

간이식 후 발생한 당뇨병의 지속 유발인자

강병주 · 박형우 · 나양원

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 외과

Posttransplant Diabetes Mellitus after Liver Transplantation:
Risk Factors for Persistence

Byeong Ju Kang, M.D., Hyung Woo Park, M.D. and Yang Won Nah, M.D.

Department of Surgery, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: The leading causes of late deaths after transplant were graft failure, malignancy, cardiovascular disease and renal failure. Diabetes mellitus (DM) is one of the greatest contributing factors to these late events, but also one of the most modifiable. This study was conducted to identify the incidence and time course of posttransplant diabetes mellitus (PTDM) after liver transplantation (LT) and evaluate the factors related to the development and reversal of PTDM.

Methods: Patients who underwent LT between 2002 and 2015 at Ulsan University Hospital, were followed for more than 3 months and had no history of preoperative DM were the subject of this study. The authors investigated the incidence and time course of PTDM. Recipient factors, donor factors and postoperative factors presumed to contribute to the development and reversal of PTDM were investigated. Moreover, the effects of PTDM on the survival of liver transplant recipients were also investigated.

Results: PTDM developed in 13 (16.5%) of 79 patients who fulfilled the inclusion criteria a median of 35 days after LT. There were no significant factors contributing to the development of PTDM. Five of the 13 PTDM patients recovered from the diabetic condition 5 to 38 months after the diagnosis of PTDM. Higher postoperative magnesium levels ($P=0.022$), development of acute cellular rejection ($P=0.01$), and steroid pulse therapy ($P=0.045$) were the predictive factors for reversal of PTDM. PTDM had no impact on patient survival ($P=0.529$).

Conclusions: PTDM usually developed soon after LT operation and was reversible in 41% of the cases, especially when it is associated with steroid pulse therapy for acute cellular rejection. The association between serum magnesium level and reversibility of PTDM after LT needs further study to clarify the cause-and-effect relationship.

Key Words: Liver transplantation, Diabetes mellitus, Posttransplant diabetes mellitus, Risk factors

중심 단어: 간이식, 당뇨, 이식 후 당뇨병, 위험인자

서론

Received July 31, 2016

Revised September 7, 2016

Accepted September 11, 2016

Corresponding author: Yang Won Nah

Department of Surgery, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: 82-52-250-7100, Fax: 82-52-236-7350

E-mail: nahyw@uuh.ulsan.kr

2014년 국립장기이식관리센터 연보에 따르면 국내 간이식 환자의 11년 생존율이 72.5%였다(1). 이처럼 간이식 수술 수기 및 수술 전후 관리의 개선 등에 힘입어 간이식 후 생존율이 향상됨에 따라 만성 콩팥병, 새로운 암의 발생 및 이식 후 당뇨병(posttransplant diabetes mellitus, PTDM)

을 비롯한 대사증후군 등 장기 합병증에 대한 주의가 더욱 필요하게 되었다(2). 이중 PTDM은 감염과 심혈관계 합병증 및 만성 콩팥병의 빈도를 높이고(3,4), 삶의 질을 저하시키는 것 외에도 환자나 이식편의 수명을 감소시킬 수 있다고 알려진 바(2,3), 엄격한 관리가 필요하다고 하겠다.

PTDM은 인슐린 생산의 부족이나 인슐린 저항성의 증가 혹은 두 가지 요인 모두에 기인한 상대적인 인슐린 결핍에 의해 발생하는 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM)의 한 형태라고 할 수 있다(5). 잘 알려진 T2DM의 위험인자로는 나이, 남성, 인종, 비만, 당뇨병의 가족력, 그리고 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 감염 등이 있는데, 기왕에 이런 소질을 지닌 환자에서 이식을 받은 후 가해지는 추가적인 요소, 특히 면역억제제의 사용에 의해 이식 수술 후 비교적 초기에 주로 발생하는 것으로 알려져 있다(6).

