

一般社団法人日本透析医学会

## 透析患者の糖尿病治療ガイド2024

Best Practice for Dialysis Patients with Diabetes 2024

## 序文

わが国において新規に維持透析に導入となる患者での糖尿病性腎症の比率が 1998 年度に第 1 位となり、現在まで続いている。全透析患者数に占める糖尿病性腎症の割合は 2022 年末には 39.5% となっており、最多である。また、糸球体腎炎や腎硬化症などによる末期腎不全でも糖尿病を合併している透析患者がみられる。さらに維持透析患者のなかで新たに糖尿病を発症する患者も認める。このように、透析医療の現場では糖尿病患者が増加している。通常、維持血液透析は週 3 回行われているため、月に 12~14 回程度透析施設へ通院し、数時間、透析医療従事者により管理されている。血糖コントロールをはじめとした糖尿病管理は、患者の日常生活と密接に関連しており、透析医療従事者は患者と頻繁にしかも長時間接している。したがって、透析医療従事者は単に透析治療だけを行うだけではなく、糖尿病管理も行っていく必要がある。このような状況下において、透析患者の糖尿病治療は糖尿病専門医とも連携のうえで透析医療従事者も積極的に担っていくべきと考えられる。したがって、透析医療従事者は糖尿病管理の知識と技術を持つ必要がある。こうした背景のもとに、一般社団法人日本透析医学会では 2013 年に「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」を発刊するに至った。

初版は「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」であったが、その発刊から現在まで約 11 年が経過した。この間、透析患者の高齢化が進行し、糖尿病透析患者の臨床学的な背景も変化し、現在では透析患者の栄養障害やフレイル・サルコペニア対策などが注目されている。また、様々な新しい治療薬やデバイスが登場し、血糖管理に関する成績もいくつか報告されてきた。本書では、運動療法や腹膜透析患者の糖尿病管理なども新たに取り入れ、「透析患者の糖尿病治療ガイド 2024」として作成した。本書は基本的には糖尿病を専門としなが糖尿病の診療に携わっておられる透析・腎臓内科の先生方や医療スタッフの方に役立つように、現時点での糖尿病透析患者の診療を行ううえでの標準コンセプトを示すことを目的としている。したがって、本書では現時点で必ずしもエビデンスが十分でないことについても、診療上必要なことに関しては、わが国の診療実態等を勘案したうえで専門家のコンセンサスとして掲載していることに留意していただきたい。

## 目次

### I. 血糖管理

1. 透析患者の血糖コントロールの意義
2. 血液透析患者の血糖変動
3. 血糖コントロール指標と目標値
  - 1) 血糖値
  - 2) HbA1c と GA
4. 血糖管理指標の測定方法と測定頻度
5. 透析液ブドウ糖濃度
6. 血液透析施行中の高血糖, 低血糖への対処

### II. 糖尿病治療薬

1. 経口血糖降下薬
2. GLP-1 受容体作動薬 (GIP/GLP-1 受容体作動薬) : 注射薬療法
3. インスリン療法

### III. 栄養療法

### IV. 運動療法

### V. 合併症管理

1. 合併症予防のための血圧・脂質管理
2. 大血管症
  - 1) 冠動脈疾患
  - 2) 脳出血
  - 3) 脳梗塞
  - 4) 末梢動脈疾患
3. 細小血管障害
  - 1) 糖尿病網膜症
  - 2) 神経障害

### VI. 腹膜透析患者の糖尿病管理

## I. 血糖管理

### 1. 透析患者の血糖コントロールの意義

#### プラクティスポイント

透析患者において血糖コントロールを行うことは、網膜症・神経症などの細小血管症の進展抑制に有意義であるのみならず、大血管症や感染症の発症抑制を介して生命予後を改善することが期待できる。

#### 解説

##### 1) 一般的な糖尿病患者における血糖コントロールの意義

腎機能正常な糖尿病患者の細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)を抑制するためには空腹時血糖値およびHbA1c値の是正が重要であり、大血管症を抑制するためにはさらに食後血糖値の是正も必要である[1,2]。ただし、血糖コントロールの急激な是正や厳格すぎる血糖コントロールは、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるため、血糖コントロールの目標は、年齢、罹病期間、併発症の状態、低血糖のリスクならびにサポート体制などを考慮して個別に設定すべきとされている[3]。定期的に測定可能な主な血糖コントロール指標として、随時血糖値、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、およびグリコアルブミン(GA)がある。HbA1cは腎機能の保たれた糖尿病患者において最も一般的に用いられる血糖管理指標である。血糖コントロールは細小血管症の発症、進展に関与し、HbA1c 7.0%未満、それに対応する空腹時血糖値 130mg/dL 未満、食後2時間血糖値 180 mg/dL 未満を維持することにより細小血管症の発症、進展は抑制されると報告されている[4,5]。また、血糖値のみでなく脂質、血圧管理も厳格に行うことにより心血管イベントの発症抑制、生命予後の改善を認めたという報告[6,7]や、糖尿病発症初期のある期間に厳格な血糖管理を行うことにより10年後の心血管イベントの発症抑制、生命予後の改善を認めたという報告[8,9]がある。すなわち、糖尿病患者において血糖コントロールは細小血管症のみならず、大血管症の発症や生命予後にも関与していると考えられる。

##### 2) 糖尿病透析患者の血糖コントロールの意義

透析患者では、フレイルなどの影響による糖新生能力の低下や透析後の高血糖が懸念され、重症低血糖の予防も極めて重要である。2017年に報告された高齢者糖尿病診療ガイドラインでは、インスリンやSU薬・グリニド薬など重症低血糖が危惧される薬剤を使用していない場合でも、多くの併存疾患や機能障害を有する場合(カテゴリーIII)には、HbA1c目標値を8.0%未満に緩和することが提唱されている[5]。フレイルを有する割合が高く併存疾患を多く合併している透析患者もカテゴリーIIIに属する患者群であると考えられ、血糖管理目標値は厳格にせず、低血糖発作の防止に十分に注意した血糖管理を行うことが望まれ

る。2022年KDIGOガイドラインでは、CKDステージG1患者の血糖管理目標値としてHbA1c6.5%未満が提唱されているが、CKDステージG5ではHbA1c8.0%未満に緩和され、透析患者に関する管理目標値は明記されていない[10]。

糖尿病透析患者の多くは糖尿病性腎症により末期腎不全に至った患者であり、糖尿病罹病期間は長く、細小血管症を含めた動脈硬化症がすでに進展していることが考えられる。これらの患者においても血糖コントロールを行うことは、網膜症・神経症などの細小血管症の進展抑制に有意義であるのみならず、大血管症や感染症の発症抑制を介して生命予後を改善することが期待できる[11,12]。腎機能が低下している場合、インスリンや経口血糖降下薬のクリアランス低下と腎での糖新生低下により、インスリン作用が相対的に過多となるため、容易に低血糖が生じやすく注意が必要である。腎機能が正常な糖尿病患者と同様、糖尿病透析患者においても、高血糖のみならず低血糖も死亡リスクの上昇に関与することが知られている[12-14]。糖尿病治療で良好な血糖管理を実現するのに低血糖は大きな障壁となるため、その予防や対策が重要である。その際、低血糖を回避するという点も重要である。

## 文献

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al.. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258): 405-12.
2. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 920-4.
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:193-203.
5. 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂, 東京, 2024.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 : 580-91.
7. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 951-64.
8. DCCT/EPIC Study Research Group : Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in

patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.

9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.

10. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98(4): 839-848.

11. 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* 2010; 15: 632-8.

12. 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: 708-15.

13. Williams ME, Lacson E. Jr, Teng M., Ofsthun N, Lazarus, JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70: 1503-9.

14. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1049-55.

## 2. 糖尿病血液透析患者の血糖変動の特徴

### プラクティスポイント

1. 糖尿病血液透析患者の血糖値は、血液透析の影響を受け、透析中および透析後に変動することがある。
2. 透析中～透析終了時に血糖値が透析液ブドウ糖濃度より低下することがある（透析起因性低血糖: hemodialysis induced hypoglycemia）。
3. 透析中の血糖値の低下が大きいと、透析終了後に血糖値の上昇が惹起されることがある（透析関連高血糖: hemodialysis associated hyperglycemia）。

### 解説

#### (1) 糖尿病血液透析患者の糖代謝の特徴

糖尿病透析患者では同一症例に低血糖と高血糖の要因が複数混在している特徴がある[1] (図1)。糖尿病透析患者が低血糖を生じる要因として、尿毒症による食欲の低下、透析歴の長期化に伴う腎での糖新生の低下、インスリンクリアランスおよび薬物クリアランスの低下などがあげられる[1,2]。また、血液透析そのものに起因する血糖低下（透析起因性低血糖）の要因として、血液透析中の血中グルコースの透析液への拡散除去、ダイアライザ通過時の血中グルコースの赤血球内への浸透などがあげられる。

糖尿病透析患者が高血糖を生じる要因として、基礎疾患としての糖尿病に加え、透析患者は無尿により過剰な血中グルコースを尿糖として排泄できず、食後高血糖を呈しやすい特徴がある。血液透析中の血糖値の低下が大きい場合、透析終了後しばらくしてから血糖値の上昇が惹起されることがある。透析後の低血糖に反応して、生体ではインスリン分泌の減少とともに血糖上昇ホルモンであるカテコラミン、グルカゴンなどの counter-regulatory hormone の分泌が増加する。また、血清インスリンは血液透析により除去されるため、透析後にインスリン濃度は低下する。これらが透析後の高血糖（透析関連高血糖）に寄与している可能性が考えられている [1]。透析患者において、インスリン抵抗性は炎症性サイトカインの蓄積による慢性炎症状態、透析効率の低下や尿毒症物質の蓄積により増大し、一般的には高血糖の要因となる。一方、インスリン抵抗性が持続した場合、動脈硬化症、栄養障害などが惹起される。MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome) や PEW (protein-energy wasting) 状態を伴うインスリン抵抗性の状態では低血糖の要因となる。

## (2) 透析起因性低血糖 (hemodialysis induced hypoglycemia)

理論的には透析液ブドウ糖濃度 100mg/dL のものを使用していれば、ダイアライザ通過後(V側)の血糖値は最低 100mg/dL が保証される。しかし、血液透析患者の低血糖は日常しばしば遭遇し、インスリンを使用していない患者でも低血糖を認めることがある。ブドウ糖濃度 100mg/dL の透析液を使用し、ダイアライザ通過前(A側)と後(V側)で血糖値を測定した研究結果では、V側血糖値が 100mg/dL 未満であったことが報告されている [3]。また、A側血糖値が平均  $105.6 \pm 4.3$ mg/dL から V側で  $74.3 \pm 4.1$ mg/dl へ有意に低下したことが報告されている [4]。一方で、A側血糖値が 70mg/dL 前後の場合、V側血糖値は 90mg/dL 台まで上昇し透析液ブドウ糖濃度へ近づくことも報告されている [4]。さらに、血清中から除去された推定ブドウ糖量と透析液中に移動した推定ブドウ糖量は一致せず、常に前者が後者を上回っていた [4]。この機序として、血液がダイアライザを通過する際に血漿グルコースが赤血球内に取り込まれるためと考えられている。赤血球内へのブドウ糖の取込みは glucose transporter 1 (GLUT-1) を通して行われ、グルコースに対して高親和性の特性を持つ。ダイアライザ内では急激な血清 K 濃度の低下と透析液側からの CO<sub>2</sub> の負荷により一時的な pH の変化が生じる。その際に GLUT 活性が亢進するため、赤血球内に血漿グルコースが取り込まれ、V側の血糖値が 100mg/dL を下回ることが考えられている [3-6]。これが透析起因性低血糖である。なお、100mg/dL 以上のブドウ糖を含有している透析液を使用している場合でも、インスリン製剤やインスリン分泌促進系の薬剤を内服している場合、インスリン作用の増強により低血糖となることはある。

## (3) 透析関連高血糖 (hemodialysis associated hyperglycemia)

糖尿病患者の血糖値は、透析後も血液透析の影響を受けて変動することがある [1,8]。非透析日の血糖日内変動と比較すると有意な高血糖となる時間帯が生じる(図 2) [1]。CGM を

用いた研究では、平均血糖値は透析日と非透析日で同等、または透析日の方が非透析日に比較して低値となるが、血糖変動を表す変動係数 (coefficient of variation: CV) は透析日の方が大きいことが報告されている [8-12]。透析中に血糖値が著明に低下した場合、透析終了後～数時間後の血糖値の上昇の程度が強く、顕著な高血糖が惹起される (図 3) [1]。生体では、血糖低下が生じたときには、インスリン分泌の減少とともに血糖上昇ホルモンである counter-regulatory hormones の分泌が増加し、血糖値が維持されるようになっている。血糖上昇ホルモンの中ではグルカゴンが透析後の高血糖に寄与することが示唆されている [1]。血清インスリンは血液透析中にろ過や吸着により除去され、透析後の血清インスリン濃度は低下する [12,13]。これも透析後の血糖値の上昇に関与する。さらに透析後の食事の影響も加わり著名な高血糖を生じることがある。この血液透析後の高血糖が透析関連高血糖である。

#### (4) 血液透析中の血漿グルコース濃度と血糖調節ホルモンの動態

血液透析中の血漿グルコース濃度は透析液ブドウ糖濃度に依存する。血糖値が透析液ブドウ糖濃度より高値であればその濃度に向かって血漿グルコースは拡散除去される。一方、血糖値の方が透析液ブドウ糖濃度よりも低値であれば透析側から血中にブドウ糖が流入することになる。血糖調節ホルモンであるインスリンとグルカゴンも血液透析により除去される [12-14]。また、1回の血液透析によりアミノ酸は 10～12 g、蛋白も数 g 喪失する [15-17]。そのため、血液透析治療を行っている時間帯において、原則的に透析患者は異化亢進状態となっている。

#### 文献

1. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 302-13.
2. Meyer C, Stumvoll M, Dostou J, Welle S, Haymond M, Gerich J. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J Physiol* 2002; 282: E428-E434.
3. Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 62, 362-8.
4. 古谷裕章 桜井俊宏 田部井薫 浅野 泰. 透析液ブドウ糖濃度の臨床的研究. *透析会誌* 1996; 29: 1201-5.
5. Nishimura H, Zarnowski MJ, Simpson IA. Glucose transport recycling in rat adipose cells. Effects of potassium depletion. *J Biol Chem* 1993; 268: 19246-53.
6. Mancini GM, Beerens CE, Verheijen FW. Glucose transport in lysosomal membrane vesicles. Kinetic demonstration of a carrier for neutral hexoses. *J Biol Chem* 1990; 265: 12380-7.
7. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis--induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: comparison between the hemodialysis and non-



-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 2007; 11, 288–95.

8. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, Caudwell V, Ragot S, Bridoux F, Charpentier G, Marechaud R, Hadjadj S. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2866-71.

9. Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favareto F, Graziani G, Badalamenti S. Inter-day glycaemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Oct;12(10):749-53.

10. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, Frankel AH, Tam FW, Dornhorst A, Frost G, Turner JJ. Assessing glycaemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1137-42.

11. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Matoba K, Momozono A, Masaki T, Ogawa A, Moriguchi I, Takano K, Kobayashi N, Shichiri M. Hemodialysis-Related Glycaemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring; Glycaemic Markers and Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2021 Jul;44(7):1647-1656.

12. Abe M, Okada K, Matsumoto K. Plasma insulin and C-peptide concentrations in diabetic patients undergoing hemodialysis: comparison with five types of high-flux dialyzer membranes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: e17–e19.

13. Abe M, Okada K, Ikeda K, et al. Characterization of insulin adsorption behavior of dialyzer membranes used in hemodialysis. *Artif Organs* 2011; 35, 398–403.

14. Takao N, Maruyama T, Kobayashi H, et al. Kinetics of Glucoregulatory Peptide Hormones during Hemodialysis with Cellulose Triacetate and Polysulfone Dialyzers in Patients with Diabetes and End-Stage Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24:10604.

15. Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS, et al. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E954-E965.

16. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3149-57.

17. Kalim S, Ortiz G, Trottier CA, et al. The effects of parenteral amino acid therapy on protein carbamylation in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25: 388-92.

図 1. 糖尿病透析患者の低血糖と高血糖にかかわる因子

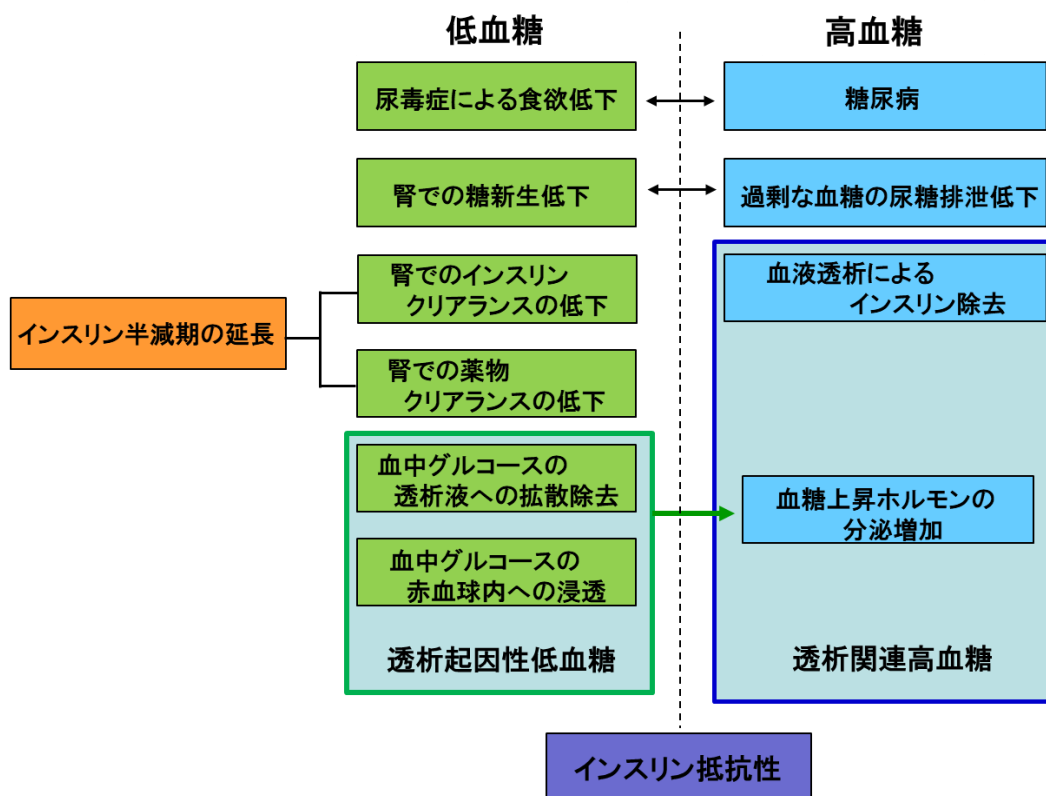
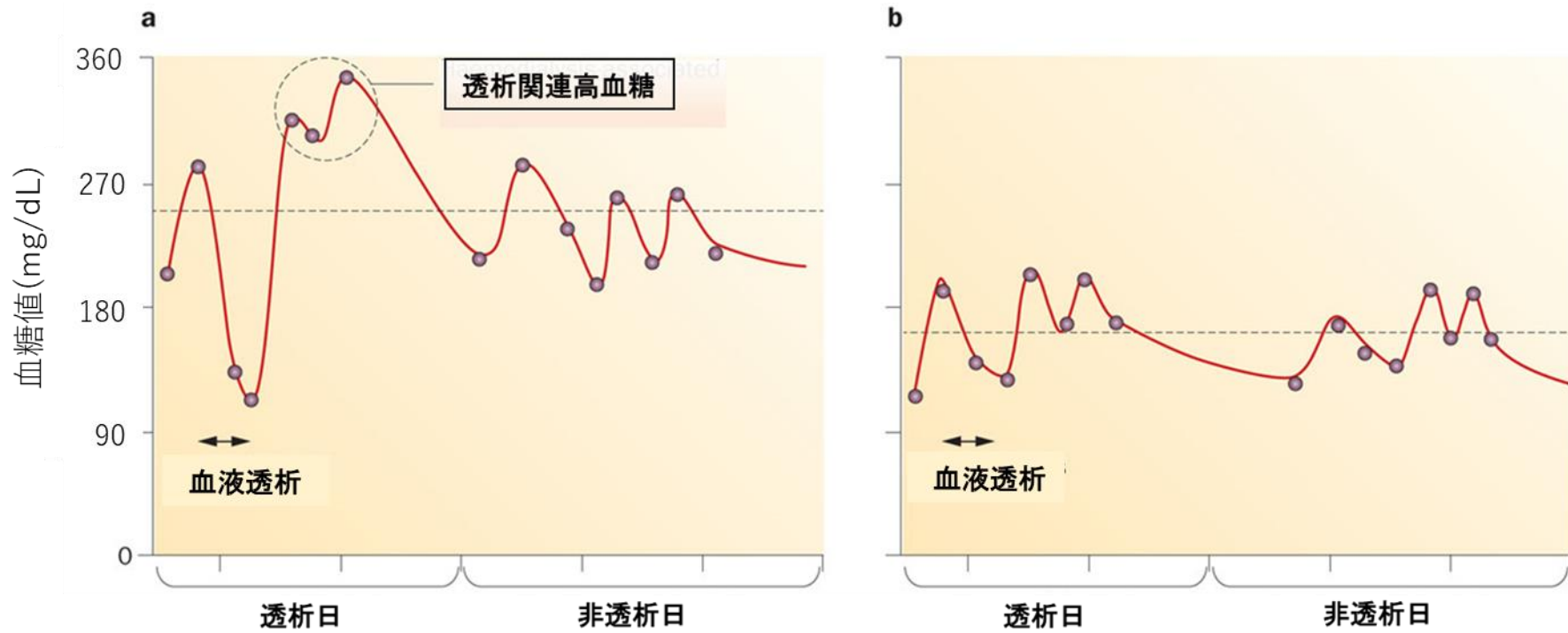
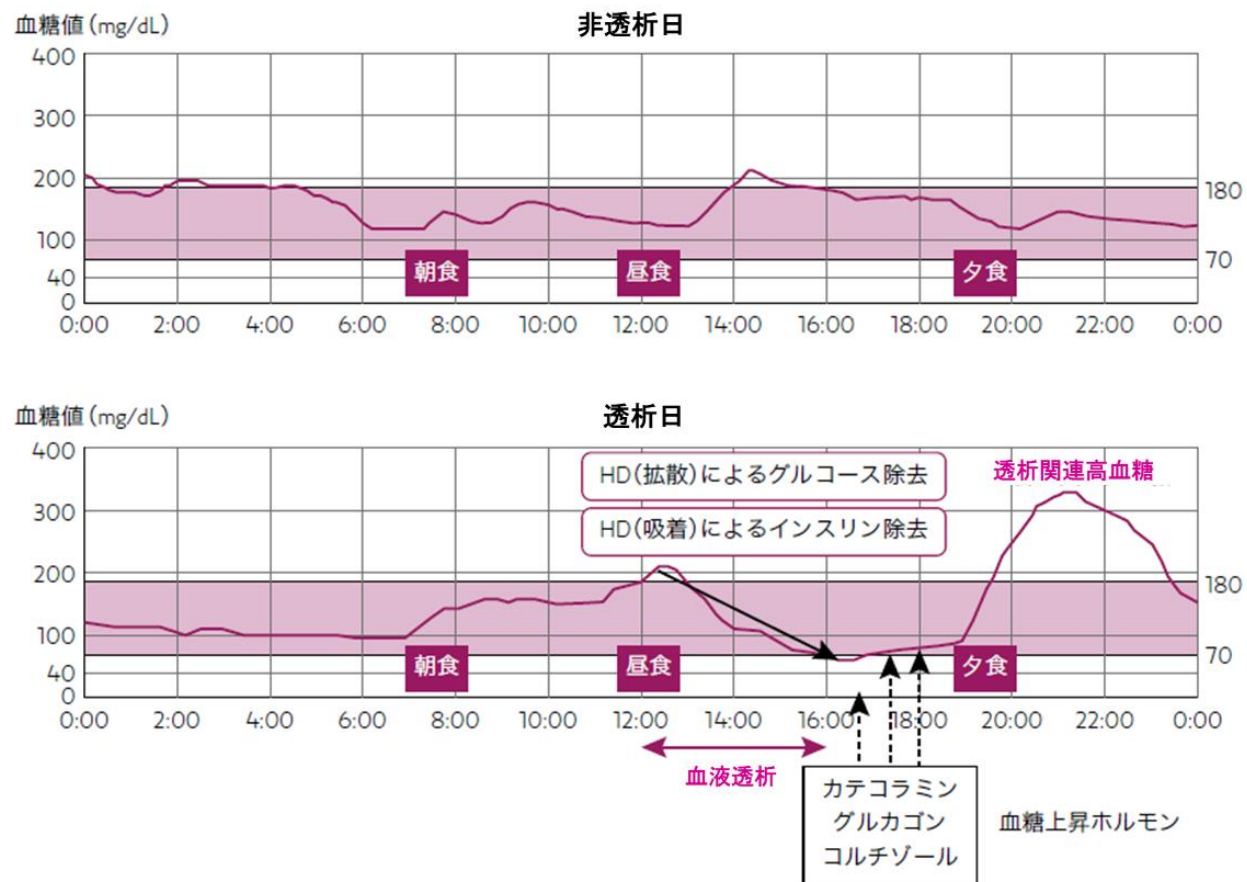


図2. 糖尿病血液透析患者の透析日と非透析日の血糖日内変動の比較



a: HbA1c  $\geq 7.0\%$ 群 (n=8), b: HbA1c  $< 7.0\%$ 群 (n=8)

図 3. 透析関連高血糖の機序



### 3. 血糖コントロール指標と目標値

#### 1) 血糖値

##### プラクティスポイント

1. 透析開始前の透析前血糖値（随時血糖値）および透析終了時血糖値の測定を推奨する。
2. 透析前血糖値（随時血糖値） 180～200 mg/dL 未満を暫定的目標値として提案する。
3. 透析終了時血糖値 90 mg/dL 未満は透析起因性低血糖のハイリスクとして暫定的に提案する。
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透析前血糖値（随時血糖値）、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。

##### 解説

糖尿病透析患者の大多数は糖尿病性腎症により末期腎不全に至った患者であり、糖尿病罹病期間が長く、細小血管症、大血管症がすでに進展しているのが一般的である。しかし、これらの患者においても、厳格な血糖コントロールは網膜症、神経障害などの細小血管症の進展抑制に対して有意義であるのみでなく、さらに、大血管症や感染症などの合併症の抑制を介して、生命予後に好影響を及ぼすものと考えられる[1,2]。一方で厳格な血糖管理は低血糖リスクが増加し、重篤な低血糖を含めた低血糖は心血管イベントや突然死のリスクになり、低血糖を回避することも重要であることは論をまたない。

「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」以降、随時血糖値（透析前血糖値）を用いていたが、今回の改訂にあたっては測定タイミングが明確になるよう透析前血糖値（随時血糖値）を用いる。加えて後述の持続血糖測定（CGM: continuous glucose monitoring）を用いた観察研究[3]において、“透析終了時血糖値”の臨床的意義も明らかになりつつあるため、今回の改訂では“透析前血糖値（随時血糖値）”と“透析終了時血糖値”を血糖コントロール指標としての血糖値として推奨する。

糖尿病透析患者を対象とした血糖コントロールと生命予後に関する過去の観察研究では、血糖コントロール指標として血糖値を目標とする研究は極めて少ない。その中で「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」では、透析開始前の血糖値である透析前血糖値（随時血糖値）を血糖コントロール指標として推奨した。これはわが国の単一施設において、245名の糖尿病新規透析導入患者を11年間追跡し、死亡あるいは打ち切りまでの全観察期間の透析前血糖値（随時血糖値）（食後平均約2時間値）の平均値、HbA1c 値の平均値と生存予後との関係を解析した報告によると、透析前血糖値（随時血糖値）180 mg/dL 以上で生命予後は有意に不良になるが、HbA1c 値はそのような閾値が認められなかった結果をもとにした[1]。また、わが国の2型糖尿病血液透析患者90名におけるランダムな血糖値とHbA1c 値、GA 値と生命予後を検討した結果では、ランダムな血糖値が低値の患者（平均  $110.7 \pm 25.1$

mg/dL) と高値の患者 (平均  $202.8 \pm 46.8$  mg/dL) で生命予後に差はなかった。さらに HbA1c 値は生命予後に関与せず、GA 値のみが生命予後に関与した[4]。透析診療の現場においては、空腹時血糖値の測定は通常行われず、透析開始時及び終了時に採血されるのが一般的である。その点から、空腹時血糖値の目標値を設定することは実用的ではなく、「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」では透析前血糖値 (随時血糖値) を血糖コントロール指標として暫定的に採用したが、今回の改訂でも暫定的目標値として透析前血糖値 (随時血糖値) 180 ~ 200mg/dL 未満を継続して推奨することにした。透析患者ではフレイル等の影響による糖新生能力の低下および透析膜へのインスリン吸着などによって透析中に血糖値は低下し、透析後にはグルカゴン等の影響により高血糖状態を呈しやすいことが知られており、透析日の日内血糖変動が大きい[5,6]。そのため、透析前血糖値 (随時血糖値) のみで血糖変動を予測することが困難であり、透析前血糖値 (随時血糖値) と生命予後に関するエビデンスは十分ではない。わが国の糖尿病を有する新規透析導入患者を 11 年間追跡調査した研究では、全期間の平均透析前血糖値 180mg/dL 以上で生命予後が有意に不良であり[7]、さらに日本透析医学会統計調査委員会の 3 年間の観察研究によると、同様に随時血糖 180mg/dL 以上の患者で生命予後の有意な悪化を認めていた [8]。したがって、随時血糖 180mg/dL 未満が一つの管理目標になる可能性がある。一方で依然として糖尿病透析患者の血糖値をコントロール指標するエビデンスは不十分であり、生命予後への寄与は限定的であると考えられる。

透析終了時血糖値に関しては、透析中および透析後の低血糖である透析起因性低血糖 (hemodialysis induced hypoglycemia) の検出、予防のために重要である。CGM を実施した日本人 2 型糖尿病血液透析患者 98 名の血糖プロフィールを評価した観察研究において、20% 以上の患者が透析起因性低血糖を呈しており、加えて全例が無自覚性低血糖であった[3]。また透析起因性低血糖の有無による解析では、透析前血糖値、HbA1c 値、GA 値に差がなかった。一方で透析終了時血糖値は透析起因性低血糖のなかった患者で  $128.7 \pm 41.4$  mg/dL であったのに対して、透析起因性低血糖のあった患者で  $84.4 \pm 35.1$  mg/dL であり有意に低値であった。このため透析起因性低血糖を検出するためには、透析前血糖値 (随時血糖値)、HbA1c 値、GA 値の測定のみでは不十分であり、透析終了時血糖値の定期的測定が必要である。透析終了時血糖値の透析起因性低血糖に対する閾値や生命予後との関係に関するエビデンスは不十分であるが、前述の CGM を用いた観察研究の結果より透析終了時血糖値 90 mg/dL 未満は透析起因性低血糖のハイリスクと暫定的に定めた。

腎機能が正常な糖尿病患者の報告ではあるが (ACCORD 研究の post hoc 解析)、血糖変動は生命予後を予測する上で HbA1c よりも重要であること報告されている[7]。そのため、低血糖や高血糖状態が疑われる場合は、透析患者の血糖変動特性を理解し、積極的に血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) などを考慮するとともに、場合によっては CGM の使用を検討することが望ましい。このように生命予後に関して血糖値はコントロール指標としては限定的であるが、血糖値をモニタリングすることは重要である点には変わらない。血液検査による血糖値の測定に加えて、SMBG は、HbA1c 値や GA 値の改善のた

めに実用的である。SMBG の頻度は、糖尿病治療や実現可能性により患者個別に判断すべきであり、糖尿病治療薬、特にインスリン治療を実施している糖尿病透析患者では透析日と非透析日の血糖測定が血糖管理に有用である。加えて透析室での血糖モニタリングとして透析前血糖値および透析終了時血糖値を測定すべきであり、特にインスリン製剤やグリニド薬（スルホニル尿素薬は透析患者では禁忌）などの低血糖リスクのある薬剤を使用している場合は、毎回の測定が望ましい。

## 文献

1. Shima K, Komatsu M, Kawahara K, Minaguchi J, Kawashima S : Stringent glycemetic control prolongs survival in diabetic patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Nephrology* 2010; 15: 632-638.
2. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, Shal A, Nissenson AR, Williams M, Kalantar-Zadeh K : Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes, A 6-year cohort study. *Diabetes* 2012; 61: 708-715.
3. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Matoba K, Momozono A, Masaki T, Ogawa A, Moriguchi I, Takano K, Kobayashi N, Shichiri M. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring; Glycemic Markers and Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1647-1656.
4. Isshiki K, Nishio T, Isono M, Makiishi T, Shikano T, Tomita K, Nishio T, Kanasaki M, Maegawa H, Uzu T; Lake Biwa Clinical Dialysis Meeting. Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. *Ther Apher Dial.* 2014; 18(5): 434-442.
5. Jin YP, Su XF, Yin GP, et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications.* 2015;29(3): 395-399.
6. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(5): 302-313.
7. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj.* 2010;340: b5444.
8. 星野純一. GA の目標値（HbA1c も含めて）. *透析会誌.* 2024; 57(Suppl): 400.

