

## 신이식 후 당뇨병 발생의 위험 인자 분석

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>외과학교실 및 <sup>2</sup>장기이식연구소

강욱호<sup>1</sup> · 김명수<sup>1,2</sup> · 주만기<sup>1</sup> · 장혜경<sup>1</sup> · 안형준<sup>2</sup> · 김순일<sup>1,2</sup> · 김유선<sup>1,2</sup>

### Risk Factors of Post-transplantation Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients

Wook Ho Kang, M.D.<sup>1</sup>, Myoung Soo Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Man Ki Ju, M.D.<sup>1</sup>, Hye Kyung Chang, M.D.<sup>1</sup>, Hyung Joon Ahn, M.D.<sup>2</sup>, Soon Il Kim, M.D.<sup>1,2</sup> and Yu Seun Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery and <sup>2</sup>The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to assess the incidence of post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) in renal allograft recipients and investigate the risk factors contributing to the development and progression of PTDM and its underlying pathogenic mechanism(s). **Methods:** We analyzed the incidence and risk factors of PTDM after renal transplantation, retrospectively. A total of 913 renal transplant recipients with normal glucose tolerance (NGT) were enrolled. The recipient who needs medical treatment of hyperglycemia more than one month was considered as PTDM patient. We classified PTDM as early PTDM (within post-Tx 1 year) and late PTDM. **Results:** Two hundred seven cases of PTDM were developed (22.7%) out of 913 patients. The cumulative incidence of PTDM was 9.4%, 20.5% and 29.0% at post-transplantation 1-, 5- and 10 year respectively. In uni-variate and multivariate analysis of PTDM onset, elderly recipients, tacrolimus-based immunosuppressive group and hepatitis B virus carrier group showed significantly higher incidence of PTDM. Among 207 cases of PTDM, early and late PTDM were 85 cases and 122 cases respectively. The late PTDM developed persistently after post-transplant 5 years. In risk factor analysis of early and late PTDM, late PTDM showed different results compared to early PTDM.

The clinical conditions that cause larger dose or high level of calcineurin inhibitor (CNI), such as double immunosuppressive regimen group, induction immunosuppressive therapy-free group and unrelated donor transplant group, were a significant independent risk factor of late PTDM. **Conclusion:** Our data showed clinical clues that persistent cumulative CNI exposure was correlated with onset of late PTDM. Careful selection of immunosuppressive regimen in high-risk recipients such as elderly patients and hepatitis B virus carrier may decrease the development of PTDM. (J Korean Soc Transplant 2007;21:111-118)

**Key Words:** Post-transplantation diabetes mellitus, Risk factor, Renal transplantation

**중심 단어:** 이식 후 당뇨병, 위험 인자, 신이식

## 서 론

이식 후 당뇨병(post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)은 높은 합병증 및 치사율을 지닌 질환으로 이식 편 생존율의 저하와 심혈관계 합병증의 증가 등에 기인한 환자 사망률을 증가시킨다.(1) 다양한 진단 기준에 따른 PTDM의 유병률은 2%에서 53%까지 다양하게 보고되고 있다.(2) PTDM의 발병 기전은 스테로이드나 사이클로스포린(cyclosporine), 타크로리무스(tacrolimus) 등 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI)의 사용으로 인한 인슐린 저항성 증가가 주요 원인으로 알려져 있었으나, 최근에는 이와 더불어 CNI가 췌장 베타세포에 직접적인 독성을 나타내어 인슐린 분비능력이 저하된다는 많은 연구결과가 보고되고 있다.(4-8)

PTDM을 발생시키는 위험 인자로는 고연령군, 여성, 당뇨병의 가족력, 백인 이외의 인종, 면역억제제의 사용, 높은 체질량 지수 등이 거론되고 있다.(2,3) 이식 후 초기에 발생하는 당뇨병과 이식 후 장기 생존한 상태에서 발생하는 당뇨병 사이에는 발생양상이나 치료반응 등이 다르다고 보고되고 있다. 저자들의 제한된 환자를 대상으로 한 과거의 연구에서도 PTDM의 발생기전에 차이가 있고 발생 위험인자

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-313-8289  
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2006년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

안형준의 현소속: 관동대학교 의과대학 외과학교실

에 차이가 있음을 이미 보고한 바가 있다.(3)

본 연구에서는 이식 전에 정상적인 내당력이 확인된 환자를 대상으로 이식 후에 PTDM의 발생양상을 조사하여, 당뇨병의 발생에 영향을 미치는 위험 인자들을 발생 시기 별로 구별하여 확인하고자 하였다.

**방 법**

**1) 연구대상 및 자료의 수집**

1995년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원 장기이식 센터에서 신이식 수술을 받았던 1,211명의 환자 중 18세 이하의 수여자(n=45), 재이식 수술 환자군(n=131), 다른 장기와 동시 이식 환자군(n=10), 수술 전 당뇨병군(n=76), 림프구 교차반응 음성전환을 위하여 수술 전 혈분장술 시행한 환자군(n=7) 및 추적조사에서 누락된 환자군(n=29)을 제외한 913예를 연구대상으로하였다.

