

# 腎移植後発症の糖尿病(PTDM)

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研 一

## はじめに

糖尿病は、現在、本邦において生活習慣病の重要対象疾患として位置づけられている。2002年の厚生労働省の調査では、740万の糖尿病もしくはその疑いのある人がいると推定され、5年前の1997年の調査に比べ50万人の増加を認めている。

一方、今回のreviewの対象である移植医療後発症の糖尿病(PTDM)は、近年の生活習慣病の罹患増大の観点からも注目を集めてきた。移植医療や患者管理の進歩に伴い、急性拒絶反応の減少やその程度は軽減された一方、長期生着に伴う慢性拒絶反応や慢性移植腎症(chronic allograft nephropathy: CAN)の病態、さらに心血管合併症による死(death with functioning graft)が問題になってきた。CANはその病態として、免疫学的機序とともに非免疫学的機序が関与しており、そのなかで糖尿病の病態としての関与は重要である。長期生着腎移植患者のgraft lossの43%にものぼるdeath with functioning graftは<sup>1)</sup>、心血管事故死が重要な位置を占め、その一部は、糖尿病または耐糖能異常(IGT)の病態の関与が示唆されている。

そこで今回、移植後の糖尿病の疫学・病態・治療・管理に関して概説する。

## 移植後発症の糖尿病(PTDM)の疫学

### 1. PTDM 発症

PTDMの疫学を検討するにあたり困ったことは、PTDMの、特に「DM」の定義が文献により異なっており、一致していないことである。今回はそのことを十分考慮したうえのこととする。今後の検討のこともあり、PTDMについて提唱されている定義は後述する。

日本移植学会からの大規模なPTDM発症率に関する報告は現在のところない。PTDMは必ずしもpermanentに発症し続けるものでもなく、治療せずに寛解することもあり正確な把握は難しいが、米国からの大規模調査報告では移植後3カ月、1年、3年でそれぞれ9%、16%、24%程度の発症とされている<sup>2)</sup>。腎移植患者では移植後6カ月間に発症リスクが高く5.9%、その後も7.1%(1カ月)、10.4%(3年目)、13.2%(5年目)、20.5%(10年目)と増加している(図1)<sup>3)</sup>。

### 2. PTDM における graft 生着率

Rothらの報告<sup>4)</sup>では、腎移植後のPTDMはgraft survivalは3年目で対照群に比較し71% vs. 86%と悪く、長期follow-up(12年後)ではさらに悪化しており、腎機能自体も低下していた。糖尿病性腎症の発症には、糖尿

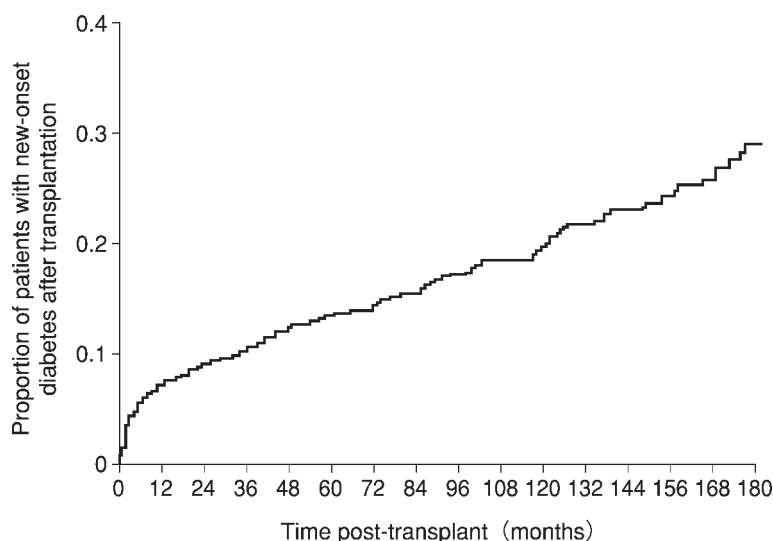


図 1 移植後の糖尿病発症率  
(Kaplan-Meier 法)