PTDM의 특징 가운데 하나는 일과성인 경우가 있다는 것이다. 즉 PTDM을 진단받고 시간이 경과한 후 당뇨병이 소실되는 경우가 있는데, 이는 아마도 면역억제제의 사용 그리고 수술 직후 발생하는 인슐린 저항성 등과 연관이 있을 것으로 추정되고 있다(7).

Heisel 등(8)의 메타분석에 따르면 PTDM의 발생률은 2%~50%로 보고마다 큰 편차를 보인다. 이러한 발생률의 차이는 당뇨병의 정의, 수술 후 관찰 기간, 대상 환자군의 특징, 사용한 면역억제제의 종류와 용량 등에 기인하는 것으로 여겨진다(8). 2003년 International Consensus Guidelines에서 PTDM의 정의를 American Diabetes Association and World Health Organization (ADA/WHO)에서 정한 당뇨병의 정의에 따를 것을 권유하였다(9).

본 연구는 스테로이드, mycophenolate mofetil (MMF) 그리고 저용량 tacrolimus를 근간으로 한 삼제 면역억제요법을 적용한 간이식 환자를 대상으로 ADA/WHO에 따라 PTDM을 정의하였을 때, 그 발생률과 시점, 일과성/지속성 PTDM의 빈도, 그리고 이들에 기여하는 인자, 특히 가변성 인자(modifiable factor)를 파악해 보고자 시행되었다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2015년 11월까지 본원에서 시행한 성인 간이식 125예를 대상으로 의무기록을 분석하여 후향적 임상고찰을 하였다. 생체 간이식과 뇌사자 간이식 모두를 포함하였다. 대상 환자 중 수술 이전부터 당뇨로 진단받은 환자이거나, 2016년 3월을 기점으로 관찰 기간이 3개월 미만인 경우는 배제하였다(Fig. 1). PTDM의 발생률과 유발

요인을 조사하였고 PTDM이 발생한 환자를 대상으로 PTDM이 지속성인지 일과성인지 조사하여 그에 연관된 인자를 조사하였다. 아울러 PTDM이 환자의 생존율에 미치는 영향을 비교하였다.

당뇨병의 진단은 ADA/WHO의 기준에 따라 무작위 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상이면서 다뇨증, 다갈증, 체중 감소 등 당뇨병의 증상을 동반한 경우, 최소한 8시간 열량 섭취를 하지 않은 상태에서 공복 시 혈장 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 75 g의 무수당으로 당부하검사 후 2시간 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우, 혹은 당화혈색소 6.6% 이상일 때로 하였다.

PTDM의 발생과 관련하여 수술 전, 수술 중, 수술 후 요인 및 공여자 요인을 조사하였다. 이식 수술 전 요인으로 나이, 성별, 체질량 지수(body mass index, BMI), 당뇨병의 가족력, 무작위 혈장 혈당, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 점수, Child-Turcotte-Pugh 점수, 만성 C형 간염(chronic hepatitis C, CHC) 여부, 간세포암(hepatocellular carcinoma) 유무 등을 조사하였고, 수술 관련 요인으로서는 뇌사자 간이식 및 생체 간이식 여부를 조사하였다. 또한 공여자 요인으로 공여자의 나이, 성별, BMI, 당뇨의 유무 등을 조사하였고 수술 후 요인으로 칼시뉴린 저해제(calcineurin inhibitor, CNI)의 종류, 거부반응의 발생 여부, 거부반응에 대한 스테로이드 충격요법(steroid pulse therapy) 시행 여부, 그리고 수술 후 1일째의 혈청 마그네슘 치를 조사하였다.

