

# 腎代替療法施行中の糖尿病患者における血糖管理

馬場園哲也

東京女子医科大学内科学講座糖尿病・代謝内科学分野

key words : 血液透析, 腹膜透析, 腎移植, 低血糖, 糖尿病治療薬

## 要旨

血糖コントロールが不良な糖尿病透析患者で生命予後が不良であることは、これまでの内外の報告で明らかにされている。一方、透析患者では低血糖のリスクが高いことから、厳格な血糖コントロールよりも低血糖を極力避けることを重視すべきとの考えが、一般的になりつつある。

糖尿病治療薬は現在9クラスの経口薬と、皮下注射薬ではインスリンとGLP-1 (glucagon-like peptide 1) 受容体作動薬が使用可能である。透析療法期の糖尿病患者に対してわが国で使用可能な糖尿病治療薬は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ナテグリニドを除く速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) 阻害薬、エキセナチドを除くGLP-1受容体作動薬およびインスリンである。単独の使用では、低血糖をおこす可能性が極めて少なく、その他の副作用も少ないDPP-4阻害薬が、2型糖尿病透析患者で最も使用しやすい。DPP-4阻害薬のみでコントロール不十分な場合の次善策として、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬あるいは速効型インスリン分泌促進薬の併用、GLP-1受容体作動薬への変更、さらにはインスリンの併用という選択肢がある。

日本透析医学会の『血液透析患者の糖尿病治療ガイド』<sup>1)</sup>は公表から昨年で10年が経過した。この間に明らかになったエビデンスをもとに、新しいガイド作成委員会が発足し、改訂作業が始まっている。糖尿病透析患者の予後改善に資するガイドとなることが期待さ

れる。

## 1 糖尿病患者に対する腎代替療法

糖尿病性腎症が進行し、末期腎不全に至った患者に対しては、透析療法(血液透析および腹膜透析)あるいは腎移植が選択される。糖尿病性腎症を原疾患とする透析導入患者数は、従来増加の一途をたどっていたが、2011年をピークに以後横ばいか、減少傾向に転じている(日本透析医学会統計調査<sup>2)</sup>)。なお各年度末の糖尿病透析患者の総数は、いまだ増加しているが、このことは、透析導入後の生命予後が改善している結果と考えられる。

血液透析と腹膜透析のいずれを選択するかに関しては、両透析方法の長所・短所、患者の性格、生活様式、さらには家族の希望などを総合的に検討したうえで、治療法を決定することが重要である。

従来わが国では、糖尿病性腎症に対する腎移植は消極的であったが、最近では全腎移植の約19%が糖尿病性腎症患者に行われるようになった(図1)<sup>2)</sup>。1型糖尿病では、その根治療法である膵移植と同時に腎移植を行う膵腎同時移植、さらには腎移植後に膵移植を追加する腎移植後膵移植という選択肢が加わる(図2)。

## 2 透析療法期の糖尿病治療の一般方針

透析導入期あるいは導入後の血糖コントロールが不良な患者で生命予後が不良であることは、これまでの内外からの報告で明らかにされている<sup>3,4)</sup>。ただし、これらの観察研究で報告された血糖コントロールと予