대상환자의 임상정보, 즉 성별, 연령, 공여자의 종류, ABO조직적합성, B형 간염 바이러스 보균여부, C형 간염 바이러스 보균여부, 이식 전 시행한 투석의 종류 및 기간, 유도면역요법의 적용여부, 사용한 CNI의 종류, 삼중 면역억제제의 사용여부, 이식 후 1년 이내의 급성 거부반응 발생 여부, 이식 당시 체중, 이식 후 1년 동안의 체중증가를 등을 후향적으로 조사하였다.

**2) 면역억제제의 사용원칙**

사이크로스포린 또는 타크로리무스, 스테로이드를 주면역억제제로 사용하였으며, 삼중 요법인 경우에는 mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), mizoribine, mycophenolate sodium을 추가적으로 사용하였다. 이식수술 2일 전부터 사이크로스포린은 10 mg/kg, 타크로리무스는 0.2 mg/kg를 하루에 2회로 나누어 투여하였다. 이식수술 후 3개월까지, 3~6개월 사이, 6개월 이후의 사이크로스포린의 혈중 최저농도는 각각 150~300 ng/mL, 150~200 ng/mL, 75~150 ng/mL을 유지하였다. 동 기간 중 타크로리무스의 혈중 최저농도는 10~20 ng/mL, 10~15 ng/mL, 8~10 ng/mL로 유지하였다. 경구 스테로이드(prednisolone)는 수술 2일 전에 1 mg/kg/day의 용량으로 투여를 시작하여, 수술 당일 methylprednisolone 1.0 g으로 시작하여 점차 감량하여 수술 후 5일째부터는 다시 경구 스테로이드를 30 mg/day의 용량으로 투여하였다. 경구 스테로이드는 수술 후 1개월 이내에 10 mg/day의 용량까지 점차로 감량하여 이후 유지하였다. 삼중 면역억제요법을 시행하였던 환자들의 경우에는 이중 면역억제요법을 사용한 환자들보다 낮은 CNI 혈중 농도를 유지하였다.

**3) PTDM의 정의**

임상적으로 30일 이상 혈당조절을 위해 경구용 혈당 강

하제나 인슐린 등의 약물치료가 필요하였던 경우를 PTDM으로 정의하였다. 신이식 후 거부반응으로 스테로이드 충격 요법을 시행 후 일시적으로 혈당이 상승했던 경우는 당뇨병에 포함시키지 않았다.

신이식 후 1년 이내에 발생한 당뇨병을 초기 이식 후 당뇨병(early PTDM), 1년 이후에 발생한 당뇨병을 후기 이식 후 당뇨병(late PTDM)으로 구분하였으며, 초기 당뇨병 발병 이후에 경구용 혈당 강하제나 인슐린의 투여할 필요가 없어진 환자의 경우를 일시적 초기 이식 후 당뇨병(transient early PTDM)으로 구분하였다.

**4) 통계 분석**

발생률은 Kaplan-Meier법에 의한 실질 누적 발생률로 구하였으며, 대조군 간의 발생률 차이는 Log-Rank법으로 검증하였다. 발생률에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위한 다인자 분석은 Cox proportional hazard model로 검증하였고, 위험인자의 위험 정도는 상대적인 위험도(odds ratio)로 표시하였다. 초기 당뇨병 및 후기 당뇨병의 발생에 영향을 미치는 결정 인자의 검증을 위하여 Logistic regression을 사용하고 상대적 위험도로 표시하였다. 모든 통계처리는 SPSS 12.0 (SPSS Co., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, P-value가 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

**결 과**

**1) 연구 대상군의 임상적 특징**

총 913예의 대상 환자 중 남자는 578예(63.3%), 여자는 335예(36.7%)이었으며, 평균 연령은 38.1±10.4세(18~68세)였다. 공여자의 종류에 따라서 574명(62.9%)은 혈연간 생체 신이식, 304명(33.3%)은 비혈연간 생체 신이식 그리고 나머지 35명(3.8%)에서는 사체 신이식을 시행 받았다. 혈연간 생체 신이식을 시행 받았던 574예 중 2-haplotype 일치자가 117예(20.4%), 1-haplotype 일치자는 455예(79.3%), 그리고 0-haplotype 일치자는 2예(0.3%)이었다. 비혈연간 생체 신이식을 시행 받은 환자는 평균적으로 3.6±0.8개의 조직적합항원이 불일치이었으며, 사체 신이식을 시행 받은 환자에서는 평균 3.8±1.1개의 항원이 불일치하였다(Table 1).

대상군 중 759예(83.1%)에서는 주면역억제제로 사이크로스포린을 사용하였고, 154명(16.9%)은 타크로리무스를 사용하였다. 366예(40.1%)는 CNI와 스테로이드의 이중 면역억제요법을, 547예(59.9%)는 여러 종류의 항대사제를 추가한 삼중 면역억제요법을 사용하였다. Interleukin-2 (IL-2) 수용체 단일 클론 항체(basiliximab)를 사용한 유도면역억제요법은 134명(14.7%)에서 시행하였다(Table 1).