## 2) HbA1c と GA

### プラクティスポイント

1. 透析開始前の透析前血糖値（随時血糖値）およびグリコアルブミン（GA）の測定を推奨する。
2. 透析患者では日内血糖変動が大きく、血糖コントロール目標値が推奨範囲内であっても、

低血糖状態を呈する可能性がある。低血糖発作が疑われる場合には、随時血糖測定および持続血糖測定などを考慮する。

3. 血糖管理指標として、透析前血糖値（随時血糖値） $<180$  mg/dL、GA $<20\%$ を目標にすることを提案する。なお、心血管病や低栄養状態にある場合には GA $<24\%$ に緩和することを考慮する。

4. ヘモグロビン A1c (HbA1c)は透析患者では赤血球造血因子刺激剤や赤血球寿命の短縮などの影響をうけることから、血糖コントロール状態を正確に反映しない。

## 解説

### ヘモグロビン A1c (HbA1c)

HbA1c は糖尿病患者において最も一般的に用いられる血糖管理指標であり、2~3 か月間の平均血糖値を反映するとされているが、透析患者の場合、腎性貧血治療薬（赤血球造血因子刺激剤）や透析による失血、尿毒症などの影響により赤血球寿命が短縮しており、HbA1c は低値になる傾向がある。そのほか、血液透析、腹膜透析ともに血清アルブミンや人種の影響を受けることが報告されており[1-3]、透析患者の血糖コントロールを必ずしも正しく反映しない可能性がある点に注意が必要である。しかし 2018 年末の日本透析医学会統計調査では、約 4 割の患者が血糖コントロール指標として HbA1c 測定を行っていたことから[4]、現在も簡便な経時的な血糖モニタリング指標として実臨床で広く用いられている現状がある。

HbA1c と生命予後の関係性は U 字型曲線を取ることが国内外で報告されており、HbA1c が極端に低値・高値を示す場合の生命予後は不良である[3,5,6]。2012 年の KDOQI ガイドラインでは、複数の観察研究の結果に基づき、HbA1c 6.5-8.0%での管理を推奨している（注：その後の 2022 年 KDIGO ガイドラインでは記載されていない）[7]。透析歴や body mass index, インスリン感受性など多くの面で欧米人と異なる日本人の検討を集約すると、最も生命予後が良い HbA1c の範囲は 6-8%と考えられる。しかし、透析患者では先述のとおり赤血球寿命や貧血など様々な要因を考慮する必要があるため、HbA1c と GA の予後予測能や平均血糖値との相関を比較した研究では GA の方がどちらも優れている[8-13]。したがって HbA1c 値のみで血糖コントロールを行うのではなく、その他の指標も参考にしながら管理することを提案する。なお、2013 年 4 月以降、わが国における HbA1c の表記が国際的な NGSP 値表記に変更になっており、それ以前の国内エビデンスの解釈については注意を要する。

### グリコアルブミン (GA)

現在我が国で最も頻用されている血糖コントロール指標は GA である。GA は血清アルブミンの糖化産物であり赤血球寿命の影響を受けず、アルブミンの半減期は約 17 日であることから、約 2~3 週間の血糖を反映する指標と考えられている[14]。一方で、GA は肝硬変・るい瘦・甲状腺機能低下症などのアルブミン代謝低下状態では血糖値に比べて高値となり、そ



の逆のネフローゼ、肥満、甲状腺機能亢進などのアルブミン代謝亢進状態では低値になることが知られている[15]。

透析患者において、GA は HbA1c よりも平均血糖値との相関関係が高く、また生命予後と正の相関関係も示すことが報告されている。日本透析医学会統計調査委員会による 4 万人を超える疫学研究の結果では GA 値 20%以上、心血管イベントを有する患者および低栄養状態の患者は 24%以上で直線的に生命予後が不良になることが明らかになっている[10,16]。その他の国内海外の臨床研究においてもほぼ同様な関係性を示す報告が多いことから、GA 値 20%未満、心血管イベントまたは低栄養を有する場合は 24%未満が一つの管理目標と考えられる[10, 11, 16-21]。

一方で、これらの透析患者の GA, HbA1c に関する報告はほとんどが観察研究であり、糖尿病透析患者に治療介入を行った介入研究ではない点に注意が必要である。先述のように、透析患者においては GA, HbA1c が良好な値であっても低血糖・高血糖発作を有する患者が多く存在することが明らかになっており[22]、透析患者の血糖変動は GA, HbA1c 値のみでは予測困難であることから、透析患者の血糖管理目標値に関しては、GA, HbA1c 値のみを参考にするのではなく、個々の症例の日内血糖変動にも留意しながら血糖管理を行っていく必要がある。GA, HbA1c 値が良好であっても低血糖・高血糖が疑われる症例に対しては、血糖自己測定や持続グルコース測定を検討することが望ましい。

さまざまな要因で透析患者では高血糖のみならず、低血糖に陥りやすいため、これを回避するため、きめ細かい血糖値の評価と的確な対応が必要となる。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、透析前血糖値（随時血糖値）、GA 値などを総合的に判断しながら、血糖コントロールを行う必要がある。

## 文献

1. Hoshino J, Molnar MZ, Yamagata K, et al. Developing an A1c based equation to estimate blood glucose in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care*. 2013;36(4): 922-927.
2. Hoshino J, Mehrotra R, Rhee CM, et al. Using Hemoglobin A1c to Derive Mean Blood Glucose in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2013;37(5): 413-420.
3. Hoshino J, Larkina M, Karaboyas A, et al. Unique hemoglobin A1c level distribution and its relationship with mortality in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2017;92(2): 497-503.
4. 新田 孝, 政金 生, 花房 規, et al. わが国の慢性透析療法の現況（2018 年 12 月 31 日現在）。*透析会誌*. 2019;52(12): 679-754.
5. 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(3): 708-715.
6. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012;35(12): 2527-2532.

7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3): S1-153.
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(3): 896-903.
9. Copur S, Siritopol D, Afsar B, et al. Serum glycated albumin predicts all-cause mortality in dialysis patients with diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review of a predictive biomarker. *Acta diabetologica*. 2021;58(1): 81-91.
10. 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(7): 1150-1158.
11. Hanai K, Mori T, Yamamoto Y, Yoshida N, Murata H, Babazono T. Association of Estimated Glomerular Filtration Rate With Progression of Albuminuria in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(1): 183-189.
12. Gan T, Liu X, Xu G. Glycated Albumin Versus HbA1c in the Evaluation of Glycemic Control in Patients With Diabetes and CKD. *Kidney international reports*. 2018;3(3): 542-554.
13. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol*. 2018;47(1): 21-29.
14. Ueda Y, Matsumoto H. Recent topics in chemical and clinical research on glycated albumin. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2): 177-182.
15. Raghav A, Ahmad J. Glycated albumin in chronic kidney disease: Pathophysiologic connections. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018;12(3): 463-468.
16. Hoshino J, Abe M, Hamano T, et al. Glycated albumin and hemoglobin A1c levels and cause-specific mortality by patients' conditions among hemodialysis patients with diabetes: a 3-year nationwide cohort study. *BMJ open diabetes research & care*. 2020;8(1).
17. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med*. 2007;46(12): 807-814.
18. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(4): 278-283.
19. Inaba M, Maekawa K, Okuno S, et al. Impact of atherosclerosis on the relationship of glycemic control and mortality in diabetic patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2012;78(4): 273-280.
20. Isshiki K, Nishio T, Isono M, et al. Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. *Ther Apher Dial*. 2014;18(5): 434-442.
21. Chen CW, Drechsler C, Suntharalingam P, Karumanchi SA, Wanner C, Berg AH. High Glycated Albumin and Mortality in Persons with Diabetes Mellitus on Hemodialysis. *Clin Chem*. 2017;63(2):

477-485.

22. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, et al. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring: Glycemic Markers and Hypoglycemia. Diabetes Care. 2021.

#### 4. 血糖管理指標の測定方法と測定頻度

##### プラクティスポイント

1. 糖尿病治療薬、特にインスリン治療中の糖尿病透析患者では透析日と非透析日の血糖測定を推奨する。
2. 病型を問わずインスリン使用患者では、血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) を行うことを推奨する。
3. 低血糖リスクのある薬剤を使用している場合は、毎回透析開始時および終了時に血糖測定を行うことを推奨する。
4. 血糖コントロールが安定していれば、透析前血糖値および透析終了時血糖値を週 1 回程度測定することが望ましい。糖尿病治療薬の用量を増減した場合や他の糖尿病治療薬を追加または変更した場合は、血糖コントロールが安定するまで適宜、透析前血糖値と透析後血糖値を測定することが望ましい。
5. GA 値の高値が継続する症例、GA 値と透析前血糖値 (随時血糖値) および透析終了時血糖値に乖離がある場合、HbA1c 値と GA 値の乖離が大きい場合には CGM による評価が望ましい。
6. GA は 1 か月に 1 回測定することを推奨する。
7. 非糖尿病患者においても、最低 12 か月(1 年)に 1 回透析前血糖値および GA を測定することを推奨する。

##### 解説

#### 1) 血糖値の測定 (SMBG を含めて)

血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) は安価で広く利用可能であり、すべての 1 型糖尿病患者とインスリン使用中の 2 型糖尿病患者において SMBG は血糖コントロールの維持、改善のために有用である [1,2]。SMBG の頻度は、糖尿病治療や実現可能性により患者個別に判断すべきであり、糖尿病治療薬、特にインスリン治療を実施している糖尿病透析患者では透析日と非透析日の血糖測定が血糖管理およびインスリン注射を含めた糖尿病治療薬の調整に有用である。

インスリン使用患者において、低血糖を疑った場合や体調の良くないときに血糖値を測定することは重要で、病態の把握に役立つ。特にシックデイでは SMBG は治療上欠かすことができない。非透析患者の報告であるが、1 型糖尿病では強化インスリン療法を行う上で

SMBG に基づくインスリン注射量の調節は必須であり、血糖コントロールの改善と合併症予防に寄与することが示されている[1,2]。同様に非透析患者の 2 型糖尿病においても、強化インスリン療法を行う上で SMBG は必須であり、血糖コントロールの改善と合併症予防に寄与する[2]。そのため、病型を問わずインスリン使用患者では、血糖自己測定を行うことを推奨する。なお、インスリンを使用していない非透析 2 型糖尿病患者に対する SMBG の導入は、通常ケアと比較して HbA1c 値改善効果はなく、QOL やコスト面で不利益であった[3,4]。一方で、測定のタイミングを教育し指示する構造化された SMBG は有意な HbA1c 値改善効果を認めている[5,6]が、糖尿病透析患者ではその効果は確立されていない。

加えて透析室での血糖モニタリングとしては透析前血糖値および透析終了時血糖値を測定すべきである。わが国における持続血糖測定（CGM: continuous glucose monitoring）を実施した 2 型糖尿病血液透析患者 98 名の血糖動態を評価した観察研究で、98 名中 21 名（21.4%）が透析中ないし透析後に低血糖を呈しており、加えて全例が無自覚性低血糖であった[7]。また透析起因性低血糖のあった患者となかった患者で、透析前血糖値、HbA1c 値、GA 値に差がなく、透析起因性低血糖があった患者で透析終了時血糖値のみが有意に低かった。このため透析起因性低血糖（透析中低血糖および透析後低血糖）の検出のためには透析終了時の血糖測定が重要であり、特にインスリン製剤やグリニド薬などの低血糖リスクのある薬剤を使用している場合は、毎回透析前血糖値（随時血糖値）および終了時に血糖測定を行うことを推奨する。

低血糖リスクの少ない薬剤を使用している場合でも通常、血液透析患者は週 3 回医療機関へ通院しているため、血糖値を測定する機会は非透析患者に比し多い。この利点を利用することで、血糖コントロール状態をより正確にかつ定期的に把握することが可能になると考えられる。また前述の CGM を用いたわが国の報告において、低血糖リスクの少ない薬剤を使用している場合であっても、透析起因性低血糖を生じていることも報告されている[7]。そのため、低血糖リスクの少ない糖尿病治療薬を使用中の場合、血糖コントロールが安定していれば、透析前血糖値（随時血糖値）および透析終了時血糖値を週 1 回測定することが望ましい。糖尿病治療薬の用量を増減した場合や他の糖尿病治療薬を追加または変更した場合は、血糖コントロールが安定するまで適宜、透析前血糖値（随時血糖値）と透析後血糖値を測定することが望ましい。薬物療法を行わずに良好な血糖コントロールが得られている糖尿病透析患者においては、透析前血糖値（随時血糖値）と透析終了時血糖値を少なくとも 1 か月に 1 回測定することが望ましい。高血糖を認めた場合はその患者の血糖コントロール状態を再評価することが望ましい。

## 2) GA の測定頻度

GA 値は過去約 2~4 週間の平均血糖値を反映するため、HbA1c に比較し、比較的短期間の血糖状況を反映する。GA 値は安定した血糖コントロール状態下では 2 週間で大きく変動することはないため、1 か月に 1 回の測定を推奨する。なお、糖尿病非透析患者において、

妊娠中の患者および 1 型糖尿病患者もしくは新規に経口血糖降下薬やインスリン治療を開始して 6 か月以内の患者では、月に 2 回の GA 測定が認められている。透析患者においてもこのような状況下では GA を月に 2 回測定することにより、薬物療法の効果を評価することができる。

### 3) 持続血糖測定 (CGM: continuous glucose monitoring)

これまで SMBG は、糖尿病患者の詳細な血糖動態を把握するために最善の方法であった。しかし、血糖変動をポイントで捉えることは可能であるが、連続的にどのように変化しているかはこれまで臨床的に知り得ることは困難であった。しかし、近年 24 時間連続的にグルコース値を測定する CGM が糖尿病診療の場を中心に使用され、日本国内でも 2009 年より CGM の使用が可能になり、連続的なグルコース値の変化を知ることが可能となった。CGM はセンサーを皮下脂肪組織中に留置し、組織間液中のブドウ糖濃度を測定し、これを血糖値に換算してセンサーグルコース値として表示する。CGM は、機種により 5 分ないし 15 分ごとにセンサーグルコース値を表示し、一つのセンサーで最大 7 日～14 日装着が可能である。CGM には、プロフェッショナル CGM (レトロスペクティブ CGM) とパーソナル CGM (リアルタイム CGM) がある。プロフェッショナル CGM は、装着したセンサーデータを一定期間後に医療機関で読み取り、後方視的にデータを解析する。パーソナル CGM は SMBG 同様に患者自身が日常のセンサーグルコース値、グルコースの動きをリアルタイムで把握し血糖コントロールの維持、治療の変更に用いることができる。2024 年 5 月現在、本邦で使用可能な CGM の種類と特性を表 1 にまとめた。プロフェッショナル CGM として FreeStyle リブレ Pro (アボットジャパン合同会社)、パーソナル CGM としてガーディアン™ スマート CGM システム (日本メドトロニック株式会社)、Dexcom G6、Dexcom G7 (デクスコムジャパン合同会社)、FreeStyle リブレ、FreeStyle リブレ 2 (アボットジャパン合同会社) が使用可能である。このうちガーディアン™ スマート CGM、Dexcom G6、Dexcom G7 は常に専用のモニターないしスマートフォンにセンサーグルコース値が表示される。FreeStyle リブレは間歇スキャン式 CGM (isCGM: intermittently scanned CGM) と呼ばれ、専用のリーダーないしスマートフォンでセンサーをスキャンした際にのみセンサーグルコース値が表示される。FreeStyle リブレ 2 は専用のリーダーを使用した場合、センサーをスキャンした際にのみセンサーグルコース値が表示され、スマートフォンを使用した場合、常時スマートフォンにセンサーグルコース値が表示される。このうち、ガーディアン™ スマート CGM システム、Dexcom G6、Dexcom G7 は較正が可能 (較正をしないでも使用可能だが、較正もできる)、FreeStyle リブレ、FreeStyle リブレ 2 および FreeStyle リブレ Pro は較正ができない。2024 年 5 月現在、本邦で使用可能な CGM の診療報酬項目を表 2 にまとめた。このうち、D231-2「皮下連続式グルコース測定」と C152-2「持続血糖測定器加算」は持続皮下インスリン注入療法(CSII: continuous subcutaneous insulin infusion)を行っている等の施設基準に適合し届け出を行った保険医療施設でのみ保険算定可能であ

る。また保険適用の患者も限定されており、日本糖尿病学会から「リアルタイム CGM 適正使用指針」が発出されていることから、最新の指針を日本糖尿病学会のホームページで確認されたい。一方で、C150-7「間歇スキャン式持続血糖測定器によるもの」による CGM の使用は、インスリン製剤の自己注射を 1 日 1 回以上行っている入院中の患者以外の患者で、糖尿病の治療に関し、専門の知識及び 5 年以上の経験を有する常勤の医師がいれば保険算定可能である。このため、比較的多くの透析施設で使用が可能である。

血液透析患者に CGM を用いる際にいくつかの注意事項がある。1 つ目の注意点としては、CGM の精度である。CGM の精度の指標として平均絶対的相対的差異 (MARD; mean absolute relative difference) があり、センサーグルコース値と血糖値の際の割合を示す指標で、MARD 10%未滿が SMBG の代替となり得る正確さと言われている。現在、日本で使用可能なパーソナル CGM は MARD<10%と報告されている[8]が、血糖値の変動の大きい場合や低血糖領域ではその精度が悪化することも報告されている[9,10]。また糖尿病透析患者は透析をしていない糖尿病患者と比べ、皮下の間質液の状態の違いなどにより CGM の精度が悪化することが示唆されている。日本で行われた 41 名の 2 型糖尿病血液透析患者を対象とした多施設共同研究では第 1 世代の FreeStyle リブレは全体で MARD 23.4%、透析前 MARD 21.7%、透析後 MARD 25.8%であり、CGM 装着期間が進むにつれ MARD が上昇した(精度が悪化した)ことが報告されている[11]。CGM 機種や報告によって異なるものの糖尿病血液透析患者を対象としたいくつかの研究で MARD は 10~25%であり、透析をしていない糖尿病患者よりも精度が悪いと考えられる[12-15]が、前述の日本国内の多施設共同研究を含め多くの結果で糖尿病透析患者における CGM の精度は臨床使用において問題ないとしている。ただし CGM は間質液中のグルコース濃度を測定しており血糖値とは異なるため、SMBG の併用が必要であり[16]、特にセンサーグルコース値が 70 mg/dL 未滿の低血糖のときや 200 mg/dL 以上の高血糖のときは SMBG での血糖値の確認が必須である。一方、現在日本で使用可能なプロフェッショナル CGM である FreeStyle リブレ Pro も、糖尿病透析患者では透析を行っていない糖尿病患者に比し、精度が悪化している報告があり[17,18]、データ解析の際には注意を要する。2 つ目の注意点としては、CGM の装着部位である。表 1 のようにいくつかの CGM は上腕ないし上腕後面が装着部位として推奨されている。このため上腕にバスキュラーアクセスがある場合には、対側の上腕に装着することが望ましいが、血液透析中の血圧測定の部位になるため注意が必要である。3 つ目の注意点としては、MRI 検査を行う場合には CGM センサーは禁忌のため、必ず CGM を取り外さなければいけない。X 線検査や CT 検査などの放射線検査では、添付文書上、重要な基本的注意としてシステムの性能に対する影響が評価されていないため CGM を取り外さなければいけない。このため、透析患者で定期的実施される胸部 X 線検査の際は取り外しが必要であり、新しい CGM センサーの装着タイミングの日程調整が必要である。

透析患者における CGM を用いた血糖管理の有用性を示すエビデンスは依然として不十分である。頻回インスリン治療中の 2 型糖尿病血液透析患者 28 名を対象とした海外の検討

では、CGM を用いた血糖管理により 3 か月後の血糖変動、低血糖回数は変化なかったが、平均グルコース値、HbA1c 値、高血糖回数は有意に改善した[19]。また 1 型糖尿病も含む糖尿病血液透析患者 15 例を対象に SMBG で血糖管理を 6 週間行ったのちに CGM を用いた血糖管理を 6 週間実施した検討においても、SMBG で血糖管理を行った後よりも平均グルコース値、高血糖時間、HbA1c 値が有意に改善した[20]。このように CGM を用いることにより高血糖や HbA1c 値の改善が少数例の検討で報告されているものの大規模な検討はなく、また糖尿病血液透析患者において CGM の結果からどのような治療変更をすべきかのエビデンスはない。今後、より多数例の糖尿病血液透析患者における CGM を用いた前向き研究によるエビデンスの構築が必要である。

CGM を用いた血糖管理において、2019 年国際コンセンサスレポートが発表され[21]、14 日間の 70%以上得られたセンサーグルコース値データで目標血糖範囲の時間の割合 (TIR; time in range)、目標血糖範囲未満の時間の割合 (TBR; time below range)、目標血糖範囲を超える時間の割合 (TAR; time above range) を評価することが推奨された(図 1)。この目標血糖範囲は非妊娠糖尿病患者では 70~180 mg/dL が推奨され、高齢者や低血糖のハイリスク状態でない糖尿病患者 (非ハイリスク群) では TIR 70%以上を目標とするし、加えて TBR 4%未満、TAR 25%未満が推奨された。一方で高齢者や低血糖のハイリスク状態の糖尿病患者 (ハイリスク群) では低血糖をさけるために TBR 1%未満、TIR 50%以上が推奨されている。糖尿病透析患者に関しては、この国際コンセンサスレポートでの言及はない。目標血糖範囲は 70~180 mg/dL でよいと考えられるが、糖尿病透析患者をハイリスク群とするか、非ハイリスク群とするかは不明である。2 型糖尿病血液透析患者 107 名を対象とした TIR と糖尿病神経障害、糖尿病網膜症の有病率の関係を検討した研究では、TIR と糖尿病神経障害の有病率に関する関係は認めなかったものの、TIR が多いほど重篤な糖尿病網膜症 (前増殖から増殖網膜症) の有病率は低かった[22]。このため、糖尿病透析患者においても TIR、TBR、TAR をもとにした血糖管理の有用性が示唆されるものの、今後さらなるエビデンスの構築が必要である。一方で CGM を用いることにより食後の血糖変動、夜間・深夜帯の血糖値、無自覚性低血糖の有無などを捉えることができる。加えて透析患者においては、透析日と非透析日で血糖の日内変動のパターンが異なることがあるため、CGM を用いた血糖管理は有用である。特に 1 型糖尿病を含めたインスリン治療中の透析患者では、透析起因性低血糖を含めた低血糖頻度が高く (その多くが無自覚性)、血糖変動が大きい症例も多いので、パーソナル CGM を用いた血糖管理が望ましい。さらに 1 型糖尿病透析患者ではインスリンポンプによる治療による良好な血糖管理が獲得できる可能性があり[23]、導入および継続的な加療にあたっては糖尿病専門医との連携が必要である。パーソナル CGM が使用できないインスリン治療中の透析患者やグリニド薬など低血糖を起こしうる薬剤を使用している患者ではパーソナル CGM の適用がないため、施設基準を満たしている場合には透析施設で、満たしていない場合には実施可能な糖尿病専門医療機関でのプロフェッショナル CGM によるグルコースプロファイルの評価が望ましい。加えて GA 値の

高値が継続する症例、GA 値と透析前血糖値（随時血糖値）および透析終了時血糖値に乖離がある場合（GA 値が高いが透析前（随時）および終了時血糖値が低い、GA 値が低いが透析前（随時）ないし終了時血糖値が高い）、HbA1c 値と GA 値の乖離が大きい場合にはパーソナル CGM 導入やプロフェッショナル CGM によるグルコースプロファイルの評価が望ましい。また CGM を用いた血糖管理を行う場合、患者はその最適な使用のためのトレーニングとサポートを受けるべきであり、医療者側も十分なサポートを提供できる環境の構築が必要である。

#### 4) 透析患者における糖尿病のスクリーニングと診断

透析導入後に糖尿病を新規に発症する頻度に関する報告はない。末期腎不全はインスリン抵抗性をきたす疾患群であり、インスリン抵抗性は心血管イベントの予測因子であることも報告されている[24-26]。このため、糖尿病の指摘のない透析患者においても、2型糖尿病のスクリーニングとして、少なくとも年に1回は透析前血糖値（随時血糖値）とGAを測定することを推奨する。糖尿病が疑われる場合、日本糖尿病学会の提示する診断手順[27]に従い診断を行う。これによると血糖値とHbA1cの同日採血を推奨している。糖尿病型の血糖値の基準は空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、75g 経口糖負荷試験（OGTT）2時間値 200 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上のいずれかを満たす場合である。HbA1c による糖尿病型の基準は HbA1c 6.5%以上とされている[27]。血糖値と HbA1c が同日採血で糖尿病型を示すことが確認されれば、1回の検査だけで糖尿病と診断される。なお、前述のように、透析患者において HbA1c 値は偽低値となり血糖コントロール状態を過小評価する。そのため、透析患者では糖尿病と診断されるべき患者において、血糖値は糖尿病型の基準を満たすが、HbA1c 6.5%未満の場合があり得る。このため、透析患者においては主に血糖検査（空腹時、随時、または糖負荷試験）を反復することにより糖尿病診断を行う必要があると考えられる。

#### 文献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
3. Farmer A, Wada A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomized trial. *BMJ* 2007; 335(7611):132.



4. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336(7654): 1177-1180.
5. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 183-189.
6. Polonsky WH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011; 34(2): 262-267.
7. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Matoba K, Momozono A, Masaki T, Ogawa A, Moriguchi I, Takano K, Kobayashi N, Shichiri M. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring; Glycemic Markers and Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2021; 44(7): 1647-1656.
8. Rossetti, P., Bondia, J., Vehi, J. & Fanelli, C. G. Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors (Basel)* 2010; 10: 10936-10952.
9. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 787-94.
10. Sato T, Oshima H, Nakata K, et al. Accuracy of flash glucose monitoring in insulin treated patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 846-50.
11. Toyoda M, Murata T, Saito N, Kimura M, Takahashi H, Ishida N, Kitamura M, Hida M, Hayashi A, Moriguchi I, Kobayashi N, Tsuruya D, Sakao Y, Matsushita T, Ito Y, Suzuki S, Kasama S, Kasahara M, Yamakawa T, Mori K, Kuroda A, Miura J, Hirota Y, Abe M, Fukagawa M, Sakane N, Hosoda K: The Assessment of the Accuracy of an Intermittent-scanning Continuous Glucose Monitoring Device in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis (AIDT2H) Study. *Ther Apher Dial* 2021; 25: 586-594.
12. Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017; 19(3): 164-172.
13. Hissa MRN, Hissa PNG, Guimarães SB, Hissa MN. Use of continuous glucose monitoring system in patients with type 2 mellitus diabetic during hemodialysis treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 104.
14. Mambelli E, Cristino S, Mosconi G, Göbl C, Tura A. Flash Glucose Monitoring to Assess Glycemic Control and Variability in Hemodialysis Patients: The GIOTTO Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 617891.
15. Avari P, Tang W, Jugnee N, Hersi I, Al-Balah A, Tan T, Frankel AH, Oliver N, Reddy M. The

Accuracy of Continuous Glucose Sensors in People with Diabetes Undergoing Hemodialysis (ALPHA Study). *Diabetes Technol Ther* 2023; 25(7): 447-456.

16. 豊田 雅夫, 村田 敬, 阿部 雅紀, 細田 公則. 日本国内での FreeStyle リブレの使用における SMBG 併用の重要性. *糖尿病* 2020; 63: 634-635.

17. Yajima T, Takahashi H, Yasuda K. Comparison of Interstitial Fluid Glucose Levels Obtained by Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(6): 1088-1094.

18. Matoba K, Hayashi A, Shimizu N, Moriguchi I, Kobayashi N, Shichiri M. Comparison of accuracy between flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2020; 34(11): 107680.

19. Képénékian L, Smagala A, Meyer L, Imhoff O, Alenabi F, Serb L, Fleury D, Dorey F, Krummel T, Le Floch JP, Chantrel F, Kessler L. *Clinical Nephrology* 2014; 82: 240-246.

20. Joubert M, Fourmy C, Henri P, Ficheux M, Lobbedez T, Reznik Y. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107: 348-354.

21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593-1603.

22. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Fujishima R, Matoba K, Moriguchi I, Kobayashi N, Miyatsuka T. Novel clinical associations between time in range and microangiopathies in people with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2023; 37(5): 108470.

23. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1579-1589.

24. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franke E, Ritz E : Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 53 : 1343-1347, 1998

25. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y : Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1894-1900, 2002

26. Shen Y, Peak PW, Kelly J : Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology* 10 : 599-605, 2005

27. 清野 裕, 南條 輝志男, 田嶋 尚子, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* 2012; 55: 485-

表 1. わが国で使用可能な CGM 一覧 (2024 年 5 月現在)

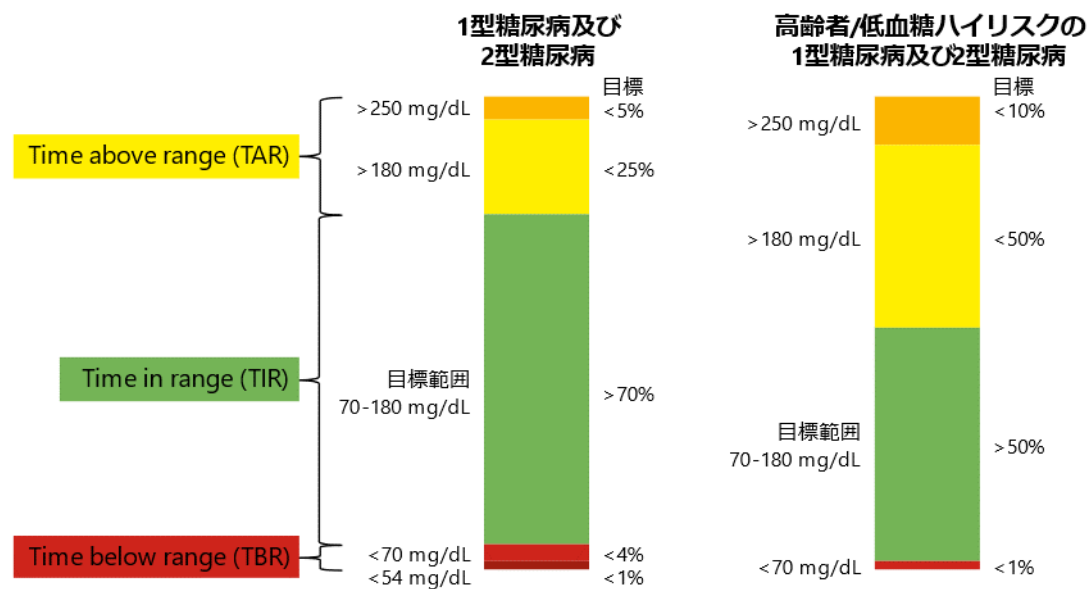
名称	FreeStyle リブレ Pro	FreeStyle リブレ	FreeStyle リブレ 2	ガーディア ン™スマー ト CGM シ ステム	Dexcom G6	Dexcom G7
販売	アボットジ ャパン合同 会社	アボットジ ャパン合同 会社	アボットジ ャパン合同 会社	日本メドト ロニック株 式会社	デクスコム ジャパン合 同会社	デクスコム ジャパン合 同会社
CGM タイ プ	プロフェッ ショナル CGM (レト ロスペクテ ィブ CGM)	パーソナル CGM (リア ルタイム CGM) /間歇 スキャン式 CGM (isCGM)	パーソナル CGM (リア ルタイム CGM) /間歇 スキャン式 CGM (isCGM)	パーソナル CGM (リア ルタイム CGM)	パーソナル CGM (リア ルタイム CGM)	パーソナル CGM (リア ルタイム CGM)
リーダー/ モニター	専用リーダ ー	専用リーダ ー/スマート フォン	専用リーダ ー/スマート フォン	スマートフ ォン	専用モニタ ー/スマート フォン	専用モニタ ー/スマート フォン
測定範囲 (mg/dL)	40-500	40-500	40-500	40-400	40-400	40-400
記録間隔	15 分	15 分	15 分	5 分	5 分	5 分
較正 (キャ リブレーシ ョン)	不可	不可	不可	可能	可能	可能
センサー日 数	14 日	14 日	14 日	7 日	10 日	10.5 日
イベント入 力	不可	可	可	可	可	可
アラート機 能	なし	なし	なし	あり	あり	あり
推奨装着部 位	上腕後面	上腕後面	上腕後面	上腕背面・腹 部(小児では 上腕背面・臀 部上部)	腹部(小児で は臀部も可)	上腕後部・腹 部(小児では 臀部も可)

表 2. わが国の CGM の診療報酬項目（2024 年 5 月現在）

<p>診療報酬項目</p>	<p>D231-2 皮下連続式グルコース 測定 -700 点（技術料） -6,390 円（材料費）</p>	<p>C152-2 持続血糖測定器加算 1. 2 個以下の場合 1,320 点 2. 3 個また 4 個の場合 2,640 点 3. 5 個以上の場合 3,300 点</p>	<p>C150 血糖自己測定器加算 1. 月 20 回以上測定 する場合 350 点 2. 月 30 回以上測定 する場合 465 点 3. 月 40 回以上測定 する場合 580 点 4. 月 60 回以上測定 する場合 830 点 5. 月 90 回以上測定 する場合 1,170 点 6. 月 120 回以上測定 する場合 1,490 点 7. 間歇スキャン式持 続血糖測定器によ るもの 1,250 点 *1 型糖尿病で用いる場 合 6 ないし 7、2 型糖尿 病の場合 7 が算定可能 で、SMBG と同時に算 定できない</p>
<p>適用患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 血糖コントロールが不安定な 2 型糖尿病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 型糖尿病 急性発症及び劇症 1 型 糖尿病</li> <li>• 2 型糖尿病 ただし、内因性インス リン分泌の欠乏を認め低血糖発作を繰り返す 血糖コントロール不安定な患者</li> <li>• 膵全摘後に皮下イン</li> </ul>	<p>7 については、インスリン製剤の自己注射を 1 日に 1 回以上行っている患者が間歇スキャン式持続血糖測定器を使用した場合</p>

		スリン注入を行って いるもの	
適用 CGM	FreeStyle リブレ 2 ガーディアン™スマート CGM システム Dexcom G6 Dexcom G7		
	FreeStyle リブレ Pro		FreeStyle リブレ

図 1. CGM データの目標血糖範囲の時間の割合 (TIR; Time in range) のコンセンサス



## 5. 透析液ブドウ糖濃度

### プラクティスポイント

1. ブドウ糖濃度 100mg/dL～150mg/dL の透析液の使用を推奨する。ブドウ糖フリー(0 mg/dL) の透析液の使用は避けるべきである。
2. ブドウ糖濃度 100mg/dL の透析液を使用した場合、血液透析中～透析後に低血糖を生じることがある(透析起因性低血糖)。その場合、ブドウ糖濃度 125 または 150mg/dL の透析液を使用することを推奨する。
3. 血液透析中の血糖値の低下幅が大きい場合、透析終了数時間後に高血糖が惹起されることがある(透析関連高血糖)。その場合、透析開始前の高血糖を是正するか、透析液のブドウ糖濃度を高めに設定することで対処可能である。

### 解説

#### 1) 血液透析中の血糖値の変化

2023年10月現在、わが国で使用可能な透析液の種類は15種類存在する。透析液の組成を表1に示した。透析液に含まれているブドウ糖濃度は4種類(0, 100, 125, 150 mg/dL)である。空腹時血糖値はおよそ70~99 mg/dLであり、ブドウ糖フリー(ブドウ糖濃度0mg/dL)の透析液の使用により容易に低血糖を惹起する。このため、低血糖を予防し、最終的な血糖値が100mg/dLになるように透析液中のブドウ糖濃度も設定されている。現在、100mg/dLのブドウ糖濃度の透析液が多く使用されている。その理由は、グルコース(ブドウ糖)の分子量は180Daの小分子量物質であり、血漿グルコースの移動はダイアライザを介した拡散による輸送により規定される。そのため、ダイアライザを通過した際、透析液側からの過度のブドウ糖負荷が予防でき、濃度勾配により血糖値が補正されるためである。

一般的には、午前透析患者の透析開始時は、午前9時頃であり、朝食後1~2時間のため、血糖値は最も高値となる時間帯である。そのため、糖尿病透析患者では、透析開始前に高血糖になることが多い。透析液ブドウ糖濃度よりも血糖値の方が高値の状態での血液透析を開始すると、血漿グルコースは透析液側に拡散除去され、終了時には透析液ブドウ糖濃度に近い血糖値となる。

#### 2) 透析液ブドウ糖濃度

ブドウ糖フリー(ブドウ糖濃度0mg/dL)の透析液で血液透析を行うと、透析後2時間で急速に血糖値が低下し、4時間後でも有意に低下する[1]。非糖尿病透析患者においても有意な血糖値の低下がみられる[1]。血糖値の低下の程度は、透析開始時に血糖値が著しく高い例ほど顕著となる。ブドウ糖フリー透析液の使用で、糖尿病合併の有無にかかわらず低血糖が頻発することが報告されている[2,3]。また、1回の血液透析で15~30gのグルコースが除去され、 $\beta$ ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸の上昇、異化亢進が生じるため[4-6]、ブドウ糖フ

リーの透析液の使用は避け、最低でもブドウ糖濃度 100mg/dL の透析液を使用すべきである。ブドウ糖濃度 100mg/dL の透析液の使用で低血糖を認める場合にはブドウ糖濃度 125 または 150mg/dL の透析液を使用することが望ましい。ブドウ糖濃度 200mg/dL の透析液を使用した場合、低血糖の頻度は減少するが、高インスリン血症、インスリン抵抗性の増大、炎症性サイトカインの上昇が報告されている [7]。現時点では透析液ブドウ糖濃度の違いによる合併症発症リスクや生命予後に関するエビデンスは存在せず、今後の検討課題である。

血液透析中の血糖値の低下幅が大きい場合、透析終了数時間後に透析関連高血糖を生じやすいため、透析開始前の高血糖を是正することが必要となる。または、透析液のブドウ糖濃度を高めに設定することで対処可能となる。

## 文献

1. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: Comparison between the hemodialysis and non-dialysis days. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 288-95.
2. Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, Lodwick R, Forster D, Macdonald IA. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 30-4.
3. Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, et al. Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 2427.
4. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Hemodialysis--associated protein catabolism with and without glucose in the dialysate fluid. *Kidney Int* 1994; 46: 814-22.
5. Skutches CL, Sigler MH. Plasma glucose turnover and oxidation during hemodialysis: nutritional effect of dialysis fluid. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 128-35.
6. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, Cadwell K, Comty CM. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1870-5.
7. Raimann JG, Kruse A, Thijssen S, et al. Metabolic effects of dialyzate glucose in chronic hemodialysis: results from a prospective, randomized crossover trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27, 1559-68.



表 1. 透析液の組成

製剤名	Na <sup>+</sup> mEq/L	K <sup>+</sup> mEq/L	Ca <sup>2+</sup> mEq/L	Mg <sup>2+</sup> mEq/L	Cl <sup>-</sup> mEq/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mEq/L	Acet <sup>-</sup> mEq/L	ブドウ糖 mg/dL
キンダリー透析剤 (AF1 号/AF1P 号)	135	2.5	3.5	1.5	106.5	30	8 <sup>#a</sup>	-
キンダリー透析剤 (AF2 号/AF2P 号/2E)	140	2	3	1	110	30	8 <sup>#a</sup>	100
キンダリー透析剤 (AF3 号/AF3P 号)	140	2	2.5	1	114.5*	25	8	150
キンダリー透析剤 (AF3D/3E)	140	2	2.5	1	114.5	25	8 <sup>#a</sup>	150
キンダリー透析剤 (AF4 号/AF4P 号/4D/4E)	140	2	2.75	1	112.25	27.5	8 <sup>#a</sup>	125
キンダリー透析剤 (AF5 号/AF5P 号/5E)	140	2.3	2.6	1	113.9	30	4.2 <sup>#a</sup>	125
カーボスター透析剤(P/M/L)	140	2	3	1	111	35	-	150
AK-ソリタ透析剤(DP/DL)	140	2	3	1	111	25	10	100
AK-ソリタ透析剤(FP/FL)	143	2	2.5	1	112	27.5	9	100
リンパック透析剤 TA1	138	2	2.5	1	110	28	8 <sup>#b</sup>	100
リンパック透析剤 TA3	140	2	3	1	113	25	10.2 <sup>#c</sup>	100
リンパック透析剤 TA5	140	2	2.75	1.25	113.9	28	6.02 <sup>#d</sup>	100
Dドライ透析剤 3.0S	140	2	3	1	113	25	10	100
Dドライ透析剤 2.75S	140	2	2.75	1	112.75	25	10	100
Dドライ透析剤 2.5S	140	2	2.5	1	112.5	25	10	100

## 6. 血液透析施行中の高血糖, 低血糖への対処

### 1) 血液透析開始時の高血糖

#### プラクティスポイント

1. 透析開始時に 500 mg/dL 以上の著明な高血糖を認める場合には, 2~4 単位の超速効型インスリンを皮下注射することを検討する. その際 1 時間後に血糖値を再検し, 透析中 100~199 mg/dL の血糖値を目標とする. ただしインスリン注射による透析中の急激あるいは過度の血糖低下は透析関連高血糖の要因となりうることから, 注意を要する.
2. 特に 1 型糖尿病患者で透析開始時に 450 mg/dL 以上の血糖値を認める場合には, DKA の合併を考慮し, 血液ガス分析および血清カリウム測定, さらに可能であれば血中ケトン体の測定を行う. DKA と診断された場合には, 緊急入院の上治療を行う.
3. 上記のような高血糖がしばしばみられる場合には, 糖尿病治療の見直しが必要である.

#### 解説

インスリンあるいは速効型インスリン分泌促進薬を使用中の糖尿病患者では, 「血糖値管理指標と測定頻度」で述べたように, 透析前・後の血糖値を POCT 機器により毎回測定することを推奨する. 著明な高血糖あるいは低血糖を認めた場合, 緊急の対処が必要となる.

現在使用可能な透析液のブドウ糖濃度が 0~150 mg/dL であることから, 透析開始時に高血糖を認める場合でも, 血糖値は透析開始後ブドウ糖の透析液への拡散により自然に低下する. 透析開始時にみられる高血糖の対策についての報告は, 検索した限り見当たらない. わが国の一施設に入院中の糖尿病患者を対象とした未発表データでは, 透析開始時の血糖値が概ね 500 mg/dL 未満の場合, 特に血糖降下薬を使用しなくても 3~4 時間の血液透析後に 300 mg/dL 未満に低下するため (表 1), この程度の高血糖であれば, あえてインスリン注射を行う必要はないと思われる.

透析開始時に著明な高血糖を認める場合, 超速効型インスリン製剤を皮下注射することには議論がある. インスリン注射による透析中の急激あるいは過度の血糖低下が透析関連高血糖の要因となりうるからである. 一方後述するように, わが国からの症例報告では, 1 型糖尿病患者で 450 mg/dL 以上の高血糖をきたした場合には, DKA を発症している可能性がある. インスリンの皮下注射が必要な透析開始時の血糖の閾値を明確に提唱することは困難であるが, 使用する場合でも 2~4 単位の超速効型インスリンに留め, 皮下注射の 1 時間後に血糖値を再検し, 100~199 mg/dL の血糖値を目標とする. なお, インスリン注射に対する血糖値の反応は個々の患者によって異なり, 上記のような少量のインスリン注射によっても, 透析中に過度の血糖低下をきたす場合もあると思われる.

透析開始時に上記のような高血糖を認め, 少量のインスリン注射によっても過度の血糖低下を生じた例では, 以後同様の高血糖がみられた場合でもインスリン注射を行わずに経過をみることもありうる.

上記のような高血糖がしばしばみられる場合には, 糖尿病治療の根本的な見直しが必要

であり、糖尿病専門医へのコンサルテーションを強く推奨する。

なお、無尿の透析患者が高血糖をきたした場合、浸透圧利尿がおこらないため脱水状態とならず、血液透析患者では高血糖が透析のたびに是正されること、さらには血中ケトンのクリアランスが増加することなどから、DKAに至ることはまれと考えられてきた。維持透析患者におけるDKA発症の詳細な頻度は不明であるが、わが国からDKAを発症した糖尿病透析症例39名がこれまでに報告されている(表2)[1-39]。正確な年齢の記載があった33名の平均年齢(±標準偏差)は $59 \pm 14$ 歳、女性11名、男性28名、透析方法は血液透析37名、腹膜透析2名、糖尿病型は1型27名、2型6名、不明6名であった。記載があった32名の血糖値は $1,285 \pm 381$  mg/dL (453~1,984 mg/dL)、糖尿病型別の血糖値は1型27名、 $1,297 \pm 375$  mg/dL (453~1,984 mg/dL)、2型5名、 $1,258 \pm 433$  mg/dL (838~1,761 mg/dL)、動脈血pHは $7.01 \pm 0.17$  (6.54~7.24)、血清カリウムは $7.6 \pm 1.1$  mEq/L (5.6~9.6 mEq/L)であった。

参考までに、わが国の一施設における、SGLT2阻害薬非使用の糖尿病患者44名(1型糖尿病29名、2型糖尿病11名、その他・不明4名)に発症したDKA計51例における、初診時の血糖値、動脈血pH、および血清K値はそれぞれ、 $654 \pm 278$  mg/dL、 $7.2 \pm 0.1$ 、および $4.9 \pm 1.0$  mEq/Lであったことから[40]、透析患者に発症したDKAでは、非透析患者に比べて高血糖がより著明であり、アシドーシス(あるいはアシデミア)および高カリウム血症がより高度であった。これらの結果は海外の報告[41,42]と概ね一致する。

そのため、特に1型糖尿病で450 mg/dL以上の高血糖を認めた場合にはDKA発症の可能性に留意し、血液ガス分析および血清カリウム測定、さらに可能であれば、施設内で血中総ケトン体あるいはケトン分画の測定を推奨する。現在血中ケトンのうち $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の測定が可能なPOCT機器(スタットストリップ®)が使用可能であり、透析施設における常備を推奨する。透析患者で尿中ケトン定性検査は評価できない。DKAと診断された場合には、緊急の入院治療が必要である。

SGLT2阻害薬使用患者で最近、いわゆる正常血糖ケトアシドーシスが起ることが知られている[44]。ただし同剤は透析中の糖尿病患者では効果が期待されないことから投与しないこととされている。

## 2) 血液透析前後の低血糖

### プラクティスポイント

1. 血液透析開始時に血糖値70 mg/dL未満、あるいはそれ以上でも明らかな低血糖症状を認める場合には、緊急の処置を要する。
2. 経口摂取が可能な場合は5~10 gのブドウ糖を摂取させる。意識レベルが低下し経口摂取が困難な場合には、50%グルコース注射液20 mL(10 gブドウ糖含有)を透析回路静脈側より1分間程度で注入する。いずれの場合も15分後に血糖値を測定し、再度血糖値70 mg/dL未満の場合は上記の処置を繰り返す。意識が回復したら糖質の経口摂取を

勧める。血液透析終了時に上記低血糖を認めた場合には、同様の処置を行い、血糖値の上昇を確認した上で、透析回路を離脱する。

3. 上記のような低血糖がしばしばみられる場合には、糖尿病治療の根本的な見直しが必要である。

インスリンは主に肝臓と腎臓で分解されるため、腎不全では腎臓でのインスリン分解が減少することから血中インスリン濃度が上昇する。また、腎臓は肝臓とともに糖新生を担う重要な臓器であり、腎不全では腎臓での糖新生が障害される。さらに血液透析では、透析膜を介して分子量 180 のブドウ糖が血液から透析液中へ拡散する。このような理由で透析患者では、低血糖をおこす危険が高いことに注意が必要である。

別項（「糖尿病治療薬」）で述べられるように、透析導入後の糖尿病患者に対して使用可能な糖尿病治療薬は、DPP-4 阻害薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 受容体作動薬、GIP/GLP-1 受容体作動薬、およびインスリンに限定される。このうち速効型インスリン分泌促進薬およびインスリンには中程度から高度の低血糖リスクがある。その他の糖尿病治療薬は、単独使用の場合まず低血糖を起こす可能性は少ないと考えられるが、上述した理由から透析患者では注意を要する。

低血糖症状は、より早期にみられる交感神経刺激症状と、それ以降に出現する中枢神経症状とがある。交感神経刺激症状には発汗、不安、動悸、頻脈、手指振戦などがある。それらの症状があっても適切な処置が行われないうちに、より高度の低血糖をおこした場合には、頭痛、眼のかすみ、空腹感、異常行動、けいれん、意識レベルの低下から昏睡、などの中枢神経症状がおこる。糖尿病透析患者では、自律神経障害を高頻度に合併していることや、グルカゴンなどの拮抗ホルモン反応の低下から、低血糖時に上記自律神経症状を欠き、急激に意識低下に至ることがあるため（無自覚性低血糖）[45,46]、注意を要する。

インスリンあるいは経口血糖降下薬の使用患者で、血液透析開始時に POCT 機器で測定した血糖値が 70 mg/dL 未満、あるいはそれ以上でも明らかな低血糖症状を認める場合には、プラクティスポイントに示したような緊急処置を要する。

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬は二糖類の消化・吸収を遅延させることから、同剤を使用中の患者では、低血糖時にショ糖ではなく必ずブドウ糖の経口摂取を行う必要がある。

最近グルカゴンの点鼻粉末剤（バクスミー®）が低血糖時の救急処置に対して使用可能となった。ただし血液透析クリニックなど医療機関での低血糖時にはグルカゴンを使用せず、直ちに上記の処置を行う。

高血糖同様、低血糖がしばしばみられる場合にも、糖尿病の治療の見直しが必要であり、糖尿病専門医へのコンサルテーションを強く推奨する。

## 文献

1. 荒木英雄, 大門正一郎, 松田哲久, 宮崎良一, 藤田幸雄, 紺井一郎: 血液透析患者に合併した糖尿病性ケトアシドーシスの 1 例. 透析会誌 1997; 30: 265-269.

2. 藤原 崇, 中山 紳, 加藤哲朗, 佐久間資子, 小林貴史, 木本成昭, 山田齋毅, 西沢美里, 斉藤 博: 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を発症したインシュリン依存性糖尿病(IDDM)の維持透析患者の1例(会議録). 透析会誌 2000;33 (Suppl.1) : 858.
3. 倉田 圭, 林 宏樹, 北川 渡, 狩野俊和, 稲熊大城, 若尾孝明, 公文進一: 維持透析患者にみられた糖尿病性ケトアシドーシスの1例. ICU と CCU 2001; 25 (別冊) S223-S224.
4. 山口憲児, 中山紳, 小原まみ子, 木本成昭, 石井利英, 岸田修二, 鎌田憲子, 斉藤 博: 糖尿病性ケトアシドーシスに脳膿瘍を合併した血液透析患者の一例(会議録). 透析会誌 2002; 35 (Suppl.1): 981.
5. 藤倉純二, 米光 新, 有安宏之, 林 達也, 中尾一和, 谷口信吉, 宇佐美一政: 血液透析患者にみられた糖尿病性ケトアシドーシスの1例(会議録). 糖尿病 2003; 46: 484
6. 冨永直人, 大橋誠治: 糖尿病性ケトアシドーシスをきたした維持透析患者の1例(会議録): 大阪透析研会誌 2004; 22: 102.
7. 今中俊爾: 2度の糖尿病性ケトアシドーシスを発症した1型糖尿病血液透析患者の1例. 腎と透析 2006; 60: 369-372.
8. 小山晶穂, 倉田久嗣, 澤井喜邦: 糖尿病性ケトアシドーシスを発症した1型糖尿病の維持血液透析患者の一例(会議録). 透析会誌 2006; 39 (Suppl.1): 845.
9. 佐久田豊, 西銘圭蔵, 中村成男, 斉藤 保, 佐藤 香, 吉晋一郎: 透析患者における糖尿病性ケトアシドーシス発症の要因(会議録). 沖縄医学会誌 2006; 45: 75.
10. 橋本哲也, 紀田康雄, 辻中克昌, 長谷川雅昭, 上古眞理, 鹿野 勉, 柏木厚典: 意識障害, 痙攣, 右半身麻痺を呈した1型糖尿病透析患者のケトアシドーシスの1例(会議録). 糖尿病 2008; 51: 560.
11. 浦濱善倫, 吉岡智輝, 鬼無 洋, 飯田喜康: 維持血液透析患者に合併した糖尿病性ケトアシドーシスの1例(会議録). 透析会誌 2009; 42 (Suppl.1): 643.
12. 平良伸一郎, 仲村英昭, 中山良朗, 久場絵里子, 砂川澄人, 宮良あやこ, 神谷乗史, 伊波多賀子, 屋比久浩市, 池間朋己, 幸喜毅, 小宮一郎, 益崎裕章: インスリン依存状態の2型糖尿病維持透析患者に生じたケトアシドーシスの1例(会議録). 糖尿病 2010; 53 (Suppl.1) :144.
13. 加藤麻美, 勝木 俊, 柴田真希, 濱野直人, 勝馬 愛, 南恵理, 多田真奈美, 日ノ下文彦: 維持透析患者に発症した糖尿病性ケトアシドーシスの一例(会議録). 透析会誌 2012; 45 (Suppl.1) : 846.
14. 梶原千世里, 藤本寛子, 山口嘉一, 水田菜々子, 伊藤純子, 山田 宏, 山口 修. 糖尿病性ケトアシドーシスを発症した腹膜透析患者の一症例. 日集中医誌 2013; 20: 43-46
15. 中島みなみ, 長谷川正宇, 堤 大夢, 持田泰寛, 真栄里恭子, 石岡邦啓, 宮本雅仁, 岡真知子, 守矢英和, 日高寿美, 大竹剛靖, 小林修三. 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を呈した無尿の維持透析患者の一例(会議録). 透析会誌 2013; 46 (Suppl.1): 955.
16. 山地芳弘, 笠木裕里, 紀平裕美, 羽田 学, 辻野元祥, 西尾康英. 維持透析患者におけ

- る Diabetic ketoacidosis (DKA)の血液浄化療法として continuous hemodiafiltration (CHDF)が有効であった1例(会議録). 日急性血浄化会誌 2013; 4(Suppl.) : 83.
17. 町田慎治, 佐々木 彰, 内田大介, 今井直彦, 関谷秀介, 安田 隆, 木村健二郎. 維持血液透析患者に合併した著明な高血糖を呈した糖尿病性ケトアシドーシスの1例(会議録). 透析会誌 2014; 47 (Suppl.1): 958.
  18. 瓦林令奈, 山崎祐子, 中条美月, 角谷佳則, 仲谷慎也, 森岡与明, 森 克仁, 庄司哲雄, 石村栄治, 絵本正憲, 稲葉雅章. インスリン抗体を有し著明な高血糖・ケトアシドーシスを呈した糖尿病透析患者の1例(会議録). 糖尿病 2014; 57: 869.
  19. 船崎俊介, 山田穂高, 吉田昌史, 浅野智子, 生駒亜希, 草鹿育代, 豊島秀男, 加計正文, 石川三衛. 糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症を併発した維持透析1型糖尿病患者の1例(会議録). 糖尿病 2016; 59: 604
  20. 川副 健太郎, 児玉美緒, 海上耕平, 岩渕裕子, 西田美貴, 唐澤一徳, 井野文美, 塚田三佐緒, 森山能仁, 内田啓子, 土谷 健, 新田孝作. 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)をきたした維持透析患者の一例. 透析会誌 2017; 50 (Suppl 1): 700.
  21. Matsugasumi T, Kaneko M, Taniguchi H, Onishi A, Miimi M, Matsugasumi M, Yano M, Okihara K, Imada N. Extreme hyperglycemia and diabetic ketoacidosis occurring in a patient on chronic dialysis. 北部医療センター誌 2019; 5: 64-69.
  22. 味村泰幸, 塙 信人, 松木 葵, 岡田志緒子, 藤森 明, 坂井 誠, 岩崎隆英: 1型糖尿病腹膜透析患者が可逆性後頭葉白質脳症(PRES)により糖尿病性ケトアシドーシスを発症した一例(会議録). 日腎会誌 2020; 62: 694.
  23. 高橋尚子, 薬師寺洋介, 福田麻由, 木村真紀子, 田添聡司, 飯田宏美, 玉井杏奈, 佐倉剛史, 福本まりこ, 元山宏華, 細井雅之. 血液透析患者に発症した糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)の1例(会議録). 糖尿病 2021; 64: 56.
  24. 堀田亮輔, 山田明子, 酒井勝央, 高見和久, 宮本敢右. 2型糖尿病維持透析患者に糖尿病性ケトアシドーシスを発症した1例(会議録). 糖尿病 2021; 64: 145.
  25. 後藤 瞳, 高原由樹, 丸山健伍, 高柳宏樹, 坂本昌平, 渡邊哲博. 維持血液透析中に糖尿病性ケトアシドーシスを発症した1例(会議録). 糖尿病 2021; 64: 223.
  26. 乾 恵美, 金丸良徳, 岡村絵美, 伊藤 遼, 小倉雅仁, 古川啓三. 診断, 治療に苦慮した著明な高血糖と肺水腫をきたした血液透析患者の1例(会議録). 透析会誌 54 (Suppl.1): 2021; 363.
  27. 檉根 晋, 酒井保奈, 高山 瞳, 伊藤博崇, 倉敷有紀子, 大槻朋子, 高野 徹. ステロイド投与、皮下硬結へのインスリン皮下注射が糖尿病ケトアシドーシスの誘因となった人工透析中1型糖尿病の1例(会議録). 糖尿病 2021; 64 (Suppl.1): 332.
  28. Fukunaga S, Hoshino Y, Sonoda H, Kawanishi M, Yamauchi A, Kato S, Yoshikane K, Shiina H, Tanabe K, Ito T. A remarkable elevation in the procalcitonin levels due to diabetic ketoacidosis in a hemodialysis patient. Intern Med 2021; 60: 1231-1235.
  29. 久富茜音, 今藺直博, 岩野文音, 井上 瑛, 山崎有菜, 武市幸奈, 安西慶三. 維持透析

- 治療中に糖尿病性ケトアシドーシスに至った一例（会議録）. 糖尿病 2022; 65 (Suppl.1): 288.
30. 小杉 愛, 樽澤武房, 松井 淳. 糖尿病ケトアシドーシスを発症した維持透析中 1 型糖尿病患者の一例. 青森県立中央病院医誌 2022; 67: 161-162.
  31. 山田隼人, 片平雄大, 高橋淑子, 中村理人, 佐藤綾子, 小谷野 肇, 佐藤博亮. 1 型糖尿病血液透析患者に発症した糖尿病性ケトアシドーシスの 1 例. 日本内科学会関東地方会 687 回 2023; p27.
  32. 西崎愛佳, 井手 誠, 濱小路美貴, 横溝舞子, 納富威充, 内菌祐二, 佐藤雄一, 大隈俊明, 北園孝成. 維持透析中に糖尿病ケトアシドーシスを発症し救命し得なかった 1 例. (会議録) 糖尿病 2023; 66: 438.
  33. 島田崇弘, 廣津貴夫, 山崎永幹, 大橋慎史, 金井里奈, 的場圭一郎, 西村理明. 糖尿病性ケトアシドーシスの血糖管理に血液透析が有効であった 1 例. 糖尿病 2023; 66: 502
  34. 坂井南子, 太田祐樹, 黒木亮磨, 岩田麻有, 上条将史, 山崎浩則, 西野友哉. 繰り返す糖尿病性ケトアシドーシスの治療に難渋した 1 型糖尿病透析患者の 1 例 (会議録). 透析会誌 2023; 56 (Suppl.1): 459.
  35. 吉田大輝, 炭谷有亮, 山本雅子, 杉町英香, 玉井慎二郎, 野見洋基, 森 大輔, 長門谷克之, 山内 淳. 維持透析患者が糖尿病性ケトアシドーシスおよび急性膵炎を発症した 1 例 (会議録). 日腎会誌 2023; 65: 6-W 814.
  36. 徳地真帆, 向井千賀, 小林 碧, 和田将史, 三世川宗一郎, 齋藤梨奈, 野見洋基, 芳賀亮太, 森 大輔, 長門谷克之, 良本佳代子, 山内 淳. 糖尿病性ケトアシドーシスおよび急性膵炎を発症した維持透析患者の一例. 大阪透析研究会会誌 2023; 40: 129-132
  37. 西山信晴, 稲山由布子, 天野桃望, 大西佑弥, 富安孝雄, 永野浩平, 藤川萌恵美, 榎谷悠也, 後藤美菜子, 合田菜穂, 飯田啓二. 維持透析中に糖尿病性ケトアシドーシスになった 1 型糖尿病の症例 (会議録). 日本内分泌学会雑誌 2023; 99: 632.
  38. 宮崎祐宗, 宮本雅史, 高橋尚子, 中野雅信, 井坂吉宏, 日浦義和. 維持透析患者に発症した著明な高血糖を呈した糖尿病ケトアシドーシス(DKA)の 1 例. 糖尿病 2024; 67: 73.
  39. 藤川萌恵美, 稲山由布子, 西山信晴, 天野桃望, 大西佑弥, 富安孝雄, 永野浩平, 榎谷悠也, 後藤美菜子, 合田菜穂, 飯田啓二. 維持透析中の糖尿病性ケトアシドーシスに緊急血液透析を行った高齢 1 型糖尿病の症例 (会議録). 糖尿病 2024; 67: 73.
  40. 藤巻理沙: 糖尿病性ケトアシドーシス (Diabetic Ketoacidosis; DKA). 糖尿病治療マニュアル, III 章 糖尿病合併症の治療と管理 (東京女子医科大学糖尿病センター編), 医歯薬出版, 東京, 2012
  41. Galindo RJ, Pasquel FJ, Fayfman M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with end-stage renal disease hospitalized with diabetes ketoacidosis. BMJ Open Diabetes Res Care 2020; 8 :e000763.
  42. Dhatariya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults—an updated guideline from the Joint British Diabetes

Society for Inpatient Care. Diabet Med 2022;39:e14788.

