OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease
Author(s)	岡, 樹史
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76216
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　岡　樹史

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	猪阪善隆
副　査	大阪大学教授	桑木紀宏
副　査	大阪大学教授	磯博康

論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病(CKD)において低マグネシウム(Mg)血症は死亡や心血管イベント発症、さらには末期腎不全にいたる危険因子である。本研究では、保存期CKDにおける低Mg血症の有病割合や寄与因子、さらに治療という観点から、経口Mg製剤の血清Mg濃度への効果やその効果を修飾する因子が存在するかにつき、検討を行った。まず、保存期CKD患者5126名を対象に横断研究を行い、低Mg血症は、他の電解質異常と比較して高い有病割合(15%)を有することを明らかにした。続いて、尿蛋白陽性が低Mg血症の寄与因子となることを示した。最後に、保存期CKD患者を対象に非盲検ランダム化比較試験(酸化マグネシウム製剤[MgO]の1年間投与の有無で1年後の血清Mg濃度を比較)を行い、尿蛋白量高値の症例ではMgOを投与しても、尿細管障害を介した腎性Mg排泄の亢進により、血清Mg濃度が上昇しないことを明らかにした。CKDにおいて高頻度で認められる蛋白尿が低Mg血症に寄与する、という新たな知見を得た研究であり、学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	岡　樹史
論文題名 Title	Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease （蛋白尿は腎性マグネシウム喪失を介して低マグネシウム血症に寄与する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、基礎、臨床研究による種々の知見が集積され、慢性腎臓病(CKD)における低マグネシウム(Mg)血症の臨床的意義が明らかになってきた。低Mg血症は、透析期まで含めたCKDの全病期で死亡のリスク因子であり、さらに、糖尿病(DM)の有無に関わらず末期腎不全のリスク因子でもある。このように、低Mg血症の臨床的意義は重大であるがその一方で、CKDが進行すると、糸球体濾過量の低下によって血清Mg濃度が上昇し、低Mg血症の頻度は低下する、とこれまで考えられてきた。しかしながら殊にCKDでは、低Mg血症の寄与因子はおろか、その頻度さえ明らかになってはいない。加えて、治療という観点において、経口Mg製剤の血清Mg濃度への効果や、その効果を修飾する因子が存在するかについても未だ不明である。これらを明らかにすべく本研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、大阪大学医学部附属病院腎臓内科外来を2001年4月から2014年12月までに受診した保存期CKD患者5126名を対象に横断研究を行い、初診時データを用いて種々の電解質(Mg、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン)異常の頻度をCKD病期ごとに比較した。結果、低Mg血症(血清Mg濃度 <1.8[mg/dL])は、全病期を通じて約15％と一定の頻度で認められ、CKD全体の中で最も高頻度(14.7%)であった。最後の3年間の症例(1044名)を対象とした多変量ロジスティック回帰分析にて、尿蛋白陽性(オッズ比[OR], 2.2; 95%信頼区間[CI], 1.2-4.0)、DM(OR, 1.6; 95%CI, 1.0-2.4)、経口Mg製剤の服用無し(OR, 2.7; 95%CI, 1.3-5.7)、が低Mg血症の寄与因子として同定された。DMの有無で層別解析を行うと、尿蛋白陽性は、非DM患者において有意な寄与因子であり、尿蛋白量(g/gCr)(連続変数)と低Mg血症頻度との間に正の相関を認めたが、DM患者においては両者の関係は有意では無かった(P for interaction =0.04)。

次に、CKD病期3-4の成人患者の内、心血管リスク(DM、或いは脂質異常症、心血管イベントの既往、喫煙歴)を有する114名を対象に非盲検ランダム化比較試験を行った。介入群(57名)に酸化マグネシウム(MgO)を1年間連日処方し、比較群(57名)には一切の経口Mg製剤の処方を行わず、試験開始1年後の血清Mg濃度を両群間で比較した。試験開始前のベースライン解析にて、尿蛋白高値は尿中Mg排泄分画(FEMg)高値と関連していた。ここで媒介解析を行うと、この尿蛋白と腎性Mg排泄との関係の大部分は、尿細管障害の指標である尿細管マーカー(尿β_2-MG、尿L-FABP)を介して説明される関係であった。縦断的解析では、重回帰モデル(従属変数: 1年間での血清Mg濃度変化量)、多変量混合効果モデル(従属変数: 時間依存性血清Mg濃度)により、尿蛋白、尿β_2-MG、尿L-FABP高値が、MgO投与による血清Mg上昇を妨げる因子として同定された。ベースライン尿蛋白 <0.3(g/gCr)の患者では、1年後の血清Mg濃度が介入群で有意に高値であった(介入群 2.4[mg/dL] vs. 比較群 2.0[mg/dL], P <0.01)が、尿蛋白 ≥0.3(g/gCr)の患者では、両群間に有意差を認めなかった(P for interaction <0.01)。

〔総　括(Conclusion)〕

低Mg血症はCKDにおいて高頻度にみられる電解質異常である。蛋白尿は低Mg血症に寄与するが、その背景には、蛋白尿あるいは蛋白尿による尿細管障害によって腎性Mg喪失を生じるという病態が、少なくとも部分的に存在する。