

## 37 透析患者の糖尿病治療選択とCPR index (CPI)

長野中央病院 内科

近藤照貴、中山一孝、島田美貴

### 【緒言】

糖尿病性腎症による透析患者の血糖コントロールにおいては、 $\alpha$ GI製剤、グリノドなどの経口糖尿病薬を慎重投与するか、インスリン療法が用いられてきた。

近年一部のDPP-4阻害剤やGLP-1受容体agonistが透析患者にも使用可能となったが、透析患者の内因性インスリン分泌の評価方法が確立しておらず、これらの薬剤やインスリンを含めた薬物療法の選択や適応に苦慮することがある。

われわれは第56回日本透析医学会総会において、空腹時のCPR index (f-CPI)が透析患者の糖尿病治療薬剤の選択における有用性を報告してきた<sup>1)</sup>。

### 【目的】

より簡便な、食後随時のCRP index (post prandial CPR index: 以下pp-CPI)が、f-CPIと同様に糖尿病治療選択の指標として適応できるかを検討する。

### 【対象】

当院の維持透析患者のうち、食後随時血糖(post prandial plasma glucose: PPG)と、C-peptide (CPR)を測定し、pp-CPIが算出可能な101例を対象とした。

### 【方法】

空腹時のCPR indexは腎機能正常者でよく用いられる指標であるが、Saishoらは自験例の検討から、インスリン療法の必要性の予知因子としてはpp-CPIが最も適していたと報告している<sup>2)</sup>。

われわれは空腹時のCPIに加え、食後のCPIも糖尿病の治療選択に適応可能ではないかと考えた。

非糖尿病性腎症例と、糖尿病性腎症例は治療法別に食事療法、SU/グリノド剤、DPP-4阻害剤、インスリン療法群にわけ、横断的にPPG、pp-CPI、HbA1c (JDS) グリコアルブミン (GA) などとの関連から、pp-CPIが糖尿病治療選択の指標として適応できるかを検討した。

### 【結果】

表1に対象症例の臨床像をしめす。

全101例のうち、糖尿病群が67例、非糖尿病群が34例であった。

糖尿病群では有意に透析歴が短く、BMIが高値で、食前、食後血糖が高値であった。

意外にも空腹時、食後とも血中CPRは糖尿病、非糖尿病で有意差を認めなかったが、CPR index (CPI)は食事前、後とも糖尿病群で有意に低値であった。

表1 対象の臨床像

	全例	糖尿病	非糖尿病	P
例数	101	67	34	
年齢(才)	70.0±11.0	69.7±10.6	70.7±11.8	0.6941
性別(男/女)	74/27	53/14	21/13	0.0628
透析歴(年)	5.6±4.2	4.6±4.0	7.6±4.0	0.0009
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.2	23.0±3.1	20.7±2.9	0.0008
PPG(mg/dl)	113.9±45.2	126±51.7	94.2±20.8	0.0024
f-CPR(pg/ml)	7.2±3.9	6.8±3.4	7.6±4.6	0.2716
f-CPI	6.9±4.0	6.1±3.1	6.3±4.9	0.0187
PPPG(mg/dl)	136.3±55.8	151.1±60.8	107.1±27.9	0.0001
pp-CPR(pg/ml)	11.1±5.4	10.6±5.5	12.0±5.2	0.2206
pp-CPI	8.1±5.7	7.7±4.4	11.9±6.9	0.0003

f-CPIとpp-CPIは良好な相関をしめた(図1)。またpp-CPIはHbA1c (JDS) (図2)、GA (図3)と有意な逆相関をしめた。

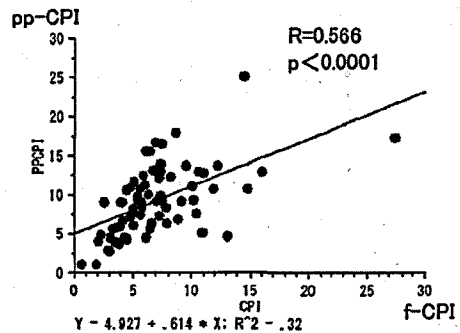


図1 f-CPIとpp-CPIの相関

別刷請求先: 長野中央病院・内科 近藤照貴  
〒380-0814 長野市西鶴賀1570  
TEL 026-234-3211

HbA1c(%)

