

# 糖尿病透析患者の血糖治療戦略

—糖尿病治療ガイド (2012) に基づいて—

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, 血糖, グルコアルブミン, DPP-4 阻害薬

## 要 旨

糖尿病血液透析 (DM HD) 患者の血糖コントロール指標としては「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」記載のとおり、赤血球寿命短縮の影響を受けないグリコアルブミン (GA) が HbA1c より望ましい。DM HD 患者でも血糖コントロール改善は生命予後改善効果を期待できること、および心血管病既往のない患者では GA 21.0% 未満で有意な生命予後改善がみられる。DM HD 患者での血糖変動の特徴として、空腹時・夜間低血糖と食後高血糖により血糖変動幅が増大し、酸化ストレス増大により血管障害が進展しやすい。これら患者での血糖コントロールの治療方針としては、低血糖回避のうえでの食後高血糖管理である。GA は HbA1c よりも食後高血糖を反映するため、DPP-4 阻害薬や超速効型インスリン製剤治療で低血糖回避のうえでの食後高血糖改善効果は GA 測定が有用となる。DM HD 患者で DPP-4 阻害薬や超速効型インスリン製剤により食後高血糖を選択的に是正可能となり、GA 測定による効果判定が有用となる。

## 1 動脈硬化進行群としての DM HD 患者の捉え方

我々は、DM 保存期腎不全患者の動脈硬化性変化を、動脈壁硬化度指標の脈波伝播速度 (PWV) と壁肥厚度指標の内膜・中膜肥厚度による評価で、CKD stage 早期から non-DM 患者と比べた硬化性変化の進展を認めている<sup>1,2)</sup>。我々は最近、この DM 保存期腎不全

の動脈性変化の進展に DM の骨芽細胞 / 骨細胞機能不全による線維芽細胞増殖因子 (FGF)-23 の分泌不全の関与を見出し報告した<sup>3)</sup>。実際、透析導入期の DM HD 患者では、無症候であっても non-DM 患者に比し冠動脈の有意狭窄が高率に認められる<sup>4,5)</sup>。わが国の HD 患者の心血管死亡は 2005 年末調査では透析患者の死因の約 30% を占め、心血管系合併症は最も重要な HD 患者の予後規定因子となる。したがって、DM HD 患者は HD 導入期でさえ、すでに動脈硬化性変化が高度に進んだ患者群として捉えられる。

## 2 グリコアルブミンに基づく DM HD 患者の血糖コントロール評価

DM HD 患者での、血糖コントロール指標としてのグリコアルブミン (glycoalbumin; GA) の優越性が示され<sup>6)</sup>、これに基づき日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」で血糖コントロール指標としての GA 使用が推奨されている<sup>7)</sup>。DM HD 患者でも HbA1c 悪化に伴う死亡率増加が複数の報告で示されている<sup>8,9)</sup>ものの、高頻度に使用される赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤が血糖コントロールと関係なく HbA1c を低下させる事が見出された<sup>6)</sup>。一方、GA は血清アルブミンや貧血、ESA 製剤使用に影響されず、その有用性が示された<sup>10)</sup>。

DM HD 患者 (n=538), non-DM HD 患者 (n=828), 腎機能正常の DM 患者 (n=365) 各々の患者群で、随時血糖, GA, および HbA1c 値の三者の関連を比較

