

血液透析患者における持続血糖測定の意義と有用性

—DPP-4 阻害薬治療症例における解析より—

船越 哲

長崎腎病院

key words : 糖尿病透析患者, 血液透析, 血糖変動, 持続血糖測定, DPP-4 阻害薬

要 旨

糖尿病を有する透析患者は、食事等以外に週3回の血液透析という医原性の要因により血糖変動を余儀なくされている。これは心血管イベントのリスクを増すことが報告されており、我々はグリコアルブミン (GA) の正常化とともに血糖変動の抑制にも努めねばならない。持続血糖測定 (CGM) は非侵襲的に透析日・非透析日の細やかな血糖プロファイルの観察が可能であり、本稿では急激な血糖変動を回避できる可能性を有するインクレチンのうち、DPP-4 阻害薬 (DPP-4I) で治療した症例を提示し、CGM の有用性を解説する。

はじめに

一般に糖尿病患者においては、HbA1cつまり血糖の平均値を適正にすることにより細小血管障害の進展抑制に寄与するものの、それだけでは大血管障害は必ずしも抑制できないことはこれまで報告されており¹⁾、血液透析治療を受けている糖尿病患者においても同様の報告がある²⁾。この要因のひとつとしては、HbA1c またはグリコアルブミン (GA) だけでは発見できない血糖変動が関与していると考えられている。非透析患者の大規模臨床試験において、厳密な血糖コントロールにもかかわらず、心血管イベントの有意な低下が認められなかっただけでなく、冠動脈疾患の既往のある対象においては、HbA1c による厳密な管理にて重篤

な低血糖を多数惹起し、結果的に死亡率が上昇したことが報告されている²⁾。これらの報告より、食後高血糖や夜間～早朝の低血糖など、HbA1c や GA では得られない情報は、患者の心血管イベント発症抑制を目的とした治療ストラテジーにおいて重要と考える。

加えて、透析患者においては血液透析治療そのものが大きく血糖を変動させる。この変動は時として透析後翌朝まで継続する場合があるため、深夜帯も含めた透析後の血糖を追うことは他疾患にない意義を有している。

本稿では、持続血糖測定 (CGM) を用いて透析患者の血糖変動を観察し、特にインクレチン製剤である DPP-4I の臨床使用症例を用いて解説する。

1 透析患者の血糖変動

1960年に、米国のシアトルで維持血液透析が日常診療として始まり、早くもその7年後に、血液透析による低血糖の報告が *New England Journal of Medicine* に発表されている³⁾。50年前と現在では血液透析技術は大きく異なるものの、この血糖変動は溶質と水分の除去に伴う現象のひとつであることは推測できる。現在では血液透析に伴う血糖変動のパターンは概ね、①透析中に血糖が降下、②透析終了後はグルカゴン等の counter hormone 分泌により血糖は上昇、③症例によっては血糖の過上昇が深夜帯に及ぶ内因性インスリンの分泌を促し、翌早朝 (非透析日) の血糖に影響を与

The usefulness and significance of continuous glucose monitoring (CGM) in hemodialysis patients with diabetes; analysis from clinical research using DPP-4 inhibitor (DPP-4I)