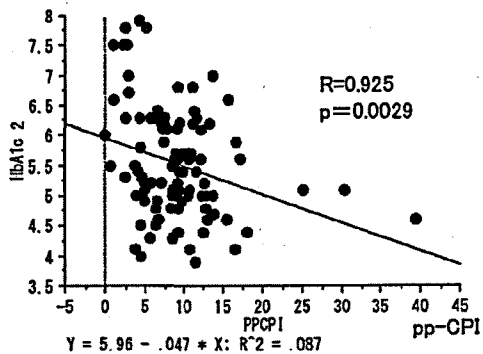


図2 pp-CPIとHbA1cの相関

GA(%)

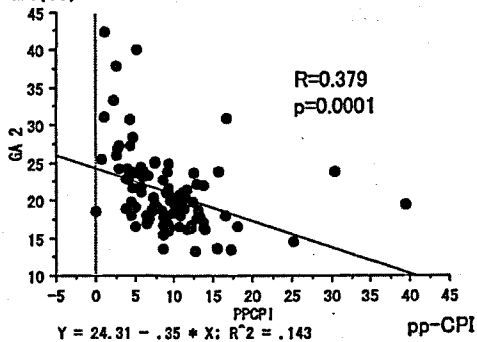


図3 pp-CPIとGAの相関

図4に食後血糖と食後CPRの散布図をしめす。グラフ左上はインスリン抵抗性が大きく、右下はインスリン分泌が低下した症例が散布する。

Overlapがあるが、非インスリン群とインスリン群がおよそ分離できる食後CPRと食後血糖の勾配=ppCPIが5程度がインスリン療法が必要とされる内因性インスリン分泌の下限と想定される。

食後血中CPR(pg/ml)

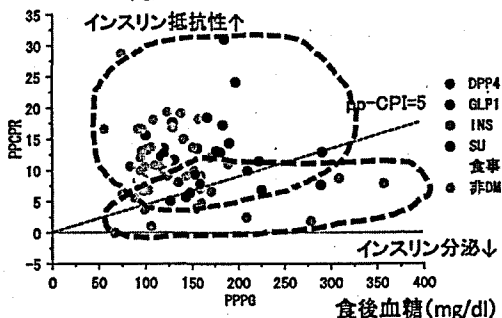


図4 食後血糖と食後血中CPRの散布図

また糖尿病治療法別のPP-CPIの分布からも、pp-CPIが5程度でインスリンが必要となる目安と想定された(図5)。

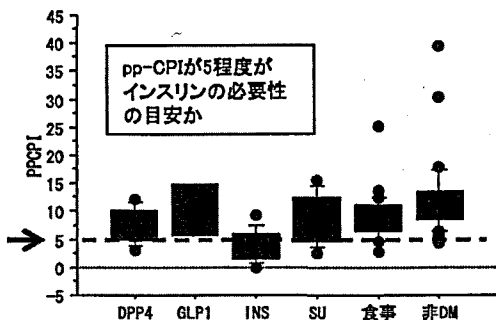


図5 治療法別のpp-CPIの分布

治療法別のpp-CPIとGAの相関(図6)から、pp-CPI<5ではGA>24以上のコントロール不良例が多く、こういったインスリン分泌低下、血糖コントロール不良例では治療の強化が必要と考えられた(食事→DPP4i、DPP4i→GLP-1RA、INS、SU/GLD→INS、INS→INS療法の強化、など)。

また逆に、CPIが良好で血糖コントロールが良好な群ではインスリンやSU/GLDからインクレチン関連薬剤へ変更できる可能性がある。

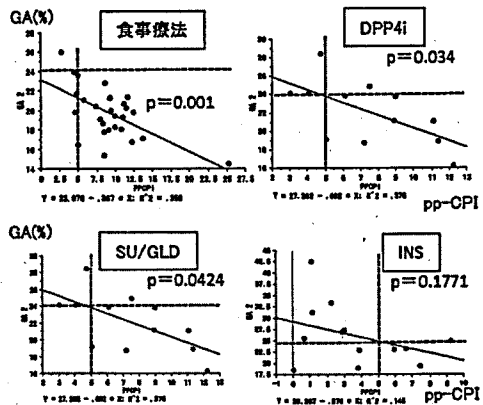


図6 pp-CPIとGAによる糖尿病治療の選択

【考察】

糖尿病透析患者の糖尿病治療では、使用可能な薬剤に多くの制約があり<sup>3)</sup>、本邦では主にαGI製剤、グリニド剤、インスリン製剤がもちいられてきた。近年一部

のDPP-4阻害剤やGLP-1受容体 agonistが透析患者にも使用可能となったが、様々な試みがなされているものの<sup>4)</sup>、透析患者の内因性インスリン分泌の評価方法が確立していないため、これらの薬剤の適応や選択に苦慮することが少なくない。