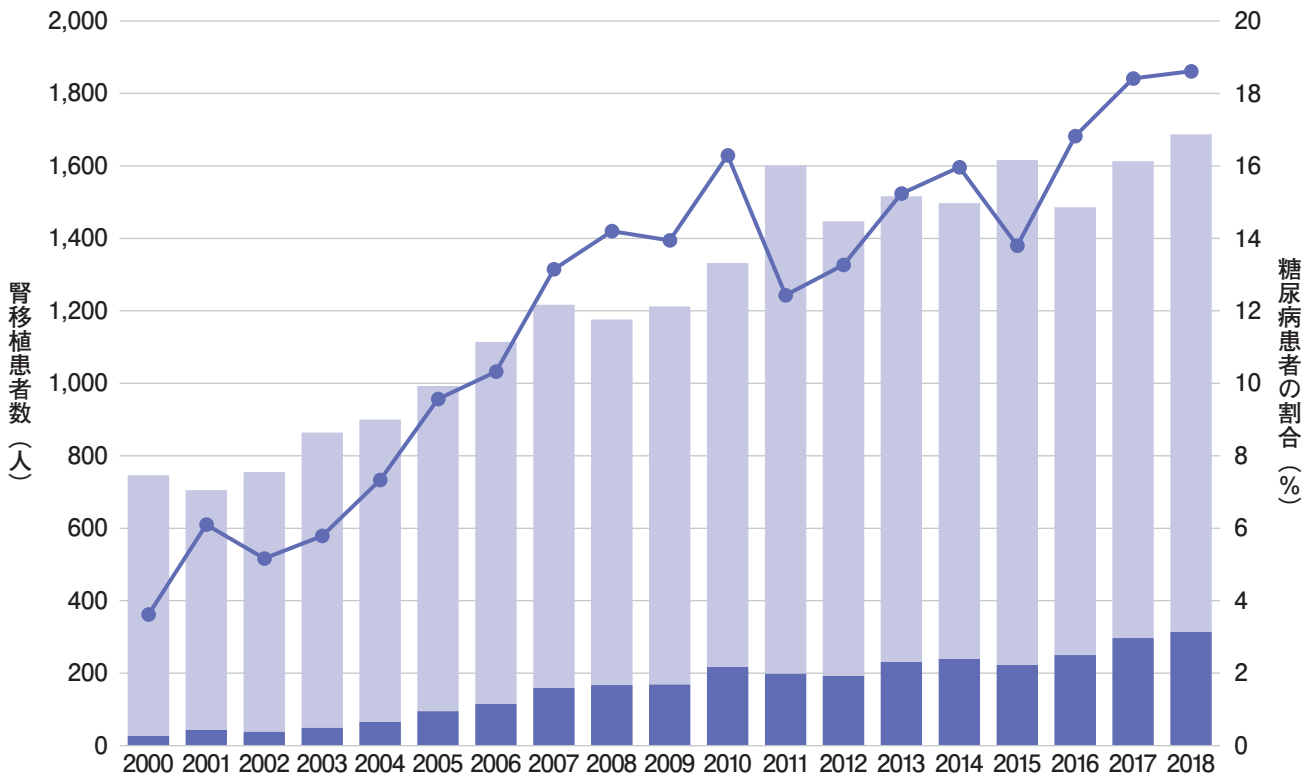


図1 わが国における糖尿病性腎症に対する腎移植実施数の推移 (日本臨床腎移植学会・日本移植学会, 2000~2018)  
 糖尿病性腎症への腎移植は、従来消極的であったが最近では全腎移植の約19%を占める。  
 (文献2より著者作成)

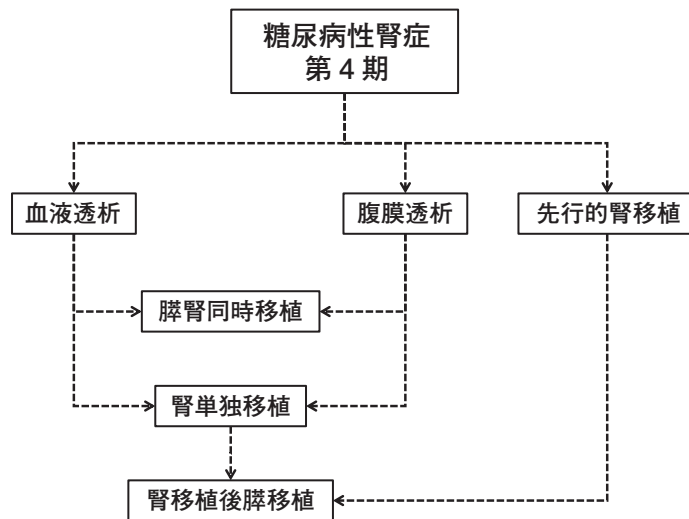


図2 1型糖尿病患者に対する透析療法と移植療法の選択  
 1型糖尿病に対しては、脾腎同時移植や腎移植後脾移植等の移植療法が選択肢として加わる。  
 (著者作成)

