

血液透析患者の糖尿病管理

—HbA1c, GA, そして beyond HbA1c/GA—

繪本正憲

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 : 糖尿病透析患者, HbA1c, グリコアルブミン, 持続グルコースモニター

要 旨

本邦の慢性透析療法を受けている患者の39.1%を占める糖尿病透析患者の血糖管理は、糖尿病を併しやすいたい高齢透析患者の増加もあいて、今後ますます重要な臨床課題となる。近年、透析患者でも使用可能な糖尿病治療薬も増加している一方で、低血糖リスク、大きい血糖変動などの病態より、糖尿病透析患者の血糖管理には難渋することも多い。これまで、糖尿病透析患者の観察研究によりHbA1cやGAと心血管死亡・全死亡との関連性について報告されてきたが、大規模治療介入試験による成績はなく、診療ガイドラインで推奨されるレベルの治療目標値の確立には至っていない。近年、糖尿病診療では、治療の個別化をめざした持続グルコースモニター（CGM）が登場し、従来の「点」でしか評価できなかった個々の血糖プロフィールが「線」で「リアルタイム」に可視化される時代を迎え、糖尿病透析患者の知見も報告されつつある。糖尿病透析患者では、HbA1cよりもGAがCGMグルコース値との関連性が強いこと、透析日では非透析日に比して平均グルコース値は小さく、血糖変動は大きいことなどが示され、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬による治療効果も報告されつつあり、今後の新たな知見の集積とともに臨床応用が期待されている。

はじめに

「日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」によると、慢性透析患者は

344,640人、そのうち、糖尿病患者は39.1%、また、新規透析療法導入となる患者は年間40,885人、そのうち、糖尿病性腎症による慢性腎不全患者は41.6%を占め、現在の慢性透析療法にいたる原因腎疾患の第1位を占めている¹⁾。また、近年は、透析療法導入患者の高齢化も進んでおり、透析患者が糖尿病を併することも増加することが懸念される。このような現況より、透析患者における糖尿病管理は今後も重要な臨床的課題である。

近年、非透析患者の糖尿病診療においては、大規模臨床試験によるエビデンスにより、血糖管理の目標・標準的治療マネージメントが欧米の糖尿病学会ステートメントにより示されてきた²⁾。経口血糖降下薬、GLP-1受容体作動薬や、インスリン製剤の新規糖尿病治療薬の血糖改善効果、さまざまな合併症に対する影響の知見も集積されつつある。さらに、血糖管理ツールとして持続グルコースモニター（continuous glucose monitoring; CGM）が登場し、新たな血糖管理指標も提唱され³⁾、インスリンポンプ治療の進歩と相まって、新たな治療の時代を迎えている。一方、糖尿病透析患者における糖尿病治療に関しては、血糖管理の臨床的指標や治療目標、新規治療薬の有効性や安全性に関する報告は限定的である。

本総説では、このような動向を踏まえて、透析患者の糖尿病治療に関して、これまでの血糖管理指標であるHbA1cやグリコアルブミン（GA）に関する知見と課題、そして新たな指標であるCGM指標の治療応用、今後の透析患者の糖尿病治療の展望について概説する。

1 HbA1c

糖尿病患者における血糖コントロールの治療目標値は、1型糖尿病や2型糖尿病における大規模臨床試験の知見にもとづいて、一般的にはHbA1c 7.0%未満、高齢者など低血糖リスクを有する場合は8.0%未満、より厳格なコントロールでは6.0%未満とされている。一方、糖尿病透析患者においては、現在までのところ、大規模な治療介入試験の知見はなく、観察研究により血糖コントロール状態と心血管死や生命予後との関連性が報告されてきた。

筆者らは、1990年代から腎不全患者における血糖管理の意義を検証するために、観察研究によりHbA1cと透析患者の生命予後に関する前向き観察研究（Osaka Diabetes Dialysis Study 1 & 2）をおこなった^{4,5)}。その結果、血液透析導入時のHbA1cが7.9%以上の患者群は7.9%未満の患者群に比較し有意に予後不良であること、また、安定した維持血液透析患者では、HbA1c 8.4%以上群の予後はHbA1c 6.9%未満群、6.9%以上から8.4%未満群の2群に比較し有意に不良であることを示し、透析療法導入前や維持透析中の血糖コントロール状態は生命予後に関連することを報告した。

