

論文名 : Serum magnesium concentration is inversely associated with fibroblast growth factor 23 in haemodialysis patients

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 井口 昭

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)<sub>2</sub>D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)<sub>2</sub>D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 : 維持透析患者225名を対象に、血清 intact FGF23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チャン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。