Nagasaki Kidney Center

Satoshi Funakoshi

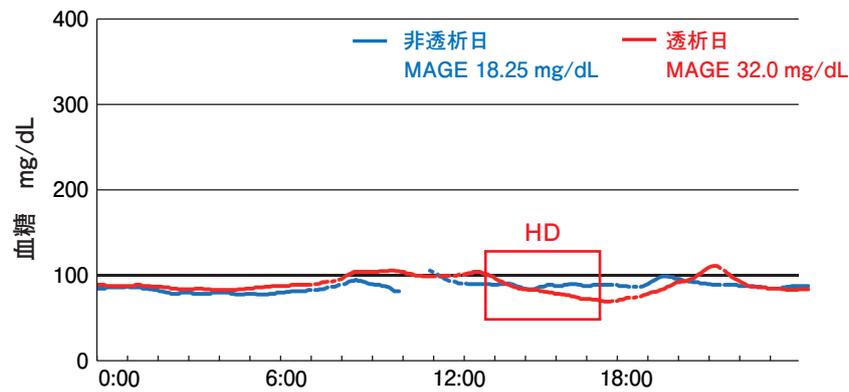


図1 非糖尿病透析患者の日内血糖変動

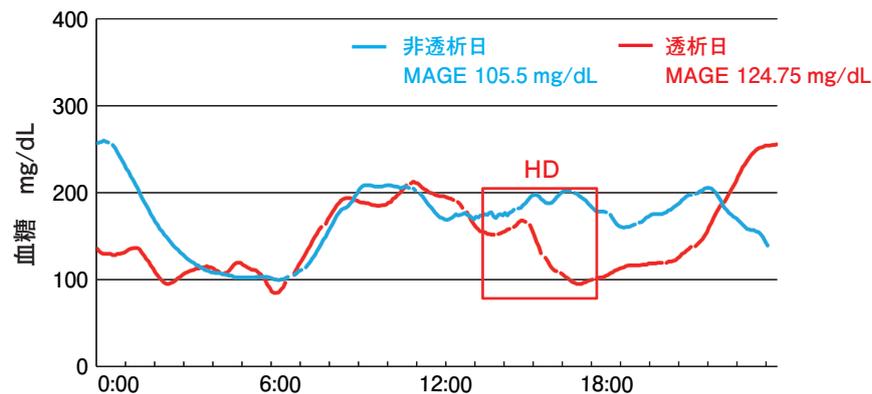


図2 糖尿病透析患者の日内血糖変動

える場合があり、透析日と非透析日の血糖プロファイルは大きく異なる⁴⁻⁶⁾。

図1, 2に、当院での非糖尿病透析患者と糖尿病透析患者の典型的な血糖変動の例を示す。2例とも患者の同意を得て検査目的入院とし、食事の影響が最小限となる午後のシフト(2時から6時)とした。図1のように、非糖尿病患者においては非透析日の血糖変動はほとんどないが、透析日には透析中に正常範囲内で血糖が軽度降下、透析後に軽度上昇する。一方、糖尿病患者ではこの変動が著しく(図2)、食事性の変動に加えて透析中に血糖は大きく下降し、透析後に上昇、翌日の非透析日の早朝には低血糖傾向となる。

血糖変動の定量は平均血糖や標準偏差の他に、mean amplitude glycemc excursions (MAGE) という比較的簡単な計算式で表される⁷⁾。図1の非糖尿病透析患者では、非透析日のMAGE値が18.25 mg/dLで健常人と変わらないのに対し、透析日では32.0 mg/dLと血糖変動だけから見ると耐糖能異常に近い値となっている。未治療の糖尿病透析患者では、非透析日には主に食事の影響でMAGE値が105.5 mg/dLと高くなっ

ているが、透析日にはさらに124.75 mg/dLと上昇しており、糖尿病透析患者が受ける血糖変動のインパクトの強さを示している。

血液透析が惹起する血糖変動については近年様々な観点から研究が進んでおり、透析膜素材、また透析液や透析モードによる変動の差等についても詳細な報告がなされている⁸⁻¹⁰⁾。なお、少数であるが血液透析は血糖変動に影響しないとの報告もあり^{11,12)}、今後さらなるエビデンスの集積を待ちたい。

血液透析による血糖変動のメカニズムについては、表1に示すように多様な因子が考えられている。主たる要因はブドウ糖の除去であり、分子量180のブドウ糖は容易に透析膜を通過するため、透析液との糖濃度差は患者の血糖値に大きく影響を与える^{5,13)}。一方、分子量約5,800のインスリンは透析で緩徐に除去されるので、ブドウ糖の除去とは異なった様式とタイミングで血糖を変動させる⁵⁾。また、透析によるアシドーシスの改善は赤血球内への糖の取り込みを促進し、血糖降下の方方向に作用する等の報告もあり¹⁴⁾、これらの血糖変動に影響を与える多くの因子は、個々の患者の