その後、同様に欧米からも糖尿病透析患者のコホートにおいて、HbA1cと全死亡や心血管死との関連性が報告され⁶⁻¹⁰⁾、2013年にはそれまでに報告された10件の観察研究から83,684例のデータによりメタ解析が行われ、その結果、平均HbA1cが8.5%以上になるとHbA1c 6.5~7.4%群に比較して死亡リスク1.29と有意に高くなることが示されている¹¹⁾。近年においても、米国からHbA1c 8.0%以上になると透析導入後1年間の死亡リスクが有意に高くなることが示されている¹²⁾。

2 グリコアルブミン (GA)

HbA1cは腎性貧血やその治療の影響を大きく受けることから、特に糖尿病透析患者では偽低値を呈することより¹³⁾、本邦では、その代替として糖化アルブミンの一つであるグリコアルブミン (GA) を用いて透析患者の血糖コントロール状態と心血管死や生命予後との関連性が検証されてきた。

Fukuokaらは、血液透析導入時のGA 29%以上群で

は、29%未満群に比較して生命予後不良であり、GA 29%以上であることは心血管死の有意な予測因子（ハザード比2.97）であることを示した¹⁴⁾。Okadaらも同様に、維持血液透析時のGA 23.0%以上群は、23.0%未満群に比較して、全死亡や心血管死に有意差を認めないものの、心血管疾患発症が有意に高いことを示している¹⁵⁾。Isshikiらは、糖尿病透析患者90例の前向き観察研究（追跡期間36月）により、GAは有意な死亡予測因子であり、その死亡リスク上昇のcutoff値は25%であることを示した¹⁶⁾。

このように、GAと臨床的意義に関する研究は本邦からの報告が先行したが、2013年には、Shafiらは、米国のChoice Study（Choices for Health Outcomes in Caring for ESRD Study in USA）において、1995~98年にエントリーした透析患者503例（糖尿病57%、非糖尿病43%）において、GAと全死亡、心血管死亡との関連を検証した結果、GA 25.0%を超えてくると、いずれの死亡アウトカムリスクが有意に高くなることを示している¹⁷⁾。

日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」においては、糖尿病透析患者の血糖管理の推奨レベルとして、透析前血糖値180~200 mg/dl、GAでは20%未満、心血管イベント既往歴を有し、低血糖傾向のある場合は、24.0%未満と示されている¹⁸⁾。

TaharaらのHbA1cとGAの換算式¹⁹⁾を、HbA1cのJDS値をNGSP値に変換した場合の推定式は以下のようになる。

$$\text{HbA1c(NGSP, \%)} = 0.250 \times \text{GA(\%)} + 2.015$$

この換算式を用いると、GAの推奨レベル20.0%、24.0%は、それぞれ非透析患者の糖尿病患者における治療目標値であるHbA1c 7.0%、低血糖リスクを伴う場合のHbA1c 8.0%に相当する。「糖尿病治療ガイド2012」のエビデンスレベルの問題はあるにしても、臨床的には受け入れやすいレベルと考えられる。わが国の2013年末の維持血液透析患者でHbA1cが測定された60,019名のうち、GAも測定されている23,668名を対象にした調査では、HbA1c 6%未満、6~7%、7~8%、8%以上を示す症例は、全体の49.2%、31.2%、12.8%、6.8%の頻度であり、GA 20%未満、20~24%、24%以上の症例は、全体の49.6%、28.3%、22.1%であったと報告されている²⁰⁾。

最近、Hoshinoらは、2013~2016年の日本透析医

学会統計調査データのレトロスペクティブコホート研究において、糖尿病透析患者 40,417 例（平均年齢 67.3 歳，GA 21.3%，HbA1c 6.2%）において、3 年間の全死亡，心血管死，感染症死，がん死と GA との関連性を検証した²¹⁾。その結果，糖尿病治療薬使用症例 27,761 例（インスリン 36.3%，DPP-4 阻害薬 32.0%，他 23.0%）においては，GA 23.0% 以上では全死亡のハザード比は 1.22~1.50 と有意に高値となることなどを報告している。

