

# 糖尿病血液透析患者の管理と実践

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 : 糖尿病, 透析, グリコアルブミン, HbA<sub>1c</sub>, 貧血

## 要 旨

糖尿病性腎症は血液透析導入原因疾患の第1位であり、今後も糖尿病患者の増加と軌を一にして糖尿病透析患者の増加が予想される。糖尿病透析患者での、血糖コントロール改善による生命予後改善効果については多数の報告で肯定的である。そのいずれもがHbA<sub>1c</sub>値を血糖コントロール指標として用いており、既報告をまとめると約7%以上群では生命予後が有意に不良となるようである。最近、我々は糖尿病透析患者の血糖コントロールをHbA<sub>1c</sub>値で評価すると、エリスロポエチン(EPO)投与による影響で約30%の過小評価につながることを見出し報告した。HbA<sub>1c</sub>値に代わるものとしてグリコアルブミン(glycoalbumin; GA)の有用性が提唱され、横断研究ながらGA値と動脈硬化指標や骨症との有意な関連について報告している。最近、GA値と生命予後との関連も報告され、本稿ではGA値が血液透析患者でHbA<sub>1c</sub>より有用である根拠、生命予後に基づくGA値を示した後に、低血糖を起しやすいことなども含め、目標値に関しても述べる。

## 1 糖尿病血液透析患者での血糖コントロール指標としてのGAの有用性

### 1-1 GAと随時血糖との関連—HbA<sub>1c</sub>値との比較—

GA値の血糖コントロール指標としての有用性をHbA<sub>1c</sub>値と比較検討するために、糖尿病血液透析患者538名、非糖尿病血液透析患者828名、および腎機能

正常の糖尿病患者365名に対して、随時血糖、GA、HbA<sub>1c</sub>値を測定した<sup>1)</sup>。随時血糖は、GA、HbA<sub>1c</sub>値測定時、1,2カ月前の3点の平均値として算定した。

その結果、糖尿病透析患者の随時血糖、GA、HbA<sub>1c</sub>値は164.5±55.7 mg/dL, 22.5±7.5%, 5.85±1.26%で、非糖尿病透析患者に比べてそれぞれ51.5%, 31.6%, 17.7%上昇していた。糖尿病透析患者の随時血糖とGAおよびHbA<sub>1c</sub>値間の相関は、HbA<sub>1c</sub>値、GA値とのいずれとにおいてもきわめて良い相関がみられ、両指標共に血糖コントロールをよく反映することが示された。しかし、それらの関連を糖尿病腎機能正常患者との関連で比較すると、血糖値とGA値との関係は、血液透析患者、腎機能正常者で同等であるのに対して、血糖値とHbA<sub>1c</sub>値との関係では、血液透析患者でHbA<sub>1c</sub>値が随時血糖当たりで有意に約30%程度低下していた(図1)。この血糖当たりのHbA<sub>1c</sub>、GA値の関係は、空腹時血糖や75g糖負荷試験の血糖Area Under Curveとも同様な関係を認めた<sup>2)</sup>。

糖尿病透析患者のGA値は血清アルブミンと有意な負の相関、HbA<sub>1c</sub>値はHbと有意な正の、赤血球生成刺激剤(ESA製剤)投与量と有意な負の相関を示した。糖尿病透析患者のESA投与群と非投与群との間で、GA値と随時血糖値には差はなかったが、HbA<sub>1c</sub>値はESA投与群で有意に低値であった。多変量解析にてHbA<sub>1c</sub>値に対しては、随時血糖に加えてESA投与量が有意な関連因子であったが、GA値に対しては、アルブミン値は関連せず、随時血糖のみが有意な関連因

