

血液透析患者におけるマグネシウム

水入苑生 西澤欣子

一陽会 原田病院

key words : 血液透析患者, マグネシウム, 血管石灰化, one-half maximal transition time (T_{50}), 死亡率

要 旨

血液透析患者の血清総マグネシウム (Mg) は上昇している事が多いが, イオン化 Mg の上昇している頻度は少ない。慢性腎臓病・透析患者において, Mg は血管石灰化を抑制する。その機序として Mg はカルシウム蛋白質粒子 (calciprotein particle; CPP) の CPP1 が CPP2 になるのを抑制し, Mg の輸送体の細胞膜での発現を容易にし, Ca^{2+} -sensing receptor 活性化を介し血管石灰化抑制因子 matrix-Gla protein を増加するとされている。リン (P) が引き起こす血管平滑筋の石灰化は結晶性の CPP2 が仲介している。CPP2 形成傾向を血管石灰化傾向という言葉で表わし, one-half maximal transition time (T_{50}) というテストが使用されている。 T_{50} の延長は血管石灰化傾向の減少を示し, Mg により T_{50} は延長する。血液透析患者における低 Mg 血症は骨折, 心血管死亡, 全死亡のリスクを増す。

はじめに

透析患者では腎機能低下あるいは透析療法自体により Mg のバランスが障害されている事が多いにもかかわらず, 目標値の設定はなく, 最近まではあまり注目されてこなかった。しかし, 2014 年頃から, 低 Mg 血症が骨, ミネラル疾患の悪化, 心血管疾患, 死亡のリスクであるという臨床研究が続々と報告されてきた。本稿では過去の報告にもとづき, 血液透析患者の Mg の恒常性, Mg と血管石灰化, 透析患者の血清 Mg 異常値の臨床的影響について述べる。

1 健常者, 透析患者における血清 Mg 値

Mg の原子量は 24 で Mg は 2 荷のイオンであるので, 血清 Mg $2.4 \text{ mg/dL} = 2 \text{ mEq/L} = 1 \text{ mmol/L}$ である¹⁾。血中 Mg はイオン化 Mg (60~65%), 重炭酸, リン酸, クエン酸などとの配位体 (5~15%), (アルブミン, グロブリンなどとの) 蛋白結合体 (20~30%) として存在する。これらの 3 分画の Mg の和が総 Mg である。健常者における基準値は総 Mg $1.7 \sim 2.4 \text{ mg/dL}$ であり²⁾, イオン化 Mg $0.44 \sim 0.59 \text{ mM}$ である³⁾。透析患者では総 Mg に占めるイオン化 Mg の割合は 51% と健常者の 60% より低く, 透析患者で高総 Mg ($>2.3 \text{ mg/dL}$) 血症は 69% 存在したが, 高イオン化 Mg ($>0.60 \text{ mM}$) 血症は 13% にしか存在しなかったと報告されている⁴⁾。血液透析患者では血液中のリン酸などの陰イオンが増加しており, 血清リン濃度やアニオンギャップが高値であるほどイオン化 Mg 率が低いとされており⁴⁾, 高 P 血症のある患者ではイオン化 Mg を正常に保つには総 Mg 値をやや高く保つ必要がある。血液中に生理活性を有するのはイオン化 Mg であり, 透析患者を含め, 血清 Mg の評価にはイオン化 Mg の測定が理想的である³⁾。しかし, イオン化 Mg と総 Mg は $R = 0.88, P < 0.001$ の相関があると報告されており⁵⁾, 臨床現場では総 Mg 値による評価も許容されるとも考えられる。

Mg は体内では Ca, Na, K について 4 番目に多い陽イオンであるが, 透析患者における目標値は定められていない。健常者における血清総 Mg 濃度の基準値

