示す。終点は全例が下肢疲労または息切れで、胸痛や心電図上虚血性 ST 変化を終点とする例はみられなかった。平均運動時間は VA, OMI, 対照群の間に有意差はみられなかったが、対照群で長い傾向にあった。最大心拍数、最大収縮期血圧、最大 double product は対照群が最も高かった。

4. 運動負荷前後の各指標の変化

1) ホルモン動態

運動負荷前後でのカテコラミン、ACTH、アルドステロンの変化を Fig. 3 に示す。NA の平均変化量は VA, OMI, 対照群が各々 619.7, 1,002.1,

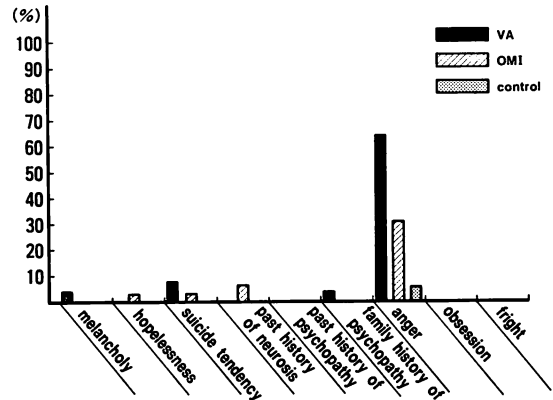


Fig. 2. Incidence of psychological disorders in each group.

In the VA group, 64% of patients were in the state of anger. In contrast, only 31.3% and 3.9% in the OMI group and controls showed the state of anger.

1,809.1%, Ad は 332.4, 412.7, 2,278.8% で、対照群、OMI, VA の順に変化が大であった。ドーパミンは対照群、VA, OMI の順であり、アルドステロン、ACTH は NA, Ad に比べて、運動負荷に伴う変化が小さかった。

2) 血清電解質

運動負荷前後での電解質の変化を Fig. 4 に示す。VA, OMI, 対照群の血清 Mg の負荷前値に対する平均変化率は各々 7.6, 6.7, 18.3%, Ca は各々 7.0, 6.6, 18.0%, Na は 0.2, 2.2, 6.0%, K は 3.8, 9.5, 15.0%, Cl は 0.7, 0.8, 3.4% といずれも負荷後に増加傾向を示し、運動時間の長かった対照群が、いずれの項目においても変化量が

Table 1. Exercise tolerant capacity in each group

Item	VA	OMI	Controls
Exercise duration (sec)	587.7±60.3	550.0±122.1	676.0±22.3
Max HR (beats/min)	171.0±16.9	155.0± 23.4	181.8±13.8
Max sBP (mmHg)	190.6±27.4	185.2± 28.7	200.9±20.8
Max DP×10 ³ (mmHg/min)	32.9± 6.8	29.2± 7.7	36.4± 5.1

Abbreviations: sBP=systolic blood pressure; DP=double product. Others: see Fig. 1.

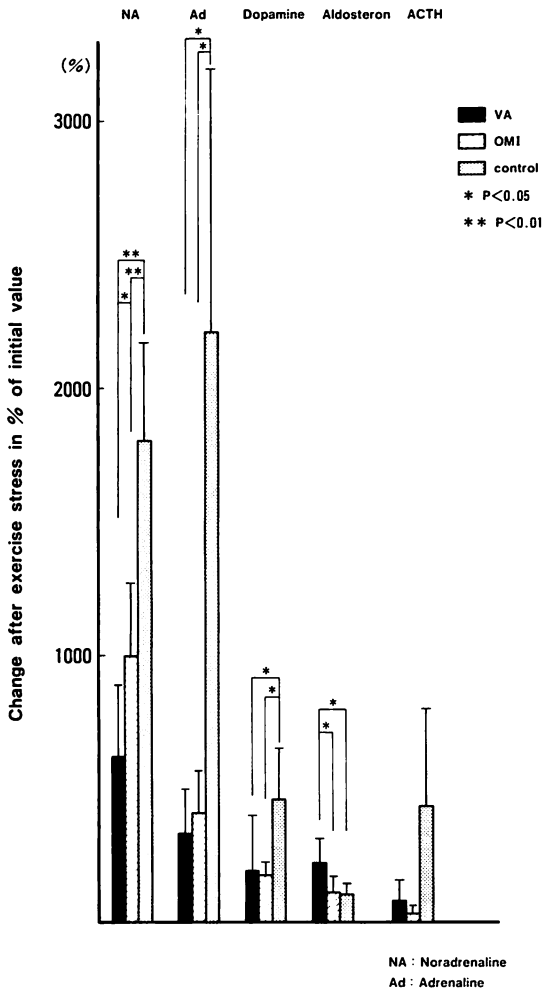


Fig. 3. Changes in plasma noradrenaline, adrenaline, dopamine, aldosterone and adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Plasma noradrenaline, adrenaline, dopamine, aldosterone, and ACTH were increased after exercise stress. A strong correlation between the grade of exercise stress and the changes in stress hormones was recognized with noradrenaline and adrenaline.

