

日本臨床腎移植学会 腎移植認定医 第12回集中教育セミナー

2017年2月17日, 神戸

移植後発症糖尿病(NODAT)と 移植後糖尿病 (PTDM)

田中伸枝, 馬場園哲也, 内瀧安子
東京女子医科大学糖尿病センター内科



本日の内容

- 腎移植後糖尿病 (PTDM) と腎移植後糖尿病 (NODAT)
 - 疫学
 - 発症に関わる病態
 - 診断とスクリーニングの時期
- 腎移植患者における血糖管理
 - 検査
 - 治療
 - 診療の実際
 - 血糖管理の留意点
 - 経口糖尿病薬とインスリン

移植外科と糖尿病内科との医療連携

● 糖尿病性腎症患者

- 糖尿病専門医 →
- 腎臓専門医 →
- 移植医 →

糖尿病性腎症発症 → → → 末期腎不全 → 透析療法

腎移植

● 非糖尿病CKD患者

- 腎臓専門医 →
- 移植医 →
- 糖尿病専門医 →

腎疾患 (CGN, 腎硬化症など) 発症 → 末期腎不全 → 透析療法

腎移植

糖尿病発症³

NODAT と PTDM

● 移植後発症糖尿病

(new-onset diabetes after transplantation: NODAT):

腎移植後に新たに発症した糖尿病

● 移植後糖尿病

(post transplant diabetes mellitus: PTDM):

糖尿病のレシピエントも腎移植後に新規発症した糖尿病も含まれる

腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011

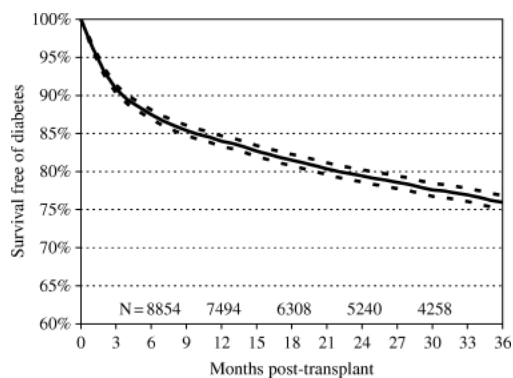
4

糖尿病を合併した腎移植患者

- 糖尿病合併腎不全患者
 - 糖尿病性腎症による末期腎不全
 - 1型糖尿病
 - 2型糖尿病
 - 他の腎疾患に糖尿病を合併
- 腎移植後に糖尿病を発症
 - 腎移植後発症糖尿病 (NODAT)

5

腎移植後発症糖尿病の発症率



Kasiske BL, et al. Am J Transplant. 2003;3:178-85.

6

腎移植後発症糖尿病に関する報告

糖尿病新規発症に関する報告

- 腎移植後糖尿病の発症率は14～24%であった。
Am J Transplant. 2003;3:178-185
Kidney Int. 2005;67:2415-2451

生命予後に関する報告

- 腎移植後約8年間の観察期間中の死亡率は、非糖尿病患者の16%に対し、腎移植後糖尿病患者の22%と、腎移植後発症糖尿病の死亡率は高かった。
Kidney Int. 2002;62:1440-6

移植腎生着率に関する報告

- 腎移植後糖尿病は移植腎機能低下の独立した危険因子であった。
Am J Transplant. 2003;3:178-185

7

NODATの病態

- NODAT発症の危険因子
- 免疫抑制薬の糖代謝に及ぼす影響

8

NODATの発症時期と病態

- 急性 NODAT
 - 移植直後から3～6か月以内に発症
 - 免疫抑制剤, 特にカルシニューリン阻害剤の影響が大きい
 - インスリン分泌低下
 - インスリン治療が必要
- 慢性 NODAT
 - 移植の6か月～数年以降に発症
 - 移植後の過食, 肥満などの影響が大きい
 - インスリン分泌は比較的保たれていることが多い
 - 治療として食事療法が主体, 経口剤で維持可能なこともある