が透析患者に当てはまるとは限らない。近年、透析患者の低 Mg 血症のリスクが注目されているが、高 Mg 血症にも留意すべきことは言うまでもない。慢性腎不全 (CKD) における総 Mg 値について Mg < 4.8 mg/dL では無症状の事が多いが、Mg 4.8~7.1 mg/dL で眠気、無気力、反射低下、Mg 7.2~12 mg/dL で無反射、低 Ca 血症、低血圧、徐脈、QT 延長、QRS 幅拡大、Mg > 12 mg/dL では筋麻痺、四肢麻痺、無呼吸、完全心ブロック、心停止を合併すると報告されている¹⁾。透析患者でも血清総 Mg ≥ 4.8 mg/dL は危険と考えられ、定期的な血清 Mg のモニターが必要である。

2 Mg の恒常性

人体は約 24 g の Mg を含むが、その 50~60% が骨、25~30% が筋肉、残りの 20~25% が軟部組織に分布し、細胞外液に 1%、血清には全体の 0.3% しか存在しない^{2,6)} (図 1)。健康人における食事からの Mg 摂取量は 370 mg/日、腸管 (小腸、大腸) から 120 mg/日吸収、20 mg/日分泌され、トータル 100 mg/日が吸収され、便中に 270 mg/日排泄される。小腸での Mg 吸収経路は細胞間を通る傍細胞経路での吸収であり、管

腔の Mg 濃度勾配に依存する⁶⁾。したがって Mg 含有緩下剤は高 Mg 血症をきたしうる。また、Mg は回盲部、大腸では transient receptor potential melastatine (TRPM) 6/7 を介する細胞内を通る経細胞経路で吸収される^{2,6)} (図 1)。プロトンポンプ阻害剤 (PPI) による腸管内 pH の上昇が TRPM6 を介した Mg 吸収を低下させ、低 Mg 血症をきたす事が示唆されている⁷⁾。

健康者では約 2,400 mg/日の Mg が糸球体で濾過され、2,300 mg/日が再吸収され、100 mg/日が尿中に排泄される。他のイオンと異なり、近位尿細管からは少量の Mg (10~25%) のみが再吸収され、claudin 16, claudin 19 を介している傍細胞経路を通じてヘンレループで 50~70% が再吸収され、約 10% の Mg は TRPM 6 を介し遠位尿細管から再吸収される⁶⁾。透析患者では腎臓での調整機構の喪失のため、Mg バランスが崩れ、高 Mg 血症をきたすと考えられてきた。総 Mg の約 50~60% が骨に貯蔵されているが、血清 Mg は密接に骨代謝と関連し、骨表面の Mg は血清 Mg と常に交換している⁶⁾。Mg は骨芽細胞の増殖を促し、破骨活性を促す炎症性サイトカイン放出を阻止し、軟骨細胞柱形成を刺激する⁶⁾。