後との関連と、介入試験における治療効果とは厳密に区別されるべきであり、透析患者の血糖コントロールが生命予後を改善するか、また心血管イベントを減らすかに関しては、不明といわざるをえない。

透析に至った腎不全患者では低血糖のリスクが高い

こと、罹病期間が長いこと、生命予後が不良であること、冠動脈疾患や脳卒中、末梢動脈疾患などの重大な併発症、血管合併症を有することが多いことなどから、厳格な血糖コントロールよりも低血糖を極力避けることを、より重視すべきと考えられる。このことは、高

齢者や独居患者で特に留意すべきである。

### 3 糖尿病薬の選択

糖尿病透析患者においても、非透析患者と同様、血糖管理のうえで食事、運動、および薬物療法が原則である。しかし腎不全患者では、異化亢進抑制のため高エネルギー食とせざるをえず、また視力障害や脳血管障害後遺症によってADLが低下した患者では、運動療法が困難な場合も多い。結果的に、高血糖に対して経口血糖降下薬あるいはインスリン療法により対処することになる。

現在わが国では、経口・皮下いずれも投与可能なGLP-1受容体作動薬であるセマグルチド（リベルサス<sup>®</sup>、オゼンピック<sup>®</sup>）を含めると、経口薬9クラス、皮下注射薬2クラスの糖尿病治療薬が使用可能となった。これらの腎機能障害患者における添付文書の記載を表1にまとめた。透析患者を含む重度あるいは重篤な腎機能障害のある糖尿病患者に使用可能な糖尿病薬は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、ナテグリニド以外の速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬、エキセナチド以外のGLP-1受容体作動薬、およびインスリンである。

#### 3-1 DPP-4阻害薬

DPP-4阻害薬は、血糖依存性、すなわち高血糖時のみインスリン分泌を促進するため、単剤での使用であれば低血糖をおこしにくく、腎不全に至った2型糖尿病患者に対して安全性が高い。現在いずれのDPP-4阻害薬も重度、末期腎不全において使用可能である（表1）。ただし、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチンは、いずれも中等度以上ないしは重度腎機能障害患者または透析中の末期腎不全患者に対して慎重に投与することと記載されており、透析患者では用量調節が必要である。

複数のDPP-4阻害薬で、腎機能低下症例における安全性と有効性が既に報告されており<sup>5~7)</sup>、腎不全に至った2型糖尿病患者の薬物療法として、DPP-4阻害薬は第一選択と考えるがよい。

#### 3-2 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）

グリニド薬は、スルホニル尿素薬同様、膵 $\beta$ 細胞のSU受容体に結合し、ATP感受性Kチャンネルを閉鎖す

ることでインスリン分泌を促進する。SU薬に比べて効果発現が速く、作用時間が短いことから、食直前に服用することで食後高血糖を改善するが、低血糖リスクはSU薬に比べると低い。

グリニド薬としてわが国ではナテグリニド、ミチグリニドおよびレパグリニドの3剤が上市されているが、このうちナテグリニドは腎機能低下に伴い活性代謝物が蓄積し、低血糖が遷延するリスクが高いことから、透析を必要とする重篤な腎機能障害者で禁忌とされた。ミチグリニドおよびレパグリニドは使用可能である。

#### 3-3 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

わが国ではアカルボース、ボグリボースおよびミグリトールが上市されている。アカルボースは腎機能低下時に血中レベルが上昇すること、ミグリトールはその95%が腎排泄であることから、いずれも腎機能低下時の使用を避けるとされているが、わが国ではいずれも透析患者に対して使用可能である。