9

腎移植後発症糖尿病発症の危険因子

既存の要因

移植に関連した要因

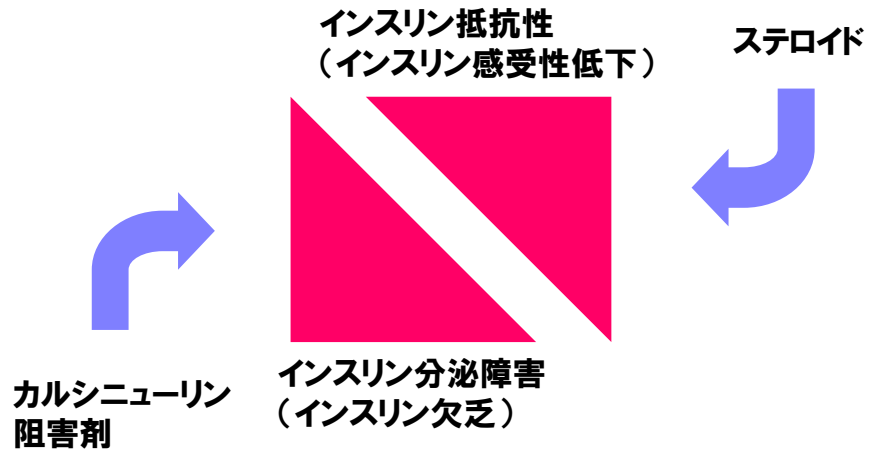
- 年齢:40歳以上
- 男性
- 糖尿病家族歴あり
- HLA A30, B27, B42
- HLAミスマッチ
- 急性拒絶の既往
- 献腎移植
- ドナー:男性
- 多発性嚢胞腎

- HCV陽性
- CMV
- 移植前境界型糖尿病
- 蛋白尿?
- 低Mg血症?

- 免疫抑制薬
 - タクロリムス
 - シクロスポリン
 - ステロイド
 - mTOR阻害薬
 - 抗CD25m抗体?
- 肥満
- メタボリック症候群

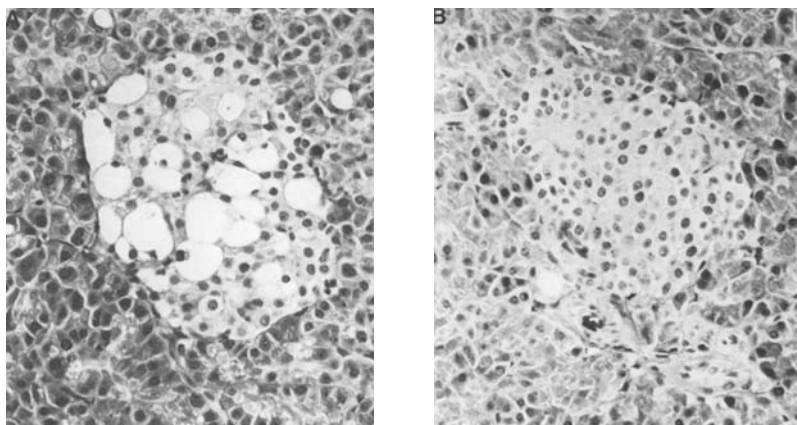
Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:175-86.¹⁰

免疫抑制薬の糖代謝に対する影響



11

Cyclosporin-Induced β -cell Dysfunction



Teraoka S, et al: Diabetes 38 (Suppl 1):120-125, 1989

12

免疫抑制薬による糖尿病発症機序

薬剤	糖尿病発症機序
● シクロスポリン	<ul style="list-style-type: none">・ インスリン分泌能低下・ インスリン合成能低下・ 膵β細胞数減少
● タクロリムス	<ul style="list-style-type: none">・ インスリン分泌能低下・ インスリン合成能低下
● ステロイド	<ul style="list-style-type: none">・ 末梢でのインスリン感受性低下・ インスリン分泌・合成低下・ 肝での糖新生増大