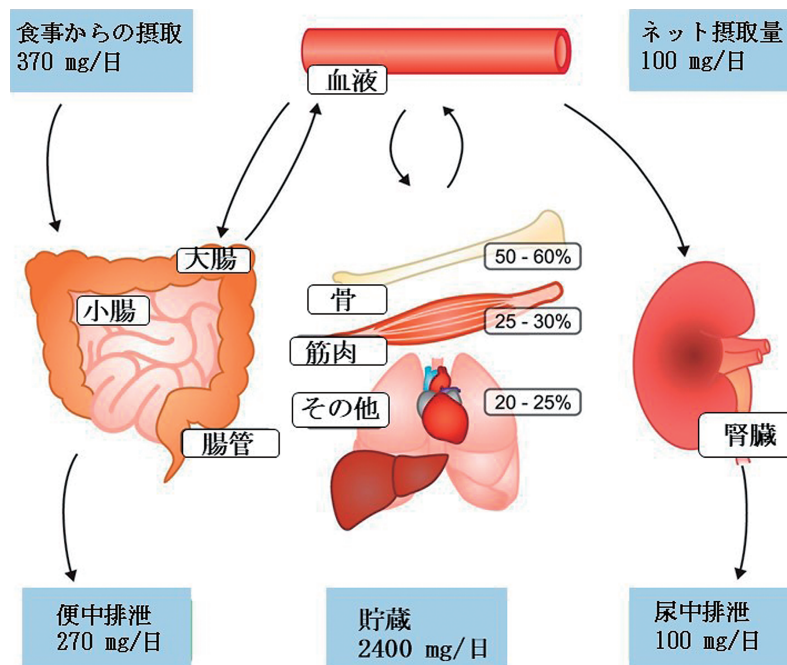


図 1 Mg の恒常性

図は 1 日の Mg の摂取量と排泄量を示している。健康人において Mg は腸管 (小腸、大腸) から 120 mg/日で吸収、20 mg/日で分泌され、トータル 100 mg/日が吸収される。健康者では約 2,400 mg/日の Mg が糸球体で濾過され、2,300 mg/日が尿細管から再吸収され、100 mg/日が尿中に排泄されており、これは腸管からの吸収に一致する。骨と筋肉は最も重要な Mg の貯蔵庫である。

(許諾を得て文献 6 より引用、改変)

3 血液透析患者における Mg による血管石灰化防止メカニズム

カルシプロテイン粒子 (calciprotein particle; CPP) には primary calciprotein particles (CPP1) と secondary calciprotein particles (CPP2) がある。CPP1 (< 100 nm) は細胞外液中のリン酸, Ca と fetuin A などの可溶性蛋白質の複合体であり, 可溶性蛋白質の作用によりその粒子は小さいが, 高 P, 高 Ca 血症下では大きい粒子の CPP2 (>100 nm) へと変化する⁸⁾。

図 2⁹⁾に示すように (以下①②③④は図 2 内の数字に対応), ①CKD 患者では高 P 濃度と血中の fetuin A などの血管石灰化抑制因子の低下により CPP1 の形成を刺激し, 循環結晶化抑制因子が不足しているため CPP1 は CPP2 へと変化する。②CPP2 と P は血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cell; VSMC) で石灰化を生じ, runt-related transcription factor 2 (RUNX2), ALPL, osterix (SP7) などの血管石灰化促進遺伝子の発現を刺激し, transgelin (SM22 α) のような収縮性遺伝子を消失する。③このカスケードが VSMC の骨

芽細胞様形質転換, 石灰化を増幅する。④石灰化した VSMC はエクソゾームを脱落させることによって近隣の VSMC に石灰化を伝播していく。

Mg による血管石灰化防止メカニズムとしては下記の 3 点が挙げられている⁹⁾。

1. CPP1 が CPP2 になるのを抑制し血管石灰化を抑制する。
2. Mg の主たる輸送体 transient receptor potential melastin 7 (TRPM7) の細胞膜での発現を容易にし, VSMC への Mg 流入を増加し, [そして多分 angiotensin type 2 (AT2) も直接的に] P を介する VSMC の骨芽細胞様形質転換を阻害する。
3. VSMC の細胞膜に発現している Ca²⁺-sensing receptor (CaSR) を活性化し, 石灰化抑制因子として知られている matrix-Gla protein (MGP) を介して血管石灰化を抑制する。