**2) PTDM의 발생빈도와 시기**

평균 79.3±40.1개월(최대 147개월)간의 추적조사 결과, 207

Table 1. Clinical manifestations of study population

Clinical manifestations	No. (%) / mean ± standard deviation
<b>Recipients</b>	
Age (yrs),	38.5 ± 10.4 (18 ~ 68)
< 25 : 25 ~ 34 : 35 ~ 44 : 45 ~ 54 : ≥ 55	80 (8.8%) : 289 (31.7%) : 291 (31.9%) : 173 (18.9%) : 80 (8.8%)
Sex, Male : Female	578 (63.3%) : 335 (36.7%)
Pre-transplantation dialysis mode, Preemptive : HD : CAPD	165 (18.1%) : 584 (64.0%) : 164 (18.0%)
Pre-transplantation dialysis duration (years), < 1 : 1 ~ 3 : ≥ 3	239 (26.2%) : 213 (23.3%) : 183 (20.0%)
Hepatitis B viremia	31/913 (3.4%)
Hepatitis C viremia	34/913 (4.1%)
<b>Transplantation-related</b>	
type of donor, Living-related : Living-unrelated : Deceased	574 (62.9%) : 304 (33.3%) : 35 (3.8%)
Degree of HLA MM in living-related donor,	
0-haplo MM : 1-haplo MM : 2-haplo MM	117 (20.4%) : 455 (79.3%) : 2 (0.3%)
Degree of HLA MM in living-unrelated donor	3.6 ± 0.8
Degree of HLA MM in cadaveric donor	3.8 ± 1.1
ABO compatibility, Identical : Compatible	780 (85.4%) : 133 (14.6%)
<b>Immunosuppression</b>	
Cyclosporine : Tacrolimus	759 (83.1%) : 154 (16.9%)
Double : Triple immunosuppression	366 (40.1%) : 547 (59.9%)
IL-2R monoclonal antibody, Yes : No	134 (14.7%) : 779 (85.3%)

HD = hemodialysis; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; MM = mismatching; IL-2 = interleukin-2.

예(22.7%)에서 PTDM이 발생하였다. 초기 이식 후 당뇨병은 85예(9.3%)이었으며, 후기 이식 후 당뇨병은 122예(13.4%)이었다. 초기 이식 후 당뇨병중 혈당 강하제나 인슐린의 투여가 필요치 않은 일시적 초기 이식 후 당뇨병은 18예(18/85, 21.2%)이었다. 후기 이식 후 당뇨병의 발병시기를 보면, 이식 후 2년, 3년, 4년 및 5년 이내가 각각 29예, 22예, 18예, 13예이었으며, 이식 후 5년 이후에 발병한 경우도 40예에 달하여 이식 후 기간이 경과하더라도 지속적으로 PTDM의 발생이 계속되었다. 이식 후 1년, 5년 및 10년 시점에서의 PTDM의 누적 발생률은 각각 9.4%, 20.5% 및 29.0%이었다.

3) PTDM 발생의 위험 인자 및 위험도 분석

PTDM의 발생에 영향을 미칠 수 있는 위험 인자로 성별, 이식당시 나이, 공여자의 종류, ABO조직적합성, B형 간염 바이러스 보균여부, C형 간염 바이러스 보균여부, 이식 전 시행한 투석의 종류 및 기간, 유도면역요법의 적용여부, CNI의 종류, 삼중 면역억제제의 사용여부, 이식 후 1년 이내의 급성 거부반응 발생 여부, 이식 당시 과체중(≥ 65 kg, ≥ 4<sup>th</sup> percentile), 이식 후 1년 동안의 체중증가율(≥ 10%, ≥ 4<sup>th</sup> percentile) 등을 설정하였다. 당뇨병 발생을 신이식 후의 추적관찰 기간별로 세분하여 당뇨병 발생의 위험도를 분석하였다. PTDM의 누적 발생률에 영향을 미치는 인자와 이

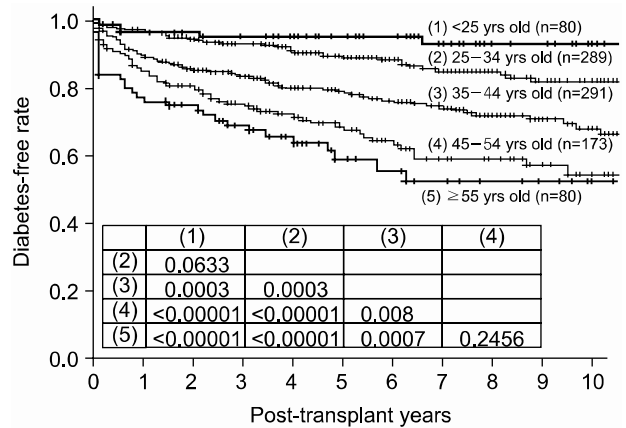


Fig. 1. Different incidence of overall post-transplant diabetes mellitus by the recipient ages.