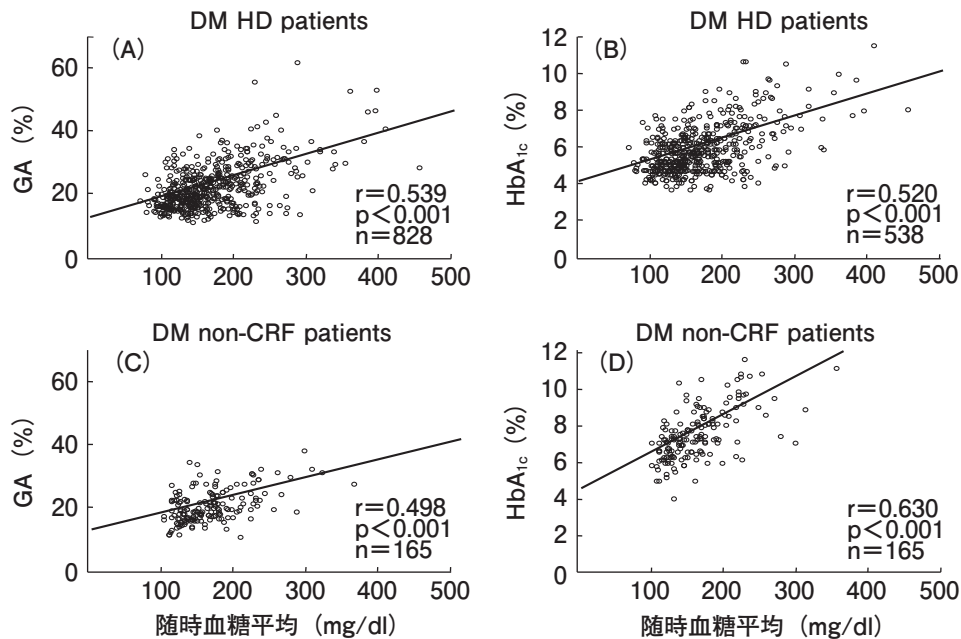


図1 GA, HbA<sub>1c</sub> 値と過去2カ月平均の随時血糖値との相関  
(文献1より)

表1 糖尿病透析患者の HbA<sub>1c</sub>, GA に関する因子 (多変量解析)

| Clinical variables   | HbA <sub>1c</sub> (%) |                      |                     | Glycoalbumin (%)    |
|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                      | Model 1               | Model 2              | Model 3             | Model 1             |
| 随時血糖 (平均3カ月)         | 0.515 <sup>†1</sup>   | 0.515 <sup>†1</sup>  | 0.515 <sup>†1</sup> | 0.538 <sup>†1</sup> |
| Serum Alb (g/dl)     | -0.057                | -0.027               | -0.055              | -0.067              |
| Serum Cr (mg/dl)     | -0.040                | -0.048               | -0.045              | -0.193              |
| Hb (g/dl)            | 0.103 <sup>†2</sup>   | —                    | 0.039               | 0.003               |
| rHuEPO (U/week)      | —                     | -0.156 <sup>†3</sup> | 0.128 <sup>†3</sup> | 0.074               |
| R <sup>2</sup> (U/I) | 0.285 <sup>†1</sup>   | 0.294 <sup>†1</sup>  | 0.298 <sup>†1</sup> | 0.365 <sup>†1</sup> |

†1, p<0.0001; †2, p<0.05; †3, p<0.01  
(文献1より)

表2 糖尿透析患者の血糖コントロールを HbA<sub>1c</sub>, GA で観察したときの患者分布

| 血糖コントロール                                 | HbA <sub>1c</sub> (%) | Glycoalbumin (%) |
|------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| 優 (HbA <sub>1c</sub> ≤6%, GA≤18%)        | 307 (57.1%)           | 152 (28.3%)      |
| 良 (6%<HbA <sub>1c</sub> ≤7%, 18%<GA≤21%) | 128 (23.7%)           | 106 (19.7%)      |
| 可 (7%<HbA <sub>1c</sub> ≤8%, 21%<GA≤24%) | 65 (12.1%)            | 84 (15.6%)       |
| 不良 (8%<HbA <sub>1c</sub> , 24%<GA)       | 38 (7.1%)             | 196 (36.4%)      |

