

糖尿病透析患者における血糖コントロール

田畑 勉

蒼龍会 井上病院 内科

key words : 糖尿病, 透析, HbA_{1c}, グリコアルブミン, 予後

要 旨

NKF Task Force の報告において、糖尿病透析患者では重症低血糖の危険のために、高血糖に関連した感染症と代謝異常を予防する程度の血糖コントロール、すなわち HbA_{1c} 値 8.0%、食前血糖 100~150 mg/dL を血糖コントロールの目標としている。われわれも維持血液透析中の HbA_{1c} が 8.0% 以上の糖尿病患者では生命予後が不良であることから、HbA_{1c} 8.0% 未満を血液透析患者の目標値としている。これはあくまでも minimum target であり、個々の症例では重症低血糖を起こすことがなければ HbA_{1c} が 7% 台にとどまらず、6% 台、5% 台を達成することが必要であると考えている。また、近年、HbA_{1c} よりグリコアルブミン (GA) が血液透析患者の血糖コントロール指標として有用であると報告されているが、透析患者の予後などに関する GA のエビデンスはなく、血糖コントロールとしての目標 GA 値の設定が必要である。

はじめに

1 型糖尿病を対象とした DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), 2 型糖尿病を対象とした熊本スタディや UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) において、インスリンまたは経口血糖降下薬による厳格な血糖コントロールが、糖尿病微小血管症である網膜症、腎症、神経障害の発症と進展を防止することが示されている^{1~3)}。また、血糖コントロ

ールが、糖尿病患者の ADL や生命予後に関わる虚血性心疾患や脳血管障害など動脈硬化症に対しても重要であることが報告されている^{4~6)}。これらのエビデンスより、糖尿病患者における合併症の発症・進展を予防するため、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値、眼前血糖値や HbA_{1c} 値の血糖コントロールの目標値が示されている。

しかし、細小血管症をすでに合併した糖尿病透析患者に対する血糖コントロールの目標値が示されていないのが現状である。ここでは、糖尿病透析患者における血糖コントロールの指標、血糖コントロールの目標値について述べる。

1 血糖コントロールの指標

糖尿病患者の血糖コントロールの指標として空腹時血糖値、食後 2 時間などの随時血糖値、HbA_{1c}、グリコアルブミン (GA)、フルクトサミン、1,5 アンヒドログルシトール (1,5 AG) が用いられている⁷⁾ (表 1)。

血糖値の平均値である平均血糖値 (mean blood glucose; MBG)、血糖の変動幅を反映した血糖可動域の平均振幅 (mean amplitude of glycemic excursion; MAGE)、基準となる血糖値との差を元に計算され血糖の変動幅を示す M 値が血糖コントロール指標として用いられている^{8,9)}。しかし、これらの指標は血糖コントロール状態を結果として評価するには有用であるが、日常診療での血糖コントロールの指標とするのは実際的ではない。

表1 血糖コントロール指標の比較

	HbA _{1c}	GA	フルクトサミン	1,5 AG
臨床的意義	過去4カ月の加重平均血糖	過去40~60日の加重平均血糖	過去30~40日の加重平均血糖	最近の尿糖排泄
応答半減期	30~35日	14~20日	10~14日	上昇時30~50日 下降時1~10日
正常値	4~6%	12~18%	200~280 μmol/L	140 μg/mL以上
正常値の個人差	小	小	中	大
対象患者	糖尿病患者すべて	不安定型糖尿病 妊娠糖尿病	不安定型糖尿病 スクリーニング	境界型~軽症糖尿病 スクリーニング
異常値の出る場合	妊娠, 貧血, 腎不全 異常 Hb 血症	ネフローゼ症候群 甲状腺機能障害 肝硬変	ネフローゼ症候群 低蛋白血症, 脱水 甲状腺機能障害	腎性尿糖, 妊娠, 腎不全, 長期IVH

