

血液透析患者の T50 (calcification propensity) に対するマグネシウムの効果

坂口悠介

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患臓器連関制御学寄附講座

key words : マグネシウム, T50, 血管石灰化

要 旨

血管石灰化は透析患者の顕著な心血管リスクと密接に関連しており、予防策の確立は重要な課題である。マグネシウムの血管石灰化抑制効果が実験的に証明されているが、臨床エビデンスは乏しい。本ランダム化比較試験では、血液透析患者を対象とし、calciprotein particles (CPP) の成熟阻止能の指標である血清 T50 に対する酸化マグネシウムの効果を検証した。血液透析患者に対する 6 カ月間の酸化マグネシウム投与は、無投薬群に比して、T50 を有意に改善させた。マグネシウムは血液透析患者の血管石灰化の進行抑制に有用である可能性があり、今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

1 目 的

血管石灰化は慢性腎臓病患者に高頻度に認められ、この集団の不良な生命予後と密接に関連している¹⁾。血管石灰化の進展に関わる因子は多岐に渡るが、中心的な役割を担うのは高リン血症である。高リン血症に対する治療としてこれまで食事療法やリン吸着薬の投与が行われてきたが、それぞれに問題点や限界があり、血中リン濃度を継続的にガイドラインの管理目標範囲内に維持することは必ずしも容易ではない。リン毒性を制御するための、「リンの除去」とは異なる、新たなアプローチを考案すべきである。

近年の基礎研究から、生体内でリン毒性を発揮している主たる実体はリン酸カルシウムと Fetuin-A などの

蛋白質との複合体である calciprotein particles (CPP) のうち、ハイドロキシアパタイトへの結晶化が亢進した secondary CPP であることが示唆されている²⁾。したがって、リン毒性を制御する新規治療戦略として、「CPP の成熟阻止」が有効である可能性がある。

ここで、我々は、*in vitro* でリン酸カルシウムの結晶化を抑制する作用があるマグネシウムに着目した。マグネシウムはリン負荷による血管平滑筋細胞の石灰化を抑制することや³⁾、高リン食負荷ラットの大動脈石灰化を抑制すること⁴⁾、が報告されているが、臨床的な効果についてはエビデンスが不足している。本ランダム化比較試験では、患者血清の CPPs 成熟阻止能を示す T50 を用い⁵⁾、血液透析患者の T50 に対する酸化マグネシウム投与の効果を検証した。

2 方 法

本試験は非盲検ランダム化比較試験であり、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会による承認を得た後に実施した。

対象は 20 歳以上の維持血液透析・血液濾過透析患者のうち、以下に示す酸化マグネシウムの適応症を有する症例とした。

胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む）、便秘症

対象者を酸化マグネシウム投与群と非投与群にブロック・ランダム割付けした。酸化マグネシウム投与群

では、酸化マグネシウム錠（1錠 250 mg）を1日1錠から開始し、透析前血清マグネシウム濃度 2.7~3.3 mg/dL を目標範囲として最大3錠/日まで増量可能とした。血清マグネシウム濃度は2週に1回、週始めの透析日に測定した。なお、この目標範囲の設定については、本邦の血液透析患者を対象にした大規模コホート研究において死亡リスクが最も低くなる血清マグネシウム濃度の範囲を根拠とした⁶⁾。試験期間は6カ月間とした。

T50 はスイス CALCISCON 社に保存凍結血清を -80 度で空輸し、測定した。T50 の原理は、患者血清と高濃度のカルシウム・リン溶液を混合することで生じるコロイド粒子-CPP について、CPP 内部のリン酸カルシウムの結晶化に応じて経時的に増大する粒子径を、溶液の濁りとして比濁系で観測するものである⁵⁾。T50 が短いことは結晶化が速やかに進行したことを意味し、患者血清の石灰化ストレスが亢進していると解釈される。

目標症例数は90例とした。試験開始時と終了時のT50の変化量（ Δ T50）を主要アウトカムとし、群間比較には Wilcoxon rank sum test を用いた。

3 結果

84例の血液透析患者が試験参加に同意した（酸化マグネシウム投与群 41例、非投与群 43例）。すべての背景因子に関して、割付け群間に臨床的意義のある差を認めなかった。

