

慢性腎臓病 (CKD) における危険因子としての食後高血糖の検討

独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院 臨床研究部

糖尿病研究室長 関 直人

はじめに

1. 研究の背景

慢性腎臓病 (CKD) は、動脈硬化・腎機能低下・末期腎不全・心血管イベントなどの危険因子であることが報告されている⁽¹⁾。一方で食後高血糖もまた、動脈硬化・心血管イベントの危険因子であることが報告されている⁽²⁾。

食後高血糖の検出には持続血糖モニタリング (CGM) や1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) の有用性が報告されており⁽³⁾、一般住民においては1,5-AGと心血管イベントの関連が報告されている⁽⁴⁾。但し、腎機能低下症例では1,5-AGの測定に影響があると考えられ、1,5-AGが食後高血糖を反映するかどうかは明らかではない。

本研究では、食後高血糖を検出するための検査として、golden standardではあるがやや煩雑なCGMと、一方で、簡便な検査である1,5-AGを比較し、腎機能低下症例でも1,5-AGが食後高血糖を反映するかどうかを検討した。

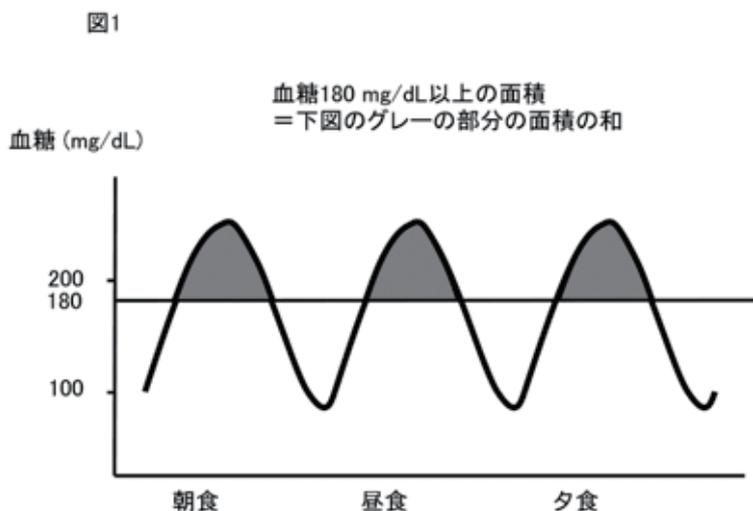
2. 研究の方法

① 対象

当科通院中のCKD stage3-4(推算糸球体濾過率(eGFR)30-59 mL/min/1.73m²)の糖尿病症例。性別・年齢は不問。但し、HbA1c 8.0%以上の症例は著明な高血糖では1,5-AG値が食後高血糖を反映しないため、また、SGLT-2阻害薬を内服している症例は1,5-AGの測定に影響があるため、それぞれ除外した。

② 方法

CGMを装着し、その翌日の24時間の血糖プロフィールを解析し、食後高血糖(血糖値180mg/dL以上)の面積(図1)を計算し、1,5AGとの相関を検討した。食後高血糖の定義はアメリカ糖尿病学会の定義に拠った。結果は平均 ± 標準偏差で示した。



結 果

1. 対象症例背景

対象症例背景を表1に示す。対象症例は20例。年齢は平均57歳、性別では男性が多かった。eGFRの平均は39.3 (mL/min/1.73 m²) だったが、貧血は認めなかった。HbA1c及び1,5AGを指標とした血糖コントロールは良好であった。

表1 対象症例背景

年齢 (歳)	56.4 ± 15.6
性別 (人)	男14 : 女6
BMI	25.3 ± 4.9
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	36.9 ± 17.2
CKD stage 3及び4 (人)	12 : 8
収縮期血圧 (mmHg)	129 ± 19
拡張期血圧 (mmHg)	73 ± 10
Hb (g/dL)	13.4 ± 2.4
HbA1c (%)	6.6 ± 0.9
1,5AG (μg/mL)	12.5 ± 6.3.

2. 食後高血糖の検出

対象症例20例中14例において、CGMで食後高血糖を認めた。

血糖180mg/dL以上の面積は、6645.3 ± 10294.0mg/dL・minであった。

全症例の解析では、血糖180mg/dL以上の面積はHbA1c、1,5-AGのいずれとも有意な相関を認めた。但し、HbA1cと1,5-AGは有意な相関を認めなかった(表2)。

表2 全症例 (CKD stage 3-4) における、HbA1c、1,5-AG、
血糖180mg/dL以上の面積との相関係数 (r)

	HbA1c	1,5AG	血糖180mg/dL以上の面積
HbA1c (%)	—	-0.405	0.525*
1,5AG (μg/mL)	-0.405	—	-0.460*
血糖180mg/dL以上の面積 (mg/dL・min)	0.525*	-0.460*	—

* p<0.05

3. 腎機能ごとのHbA1c、1,5-AG、血糖180mg/dL以上の面積との相関

全症例 (CKD stage3-4) をCKD stage3 (eGFR 30-59mL/min/1.73m²) とCKD stage4 (eGFR 15-29mL/min/1.73m²) に分けて、それぞれのHbA1c、1,5-AG、血糖180mg/dL以上の面積との相関を検討した。CKD stage3では1,5-AGと血糖180mg/dL以上の面積との間に有意な相関を認めしたが (表3-1、図2-1)、CKD stage4では認めなかった (表3-2、図2-2)。