表1 血糖変動を引き起こす因子

1. 透析によるブドウ糖の除去に伴う変化.
2. 透析によるインスリン等の除去に伴う変化.
3. 尿毒素除去・除水に伴う末梢インスリン抵抗性の改善.
4. 透析によるアシドーシスの改善によって嫌気性解糖系が促進され、グルコースが細胞内（特に赤血球内）に取り込まれる.
5. 透析日におけるライフスタイルの違い.
6. その他（不明な部分が多い）

各血液透析において一定でないため、患者の各透析時の血糖変動は予見が難しい。

このように、糖尿病透析患者は週3回の血液透析という、食事等以外の医原性の要因で大きな血糖変動を余儀なくされる。血糖の急激な変化は交感神経の過緊張を招き、心血管イベントのリスクにさらされることとなり、我々はGAの正常化とともに血糖変動の抑制にも努めねばならない。

2 糖尿病透析患者の治療薬

表2に2012年の日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド」より作成したものを示す¹⁵⁾。多くの薬剤が慎重投与あるいは禁忌であり、薬物治療のオプションは豊富とは言えない。唯一制限のない薬剤がインスリン製剤である。

ヒトインスリンは弱く陰性荷電されている分子量5,800の物質で、ダイアライザーに吸着される様式で透析により除去される¹⁶⁾。現在の高性能膜ではin vitroの系では1時間以内で90%以上除去されるが、実際の血中インスリン濃度の下降は個人差がある¹³⁾。また、特に外因性のインスリンは直接血流に入るため、前述のように血液透析の影響を受け、透析患者において低血糖をきたさずに食後高血糖を改善させ、急激な血糖変動を避ける目的には適していない。この点では血糖に対応して自己インスリン分泌を調整してくれるイン

表2 治療薬の適否

治療薬	適否
SU剤	禁忌
速効型インスリン分泌促進剤	慎重投与-禁忌
ビグアナイド剤	禁忌
チアゾリジン剤	禁忌
α-GI	慎重投与-使用可能
DPP-4阻害薬・GLP-1RA	慎重投与-使用可能
インスリン皮下注	使用可能
SGLT-2阻害薬	禁忌

文献15より作成。

クレチン製剤は、血液透析患者に適しているといえる。

現在、医療用に使用可能なインクレチン製剤はDPP-4IとGLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）であるが、これらの違いは簡単に言えば強度の差である。間接的に内因性のGLP-1分泌を促すDPP-4Iに比べ、生理的濃度をはるかに超えたGLP-1そのものを投与するGLP-1RA製剤のインクレチン作用は強い。ただ、GLP-1RAは注射製剤のみに限られ、消化器毒性などの副作用も有する点から、主に簡便性と安全性により、現在、本邦で患者に投与されているインクレチン製剤の90%近くがDPP-4Iである。

2009年にシタグリプチンが本邦で初めてのインクレチン製剤として発売されて以来、DPP-4I・GLP-1RAともに多くの薬剤がラインナップされ、特にDPP-4Iは現在最も多用されている非インスリン糖尿病治療薬である。

3 透析患者の内因性インスリン分泌能について

一般に糖尿病患者の内因性インスリン分泌能を評価することは病態を把握するうえで重要な事項であり、また治療法の選択にも有用な情報が得られる。血液透析患者における内因性インスリン分泌能に関する報告は少ないものの、血中Cペプチドは腎で代謝・排泄されることから、透析患者では健常人の数倍から10倍高値になるとされている¹⁷⁾。また、透析開始時の随時血糖とCペプチドから計算されるCペプチドインデックス（CPI：随時血中CPR/随時血糖×100）は、体外循環回路から容易にでき、検査のために空腹で来院させる負担もなく、その有用性が評価されている¹⁸⁾。

