

# グリコアルブミン (GA) 値を用いた 糖尿病性腎症患者の血糖管理の進歩

— 食後高血糖の抑制と低血糖回避 —

稲葉雅章

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 糖尿病, 透析, グリコアルブミン, 血糖管理, DPP-4 阻害薬

## 要 旨

糖尿病血液透析患者の血糖コントロール指標としては、HbA1cよりグリコアルブミン (GA) のほうが望ましい。これは、HbA1cはエリスロポエチン投与により血糖コントロールの改善が見られない状況でも、赤血球の平均寿命短縮によって見かけ上の低下を示す。糖尿病では腎機能が低下するほど空腹時や夜間の血糖低下、食後高血糖が増幅され、血糖変動幅増大による酸化ストレスが増大する。GAはHbA1cよりも食後高血糖をより正確に反映することで血糖評価が正確となり、さらに食後高血糖改善による血糖改善効果をより正確に判定可能となる。したがって、DPP-4阻害薬をはじめとする薬物療法時にはGA値による効果判定が有用となる。

## はじめに

糖尿病性腎症は、新規慢性透析導入の原因として1998年より第1位を占めている。2003年の日本透析医学会の統計調査委員会調査では、糖尿病性腎症が41.0%で第2位の慢性糸球体腎炎(29.1%)を大きく引き離しており、さらに2013年の時点でも増加しており、さらに今後の増加が見込まれる<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症が原因で透析に導入された患者は、非糖尿病患者群に比べ、透析導入時でさえも動脈硬化性変化が進行した群として捉えられる。それを反映して、導入後の心

血管死亡率が高く、治療効果も限定的と考えられる。この原因の一部として、糖尿病に伴う骨芽細胞/骨細胞機能低下に基づく低回転骨/FGF-23分泌不全の関与が示されている<sup>2)</sup>。ただ、最近発表された検討結果では、糖尿病性腎症が原因で透析導入された患者での冠動脈疾患有病率が有意に低下してきており、これは保存期で用いられるRAS系阻害薬、スタチン薬、ESA製剤の貢献であるとのことである (図1)<sup>3)</sup>。

## 1 血液透析患者における血糖管理指標としてのグリコアルブミンの有用性

大規模疫学研究であるDCCTとUKPDS研究で、糖尿病患者の合併症進展の軽微な時期では、厳格な血糖コントロールが1型、2型糖尿病のいずれでも、網膜症、腎症、神経障害など細小血管障害や大血管障害の発症や進行を抑制することが明らかとなっている<sup>4,5)</sup>。一般的に動脈硬化性変化が進むほど血糖コントロール改善によるベネフィットは少なくなると考えられ、合併症進行患者での血糖コントロールの意義は以前には必ずしも明らかといえなかった。しかし、CKD 5Dの糖尿病透析患者での血糖コントロール改善に伴う生命予後改善効果が多数の観察研究で示されてきている (図2)<sup>6)</sup>。これら過去に行われた研究で、血糖コントロール指標としては、EBMに基づくゴールドスタンダードとして確立したのがヘモグロビンA1c (HbA1c)であり、実際、HbA1c値によって糖尿病の血糖管理

Advantage of estimation of glycemic control in diabetic hemodialysis patients by glycoalbumin-from the standpoint of suppression of postprandial hyperglycemia and avoidance of hypoglycemia

Department of Metabolism, Endocrinology, Molecular Medicine, Osaka City University, Graduate School of Medicine