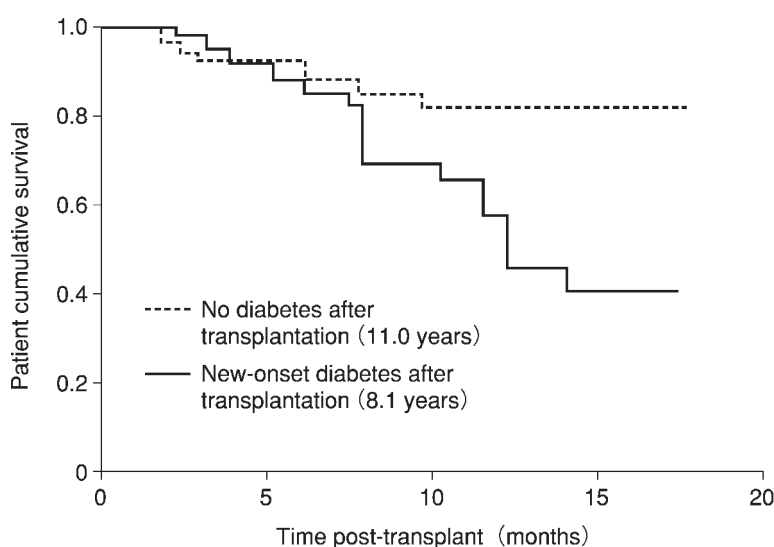


図 2 腎移植後発症糖尿病患者の生存率  
PTDM と DM 非発症の比較 (Kaplan-Meier 法)

病発症から少なくとも 5～10 年の年月が必要であるが、腎移植患者の場合、単腎であること (glomerular hyperfiltration) に加え拒絶反応、免疫抑制剤による障害が加味され、糖尿病性腎症の発生を速める可能性がある。さらに糖尿病合併症としての高血圧の存在の可能性も重要である。しかし、前述の移植腎喪失の 43 % が death with functioning graft であることは重大であり、その死因、特に cardiovascular disease (CVD) の成因に糖尿病や metabolic syndrome が関与している可能性は十分に考えられる。

### 3. PTDM における患者生存率

PTDM による患者生存率は悪いとの報告 (図 2)<sup>5)</sup> がある。長期生着に伴う CVD 発症や感染症 (特に sepsis) 発症がその要因と考えられる<sup>6)</sup>。

表 1 腎移植後 1 年以上経過した患者の IHD 発症の相対危険度

| Risk factor           | Relative risk |                      |         |                      |
|-----------------------|---------------|----------------------|---------|----------------------|
|                       | Men           |                      | Women   |                      |
|                       | Control       | Transplant recipient | Control | Transplant recipient |
| Age                   | 1.05          | 1.05 <sup>a</sup>    | 1.40    | 1.10                 |
| Cholesterol (mg/dl)   |               |                      |         |                      |
| < 160                 | 0.52          | 0.00                 | 0.77    | 0.00                 |
| 160~199               | 1.00          | 1.00                 | 1.00    | 1.00                 |
| 200~239               | 1.19          | 2.39                 | 1.23    | 2.07                 |
| 240~279               | 1.66          | 2.02                 | 1.28    | 2.44                 |
| > 280                 | 1.93          | 2.25                 | 1.71    | 1.84                 |
| Blood pressure (mmHg) |               |                      |         |                      |
| < 120 and < 80        | 1.00          | 0.25                 | 0.59    | 0.56                 |
| 120~129 or 80~84      | 1.00          | 1.00                 | 1.00    | 1.00                 |
| 130~139 or 85~89      | 1.33          | 1.05                 | 0.93    | 1.26                 |
| 140~159 or 90~99      | 1.68          | 1.19                 | 1.30    | 1.63                 |
| ≥ 160 or ≥ 100        | 1.86          | 1.47                 | 1.59    | 0.31                 |
| Diabetes mellitus     | 1.53          | 2.78 <sup>a</sup>    | 1.82    | 5.40 <sup>a</sup>    |
| Smoking               | 1.69          | 1.95 <sup>a</sup>    | 1.34    | 1.82                 |