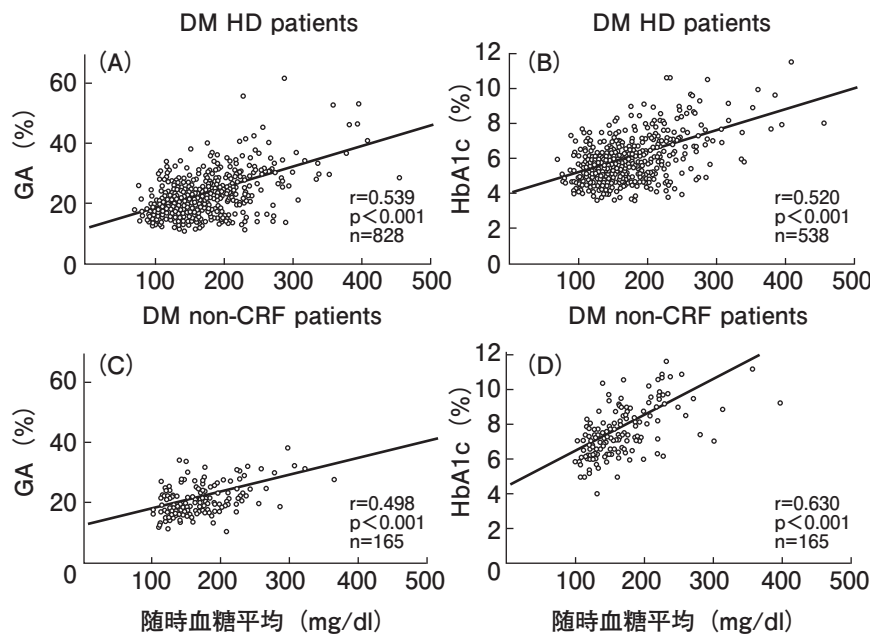


図1 GA, HbA1c 値と過去2カ月平均の随時血糖値との相関  
(文献6より)

すると、随時血糖、GA 値あたりの HbA1c 値は、腎機能正常の DM 患者の HbA1c 値と比較すると、DM HD 患者で約 30% 低下しており (図1)<sup>6)</sup>、DM HD 患者の血糖コントロールを HbA1c 値で評価すると実態を反映しない良好なコントロール状態と誤解する恐れがある。一方、GA 値と随時血糖との関係は、DM 腎機能正常者と DM HD 群の2群間で変わらず、GA 値は血清アルブミン値、貧血、ESA 使用の有無に影響されない DM HD 患者での良い血糖コントロール指標であることが明らかとなった。また DM HD 患者と動脈硬化指標との関連も報告されている<sup>10)</sup>。

### 3 DM HD 患者における血糖コントロール

#### 3-1 生命予後改善手段としての血糖コントロールの意義

日本人血液透析患者で、血糖指標と死亡率との関係については、これまでに多数の報告が見られるが、そのほとんどが HbA1c を血糖管理指標として解析したものである。最初の報告は本邦からの我々のもので、150 人の糖尿病血液透析患者の透析導入期の HbA1c 値が 7.5% 以上と未満群との間で、その後 2.7 年間の追跡期間中の死亡率が高値群で有意に高かった<sup>8)</sup>。最も大規模な疫学研究は J-DOPPS の報告で、日本人の糖尿病透析患者 (n=1,569) と非糖尿病透析患者 (n=3,342) の死亡率は前者で有意に高く、ハザード比は 1.37 (95% CI 1.08~1.74) であった。HbA1c 値を

基に 5 分割して死亡率を検討すると、死亡率が最も低値の HbA1c 3.3~4.9% 群と比べて、HbA1c 7.3% 以上の最高値群で、多変数調節後の危険率が 2.36 (95% CI 1.02~5.47) と有意に死亡率が上昇していた<sup>9)</sup>。

これまでの研究からは、HbA1c 値を概ね 7.0% 前後以下にコントロールすると生命予後の改善が期待できるようである。透析患者の HbA1c 値 7.0% は腎機能正常の糖尿病患者の HbA1c 値 10.0% 程度に相当することより、血糖コントロールが重度に悪化しなければ生命予後に影響しないことを意味する。

透析患者の心血管死亡率に重大な影響を与える心血管既往の有無の影響を排除するため、心血管既往の有無によって 2 群に分け、それぞれで死亡率を検討したところ、既往 (-) 群では、GA 値が 20% 以下の群でそれ以上の群と比べて死亡率の低下を認めた (図2)<sup>11)</sup>。これは腎機能正常の糖尿病患者の HbA1c 値で換算すると約 6.7% に相当する。したがって、HbA1c 値で透析患者の生命予後を判定すると、HbA1c 値が透析患者の血糖コントロール指標として劣るために、血管石灰化同様、より低い HbA1c 値での生命予後悪化を反映しない可能性がある。よって、現時点では GA 20% 以下への血糖コントロール管理目標値の設定が示唆されるが、具体的な目標値設定には今後の研究結果を待つ必要がある。「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」では暫定目標値として GA 24.0% 未満が提案さ

