

Review

腎機能低下患者の血糖変動と血糖管理 (CKD～透析患者まで)

東海大学医学部腎内分泌代謝内科

豊田 雅夫

はじめに

2型糖尿病患者数の増加に伴い、1998年に糖尿病性腎症（以下、腎症）が慢性糸球体腎炎を抜き、わが国の新規透析導入の原疾患の1位になってから、間もなく20年を迎えようとしている。直近の統計からは糖尿病患者や透析導入患者の増加にもようやく歯止めがかかりつつあるものの、糖尿病合併の慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）患者や糖尿病透析患者の血糖コントロールは依然、日常臨床において重要な課題といえる。

CKDで腎機能が低下しはじめると治療法の制限も加わり、厳格な血糖コントロールと安全性の両立が困難となる症例も少なくない。とくに透析患者における血糖コントロールについては「管理目標」や「コントロールの意義」など統一された見解が明確でないといった議論があったものの、最近では『血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012』¹⁾が発表となり、透析患者の血糖コントロールに関する話題は新たなステージを迎えており、本稿では、近年のCKD患者、透析患者の血糖コントロールについて、

指針や透析患者特有の血糖変動パターンなどに関する最新の話題と実例を交え概説する。

腎機能低下患者の血糖コントロールにおける問題点

腎機能低下のない糖尿病患者、とくに細小血管障害が未発症の患者に対しては、積極的かつ厳格な血糖コントロールが糖尿病合併症の進展抑制に重要であることは数多くの報告から明らかとなっている。すなわち、血糖コントロールの意義が理解しやすい。一方、腎症が進行して透析に至った症例では、多くが網膜症・神經障害も進展している。そのため、厳格な血糖コントロールによる糖尿病合併症の抑制の意義に関する明確なエビデンスは示されていない。しかし、腎機能低下ははじまっているが透析には至っていない患者も臨床現場には数多く存在し、そういう患者では腎機能の低下により内服薬でも注射薬でもさまざまな制限が生じている。そのなかで良好な血糖コントロールを目指す際に、重篤な低血糖を避けること、大幅な体重増加を避けること、副作用やそれに伴うQOLの低下を避けることなどは、重要な目標であろう。以下、内服および注射そ

それぞれの注意点をまとめる。

内服療法の注意点

CKD の GFR 区分 G1 もしくは G2 は、G1 が $GFR \geq 90 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 、G2 が $90 > GFR \geq 60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ で、ここに属する糖尿病患者は、明らかな腎機能低下は認めないが微量アルブミン尿もしくは顕性蛋白尿を有する糖尿病患者とも言い換えられる。そのため一般の糖尿病患者同様、それぞれの薬剤特性をいかして処方することとなる。

一方、GFR 区分の G3～G5 の患者には明らかな腎機能低下があるため、経口血糖降下薬では遷延性低血糖を惹起しやすく、さらに副作用への注意も必要になる。とくに腎臓が主たる代謝排泄経路の薬剤は、血中半減期の延長のため、慎重投与あるいは禁忌となる。また肝代謝の薬剤であっても、代謝産物が血糖降下作用を有し、腎排泄であれば、同様に使用禁忌となり得る。

腎機能の低下した患者に安易にスルフォニル尿素(SU) 薬投与を続けると重篤な遷延性の低血糖を起こし、生命の危機につながることもある。同様に、腎機能低下が進行するとビグアナイド薬の使用は禁忌、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) と一部の速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)、DPP-4 阻害薬以外は、減量などの慎重投与や禁忌となる(表①)¹⁾。

インスリン療法の注意点

CKD の G1～G2 では腎機能は低下していないため、内服薬同様、それぞれのインスリン特性を生かしたコントロールが可能である。中間型や混合製剤による 1～2 回注射よりも頻回注射の強化インス

リン療法を用いた積極的介入が腎症の進展抑制に有効との報告も多い。さらに強化インスリン療法などの厳格な血糖コントロールに加え、血圧・脂質を含めた集約的治療により、腎症の一部は寛解もしくは退縮が可能と考えられており²⁾、より厳格な血糖コントロールを達成目的にインスリン療法が必要とされることが多い。

