

# 透析患者の骨折リスクとマグネシウム

坂口悠介

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座

key words : マグネシウム, 骨折, 血液透析, 血管石灰化, 心血管疾患

## 要 旨

マグネシウムは骨の形成に必須のミネラルである。透析患者では過剰なマグネシウムが骨石灰化を障害する可能性が懸念されてきたが、最近の我々の検討では、血中マグネシウム濃度の高い血液透析患者のほうが、むしろ、大腿骨近位部骨折発症リスクは低下していた。近年、マグネシウムの血管石灰化抑制作用や生命予後との関連が示されており、マグネシウム管理が透析患者の予後改善につながるのか介入研究による検証が期待される。

## はじめに

骨を構成する元素のうち、マグネシウムは質量にして1%にも満たない微々たる存在である。にもかかわらず、このミネラルの過不足は骨強度に重大な影響をもたらす。例えば、マグネシウムを欠乏させたラットの大腿骨では破骨細胞の活性化や過度な骨石灰化が観察され、剛性の失われた脆弱な骨が形成される<sup>1)</sup>。一般住民を対象とした疫学研究では、マグネシウム摂取不足が将来の骨密度低下や骨折リスクの上昇と関連することが報告されている<sup>2)</sup>。また、経口マグネシウム製剤投与による骨密度増加効果も、小規模ながらランダム化比較試験で示されている<sup>3)</sup>。したがって、一般的にマグネシウムは正常な骨組織の維持に重要なミネラルであると考えられている。

一方、透析患者では骨マグネシウム量が増加する。

この増加したマグネシウムが骨石灰化障害を惹起し骨軟化症を発生させるのではないかと、という症例報告が1980年頃から散見され始める。アルミニウム骨症が大きな問題となっていた当時の透析医療において、同じくリン酸カルシウムの結晶化を阻害する性質を持つマグネシウムの蓄積に敏感に警鐘を鳴らしたのは当然の危機意識であったと思われる。

しかし、言うまでもなく、アルミニウムとマグネシウムは別物である。マグネシウムが透析患者の骨代謝にもたらす影響は、先入観を一旦捨てて、科学的に検証を行うべきであろう。次章に本邦の血液透析患者における血中マグネシウム濃度と骨折リスクの関係を解析した疫学研究<sup>4)</sup>の概要を述べる。

## 1 血液透析患者の血中マグネシウム濃度と大腿骨近位部骨折

日本透析医学会統計調査データに登録されている本邦の血液透析患者のうち、大腿骨近位部骨折の既往がない113,683例を2年間追跡し、血中マグネシウム濃度と新規大腿骨近位部骨折発症リスクとの関連を解析した。追跡期間中に2,305件(2.03%)の新規骨折が発生したが、この発生率は血中マグネシウム濃度の低い群のほうがむしろ高率であった(図1)。年齢、性別、生活活動度、心血管既往、各種検査値、使用薬剤等で補正した多変量解析においても同様の関連が維持された。さらに、inverse probability of treatment weighting法により、群間の背景因子のバランスをより厳密に制

