

糖尿病透析患者における血糖変動幅増大と病的意義

森 克仁 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 : 2型糖尿病, 血糖変動幅, 動脈硬化, 認知症, DPP-4 阻害薬

要 旨

糖尿病治療は進歩し、透析患者における血糖コントロールも大きく様変わりしてきた。同時に、現在は、血糖値を下げるのみではなく、‘質’の良い血糖コントロールも求められる時代になった。糖尿病透析患者では腎機能低下や血液透析の影響のため、血糖変動幅の大きな日内変動をとる可能性が高く、血管障害や認知機能低下が懸念される。超高齢化社会を迎えつつある今、糖尿病透析患者の血糖コントロールにおける DPP-4 阻害薬の役割に着目したい。

はじめに

日本透析医学会統計調査委員会の報告によれば、わが国における透析患者数は 2014 年末には 32 万人を超えたが、近年、その増加は鈍化傾向である。しかし、糖尿病腎症に限ってみれば、1998 年に新規透析導入の第 1 位になって以降、導入患者の主要原疾患の割合として増加し続け、2014 年末には 38.1% を占め、依然、直線的に上昇する傾向を示している¹⁾。導入患者の原疾患としてはここ数年横ばいで推移しているものの、当面、血糖管理を考慮すべき透析患者数はかなりの数に上ると推測される。最近では、糖尿病の新規治療薬も増え、単純に血糖値を低下させるだけでなく、‘質’の良い血糖コントロールが求められている。

本稿では、まず腎不全・透析患者における血糖変動

の特徴について述べたい。さらに血糖変動幅の増大は血管障害・動脈硬化につながり、また、認知機能低下・認知症にも影響するため、超高齢化社会を迎えるなか、血糖変動幅を考慮しながら、いかに血糖コントロールすべきかについて、血液透析患者を中心に考えてみたい。

1 糖尿病透析患者における血糖日内変動の特殊性

透析患者における最も顕著な特徴は言うまでもなく、腎機能の著明な低下・廃絶である。腎は臓器として全身の糖・インスリン代謝に関わるとともに、多くの薬剤の代謝・排泄に関わっている。さらに、透析療法自体が、血糖変動に大きく影響する。すなわち糖尿病透析患者の血糖を適切にコントロールすることは、腎障害をもたない糖尿病患者と比較し、きわめて困難であることが推測される。

2 糖代謝・インスリンクリアランスと腎機能低下の影響

従来、通説として、腎は糖代謝に大きな寄与はしていないと考えられていた。その理由としては、腎動静脈間でグルコース濃度にほとんど差がないことが根拠となっていた。しかし、アイソトープ標識したグルコースを使用することにより、腎は腎動脈から流入したグルコースを取り込むとともに、腎静脈に腎からグルコースを放出していることが確認された。現在では、

