Dialysis therapy, 2018 year in review

9. 糖尿病 (DM)

阿部 雅紀

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

糖尿病 (diabetes mellitus: DM) に関する 2018 年に発表された研究から以下の 4 つの領域について紹介する. I. 新規糖尿病治療薬, II. 新規血糖モニタリング FGM (flash glucose monitoring), III. 透析導入前の低血糖と導入後の生命予後, IV. 血糖コントロールと生命予後.

I. 新規糖尿病治療薬

現在, 4 種類の GLP-1 受容体作動薬が存在し, そのうち透析患者に使用可能なものはリラグルチド, リキシセナチド, デュラグルチドの 3 剤である^{1,2)}. デュラグルチドは週 1 回製剤であり, 透析患者への使用も増加していることが考えられる. Yajima らはインスリン使用中の 2 型糖尿病合併血液透析患者 15 例にデュラグルチド 0.75 mg/週を追加前と追加 5 週後に入院下で iPro2[®] (メドトロニック, 米国) を用いた CGM (continuous glucose monitoring) を行い, 効果と安全性を検討した³⁾. GA 値は投与前 21.8% (17.9-25.1%) から追加 5 週後に 20.1% (15.9-21.2%) へ有意な低下を認め ($p=0.0045$), ドライウエイトは 63.0 kg (55.0-67.5 kg) から 62.0 kg (52.5-67.5 kg) へ有意な減少を認めた ($p=0.0005$). インスリン投与量 12 (12-25) 単位から 0 (0-12) 単位へ有意な減量 ($p<0.0001$) が認められた. CGM による平均血糖値は 8.2 (6.9-9.2) mmol/L から 6.7 (6.2-8.3) mmol/L へ有意な低下を認めた ($p=0.005$). 血糖値の変動係数である %CV (coefficient of variation) は 28.1 から 19.8 へ有意な減少が認められた ($p=0.003$). 低血糖の頻度は有意な差は認められなかった. デュラグルチドは透析患者においても低血糖を増加させることなく血糖コントロールの改善が得られ, インスリン投与量を減量できる可能性が示唆された.

II. 新規血糖モニタリング FGM (flash glucose monitoring)

フラッシュグルコースモニタリング (flash glucose monitoring: FGM) とは, CGM と同様に皮下の間質グルコース値を持続的に測定することが可能である. FGM は 14 日間測定できるセンサーを上腕に留置し, センサーにリーダーをかざすことでその値を確認できる. CGM では自己血糖測定 (self-monitoring blood glucose: SMBG) を行い, 補正する操作 (較正) が必要であったが, FGM では不要である.

2 型糖尿病合併血液透析患者 10 例を対象に FreeStyle リブレ pro[®] (アボット社製) を用いて FGM を行い, 透析日と非透析日の血糖変動を比較した. 透析日は非透析日に比較して平均血糖値は有意に低値であった (95 ± 12.7 mg/dL vs. 194 ± 76.8 mg/dL, $p=0.013$). 透析前の 4 時間と比較すると, 透析中の 4 時間の血糖値は有意に低値となり, 透析後の 4 時間は血糖値が上昇する傾向が認められた (表 1, 図 1).

III. 透析導入前の低血糖と導入後の生命予後

米国で 2007 年 10 月から 2011 年 11 月までに透析導入となった 30,156 例を対象とし, 透析導入前の低血糖関連による入院と透析導入後の全死亡との関連について検討された⁴⁾. 入院歴のある 1,767 例 (5.9%) と入院歴無しの 28,389 例 (94.1%) で比較が行われた. この 2 群間で導入前の治療薬の内訳をみると, 入院歴有の群で有意にインスリンと経口血糖降下薬の使用率が高率であった. 特にインスリン (60% vs. 40%) と SU 薬 (49% vs. 39%) が入院歴有の群で多く使用されていた. どのような薬剤の組み合わせが入院率に寄与しているか調査した. 糖尿病治療薬無しの患者を対照とした場合, 2 種類の経口薬がオッズ比 (OR) 2.09 (95%

表 1 透析日と非透析日の平均血糖値の比較

Parameter	Day with dialysis session (n = 10)		Day without dialysis session (n = 10)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Glucose readings (mg/dL)					
4-h before	127.8	50.8	165.5	61.9	0.050*
During dialysis	95.0	12.7	194.1	76.8	0.004**
4-h after	151.8 [§]	52.1	186.1	77.8	0.226 ^{NS}
Whole 12h	115.7	25.6	179.5	69.9	0.013*
AUC glucose (mg/dL×12h)					
4-h before	2049.9	840.5	2642.7	990.3	0.166 ^{NS}
During dialysis	1505.6	211.6	3110.9	1235.6	0.001***
4-h after	2453.1 [§]	851.0	2972.3	1248.2	0.291 ^{NS}
Whole 12h	6008.6	1507.4	8725.9	3046.5	0.021*