(文献1より)

子であった (表1)。糖尿病透析患者の血糖コントロールの程度をそれぞれ HbA<sub>1c</sub> 値, GA 値で比較した場合, HbA<sub>1c</sub> 値によると血糖コントロールを良好と誤る症例が非常に多くなることが明らかとなった (表2)。

## 1-2 横断研究での糖尿病透析患者における GA 値と

### 動脈硬化症, 骨症との関連

さらに, 横断研究ながら, GA 値は, 糖尿病の血管

合併症である動脈壁硬化度の指標である脈派伝導速度 (PWV)<sup>3)</sup>や血管石灰化発生率<sup>4)</sup>, および骨量<sup>5)</sup>と関連したが, HbA<sub>1c</sub> 値は有意な関連を示さなかった。血管石灰化発生率を目的変数にして多変量解析を行うと, GA 値は有意な独立した血管石灰化発生率の関連因子であったが, HbA<sub>1c</sub> 値は関連しなかった。しかし, 独立変数に ESA 使用量を加えると HbA<sub>1c</sub> 値は有意な関連因子となったことより, HbA<sub>1c</sub> 値が ESA 投与によ

って影響されることが明確となった。したがって、HbA<sub>1c</sub>よりもGA値が血液透析患者でより正確な血糖コントロール指標であるとの考えが支持される結果と考えられる。

### 1-3 血糖コントロールによる糖尿病透析患者の生命予後に関する研究

糖尿病透析患者の大血管障害リスクは非常に高い。血糖コントロール指標にHbA<sub>1c</sub>値を用いて生命予後との関連を検討した多数の研究では、HbA<sub>1c</sub>値が7%を超えれば生命予後は有意に悪化するとの結果が得られている(表3)。しかし、透析患者の生命予後は心血管病の既往によって大きく影響される(表4)<sup>6)</sup>こと

から、我々は、心血管病の既往の有無に分けてGA値を血糖コントロールの指標として生命予後に及ぼす影響を検討した。その結果、心血管病既往(+)患者では、GA値と生命予後との間には有意な関連は見られなかったのに対して、心血管病既往(-)患者では、GA値と有意な関連が見られ、GA値<20.0%では生命予後の有意な改善が認められた(図2)<sup>7)</sup>。

したがって、心血管病既往のない、より動脈硬化性変化の進んでいない糖尿病透析患者では血糖コントロールの重要性が高く、動脈硬化性病変の進展と共にその重要性は低下すること、また生命予後の観点からGA値20%以下程度で生命予後改善効果が期待できると考えられる。しかし、糖尿病透析患者では低血糖

表3 血糖コントロールと生命予後との関連

| 文 献                               | 研究形式                     | 患者・背景                                           | 追跡期間              | 結 果                                                                                   |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Tzamaloukas, et al., 1993 (36)    | 観察研究                     | 226 糖尿病長期透析患者                                   | 不明                | Better survival in patients with good diabetic control                                |
| Wu, et al., 1997 (37)             | 観察研究                     | 137 台湾人<br>2型DM長期HD患者                           | 1-to 5-y survival | Death HR, 0.37 with HbA <sub>1c</sub> <10 compared with poor glycemc group            |
| Morioka, et al., 2001 (32)        | 観察研究                     | 150 日本人長期HD糖尿病患者                                | 2.7 y             | Death HR, 1.13% with HbA <sub>1c</sub> ≥7.5                                           |
| McMurray, et al, 2002 (38)        | Non-randomized trial     | 83 米国透析患者                                       | 1 y               | HbA <sub>1c</sub> ↓ & QOL ↑ after intervention with no survival benefit               |
| Oomichi, et al., 2006 (33)        | 観察研究                     | 114 日本人長期糖尿病HD患者                                | 45.5 mo           | Death HR, 2.89 with HbA <sub>1c</sub> ≥8 compared with<6.5                            |
| Williams, et al., 2006 (30)       | 観察研究                     | 24,875 米国長期HD患者 (Fresenius)                     | 1 y               | No difference in survival across HbA <sub>1c</sub> increments                         |
| Kalantar-Zadeh, et al., 2007 (31) | 観察研究                     | 26,187 米国長期HD患者 (DaVita)                        | 3 y               | Incremental increase in death risk across HbA <sub>1c</sub> increments                |
| Fukuoka K, et al., 2008 (34)      | 観察研究                     | 98 日本人HD糖尿病患者                                   | 47.7 mo           | Cardiovascular death HR, 2.971 with GA≥29% compared with<29%                          |
| Hayashino Y, et al., 2008 (35)    | 観察研究                     | 1,569 日本人HD糖尿病患者                                | 1.9 y             | Death HR, 2.36 (95% CI 1.02-5.47) with HbA <sub>1c</sub> ≥7.3% compared with 3.3-4.9% |
| Schneider, et al., 2008 (39)      | Post hoc analysis of RCT | 597 CKD患者 (eGFR<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 34.5 mo           | pioglitazone 治療糖尿病CKD患者では非治療群に比し、複合 CV events の発生率が有意な低率                              |

