

糖尿病透析患者の血糖管理

——最近の動向——

中尾俊之 権藤麻子 岡田知也

東京医科大学腎臓内科

key words : グリコアルブミン, 透析前血糖, 経口血糖降下薬, インスリン療法

要旨

血液透析患者の血糖コントロール指標として HbA_{1c} は不適であり, 透析前血糖とグリコアルブミン (GA) を用いる。管理目標値として血液透析開始前血糖値は 180~200 mg/dL 未満, GA 値は心血管イベントの既往歴がない症例では 20.0% 未満, 同既往歴を有する症例においては 24.0% 未満とすることが提唱されている (日本透析医学会「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」)。血液透析開始時に高血糖を認めても, 開始後は比較的速やかに自然に血糖値が低下してくる。血液透析中にインスリンを追加投与すると, 逆に血糖が下がり過ぎることがあるので注意を要する。

はじめに

近年, 糖尿病を合併する透析患者が著しく増加している。わが国において, 新規に維持透析に導入となる患者での糖尿病性腎症の比率が 1998 年度に第 1 位となった。全透析患者数に占める糖尿病性腎症の割合も 2011 年末にはついに慢性糸球体腎炎を抜いて第 1 位となり, 透析患者全体の 36.6% となっている。すなわち透析患者の 3 人に 1 人は糖尿病というわけである¹⁾。こうした状況の中で透析医療従事者は, 単に透析治療だけを行い糖尿病管理には無関心というわけにいかない。しかし糖尿病専門医が透析医療の現場に常駐している場合は少ないため, 血糖管理をはじめとし

た糖尿病管理は透析医療従事者も積極的に担っていかねばならない時代となっているのである。

こうした背景のもと, (社) 日本透析医学会ではこのたび「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」を発表するにいたった²⁾。そこで本稿ではこの「ガイド」の内容を中心に, 糖尿病透析患者の血糖管理について述べる。

1 血糖管理指標

1-1 透析患者で HbA_{1c} は不適

臨床現場での HbA_{1c} 使用の歴史は長く, これまでには, 糖尿病透析患者を対象として HbA_{1c} 値を用いた報告も多い³⁾。しかし透析患者では, 赤血球寿命の短縮 (約 60 日) に加え, 透析療法による失血や出血, および腎性貧血治療のための赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 投与により幼

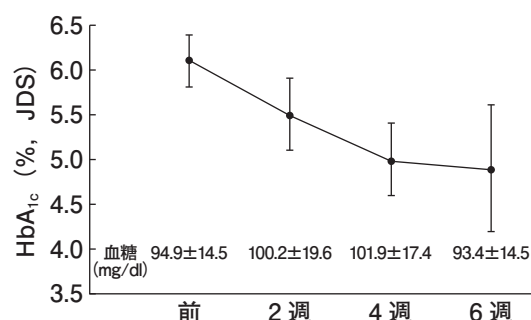


図 1 赤血球造血刺激因子製剤使用開始による HbA_{1c} の変化
血糖値は一定でも HbA_{1c} は低下する。(文献 4 より)

若赤血球の割合が増えるなどの要因により、血糖値が一定でも HbA_{1c} は低値になる傾向がある (図 1)⁴⁾。このため透析患者の HbA_{1c} 値は、血糖コントロールを過小評価することになり適切な指標とは言えない。

1-2 透析前血糖とグリコアルブミンの使用 (表 1)

(1) 血液透析前の血糖値

透析診療の現場においては、空腹時血糖値の測定は通常行われず、透析開始時に採血されるのが一般的である。しかも平均的な血液透析患者は週 3 回、1 回につき数時間を医療施設へ受診しているため、わざわざ空腹時血糖の検査日を別個に設定するのは現実的でない。この点からして、空腹時血糖値の目標値を設定することは実用的ではなく、透析前血糖値を血糖コントロール指標として採用することが適当であろう。