✓ インスリンクリアランス低下

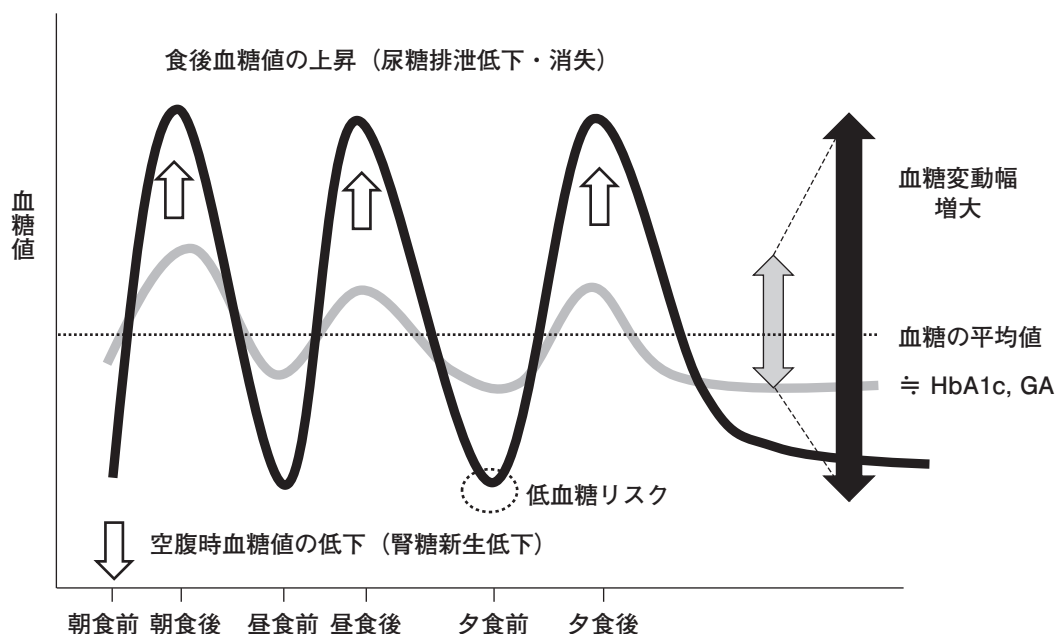


図1 腎機能低下に伴う血糖日内変動への影響

解糖系の発達した腎髄質でグルコースが消費される一方、腎皮質では糖新生によりグルコースを全身に供給していることが確認されている。空腹時には肝・腎が血糖値維持のため重要な役割を果たすが、肝がグリコーゲン分解と糖新生により全身に糖放出する作用を有するのに対し、腎はグリコーゲン貯蔵・分解作用がほとんどない。肝、腎の空腹時の血糖値維持の寄与率はそれぞれ、75～80%、20～25%とされている²⁾。

血糖値の変化に応じて膵β細胞からインスリンが分泌されるが、分泌されたインスリンのクリアランス(分解)に関わっている最も主要な臓器は肝であり、ついで腎である。門脈に入ったインスリンの40～50%が肝、体循環に入ったインスリンの30～80%は腎でクリアランスを受ける。腎の寄与率は報告によりバラツキが大きい。肝につぐインスリン・クリアランスの主要臓器であることは一定のコンセンサスが得られている²⁾。

上述のように、腎は糖新生、インスリンクリアランスに大きな役割を果たしているため、腎機能障害により糖新生が低下、インスリンクリアランスが低下し、低血糖が生じやすくなる。また、糖尿病患者では食後の血糖上昇時に尿糖排泄が増加するが、腎不全、特に透析患者では乏尿・無尿のため、尿糖排泄による代償機構が作用せず、食後血糖上昇がより顕著になる。すなわち、空腹時血糖値は低下し、食後血糖値は上昇す

るという血糖変動幅の大きい血糖日内変動をとることが推測される(図1)。

3 血液透析による血糖への影響

わが国で市販されている透析液のグルコース濃度は、0, 100, 125, 150 mg/dLの4種類だが、100 mg/dLが使用されているケースが多い。食後に医療機関を受診し血液透析(hemodialysis; HD)を受けている症例が多いと思われるため、血糖値が上昇した状態でHD開始となる。血糖高値であれば、血中のグルコースは透析膜を介して透析液に拡散するため、HD中に血糖値が低下する。実際、後述する持続血糖モニター(continuous glucose monitoring; CGM)を用いて、血糖値を連続的に記録したところ、HD中に血糖値が著明に低下することが確認された³⁾。血糖値の急激な低下は、自律神経障害などがなければ、拮抗調節ホルモン(counter-regulatory hormone: グルカゴン、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモンなど)の分泌刺激となり、HD後の血糖値上昇につながる⁴⁾。一方、血中のインスリンもHDの影響を受ける。インスリン治療中の患者では、血中インスリン濃度はHD中に低下し、HD前の血中インスリン濃度が高値例ほど、その低下が著明になる。インスリンはグルコースと異なり難透析性であり、低下は透析膜により異なることが報告されており、機序として、インスリンのダイアライザへの吸