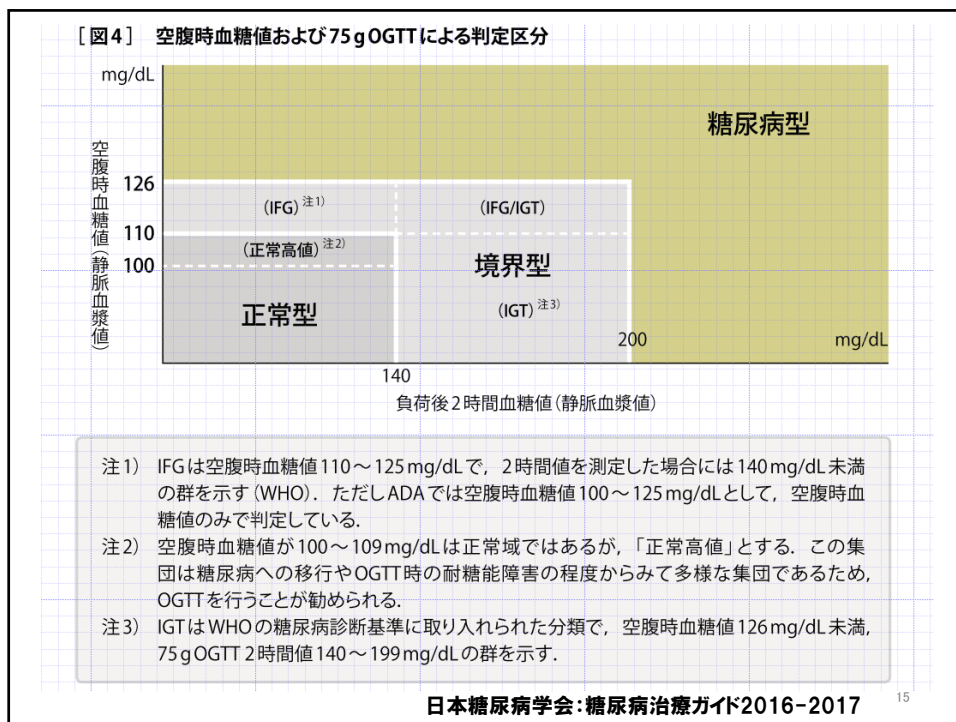
Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:175-86.

13

診断とスクリーニングの時期

- 75gOGTTによる糖尿病診断基準
- 糖尿病スクリーニングのタイミング

14



糖尿病スクリーニングのタイミング

	空腹時血糖	75gOGTT
移植後1ヶ月以内	毎週	
移植後1年以内	3, 6, 12ヶ月目	3～6ヶ月で施行
移植後1年以降	年1回	年1回

腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011

本日の内容

- 腎移植後糖尿病（PTDM）と腎移植後糖尿病（NODAT）
 - 疫学
 - 発症に関わる病態
 - 診断とスクリーニングの時期
- 腎移植患者における血糖管理
 - 検査
 - 治療:ガイドラインによせて
 - 診療の実際
 - 血糖管理の留意点
 - 経口糖尿病薬とインスリン

17

GUIDE 2 [要約]

腎移植後発症糖尿病

- ① 腎移植後発症糖尿病の管理目標値は、空腹時血糖 130 mg/dL 未満、食後 2 時間値 180 mg/dL 未満、HbA_{1c} 6.5% 未満である [推奨グレード A]。
- ② 腎移植後発症糖尿病は、糖尿病誘発性免疫抑制薬によることが多く、拒絶反応を抑制し、かつ厳密な血糖コントロールが必要であるため、免疫抑制薬の投与量の緻密な調整が要求される [推奨グレード A]。
- ③ 腎移植後発症糖尿病の管理は、腎移植医と糖尿病専門医との連携が必須であり、さらに糖尿病専門ナース、栄養士を含めたチーム医療が望まれる [推奨グレード C1]。

