

## 2型糖尿病合併透析例の治療切り分けと評価パラメーター

－ pp-CPIによる分析－

二条駅前クリニック 腎臓内科

西銘 圭蔵

洛和会音羽記念病院 腎臓内科

齋藤 和洋・近藤 守寛

### 【要旨】

2型糖尿病合併透析者のインスリン治療の要否を決定するパラメーターの本格的な臨床疫学的検討は行われていない。今回、自験2型糖尿病合併透析者112例(うち、インスリン使用39例;34.8%)を対象にインスリン有無を目的変数とし、血糖、postprandial-CPI(以下、CPI)、グリコアルブミン(GA)、HbA1c、BMIを説明変数として研究を行った。その結果、インスリン要否に関して、CPIカットオフ値は5.2(AUC 0.8563、感度84.6%、特異度74.0%)であることが判明した。CPIカットオフ値5.2以下症例では64.0%(32/50)がインスリンを使用しており、一方、CPI 5.2超群のインスリン使用率は11.3%(7/62)であった。また、インスリン使用群の最大CPI値は7.6であった。

これらのことから、CPI 5.2以上群のインスリン使用症例に関してはインスリン離脱の可能性があり、DPP-4阻害剤や $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤を重ねながら離脱の検討を要する。さらにはCPI 7.6超症例のインスリン使用者は、基本的に離脱を考慮すべきである。以上の結果に基づき、一例のインスリン離脱例を呈示した。

**Key words** : 2型糖尿病、透析、C-ペプチド、pp-CPI インスリン離脱

### 【はじめに】

C-ペプチド・インデックス(CPI)は、腎症の合併のない2型糖尿病におけるインスリン要否の指標として用いられ、有用であるとされている。感度はpostprandial CPI(pp-CPI)が優れているとされる<sup>1)</sup>。しかしながら、2型糖尿病合併透析者におけるpp-CPI(以下CPI)の有用性の臨床疫学的検討は行われていない。

今回、激増する2型糖尿病合併透析例のインスリン治療と評価をtrial and errorではなく、CPIを含めた指標で合理的にできないか、検討を行った。

### 【対象と方法】

自験例の2型糖尿病合併透析者112例(うち、インスリン使用39例;34.8%)を分析対象とした。インスリン有無を目的変数とし、血糖、CPI、グリコアルブミン(GA)、

HbA1c、BMIを説明変数とした。ROC曲線における最大Youden index(Y. I.)のCPIをカットオフ値とし、インスリン要否の治療切り分けに用いた。また、治療評価に用いたパラメーターの順位をCPIとの相関で検討した。統計処理にはEXCEL統計2015を用いた。

### 【結 果】

対象の治療形態は、インスリン±DPP-4I群が39人(34.8%)、DPP-4I± $\alpha$ -GI群が55人(49.1%)、食事療法群が18人(16.1%)であった(表1)。

まず、インスリン有無により2群に分けると、有意差が観察された説明変数はCPI( $P<0.01$ )とBMI( $P<0.05$ )であった(表2)。

予測できるようにインスリン有群はCPI値が低く、BMIが高かった。

また、DPP-4I±α-GI群と食事療法群を比較すると、有意差が見られたのはGA (P<0.05) であった (表3)。

表1 治療形態  
2型糖尿病合併透析例 (N=112)

	人数	%	男/女
インスリン±DPP-4I	39	34.8	26/13
DPP-4I±α-GI	55	49.1	39/16
食事療法	18	16.1	13/5
合計	112	100.0	78/34

表2 プロフィール

2型糖尿病合併透析者 (インスリン有無 N=112)

	インスリン		
	有	無	
症例数 (男/女)	39 (34.8%) (26/13)	73 (65.2%) (52/21)	
年齢	67.1±12.5	71.5±10.9	
透析年数	3.8±3.4	5.8±4.5	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±4.8	22.3±3.5	※
血糖	168.7±59.0	146.5±42.3	
CPI	3.9±1.8	7.9±3.5	※※
HbA1c	7.5±1.7	6.4±0.7	
GA	24.9±7.3	20.6±3.2	

●二項ロジスティック回帰分析  
●※ ; P<0.05、 ※※ ; P<0.01

表3 プロフィール

2型糖尿病合併透析者 (DPP-4I±α-GI有無 N=73)