血清マグネシウム濃度の中央値は、酸化マグネシウム投与群 2.5 mg/dL（開始時）→3.1 mg/dL（終了時）、非投与群 2.5 mg/dL（開始時）→2.5 mg/dL（終了時）であり、酸化マグネシウム投与群で有意に上昇した（ $P < 0.001$; repeated-measures ANOVA）。酸化マグネシウム投与群のうち、89%の症例が血清マグネシウム濃度の目標範囲に達した。試験終了時の酸化マグネシウム投与量の平均値は 382 mg/日であった。試験期間中の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、副甲状腺ホルモン濃度については群間に有意な差を認めなかった。

酸化マグネシウム投与群の T50 の中央値は 296 min から 318 min へ延長（改善）し、非投与群では 280 min から 234 min へ短縮（悪化）した。 Δ T50 は酸化マグネシウム投与群で有意に高値であった（+22 vs

-46 min, $P < 0.001$; Wilcoxon rank sum test）。また、介入前後の血清マグネシウム濃度の変化量と Δ T50 に有意な正相関を認めた（ $P < 0.001$ ）。

4 結論

血液透析患者に対する経口マグネシウム製剤の投与が血管石灰化ストレスマーカーである T50 を改善させることが示された。同様の報告として、Bressendorff らは、高マグネシウム透析液（2.0 mEq/L）の使用により血液透析患者の T50 が改善することを二重盲検ランダム化比較試験で示している⁷⁾。しかしながら、彼らの研究の問題点として、①試験期間が1カ月間と短期であること、②透析液マグネシウム濃度 2.0 mEq/L は、標準的な透析液マグネシウム濃度 1.0 mEq/L と比較して相当な高濃度であり、長期使用時の安全性が不明であること、があげられる。その点、我々は、廉価な緩下剤として使用されている酸化マグネシウムの少量投与のみで、約9割の血液透析患者の血清マグネシウム濃度を目標範囲内に管理することができた。カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン値には群間差を認めなかったことから、これらの因子とは独立した酸化マグネシウムの T50 に対する効果が示されたと考えられる。なお、本研究では血清マグネシウム濃度を2週に1回測定しており、試験期間中に著しい高マグネシウム血症（ > 5 mg/dL）は認めなかった。慢性腎臓病患者にマグネシウム製剤を投与するさいには定期的にマグネシウム濃度を測定し、危険な高マグネシウム血症は回避しなければならない。

無投薬群において T50 の低下が認められた。Lorenz らは、188例の血液透析患者を対象にしたコホート研究において、2年間の経過観察中に T50 が有意に低下すること、低下の大きい症例ほどその後の生命予後が不良であったことを報告している⁸⁾。したがって、本研究では、自然経過で低下する T50 をマグネシウム投与により防止できたと解釈できる。

T50 は保存期 CKD 患者の冠動脈石灰化の進行を予測することが報告されているものの⁹⁾、あくまで血管石灰化のサロゲートにすぎない。マグネシウムが実際に慢性腎臓病患者の血管石灰化を抑制しうるか、ひいては透析患者の心血管リスクの軽減に有用か否かは今後検討されるべき課題である。

本研究は平成 29 年度日本透析医会公募研究助成によってなされた。得られた成果は原著論文として英文投稿予定のため、二重投稿となることを避けるため、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Chen J, et al. : Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6) : 635-643.
- 2) Aghagolzadeh P, et al. : Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis* 2016; 251 : 404-414.
- 3) Ter Braake AD, et al. : Magnesium Counteracts Vascular Calcification : Passive Interference or Active Modulation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(8) : 1431-1445.
- 4) Diaz-Tocados JM, et al. : Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2017; 92(5) : 1084-1099.
- 5) Pasch A, et al. : Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10) : 1744-1752.
- 6) Sakaguchi Y, et al. : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 85(1) : 174-181.
- 7) Bressendorff I, et al. : The Effect of Increasing Dialysate Magnesium on Serum Calcification Propensity in Subjects with End Stage Kidney Disease : A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(9) : 1373-1380.
- 8) Lorenz G, et al. : Worsening calcification propensity precedes all-cause and cardiovascular mortality in haemodialyzed patients. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 13368.
- 9) Bundy JD, et al. : Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD : The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2019 Mar 29. pii: S0272-6386(19)30130-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024. [Epub ahead of print]