ご来院の皆様へ

国際標準化に伴い、
ヘモグロビン・エイワンシー
**HbA1cが
変わります**

2012年4月から、新しい
HbA1c(NGSP)が
使われます。

これまでの
5.0%から、およそ
0.4%
高くなります。



日本糖尿病対策推進会議

国際標準化に伴い、
ヘモグロビン・エイワンシー
**HbA1cが
変わります**

糖尿病は慢性的に血糖値が高くなる病
気です。HbA1cはヘモグロビン・エイワ
ンシーと読み、過去1~2ヵ月間の血糖
値の平均を反映し、糖尿病の診断にも
使われます。

2012年4月から、新しい
HbA1c(NGSP)が使われます。

これまでの	2012年4月から(NGSP)へ
例えば 6.1%	+0.4% → 6.5%

新しいHbA1c(NGSP)値が6.5%以上の場合は、糖尿病が強く疑われます。

6.0%~

糖尿病が
心配でない

6.5%~

糖尿病が
強く疑われる

Q&A Q HbA1cには2種類あるのですか？

A HbA1cには国際的に広く使用されているHbA1c(NGSP)と、日本でこ
れまで使用されてきたHbA1c(JDS)があります。今後は日本でも、
HbA1c(NGSP)を使用することになりました。



19

あなたとあなたの大切な人のために

Keep your
A1c below **7%**

<7%

熊本宣言2013



©2010 熊本熊くまモン® B897

第56回
日本糖尿病学会
年次学術集会 **熊本宣言 2013**

20

腎移植後発症糖尿病の管理

- 空腹時血糖:130 mg/dL未満
- 食後2時間値:180 mg/dL未満
- HbA1c:7.0% (NGSP値) 未満

腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011より引用

21

腎移植後のHbA1c値の留意点

- HbA1cは過去2～3ヵ月の状況を反映するため、腎移植直後のHbA1cは移植前の貧血の影響を受ける。
- 腎移植後も貧血の合併や移植後腎機能の影響を受ける。
- 鉄欠乏性貧血の合併や既往も影響する。
上記の場合、HbA1cは過小評価となる場合が多い。

必要に応じて、グリコアルブミン(GA)による評価や、
血糖自己測定による評価を併用する。

22

糖尿病診療における評価項目

診察

- 体重, 血圧

血液検査

- 血糖, HbA_{1c}
- グリコアルブミン (GA)
(必要に応じて)

合併症検査 1回/年

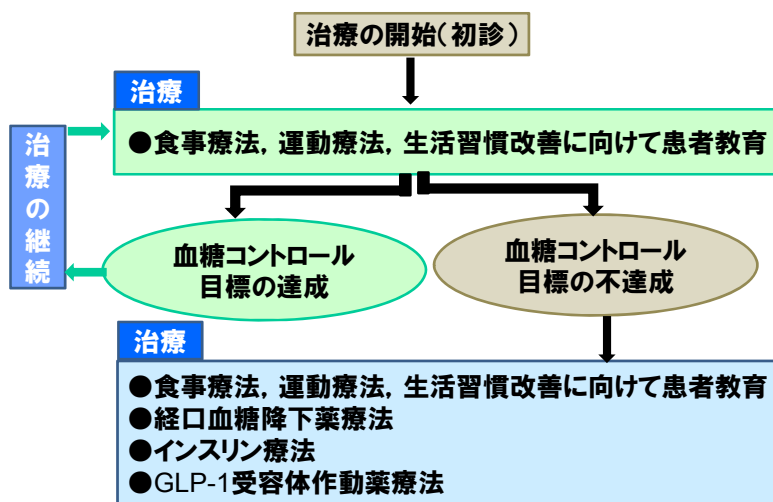
- 胸部レントゲン, 心電図
- 眼底検査
- 腹部超音波検査など

尿検査

- 尿糖, 尿蛋白

23

インスリン非依存状態の治療



日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2016-2017

腎移植後の糖尿病患者における 血糖管理

- **病態**
 - 免疫抑制薬による血糖コントロールの悪化
 - CNI:インスリン分泌低下
 - ステロイド:インスリン抵抗性
 - 透析離脱・尿毒症改善に伴う食欲の亢進
- **治療**
 - 適切な食事, 運動療法
 - インスリンを原則
 - DPP-4阻害薬も使用可能