さらに，Hanai らは，841 例の糖尿病透析患者において，多施設前向きコホート研究（平均フォローアップ期間 3.1 年）により，GA と HbA1c と全死亡，心血管死，非心血管死との関連性を検証した結果を報告している²²⁾。その結果，time-dependent variable としての解析を行うと，GA の心血管死および全死亡に対するハザード比（GA 1.0% 当たり）は 1.01，1.03 とともに有意な因子であるが，非心血管死に対しては有意ではないこと，同様に HbA1c は心血管死に対するハザード比（1.35/%）のみが有意であったと報告している。この研究は，GA と HbA1c の両者について，現時点での多施設の多数症例での前向き研究から得られた知見として，その臨床的意義は大きい。

3 KDIGO2020 における HbA1c と GA の評価

2020 年に報告された KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）2020 では，CKD（慢性腎臓病）を合併した糖尿病患者の血糖モニタリングと治療目標の第 2 章において，進行した CKD における HbA1c や GA に関して記載されている²³⁾。進行した CKD では，HbA1c に影響する因子は腎性貧血およびエリスロポエチン製剤，鉄剤，HIF-PH 阻害剤などの治療により，影響を強く受け偽低値となるバイアスはあるものの，CKD 合併例においては HbA1c の使用が推奨されている。一方，前述のように本邦でエビデンスが報告され汎用されているグリコアルブミン（GA）については，残念ながら十分なエビデンスがないとのことで推奨レベルには至っていない。

CKD 合併時の糖尿病治療の HbA1c の治療目標として，個々の患者の CKD 重症度，心血管合併症，予期される寿命，低血糖リスクと対応などを考慮して，HbA1c は 6.5% から 8.0% の間で個別に設定することが推奨されている。一方，透析患者での治療ターゲッ

トの範囲は知られていないとの記載にとどめられている。このことは，現時点では，糖尿病透析患者における血糖管理の治療目標に関しては，治療目標を決めるためのエビデンスとなる前向きの大規模治療介入試験の知見がないことが大きい要因となっている。実際，糖尿病透析患者において，治療目標を決めるのに必要な大規模臨床介入試験を計画するとすれば，先行研究による死亡ハザード比 1.08 を用いて，年間死亡率 20%，平均 5 年間治療介入試験において，統計学的パワー 80% で推測すると，8,800 症例の糖尿病透析患者での介入試験が必要であろうとも報告されており²⁴⁾，現実的には治療介入試験の実現は困難が予想される。

4 糖尿病診療における CGM による新たな血糖管理指標

CGM とは，皮下の間質液グルコースをセンサーにより感知し，グルコースとグルコースオキシダーゼ（GOD）と反応させて生じる電流を測定し，グルコース濃度を測定する。当初の機器では，血糖自己測定（SMBG）による血糖値による校正を必要としたが，最近では SMBG による校正を必要としない機器もある。2000 年頃から欧米で開発使用され，本邦では，2009 年 10 月に初めて検査機器として承認され，現在，CGM 機器および関連解析システムが急速に進歩している。現在，本邦でも保険収載され，1 型糖尿病，血糖コントロールが不安定な糖尿病において使用可能となっている。

従来，インスリン治療において，1 日の血糖プロフィールは，SMBG により毎食前，毎食後 2 時間，眠前の 1 日 7 回測定による血糖値をモニターし，低血糖を回避しつつ毎食前・食後血糖の治療目標レベルを達成すべく，インスリン製剤，投与パターン，投与量を調整してきた。この CGM では，血糖値に連動して変化する皮下グルコース値を 5~15 分毎にモニターし，3~14 日（機種により異なる）の連続したグルコース値が得られる。当初の機器では CGM センサーを外したのちに別途血糖プロフィールの解析が必要であったが，現在は，間欠的に装着のセンサーをスキャンすることによるグルコース値を表示するものや，装着中にリアルタイムでグルコース値が表示されるものが主流となりつつある。いずれにしても，1 日 7 回の SMBG でしか得られなかった血糖データ数が飛躍的に増加し，