43. 加藤勇人, 高木 聡, 滝田美夏子, 鈴木智子, 沈 卓, 麻沼卓弥, 入村 泉, 大屋純子, 花井 豪, 長谷美智代, 岩崎直子, 馬場園哲也. SGLT2 阻害薬および低炭水化物食開始後に正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを起こした 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 2020; 63 : 26-34.
44. 朝長 修, 馬場園哲也, 高橋千恵子, 寺岡 慧, 太田和夫, 大森安恵 : インスリン依存型糖尿病患者に対する膵移植後の糖拮抗調節. 糖尿病 1995; 38 : 839-846.
45. Hayashi A, Matoba K, Ohata Y, Shimizu N, Suzuki A, Fujii S, Sato M, Takano K, Shichiri M: Evaluation of the relationship between hemodialysis-related glycemc variability and hormonal profiles in patients with type 2 diabetes on hemodialysis: a pilot study. Ren Replace Ther. 2022; 8: 43.



表 1. 糖尿病血液透析患者における透析開始前後の血糖値の変化

患者数	カテゴリー (mg/dL)	透析開始前血糖値 (mg/dL)			透析開始後血糖値 (mg/dL)		
		平均±SD	最小	最大	平均±SD	最小	最大
874	<200	140±34	33	199	124±31	52	270
228	200~299	229±24	200	292	141±38	55	293
33	300~399	342±27	300	393	161±46	92	244
7	400~	457±27	420	506	132±49	84	216

糖濃度 100 mg/dL の透析液を使用した血液透析開始前の血糖値により 4 カテゴリーに分類, それぞれの透析前および透析後 3~4 時間に透析回路から採血し, 小型電極式グルコース分析装置 (アントセンスⅢ®) を用いてベッドサイドで測定した。

表 2. わが国における DKA を合併した糖尿病血液透析症例の報告

No	報告者	報告年	年齢 (歳)	性別	透析方法	糖尿病型	血糖値 (mg/dL)	動脈血 pH	血清 K (mEq/L)
1.	荒木ら <sup>1)</sup>	1997	46	男性	血液透析	1	1,467	7.09	6.6
2.	藤原ら <sup>2)</sup>	2000	63	女性	血液透析	1	1,270	6.97	不明
3.	倉田ら <sup>3)</sup>	2001	32	女性	血液透析	1	1,912	6.76	7.2
4.	山口ら <sup>4)</sup>	2002	65	女性	血液透析	不明	609	7.15	不明
5.	藤倉ら <sup>5)</sup>	2003	65	男性	血液透析	1	不明	不明	不明
6.	富永ら <sup>6)</sup>	2004	71	女性	血液透析	2	1,645	不明	8.6
7.	今中ら <sup>7)</sup>	2006	40 歳代	男性	血液透析	1	1,365	7.10	8.5
8.	小山ら <sup>8)</sup>	2006	35	男性	血液透析	1	1,686	6.54	不明
9.	佐久田ら <sup>9)</sup>	2006	46	男性	血液透析	1	1,520	7.10	7.5
10.	橋本ら <sup>10)</sup>	2008	58	男性	血液透析	1	1,363	6.84	9.6
11.	浦濱ら <sup>11)</sup>	2009	45	男性	血液透析	1	1,360	不明	不明
12.	平良ら <sup>12)</sup>	2010	62	男性	血液透析	2	838	7.09	8.3
13.	加藤ら <sup>13)</sup>	2012	58	男性	血液透析	不明	1,001	6.81	不明
14.	梶原ら <sup>14)</sup>	2013	54	男性	腹膜透析	1	1,452	7.23	5.6
15.	中島ら <sup>15)</sup>	2013	64	男性	血液透析	1	930	7.10	8.0
16.	山地ら <sup>16)</sup>	2013	64	女性	血液透析	1	965	6.97	5.8
17.	町田ら <sup>17)</sup>	2014	59	男性	血液透析	不明	1,416	7.18	不明
18.	瓦林ら <sup>18)</sup>	2014	74	男性	血液透析	2	不明	不明	不明
19.	船崎ら <sup>19)</sup>	2016	41	男性	血液透析	1	1,498	6.99	9.0
20.	川副ら <sup>20)</sup>	2017	86	男性	血液透析	2	1,201	不明	不明
21.	Matsugasumi ら <sup>21)</sup>	2019	50	男性	血液透析	1	1,982	7.05	6.6
22.	味村ら <sup>22)</sup>	2020	40 歳代	男性	腹膜透析	1	453	不明	不明
23.	高橋ら <sup>23)</sup>	2021	47	女性	血液透析	1	643	6.97	不明
24.	堀田ら <sup>24)</sup>	2021	81	男性	血液透析	2	847	不明	8.3
25.	後藤ら <sup>25)</sup>	2021	67	男性	血液透析	不明	1,588	7.11	不明
26.	乾ら <sup>26)</sup>	2021	70 歳代	女性	血液透析	不明	1,669	7.05	不明
27.	樫根ら <sup>27)</sup>	2021	30 歳代	女性	血液透析	1	不明	不明	不明
28.	Fukunaga S, et al <sup>28)</sup>	2021	50 歳代	男性	血液透析	1	767	7.02	7.8
29.	久富ら <sup>29)</sup>	2022	68	男性	血液透析	1	不明	不明	不明
30.	小杉ら <sup>30)</sup>	2022	70	男性	血液透析	1	不明	7.12	6.8
31.	山田ら <sup>31)</sup>	2023	55	女性	血液透析	1	1,627	7.13	不明

32.	西崎ら <sup>32)</sup>	2023	54	女性	血液透析	2	1,761	7.24	不明	
33.	島田ら <sup>33)</sup>	2023	53	女性	血液透析	1	1,085	7.10	不明	
34.	坂井ら <sup>34)</sup>	2023	42	男性	血液透析	1	不明	不明	不明	
35.	吉田ら <sup>35)</sup>	2023	54	男性	血液透析	1	1,155	6.70	7.8	
36.	徳地ら <sup>36)</sup>	2023	54	男性	血液透析	1	1,155	6.70	7.8	
37.	西山ら <sup>37)</sup>	2023	85	男性	血液透析	1	1,299	7.10	不明	
38.	宮崎ら <sup>39)</sup>	2024	52	男性	血液透析	1	1,576	7.12	不明	
39.	藤川ら <sup>39)</sup>	2024	85	男性	血液透析	1	1,299	7.10	不明	
			患者数				33	29	16	
			平均値				59	1,270	7.01	7.6
			標準偏差				14	386	0.17	1.1
			最小値				32	453	6.54	5.6
			最大値				86	1,984	7.24	9.6

医学中央雑誌を用いて検索。記述統計量は全 39 例中各項目値の記載のあった症例のみを用いて算出した。

## II 糖尿病治療薬

解説

### 透析患者における糖尿病治療薬

糖尿病治療において良好な血糖コントロールを維持することは極めて重要である。1型糖尿病、2型糖尿病ともに、厳格な血糖コントロールは糖尿病の細小血管症の発症、進展を抑制し、さらには早期の血糖コントロールは長期的な大血管症の抑制につながる事が知られている[1-3]。その後、糖尿病治療薬による低血糖は心血管イベントを誘発する可能性が指摘されたため、低血糖を回避し、血糖変動の少ない質の良い血糖管理が求められるようになった[4]。さらに近年は、大規模な無作為化比較試験（RCT: Randomized Clinical Trial）の結果より、新規のSGLT2阻害薬、あるいはGLP-1受容体作動薬の血糖コントロール非依存的な心血管複合イベントや腎複合イベントの抑制効果が示唆されている。糖尿病治療薬が、血糖コントロール改善に加えて、心血管系や腎保護効果を考慮した選択にかわりつつある[5]。すなわち血糖降下薬から糖尿病治療薬へのパラダイムシフトである。一方、観察研究の結果より透析患者における血糖コントロールの重要性が示唆されるが、透析期を含め腎不全期における糖尿病治療薬の大規模なRCTの報告はなく、明確なエビデンスに乏しい[6,7]。したがって、現時点では、透析患者における糖尿病治療薬としては、確実な血糖降下作用を有し、かつ低血糖リスクの低い安全な薬剤の選択が中心となる。

### 透析患者における薬物療法

2型糖尿病治療の原則は、腎機能低下の有無にかかわらず、食事療法、運動療法を含む包括的治療が原則である。しかし、透析患者では、Protein Energy Wasting (PEW) 等の栄養障害によりエネルギー制限が適切でない、あるいは脳血管疾患によるADL低下など、食事、運動療法が困難な場合も多い。血糖コントロールが十分でない場合、薬物療法を開始する[8]。糖尿病治療薬は、作用機序からインスリン分泌非促進系、インスリン分泌促進系、インスリン製剤に、投与方法から経口薬療法と注射薬療法に分けられる[9]。透析患者に限らず、インスリン依存状態にある1型糖尿病や2型糖尿病でもインスリン分泌枯渇症例ではインスリン療法の絶対適応である。通常は経口血糖降下薬を単剤から開始し、経口血糖降下薬の併用でも十分でない場合、注射薬であるGLP-1受容体作動薬、必要であれば、インスリン療法を考慮する。透析患者では、腎機能低下のため、後述するように適応可能な薬物療法は制限される。

#### 1. 経口血糖降下薬

##### プラクティスポイント

1. 透析患者に使用可能な経口血糖降下薬はDPP-4阻害薬、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬（ミチグリニドとレパグリニド）、経口GLP-1受容体作動薬（セ

マグルチド) である。

2. DPP-4 阻害薬から開始し、血糖コントロールが十分でない場合、使用可能な薬剤の追加投与を検討する。

#### 解説

透析患者では、わが国における法的根拠となる添付文書上、投与しない、あるいは禁忌となる経口血糖降下薬が多い[10,11]。使用可能な経口血糖降下薬は、インスリン分泌促進系としては DPP-4 阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬のミチグリニドとレパグリニド、GLP-1 受容体作動薬、そしてインスリン分泌非促進系として  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬に限られる。

使用可能な経口血糖降下薬の優先度については、明確なエビデンスは存在しない。しかし薬物に対する認容性、内服アドヒアランス、海外ガイドライン等における記載[7,12,13]、糖尿病の血液透析患者における処方実態[14]を勘案すると、DPP-4 阻害薬が推奨される。血糖コントロールが十分でない場合、低血糖に注意しつつ、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬か速効型インスリン分泌促進薬の少量からの追加投与を検討する。

### 1) DPP-4 阻害薬

#### (1) 作用機序・特徴

GLP-1 受容体作動薬とともにインクレチン関連薬に分類される。インクレチンは摂食刺激で小腸より分泌される消化管ホルモンであり、膵に作用し血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。インクレチンには GLP-1 と GIP があるが、分泌後、速やかに DPP-4 で分解、不活化される。DPP-4 阻害薬は DPP-4 を選択的に阻害することにより内因性のインクレチン濃度を上昇させ、主に食後高血糖を改善させる。血糖依存的な作用のため、単剤投与では低血糖の可能性は少ない[9]。

#### (2) 透析患者における DPP-4 阻害薬

わが国では 2009 年にシタグリプチンが上市されて以降、2 型糖尿病治療薬の第一選択薬として DPP-4 阻害薬の処方数が激増した[15]。わが国を中心に血液透析患者を対象にした DPP-4 阻害薬の臨床試験の結果も報告されている。DPP-4 阻害薬の単剤投与[16-18]、インスリンを含めた糖尿病治療薬への追加投与[19-23]、切り替え投与等[24,25]、様々な条件で有効性と安全性が検討されている。これらの試験結果は、血液透析患者における DPP-4 阻害薬の確実な血糖降下作用と低血糖を含めた安全性を示唆している。さらに、週一回製剤も登場し、同様の血糖降下作用と低血糖を含む安全について報告されている[26,27]。また、透析日は血液透析による血糖変動が大きくなるが、CGM による評価では、DPP-4 阻害薬投与群では非投与群に比較し、血液透析中の急激な血糖低下が緩和され、夜間の血糖変動も少なく、低血糖リスクを軽減することが示唆されている[28]。しかし、これまでの血液透析患者における DPP-4 阻害薬の臨床試験は、症例数が限られており、比較的短期間の研究であり、また、心血管複合イベントや総死亡といったハードエンドポイントを主要評価項目と

した結果は報告されていないことには注意が必要である。

上記の臨床試験では、特に透析患者固有の安全性の問題は報告されていない。透析患者における試験ではないが、2型糖尿病患者を対象とした RCT、メタ解析では心血管イベント発症に対してプラセボに対する非劣勢が示され、心血管系に対する安全性に問題はないと考えられている[29]。最近のメタ解析では、急性膵炎の発症増加に関しては完全に結論づけられてはいないが、膵癌の発症には影響しないとされている[30]。まれではあるが水疱性類天疱瘡を生じることには注意が必要である。

### (3) 透析患者への処方

全ての DPP-4 阻害薬が透析患者に使用可能である（表 1）。透析患者では代謝・排泄低下による血中濃度の上昇のため、常用量の半量、あるいは 1/4 量への減量が必要な薬物が多いが、尿中への排泄率が低い薬物では用量調整不要な薬物もある[31]。

## 2) $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬

### (1) 作用機序・特徴

小腸での二糖分解を抑制しグルコースの吸収を遅らせることで食後の高血糖を改善する。単独投与では低血糖の可能性は低い。しかし腹部膨満感、放屁、下痢などの消化器症状が出現しやすい。また低血糖時にはブドウ糖での対応が必要である。毎食直前投与のため、服薬アドヒアランスが問題になる[9]。

### (2) 透析患者における $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬

わが国では透析患者に対して経験的に頻用されてきた。しかし、透析患者における  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の血糖降下作用や安全性について十分に検証した報告はない。血液透析患者における速効型インスリン分泌促進薬の試験におけるベースラインの薬物[32]、あるいは DPP-4 阻害薬の対照薬[17]として報告されているが、安全性については大きな問題はないと考えられる。

### (3) 透析患者への処方

全ての  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬が透析患者に使用可能である（表 1）[33,34]。アカルボースの腸内細菌による分解産物は小腸から吸収され、また、ミグリトールは未変化体が小腸から吸収されるが、血中では血糖降下作用はない。透析患者で使用可能な唯一のインスリン分泌非促進系薬である。しかし海外では、透析を含む腎不全期では使用は推奨されていない[7,13]。

## 3) 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）

### (1) 作用機序・特徴

スルホニル尿素 (SU) 薬と同様に膵  $\beta$  細胞の SU 受容体を介してインスリン分泌を刺激し、血糖降下作用を示す。SU 薬と比較し作用発現時間が速く、作用持続時間は 3~4 時間と短い。低血糖は生じうるが SU 薬より頻度は低い。食後高血糖改善に適しているが、毎食直前投与になるため、服薬継続率が課題となる[9]。

## (2) 透析患者における速効型インスリン分泌促進薬

血液透析患者における速効型インスリン分泌促進薬の有効性、安全性についての報告は限られている。食事療法、あるいはボグリボース等で血糖コントロール中の血液透析患者における少量からのミチグリニドの追加投与では、有意な血糖コントロール改善作用が認められ、かつ、低血糖を含む安全性に問題はなかったと報告されている[32,35]。

## (3) 透析患者への処方

血液透析患者に対しては、ナテグリニドは使用禁忌である[10]。ナテグリニドの代謝産物には血糖降下作用が残存し腎排泄のため透析患者では低血糖リスクが高く禁忌である。一方、ミチグリニドは代謝産物の血糖降下作用は弱く、また、レパグリニドは代謝産物のほとんどが胆汁・糞便排泄であるため、透析患者においても使用可能である。食後高血糖の改善には良い適応であるが、インスリン分泌促進系薬物であり、低血糖には十分な注意が必要である。海外では透析患者に対する使用は推奨されていない[13]。

## 4) 経口 GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は注射薬として使用されてきたが、最近、経口 GLP-1 受容体作動薬（経口セマグルチド）が処方可能となった。GLP-1 受容体作動薬については注射薬療法として後述する。経口セマグルチドの血液透析患者を含む腎機能障害患者における薬物動態の評価が行われているが、腎機能正常者と比較し差は認められず 36、透析患者においても、特に減量や用量調整不要で、使用可能である。ただし、透析患者に対する十分な使用経験がないため、慎重な投与、評価が必要である。またセマグルチドの注射薬から経口薬への剤型変更に伴い、十分な吸収確保のため、空腹時に約 120mL（コップ半分）以下の水で内服し、30 分は飲食および他の薬剤の内服を避けるなど注意が必要である[37]。

## 5) 透析患者に投与が推奨されていない、または禁忌の経口血糖降下薬

わが国における透析患者に対して投与しない、推奨されない、あるいは禁忌となる経口血糖降下薬について記載する[11,33]。

① **スルホニル尿素（SU）薬**：血糖降下作用は強い一方、重症低血糖の原因薬物として最も頻度が高い。特に腎機能低下では血糖降下作用を有する活性代謝産物の血中濃度が上昇する薬物が多く、重篤な遷延性低血糖のリスクが高まるため、透析患者に対しては、わが国では投与禁忌である。海外ではグリメピリドを含め一部は低血糖に注意しながら使用可能である[7]。

② **SGLT2 阻害薬**：作用機序より透析患者では血糖降下作用は期待できず投与しない。

③ **チアゾリジン薬**：主に肝代謝・胆汁排泄であるため薬物動態的な問題は少ない。しかし、体液貯留や低血糖のリスクはあり、わが国では透析患者では投与禁忌である。海外では透析を含む腎不全においても使用可能とされている[7,13]。

④ **ビグアナイド薬**：メトホルミンは代謝されず未変化体が主に腎排泄である。透析患者では乳酸アシドーシスのリスクが高まることからわが国でも海外でも禁忌である[7,13]。

⑤ イメグリミン：新規薬剤で十分なデータやエビデンスがなく透析患者での使用は推奨されない。

## 2. GLP-1 受容体作動薬（GIP/GLP-1 受容体作動薬）（注射薬療法）

### プラクティスポイント

1. 透析患者ではエキセナチド以外の GLP-1 受容体作動薬（GIP/GLP-1 受容体作動薬）は使用可能である。
2. 消化器症状（嘔気、下痢、便秘等）が出現しやすく低用量より開始し漸増する。体重低下作用があるため低栄養患者への投与は注意が必要である。インスリン依存状態への適応はない。

### 解説

#### 1) 作用機序・特徴

上述の DPP-4 阻害薬とともにインクレチン関連薬である。GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 による分解、不活化に対して抵抗性の構造を有し、膵  $\beta$  細胞上の GLP-1 受容体に結合し血糖依存的にインスリン分泌を刺激する。DPP-4 阻害薬と同様に単独投与では低血糖リスクは低い。DPP-4 阻害薬の内因性インクレチン濃度上昇を介した作用に比較し、GLP-1 受容体作動薬では高濃度の薬理学的な GLP-1 受容体刺激により多彩な作用を発揮する。DPP-4 阻害薬よりも血糖降下作用は強く、胃内容物排出抑制作用、食欲抑制作用、体重減少作用等がある[9]。

#### 2) 透析患者における GLP-1 受容体作動薬

2 型糖尿病で腎機能正常患者と 2 型糖尿病の透析患者を対象とした 1 日 1 回投与のリラグルチドの 12 週間の RCT の報告がある[38]。リラグルチドは透析患者においても血糖コントロール改善作用、インスリン使用量の減量、体重減少作用を示したが、主要評価項目である血中リラグルチド濃度は、腎機能正常者に比較し透析患者で有意に上昇していた。消化器症状の出現を避けるため、減量あるいは十分な期間をとり増量することが勧められている。また、同試験の透析患者を対象に CGM を用いた評価では、リラグルチド群ではプラセボ群に比較し、180mg/dL 以上の高血糖は減少したが、54mg/dL 以上 70.2mg/dL 未満の低血糖は増加していた[39]。54mg/dL 未満の低血糖は両群で差はなかったが、特にインスリンと併用患者では低血糖に対する注意が必要である。

週 1 回投与のデュラグルチドが使用可能となり日常診療でも使用されている。インスリン療法中の血液透析患者を対象に CGM で評価した試験では、デュラグルチドは、有意な血糖コントロール改善、インスリンの減量、血糖変動の改善効果を認めたが、低血糖は増加しなかった[40]。週 1 回製剤は、多剤併用（ポリファーマシー）による服薬アドヒアランスが問題となりやすい透析患者においても、透析で来院時に確実に投与が可能である。また、認知機能低下や視力障害等で自己注射が困難な症例に対しても投与可能である。血液透析患



者に対するデュラグルチドの投与は、血糖コントロール改善と同時に、治療満足度や QOL（生活の質）の改善も報告されている[41]。

以上のように透析患者を対象にした GLP-1 受容体作動薬の臨床研究は散見されるが、少数例の短期間の報告のみである[42]。GLP-1 受容体作動薬は、透析患者に使用可能な糖尿病治療薬の中で、心血管イベント、総死亡に対する有効性を示すエビデンスレベルの高い薬物である[43]。国外では慢性腎臓病や心血管疾患の既往のある 2 型糖尿病患者に対して使用が推奨されている[5]。ただし、透析患者における心血管複合イベントや死亡をエンドポイントとした GLP-1 受容体作動薬の報告は現時点ではない。また、DPP-4 阻害薬と同様に、2 型糖尿病患者を対象としたメタ解析では、GLP-1 受容体作動薬と急性膵炎、膵癌との有意な関連は認められなかったが[30]、既往のある患者には慎重に投与し、激しい腹痛などが出現した場合には急性膵炎を疑い速やかに対応する必要がある。

### 3) 透析患者への処方

透析患者では、消化器症状に対する忍容性の問題でエキセナチドは使用禁忌である。その他の GLP-1 受容体作動薬は透析患者でも使用可能である（表 2）。しかし、嘔気、下痢、便秘などの消化器症状が出現しやすい。低用量より投与を開始し、症状を確認しながら漸増する。著明な体重減少を来すこともあり、高齢で PEW など栄養状況に問題のある患者への投与には十分な注意が必要である。一方、肥満を認め透析日間で体重増加が大きく除水量が多くなるよう症例には適している可能性がある。経口セマグルチド以外は注射薬ではあるが、インスリン非依存状態の患者が適応であり、1 型糖尿病などインスリン依存状態への適応はないことにも十分注意が必要である。またインスリン療法との併用では低血糖への配慮も必須である。

### 4) 持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬

最近、GLP-1 受容体と同時に GIP 受容体に結合し活性化する週 1 回投与の持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬であるチルゼパチドが登場した。2 型糖尿病患者を対象にした RCT では従来の週 1 回のセマグルチドに対して、チルゼパチドの血糖コントロール改善作用、体重減少作用における非劣勢、優越性が報告された[44]。血液透析患者を含む腎機能障害患者における薬物動態的な検討も報告されている[45]。一般的な蛋白質異化経路でペプチドが代謝され、腎機能正常患者と最大血中濃度や半減期に差は認められず、透析患者でも用量調整不要で使用可能である。ただし、血液透析患者を対象にした血糖コントロールに対する有効性、安全性の報告はない。

## 3. インスリン療法

### プラクティスポイント

1. インスリン依存状態（特に 1 型）ではインスリン療法の絶対的適応であり、強化インスリン療法が基本である。
2. インスリン非依存状態でも経口血糖降下薬や GLP-1 受容体作動薬で十分な血糖コント

ロールが得られない場合は、インスリン療法の相対的適応である。

3. 生理的インスリン分泌（基礎、追加分泌）、責任インスリンを考慮しながら、患者背景、病態、血糖変動に合わせて、適切なインスリン製剤を選択し、注射回数、用量を調節する。

4. 血液透析患者では透析による血糖値への影響（透析起因性低血糖や透析関連高血糖など）が顕著なため、透析日のインスリン減量、あるいは責任インスリンの調整が望ましい症例もある。

## 解説

### 1) インスリン療法の適応

透析患者であるかどうかにかかわらず、インスリン依存状態（生命維持のためインスリン治療が不可欠）（病型は問わないが、特に1型）、高血糖性の昏睡、重篤な感染症、全身管理が必要な外科手術時等では、インスリン療法の絶対的適応である[9]。また、インスリン非依存状態であっても、著明な高血糖や経口血糖降下薬・GLP-1受容体作動薬では血糖コントロールが十分でない場合等では、インスリン療法の相対的適応となる。

### 2) インスリン製剤

健常者における生理的なインスリン分泌は、食後の血糖値上昇を抑制する追加分泌と空腹時血糖値を調節する基礎分泌からなる（図1）。理想的なインスリン療法とは不足した内因性の基礎インスリン分泌（basal）と追加インスリン分泌（bolus）を補うことにより、健常者の血糖変動パターンに近づけることである。インスリン製剤としては、作用発現時間や作用持続時間により、超速効型、速効型、中間型、持効型溶解と、さらに混合型（超速効型または速効型と中間型：懸濁液）、配合溶解（超速効型と持効型：無色透明の液）にわけられる（表3）。食後の血糖上昇を抑える追加インスリン製剤として速効型インスリン（レギュラーインスリン：R）あるいはインスリンアナログ製剤である超速効型インスリンが使用される。速効型は食事30分前に、超速効型は食直前に皮下注射する。速効型に比較し超速効型は作用発現時間が早く持続時間が短いため、食後1, 2時間の高血糖を抑え、次の食事までの低血糖を減少させる。基礎分泌の補充目的には、中間型（NPH：N）と持効型溶解インスリン製剤が使用される。中間型は投与後5, 6時間後に作用ピークがあるため、空腹時血糖値を改善するため就寝前に投与すると夜間に低血糖を生じ早朝に血糖値が上昇することが多かった。インスリンアナログ製剤である持効型溶解インスリンでは、作用ピークが少なく持続時間が長く、投与タイミングの制限も少ない。注射回数の減少や病態、背景等を考慮し、様々な比率の混合型あるいは配合溶解製剤も用いられる。

### 3) インスリン療法

(1) 責任インスリン：インスリンは投与された後、皮下から血中に吸収され、血糖降下作用を発揮する。ある時点での血糖値に最も影響するインスリンが責任インスリンである。例えば、昼食前の血糖値に最も影響するのは朝食前に投与された超速効型（速効型）インスリン

である(図1:例1)。すなわち昼食前の血糖値が高い場合、朝食前のインスリンを増量し、低い場合は減量する。インスリンの用量調整を行うときには、その時点で測定された血糖値が高いからインスリンを追加する、あるいは低いからブドウ糖を摂取するのではなく、責任インスリン量を考慮し調整する。空腹時血糖値が高い場合は、同様に持効型溶解(中間型)の増減で調整する(図1:例2)。

**(2) 強化インスリン療法:** 中間型や持効型インスリン製剤で基礎分泌を補い、かつ速効型と超速効型インスリン製剤で追加分泌を補う頻回注射法(基礎インスリン1~2回と追加インスリン3回)(図2A)と、携帯型インスリンポンプを使用した持続皮下インスリン注入療法(CSII)がある。インスリン依存的状態の1型糖尿病では強化インスリン療法による治療が基本となる。

CSIIでは、皮下に挿入したカニューレから(通常は超速効型)インスリン製剤を持続的に注入し、基礎インスリン(basal)注入量のプログラムが可能であり、食事に合わせた追加インスリン(bolus)注入量の調整と合わせて、患者の病態や生活スタイルに合わせた、より細やかな血糖コントロールが可能である。1型糖尿病を中心に使用され、血糖コントロール改善や合併症の発症・進展抑制、死亡率の減少が報告されている[46,47]。CSIIによる血糖コントロールを行っている1型糖尿病患者も増加しているが、透析患者での症例数は限られているため、以下、主に頻回注射法について述べる。

- ・ **その他のインスリン療法:** 内因性インスリン分泌が保たれている2型糖尿病では様々なインスリン療法が選択される。
- ・ **速効型または超速効型3回:** 基礎インスリン分泌が保たれている、あるいは空腹時血糖値が悪化していない症例で選択される。
- ・ **混合型または配合溶解1~2回:** 基礎インスリンと追加インスリンを1種類のインスリン製剤で投与可能である(図2B)。
- ・ **持効型または中間型1回:** 基礎インスリンを補充し、空腹時血糖値の上昇を抑える。食後の血糖上昇を抑制する効果は強くないため、食後高血糖に対しては、経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬、超速効型(速効型)と併用する(図2C)。

#### 4) 透析患者におけるインスリン療法

インスリン療法は、上述の新規薬物が登場するまで、透析期を含む腎不全期における薬物療法の基本であった。透析患者では、腎機能低下による腎臓でのインスリンクリアランスの低下、さらに、透析開始によるインスリン抵抗性改善により、必要インスリン量は減少する[10,34]。また、内因性インスリンが直接門脈から肝臓(最大のインスリンクリアランス臓器)に流入するのに対して、皮下投与となるインスリン療法中の症例では、腎臓のインスリンクリアランスに対する寄与率が相対的に大きくなる。透析患者ではインスリン必要量が減少し、低血糖を防ぐため、適切なインスリン量の調整が必須である。特に、透析日は血糖変動が大きくなりやすく、透析日には25%あるいは50%のインスリンの減量が提案されていることが多い[13,48]。

血液透析日には、透析起因性低血糖、透析関連高血糖により血糖変動が著明な症例もある。しかし GA 等では、血糖の日差変動を見極めることは困難である。インスリン使用者では、血糖自己測定 (SMBG) による血糖変動の確認が有効である。可能であれば、毎食前・毎食後の 6 点、あるいは就寝前の 7 点の測定で、非透析日と透析日の血糖日内変動を捉え、インスリンの用量調整を行う。SMBG で測定した血糖値を参考にインスリンを調節する (図 3)。SMBG が困難な症例では、血液透析前後で血糖値の変化を確認し透析起因性低血糖がないか確認する。測定した血糖値と GA が解離する場合は、例えば午前の血液透析であれば、昼食後の時間帯の血糖値を測定し、透析関連高血糖の有無について確認することが望ましい。透析患者においては全てのインスリン製剤が使用可能であるが、透析症例で推奨される明確なインスリン療法 (インスリン製剤、用法) はない。透析患者におけるインスリン療法の目的は QOL を改善し極端な低血糖、高血糖を避けることである [13]。強化インスリン療法は透析による血糖変動に対応しやすく適しているとされるが [13]、透析患者では糖新生低下による早朝空腹時血糖値が低値を示す症例もあり、頻回インスリン注射が必要であっても、基礎インスリンが不要になる症例もある。インスリンクリアランスが低下しているため、速効型インスリン製剤では効果遷延による低血糖を生じる可能性があり、超速効型インスリン製剤が望ましい [48,49]。また、基礎インスリンに関しても、効果のピークを示さない持続型溶解インスリン製剤が中間型インスリン製剤よりも推奨される [13]。

理想的には CGM を利用し、SMBG では検出しにくい夜間・早朝の低血糖や食後高血糖、さらに血液透析による血糖変動を詳細にモニターしきめ細やかインスリン量の調整が推奨される [13]。近年は CGM と連動した CSII である sensor-augmented pump (SAP) やリアルタイム CGM のセンサーグルコース値をもとに基礎インスリンの注入量を自動で調整する hybrid closed pump (HCL) が使用され、糖尿病患者の高血糖の是正や低血糖の予防、さらには治療満足度に寄与している [50,51]。透析患者においても、CSII に関するいくつかの報告により血糖コントロールの改善、高血糖と低血糖のリスク軽減、および血糖変動の減少が報告されている [52,53]。これらの報告より、低血糖や高血糖を繰り返す糖尿病透析患者において CSII は有効な治療手段の一つになると考えられる。しかし SAP や HCL などの CSII では専門的な知識が求められるため、透析医のみならず、CSII に精通した糖尿病専門医や糖尿病療養支援チームとの連携が必要である [54]。

## 文献

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/nejm199309303291401
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.

