

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 井口 昭
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第627号
学位授与の日付 平成27年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Serum magnesium concentration is inversely associated with fibroblast growth factor 23 in haemodialysis patients
(透析患者における血清 FGF23 は血清 Mg 濃度と逆相関する)

論文審査委員 主査 教授 河内 裕
副査 教授 成田 一衛
副査 教授 中村 和利

博士論文の要旨

背景: Fibroblast growth factor 23 (FGF23)は骨細胞から分泌されるホルモンであり、リン利尿作用および1,25(OH)2D抑制作用、PTH抑制作用がある。CKD患者では著明に上昇し、FGF23高値は生命予後の悪化や心血管イベントとの関連が報告されている。ゆえにCKD-MBDの病態における極めて重要な因子として認識されつつある。一方でMgは腎不全では尿中排泄の低下に伴い、増加する。今までは高Mg血症による弊害が問題視されていたが、近年低Mg血症は血管石灰化や頸動脈内膜肥厚のリスク因子であることが報告され、低Mg血症に対する警鐘がにわかに注目を集めている。MgはPTHを抑制し、1,25(OH)2Dを活性化することも報告されているが、CKD-MBDにおけるキープレイヤーであるFGF23との関連は現在まで報告されていない。そこで申請者は、透析患者におけるFGF23とMgの関連を検討した。

方法: 小千谷総合病院の維持透析患者225名を対象に、血清intactFGF23濃度をELISA kitを用いて測定。Mgを含めた各種パラメータとの関連を検討した。

結果: 225名の平均年齢は66.7±13.4歳、男性が65.3%であった。炭酸カルシウム、塩酸セベラマー、シナカルセト、活性型ビタミンD製剤はそれぞれ48.0%、27.1%、20.0%、55.1%の患者で使用していた。iP: 1.77±0.47mmol/L、Ca: 2.29±0.18mmol/L、Mg: 1.25±0.20mmol/L、iPTH: 211.4±140.8ng/Lであった。FGF23濃度は11.0±11.0µg/Lであった。Log[FGF23]はAlb (r = 0.1741, P = 0.0087), Ca (r = 0.2156, P = 0.0011), iP (r = 0.5182, P < 0.0001), iPTH (r = 0.3124, P < 0.0001)と有意な相関を認めた。しかしMgとは相関は認めなかった(r = -0.0900, P = 0.1755)。しかしMgはiP、Albと有意な相関を示しており、それらが交絡因子としてFGF23とMgの関連に影響を与えた可能性が高いと判断した。そこでAlb、iP、Ca、Mg、iPTH、ferritinなどを独立変数として重回帰分析を行った。Log[FGF23]はMg (b = -0.164, P = 0.0020)、ferritin (b = -0.134, P = 0.0115)と負の関連を認め、iP (b = 0.481, P < 0.0001), Ca (b = 0.272, P < 0.0001) and iPTH (b = 0.155, P = 0.0154)と正の関連を認めた。さらに39名の患者が下剤として酸化マグネシウム(MgO)を内服しているため、MgO内服群とMgO非内服群とに分け、FGF23濃度を比較した。MgO内服群は非内服群と比較してMgが有意に高く、iPTHが有意に低値であった。さらにMgO内服

群は有意に FGF23 が低値であった ($P < 0.0001$)。さらに iP、Ca、iPTH で補正した結果でも MgO 内服群は有意に FGF23 低値であった ($P = 0.0008$)。

考察：Mg は重回帰分析で FGF23 と負の関連を示し、MgO 内服群では FGF23 は有意に低値であった。MgO は 2 価の陽イオンであり、リン吸着作用もあるため経口リン負荷が軽減されたことによる FGF23 の低下作用と捉えることもできるが、血清 iP 濃度は有意差なく、また iP を含む因子で補正しても有意差は認められたことより、Mg の上昇が直接 FGF23 を抑制した可能性が考えられる。動物実験モデルや Mg 含有リン吸着薬を用いた研究でも同様に Mg が直接 FGF23 分泌を抑制する可能性が示唆されている。その機序は現時点では不明だが、Ca 感知受容体を介した経路や、Mg 代謝の重要な regulator である TRPM7 チャネルを介した経路などが想定されている。本研究は観察研究であるため、因果関係を議論することはできないが、MgO 内服による血清 Mg 上昇は、直接 FGF23 を低下させる可能性があると考えられる。

結論：透析患者において、FGF23 と Mg は重回帰分析において負の関連を示した。さらに MgO 内服群は FGF23 が有意に低値であった。Mg は FGF23 を規定する因子のひとつである可能性があり、経口 Mg 負荷が FGF23 を減少させる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) は、腎臓病患者では著しく上昇し、FGF23 高値は生命予後の悪化や心血管イベントとの関連が報告されており、CKD-MBD における重要な因子と考えられている。一方で Mg は PTH を抑制し、1, 25(OH)2D を活性化することが知られているが、CKD-MBD におけるキープレイヤーである FGF23 との関連は現在まで報告されていない。そこで申請者は、透析患者における FGF23 と Mg の関連を検討した。

維持透析患者 225 例について、血中 FGF23 濃度を測定し、Mg を含めた MBD 関連因子との関連を検討した。また酸化マグネシウム (MgO) 内服者 39 名と非内服者 186 名に分け、両者の FGF23 濃度を比較した。

結果、logFGF23 と Mg の二変量解析では相関は認められなかったが、MBD 関連因子を含めた重回帰分析では logFGF23 は iP ($P < 0.001$)、Ca ($P < 0.001$)、PTH ($P = 0.018$) の正の関連に加えて Mg ($P < 0.001$) と負の関連を認めた。さらに MgO 内服者の logFGF23 は非内服者と比較して有意に低値 (8.93 ± 0.90 vs 8.33 ± 0.95 , $P < 0.001$) であった。

以上、Mg 低値は iP、Ca、PTH 高値とともに FGF23 上昇に寄与する因子となり得ること、さらに MgO 負荷による FGF23 低下の可能性を示唆した点で、学位論文の価値があると判断した。