Masaaki Inaba

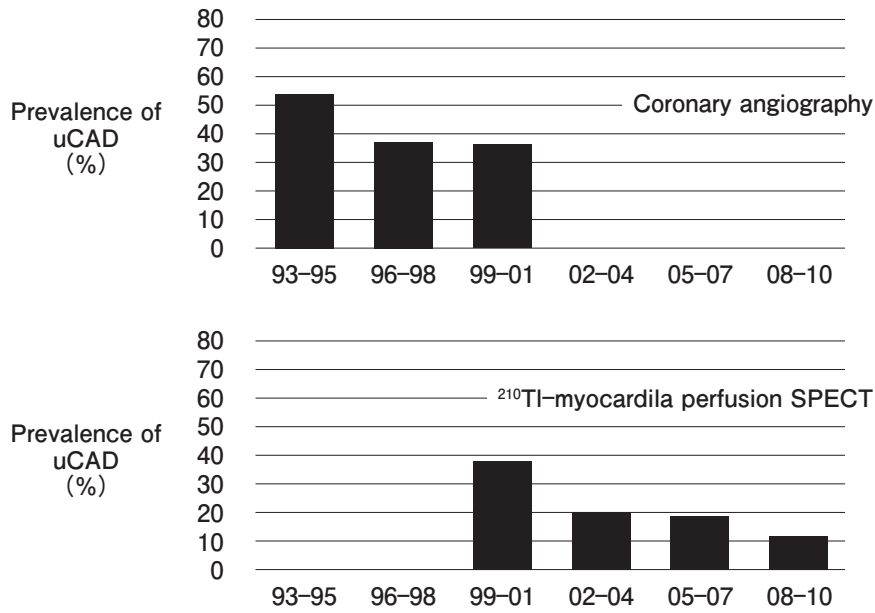


図1 1993-2010年の透析導入患者の冠動脈疾患罹患率 (文献3より)