4 Mg と one-half maximal transition time (T₅₀)

P が引き起こす VSMC の石灰化は結晶性の CPP2 が仲介している。2012 年, Pasch らは, CPP2 形成傾

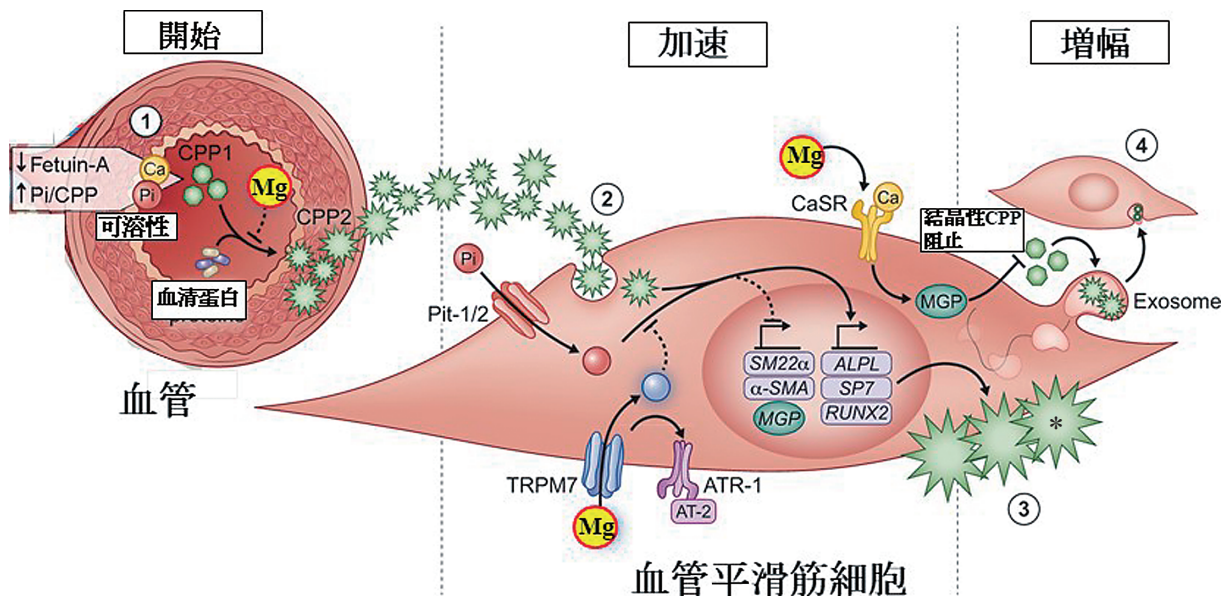
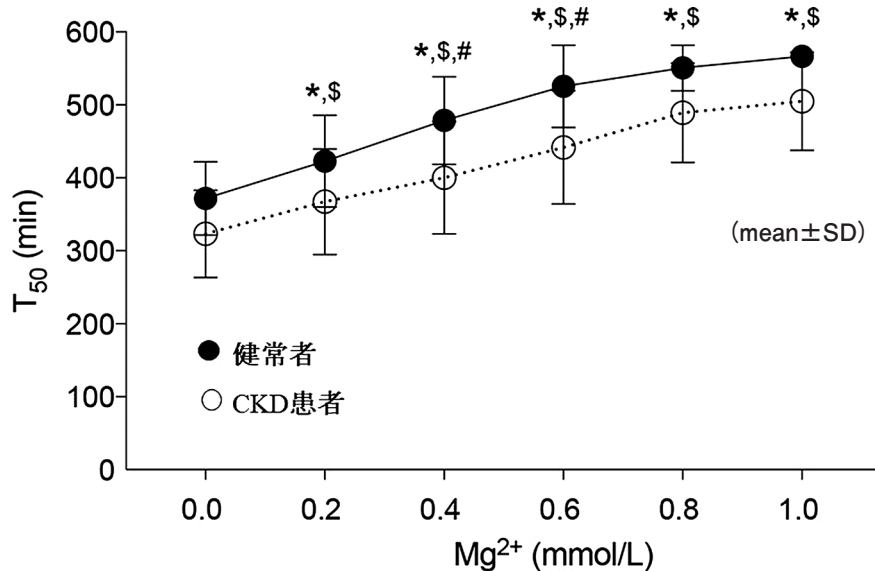


図 2 Mg による CKD 患者の血管石灰化抑制

Mg による CKD 患者の血管石灰化抑制は以下の 3 点による。1. CPP1 が CPP2 になるのを抑制し血管石灰化を抑制する。2. Mg 輸送体 TRPM7 の発現増加をする。3. CaSR を活性化し, 血管石灰化抑制因子 MGP を増加する。* VSMC の骨芽細胞様形質転換と石灰化
 CPP: calciprotein particles, Pit: sodium dependent inorganic phosphate transporter, AT2: angiotensin type 2, ATR-1: angiotensin II type 1 receptor, TRPM7: transient receptor potential melastatin 7, MGP: matrix Gla protein, α -SMA: α -smooth muscle actin, SM22 α : transgelin, CaSR: calcium sensing receptor, RUNX2: runt-related transcription factor 2, SP7: osterix, VSMC: vascular smooth muscle cells
 (許諾を得て文献 9 より引用, 改変)



- * (健康者で) ベースライン値に比し $P < 0.05$
- \$ (CKD患者で) ベースライン値に比し $P < 0.05$
- # (その添加 Mg 濃度において) CKD患者と健康者の間で $P < 0.05$