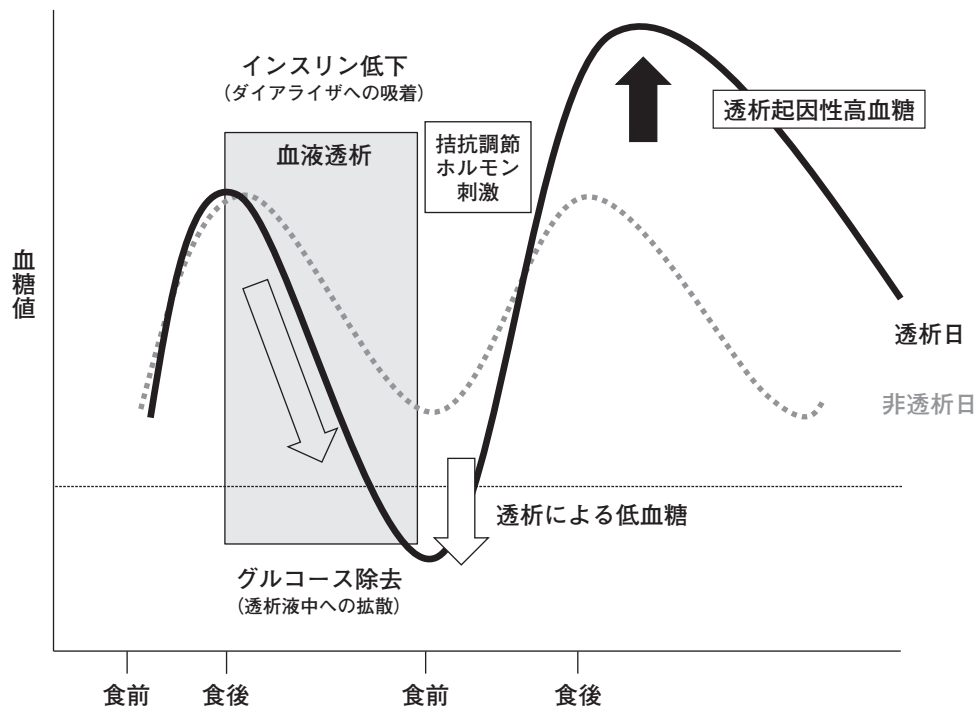


図2 血液透析による血糖値への影響

着が推測されている⁴⁾(図2)。

最近、「透析液処方の実態」に関するアンケート調査の結果が報告されている。その中で、今後望まれる透析液組成としてグルコース（ブドウ糖）濃度についての結果は、150以上200 mg/dL未満が20.4%、125以上150 mg/dL未満が42.5%、100以上125 mg/dL未満が30.0%であった⁵⁾。現在の市販透析液の組成と大きくかけ離れたものではないとされているが、グルコース濃度としてはやや高濃度のものが望まれる傾向がみとれ、興味深い結果である。

4 血糖変動幅とその評価

従来より、主にインスリン製剤、投与方法の調整のため、血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose; SMBG）が毎食前・毎食後の6時点、あるいは就寝前を含めて7時点で施行、血糖日内変動が評価されてきた。最近、CGMが臨床の現場でも使用可能となり、夜間を含めて24時間、1日当たり288点の血糖値（正確には近似値）が測定可能となった。CGMにより、これまで評価困難であったポイントでの血糖値の測定が可能となり、血糖変動幅について注目されることが多くなった。

血糖コントロールの指標であるHbA1cあるいはグリコアルブミン（GA）は、血糖の平均値を反映してい

るため、血糖変動の差まで捉えることはできない（図1）。例えばHbA1cあるいはGAが同じ症例でも、低血糖と食後高血糖を繰り返しながらの症例（血糖変動幅が大きい）と、血糖変動が狭い範囲に納まっている症例では、臓器保護という観点から等価であるとは言えない。すなわち血糖コントロールの‘質’が異なると考えられる。CGMの普及に伴い、血糖変動幅の指標としてmean amplitude of glycemic excursions（MAGE）が使用される機会が増えた。MAGEは1標準偏差（standard deviation; SD）を超える血糖変動幅の平均と定義され⁶⁾、MAGEが高値であれば、血糖変動幅が大きいことを意味する。その臨床的意義については後述する。

5 血糖変動幅と血管障害・動脈硬化

近年、血糖変動幅の増大と動脈硬化進展の関連が注目されている。透析症例に限った検討は今後の課題であるが、以下、その関連性を示唆する報告を紹介する。動脈硬化に対してどの血糖パラメーターが影響するかを検討するため、2型糖尿病発症のリスクが高い群を対象に、75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）と頸動脈の内膜中膜複合体厚（intima-media thickness; IMT）を測定した研究では、IMTの肥厚に影響するのは空腹時血糖値やHbA1cではなく、負荷後2時間の

血糖値が高いこと、負荷前と負荷後の血糖値の差を示すグルコーススパイクが大きいことが有意な因子であった⁷⁾。また、冠動脈疾患疑いのため冠動脈造影を受けた症例を対象として、冠動脈疾患の重症度に寄与する因子を検討したところ、やはり HbA1c ではなく、75 g OGTT で評価した負荷後 2 時間の血糖値が有意に関連していた⁸⁾。これらの結果は平均血糖値ではなく、血糖変動幅増大による血管障害の可能性を示唆するものである。

健常者、2 型糖尿病患者を対象に、正常インスリン高血糖クランプ法を用いて、持続的な高血糖状況と周期的に正常血糖/高血糖を繰り返す状況で内皮機能を評価したところ、やはり周期的に血糖変動を繰り返す条件下で内皮機能が障害されることが示された⁹⁾。その機序として、培養内皮細胞を使用した実験において、高グルコース濃度で培養した群に比較し、正常グルコース濃度/高グルコース濃度で周期的に培養した群のほうが、reactive oxygen species (ROS) 産生が亢進し、アポトーシスが誘導されることが観察されており、血糖変動による酸化ストレス増大が主因とされている¹⁰⁾。