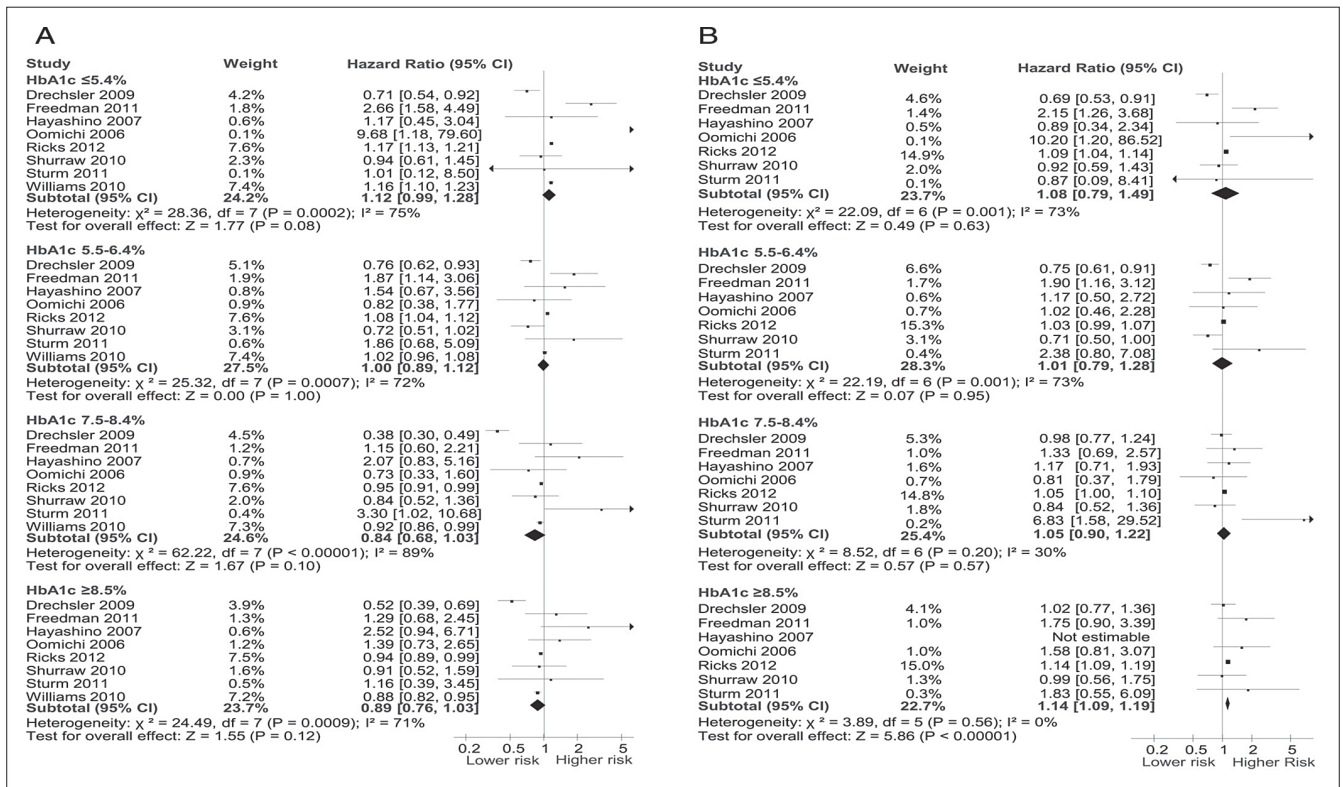


図2 糖尿病透析患者におけるHbA1cと死亡率との関連 (メタ解析) (文献6より)

の程度が評価されている。過去の報告の総括では、死亡率の有意上昇を示すHbA1cのcut-off値は著明に高値の8.5%程度とされる<sup>6)</sup>。これは腎機能正常患者の11%程度に相当する値と考えられ、血糖コントロールが極端に悪化した場合のみ、生命予後が悪化すると

考えられる。

「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」<sup>7)</sup>で、透析患者ではおよそ90%の患者が腎性貧血治療のためにESA製剤の投与を受けており、HbA1cは、ESA投与による幼若赤血球増加で血糖コントロール過小評価に

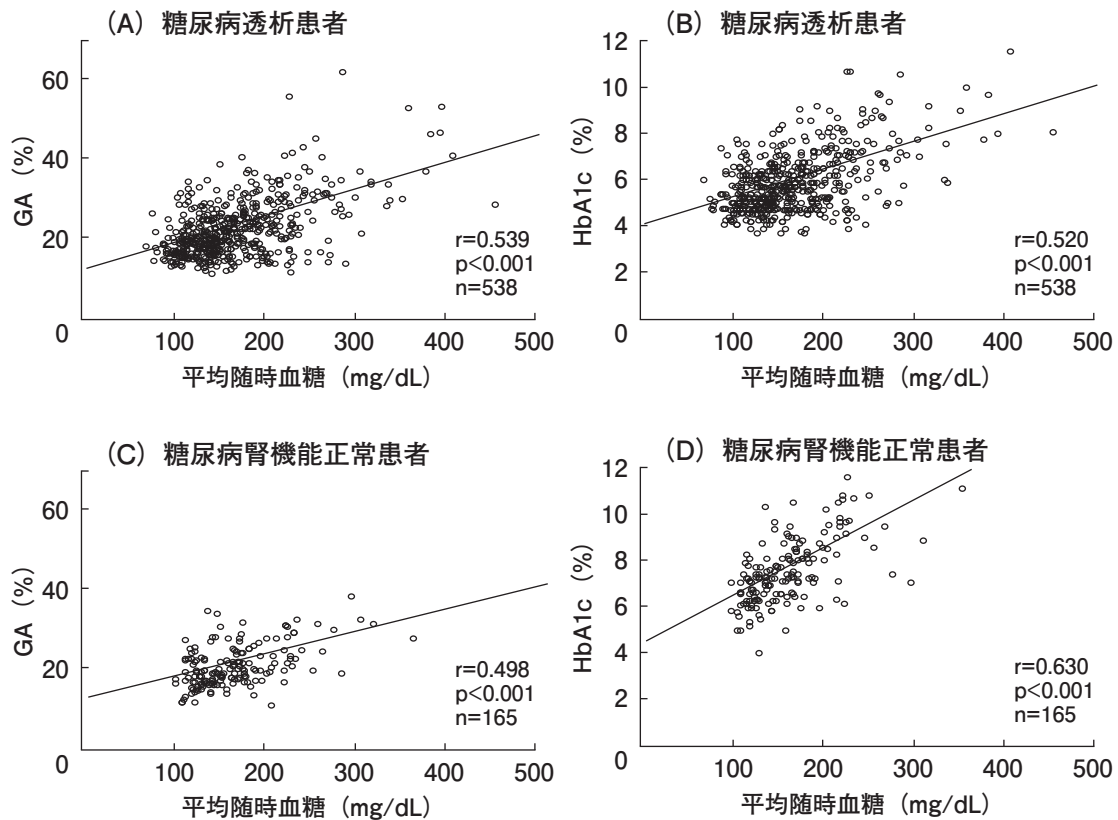


図3 糖尿病透析患者および腎機能正常患者での平均随時血糖と GA 値, HbA1c 値との相関  
 いずれの患者でも血糖値と GA 値, HbA1c 値との間に有意な相関が認められたが, 血糖と GA 値との関係は透析患者 (A) と腎機能正常者 (C) で同一であったのに対して, 血糖と HbA1c 値の関係は透析患者 (B) で腎機能正常者 (D) と比べて血糖値のわりに約 30% 低下していた。(文献 8 より改変して掲載)