文献7より引用

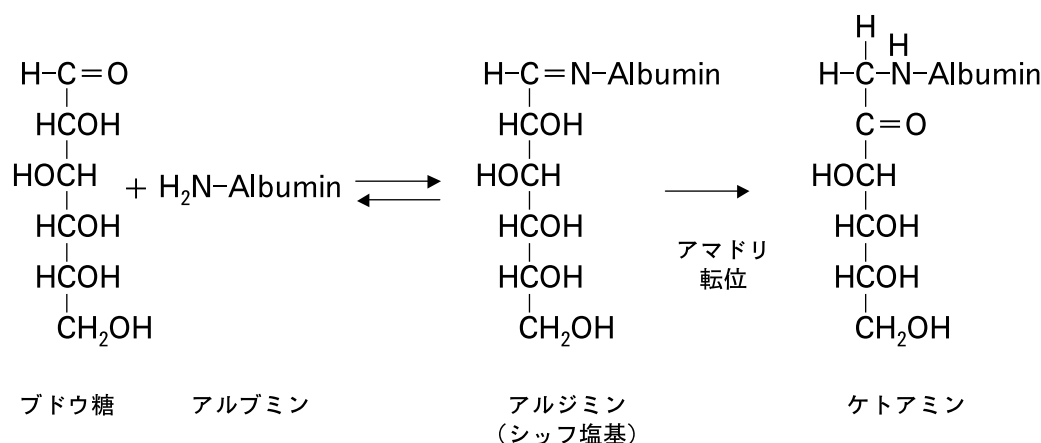


図1 糖化アルブミンの生成反応 (文献11より)

1,5 AG とブドウ糖とは尿細管において再吸収が競合するため、血中1,5 AG は尿中糖排泄を反映し、軽度ないし中等度の高血糖領域の血糖コントロールの指標として用いられている¹⁰⁾。しかし血中1,5 AG は血清クレアチニンが3 mg/dL 以上の症例では異常値を示すこと、また尿中糖排泄を反映する検査であるため、無尿もしくは尿量が減少した透析患者では血糖コントロールの指標とはならない。

① HbA_{1c}

HbA_{1c} はβ鎖N末端のバリンのアミノ基にブドウ糖が結合し、この初期生成物は可逆的なシッフ塩基結合によるアルジミンであり不安定型HbA_{1c} と呼ばれる。不安定型HbA_{1c} が緩徐にアマドリ転位を受けるとケトアミンとなる。この反応はほとんど不可逆的であるため、このアマドリ産物を安定型HbA_{1c} と呼ぶ。安定型HbA_{1c} は赤血球寿命の約120日間に血糖

値に応じて緩徐に生成され、HbA_{1c} の半減期が約30日であることから、約2カ月前の平均血糖値を反映し、長期間の血糖コントロールの評価として優れている。

② グリコアルブミン (GA)

血清蛋白もヘモグロビン同様にブドウ糖と結合しアルジミン、さらにアルジミンがアマドリ転換を起こしてケトアミンとなり、糖化蛋白を形成する¹¹⁾ (図1)。糖化蛋白は結合側鎖がフルクトース構造をとるためフルクトサミンと呼ばれる。フルクトサミンは血清中のすべての蛋白の糖化産物を意味するが、GA は血清アルブミンの糖化産物であり、フルクトサミンの主成分である。GA の半減期は約17日であり、約1カ月間の平均血糖値を反映する。

GA とHbA_{1c} の測定値がどの時期の血糖状態を反映しているかを図2に示す^{7, 12)}。

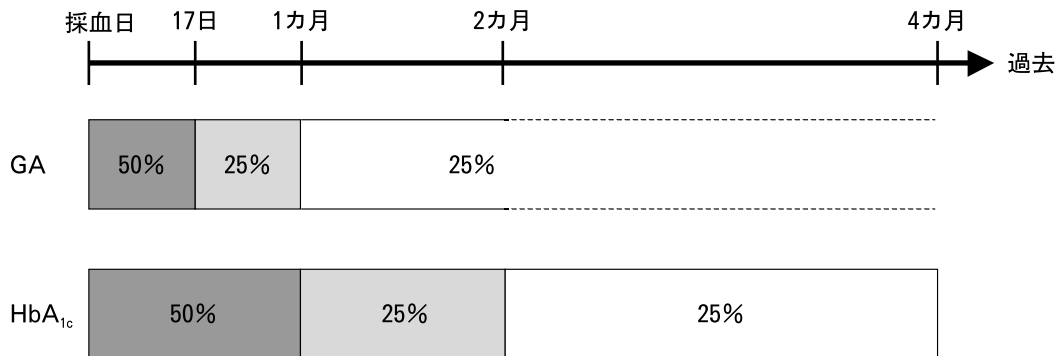


図2 HbA_{1c}、GA 測定値への過去の血糖の寄与率
(文献7より)

