

総説 (第27回徳島医学会賞受賞論文)

末期腎不全糖尿病患者における血糖管理指標 —HbA1c の問題点—

中 條 恵 子¹⁾, 岡 田 和 美¹⁾, 山 田 真由美¹⁾, 大 橋 照 代¹⁾, 小 松 まち子²⁾,
島 健 二²⁾, 水 口 隆³⁾

¹⁾医療法人 川島会 川島病院検査室, ²⁾同 川島病院内科

³⁾同 鴨島川島クリニック内科

(平成23年9月27日受付) (平成23年10月12日受理)

末期慢性腎不全 (end-stage renal disease, ESRD) 合併糖尿病患者における血糖コントロール指標としての HbA1c の問題点について, 維持透析期, 保存期に分け, 検討した。

1日7回測定 of 平均血糖値を血糖コントロールの指標とし, 対応する HbA1c 値を透析糖尿病患者と一般の糖尿病患者で比較すると, 前者で HbA1c は相対的に低値であった。しかし, 同じ中長期的血糖コントロール指標であるグリコアルブミン (GA) は両群間で差がなく, 透析糖尿病患者における代替え血糖コントロール指標としての使用の可能性が示唆された。非透析 ESRD (CKD) を eGFR で病期分類し, HbA1c 相対的低値出現の病期を検討したところ, HbA1c 値は正常群に比し, CKD stage 4, 5期で有意に低値となることが明らかとなった。この HbA1c 低値に, 呼気 CO 濃度で算出した赤血球寿命の短縮の関与の可能性が示唆された。

ESRD 合併糖尿病において, HbA1c 値は慎重に解釈する必要がある。

糖尿病診療において, HbA1c は血糖コントロールの基準の指標として汎用されている。しかしながら, HbA1c 値は血糖以外に赤血球寿命にも影響を受け, 従って, 赤血球寿命が変化する病態においては, 血糖コントロール状態を正しく反映しないことがある。溶血性貧血, 大量輸血, 肝硬変, 鉄欠乏性貧血の鉄剤治療時などが, これ

らの病態である。

末期慢性腎不全時, エリスロポエチン欠乏, 赤血球膜脆弱性など種々の原因で貧血を併発する。このような病態において, 赤血球寿命の変化が生じ, HbA1c 値が血糖コントロール状態を正しく反映しない可能性が考えられる。

本論文では, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) 各病期における HbA1c の問題点を, 透析期, 保存期 CKD に分け, われわれのこれまでの成績¹⁻³⁾を中心に記述する。

1 血液透析患者における HbA1c 値

図1は当院の糖尿病透析患者246名の HbA1c の分布図

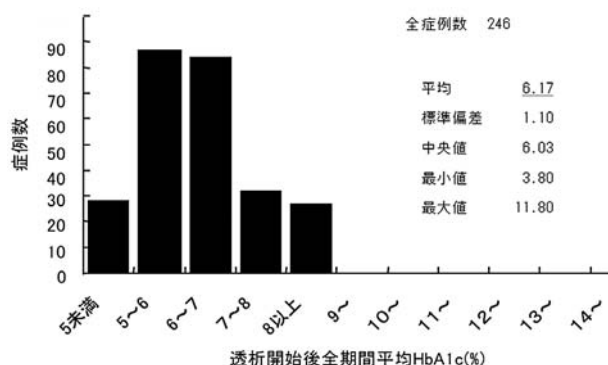


図1 川島病院における糖尿病透析患者の HbA1c ヒストグラム (全期間平均)

である。5～7%に集中し、平均値は6.17%（中央値；6.03%）である。糖尿病専門医の勤務する糖尿病専門外来での一般の糖尿病患者の平均 HbA1c 値は7%前後であるのと比較すると、1%程度低値である。1日7回測定 of 血糖値の平均値（横軸）を血糖コントロール状態の指標に、それに対応する HbA1c 値を糖尿病透析患者と一般の糖尿病患者で比較すると、図2に示すように前者の値が低値であることが分かる。即ち、糖尿病透析患者の HbA1c 値はコントロール状態を過良評価していることになる。この事実は、最近、continuous glucose monitoring system (CGMS) を用いての平均血糖値を指標に、糖尿病透析患者と一般糖尿病患者の HbA1c を比較した成績⁴⁾からも明らかにされている。

糖尿病透析患者で HbA1c は見かけ上どれ程、低値になるかを、糖尿病透析患者の HbA1c 値を一般糖尿病患者の HbA1c の回帰式に代入して求めたところ、前者 $5.6 \pm 1.0\%$ は後者（正しい値） $7.5 \pm 0.9\%$ となった。HbA1c の絶対値の大きさにもよるが、糖尿病透析患者の HbA1c は見かけ上、1～2%低値になっていると考えられる。