	DPP-4I±α-GI		
	有	無	
症例数 (男/女)	55 (75.3%) (39/16)	18 (24.7%) (13/5)	
年齢	70.5±11.6	74.6±7.8	
透析年数	5.8±3.4	5.6±4.3	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.8	21.7±2.4	
血糖	148.7±40.0	139.9±49.5	
CPI	7.7±3.4	8.4±4.0	
HbA1c	6.4±0.7	6.3±0.7	
GA	20.9±3.3	19.7±2.7	※

●二項ロジスティック回帰分析  
●※ ; P<0.05

もちろん、GAはDPP-4I±α-GI群が高い値を示した。

次に、これらのパラメーターをROC曲線に乗せ、インスリン要否の予測能を検討した。最も強い予測能を示したのはCPIであった (図1)。そこで、CPIのROC曲線からインスリン要否のカットオフ値を求めた。カットオフ値は、YOUDEN INDEX最大値のCPI値とした (図2)。その結果、カットオフ値CPI 5.2 (AUC 0.853、感度84.6、特異度74.0) を求めることができた。陽性尤度比3.3となる。事前確率34.8% (39/112) から事前オッズ0.53となる。事後オッズ1.75 (0.53×3.3) から事後確率63.6% (1.75/2.75) が導かれる。つまり、カットオフ値5.2以下のインスリン使用率は64.0% (32/50) になる。カットオフ値CPI 5.2以下では、インスリンを使用せざるを得ない患者が6割は存在することになる。また、カットオフ値CPI 5.2超では、インスリン使用者11.3% (7/62) ということになる。また、データ上、インスリン使用者の最大CPIは7.6であった。

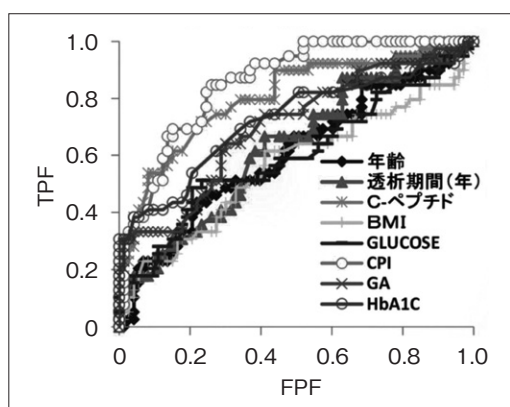


図1 ROC曲線  
インスリン有無

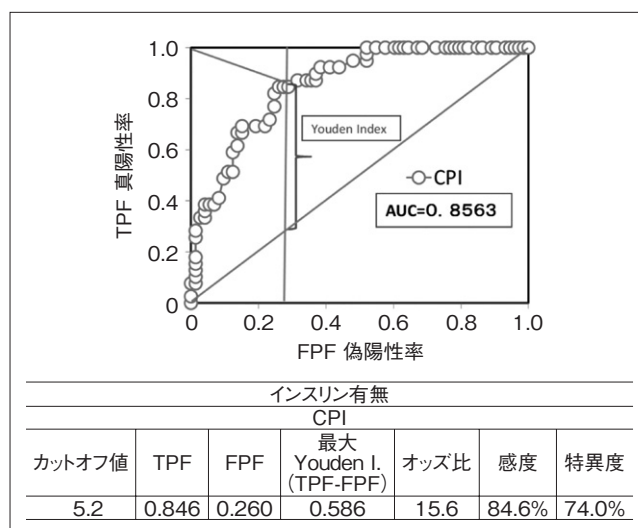


図2 ROC曲線  
インスリン有無

インスリン有無の切り分けの最適パラメーターがCPIであることがわかったので、CPIを反映する検査値は何かを検討した。そのために、CPIと各パラメーター（血糖、GA、HbA1c、BMI）の相関関係を検討した（図3、4、5、6）。CPIと最も有意差のある負の相関関係を示したのはGAであった。有意差はないものの正の相関関係を示したのは

MBIであった。

前述の分析に基づき、2型糖尿病合併透析者でCPI 7.6超症例のインスリン使用者（CPI 11.9）に対し、分析結果に基づき、インスリン離脱を試み、成功した（図7）。この症例は、長年、基礎および、ボラスインスリンを使用してきたため、離脱の提案に対してなかなか同意しなかった。約半年間の

