持続血糖測定 (continuous glucose monitoring: CGM) からみた 血液透析患者における血糖指標の妥当性

小見 理恵子^{1,3} 石岡 邦啓^{2,3} 持田 泰寛^{2,3} 真栄里 恭子^{2,3}
守矢 英和^{2,3} 日高 寿美^{2,3} 大竹 剛靖^{2,3} 小林 修三^{2,3}

¹湘南鎌倉総合病院糖尿病内分泌内科 ²湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

³湘南鎌倉総合病院臨床研究センター

キーワード：グリコアルブミン，糖尿病，血液透析，持続血糖測定

〈要旨〉

【目的】CGM (continuous glucose monitoring) を用いて血液透析患者の血糖指標を測定し，従来の血糖管理指標と比較検討した。【方法】入院維持血液透析患者 16 名に CGM を施行し，血糖指標である平均血糖値，血糖のばらつき（標準偏差，FL），180 mg/dL 以上の高血糖面積（AUC_{G>180}）と，GA（グリコアルブミン），HbA1c，透析前血糖値との関連性を検討した。【結果】平均血糖値は GA および透析前血糖値と有意な正相関を認めた（ $p<0.01$ ）。FL は透析日で透析前血糖値と有意な正の相関を（ $p=0.022$ ），非透析日で GA（ $p<0.01$ ）および透析前血糖値（ $p=0.021$ ）と有意な正相関を認めた。AUC_{G>180} は GA および透析前血糖値と有意な正相関を認めた（ $p<0.01$ ）。平均血糖値，FL，AUC_{G>180} と HbA1c とはいずれも相関を認めなかった。透析前血糖値は GA と強い相関を示したが HbA1c とは有意な相関は認めなかった。【結語】GA と透析前血糖値は，平均血糖値・血糖変動・高血糖と密接な関連を示し，透析患者の血糖管理指標として有用である。

Validity of glycemic control parameters in patients on hemodialysis: an evaluation based on continuous glucose monitoring

Rieko Komi^{1,3}, Kunihiro Ishioka^{2,3}, Yasuhiro Mochida^{2,3}, Kyoko Maesato^{2,3}, Hidekazu Moriya^{2,3},
Sumi Hidaka^{2,3}, Takayasu Ohtake^{2,3}, Shuzo Kobayashi^{2,3}

¹Department of Diabetes and Endocrinology, Shonan Kamakura General Hospital

²Department of Kidney Disease and Transplant Center, Shonan Kamakura General Hospital

³Department of Center for Clinical and Translational Science, Shonan Kamakura General Hospital

Keywords: glycated albumin, diabetes mellitus, hemodialysis, continuous glucose monitoring

〈Abstract〉

【Purpose】The aim of this study was to elucidate the relationships between parameters obtained using continuous glucose monitoring (CGM) and traditional glycemic control parameters in patients on hemodialysis (HD). 【Methods】We performed 2 days of CGM in 16 HD patients and verified the usefulness of measuring glycated albumin (GA), hemoglobin A1c (HbA1c), and pre-HD glucose levels in patients on HD by comparing these parameters with CGM parameters (the mean blood glucose level, the fluctuations in the glucose level [FL], and the area under the curve of glucose above 180 mg/dL [AUC_{G>180}]). 【Results】The mean blood glucose level exhibited significant positive correlations with the GA level and the pre-dialysis blood glucose level ($p<0.01$). The FL displayed significant positive correlations ($r=0.585$, $p=0.022$) with the pre-dialysis blood glucose level on the day of dialysis, the GA level on non-dialysis days ($r=0.647$, $p<0.01$), and the pre-dialysis blood glucose level ($r=0.821$, $p=0.021$). The AUC_{G>180} demonstrated significant positive correlations with the GA level and the pre-dialysis blood glucose level ($p<0.01$). There were no significant correlations between the CGM parameters

and the HbA1c level. Although the pre-dialysis blood glucose level exhibited a strong correlation with the GA level ($r=0.725$, $p<0.002$), it did not display a significant correlation with the HbA1c level ($r=0.414$, $p=0.11$).
【Conclusion】 The GA level and pre-HD glucose level are significantly correlated with CGM parameters in HD patients. The HbA1c level did not exhibit any association with CGM parameters. The GA level and pre-HD glucose level are useful markers of glycemic control in HD patients.