透析患者において、赤血球寿命の短縮が知られているが⁵⁾、これが糖尿病透析患者の HbA1c 低値の一つの原因であ

る。その他に、エリスロポエチン治療による幼弱赤血球の相対的増加も上記現象に関与していると考えられている⁶⁾。

赤血球寿命に関係しない中長期的血糖コントロール指標であるグリコアルブミン (GA) が、糖尿病透析患者において HbA1c に代わるコントロール指標になりうるか検討したところ、図3に示すように血糖値との関係は一般の糖尿病患者の場合と変わらず、これが代替のコントロール指標になりうる事が明らかになった^{1,2)}。この事実は、その後、多数例で検討した Inaba ら⁷⁾によっても、また、外国人症例においても⁸⁾確認されている。

糖尿病透析患者における HbA1c と GA の関係は種々の因子が関与するため、簡単には互いに補正され得ない。一般の糖尿病患者において、HbA1c 値と GA 値はほぼ1:3の関係にある。従って、GA 値を3で割れば、大体の HbA1c 値を求めることができる。しかし、糖尿病透析患者では表1に示すごとく、平均血糖値に応じ、その比は異なり、血糖値が高いほど比は大きくなる。即ち、高血糖ほど HbA1c 値が相対的に低いか、GA が高値か、いずれかであるが、検討の結果、前者によることが明らかとなった²⁾。これも、糖尿病透析患者において HbA1c

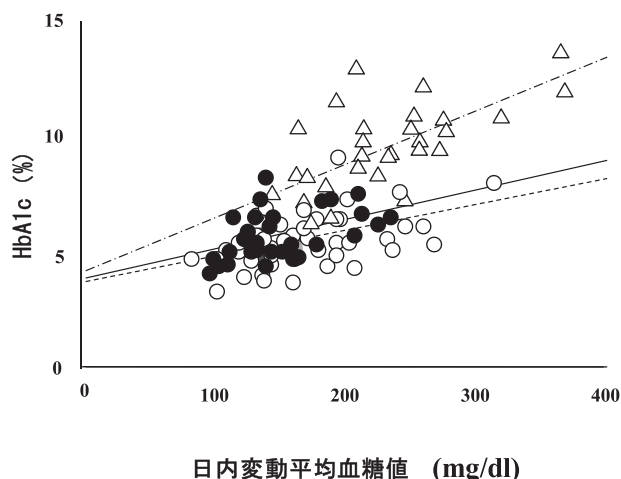


図2 末期腎不全患者における血糖コントロールと HbA1c の関係
腎機能正常糖尿病患者における関係との比較
…○…保存期 ($r=0.47$ $p<0.0005$) —●—透析期 ($r=0.42$ $p<0.01$) --△--腎機能正常糖尿病患者 ($r=0.67$ $p<0.0001$) (透析会誌 35:1105-1110,2002¹⁾J Med Invest 53:223-228,2006²⁾より引用)

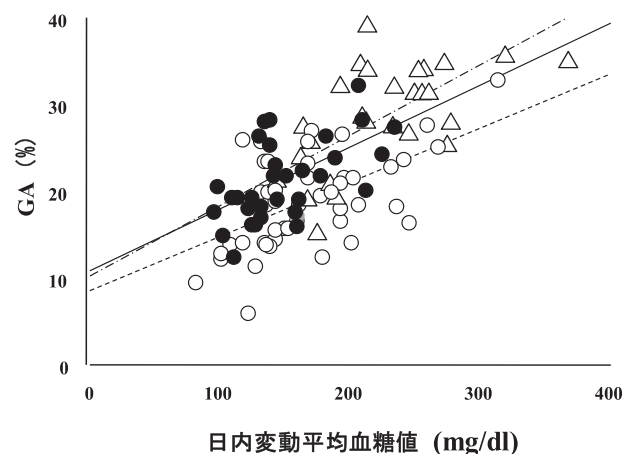


図3 末期腎不全患者における血糖コントロールと GA の関係
腎機能正常糖尿病患者における関係との比較
…○…保存期 ($r=0.56$ $p<0.0001$) —●—透析期 ($r=0.50$ $p<0.0005$) --△--腎機能正常糖尿病患者 ($r=0.68$ $p<0.0001$) (透析会誌 35:1105-1110,2002¹⁾J Med Invest 53:223-228,2006²⁾より引用)

表1 平均血糖値4領域における GA/HbA1c 比の変化

	平均血糖値域 (mg/dL)			
	<150	150~199	200~249	250≤
糖尿病透析	3.6±0.5 (n=52)	3.8±0.6 (n=46)	3.9±0.6 (n=26)	4.3±0.6 ^a (n=10)
糖尿病非透析	3.0±0.1 (n=2)	2.9±0.3 (n=12)	3.3±0.4 (n=12)	3.1±0.4 (n=14)
	平均±SD		^a p<0.01vs.<150	