4 持続血糖測定

米国で開発され、本邦では2009年に保険適応となった持続血糖測定（CGM）は、センサーを皮下脂肪組織中に留置し、組織間液中のブドウ糖濃度を測定、これを血糖値に換算して表示する。

普及型のメドトロニック社のCGMS（CGM System）は、血糖センサー信号を10秒毎に受診、5分毎に平均値を算出し、24時間で288ポイントの血糖値を表示することができる。特に「メドトロニック iPro2」は小型化・防水化されており、患者が機器を体につけたまま帰宅し、入浴を含む日常生活を送りながら連続した測定を実施できる。血液透析の現場では、透析中

に患者の腹部に設置し、次回または次々回の透析日に取り外して解析する運用を行うことにより（つまり48時間または96時間の血糖変動観察）、透析日・非透析日の細やかな血糖プロファイルの観察が可能である。

この機器の導入のためには施設基準があり、「糖尿病の治療に関して専門の知識および5年以上の経験を持つ常勤の医師が2人以上配置されていること」等の要件があるが、「糖尿病専門医」である必要はなく、自治体によって施設認可基準もやや異なっているため、透析機関でもぜひ申請を試みられたい。一台数十万円する機器であり、技術料も低く採算性としては高くないが、得られる情報は大きな意義があり、今後普及が期待される。具体的には、食事療法も含めた患者教育に有用であり、また糖尿病透析患者においてCGMを用いてインスリンを処方したところ、低血糖が減ったとの報告等もある¹⁹⁾。この他の持続式血糖測定デバイスとしては、2016年にはアボット社からキャリブレーション不要の「FreeStyle リブレ Pro」が保険適応となったが、透析患者には使用が許可されていない。

前述のように、血液透析自体が血糖変動を惹起すること、インクレチンは急激な血糖変動を回避できる可能性があることから、CGMを用いてインクレチンの有用性の評価を行う意味は大きいと考える。

5 インスリン注射から DPP-4I への切り替え

DPP-4I は DPP-4 活性を阻害し、内因性の GLP-1 濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を調整する薬剤であり、必須の条件としては内因性インスリン分泌能が保たれていることは言うまでもない。

近年、内因性インスリン分泌能を有する患者において、インスリン注射から DPP-4I への切り替えの報告が増えているが、特に血液透析患者における意義は、煩雑なインスリン自己注射からの離脱のみならず、血糖変動の安定に貢献する可能性がある点にある。皮下投与された recombinant インスリンは肝臓を経ずに直接血中に入るため、内因性インスリンより血液透析で除去されやすく、透析後のインスリン減少と血糖降下による counter hormone 分泌による血糖上昇という、インスリン治療と血液透析による医原性血糖変動を、インクレチンが緩衝する方向に作用し安定化させる報告はこれまでなされている^{20~23)}。

ここで、当院にてインスリン注射から DPP-4I であるリナグリプチン (LNG) へ切り替えた成績を紹介したい (図 3, 4)。2012 年 4 月から 8 月までに、当院にてインスリン療法を施行している血液患者 6 名 (全例男性, 平均年齢 71.3 歳, 平均透析歴 2.6 年) を対象とし、患者の同意を得て全員入院のうえ、食事の影響を受けにくい午後のセッションでの血液透析治療とした。まず、インスリン治療下 (1 日総量 4~15 単位) にて透析前から次の透析日の夕方まで CGM を装着し、翌日からインスリンを中止し LNG 5 mg 経口投与に変更して退院とした。次に、2~4 週後に再び入院とし、同様のスケジュールで CGM を測定、インスリンと LNG における血糖変動を比較した。

図 3, 4 で患者ごとに色分けした実際の CGM 曲線を示すが、インスリン投与時の平均 MAGE は非透析日で 78.5 ± 39.0 mg/dL、透析日で 91.1 ± 44.1 mg/dL であり、一方同じ症例を LNG 5 mg に切り替えた場合、