表 1 臨床上もっとも有用な CGM の 10 個の指標

	1 型・2 型糖尿病 HbA1c 7.0% 相当	高齢者・ハイリスク の糖尿病患者 HbA1c 8.0% 相当
1 CGM を装着した日数 (推奨 14 日)		
2 CGM が有用であった時間の割合: (14 日のうち 70% 以上)		
3 平均グルコース値		
4 グルコースマネージメントインディケータ (GMI): 推算 HbA1c に相当		
5 変動係数 (% CV): 36% 以下		
6 Time above range (TAR: Level 2): グルコース値が 250 mg/dL 以上の時間割合 (%)	5% 未満	10% 未満
7 Time above range (TAR: Level 1): グルコース値が 181~250 mg/dL の時間割合 (%)	25% 未満	50% 未満
8 Time in range (TIR): グルコース値が 70~180 mg/dL の時間割合 (%)	70% 以上	50% 以上
9 Time above range (TBR: Level 1): グルコース値が 54~69 mg/dL の時間割合 (%)	4% 未満	1% 未満
10 Time above range (TBR: Level 2): グルコース値が 54 mg/dL 未満の時間割合 (%)	1% 未満	1% 未満

従来の「点」でしかみえなかった血糖プロフィールが、連続した「線」として可視化されモニターできるようになり、個別化糖尿病診療を大きく前進させようとしている。

このような CGM の進歩を踏まえて、2019 年 2 月に、CGM のエキスパートである臨床医、研究者、糖尿病患者などにより Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) 会議が行われ、その結果、同年 6 月に ATTD の国際コンセンサスレポートとして、CGM に関する新たな指標が提唱された^{3,25)}(表 1)。このコンセンサスレポートにおいて、CGM を用いた臨床上最も有用な指標として 10 個の指標 (metrics) が提唱された。

- ① CGM を装着した日数 (推奨 14 日)
- ② CGM が有用であった時間の割合: (14 日のうち 70% 以上)
- ③ 平均グルコース値
- ④ グルコースマネージメントインディケータ (GMI): 推算 HbA1c に相当
- ⑤ 変動係数 (% CV): 36% 以下
- ⑥ Time above range (TAR: Level 2): グルコース値が 250 mg/dL 以上の時間割合 (%)
- ⑦ Time above range (TAR: Level 1): グルコース値が 181~250 mg/dL の時間割合 (%)

⑧ Time in range (TIR): グルコース値が 70~180 mg/dL の時間割合 (%)

⑨ Time above range (TBR: Level 1): グルコース値が 54~69 mg/dL の時間割合 (%)

⑩ Time above range (TBR: Level 2): グルコース値が 54 mg/dL 未満の時間割合 (%)

グルコースマネージメントインディケータ (GMI) は、CGM により得られた平均グルコース値から推定された HbA1c を、eA1c (推定 HbA1c) として当初示されていた指標である。しかし、同時に検査室で測定された HbA1c 値と混乱をきたすためにリネーミングをされることになり、精度良いセンサー (Dexcom sensor) により得られた 14 日間以上の CGM データの平均グルコース値からの新たな下記の推定式から算出されている指標である²⁶⁾。

$$GMI(\%) = 3.31 + 0.02392 \times [\text{平均グルコース値 (mg/dL)}]$$

平均グルコース値 150 mg/dL は GMI 6.9% であり、平均グルコース値が 25 mg/dL 上昇すると GMI は 0.6% 高くなる。検査室で測定された HbA1c 値と CGM からの GMI に差を認めることもあり、各々の特徴をふまえて、患者各個人の治療目標設定に活用することが重要となる。

このコンセンサスレポートでは、三つの重要な新たな

な指標として、Time within target glucose range (TIR, time in range), Time below target glucose range (TBR), Time above target glucose range (TAR) が提唱された。各血糖範囲の時間の割合 (%) でコントロール目標が示されている。1型糖尿病や2型糖尿病では、TIR 70% 以上にすると検査室での HbA1c 7% に相当、高齢者やハイリスクの糖尿病では TIR 50% 以上にすることにより HbA1c 8% に相当、TIR 10% 上昇は HbA1c 0.5% 減少に相当するとされているが、まだまだ十分なエビデンスはなく今後の知見の集積が待たれる。

糖尿病透析患者では、HbA1c では偽低値を呈すること、血糖変動が大きく低血糖・高血糖を回避する必要があることが課題となる。この CGM により GMI や TIR, TBR, TAR を用いて評価することのメリットが期待されるが、これらの意義や治療目標レベルについては、今後の知見の集積が必要である。

