

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16000

研究課題名（和文）慢性腎臓病患者における石灰化ストレスマーカーの確立

研究課題名（英文）Clinical utility of calcification propensity among patients with CKD

研究代表者

坂口 悠介（Sakaguchi, Yusuke）

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：80756817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：血管石灰化ストレスのマーカーとして期待される血中T50が慢性腎臓病患者の血管石灰化に密接に関連する血清リン濃度・血清マグネシウム濃度とどのような関係を示すか検証した。リン高値かつマグネシウム低値の群ではT50が低値であり、血管石灰化が促進されやすい状態であると考えられた。一方、リン高値かつマグネシウム高値の群ではT50の低下は減弱し、高リン毒性がマグネシウムにより軽減されることが示唆された。次に、T50に対するマグネシウムの効果を検証した。90例の血液透析患者を対象としたランダム化比較試験において、6か月間の酸化マグネシウム投与はT50を上昇（改善）させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T50を用いることで血管石灰化の観点からリンとマグネシウムのバランスを客観的に把握

することが容易となり、両者に対する介入を考える場合に臨床的に有用な指標となる可能性がある。またマグネシウムの投与がリンによる石灰化ストレスの亢進を減弱させることが示唆された。本研究結果から、高リン血症患者の血清リン濃度の目標値の個別化やマグネシウム補充の適応についてT50が有用な指標になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We examined how T50, a promising calcification stress marker, is associated with serum phosphate levels as well as serum magnesium levels among patients with CKD. Patients with high phosphate and low magnesium showed remarkably low T50 levels, indicating an elevated calcification propensity among these patients. On the other hand, T50 levels of those with high phosphate and high magnesium were relatively preserved, suggesting that magnesium prevented phosphate-induced calcification stress.

In a randomized controlled trial of 90 patients undergoing hemodialysis, we found that 6-month of oral magnesium oxide improved T50 levels.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：血管石灰化 慢性腎臓病 マグネシウム

## 1. 研究開始当初の背景

冠動脈石灰化は慢性腎臓病 (CKD) 患者の心血管イベントや生命予後と密接に関連しており (Matsushita K. J Am Soc Nephrol 2015; Chen J. JAMA Cardiol 2017)、その進行を抑制することは CKD 診療における重要な課題である。CKD 患者の血管石灰化を促進する因子として中心的な役割を担うのはリンである。高リン血症が CKD 患者の生命予後不良と関連することはよく知られており (Fernandez-Martin J. Nephrol Dial Transplant 2015)、CKD 診療において血中リン濃度は必須の管理項目である。

一方、生体内にはリン以外にも血管石灰化に関わる因子が多数存在している。理想的には、石灰化促進因子と抑制因子のバランス (これを『石灰化ストレス』と称する) を症例ごとに評価した上でリン管理の方針を定めるべきであると考えられる。例えば、石灰化ストレスが亢進している症例では、血管石灰化の進行抑制の為に、診療ガイドラインのリン管理目標範囲に捉われることなく、高リン血症の治療強度を強めるべきであろう。逆に石灰化ストレスが軽微な症例においては治療強度を緩和することにより、過剰な高リン血症治療で生じる有害性 (食事制限による低栄養やリン吸着薬の副作用) を避けることができる。

このコンセプトに則れば、制御すべき標的は石灰化ストレスであり、リン管理はその手段の一つである。他方、我々は石灰化ストレスを制御し得る因子のうち臨床的に利用可能なマグネシウム (Mg) に着目して研究を進めてきた。基礎研究において Mg が血管石灰化を抑制することが示されているが、我々は血中 Mg 濃度の低い血液透析患者では心血管死亡リスクが上昇していること (Sakaguchi Y. Kidney Int 2014)、血中 Mg 濃度の高い血液透析患者では高リン血症に伴う心血管死亡リスクの上昇が認められないこと (Sakaguchi Y. PLoS One 2014)、高リン血症に伴う CKD 進行リスクの上昇は血中 Mg 高値群では抑制されること (Sakaguchi Y. Kidney Int 2015)、保存期 CKD 患者への酸化 Mg 投与が冠動脈石灰化の進行を抑制すること (Sakaguchi Y. JASN 2019) などの研究成果を報告し、高リン血症の毒性に対抗する Mg の有効性を示唆する臨床的エビデンスを示してきた。これらの知見から、石灰化ストレスを緩和させる新規治療戦略として Mg 投与は有力な候補と考えられる。