#### 3-4 GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬も血糖依存性インスリン分泌促進薬であり、DPP-4阻害薬同様低血糖リスクは低い。またグルカゴン分泌の減少、胃の排出遅延、さらに食欲抑制作用がある。これまで、皮下注射薬として連日投与型3剤、週1回投与型3剤が上市されており、さらに最近セマグルチドの経口薬や、インスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注射薬が使用可能となった。このうちエキセナチド（ビデュリオンおよびバイエッタ）は、消化器系副作用により忍容性が認められず禁忌とされた。セマグルチドの週1回皮下投与型製剤および経口投与製剤は透析患者に対しても使用可能である。

GLP-1受容体作動薬も、低血糖のリスクが低いことから透析患者においても安全に使用可能であるが、消化器症状によって著しい体重減少をきたすことがあり、注意を要する。

#### 3-5 インスリン

インスリン分泌が廃絶した1型糖尿病患者では、全例インスリン注射が必須である。腎機能低下の有無にかかわらず、1日1回持効型溶解インスリン、各食前に（超）速効型インスリンの頻回注射（インスリン強

表1 糖尿病薬（インスリン以外）の添付文書における重度あるいは重篤な腎機能障害のある患者または透析患者に対する記載

種 類		一般的名称	商品名（主なもの）	添付文書の記載	
経口薬	スルホニル尿素薬（主なもの）	グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド	オイグルコン/ダオニール グリミクロン, グリミクロン HA アマリール	禁忌 禁忌 禁忌	
	ビグアナイド薬	メトホルミン ブホルミン	グリコラン/メトグルコ ジベトス	禁忌 禁忌	
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース ボグリボース ミグリトール	グルコバイ ベイスン セイブル	注意 注意 注意	
	チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス	禁忌	
	速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド ミチグリニド レバグリニド	スターシス/ファステック グルファスト シュアポスト	禁忌 注意 注意	
	DPP4 阻害薬	連日投与型	シタグリプチン ビルダグリプチン アログリプチン リナグリプチン テネリグリプチン アナグリプチン サキサグリプチン	ジャスビア/グラクティブ エクア ネシーナ トラゼンタ テネリア スイニー オングリザ	腎機能に応じて用量調節 腎機能に応じて用量調節 腎機能に応じて用量調節 記載なし 記載なし 腎機能に応じて用量調節 腎機能に応じて用量調節
		1 回投与型	オマリグリプチン トレラグリプチン	マリゼブ ザファテック	腎機能に応じて用量調節 腎機能に応じて用量調節
	SGLT-2 阻害薬	イブラグリフロジン ダパグリフロジン ルセオグリフロジン トホグリフロジン カナグリフロジン エンパグリフロジン	スーグラ フォシーガ ルセフィ デベルザ/アブルウェイ カナグル ジャディアンズ	投与しない 投与しない 投与しない 投与しない 投与しない 投与しない	
	GLP-1 受容体作動薬	セマグルチド	リベルサス	記載なし	
	イメグリミン	イメグリミン	ツイミーグ	eGFR が 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者（透析患者を含む）への投与は推奨されない	
配合薬	チアゾリジン薬・ビグアナイド薬	ピオグリタゾン・メトホルミン配合薬	メタクト LD, HD	禁忌	
	スルホニル尿素薬・チアゾリジン薬	ピオグリタゾン・グリメピリド配合錠	ソニアス配合錠 LD, HD	禁忌	
	速効型インスリン分泌促進薬・ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	ミチグリニド・ボグリボース配合錠	グルバス配合錠	注意	
	速効型インスリン分泌促進薬・チアゾリジン薬	アログリプチン・ピオグリタゾン配合錠	リオベル配合錠 LD, HD	禁忌	
	DPP4 阻害薬・ビグアナイド薬	ビルダグリプチン・メトホルミン配合錠 アログリプチン・メトホルミン配合錠 アナグリプチン・メトホルミン配合錠	エクメット配合錠 LD, HD イニシンク配合錠 メトアナ配合錠 LD, HD	禁忌 禁忌 禁忌	
	DPP4 阻害薬・GLT-2 阻害薬	テネリグリプチン・カナグリフロジン配合錠 シタグリプチン・イブラグリフロジン配合錠 エンパグリフロジン・リナグリプチン配合錠	カナリア配合錠 スージャス配合錠 トラディアンズ配合錠 AP, BP	投与しない 投与しない 投与しない	
注射薬	GLP-1 受容体作動薬	連日投与型	リラグルチド エキセナチド リキセナチド	ビクトーザ バイエッタ リクスマア	記載なし 禁忌 記載なし
		週1回投与型	持続性エキセナチド デュラグルチド セマグルチド	ビデュリオン トルリシティ オゼンピック	禁忌 記載なし 記載なし
	インスリン・GLP-1 受容体作動薬配合注射薬	デグルデグ・リラグルチド配合注 インスリングルラルギン・リキセナチド配合注	ゾルトファイ配合注 ソリクア配合注	注意 注意	