きい傾向を示した。運動時間のほぼ等しかった VA と OMI の比較では、Na, K は VA が OMI より小さい傾向を示し、Mg, Ca の変化は VA が OMI より軽度ながら大きい傾向を示した。図には示さないが、浸透圧の変化量は 1% 前後とほぼ

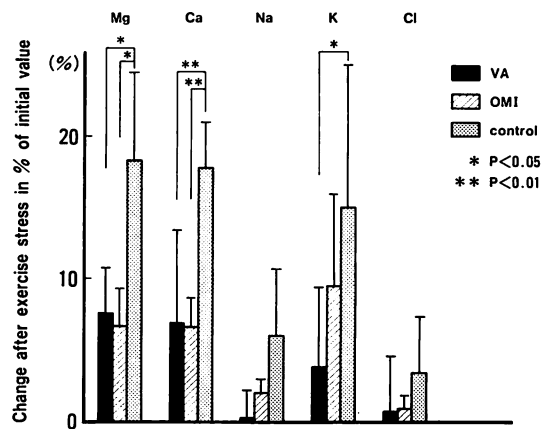


Fig. 4. Changes in serum Mg, Ca, Na, K and Cl before and after exercise stress.

Serum Mg and Ca were increased after exercise stress in all groups and there was a correlation between the degrees of changes and exercise intensity.

不変であった。

Fig. 5 に、運動ストレスの強度に対する Mg の変化量をみるために算出した、運動負荷後の NA の変化量に対する Mg の変化量を示す。% Δ Mg/% Δ NA \times 100 を用いると、VA, OMI, 対照群の平均値は各々 1.38, 0.73, 1.07 と、VA 群で高い傾向を示した。

5. VA におけるクイズ負荷後の各指標の変化

VA 4例におけるクイズ負荷試験の結果を Fig. 6 に示す。運動負荷試験と同様、平均変化量は Mg が 4.1%, Ca 3.9%, Na 56.6%, Ad 56.1%, ドーパミン 10.3%, ACTH が 27.3% で、負荷後に増加傾向を示した。血清 Na, K, Cl の負荷後の変化は極めて小さかった。

考 察

虚血性心疾患の危険因子として高血圧、高脂血症、喫煙などが知られており、これらに加えて A 型行動パターンなどの関与も推察されている。行動パターンと虚血性心疾患の関連性については、1989年に Friedman & Rosenman⁹⁾ が A 型行動パターンを示す群に本疾患の発症が多いと報告

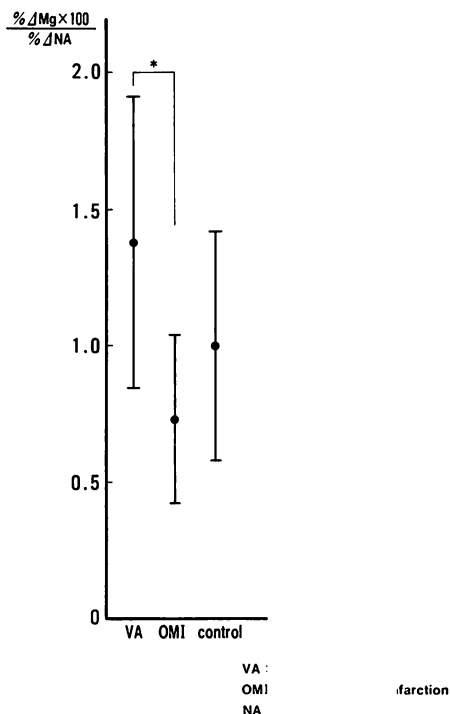


Fig. 5. The value of %ΔMg/%ΔNA in all groups.

The %ΔMg/%ΔNA ratio was higher in patients with VA than in those with OMI and the controls.

NA=noradrenaline.

Other abbreviations: see Fig. 1.