a : p &lt; 0.05

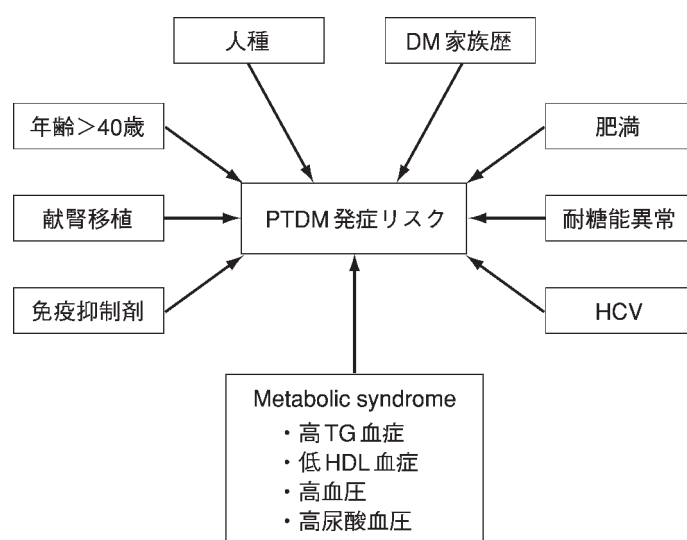


図 3 PTDM 発症の危険因子

#### 4. PTDM における CVD 発症とそのリスク

近年、動脈硬化の病態とその成因に関して、インスリン抵抗性、糖代謝異常、高血圧、高脂血症、肥満などの病態を認める metabolic syndrome の面からその病態を捉える考え方がある。移植後の病態には同様の病態を備えることが多く、PTDM も metabolic syndrome の面から考えることができ、CVD 発症の強いリスク因子になる可能性がある。事実、表 1 に示すように、腎移植後 1 年以上の患者では糖尿病は高いリスク因子である<sup>7)</sup>。

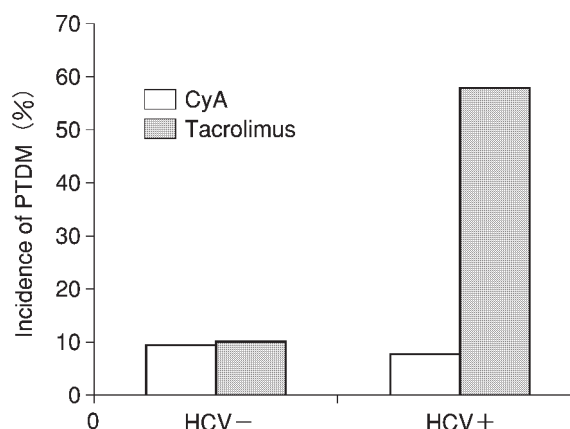


図 4 HCV 存在の有無と免疫抑制剤(シクロスポリンとタクロリムス)の違いによる PTDM 発症率の違い

## PTDM 発症のリスク因子

PTDM 発症のリスク因子についての報告は、本邦でも小規模解析による報告はあるが、米国の報告が最も参考になる(図 3)<sup>8)</sup>。移植患者の年齢、糖尿病に関する家族歴(特に一等親での有無)や肥満がリスク因子としてあげられているが、これらは 2 型糖尿病に共通の問題であり、移植患者特有の問題ではない。

最近、C 型肝炎ウイルス(HCV)と PTDM の関連について興味ある成績が報告された。まず肝移植後の PTDM 発症は、移植前 C 型肝炎の存在と強く相関すること<sup>9)</sup>。同様のことが腎移植でも報告された。長期 follow-up 腎移植成績でも、HCV 陽性患者は HCV 陰性患者に比較し、PTDM 発症は移植後 3 カ月、1 年、3 年目でも高かった<sup>2)</sup>。次に HCV が存在した場合、タクロリムスを基調とした免疫抑制療法を受けている腎移植患者の PTDM 発症は、シクロスポリンによるそれと比べ、有意に多かったとの報告がなされた(図 4)<sup>10)</sup>。これらは、抗 HCV 治療も考慮に入れた PTDM 治療の重要性とともに、免疫抑制剤の選択も、PTDM 発症リスクを考慮に入れて行うべきものと考えられる。最近、シクロスポリンの HCV 増殖抑制作用も *in vitro* で報告されている<sup>11)</sup>。これらのことが、PTDM 発症とどのように関連するのか今後の研究が期待される。