図3 健康者・CKD患者の血清における添加 Mg 容量依存性の T_{50} の増加
健康者・CKD患者とも、Mg 添加量の増加とともに T_{50} の増加が見られる。
 T_{50} : one-half maximal transition time, CKD: chronic kidney disease, Mg: magnesium
(許諾を得て文献10より引用, 改変)

向を血管石灰化傾向 (serum calcification propensity) という言葉で表わし、血管石灰化傾向を調べるのに T_{50} (CPP1がCPP2に移行する1/2の時間) というテストを提唱した⁸⁾。テストの原理は血清への過量のCaおよびリン酸塩の添加は、石灰化に対する血清固有の防御機構を反映して、CPP1 (<100 nm) の形成を引き起こし、CPP1はCPP2 (>100 nm) に自発的に変換されるが、個々の血清に固有である変換時間: T_{50} を測定するものであり、P, Ca, 血管石灰化阻害因子欠乏, 低pHは T_{50} 短縮 (血管石灰化傾向増強), Mg, fetuin A, albumin, 高pHは T_{50} 延長 (血管石灰化傾向減弱) を生じる⁸⁾。

Mgの効果を調べるために、CKD患者と健康対照の血清に生体外でMgを0.2~1.0 mmol/L添加し T_{50} を測定したところ、(CKD患者のベースライン T_{50} が短縮傾向であったものの) T_{50} はMg濃度依存性に健康者で 51 ± 16 分、CKD患者で 44 ± 13 分いずれも大幅に延長した ($P < 0.05$) と報告されている (図3)¹⁰⁾。また維持血液透析患者を対象とした試験で、 T_{50} が短いほど、全死亡、心筋梗塞、末梢動脈イベントのリスクが高いことが示された¹¹⁾。

5 透析患者の低 Mg 血症と死亡リスク

—血液透析患者の血清総 Mg 濃度は 2.7~3.0 mg/dL を目標か?

坂口らは、日本透析医学会統計調査データ (透析患者 142,555 例) をもとに透析前血清 Mg 濃度と1年予後の関係を検討し、血清 Mg 濃度と死亡率の関係は J-shape で血清 Mg 濃度 2.7~3.0 mg/dL で死亡リスクは最も減少すると報告した¹²⁾。一方、米国からの血液透析患者の1年予後の関係は J-shape ではなく血清 Mg 濃度 ≥ 3.05 mg/dL (2.5 mEq/L) で生存率が高く、高 Mg 群で明らかなリスクはなかったと報告された¹³⁾。13 観察研究、42,967 例のメタアナリシスでも低 Mg 血症は HD 患者の死亡のリスク因子であると報告されている¹⁴⁾。また、22 研究、23,1407 例の CKD (未透析 CKD, PD, HD) 患者のメタアナリシスでも、高 Mg 血症は全死亡 (HR 0.90 (0.87~0.94)/Mg 0.1 mmol/L)、心血管死亡 (HR 0.85 (0.77~0.94)/Mg 0.1 mmol/L) のリスクを有意に低下していたと報告されている¹⁵⁾。私たちの 353 例の維持血液透析患者の検討でも、血清総 Mg ≥ 2.4 mg/dL に比し、Mg < 2.4 mg/dL の群で3年生存率は有意に低かったが (82.3% 対 59.0%, $P < 0.0001$)、血清アルブミンを因子に加えると、低 Mg 血症 (Mg < 2.4 mg/dL) は3年全死亡・心血管死亡の

表 1 Cox hazard model による血液透析患者の3年全死亡のリスク因子 (n=353)