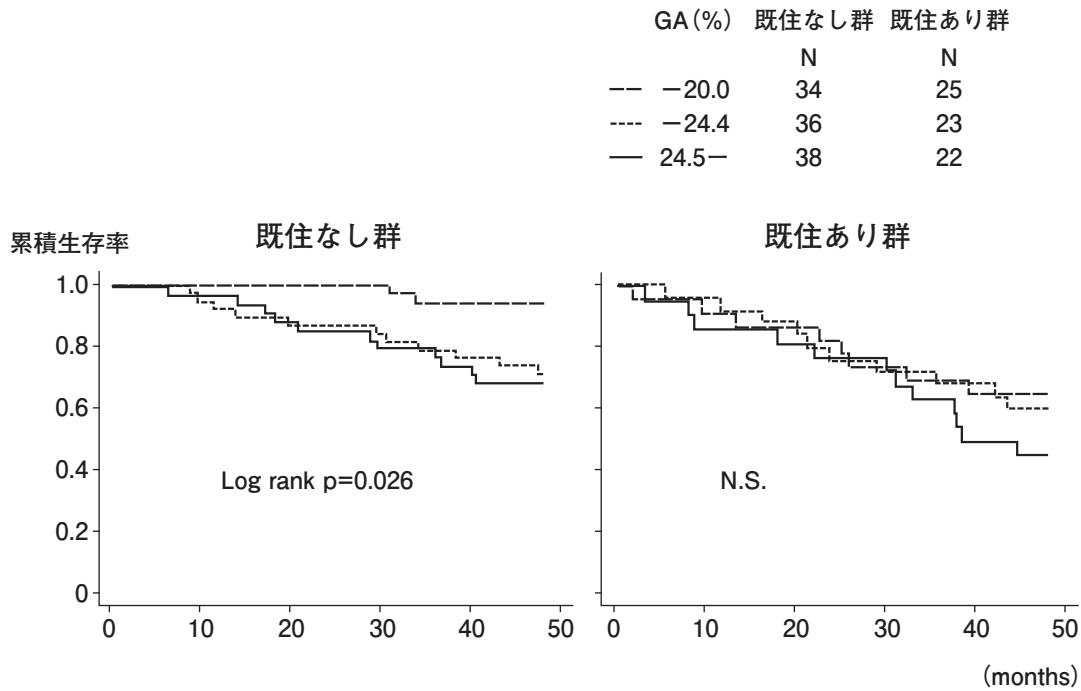


図2 GAと生命予後 (tertile分析) (Kaplan-Meier法)  
(文献11より)

れている<sup>7)</sup>。

DM HD患者での血糖コントロールによる生命予後改善の効果は、治療時の動脈硬化進行度によって大きく依存し、進行している患者での恩恵は少なくなるため、これら患者では低血糖を起こさない治療法により重点を置くことが求められる。

### 3-2 実際の血糖管理治療の問題点

— 大きな血糖変動幅を改善する治療戦略

DM HD患者では、腎臓での糖新生の欠如やインスリンクリアランスの低下など複数の機序で夜間や空腹時の低血糖が起こりやすいとされる。また食後など血糖上昇局面での尿糖排泄欠如で高血糖ピークが高くなりやすく、大きな日内変動が特徴となる。さらに、透析・非透析日での身体活動の変化や摂食時間・量の変更などにより血糖の日差変動の大きいことも特徴となる。したがって、DM HD患者では多くの糖尿病血糖治療薬の使用が、薬物動態の変化も含め効果が増強されることが多く禁忌もしくは慎重投与となる。

投与可能な薬剤の内、経口薬としてDPP-4阻害薬が低血糖や食後高血糖を避けるうえで有用と考えられ、インスリン製剤としては、内因性の基礎インスリン分泌が障害されている症例を除き超速効型インスリン製剤が有用となる。ただ、DPP-4阻害薬は後述するよう

に、透析日・非透析日にかかわらず低血糖回避のうえでの食後高血糖を改善するのに対して、インスリン製剤では「血糖と血中インスリン濃度は血液透析によって大きく影響をうける事から、血糖管理を良好にするためには、透析日と非透析日のインスリンの投与量と投与時間を変更することもある」と診療ガイドでは提言されている<sup>7)</sup>。