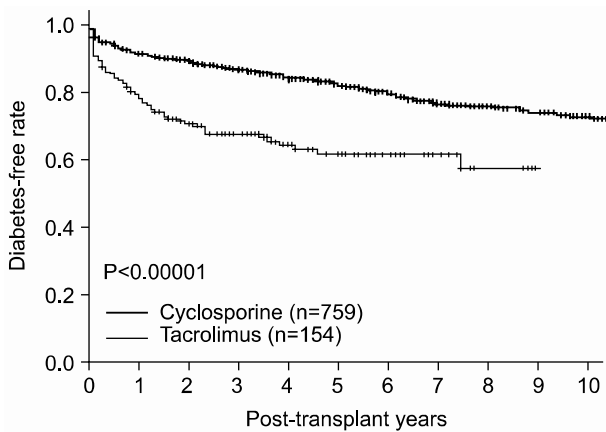
식 후 초기 당뇨병과 이식 후 후기 당뇨병에 영향을 미치는 인자를 각각 다인자 분석 시행하였다. 일시적인 초기 당뇨병은 후기 당뇨병이 없는 것으로 간주하였다. 다인자 분석은 각 위험인자별 당뇨병 발생의 상대적 위험도(odd ratio)로 표시하였다(Table 2, 3).

(1) 전체 PTDM 발생의 위험인자: 이식 당시의 연령이 증가할수록 당뇨병의 발생이 증가하였다. 즉 이식 당시 25세

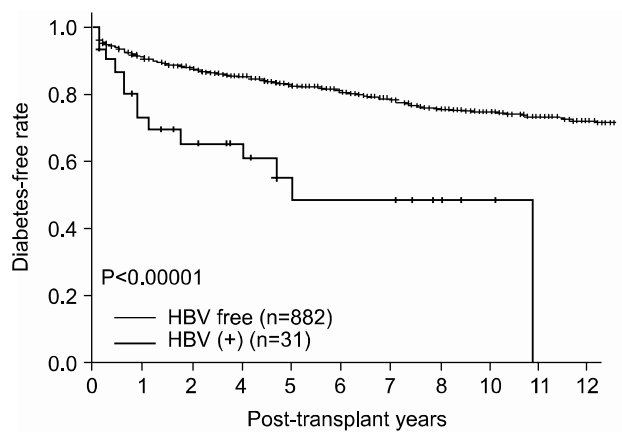
**Table 2.** Risk factors associated with overall PTDM development

Risk factors	Odds ratio	CI (95.0%)		P-value
		Lower	Upper	
Female recipient	1.366	0.997	1.871	0.052
Recipient age (reference: <25 years old)				
25~34 years old	2.043	0.801	5.209	0.135
35~44 years old	4.014	1.606	10.035	0.003
45~54 years old	5.869	2.320	14.847	<0.001
≥55 years old	9.419	3.615	24.544	<0.001
Donor type (reference: living related)				
Living unrelated	1.219	0.876	1.697	0.241
Deceased	1.618	0.724	3.616	0.241
ABO type matching (reference: ABO identical)				
ABO compatible (not identical)	1.234	0.846	1.802	0.275
Hepatitis B viremia recipient	2.930	1.645	5.217	<0.001
Hepatitis C viremia recipient	0.643	0.276	1.457	0.283
Dialysis mode (reference: preemptive)				
Hemodialysis	1.122	0.677	1.858	0.655
CAPD	0.881	0.469	1.655	0.694
Dialysis duration (reference: preemptive)				
<12 months	0.993	0.614	1.605	0.997
12~35 months	1.014	0.615	1.671	0.956
36~59 months	0.812	0.424	1.556	0.530
≥60 months	0.938	0.510	1.725	0.838
Tacrolimus-based immunosuppressant (reference: cyclosporine-based IS)	2.226	1.585	3.126	<0.001
IL-2 receptor-binding monoclonal Ab not used	0.824	0.518	1.311	0.414
Double immunosuppressant regimens used	1.003	0.732	1.373	0.987
Acute rejection within 1 year of transplantation	0.997	0.730	1.360	0.984
Acute rejection after 1 year of transplantation	0.476	0.150	1.515	0.209
Pretransplantation recipient weight ≥65 kg (more than 4 <sup>th</sup> quartile)	1.298	0.915	1.841	0.144
Posttransplantation weight gain ≥10% (more than 4 <sup>th</sup> quartile)	2.090	0.622	7.024	0.233

CI = confidence interval, IS = immunosuppressant, IL-2 = interleukin-2, Ab = antibody.



**Fig. 2.** Different incidence of overall post-transplant diabetes mellitus by the types of immunosuppressive agents.



**Fig. 3.** Different incidence of overall post-transplant diabetes mellitus by the status of hepatitis B virus (HBV) infection.