上述した MAGE で血糖変動幅を評価した検討でも、MAGE と尿中酸化ストレスマーカー (8-iso PGF₂ α) 排泄に有意な正の相関関係が認められ¹¹⁾、血糖変動幅の大きい症例では全身の血管がより強い酸化ストレスにさらされている可能性がある。最近では、MAGE とハードエンドポイントである心血管イベントとの関連が報告されている。対象は急性心筋梗塞で入院となった 222 名の患者で、CGM で血糖変動を評価し、その後 1 年間のフォローを行い、心血管イベントの発症につき検討を行っている。その結果、入院時の血糖値や HbA1c ではなく、MAGE 高値群が、有意に心血管イベント発症が高率であったと報告している¹²⁾。対象は糖尿病に限定されておらず、また、腎不全・透析症例ではないが、MAGE の臨床的意義を考えるうえで参考になる報告である。

6 血糖変動幅と認知機能低下・認知症

近年、わが国では高齢化が大きな問題となっている。特に認知症対策は医療のみでなく社会的な逼迫した課題となっている。以前より糖尿病と認知症には関連があるという報告が多いが、最近では、高血糖というよりもむしろ低血糖、血糖変動幅との関係が指摘されて

いる。

平均年齢 65 歳の 16,667 名の 2 型糖尿病患者を対象に、観察期間に入る前の重症低血糖の頻度を確認し、その後 4 年間観察したところ、以前の重症低血糖の回数が多いほど、認知症の発症率が高いことが報告されている¹³⁾。また平均 74 歳の 783 名の認知症を有さない高齢糖尿病患者を 12 年間、前向きに検討した研究においても、低血糖は認知症リスクであったが、逆に認知症があれば有意に低血糖の発症が高いという、低血糖と認知症の双方性の関係も認められている¹⁴⁾。

低血糖に加えて、わが国の久山町研究では、1,017 名に 75 g OGTT を施行し、その後 15 年間観察し、認知症発症を検討したところ、負荷前血糖高値ではなく、糖負荷後 2 時間の血糖高値が有意な予測因子であったことから¹⁵⁾、血糖変動幅と認知機能の関連が示唆されている。また、平均年齢 78 歳の 121 名の 2 型糖尿病患者を対象として、血糖変動幅として MAGE を用いた研究でも、やはり MAGE が大きいほど、認知機能が低下していることが報告されている¹⁶⁾。

7 血糖変動幅を縮小する血糖コントロール

透析患者では低血糖をきたしやすく、また血糖変動幅が増大しやすいため、動脈硬化進展や認知機能低下を防ぐためには、低血糖をきたさず、かつ血糖変動幅を縮小させる血糖コントロールが望まれる。食事療法を中心に血糖コントロールを試みるが、透析患者では合併症の進展により、運動療法が困難なケースも多く、薬物療法に頼らざるをえない場合も多い。薬物療法は経口薬療法と注射薬療法に分けられるが、詳細は他書に譲り、本稿では、低血糖をきたしにくく、かつ血糖変動幅を縮小させる薬物療法として、インクレチン関連薬である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬に焦点を当てたい。

インクレチンである GLP-1 は、血糖依存性の膵 β 細胞のインスリン分泌促進作用や膵 α 細胞のグルカゴン分泌抑制作用を有する消化管ホルモンであるが、血中をはじめ様々な臓器に分布する酵素 DPP-4 により分解を受け、血中半減期は 2~3 分である。そこで DPP-4 を阻害し、内因性の血中 GLP-1 濃度を上昇させることにより、血糖値を改善させる DPP-4 阻害薬が開発された。

従来、経口血糖降下薬の大半が、腎不全・透析症例

には禁忌・慎重投与であったが、DPP-4 阻害薬の登場により経口血糖降下薬による治療が可能となった¹⁷⁾。実際、2013 年末の日本透析医学会統計調査委員会の報告では、DPP-4 阻害薬はすでに 27.6% の透析症例で使用されており¹⁸⁾、今後も比率が上昇することが予測される。その作用機序より、DPP-4 阻害薬単剤では低血糖をきたしにくいのが、代謝・排泄経路から、添付文書上、慎重投与、あるいは減量等が必要な薬剤が多いが、テネリグリプチンとリナグリプチンは透析患者でも常用量が使用可能である。ただし、上述のごとく HD 症例の血糖変動は予測困難であり、HbA1c、あるいは GA でも推測できない血糖変動や低血糖が生じている可能性はある。