#### (1) ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬

GLP (glucagon-like peptide)-1やGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)などのインクレチンは、消化管粘膜上皮から食事刺激により分泌されることで食事摂取後のインスリン分泌を促進する。これらインクレチンはジペプチジルペプチダーゼ (dipeptidyl peptidase; DPP) 4阻害薬により速やかに分解されることで効果は消失する。また、これらインクレチンは空腹時には分泌されないため、食後の血糖上昇を抑える作用のみに特化し、空腹時の血糖には影響を及ぼさない。したがって、DPP-4阻害薬投与によるGLP-1やGIP作用の増強は食後高血糖の改善効果が期待できる一方、空腹時や夜間低血糖の危険性のない事が特徴となる。さらに過剰なインスリン濃度の上昇がないため、食欲増進例を除いて肥満惹起作用も認めにくいことが特徴となる。

DPP-4 阻害薬は多種類が臨床上使用可能であるが、その分解過程で腎代謝・排泄の関与の無い・低い薬剤については腎機能低下で用量調節も必要なく、透析患者でも健常人と同一量で使用できることが大きな利点となる。同じように低血糖危険性の無い事が薬剤選択

のうえで重要となることから、インクレチン関連薬は、透析患者での抗糖尿病薬選択のうえで最上位となると考えている。

われわれは、腎機能障害で用量調整の必要のないテネリグリピチン投与前と投与1カ月後に入院で食事を

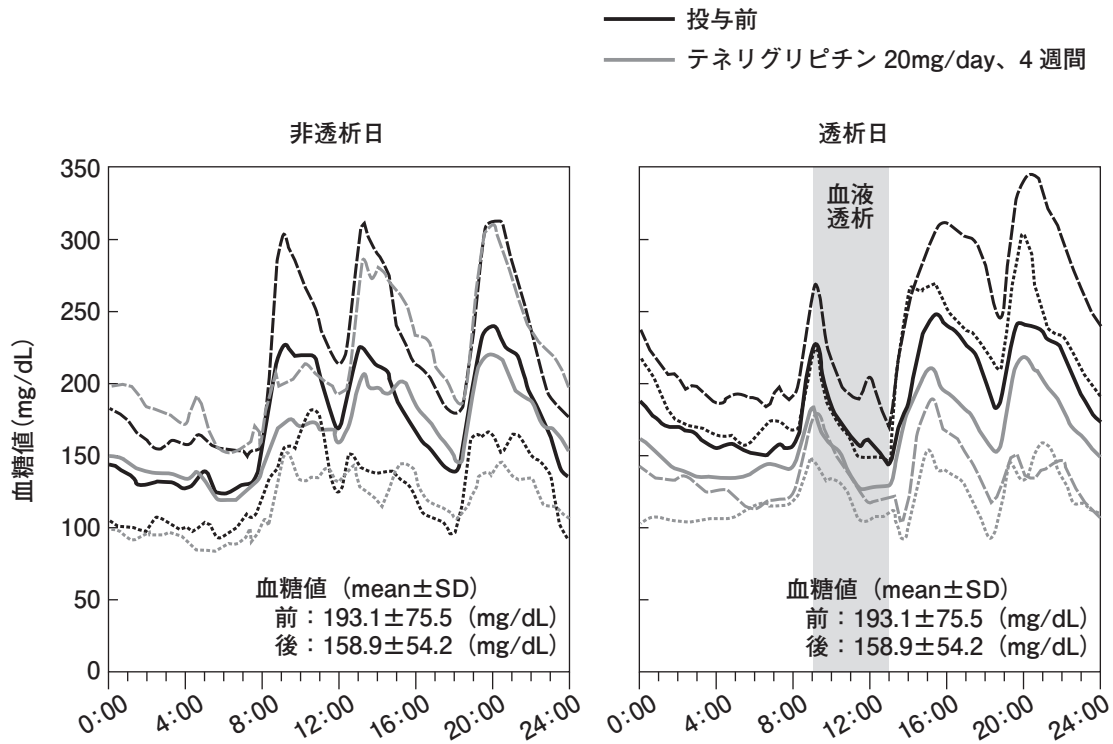


図3 テネリグリピチン投与前後の2型糖尿病透析患者の血糖変動 (文献12より)