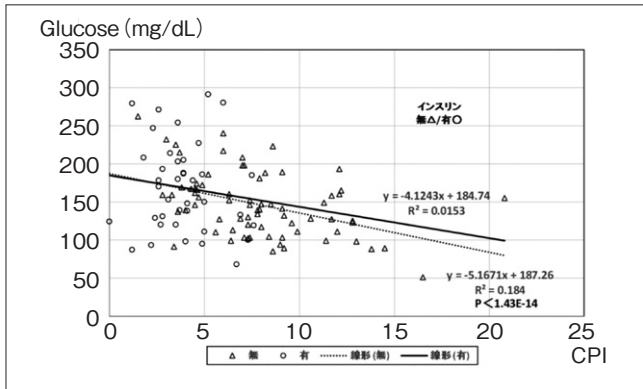


図3 CPI\*Glucose

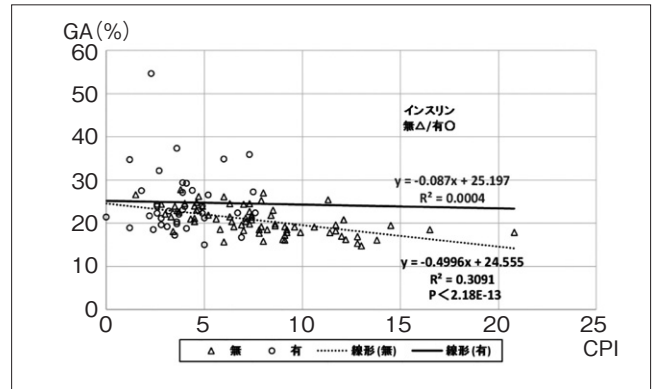


図4 CPI\*GA

CPI 5.2以下のインスリン使用率は64.0% (32/50)、CPI 5.2超では11.3% (7/62)。CPI 7.6がインスリン使用者の最高値であった。

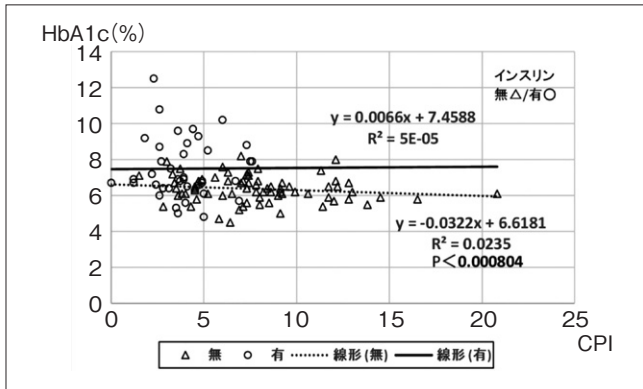


図5 CPI\*HbA1c

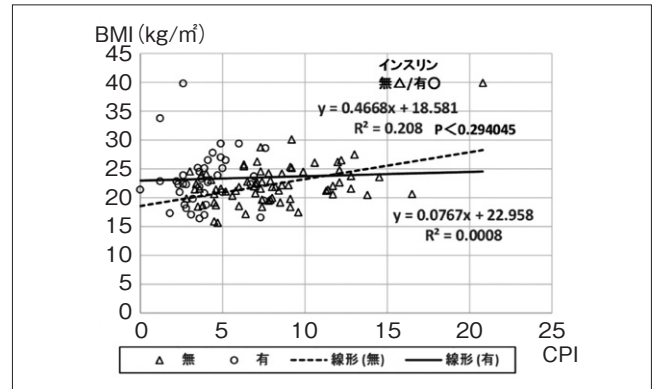


図6 CPI\*BMI

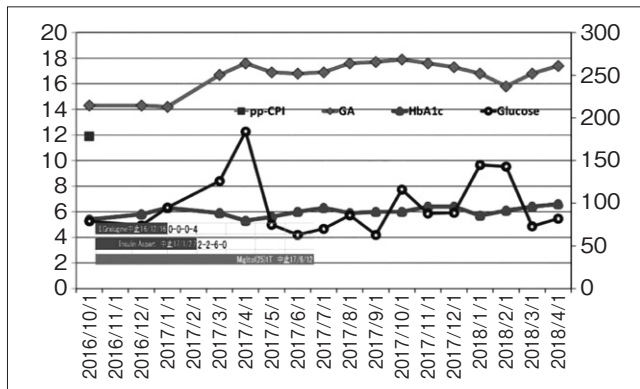


図7 症例●▲ pp-CPI 11.9 インスリン中止後、データ推移

症例：  
インスリンラルギン4単位、  
インスリンアスパルト10単位、ミグリトール  
25mg、pp-CPI 11.9  
6カ月間をかけてすべて中止。以後のGA  
18%以下でコントロールされている。