GA 測定値の約 50% は採血時からさかのぼって過去 2 週間の血糖状態を反映しており、また約 75% が過去 1 カ月間の血糖状態を反映している。血糖コントロールの変化があった場合は、1~2 週間で GA 値に反映され、総合的には約 1 カ月の血糖状態を表すことになる。

HbA_{1c} はヘモグロビン β 鎖の N 末端バリニン 1 カ所がグリケーションを受けたものであるが、GA はアルブミンの 4 カ所のリジンがグリケーションされるため、ヘモグロビンよりアルブミンはグリケーションされやすい¹³⁾。つまり GA は血糖コントロールの変化に対する反応が早いということに加えて、HbA_{1c} があまり変化しない場合においても GA 値がより大きく変動する特徴を持つ。

2 糖尿病透析患者と血糖コントロール指標

HbA_{1c} は赤血球寿命の約 120 日間に血糖値に応じて緩徐に生成されるため、赤血球寿命に大きく左右される。大野らはエリスロポエチン投与開始後、貧血の改善に伴い HbA_{1c} が低下し、この低下はエリスロポエチンによる赤血球新生の亢進と関連があることを示した¹⁴⁾。朝長らはエリスロポエチン投与開始 2 週間後に、血糖の変動がなかったにもかかわらず HbA_{1c} は低下し、GA は変化しなかったことを報告している¹⁵⁾。

このように透析患者では、血液透析による赤血球の破壊、エリスロポエチンによる貧血の改善、輸血の影響などにより、赤血球寿命の短縮や幼若赤血球の増加が起これば、HbA_{1c} が低値に測定される。一方、GA は赤血球寿命の影響を受けないので、アルブミン代謝が影響されない限り、血液透析患者においては HbA_{1c} より GA のほうが血糖状態を的確に反映し、HbA_{1c} に代

わりうる有用な血糖コントロールの指標になると考えられてきている¹⁶⁾。

しかし、肝硬変、甲状腺機能低下症、栄養障害ではアルブミン半減期が延長するため GA 値は高値を、ネフローゼ症候群や甲状腺機能亢進症では半減期が短縮するため GA 値は低値を示し、GA もアルブミン代謝の影響によりその値が変動する。このため糖尿病腎不全患者では、ネフローゼ症候群を呈する透析導入時期、肝硬変や甲状腺疾患を合併した症例、腹腔からのアルブミン喪失のみられる腹膜透析患者では GA の評価に注意が必要である⁷⁾。

3 糖尿病透析患者における血糖コントロールの目標値

腎不全を合併していない糖尿病患者では、厳格な血糖コントロールが糖尿病細小血管症の発症と進展を防止するというエビデンスが数多くあり^{1~3)}、日本糖尿病学会では HbA_{1c} 値 5.8% 未満を優、5.8%~6.5% を良とし、アメリカ糖尿病協会では HbA_{1c} 値 7.0% 以下にすることが勧められている。しかし、すでに細小血管症を合併した糖尿病透析患者において、このような厳格な血糖のコントロールを必要とするのかは不明である。むしろ、厳格な血糖のコントロールを達成することばかりに注意を払うと、重症低血糖を起こす危険がある^{17, 18)}。

糖尿病透析患者では神経障害、特に自律神経障害をすでに合併している患者が多く、低血糖を起こしても症状を伴わない無自覚低血糖を起こす危険が増加する。心血管疾患についての NKF Task Force の報告において、Manske は重症低血糖を起こす危険があるため、糖尿病透析患者においては、厳格な血糖コントロール