3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53. doi: 10.1056/NEJMoa052187
4. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33(6):1389-94. doi: 10.2337/dc09-2082
5. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S158-s78. doi: 10.2337/dc24-S009
6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022;102(5):990-99. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013
7. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45(12):3075-90. doi: 10.2337/dci22-0027
8. 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, et al. 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. *糖尿病* 2022;65(8):419-34.
9. 編・著 日. 糖尿病治療ガイド 2022-2023 文光堂.
10. 中尾俊之, 阿部雅紀, 稲葉雅章, et al. 一般社団法人日本透析医学会 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. *日本透析医学会雑誌* 2013;46(3):311-57.
11. 森克仁, 繪本正憲. 【腎不全期における糖尿病治療の現状と新展開】糖尿病治療薬(経口薬・注射薬療法). *糖尿病* 2023;66(3):194-98.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008
13. Frankel AH, Wahba M, Ashworth V, et al. Management of adults with diabetes on dialysis: Summary of recommendations of the Joint British Diabetes Societies guidelines 2022. *Diabet Med* 2023;40(4):e15027. doi: 10.1111/dme.15027 [published Online First: 20221223]
14. 新田孝作, 政金生人, 花房規男, et al. わが国の慢性透析療法の現況(2018年12月31日現在). *日本透析医学会雑誌* 2019;52(12):679-754.
15. Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, et al. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig* 2022;13(2):280-91. doi: 10.1111/jdi.13636 [published Online First: 20210817]
16. Kume S, Uzu T, Takagi C, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Diabetes Investig* 2012;3(3):298-301. doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00169.x
17. Mori K, Emoto M, Shoji T, et al. Linagliptin monotherapy compared with voglibose

monotherapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis: a 12-week randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4(1):e000265. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000265 [published Online First: 20160719]

18. Wada N, Mori K, Nakagawa C, et al. Improved glycemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis: Evaluation by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Complications* 2015;29(8):1310-3. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.002 [published Online First: 20150703]

19. 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(11):979-87. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0025 [published Online First: 20110915]

20. Fujii Y, Abe M, Higuchi T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(3):259-67. doi: 10.1517/14656566.2013.761690 [published Online First: 20130107]

21. Abe M, Higuchi T, Moriuchi M, et al. Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:244-52. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.034 [published Online First: 20160426]

22. Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. Efficacy and safety of teneligliptin in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:78-83. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.016 [published Online First: 20161021]

23. Munch M, Meyer L, Hannedouche T, et al. Effect of adding vildagliptin to insulin in haemodialysed patients with type 2 diabetes: The VILDDIAL study, a randomized, multicentre, prospective study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(6):978-87. doi: 10.1111/dom.13988 [published Online First: 20200225]

24. Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al. Safety and efficacy of teneligliptin: a novel DPP-4 inhibitor for hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):427-32. doi: 10.1007/s11255-013-0552-6 [published Online First: 20130908]

25. 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(8):1349-55. doi: 10.1007/s11255-016-1305-0 [published Online First: 20160518]

26. Kaku K, Ishida K, Shimizu K, et al. Efficacy and safety of trelagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes with severe renal impairment or end-stage renal disease: Results from a randomized, phase 3 study. *J Diabetes Investig* 2020;11(2):373-81. doi: 10.1111/jdi.13126 [published Online First: 20190919]

27. Yoshizawa Y, Hosojima M, Kabasawa H, et al. Effects of the Once-Weekly DPP4 Inhibitor Omarigliptin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Maintenance Hemodialysis: A 24-Week Open-Label, Multicenter Randomized Controlled Study. *Diabetes Ther* 2021;12(3):655-67. doi: 10.1007/s13300-020-00991-y [published Online First: 20210120]
28. Ishikawa-Tanaka T, Hosojima M, Kabasawa H, et al. Effects of DPP-4 Inhibitors on Blood Glucose Variability in Japanese Patients with Type 2 Diabetes on Maintenance Hemodialysis: A Prospective Observational Exploratory Study. *Diabetes Ther* 2020;11(12):2845-61. doi: 10.1007/s13300-020-00928-5 [published Online First: 20200930]
29. Mannucci E, Nreu B, Monteregegi C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31(10):2745-55. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.002 [published Online First: 20210705]
30. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(4):699-704. doi: 10.1111/dom.13924 [published Online First: 20191211]
31. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(\*). *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):939-46. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01458.x
32. Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. Combination therapy with mitiglinide and voglibose improves glycemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(2):169-76. doi: 10.1517/14656560903530683
33. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12(1):57-69. doi: 10.2174/138920011794520053
34. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(5):302-13. doi: 10.1038/nrneph.2015.38 [published Online First: 20150407]
35. Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. Efficacy and safety of mitiglinide in diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Endocr J* 2010;57(7):579-86. doi: 10.1507/endocrj.k09e-318 [published Online First: 20100513]
36. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(12):1571-80. doi: 10.1007/s40262-018-0649-2
37. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med* 2018;10(467) doi:

10.1126/scitranslmed.aar7047

38. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39(2):206-13. doi: 10.2337/dc15-1025 [published Online First: 20150817]
39. Bomholt T, Idorn T, Knop FK, et al. The Glycemic Effect of Liraglutide Evaluated by Continuous Glucose Monitoring in Persons with Type 2 Diabetes Receiving Dialysis. *Nephron* 2021;145(1):27-34. doi: 10.1159/000510613 [published Online First: 20201026]
40. Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. 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(3):310-15. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.12.005 [published Online First: 20171221]
41. Ugamura D, Hosojima M, Kabasawa H, et al. An exploratory clinical trial on the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Renal Replacement Therapy* 2022;8(1):1-10.
42. Clemens KK, Ernst J, Khan T, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in end-staged kidney disease and kidney transplantation: A narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33(6):1111-20. doi: 10.1016/j.numecd.2023.03.023 [published Online First: 20230405]
43. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653-62. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00203-5 [published Online First: 20210820]
44. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519 [published Online First: 20210625]
45. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(8):1049-59. doi: 10.1007/s40262-021-01012-2 [published Online First: 20210329]
46. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Jama* 2017;318(14):1358-66. doi: 10.1001/jama.2017.13994
47. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *Bmj* 2015;350:h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234 [published Online First: 20150622]
48. Blaine E, Tumlinson R, Colvin M, et al. Systematic literature review of insulin dose



- adjustments when initiating hemodialysis or peritoneal dialysis. *Pharmacotherapy* 2022;42(2):177-87. doi: 10.1002/phar.2659 [published Online First: 20220117]
49. Urata H, Mori K, Emoto M, et al. Advantage of insulin glulisine over regular insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency. *J Ren Nutr* 2015;25(2):129-34. doi: 10.1053/j.jrn.2014.07.011 [published Online First: 20140917]
50. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021;397(10270):208-19. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32514-9
51. Ng SM, Katkat N, Day H, et al. Real-world prospective observational single-centre study: Hybrid closed loop improves HbA1c, time-in-range and quality of life for children, young people and their carers. *Diabet Med* 2022;39(7):e14863. doi: 10.1111/dme.14863 [published Online First: 20220510]
52. Lu JC, Lee P, Ierino F, et al. Challenges of Glycemic Control in People With Diabetes and Advanced Kidney Disease and the Potential of Automated Insulin Delivery. *J Diabetes Sci Technol* 2023;19322968231174040. doi: 10.1177/19322968231174040 [published Online First: 20230510]
53. Boughton CK, Tripyla A, Hartnell S, et al. Fully automated closed-loop glucose control compared with standard insulin therapy in adults with type 2 diabetes requiring dialysis: an open-label, randomized crossover trial. *Nat Med* 2021;27(8):1471-76. doi: 10.1038/s41591-021-01453-z [published Online First: 20210804]
54. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, et al. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2015;38(4):716-22. doi: 10.2337/dc15-0168

表 1. 透析患者で使用可能な経口血糖降下薬

	経口血糖降下薬	一般名	商品名	用法・常用量 (mg/日 or 週)	透析期・投与量 (mg/日 or 週)
インスリン 分泌 促進系	速効型インスリン 分泌促進薬	ミチグリニド	グルファスト <sup>R</sup>	15-30	慎重投与
		レパグリニド	シュアポスト <sup>R</sup>	0.75-3	
	DPP-4阻害薬	シタグリプチン	ジャヌビア <sup>R</sup> / グラクティブ <sup>R</sup>	50-100	12.5
		ビルダグリプチン	エクア <sup>R</sup>	50-100	50 慎重投与
		アログリプチン	ネシーナ <sup>R</sup>	25	6.25
		リナグリプチン	トラゼンタ <sup>R</sup>	5	
		テネリグリプチン	テネリア <sup>R</sup>	20-40	
		アナグリプチン	スイニー <sup>R</sup>	200-400	100
		サキサグリプチン	オングリザ <sup>R</sup>	5	2.5
		トレラグリプチン	ザファテック <sup>R</sup>	25-100 (週1回)	25 (週1回)
		オマリグリプチン	マリゼブ <sup>R</sup>	25 (週1回)	12.5 (週1回)
GLP-1受容体作動薬	セマグルチド	リベルサス <sup>R</sup>	3-14		
インスリン 分泌 非促進系	$\alpha$ -グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ <sup>R</sup>	150-300	慎重投与
		ボグリボース	ベイスン <sup>R</sup>	0.6-0.9	
		ミグリトール	セイブル <sup>R</sup>	150-225	

表 2. 透析患者で使用可能な GLP-1 受容体作動薬 (GIP/GLP-1 受容体作動薬)

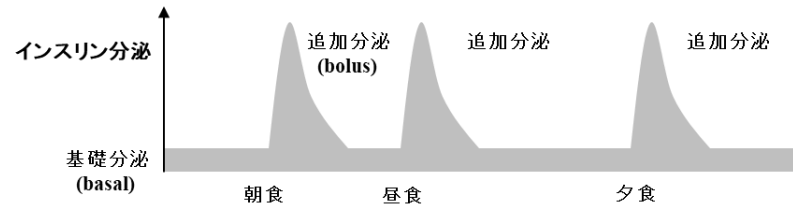
一般名	(商品名)	用量 (mg/ 日 or mg/ 週)	用法
リラグルチド	ビクトーザ <sup>R</sup>	1日1回 0.3～1.8mg	0.3mgから開始、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量。
リキシセナチド	リクスミア <sup>R</sup>	1日1回 10～20μg	10μgから開始、1週間以上の間隔で15μg、20μgに増量。 (重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。)
デュラグルチド	トルリシティ <sup>R</sup>	週1回 0.75mg	
セマグルチド	オゼンピック <sup>R</sup>	週1回 0.25～1mg	0.25mgから開始し、4週間以上の間隔で0.5mg、1.0mgに増量。
チルゼパチド	マンジャロ <sup>R</sup>	週1回 2.5～15mg	2.5mgから開始し、4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量。

表 3. インスリン製剤の種類と特徴

分類名	商品名	発現時間	最大作用時間	持続時間
超速効型	ヒューマログ (リスプロ)	15分未満	1～3時間	約5時間
	ルムジェブ	ヒューマログより6分速い	1～3時間	約4時間
	ノボラピッド (アスパルト)	10～20分	1～3時間	約4～5時間
	フィアスプ	ノボラピッドより5分速い	1～3時間	約4～5時間
	アピドラ	15分未満	1～3時間	約5時間
速効型	ヒューマリンR	30分～1時間	1～3時間	5～7時間
	ノボリンR	約30分	1～3時間	約8時間
中間型	ヒューマリンN	1～3時間	8～10時間	18～24時間
	ノボリンN	1.5時間	4～12時間	約24時間
持効型溶解	レベミル	約1時間	3～14時間	約24時間
	トレンーバ	—	明らかなピークなし	42時間超
	ランタス (グラルギン)	1～2時間	明らかなピークなし	約24時間
	ランタスXR	1～2時間	明らかなピークなし	24時間超
混合型	ヒューマログミックス25 ヒューマログミックス50	15分未満	1～6時間 1～4時間	18～24時間
	ヒューマリン3/7	30分～1時間	2～12時間	18～24時間
	ノボラピッド30ミックス ノボラピッド50ミックス	10～20分	1～4時間	約24時間
	ノボリン30R	約30分	2～8時間	約24時間
配合溶解	ライゾデグ	10～20分	1～3時間	42時間超

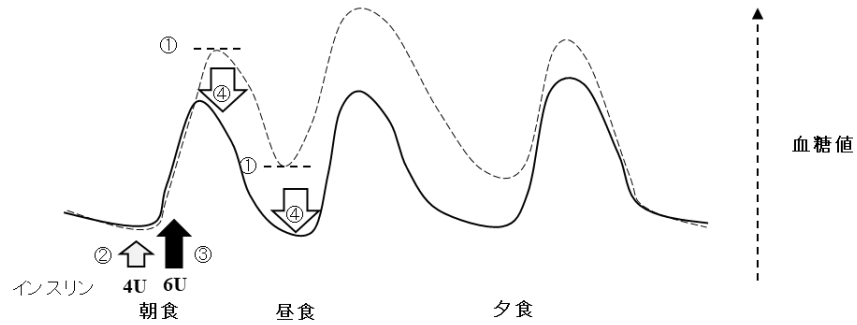
図1. 生理的インスリン分泌パターンとインスリン療法

生理的(内因性)  
インスリン分泌パターン



(例1) 超速効型インスリン製剤の調整

- ① 朝食後、昼食前の高血糖
  - ② 責任インスリンは朝食前の超速効型インスリン4U
  - ③ 朝食前の超速効型6Uに増量
  - ④ 朝食後、昼食前の高血糖の改善
- ✓ 昼食前、夕食前のインスリンも同様に調整



(例2) 持効型溶解インスリン製剤の調整

- ① 朝食前の高血糖
  - ② 責任インスリンは前日眠前の持効型溶解インスリン6U
  - ③ 眠前の持効型溶解8Uに増量
  - ④ 朝食前(食前)の高血糖の改善
- ✓ 昼食前、夕食前のインスリンも同様に調整

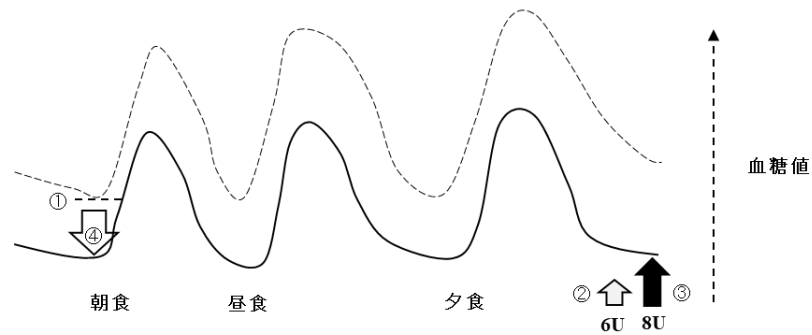


図 2. インスリン療法の例

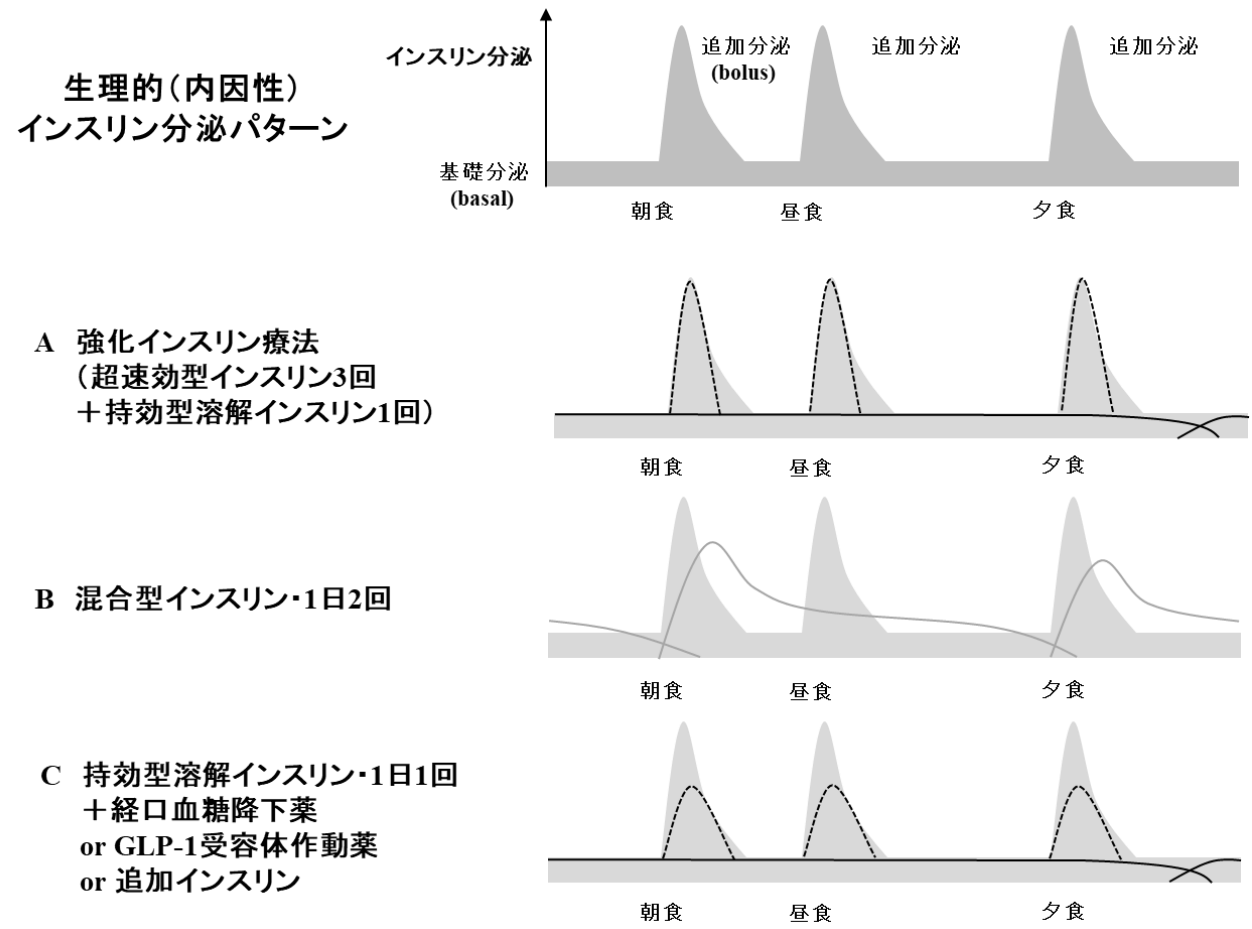


図 3. 血液透析患者におけるインスリン療法の例

(例) 超速効型インスリン製剤3回で血糖コントロール中

非透析日

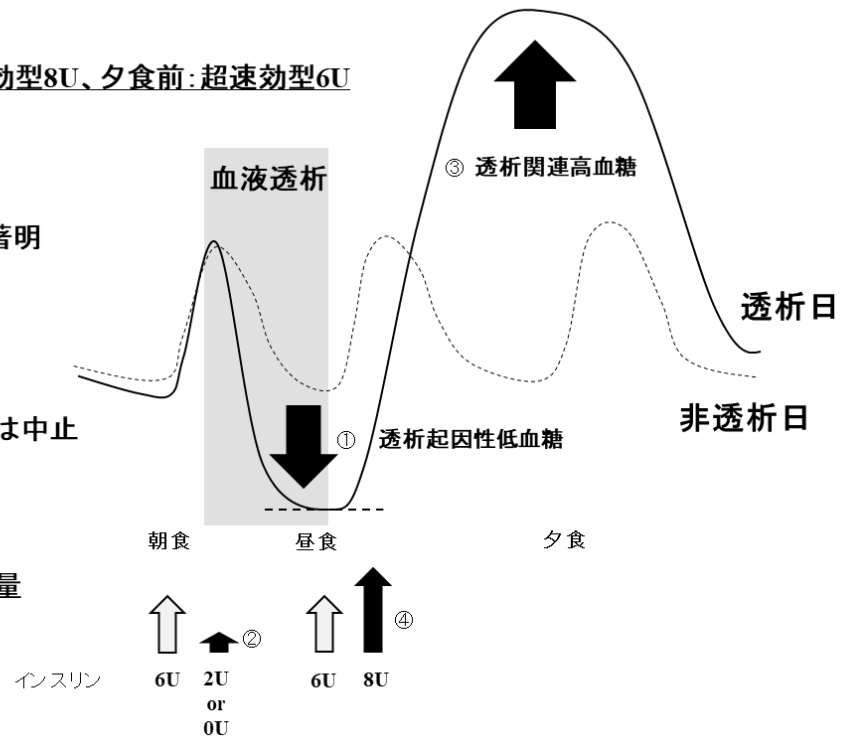
朝食前: 超速効型6U、昼食前: 超速効型6U、夕食前: 超速効型6U  
で血糖コントロール良好

透析日

朝食前: 超速効型0 or 2U、昼食前: 超速効型8U、夕食前: 超速効型6U

午前の血液透析で  
透析起因性低血糖、透析関連高血糖が著明

- ① 透析起因性低血糖
- ② 朝食前の超速効型インスリン2Uあるいは中止
- ③ 昼食以降の透析関連高血糖
- ④ 昼食前の超速効型インスリンを8Uに増量



### Ⅲ 栄養療法

#### プラクティスポイント

1. エネルギーの摂取量と消費量のバランス（エネルギー収支バランス）の維持を示す指標は BMI を用い、透析患者では適切に設定されたドライウェイトから BMI を算出する。
2. 糖尿病を合併したわが国の人工透析患者に対する適正な BMI は男性 20～27、女性 20～30 未満の比較的広い範囲にあると考えられるが、20 未満の死亡リスクは高い。
3. 肥満解消を目指す場合にはエネルギー摂取量を現在より少なく、るい瘦・低栄養の改善をめざす場合には現在より多くするよう指導するが、患者の体重変化を観察しながら適正量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加える。

#### 解説

##### 1. エネルギー収支バランスの指標としての BMI

日本人の食事摂取基準 2020 ではエネルギーの摂取量及び消費量のバランス（エネルギー収支バランス）の維持を示す指標として、従来のエネルギー摂取必要量に代えて BMI を採用した[1]。またエネルギー必要量は個人差が大きいため単一の値として示すのは困難としたものの、概念としては重要であるとしている。目標の BMI を示す対象は成人のみであることを BMI を絶対視するものではない限界の一つとして挙げているが、透析患者においてはドライウェイトが日常的に用いられ、体重に関する概念が健常人と異なるため、これを考慮した考え方が必要になると考える。ただしエネルギー収支バランスの結果が BMI であるとすれば、透析患者においても短期的なエネルギー収支バランスにとらわれずに、原則的にはある程度の期間における BMI の変化でエネルギー収支を評価することが適切である。18 歳以上の健常人に対しては目標とする BMI が表 1 のように示されている。これは従来の標準体重の根拠となっている BMI22 よりも広い範囲を示しているが、慢性腎臓病患者に対する食事摂取基準[2]でも透析患者に関しては、やはり 22 を含む広い範囲という表現になっている。これは Obesity Paradox を含めて透析患者における BMI と死亡の関係がまだ明らかになっていないことによる。しかしこれは肥満が死亡のリスクになるのかどうかということについては結論が出ていないためであって、低体重（低栄養）の死亡リスクが高いということについてはほぼ一定の見解が得られている[3]。わが国では Obesity Paradox の傾向もありながら、図 2 で示すようにわずかに U 字型のカーブが見られているため[4]、この範囲が適切な目標になりえると考えられる。

また日本糖尿病学会で新たに提示された目標体重は、糖尿病患者において総死亡が最も少ない BMI 範囲が高齢者では 22 よりも広い範囲であったことを示している[5]。しかし、糖尿病を合併した透析患者に限定すると総死亡などのハードアウトカムから BMI の目標値を推定できるような報告はない。以上を整理すると、BMI が 22 を下回らないようなドライウェイトを目標として日常の摂食量を評価することが当面の現実的な方針となると思われる。



## 2. エネルギー必要量

そのためもう一つの日安としてエネルギー必要量についても考慮が必要になる。KDOQIガイドラインではステートメントとして「代謝が安定している CKD1～5D（グレード 1C）または移植後（OPINION）の成人では、正常な栄養状態を維持するために、年齢、性別、身体活動のレベル、身体組成、体重状態の目標、CKD ステージ、併存疾患または炎症の有無に基づいて、1 日あたり 25～35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取量を処方することを推奨する」としている [5]。これは維持血液透析患者におけるエネルギー必要量を調査した過去の研究結果で、一日当たり 35kcal/kg の平均エネルギー摂取量がニュートラルな窒素バランスおよび身体組成の維持に役立つことが示されたこと [6]、同様の研究で窒素バランスを維持するためには一日あたり平均 38kcal/kg/日の摂取が望ましいとされていること [7]、その後の報告でもニュートラルな窒素バランスおよび栄養状態を維持するには 1 日あたり 30～35kcal/kg の範囲のエネルギー摂取が適切であること [8,9] を根拠としている。一方 Joint British Diabetes Societies guidelines では維持血液透析患者に対して一日あたり 30～40kcal/kg 理想体重の摂取を推奨している (Grade1D) [10]。現在のわが国の慢性腎臓病患者に対する食事摂取基準では一日あたり 30～35 kcal/kg 標準体重が提示されているが、これに性別、年齢、合併症、身体活動度により調整するという注釈が付く [11]。また各種栄養素の中でエネルギー摂取のアドヒアランスは群を抜けて低いため [12]、現実的な目標としては非糖尿病患者に対するわが国の推奨を糖尿病患者における原則的な必要量として提言する。

## 3. サルコペニア・フレイルとの関連

サルコペニア・フレイルの概念が周知されるに従い、透析患者においても糖尿病患者においても避けるべき病態であることが明らかになりつつある。とくにサルコペニア肥満は一般的なサルコペニア・フレイルに比較しても有害事象が多く、糖尿病患者において大きな問題となっている。栄養領域での問題点はサルコペニア・フレイルに対する食事療法が従来の生活習慣病に対する食事療法と共通する部分が少ない、もしくは相反する方針になることである。透析患者のたんぱく質摂取に関しては現状では統一された方針となるが [13]、異化亢進の予防にはエネルギー摂取も有効である [14] ことを考えると、サルコペニア・フレイルを予防、改善するためにエネルギー摂取を増やさざるを得ないという局面も想定できる。その際に糖代謝コントロールとの関係で判断に迷う可能性がある。すなわち、サルコペニア・フレイルを優先してしっかりと摂取をして血糖コントロールを薬剤で行うか、糖代謝コントロールの原則もしくはポリファーマシーの観点から食事による摂取制限を行うかといった問題である。これは透析を行っていない糖尿病患者でも今後のデータ収集と議論が待たれる段階であると考えられる。

## 4. 三大栄養素の配分

週 3 回の血液透析患者では、たんぱく質摂取は糖尿病患者でも非糖尿病の透析患者と

同様に標準体重当たり 0.9~1.2 g/kg 標準体重/日とし、脂質の摂取はエネルギー 比率で 20~25% とすることが推奨される。食塩, 水分, カリウム, リンの摂取も非糖尿病の透析患者と同様とする。

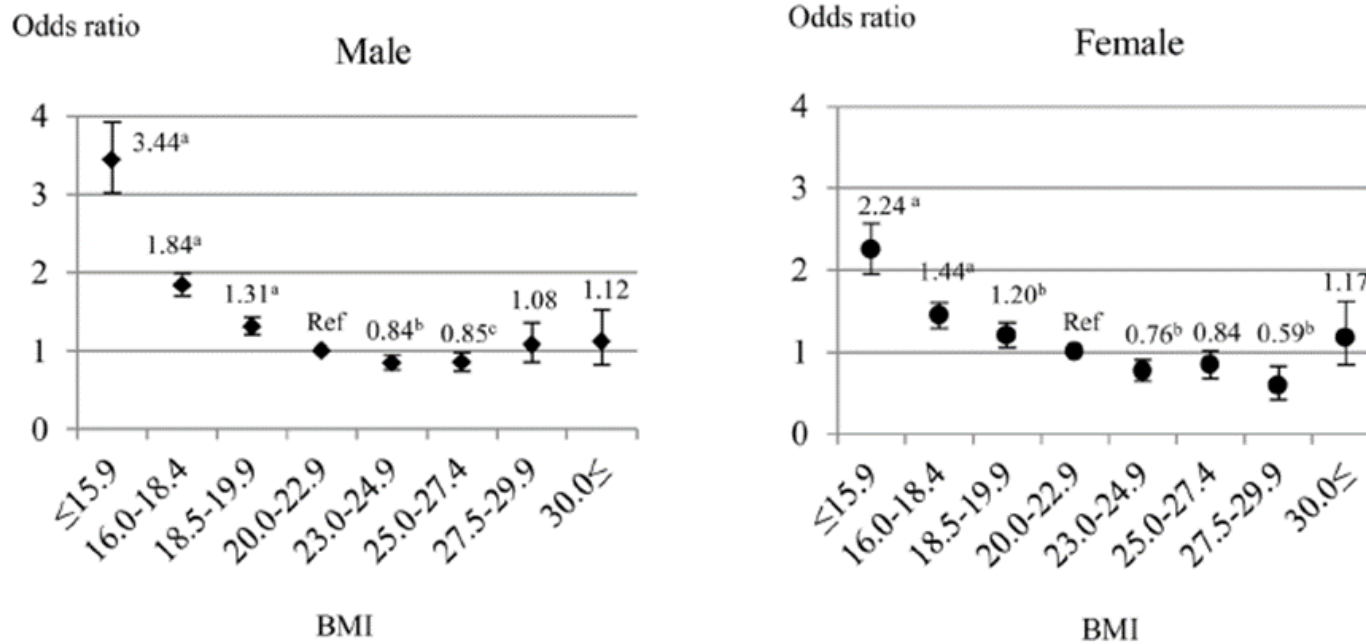
## 文献

1. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準 2020 年版 第一出版 東京, 2019
2. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準. 2014 年版, 東京医学社, 2014.
3. Ikizler T, Alp et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*, 76:S1 - S107. 2020.
4. Sakao Y, et al. Serum Creatinine Modifies Associations between Body Mass Index and Mortality and Morbidity in Prevalent Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3): e0150003.
5. 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2022-2023。 文光堂 東京 2022
6. Kopple JD, et al. Optimal dietary protein treatment during chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1969; 15:302-308.
7. Slomowitz LA, et al. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1989;35(2):704-711.
8. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-1776.
9. Fouque D, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(suppl 2): ii45-ii87.
10. Frankel AH, et al. Management of adults with diabetes on dialysis: Summary of recommendations of the Joint British Diabetes Societies guidelines 2022. *Diabet Med*. 2023;40: e15027.
11. 中尾俊之 他.慢性透析患者の食事療法基準.透析会誌.47 : 287-291. 2014.
12. Lambert, K. et al. An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol* 18, 318. 2017.
13. 菅野義彦 他. サルコペニア・フレイルを合併した透析期 CKD の食事療法.透析会誌 52:397-399. 2019
14. Ichikawa Y. et al. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 410-418