通常、透析開始時の血糖値は食後血糖値とみなされる。食後血糖値は摂食後の時間、食事内容によっても変動するという問題点があるが、HbA_{1c} 値や GA 値のように血糖コントロールに直接関係しない要因に影響されず、また、大血管症の発症にも病因的関与が指摘されている。

透析前採血での血糖値は 180~200 mg/dL 未満にコントロールすることが目標とされる。これは、透析前血糖値がこれ以上の患者では予後不良であることが認められた観察研究の結果にもとづいている^{5,6)}。

(2) グリコアルブミン (GA)

GA は血清アルブミンの糖化産物である。アルブミンの半減期は約 17 日であり、GA は過去 2~4 週間の血糖コントロール状態を反映する。GA 値に対する血糖の寄与率は、採血直前の 17 日間の血糖が GA 値の 50

%, その前の 17 日間の血糖が 25%, さらにその前の血糖が残り 25% である⁷⁾。透析患者において、GA は赤血球寿命や ESA 投与の影響を受けないため、HbA_{1c} に代わる有用な血糖コントロール指標となる^{8~11)}。

GA の管理目標値は、血液透析患者の GA と生命予後や心血管イベント発症との関係を調査したこれまでの観察研究の報告結果^{12~15)}にもとづいて、表 1 のように提唱されている²⁾。すなわち、心血管イベントの既往歴がない症例では GA 値 20.0% 未満を目標とする。しかし、心血管イベントの既往歴を有する症例において、GA 値 20.0% 未満にした場合、低血糖発症増加というマイナス効果を凌駕する生命予後改善のプラス効果は期待できず、したがって、これらの対象にはコントロール基準を緩め、GA 値 24.0% 未満とすることが提唱されている。

GA は血糖値とは無関係に残存腎より大量蛋白尿がある場合は低値となり¹⁶⁾、甲状腺機能亢進症で低値、同機能低下症では高値となることに留意しておく必要がある。なお腹膜透析患者でも GA が低値を呈する。

1-3 持続血糖モニター

最近、詳細な血糖動態の把握を目指して持続血糖モニター (continuous glucose monitoring; CGM) が用いられてきている^{17,18)}。CGM は連続して皮下の間質液のグルコース濃度を 10 秒ごとに測定し、5 分毎に平均値を記録し、血糖値を推定することのできる携帯用装置で、72 時間にわたり記録可能な機器である。CGM で計測されるものは間質液糖濃度であり、厳密には血糖値を測定しているわけではないが、血糖値とは良好な相関が認められている。血糖自己測定では発見しがたい夜間・早朝の低血糖や高血糖をモニターす

表 1 糖尿病の血液透析患者における血糖指標

測定項目と検査頻度	血糖	グリコアルブミン (GA)
インスリン使用患者	HD 前・後, 毎回	月 1 回
インスリン非使用患者		
経口血糖降下薬	HD 前, 週 1 回	月 1 回
薬物療法なし	HD 前, 最低月 1 回	月 1 回
2. コントロール目標値		
HD 前血糖値	180~200 mg/dL 未満	
グリコアルブミン (GA)	20% 未満	
	(心血管イベント既往や低血糖傾向の患者では 24% 未満)	

(日本透析医学会「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」による)

ることができる。今後の普及が期待される。

2 血液透析施行時の血糖管理

2-1 血液透析 (HD) 開始時の高血糖

インスリン注射あるいは経口血糖降下薬の用量が足りない場合に起こる。インスリン自己注射をしている患者では、うち忘れによる高血糖もある。血糖値が400 mg/dL くらいまでは案外無症状のことが多い。HD 開始時に高血糖を認めても、HD 中は透析液中へとブドウ糖が除去されるため、比較的速やかに自然に血糖値が低下してくる。それゆえ、HD 中にインスリンを追加投与すると、逆に血糖が下がり過ぎることがあるので注意を要する。