表4 透析導入後の心イベント発症予測因子

|             | Units of increase | HR (95% CI)               | P-value |
|-------------|-------------------|---------------------------|---------|
| CAD         | 0=no; 1=yes       | 611.31 (14.07-26549.23)   | <0.001  |
| One-vessel  | 0=normal; 1=yes   | 191.23 (12.93-12450.70)   | 0.007   |
| Multivessel | 0=normal; 1=yes   | 2200.16 (24.62-196613.30) | <0.001  |
| Diabetes    | 0=no; 1=yes       | 20.41 (2.07-200.00)       | 0.010   |
| CRP         | 1 mg/l            | 1.94 (1.27-2.94)          | 0.002   |

CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; HR, hazard ratio. (文献6より)

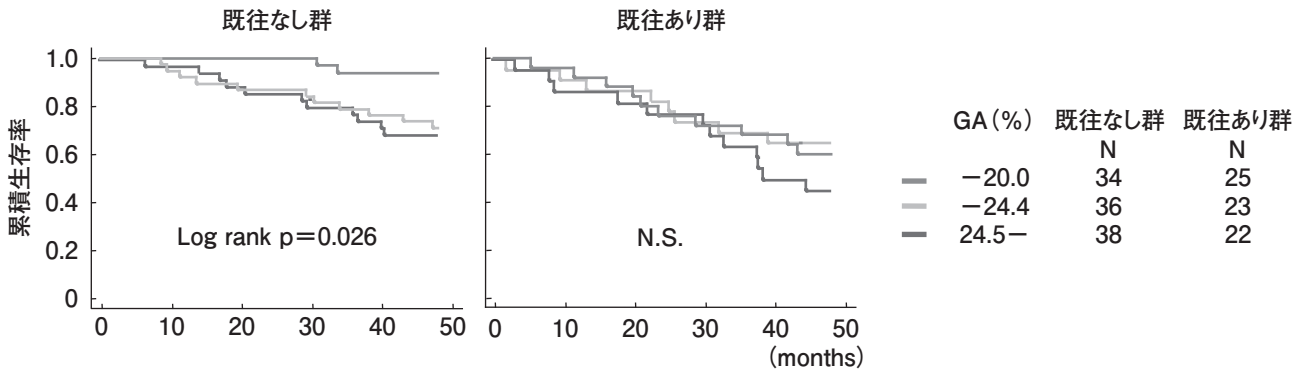


図2 GAと生命予後 (tertile分析, Kaplan-Meier法)  
(文献7より)