表 1. 各年齢と目標とする BMI

年齢 (歳)	目標とする BMI (kg/m <sup>2</sup> )
18~49	18.5~24.9
50~64	20.0~24.9
65~74	21.5~24.9
75 以上	21.5~24.9

図1. 血液透析患者のBMI カテゴリ別の全死亡のハザード比



## IV. 運動療法

### プラクティスポイント

1. 血液透析患者に対して運動療法を中心とした腎臓リハビリテーションの実践は推奨される。
2. 血液透析患者に対する運動療法はうつ症状、運動耐容能、身体機能および筋力を改善する。また、対象を糖尿病患者に限定しても、運動療法の有効性は示されている。
3. 運動処方では、有酸素運動単独あるいは有酸素運動とレジスタンス運動の併用を 1 回あたり 20～40 分、頻度は週 3 回、期間は少なくとも 3 ヶ月以上、そして治療期間中は運動強度や運動時間を少しずつ増やしていくことが推奨される。
4. 糖尿病性腎症者に対する運動療法は、非糖尿病性の透析患者と同様に一定の効果が認められている。
5. 糖尿病患者に運動療法を実施する際、無症候性の心筋虚血と低血糖発作の出現には留意する必要がある。

### 解説

#### 1. 透析患者における運動療法の必要性

透析患者は加齢、慢性的な低栄養の遷延、透析療法に伴うアミノ酸喪失、慢性炎症、代謝性アシドーシス、尿毒症、異化亢進／同化抵抗性、度重なる入院イベント、重度の糖尿病を含む多疾患併存および糖尿病に由来するインスリン抵抗性といった全身状態悪化につながる多くの危険因子に曝されている。これらはフレイルサイクルと呼ばれる悪循環を形成しており、その中心にはサルコペニアが存在する。フレイルは透析患者の 36.8%[1]、サルコペニアは 28.5%[2]に認められ、これらは同年代の地域在住者と比べて明らかに高い。透析患者のフレイル・サルコペニアは quality of life (QOL) の低下だけでなく生命予後悪化とも強く関連していることから、日常臨床の中で管理していく必要がある。その際、運動療法を中心とした腎臓リハビリテーションの役割は極めて大きいといえる。

#### 2. 透析患者における運動療法の効果

2020 年 12 月末までに報告された 77 件の介入試験を用いて、透析患者における運動療法の効果についてメタ解析が実施され、その結果を表 1 に示す[3]。このメタ解析において、透析患者に対する運動療法はうつ症状、運動耐容能、身体機能および筋力を有意に改善することが明らかにされた。一方、International Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONG-HD)研究にて決定づけられた透析患者における優先度の高いアウトカムである死亡や心血管イベントに関しては試験自体が少なく、メタ解析の実施には至らなかった。ただ、2021 年以降、運動療法と長期予後との関係について言及した報告が散見される。血液透析患者に 60 分/回、週 3 回の運動療法を 6 か月間継続した無作為化比較試験の結果、運動療法に参加した群の累積生存率は非参加群よりも有意に高いことが明らか

にされた[4]。また、1211例の血液透析患者を対象にした多施設共同の無作為化比較試験においては、透析施行中の運動療法は椅子からの立ち座りの能力や6分間歩行距離の改善だけでなく、入院リスクおよび入院日数の減少に寄与することが報告された[5]。

運動療法に起因する有害事象として、死亡事故発生の報告はないが、息切れ、下肢筋肉・関節痛、筋けいれんおよび疲労といった事象については一部の介入試験にて報告されている。また、これまでのエビデンスと実臨床における患者には年齢、フレイル・サルコペニアを含む合併症の重症度、治療に対するアドヒアランスなどの点で一定の乖離が存在することも念頭に置くべきである。

### 3. 糖尿病性腎症者に対する運動療法の効果と留意点

糖尿病性腎症者に対する運動療法については、非糖尿病性の透析患者に対して実施した場合と同様に一定の効果が認められている[6]。対象を糖尿病性腎症の透析患者に限定した検討も存在し、有酸素運動とレジスタンス運動を併用した8週間の介入は糖尿病性腎症者の6分間歩行距離、健康関連 quality of life および下肢筋力を有意に改善した[7]。また、足部に動作を感知するセンサーを装着して行うテレビゲーム型の運動療法が糖尿病性腎症者の歩行能力やバランス機能を有意に向上させたとする報告もある[8] (表2)。ただ、糖尿病患者に対して運動療法を実施する際、心筋虚血の出現には注意が必要である。糖尿病患者の場合、神経障害のため狭心痛の自覚・訴えが乏しくなることがあるため[9]、運動中は胸痛以外にも不整脈の出現・増加、胸部のわずかな症状(違和感など)の出現・変化には留意するべきである。加えて、特にインスリン使用者においては、長時間の有酸素運動による低血糖発作を引き起こす可能性がある。動悸、発汗、脱力および意識レベルの変化に留意し、必要に応じて直ちに糖補給できる環境を整えておく必要がある。また、運動療法前の確認作業として、食事摂取の有無の確認や血糖値測定は考慮するべきであり、運動療法を行う際に食前を避けるといったスケジューリングにも気を配る必要がある。

### 4. 透析患者に対する運動療法の実際

透析患者に対して運動療法を実施する際、運動様式としては有酸素運動単独あるいは有酸素運動とレジスタンス運動の併用が運動耐容能の向上には効果的である[10]。有酸素運動はエルゴメータを用いることが一般的で20~40分程度、透析施行中の時間を有効活用して実施する。レジスタンス運動については、セラバンドや重錘を用いて透析施行中に実施することができる[11]。また、透析前後の時間に立ち上がり運動やバランストレーニングを実施することで日常生活動作に直結する有効な筋力増強を得るうえで効果的である[12]。運動強度は患者が「楽である」~「ややきつい」と感じる程度に設定する。運動期間は少なくとも3ヵ月以上設けるべきであり、治療期間中は運動強度や運動時間を少しずつ増やしていくことが大切である。また、近年では透析施行中の神経筋電気刺激の効果についても複数報告されており、1週間に少なくとも2-3回、透析施行中に30-60分の神経筋電気刺激を行うことで、運動耐容能や下肢筋力が有意に改善することが報告された[13]。神経筋電気刺激はペー

スメーカー等のデバイス植え込み後の患者や皮膚トラブルを抱えている患者を除けば、多くの透析患者に適応することができる実行可能性の高い治療方法といえる。

在宅での運動療法は一定の効果が認められているものの[14]、継続率の低さや運動中の転倒リスクといった問題点も挙げられる。そのため、対象者の身体機能や運動に対する意欲から運動指導の方法を検討する必要がある。日常生活で身体活動量のある程度確保できる場合には、活動量の目標設定、活動量計の装着、日記への活動量の記載および結果のフィードバックを行うことで、身体活動量は向上することが報告された[15]。血液透析患者において身体活動量の低下は死亡リスクの上昇と強く関連しており、非透析日1日あたり約10分、歩数換算すれば約1000歩分の活動を加えることで死亡リスクが22%減少することが報告された[16]。身体活動量を効果的に増やす指導法として、身体活動量の具体的な目標値を設定・提示することが挙げられる[17]。非透析日1日あたり4,000歩以上の身体活動量を確保することが血液透析患者にとって適応可能な無理のない目標値として、推奨される[18]。

## 文献

1. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1989-1997.
2. Shu X, Lin T, Wang H, Zhao Y, Jiang T, Peng X, Yue J. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022.
3. Bernier-Jean A, Beruni NA, Bondonno NP, Williams G, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Wong G. Exercise training for adults undergoing maintenance dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD014653.
4. Tabibi MA, Cheema B, Salimian N, Correa HL, Ahmadi S. The effect of intradialytic exercise on dialysis patient survival: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2023;24:100.
5. Anding-Rost K, Gersdorff Gv, Korn Pv, Ihorst G, Josef A, Kaufmann M, Huber M, Bär T, Zeißler S, Höfling S, Breuer C, Gärtner N, Haykowsky MJ, Degenhardt S, Wanner C, Halle M. Exercise during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Failure. *NEJM Evidence* 2023;2:EVIDoa2300057.
6. Kissova V, Zelko A, Rosenberger J, Geckova AM. The role of diabetes mellitus in the effectiveness of intradialytic exercise intervention on patients' muscle function. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021.
7. Jamshidpour B, Bahrpeyma F, Khatami MR. The effect of aerobic and resistance exercise training on the health related quality of life, physical function, and muscle strength among hemodialysis patients with Type 2 diabetes. *J Bodyw Mov Ther* 2020;24:98-103.
8. Finco MG, Najafi B, Zhou H, Hamad A, Ibrahim R, Al-Ali F. Game-based intradialytic non-weight-bearing exercise training on gait speed and balance in older adults with diabetes: a single-blind randomized controlled trial. *Sci Rep* 2023;13:14225.

9. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1141-1148.
10. Ren N, Yang H, Cai Z, Wang R, Wang Z, Zhao Y, Miao C, Chen Y, Zhang Y, Zhu X, Chen H, Zhang Q. Comparative efficacy of nine exercise methods on the prognosis in chronic kidney disease patients with hemodialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res* 2023;28:401.
11. 日本腎臓リハビリテーション学会. 腎臓リハビリテーションガイドライン. 南江堂, 東京 2018.
12. Matsufuji S, Shoji T, Yano Y, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Tabata T, Emoto M, Inaba M. Effect of chair stand exercise on activity of daily living: a randomized controlled trial in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015;25:17-24.
13. Valenzuela PL, Morales JS, Ruilope LM, de la Villa P, Santos-Lozano A, Lucia A. Intradialytic neuromuscular electrical stimulation improves functional capacity and muscle strength in people receiving haemodialysis: a systematic review. *J Physiother* 2020;66:89-96.
14. Battaglia Y, Amicone M, Mantovani A, Combe C, Mitra S, Basile C. Home-based exercise in patients on maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 2023.
15. Malhotra R, Rahimi S, Agarwal U, Katz R, Kumar U, Garimella PS, Gupta V, Chopra T, Kotanko P, Ikizler TA, Larsen B, Cadmus-Bertram L, Ix JH. The Impact of a Wearable Activity Tracker and Structured Feedback Program on Physical Activity in Hemodialysis Patients: The Step4Life Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2023;82:75-83.
16. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, Takagi Y, Yoshida A, Takahira N. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2010-2016.
17. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, Stave CD, Olkin I, Sirard JR. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2296-2304.
18. Matsuzawa R, Roshanravan B, Shimoda T, Mamorita N, Yoneki K, Harada M, Watanabe T, Yoshida A, Takeuchi Y, Matsunaga A. Physical Activity Dose for Hemodialysis Patients: Where to Begin? Results from a Prospective Cohort Study. *J Ren Nutr* 2018;28:45-53.



表 1. 透析患者における運動療法の効果（文献 3 より作成）

アウトカム	論文数	対象者数	運動療法の有効性 (vs. 運動なし or プラセボ群)
死亡	1	296	メタ解析未実施
心血管イベント	0	-	メタ解析未実施
疲労感	6	326	メタ解析未実施
健康関連 quality of life（身体的側面）	17	656	改善の可能性あり
健康関連 quality of life（精神的側面）	17	656	改善なし
痛み	15	872	改善の可能性あり
うつ症状	10	441	有意な改善あり
運動耐容能（最高[大]酸素摂取量）	14	407	有意な改善あり
運動耐容能（6 分間歩行距離）	19	827	有意な改善あり
運動耐容能（30 秒間の椅子立ち座り回数）	12	478	有意な改善あり
身体機能（5 回椅子立ちすわり時間）	8	508	有意な改善あり
身体機能（timed up-and-go test）	6	285	有意な改善あり
筋力（下肢：膝伸展筋力）	8	316	有意な改善あり
筋力（上肢：握力）	10	410	有意な改善あり
徐脂肪量	7	313	改善なし
栄養（血清アルブミン値）	23	767	改善なし
炎症（C 反応性蛋白）	14	421	改善なし
透析効率（Kt/V）	11	382	改善の可能性あり
左室駆出率	6	222	改善なし

表2. 糖尿病性腎症者に対する運動療法の効果 (文献7,8より作成)

文献	対象	研究デザイン	運動内容	アウトカム
Jamshidpour B et al. (2020) <sup>7)</sup>	糖尿病・透析患者 運動群：15例 対照群：13例	ランダム化比較試験	種目：透析施行中の有酸素運動とレジスタンス運動の併用 運動強度：Borg スケール 11-15/20) 介入頻度：3/週 介入時間：約60分/回 介入期間：8週間	6分間歩行距離：運動群で有意な改善あり 下肢筋力：対照群で有意な低下あり 健康関連 QoL：両群において有意な変化なし
Finco MG et al. (2023) <sup>8)</sup>	糖尿病・透析患者 運動群：33例 対照群：37例	ランダム化比較試験	種目：透析施行中の足先にセンサーを装着したゲームベースの運動介入 運動強度：軽度 介入頻度：3/週 介入時間：約30分/回 介入期間：4週間(計12回)	歩行速度：運動群で有意な改善あり 動的バランス能力：運動群で有意な改善あり

## V. 合併症管理

### 1. 血管合併症予防のための血圧・脂質管理

解説

#### 1) 血圧管理

日本人透析患者の74.5%が高血圧を有していることが報告されている[1]。糖尿病透析患者における高血圧の有病率は70~80%であり[2-5]、非糖尿病と比較して高率であったとする報告と、差は認めないとする報告がある[6,7]。

1,679名の透析患者を含むメタ解析によると、降圧治療の介入によるCVイベントに対する相対リスクは0.71(95% CI: 0.55-0.92)、総死亡に対するリスクは0.80(95% CI: 0.66-0.96)、であり降圧治療の有用性が示されている[6]。メタ解析で使用されたコホートに含まれる糖尿病患者の割合は29~51%であった。また、1,202名の透析患者を含むメタ解析においても、同様に降圧治療のCVイベントに対する有用性が示されている[7]。

透析患者を対象とした血圧管理の介入試験では、126名の高血圧を有する透析患者を強化療法群と標準治療群の2群間で比較したところ、主要心血管イベント(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE)に関しては有意な差は認められず、再入院率やバスキュラーアクセス閉塞の再発率は強化療法群で有意に高率であった[8]。そのため、積極的な降圧の優位性は示されていない。

#### (1) 透析患者の高血圧の定義と降圧目標

透析中に測定された血圧値よりも家庭血圧や自由行動下血圧(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)の方が予後予測に良い指標であるとの報告もあり、EURECA-m(ERA/ESH)は透析患者の高血圧の診断は家庭血圧またはABPMを利用することを推奨している[9]。

2005年のK/DOQIガイドラインにて、透析前血圧140/90 mmHg未満、透析後血圧130/80 mmHg未満が提唱された[10]。さらに、英国のガイドラインでは、1型および2型糖尿病透析患者において血圧140/90 mmHg未満を目標にするとの数値が明示されている[11]。2021年に発表されたKDIGOガイドライン2021では、糖尿病CKD患者の管理目標値を収縮期血圧120 mmHg未満と示しているが、非透析患者のみの記載にとどまっている[12]。その他、最近の国外のガイドラインでは、透析患者に対する管理目標値には言及していないものが多い[13-16]。2011年の日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、心機能低下がない慢性維持透析患者における降圧目標は、週初めの透析前血圧で140/90 mmHg未満とすることが推奨されている[17]。

血液透析患者においては、どの時点の血圧を管理指標にするかについて議論が続いている。透析開始時の収縮期血圧と各種ハードアウトカムの間にU字関係を示唆する報告が多い[18-20]。英国のガイドラインでは、透析患者の血圧管理指標として、家庭血圧またはABPMを利用することを推奨している[11]。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン

2019」では、「現時点では血液透析患者の血圧管理における数値目標を決定することは困難であり、出血性の合併症を生じず、内シャント血流を維持できて、透析中の血圧低下を生じない程度の非常に広い範囲で、家庭血圧も参考にして患者ごとに安全域を定めて行うのが現実的と考えられる。」となっている[21]。

### (3) 降圧薬による治療

透析患者を対象に、 $\beta$ 遮断薬のアテノロール群と ACE 阻害薬のリシノプリル群の効果を比較した HDPAL 研究が報告されている[22]。この研究の対象患者 200 例のうち、糖尿病患者は 28%含まれている。家庭血圧 140/90 mmHg を目標に薬剤を増量していくプロトコルで行われた。家庭血圧および 44h ABPM における血圧変化は両薬群で差はなかったが、同程度の降圧を得るのに リシノプリル群ではより一層の体重減少が必要で、多くの追加降圧薬を要したことから、降圧効果はリシノプリルよりもアテノロールのほうが大きかった。そのため、国外では ACE 阻害薬より  $\beta$  遮断薬が推奨されている [9,23]。透析患者において、RAS 抑制薬の心保護効果を示唆する結果もある一方、RAS 阻害薬の介入試験において、心血管イベントおよび総死亡に対する有用性は示されないなど一定の見解は得られていない [24-30]。現在のところ、糖尿病透析患者におけるエビデンスが不十分であることより、透析患者全般を対象とした治療指針を参考にし、個々の患者に応じて薬剤を選択することが望まれる。

### (4) 今後の展望

これまで透析患者における血圧管理と心血管イベント抑制との関連を示すエビデンスは十分ではないことから、糖尿病の有無に関わらず、糖尿病透析患者における血圧管理目標値の設定は今後の課題である。また、血圧管理指標についても透析開始時の血圧値、家庭血圧、ABPM などのどれを指標にすべきかを含め、今後の検討課題である。

## 文献

1. 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 他. わが国の慢性透析療法の現況 (2005 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 40 : 1-30, 2007
2. Kofod DH, Almdal TP, Sørensen VR, Feldt-Rasmussen B, Hornum M. Micro- and macrovascular complications and risk factors for foot ulceration and amputation in individuals receiving dialysis with and without diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 5: e00305, 2022
3. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 415-424, 2003
4. Lei G, Feng X, Wang X, Wen Y, Peng F, Wang N, Zhan X, Wu Q, Wu X. Coexistence of diabetes mellitus and pre-existing cardiovascular disease and mortality in Chinese patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrol* 23: 68. 2022
5. Tang CC, Tsai JP, Chen YH, Hung SC, Lin YL, Hsu BG. Associations of Glucometabolic Indices with Aortic Stiffness in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis with and without

Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 24: 17094, 2023

6. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1009-1015, 2009
7. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 53: 860-866, 2009
8. Miskulin DC, Gassman J, Schrader R, Gul A, Jhamb M, Ploth DW, Negrea L, Kwong RY, Levey AS, Singh AK, Harford A, Paine S, Kendrick C, Rahman M, Zager P. BP in Dialysis: Results of a Pilot Study. *J Am Soc Nephrol* 29: 307-316, 2018
9. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(4): 620-640.
10. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: S1-153, 2005.
11. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, et al. Association of British Clinical Diabetologists and The Renal Association. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. *BMC Nephrol* 23: 9, 2022.
12. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 99: 559-569, 2021
13. Drawz PE, Beddhu S, Bignall ONR 2nd, et al. US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 79: 311-327, 2022
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 36: 2284-2309, 2018
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71: e13-e115, 2018

16. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 36: 596-624, 2020
17. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌*. 201; 44: 337-425.
18. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, et al. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2017; 70: 435-443.
19. Hannedouche T, Roth H, Krummel T, London GM, Jean G, Bouchet JL, Drüeke TB, Fouque D; French Observatory. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016; 90(3): 674-84.
20. Inaba M, Karaboyas A, Akiba T, Akizawa T, Saito A, Fukuhara S, Combe C, Robinson BM. Association of blood pressure with all-cause mortality and stroke in Japanese hemodialysis patients: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Hemodial Int*. 2014; 18: 607-15.
21. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
22. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 672-81.
23. Maruyama T, Takashima H, Abe M. Blood pressure targets and pharmacotherapy for hypertensive patients on hemodialysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21: 1219-1240.
24. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, Golik A, Weissgarten J. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1023-1029, 2002
25. Matsumoto N, Ishimitsu T, Okamura A, Seta H, Takahashi M, Matsuoka H. Effects of imidapril on left ventricular mass in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 29 : 253-260, 2006
26. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90: 2786-2796, 1994
27. Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa, P, Cannella G. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 40: 728-736, 2002
28. Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 90: 256-261, 2002

29. Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H, Suzuki H. Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 43: 380-386, 2004

30. Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K, Shiohira Y, Uehara H, Toma S; Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS (OCTOPUS) Group. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1579-1589, 2013

## 2) 脂質管理

LDL コレステロール 130 mg/dL 以上の透析患者は血液透析の約 30%, 腹膜透析の約 45% に認めると報告されている [1,2]. 透析導入前の CKD 患者を対象とした疫学研究では, 腎機能が低下するほど LDL コレステロールと心筋梗塞発症への関連は低くなることが示されている [3]. 透析患者では, 心血管イベントに対する LDL コレステロールの影響が弱くなっているものと考えられる. また, 日本透析医学会からの報告では, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血のいずれも既往のない血液透析患者 45,390 名を対象に, 心血管疾患の新規発症と脂質マーカーとの関連を検討した観察研究の結果が報告されている [4]. 総コレステロール高値, LDL コレステロール高値, Non-HDL コレステロール高値, 中性脂肪高値, HDL コレステロール低値が心筋梗塞及び脳梗塞の新規発症と関連していたが, 脳出血についてはいずれの脂質マーカーとの関連は認めなかった [4].

2 型糖尿病透析患者 1,255 名を対象としたアトルバスタチン 20mg/日群とプラセボ群の RCT において, 冠動脈疾患死, 非致死性心筋梗塞, 脳卒中の複合 1 次エンドポイントは, 有意な効果は認められなかった [5]. しかし, 4D 試験のサブ解析では, LDL コレステロールが 145mg/dL 以上の透析患者においては, 心血管イベントの有意なリスク低減効果を認めることが報告された [6]. 透析患者 2,776 名を対象(糖尿病合併例はロスバスタチン群 27.9%, プラセボ群 24.7%)とし, ロスバスタチン 10 mg/日群とプラセボ群とを比較した RCT(AURORA 試験) では, 心血管死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳血管障害の複合エンドポイントにおいて, ロスバスタチンの優越性は効示されなかった [7]. さらに, SHARP 試験では, 保存期 6,247 例と透析患者 3,023 例を含む合計 9,270 例の CKD 患者を対象に, シンバスタチン 20 mg とエゼチミブ 10 mg の併用を行い, プラセボ群との間で動脈硬化性イベントの発生を比較した. 動脈硬化性イベントは, 非致死的心筋梗塞, 冠動脈死, 非出血性脳血管障害, 何らかの動脈血行再建術の複合で定義し, 観察期間は 4.9 年(中央値)であった [8]. イベント発生は, 実薬群で 17% 少なく, 統計学的にも有意であった. この結果を透析患者と保存期患者に層別解析すると, リスク低下は保存期で 22% であり有意であったが, 透析患者では 10% で有意ではなかった [8]. その他, 透析患者においてスタチンを使用していた症例は, 死亡率が低値であったとの報告もあり [9,10], 現時点では透析患者においてのスタチンの効果が期待されるデータもある.

### (1) 脂質管理目標値

KDIGO「脂質管理ガイドライン 2013」では、具体的な管理目標値は設定されていないが、血液透析患者ではスタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブの併用による脂質低下療法を新たに開始しないことが推奨され、すでにスタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブの併用による脂質低下療法がおこなわれている症例が透析導入になった場合、これらの治療を継続することが望ましいと記載されている[11]. 日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、LDL コレステロール 120 mg/dL 未満（二次予防 100 mg/dL 未満）、Non-HDL コレステロール 150 mg/dL 未満（二次予防 Non-HDL コレステロール 130 mg/dL 未満）を管理目標として提唱し、中性脂肪の管理目標値は設定されていない[12]. 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」は、糖尿病や CKD を有する高リスク群において、LDL コレステロール 120 mg/dL 未満、Non-HDL コレステロール 150 mg/dL 未満、中性脂肪 150 mg/dL 未満を管理目標として提唱し、糖尿病患者で細小血管合併症などを合併している場合は、さらに低い LDL コレステロール 100 mg/dL 未満、Non-HDL コレステロール 130 mg/dL 未満を提唱している[13]. 保存期 CKD 患者も血液透析患者も糖尿病患者と同等かそれ以上であることに基づき、一次予防として LDL コレステロール < 120 mg/dL, Non-HDL コレステロール < 150 mg/dL の管理目標値が設定されている。

### (2) 脂質異常症治療薬

一般の糖尿病患者に対しては、スタチンの使用が推奨されている[14]. また、保存期 CKD に対してもスタチンが第一選択薬として挙げられている[15]. 国外のガイドラインでも同様に、保存期 CKD 患者にスタチンの投与を推奨しているが、透析患者において新たなスタチンの使用は推奨していない。ただし、透析患者であっても既にスタチンを使用している場合は、継続すべきであるとしている [11]. 透析患者における脂質管理と心血管疾患に関するエビデンスは十分ではないが、これまでの報告よりスタチンの使用を回避する根拠はない。

フィブラート系薬剤はベザフィブラートとフェノフィブラートなどは透析患者に禁忌であるが、ペマフィブラートは投与可能である（慎重投与）。

### (3) 今後の展望

透析導入後の心筋梗塞の発症リスクは、透析導入時の冠動脈病変の有無の影響を受けることが考えられる[16]. 透析導入時の冠動脈の有病率は 50%以上とされていたが[17], 最近ではその有病率は徐々に低下してきており[18], 心血管疾患の一次予防を必要とする患者が多くなってきていると考えられる。わが国の透析患者における新規心血管疾患発症率と LDL コレステロール高値が関連していることが示されており、一次予防としての LDL コレステロール値の関与が考えられる[4]. したがって、透析患者においても脂質に対する治療が心血管疾患の発症を予防し、予後改善につながる可能性が示唆される。

AURORA 試験の post hoc 解析によると、高リン血症の患者においてはロスバスタチンの効果は認められなかったが、血清リンが低値である透析患者においては、ロスバスタチンの CVD に対するリスクは有意に減少している[19]. わが国の血液透析患者の横断研究により、



血清リン値とコレステロール吸収マーカとの正の相関が認められ[20], また, 基礎研究からもリン負荷がコレステロール代謝に影響を及ぼすとの報告もある[21]. これらの結果を踏まえると, 透析患者における脂質管理には, リン代謝, すなわち CKD-MBD 管理も影響する可能性が示唆される.

## 文献

1. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 19: 1045-1052, 2004
2. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S142-S156, 1998
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, James M, Hemmelgarn B; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 24: 979-986, 2013
4. Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry, Japanese Society for Dialysis Therapy. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1112-1120, 2011
5. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 : 238-248, 2005
6. Marz W, Genser B, Drechsler C, et al : Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1316-1325
7. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360 : 1395-1407, 2009
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377: 2181-2192, 2011
9. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61 : 297-304, 2002
10. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T, Combe C, Rayner HC, Saito A, Gillespie BW and Young EW. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use

is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 119-126, 2005

11. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 85: 1303-1309, 2014

12. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 44 : 337-425, 2011

13. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 2022

14. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂, 東京, 2024.

15. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023, 東京医学社, 2023

16. Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, Takahashi Y, Imamura Y, Ishikawa H, Inishi Y, Joki N. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 70: 1142-1148, 2006

17. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12: 718-723, 1997

18. Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, Hayashi T, Kubo S, Asakawa T, Matsukane A, Takahashi Y, Hirahata K, Imamura Y, Hase H. Declining Prevalence of Coronary Artery Disease in Incident Dialysis Patients Over the Past Two Decades. *J Atheroscler Thromb* 23: 491, 2016

19. Massy ZA, Merklings T, Wagner S, Girerd N, Essig M, Wanner C, Fellstrom BC, Rossignol P, Zannad F. Association of Serum Phosphate with Efficacy of Statin Therapy in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 17: 546-554, 2022

20. Okute Y, Shoji T, Shimomura N, Tsujimoto Y, Nagata Y, Uedono H, Nakatani S, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Imanishi Y, Emoto M. Serum phosphate as an independent factor associated with cholesterol metabolism in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis of the DREAM cohort. *Nephrol Dial Transplant* 38: 1002-1008, 2023

21. Zhou C, He Q, Gan H, Zeng T, Liu Q, Moorhead JF, Varghese Z, Ouyang N, Ruan XZ. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease exacerbates atherosclerosis via a mannosidases-mediated complex-type conversion of SCAP N-glycans. *Kidney Int* 99: 1342-1353, 2021

## 2. 大血管症

### 1) 冠動脈疾患

プラクティスポイント

1. 透析導入時より積極的な虚血性心疾患のスクリーニングを推奨する。
2. 透析患者において心筋虚血のバイオマーカーは偽陽性を呈することが多く、診断には注意を要する。
3. 一次および二次予防として、血糖管理に加え、血圧および脂質管理を行う。

## 解説

透析患者における心血管病変の合併は多く[1,2]、心血管死亡の相対リスクは一般人口と比較して10~30倍と高率である[3]。また、糖尿病透析患者の心疾患有病率は高いことが明らかである[4]。日本透析医学会の報告においても、2021年末の報告によると透析患者の死因のうち、心不全22.4%、急性心筋梗塞3.5%、脳血管障害5.6%と心血管死による死亡は31.5%である[5]。維持透析患者の剖検例においても、非透析患者と比較して心血管病変を高率に有していることが報告されている[6]。

糖尿病透析患者と非糖尿病透析患者の比較に関しては、冠動脈疾患の有病率は糖尿病の46.6%、非糖尿病の32.2%に認め、糖尿病透析患者においてより高率であった[2]。さらに、日本透析医学会からの報告では、糖尿病血液透析患者22,441名のうち、心血管病変の既往があるものは37.4%であり[7]、糖尿病を有する腹膜透析患者においても心血管病変は21.4%と高率に認めている[8]。

1,293名の糖尿病透析患者を対象とした観察研究において、20.5%に冠動脈疾患、11.1%に脳卒中、12.1%にPADを合併していた[9]。また、わが国の20施設の2,697例のPCI施行例のうち、197名の透析患者を対象とした研究では、糖尿病群96名と非糖尿病群101名において、統計学的に有意ではないものの( $P=0.08$ )、糖尿病群において累積心血管イベント発症率が高い傾向を示していた[10]。また、Inagumaらは、わが国の1,515名の透析患者を対象とし、心不全の既往と心疾患の発症を調べたところ、糖尿病患者は心疾患イベントのハザード比は1.77 (95%CI 1.13-2.77,  $p=0.012$ )と糖尿病患者において有意に高かったことを報告した[11]。

### (1) 病態

糖尿病患者の急性心筋梗塞は、症状に乏しいことが多い(無症候性、非定型的)。発症時に冠動脈の足し病変を有するなど、既に病変の進行した例が多く、心不全や不整脈を引き起こしやすい[12]。糖尿病患者の冠動脈疾患は心不全に対する危険因子でもあり、心筋梗塞により左室収縮能が低下することがある。心不全に至る機序として、高インスリン血症による心筋肥大および心筋への障害、心筋細胞への糖化産物の蓄積、心筋微小循環障害などの関与が指摘されている[13-17]。

### (2) 診断

糖尿病透析患者の冠動脈疾患は無症候性であることが多く、透析困難症を始めとする、原因不明の心機能低下は心筋虚血を念頭に置く必要がある。明らかな胸部症状(前胸部痛、心窩部痛、圧迫感、左肩部への放散痛など)を認める場合は、速やかに循環器専門医に紹介すべきである。明らかな胸部症状を認めない場合であっても、新たに出現した心不全、ドライ

ウエイトの変更に反応しない血圧低下，持続する低血圧，心電図変化，胸部レントゲン検査での心胸比の増加，肺うっ血などを認める場合も冠動脈疾患を考慮した検査を検討すべきである。

### (3) 心筋バイオマーカー

心筋虚血の発症にバイオマーカーとして，CK-MB，心筋トロポニン，心筋型脂肪酸結合蛋白などが挙げられる。透析患者においては，CK-MB [18,19]，トロポニン T，トロポニン I [20,21]は心筋虚血がなくとも上昇していることがあり，透析患者において診断マーカーとして使用する場合は，注意が必要である。

### (4) 治療

急性冠症候群は突然死が多く，透析患者は非透析患者と比較して心筋梗塞発症後の予後は不良であることから[22]，発症時には速やかに循環器専門施設に搬送すべきである。専門施設において，血栓溶解療法や PCI，緊急心臓バイパス術などを検討する。

## 文献

1. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 415-424, 2003
2. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 1516-1523, 2001
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-9, 1998
4. Kannel WB, et al: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29—34, 1974.
5. 花房規男，阿部雅紀，常喜信彦，他. わが国の慢性透析療法の現況（2021年12月31日現在）透析会誌 55：665-723，2022
6. Nakamura T, et al. *J Jpn Coll Angiol* 46: 675-679, 2006
7. Hoshino J, Hamano T, Abe M, Hasegawa T, Wada A, Ubara Y, Takaichi K, Inaba M, Nakai S, Masakane I; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Glycated albumin versus hemoglobin A1c and mortality in diabetic hemodialysis patients: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 33: 1150-1158, 2018
8. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Hanafusa N, Masakane I, Nitta K, Nakamoto H. Predictors of outcomes in patients on peritoneal dialysis: A 2-year nationwide cohort study. *Sci Rep* 9: 3967, 2019
9. Park JI, Bae E, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, Lee JP, Kim DK, Joo KW, Kim YS, Lee H. Glycemic Control and Mortality in Diabetic Patients Undergoing Dialysis Focusing on the Effects of Age and Dialysis Type: A Prospective Cohort Study in Korea. *PLoS One* 10:

e0136085, 2015

10. Nagano M, Hokimoto S, Ohshima S, Nakao K, Fujimoto K, Miyao Y, Shimomura H, Tsunoda R, Maruyama H, Hirose T, Nakamura N, Sakaino N, Oka H, Yamamoto N, Moriue Y, Matsumura T, Kajiwara I, Komori K, Biwa T, Koide S, Mizobe M, Chitose T, Yamamoto K, Kaikita K, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H, Kumamoto Intervention Conference Study ( KICS) Investigators. *J Cardiol Jpn Ed* 7: 263 – 267, 2012
11. Inaguma D, Koide S, Takahashi K, Hayashi H, Hasegawa M, Yuzawa Y. Relationship between history of coronary heart disease at dialysis initiation and onset of events associated with heart disease: a propensity-matched analysis of a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 18: 79, 2017
12. Nichols GA, et al: Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 24: 1614–1619, 2001
13. 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病治療ガイド 2022-23, 南江堂, 2023
14. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden J, van Heerebeek L, Stienen GJ, Niessen HW, Leite-Moreira AF, Paulus WJ. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 124: 1151–1159, 2011
15. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Shroff SG, Kuller LH, Schelbert EB. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J* 35: 657– 664, 2014
16. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest* 120: 1506–1514, 2010
17. Levelt E, Rodgers CT, Clarke WT, Mahmood M, Ariga R, Francis JM, Liu A, Wijesurendra RS, Dass S, Sabharwal N, Robson MD, Holloway CJ, Rider OJ, Clarke K, Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 37: 3461–3469, 2016
18. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW : Cardiac troponin I , cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease : evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 43: 976-982, 1997
19. Green TR, Golper TA, Swenson RD, Pulliam JP, Morris CD : Diagnostic value of creatine kinase and creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients : a longitudinal study. *Clin Nephrol* 25 : 22-27, 1986
20. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA : Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 106 : 2941-2945, 2002

21. Martin GS, Becker BN, Schulman G : Cardiac troponin- I accurately predicts myocardial injury in renal failure. Nephrol Dial Transplant 14 : 1030-1031, 1999

22. Bonello L, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Okabe T, Pinto Slottow TL, Xue Z, Torguson R, SuddathWO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R: Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome of patients with chronic kidney disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 102 : 535-540, 2008

## 2) 脳出血

### プラクティスポイント

1. 急性期には、頭蓋内圧の亢進を避けるため、持続血液濾過や腹膜透析、血液流量を低下させるなど、透析効率を下げる透析方法を選択する。
2. 出血病巣の拡大や頭蓋内圧亢進を防ぐため、24時間以内の透析は回避すべきである。

### 解説

一般の糖尿病患者においては脳出血よりも脳梗塞が多いが、透析患者においては脳出血の方が多くなる[1-4]。糖尿病と心血管イベントの発症については102研究のメタ解析により、糖尿病患者の脳梗塞発症リスクは2.27倍と有意に高く、女性、若年者(40~59歳)、body mass index (BMI) 高値の場合、発症リスクが高いことが報告された[5]。なかでも、糖尿病患者の脳出血発症リスクは1.56倍であり、糖尿病が脳出血発症の危険因子であることも示唆されている。また、健常人と比較して透析患者では脳梗塞は2倍、脳出血は10倍発症リスクが高いことが報告されている[6]。

### (1) 病態

脳出血の急性期は、血種による脳実質が破壊される一次損傷と、頭蓋内圧亢進、脳循環代謝障害、脳浮腫による二次損傷とがある[7]。脳出血を発症した透析患者では、脳出血の部位別頻度は、基底核部が71%、皮質下出血が18%、小脳出血や脳幹部出血が11%であり、非透析患者での報告と比較して特に差異はないとされている[8]。

### (2) 診断・評価

血液透析は脳出血および脳梗塞のリスクを高めるが、危険因子である高血圧、脂質異常管理や脳卒中一次予防に対する有用性に関してはエビデンスが十分ではない[9]。

### (3) 治療

「脳卒中治療ガイドライン 2021 改定 2023」では、腎機能正常患者において脳出血急性期の収縮期血圧は140 mmHg未満へ降圧することは妥当であり、その下限を110 mmHg超に維持することを考慮しても良いとされている。また、降圧は24時間以内に降圧目標を達成し、7日間まで維持することが妥当であるとしている[10]。

脳出血発症後24時間以内は血腫増大のリスクが高く、透析を避ける方が望ましい。血液透析による溶質除去と除水により頭蓋内圧がさらに亢進する可能性がある。急性期には、腹

膜透析あるいは持続的血液透析濾過への変更，間欠的血液透析においても血液流量を低くする，透析時間を短縮する，ダイアライザの膜面積を下げるなど，透析効率を下げるものが推奨される[7]。また，透析中には脳浮腫予防のためグリセオールを投与し，抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを用いることが推奨される[7]。

## 文献

1. Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 27: 685-91, 1986
2. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 1086-90, 1993
3. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis.. *Am J Kidney Dis* 31: 991-6, 1998
4. Iseki K, Fukiyama K; Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1808-13, 2000
5. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215–2222, 2010
6. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 1086–90, 1993
7. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 44 : 337-425, 2011
8. 透析患者における脳出血自験例 10 例と文献例 45 例の検討. 戸津崎 茂雄, 木村 繁男, 幸地 延夫, 飴谷 敏男. *透析会誌* 26 : 1398-1402, 1993
9. Herrington W, Haynes R, Staplin N, Emberson J, Baigent C, Landray M. Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin Dial* 28: 35-47, 2015
10. 日本神経治療学会 編. *ガイドライン:脳卒中治療ガイドライン2009*. Retrieved October 31, 2023, from <https://www.jsnt.gr.jp/guideline/nou.html>

## 3) 脳梗塞

### プラクティスポイント

1. 急性期には，頭蓋内圧の亢進を避けるため，持続血液濾過や腹膜透析，血液流量を低下

するなどして、透析効率を下げる透析方法を選択する。

2. 抗血栓療法の適応がある場合、出血性合併症を予防するために、透析時の抗凝固薬を減量するなどの対策を考慮する。

## 解説

一般の糖尿病患者においては脳出血よりも脳梗塞が多く、糖尿病は脳梗塞の危険因子の一つである[1-4]。透析患者においては脳出血が脳梗塞より多いとされているが、近年は透析患者においても脳梗塞患者が増加しつつある[5]。脳出血は血液透析患者と比較して腹膜透析患者では少ないという報告がある一方、脳梗塞は血液透析患者と腹膜透析患者との間には差がないとのメタ解析の結果もある[6,7]。

### (1) 病態

脳梗塞は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症が三大臨床病型とされている。アテローム血栓性脳梗塞は、血管内膜肥厚による動脈内腔の狭窄、アテローム表面のプラーク破綻、アテロームの潰瘍による血栓形成、アテローム内出血などが発症機序に影響を及ぼしていると考えられている[8]。糖尿病患者において脳梗塞を発症しやすい理由として、高血圧や脂質異常などの代謝異常を高率に合併していること、高血糖やインスリン抵抗性などの糖尿病特有な因子が影響していると考えられている[8]。透析患者においてはさらに、リン・カルシウム異常などCKD-MBDに関連する血管石灰がさらに影響をおよぼしていると考えられる[9]。

### (2) 診断と評価

脳梗塞を疑う神経症状（麻痺、失語、構音障害、痙攣発作、頭痛など）を認めた場合、画像診断が可能な施設、脳卒中の治療が可能な施設での精査および加療を検討する。専門的精査加療が可能になるまでの間、透析クリニック等で対応している場合、気道確保、循環、呼吸、バイタルサインの評価を注意深く行う必要がある[10]。脳梗塞の場合、頭部CT検査に加え、頭部MRIでの評価が必須となってくるが、これらの画像診断が自施設で不可能な場合は、速やかに画像診断の可能な施設へ搬送する。

### (3) 治療

血栓溶解療法は、収縮期血圧（降圧療法後も185mmHg以上）、拡張期血圧（降圧療法後も110mmHg以上）、血糖異常（血糖補正後も<50mg/dl、または>400mg/dl）、PT-INR>1.7、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長（前値の1.5倍[目安として約40秒]を超える）、直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後4時間以内は適応外となる、血圧管理、血糖管理、および血液透析の治療時間や抗凝固薬の種類や使用量に注意する必要がある[11]。

## 文献

1. 小林祥泰 編：脳卒中データバンク 2015. 中山書店. 2015
2. 日本脳卒中学会：脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂 2023]. 2023



3. 大村隆夫, 他: 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連: 久山町研究. 糖尿病 36: 17-24, 1993
4. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 368-72, 2005
5. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, Iida M. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. Am J Kidney Dis 45: 1058-66, 2005
6. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. Am J Kidney Dis 63: 604-11, 2014
7. Boonpheng B, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. The comparison of risk of stroke in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med 11: 158-168, 2018
8. 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 7 版, 診断と治療社, 2017
9. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin, K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69: 1945-1953, 2006
10. 日本脳卒中学会: 脳卒中治療ガイドライン 2021[改訂 2023]. 協和企画, 2023
11. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 2019 年 3 月 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 (2019 年 3 月) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会.

#### 4) 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease, PAD)

##### プラクティスポイント

1. 透析療法および糖尿病はそれぞれ PAD の危険因子である
2. フットケアを始めとする定期的な観察・ケアが必要である
3. 足関節-上腕血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index: ABI) は PAD の診断に有用な検査である

##### 解説

従来, 全身の動脈硬化性病変を示す閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO) は主に下肢の動脈閉塞に対する用語として用いられ, その後, 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) と称するようになった. 近年, 日本循環器学会と日本血管外科学会

の合同ガイドラインは、この下肢閉塞性動脈疾患 LEAD (Lower Extremity Arterial Disease, LEAD) と記載している [1]. 現在のところ、日本透析医学会および糖尿病学会は PAD を用語として使用しており、本ガイドは末梢の動脈硬化性病変を示す病態を PAD として使用する。

糖尿病患者に足病変を特徴とする PAD の発症率は高い [2-4]. 透析導入前であっても CKD そのものが PAD の危険因子であり [5], 特に透析患者における PAD 罹患率は高く、15.0~23.0%に認めることが報告されている [6-8]. さらに、透析期間による PAD への影響は大きく、透析導入時の PAD 合併率は 21.1%であるのに対し、維持透析患者においては 41.1%と高率に合併していることも報告されている [9]. 下肢切断を受けた患者 9,869 名中、原疾患が糖尿病性腎症である患者数は 7,419 名 (75%) であり、下肢大切断まで至ってしまう透析患者ではやはり糖尿病患者が多い。1 年間に新規に下肢切断を受けた透析患者の罹患率 (発生率) は、0.91/100 人年であり [10], 一般住民の罹患率 0.0058/100 人 [11] と比較し、糖尿病透析患者における PAD の合併率はさらに高い。さらに、透析患者ではひとたび下肢切断まで至ると、1 年生存率が 51%, 5 年生存率が 14% と生命予後が著しく不良であり [12], PAD の早期発見とその対応が重要である。

### (1) 診断・評価

糖尿病患者では、定期的な下肢の状態を観察することが推奨されている [13-16]. 透析患者においても同様に視診や触診による基本的な診察を定期的に行う [17], 下肢皮膚温の低下、足背動脈および後脛骨動脈の拍動減弱・消失・左右差などが診断の参考となる [18]. 糖尿病患者の PAD は、膝下病変が多いことが特徴であり、間欠性跛行は脊柱管狭窄症など脊椎疾患例にも認められることに注意を要する。

足関節-上腕血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index : ABI) は透析患者において重要な PAD スクリーニング検査の一つである。症状の有無にかかわらず、年 1 回測定することが推奨されている [17]. ABI は左右で測定し、透析患者では上腕は非シャント測で測定する。「糖尿病診療ガイド 2022-2023」では、ABI が 0.9 以下は PAD の存在を示唆するとされている [18]. しかし、透析患者では正常範囲が血管石灰化のため右に変位しており、ABI 1.06 をカットオフポイントとすると、PAD の感度・特異度がそれぞれ 80.0%・98.0% で、ABI 0.9 をカットオフポイントにした場合に比較し良好であった [19]. ただし、ABI は石灰化の影響を受けやすく、ABI 0.9 をカットオフポイントとすると、感度は 30% と低くなり、透析患者においては、評価が困難となることが示された。透析患者では、ABI の正常範囲が 1.02~1.42 と右に変位している可能性があるとして指摘され [20], ABI 0.9 未満では PAD は確実と考えられる [17]. 透析患者では、足趾-上腕血圧比 (toe-brachial pressure index, TBI) や皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure measurement: SPP) 検査などで、より末梢の微小循環障害をとらえることも重要である [21]. 「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では PAD のスクリーニングには TBI で 0.6, SPP で 50 mmHg がカットオフポイントとされている [17]. 現在では ABI のみで評価し、0.9 未満のみを PAD の指標とするか否かはさらなる検討を要する [1].

## (2) 治療

一般的なフットケアに加え、禁煙、運動療法などの生活習慣の改善が基本となる。こうした基本的な介入にもかかわらず、症状が改善しない場合は抗血小板薬の適応となる。シロスタゾールは透析患者において慎重投与、また、プロスタグランジン E1 は血圧低下をきたすことがあり、透析中および透析後の血圧変動に注意を要する。PAD を合併している糖尿病患者の足潰瘍・壊疽は内科的治療に抵抗する。潰瘍・壊死を合併した重症下肢虚血(critical limb ischemia: CLI)の患者では、創傷ケア以外にバイパス術や血管内治療 (endovascular therapy; EVT) など様々な血流改善のための治療が必須である [21]。しかし、血行再建だけでは治癒は困難で LDL-アフェレシスを併用することはしばしば有用である。血液透析患者ではバスキュラーアクセスを有しているため、LDL-アフェレシスを行いやすい。しかし、従来のリポソームの適応は、薬物療法を行っても総コレステロール値が 220mg/dL 以上の患者であり、また血漿交換療法であるため、装置が大掛かりで操作が煩雑になるうえ、体外循環量が多くなるなどの欠点があった。ただし、間欠性跛行を呈する Fontaine 分類Ⅱ度以上に施行することができ、血液透析と同時に行える利点もあった。現在、直接血液灌流法による新規吸着型血液浄化器レオカーナの臨床使用が可能となっている。血行再建術不適応または不応答な CLI に適応となり、高コレステロール血症という制限はない。レオカーナは血液吸着型であるため、血漿分離を行う必要が無く、体外循環血液量が大幅に低減されている。レオカーナでは Fontaine 分類Ⅳ度のみの適応である。

## 文献

1. 日本循環器学会 / 日本血管外科学会合同ガイドライン. 2022 年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン 2022 年 3 月 11 日発行
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 139: e56–e528, 2019
3. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 311: 1778–1786, 2014
4. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH. Diagnosed and undiagnosed diabetes prevalence by county in the U.S., 1999-2012. *Diabetes Care* 39: 1556–1562, 2016
5. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) . *J Am Soc Nephrol* 15: 1046- 51, 2004

6. United States Renal Data System : Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, pp 339-348, 2000
7. Webb AT, Franks PJ, Reaveley DA, Greenhalgh RM, Brown EA : Prevalence of intermittent claudication and risk factors for its development in patients on renal replacement therapy. *Eur J Vasc Surg* 7: 523-527, 1993
8. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58 : 353-362, 2000
9. Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 48: 269-76, 2006
10. 菊地 勘. 透析患者における末梢動脈疾患の管理および 下肢血流評価に関するアンケート. *日フットケア学誌* 15: 167-72, 2017
11. Ohmine S, Kimura Y, Saeki S, Hachisuka K. Community-based survey of amputation derived from the physically disabled person's certification in Kitakyushu City, Japan. *Prosthet Orthot Int* 36: 196-202, 2012
12. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, Campbell DR, Scovell SD, LoGerfo FW, Pomposelli FB Jr. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg* 139: 395-9, 2004
13. American Diabetes Association: 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 42 (Suppl 1) : S124-S138, 2019
14. Jeffcoate WJ. Charcot foot syndrome. *Diabet Med* 32: 760-70, 2015
15. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 63: 3S-21S, 2016
16. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 31: 1679-85, 2008
17. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 44 : 337-425, 2011

18. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, 2022
19. Ohtake T, Oka M, Ikee R, Mochida Y, Ishioka K, Moriya H, Hidaka S, Kobayashi S. Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg* 53: 676-683, 2011
20. Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S : Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 48 : 269-276, 2006
21. 日高寿美, 小林修三. 透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に対する 新しいアフエレスス デバイス (レオカーナ) 人工臓器 51: 55-61, 2022.

### 3. 細小血管症

#### 1) 糖尿病網膜症

##### プラクティスポイント

1. 透析導入後も糖尿病網膜症は進行しうるため、定期的な眼科受診を推奨する。
2. 高度の硝子体出血直後、あるいは硝子体手術前後の血液透析の際は、抗凝固薬として通常のヘパリンではなく、メシル酸ナファモスタットあるいは低分子ヘパリンの使用が望ましい。

##### 解説

糖尿病の眼合併症には、糖尿病網膜症以外に屈折・調節異常、血管新生緑内障、白内障、黄斑症、外眼筋麻痺、虚血性視神経症などがあるが、糖尿病透析患者で最も問題となるのは網膜症であるため、網膜症に限定したガイドの作成を行った。

#### (1) 糖尿病網膜症の疫学および病期分類

糖尿病性腎症および網膜症はいずれも慢性の高血糖に起因する細小血管症であり、通常平行して進行する[1]。糖尿病網膜症はわが国における中途失明の主要な原因の一つである。糖尿病網膜症の分類には、国際重症度分類[2]、Davis 分類[3]および新福田分類[4]が用いられている。これらの分類は、内科医と眼科医の連携に用いられる糖尿病眼手帳（糖尿病眼学会発行）にも記載されている。表1に、各分類の対応の目安を示す[5]。

わが国の眼科領域では、広く福田分類（表1）が用いられている[4]。この分類は網膜症の重症度に加え、治療経過を付記することで内科医にも理解しやすい分類といえる。良性のA群と悪性のB群に大別し、それぞれが5段階に細分化されている。A1, A2は良性網膜症のうち単純網膜症であり、点状出血、さらには血管透過性亢進による硬性白斑、網膜毛細血管の閉塞に基づく軟性白斑が少数認められる。B1以降は悪性網膜症であり、B1（増殖前網膜症）では軟性白斑が顕性化する。B2以降が増殖網膜症であり、B2, B3では新生血管、B4は硝子体出血、B5では硝子体への増殖組織を伴う所見がみられる。このような新生血管、硝子体出血、増殖組織などが後述の光凝固や硝子体手術によって沈静化したAIIIからAVは、増殖停止網膜症と呼ばれ、良性網膜症に戻る。

#### (2) 糖尿病網膜症の治療

厳格な血糖コントロールが網膜症の発症予防および進展抑制につながることは、これまでの国内外の報告より明らかであり[6,7]、内科治療としての血糖コントロールは網膜症治療における基本である。また慢性腎不全患者における網膜症の増悪危険因子として、高血圧、凝固線溶系異常、低蛋白血症、尿毒症物質の存在、貧血などがあげられており[8]、これらに対する内科的治療も重要となる。

網膜症に対する直接的な眼科治療として、光凝固療法および硝子体手術がある。光凝固は網膜毛細血管床閉塞領域や、網膜血管からの血漿成分の漏出による網膜浮腫などに対して行われる。また、硝子体手術は長期にわたって吸取消退のみられない硝子体出血、増殖膜による牽引性網膜剥離などが適応となる。近年透析導入後の糖尿病患者においても、安全に硝子体手術が行われるようになったが[9,10]、非腎不全患者との視力予後成績の差についてはこれまで検討されていない。

### (3) 透析導入時および導入後の糖尿病網膜症

腎症により透析導入に至った糖尿病患者では、網膜症も高度に進行している場合が多い。国内外の報告では、透析導入時に 37～85%の糖尿病患者で増殖網膜症を合併し、また 0.1以下の高度視力障害は 47～54%の患者で認めるとされている [11-15]。東京女子医科大学糖尿病センターにおいて、1978年から2000年までの23年間に血液透析を導入された糖尿病患者 652名、計 1,304眼を対象とした調査[16]では、増殖網膜症（福田分類 B2～6）に増殖停止網膜症（福田分類 A3～5）を加えた広義の増殖網膜症の割合は 69%であり、過去の報告とほぼ同様の結果であった。

なお近年では、透析導入時における増殖網膜症の割合が減少し、それに伴い高度視力障害を伴う患者が減少している。その理由として、透析導入以前に光凝固療法や硝子体手術による眼科治療の介入を行うことが多くなったことが考えられる[16]。

透析導入後の網膜症の変化について竹田ら[13]は、導入後 6ヶ月以降に安定化することを報告、また徳山ら[15]は増殖前および増殖網膜症は導入時 50%を占めていたが、導入後 1年以内で半数以下になり、経時的に安定化する傾向にあったとしている。市川[17]は、黄斑症は導入後数ヶ月で消失し、さらに導入後 2年を経過すると非活動型といわれる燃えつき網膜症が多くなるとしている。糖尿病黄斑浮腫一方、石井らの多数例の観察では、導入後 1年以内に約 10%の網膜症で悪化がみられ、3年以内にさらに約 10%が悪化する結果であった[16]。なお硝子体出血に限定した増殖網膜症の発現率は、透析導入前後で差がなかったという報告もある[18]。ただし導入後も網膜症が進行する症例が少なくないことから、透析導入後においても眼科医との密接な連携が必要であり、本ガイドラインでは定期的な眼科受診を強く推奨する。

### (4) 糖尿病透析患者における網膜症の管理

網膜症の治療において血糖コントロールが基本であることは前述したが、透析導入後の糖尿病患者における、血糖コントロールの影響についてはこれまでほとんど検討されていない。一施設の報告であるが、増殖網膜症の導入後の進展率に対する血糖コントロールの影響は認められなかったが、非増殖網膜症では、血糖コントロールが不良の患者で網膜症進展率の有意な増加を認めている[19]。この結果より、透析導入となった症例でも血糖コントロールの必要性が示唆される。

糖尿病透析患者における網膜症の管理において問題となるのは、高度硝子体出血の直後あるいは硝子体手術前後の血液透析における、抗凝固薬の選択である。本治療ガイドでは、安全性を考慮し、高度の硝子体出血直後、あるいは硝子体手術前後の血液透析の際の抗凝固薬には、メシル酸ナファモスタットあるいは低分子ヘパリンの使用が望ましいとしたが、このような時期の抗凝固薬として、ヘパリンと、メシル酸ナファモスタットあるいは低分子ヘパリンを比較した検討結果は報告されておらず、今後の検討が必要である。

眼科医との連携には、糖尿病眼手帳が有用である[20]。

## 文献

1. 馬場園哲也：それぞれの糖尿病合併症から他の合併症を眺める－糖尿病性腎症から網膜症、神経障害および動脈硬化をみる。糖尿病合併症 2018; 32: 41-44.
2. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dill D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager J: Global diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110: 1677-1682, 2003.
3. Davis MD : Diabetic retinopathy. In : L'ESPERANCE FA (Ed) : Current diagnosis and management of chorioretinal diseases. CV Mosby, St. Louis, 179-184, 1977.
4. 福田雅俊：糖尿病網膜症の病期分類. 堀 貞夫 (編)：眼科 MOOK46 糖尿病と眼科治療. 金原出版, 東京, 117-125, 1991.
5. 瓶井資弘, 石垣 泰, 島田 朗, 曾根博仁, 池田恒彦, 高村佳弘, 船津英陽, 村田敏規, 川崎 良, 後沢 誠, 佐々木真理子, 佐藤孝樹, 杉本昌彦, 中尾新太郎, 西田健太郎, 平野隆雄, 村上智昭, 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会, 日本糖尿病眼学会：糖尿病網膜症診療ガイドライン(第1版). *日眼会誌* 2020; 12: 955-981
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
8. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL 3rd, Knatterud GL. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-252.
9. Nawrocki J, Chrzanowski W, Koch D, Dziegielewska K. Vitreoretinal surgery in diabetic patients on hemodialysis. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 283-287.



10. Hayashi H, Kurata Y, Imanaga Y, Goya K, Oshima K. Vitrectomy for diabetic retinopathy in patients undergoing hemodialysis for associated end-stage renal failure. *Retina* 1998; 18: 156-159.
11. El Shahat Y, Rottembourg J, Bellio P, Guimont MC, Rousselie F, Jacobs C. Visual function can be preserved in insulin-dependent diabetic patients treated by maintenance hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980; 17: 167-172.
12. Diaz-Buxo JA, Burgess WP, Greenman M, Chandler JT, Farmer CD, Walker PJ. Visual function in diabetic patients undergoing dialysis: comparison of peritoneal and hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 257-262.
13. 竹田宗泰, 鬼原 彰, 相沢芙束ほか: 糖尿病網膜症に対する透析療法の影響. *眼科* 1989; 31: 849-854.
14. 呉 雅美, 清水芳樹, 斎藤喜博: 糖尿病性腎症患者で血液透析が視力, 網膜症に与える影響. *日眼紀* 1991;42: 1060-1063.
15. 徳山孝展, 池田誠宏, 石川浩子ほか: 血液透析症例における糖尿病網膜症. *あたらしい眼科* 1994; 11: 1069-1072.
16. 石井晶子, 馬場園哲也, 春山賢介, 朝長 修, 船津英陽, 北野滋彦, 岩本安彦: 糖尿病透析患者における網膜症の年次的変化. *糖尿病* 2002; 45: 737-742.
17. 市川一夫: 糖尿病透析患者の合併症. *臨床透析* 2001; 17: 91-95.
18. Kameda Y, Hanai K, Uchigata Y, Babazono T, Kitano S. Vitreous hemorrhage in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing hemodialysis. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 688-392.
19. 石井晶子, 馬場園哲也. 透析患者の糖尿病 糖尿病網膜症「最新透析医学(西沢良記編)」, *医薬ジャーナル*, p400-405, 2008.
20. 大野 敦, 栗根 尚子, 入江 康文, 松下 隆哉: 糖尿病透析患者における『糖尿病眼手帳』の利用ならびに記入状況(第2報). *あたらしい眼科* 2021; 38: 579-583.

表 1. 糖尿病網膜症重症度分類の対応の目安

国際重症度分類	Davis 分類	新福田分類
網膜症なし 異常所見なし	—	—
軽症非増殖網膜症 毛細血管瘤のみ	単純糖尿病網膜症 毛細血管瘤	A1: 軽症単純網膜症 毛細血管瘤, 点状出血
中等症非増殖網膜症 毛細血管瘤以上の病変が認められる重症 非増殖網膜症よりも軽症のもの	網膜点状・斑状・線状出血 硬性白斑・網膜浮腫 (少数の軟性白斑)	A2: 重症単純網膜症 しみ状出血, 硬性白斑, 少数の軟性白斑
重症非増殖網膜症 ・眼底 4 象限で 20 個以上の網膜内出血 ・2 象限以上での明瞭な静脈数珠状拡張 ・明確な網膜内細小血管異常 上記のいずれかを認める 増殖網膜症の所見を認めない	増殖前糖尿病網膜症 軟性白斑(綿花様白斑) 静脈異常 網膜内細小血管異常 (網膜無灌流領域: 蛍光眼底造影)	B1: 増殖前網膜症 軟性白斑, 網膜浮腫, 線状・火焰状出血 静脈拡張 網膜内細小血管異常 (網膜無血管野: 蛍光眼底造影)
増殖網膜症 新生血管または硝子体出血・網膜 前出血のいずれかを認めるもの	増殖糖尿病網膜症 新生血管(網膜・乳頭上) 網膜前出血, 硝子体出血 線維血管膜 牽引性網膜剥離	A3: 軽症増殖停止網膜症 陳旧性の新生血管 A4: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の硝子体出血 A5: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の(線維血管性)増殖組織 B2: 早期増殖網膜症 乳頭に直接連絡しない新生血管 B3: 中期増殖網膜症 乳頭に直接連絡する新生血管 B4: 末期増殖網膜症 硝子体出血・網膜前出血 B5: 末期増殖網膜症 硝子体への(線維血管性)増殖組織 を伴うもの

\*: 新福田分類においては治療により 6 か月間以上鎮静化している場合には, 増殖停止網膜症とする.