**Table 3.** Logistic regression analysis for risk factors associated with the E-PTDM and L-PTDM development

Risk factors	Odds ratio	E-PTDM/CI (95.0%)		P-value	Odds ratio	L-PTDM/CI (95.0%)		P-value
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Female recipient	1.451	0.848	2.483	0.175	1.310	0.882	1.945	0.181
Recipient age (reference: <25 years old)								
25~34 years old	0.585	0.147	2.323	0.446	4.981	1.158	21.413	0.031
35~44 years old	2.412	0.690	8.435	0.168	9.476	2.230	40.267	0.002
45~54 years old	3.091	0.865	11.049	0.082	14.899	3.452	64.300	<0.001
≥55 years old	6.255	1.701	23.005	0.006	25.713	5.713	115.619	<0.001
Donor type (reference: living related)								
Living unrelated	0.942	0.528	1.681	0.841	1.680	1.109	2.547	0.014
Deceased	1.347	0.424	4.280	0.614	1.948	0.717	5.294	0.191
ABO type compatible (ABO not identical)	1.720	0.938	3.156	0.080	1.278	0.791	2.066	0.317
Hepatitis B viremia recipient	4.198	1.611	10.935	0.003	3.043	1.329	6.967	0.008
Hepatitis C viremia recipient	0.453	0.058	3.528	0.450	0.761	0.293	1.979	0.575
Dialysis mode (reference: preemptive)								
Hemodialysis	1.131	0.399	3.208	0.817	1.270	0.682	2.364	0.451
CAPD	1.088	0.327	3.619	0.890	0.921	0.420	2.022	0.838
Dialysis duration (reference: preemptive)								
<12 months	1.959	0.777	4.937	0.154	0.790	0.436	1.432	0.438
12~35 months	1.728	0.663	4.504	0.263	0.935	0.508	1.720	0.828
≥36 months	1.700	0.624	4.634	0.299	0.639	0.330	1.239	0.185
Tacrolimus-based IS (reference: cyclosporine-based IS)	2.812	1.642	4.815	<0.001	2.202	1.404	3.454	0.001
IL-2 receptor-binding monoclonal antibody, not used	0.881	0.459	1.691	0.703	2.059	1.155	3.669	0.014
Double immunosuppressant regimens used	0.607	0.344	1.074	0.086	1.576	1.064	2.333	0.023
Acute rejection within 1 year of transplantation	1.031	0.592	1.796	0.913	0.954	0.643	1.418	0.817
Acute rejection after 1 year of transplantation	-	-	-	-	0.425	0.121	1.491	0.181
Pretransplantation recipient weight ≥65 kg (more than 4 <sup>th</sup> quartile)	1.119	0.618	2.025	0.711	1.470	0.954	2.265	0.081
Posttransplantation weight gain ≥10% (more than 4 <sup>th</sup> quartile)	-	-	-	-	1.232	0.787	1.929	0.362

E-PTDM = early-onset posttransplantation diabetes mellitus; L-PTDM = late-onset posttransplantation diabetes mellitus; CI = confidence interval; IS = immunosuppression; IL-2 = interleukin-2.

이하인 경우를 기준으로 위험도를 분석한 결과, 25~34세는 2.043배(P=0.135), 35~44세는 4.014배(P=0.003), 45~54세는 5.869배(P<0.001), 55세 이상은 9.419배(P<0.001)로 35세 이상에서 유의하게 PTDM의 발생이 높았다(Fig. 1). B형 간염 보균자는 이식 후 당뇨병 발생이 2.930배 증가하였으나(P<0.001)(Fig. 2), C형 간염 보균자에서는 유의한 차이가 없었다(P=0.283). 타크로리무스를 사용한 환자군에서는 사이크로스포린을 사용한 환자군보다 PTDM의 발생이 2.226배 증가하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.001)(Fig. 3). 기타, 수여자의 성별, 신 공여자의 종류, ABO 항원 적합성 여부, 신이식 전 시행한 투석의 종류 및 기간, 유도면역억제요법 적용여부, 삼중 면역억제제 투여 여부,

신이식 후 급성 거부반응 발생 여부, 이식 당시의 과체중 및 이식 후 체중의 증가 여부 등은 유의한 위험인자가 아니었다(Table 2).

(2) 초기 이식 후 당뇨병 발생의 위험 인자: 이식 후 1년 이내에 발생한 초기 이식 후 당뇨병의 발생에 영향을 미치는 결정인자는 고령의 수여자(≥55세), B형 간염 바이러스 보균자 및 타크로리무스 투여군이였다. 이식 당시의 연령이 25세 이하인 경우를 기준으로 위험도를 분석한 결과 25~34세는 0.585배(P=0.446), 35~44세는 2.412배(P=0.168), 45~54세는 3.091배(P=0.082)였으나 유의한 수준은 아니었다. 그러나 55세 이상은 6.255배로 유의한 위험도를 보였다(P=0.006). B형 간염 바이러스 보균자는 4.198배의 위험도를

보였으며( $P=0.003$ ), 타크로리무스를 사용한 경우에는 사이크로스포린을 사용한 경우보다 초기 이식 후 당뇨병 발생 위험이 2.812배로 유의하게 증가하였다( $P<0.0001$ ). 기타, 수여자의 성별, 신 공여자의 종류, ABO항원 적합성 여부, 이식 전 시행한 투석의 종류 및 기간, 유도면역요법의 적용, 삼중 면역억제요법 여부, 이식 후 1년 이내의 급성 거부반응 발생여부 및 이식 전 과체중 등은 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