説得の後、インスリン離脱に成功し、最終的には $\alpha$ -GIも中止した。なお、病歴では少なくとも2回の低血糖性意識障害による入院を経験していた。

## 【考 察】

内因性のインスリンと当量であるC-ペプチドは、インスリンと異なり外因性インスリンと区別でき、 $\beta$ 細胞の分泌機能を知るのに適している。当初、1型糖尿病のインスリン依存度を予測するのに用いられていた。しかし、2型糖尿病でも $\beta$ 細胞の残存量が重要であることがわかり、C-ペプチド測定的重要性が増してきた。1型糖尿病と2型糖尿病は病因の違いは別として、帰着する本態は $\beta$ 細胞量の減少によるインスリン分泌能の低下である。つまり、糖尿病治療にあたってはC-ペプチドの測定が必須になってくる<sup>1)</sup>。ある報告によると、糖尿病でない140人の対象者から、30人が2型糖尿病を発症し、予測能はC-peptide indexがinsulinogenic indexより有用でAUC 0.850 (95% CI 0.850-0.915)であった<sup>2)</sup>。あるいは、2型糖尿病92人が退院した後、インスリン導入した者を分析したところ、BMI、FPG、C-ペプチドは2型糖尿病の将来のインスリン使用の予測因子であった<sup>3)</sup>。また、100g OGTT負荷時のC-ペプチド値が糖尿病患者の $\beta$ 細胞の初期の障害をみるのに優れているとされ<sup>4)</sup>、さらに、2型糖尿病のインスリン要否の指標として24時間尿中C-ペプチド補正值(UCC)とFasting CPIが優れており、UCCとCPIは2型糖尿病患者でのインスリン要否の判定指標としての有用性はほぼ同等であった。UCCのカットオフ値は0.45(感度78.5%、特異度69.3%)だが、0.3以下でインスリンが必要、0.8以上で不要とすると特異度は90%以上であった。CPIのカットオフ値は1.0(感度62.0%、特異度81.2%)だが、0.8以下でインスリンが必要、1.8以上で不要とすると特異度は約90%と報告されている<sup>5)</sup>。2型糖尿病でインスリンが導入された62.9%(364/579)について、後顧的にインスリン導入の予測因子について検討したところ、食後CPI(PCPRI)が最も優れているのが判明し、カットオフ値2.02(感度80.8%、特異度63.3%)であった<sup>6)</sup>。DPP-4阻害剤やGLP-1 analogの登場後は低血糖を避けるため、インスリンからGLP-1 analogへの転換のため、C-ペプチドのカットオフ値を求める研究がなされた。2型糖尿病69例のインスリン使用群からリラグリチド単独療法へ

の転換の指標が検討された。食後60分のC-peptideが独立した予測因子であり、ROC曲線での分析では、転換の分岐点はC-peptide値 2.9(感度95%、特異度93%)であった。転換成功率は56.5%(39/69)であった。インスリンによる厳格な治療は、低血糖発作を増やし、予防的な間食で肥満になり、死亡率も高かった<sup>7)</sup>。これにより、合理的な根拠のあるインスリン療法から血糖依存性のインクレチン療法への転換が促進された。以上は、2型糖尿病で腎症を合併しない報告例であるが、腎症合併例ないし2型糖尿病合併透析者のC-ペプチドのカットオフ値の分析も進められた。慢性腎不全29人、肝硬変10人、筋萎縮症6人および健常人52人のProinsulin/insulin/C-peptideを測定したところ、それらの値は腎不全、肝硬変、筋萎縮、健常人の順に高かった。その理由は、分解の低下による蓄積のみならず、肝臓や筋肉におけるグリコーゲン貯蔵能の低下に起因するインスリン抵抗性が惹起する $\beta$ 細胞からのC-ペプチド分泌の亢進が高値の原因である<sup>8) 9)</sup>。インスリンを使用している2型糖尿病性腎症21例をリラグリチド単独治療に成功裏に移行する指標が検討され、経口グルコース負荷試験による2時間後 $\Delta$ CPRが有用であり、ROC曲線からは、負荷2時間後CPR値 1.95 ng/mLが成功裏移行の分水嶺であり、76.2%(16/21)の成功率であった<sup>10)</sup>。2型糖尿病合併透析者35人(インスリン使用者13人)をLinagliptinへ治療変更したところ、酸化LDLを低下させる酸化ストレスの低減効果によって、冠動脈疾患を減少させた。この効果は食後血糖の低下および血糖変動幅の縮小によると考えられる<sup>11)</sup>。