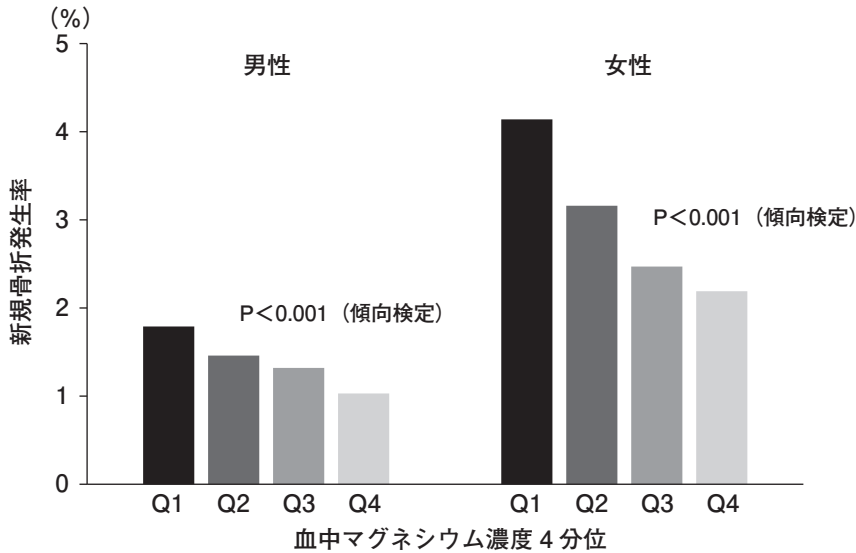


図1 血中マグネシウム濃度と新規大腿骨近位部骨折発生率の関係

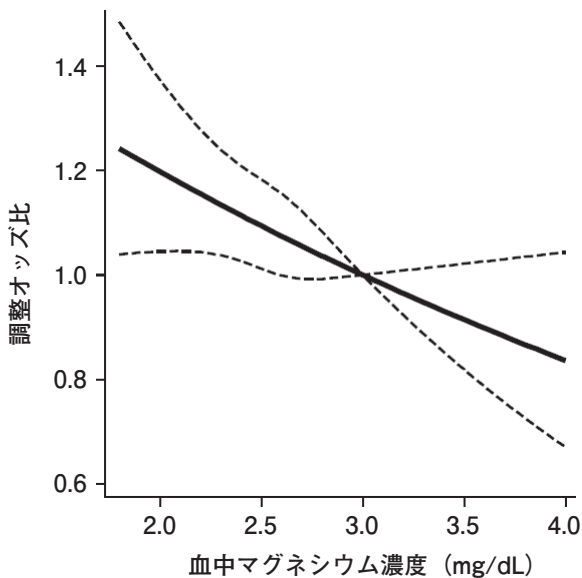


図2 血液透析患者の血中マグネシウム濃度と大腿骨近位部骨折発症リスク

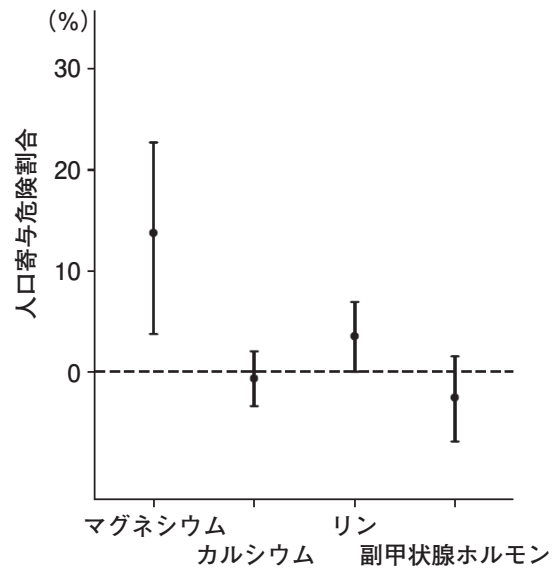


図3 大腿骨近位部骨折発症に対する人口寄与危険割合

御したうえでも結果は不変であった。

図2に示すように、血中マグネシウム濃度 4.0 mg/dL までの範囲においては、血中マグネシウム濃度の上昇とともに骨折リスクはほぼ線形に低下しており、高マグネシウム血症域で骨折リスクが上昇するという傾向は認められなかった。あくまで観察研究ではあるが、この結果からは、マグネシウムの高い状態が骨組織に悪影響を与えているとは解釈しにくく、むしろ有益である可能性もある。ちなみに、血中マグネシウム濃度と骨組織中マグネシウム量の良好な相関が報告されており<sup>5)</sup>、血中マグネシウム濃度を骨マグネシウムのサロゲートとみなすことはある程度は可能であろう。

もちろん、病態によっては血中マグネシウム濃度と骨マグネシウム量の乖離が生じる可能性があることは言うまでもないが、この点については今のところ詳細な検討は見当たらない。