5 糖尿病透析患者における CGM による評価

糖尿病透析患者における CGM については、当初、血糖プロフィールの透析日、非透析日との比較、HbA1c・GA・SMBG による血糖値との相関などに関して検証された。Kazempour-Ardebili らは、2型糖尿病血液透析患者 19 名 (平均年齢 61.5 歳、HbA1c 6.9%，平均透析期間 4 年) において、透析日と非透析日において 48 時間 CGM による評価を行っている²⁷⁾。

その結果、同じ食事療法下において、透析日は非透析日に比べて平均グルコース値が低いこと、24 時間および夜間の血糖曲線下面積が有意に小さいこと、また、30 分以上持続する無自覚の低血糖 (45 mg/dL 未満) を示した症例が 19 例中 4 例 (24%) に認めたことより CGM の有用性を報告した。

Riveline らは、2型糖尿病血液透析患者 19 名 (平均年齢 64 歳、平均糖尿病罹病期間 21 年、平均透析期間平均 24 月、HbA1c 7.2%) において、透析日と非透析日 4 日間 CGM による評価をおこない、腎機能正常の糖尿病患者 39 名と比較している²⁸⁾。その結果

- ① 透析患者と腎機能正常者において、CGM によるグルコース値と SMBG による血糖値との差に有意差がないこと
- ② CGM グルコース値と SMBG による血糖値の相関は透析患者で相関係数 0.90、非透析患者では 0.81 であったこと
- ③ CGM グルコース値と HbA1c との相関では、透析患者では相関係数 0.47 と非透析患者の 0.71 に比べて明らかに低いこと
- ④ 透析日には、透析開始後に CGM グルコース値は低下していること

を示した。

本邦からは、林らは、糖尿病透析患者 28 例 (平均年齢 60 歳、糖尿病罹病年平均 21 年、透析導入時 24 例、維持透析例 4 例、HbA1c 6.7% において、透析日は非

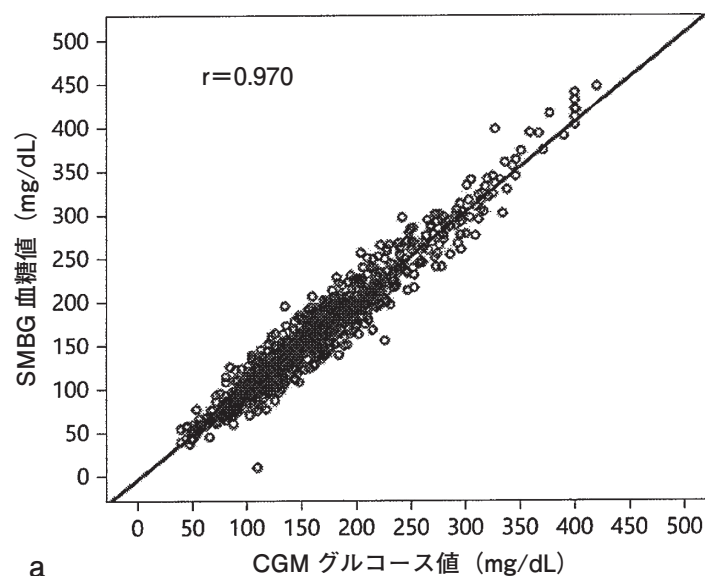


図1 糖尿病透析患者における7日間CGMによるグルコース値とSMBGによる血糖値の相関

(文献30より改変)

透析日に比較して

- ① CGM 平均グルコース平均値は有意に低く、標準偏差は有意に高いこと
- ② CGM グルコース平均値と HbA1c との相関係数は 0.64, GA とは 0.54, CGM グルコース標準偏差と HbA1c の相関係数は 0.46, GA とは 0.64 と報告している²⁹⁾.

Divani らは、糖尿病透析患者 37 例において、7 日間 CGM にて評価し、1,169 ポイントの CGM グルコース値と SMBG による血糖値の比較検証を行った³⁰⁾. その結果

- ① CGM グルコース値と SMBG による血糖値とは、相関係数 0.970 の高い相関を認めること (図 1)
- ② 両者の平均値差は 1.1 mg/dL と小さいが、平均差は -35.7~37.9 と幅広く分布していること
- ③ GM グルコース平均値と HbA1c の相関係数は 0.694 であったが、GA とは 0.884 と高い相関を示し、平均グルコース値 184 mg/dL を検出する ROC 解析では、GA のほうがより検出力が高いことより GA の有用性を明らかにしている.

