

透析患者の予後とマグネシウム

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 坂口悠介

I. はじめに

腎機能が廃絶した透析患者の診療では高マグネシウム血症への危機感が働きやすく、マグネシウムの有用性に着目するという風潮は生まれにくかった。しかし、近年、マグネシウムの血管石灰化抑制効果が明らかにされ、透析患者の生命予後とマグネシウムの関連についても多数の臨床研究が報告されるようになった。マグネシウムを適切に高めることのメリットやその方法論について議論がさらに深められている。

本稿ではここ10年間で徐々に明らかにされてきた透析領域におけるマグネシウムの考え方について筆者の私見を交えつつ述べさせていただく。

II. 危険な高マグネシウム血症はどこからか？

血清マグネシウム濃度の基準範囲は筆者の施設では1.8–2.4 mg/dLである。しかし、この範囲を逸脱したからといってすぐに危険な症状が出現する訳ではない。一般的には血清マグネシウム濃度が「5 mg/dL以上」になると悪心・嘔吐、倦

怠感や深部腱反射減弱が出現し、「10 mg/dL以上」で四肢・呼吸筋力の低下、血圧低下・意識障害を来し致死的になる。心電図所見としてはPR延長、QT延長が重要な所見である。いずれにしても安全域はかなり広い。

腎不全・透析患者にマグネシウム製剤を投与する場合でも、定期的に血清マグネシウム濃度を測定し用量調節している限り、このような危険な高マグネシウム血症の発生は十分に抑止できる。

ただし、高度な便秘やイレウスで腸管内に多量のマグネシウム製剤が貯留すると、濃度勾配にしたがって傍細胞経路から急速にマグネシウムが吸収され、高度の高マグネシウム血症をきたすので特に注意が必要である。

III. 血液透析患者のイオン化マグネシウム濃度

生体内のマグネシウムのうち、生理活性を持つのはイオン化マグネシウムである。血液中のイオン化マグネシウムの割合（イオン化率）は一般に70%程度であり、残りはアルブミンや重炭酸・リン酸・クエン酸などと結合している。

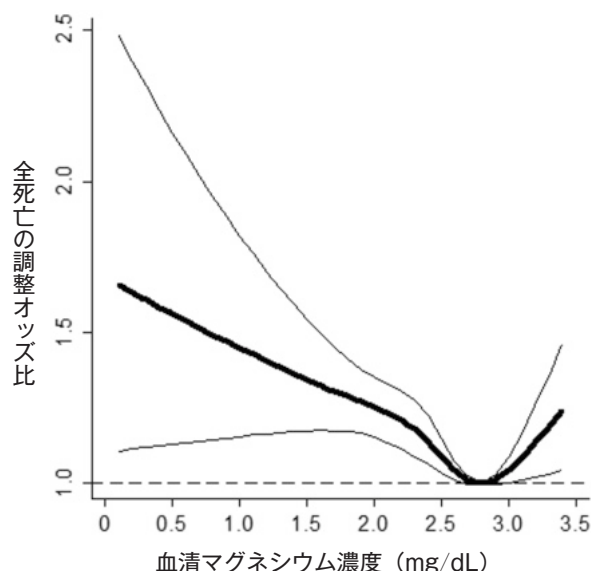


図1 血液透析患者の血清マグネシウム濃度と全死亡の関連
太線は死亡の調整オッズ比，細線は95%信頼区間。追跡期間は1年間。血清マグネシウム濃度3 mg/dL程度で死亡リスクは最も低下している。（文献〔3〕より引用・改変）

一方，著者らの検討では，血液透析患者のイオン化率は51%と低値であった¹⁾。また，血清総マグネシウム濃度の平均値が2.6 mg/dLと基準範囲を上回ったのに対し，イオン化マグネシウム濃度の平均値は0.54 mM（基準範囲0.45–0.60 mM）と基準範囲内であった。低イオン化マグネシウム血症を呈する症例も散見された。すなわち，血液透析患者の場合には，血清総マグネシウム濃度の分布から想定されるほどにはイオン化マグネシウム濃度は上昇していないのである。よって，前述した高マグネシウム血症による症状も出現しにくい可能性がある。