して以来、両者の関連に関する報告が多数みられる⁷⁻⁹⁾。しかし異型狭心症の危険因子としての行動パターンや、精神的ストレスに関しては報告が少ない。そこで今回我々は異型狭心症発症の背景因子として、精神的ストレスの関与を検討する目的で、CMIによるアンケート法を用い、冠動脈硬化の代表として OMI、および健常人を対照として VA との比較を行なった。

CMI は本来、心身両面にわたる自覚症の調査、および心理障害や神経症の簡単なスクリーニングテストとして使用されるが、本研究では、不安状態や心理的緊張などの各種情動ストレスが VA や OMI の背景因子として関連性を有するか検討するために用いた。

CMI による調査では、VA で神経症の可能性

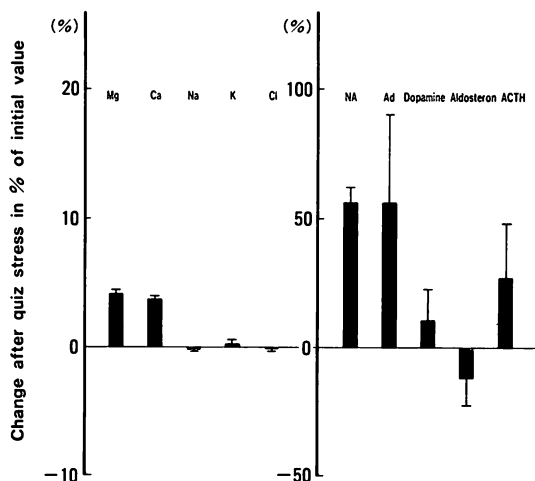


Fig. 6. Changes in electrolytes and stress hormones after quiz stress in patients with VA.

After quiz stress, serum Mg, Ca, noradrenaline (NA) and adrenaline (Ad) were all increased.

が高い III, IV 領域に属する例が 40% と OMI の 18.7%, 対照群の 2.9% より高く、また内在する怒りや抑鬱状態などの不安要因の検出率も、OMI や対照群に比べて VA が高く、CMI で検出されるこれらの精神的要因は、従来より指摘されている A 型行動パターンとはまた別の精神的ストレス要因とも考えられる。

次に、これらのアンケートで検出される心理的、精神的異常が従来よりストレスホルモンと考えられているカテコラミンなどに及ぼす影響と、近年異型狭心症患者で体内濃度が欠乏状態にあることが着目されている Mg^{10,11)} と、身体的・精神的ストレスとの関連を検討するため、運動負荷とクイズ負荷をストレス与因として、負荷前後の血清 Mg の変化を調査した。

Ca や Mg の生理的作用に関しては、細胞内 Ca が血管平滑筋の収縮・拡張に重要な役割を果していることは明らかであるが、Mg に関してはいまだ不明な点が多く、Na⁺-K⁺ チャンネルや Ca チャンネルに補酵素的に作用し、血管の緊張度に関与することが推察されている。疫学的には虚血性心疾患による死亡例の心筋 Mg 含量は非

心臓死例のそれよりも明らかに低い¹²⁾ことや、虚血性心疾患による死亡率と Mg 摂取量に逆相関があること¹³⁾が明らかにされている。動物実験ではイヌの冠動脈では Mg 欠乏状態では収縮し、Mg の補充によって拡張することが示されており¹⁴⁾、体内 Mg 動態と冠動脈スパズムに関連があることが示唆される。しかし、臨床的には VA 患者で Mg が欠乏する原因や、背景因子に関しては不明であるため、今回は身体的および精神的ストレスと血清 Mg 動態との関連についても検討を加えた。

運動負荷前後の各指標の変化では、Mg, Ca などの電解質およびカテコラミンは負荷後いずれも増加傾向を示し、またそれらの増加度は運動強度に依存している傾向が認められた。NA, Ad は運動強度が増加するほど上昇するとされ、特に前者は最大酸素摂取量の 75% までの運動強度では緩徐に上昇し、それ以上の運動強度では急速に上昇するとされる¹⁵⁾。血清 Mg も運動負荷後いずれの群においても上昇傾向が認められたことから、身体的ストレスの強度と関連することが推察された。この結果から、運動強度、つまり身体的ストレスの度合として Δ NA を用い、 Δ NA の変化に対する Mg の変化を比較すると、VA 群が高い傾向を示し、VA 群においては同程度のストレス負荷では他の群より Mg が変動しやすいことが示唆された。

Henrotte ら¹⁶⁾は行動パターン A 型、B 型の被検者に騒音、労働というストレスを負荷し、負荷前後で Mg, Zn, カテコラミンの変化について検討した結果、A 型の被検者の赤血球内 Mg が B 型より低いこと、カテコラミン、血清 Mg の変化が A 型で大きいことを示し、A 型ではストレスにより赤血球内 Mg が細胞外へ流出するとともに、増加したカテコラミンにより Mg の尿中排出が増加して体内 Mg が減少していくと推察している。本研究でも運動負荷およびクイズ負荷という精神的ストレスにおいても、負荷後に Mg が増加したことより、VA で体内 Mg が欠乏状態