そこで、我々はテネリグリプチンを 2 型糖尿病透析患者 10 名に投与し、血糖値に対する影響を CGM で評価し検討を行った。4 週間のテネリグリプチン投与により、血糖曲線下面積 (area under the curve; AUC) で評価した血糖値は有意に改善し、透析中、透析後、夜間を含め、記録された最低血糖値は 67 mg/dL であり、重症低血糖は認められなかった³⁾。また投与後の血糖値の標準偏差も低下し、血糖変動幅の縮小も認められた³⁾。

さらに、我々は 2 型糖尿病透析患者を対象とし、主要評価項目をベースラインから 3 ヶ月後の HbA1c の変化量とし、 α グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース 0.6 mg/日 (38 名) 単独療法群と、リナグリプチン 5 mg/日 (40 名) 単独療法群を比較する無作為割付の介入試験を行った。その結果、ボグリボース群の HbA1c 変化量が -0.2% に対し、リナグリプチンで -0.6% と有意な改善効果を認めた ($P=0.022$)¹⁹⁾。また両群で明らかな低血糖は認められず、随時血糖の最低血糖値は 84 mg/dL であった¹⁹⁾。以上の結果より、テネリグリプチン、リナグリプチンともに、2 型糖尿病透析患者の血糖コントロールに有効であり、かつ単剤では低血糖をきたしにくく、血糖変動幅の小さい、‘質’の良い血糖コントロールを達成できることが示唆された。

さいごに

糖尿病透析患者は低血糖をきたしやすく、かつ血糖変動幅が増大する可能性が高いことを述べた。血糖変動幅の増大は、血管障害、動脈硬化促進につながり、

また、認知機能低下・認知症発症にも影響する可能性がある。このような状況下、DPP-4 阻害薬は低血糖を生じにくく、血糖変動幅を縮小させながら血糖値を改善させるため、今後が期待される。ただし、いくつかの留意点がある。低血糖・血糖変動幅と血管障害、認知機能の関連は、糖尿病透析患者に限った結果ではないこと、DPP-4 阻害薬への期待は大きいものの、まだ長期の安全性が確立しているわけではなく、また糖尿病患者における予後改善効果も明確ではない。今後、透析患者における血糖変動幅の重要性、DPP-4 阻害薬の長期の有効性・安全性、予後改善を示すデータが待たれる。

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 (2014 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 2016; 49 : 1-34.
- 2) 森 克仁, 絵本正憲 : 合併症 腎と糖代謝 (第 1 回) 糖代謝における腎の役割. プラクティス 2015; 32 : 383-386.
- 3) Wada N, Mori K, Nakagawa C, et al. : Improved glycaemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis : Evaluation by continuous glucose monitoring. J Diabetes Complications 2015; 29 : 1310-1313.
- 4) Abe M, Kalantar-Zadeh K : Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. Nat Rev Nephrol 2015; 11 : 302-313.
- 5) 久野 勉, 菊地 勘, 峰島三千男, 他 : 日本透析医学会学術委員会血液浄化療法の機能・効率に関する小委員会. 透析液処方の実態に関するアンケート調査報告. 透析会誌 49 : 315-21, 2016.
- 6) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. : Mean amplitude of glycaemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes 1970; 19 : 644-655.
- 7) Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. : Postchallenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000; 23 : 1830-1834.
- 8) Doerr R, Hoffmann U, Otter W, et al. : Oral glucose tolerance test and HbA(1)c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography : the Silent Diabetes Study. Diabetologia 2011; 54 : 2923-2930.
- 9) Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. : Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes 2008; 57 : 1349-1354.
- 10) Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, et al. : Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22 : 198-203.

- 11) Monnier L, Mas E, Ginnet C, et al. : Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295 : 1681-1687.
- 12) Su G, Mi SH, Tao H, et al. : Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013; 36 : 1026-1032.
- 13) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301 : 1565-1572.
- 14) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. : Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173 : 1300-1306.
- 15) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. : Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77 : 1126-1134.
- 16) Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. : Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33 : 2169-2174.
- 17) 森 克仁 : 経口血糖降下薬. 絵本正憲, 森 克仁編. 糖尿病腎症の治療のポイント～早期腎症から透析療法まで～. 大阪 : 医薬ジャーナル社, 2016 : 271-280.
- 18) 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日現在). *透析会誌* 2015; 48 : 1-32.
- 19) Mori K, Emoto M, Shoji T, et al. : Linagliptin monotherapy compared with voglibose monotherapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis : a 12-week randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4 : e000265.