なぜ血液透析患者ではイオン化率が低いのだろうか。著者らの解析では，イオン化率には血清リン濃度やアニオンギャップなどの陰イオンの濃度が強く影響しており，血清リン濃度やアニオンギャップが高いほどイオン化率は低値であった。つまり，リン酸などの陰イオンがマグネシウムイオンと結合することでイオン化率の低下に寄与していると推察された。したがって，特に高リン血症の症例では，血清総マグネシウム濃度を「やや高め」に維持しておかないとイオン化マグネシウム

濃度を維持できないと考えられる。カルシウムの場合とは異なり，アルブミンやpHはマグネシウムのイオン化率と有意な関連を示さなかった。

IV. 血液透析患者の至適な血清マグネシウム濃度とは？

至適な血清マグネシウム濃度を提示するにはその目的に沿うように設計されたランダム化比較試験（RCT）を要するが，残念ながら未だそのような研究は実施されていない。

一方，透析患者の血清マグネシウム濃度と生命予後の関係を検証したコホート研究は多数行われた。そのほとんどにおいて低い血清マグネシウム濃度と予後不良の関連が示されており，メタ解析でも両者の強い関連が確認されている²⁾。このうち最大規模となった日本透析医学会統計調査データの解析では，透析前血清総マグネシウム濃度2.7–3.0 mg/dLという「やや高め」の集団の1年生命予後が最も良好であり，この範囲より低下すると死亡リスクは線形に上昇した（図1）³⁾。

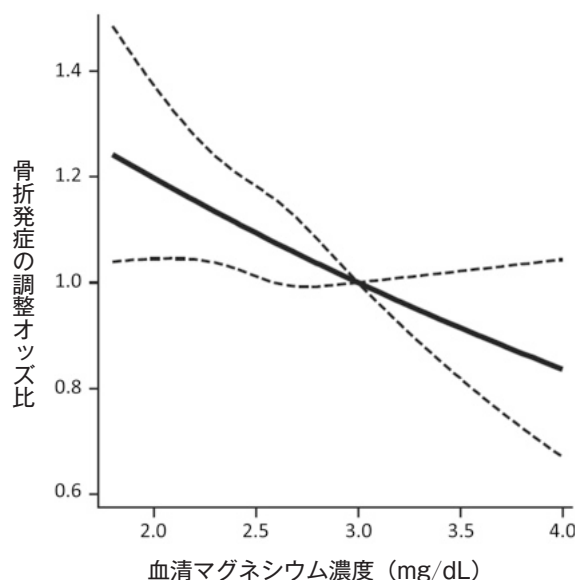


図2 血液透析患者の血清マグネシウム濃度と大腿骨近位部骨折発生リスク
 実線は骨折発生の調整オッズ比，点線は95% 信頼区間．血清マグネシウム濃度の上昇にともない骨折リスクは線形に低下している．
 (文献 [4] より引用・改変)

また，血清マグネシウム濃度が高すぎることも死亡リスク上昇と関連した。

繰り返しになるが，2.7–3.0 mg/dL という範囲が真に至適であるか否かは介入試験による検証が必要である．臨床的にはこの範囲を当面の参考値と捉えるのが適当であろう．なお，血清総マグネシウム濃度とイオン化マグネシウム濃度のデータを用いた筆者の試算では，血清総マグネシウム濃度 3.0 mg/dL はイオン化マグネシウム濃度の基準範囲上限に相当することから，イオン化マグネシウム濃度の観点からも妥当な範囲と考えられる。

V. 「やや高め」のマグネシウムへの懸念

とはいえ，血清総マグネシウム濃度がやや高めの状態が長期間持続すれば生体に悪影響が出る可能性も否定はできない．特に懸念されるのが骨である．マグネシウムは骨を構成する元素であり，