통계 분석은 SPSS ver. 23 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 연속형 변수의 경우 평균 및 표준편차로

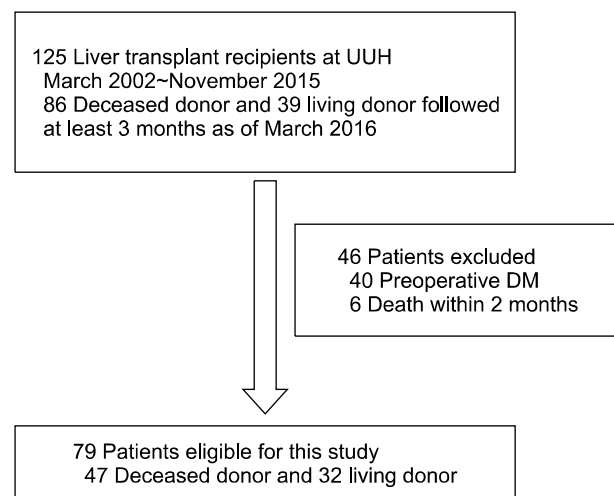


Fig. 1. Eligibility and enrollment of the patient. Abbreviations: UUH, Ulsan University Hospital; DM, diabetes mellitus.

표시하였고, 범주형 변수의 경우 빈도로 표시하였다. 통계 방법은 연속형 변수의 경우 independent Student t-test, 범주형 변수의 경우 chi-square 혹은 Fisher exact test를 사용하였다. 통계 결과의 유의성은 $P=0.05$ 미만으로 하였다.

본 교실에서는 유지 면역억제제로 스테로이드, tacrolimus, 그리고 MMF의 삼제 요법을 사용한다. 스테로이드는 수술 중 methylprednisolone 10 mg/kg을 정맥 주사하였다. 수술 직후부터 methylprednisolone을 하루 80 mg으로 시작하여 매일 20 mg씩 감량하여 6일째부터는 경구 prednisolone으로 바꾸어 하루 10 mg 투약하다가 1개월째부터는 하루 7.5 mg, 2개월째부터는 하루 5 mg을 투약하다가 3개월째 중단하였다. CNI는 대부분의 환자에서 tacrolimus를 사용하는데, 0.06 mg/kg/day 전후로 시작하여 그 혈중 농도를 처음 1개월간은 8~10 ng/mL, 수술 후 1~6개월간은 6~8 ng/mL, 6개월 이후는 6 ng/mL 이하로 유지하였다. MMF는 혈중 농도 측정 없이 체중이 60 kg 이상인 경우 하루 1,000 mg, 60 kg 미만인 경우 하루 500 mg을 수술 직후부터 사용하였다.

거부반응은 원칙적으로 간생검을 통하여 진단하고 임상 경과와 합치될 때 스테로이드 충격요법을 시행하였다. 스테로이드 용량은 체중에 관계없이 methylprednisolone 500 mg/day를 3일간 정맥 주사하고 이후 tapering없이 경구 prednisolone을 하루 10 mg로 유지하였다. 한 차례의 스테로이드 충격요법에 반응하지 않는 거부반응에 대하여는 재차 동일한 스테로이드 충격요법을 적용하였다. 두 차례의 충격요법에 반응하지 않는 경우에는 biological agent를 사용하였다.

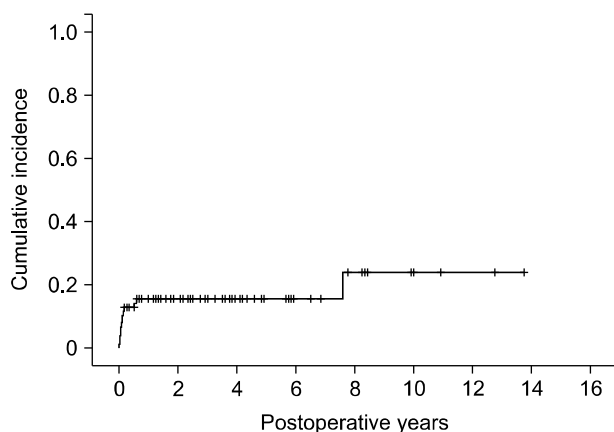


Fig. 2. Cumulative incidence of posttransplant diabetes mellitus.