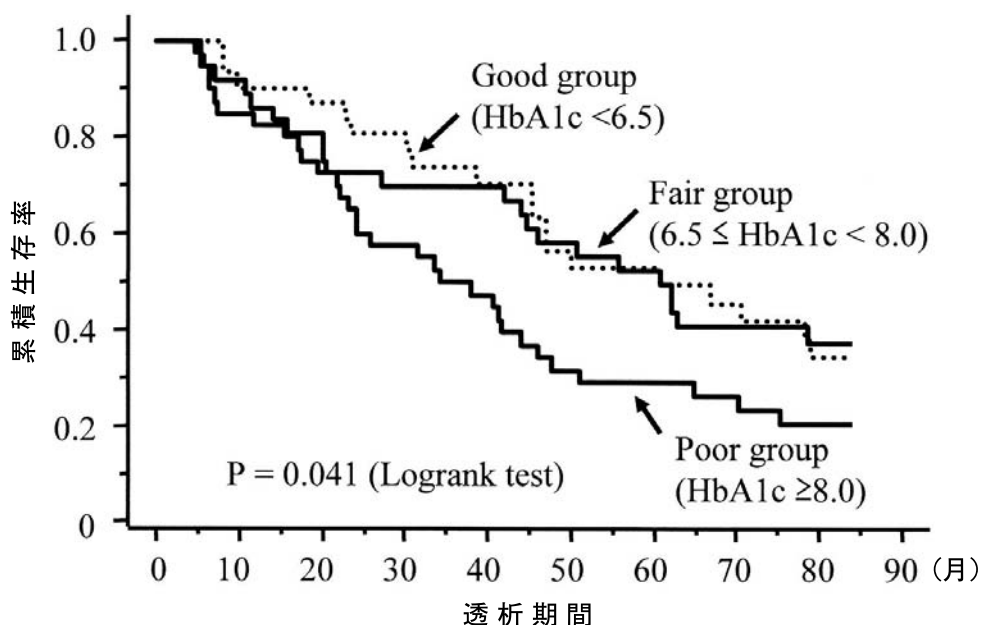


図3 糖尿病維持血液透析患者における生命予後
(文献 25 より)

を推奨せず、高血糖に関連した感染症と代謝異常を予防する程度の血糖コントロールとして HbA_{1c} 値 8.0%、食前血糖 100~150 mg/dL を目標としている¹⁹⁾。

Suzuki らは HbA_{1c} 値 7.5% 未満の患者は予後が良いことを²⁰⁾、Medina らは血液透析導入前の MBG が予後の予測因子²¹⁾であると報告している。Wu らは、137 人の 2 型糖尿病血液透析患者の 10 年の追跡調査において、血液透析導入前の HbA_{1c} が 10% 以上の血糖コントロール不良患者では心血管に関する予後が不良であったと報告している²²⁾。われわれは、10 年の観察研究において、血液透析導入時の HbA_{1c} が 7.5% 未満と血糖コントロール良好な 93 人の糖尿病透析患者が、HbA_{1c} 7.5% 以上の血糖コントロール不良な 57 人の患者より予後が良かったことを観察した²³⁾。さらに、コックス比例分析において、血液透析導入時の HbA_{1c} が 1.0% 増加するごとに生命予後のリスクが 6.8% 増加することを示した。Okada らは、124 人の 2 型糖尿病血液透析患者において血液透析導入時の HbA_{1c} 値が一変量のコックス比例分析においては、予後の有意な予測因子であったが、多変量解析においては有意差が失われたと報告している²⁴⁾。

このように多くの研究は、血液透析導入時の血糖コントロール状態が、透析導入後の予後に影響することを報告したものであり、維持透析中の糖尿病患者の血糖管理の必要性や目標値を示すものではなかった^{20~24)}。

近年、われわれは維持血液透析中の HbA_{1c} 値にて分けた、HbA_{1c} 6.5% 未満の Good 群、HbA_{1c} 6.5%~8.0% の Fair 群、HbA_{1c} 8.0% 以上の Poor 群の 3 群において、HbA_{1c} が 8.0% 以上の糖尿病血液透析患者では明らかに予後が悪く、維持透析中の血糖コントロール不良状態が年齢、性、血液透析期間および心血管合併症などの因子から独立した予後の予測因子であったことを報告した²⁵⁾ (図 3)。これは血液透析導入時の HbA_{1c} にて検討されたこれまでの報告と異なり、維持血液透析中の血糖コントロールの必要性とその目標値を示したものである。すなわち、血液透析導入後でさえ予後を改善するために血糖コントロールすることの重要性を示すものである。

McMurray らにより介入試験による糖尿病透析患者の血糖コントロールの必要性が示されている²⁶⁾。この介入試験では、12 カ月間の糖尿病教育と管理を集中的に行うことにより血糖コントロールが改善され、糖尿病関連の入院の減少および QOL が改善されたことを報告している。対象が 83 名と比較的少数であったこと、12 カ月間の短期間の介入であったため、予後に関して統計的に有意な差がみられなかったが、この結果は糖尿病血液透析患者の QOL に対し血糖コントロールの必要性を示したものである。