これらの報告をまとめると、①腎症のない2型糖尿病のインスリン導入のfasting CPI 1.0(感度62.0%、特異度81.2%)、②腎症のある2型糖尿病のインスリン導入のpp-CPIカットオフ値2.02(感度80.8%、特異度63.3%)、③今回の分析で示した2型糖尿病合併透析者のインスリン要否カットオフ値pp-CPI 5.2(感度84.6%、特異度74.0%)となる。なお、税所が報告したようにpp-CPIがインスリン導入の予測能が高い<sup>1)</sup>。これは、 $\beta$ 細胞へ糖負荷を与え、インスリン分泌残存能を観ているわけだからfasting CPIより優れているのは当然と言えよう。本報告は透析前のCPIを朝食後CPI(pp-CPI)とみなし、分析を行った。

我々が導き出したCPIカットオフ値5.2以下は、基本的にインスリン治療を要し、CPIカットオフ値5.2超の患者はイ



ンスリンを必要とするのは少なく、CPI 7.6超は、インスリン不要と判断できる。これらの判明したCPIカットオフ値と実際の患者のCPIを突合させ、治療の見直しを合理的に進めることができる。つまり、インスリン治療対象者の選定にCPIカットオフ値5.2を活用することができる。

さて、次に2型糖尿病性合併透析者の治療の評価に適切なパラメーターの吟味に入る。六種のパラメーター（年齢、透析歴、BMI、血糖、HbA1c、GA）を取り上げた。いずれも外因性インスリンの存在しないインスリン非使用群において検討した。結論からいえば、CPIと対応する有意差を示したのは血糖およびGAであった。インスリン使用群（C-ペプチド+外因性インスリン）はGAとHbA1c、またBMIの三パラメーターはCPIの多寡に関わらず、ほぼ一定の値を示す。一方、血糖においてはインスリン使用群の回帰直線は非使用群のそれと同様の傾向を示した。これはインスリンの使用効果は短期的な変動をしめず血糖には反映されにくいことを示している。

結局、糖尿病合併透析者の血糖コントロール評価の指標としてはGAのほうがHbA1cより優れている。治療評価にHbA1cを使えば治療効果の過大評価につながるし、それはESAの使用による赤血球産生の早い回転によることが指摘されている<sup>12)</sup>。

さて、糖尿病の分析はβ細胞のインスリン分泌能と同時に、インスリン抵抗性を検討しなければならない。今回、インスリン治療の最も高い予測能因子はpp-CPIであった。そのpp-CPIと高い負の相関関係を示したのがGAであり、有意差はないものの正の相関を示したのがBMIであった。文献的にはメタボリック症候群の体組成パラメーターでインスリン抵抗性(HOMA-IR)と最も相関したのはBMIである<sup>13)</sup>。日本人男性の冠動脈危険因子（高血圧、高血糖、脂質異常症）とBMIの関係を、インスリン抵抗性についてはtwo-step hyperinsulinemic-euglycemic clamp法、筋肉や肝臓への脂肪沈着については<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopyを施行して調べたところ、BMI 23-25 (kg/m<sup>2</sup>)の男性は危険因子が一つでもあると筋肉のインスリン抵抗性が存在し、メタボリック症候群があると筋肉と肝臓のインスリン抵抗性が関与する。肝臓への脂肪沈着や肝酵素上昇は、筋肉と肝臓のインスリン抵抗性の良い指標であることが報告されている<sup>14)</sup>。最近の研究では、日本人58人（2型糖尿病26人、非糖尿

病32人）のインスリン抵抗性をhyperinsulinemic-euglycemic clamp法で分析する一方、健診受診者88,305人からの糖尿病発症を調べた報告がある。それによるとBMI $\geq$ 23が、インスリン抵抗性および2型糖尿病の危険因子であった<sup>15)</sup>。