G3 以降では、とくに低血糖予防などの安全性を考慮したうえで、中間型や混合製剤による 1～2 回注射よりも強化インスリン療法が勧められる。ただし、高齢化や患者の QOL という観点からは持効型インスリナログを利用した 1 日 1 回療法なども症例に応じて活用されているのが現状である。また注射薬ではインスリン以外にも、一部透析患者にも使用可能な GLP-1 受容体作動薬もあり、急速に広がりを見せているものの、原則はインスリン療法を主とした血糖コントロールになる。

透析患者における血糖変動の特徴

図①に典型的な透析患者における透析前後の血糖変動パターンを示す。午前透析の患者の透析開始時刻は午前 8～9 時頃で、朝食後 1～2 時間であるため食後高血糖になる時間帯で透析開始となる。同様に、午後透析の患者も透析開始時刻は午後 2 時頃が多く、やはり昼食後で高血糖となる時間帯に透析開始となることが多い。高血糖の状態で透析が開始されると、透析液中のブドウ糖濃度は従来 100 mg/dL が比較的多く使用されていたため、血液と透析液の間のブドウ糖濃度格差が大きくなり、ブドウ糖は透析液中に拡散し血糖値が大きく低下する。一方で、血中インスリン濃度はダイアライザへの吸着により低下し、その結果として透析終了後にインスリン不足による高血糖を引き起こすと考えられて

表① 透析患者に使用可能な経口血糖降下薬

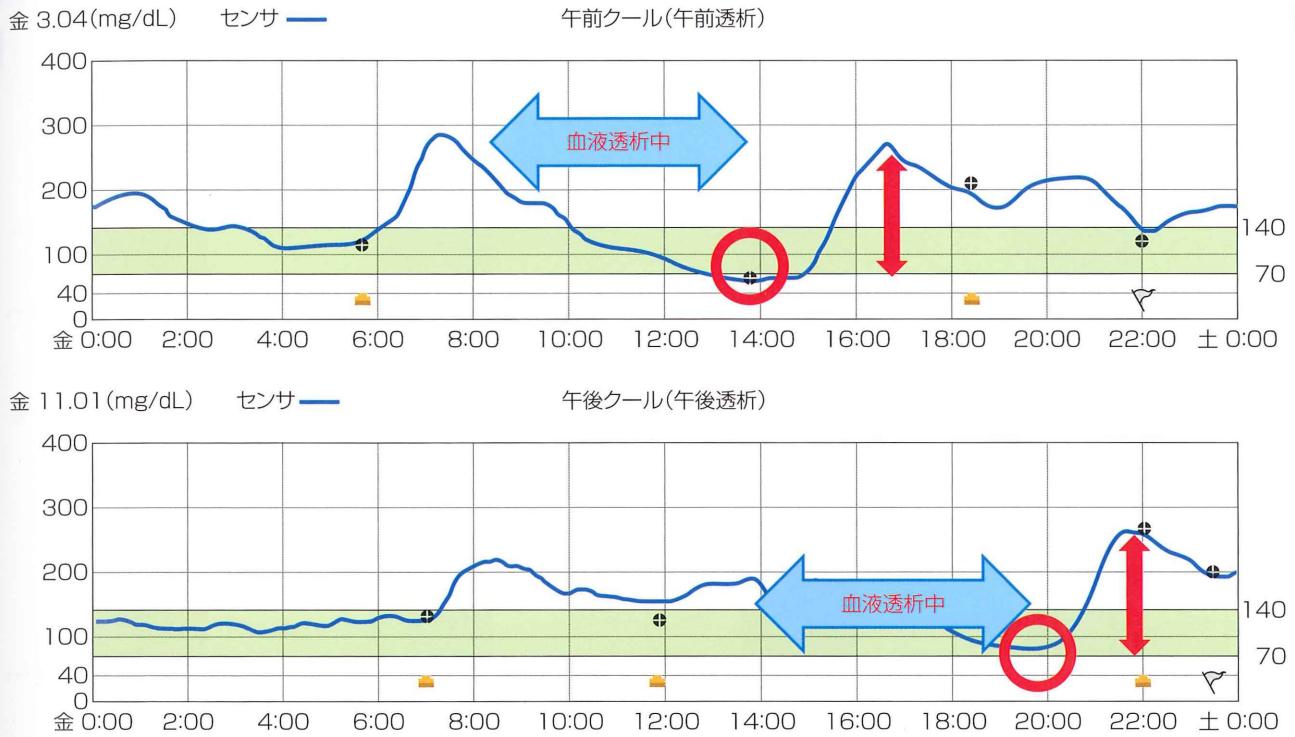
薬効分類	薬剤名（一般名）	主要排泄経路	透析性	通常常用量	透析至適用量
				(mg/日)	(mg/日)
SU 薬	tolbutamide	肝	—	250~2,000	禁忌
	アセトヘキサミド	肝	—	250~1,000	禁忌
	クロルプロパミド	肝（腎 20%）	—	100~500	禁忌
	グリクロピラミド	腎（ラット）	—	250~500	禁忌
	グリベンクラミド	肝	—	1.25~10	禁忌
	グリクラジド	肝	—	40~160	禁忌
	グリメビリド	肝	—	0.5~6	禁忌
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	肝（腎 5~16%）	—	270~360	禁忌
	ミチグリニド	肝	—	30	慎重投与
	レバグリニド	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	腎 84.5%	+	50~150	禁忌
チアゾリジン薬	ピオグリタジン	肝	—	15~45	禁忌
α -グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	糞便	該当せず	150~300	常用量
	ボクリボース	糞便	該当せず	0.6~0.9	常用量
	ミグリトール	腎 30%	+	150~225	慎重投与
DPP-4 阻害薬	シタグリプチン	腎 79~88%	3.5~13.5%	50~100	12.5
	ビルダグリプチン	肝（腎 23%）	3%	50~100	慎重投与
	アログリプチン	腎	7.2%	25	6.25
	リナグリプチン	胆汁	—	5	5
	テネリグリプチン	肝（腎 21%）	15.6%	20~40	常用量
	アナグリプチン	腎	—	200~400	100
	サキサグリプチン	腎 24~36%	4~19%	2.5~5	慎重投与