\*\* : 新福田分類における合併症に関する表記: 黄斑病変(M), 牽引性網膜剥離(D), 血管新生緑内障(G), 虚血性視神経症(N), 光凝固(P), 硝子体手術(V).

## 2) 糖尿病性神経障害

糖尿病性腎症および神経障害も通常平行して進行することから[1]，透析導入に至った糖尿病患者において神経障害はほぼ全例にみられると言ってよい。糖尿病性神経障害を考える会による「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」[2]を表1に示す。神経障害は多彩な症状を示すが，透析医療において最も問題となるのは感覚障害および起立性低血圧である。

### (1) 感覚障害

#### プラクティスポイント

1. 糖尿病性末梢神経障害による下肢の高度の疼痛に対しては，日本ペインクリニック学会による「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」[3]を参考に，薬剤選択を行う。
2. いずれの薬剤も，それぞれの添付文書に従って腎機能に応じた投与量・投与間隔を調節し，副作用に注意しながら投与する。
3. 感覚低下を伴う場合，冬期における不用意な暖房器具の使用を避け，熱傷を予防する。また無痛性皮膚潰瘍の早期発見に努める。

#### 解説

感覚障害には，しびれ，疼痛，知覚低下，異常知覚があり，左右対称性で下肢に優位である。有痛性糖尿病性神経障害は，神経障害性疼痛の主要な原因の1つである。鑑別診断として，循環障害，頸腰椎症性脊髄症，慢性炎症性脱髄性多発神経炎，アルコール性神経障害などが挙げられる。

わが国で糖尿病性末梢神経障害に保険適用があるのは，アルドース還元阻害薬のエパレルスタット，メキシレチン，およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン）のみである。エパレルスタットの効果は腎症非合併例に限定されることから[4]，透析導入後の患者における効果は期待しがたいと思われる。メキシレチンは海外の臨床試験で有効性を示されていないことから，日本ペインクリニック学会による「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」では，糖尿病性神経障害による神経障害性疼痛に対する推奨度は低いとされている[3]。

透析患者で高度の疼痛を伴う場合には，上記ガイドラインの神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズムの中で，第一選択薬とされる  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル  $\alpha 2\delta$  リガンドであるプレガバリンおよびミロガバリン，さらには三環系抗うつ薬（アミトリプチリン）を，それぞれの副作用に注意しながら投与する。いずれも血液透析患者では，投与量・投与間隔を調節する。プレガバリンは血液透析後に追加投与が必要である。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン）は透析患者で血中濃度が上昇することから，添付文書上投与しないこととされている。第一選択薬で効果が不十分な場合には，ペインクリニックへのコンサルテーションを推奨する。

一方感覚低下を伴う場合、傷や足潰瘍を生じても患者本人が気づいていない場合もあることから、医療スタッフによる早期発見に努める。冬期における不用意な暖房器具の使用を避け、熱傷を予防するよう指導する。

## (2) 透析関連低血圧

### プラクティスポイント

1. 糖尿病患者では、血液透析終了直後に重篤な起立性低血圧を呈する場合があるため、起立時眩暈、意識消失などに注意する。
2. 症状が頻発する患者では、血液透析終了後の立位血圧を測定することが望ましい。
3. 対策として、透析終了後臥位からすぐに起立させず、一定時間座位を保った上で起立させる、ドライウェイトの適切な設定、透析間の体重増加（食塩・水分摂取量）を極力抑える、透析方法の工夫（ECUMの併用あるいはHDFへの変更）、などを試みる。
4. 降圧薬使用患者では、透析日の減量あるいは中止、降圧薬種類の変更も検討する。

### 解説

透析関連低血圧とは、「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン（日本透析医学会）」[5]によると、透析患者にみられる低血圧の総称であり、透析中の急激な血圧低下（透析低血圧）、起立性低血圧、常時低血圧に分けられている。本ガイドでは、前記ガイドラインとの重複を避け、特に糖尿病透析患者において問題となる起立性低血圧に限定して作成した。

生理的には血液透析による除水によって循環血液量が減少すると、代償性の自律神経反射により血管が収縮し血圧低下を予防する[5]。糖尿病性自律神経障害のある患者では、このような反射の障害が透析終了時の起立性低血圧の主な病態となる。症状として、必ずしも起立時眩暈（立ちくらみ）などの症状を訴えるとは限らず、急激に意識を消失することもある（失神）。また起立直後ではなく、数分後に血圧が下がる場合もあり、注意を要する。低血圧症状を認める患者では、血液透析終了後の立位血圧を測定することが望ましい。

糖尿病透析患者における起立性低血圧対策のエビデンスは未だ十分ではない。透析終了後臥位からすぐに起立させず、一定時間座位を保った上で起立させる、ドライウェイトの適切な設定、透析間の体重増加（食塩・水分摂取量）を極力抑える、透析方法の工夫（ECUMの併用あるいはHDFへの変更）、などを試みる。また降圧薬使用患者では、透析日の減量あるいは中止も検討する。このような対策が、これまで透析医療の現場で経験的に行われており、実際有効であることが多いことから、本ガイドにおいても推奨することとした。

### 文献

1. 馬場園哲也：それぞれの糖尿病合併症から他の合併症を眺める－糖尿病性腎症から網膜症、神経障害および動脈硬化をみる。糖尿病合併症 2018; 32; 41-44

2. 糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病性神経障害の簡易診断基準と病期分類の試み. 末梢神経 2005; 16: 79-85, 2005
3. 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 改訂第2版. 東京, 真興交易(株)医書出版, 2016
4. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. Diabetes Care 2006; 29: 1538-44, 2006
5. 日本透析医学会: 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 337-425, 2011

表 1. 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準（糖尿病性神経障害を考える会，2002 年 1 月 18 日改定） [2].

<b>必須項目(以下の2項目を満たす)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 糖尿病が存在する</li><li>2. 糖尿病性多発神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる</li></ol>
<b>条件項目(以下の3項目のうち2項目以上を満たす場合を「神経障害あり」とする)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状</li><li>2. 両側アキレス腱反射低下あるいは消失</li><li>3. 両側内踝の振動覚低下</li></ol>
<b>注意事項</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状とは，<ol style="list-style-type: none"><li>1) 両側性</li><li>2) 足趾先および足底の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」のうちいずれかの症状を訴える 上記2項目を満たす 上肢の症状のみの場合および「冷感」のみの場合は含まれない</li></ol></li><li>2. アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する</li><li>3. 振動覚低下とはC128 音叉にて10秒以下を目安とする</li><li>4. 高齢者については老化による影響を十分考慮する</li></ol>
<b>参考項目</b>
以下の参考項目のいずれかを満たす場合は，条件項目を満たさなくても「神経症状あり」とする
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 神経伝導検査で2つ以上の神経でそれぞれ1項目以上の検査項目(伝導速度，振幅，潜時)の明らかな異常を認める</li><li>2. 臨床症候上，明らかな糖尿病性自律神経障害がある しかし，自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい</li></ol>

## VI. 腹膜透析患者の糖尿病管理

### プラクティスポイント

1. ブドウ糖 PD 液は血糖値に影響を与える影響は不明であるが、肥満や血糖管理にあたり腹膜から吸収されるエネルギー量を考慮する必要がある。
2. PD 患者では GA が HbA1c に比して相対的に低値になることを念頭に置く必要がある。
3. 糖尿病合併 PD 患者における HbA1c の目標値としては 8%未満、GA の目標値を 20%未満として血糖管理を行うのが妥当である。

### 解説

2022 年末の透析患者総数は 34 万 7474 人で、血液透析(HD)との併用含む腹膜透析(PD)の患者数は 1 万 531 人と透析患者全体の 3%を占めている [1]。2022 年新規透析導入患者数は 3 万 9683 人でそのうち PD で新規導入されたのは 2237 人、全体の 5.6%と PD 導入数や割合は数年横ばいの状態である [1]。

2016 年のわが国の慢性透析療法の現況によると、PD 導入の原疾患は糖尿病性腎症が 31.9%を占め、慢性糸球体腎炎の 31%とほぼ同等であり、HD 患者(糖尿病性腎症 40.2%、慢性糸球体腎炎 27.1%)と比較すると、糖尿病性腎症の比率が低い傾向を示している。理由として PD による血糖コントロールへの悪影響、高血糖による除水不足のため体液管理が困難、網膜症や末梢神経障害による手技困難が挙げられる。しかしシステムティックレビューでは、治療モダリティーの違いに優越性を認めず [2]、糖尿病と非糖尿病患者における PD 継続率と生存率を比較した研究においても両者に有意差はなかったと報告されている [3]。わが国における「腹膜透析ガイドライン 2019」 [4]においても、糖尿病性腎症患者に対する透析療法選択における推奨はなく、shared decision making に則り患者のライフスタイルや QOL 加味した治療選択が行われている。

糖尿病患者に対する PD 療法における問題点として、PD 液に浸透圧物質として含まれるブドウ糖によるブドウ糖負荷や、PD 液へのアルブミン漏出による低アルブミン血症により HD 患者の血糖管理指標として推奨されているグリコアルブミン(GA)による管理では血糖管理を過小評価する可能性などが挙げられ、HD 患者の糖尿病管理とは異なった視点で管理する必要がある。HD 患者に関する糖尿病治療指針は国内外で提唱されているものの、PD 患者の糖尿病管理に関しては未だエビデンスに乏しい状況である。本項では、PD 患者における糖尿病管理、管理目標値について概説する。

### 1. 腹膜透析患者における糖尿病の特徴

PD 患者の血糖管理において考慮すべき事項として、PD 液による糖負荷が挙げられる。PD 液は大別すると、浸透圧物質としてブドウ糖を使用するものと、とうもろこしデンプン由来のイコデキストリンを用いたものに分類される。ブドウ糖腹膜透析液のブドウ糖濃度には 1.5%、2.5%、4.25%があり、一部は腹膜から吸収される。吸収エネルギー量は、透析液のブドウ糖濃度、総使用液量、貯留時間、腹膜機能などの影響を受ける。経腹

膜的ブドウ糖吸収は、1.5%2L ブドウ糖透析液(ブドウ糖 30g、120kcal 含有)4 時間貯留では約 70kcal、2.5%2L ブドウ糖透析液(ブドウ糖 50g、200kcal 含有)では約 120kcal 程度のエネルギーと概算される[5]。1.5%2L ブドウ糖透析液を 1 日 4 回交換した場合、食事以外に経腹膜的に 280kcal が体内に吸収されるため、糖尿病患者ではエネルギー摂取過多による肥満や血糖管理の悪化につながる可能性があり、腹膜から吸収されるエネルギー量を十分に考慮する必要がある(表 1)。

一方、イコデキストリンはとうもろこし由来のデンプンから製造されたもので、構造上はブドウ糖の重合体である。しかしながら、分子量がブドウ糖の数十倍から数百倍であり、腹膜の毛細血管からは吸収されず、主にリンパ系を介して吸収されるため、8 時間で約 20%、12 時間で約 34%の吸収にとどまり、イコデキストリン 2L を 8 時間貯留したとしても 150kcal のエネルギー吸収になるとされている[6]。

PD 治療開始後に、新たに高血糖および耐糖能異常が発症することが報告されたが[7,8]、その後の疫学研究や最近のメタアナリシスでは、HD を受けている患者と比較して、PD 患者において新たに発症した高血糖のリスクに差がないことが示されている[9,10]。PD 患者は高血糖(糖尿病)、インスリン抵抗性、代謝異常など複数の危険因子を有しているが、PD 液によるブドウ糖負荷が短期的・長期的に血糖コントロールに与える影響は未だ不明であり[11]、今後の検討が必要である。

## 2. 血糖モニタリング指標 (HbA1c、GA)と評価における注意点

末期腎不全患者では赤血球寿命が短縮していることが古くから報告されており、正常の約 50%程度とされている[12]。透析患者では赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 使用による幼弱赤血球の増加や、血液透析患者では失血や出血などの影響により見かけ上 HbA1c は低値となる。GA は赤血球寿命や ESA 投与の影響を受けないため、HD 患者においては HbA1c に代わる有用な血糖コントロール指標として推奨されている。Hoshino らは、850 名の糖尿病合併 PD 患者の平均血糖を HbA1c と血清アルブミンから予測する式を報告している[13]。

一方で GA はアルブミン代謝により値が変動する。アルブミンの半減期が延長する肝硬変、甲状腺機能低下症、低栄養状態などでは、GA は見かけ上高値となり、ネフローゼ症候群、甲状腺機能亢進症などのアルブミン半減期が短縮する疾患では GA は見かけ上低値となる[14]。実際、わが国の報告では、PD 患者(n=33)の GA/HbA1c 比は  $2.3 \pm 0.3$ 、HD 患者(n=46)では  $3.2 \pm 0.5$  で、PD 患者が有意に低値であった[15]。HD 患者や健常者と比較し、PD 患者では GA が HbA1c に比して相対的に低値になることを念頭に置く必要がある。PD 患者において HbA1c と GA のどちらがより正確に血糖を反映するかについては定かではなく、米国では PD 患者においても GA がより血糖を反映するとの報告もある[16]。わが国においても、PD 患者における血糖と HbA1c、GA それぞれとの関連を検討したところ、GA が HbA1c と比較してより血糖値と相関していたとの報告もある[17]。



### 3. 持続血糖測定

PD 患者における持続血糖測定 (CGM: continuous glucose monitoring) を評価した研究では、センサーの精度がアシドーシス、尿素濃度、体液過剰などの影響を受けず、静脈血の血糖測定と同等であり、PD 患者においても CGM での血糖評価が有用であることが示されている [18]。

PD 患者では HbA1c、GA 共に血糖管理を過小評価する可能性があり、特に高濃度ブドウ糖液や自動腹膜透析 (APD: automated peritoneal dialysis) を使用している糖尿病症例においては、血糖の日内変動が大きい可能性があるため、CGM を併用することで血糖管理の精度が向上することが期待される。

### 4. 血糖管理の目標値

HD 患者や保存期腎不全患者を対象とした研究において、血糖コントロールが不十分な場合に有害な転帰と関連することが複数の研究で示されており [19,20]、PD 患者においても厳密かつ安全な血糖管理が重要である。しかし、PD 患者における血糖コントロールと予後との関連を検討した研究は少なく、未だ管理目標値は定まっていない。2,798 名の糖尿病 PD 患者を対象とした米国の研究では、HbA1c の 6-6.9% を Reference (対照) とすると、HbA1c 8% 以上が全死亡のリスクと有意に関連していることが報告されている [21]。さらに、韓国の PD 患者 366 名の報告でも、HbA1c 8.0% 未満と比較すると、HbA1c 8% 以上の患者では有意に生存率が低く、感染症による死亡が多かったことから、不良な血糖コントロールが感染リスクを増加させ、生存率に悪影響を及ぼすことが示唆される [22]。同様に、韓国 PD 患者 140 名の検討でも、HbA1c をカテゴリー別 (I: 5.15-6.7%、II: 6.8-7.5%、III: 7.6-13.25%) に解析すると、様々な因子で調整した全死亡リスクは III 群のみ 13 倍有意に上昇した [23]。その後の検討においても HbA1c 8.0% 未満では 8.0% 以上の群と比較して非心血管死のリスクが有意に低下していた [24]。中国からの報告では、HbA1c 5.9% 未満と比較すると、HbA1c 8% 以上の群のみが総死亡のリスクを 2.29 倍有意に上昇させている [25]。わが国の報告では、PD 糖尿病患者において、GA > 20% が生存率の低下、特に感染関連死と関連することが示されたが、一方で HbA1c 値と死亡率との間に関連は見られておらず [26]、PD 患者において GA がより正確に血糖プロファイルを反映している可能性を示唆している。

日本透析医学会統計調査によると、2018 年の糖尿病 HD 患者の平均 HbA1c 値は  $6.19 \pm 1.17\%$ 、平均 GA 値は  $20.69 \pm 5.03\%$  であった。糖尿病 PD 患者の場合、平均 HbA1c 値は  $6.14 \pm 1.11\%$  と HD 患者と比較して大きな違いは見られないものの、平均 GA 値は  $16.9 \pm 4.4\%$  と明らかに低値であった。GA 20% は血糖コントロールの観点から見かけ上低値である可能性があり、PD 患者における GA 値はその解釈に注意を要する。以上を踏まえ、現状のエビデンスは不足しているものの、糖尿病合併 PD 患者における HbA1c の目標値としては 8% 未満、GA の目標値を 20% 未満として血糖管理を行うのが妥当であると考え

## 5. 腹膜透析患者の糖尿病治療

### 1) 食事療法

#### (1) エネルギー摂取量

PD 患者では、透析液への蛋白漏出による異化亢進から、低栄養をきたしやすい。栄養障害は生命予後や QOL に深く影響を与えるためその管理は重要であるものの、PD 患者の栄養管理に関する報告は少ない。

日本の「腹膜透析ガイドライン 2019」では、総摂取エネルギーは標準体重あたり 30-35kcal/kg/day を目安にすることが推奨されているが[4]、この総摂取エネルギーとは食事によるものと腹膜からの糖の吸収を合わせたものとして考える必要がある。経腹膜的エネルギー吸収量は、1 回のバッグ交換あたり 70~120kcal 程度と考えられ、個々の PD メニューに応じて計算する必要がある。糖尿病症例では、35kcal/kg/day のエネルギー摂取では肥満傾向となる可能性があり、30-32 kcal/kg/day が適当であるとされている[4]。イコデキストリン液はブドウ糖透析液と比較して除水能に優れていることに加え、ブドウ糖を負荷しない点からも糖尿病患者への使用は推奨される。エネルギー摂取量は年齢、性別、身体活動レベル、PD メニューを参考にして患者個別に設定することが求められる。

#### (2) たんぱく質摂取量

糖尿病を合併した PD 患者におけるたんぱく質摂取量の設定は、上述の摂取エネルギー量を勘案して考慮すべきである。透析液への蛋白質喪失量は、交換回数や液量、腹膜劣化や腹膜炎などにより左右されるが、概ね 1 日蛋白 10g 程度、アルブミン 2~4g 程度とされている[4]。喪失蛋白質を考慮すると、保存期腎不全患者より多いたんぱく質摂取量が求められるが、残存腎に対するたんぱく質負荷も考慮する必要がある。0.73g/kg/day 未満では死亡リスク、腹膜炎のリスクが高く、0.94g/kg/day 以上では長期予後が良いとの報告もある[27]。わが国では諸外国よりたんぱく質摂取量が少ないことも考慮し、「腹膜透析ガイドライン 2019」では、適正なエネルギー量を前提として 0.9-1.2g/kg/day のたんぱく質摂取を推奨している[4]。血清アルブミン値のみならず、尿素窒素、血清リン値など、複数の栄養指標を用いてたんぱく質摂取量を設定する必要がある。

#### (3) 食塩摂取量

糖尿病患者では特に食塩過多による体液過剰に陥りやすく、高血圧、心血管系合併症のリスクとなるため、適切な食塩・水分管理が必須である。PD 患者における食塩・水分摂取量設定には 1 日の水分除去量を考慮する必要がある。1000ml の除水につき食塩 7.5g、残存腎尿 100ml につき食塩 0.5g 除去されることから、「腹膜透析ガイドライン 2019」では PD 患者の 1 日食塩摂取量として[除水量(L)×7.5g+残存腎尿量 100ml につき 0.5g]とされている[4]。また、糖尿病、高血圧患者においては、食塩摂取量と CVD、死亡のリスクとの関係には J カーブ現象があることが報告されている[28,29]。実際、1 型糖尿病患者では尿中ナトリウム排泄量が概ね 50mmol/day(食塩換算で 2.9g/day)より少ないと死亡率が上昇することから、3g/day 未満の過度な食塩制限は推奨されていない。PD 患者に対す

る後ろ向き研究でも低食塩摂取量(平均 3.58g/day)群において総死亡や心血管死亡が多かったことから[30]、糖尿病を合併した PD 患者においても 3g/day 以上の食塩摂取は必要と思われる。過度な食塩制限による低ナトリウム血症や低栄養に留意し、食塩過多による体液過剰を回避しつつ個々の尿量、除水量、栄養状態を考慮して体液管理をすることが肝要である。

## 2) 薬物療法

透析患者では腎による糖新生の低下、インスリンクリアランスの低下、腎排泄性薬物の蓄積が生じやすく、低血糖をきたしやすい。進行した糖尿病性腎症合併透析患者(PD 患者 4216 例、HD 患者 42563 例)の報告では、透析移行期に低血糖のリスクが増加することが観察され、重症低血糖関連入院頻度の増加は、透析移行 1 年後の死亡リスク上昇と関連していた[31]。PD 患者においても極力低血糖を予防しつつ血糖管理を行う必要がある。

### (1) 経口血糖降下薬

薬物の未変化体、代謝産物が腎排泄を主とする場合は、PD 患者には慎重投与、禁忌となるため、使用可能な経口血糖降下薬の選択肢は限定される。スルフォニルウレア薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬は禁忌である。SGLT2 阻害薬の残存腎への有効性は定かではない。速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP 4 阻害薬、GLP1 受容体作動薬は慎重投与や減量が必要なものもあるが使用可能である。

腹膜線維化モデルラットでは DPP4 が腹膜線維化を惹起し、DPP4 阻害は腹膜の血管新生や酸化ストレスを改善させ、腹膜線維化を抑制するとの報告がある[32]。同研究において、PD 患者を含む末期腎不全患者の登録データを調査したところ、DPP4 阻害薬を使用した PD 患者群では未使用群と比較して HD への移行が有意に少なかったことから、DPP4 阻害薬は腹膜機能に対して保護的に働く可能性が示唆される。

既報では、PD 患者の生存率を規定する因子として残存腎機能(RRF: Residual Renal Function)が示されている[33]。PD における RRF の低下には様々な因子が関与しているが、香港の PD 導入患者のコホート研究ではブドウ糖暴露、腹膜炎のエピソード数に加え蛋白尿が RRF 低下の独立した予測因子であった[34]。

SGLT2 阻害薬は、透析患者では十分な血糖降下作用が期待できないため使用は推奨されていない。しかし、基礎研究において、SGLT2 阻害薬は近位尿細管障害の改善[35]およびポドサイト障害の改善のみならず抗線維化作用、抗炎症作用を有することが示されており[36,37]、これらの機序を介して蛋白尿減少効果を示すことが考えられる。SGLT2 阻害薬は蛋白尿減少により、RRF を保持する可能性がある[38]。また、ヒトの腹膜生検において腹膜に SGLT2 の蛋白発現が確認されており、PD 継続期間が長くなるほど発現量は増加し、被覆性腹膜硬化症患者の腹膜では発現が著明に増加していたとの報告がある[39]。マウスの実験において SGLT2 発現を低下させることで腹膜の組織学的変化が改善したとの報告もあり[40]、SGLT2 が腹膜劣化と関連しており、SGLT2 阻害薬が腹膜劣化を防ぐ可能性を示唆している。今後、上記効果を裏付ける臨床研究が待たれる。

## (2) インスリン療法

インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病患者では、インスリン療法の絶対的適応であり、1日3-4回の強化インスリン療法が必須である。2型糖尿病患者でも複数の血糖降下薬を使用してもコントロール不良な際は、インスリン療法の適応となる。インスリン分泌能や血糖値に応じてインスリンの種類や注射回数、投与量を決定する。

糖尿病PD患者では、腹膜を介した透析液中のブドウ糖吸収や、体内のインスリン喪失により、PD導入後にインスリン必要量が増加することがある[41]。特にAPDでは夜間就寝中にブドウ糖が吸収され、非生理的な血糖日内変動が見られる。CGMは透析液による糖負荷、血糖変動を観察することが可能であり、インスリン処方調整に役立つと考えられる。イコデキストリン液使用患者では、イコデキストリン代謝物のマルトースの影響で血糖測定時に偽高値を示すことがあり、特にGDH-PQQ酵素使用機器では影響が強く出やすく[42]、インスリン過量投与による低血糖に注意する必要がある。

## 文献

1. 花房 規男, 阿部 雅紀, 常喜 信彦, et al. わが国の慢性透析療法の現況(2022年12月31日現在). 解説. 日本透析医学会雑誌. 2023年56巻12号 p.473-536.
2. Couchoud C, Bolignano D, Nistor I, et al. Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease: a systematic review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant*. Feb 2015;30(2):310-320.
3. Kishida K, Maruyama Y, Asari K, et al. Clinical outcome of incident peritoneal dialysis patients with diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. Mar 2019;23(3):409-414.
4. 日本透析医学会. 2019年版 腹膜透析ガイドライン
5. 中尾 俊之, 松本 博, 岡田 知也, et al. 機能評価 CAPD及びAPDにおける腹膜ブドウ糖吸収量の検討. 原著論文. 腹膜透析. 1998.06 1998;(98):196-198.
6. Gokal R, Moberly J, Lindholm B, Mujais S. Metabolic and laboratory effects of icodextrin. *Kidney Int Suppl*. Oct 2002;(81):S62-71.
7. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. Apr 2007;49(4):524-532.
8. Dong J, Yang ZK, Chen Y. Older Age, Higher Body Mass Index and Inflammation Increase the Risk for New-Onset Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Patients on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2016;36(3):277-283.
9. Xue C, Gu YY, Cui CJ, et al. New-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis and systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. Aug 01 2020;35(8):1412-1419.

10. Shi Y, Cai J, Shi C, Liu C, Li Z. Incidence and mortality of new-onset glucose disorders in peritoneal dialysis patients in China: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. Apr 29 2020;21(1):152.
11. Wijewickrama P, Williams J, Bain S, et al. Narrative Review of Glycemic Management in People With Diabetes on Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep*. Apr 2023;8(4):700-714.
12. Uehlinger DE, Gotch FA, Sheiner LB. A pharmacodynamic model of erythropoietin therapy for uremic anemia. *Clin Pharmacol Ther*. Jan 1992;51(1):76-89.  
doi:10.1038/clpt.1992.10
13. Hoshino J, Mehrotra R, Rhee CM, et al. Using hemoglobin A1c to derive mean blood glucose in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):413-420.
14. 阿部 雅紀. 糖尿病透析患者の血糖管理指標～グリコアルブミン(GA)を再考する～ 「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」を振り返る GAを再考する Overview. 会議録. *日本透析医学会雑誌*. 2020.10 2020;53(Suppl.1):317.
15. 中尾 俊之, 松本 博, 韓 明基, et al. 維持透析患者における血糖コントロール指標に関する検討 グリコヘモグロビンとグリコアルブミンの関係. 原著論文/比較研究. *日本透析医学会雑誌*. 2005.01 2005;38(1):31-39.
16. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int*. 2010;30(1):72-79.
17. Kobayashi H, Abe M, Yoshida Y, Suzuki H, Maruyama N, Okada K. Glycated Albumin versus Glycated Hemoglobin as a Glycemic Indicator in Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci*. Apr 25 2016;17(5)doi:10.3390/ijms17050619
18. Ng JKC, Ling J, Luk AOY, et al. Evaluation of a Fourth-Generation Subcutaneous Real-Time Continuous Glucose Monitor (CGM) in Individuals With Diabetes on Peritoneal Dialysis. *Diabetes Care*. Jun 01 2023;46(6):1191-1195.
19. Hoshino J, Larkina M, Karaboyas A, et al. Unique hemoglobin A1c level distribution and its relationship with mortality in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int*. Aug 2017;92(2):497-503.
20. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. Feb 06 2010;375(9713):481-489.
21. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. May 2011;6(5):1041-1048.
22. Park JI, Bae E, Kim YL, et al. Glycemic Control and Mortality in Diabetic Patients Undergoing Dialysis Focusing on the Effects of Age and Dialysis Type: A Prospective Cohort Study in Korea. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136085.

23. Yoo DE, Park JT, Oh HJ, et al. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30072.
24. Lee MJ, Kwon YE, Park KS, et al. Glycemic Control Modifies Difference in Mortality Risk Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Incident Dialysis Patients With Diabetes: Results From a Nationwide Prospective Cohort in Korea. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2016;95(11):e3118.
25. Peng F, Xia X, He F, Li Z, Huang F, Yu X. The Effect of Glycated Hemoglobin and Albumin-Corrected Glycated Serum Protein on Mortality in Diabetic Patients Receiving Continuous Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2015;35(5):566-575.
26. 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*. Mar 01 2019;9(1):3320.
27. Dong J, Li Y, Xu Y, Xu R. Daily protein intake and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 2011;26(11):3715-3721.
28. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2011;34(4):861-866.
29. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*. Nov 23 2011;306(20):2229-2238.
30. Dong J, Li Y, Yang Z, Luo J. Low dietary sodium intake increases the death risk in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. Feb 2010;5(2):240-247.
31. Hsiao CC, Tu HT, Lin CH, Chen KH, Yeh YH, See LC. Temporal Trends of Severe Hypoglycemia and Subsequent Mortality in Patients with Advanced Diabetic Kidney Diseases Transitioning to Dialysis. *J Clin Med*. Mar 27 2019;8(4)doi:10.3390/jcm8040420
32. Li YC, Sung PH, Yang YH, Chiang JY, Yip HK, Yang CC. Dipeptidyl peptidase 4 promotes peritoneal fibrosis and its inhibitions prevent failure of peritoneal dialysis. *Commun Biol*. Jan 29 2021;4(1):144.
33. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. May 2002;13(5):1307-1320.
34. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Predictors of residual renal function decline in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2015;35(2):180-188.
35. Hodrea J, Balogh DB, Hosszu A, et al. Reduced O-GlcNAcylation and tubular hypoxia contribute to the antifibrotic effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. Apr 01 2020;318(4):F1017-F1029.

36. Del Vecchio L, Beretta A, Jovane C, Peiti S, Genovesi S. A Role for SGLT-2 Inhibitors in Treating Non-diabetic Chronic Kidney Disease. *Drugs*. Sep 2021;81(13):1491-1511.
37. Huang F, Zhao Y, Wang Q, et al. Dapagliflozin Attenuates Renal Tubulointerstitial Fibrosis Associated With Type 1 Diabetes by Regulating STAT1/TGF $\beta$  1 Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:441.
38. Borkum M, Jamal A, Suneet Singh R, Levin A. The rationale for the need to study sodium-glucose co-transport 2 inhibitor usage in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. Mar 2023;43(2):139-144.
39. Schrickler S, Oberacker T, Fritz P, Ketteler M, Alscher MD, Schanz M. Peritoneal Expression of SGLT-2, GLUT1, and GLUT3 in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2022;47(2):125-134.
40. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int*. Sep 2018;94(3):524-535.
41. 花井 豪. 糖尿病透析患者の全身管理を極める-専門医との連携を目指して. 血糖モニタリング法. 解説/特集. *臨床透析*. 2023.01 2023;39(1):25-29.
42. 吉川 康弘, 稲村 奈津美, 積田 智佳, et al. 血糖自己測定機器における各種糖類の反応性試験. 原著論文. *医学検査*. 2016.07 2016;65(4):408-413.

表 1. 腹膜透析液からのエネルギー吸収量

PD液の種類	用量	浸透圧物質	含有カロリー	貯留時間	吸収率	吸収カロリー
1.35%ブドウ糖透析液	2L	ブドウ糖27g	108kcal	4時間	約60%	約65kcal
2.5%ブドウ糖透析液		ブドウ糖50g	200kcal			約120kcal
4.0%ブドウ糖透析液		ブドウ糖80g	320kcal			約200kcal
イコデキストリン液		イコデキストリン150g	計算不可	8時間	約20%	約150kcal
	12時間			約34%	約255kcal	

文献 4-6 から作成.