骨強度の維持に重要である．しかし，過剰なマグネシウムは骨石灰化を障害し骨軟化症の原因になる可能性が指摘されている．また，マグネシウムは弱いながらもカルシウム感受性受容体アゴニストとしての機能を有し，高濃度になれば副甲状腺の過剰抑制から無形性骨をきたすという意見もある．マグネシウムが高い状態は骨代謝に有害なのだろうか？

そこで筆者らは，日本透析医学会統計調査データに基づく本邦血液透析患者の血清マグネシウム濃度と2年間での大腿骨近位部骨折発症リスクの関連を解析した⁴⁾．その結果，少なくとも透析前血清マグネシウム濃度 4.0 mg/dL までの範囲において，血清マグネシウム濃度が上昇するとむしろ骨折リスクは線形に低下することが判明した(図2)．この結果から，少なくともこの程度の範囲の高マグネシウム血症では骨に悪影響が及ぶとは考えにくく，むしろ有益である可能性も示唆される．ただし，より長期間での影響は不明であり，さらに慎重な検討が必要である。

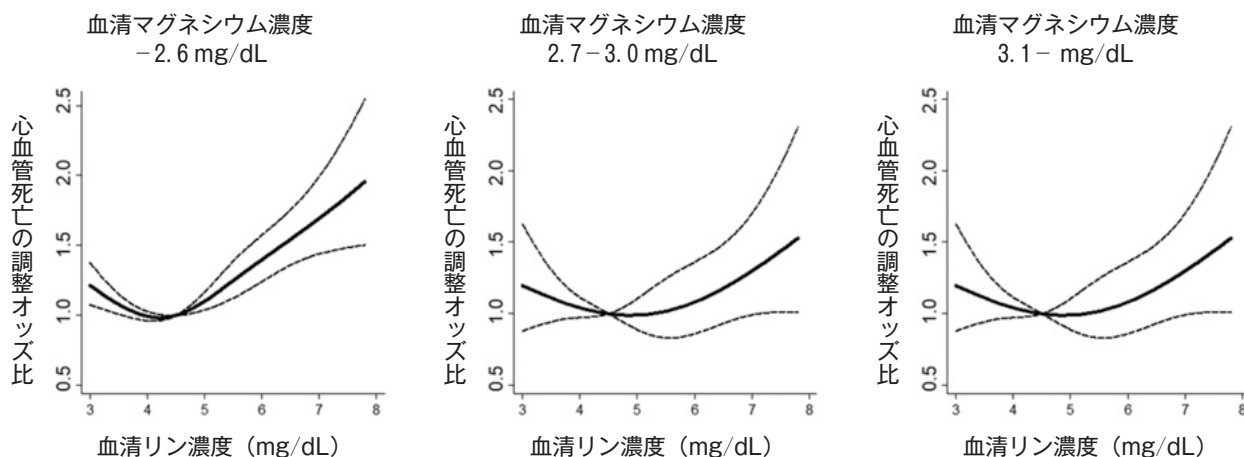


図3 血清リン濃度と心血管死亡の関連は血清マグネシウム濃度により修飾される
 実線は心血管死亡の調整オッズ比、点線は95% 信頼区間。血清マグネシウム濃度 3.1 mg/dL
 以上の群では血清リン濃度が上昇しても死亡のオッズは上昇していない。
 (文献 [10] より引用・改変)

VI. マグネシウムを高めると何が良いのか？ ～血管石灰化抑制効果

冒頭で述べた通りマグネシウムが近年注目され始めたのは、そのリン毒性に対する効果、特に血管石灰化抑制効果に由来する。その端緒となった2010年のMontezanoらの研究では、血管平滑筋細胞(VSMC)への高濃度リン負荷で発生する石灰化に対してマグネシウムが抑制的に作用することが明らかにされた⁵⁾。彼らの報告では、VSMCの主たるマグネシウム輸送体であるTRPM7(Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7)の阻害によって細胞内へのマグネシウム流入を抑制した条件下では、マグネシウムの効果が減弱した。このことから、彼らは細胞内マグネシウムの重要性を主張している。