図3に示すように、血中マグネシウム濃度の大腿骨近位部骨折発症に対する人口寄与危険割合 (PAF) は 13.7% (95% 信頼区間: 3.7~22.7%) であり、カルシウム、リン、副甲状腺ホルモンの PAF よりもはるかに高値であった。この結果は以下の2点を意味する。

第一に、血中マグネシウム濃度と骨折リスクの関連はカルシウム、リン、副甲状腺ホルモンのそれと比較して遜色ない程度に頑強であるということである。そ

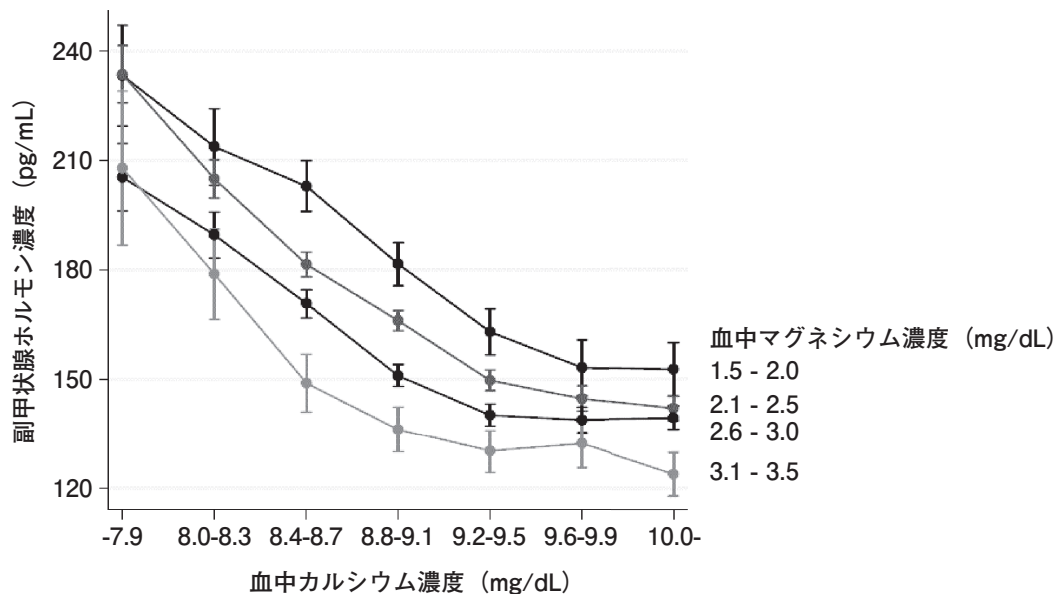


図4 カルシウム-副甲状腺ホルモン曲線に対する血中マグネシウム濃度の影響

して、より重要な第二のポイントは、血中マグネシウム濃度低値域に含まれる患者数が非常に多いということである。逆に言えば、カルシウム、リン、副甲状腺ホルモンに関しては、昨今の診療ガイドラインの整備や種々の薬剤の登場によって、すでに良好な管理が行われている患者が多く、骨折リスクを上昇させるほどに異常な値をとる患者の割合は非常に減少しており、結果としてPAFは低値となる。一方、血中マグネシウム濃度の管理は現在の透析診療の中ではまだ一般的でなく、骨折リスクを高めるレベルの血中マグネシウム濃度を持つ患者が多数存在することが、PAFを高める原動力として働いている。

骨に対するマグネシウムの効果の一部は、副甲状腺ホルモン分泌抑制を介したものである可能性はある。マグネシウムは副甲状腺カルシウム感受性受容体にアゴニストとして結合し、カルシウムと同じく、副甲状腺ホルモンの分泌を抑制する。ただし、*in vitro*におけるマグネシウムのカルシウム感受性受容体に対するアフィニティは、カルシウムの1/5~1/10とされることや、血中イオン化マグネシウム濃度が血中イオン化カルシウム濃度の1/2程度であることを勘案すると、マグネシウムの副甲状腺に対する効力はかなり限定的なものと考えられてきた。しかし、Rodríguez-Ortizらの、ラット副甲状腺組織を用いた*in vitro*での報告によると、培養液中カルシウム濃度がやや低め(1.0 meq/L)の場合に関しては、マグネシウムの副甲状腺ホルモン分泌抑制効果が比較的良く発揮されている<sup>6)</sup>。