6 CGM 指標を用いた治療応用

従来の SMBG による血糖プロフィールの評価に比べて、CGM により糖尿病治療薬の効果を、前述の CGM 指標を用いることにより詳細に評価可能となっている。筆者らは、保存期慢性腎不全を合併した糖尿病患者において、超速効型インスリン製剤と速効型インスリン製剤の治療効果の相違、糖尿病透析患者における DPP-4 阻害薬の効果について、CGM を用いて検証した^{31, 32)}.

保存期腎不全の糖尿病患者 18 症例 (年齢 53~79 歳, 血清クレアチニン濃度 1.9~6.2 mg/dl (平均 4.3)) において、入院診療下で同じ食事療法のもとで、同一患者に連日、超速効型インスリンのグルリジンおよび速効型インスリン製剤を同一量投与し、血糖プロフィールの相違があるかを CGM により評価した³¹⁾. その結果、平均グルコース値は、グルリジン 159.4 ± 52.4 (SD) mg/dL, 速効型 167.8 ± 65.7 mg/dL, CGM グルコース値の標準偏差 (SD) はグルリジン 88.7 ± 38.1 mg/dL, 速効型 100.4 ± 53.7 mg/dL といずれの指標も有意差を認めなかったが、各食事の食後血糖曲線下面

積 (AUC) では、朝食後および夕食後の AUC はグルリジンで有意に低値であった。このことは、腎不全患者において、超速効型インスリンが同量投与の速効型インスリンに比較して食後血糖をより大きく低下させていることを示し、また、インスリンの血中濃度も遷延しにくいことが報告されていることも考慮すると、より小さい低血糖リスクで有効であることを示している。

また、近年汎用されている DPP-4 阻害薬の有効性を、2 型糖尿病血液透析患者 10 例 (平均年齢 68 歳, 平均透析期間 3.2 年, 平均 GA 23.2%, 平均 HbA1c 6.3%) において検証した。透析患者においても使用可能なテネリグリプチン 20 mg/日を 4 週間投与して、その投与前後における血糖プロフィールを CGM により評価した³²⁾. その結果、テネリグリプチン投与により、平均グルコース値は透析日 187 ± 61 (SD) から 160 ± 61 mg/dL へ、非透析日は 194 ± 77 から 158 ± 56 mg/dL へと有意に改善を示し、透析日、非透析日のいずれも、特に食後血糖曲線下面積を有意に改善していることより、透析患者においても DPP-4 阻害薬の特徴である食後血糖の改善作用を改めて確認できた (図 2)。

Yajima らは、インスリン治療中の糖尿病透析患者 15 例において、週 1 回投与製剤であるデュラグルチド 0.75 mg/週を 5 回投与して、その前後で、CGM により血糖プロフィールを評価している³³⁾. その結果、インスリン必要量 (中央値) の有意な減少のみならず、CGM 指標で評価すると、平均グルコース値 148 から 124 mg/dL へ、標準偏差 SD 値 45 から 27 mg/dL, CV 値 28.0 から 21.0%, さらに、TIR は 76% から 92%, TAB Level 1 は 23% から 4% へいずれも有意に改善していることを報告している。

このように、CGM により単に平均血糖の低下のみならず、血糖変動に関する指標、治療目標達成の時間、さらには、血糖プロフィールをどのように改善しているかが視覚化され、個々の患者のプロフィールに応じた薬物療法が可能となり、薬物療法を考えるうえで CGM の指標が有用であることが示されつつある。

最近、1 型糖尿病の透析患者において、リアルタイム CGM を併用したインスリンポンプ療法の有用性が報告されている³⁴⁾. リアルタイム CGM, アルゴリズムにより制御された持続皮下投与のインスリンポンプ, スマートフォン, クラウドシステムが統合された自動