近年、血液中の石灰化ストレスを測定することを目的としたアッセイとして『T50』 (calcification propensity) が開発された (Pasch A. J Am Soc Nephrol 2012)。一般にヒト血漿中のリンとカルシウムの濃度はその溶解度積を上回っているが、Fetuin-A などの蛋白質と結合することで calciprotein particles (CPPs) として血漿中で可溶化している (primary CPPs)。一方、CKD 患者では石灰化ストレスが亢進している為に CPPs 内部のリン酸カルシウムが結晶化する (secondary CPPs)。In vitro での検討において primary CPPs は血管平滑筋細胞の石灰化能を有さず、secondary CPPs が石灰化能を有することが示されている (Aghagholzadeh P. Atherosclerosis 2016)。『T50』は患者血清による primary CPPs から secondary CPPs への成熟阻止能を定量化するものである。これにより血液中の CPPs 成熟に関わる因子を包括的に評価することができ、理論的には T50 は石灰化ストレスを反映するマーカーと考えられる。

保存期 CKD 患者、血液透析患者、腎移植患者を対象にしたコホート研究において、T50 低値、すなわち石灰化ストレスが亢進した患者の生命予後が不良であることが示されて

いる(Smith ER. J Am Soc Nephrol 2014; Pasch A. Clin J Am Soc Nephrol 2017; Keyzer CA. J Am Soc Nephrol 2016)。また、米国の保存期 CKD 患者を対象にした前向き観察研究において T50 低値は冠動脈石灰化の進行を予測したことから、T50 は血管石灰化のマーカーとしても一定の有用性があると考えられる(Bundy J. AJKD 2019)

## 2. 研究の目的

本研究の目的は Mg の石灰化ストレス抑制効果を検証することであり、具体的には Mg 製剤の投与により T50 が上昇(改善)するかを評価する。

本研究により Mg が石灰化ストレス抑制に有用であることが明らかになれば、『石灰化ストレスを制御する』ための治療選択肢として、従来の高リン血症治療に加え、Mg 投与を新たに提案することが可能となる。これにより、特に副作用等の問題で高リン血症治療に難渋する症例の石灰化ストレスを Mg により制御するという、血管石灰化に対する新しい治療指針を提案することができる。

## 3. 研究の方法

過去に実施したランダム化比較試験(概要は以下の通り)において採取・凍結保存した血清を用いて T50 を測定する。

### 【対象】

- 1) 20 歳以上の血液透析・血液濾過透析患者
- 2) 皮膚組織灌流圧(SPP)が正常値(80mmHg)未満の症例
- 3) 酸化 Mg 錠の適応症を有するもの

【介入】 対象者は非盲検下で酸化 Mg 錠投与群と非投与群にランダム化される。酸化 Mg 錠投与群は酸化 Mg 錠(1 錠 250 mg)を 1 日 1 錠から開始し、透析前血清 Mg 濃度 2.7-3.3 mg/dL を目標に最大 3 錠/日まで増量する。

予定症例数: 90 例

## 4. 研究成果

血清リン濃度高値かつ血清 Mg 濃度低値のグループで石灰化ストレスが最も亢進することが予想されたが、実際にこのグループでは T50 が非常に低値であることが判明した(図 1)。したがって、この集団では血液中で calciprotein particles の結晶化が促進されやすい状況であると考えられた。

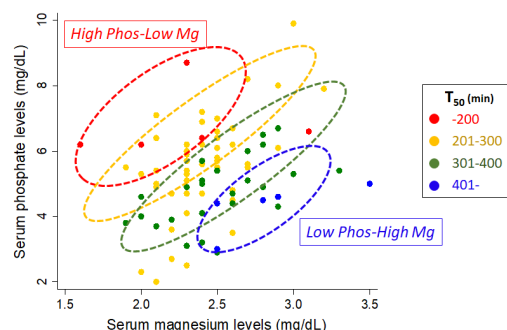


図 1 T50 に対する血清リン濃度と血清 Mg 濃度の関係

一方、同じく血清リン濃度は高値であるが血清 Mg 濃度が高いグループでは T50 の低下は軽度であり(図 1)、高リンの毒性が Mg により軽減されることが示唆された。