がある期間の血糖コントロール状態を正しく反映していないという、証左である。

2 非透析末期慢性腎不全糖尿病患者の HbA1c

糖尿病透析患者の HbA1c 値が、見かけ上、低値にな

ること、さらに、透析導入直前の糖尿病患者においても同様の現象が認められることについて、先に述べた。それでは、CKD のどの stage から HbA1c の見かけ上、低値という現象が生じるのか、さらに、この現象がどのような機序を介して生じるのかを解明しようとした³⁾。

当院外来通院中の血糖コントロールが安定している CKD 患者で、随時血糖値 (過去3回の平均) がほぼ類似する86名を研究対象とした。これらの対象者を、それぞれの eGFR に基づき、正常、N 群 (CKD stage 1 及び 2, n=30)、Ⅲ群 (CKD stage 3, n=30)、Ⅳ群 (CKD stage 4, n=13)、Ⅴ群 (CKD stage 5, n=13) に分け、1) HbA1c 値相対的低値出現病期の確認、2) 呼気 CO 濃度より算出される赤血球寿命と HbA1c 値との関係、などの解明を試みた。

対象者の臨床的特性は表2に示す通りであるが、平均

表2 対象の臨床的特性

Group	N	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	P
N	30	30	13	13	
性別 (F/M)	16/14	10/20	4 / 9	4 / 9	
年齢 (years)	63.4±9.8	69.9±10.9	69.8±7.0	59.7±10.3	0.04*
糖尿病歴 (years)	9.7±8.0	14.5±9.4	13.6±8.3	14.9±7.7	
体重 (kg)	63.2±10.2	62.0±12.4	64.7±8.0	65.7±11.4	
BMI (kg/m ²)	24.5±2.7	24.4±3.3	24.6±2.9	24.8±2.9	
治療法					0.017 [†]
食事療法のみ (%)	6.7	13.3	7.7	0.0	
経口薬 (%)	73.3	56.7	38.5	38.5	
インスリン (%)	20.0	30.0	53.8	61.5	
随時血糖値 (mg/dl)	167.4±48.6	160.2±39.6	160.2±46.8	163.8±52.2	
グリコアルブミン (%)	23.1±4.4	23.4±3.8	22.5±5.6	22.4±3.9	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	85.4±15.8	46.4±8.9	22.8±5.3	10.5±3.5	<0.001*
Hb (g/dl)	13.5±0.9	12.3±1.6	10.4±1.1	9.4±1.5	<0.001*
総蛋白 (g/dl)	7.2±0.4	7.0±0.5	6.7±0.7	6.4±0.8	<0.001*
アルブミン (g/dl)	4.2±0.4	4.0±0.3	3.8±0.5	3.5±0.6	<0.001*
尿蛋白 (g/g creatinine)	0.008±0.02	0.8±2.2	1.7±3.4	2.8±3.5	<0.004*
コリンエステラーゼ (IU/l)	353.7±56.6	310.7±62.6	242.8±69.4	230.6±66.5	<0.001*

随時血糖値：過去3回測定平均値

eGFR : GFR estimated by serum creatinine concentration, sex and age¹⁰⁾

*Kruskal-Wallis test, [†]Fisher's exact test

随時血糖値, GA 値は各群間で有意差はなく, 血糖コントロール状態は各群ほぼ類似していた。即ち, 仮にある stage 群で HbA1c 値が N 群の HbA1c 値と異なった際, その差は N 群との血糖コントロール状態の差異によるものでなく, 他の因子の関与によるものということになる。群別の HbA1c 値は表 3 に示すとおりで, IV, V 群の値は N 群に比し, 有意に低値であった。N 群との差は絶対値でみると, IV, V 群で, それぞれ 0.6%, 1.1%, 差の割合 (%) は 8.4%, 15.5% となった。前述のごとく, この差は血糖コントロール以外の因子の関与によるものであることを示唆し, その一つの因子として赤血球寿命である可能性を考え, 両者の関係を検討した。なお, 赤血球寿命は呼気 CO 濃度を既報⁹⁾の方法で測定し, 計算式により算出した。

表 3 群別 HbA1c の平均値

	例数	M	SD	N 群との差
N (I, II)	30	7.083	0.855	
III	30	6.797	0.757	0.029
IV	13	6.415	0.656	0.668
V	13	5.954	0.521	1.129

両者の間には $r=0.29$, $p<0.0068$ の有意の相関関係が認められた。即ち, 赤血球寿命が短いほど HbA1c 値は低値になるということで, その関係が各群毎でも認められるか, 各群の赤血球寿命を検討した。N, stage 3, 4, 5 群の平均赤血球寿命は, それぞれ 127 ± 30 , 117 ± 36 , 96 ± 36 , 94 ± 30 日で stage 4, 5 群の平均赤血球寿命は N 群に比し, 有意に短縮していた。