SGLT2 阻害薬は効果が期待できないため投与しない。

（血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012, 2013¹⁾ より改変引用）

いる。また、透析中の急速な血糖値低下もしくは低血糖に伴い、グルカゴンやカテコールアミン等の血糖上昇ホルモンの分泌増加が生じ、「透析起因性高血糖」を生じている可能性も考えられている。林ら³⁾は、糖尿病透析患者 28 例に持続血糖モニター

(CGM) をおこない、透析日・非透析日のプロファイルを比較した結果、平均血糖値 (AG) は非透析日で有意に高く、血糖変動を示す SD は透析日で有意に大きいことを報告している。そのため、近年は透析後にインスリンを補充投与したり急激な血糖変



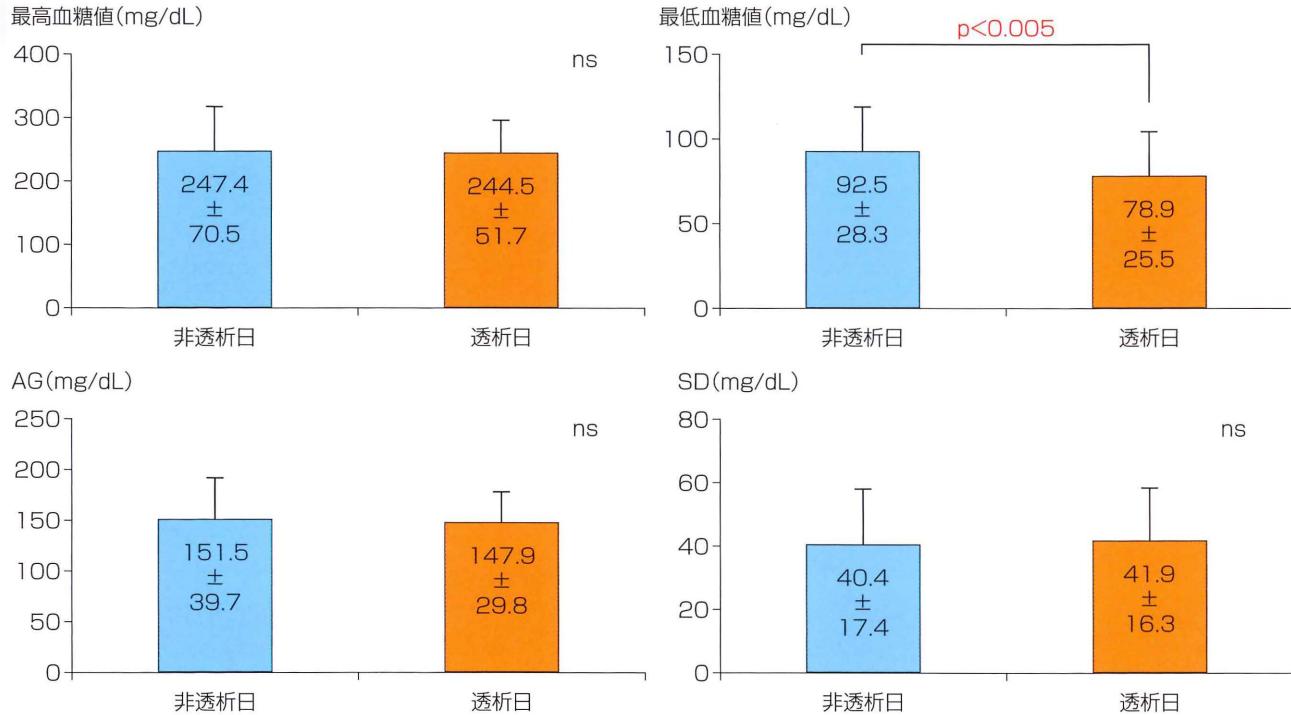
図① CGM でみた血液透析患者における透析前後の血糖変動パターン（午前例、午後例）