独立因子	単回帰分析			重回帰分析					
	HR	95% CI	P	モデル 1			モデル 2		
				HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
血清 Mg < 2.4 mg/dL	2.77	1.82-4.19	<0.0001	2.82	1.31-6.29	<0.01	2.17	0.96-5.02	0.06
年齢 (歳)	1.08	1.06-1.11	<0.0001	1.07	1.03-1.12	<0.001	1.06	1.01-1.10	<0.01
透析暦 (月)	1.00	0.99-1.00	<0.01	1.00	0.99-1.01	0.50	1.00	0.99-1.00	0.88
除水量 (mL/kg/h)	0.93	0.86-0.99	<0.05	0.99	0.87-1.13	0.87	0.98	0.87-1.12	0.81
Log (CACS+1)	2.07	1.24-3.84	<0.01	1.74	1.01-3.26	<0.05	1.99	1.03-3.84	<0.05
ワーファリン使用	2.51	1.47-4.08	<0.01	3.88	1.75-8.17	<0.01	4.52	2.03-9.54	<0.001
血清カリウム	0.60	0.45-0.79	<0.001	1.28	0.70-2.31	0.42	1.53	0.81-2.87	0.19
血清 hsCRP (mg/dL)	1.57	1.39-1.77	<0.0001	1.20	0.88-1.57	0.23	1.12	0.84-1.49	0.46
血清リン (mg/dL)	0.73	0.63-0.84	<0.0001	1.07	0.78-1.46	0.68	1.17	0.86-1.60	0.32
血清尿酸 (mg/dL)	0.63	0.53-0.75	<0.0001	0.79	0.55-1.10	0.17	0.87	0.62-1.22	0.42
Intact PTH (pg/mL)	1.00	0.99-1.00	<0.05	0.99	0.99-1.00	0.97	1.00	0.99-1.00	0.85
血清アルブミン (g/dL)	0.13	0.10-0.19	<0.0001	—	—	—	0.21	0.09-0.46	<0.001
性 (男)	0.87	0.57-1.35	0.53	—	—	—	—	—	—
糖尿病	1.34	0.88-2.03	0.17	—	—	—	—	—	—
尿量 ≥ 100 mL/日	0.67	0.39-1.10	0.11	—	—	—	—	—	—
Log FGF23 (pg/mL)	1.00	0.99-1.00	0.11	—	—	—	—	—	—

血清アルブミンを因子に加えると Mg < 2.4 mg/dL は全死亡の有意な危険因子ではなかった。
Mg : magnesium, CACS : coronary artery calcium score, PTH : parathyroid hormone, FGF23 : intact fibroblast growth factor
文献 16 より引用, 改変。

独立した危険因子ではなかった (表 1)¹⁶⁾。

HD 患者における低 Mg 血症は、全死亡、心血管死亡の直接的な要因か無実の共存物かは不明であるという報告は他にもあり¹⁷⁾、低 Mg 血症と併存する低栄養・他疾患が死亡リスクを高めている可能性も完全否定はできない。しかし、現時点では日本透析医学会統計調査データの結果¹²⁾に基づき、日本人血液透析患者の血清総 Mg 濃度は 2.7~3.0 mg/dL を目標とするのが妥当であろうかと思う。

6 血清 Mg 値と骨病変

2014 年の DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) の 34,579 例の施設 HD 患者の検討で、入院を要する骨折の年間発生率は日本で 12/1,000 人、ベルギーで 45/1,000 人と国により異なったが、いずれの国でも一般人口と比し高く、DOPPS の一般 HD 患者と比して骨折後の HD 患者の 1 年間の死亡率は 3.7 倍、死亡/再入院率は 4 倍高かったと報告されている¹⁸⁾。透析患者における血清 Mg と腰椎圧迫骨折を検討し、腰椎圧迫骨折を認める群 (n=45) では、腰椎圧迫骨折を認めない群 (n=436) より血清 Mg 濃度が有意に低かったと我が国から報告されている¹⁹⁾。透析患者への長期 PPI 使用が骨折のリスクを増すと報告されており、その一因として、PPI による腸管か

らの Mg の吸収障害による低 Mg 血症が考えられるとされている²⁰⁾。

Mg 欠乏は、ハイドロキシアパタイト結晶形成や骨細胞への直接的な作用、また副甲状腺ホルモン分泌低下と軽度炎症反応の促進による間接的な作用とにより骨粗鬆症に關与する²¹⁾。本邦の血液透析患者 113,683 例の 2 年間の追跡検討によると、血清 Mg 濃度が 1 mg/dL 上昇するごとに新規大腿骨近位部骨折リスクは 14.3% 減少し、血清 Mg 濃度が 4.0 mg/dL までその傾向が認められた²²⁾。