緒 言

2013年には年間16,000人以上の糖尿病性腎症患者が新規に透析導入となっている。また、全維持透析患者に占める糖尿病性腎症の割合も37.6%を占めている¹⁾。糖尿病合併維持透析患者において、血糖コントロールが不良であると入院率が上昇し、生命予後が悪化することが多くの報告から明らかとなっている²⁻⁷⁾。よって、透析患者において、血糖管理指標の選択は生命予後の観点から今まで以上に重要な問題となってきた。

維持透析患者では、エリスロポエチン療法や輸血、また透析療法自体により赤血球寿命が変動する。糖尿病管理指標として従来用いられているHbA1cは、血糖以外に赤血球寿命の影響を受けるため、赤血球寿命に関係しないグリコアルブミン (glycated albumin: GA) のほうが透析患者の血糖コントロールをより正確に反映すると報告されている^{2,3,8,9)}。

ただし、これらの論文では血糖評価の gold standard である continuous glucose monitoring (CGM) を用いた詳細な検討はなされておらず、GAが有用であるとする妥当性は完全には証明されていない。CGMはさまざまな病態の糖尿病患者において低血糖や高血糖を詳細に検出することができ、平均血糖値や血糖変動の標準偏差、また高血糖の占める時間など、有用な情報を与えてくれる¹⁰⁾。

I. 目 的

今回われわれは透析患者に対しCGMを用いて血糖プロファイルを測定し、従来の血糖管理指標(HbA1c, GA, 透析前血糖値)との関連性について検討を行った。

II. 対象と方法

2008年11月～2010年2月に当科に血糖コントロール目的で入院した患者で、無尿(1日尿量50 mL以下)であり甲状腺疾患や肝機能障害を有しない維持血液透

析患者16名にCGMを施行した。CGMは、CGMS[®] System Gold (Medtronic Minimed 社製, Northridge, CA, USA) を用いた。週1回目と2回目の透析の間の非透析日の夜に患者の腹部に装着して開始し、翌日の透析日、翌々日の非透析日と連続して測定した後、装着4日目の朝に終了した。自己血糖測定 (Self Monitoring Blood Glucose: SMBG) はメディセーフ[®] (TERUMO 社製, 東京, 日本) を用い、CGMのキャリブレーションは1日最低4回行った。CGMによる測定方法は、10秒ごとに血糖値の測定を行い、5分ごとの平均値を連続的に記録し、平均血糖値、24時間の血糖変動の標準偏差 (以下 FL), 血糖 180 mg/dL 以上をきたした総面積 (以下 $AUC_{G>180}$) を評価した。

透析は朝食後または昼食後1～1.5時間後に開始し、入院後初回の透析開始時に採血し測定した血糖値を透析前血糖値 (以下 pre-HD glucose) とし、同時にHbA1cとGAを測定した。血液検査データはCGM施行中の透析開始前に測定した。使用した透析膜はセルローストリアセテート膜 (CTA) 6名、ポリスルホン膜 (PS) 10名。透析時間は全例4時間で、透析液にはキンダリー AF3P号 (ブドウ糖濃度 150 mg/dL) を使用し、透析液流量は 500 mL/分で行った。

得られた値は平均±標準偏差で示し、二群間の比較はWilcoxon検定を用い、 p 値0.05未満を有意とした。

なお、臨床研究の実施に関しては、当院倫理委員会の承認を得ており (TGE00603-024)、各対象症例に対しては十分に説明し文書による同意を得た。

III. 結 果

1. 患者背景 (表1)

対象症例16名の平均年齢は 71 ± 12 歳、男性9名、女性7名、平均透析期間は 6.6 ± 1.7 年、HbA1c (NGSP) $5.8 \pm 1.0\%$ 、GA $22.0 \pm 5.9\%$ 、透析前血糖値 174 ± 76 mg/dL であった。糖尿病治療薬は、インスリン治療7名、 α グルコシダーゼ阻害薬2名であった。

2. CGM測定項目についての透析日と非透析日との比較 (表2)

CGM測定項目は、平均血糖値: 透析日 161 ± 42 mg/dL、非透析日 154 ± 37 mg/dL、FL: 透析日 43.4 ± 26.0

表 1 患者背景

	Total (n=16)
Male n, (%)	9 (56.3%)
Age (yrs)	71 ± 12
HD duration (yrs)	6.6 ± 1.7
Comorbidity n, (%)	
IHD	7 (43.7%)
Stroke	2 (12.5%)
Drug usage n, (%)	
insulin	7 (43.8%)
αGI	2 (12.5%)
Laboratory valuables	
HbA1c (NGSP) (%)	5.8 ± 1.0
GA (%)	22.0 ± 5.9
透析前血糖値 (mg/dL)	174 ± 76
Hemoglobin (g/dL)	10.7 ± 1.3
Hematocrit (%)	33.1 ± 4.1
Albumin (g/dL)	3.0 ± 0.6

