

糖尿病透析患者における透析関連血糖変動の内分泌学的病態の検討

林 哲範 的場健太 大島康宏 清水順也 鈴木昂名 堤 貴大 藤井里江 佐藤まり重
高野幸路 七里眞義

北里大学医学部内分泌代謝内科学

key words : 糖尿病, 血糖変動, 低血糖, 持続血糖測定, ホルモン動態

要 旨

目的：持続血糖測定による血糖動態と各ホルモン動態を検討し、透析関連血糖変動の病態解明を目指した。

方法：2型糖尿病血液透析患者6例を対象に、透析日・非透析日の血糖動態、各ホルモン動態を検討した。

結果：血糖は透析日の朝食・昼食前後で有意に上昇し、透析前後で低下傾向であった。Cペプチドは透析日の朝食前後で有意に上昇し、透析前中後で有意に低下し、透析日では透析後昼食前後で非透析日よりも有意に低値であった。グルカゴンは透析日の昼食・夕食前後で有意に上昇し、透析前後で有意に低下し、透析日では透析後昼食前で有意に低値であった。ACTH、コルチゾール、成長ホルモンは血糖動態に関わる変動を認めなかった。

結論：2型糖尿病血液透析患者の透析関連血糖変動には、Cペプチドとグルカゴンが関与していることが示唆された。

1 背 景

糖尿病性腎症による慢性腎不全透析導入患者は世界的にも増加傾向であり、本邦で1998年以降、透析導入の第1位となっている。一方で様々な透析医療の進歩、透析患者を取り巻く治療介入の進歩により、慢性透析患者の平均年齢が2005年には63.9歳であったのに対し2017年は68.4歳と延伸し、原疾患が糖尿病性腎症でない透析患者も透析期間中に新たに糖代謝異常

を生じる場合も散見される。また糖尿病血液透析患者は、神経障害、網膜症、大血管障害などの多くの合併症を有し、その予後は非糖尿病透析患者に比し不良である¹⁾。糖尿病血液透析患者に対する厳格な血糖管理により予後改善が期待される^{2,3)}、厳格な血糖管理による低血糖は大血管障害や致死性不整脈のリスクにもなるため、血糖動態を理解した血糖管理が必要である⁴⁾。

さらには2017年末の本邦の調査では、透析患者の入院疾患の20%以上を心疾患が占め、10%以上を感染症、5%以上を脳血管疾患が占めていた。これは特に心疾患や脳血管疾患では、単なる高血糖状態のみではなく、食後高血糖や血糖変動、低血糖が動脈硬化性疾患の発症・進展および死亡率に関与していることも報告されており⁵⁻⁸⁾、糖尿病を有する透析患者では単に平均血糖を改善することだけでは不十分であり、血糖変動や低血糖回避を含めた患者個別の血糖動態に応じた血糖管理が必要であることを示唆している。

近年、糖尿病を取り巻く医療技術の進歩により、糖尿病血液透析患者の血糖動態は特異な血糖動態を示すことが明らかになった^{9,10)}。より詳細な血糖動態を把握することは、糖尿病血液透析患者の血糖管理および糖代謝異常の病態把握に必要不可欠である。

我々は以前より通常の糖尿病患者のみでなく、糖尿病血液透析患者に持続血糖測定器（continuous glucose monitoring; CGM）を行ってきた^{9,11,12)}。2012年に我々は日本人糖尿病透析患者のCGMを用いた血糖動態を

報告し⁹⁾、血糖動態の特徴として透析直後の低血糖が約20%の患者にみられ、そのすべてが無自覚性低血糖であったこと、また透析終了後の食事摂取により急激に血糖値が上昇することを本邦で初めて報告した。その後さらに、2型糖尿病透析患者におけるHbA1cは過小評価するものの平均血糖をより反映し、グリコアルブミンは血糖変動をより反映するマーカーであることを報告した¹²⁾。しかし、これらの血糖マーカーでは透析後低血糖やその後の高血糖の有無を評価することは困難であった。

本邦では、これまでの血糖動態把握にはCGMS System[®] Gold (Medtronic Minimed, 米国)、およびiPro2 (Medtronic Minimed, 米国)を用いて、透析患者を含む糖尿病患者の評価、研究を行ってきたが、近年の糖尿病テクノロジーの進歩により、より正確なCGMやより患者負担の少ないCGMが登場している。しかし糖尿病血液透析患者の血糖動態、血糖変動に影響する因子については依然として明確な結論は得られていない。先行研究により、透析後の血糖上昇はインスリン分泌反応の低下の関与^{13,14)}や、グルカゴン、コルチゾールなどのインスリンカウンターホルモンの関与が示唆されているが明確な結論は得られていない。透析後の血糖上昇の病態を解明することは、糖尿病透析患者の良好な血糖管理に不可欠であると考えられる。