表 1 糖尿病透析患者の HbA1c, GA に関する因子 (多変量解析)

臨床指標	HbA1c (%)			Glycoalbumin (%)
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1
随時血糖 (平均 3 カ月)	0.515 <sup>†</sup>	0.515 <sup>†</sup>	0.515 <sup>†</sup>	0.538 <sup>†</sup>
血清アルブミン (g/dl)	-0.057	-0.027	-0.055	-0.067
血清クレアチニン (mg/dl)	-0.040	-0.048	-0.045	-0.193
ヘモグロビン (g/dl)	0.103 <sup>§</sup>	—	0.039	0.003
EPO 投与量 (U/week)	—	-0.156 <sup>#</sup>	-0.128 <sup>#</sup>	0.074
R <sup>2</sup> (U/I)	0.285 <sup>†</sup>	0.294 <sup>†</sup>	0.298 <sup>†</sup>	0.365 <sup>†</sup>

† p<0.0001; # p<0.01; § p<0.05  
 (文献 8 より改変して掲載)

つながることが判明しており, グリコアルブミン (GA) 値がより正確な血糖コントロール指標であることが提言された。この提言は, 糖尿病血液透析患者 538 名と腎機能正常の糖尿病患者 165 名で, 血糖値と HbA1c 値および GA 値の相関関係を示した結果から明らかとなった (図 3)<sup>8)</sup>。重要な点は, 両群の患者で血糖値と GA, および HbA1c 値との相関は同様に良好であったが, 血糖値と血糖コントロール指標との関係を詳細に検討すると, 血糖値と GA 値との関係は, 血

液透析患者, 腎機能正常者で同等であるのに対して, HbA1c 値との関係では血液透析患者で HbA1c 値が随時血糖当たりで有意に低下していた。この血糖当たりの HbA1c の低下は空腹時血糖や 75 g 糖負荷試験の血糖 Area Under Curve とも同様な関係を認めた<sup>9)</sup>。この乖離の原因のために, HbA1c と貧血やエリスロポエチン製剤 (ESA) 投与などとの関連を多変量解析した (表 1)。その結果, 血糖以外に, エリスロポエチン製剤 (ESA) 投与量が HbA1c 値と有意な負の関連を示

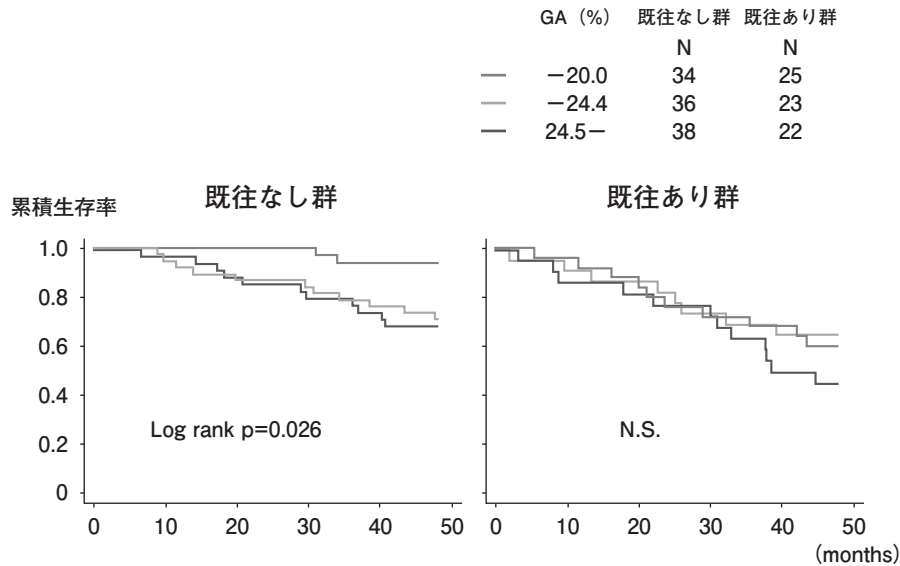


図4 GAと生命予後 (tertile分析) (Kaplan-Meier法)  
(文献13より)