## 免疫抑制剤と PTDM

グルココルチコイドが耐糖能異常を呈することはよく知られていることである<sup>12,13)</sup>。このグルココルチコイド効果は用量依存性とされている<sup>14)</sup>(プレドニゾロン 0.01 mg/kg/day の増加は PTDM 5%リスク増、IGT 4%リスク増との報告<sup>15)</sup>が、また約 46%前後に PTDM を発症するとの報告もある<sup>16)</sup>。メチルプレドニゾロン投与後 2 週間で 75%の腎移植患者が PTDM を発症している。一方、カルシニューリンインヒビターは膵  $\beta$ -細胞に対しての直接的な diabetogenic factor との報告がある<sup>17)</sup>。シクロスポリンとタクロリムスはともに、それぞれサイクロフィリン・FKBP12 との複合体を成し、 $\text{Ca}^{2+}$ -カルモジュリン(CalM)依存的に活性化されたカルシニューリン(CN)に結合し、転写因子 NF-ATc(nuclear factor of activated T cell cytoplasmic component)の脱リン酸化を阻害し、インスリン遺伝子プロモーター領域刺激による遺伝子翻訳を抑制する<sup>18)</sup>。また、 $\beta$  細胞からのインスリン分泌に対する効果も、タクロリムスは臨床的有效濃度レベルで分泌抑制の報告<sup>19)</sup>があり、今後の検討が必要である。臨床データとして、移植症例にタクロリムス投与例と非投与例で PTDM 発症を比較検討した報告では、移植後 3 カ月、1 年、3 年でタクロリムス投与例で PTDM 発症が多かった<sup>2)</sup>。腎、肝、膵、肺、幹細胞移植