これらの機器を的確に用いることにより糖尿病透析患者の血糖動態を正確に把握し、かつ各糖尿病透析患者の血糖動態に関与するホルモン動態を内分泌学的に検討することにより、糖尿病血液透析患者に特異的な低血糖、高血糖、血糖動態を見据えた血糖管理が可能になると考えられる。

2 目的

2型糖尿病透析患者を対象とし、透析日・非透析日の血糖動態を持続血糖測定にて詳細に把握し、透析後の血糖動態に関与するホルモンを継時的に測定し、非透析日の血糖動態、ホルモン動態と比較し、透析関連血糖変動の病態解明を目的とする。

3 方法

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会にて承認を得て実施した(承認番号1651-1)。北里大学病院に入院した20歳以上の男女の2型糖尿病透析患者で、

インフォームド・コンセントの得られた患者を対象とした。また、①体温37.0℃以上の発熱患者、明らかな感染症合併患者、②明らかな活動性悪性腫瘍合併患者、③ステロイド薬内服患者、④血糖動態に影響しうる合併症を有する患者(Cushing症候群、先端巨大症、インスリノーマ、胃切除後、ダンピング症候群、肝硬変)、⑤妊娠または妊娠の可能性のある女性、は除外した。

北里大学病院内分泌代謝内科に入院した糖尿病透析患者に持続血糖測定器iPro2を装着し、透析日・非透析日の各24時間を含む約72時間の血糖動態を詳細に把握した。CGMの装着は、透析条件が安定し、間欠的血糖測定で血糖が安定したと臨床的に判断した後に、透析日前日の午前中にCGMを装着し約72時間後に脱着した。

研究デザインは2型糖尿病血液透析患者を対象とした観察研究で、2型糖尿病血液透析患者に持続血糖測定による詳細な血糖動態の把握と同時に、装着期間の透析日、非透析日で朝食前、朝食2時間後(透析日では透析前)、透析日のみ透析中(透析開始後2時間)、昼食前(透析日では透析後)、昼食後、夕食前、夕食後に経時的血液検査による血糖値、血清Cペプチド、グルカゴン、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)、コルチゾール、成長ホルモン(growth hormone; GH)を測定し、血糖動態との関連性を検討した。血液検査は事前に透析シャントと対側の upper arm に血液採取用のカテーテルを留置し行った。

食事内容は指示エネルギー量(30~35 kcal/理想体重 kg/日)に設定し、透析日、非透析日の各朝食、昼食、夕食は同一メニューを提供した。また非透析日の昼食は、前日の透析後昼食の時間と同時刻にした。家族歴・既往歴・喫煙などの生活歴の調査、身体的所見、他の血液検査所見、臨床所見に関しては、問診ないしカルテにより情報を抽出した。

データは平均±標準偏差ないし中央値(最小値~最大値)で表記した。統計学的解析はWilcoxon testを用いた。

4 結果

4-1 臨床的患者背景

対象患者は6例、全例男性で、年齢62±7歳、ドレイウエイト65.8±16.1 kg、糖尿病罹病期間25.0±10.6

年、透析期間 0.75 (0.5~1.0) カ月、HbA1c $6.0 \pm 1.0\%$ 、グリコアルブミン (glycated albumin; GA) $23.6 \pm 10.7\%$ であった。治療内容は経口糖尿病薬 (oral hypoglycemic agents; OHA) のみが 2 例、インスリン療法と OHA 併用が 4 例であった。

CGM データでは、透析日・非透析日 48 時間の平均センサーグルコース (sensor glucose; SG) は 154.6 ± 31.0 mg/dL、血糖変動を示す SG の標準偏差 (standard deviation; SD) は 41.0 ± 12.0 mg/dL であった。透析日 24 時間の平均 SG は 154.9 ± 29.5 mg/dL、SD は 36.6 ± 14.4 mg/dL であった。非透析日 24 時間の平均 SG は 154.3 ± 33.8 mg/dL、SD は 45.5 ± 21.3 mg/dL であった。全症例のうち SG < 63 mg/dL の低血糖を呈した症例は 2 例で、透析後の低血糖は 1 例であった。

4-2 透析日、非透析日の血糖動態とホルモン動態

血糖動態に関して、透析日では朝食前後、昼食前後で有意な血糖上昇を呈した ($p < 0.05$, $p < 0.05$) が、夕食前後では有意な血糖上昇はなく、また透析前-透析中、透析中-透析後、透析前-透析後の血糖値も有意な差はなかったが、低下傾向であった。非透析日においては朝食前後、昼食前後で血糖値は上昇していたが有意な差はなかった。透析日、非透析日の各朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後の血糖値は有意な差はなかった。