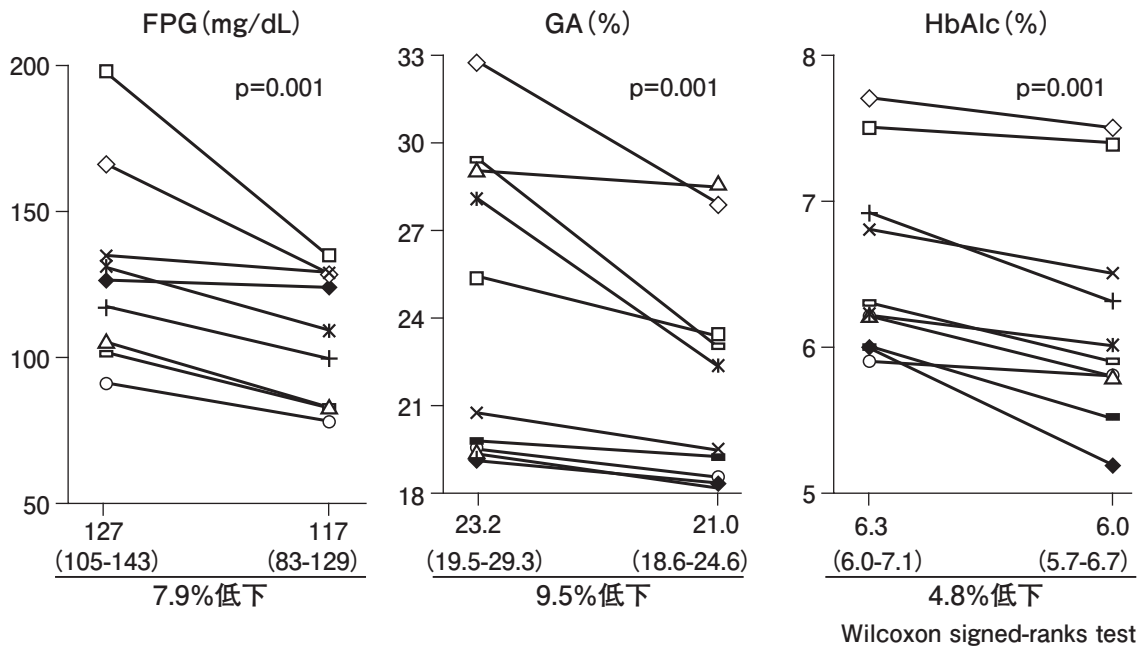


図4 テネリグリピチン投与前後の2型糖尿病透析患者の血糖コントロール指標の及ぼす影響 (文献12より)