HD: hemodialysis, IHD: ischemic heart disease, αGI: α-glucosidase inhibitor, GA: glycated albumin

表 2 透析日と非透析日の CGM 測定項目

	透析日	非透析日	P
平均血糖値 (mg/dL)	161 ± 42	154 ± 37	0.806
FL (mg/dL)	43.4 ± 26.0	36.4 ± 19.0	0.598
AUC _{G>180} (mg/dL/day)	17.5 ± 23.6	11.4 ± 15.1	0.526

FL: fluctuation of blood glucose (standard deviation), AUC_{G>180}: area under the curve for glucose level >180 mg/dL

表 3 CGM 測定項目と血糖管理指標との単相関

		平均血糖値		FL		AUC _{G>180}	
		r	p	r	p	r	p
HbA1c	透析日	0.346	0.189	0.210	0.438	0.353	0.180
	非透析日	0.338	0.200	0.105	0.698	0.225	0.402
GA	透析日	0.742	0.002	0.411	0.128	0.458	0.006
	非透析日	0.744	0.002	0.647	0.009	0.509	0.003
透析前血糖値	透析日	0.821	0.0002	0.585	0.022	0.625	0.0003
	非透析日	0.869	<0.0001	0.821	0.021	0.586	<0.0005

FL: fluctuation of blood glucose (standard deviation), AUC_{G>180}: area under the curve for glucose level >180 mg/dL, GA: glycated albumin

mg/dL, 非透析日 36.4 ± 19.0 mg/dL, AUC_{G>180}: 透析日 17.5 ± 23.6 mg/dL/day, 非透析日 11.4 ± 15.1 mg/dL/day であった。各項目について透析日と非透析日とで比較したが, いずれも有意差を認めなかった。

3. CGM 測定項目と血糖管理指標との相関 (表 3)

CGM 測定項目: 平均血糖値, FL, AUC_{G>180} と血糖管理指標: HbA1c, GA, 透析前血糖値の各項目について, それぞれ単相関で比較検討した。平均血糖値は透析日・非透析日いずれにおいても, GA (透析日 $r=0.742$, $p<0.01$; 非透析日 $r=0.744$, $p<0.01$) および透析前血糖値 (透析日 $r=0.821$, $p<0.01$; 非透析日 $r=0.869$, $p<0.01$) と有意な正相関を認めた。FL は透析日で透析前血糖値と有意な正の相関を ($r=0.585$, $p=0.022$), 非透析日で GA ($r=0.647$, $p<0.01$) および透析前血糖値 ($r=0.821$, $p=0.021$) と各々有意な正相関を認めた。AUC_{G>180} は透析日および非透析日いずれにおいても GA (透析日 $r=0.458$, $p<0.01$; 非透析日 $r=$

0.509, $p<0.01$) および透析前血糖値 (透析日 $r=0.625$, $p<0.01$; 非透析日 $r=0.586$, $p<0.01$) と有意な正相関を認めた。CGM 測定項目 (平均血糖値, FL, AUC_{G>180}) と HbA1c とはいずれも有意な相関を認めなかった。

4. 血糖管理指標相互の相関

HbA1c と透析前血糖値とは有意な相関は認めなかったが ($r=0.414$, $p=0.104$), GA と透析前血糖値とは強い正の相関が認められた ($r=0.725$, $p=0.002$) (図 1)。

IV. 考 察

今回の研究により, GA ならびに透析前血糖値が CGM3 項目 (平均血糖値・FL および AUC_{G>180}) いずれとも非常に強い相関を示すことが透析患者で確認された。一方で, HbA1c は透析患者においては各種

図 1 透析前血糖値と血糖管理指標との関係

HbA1c と透析前血糖値とは有意な相関は認めなかったが ($r=0.414$, $p=0.104$), GA と透析前血糖値とは強い正の相関が認められた ($r=0.725$, $p=0.002$).

CGM プロファイルと有意な相関を認めなかった. この結果は, 日本透析医学会におけるガイドライン「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」^[11]でのステートメントと一致する. CGM という血糖コントロール評価に優れた指標を用いた今回の検討により, 糖尿病透析患者における GA や透析前血糖値の重要性が再認識された.

一般糖尿病患者において, HbA1c と GA とは異なる役割を担うと報告されている. Sakuma らは, HbA1c は空腹時血糖値と, GA は食後血糖値とそれぞれ強い相関関係があると報告している^[12].