25

腎移植を施行された糖尿病患者 における診療の実際

- **当院におけるデータ**
 - 腎移植後発症糖尿病患者
 - 糖尿病の既往がある腎移植患者

26

当科における腎移植後発症糖尿病患者の臨床像

- 2014年～2016年に受診

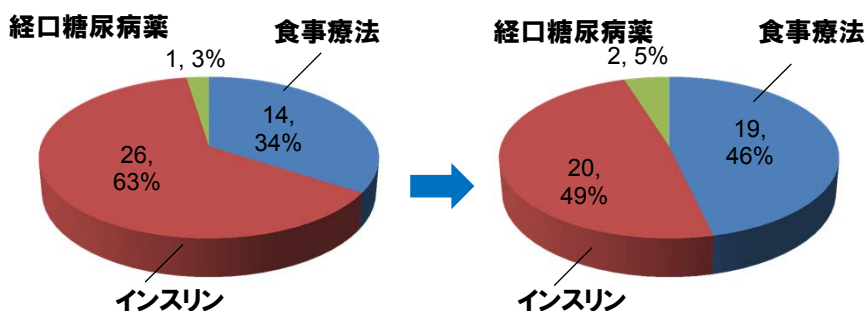
n=41	
● 糖尿病発症年齢	56±9 (37-76) 歳
● 性別	
● 男性	25名 (71.0%)
● 女性	16名 (39.0%)
● 移植時年齢	52±10 (45-71) 歳
● 腎移植	
● 生体腎	36名 (87.8%)
● 献腎	5名 (12.2%)
● 糖尿病発見までの期間	4.7±7.6 (0-30)年
● BMI	
● 移植直前	23.0±3.7 (14.3-32.0) kg/m ²
● 糖尿病発見時	23.0±3.9 (13.7-31.6) kg/m ²

27

腎移植後糖尿病患者における 糖尿病治療の選択

- 糖尿病発見時

- 現在



28

糖尿病腎移植患者における移植後の 治療法の変更と体重の変化

	1型 (n=7)	2型 (n=73)
腎移植前		
BMI(kg/m ²)	23.0±4.8	24.8±3.5
糖尿病治療(名)		
インスリン療法	7 (100%)	41 (52.2%)
GLP-1アナログ薬	0 (0%)	1 (4.4%)
経口糖尿病薬	0 (0%)	9 (21.7%)
食事療法のみ	0 (0%)	22 (21.7%)
腎移植後		
BMI(kg/m ²)	21.4±3.3	25.3±4.1
糖尿病治療(名)		
インスリン療法	7 (100%)	71 (97.3%)
GLP-1アナログ薬	0 (0%)	0 (0%)
経口糖尿病薬	0 (0%)	0 (0%)
食事療法のみ	0 (0%)	2 (2.7%)
体重変化(名)		
増加(+3%以上)	1 (14.3%)	31 (42.4%)
不変(±3%未満)	2 (28.6%)	21 (28.8%)
減少(-3%以上)	4 (57.1%)	21 (28.8%)