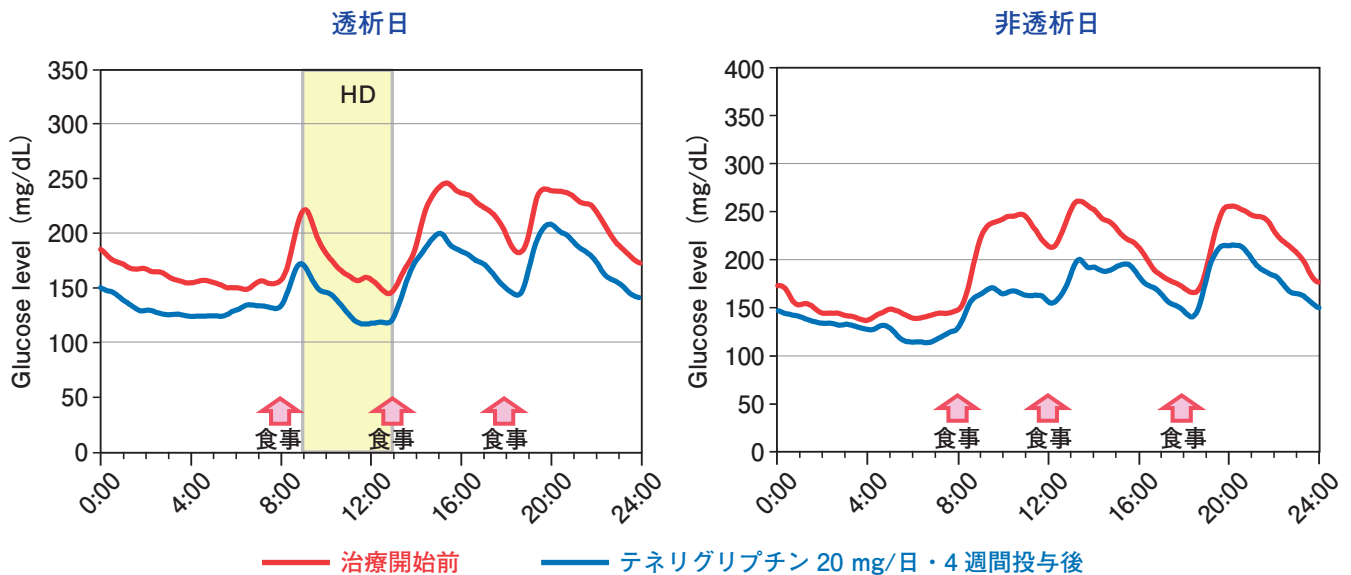


図2 糖尿病透析患者におけるテネリグリプチン 20 mg・4週間投与前後の血糖プロファイル：CGMによる平均グルコース値を示す
(文献32より改変)

化されたクローズドループ式インスリン投与システムと標準的な強化インスリン治療を同一患者でおこなうクロスオーバー試験が、1型糖尿病透析患者27名（平均年齢68.3歳，透析期間1.5年，平均HbA1c 7.2%，インスリン投与量0.39単位/kg）を対象に行われた。その結果，クローズドループ式インスリン投与システムでは，平均グルコース値，SD値の有意な低下，TIR，TAR，TBRのいずれの指標も有意に改善した良好な結果を示し，今後の血糖コントロールが不安定な1型糖尿病透析患者における新たな治療オプションが示されている。

おわりに

以上，糖尿病透析患者における血糖管理について，これまでのHbA1c，GAの報告されてきたエビデンス，現状と課題，糖尿病領域において現在急速に進歩しているCGMとその新たな管理指標，さらに，透析患者におけるCGMに関する知見を中心に概説した。糖尿病透析患者におけるこの領域に関する臨床的な知見は，世界トップレベルの透析医療を実践している本邦からの報告が大きく貢献しているといえる。新たなCGMを用いた糖尿病治療においても今後のさらなる展開が期待される。

利益相反申告 (COI)

本論文に関して申告すべきものなし。

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（2019年12月31日現在）. 透析会誌 2020; 53: 579-632.
- 2) American Diabetes Association: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44: S111-S24. doi: 10.2337/dc21-S009
- 3) American Diabetes Association: 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44: S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006
- 4) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al.: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. Diabetes Care 2001; 24: 909-13. [published Online First: 2001/05/12]
- 5) Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al.: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. Diabetes Care 2006; 29: 1496-500. doi: 10.2337/dc05-1887 [published Online First: 2006/06/28]
- 6) Williams ME, Lacson E, Jr, Teng M, et al.: Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. Kidney Int 2006; 70: 1503-1509.
- 7) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al.: A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. Diabetes Care 2007; 30: 1049-1055.
- 8) Williams ME, Lacson E Jr, Wang W, et al.: Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent cox model analyses. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2010; 5: 1595-601. doi: CJN.09301209