を示すのは、CMI の異常率が高いことを合わせて考えると、日常生活レベルで遭遇する各種負荷がストレス与因として作動し、それにより細胞内から細胞外へ Mg の移送機転が生じるとともに、増加したカテコラミンなどの作用により、Mg が尿中へ排出される機序が推察された。

結 論

異型狭心症患者の心理的背景として、神経症傾向、易怒性などの精神的不安状態の内在する頻度が高率であった。

異型狭心症患者で運動負荷やクイズ負荷といったストレス負荷後に血清 Mg が増加することより、本症患者では日常遭遇する各種負荷がストレス与因として作動し、細胞内より細胞外へ Mg の移送機転が生じ、細胞内 Mg が欠乏していく機序が推察された。

要 約

近年、異型狭心症患者の体内マグネシウム (Mg) が欠乏状態にあることが注目されているが、体内の Mg が欠乏する原因および背景因子に関しては報告が少ない。本研究は、異型狭心症患者の体内 Mg が欠乏する原因を身体的・精神的ストレスの関連から検討することを目的とした。

異型狭心症 (VA) 25 例、陳旧性心筋梗塞 (OMI) 32 例、健常人 (対照) 34 例を対象とし、Cornell Medical Index (CMI) による調査を施行した。次に VA 8 名、OMI 6 名、対照 5 名につき症候限界性トレッドミル運動負荷試験を行ない、負荷前後で血清 Mg の変化を検討した。VA 4 例ではクイズ負荷試験を施行して同様の検討を行ない、結果は次のごとくであった。

1. CMI の領域分布で神経症傾向を示す III, IV 領域に属する例は VA, OMI, 対照群で各々 40.0, 18.7, 2.9%, 易怒性を示す例は各々 64.0, 31.3, 3.9% で、VA に高率であった。

2. トレッドミル負荷後の血清 Mg は負荷前に比べて 3 群とも増加傾向を示し、増加値の負荷

前値に対する比率の平均は VA, OMI, 対照群が各々 7.6, 6.7, 18.3% で, 運動強度に依存していた。VA 4 例におけるクイズ負荷では Mg が平均 4.1% 増加した。

以上の結果から, VA で体内 Mg 欠乏を示すのは, 日常生活レベルで遭遇するストレスの頻度あるいは強度に基づくものと考えられた。

文 献

- 1) Kannel WB: Role of blood pressure in cardiovascular disease: The Framingham Study. *Angiology* **26**: 1-14, 1975
- 2) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* **90**: 85-91, 1979
- 3) Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GTL: Cigarette smoking and plasma high density lipoprotein cholesterol: The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* **62**: 70-76, 1980
- 4) 中村元臣: 冠動脈スパズムの基礎と臨床. 日内会誌 **76**: 1-17, 1987
- 5) 柳沢秀明, 今村博務, 樋口敏夫, 速水一雄: 禁酒のストレスで誘発されたと思われる異型狭心症の 1 例. *心臓* **22**: 44-48, 1990
- 6) Friedman M, Rosenman RH: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: Blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* **169**: 1286-1296, 1959
- 7) Blumenthal JA, Williams RB, Kong Y, Schanberg SM, Thompson LW: Type A behavior pattern and coronary atherosclerosis. *Circulation* **58**: 635-639, 1978
- 8) Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Friedman M: Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am J Cardiol* **37**: 903-909, 1976
- 9) Dimsdale JE, Hackett TP, Hutter AM, Block PC, Catanzano D: Type A personality and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* **42**: 583-587, 1978
- 10) Tanabe K, Noda K, Kamegai M, Miyake F, Mikawa T, Murayama M, Sugai J: Variant angina due to deficiency of intracellular magnesium. *Clin Cardiol* **13**: 663-665, 1990
- 11) Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K, Miyagi H, Higashi T: Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* **65**: 709-712, 1990
- 12) Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK: Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* **32**: 967-970, 1979
- 13) Chipperfield B, Chipperfield JR: Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am Heart J* **96**: 732-737, 1978
- 14) Turlapaty PDMV, Altura BM: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* **208**: 198-200, 1980
- 15) 金谷庄蔵, 藤野武彦, 小宮秀一, 大柿哲朗, 小室史恵, 鈴木伸, 緒方道彦, 宅島章, 増田卓二, 吉永浩, 満園良一, 千綿俊機, 安永誠, 町田弘幸: 段階的運動負荷中及び回復期における血中カテコールアミン, 血清カリウム, 脂質及び血糖の動態. *健康科学* **7**: 51-60, 1985
- 16) Henrotte JG, Plouin PF, Levy-Leboyer C, Moser G, Sidoroff-Girault N, Franck G, Santarromana M, Pineau M: Blood and urinary magnesium, zinc, calcium, free fatty acids, and catecholamines in type A and type B subjects. *J Am Coll Nutr* **4**: 165-172, 1985