29

糖尿病治療薬をどのように選択するか？

- 経口糖尿病薬とインスリン
- 経口糖尿病薬の特徴
- インスリンの適応

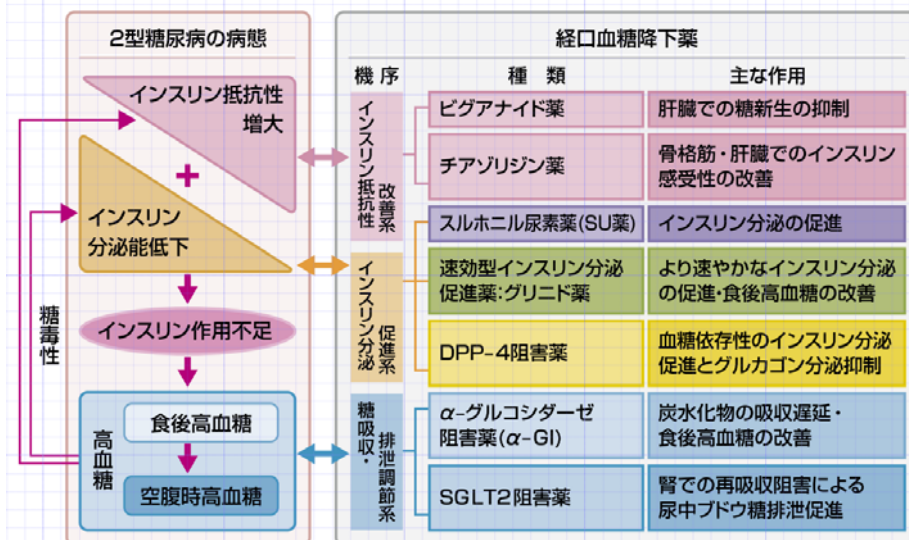
30

薬物療法の特徴

	経口薬	インスリン注射
長所	<ul style="list-style-type: none"> ●投与が簡単 ●特別な管理指導が必要ない 	<ul style="list-style-type: none"> ●血糖コントロールが簡便 ●多疾患合併例, 妊婦でも使用できる ●低血糖, アレルギー以外の副作用がない
短所	<ul style="list-style-type: none"> ●多疾患合併例, 妊婦には使用できない ●2次無効がある ●低血糖以外の合併症がある ●必ずしも血糖コントロールを改善しない 	<ul style="list-style-type: none"> ●自己注射する必要がある ●管理指導が必要 ●新規処方に専門知識が必要

31

【図9】 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



日本糖尿病学会: 糖尿病治療ガイド³²2016-2017

様々な経口血糖降下薬

スルホニル尿素薬	チアゾリジン誘導体
グリベンクラミド	ピオグリタゾン
グリクラジド	インスリン分泌促進薬
グリメピリド	ナテグリニド
ビグアナイド薬	ミチグリニド
メトホルミン	レパグリニド
ブホルミン	DPP-4阻害薬
αグルコシダーゼ阻害剤	シタグリブリン
アカルボース	ビルダクリブチン
ボグリボース	アログリブチン
ミグリトール	リナグリブチン
	SGLT2阻害薬
	エンバグリフロジン
	イブラグリフロジン
	カナグリフロジン

33

経口血糖降下薬の腎障害での使用

スルホニル尿素薬		チアゾリジン誘導体	
グリベンクラミド	禁忌	ピオグリタゾン	禁忌
グリクラジド	禁忌	インスリン分泌促進薬	
グリメピリド	禁忌	ナテグリニド	透析患者で禁忌
ビグアナイド薬		ミチグリニド	慎重投与
メトホルミン	禁忌	レパグリニド	慎重投与
ブホルミン	禁忌	DPP-4阻害薬	
αグルコシダーゼ阻害剤		シタグリブリン	慎重投与
アカルボース	慎重投与	ビルダクリブチン	慎重投与
ボグリボース	慎重投与	アログリブチン	要減量
ミグリトール	慎重投与	リナグリブチン	使用可
		SGLT2阻害薬	
		エンバグリフロジン	使用不可
		イブラグリフロジン	使用不可
		カナグリフロジン	使用不可