(3) 후기 이식 후 당뇨병의 위험인자: 이식 후 1년 경과 후에 발생한 후기 이식 후 당뇨병은 초기 이식 후 당뇨병의 위험인자는 물론 유도면역억제요법 미사용군, 이중 면역억제요법 사용군 및 비혈연 간 이식군에서 유의하게 높은 상대적 위험도를 보였다. 수여자의 연령에 따른 후기 이식 후 당뇨병 발생의 위험도도 초기 이식 후 당뇨병과 달리 25세 미만군을 기준으로 25~4.981배( $P=0.031$ ), 35~44세는 9.476배( $P=0.002$ ), 45~54세는 14.899배( $P<0.001$ ), 55세 이상은 25.713배( $P<0.001$ )로 후기 이식 후 당뇨병 발생의 위험도가 25세 이상에서 모두 증가하였으며 연령이 높아질수록 발생 위험도도 높아지는 특징을 보였다. 혈연간 생체 신이식을 시행한 경우보다 비혈연 간 생체 신이식을 시행한 경우가 당뇨병 발생 위험도가 1.680배로 유의하게 증가하여 초기 당뇨병과 대조를 보이며( $P=0.014$ ), 사체 신이식을 시행한 경우도 위험도가 1.948배 증가하였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P=0.191$ ). 초기 이식 후 당뇨병과 마찬가지로 B형 간염 바이러스 보균자에서는 후기 이식 후 당뇨병이 3.043배로 발생하였으나( $P=0.008$ ), C형 간염 바이러스 보균자에서는 유의한 차이가 없었다( $P=0.575$ ). 면역억제요법이 후기 이식 후 당뇨병에 미치는 영향은 다양하여, CNI로 타크로리무스를 사용한 경우에서 후기 이식 후 당뇨병 발생이 2.202배 증가하였고( $P=0.001$ ), 유도면역억제요법을 사용하지 않은 군과 이중 면역억제요법 사용군에서 각각 2.059배( $P=0.014$ )와 1.576배( $P=0.023$ )로 후기 이식 후 당뇨병의 발생이 증가하였다. 이식 당시 체중이 65 kg 이상이거나 이식 후 1년 시점에서 체중이 10% 이상 증가한 환자의 경우에도 후기 이식 후 당뇨병의 발생이 각각 1.470배( $P=0.081$ )와 1.232배( $P=0.362$ ) 증가하였으나 유의한 수준은 아니었다. 기타, 수여자의 성별, ABO항원 적합성 여부, 이식 전 시행한 투석의 종류 및 기간, 이식 후 급성 거부반응 발생 여부 등은 초기 이식 후 당뇨병과 마찬가지로 후기 이식 후 당뇨병 발생에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table 3).

## 고 찰

PTDM의 발생은 이식 후 6개월과 1년 사이에 가장 많은 것으로 보고되고 있는데,<sup>(9)</sup> 국내의 경우도 강 등<sup>(10)</sup>의 보고에 의하면 431명의 신이식 환자를 후향적으로 조사한 결과 38.2%에서 6개월 이내에, 48.5%에서 1년 이내에 당뇨병

이 발생하였고, 저자들의 과거 연구에서도 신이식 후 1년 이전에 39%에서 PTDM이 발생하였음을 보고한바 있다.<sup>(3)</sup> 그러나 2,078명의 신이식 환자들을 장기적으로 관찰한 Cosio 등<sup>(11)</sup>의 결과에 의하면 이식 후 6개월 경과 후 5.9%의 당뇨병 유병률을 보였으나 이식 후 1년, 3년, 5년, 10년, 15년 경과할수록 유병률이 각각 7.1%, 10.4%, 13.2%, 20.5%, 29.8%로 증가하였다. 본 연구에서도 이식 후 당뇨병이 발생하였던 207예 중 이식 후 1년 이후에 발생한 경우가 122예(58.9%)로 1년 이전에 발병한 85예(41.1%)보다 많았다. 이는 이식 후 당뇨병이 이식 후 초기뿐만 아니라 지속적으로 발생할 수 있음을 보여주고 있다. Kim 등<sup>(12)</sup>에 의하면 2001년 기준으로 국내의 일반인의 당뇨병 유병률은 7.6%라고 하였는데, PTDM의 유병률은 이보다 월등히 높음을 알 수 있다.