従来から腎機能正常者においては、 $CPR \div \text{血糖} \times 100$ で示されるCRP index (CPI)を糖尿病治療選択の指標とする試みが報告されている。

Gotoらはf-CPR index(f-CPI)が、治療選択の目安として、 $CPI > 1.2$ では経口剤で治療可能で、 $CPI < 0.8$ ではインスリン療法が必要となることが多いと報告している<sup>5)</sup>。またSaishoらは、2型糖尿病患者の空腹時、食後血中CPR,尿CPRを測定し、インスリン療法の必要性との関連を検討した結果、食後のCPR index (pp-CPI)がインスリン療法の必要性に対する予知因子として最も適していたと報告している<sup>2)</sup>。

腎不全では血中CPRが内因性のインスリン分泌を反映しないとの報告が多い<sup>6, 7, 8)</sup>が、我々はf-CPIがインスリン療法と非インスリン療法の選択のおおまかな鑑別に役立つ可能性がある<sup>1)</sup>と報告してきた<sup>1)</sup>。外来透析患者での空腹条件での検査は容易でないことから、Saishoらの報告を検討したうえで、より簡便に評価しうるpp-CPIが透析患者の糖尿病治療選択の目安となりうるかを検討した。

今回の結果から、空腹時、食後とも血中CPRには糖尿病、非糖尿病で有意差を認めないが、CPIは糖尿病群で有意に低値で、CPRの絶対値ではインスリン分泌は評価できないものの、CPIでは評価可能と考えられた。またf-CPIとpp-CPIは良好は有意の正相関をしめし、pp-CPIはHbA1c、GAと有意な逆相関をしめすことから、pp-CPIは血糖コントロールや糖尿病の状態、特に内因性インスリン分泌を反映するものと考えられた。血糖コントロールとの相関性はf-CPIよりむしろpp-CPIで強く認められ、pp-CPIは簡便に検査可能なだけでなく、糖尿病の病態の把握や治療選択においてf-CPIより有用性が高いと考えられた。

具体的にはpp-CPI < 5程度がインスリンが必要となる目安と想定される。治療別別のpp-CPIとGAの相関から、pp-CPI < 5ではGA > 24以上のコントロール不良例が多く、この群では治療の強化が必要で、インスリン療法の必要性が高いと考えられる。

また逆にCPIが良好で血糖コントロールが良好な群では、インスリンやSU/GLDからインクレチン関連薬剤などへ変更できる可能性がある。

今後CPIの適用の妥当性や、GAとpp-CPIを指標とした糖尿病治療選択のalgorithmの作成などにむけ、更なる検討が必要と考えられる。

#### 【結語】

1) pp-CPIはf-CPIと良好な相関をしめし、f-CPIより簡便に施行可能で、血糖コントロール状態と強い相関をしめした。

2) 糖尿病治療法別のpp-CPIの分布から、pp-CPI < 5ではインスリン療法を積極的に考慮すべきと考えられた。

3) 現在の使用薬剤、血糖コントロール状態を考慮したうえで、pp-CPIはインクレチン関連薬剤やインスリン療法の適応を判断する指標となりうる。

#### 【文献】

- 1) 中山一孝ら:透析患者のCRP index(COI)と糖尿病治療選択への適応. 日本透析医学会雑誌 44(supplement 1):504,2011
- 2) Yoshifumi Saisho et al: Post prandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent Insulin treatment in patients with type2 diabetes. Endocrine Journal 58,315-322,2011
- 3) Kumarpal S et al: Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. Cleveland Clinic Journal of medicine 76:649-655,2009
- 4) 権藤麻子ら:血液透析患者に対する簡便な内因性インスリン分泌能検査法の検討. 日本透析医学会雑誌 41:187-193,2008
- 5) Goto A et al :Body mass index,fasting plasma glucose levels,and C-peptide levels as predictors of the future insulin use in Japanese type 2 diabetic patients. Endocrine J 57:237-244,2010
- 6) Covic AM et al: Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type2 diabetic end-stage renal disease patients. Kidney International 58:1742-50,2000
- 7) Regeur L et al: Plasma C-peptide in uremic patients. Scand J Clin Lab Invest 38:771-775,1978
- 8) Imamura Y et al: Plasma levels of proinsulin, insulin and C-peptide in chronic renal, hepatic and muscular disorders. Jpn J Med 23:3-8,1984