しかしこの点については相反する報告もあり、むしろ最近では細胞外マグネシウムの役割が見直されている。そして細胞外マグネシウムのターゲットと目されるのがcalciprotein particles(CPPs)である。CPPsは血液中のリン、カルシウム、およびFetuin-Aなどのタンパク質からなるコロイド粒子であり、血液中でリン酸カルシウムが結晶化するのを防ぐ生体保護的役割がある(CPP 1)。しかし、高リン血症など結晶化が起りやすい環境下で生成される成熟CPPs(CPP 2)

は血管石灰化および炎症を誘導し、悪玉としての性質を発揮するようになる。ここで、マグネシウムには結晶構造学的にリン酸カルシウムの結晶化を阻害する性質があり、実際にin vitroではCPP 2の生成を阻止することが確認されている⁶⁾。つまり細胞外マグネシウムはリン毒性の本質とされるCPPsの成熟に拮抗するのではないかと考えられている。

さらに、CPPsに対するマグネシウムの効果が臨床的にも検証されている。ここではT 50と呼ばれるマーカーがしばしば用いられる。T 50とは、患者血清と高濃度カルシウム・リン溶液を混合した際にCPP 1がCPP 2に変化する時間を推定するアッセイであり、患者血清のCPPs成熟阻止能を定量化している。36例の保存期CKD患者を対象にした二重盲検RCTでは、水酸化マグネシウム徐方剤を8週間投与することでT 50が改善したと報告されている⁷⁾。介入群では血清マグネシウム濃度は上昇したが、リンやカルシウムに有意な変化は認められなかった。また、59例の血液透析患者を対象にした二重盲検RCTでは、透析液マグネシウム濃度1.0 mEq/L群に比して2.0 mEq/L群でT 50が改善した⁸⁾。2.0 mEq/L群における透析前血清マグネシウム濃度は試験開始時2.4 mg/dLから4週後には3.4 mg/dLに上昇している。いずれの試験も、マグネシウムを高

めることがCPPsの成熟阻止に有効であることを示唆している。

マグネシウムが実際に血管石灰化の進行を抑制するか否かについて、著者らは保存期CKD患者96例を対象に酸化マグネシウムを2年間投与する非盲検RCTを実施した⁹⁾。非投与群に比して、投与群では冠動脈石灰化スコアの上昇が有意に抑制された。これらの結果から、マグネシウムは、おそらくCPPsの成熟を阻止することで、血管石灰化の進行抑制に有用であると考えられている。

VII. リンに対抗するマグネシウム ～今後の展望

マグネシウムが高リン血症の有害性を緩和するという仮説は、高リン血症患者の心血管死亡リスクが血清マグネシウム濃度の高い集団で緩和されるという観察研究の結果からも支持される¹⁰⁾ (図3)。透析患者の高リン血症に対してはこれまで食事制限やリン吸着薬などのリン低下療法に頼ってきたが、これらは医療者と患者の双方にとってストレスを生みやすい治療法である。マグネシウムによるリン毒性の緩和という新しい治療戦略はこれらのリン低下療法の限界を補うものであり、今後、介入研究によってその有用性が証明されることが期待される。

参考文献

- 1) 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(2): 274-281.
- 2) Xiong J, He T, Wang M, et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2019; 32(5): 791-802.
- 3) 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): 174-81.
- 4) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I. Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2018; 29(3): 991-999.
- 5) Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, Burger D, Chignalia AZ, Wadhera V, van Leeuwen FN, Touyz RM. Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. Hypertension. 2010; 56(3): 453-62.
- 6) 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): 1744-52.
- 7) Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. Kidney Int Rep. 2016; 2(3): 380-389.
- 8) Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Pasch A, Brandi L. 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.
- 9) Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. J Am Soc Nephrol. 2019; 30(6): 1073-1085.
- 10) 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.