○は血液透析終了時の血糖低下を示す。

化を防ぐために透析液のブドウ糖濃度を変更したりするなどの工夫がされはじめている。

このように CGM を活用することで、同一症例でも透析日と非透析日の血糖日内変動パターンが大きく異なることが認識されるようになったことは、その後の血糖コントロールのあり方に大きなインパクトを与えた。すなわち、筆者らを含め多くの透析施設では積極的に内服およびインスリン投与量の変更や透析液のブドウ糖濃度などの微調整がおこなわれるようになった。たとえば、筆者ら⁴⁾は低血糖を防ぐ一つの方法として、透析患者で中間型インスリン製剤（NPH）を用いた強化インスリン療法や NPH の混合型インスリン製剤を用いた従来法から、持効型溶解インスリン製剤を使用したレジメンに変更す

ることで低血糖の頻度を減らしつつ QOL を改善させることを報告しており、持効型溶解インスリンの特性を生かしたインスリン治療も広がってきた。さらに筆者らは患者個人の血糖変動パターンに注目し、CGM を活用した治療方法変更介入を実施した患者のデータで、前述の AG が非透析日で有意に高く、SD が透析日で有意に大きい点について統計学的有意差が認められなくなったことを確認しているが、透析終了付近の必要以上の血糖低下の可能性がいまだ存在することも再確認しており（図②、論文投稿準備中）、透析日と非透析日での薬剤投与量の使い分けだけではいまだ不十分である可能性を示唆していると考えられる。