そこで、血液透析患者110,305例(副甲状腺摘出術後症例やシナカルセト使用例は除外)の横断データにおいて、カルシウム-副甲状腺ホルモン曲線と血中マグネシウム濃度の関係を検証したところ、血中カルシウム濃度が高値または低値の場合にはマグネシウムの影響は矮小であったが、血中カルシウム濃度が正常範囲内やや低め(8.4~9.1 mg/dL)の場合には、血中マグネシウム濃度と副甲状腺ホルモン濃度に臨床的に意義のあるレベルで関連を認め(図4)、前述の*in vitro*のエビデンスと相似した結果となった。したがって、血中カルシウム濃度の値によっては、マグネシウムの副甲状腺ホルモン分泌抑制効果が発揮される可能性はあるが、今後の介入研究による証明が必要である。

## 2 マグネシウムの血管石灰化抑制効果

前述のとおり、マグネシウムはリン酸カルシウムの結晶化を抑制する性質を有する。このマグネシウムの持つ化学特性が腎不全患者の血管石灰化の抑制に有用である可能性について、1987年にMeemaらが<sup>7)</sup>、血中マグネシウム濃度の高い腹膜透析患者では血管石灰化の進行が遅いことを報告しているものの<sup>7)</sup>、その後はほとんど注目を集めることはなかった。

2010年、Montezanoらは血管平滑筋細胞を用いた*in vitro*の実験系において、高濃度のリン酸を負荷することで生じる石灰化や骨芽細胞様細胞への形質転換が、マグネシウム濃度を高めることにより抑制されることを報告した<sup>8)</sup>。その後、同様の報告が相次ぎ、*in vitro*

ないし *ex vivo* でのマグネシウムの石灰化抑制作用は急速に確立することとなった。

一方、*in vivo* でのマグネシウムの効果を検証する場合の問題点として、経口投与したマグネシウムが腸管内リン吸着作用を発揮し、高リン血症自体が改善してしまうことがあげられる。Díaz-Tocadosらは、5/6腎摘+高リン食負荷により大動脈壁の血管石灰化を誘導したラットに対して、マグネシウムの経口投与だけでなく、腹腔内投与によっても血管石灰化を抑制することができたことを報告し、腸管でのリン吸着作用とは独立したマグネシウムの血管石灰化抑制作用を見事に示している<sup>9)</sup>。

マグネシウムが血管石灰化を抑制する機序を明らかにするためには、まずリンが血管石灰化を惹起する機序を明らかにせねばならないが、いずれにしても今のところ詳細は不明である。ただし、Ter Braakeらの検討では、血管平滑筋細胞の細胞膜上に発現するマグネシウム輸送体として主たる役割を担う TRPM7 (transient receptor potential melastatin-like 7 channel) の活性を、2-aminoethyl diphenyl borinate によって薬理的に阻害した状態でもマグネシウムの石灰化抑制効果は発揮されていることから<sup>10)</sup>、細胞外液中のマグネシウムが血管石灰化抑制効果に重要な役割を担うであろうことが示唆される。もちろん、この実験のみで細胞内マグネシウムの意義が否定されるものではない。