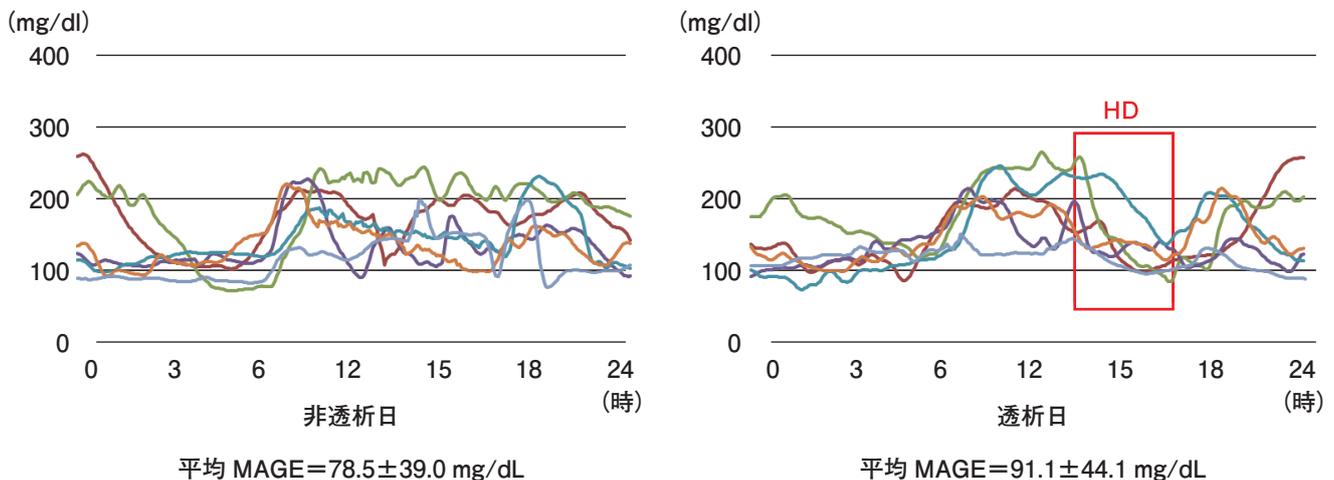


図 3 インスリン治療時の日内血糖変動

(Funakoshi S, et al. : American Diabetes Association, 73th Scientific Sessions, 374-OR, 2013 より)

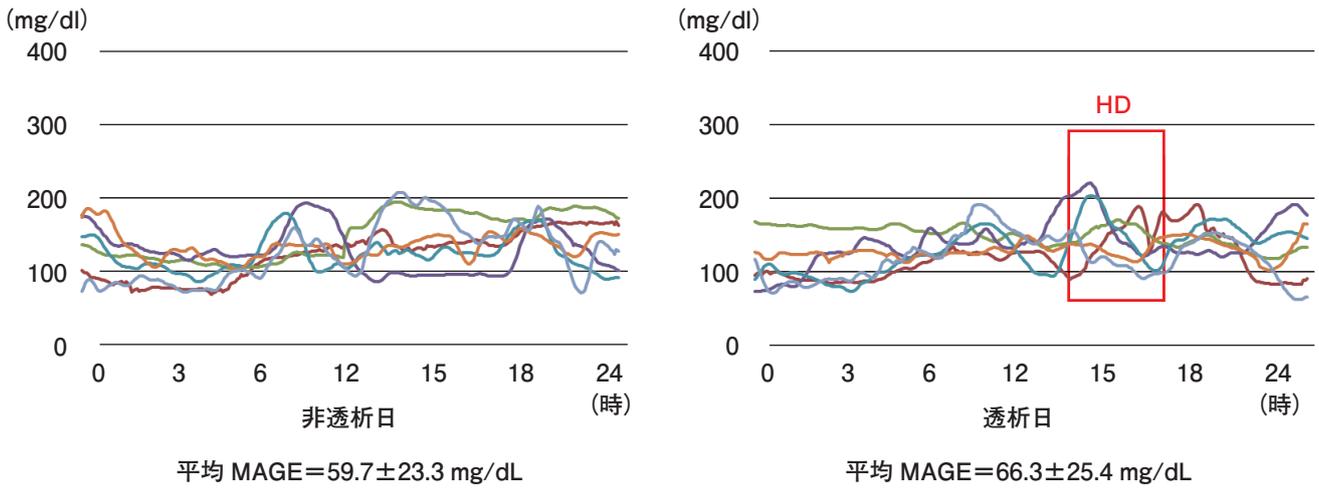


図4 リナグリプチン 5 mg 治療時の日内血糖変動

(Funakoshi S, et al. : American Diabetes Association, 73th Scientific Sessions, 374-OR, 2013 より)