$p \leq 0.05$ is considered to be statistically significant. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, NS: statistically non-significant. AUC: area under the curve, [§]Intra-day p (during dialysis vs. after dialysis) ([§] $p < 0.05$, ^{§§} $p < 0.01$)

図 1 透析日（HD 4 時間）と非透析日（HD と同時刻）の平均血糖値の比較

● HD 日：4 時間の HD 中の平均血糖値の推移
■ 非 HD 日：HD 中（4 時間）の平均血糖値の推移

CI: 1.71–2.57, $p < 0.05$), インスリン+1 種類の経口薬が 1.98 (1.66–2.35), インスリン+2 種類の経口薬 1.83 (1.52–2.22) と続いた. 治療薬の種類別に検討すると, SU 薬+メトホルミン (OR: 2.34), メトホルミン+インスリン (OR: 2.15), チアゾリジン+メトホルミン+インスリン (OR: 1.95), SU 薬+インスリン (OR: 1.94) の順であった.

導入前の低血糖関連入院は有意に導入後の全死亡リスクと関連を認めた [ハザード比 (HR): 1.25, 95% CI: 1.17–1.34] (図 2). 導入前の低血糖関連の入院回数は増加すると導入後の死亡率と関連を認めていた (1 回の場合 HR 1.21 [95% CI: 1.12–1.30], 2 回の場合 HR 1.47 [1.19–1.82], 3 回以上で HR 2.07 [1.46–2.95]) (図 3).

わが国においては GFR < 30 mL/min の高度腎機能障害患者に対する SU 薬, メトホルミン, チアゾリジン薬のいずれも禁忌である. そのためこの結果をわが国の臨床に適用することはできないが, 保存期から低血糖を回避した血糖コントロールを行うことの重要性を示唆している.

IV. 血糖コントロールと生命予後

1. 血液透析

2013 年 JRDR の調査において糖尿病透析患者の GA および HbA1c が調査された. 両者を測定された 22,441 例の GA 値および HbA1c 値と 1 年後の生命予後との関連が報告された⁵⁾. GA 値と HbA1c 値でそれぞれ 10

図 2 透析導入前の期間別の低血糖関連入院と導入後の死亡率との関係

Minimally adjusted model adjusted for patient's calendar quarter of dialysis therapy initiation. Case-mix-adjusted model adjusted for covariates in the minimally adjusted model and age at dialysis therapy initiation, sex, race, and ethnicity. Expanded case-mix model adjusted for covariates in the case-mix model and cause of end-stage kidney disease, initial dialysis modality, residential region, congestive heart failure, cerebrovascular disease, and Charlson Comorbidity Index score. Expanded case-mix+laboratory (lab)-adjusted model adjusted for covariates in the expanded case-mix model and hemoglobin A1c level, serum albumin level, estimated glomerular filtration rate averaged over the prelude period, and last estimated glomerular filtration rate obtained before dialysis therapy initiation. Expanded case-mix+laboratory+medication-adjusted model adjusted for covariates in the expanded case-mix+laboratory test model and insulin and oral antidiabetic drugs. Abbreviation: CI, confidence interval.

分位（10 群間）に分け、比較検討された。GA 値 17.1–18.1%の群を対照にした場合、GA 22.9–24.4%の HR 1.40 (95%CI: 1.11–1.78, $p=0.005$), GA 24.5–27.7%の HR 1.34 (95%CI: 1.06–1.70, $p=0.02$), GA $\geq 27.8\%$ の HR 1.58 (95%CI: 1.25–2.00, $p<0.001$) の結果であり、GA が 22.9%以上で予後不良となることが示唆された。一方、HbA1c 値は 6.0–6.2%の群を対照とした場合、HbA1c $< 5.0\%$ で HR 1.52 (95%CI: 1.22–1.88, $p<0.001$), 5.0–5.2%で HR 1.31 (95%CI: 1.05–1.64, $p=0.02$), HbA1c $\geq 7.6\%$ で HR 1.28 (95%CI: 1.01–1.62, $p=0.04$) と U 字現象が認められた（図 4）。糖尿病透析患者の血糖コントロール指標からその患者の予後を予測する場合、HbA1c よりも GA のほうが適していることが示唆された。