### 3 calciprotein particles と T50

細胞外液中におけるマグネシウムのターゲットとして重要な候補の一つに calciprotein particles (CPPs) があげられる。

血液中のリン酸カルシウムは、fetuin-Aなどの蛋白質とコロイド粒子 (CPPs) を形成することで可溶性を得る。CPPsはその形状から primary CPPs と secondary CPPs の2種類に大きく分類される。Primary CPPsは未だ結晶化していない amorphous calcium phosphate を含む球状の粒子である。secondary CPPsは結晶化が進んだ成熟した hydroxyapatite を含む粒子である。この2種類の CPPsのうち、secondary CPPsが血管平滑筋細胞に対する強力な石灰化誘導能を呈することが *in vitro* で示されている<sup>11)</sup>。したがって、リン毒性の本体は secondary CPPsが担うのではないかと考えられており、primary CPPsから

secondary CPPs への成熟を抑制することが、リン毒性を制御する新規治療戦略につながる可能性がある。マグネシウムはまさに amorphous calcium phosphate から hydroxyapatite への成熟を抑制する物質であり、細胞外液中で CPPs 成熟を阻止することがマグネシウムの血管石灰化抑制能の機序として重要なのではないかと推察される。

患者血清がいかに CPPs の成熟を阻止できるか (または促進させるか) を臨床的に評価するツールとして、最近、Paschらは「T50」と呼ばれる assay を開発した<sup>12)</sup>。この assay は、患者血清と高濃度のリン・カルシウム溶液を混合し、混合液中の primary CPPs が secondary CPPs へ成熟するまでの時間 (T50) を測定するものである。例えば T50 が長いということは、それだけ患者血清が CPPs の成熟をよく抑制したということであり、患者血清中に CPPs 成熟阻害物質が多かった、または成熟促進物質が少なかったことを意味する。つまり、T50 は患者血清中に存在する CPPs 成熟促進因子と抑制因子のバランスを表す指標と言える。

T50 と慢性腎臓病患者の予後についてはすでに複数の報告がある。特に EVOLVE 研究のサブ解析において、T50 低値が血液透析患者の生命予後不良や心血管イベントのリスク上昇を予測することが示されている<sup>13)</sup>。腎移植患者のコホートにおいて、T50 低値は生命予後不良だけでなく graft failure とも関連することが報告されている<sup>14)</sup>。ただし、肝心の血管石灰化の進行と T50 の関係についてはいまだ報告がなく、T50 を石灰化ストレスの指標として広く提唱するのであればこの課題は必ず検証されなければならない。

T50 の規定因子としてリンは当然ながら重要であり、血中リン濃度高値は T50 短縮に強く寄与している<sup>14)</sup>。一方、血中マグネシウム濃度が高い症例では T50 が延長していることが報告されており<sup>14)</sup>、細胞外液中におけるマグネシウムの CPPs 成熟阻止能を示唆する臨床のデータと言える。