平均 MAGE は非透析日で 59.7 ± 23.3 mg/dL, 透析日で 63.3 ± 25.4 mg/dL と、透析日・非透析日ともに LNG 5 mg による治療において血糖変動の有意な抑制がみられた ($p < 0.05$)。また、あくまで目視での評価にすぎないが、LNG 6 mg 治療時においては、血液透析後の血糖上昇が抑えられている点は興味深い。

6 DPP-4I の至適量について

DPP-4I の至適投与量、つまりどこをもって十分量と判断するかは慎重な検討を要すると思われる。近年の DPP-4I は 80~90% 以上の阻害率を有しており、作用時間も比較的長い薬剤が多い。2012 年より肝排泄が約 65% のテネグリプチン (TNG) が透析患者でも

量調節が不要となり、かつ 2 剤型 (20 mg と 40 mg) の比較が可能となった。

図5に当院でのクロスオーバー臨床研究を示す。2013 年 4 月より 10 月までに、当院にて血液透析を受けている患者 10 名 (男性 8 例, 女性 2 例, 平均年齢 67.8 歳, 平均透析歴 6.9 年) を対象とし、文書で IC を得、以下のスケジュールで治療した。

患者はすでにベースラインの DPP-4I (リナグリプチン 5 mg : 6 例, アログリプチン 6.25~12.5 mg : 2 例, ビルダグリプチン 25 mg : 2 例) で治療を受けており、透析時間帯もまちまちである。この条件で透析日から次透析日の血糖変動を CGM で測定した。次に、併用薬を変えずに全例テネグリプチン 20 mg とし、その後

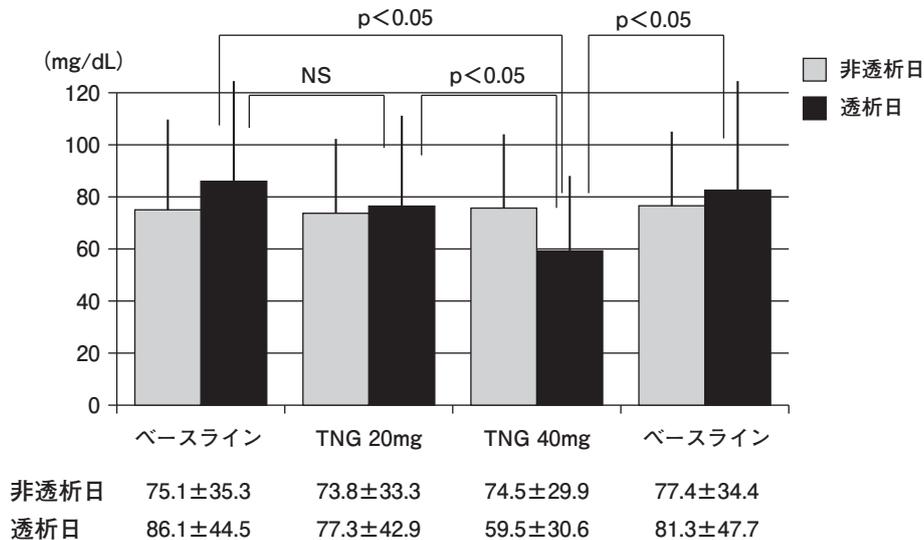


図5 各薬剤投与時の平均 MAGE (その 1)

(Funakoshi S. et al. : ASN Kidney Week 2014, SA-PO972, 2014 より)