表2 持続皮下インスリン療法 (CSII) で血糖コントロールが改善した血液透析中の1型糖尿病女性

8歳時に1型糖尿病を発症、31歳透析導入、その2カ月後に腎臓同時移植を受けたが移植腎、腎とも機能消失し、インスリン頻回皮下注射および透析療法を順次再開した。各食直前に超速効型インスリンを血糖値や予測食事摂取量に応じて2~9単位、就寝前に持続型溶解インスリンを11単位使用していたが、血糖値の変動が大きく低血糖昏睡を繰り返すようになったため、62歳でCSIIへ変更した。

CSII開始後基礎インスリン量を1日中0.4単位/時間、追加インスリン量はカーボカウントを参考に自己調節とし、血糖値、グリコアルブミン (GA)、HbA1cの低下と重症低血糖の消失を認めた。

CSII 開始後週数	-27	-12	0	6	9	13	19	23	28	31	36
随時血糖値 (mg/dL)	182	388	394	78	159	247	289	109	89	146	119
GA (%)	28.7	28.9	28.7	21.1	20.8	21.5	23.1	22.5	20.9	22.5	22.1
HbA1c (%)	9.3	8.6	8.8	7.1	6.6	7.0	8.2	8.2	7.7	7.5	7.8

(著者作成)

化療法)を行うことが多い。わが国においても、インスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) を行っている1型糖尿病患者が増加しているが、透析患者での報告は限定的である。表2に、インスリンの頻回皮下注射からCSIIへ変更した結果、血糖コントロールが改善した透析中の1型糖尿病患者の経過を示す。

究極のインスリン治療である人工膵臓の開発も、医療機器メーカー間で熾烈な争いが繰り返されている。2022年1月にはわが国で、基礎インスリン注入量を自動制御するハイブリッドクローズドループシステムが使用可能となった (ミニメド™770G システム)。低グルコース時はインスリンを減量もしくは一時停止し、高グルコース時はインスリンを増量するといったベサルインスリン量の調整をポンプが自動で行い、目標血糖値 120 mg/dL に近づけるように調節する。

2型糖尿病患者においても、経口薬あるいはGLP-1受容体作動薬の併用で高血糖の改善がみられない場合には、インスリン皮下注射が必要である。インスリン分泌能や血糖値に応じてインスリンの種類、注射回数、投与量を決める。実際には、①各食前 (超) 速効型インスリン3回注射、②混合型インスリンの朝夕2回注射あるいは各食前3回注射、さらには③1日1回の持続型溶解インスリン注射などで維持できる場合が多い。なおわれわれは、インスリン自己注射が困難な透析導入後の2型糖尿病患者に対し、持効型インスリンを週3回、透析後に透析クリニックで看護師が皮下注射する方法によって、血糖コントロールが改善することを示した<sup>8)</sup>。