が起りやすいという事象を踏まえて、日本透析医学会から、目標となる値が発表される予定となっている。

## 2 糖尿病患者での貧血治療の考え方

### 2-1 心血管病既往患者での貧血と死亡率との関連

既出のように、透析患者の生命予後は心血管病の既往によって大きく影響される (表4)<sup>6)</sup>ことから、心血管病既往の有無別にヘマトクリット (Ht) 値と生命予後との関連を検討してみた。その結果、心血管病既往 (-) 患者ではHt値が高値になるに従い生命予後は有意に改善したが、心血管病既往 (+) 患者では両者間に関連は認められなかった (図3)<sup>8)</sup>。

### 2-2 糖尿病患者での貧血と死亡率との関連

心血管病既往 (+) 患者での糖尿病罹患率が心血管病既往 (-) 患者の2倍程度であったため、J-DOPPSのおよそ4,000名程度の患者で糖尿病と非糖尿病群と

に分けてHt値と生命予後との関連を検討した (図4)<sup>9)</sup>。その結果、非糖尿病患者ではHt値が高値になるに従い生命予後は有意に改善したが、糖尿病患者では両者間に関連は認められなかった。

以上2-1, 2-2の結果から、糖尿病患者でも動脈硬化

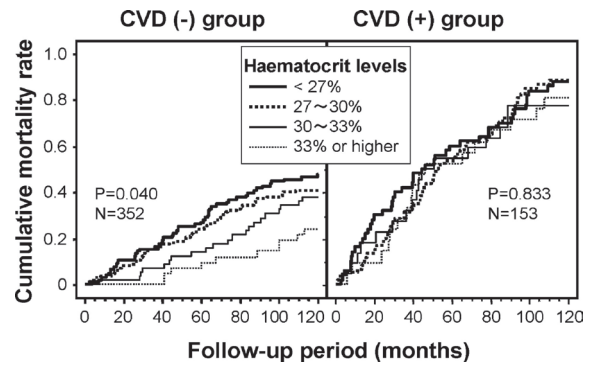


図3 CVD既往の有無別の血液透析患者のヘマトクリットと全死亡率との関連 (Kaplan-Meier解析)  
(文献8より)

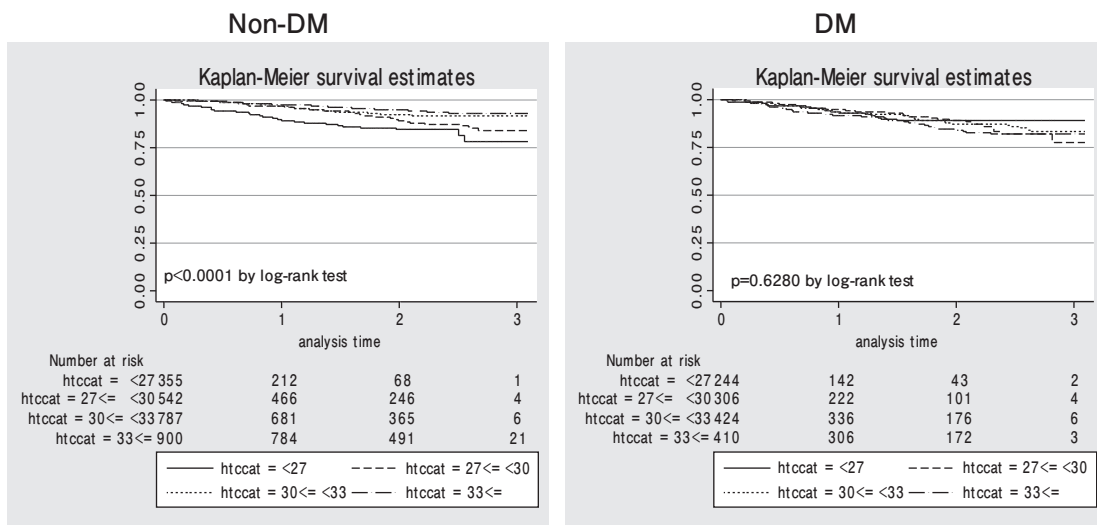


図4 ヘマトクリット値別の4群それぞれの全死亡率の相違  
(文献9より)