テネグリプチンを 20 mg から 40 mg に増量し、それぞれの量で CGM を施行し比較し、最終的に再びベースラインの DPP-4I に戻して CGM で測定した。

図 5 では、それぞれの薬剤における全例の非透析日・透析日の平均 MAGE を棒グラフで表した。透析日において、10 例の平均 MAGE はテネグリプチン 20 mg より 40 mg で有意に低下し、その後ベースライン DPP-4I に戻したところ有意に増加した。非透析日ではこの差は認めなかった。血液透析患者における DPP-4I の至適量について検討した報告はこれまでになく、今回の検討では症例数は少ないものの、DPP-4I は十分量を投与する必要性を示唆するものと考ええる。

7 長時間作用型 DPP-4I

前述のように、血液透析患者における透析後の血糖上昇は、しばしば翌日の早朝の低血糖を惹起する等、血糖の変動は透析日・非透析日にまたがり継続的に生じている事を考えれば、半減期が数日の超長時間作用型の DPP-4I の有用性は興味を持たれる分野である。2015 年に発売されたオマリグリプチン (OMG) は、患者にとって週 1 回投与という簡便さのみならず、これまでになかった 82.5 時間という長い半減期を有している。さらに OMG は透析の影響を受けないとされており、糖尿病透析患者への有用性が期待される。

図 6 に当院でのクロスオーバー臨床研究を紹介する。対象は 2016 年 1 月より 5 月までに当院にて TNG 40 mg にて治療を受けている血液透析患者 6 名 (男性 4

例、女性 2 例、平均年齢 66.6 歳、平均透析歴 10.4 年) であり、文書で IC を得、併用薬を変えずに以下のスケジュールで治療した。OMG が週 1 回間隔投与であることより、原則 96 時間の CGM 装着とした (非透析日・透析日 2 日ずつ)。まず TNG 40 mg 投与下で血糖変動を測定し、その後全例 OMG 12.5 mg に変更、変更 4 週間後に CGM を施行、再び TNG 40 mg に戻して 4 週間後に CGM で測定した。

図 6 に示すように、それぞれの薬剤における全例の非透析日・透析日の平均 MAGE 値に有意差は認められなかった事より、血糖変動のみに関しては 1 日 1 回投与の TNG と週 1 回投与の OMG は同等である可能性が考えられた。また、今回の検討において、有意差はなかったものの、透析日の平均 MAGE が TNG 40 mg に比べて OMG 12.5 mg で低い傾向にあり、OMG が透析時間帯を含め恒常的にインクレチン機能を発揮し続ける事は、今後の新たな治療戦略への応用に興味をもたれる。

おわりに

糖尿病透析患者における CGM で血糖変動測定の意義を、主に DPP-4I にて治療した自験例を中心に解説した。CGM システムにより 24 時間切れ目のないの血糖変動の情報が得られ、血液透析という医原性の複雑な血糖変動が避けられない状況において、患者の血糖変動評価および治療方針の検討において有用なツールと考える。