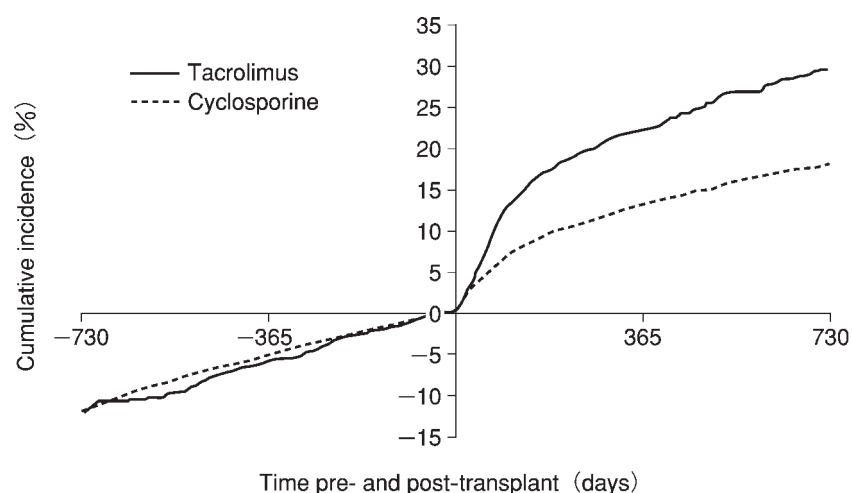


図 5 移植後の PTDM 発症に対するタクロリムスとシクロスポリンの影響

表 2 推奨される PTDM の定義と診断

|                                                                                     |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1. DM (PTDM) とは：                                                                    |                                                        |
| (i)                                                                                 | 糖尿病の症状(多飲・多尿・体重減少など)に随時血糖(静脈血) $\geq 200$ mg/dl        |
| (ii)                                                                                | 空腹時血糖(少なくとも 8 時間以上の絶食後) $\geq 126$ mg/dl               |
| (iii)                                                                               | 75 gOGTT で 2 時間血糖値 $\geq 200$ mg/dl                    |
| 以上のどれか一つを認めた場合、別の日に再確認を認めた場合、糖尿病と診断                                                 |                                                        |
| 2. 空腹時正常血糖(FPG), IFG(impaired fasting glucose), IGT(impaired glucose tolerance) とは： |                                                        |
| (i)                                                                                 | FPG : $< 110$ mg/dl = 空腹時正常血糖                          |
| (ii)                                                                                | IFG : $110$ mg/dl $\leq$ FPG $< 126$ mg/dl             |
| (iii)                                                                               | IGT : $140$ mg/dl $\leq$ 2 時間値 PG $< 200$ mg/dl (OGTT) |

でもタクロリムス投与が PTDM や IGT 発症の高いリスク因子であるとの報告<sup>20~23)</sup>があり、1 年の腎移植症例ではシクロスポリンに比べて約 5 倍高リスクであったとされている<sup>24)</sup>。2 年間の follow-up でも、シクロスポリンに比べ 70% 高頻度発症であった(図 5)<sup>25)</sup>。このように、タクロリムスは diabetogenic factor であるとの報告があるが、インスリン使用が必要となくなるような PTDM もあり、また可逆的であるとの報告もあり、今後の検討が必要である。

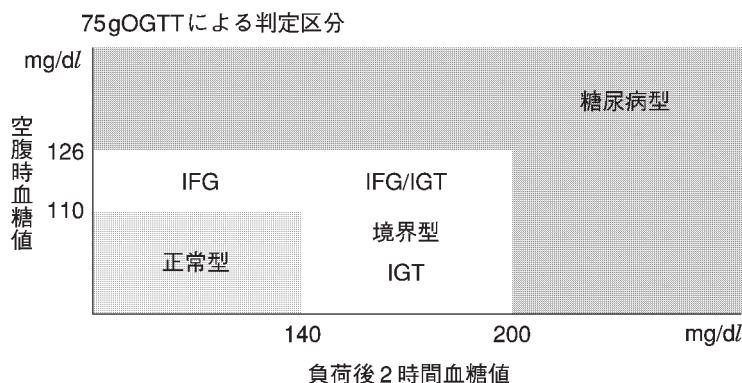
## PTDM の定義

近年、「metabolic syndrome」に表現されるように、動脈硬化の病態の根幹に、インスリン抵抗性の存在があるとされている。したがって、顕性の糖尿病のみならず耐糖能異常としての IGT も視野に入れた診断と治療が必要とされる。移植医療においても、PTDM が可逆性とはいえ、IGT をも考慮に入れた対策が必要である。

過去に報告された PTDM の定義「インスリン治療 1 カ月間以上」などは、上記合併症を考慮に入れた病態の定義としては問題がある。ADA, WHO, IDF などの定義を考慮に入れた PTDM の定義が推奨されている(表 2)。日本糖尿病学会よりの治療ガイドライン(2004~2005)も示した(表 3)。

表 3 境界型の定義

境界型は75gOGTTで、糖尿病型にも正常型にも属さない血糖値を示す群である。WHO分類でのIGT<sup>注1)</sup>(耐糖能異常)とIFG<sup>注2)</sup>(空腹時血糖異常)がこの群に属する。



注1) IGT (impaired glucose tolerance) はWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時126mg/dl未満、75gOGTT 2時間値140～199mg/dlの群を示す。

注2) IFG (impaired fasting glycemia: glucose) は空腹時110～125mg/dl (WHO, ADA) で、2時間値を測定した場合には140mg/dl未満 (WHO) の群を示す。

(日本糖尿病学会の治療ガイドライン(2004～2005)より引用)