血清 C ペプチドに関して、透析日では朝食前後で有意に上昇し ($p < 0.05$)、昼食前後、夕食前後では上昇していたものの有意な差はなかった。透析時間帯では透析前に比し、透析中、透析後とも有意に低下しており ($p < 0.05$, $p < 0.05$)、透析中から透析後にかけても有意に低下した ($p < 0.05$)。非透析日に関して各食前食後で上昇していたものの有意な差はなかった。透析日、非透析日の比較では、昼食前および昼食後で透析日の血清 C ペプチドは非透析日に比し有意に低値であった ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。

グルカゴンに関して、透析日では昼食前後、夕食前後で有意に上昇し ($p < 0.05$, $p < 0.05$)、朝食後では上昇していたものの有意な差はなかった。透析時間帯では透析前に比し透析後で有意に低下していたが ($p < 0.05$)、透析前と透析中、透析中と透析後で有意な差はなかった。非透析日に関して各食前食後で有意な差はなかった。透析日、非透析日の比較では、昼食前で

透析日のグルカゴンは非透析日に比し有意に低値であった ($p < 0.05$)。

ACTH、コルチゾール、GH に関しては、ACTH は非透析日の昼食後から夕食前にかけてのみ有意に低下し ($p < 0.05$)、コルチゾールは夕食後の透析日、非透析日でのみ有意な差があった ($p < 0.05$) が、GH は有意な差がなかった。

5 考察

今回、我々は血液透析患者の透析起因性の特異な血糖動態に関与するホルモン動態を明らかにするために、持続血糖測定を用いて詳細な血糖動態を把握し、それに関与しうる各種ホルモン動態を詳細に検討した。その結果、以前まで透析関連血糖変動に関与すると考えられていた ACTH、コルチゾール、GH の関与は否定的であり、C ペプチドおよびグルカゴンのみが透析関連血糖変動に関与している可能性を明らかにした。

以前より糖含有のない透析液により、透析関連低血糖を生じることが報告されていた^{15,16}。このため、現在臨床的に使用されている透析液はブドウ糖 100~150 mg/dL が添加され、これにより透析中の患者の血糖値は比較的安定に維持されると考えられていた¹⁷。理論的には血液透析患者の血糖値は血液側と透析液側の濃度勾配から決定され、透析液に添加されたブドウ糖濃度を下回ることはない。しかし実臨床では、透析治療中に血糖値が透析液ブドウ糖濃度を下回り、低血糖症症状を訴える患者も少なくない。また我々の CGM を用いた以前の検討では、透析直後に約 20% の血液透析患者において低血糖を生じており、さらにそれらがすべて無自覚性低血糖であった⁹。

この透析関連低血糖の原因として、インスリン分泌反応の異常^{13,14}やグルカゴン、コルチゾールなどのインスリンカウンターホルモンの関与が示唆されていたが、明確なエビデンスはなかった。加えて特にグルカゴンに関しては最近まで正確な測定系の構築が困難であり、真にグルカゴンが透析患者の血糖動態にどのような影響を及ぼしているかは明らかにすることは困難であった。このため今回我々は新たに構築され、現在、最も信頼性の高いグルカゴン測定系を用いてインスリンカウンターホルモンの透析患者の血糖動態を明らかにするとともに、持続血糖測定を用いた詳細な血糖動態の把握により、透析関連低血糖と血糖動態に関与す

るホルモン動態の関連性を明らかにした。

今回の検討では血糖管理を行い、比較的血糖動態が安定したと判断したのちに、本検討を行った。血糖動態に関しては、非透析日では著明な日内変動を認めなかった一方で、透析日では朝食前-後、昼食前-後で有意な上昇を呈した。また先行研究で報告されているように、透析中に関して有意差はなかったものの透析前-中-後と徐々に血糖値が低下傾向を示した。

インスリン動態を示すCペプチドは透析日の朝食前-後で有意に上昇しており、加えて透析前-中、透析中-後で有意に低下し、透析前-後でも有意に低下していた。これは透析によりインスリンおよびCペプチドが除去されていることと、前述の透析中の血糖低下による内因性インスリン分泌の減少を示唆していると思われる。

一方でグルカゴン動態は透析前-中で有意差はなかったものの低下しており、透析前-後では有意に低下を示した。これは前述のように、透析中に血糖が低下傾向を示す状況では、内因性グルカゴン分泌が抑制されたとは考えにくく、透析膜によるグルカゴンの吸着除去が生じていることが考えられる。透析日のグルカゴン日内変動を見てみても、透析中に有意に低下し、その後の昼食前後、夕食前後で有意に上昇を呈した。また透析日と非透析日を比較すると、昼食前（透析日は透析後）のグルカゴン濃度は透析日で有意に低値であった。