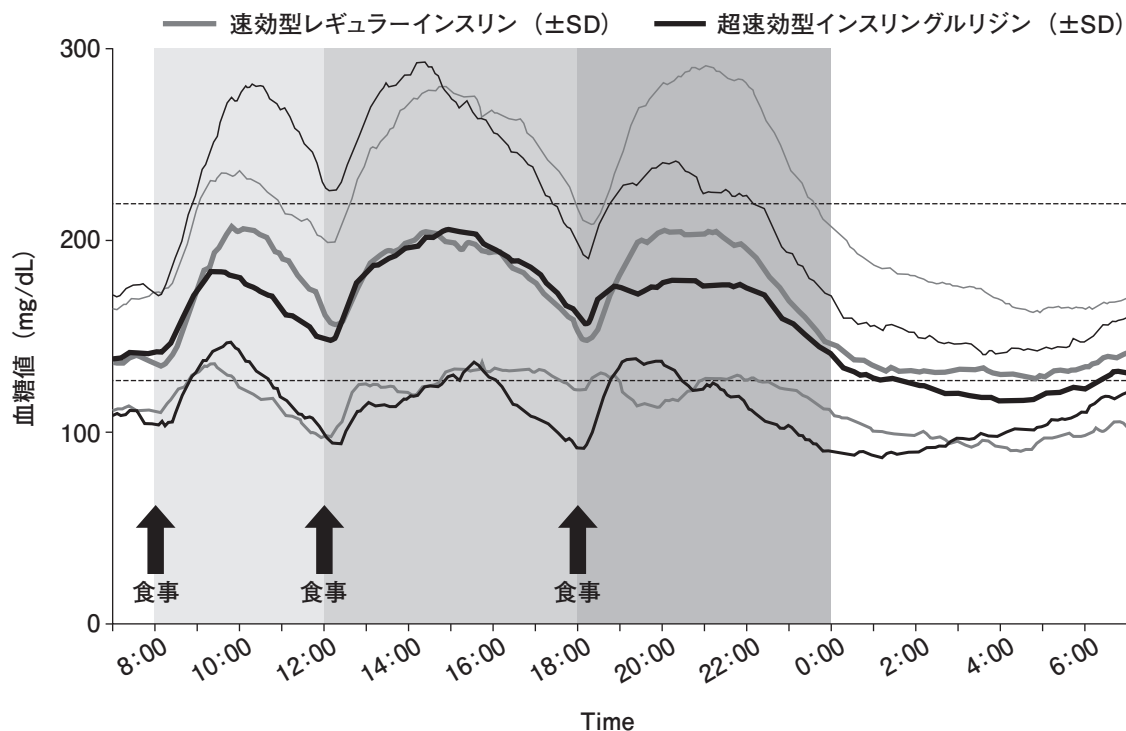


図5 全対象患者18症例の24時間の血糖値変化  
(文献15より)

同一とした条件下で、非透析日、透析日で24時間連続血糖測定を行ってDPP-4阻害薬の効果を検討した<sup>12)</sup>。その結果、非透析日、透析日ともに薬剤投与後に平均血糖値の有意な低下と血糖変動幅の減少をみとめた。さらに夜間や食間、透析操作時の低血糖を回避可能であることを見出し報告した(図3)。

この研究で注目すべき点は、DPP-4阻害薬での血糖改善効果が種々の血糖指標で差が出た点である。空腹時血糖では7.9%の低下、GAでは9.5%低下、HbA1cでは4.8%の低下と、HbA1cに基づく血糖コントロール改善効果は著しく低いことがわかる(図4)。これは投与後3カ月の検討でも同じ傾向が出ている。一般的に食後高血糖をHbA1cは反映しにくく、GAが食後高血糖をより正確に反映するのは多数の報告で明らかである<sup>13)</sup>。したがって、DM HD患者で、DPP-4阻害薬や超速効型インスリンなど食後高血糖を標的にした治療を行うさいには、GA値の変化に基づいて評価すべきかもしれない。

## (2) 超速効型インスリン製剤

糖尿病透析患者での速効型インスリン製剤の治療では、分解の遅延に基づいて効果の遷延がおこる。我々が行った両インスリン製剤のDM HD患者での検討

では、速効型のレギュラーインスリンでは朝食後と夕食後の血糖の上昇を超速効型インスリングルリジンほど抑えていないことがわかる一方で、昼食後の血糖上昇はよく抑えている。これは朝食と昼食間の時間が短いため朝食時に打ったインスリンの持続効果が表れたものとして捉えられる(図5)<sup>14)</sup>。したがって、超速効型のほうが食後高血糖改善効果が確実に得られ、さらに遷延性低血糖の危険性の少ないことがわかる。

## おわりに

以上述べたように、DM HD患者での血糖コントロールおよびDPP-4阻害薬や超速効型インスリン製剤など食後高血糖改善を目的とする薬剤での治療時にはGA値で評価すべきであって、HbA1c値での評価では誤判定してしまう危険性が示された。また、DM HD患者は動脈硬化性変化の進行した患者群として捉えることが可能で、non-DM群と種々の面で治療目標値が異なることが示されている。今後はDM HD群に対しての独自の治療法を設定するためにDM HD患者群に特化した臨床研究の推進が期待される。

## 文献

- 1) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. : Regional arterial stiff

- ness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 2245–2252.
- 2) Ishimura E, Shoji T, Emoto M, et al. : Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : S186–190.
  - 3) 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* 2012; 97(11) : E2036–2043.
  - 4) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 1141–1148.
  - 5) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al. : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 : 718–723.
  - 6) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Osaka CKD Expert Research Group : 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* 2007; 18(3) : 896–903.
  - 7) 日本透析医学会編 : 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) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. : Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24 : 909–913.
  - 9) Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. : Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis : the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007; 50(6) : 1170–1177.
  - 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 (Oxf)* 2008; 69(4) : 556–561.
  - 11) 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* 2012; 78 : 273–280.
  - 12) Wada N, Mori K, Nakagawa C, et al. : Improved glycemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis : Evaluation by continuous glucose monitoring. *J Diabetes complications* (in press).
  - 13) Doerr R, Hoffmann U, Otter W, et al. : Oral glucose tolerance test and HbA<sub>1c</sub> for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography : [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia* 2011; 54(11) : 2923–2930.
  - 14) Urata H, Mori K, Emoto M, et al. : Advantage of insulin glulisine over regular insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. *J Ren Nutr* 2015; 25(2) : 129–134.