おわりに

糖尿病透析患者のコントロール指標としての目標値が確立されていないのが現状である。NKF Task Force の報告において、重症低血糖を起こす危険があるため、糖尿病透析患者においては、高血糖に関連した感染症と代謝異常を予防する程度の血糖コントロールとして HbA_{1c} 値 8.0%、食前血糖 100~150 mg/dL を目標としている¹⁹⁾。われわれも維持血液透析中の血糖コントロールと生命予後の結果より、HbA_{1c} が 8.0% 未満を血液透析患者の目標値としているが、これはあくまでも minimum target であり、個々の症例では無自覚低血糖や遷延性低血糖などの重症低血糖を起こすことがなければ HbA_{1c} が 7% 台にとどまらず、6% 台、5% 台を達成することが必要であると考えている²⁵⁾。

また、近年、血液透析患者において HbA_{1c} はエリスロポエチン投与の影響を受けるなどの問題点があげられている。これに対し、赤血球寿命の影響を受けない GA が血液透析患者の血糖コントロール指標として有用であると報告され、今後 HbA_{1c} に代わり GA が透析患者の血糖コントロールの指標の中心になるかもしれない。しかし、透析患者の予後などに関する GA のエビデンスはなく、今後血糖コントロール目標としての GA 値の設定が必要である。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 329; 977-986, 1993.
- 2) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28; 103-117, 1995.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352; 837-853, 1998.

- 4) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348; 383-393, 2003.
- 5) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 290; 486-494, 2003.
- 6) Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al.: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 348; 2294-2303, 2003.
- 7) 田原保宏, 島 健二: 糖尿病の血糖コントロールとその指標. *最新医学*, 50; 646-656, 1995.
- 8) Service FJ, Nelson RL: Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care*, 3; 58-62, 1980.
- 9) Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M: The M value, an index of blood sugar control in diabetes. *Acta Med Scand*, 177; 95-102, 1965.
- 10) Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, et al.: Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycemic control. *Lancet*, 347; 1514-1518, 1996.
- 11) Cohen MP: Diabetes and Protein Glycosylation Measurement and Biologic Relevance. *Diabetes and Protein Glycosylation*; Cohen MP(ed.), Springer-Verlag, New York Berlin Heidelberg Tokyo, pp. 1-140, 1986.
- 12) 安川恵子: アルブミンのグリケーションと酸化. *臨床検査*, 44; 901-910, 2000.
- 13) Day JF, Ingebretsen CG, Ingebretsen WR, et al.: Nonenzymatic glycosylation of serum protein and hemoglobin. Response to changes in blood glucose levels in diabetic rats. *Diabetes*, 29; 524-527, 1980.
- 14) 大野 敦, 伊藤久雄, 横関一雄, 他: recombinant human erythropoietin 投与が糖尿病透析患者の HbA_{1c} 値に及ぼす影響. *透析会誌*, 26; 1531-1534, 1993.
- 15) 朝長 修, 馬場園哲也, 田中好子, 他: 腎不全患者における糖化アルブミン測定の有用性. *糖尿病*, 39; 849-855, 1996.
- 16) 稲葉雅章, 奥野仙二: 血糖コントロール指標と血液透析患者での特殊性. *腎と透析*, 60; 901-904, 2006.
- 17) Collins AJ, Li S, Ma JZ, et al.: Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 38; S 26-S 29, 2001.
- 18) Wolf G, Ritz E: Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol*, 14; 1396-1405, 2003.
- 19) Manske CL: Hyperglycemia and intensive glycemic control in diabetic patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32; S 157-S 171, 1998.
- 20) Suzuki Y, Arakawa M: The treatment of the uraemic diabetic: are we doing enough? A view from Japan:

- Fumitake Gejyo and Collaborate Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 10; 47-55, 1995.
- 21) Medina RA, Pugh JA, Monterrosa A, et al.: Minority advantage in diabetic end-stage renal disease survival on hemodialysis: due to different proportions of diabetic type? *Am J Kidney Dis*, 28; 226-234, 1996.
- 22) Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al.: Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 2105-2110, 1997.
- 23) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al.: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care*, 24; 909-913, 2001.
- 24) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al.: Predialysis factors related to prognosis in type 2 diabetic patients on chronic dialysis in Japan. *Nephrology*, 7; 250-256, 2002.
- 25) Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al.: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care*, 29(7); 1496-1500, 2006.
- 26) McMurray SD, Johnson G, Davis S, et al.: Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis*, 40; 566-575, 2002.