なお、血液透析患者では、透析開始時に高血糖を認

める場合でも、透析開始後ダイアライザーを介したブドウ糖の透析液への拡散によって血糖値は自然に低下する。そのためインスリン使用患者では、透析中に低血糖をおこす危険が高いことに注意が必要である。このような場合には、透析開始前の食前インスリン注射量、すなわち午前中の透析の場合は朝食前のインスリン量を減じるなどの対応が必要となる。腎機能が低下した患者では、非透析時においても低血糖をおこす頻度が高いため、インスリン使用患者では血糖自己測定を行うことを強く勧めたい。

#### 4 腹膜透析患者における糖尿病薬使用上の注意

腹膜透析患者における特徴的な糖代謝動態は、透析液からのブドウ糖吸収である。腹膜透析ではブドウ糖を浸透圧質物質として用いているが、その分子量は180 Daと小分子であることから、腹膜透析液に含まれる相当量のブドウ糖が、血液の中に拡散によって吸収される。この血中のブドウ糖の動きは血液透析と逆である。腹膜透析患者で使用可能な糖尿病薬は、血液透析患者と同様である。

最近では、日中および夜間に手動で3~4回の腹膜透析液の交換を行う、狭義の連続携帯式腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) よりも、自動腹膜灌流装置 (サイクラー) を用いる自動腹膜透析 (automated peritoneal dialysis; APD) を行うことが多くなった。APDでは、日中はイコデキストリン含有腹膜透析液、夜間にブドウ糖含有腹膜透析液を数回交換するため、夜間のブドウ糖吸収増加に伴う高血糖をきたすという、非生理的な糖代謝動態を示すことになる。このような場合には、夜間の高血糖を予

防するために、就寝前に中間型インスリンを使用することもある。可能であれば、間歇スキャン式持続血糖測定 (intermittently scanned continuous glucose monitoring; isCGM) を行い、その結果をもとにインスリン量の調節を行うことが望ましい。

イコデキストリン含有腹膜透析液 (エクストラニール<sup>®</sup>) は、腹膜透析液からの1日あたりのブドウ糖吸収量を減少させることが可能である。エクストラニール<sup>®</sup> 用いた糖尿病腹膜透析患者を対象としたわが国の多施設共同試験<sup>9)</sup>では、高血糖、高トリグリセリド血症および高 LDL コレステロール血症を改善する効果が報告されている。

## 5 移植療法

初めに述べた膵腎同時移植は、腎不全に至った1型糖尿病患者に対して透析療法とインスリン注射からの離脱を可能とする根治療法である。日本膵・膵島移植学会の統計調査<sup>10)</sup>によると、2000年から2020年までの20年間にわが国では367件の膵腎同時移植、うち脳死膵腎同時移植365件、心停止膵腎同時移植2件が行われており、10年後の膵グラフト生着率は74.6%

と報告されている。

膵移植が成功すると、多くの場合、移植直後にインスリン注射が不要となり、ほぼ正常の血糖日内変動を示す結果、HbA1cも急激に正常化する<sup>11)</sup>。当施設において施行した脳死膵臓移植患者のうち、12カ月以上生着した40例におけるHbA1cは、移植前の $7.6 \pm 1.6\%$  (4.8~12.6%) から移植後直ちに低下し、12カ月後には $5.5 \pm 0.4\%$  (4.9~6.5%) まで有意に低下した (図3)。膵移植後に得られる劇的な糖代謝の改善は、現行の強化インスリン療法では達成困難であり、さらに頻回のインスリン注射、自己血糖測定、高・低血糖症状からも解放される結果、QOLは著しく改善する。

今後の課題として、移植実施数の増加にもかかわらず、登録患者も増加していることから、移植までの待機期間の長期化があげられる。

以上、糖尿病性腎不全患者における糖尿病管理の実際について述べた。腎不全患者に対しても、より安全な糖尿病治療薬の選択が可能となったことは患者において福音である。今後その臨床的意義に関する検証が必要である。