- [pii] 10.2215/CJN.09301209 [published Online First : 2010/07/31]
- 9) Drechsler C, Krane V, Ritz E, et al. : Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009; 120 : 2421-2428. doi: CIRCULATIONAHA.109.857268 [pii] 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857268 [published Online First : 2009/12/02]
 - 10) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. : Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes : a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012; 61 : 708-715. doi: 10.2337/db11-1015
 - 11) 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* 2014; 63 : 84-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.020
 - 12) Rhee CM, Kovesdy CP, Ravel VA, et al. : Association of Glycemic Status During Progression of Chronic Kidney Disease With Early Dialysis Mortality in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 : 1050-1057. doi: 10.2337/dc17-0110
 - 13) 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* 2007; 18 : 896-903. doi: 10.1681/ASN.2006070772
 - 14) Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. : Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology* 2008; 13 : 278-283. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00864.x
 - 15) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. : Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2007; 46 : 807-814.
 - 16) Isshiki K, Nishio T, Isono M, et al. : Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis : evaluation of a target level for improving survival. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 434-442. doi: 10.1111/1744-9987.12123
 - 17) Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. : Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2013; 36 : 1522-1533. doi: 10.2337/dc12-1896
 - 18) 中尾俊之, 阿部雅紀, 稲葉雅章, 他 : 一般社団法人日本透析医学会 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46 : 311-357.
 - 19) Tahara Y : Analysis of the method for conversion between levels of HbA1c and glycated albumin by linear regression analysis using a measurement error model. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84 : 224-229. doi: 10.1016/j.diabres.2009.03.014
 - 20) Abe M, Hamano T, Hoshino J, et al. : Is there a "burnt-out diabetes" phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130 : 211-220. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.012
 - 21) Hoshino J, Abe M, Hamano T, et al. : Glycated albumin and hemoglobin A1c levels and cause-specific mortality by patients' conditions among hemodialysis patients with diabetes : a 3-year nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001642
 - 22) Hanai K, Akamatsu M, Fujimori A, et al. : Usefulness of glycated albumin as a predictor of mortality in chronic hemodialysis patients with diabetes : a multi-center, prospective cohort study. *Renal Replacement Therapy* 2020; 6. doi: 10.1186/s41100-020-00264-1
 - 23) Kidney Disease : Improving Global Outcomes Diabetes Work Group : KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98 : S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019
 - 24) Ix JH : Hemoglobin A1c in hemodialysis patients : should one size fit all? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010; 5 : 1539-1541. doi: CJN.04410510 [pii] 10.2215/CJN.04410510 [published Online First : 2010/07/31]
 - 25) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. : Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42 : 1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028
 - 26) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. : Glucose Management Indicator (GMI) : A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41 : 2275-2280. doi: 10.2337/dc18-1581
 - 27) Kazempour-Ardebili S, Lecomwasam VL, Dassanyake T, et al. : Assessing glycemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 : 1137-1142. doi: 10.2337/dc08-1688
 - 28) Rivelino JP, Teynie J, Belmouaz S, et al. : Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis : use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009; 24 : 2866-2871. doi: 10.1093/ndt/gfp181
 - 29) 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 : 681-687.
 - 30) Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, et al. : Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol* 2018; 47 : 21-29. doi: 10.1159/000485843
 - 31) 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. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National*

- Kidney Foundation 2015; 25 : 129-134. doi: 10.1053/j.jrn.2014.07.011
- 32) Wada N, Mori K, Nakagawa C, et al. : Improved glyceimic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis : Evaluation by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Complications* 2015; 29 : 1310-1313. doi: 10.1016/j.jdiacom.2015.07.002
- 33) Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. : Improved glyceimic control with once-weekly dulaglutide in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Complications* 2018; 32 : 310-315. doi: 10.1016/j.jdiacom.2017.12.005
- 34) Boughton CK, Tripyla A, Hartnell S, et al. : Fully automated closed-loop glucose control compared with standard insulin therapy in adults with type 2 diabetes requiring dialysis : an open-label, randomized crossover trial. *Nat Med* 2021; 27 : 1471-1476. doi: 10.1038/s41591-021-01453-z