表3-1 CKD stage 3 (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) の症例 (n=12) における、1,5-AG、血糖180mg/dL以上の面積との相関係数 (r)

	HbA1c	1,5AG	血糖180mg/dL以上の面積
HbA1c (%)	—	-0.520	0.626*
1,5AG (μg/mL)	-0.520	—	-0.600*
血糖180mg/dL以上の面積 (mg/dL・min)	0.626*	-0.600*	—

* p<0.05

表3-2 CKD stage 4 (eGFR 15-29mL/min/1.73m²) の症例 (n=8) における、HbA1c、1,5-AG、血糖180mg/dL以上の面積との相関係数 (r)

	HbA1c	1,5AG	血糖180mg/dL以上の面積
HbA1c (%)	—	-0.074	0.148
1,5AG (μg/mL)	-0.074	—	-0.091
血糖180mg/dL以上の面積 (mg/dL・min)	0.148	-0.091	—

1,5-AGと血糖180 mg/dL以上の面積との相関

図2-1:CKD stage 3の症例 (n=12)

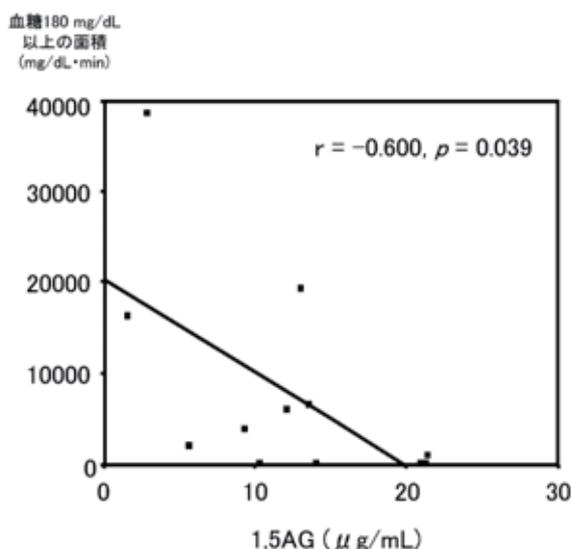
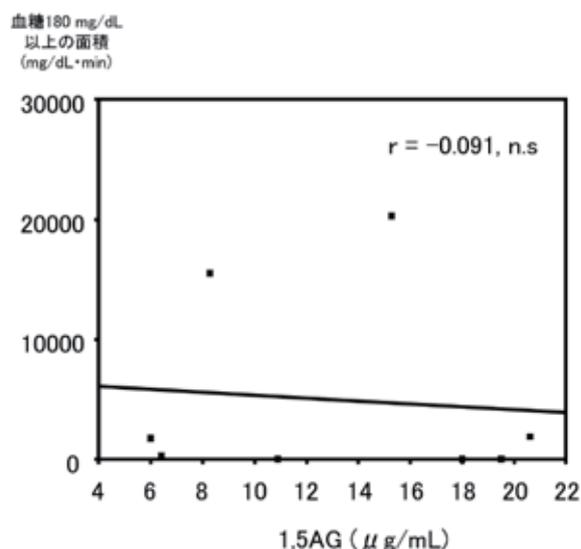


図2-2:CKD stage 4の症例 (n=8)



考 察

食後高血糖の検出には1,5-AGの有用性が報告されているが⁽³⁾、我々の検討では、CKD stage3では1,5-AGと血糖180mg/dL以上の面積に有意な相関を認めたが、より腎機能低下が進行したCKD stage4では有意な相関は認められなかった。その理由として、1,5-AGの測定原理より腎機能障害が影響したと考えられる。CKD stage3までの腎機能障害の症例においても、血糖コントロールの指標としての1,5-AGの有効性は報告されているが⁽⁵⁾、食後高血糖の指標としての1,5-AGの有効性は未検討である。今回の研究により、CKDにおける食後高血糖の検出には、CKD stage3までは1,5-AGの有効性が示唆されたが、より腎機能低下が進行したCKD stage4では1,5-AGでは食後高血糖の検出には限界があることが考えられた。このため、CKD stage4以上の腎機能低下症例においては、食後高血糖の検出のための検査としてはCGMが必要かつ有効と考えられた。

今後の発展・課題としては、第一に症例数の確保である。今回の検討では、特にCKD stage4の(かつHbA1cが8%未満という比較的コントロール良好な)症例数が少なかったことより、今後、症例数を蓄積してゆきたい。第二に食後高血糖が認められた症例での、動脈硬化・腎機能低下・末期腎不全・心血管イベントなどへの関与を縦断的(数年間)に渡り検討することである。

最後に、本研究の医学的意義や貢献としては、食後高血糖の検出にCKDのstageごとに最適なツールを提示し、食後高血糖の検出から介入(生活指導や薬物療法など)することによって、動脈硬化・心血管イベントの抑制に役立つことが期待される。

要 約

CKD stage4以上の腎機能低下症例においては、食後高血糖の検出のための検査としてはCGMが必要かつ有効であり、動脈硬化・心血管イベントなどの抑制に役立つと考えられる。

文 献

1. 日本腎臓学会編集 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 東京医学社
2. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617-621
3. Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, Park KS: Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2013; 50: 505-510
4. Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Okamura T: Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: an 11-year population-based cohort study in

- Japan, the Suita study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 477-483
5. Kim WJ, Park CY, Lee KB, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW: Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care* 2012; 35: 281-286