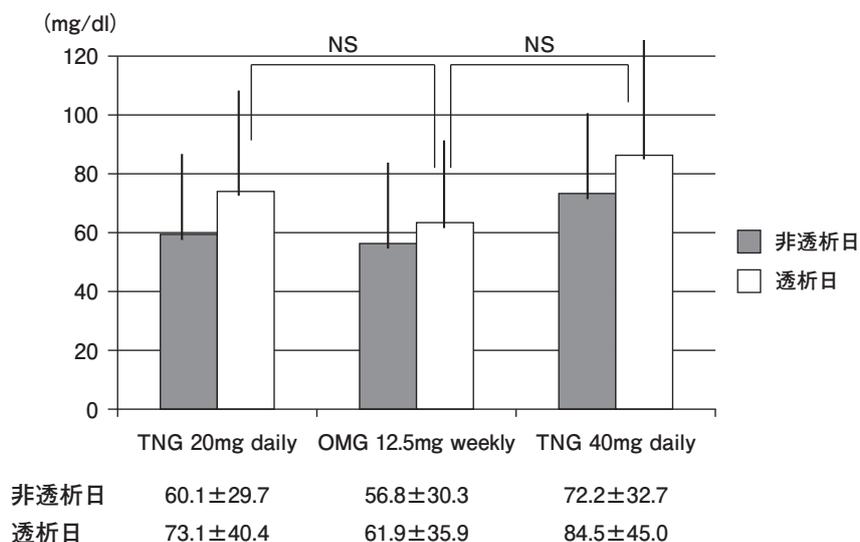


図 6 各薬剤投与時の平均 MAGE (その 2)

(Watanabe S. et al. : ASN Kidney Week 2016, FR-PO810, 2016 より)

文 献

- 1) 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(4) : 1026-1032.
- 2) Drechsler C, Krane V, Ritz E, et al. : Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009; 120(24) : 2421-2428.
- 3) Rigg GA, Bercu BA : Hypoglycemia—a complication of hemodialysis. *N Engl J Med* 1967; 277(21) : 1139-1140.
- 4) Abe M, Kaizu K, Matsumoto K : Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients : comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4) : 288-295.
- 5) Mirani M, Berra C, Finazzi S, et al. : Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10) : 749-753.
- 6) Jin YP, Su XF, Yin GP, et al. : Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2015; 29(3) : 395-399.
- 7) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. : Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19(9) : 644-655.
- 8) Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. : Comparison of the effects of polysulfone and polyester-polymer alloy dialyzers on glycemic control in diabetic patients undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71(5) : 514-520.
- 9) Abe M, Kikuchi F, Kaizu K, et al. : The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2008; 69(5) : 354-360.
- 10) Derosa G, Libetta C, Esposito P, et al. : Bicarbonate dialysis compared to hemodiafiltration on glycemic excursions in patients with end-stage renal disease with and without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; 29(8) : 1136-1141.
- 11) Jung HS, Kim HI, Kim MJ, et al. : Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10) : 801-817.
- 12) Chantrel F, Sissoko H, Képénékian L, et al. : Influence of dialysis on the glucose profile in patients with diabetes : usefulness of continuous glucose monitoring. *Horm Metab Res* 2014; 46(11) : 810-813.
- 13) 海津嘉蔵, 瓜生康平, 松本紘一, 他 : 糖代謝以上と栄養障害. *透析会誌* 2005; 38(6) : 1256-1257.
- 14) Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, et al. : The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 62(5) : 362-368.
- 15) 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* 2013; 46(3) : 311-357.
- 16) Abe M, Kaizu K, Matsumoto K : Plasma insulin is removed by hemodialysis : evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4) : 280-287.
- 17) 秋澤忠男, 深川雅史, 和田 隆 : インスリン, Cペプチド, グルカゴン. *透析患者の数値の読み方*. 改定第3版. 東京 : 日本メディカルセンター, 2013 : 181-184.
- 18) 花井 豪, 馬場園哲也, 内湯安子 : 2型糖尿病血液透析患者におけるC-ペプチドインデックス (CPI) の意義~多施設共同研究. *透析会誌* 2014; 47(Supplement 1) : 565.
- 19) Képénékian L, Smagala A, Meyer L, et al. : Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes : a multicenter pilot study. *Clin Nephrol* 2014; 82(4) : 240-246.
- 20) Terawaki Y, Nomiya T, Akehi Y, et al. : The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 28; 5(1) : 10.
- 21) Yoshida N, Babazono T, Hanai K, et al. : Switching from subcutaneous insulin injection to oral vildagliptin administration in hemodialysis patients with type 2 diabetes : a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(8) : 1349-1355.
- 22) Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. : Efficacy and safety of teneligliptin in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122 : 78-83.
- 23) 黒川幸枝, 岩田恭宜, 加藤健一郎, 他 : インスリン療法よりビルダグリプチン内服へ変更した糖尿病を合併する血液透析患者の検討. *透析会誌* 2014; 47(9) : 539-545.