## 移植患者の糖代謝の管理と糖尿病治療・管理

### 1. 移植前管理

移植前管理については、リスク因子を考慮し、一般的病歴のチェックとともに FPG < 110 mg/dl の場合は2～3年に一度、IFG (FBG: 110～126 mg/dl) または IGT (食後2hr ≥ 140, < 200 mg/dl) の場合、毎年チェックをする。家族歴、HCV感染の有無、妊娠糖尿病、CVDのリスク、年齢(>40 years)、肥満などのチェックとその指導も重要である。

### 2. 移植患者のモニタリング

すべての移植患者はFPGのチェックをする。特に、移植後4週間は注意深い観察が必要である。

- 1) 移植後4週間は毎週1回FPGの測定
- 2) 移植後3, 6および12カ月目にFPGとHbA<sub>1c</sub>の測定
- 3) 移植1年後は1年に1回、FPGとHbA<sub>1c</sub>の測定
- 4) 異常があればOGTTの施行

異常があれば、ステロイド量の減量やタクロリムスからシクロスポリンへの変更も考慮すべきと考える。

### 3. PTDM患者の管理

1) SMBG(自己血糖値測定)は、インスリン治療患者は保険上認められている。しかし、経口剤や食事療法のみの患者もSMBGは可能なら行ったほうがよいと考える。HbA<sub>1c</sub>は最低3カ月に一度は測定すべきと考える。目標値はHbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5%とされているが(日本糖尿病学会も同様の目標)、少なくとも最低レベル(<7.0%)は達成すべきである。

- 2) PTDM治療について

基本的には、PTDMの管理と治療は内分泌・糖尿病代謝の専門医のfollow-upが必要と考える。移植患者は程度の差こそあれ、移植臓器障害の状態である。運動療法を含めた生活指導や薬物療法もそれを十分考慮に入れて患者指導・教育を行うべきと考える。

治療手段としてはstep-wise療法を考慮すべきである。また、特に経口剤治療で注意すべき点は、腎機能障害を伴っている移植患者は、スルホニル尿素(SU)剤系による遷延性の低血糖発作やビッグアニド系(メトホルミン)などによるlactic acidosisに注意すべきと考える。高齢者、肝障害や腎障害を伴う移植患者はグリニド系製剤の投与を考慮すべきと考える。

3) その他のPTDMに伴う高血圧、高脂血症などの治療は大変重要であり、各々のガイドラインに従って治療すべきと考える。

## 文 献

1. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 307.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 178.
3. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus : Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 732.
4. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. Posttransplant hyperglycemia. *Transplantation* 1989 ; 47 : 278.
5. Jindal RM, Hjelmsaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000 ; 70 : S58.
6. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65 : 380.
7. Kasiske BL, Chakkeria HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1735.
8. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Trans Proc* 2001 ; 33(Suppl 5A) : 8S.
9. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients : Risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1066.
10. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1374.
11. Watashi K, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003 ; 38(5) : 1282-1288.
12. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl, et al. Some characteristics of steroid diabetes : A study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. *Diabetes Care* 1983 ; 6 : 23.
13. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 196.
14. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation : The effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 829.
15. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997 ; 64 : 979.
16. Gunnarsson R, Lundgren G, Magnusson G, et al. Steroid diabetes : A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 1980 ; 54 : 135.
17. Sumrani NB, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era : an analysis for risk factors. *Transplantation* 1991 ; 51 : 343-347.
18. Lawrence MC, et al. Regulation of insulin gene transcription by a  $Da^{2+}$ -responsive pathway involving calcineurin and NFAT. *Mol Endocrinol* 2001 ; 15 : 1758-1767.
19. Paty BW, et al. Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT15 cells and Wistar rat islets. *Transplantation* 2002 ; 73 : 353-357.

20. The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1110.
21. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine : Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999 ; 68 : 396.
22. Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, et al. Tacrolimus(FK 506) as primary immunosuppressant after lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 47 : 174.
23. Woo M, Przepiorka D, Ippoliti C, et al. Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 1095.
24. Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, et al. A comparison of tacrolimus(FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation : FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997 ; 63 : 977.
25. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U. S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 590.