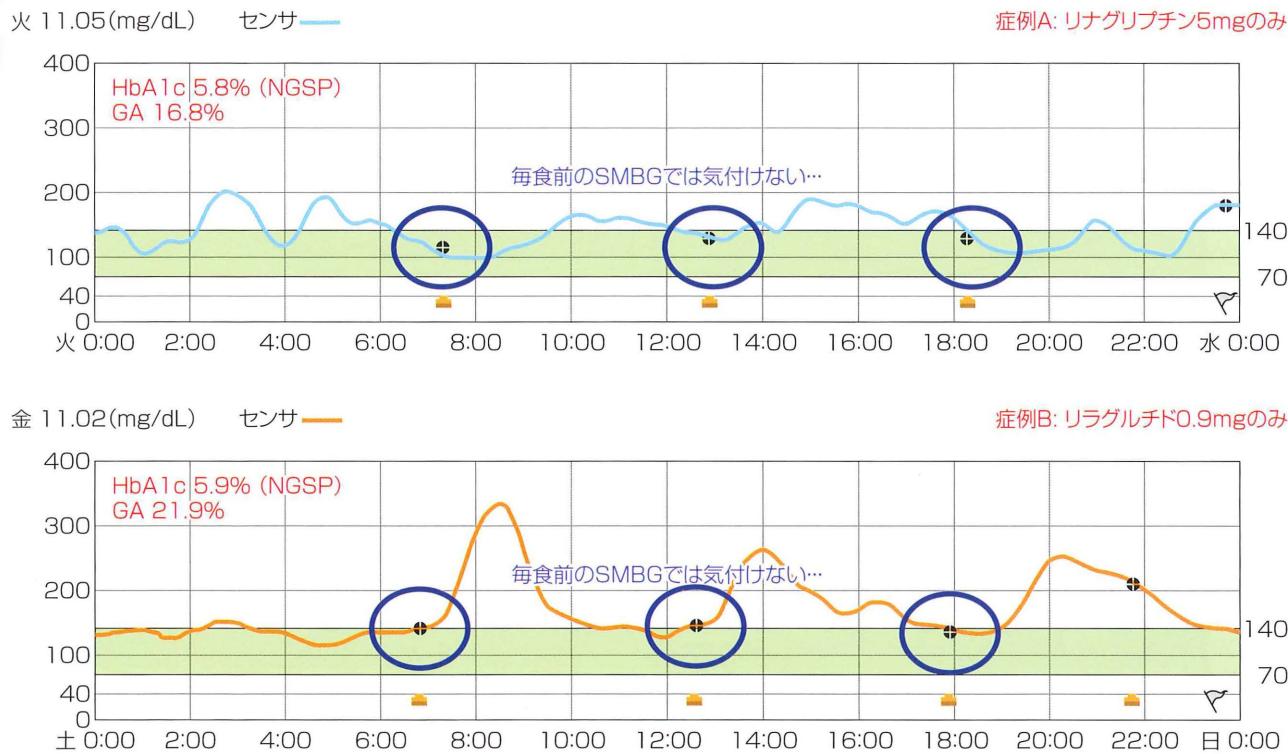


図② CGM からみた非透析日と透析日での血糖変動指標の比較

透析患者における血糖コントロールの指標と目標値

日本透析医学会から発表された『血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012』¹⁾における血糖コントロールの意義と指標・目標値のステートメントには、①透析開始前の随時血糖値（透析前血糖値）およびグリコアルブミン（GA）値を血糖コントロールの指標として推奨する、②HbA1c 値は貧血や赤血球造血刺激因子製剤の影響により低下し、透析患者の血糖コントロール状態を正しく反映しないため、参考程度に用いる、③随時血糖値（透析前血糖値：食後 2 時間血糖値）180～200mg/dL、GA 値 20.0% 未満、また心血管イベントの既往歴を有し、低血糖傾向のある対象者には GA 値 24.0% 未満を血糖コ

ントロールの暫定目標値として提案する。しかし、確定値の設定には今後の研究結果を待つ必要がある、④低血糖のリスクを回避しつつ、生命予後の向上を目指して随時血糖値（透析前血糖値）、GA 値などを総合的に判断しながら血糖コントロールをする必要がある、と記載されている。さらに HbA1c よりも GA のほうが血糖変動をより反映する可能性にも筆者らは注目し、オーダーメードの血糖管理に役立てている。実例を図③に示す。HbA1c 値からは症例 A、B ともに同等のコントロールと推測されるが、GA の値が症例 B では管理目標の 20.0% を超えてしまっていることから、CGM による比較を試みた。その結果、症例 B では血糖変動がより大きいことが確認された。毎食前の self-monitoring of blood glucose (SMBG) をおこなったとして



図③ CGM でみた血液透析患者症例 A（上）と症例 B（下）の血糖変動の違い（いずれも非透析日）

も毎食前 120~140mg/dL と両症例に差が認められないことからも、SMBG における測定タイミングの工夫や CGM の積極的活用が重要であることを再確認できる。