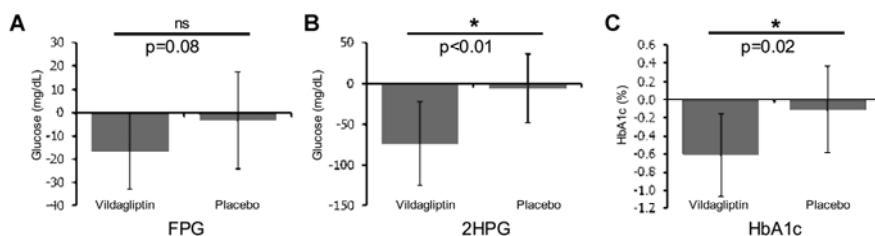
34

各糖尿病治療薬の副作用と腎障害時の使用制限

糖尿病治療薬	低血糖	体重増加	高度腎機能障害時の使用
● スルホニル尿素薬	○	○	禁忌
● ビグアナイド薬	×	×	禁忌
● α-GI	×	×	可能
● チアゾリジン薬	×	○	禁忌
● グリノド薬	○	—	一部禁忌
● DPP-4阻害薬	×	×	可能
● SGLT2阻害薬	×	×	投与しない
● インスリン	○	○	可能
● GLP-1アナログ	×	×	一部禁忌

35

NODATに対するDPP-4阻害薬の効果



Haidinger M, et al. Am J Transplant 14:115-123, 2014

DPP-4阻害薬のNODATに対する効果に 関するこれまでの報告

Author	Pub Year	Journal	DPP-4 inhibitor	移植臓器
● Haidinger M	2010	Trials	ビルダグリプチン	腎
● Lane JT	2011	Transplantation	シタグリプチン	腎
● Pinelli NR	2011	Transplant Proc	シタグリプチン	心
● Werzowa J	2013	Transplantation	ビルダグリプチン	腎
● Sanyal D	2013	Indian J Endocrinol Metab	シタグリプチン	腎
● Gueler I	2013	Drug Des Devel Ther	ビルダグリプチン	心
● Strom Halden TA	2014	Nephrol Dial Transplant	シタグリプチン	腎
● Haidinger M	2014	Am J Transplant	ビルダグリプチン	腎

37

糖尿病治療薬をどのように選択するか？

- 経口糖尿病薬とインスリン
- 経口糖尿病薬の特徴
- インスリンの適応

38

糖尿病治療を変更する必要がある例

外科全般, 悪性腫瘍治療

- ① 周術期の管理(ICUにおける管理など)
 - ② 化学療法, ステロイド投与による高血糖
 - ③ 重症感染症の合併
- 手術直後(絶食中)の糖尿病薬はどうしたらよいか.
 - インスリンはどのくらい使用すればよいか.
(皮下注射か, 点滴持続注入か)
 - 通常の治療薬はどのくらいの量から再開すればよいか

原則として内服薬は中止し, インスリン投与に変更する.

39

様々なインスリン製剤

ペン式インスリン



バイアル製剤



カートリッジ式インスリン



注射針



40

糖尿病治療薬を選択するうえでの留意点

- 腎移植後は、血中インスリンクリアランスの改善、栄養状態の改善、体重増加などにより、血糖が悪化することがある。
- 多くの経口糖尿病薬は腎機能低下例では禁忌あるいは慎重投与となっているため、移植腎機能に留意する。
- 急性拒絶反応や感染症合併時には、一時的にインスリン療法に変更、あるいはインスリン量を増量する必要がある。

41

腎移植後 内科・小児科系合併症の 診療ガイドライン 2011

編集

日本臨床腎移植学会
ガイドライン作成委員会

42

糖尿病治療ガイド2016-2017



43

まとめ

- 移植後の糖尿病は、生命予後、グラフト生着率に影響を及ぼすため、定期的なスクリーニングおよび適切な管理が重要である。
- 糖尿病治療の選択には、生活改善の指導が重要であり、移植腎機能や術後合併症を念頭に置いて治療薬を選択する必要がある。
- 糖尿病発症後は治療目標値を満たす血糖管理、移植腎機能を含む全身管理を行うために腎移植医、糖尿病専門医、専門看護師および栄養士などから構成されるチーム医療が不可欠である。

44