性変化の進んだ亜群では、貧血改善に伴う心負荷増大や血圧上昇などのリスク因子を考慮して、それを上回る利益を見込めない患者においては積極的な貧血治療の根拠が得られないことを示唆する結果であった。

### 3 糖尿病透析患者での脂質異常症治療

前述したように、動脈硬化性変化が進展すればするほど種々の血管保護を目的とした治療効果は小さくなるのが一般的である。血液透析患者での観察コホートで、悪玉コレステロールである血清 LDL-chol 濃度高値や、絶食を必要としない non-HDL-chol 濃度高値、さらには血清中性脂肪高値は心筋梗塞発症や脳梗塞発症と有意に関連するが、スタチンによる介入試験である 4D 研究や AURORA 研究では、心血管イベント発症率の低下や死亡率低下に結びつかないことが示されてきた。しかし、最近になって、2 型糖尿病透析患者 1,255 名を対象にアトルバスタチン 20 mg/日の効果をプラセボと比較した 4D 試験のサブ解析では、LDL-

chol $\geq$ 145 mg/dl の患者ではアトルバスタチン 20 mg/日の投与で全死亡率、心臓死、心筋梗塞発症率などがすべて有意に低下したと報告された (図 5)<sup>10)</sup>。したがって、高 LDL-chol、non-HDL chol 血症を呈する 2 型糖尿病患者でのスタチンによる血清脂質プロファイル改善は、有意な血管保護効果につながる事が明らかとなった。

### 4 糖尿病透析患者での骨代謝異常

糖尿病透析患者では、副甲状腺からの PTH 分泌低下や骨での PTH 反応性低下を反映して、骨代謝回転が非糖尿病患者に比べて抑制されることが多い<sup>11)</sup>。したがって、糖尿病患者では無形成骨の比率が高くなり、骨質劣化や骨での微小ダメージの蓄積により、骨量が高くても骨折率の上昇がみられる (表 5)<sup>12)</sup>。また、骨代謝回転が低下した場合、血液中で Ca・リンが過飽和となった場合の骨での余剰 Ca・リン吸着力の減弱<sup>13)</sup>により、血管などをはじめとした部位での異所性