ACTH、コルチゾール、GHに関しては、透析時間に関与するような変動や、透析日と非透析日の明らかな差異を認めなかった。このため、透析関連低血糖の病態には、インスリン・Cペプチド、グルカゴンの動態が関与していると考えられた。つまり、透析中に血糖値は低下し、インスリン、Cペプチドは透析中に除去され低下し、かつ内因性インスリン分泌も抑制される。一方でグルカゴンも透析中に除去され低下するものの、透析終了後に低値を示しており、低血糖傾向の体内で血糖を上昇させるための十分な反応・分泌を生じることができずグルカゴン分泌異常が生じており、症例によりさらに血糖は低下しやすい状況を生じていると考えられた。また今回の検討では昼食だが、透析後の食事摂取によりインスリン分泌がある程度は促されるものの、グルカゴン分泌も生じており、透析後の食事摂取による急激な血糖上昇を生じる原因になって

いると考えられた。

今回の検討において6例中1例でCGMにより透析後低血糖を認めた。この症例では透析後の血糖値で68 mg/dL、CGMのSGで42 mg/dL（透析中の最低血糖値は40 mg/dLであり測定下限）であった。Cペプチドは透析前-中-後と低下し、透析後の昼食摂取により上昇しているものの、血糖上昇の程度に比しCペプチドの上昇は軽度であった。グルカゴンについても透析前-中-後と低下し、透析終了後より昼食摂取後に軽度上昇し、その後も上昇傾向であった。

このようなインスリン・Cペプチドおよびグルカゴンの変動が、透析関連低血糖と透析後の食事摂取による急激な血糖上昇に関与していると考えられる。このためグルカゴン分泌応答に介入するようなインクレチン関連薬の使用により、血液透析患者の特異な血糖動態の改善が期待できる可能性がある。

本研究の限界としては、第一に今回の検討を行った症例数が少ないことがあげられる。近年、当院のような大学病院では、特に高齢者や他の重篤な合併症を有する患者の透析導入、透析管理が多く、本研究に適応する患者のリクルートに難渋した。加えて今回の対象患者が血液透析の導入初期の症例が多く、長年にわたる維持透析患者で同様の結果が得られるか否かは今後更なる検討が必要である。第二に、今回、Cペプチド、グルカゴン、ACTH、コルチゾール、GHに関してホルモン動態の検討を行ったが、その他にグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）やグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）など、他の血糖動態に関与するホルモンの検討は行われていない。今後はより多くの症例数で、GIPやGLP-1などの測定も行ったより詳細な検討が必要だと考えられる。さらには透析患者にインクレチン関連薬を使用することにより、グルカゴン、GIP、GLP-1がどのように変化し、透析患者の血糖動態がどのように改善するのか検討を行う必要がある。

6 結 論

2型糖尿病血液透析患者において、透析中の血糖低下を含めた透析関連血糖変動には、ACTH、コルチゾール、GHの関与はなく、Cペプチドとグルカゴンが関与していることが示唆された。

7 その他

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

平成 29 年度日本透析医学会公募研究助成により得られた成果は、現在、他の医学雑誌に投稿中のため、二重投稿になることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

文 献

- 1) de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. : Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302(16) : 1782-1789.
- 2) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. : Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24(5) : 909-913.
- 3) Villar E, Polkinghorne KR, Chang SH, et al. : Effect of type 2 diabetes on mortality risk associated with end-stage kidney disease. *Diabetologia* 2009; 52(12) : 2536-2541.
- 4) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V : Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes care* 2010; 33(6) : 1389-1394.
- 5) Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354(9179) : 617-621.
- 6) Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. : Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes care* 2000; 23(1) : 45-50.
- 7) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. : Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *NEJM* 2010; 363(15) : 1410-1418.
- 8) Su G, Mi SH, Li Z, et al. : Prognostic value of early in-hospital glycemic excursion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12 : 33.
- 9) 林 哲範, 守屋達美, 小川顕史, 他 : 持続血糖測定 (CGM) でみた日本人糖尿病透析患者の血糖動態. *糖尿病* 2012; 55(9) : 681-687.
- 10) Abe M, Kalantar-Zadeh K : Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(5) : 302-313.
- 11) Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E, et al. : New indices for predicting glycaemic variability. *PLoS One* 2012; 7(9) : e46517.
- 12) Hayashi A, Takano K, Masaki T, et al. : Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *Journal of diabetes and its complications* 2016; 30(8) : 1494-1499.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. : Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999; 51(4) : 242-247.
- 16) Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. : Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol* 2000; 54(1) : 30-34.
- 17) Burmeister JE, Scapini A, da Rosa Miltersteiner D, et al. : Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(4) : 1184-1189.