결 과

2002년 3월부터 2015년 9월까지 본원에서 간이식 수술을 받은 125명의 환자 중 수술 전부터 당뇨병을 지니고 있었던 40명(32.0%)과 수술 후 2개월 이내에 사망한 6명(4.8%)을 제외한 79명을 대상으로 분석하였다. 남성이 58명, 여성이 21명이었다. 평균 나이는 52.1 ± 9.0 세, 평균 BMI는 24.44 ± 3.18 kg/m²이었다. 생체 간이식이 32예, 뇌사자 간이식이 47예였다.

79명의 대상자 가운데 13명(16.5%)에서 PTDM이 발생

Table 1. Factors associated with the development of PTDM

Variable	PTDM (n=13)	No PTDM (n=66)	P-value
Preoperative recipient factor			
Age (yr)	52.46 ± 9.896	52.05 ± 8.917	0.880
Male sex	11 (85)	48 (73)	0.498
BMI (kg/m ²)	24.72 ± 2.30	24.38 ± 3.34	0.732
Family history of DM	0	5 (8)	0.584
MELD score	17.85 ± 8.678	16.02 ± 7.993	0.459
CTP score	9.62 ± 2.219	8.45 ± 2.348	0.104
Random plasma glucose	128 ± 44.319	119 ± 44.735	0.538
HCV vs. non-HCV etiology			0.124
HCV	2 (15)	2 (3)	
Non-HCV	11 (85)	64 (97)	
Presence of HCC	7 (54)	36 (55)	0.963
Donor factor			
Age (yr)	37.85 ± 16.47	38.05 ± 15.02	0.966
Male sex	12 (92)	46 (70)	0.167
BMI (kg/m ²)	22.14 ± 3.63	24.29 ± 3.92	0.081
Donor DM	1 (8)	3 (5)	0.495
OP type (DDLT)	10 (77)	37 (66)	0.161
Postoperative factor			
Immunosuppressant			0.124
Tacrolimus	11 (85)	64 (97)	
CsA	2 (15)	2 (3)	
POD 1 Mg level	1.95 ± 0.25	1.94 ± 0.29	0.922
Acute cellular rejection	4 (30.8)	15 (23.1)	0.724
Pulse therapy	3 (13)	8 (12)	0.377

Data are presented as mean \pm SD or number (%).

Abbreviations: PTDM, posttransplant diabetes mellitus; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma; OP, operation; DDLT, deceased donor liver transplantation; CsA, cyclosporine; POD, postoperative day; Mg, magnesium.

하였고 평균 관찰기간은 45개월이었다. PTDM 진단의 중앙값은 35일이었으며 PTDM 환자의 71%가 이식수술 받은 지 2개월 이내에 진단받았다. PTDM의 1, 5, 10년 누적 발생률은 각각 15.3%, 15.3%, 23.8%였다(Fig. 2).

Table 1은 이식 후 당뇨병군과 비당뇨군의 임상적 특징을 비교한 것이다. 수술 전 요인, 수술 중 요인, 수술 후 요인, 그리고 기증자 요인 모두에서 두 군 간의 통계학적으로 유의하게 차이가 나는 변수는 없었다. CHC 환자의 50%(2/4)에서 PTDM이 발생하였고 나머지 환자들의 14.7%(11/75)에서 PTDM이 발생하였는데, 통계적 유의성은 없었다. 수술 전 무작위 혈당 수치는 PTDM군에서 128 mg/dL, 대조군에서 119 mg/dL였는데 유의성은 없었다($P=0.538$). 거부

반응에 대한 스테로이드 충격요법 시행 여부에 다른 PTDM 발생률은 각각 27.3%(3/11)와 14.7%(10/68)였는데 통계적 유의성은 없었다. 그 외에 CNI의 종류(tacrolimus versus cyclosporine), 수술 후 1일째의 혈청 마그네슘 레벨, 거부반응의 여부 등도 PTDM 발생의 유의한 인자는 아니었다. 생체 간이식과 뇌사자 간이식 후 PTDM 발생률이 각각 9.4%와 21.3%로 뇌사자 간이식 후 더 흔한 것으로 보였지만 통계적 유의성은 없었다.

