

透析患者のマグネシウムの fine tuning を目指して

坂口悠介

令和元年 7 月 28 日/福島県「日本透析医会福島県支部学術講演会」

近年、マグネシウム (Mg) の血管石灰化抑制効果について、基礎・臨床の両面で進歩があった。基礎研究では、高濃度リン負荷による血管平滑筋細胞の石灰化が培養液中 Mg 濃度を高めることにより抑制されることが繰り返し報告された (Ter Braake AD. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017)。また、5/6 腎摘ラットを用いた実験において、高リン食負荷で誘導される大動脈中膜石灰化は食餌中 Mg 量の増加や硫酸 Mg の腹腔内投与によって抑制されることが示された (Diaz-Tocados JM. *Kidney Int.* 2017)。

Mg の血管石灰化抑制効果の機序については明確になっていないが、ハイドロキシアパタイトの形成・伸長過程において Mg が結晶格子内のカルシウムイオンと置換され、これらの過程を阻害することはよく知られており、Mg の持つこの物理化学的特性が血管石灰化の病態にも効力を発揮しているのではないかと想像される。このことは、昨今注目されている calciprotein particles (CPPs) 仮説の概念から説明しやすい。すなわち、Mg は、結晶構造を持たない primary CPPs からハイドロキシアパタイトを持つ secondary CPPs への相転換を阻害することで、血管石灰化誘導能を持つ secondary CPPs の発生を抑制している可能性がある。これを支持する知見として、患者血清の CPPs 成熟阻止能の指標である T50 をアウトカムとしたランダム化比較試験において、経口 Mg 投与 (Bressendorff I. *Kidney Int Rep.* 2016) や、高 Mg 透析液 (Bressendorff I. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018) の有効性が報告されている。

Mg が実際に CKD・透析患者の血管石灰化を抑制するか否かについてこれまで十分に検討されていなかったが、我々は保存期 CKD 患者 123 例 (最終解析対象 96 例) を対象にした 2 年間のランダム化比較試験において、酸化 Mg が冠動脈石灰化の進行を抑制することを世界に先駆けて報告した (Sakaguchi Y. *JASN* 2019)。

生命予後・心血管予後に対する Mg の効果については今後検討が必要であるが、少なくとも血液透析患者を対象にした観察研究では血中 Mg 濃度 3 mg/dL 程度で死亡リスクは最も低下していた (Sakaguchi Y. *Kidney Int.* 2014)。したがって、当面はこの程度を目標とし、ハードエンドポイントをアウトカムとしたエビデンスの構築に注力する必要がある。

Mg を高めるにあたり、症状を呈するような著しい高 Mg 血症 (5 mg/dL 以上) は必ず回避しなければならない。また、骨での Mg 蓄積による骨軟化症の発生が懸念されるが、血液透析患者では血中 Mg 濃度の増加にともなって大腿骨近位部骨折のリスクはむしろ線形に低下していた (Sakaguchi Y. *JASN* 2018)。

介入方法として、経口 Mg 投与のみでは十分に血中濃度が上がらない症例や下痢のために投与困難な症例も見受けられる。透析液 Mg 濃度の調整は患者と医療者の双方に負担が少ない方法といえる。現在、本邦では基本的に Mg 濃度 1.0 mEq/L の透析液が市販されており、今後、予後の観点から適正な透析液 Mg 濃度に関して再考する余地があると考えられる。