なお、本研究のlimitationsとして下記の点が挙げられる。

- ①本研究は自験施設の治療実態から分析・帰結したものであり、CPIカットオフポイントは必ずしも一般化普遍化できるものではないことは自明である。
- ②β-細胞の疲弊を考慮に入れたCPIの評価間隔に触れ得なかったことである。

しかし、これらは本研究の分析手法によって縦断的研究として容易に解析できることであり、碩学の成果に期待したいと考える。

## 【結 語】

- ①2型糖尿病合併透析者においては、インスリン要否のCPIカットオフ値は5.2である。今回の分析ではCPI 5.2以下症例では64.0% (32/50)がインスリンを使用していた。一方、CPI 5.2超群のインスリン使用率は11.3% (7/62)と格段に低かった。また、インスリン使用群の最大CPI値は7.6であった。
- ②CPI 5.2超群のインスリン使用症例はインスリンが離脱できる可能性があり、さらにはCPI 7.6超症例のインスリン使用者は、離脱を検討すべきであるといえる。
- ③2型糖尿病合併透析者でCPI 7.6超症例のインスリン使用者（CPI 11.9）に対し、分析結果に基づき、インスリン離脱を試み、成功した。

追記すれば、2017年9月1日、条件付きながらセンサー式連続血糖測定装置（FGM；Flash glucose monitoring）が保険採用された。インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を使用中の患者などが対象となり、「血糖自己測定器加算」が準用技術料として加算される。2018年5月17日、透析患者にも適応が広がられたが、依然として自己血糖測定（SMBG）が前提となっている。円盤式センサーによって24時間、365日、間質液glucoseが連続自動測定され、アプリケーションで平易に可視化できる。患者本人による日常生活の自発的改善に資するFGSを、SMBG前提なしかつ円盤式センサーを含め保険診療とすることを求めたい。また、その保険対

象者をメタボリック症候群や治療を問わず糖尿病全体に広げれば、国民的課題である2型糖尿病合併透析者の激減につながるかと確信する。

**【文 献】**

- 1) Saisho Y. : Postprandial C-peptide to Glucose Ratio as a Marker of  $\beta$  Cell Function : Implication for the Management of Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci* May ; 17 (5) : 744, 2016.
- 2) Kim JD, et al : C-peptide-Based Index Is More Related to Incident Type 2 Diabetes in Non-Diabetic Subjects than Insulin-Based Index. *Endocrinol Metab (Seoul)* . Jun ; 31 (2) : 320-7, 2016.
- 3) 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. *Endocr J* 57 (3) : 237-44, 2010.
- 4) Hsieh SD, et al : A study of serum free C-peptide responses to oral glucose load in diabetic patients : with special reference to types of diabetes and methods of methods of treatment. *Tohoku J Exp Med* Mar ; 142 (3) : 249-60, 1984.
- 5) Asano T, et al : Indices of Urinary and Serum C-peptide Corrected with Fasting Plasma Glucose for Decision-making of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes- Validation and Comparison. *J Japan Diab Soc* 51 (8) : 759-763, 2008. (in Japanese)
- 6) Saisho Y, et al : Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 1 diabetes. *Endocr J* 58 (4) : 315-22, 2011.
- 7) Iwao T, et al : Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 27 (1) : 87-91, 2013.
- 8) Regeur L, et al : Plasma C-peptide in uraemic patients. *Scand J Clin Lab Invest* Dec ; 38 (8) : 771-5, 1978.
- 9) Imamura Y, et al : Plasma levels of proinsulin, insulin and C-peptide in chronic renal, hepatic and muscular disorders. *Jpn J Med* Feb ; 23 (1) : 3-8, 1984.
- 10) Araki H, et al : Oral glucose-stimulated serum C-peptide predicts successful switching from insulin therapy to liraglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes and renal impairment. *J Diabetes Investig* 5 (4) : 435-41, 2014.
- 11) Terawaki Y, et al : Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr* 7 : 44, 2015.
- 12) Inaba M, 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.
- 13) Gobato AO, et al : Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr* Mar ; 32 (1) : 55-62, 2014.
- 14) Takeno K, et al : Relation Between Insulin Sensitivity and Metabolic Abnormalities in Japanese Men With BMI of 23-25 kg/m<sup>2</sup>. *J Clin Endocrinol Metab* Oct ; 101 (10) : 3676-3684, 2016.
- 15) Okura T, et al : Body mass index  $\geq 23$  is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people : A brief report. *PLoS One*. Jul 20 ; 13 (7) , 2018.