PTDM이 발생한 13명 가운데 1예가 진단 4개월 만에 aspergillus 감염으로 사망하여 이 예를 제외한 12명의 환자를 대상으로 PTDM이 지속성인지 일과성인지 조사한 바, 5명(41.7%)이 PTDM에서 회복되었다. 회복까지의 소요 기간은 진단 후 5~38개월이었다. Table 2는 당뇨가 회복된 일과성 PTDM군과 그렇지 않은 지속성 PTDM군을 비교한 것이다. 수술 후 1일째 혈청 마그네슘 치가 높거나($P=0.022$), 급성 거부반응이 발생하거나($P=0.01$), 스테로이드 충격요법을 사용한 경우($P=0.045$) PTDM이 일과성인 경우가 유의하게 많았다.

PTDM 환자에게 적용한 치료방법은 Table 3에 요약하

Table 2. Factors associated with reversibility of PTDM

Variable	Transient PTDM (n=5)	Persistent PTDM (n=7)	P-value
Preoperative recipient factor			
Age (yr)	56.20±4.44	50.57±12.726	0.432
Male sex	3 (60)	7 (100)	0.152
BMI (kg/m ²)	25.67±1.31	24.05±2.86	0.220
Family history of DM	0	0	
Random plasma glucose	102.40±18.12	143.71±53.12	0.268
HCV vs. non-HCV etiology			0.152
HCV	2 (40)	0	
Non-HCV	3 (60)	13 (100)	
Present of HCC	4 (80)	2 (29)	0.242
Donor factor			
Age (yr)	48.20±12.99	30.57±16.70	0.078
Male sex	4 (80)	7 (100)	0.417
BMI (kg/m ²)	22.70±2.13	21.75±4.56	0.679
Donor DM	0	0	1.000
OP type (DDLT)	1 (20)	2 (29)	1.000
Postoperative factor			
Immunosuppression			1.000
Tacrolimus	4 (80)	6 (86)	
CsA	1 (20)	1 (14)	
POD 1 Mg level	2.10±0.2	1.8±0.18	0.022
Acute cellular rejection	4 (80)	0	0.010
Pulse therapy	3 (60)	0	0.045

Data are presented as mean±SD or number (%).

Abbreviations: PTDM, posttransplant diabetes mellitus; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma; OP, operation; DDLT, deceased donor liver transplantation; CsA, cyclosporine; POD, postoperative day; Mg, magnesium.

Table 3. Treatment type of posttransplant diabetes mellitus patient

Variable	No. (%)
No medication	1 (7.7)
Insulin	5 (38.5)
OHA	5 (38.5)
Insulin+OHA	2 (15.4)
Total	13 (100)

Abbreviation: OHA, oral hypoglycemic agent.

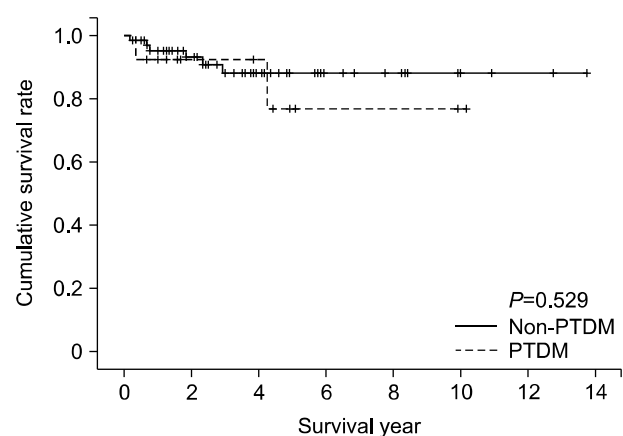


Fig. 3. Cumulative survival curves according to the presence of posttransplant diabetes mellitus (PTDM).

였다. 수술 후 누적 생존율은 수술 후 당뇨병군과 비당뇨군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.529$) (Fig. 3).

