

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

林 哲範



論 文 題 目

「2 型糖尿病血液透析患者における HbA1c とグリコアルブミンの意義と  
透析関連低血糖の頻度の検討」

指 導 教 授 承 認 印

七里真義



## 2 型糖尿病血液透析患者における HbA1c とグリコアル

### ブミンの意義と透析関連低血糖の頻度の検討

氏 名 林 哲範

【背景】慢性腎不全を有する 2 型糖尿病患者や血液透析中の 2 型糖尿病患者は、糖尿病を有さない場合に比し生命予後が悪く、予後の改善のために高血糖や低血糖の改善を含めた血糖管理が重要である。2 型糖尿病患者の血糖評価にヘモグロビン A1c(HbA1c)が血糖マーカーとして臨床的に汎用されている。しかし先行研究の結果、血液透析患者では HbA1c は腎性貧血や赤血球造血刺激因子製剤の影響により血糖管理状況を過小評価することが報告されている。一方でグリコアルブミンは最近の研究により、貧血や赤血球造血刺激因子製剤の影響を受けない血糖マーカーとして血液透析患者での有用性が示されている。しかし 2 型糖尿病血液透析患者での HbA1c とグリコアルブミンの意義は依然として明確ではない。

【目的】2 型糖尿病血液透析患者及び腎症を有さない 2 型糖尿病患者に対し、持続血糖測定を用いて 48 時間の血糖動態を詳細に評価し、血糖動態と HbA1c、グリコアルブミンの関係を検討し、それらの臨床的意義を明らかにする。また、これらの持続血糖測定の結果より透析関連低血糖の頻度を明確にし、透析関連低血糖の有無により HbA1c やグリコアルブミン、その他の患者特性に差があるかどうかを明らかにする。

【方法】2 型糖尿病血液透析患者(透析群)41 例(男性 27 例、女性 14 例、年齢  $60.2 \pm 11.7$  歳、HbA1c  $6.3 \pm 1.1\%$ 、グリコアルブミン  $22.4 \pm 8.2\%$ )、腎症を有さない 2 型糖尿病患者(非透析群)56 例(男性 26 例、女性 30 例、年齢  $55.9 \pm 16.7$  歳、HbA1c  $9.0 \pm 1.8\%$ 、グリコアルブミン  $24.6 \pm 6.3\%$ )に持続血糖測定を施行し、連続した 48 時間(透析群では透析日と非透析日を含む 48 時間)を抽出し、平均血糖値と血糖標準偏差を算出し、血液検査を持続血糖測定脱着時の空腹時に施行し、HbA1c とグリコアルブミンの関係を評価し、それらの血糖マーカーの意義について解析した。透析関連低血糖は、血糖  $70\text{mg/dL}$  未満を低血糖とし、透析中の低血糖と透析終了後から次の食事摂取までの間の低血糖と定義した。また、持続血糖測定で測定される糖濃度は間質液中の糖濃度であるが、血糖との相関性が良好であることから、血糖と記載した。

【結果】性別、年齢、BMI は 2 群で有意な差を認めなかったが、糖尿病罹病期間は透析群で有意に長かった( $P < 0.005$ )。HbA1c は透析群で有意に低値( $P < 0.0001$ )であったが、空腹時血糖値、グリコアルブミンは 2 群で有意差を認めなかった。持続血糖測定による平均血糖値、血糖標準偏差は 2 群で差を認めなかった(透析群  $154.3 \pm 33.9\text{mg/dL}$ 、非透析群  $166.2 \pm 52.4\text{mg/dL}$ ; 透析群  $38.9 \pm 15.0\text{mg/dL}$ 、非透析群

44.7±18.8mg/dL)。空腹時 C ペプチド、C ペプチド・インデックスは透析群で有意に高値であった( $P<0.0005$ ;  $P<0.0005$ )。透析群、非透析群の両群において HbA1c はグリコアルブミンと有意に相関した( $r=0.61$ ,  $P<0.0001$ ;  $r=0.76$ ,  $P<0.0001$ )が、相関直線の傾きは 2 群で有意に異なった( $F=17.11$ ,  $P<0.0001$ )。