透析開始時の血糖値が概ね 500 mg/dL 未満の場合、特に血糖降下薬を使用しなくても 3~4 時間の血液透析後に 300 mg/dL 未満に低下するため、この程度の高血糖であれば、あえてインスリン注射を行う必要はない。ただし 500 mg/dL 以上の著明な高血糖を認める場合には、2~4 単位の超速効型インスリンを皮下注射する。そのさい 2 時間後に血糖値を再検し透析中 100~249 mg/dL の血糖値を目標とし、インスリン注射による急激あるいは過度の血糖低下 (100 mg/dL 未満) を起こさないように注意する。このような患者では、毎日のインスリン注射あるいは経口血糖降下薬の用量を調整する。インスリン自己注射をしている患者では、うち忘れないように指導する。

2-2 HD 施行時の低血糖

HD 開始時あるいは施行中に血糖値 60 mg/dL 未満、あるいはそれ以上でも明らかな低血糖症状を認める場合には緊急に対処する。すなわち経口摂取が可能な場合には 5~10 g のブドウ糖を摂取させる。経口摂取が不可能あるいは危険とみなされる場合や速効性を期す場合には、50% グルコース注射液 20 mL (10 g ブドウ糖含有) を透析回路静脈側より 1 分間程度で注入する。以後 30 分あるいは 1 時間おきに血糖値を測定し、再度、血糖値 60 mg/dL 未満の場合は上記の処置を繰り返す。HD 終了時に上記低血糖を認めた場合には、同様の処置を行い、血糖値の上昇を確認したうえで、透析回路を離脱する。上記のような低血糖がしばしばみられる場合には、糖尿病治療の根本的な見直しが必要である。

2-3 透析起因性高血糖

透析中の血糖低下が大きいと、透析終了後に血糖上昇 (透析起因性高血糖) が惹起されることがある¹⁹⁾。これには、血糖低下によりグルカゴン等の counter-regulatory hormones の分泌増加が生じ、透析後の高血糖に寄与した可能性がある。

3 薬物療法

3-1 インスリン療法の適応と実際

インスリン療法の絶対的適応としては、1 型糖尿病、糖尿病性昏睡、重症感染症の併発、中等度以上の外科手術があげられる。1 日 3~4 回のインスリン強化療法が必要である。インスリン療法の相対的適応としては、著明な高血糖 (たとえば、空腹時血糖 250 mg/dL 以上、随時血糖 350 mg/dL 以上) を認める場合や、ケトーシス傾向を認める場合があげられる。

また 2 型糖尿病の透析患者において、食事療法の適正化や生活習慣の点検・是正、さらに経口血糖降下薬を用いても良好な血糖コントロールが得られない場合にはインスリン療法の適応となる²⁰⁾。また、高血糖による糖毒性を解除する目的でもインスリン療法が行われる。これらの場合は、各食前の (超) 速効型インスリン 3 回注射や混合型インスリンの朝夕 2 回注射、あるいは 1 日 1 回の中間型あるいは持続型溶解インスリン注射で維持できることが多い。

また自己注射が困難な 2 型糖尿病の血液透析患者では、週 3 回の透析通院時のみに持続型インスリンであるグラルギン (ランタス[®])、あるいはデテムル (レベミル[®]) を看護師が皮下注射することで、それなりの血糖コントロールが得られて著しい高血糖の予防となる (図 2)。今後発売予定のインスリン デグルデク (トレシーバ[®]) はさらに持続時間は長いのでこのような使用法に期待できる。

3-2 経口血糖降下薬の適応と実際

一般に 2 型糖尿病治療では、食事療法、運動療法で良好な血糖コントロールが得られない場合には薬物療法が行われることになる。従来では、透析患者に対し適応がある経口血糖降下薬は少数に限られていたためインスリン治療となることが多かった。しかし、近年では DDP-4 阻害薬の登場により経口血糖降下薬の適用が広がっている (表 2)。基本的に第一選択薬を単