今回の検討では, 透析前血糖値は GA との間に強い相関関係を認めたが, HbA1c とは有意な相関は認めなかった. この結果から, 透析患者においても GA は食後血糖を強く反映している可能性が高く, GA は透析患者における長期にわたる食後血糖管理の状態を表すよい指標と考えられる.

食後高血糖の有害性についてはさまざまな報告がなされている. 一般糖尿病患者の大規模研究 DECODE 試験^[13]および DECODA 試験^[14]では, 空腹時血糖値よりもブドウ糖負荷後 2 時間値のほうが心血管疾患や全死亡率のより優れた予測因子であることが明らかにされた. さらに, 高血糖と酸化ストレスには密接な関連があることが多数報告されており^[15-20], 酸化ストレスは 2 型糖尿病に随伴する大血管合併症と細小血管合併症の両方の根本的原因と考えられている^[21-23].

Monnier らの報告では, 2 型糖尿病患者では慢性的に持続する高血糖よりも食後の血糖変動が大きいほうが酸化ストレス誘発作用の独立因子となることが示された^[24]. Hasegawa らの報告では, 2 型糖尿病患者において食後高血糖を呈する者は日中に食事誘発性の酸化ストレスに曝されることが示された^[25]. また Risso らは, 培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* の

研究において, 間欠的にグルコース濃度が変動して高くなることが, 持続的にグルコース濃度が高いことより apoptosis を有意に誘導することを示した^[26]. CGM で得られる FL は, 現在使用されているさまざまな血糖管理マーカーやプロファイルの中でも, 血糖変動を最も的確に捉えることができる指標であり^[27], FL を縮小することにより血管障害の進展が抑制されることが期待される.

今回, 透析前血糖値の高値も GA と同様に, 平均血糖値, 血糖変動, 高血糖時間と強い相関を認めており, 透析患者の血糖管理は, GA と透析前血糖値を中心に行うことが望ましいと考えられた. ただし, 今回の検討の limitation としては, 少数例を対象とした研究であること, また横断面的な検討であり臨床的なアウトカムとの関連が明確でないことがあげられ, 今後より多数例での前向きな検討が望まれる.

結 語

今回われわれは, 透析患者に対し CGM を用いて従来の血糖管理指標との比較検討を行った. 従来の指標のうち GA と透析前血糖値は平均血糖・FL・AUC_{G>180} と密接な関連を示した. GA および透析前血糖値は HbA1c と比較し, 透析患者の血糖管理指標としてより有用であることが示された.

利益相反: なし

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2013 年 12 月 31 日現在). 東京: 日本透析医学会. 2014.
- 2) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. Glycemic con-

- trol is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-13.
- 3) Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1635-43.
 - 4) Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 278-83.
 - 5) Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1496-500.
 - 6) Ishimura E, Okuno S, Kono K, et al. Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients-importance of lower hemoglobin A1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 320-6.
 - 7) Shima K, Komatsu M, Kawahara K, Minaguchi J, Kawashima S. Stringent glycemic control prolongs survival in diabetic patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 632-8.
 - 8) 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* 2007; 18: 896-903.
 - 9) Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1062-8.
 - 10) Tsujino D, Utsunomiya K. Continuous glucose monitoring (CGM). *Rinsho Byori* 2014; 62: 53-9.
 - 11) 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 2013; 46: 311-57.
 - 12) Sakuma N, Omura M, Oda E, Saito T. Converse contributions of fasting and postprandial glucose to HbA1c and glycated albumin. *Diabetol Int* 2011; 2: 162-71.
 - 13) DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
 - 14) Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 555-61.
 - 15) Ceriello A, Falleti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30: 146-9.
 - 16) Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40: 584-9.
 - 17) Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1145-50.
 - 18) Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72.
 - 19) Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108: 635-6.
 - 20) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
 - 21) Khatri JJ, Johnson C, Magid R, et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experiment alatheroma. *Circulation* 2004; 109: 520-5.
 - 22) von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 2934-41.
 - 23) Brownlee M. Biochemistry and molecular of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
 - 24) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-7.
 - 25) Hasegawa G, Yamamoto Y, Zhi JG, et al. Daily profile of plasma %CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes manifesting postprandial hyperglycaemia. *Acta Diabetol* 2005; 42: 179-81.
 - 26) Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E924-30.
 - 27) Greven WL, Beulens JW, Biesma DH, Faiz S, de Valk HW. Glycemic variability in inadequately controlled type 1 diabetes and type 2 diabetes on intensive insulin therapy: a cross-sectional, observational study. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 695-9.