しかし高 Mg 血症に問題がないわけではなく、骨軟化症の原因となることもある¹⁾。

7 血液透析患者での血清 Mg の是正

血液透析患者では腎臓からの排泄はほとんど無視できるので、①Mg 含有食品の摂取、②薬物投与、③透析液 Mg 濃度、が規定因子となる。HD 患者においては、透析液 Mg 濃度と血中イオン化 Mg は急速に平衡となるので、血液透析患者の血清 Mg の是正にはコンプライアンスの面からも透析液 Mg 濃度の変更が最も有効であろう。

7-1 食事からの補給

食事への Mg 投与が尿毒症ラットの血管石灰化を予

防するだけでなく、すでに存在する血管石灰化、軟部組織の石灰化の治療にも有用であったという特筆すべき報告がある²⁷⁾。

Mgに富む食品としては、緑野菜、種子、エンドウ豆、その他の豆とナッツなどがあげられるが¹⁾、K制限下の透析患者では欠乏しやすい。CKD患者では通常、腸管からのMg吸収は健常者に比し著しく低下しているが、これは活性型ビタミンD欠乏の関与もあるのではないかと報告されている²⁴⁾。Mg摂取量は健常者では350~750 mg/日、透析患者では200~300 mg/日が推奨されている²⁵⁾。腎機能低下のためMg排泄能力が低下しているにもかかわらず、透析患者の高Mg血症はそれほど多くなく、日本人血液透析患者の平均Mg値は2.61 mg/dLで、3.1 mg/dLを超える患者は13.4%であったと報告されている¹²⁾。

7-2 薬物としてのMg投与

海外ではHD患者を対象にP吸着薬により、酢酸Ca/炭酸Mg (Mg投与群)、酢酸Ca (Ca投与群)に群別し、1年後、Mg投与群では15.6%に、Ca投与群では0%に単純X線写真での動脈石灰化抑制があったとの報告²⁶⁾がある。さらに、冠動脈石灰化スコア(CACS)>30のHD患者に炭酸Mgを18カ月間投与したところ、冠動脈石灰化の進行がみられなかったとの報告²⁷⁾がなされているが、現時点ではわが国ではMg含有P吸着薬は使用されていない。

7-3 透析液のMg濃度

Alhosainiらによると、透析液のMg濃度は通常1.0 mEq/Lとすべきで、少数の患者ではMg濃度1.25~1.5 mEq/Lが必要であろうとしている²⁾。1990年以後、わが国で使用されているほとんどの透析液のMg濃度は1.0 mEq/Lである。しかし、近年まで、この妥当性の十分な検討はなされてこなかった。

2018年、透析患者を対象とし、28日間透析液のMg濃度を1.0から2.0 mEq/Lにした変更群(n=28)と、透析液のMg濃度を1.0から1.0 mEq/Lの不変群(n=29)とを比較した臨床試験において、透析液のMg高濃度群においてT₅₀が延長し(P=0.001)、石灰化の傾向を減少したと報告された²⁸⁾。事後解析により、透析液Mg濃度の増加はCPP負荷・炎症の減少、骨形成マーカーの増加、骨吸収のマーカーの減少をきたし

たと報告されている²⁹⁾。ミュンヘンからは、高Mg透析液(0.75 mmol/L; 1.5 mEq/L)を使用する透析施設のHD患者(n=25)と、低Mg透析液(0.5 mmol/L; 1.0 mEq/L)を使用する透析施設のHD患者(n=50)の予後を比較した検討で、高Mg透析液使用群で3年全死亡のリスクが65%減少しており、3年心血管死亡も0%対14.5%と有意に減少していたと報告されている³⁰⁾。