고 찰

2003년 International Consensus Meeting에서 이식 후 발견한 당뇨병에 대해 new onset diabetes mellitus after transplantation이라는 용어를 권유하였는데, 이식 후 발견된 당뇨병 환자의 상당 수가 'new onset'이 아닐 가능성이 높다는 이유로 2013년 Second International Consensus Meeting에서는 이식 후 발견한 당뇨병에 PTDM이라는 용어를 사용할 것을 권유하였다(10). 따라서 본 논문에서도 PTDM이라는 용어를 사용하였다.

2003년 International Consensus Guideline에서 일반적인 당뇨병의 경우와 마찬가지로 PTDM도 ADA/WHO의 정의에 따를 것을 권유한 바 있다. 그 이후에 발표된 논문에서의 간이식 후 당뇨병의 빈도는 7%~30% 정도의 빈도로 보고되고 있다(11). 본 연구에서 PTDM의 빈도는 16.5%(13/79), 지속성인 경우는 9.0%(7/78)로 비교적 낮은 PTDM 발생률을 보였다.

면역억제제의 종류나 용량이 PTDM의 발생에 큰 영향을 미치는 것은 이미 잘 알려져 있다(12). 스테로이드는 말초에서의 인슐린 저항성(insulin resistance)을 증가시키고 간에서의 당 생산을 조장하는데, 0.01 mg/kg/day 용량마다 PTDM의 위험도를 5%씩 증가시키는 것으로 보고된 바 있다(13). 장기이식 후 고용량의 스테로이드가 장기간 사용되었던 1970년대까지 PTDM은 40%~60%의 높은 빈도로 보고되었다. 1978년 cyclosporine이 도입된 후 스테로이드 사용량이 줄어들게 되었고 PTDM의 발생률도 급격히 감소하여 5%~45%의 빈도로 보고되었다. 1980년대 후반에 tacrolimus가 임상에 도입되었는데, cyclosporine 보다 거부반응 발생률은 유의하게 감소시키지만 반대로 당뇨병 유발효과(diabetogenic effect)가 2.38배 높다고 밝혀졌다(8). 이에 따라 tacrolimus 도입 초기에는 Maes 등(14)의 보고처럼 고용량(특히, trough level >15 ng/mL)을 사용하면서 높은 PTDM의 빈도를 보였지만, 이후 저용량 tacrolimus의 사용이 보편화되면서 PTDM의 빈도가 낮아지게 되었다(15). 1992년부터 2002년까지 발표된 56편에 대한 Heisel 등(8)의 메타분석에 따르면 신장, 간, 심장 등 이식 장기에 관계없이 PTDM의 발생률이 tacrolimus군에서는 16.6%, 반면에 cyclosporine군에서는 9.8%로 tacrolimus군에서 유의하게 높은 PTDM 발생률을 보였다. CNI는 용량에 비례하여 췌장 베타 세포로부터의 인슐린 생산을 억제하는 것이

주된 PTDM 유발 기전으로 밝혀져 있다.

전술한 바와 같이 본 교실에서 스테로이드와 tacrolimus를 저용량으로 사용한 것이 PTDM의 발생률을 비교적 낮게 가져갈 수 있었던 가장 주된 요인이었다고 생각된다. 본 연구에서는 tacrolimus군과 cyclosporine군 간에 PTDM의 발생률에 유의한 차이가 없었는데, 대상 환자의 95%가 tacrolimus를 복용하여 모수가 달랐고 저용량의 tacrolimus를 사용한 것 등이 그 이유라고 생각된다. 아울러 스테로이드는 일률적으로 수술 후 3개월째 되는 시점에 중단하여 스테로이드 중단 시점이 PTDM의 발생에 미치는 영향에 대하여 조사할 수 없었다. 거부반응에 대한 스테로이드 충격요법을 시행한 경우에 PTDM의 발생률은 27.3%로 높게 나왔지만 PTDM 발생의 유의한 인자는 아니었다.