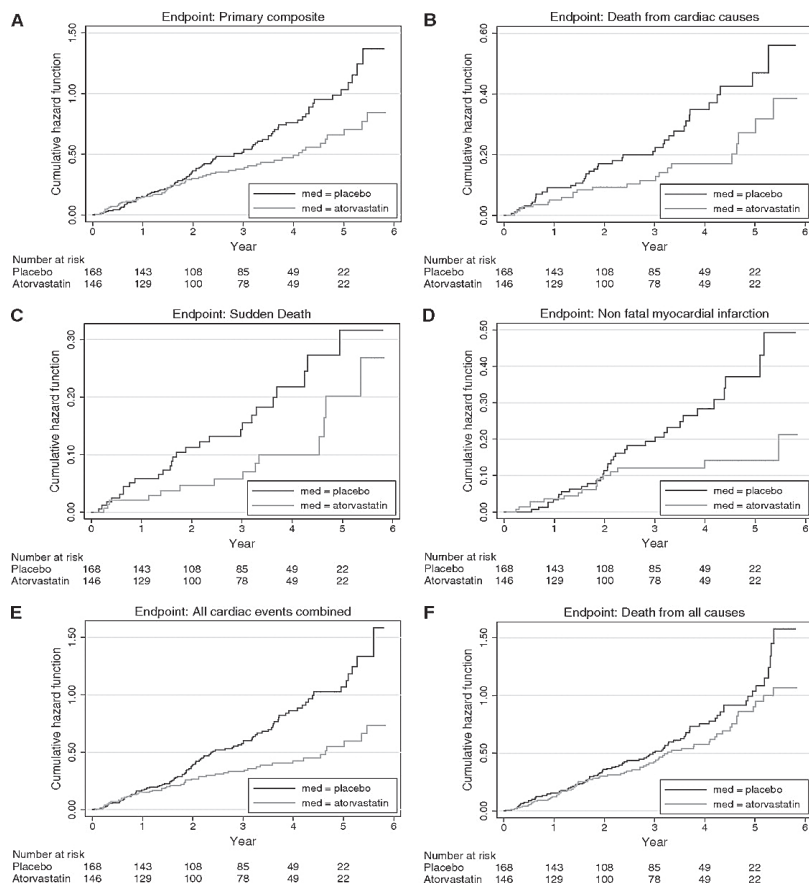


図 5 LDL-chol $\geq$ 145 mg/dl の 2 型糖尿病透析患者でのアトルバスタチン投与による影響 (4D 試験のサブ解析) (文献 10 より)

表5 糖尿病・非糖尿病透析患者での腰椎骨折の有無による臨床プロファイルの比較

| 脊椎骨折                     | 非糖尿病群       |             |        | 糖尿病群        |             |    |
|--------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|----|
|                          | (-)         | (+)         | p      | (-)         | (+)         | p  |
| 患者数                      | 72          | 11          |        | 21          | 10          |    |
| 年齢 (yr)                  | 72.8±5.7    | 79.0±7.8    | <0.005 | 72.1±4.2    | 71.2±5.3    | ns |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 19.6±3.4    | 20.2±3.4    | ns     | 20.9±1.9    | 21.5±2.7    | ns |
| HbA <sub>1c</sub> (%)    | —           | —           | —      | 6.33±1.15   | 6.95±1.75   | ns |
| 血液透析期間 (yr)              | 6.10±6.31   | 3.13±2.20   | ns     | 4.24±2.77   | 2.88±3.46   | ns |
| 第3腰椎骨密度                  | 0.579±0.121 | 0.490±0.085 | <0.05  | 0.597±0.106 | 0.581±0.086 | ns |
| 橈骨遠位1/3骨密度               | 0.455±0.090 | 0.392±0.097 | <0.05  | 0.480±0.093 | 0.507±0.091 | ns |
| 血清アルブミン                  | 3.90±0.26   | 3.78±0.18   | ns     | 3.90±0.35   | 3.81±0.26   | ns |

Values are mean ± SD. ns : not significant. Difference of the mean values was assessed by Student's t test. (文献12より)

石灰化が起こりやすい<sup>14)</sup>。

### おわりに

糖尿病透析患者の患者数の増加とともに、糖尿病透析患者特有の診療が要求されるようになってきている。血糖コントロール指標としてのGAの重要性などや低血糖に対する対応、透析導入時に動脈硬化性変化が進んでいる患者としての観点からの特有の診療が要求される。これら動きを受けて、糖尿病血液透析患者に対する診療ガイドが日本透析医学会から近々に出る予定となっている。

### 文 献

- 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*, 18; 896-903, 2007.
- Nagayama H, Inaba M, Okabe R, et al. : Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test. *Biomed Pharmacother*, 63(3); 236-240, 2009.
- Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, et al. : Significant correlation of glycated albumin, but not glycated haemoglobin, with arterial stiffening in haemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69(4); 556-561, 2008.
- Yamada S, Inaba M, Shidara K, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci*, 26; 83 (13-14); 516-519, 2008.
- Yamada S, Inaba M, Okada S, et al. : Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with calcaneus quantitative ultrasound in male hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59(3); 390-394, 2010.
- Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, et al. : Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int*, 70(6); 1142-1148, 2006.
- 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.
- Maekawa K, Shoji T, Emoto M, et al. : Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23(7); 2329-2336, 2008.
- Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. : Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk : the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract*, 120(2); c91-c100, 2012.
- März W, Genser B, Drechsler C, et al. : German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(6); 1316-1325, 2011.
- Inaba M, Nagasue K, Okuno S, et al. : Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*, 39; 1261-1269, 2002.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. : Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 76(4); 256-260, 2005.
- Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al. : Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 46; 855-861, 1994.
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. : Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 19; 1827-1835, 2008.