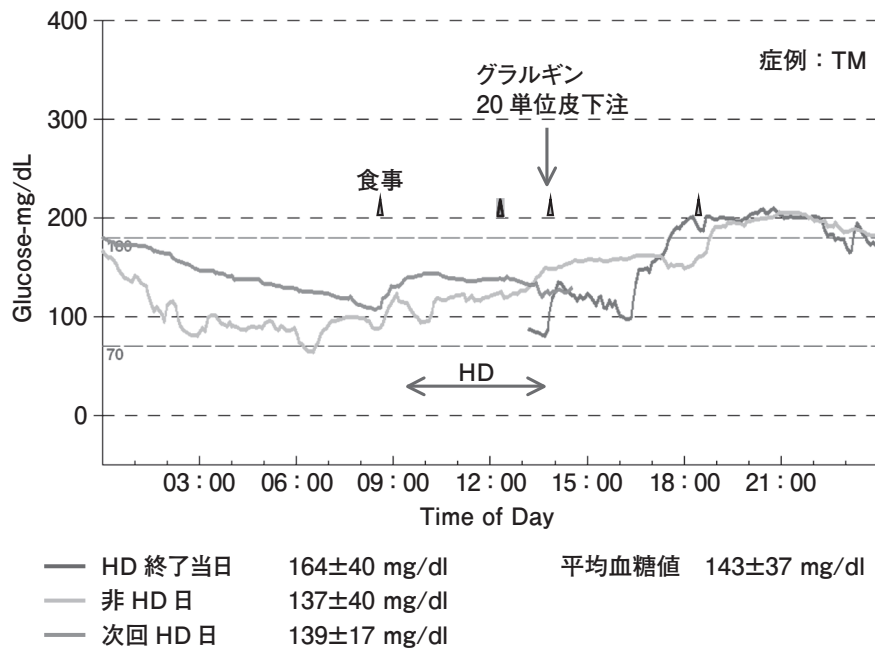


図2 透析終了時のみインスリングラルギン投与と血糖値の日内変動 (CGM による結果)
 インスリン自己注射困難患者に対しては週3回、血液透析日のみに看護師が持効型インスリンを皮下注射することで著しい高血糖を防ぐことができる。

表2 経口血糖降下薬の排泄経路, 透析性, 投与量

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
スルホニル尿素薬	トルブタミド	ラスチノン	肝	-	250~2,000	禁忌
	アセトヘキサミド	ジメリン	肝	-	250~1,000	禁忌
	クロルプロパミド	アベマイド	肝 (腎 20%)	-	100~500	禁忌
	グリクロピラミド	デアメリン S	腎 (ラット)	-	250~500	禁忌
	グリベンクラミド	オイグルコン/ダオニール	肝	-	1.25~10	禁忌
	グリクラジト	グリミクロン	肝	-	40~160	禁忌
	グリメビリド	アマリール	肝	-	0.5~6	禁忌
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス/ファスティック	肝 (5~16%)	-	270~360	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト	肝	-	30	慎重投与
	レバグリニド	シュアポスト	肝	-	0.75~3	慎重投与
ビグアナイド薬	メトホルミン	グリコラン	腎 80~100%	+	500~750	禁忌
		メトグルコ	腎 80~100%	+	500~2,250	禁忌
	ブホルミン	ジベトス	腎 84.5%	-	50~150	禁忌
チアゾリジン薬	ビオグリタゾン	アクトス	肝	-	15~45	禁忌
α-グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	糞便	該当せず	150~300	常用量
	ボグリボース	ベイスン	糞便	該当せず	0.6~0.9	常用量
	ミグリトール	セイブル	腎 30%	+	150~225	慎重投与
DPP-4 阻害薬	シタグリプチン	ジャヌビア/グラクティブ	腎 79~88%	3.5~13.5%	50~100	禁忌
	ビルダグリプチン	エクア	肝 (腎 33%)	3%	50~100	慎重投与
	アログリプチン	ネシーナ	腎	7.2%	25	6.25
	リナグリプチン	トラゼンタ	胆汁	-	5	5
	テネリグリプチン	テネリア	肝 (腎 21%)	15.6%	20~40	常用量
	アナグリプチン	スイニー	腎	-	200~400	100