すことが明らかとなった。これはESA投与やその投与量を増やせば増やすほどHbA1c値が血糖コントロールと関係なく低下することを意味する。

実際、我々は約100人の患者のESA投与量を増大させた前後でHbA1c値を検討したが、随時血糖、GA値は変化しない状況でHbA1c値のみ有意に低下したことを見出している。一方、GA値と関連しているのは血糖のみであり、血清アルブミン値とGA値との間で有意な関連は認められず、GA値は血液透析患者の血清アルブミン濃度には影響をうけなかった。

## 2 血糖コントロール改善と動脈硬化・生命予後との関連

GA値は、糖尿病の血管合併症である動脈壁硬化度の指標である脈派伝導速度 (PWV)<sup>10)</sup>や血管石灰化発生率<sup>11)</sup>、および骨量<sup>12)</sup>と関連したが、HbA1c値は有意な関連を示さなかったことから、HbA1cよりもGA値による血糖コントロール評価が血液透析患者でより正確な血糖コントロール指標であるとの考えが支持された。

さらに、糖尿病透析患者のGA値と生命予後とを検討した我々の報告で、糖尿病透析患者の死亡率に心血管機能の有無が大きく関与するため、既往の有無に分けて検討している (図4)<sup>13)</sup>。その結果、腎機能正常患者のHbA1cがおよそ7%に相当するGA値20%以上で、心血管既往 (-) の糖尿病透析患者の生命予後が有意に悪化するのに対して、GA 20%未満で生命予

後へ改善することが示された。したがって、透析患者の血糖コントロール目標値が腎機能正常糖尿病患者とほぼ同様のGA値20%以下の値、すなわち腎機能正常糖尿病患者での約7%に設定された。ただ、心血管既往 (+) の患者では血糖コントロールの程度と生命予後とは関連せず、またこれら患者では低血糖リスクも高いため、低血糖の回避を優先し、低血糖の起こらない程度で、暫定値として24%程度を目標値として設定している。ただし、これら患者で厳格なコントロールを必要とするか否かは今後の研究課題として残されている。

## 3 糖尿病性腎症患者の血糖異常の特性とその治療戦略

糖尿病の血糖異常は、まず食後高血糖が出現することである。腎症患者では尿糖排泄低下により食後高血糖が増幅される。この食後の血糖変動が大きくなるほど酸化ストレスが増大し、血管合併症が進展する。また、腎機能が低下することは腎臓での糖新生の低下、インスリンクリアランスの低下によって低血糖リスクが高まると考えられる。実際、透析患者では、夜間・空腹時低血糖と食後高血糖の間の血糖の変動が大きくなることが明らかとなっている。以上の知見から、糖尿病透析患者での血糖治療戦略として「低血糖を起こさないこと」と「食後高血糖を抑制すること」の2点が採用され、結果として血糖変動幅の縮小が期待される。特に透析患者はMIA症候群をはじめとする栄養不良患者が多く、低血糖をきたしやすい。ACCORD



