

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17743

研究課題名（和文）血液透析患者の閉塞性動脈硬化症に対するマグネシウム製剤の効果の検討

研究課題名（英文）The effect of magnesium oxide on arteriosclerosis obliterans in prevalent hemodialysis patients

研究代表者

岡 樹史（Oka, Tatsufumi）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10795173

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：106例の維持血液透析患者を登録した。このうち、試験開始前からマグネシウム製剤を内服していた3例、同意取得から試験開始時のSPP測定までの間に死亡・転院した8例、および試験開始時のSPPが80mmHg以上であった9例、の計20例を除く86例に対して糖尿病の有無で層別化した置換ブロック法によるランダム割り付けを行った(酸化マグネシウム投与群 43例、非投与群 43例)。結果、予想に反してマグネシウムのSPP改善効果が認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウムの下肢血管の血流改善効果は否定的であることが明らかになった。下肢の動脈や大動脈における血管石灰化の病態や危険因子は、すでにマグネシウムによる抑制効果が示されている冠動脈とは、異なっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We enrolled 106 prevalent hemodialysis patients and assigned 86 patients to study arms (the magnesium oxide (MgO) arm, 43 patients vs. the placebo arm, 43 patients), performing stratified randomization by diabetes mellitus. After follow-up of 12 months, MgO use did not improve skin perfusion pressures, the current primary endpoint.

研究分野：慢性腎臓病における骨ミネラル代謝異常

キーワード：マグネシウム製剤 血液透析 閉塞性動脈硬化症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1．研究開始当初の背景

閉塞性動脈硬化症(ASO)は透析患者に高頻度に発生し、QOL 低下や下肢切断・死亡リスクの上昇に関わる重篤な病態である。透析患者の ASO の病態には下肢動脈の血管石灰化が密接に関連しているため、血管石灰化への対策はASO の進行抑制に重要と考えられる。近年、マグネシウムの血管石灰化抑制効果を示す基礎的・臨床的な研究が相次いで報告されている。従来の慢性腎臓病診療ではマグネシウム製剤の使用は回避される風潮にあったが、むしろその血管石灰化抑制効果は下肢血流の改善に有用である可能性がある。

2．研究の目的

ランダム化比較試験にて、血液透析患者に対する 12 か月間の酸化マグネシウム錠投与が、下肢血流の指標である皮膚組織灌流圧 skin perfusion pressure (SPP)に及ぼす効果を明らかにすること。

3．研究の方法

SPP 正常値の成人維持血液透析患者を対象とし、対象者を酸化マグネシウム投与群と非投与群にランダムに割り付ける。投与群には酸化マグネシウム錠 250-750 mg/日を 12 か月投与する。主要評価項目は SPP の変化とし、試験開始時、6 か月後、12 か月後の 3 回測定し、両群間で比較する。

4．研究成果

106 例の維持血液透析患者から同意を取得した。このうち、試験開始前からマグネシウム製剤を内服していた 3 例、同意取得から試験開始時の SPP 測定までの間に死亡・転院した 8 例、および試験開始時の SPP が 80mmHg 以上であった 9 例、の計 20 例を除く 86 例に対して糖尿病の有無で層別化した置換ブロック法によるランダム割り付けを行った(酸化マグネシウム投与群 43 例、非投与群 43 例)。

ランダム化された症例の背景因子は表 1 に示す通りである。試験開始時の SPP の平均値(標準偏差)は Mg 投与群 58(15)mmHg、非投与群 57(15)mmHg であった。

表 1. 対象症例の背景因子

	投与群 (n=43)	非投与群 (n=43)
年齢	68 (12)	66 (15)
性別、男性	24 (56%)	30 (70%)
透析歴	5.9 (5.2)	8.8 (7.0)
糖尿病	26 (60%)	27 (63%)
TP, g/dL	6.7 (0.6)	6.7 (0.5)
Alb, g/dL	3.6 (0.3)	3.6 (0.3)
Cre, mg/dL	9.7 (2.2)	10.7 (2.6)
Na, mEq/L	139 (3)	140 (3)
K, mEq/L	4.9 (0.6)	5.0 (0.8)
Cl, mEq/L	100 (4)	102 (3)
Ca, mg/dL	8.7 (0.7)	8.6 (0.5)
iP, mg/dL	5.3 (1.3)	5.4 (1.5)
Mg, mg/dL	2.5 (0.4)	2.5 (0.4)
intact PTH, pg/mL	151 (90)	189 (106)
Hb, g/dL	11.0 (1.1)	11.1 (1.0)
LDL-choI, mg/dL	93 (31)	93 (29)
CRP, mg/dL	0.3 (0.5)	0.4 (0.4)

試験開始 6 か月目までに酸化マグネシウム投与群の 5 例(死亡 1 例、転院 3 例、下痢 1 例)、非投与群で 1 例(死亡)が試験離脱した。この時点での酸化マグネシウム投与量は中央値 250mg/日(最大値 750mg/日)であった。血清マグネシウム濃度の平均値(標準偏差)は酸化マグネシウム投与群 3.0(0.4)mg/dL、非投与群 2.5(0.3)mg/dL であり、酸化マグネシウム投与群で有意に上昇していた($P<0.001$; t-test)。酸化マグネシウム群のうち 5 例は血清マグネシウム濃度の目標値である 2.7~3.3mg/dL を達成しなかった。

試験開始 6 か月目以降にさらに試験離脱があり、試験を完遂した症例数は酸化マグネシウム投与群 32 例、非投与群 39 例であった。試験終了時の SPP の平均値(標準偏差)は Mg 投与群

66(21)mmHg、非投与群 69(18)mmHg であり、群間に有意な差を認めなかった($P=0.5$; t-test)。

両群ともに試験開始時に比して試験終了時の SPP の方が高値であった。この理由として、本研究では試験開始時の SPP(80mmHg 未満)に基づいて症例エントリーしたことが考えられる。すなわち、変動係数が高い SPP を反復測定した場合の平均値への回帰が強く発生したと推察される。また、一般に SPP の低い症例ほど心血管合併症のリスクが高く、試験離脱しやすいと予想され、試験離脱が 10～25%の症例に発生した本試験ではこの影響も無視できない。

本研究では予想に反してマグネシウムの SPP 改善効果が認められなかった。Sakaguchi らは、保存期 CKD 患者に対する酸化マグネシウム投与が冠動脈石灰化の進行を抑制することを報告しているが、胸部大動脈石灰化の進行は抑制していない(Sakaguchi Y. JASN 2019)。また、マグネシウムと類似した機序で血管石灰化を抑制すると想定されている myo-inositol hexaphosphate も冠動脈石灰化の進行は抑制したが、胸部大動脈石灰化には有効性を示すことができなかった(Raggi P. Circulation 2020)。血管石灰化の病態や危険因子は冠動脈と大動脈で異なっている可能性があり、マグネシウムの効果は冠動脈に比して大動脈では発揮されにくいのかもしい。いずれにせよ、本研究の結果からはマグネシウムの下肢血管の血流改善効果は否定的である。

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
---------	---------