### 4 マグネシウム・リンバランスと心血管予後

マグネシウムが CPPs の成熟を抑制しリン毒性に対抗するのであれば、高リン血症患者の心血管リスクに対してマグネシウムは保護的に作用するはずである。

統計調査データの解析結果では、高リン血症患者に見られる心血管死亡リスクの上昇は、血中マグネシウ

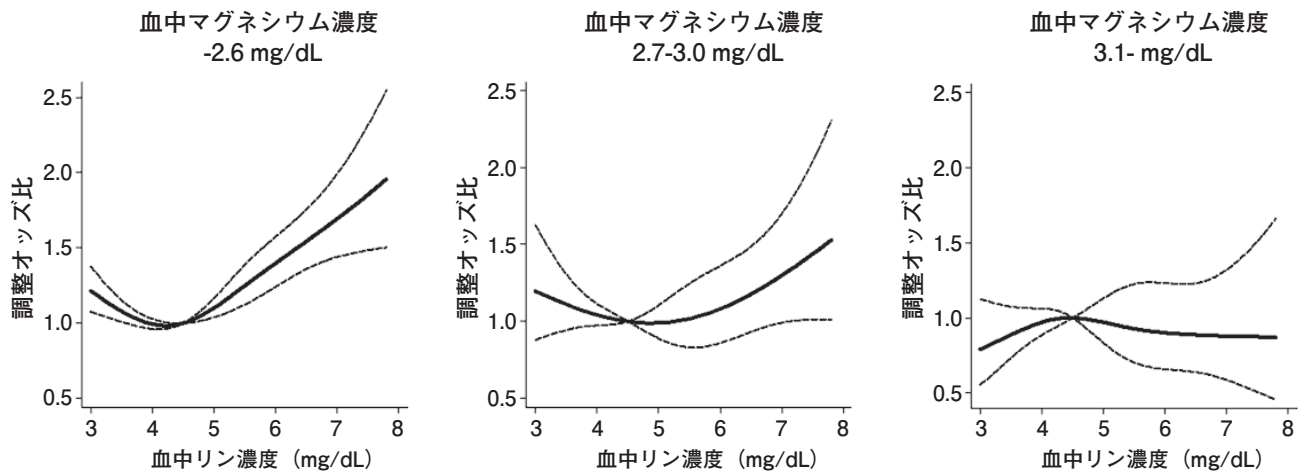


図5 血中リン濃度と心血管死亡リスクの関連  
両者の関連は血中マグネシウム濃度により修飾される。

ム濃度が低い群では顕著であったが、血中マグネシウム濃度の上昇とともに減弱した<sup>15)</sup>。特に、血中マグネシウム濃度 3.1 mg/dL 以上の群では、血中リン濃度が上昇しても心血管死亡リスクはほぼ不変であった (図 5)。したがって、血中マグネシウム濃度を高めることにより、高リン血症による心血管リスクを緩和できる可能性があるが、この点については今後の介入研究による検証が必要であることは言うまでもない。

また、血中マグネシウム濃度と死亡リスクの関連は J-shape であり、血中マグネシウム濃度が 3.0~3.5 mg/dL を上回ると死亡リスクは上昇する<sup>16)</sup>。機序は明らかではないが、高すぎる血中マグネシウム濃度も生命予後には不利に働く可能性があり、現時点までの観察研究の知見からは、透析前血中マグネシウム濃度 3.0 mg/dL 程度を目指した介入研究を行い、さらなるエビデンスの構築に努めることがリーズナブルと考えられる。

## おわりに

ここ 5 年程の間に慢性腎臓病領域におけるマグネシウムに関する研究が急速に増加した。これらの研究の多くは、従来、CKD-MBD 領域で組み立てられてきた理論背景に立脚しており、その修飾因子という立場をとることでそれなりに受け入れられてきた。しかし、残念ながら、多くのエビデンスが基礎研究や観察研究に基づくものである。実臨床レベルにおけるマグネシウム管理の必要性については、今後報告されてくるであろう介入研究のエビデンスを吟味したうえで推奨が下されるべきである。

## 文 献

- 1) Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, et al. : Magnesium and osteoporosis : current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 2013; 5(8) : 3022-3033.
- 2) Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, et al. : Low serum magnesium levels are associated with increased risk of fractures : a long-term prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2017; 32(7) : 593-603.
- 3) Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, et al. : A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12) : 4866-4872.
- 4) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. : Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3) : 991-999.
- 5) Alfrey AC, Miller NL, Trow R : Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J Clin Invest* 1974; 54 : 1074-1081.
- 6) Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. : Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2) : 282-289.
- 7) Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A : Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987; 32(3) : 388-394.
- 8) Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, et al. : Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension* 2010; 56(3) : 453-462.
- 9) Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodríguez-Ortiz ME, et al. : Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2017; 92(5) : 1084-1099.
- 10) Ter Braake AD, Tinnemans PT, Shanahan CM, et al. : Mag-

- nesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 2069.
- 11) Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, et al. : Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Atherosclerosis* 2016; 251 : 404-414.
  - 12) Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. : Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10) : 1744-1752.
  - 13) Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. : Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2) : 315-322.
  - 14) Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, et al. : Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(1) : 239-248.
  - 15) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis : a cohort study. *PLoS One* 2014; 9(12) : e116273.
  - 16) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 85(1) : 174-181.