2. 腹膜透析（peritoneal dialysis: PD）

1) PD における“Burnt-out diabetes”の割合

糖尿病患者において、腎機能障害の進行に伴い血糖値や HbA1c 値も正常化または低値（ $< 6.0\%$ ）となり、糖尿病治療薬が不要となる現象がある。このような現象を“Burnt-out diabetes”と呼称している^{6,7)}。糖尿病透析患者においては Burnt-out diabetes、特に HbA1c $< 5.0\%$ と低値であることが予後不良であると報告されている⁷⁾。わが国の検討では HbA1c $< 6.0\%$ は 49.2%を占め、米国の報告（33–40%）よりも多かった。HbA1c $< 6.0\%$ の症例のうち、糖尿病治療薬を使用していない割合（＝“Burnt-out diabetes”）は 20.7%であった。しかし、HbA1c と GA を組み合わせて検討を行うと、その割合はわずか 5.4%にすぎなかった⁸⁾。

糖尿病 PD 患者において Burnt-out diabetes の割合

図 3 透析導入前の低血糖による入院回数と透析導入後の予後

Analyses adjusted for case-mix covariates, which include patient's calendar quarter of dialysis therapy initiation, age at dialysis therapy initiation, sex, race, and ethnicity. Abbreviation: CI, confidence interval.

図 4 GA 値 (a) および HbA1c 値 (b) と 1 年予後

JRDR 2013 年末の DM-HD 患者を対象とし、GA 値および HbA1c 値を 10 分位で分け、1 年予後を比較した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 5 PD における “Burnt-out diabetes” の割合

は明らかではなかったため、PD 患者において検討が行われた⁹⁾。2013 年の JRDR にて GA と HbA1c の両者が測定されていた 413 例が対象となった。まず、HbA1c $<6.0\%$ は全体の 46.7% を占めた。そのうち糖尿病治療薬を使用していない割合（＝ “Burnt-out diabetes”）は 17.7% であった（図 5a）。次に HbA1c と GA を組み合わせた検討を行った。GA の基準値である $<16\%$ の症例は全体の 46.2% であった。さらに HbA1c $<6.0\%$ かつ糖尿病治療薬を使用していない割合（＝ 真の “Burnt-out diabetes”）は 10.9% に減少した（図 5b）。しかし、HD 患者の 5.4% よりも高値であり、これは PD 患者では腹膜透析へのアルブミン喪失により GA 値が平均血糖値に比し低値傾向になることを示唆している可能性がある。

2) PD 患者の血糖管理指標と 2 年後の生命予後

これまで PD 患者の血糖コントロール指標と生命予後との関連を調査した大規模な研究は 2011 年に米国から報告されている¹⁰⁾。HbA1c $\geq 8.0\%$ および随時血糖値 ≥ 300 mg/dL で予後不良であった。しかし、日本

人 PD 患者においては血糖コントロール指標と生命予後との関連は不明であった。2013 年 JRDR のデータベースから糖尿病 PD 患者のうち HbA1c を測定された 1,282 例（HbA1c コホート）および GA を測定された 725 例（GA コホート）において血糖コントロール状態と 2 年間の生命予後との関連について調査が行われた¹¹⁾。HbA1c 値で $<5.0\%$ 、 $5.0-5.4\%$ 、 $5.5-5.9\%$ 、 $6.0-6.4\%$ 、 $6.5-6.9\%$ 、 $7.0-7.4\%$ 、 $\geq 7.5\%$ の 7 群間で比較を行った。HbA1c 5.5-5.9% の群を対照にした場合、HbA1c 値と全死亡リスクとの間には関連が認められなかった。一方、GA 値で $<12.0\%$ 、 $12.0-13.9\%$ 、 $14.0-15.9\%$ 、 $16.0-17.9\%$ 、 $18.0-19.9\%$ 、 $20.0-21.9\%$ 、 $\geq 22.0\%$ の 7 群で比較を行ったところ、対照（GA: $14.0-15.9\%$ ）と比較し、多因子で補正すると、GA $20.0-21.9\%$ および $\geq 22.0\%$ の群で有意に全死亡リスクが上昇することが報告された（図 6）。Technical survival（HD への移行）は HbA1c 値および GA 値で関連は認められなかった。また、心血管疾患による死亡も HbA1c 値および GA 値で関連は認められなかった。しかし、感染症死

図 6 PD 患者における HbA1c 値および GA 値と 2 年予後

は GA 値に依存して有意に上昇することが報告された (表 2)。

本稿では 2018 年に発表された糖尿病透析関連の新規性のある結果について紹介した。これまで糖尿病透析患者の血糖コントロール指標については唯一 2013 年統計調査で行われている。それを基盤とした生命予後の解析結果が報告され、日本人のエビデンスが集積されつつある。糖尿病透析患者の血糖コントロール指標として GA が推奨されているのはわが国のみであり、世界へ発信することができた 2018 年であった。