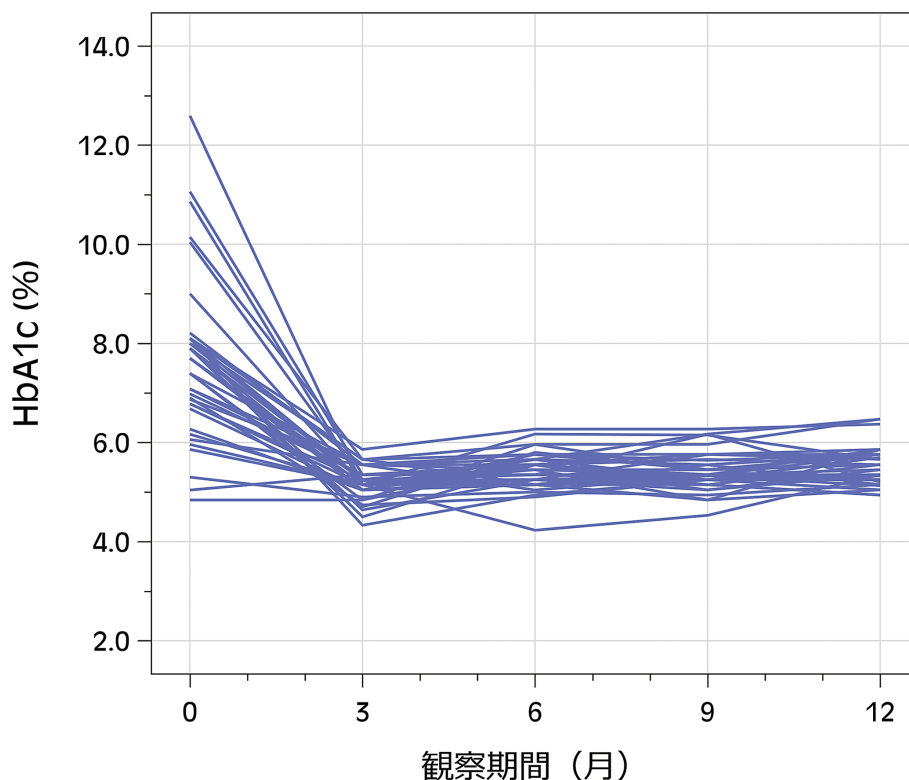


図3 当施設における脳死下膵臓移植40例における移植後12カ月までのHbA1c値の推移  
膵移植後には血糖日内変動がほぼ正常化するので、HbA1cは劇的に改善する。  
(著者作成)

## 利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- 1) 中尾俊之, 阿部雅紀, 稲葉雅章, 他 : 血液透析患者の糖尿病治療ガイド作成ワーキンググループ : 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46 : 311-357.
- 2) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床統計集計報告 (2021) 2120 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 2021; 56 : 195-216.
- 3) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. : Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. Diabetes Care 2001; 24 : 909-913.
- 4) 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.
- 5) Ito M, Abe M, Okada K, et al. : The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. Endocr J 2011; 58 : 979-987.
- 6) Nowicki M, Rychlik I, Haller Het, et al. : Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment : a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. Int J

Clin Pract 2011; 65 : 12 : 1230-1239.

- 7) Ferrera JCA, Marre M, Barzilai N, et al. : Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care 2013; 36 : 1067-1073.
- 8) Yoshida N, Babazono T, Hanai K, et al. : Switching from subcutaneous insulin injection to oral vildagliptin administration in hemodialysis patients with type 2 diabetes : a pilot study. Int Urol Nephrol 2016; 48 : 1349-1355.
- 9) Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, et al. : Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. Am J Nephrol 2007; 27 : 409-415.
- 10) 日本腎・膵島移植研究会膵臓移植班膵臓移植症例登録委員会事務局 : 日本膵移植症例登録報告 (2021). 移植 2021; 56 : 252-259.
- 11) 馬場園哲也, 寺岡 慧, 朝長 修, 他 : 膵移植後のインスリン依存型糖尿病患者における膵内分泌機能. 糖尿病 1992; 35 : 909-917.

## 参考 URL

- ‡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. 2021 年末の慢性透析患者に関する集計」<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2023/3/8)