(日本透析医学会「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」より引用)

独で少量から開始し、血糖コントロール状態を観察しながら必要に応じて徐々に増量する。

最近では糖尿病の透析患者に対しても DDP-4 阻害薬の使用が普及してきている²¹⁾。DDP-4 阻害薬は、小腸から栄養素の刺激により分泌されて膵β細胞からのインスリン分泌を促進するホルモンであるインクレチンの分解を抑制することにより、その濃度を高めて、血糖低下作用を発揮する。本薬は血糖依存的にインスリンの分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制するため、単独投与では低血糖の可能性は少ないのが特徴である。

3-3 インスリンと経口血糖降下薬の併用療法

インスリンと経口血糖降下薬の併用療法は、もともとスルホニル尿素薬でコントロール不十分な場合に持効型インスリンなどを併用して基礎インスリンを補充する治療法 (basal supported oral therapy; BOT) として行われてきた。透析患者ではスルホニル尿素薬は使用禁忌であるため、ミチグリニド (グルファスト[®]) やレパグリニド (シュアポスト[®]) が用いられる。また最近では、DDP-4 阻害薬とインスリンの併用も有望視されている。

おわりに

糖尿病の透析患者の血糖管理では、一般の糖尿病患者での糖代謝を理解したうえで、腎不全・透析療法に由来した独特の糖代謝特性に注目する必要がある。また薬物療法では排泄動態の把握にもとづく適正量を使用すべきである。

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 2010年12月31日現在, 日本透析医学会, 2011.
- 2) 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, 印刷中.
- 3) Ramirez SPB, McCulough KP, Thumma JR, et al. : Hemoglobin A1c levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: Findings from Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diab Care*, 35; 2527-2532, 2012.
- 4) Nakao T, Matsumoto H, Okada T, et al. : Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med*, 37; 826-830, 1998.
- 5) Shima K, Komatsu M, Kawahara K, et al. : Stringent glyce-

- mic control prolongs survival in diabetic patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Nephrology*, 15; 632-638, 2010.
- 6) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. : Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes, A 6-year cohort study. *Diabetes*, 61; 708-715, 2012.
- 7) Tahara Y, Shima K: Kinetics of HbA_{1c}, glycosylated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*, 18; 440-447, 1995.
- 8) Chujo K, Shima K, Tada H, et al. : Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease : GHb vs. glycosylated albumin (GA). *J Med Invest*, 53; 223-228, 2006.
- 9) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Glycosylated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : Effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, 18; 896-903, 2007.
- 10) Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. : Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int*, 73; 1062-1068, 2008.
- 11) Abe M, Matsumoto K : Glycosylated hemoglobin or glycosylated albumin for assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes? *Nat Clin Pract Nephrol*, 4; 482-483, 2008.
- 12) Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. : Glycosylated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology*, 13; 278-283, 2008.
- 13) 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*, 46; 807-814, 2007.
- 14) 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*, 78; 273-280, 2012.
- 15) Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. : Glycosylated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6; 1635-1643, 2011.
- 16) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. : Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med*, 50; 23-29, 2011.
- 17) Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. : Assessment of markers of glycemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology*, 17; 182-188, 2012.
- 18) 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*, 55; 681-687, 2012.
- 19) Abe M, Kaizu K, Matsumoto K : Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentra-

- tions in diabetic patients : Comparison between the hemodialysis and non-dialysis days. *Therapeutic Aphaeresis and Dialysis*, 11; 288-295, 2007.
- 20) 日本糖尿病学会 : 糖尿病治療ガイド 2012-2013; 文光堂, 東京, 2012.
- 21) Kume S, Uzu T, Takagi C, et al. : Efficacy and tolerability of vildagliptin in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Diab Invest*, doi : 10.1111/j.2040-1124.2011.00169.x, 2012.