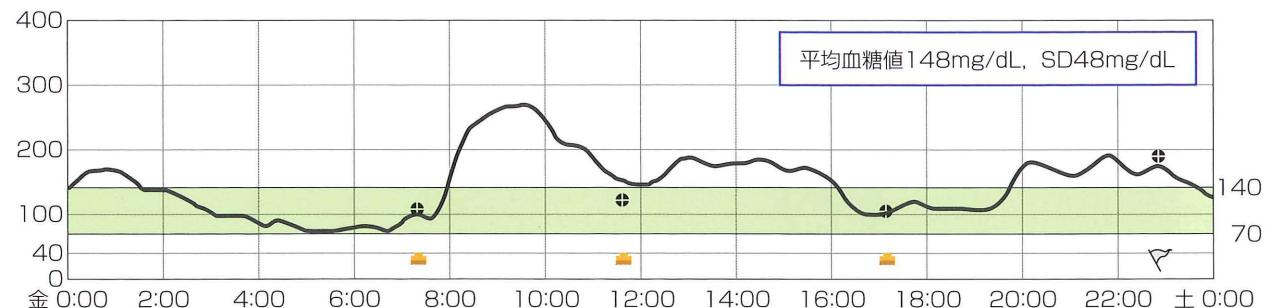
CGM からみた血糖コントロールの工夫の実例

筆者らは CGM を駆使しながら患者個々の血糖変動平坦化に努めており、その実例を示しポイントを解説する。

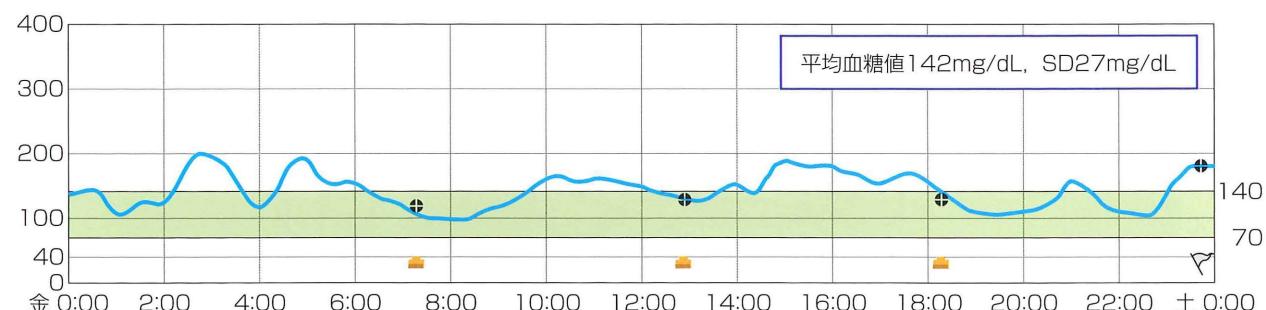
本症例は 53 歳男性、透析導入後はインスリン グラルギン朝 4 単位、インスリニスプロ朝 2 単位、昼 2 単位、夕 4 単位から、インスリンを中止されリナグリブチン 5mg 朝 1 回に変更されていた。図

④の上段がリナグリブチンのみの血糖変動で、中段がミチグリニド 5mg の毎食直前投与を追加したもの、下段がミチグリニドを 1 回 10mg に增量したものである。一見して食後の高血糖が改善され平坦化されていることがわかる。データ上も AG、SD ともに改善してきている。このように、DPP-4 阻害薬などのインクレチニン関連薬が汎用されるようになった現在、CGM を駆使して食後高血糖を見つけて出し、グリニド薬や α -GI などのいわゆる食後血糖改善薬を適切に組み合わせることで安全かつ最良の血糖コントロールを目指すことが可能な時代になってきている。最近では、透析患者に使用可能な GLP-1 受容体作動薬の種類も増えていることから、ますます工夫の幅が広がったといえよう。

①リナグリブチン5mg (非透析日)



②リナグリブチン5mg+ミチグリニド15mg /日 (非透析日)



③リナグリブチン5mg+ミチグリニド30mg/日 (非透析日)



図④ 症例

おわりに

腎機能低下患者では、血糖管理指標、内服薬やインスリン製剤の使用法に至るまで腎機能正常患者とは異なる特別の配慮が求められる。これは安全性の

面からも重要な課題であり、その一つの手段がCGMであると考える。CGMの保険適用には一定の患者条件や施設基準があり、一般透析クリニックでの使用のハードルになっている。今後、患者本位の医療を考えるうえで早期に保険適用の基準の緩和などの対策が講じられることに期待したい。

文 献

1. 血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012, 日本透析医学
会編. 日本透析医学会雑誌 **46** : 311-357, 2013
2. Araki S, Haneda M, Koya D et al : Reduction in
microalbuminuria as an integrated indicator for
renal and cardiovascular risk reduction in patient
with type 2 diabetes. *Diabetes* **56** : 1727-1730,
2007
3. 林哲範, 守屋達美, 小川顕史ほか : 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
4. Toyoda M, Kimura M, Yamamoto N et al : Insulin
glargine improves glycemic control and quality of
life in type 2 diabetic patients on hemodialysis.
J Nephrol **25** : 989-995, 2012