文献

- 1) Maruyama N, Abe M. Targets and Therapeutics for Glycemic Control in Diabetes Patients on Hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2018; 196: 37-43.
- 2) Coelho S. Is the management of diabetes different in dialysis patients? *Semin Dial* 2018; 31: 367-376.
- 3) Yajima T, Yajima K, Hayashi M, Takahashi H, Yasuda K. Improved glycemic control with once-weekly dulaglutide in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 310-315.
- 4) Rhee CM, Kovesdy CP, You AS, et al. Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among

表 2 血糖コントロール状況と Technical survival（HD への移行），死因の割合
HbA1c cohort

Variables	All	HbA1c Categories							<i>P</i> value
		<5.0	5.0 to 5.4	5.5 to 5.9	6.0 to 6.4	6.5 to 6.9	7.0 to 7.4	≥7.5	
n (male%)	1282 (71.7)	86 (65.1)	217 (80.1)	239 (79.5)	275 (71.3)	195 (64.6)	97 (65.0)	119 (59.7)	<0.0001
Age (years)	63.9±11.6	61.8±11.7	63.3±11.4	63.5±11.2	64.8±11.7	65.2±11.7	64.5±11.7	63.2±12.1	0.198
PD duration (m)	26 [12-49]	30 [16-57]	24 [10-49]	24 [12-49]	26 [11-49]	27 [13-46]	25 [12-48]	26 [14-47]	0.274
Type 1 (%)	7.6	5.8	5.9	5.9	6.6	8.2	13.4	13.5	0.037
CVD comorbidity (%)	24.4	23.3	20.7	22.7	27.3	24.6	23.7	30.2	0.437
Switch to HD, n (%)	396 (30.8)	24 (27.9)	68 (31.1)	97 (33.3)	85 (30.9)	58 (29.7)	31 (31.9)	33 (27.7)	0.886
Death (%)	18.4	12.1	18.2	16.6	18.7	18.7	21.7	23.6	0.635
Cardiovascular death	7.4	4.9	7.9	6.7	6.9	5.8	11.3	10.5	0.719
Infection-related death	5.1	0	5.2	3.5	5.3	6.6	5.2	9.3	0.275

GA cohort

Variables	All	GA Categories							<i>P</i> value
		<12.0	12.0 to 13.9	14.0 to 15.9	16.0 to 17.9	18.0 to 19.9	20.0 to 21.9	≥22	
n (male%)	725 (70.1)	42 (61.9)	132 (71.2)	164 (79.3)	150 (68.0)	100 (71.0)	63 (66.7)	74 (66.2)	0.153
Age (years)	63.5±11.7	58.5±12.2	61.7±11.9	64.4±11.9	64.4±11.4	63.6±11.6	63.8±11.0	65.0±10.9	0.028
PD duration (m)	29 [14-53]	27 [15-54]	24 [13-49]	24 [13-49]	33 [14-55]	37 [19-64]	29 [12-57]	27 [13-49]	0.166
Type 1 (%)	12.1	4.7	5.3	9.7	14.0	19.0	14.3	18.9	0.006
CVD comorbidity (%)	25.8	16.7	22.7	27.4	26.7	30.0	17.5	32.4	0.241
Switch to HD, n (%)	227 (31.3)	11 (26.2)	46 (34.8)	40 (24.4)	53 (35.3)	37 (37.0)	22 (34.9)	18 (24.3)	0.215
Death (%)	15.9	12.9	12.8	12.9	16.5	14.3	14.6	30.3	0.002
Cardiovascular death	7.1	10.0	7.4	6.1	5.8	5.3	7.9	11.4	0.886
Infection-related death	7.1	0	3.9	5.3	9.0	6.9	5.4	18.8	0.025

Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. Am J Kidney Dis 2018; 72: 701-710.

- 5) Hoshino J, Hamano T, Abe M, et al. Glycated albumin versus hemoglobin A1c and mortality in diabetic hemodialysis patients: a cohort study. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1150-1158.
- 6) Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. Nat Rev Nephrol 2015; 11: 302-13.
- 7) Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control and burnt-out diabetes in ESRD. Semin Dial 2010; 23: 148-56.
- 8) Abe M, Hamano T, Hoshino J, et al. Is there a “burnt-out diabetes” phenomenon in patients on hemodialy-

sis? Diabetes Res Clin Pract 2017; 130: 211-20.

- 9) Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Rate of the “burnt-out diabetes” phenomenon in patients on peritoneal dialysis. Diabetes Res Clin Pract 2018; 143: 254-262.
- 10) Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1041-8.
- 11) Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes: A 2-year nationwide cohort study. Sci Rep 2019; 9: 3320.