血糖マーカーと平均血糖値の検討において、HbA1c は平均血糖値と透析群、非透析群の両群で有意に相関した( $r=0.59$ ,  $P<0.0001$ ;  $r=0.40$ ,  $P<0.005$ )。相関直線の傾きは 2 群で有意差はなかったが、y 切片は有意に異なった( $F=0.30$ ,  $P=0.744$ ;  $F=57.86$ ,  $P<0.001$ )。一方グリコアルブミンは平均血糖値と透析群、非透析群の両群で有意に相関し( $r=0.42$ ,  $P<0.01$ ;  $r=0.60$ ,  $P<0.0001$ )、相関直線の傾き及び y 切片は有意差を認めなかった( $F=0.40$ ,  $P=0.529$ ;  $F=2.14$ ,  $P=0.1466$ )。透析群における最小 2 乗解析にて HbA1c のみ平均血糖値と相関し、グリコアルブミンは相関しなかった( $F=10.20$ ,  $P<0.0005$ ;  $F=0.38$ ,  $P=0.5427$ )。

血糖マーカーと血糖変動の検討において、HbA1c は血糖標準偏差と透析群でのみ有意に相関し( $r=0.47$ ,  $P<0.005$ )、非透析群では相関しなかった。グリコアルブミンは血糖標準偏差と透析群、非透析群の両群で強い相関を認めた( $r=0.42$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.68$ ,  $P<0.0001$ )。透析群における最小 2 乗解析にてグリコアルブミンのみ血糖標準偏差と相関し、HbA1c とは相関を認めなかった( $F=18.39$ ,  $P<0.0005$ ;  $F=0.25$ ,  $P=0.6185$ )。

透析群のグリコアルブミン/HbA1c 比は  $3.5\pm0.9$  であり、非透析群のグリコアルブミン/HbA1c 比の  $2.7\pm0.5$  に比し有意に高値であった( $P<0.0001$ )。グリコアルブミン/HbA1c 比は透析群、非透析群の両群で血糖標準偏差と有意な相関を認めた( $r=0.43$ ,  $P<0.005$ ;  $r=0.54$ ,  $P<0.0005$ )。

透析群において HbA1c はヘモグロビン濃度及び赤血球造血刺激因子製剤使用量と有意な相関を認めなかった( $r=0.03$ ,  $P=0.8458$ ;  $r=0.27$ ,  $P=0.0848$ )。またグリコアルブミンは血中アルブミン濃度と有意な相関を認めなかった( $r=0.13$ ,  $P=0.4177$ )。

全症例 41 例中 10 例(24.4%)でなんらかの低血糖を認め、9 例(22.0%)で透析関連低血糖を認めた。透析関連低血糖を認めた症例と認めなかった症例で、性別、平均年齢、標準体重当たりのドライウエイト、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン値、空腹時血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、グリコアルブミン/HbA1c 比、空腹時 C ペプチド、C ペプチド・インデックス、赤血球造血刺激因子製剤使用量に有意な差を認めなかった。

【結語】2 型糖尿病透析患者において、HbA1c は腎症を有さない 2 型糖尿病の場合に比し過小評価するものの平均血糖を強く反映する。このため HbA1c は補正式により平均血糖を示すよいマーカーとなり得る。一方でグリコアルブミンはそれ自身で平均血糖を反映するものの HbA1c よりも正確性は低く、血糖変動を強く反映するマーカーであることが示唆された。透析関連低血糖は 22%の症例で認められ、HbA1c、グリコアルブミン、グリコアルブミン/HbA1c 比では透析関連低血糖を検出できないことが示唆された。また他の臨床的患者特性に差異がないことから、既存の検査結果で

は、透析関連低血糖の有無を予測することは困難だと考えられた。今後はこれらの2型糖尿病血液透析患者の特異な血糖動態の病態成因及び検出しうる方法を明らかにし、またそれに基づいた有用な治療方法を解明する必要があると考えられる。