

透析患者の糖尿病治療

金沢一平

平成 26 年 1 月 19 日/鳥根県「鳥根県透析医会冬季学術講演会」

はじめに

我が国の人口は、2008 年をピークとして減少しており、同時に少子高齢化により高齢者人口の割合が急速に増加してきている。糖尿病は年齢とともにその発症頻度が増えていき、60 歳から 70 歳代で 5 人に 1 人の割合で糖尿病患者がいると報告されており、高齢化社会とともに糖尿病患者も増加することが予想される。

2013 年、日本糖尿病学会から新しく血糖管理目標値について発表された。合併症予防の観点から、HbA1c を 7% 未満に低下させることが重要であるが、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険度、サポート体制などを考慮して個別に設定する必要性についても言及されている。特に、高齢者においては多臓器の機能低下や薬物代謝能低下、自覚症状の欠如などから、実臨床においては HbA1c を 7% 未満にコントロールすることが困難な症例が多く存在しており、HbA1c の目標値を 8% とせざるをえない場合がある。

1 合併症予防・生命予後をエンドポイントとした糖尿病治療

糖尿病コントロールが不良の状態が続くと、細小血管合併症、大血管合併症、骨粗鬆症、認知症など様々な合併症がおこりうる。大規模臨床試験により 1 型糖尿病、2 型糖尿病ともに HbA1c が改善すれば細小血管合併症を予防できることが明らかとなっている。

一方、大血管障害については、HbA1c の改善のみでは十分に予防できないことが報告されている。特に

2 型糖尿病患者 10,251 人を対象とした ACCORD 研究において、HbA1c 6.0% 未満を目標とした強化療法群では、HbA1c 7.5% 未満を目標とした標準療法群に比較して死亡率が 22% 上昇したと報告され、HbA1c の正常化を目指した強化療法が必ずしも予後改善につながらないだけでなく、むしろ予後不良に関連することが示唆された。

その後、詳細な解析により、強化療法に伴って発症する低血糖や体重増加が予後不良に関連することが報告され、HbA1c を下げるさいには低血糖や体重増加を避けることが重要であることがわかってきた。これまでの疫学研究からも HbA1c と生命予後との関連は J カーブを示し、HbA1c 7% 程度が最も生命予後がよいことが報告されていることから、低血糖リスクを避けた安全な血糖管理が重要である。

血糖管理のための薬剤については、DPP-4 阻害薬は消化管ホルモンであるインクレチンの活性を上昇することにより、インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制を介して糖代謝を改善する。DPP-4 阻害薬は単独使用では低血糖リスクは低く、すでに我が国の糖尿病治療の中心的薬剤となった。我々の鳥根県内の高齢者糖尿病を対象とした調査においても、安全に HbA1c を低下させることが確認できている。また、インクレチンには糖代謝改善のみならず多臓器への多面的効果がある可能性が報告されており、DPP-4 阻害薬は合併症予防についても期待されている。

2 血液透析患者の糖尿病治療

透析導入原因の1位は糖尿病性腎症であり、さらに透析導入後の予後が改善したことから新たに糖尿病を発症する透析患者もいる。したがって、透析専門医も糖尿病治療について知っておく必要がある。

糖尿病の血糖管理指標にはHbA1cのほかにグリコアルブミン(GA)や1,5AGなどがある。透析患者では腎性貧血が必発であり、エリスロポエチン製剤の投与が必要となるが、これらはHbA1cの安定性に影響する。また、透析回路での赤血球の破壊や消失、尿毒症による赤血球膜の障害などにより、透析患者ではHbA1cは血糖管理の指標として有用とは言えない。透析患者においては、HbA1cよりもGAのほうが強く平均血糖値と相関すると報告されており、血糖管理指標としてはGAのほうがよいと考えられる。これまでの報告では、GA 20%あるいは23%以上において心血管疾患発症リスクが上昇すると報告されている。

腎臓は、低血糖時に交感神経亢進により糖新生を起こすことで、低血糖からの回復に寄与する重要な臓器である。しかしながら、腎不全患者においてはこの機能が欠如していることから、低血糖に対する生理的反応が低下し、低血糖が遷延する可能性がある。これまでに低血糖が予後不良に関与することが報告されていることから、透析患者においても安全に血糖管理を行っていく必要がある。したがって、透析患者ではGA 24%未満を目標とし、さらに安全に血糖管理ができるのであればGA 20%を目標とすることが推奨される。

透析患者では経口血糖降下薬の使用は制限される。実際に使用可能な経口薬は、ナテグリニドを除くグリニド系、 α グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬がある。特に、DPP-4阻害薬が使用可能となってから、透析患者の血糖管理はDPP-4阻害薬が中心となってきていた。実際に我々の施設においてもインスリン療法からの離脱が可能となった透析患者が多くいる。

インスリン治療中の糖尿病血液透析患者の血中インスリン濃度は、ダイアライザへの吸着により透析中に低下する。この現象はインスリン投与患者でも非投与患者でも同様に起こるが、透析前インスリン血中濃度が高い例ほど大きいとされている。血糖も透析液に除去されて低下するため、透析中のインスリン不足によって高血糖が起こることは少ないが、透析終了後に血糖が急上昇する例も少なからず存在する。透析前の随時血糖値が比較的良好であるのに対して、GAが高くなっている例では、透析後高血糖が関与している可能性がある。

おわりに

前述のように、透析患者における血糖管理指標として、HbA1cよりもGAを使用すべきであり、低血糖リスクを考慮した治療法を選択し、GA 24%未満を最低目標とし、安全に血糖管理ができるようであればGA 20%未満を目指すことが推奨される。透析によって、血糖、血中インスリン濃度は共に変動することから、急激な血糖上昇あるいは低血糖に注意する必要がある。

* * *