表2 糖尿病薬（非インスリン）の排泄経路、透析性、投与量

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
スルホニル尿素薬	トルブタミド	ラスチノン	肝	-	250-2000	禁忌
	アセトヘキサミド	ジメリン	肝	-	250-1000	禁忌
	クロルプロパミド	アベマイド	肝(腎20%)	-	100-500	禁忌
	グリクロピラミド	デアメリンS	腎(ラット)	-	250-500	禁忌
	グリベンクラミド	オイグルコン/ダオニール	肝	-	1.25-10	禁忌
	グリクラジド	グリミクロン	肝	-	40-160	禁忌
	グリメピリド	アマリアル	肝	-	0.5-6	禁忌
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス/ファスティック	肝(腎5-16%)	-	270-360	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト	肝	-	30	慎重投与
	レバグリニド	シュアポスト	肝	-	0.75-3	慎重投与
ビグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン	腎80-100%	+	500-750	禁忌
		メトグルコ	腎80-100%	+	500-2250	禁忌
	ブホルミン	ジベトス	腎84.5%	+	50-150	禁忌
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス	肝	-	15-45	禁忌
$\alpha$ -グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	糞便	該当せず	150-300	常用量
	ボグリボース	ベイスン	糞便	該当せず	0.6-0.9	常用量
	ミグリトール	セイブル	腎30%	+	150-225	慎重投与
DPP-4 阻害薬	シタグリプチン	ジャヌビア/グラクティブ	腎79-88%	3.5-13.5%	50-100	12.5
	ビルダグリプチン	エクア	肝(腎33%)	3%	50-100	慎重投与
	アログリプチン	ネシーナ	腎	7.2%	25	6.25
	リナグリプチン	トラゼンタ	胆汁	-	5	5
	テネリグリプチン	テネリア	肝(腎21%)	15.6%	20-40	常用量
	アナグリプチン	スイニー	腎	-	200-400	100
	サキサグリプチン	オングリザ			5	2.5
GLP-1 受容体作動 薬	リラグルチド	ビクターザ皮下注	非腎	-	0.3-0.9 mg/day	常用量
	エキセナチド	バイエッタ皮下注	腎で分解	-	10-20 $\mu$ g/day	禁忌

表3 各 DPP-4 阻害薬の腎機能低下による用量調整の必要性

一般名	商品名	重度腎機能障害 への投与
シタグリプチン	グラクティブ® ジャヌビア®	1/4量への減量 同上
ビルダグリプチン	エクア®	慎重投与
アログリプチン	ネシーナ®	1/4量への減量
リナグリプチン	トラゼンタ®	記載なし
テネリグリプチン	テネリア®	記載なし
アナグリプチン	スイニー®	1/2量への減量
サキサグリプチン	オングリザ®	1/2量への減量

試験などでは、厳格な血糖コントロールが低血糖リスクを高めることで、心血管イベント発生率や死亡率をかえって高めることが明らかとなっている。

表2に糖尿病性腎症で使用可能な薬剤を示す。薬剤選択として、これまではグリニド製剤、超速効型インスリン製剤、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬などがこの目的で推奨されてきたが、腹満などの自覚症状や低血糖の発生などで必ずしも使用しやすいものではなかった。

最近、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP)4 阻害薬が食後高血糖を改善する一方、単独投与では低血糖を惹起させにくいという特性が報告されている。さらに薬剤によっては腎機能低下による効果増強作用がなく、用量調整も必要ない薬剤も複数ある(表3)。我々は、このDPP-4阻害薬の一つであるテネリグリプチン投与1カ月間前後で、持続血糖モニタリングによる解析を行ったところ、食後高血糖・血糖下面積が著明に改