PTDM은 이식 전에 당뇨병의 기왕력이 없던 환자에서 이식 후 현재 통용되는 진단 기준으로 당뇨병으로 판명되면 진단된다.<sup>(13)</sup> 당뇨병의 진단은 크게 2가지 기준이 통용되고 있는데 WHO 및 American Diabetes Association (ADA) 진단 기준이 그것이다. WHO 진단 기준은 공복 시 혈당이 140 mg/dL 이상이거나 경구 당 부하검사를 시행하여 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상일 경우 당뇨병으로 진단되며, ADA 진단 기준에서는 전형적인 당뇨병 증상이 있으면서 일상 혈당치가 200 mg/dL 이상이거나, 8시간 이상 금식 후 시행한 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 경구 당 부하 검사를 시행하여 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상이면 당뇨병으로 진단할 수 있다.<sup>(1)</sup> 그러나 임상적으로는 이식 후 30일 이상 혈당조절을 위하여 인슐린 등 약물치료가 필요했던 경우를 이식 후 당뇨병으로 진단했던 경우가 많았으며, 이 경우 혈당조절이란 대개 공복혈당을 140 mg/dL 이하로 낮추는 것을 의미하였다. 이런 기준에서는 경구용 혈당강하제나 인슐린 등의 약물치료가 필요하지 않은 초기의 당뇨병이 진단에서 배제될 수 있어 당뇨병의 유병률이 다소 떨어지게 된다.<sup>(1)</sup> 본 연구에서도 이식 후 혈당조절을 위해 30일 이상 약물치료가 필요했던 경우를 이식 후 당뇨병으로 정의하였는데, ADA 진단 기준을 사용했을 경우 당뇨병의 발생률이 좀 더 증가할 것으로 추정된다.

PTDM의 발병 원인은 대개 제2형 당뇨병에서와 같이 인슐린 저항성에 의한 것으로 생각되어 왔으나 면역억제제 투여에 의한 췌장 베타세포의 기능 부전 및 인슐린 분비능 저하가 더 중요한 발병 기전이라고 생각되고 있다.<sup>(1,2)</sup> 스테로이드는 사용 용량에 비례하여 이식 후 당뇨병 발생을 증가시키며, 이는 주로 인슐린 저항성에 기인한다고 알려져 있다.<sup>(4,5,14)</sup> CNI도 당뇨병 발생을 증가시키는데, 사이크로스포린보다는 타크로리무스를 사용한 경우에서 당뇨병 발생이 더 증가되는 것으로 보고되었다.<sup>(1,2,15)</sup> 본 연구에서도 타크로리무스를 사용한 경우가 사이크로스포린을 사용했던 경우보다 이식 후 당뇨병의 발병률이 2.226배로

높았다. CNI에 의한 당뇨병 발생은 인슐린 저항성은 물론 약제에 의한 췌장 베타세포의 손상으로 인해 발생하는 인슐린 합성과 분비의 장애가 주된 원인으로 알려져 있다.(4-6) Nam 등(16)에 의하면 114명의 신이식 환자를 조사한 결과 당뇨병이 발생한 대부분의 환자에서 당부하 검사시의 인슐린의 AUC (area under the curve)가 감소하였으며, 이는 췌장 베타세포 기능 부전이 이식 후 당뇨병 발생의 주된 원인으로 해석된다. 당뇨병을 유발하는 위험인자 분석을 시도한 본 연구에서는 후기 이식 후 당뇨병은 초기 이식 후 당뇨병과는 달리 유도면역억제제를 투여하지 않은 군과 이중 면역억제요법을 사용한 군에서 당뇨병의 발생이 유의하게 높았다. IL-2 수용체 단일 클론항체를 이용한 유도면역억제요법을 사용하지 않은 경우에 후기 이식 후 당뇨병의 발생률이 높았던 것은 IL-2 수용체 단일 클론항체의 사용이 당뇨병의 발생을 억제하였다기보다는 IL-2 수용체 단일 클론항체를 사용했던 환자들에서 CNI 사용용량을 상대적으로 적게 사용하였기 때문일 것으로 생각된다. 본원에서도 이중 면역억제요법인 경우 삼중 면역억제요법에 비하여 CNI의 유지농도를 높게 유지하여야 하는 원칙을 고수하고 있다. 따라서 본 연구결과는 CNI 고용량 혹은 높은 유지농도가 후기 이식 후 당뇨병의 발생과 상관관계가 있을 수 있다는 임상적 단서를 제공하고, 초기 이식 후 당뇨병과는 달리 후기 이식 후 당뇨병은 알려진 이론대로(16) 췌장 베타세포 기능 부전이 주요 원인일 수 있음을 제시하고 있다.

본 연구결과 이식 당시의 연령은 PTDM 발생의 중요한 원인 인자로 확인되었다. 특히 초기 이식 후 당뇨병과는 달리 후기 이식 후 당뇨병은 연령에 따른 발생 위험도가 현저히 증가하여, 55세 이상인 경우 초기 이식 후 당뇨병의 발병 위험도는 6.255배인 반면에 후기 이식 후 당뇨병의 위험도는 무려 25.713배로 증가하였다. 또한 후기 이식 후 당뇨병은 연령이 증가할수록 당뇨병 발병 위험도가 점차 증가하는 양상을 보였다. 연령에 따른 후기 당뇨병의 발병 위험도의 증가는 이식 후 당뇨병의 발병 기전과도 연관이 있을 것으로 생각되는데, 대체로 연령이 증가할수록 췌장 베타세포의 기능이 감소된다는 생리적인 변화와 관련이 있다.(14) 2003 International Consensus Guidelines에 의하면 신이식 후 첫 1개월간은 일주일에 한 번, 이식 후 3, 6, 12개월에 각각 한 번, 그리고 이후에는 1년에 한 번씩 혈당 검사를 시행할 것을 권고하고 있으나,(1) 저자들은 이식 당시 고령인 환자들의 경우 후기 당뇨병의 위험도가 급격히 증가함을 이유로 고령인 환자들은 이보다 더 자주 혈당검사를 해야 한다고 생각한다.