본 연구에서 PTDM이 진단된 시점은 수술 후 35일로서 비교적 초기에 발생한 것을 알 수 있다. 반면에 PTDM은 수술 후 수년 이상 경과한 이후에도 발생할 수 있는바(16), 본 연구에서도 두 명의 환자가 수술 후 6개월 이후에 발병하였다. 국내 신장이식 환자를 대상으로 한 연구에서 이식 후 1년 이상 경과한 시점에 발생하는 PTDM인 경우 BMI 25 kg/m² 이상과 공복혈당장애(impaired fasting glucose)가 주된 요인이라고 보고된 바 있다(17).

PTDM은 그 양상이 T2DM에 다르지 않다. 따라서 일반적으로 알려져 있는 T2DM의 위험인자들이 동일하게 적용된다고 할 수 있다(18). 본 연구에서는 나이, 성별, BMI, 만성 C형 간염 여부, 무작위 혈장 혈당, 당뇨병의 가족력 등의 다양한 변수를 조사하였는데 유의한 인자는 없었다.

HCV는 감염 초기부터 인슐린 저항성을 유발하고, HCV 감염자에서 제2형 당뇨병의 빈도가 3배 이상 흔하며, 이식 후 PTDM의 유의한 인자라고 알려져 있다(19-21). 본 연구에서는 HCV 환자의 50%에서 PTDM이 발생하여 높은 발생률을 보였지만 유의성은 없었다. 이는 아마도 대상 환자 수가 적은데 기인한 것으로 생각된다. 한편 만성 C형 간염 환자에서 인슐린 저항성이나 당뇨병이 바이러스의 양에 비례하며 HCV clearance를 보이는 경우 인슐린 저항성이 개선된다고 알려져 있다(22). 따라서 최근 임상에 도입된 directly acting antiviral agent가 HCV로 인해 간이식을 받은 환자의 생존율을 개선시키는 지와 더불어 이들 환자에서 PTDM의 빈도를 낮출 수 있는지 주목할 필요가 있겠다.

Yadav 등(23)은 Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)에 등록된 902명의 생체 간이식 환자와 19,582명의 뇌사자 간이식 환자에서 1년 후 PTDM의 빈도가 각각 7.4%와 12.5%로 생체 간이식 환자의 hazard ratio가 0.63으로 유의하게 낮았다고 보고한 바 있다. 그 이유로

PTDM의 위험인자가 생체 간이식 환자에게서 더 적었기 때문이라고 설명하였다. 본 연구에서도 생체 간이식과 뇌사자 간이식 후 PTDM 발생률이 각각 9.4%와 21.3%로 뇌사자 간이식 후 더 흔한 것으로 보였지만 통계적 유의성은 없었다. 그 외에 본 연구에서는 기증자의 나이, 성별, 당뇨병 유무 등에 대하여 조사하였는데, PTDM의 발생에 유의한 인자는 없었다.

면역억제제가 당뇨병을 유발시키는 기전은 췌장의 베타 세포에 작용하여 인슐린 분비를 억제시키거나 혹은 인슐린 저항성을 항진시키는 것인데, 이러한 작용은 대부분 용량 의존적이고 가역적이라고 알려져 있다(24). 대표적인 예가 고용량 스테로이드 사용에 의해 발생한 당뇨병이 스테로이드 중단 혹은 감량 후 소실되는 경우이다(25,26). 이처럼 PTDM 환자의 일부는 진단 후 시간이 경과하면서 당뇨병이 소실되는 것으로 알려져 있다. 이러한 일과성 PTDM의 빈도는 인종마다 다르고 사용한 면역억제제와 깊은 관련이 있으며, PTDM으로 진단받은 환자의 20%~70%에서 당뇨병이 소멸하는 것으로 알려져 있다(27,28). 본 연구에서는 41.7%(5/12)의 PTDM 환자에서 당뇨병이 소실되었다. 이식 후 당뇨병이 소실되는 시점은 PTDM으로 진단받고 평균 5~38개월 경과한 때이었다.