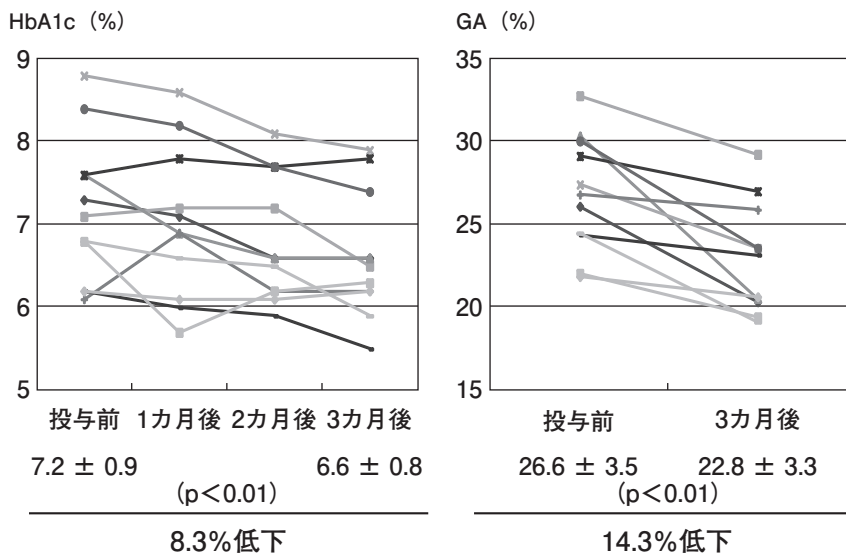


図5 DPP-4阻害薬投与3カ月後のHbA1cとGAの変化

善し、さらに低血糖が透析日でも起こらないこと、結果として血糖の日内変動が著明に縮小することを明らかにした。さらに血糖下面積の改善率とGAの改善率が有意に相関するものの、HbA1cの改善率とは有意な相関を示さないことを認めている(論文執筆中)。さらに薬剤投与3カ月後で、HbA1cもGAとの半減期の違いがみられない長期間でも、血糖コントロールを随時血糖、GAおよびHbA1cを用いた場合に、血糖値の改善の程度は、食後血糖をよりよく反映するGAのほうがより鋭敏にかつ正確にできることを認めた(図5)。

以上より、糖尿病透析患者でも血糖コントロールは生命予後にとって重要で、その治療戦略としては、まず低血糖を起こさないこと、そのうえで食後高血糖の改善を目指すことがあげられる。患者個人での血糖改善によるベネフィットと低血糖によるリスクを正確に比較して治療戦略を立てることが重要となる。この目的に合致するように糖尿病透析患者を治療する場合、第一選択薬としてはDPP-4阻害薬が推奨される。単独で不十分な場合には、グリニド製剤、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、もしくは超速効型インスリン製剤などを患者の特性に応じて追加することが考慮される。さらに、DPP-4阻害薬投与後の血糖改善はGA値によってよりよくその血糖改善効果を捕捉できたため、糖尿病透析患者で使用される他の食後高血糖改善薬投与による効果判定でもHbA1c値でなく、GA値を用いた評価が有用であることが強く示唆された。

## おわりに

糖尿病透析患者の血液透析導入期には、過去の報告では無症候性も含め冠動脈狭窄症を有する患者が8割と非常に高率であったことから、血糖コントロール改善から得られるベネフィットは限定的と考えられてきた。しかし、最近の保存期でのRAS系阻害薬、スタチン薬、ESA製剤の導入によって大血管障害の罹患率が提言されたこと、またDPP-4阻害薬や超速効型インスリン製剤の登場により、低血糖リスクを高めずに食後高血糖を是正可能な薬剤の登場で、血糖管理の生命予後に対する重要性が大きく増した。またGAを用いることによって血糖管理の評価の正確性が担保されてきた。そのため、透析に携わる医師の糖尿病血糖管理に対する熱意や裁量の重要性が増していることから、この面における知識の普及が強く望まれる。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況(2013年12月31日)、日本透析医学会、2014。
- 2) Yoda K, Imanishi Y, Yoda M, et al. : Impaired response of FGF-23 to oral phosphate in patients with type 2 diabetes: a possible mechanism of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(11); E2036-2043, 2012.
- 3) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb*, 21; 593-604, 2014.
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1

- diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*, 342; 381-389, 2000.
- 5) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 63; 225-232, 2003.
  - 6) Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. : Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 63; 84-94, 2014.
  - 7) 日本透析医学会 : 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌, 46; 311-357, 2013.
  - 8) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, 18(3); 896-903, 2007.
  - 9) Nagayama H, Inaba M, Okabe R, et al. : Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test. *Biomed Pharmacother* (in press).
  - 10) Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, et al. : Significant correlation of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with arterial stiffening in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol*, 69(4); 556-561, 2008.
  - 11) Yamada S, Inaba M, Shidara K, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci*, 26; 83(13-14); 516-519, 2008.
  - 12) Yamada S, Inaba M, Okada S, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with calcaneus quantitative ultrasound in male hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59(3); 390-394, 2010.
  - 13) Inaba M, Maekawa K, Okuno S, et al. : Impact of atherosclerosis on the relationship of glycemic control and mortality in diabetic patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*, 78(4); 273-280, 2012.