このように T50 を用いることでリンと Mg の相互バランスを客観的に把握することができ、適切な介入方法を考える際に有用な指標となる可能性がある。

次に、84 例の血液透析患者を対象としたランダム化比較試験において、6 か月間の酸化 Mg 製剤投与による T50 の改善効果を解析した。酸化 Mg 群 41 例のうち 5 例が脱落し、非投与群 43 例のうち 2 例が脱落したため、最終解析対象は酸化 Mg 群 36 例、非投与群 41 例であった。両群の血清 Mg 濃度は図 2 に示す通りであり、酸化 Mg 群では目標とした透析前血清 Mg 濃度 2.7~3.3 mg/dL の範囲にほとんどの症例が達した。試験終了時の酸化 Mg 群の透析前血清 Mg 濃度の平均値は 3.0 mg/dL であった。なお、酸化 Mg の平均投与量は 0.3g/日であった。

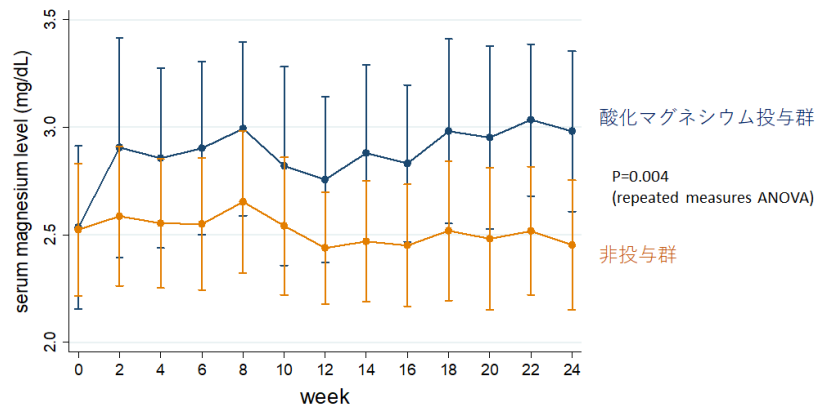


図 2 試験期間中の血清 Mg 濃度の推移

結果を図 3 に示す。酸化 Mg 群の T50(中央値)はベースライン時 289 秒から試験終了時 317 秒に改善したのに対し、非投与群ではベースライン時 280 秒から試験終了時 234 秒と悪化し、群間に有意差を認めた(P=0.001)。

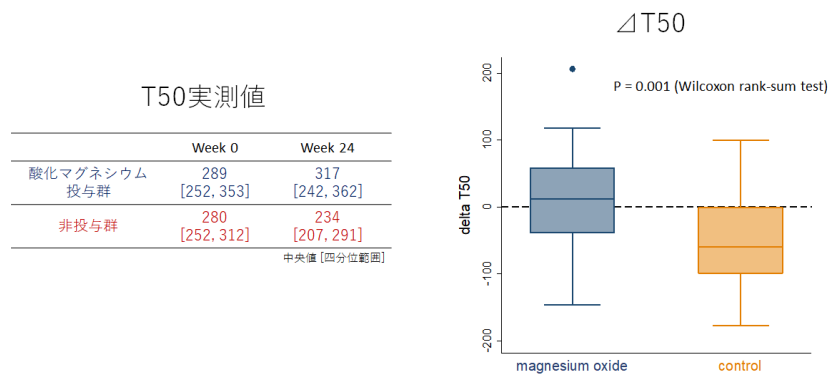


図 3 酸化マグネシウム投与群における T50 の改善

本試験の結果から、酸化 Mg が血管石灰化ストレスを抑制させる手段として有用であることが判明した。リン低下療法を十分かつ持続的に実施できる患者は少なく、血管石灰化に対する新しい治療選択肢として Mg 補充を提案することにつながる知見であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------