また, 赤血球寿命は eGFR と正相関関係 ($r=0.36$, $p=0.0005$) にあり, 腎機能障害の増悪とともに赤血球寿命は短縮するようである。

これらの成績をまとめると, 非透析糖尿病 CKD 患者において,

- 1 stage 4, 5 で HbA1c は見かけ上, 低値となった
- 2 赤血球寿命と HbA1c 値の間には有意の正相関関係

が存在した

- 3 stage 4, 5 群で赤血球寿命は N 群に比し, 有意に短縮していた, となり, 以下のように結論することができる。

- 1 末期慢性腎不全合併糖尿病患者では HbA1c 値は見かけ上, 低値となる
- 2 CKD stage 4, 5 群で, 正常群に比しその差は有意となる
- 3 CKD stage 4, 5 群における HbA1c 相対的低値の原因として赤血球寿命の短縮の関与が考えられる。

おわりに

透析患者における HbA1c 値は見かけ上, 低値となり, 血糖コントロール状態を正しく反映していないことが明らかになった。このため, これらの患者群では糖尿病診断に際して, HbA1c 値を診断指標として用いないこと, さらに, 最近, 公表された日本透析医学会 “糖尿病治療ガイドライン案” においても血糖コントロール目標指標として HbA1c を用いないことが提案されている。さらに, 今回, CKD stage 4, 5 で HbA1c 値が見かけ上, 低値になることが明らかになり, 腎不全合併糖尿病患者の血糖コントロール指標として HbA1c を用いるのに, 慎重であることが求められる。

文 献

- 1) 中條恵子, 一宮千代, 大橋照代, 鈴江信行 他: 糖尿病維持血液透析患者における血糖コントロール指標の検討. 透析会誌, 35: 1105-1110, 2002
- 2) Chujo, K., Shima, K., Tada, H., Oohashi, T., *et al.*: Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease: GHb vs. glycated albumin (GA). J. Med. Invest., 53: 223-228, 2006
- 3) Shima, K., Chujo, K., Yamada, M., Komatsu, M., *et al.*: Lower value of HbA1c relative to glycemic control in

- diabetic patients with end-stage renal disease (ESRD) not on hemodialysis. *Ann. Clin. Biochem* : 2011 ; DOI : 10.1258/acb.2011.011161
- 4) Rivelina, J-P., Teynie, J., Belmouaz, S., Franc, S., *et al.* : Glycemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis : use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial. Transplant.*, 24 : 2866-2871, 2009
- 5) Uehlinger, D. E., Gotch, F. A., Sheiner, L. B. : A pharmacodynamic model of erythropoietin therapy for uremic anemia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51 : 76-89, 1992
- 6) Nakao, T., Matsumoto, H., Okada, T., Han, M., *et al.* Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern. Med.*, 38 : 826-830, 1998
- 7) Inaba, M., Okuno, S., Kumeda, Y., Yamada, S., *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.*, 18 : 896-903, 2007
- 8) Peacock, T. P., Shihabi, Z. K., Bleyer, A. J., Dolbare, E. L., *et al.* : Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.*, 73 : 1062-1068, 2008
- 9) Stocchi, A., Schwartz, S., Ellefson, M., Engel, R. R., *et al.* : A simple carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte turnover. *J. Lab. Clin. Med.*, 120 : 392-399, 1992

*An index of glycemic control in diabetic patients with end-stage renal disease
-validity of HbA1c value-*

*Keiko Chujo¹⁾, Kazumi Okada¹⁾, Mayumi Yamada¹⁾, Teruyo Oohashi¹⁾, Machiko Komatu²⁾, Kenji Shima²⁾,
and Takashi Mizuguchi³⁾*

¹⁾Department of Clinical Laboratory and ²⁾Department of Internal Medicine, Kawashima Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Internal Medicine, Kamojima Kawashima Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

We have investigated the validity of HbA1c values measured as the index of glycemic controls in diabetics with end-stage renal disease (ESRD). HbA1c levels for diabetics with ESRD undergoing haemodialysis were lower than indicated by their blood glucose control. However, the changes in glycated albumin in relation to the blood glucose control in the dialysis patients matched those in diabetics without renal dysfunction.

Diabetics with stage 4 or 5 chronic kidney disease (CKD) not on haemodialysis had significantly lower values of HbA1c and shorter RBC lifespan compared with patients without renal dysfunction. When assessing blood glucose control based solely on HbA1c, erroneous result may be obtained in diabetics with ESRD.

Key words : ESRD, HbA1c, glycated albumin, haemodialysis, RBC lifespan