본 연구결과에 의하면 초기 이식 후 당뇨병보다 후기 이식 후 당뇨병의 발생이 더 많았으며, 이식 후 1년이 경과한 후에도 지속적으로 PTDM이 발생하였다. 이와 같은 후기 이식 후 당뇨병의 지속적인 발생은 CNI에 의한 췌장 베타세포 독성의 누적 효과에 기인 하다는 사실과도 관련이 있

다. 즉 CNI에 의한 췌장 베타세포의 독성이 나타나기 위해서는 충분한 기간동안 약제가 투여되어야 하며, 따라서 후기 이식 후 당뇨병이 지속적으로 발생하는 것이다. 본 연구에서도 당뇨병이 발생했던 207명 중 40명(19.3%)에서는 이식 후 5년 경과 이후에 당뇨병이 발생하였던 사실로 미루어 볼 때 이식 후 당뇨병의 위험도는 이식 후 시기와 관계없이 항상 존재함을 염두에 두어야 한다고 생각된다.

저자들은 또한 본 연구에서 PTDM 발생의 위험 인자로 B형 간염의 감염 여부가 중요한 인자 중의 하나임을 확인할 수 있었다. 외국의 경우는 C형 간염의 보균자인 경우 이식 후 당뇨병 발생이 증가하였다는 보고가 많은데,(1,4) Bloom 등(17)은 C형 간염에 감염된 경우 신이식 후 당뇨병의 발생을 증가시키며, 특히 타크로리무스를 사용할 경우 그 위험이 증가한다고 하였다. 이는 자가면역기전에 의한 췌장의 손상, 면역억제제에 의한 C형 간염 바이러스의 활성화 및 만성 간질환에 의한 인슐린 저항성의 증가 등에 기인한다고 알려져 있다.(18) 그러나 본 연구의 결과 C형 간염의 당뇨병 발생에 대한 위험도는 증가하지 않았던 반면, B형 간염 감염자의 경우 신이식 후 당뇨병 발생 위험도가 2.930배 증가하였다. 아직 국내에 B형 간염과 신이식 후 당뇨병의 연관성에 관한 보고가 거의 없는 실정임을 감안할 때 이에 대한 추적관찰 및 장기적인 연구가 좀더 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

면역억제제의 종류와 투여방법은 이식 후 당뇨병의 발생과 밀접한 상관관계가 있으므로, 고령의 수여자나 B형 간염 보균자와 같은 PTDM 발생의 위험 환자군에서는 신중한 면역억제제의 선택과 용량조절이 요망된다.

## REFERENCES

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Van Der Woude FJ, Wheeler DC. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:S3-24.
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systemic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
- Hur KY, Nam CM, Kim MS, Ahn CW, Kim YS, Cha BS, Kang ES, Kim SI, Nam JH, Lee HC, Kim SH. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007;30:609-15.

- 4) Mariana M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: Pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43:953-65.
- 5) Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13.
- 6) Markell MS. Post-transplant diabetes: Incidence, relationship to choice of immunosuppressive drugs, and treatment protocol. *Adv Rev Replace Ther* 2001;8:64-9.
- 7) Nielsen JH, Mandrup-Poulsen T, Nerup J. Direct effects of cyclosporine A on human pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1986;35:1049-52.
- 8) Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT, Rocha DM, Silva ME, Ianhez LE, Sabbaga E, Wajchenberg BL. Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. *Horm Metab Res* 1998;30:663-7.
- 9) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
- 10) Kang JM, Yu SB, Yun IJ, Lee TS, Chung IM, Chung JK, Ha JW, Kim SJ. Long-term outcomes of post-transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Korean J Soc Transplant* 2005;19:157-62.
- 11) Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59:732-37.
- 12) Kim SM, Yoon DK, Lee JS, Baik SH, Lee J, Choi DS, Na JK, Choi KM, Han JH. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea. *Diabetes Care* 2006;29:226-31.
- 13) Yoon KH. Post-transplantation diabetes mellitus. *J Korean Endocrinol Soc* 2006;21:370-2.
- 14) Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.
- 15) Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, Vincenti F, Filo R. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-83.
- 16) Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB.  $\beta$ -cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of post renal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001;71:1417-23.
- 17) Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1374-80.
- 18) Yildiz A, Tutuncu Y, Yazici H, Akkaya V, Kayacan SM, Sever MS, Carin M, Karsidaq K. Association between hepatitis C virus infection and development of posttransplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:1109-13.