現在、日本において高Mg濃度透析液としてキンダリー社のMg²⁺:1.2 mEq/Lの透析液があるが、我が国のほとんどの施設では標準Mg濃度(1.0 mEq/L)の透析液が使用されている。我が国では個人用透析装置の使用は少なく、多人数用透析液供給装置(central dialysis fluid delivery system; CDDS)が大多数であることから、透析液Mg濃度の変更は一気にはできないかもしれないが、透析液の至適Mg濃度は今後の重要な検討課題である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J : Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22 : 37-44.
- 2) Alhosaini M, Leehey DJ, Alhosaini M : Magnesium and dialysis : The neglected cation. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 : 523-531.
- 3) Greenway DC, Hindmarsh JT, Wang J, et al. : Reference interval for whole blood ionized magnesium in a healthy population and the stability of ionized magnesium under varied laboratory conditions. *Clin Biochem* 1996; 29 : 515-520.
- 4) Sakaguchi Y, Hamano T, Kubota K, et al. : Anion gap as a determinant of ionized fraction of divalent cations in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13 : 274-281.
- 5) Del Giorno R, Riva H, Donato G, et al. : Ionized and total serum magnesium in hemodialysis : predictors and variability. A longitudinal cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22 : 620-628.
- 6) de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ : Magnesium in man : implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95 : 1-46.
- 7) William JH, Danziger J : Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesaemia : Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol* 2016; 5 : 152-157.
- 8) Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. : Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 : 1744-1752.

- 9) Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JHF, et al. : Magnesium to prevent kidney disease associated vascular calcification : crystal clear? *Nephrol Dial Transplant* 2020; gfaa222. Online ahead of print.
- 10) Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, et al. : Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 : 765-773.
- 11) 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 : 315-322.
- 12) 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 : 174-181.
- 13) Lacson E Jr, Wang W, Ma L, et al. : Serum magnesium and mortality in hemodialysis patients in the United States : A cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 : 1056-1066.
- 14) Wu H, Li Q, Fan L, et al. : Prognostic value of serum magnesium in mortality risk among patients on hemodialysis : A Meta-analysis of observational studies. *Kidney Dis (Basel)* 2021; 7 : 24-33.
- 15) Leenders NHJ, Vermeulen EA, van Ballegooijen AJ, et al. : The association between circulating magnesium and clinically relevant outcomes in patients with chronic kidney disease : A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40 : 3133-3147.
- 16) Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. : Hypomagnesemia is not an independent risk factor for mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2019; 51 : 1043-1052.
- 17) Courivaud C, Davenport A : Magnesium and the risk of all-cause and cardiac mortality in hemodialysis patients : agent provocateur or innocent bystander? *Kidney Int* 2014; 85 : 17-20.
- 18) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD : High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85 : 166-173.
- 19) 岡本圭司, 奥野仙二, 庭坪直樹, 他 : 透析患者における血清 Mg と腰椎圧迫骨折の検討. *JJSMgR* 2010; 29 : 69-70.
- 20) Fusaro M, D'Arrigo G, Pitino A, et al. : Increased risk of bone fractures in hemodialysis patients treated with proton pump inhibitors in real world : Results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Bone Miner Res* 2019; 34 : 2238-2245.
- 21) Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, et al. : Magnesium and osteoporosis : current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 2013; 5 : 3022-3033.
- 22) Sakaguchi Y, Hamano T, et al. : Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 : 991-999.
- 23) Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodriguez-Ortiz ME, et al. : Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2017; 92 : 1084-1099.
- 24) Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CY, et al. : Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 1976; 57 : 1412-1418.
- 25) Apetrii M, Covic A, Massy ZA : Magnesium supplementation : A consideration in dialysis patients. *Semi Dial* 2018; 31 : 11-14.
- 26) Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, et al. : Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients : a pilot study. *Int Urol Nephro* 2014; 46 : 2199-2205.
- 27) Spiegel DM, Farmer B : Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients : a pilot study. *Hemodial Int* 2009; 13 : 453-459.
- 28) Bressendorff I, Hansen D, Schou M, 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 : 1373-1380.
- 29) Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, et al. : The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers : post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36 : 713-721.
- 30) Schmaderer C, Braunisch MC, Suttman Y, et al. : Reduced mortality in maintenance haemodialysis patients on high versus low dialysate magnesium : A pilot study. *Nutrients* 2017; 9 : 926.