PTDM이 소멸 혹은 지속되는 데 기여하는 인자로는 나이, PTDM 발생 시점, HCV 양성 여부 등이 거론되고 있는데, Hur 등(17)은 나이가 40세 이상인 경우 PTDM이 지속될 가능성이 유의하게 높으며 인슐린 저항성보다는 인슐린의 분비 장애가 지속성 PTDM의 주된 기전이라고 보고하였다(29). 본 연구에서 급성 거부반응의 발생과 그에 따른 스테로이드 충격요법의 사용 그리고 수술 1일째 혈청 마그네슘 값이 PTDM의 지속 여부에 유의한 영향을 미치는 요인으로 나타났다.

본 연구에서 수술 다음 날 혈청 마그네슘의 평균값이 일과성 PTDM 환자에서는 2.1 mg/dL이었던 반면, 지속성인 경우는 1.8 mg/dL로 유의한 차이를 보였다($P=0.022$). 마그네슘은 세포막을 통한 포도당 이송, 포도당 산화, 그리고 insulin-mediated tyrosine kinase pathway 등의 보인자(cofactor)라고 밝혀져 있다. 저마그네슘혈증(hypomagnesemia, hypoMg)은 간경변 환자에게서 흔히 볼 수 있는 소견이다(30). CNI는 신장을 통한 마그네슘 소실(wasting)을 초래하는 것으로 알려져 있다(21). Huang 등(21)은 신장이식 환자에서 hypoMg를 보이는 환자의 hazard ratio가 1.58로 PTDM의 위험인자라고 하였다. 혈중 마그네슘치와 지속성 PTDM과의 연관성을 제기한 보고는 드물었는데 앞으로 이에 관한 연구가 필요하리라 생각된다. 이와

연장선 상에서 혈청 마그네슘치를 교정하여 PTDM의 빈도를 낮추거나 교정할 수 있는지에 대한 연구도 필요하리라 생각된다. 일반 T2DM 환자를 대상으로 한 후향 코호트 연구에서 마그네슘 supplement군에서 인슐린 감수성과 혈당 조절이 개선된다고 보고된 바 있다(31).

스테로이드 유발 당뇨병은 대체로 일과성 당뇨병으로 알려져 있는바, 본 연구에서도 급성 거부반응의 발생과 그에 따른 스테로이드 충격요법의 사용이 일과성 PTDM의 유의한 요인으로 나타났다.

PTDM이 신장이식 후 경과에 미치는 영향에 대하여는 비교적 많이 밝혀져 있다. PTDM은 신장이식 환자의 환자의 생존율을 감소시키고 이는 주로 심혈관계 합병증 발생률을 높이기 때문이며 또한 신이식편의 생존율을 감소시키고 감염성 합병증의 발생률을 증가시키는 것으로 알려져 있다(32,33). 한편 간이식 후 경과에 PTDM이 미치는 영향은 신장이식의 경우만큼 많이 조사되지 않았는데, 당뇨병이 간이식 후 HCV의 재발률을 높이고 섬유화에 영향을 미치는 것은 일반적으로 받아들여지고 있다. 반면에 PTDM이 간이식 후 장기생존율에 신장이식에서 만큼의 영향을 미치지 않는 것으로 여겨지고 있는데, 본 연구에서도 PTDM이 환자의 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다. PTDM과 거부반응과의 선후 관계는 명확하지 않은데, PTDM이 거부반응의 유발요인이라는 주장도 있고, 반대로 거부반응에 대한 치료, 특히 스테로이드의 사용으로 인해 PTDM이 초래된다는 주장도 있다. 본 연구에서는 거부반응의 발생과 스테로이드 충격요법, 그리고 PTDM의 발생이 경시적으로 이어진바, 아마도 급성 거부반응은 그 자체가 PTDM을 유발했다기보다는 그 치료를 위해 사용된 스테로이드에 의해 PTDM이 유발된 것이라고 생각된다.

본 연구는 후향적 연구이고, 대상 환자수가 적은 단점을 가지고 있다. 반면에 통상 PTDM이 수술 후 비교적 조기에 진단된다는 점을 감안하면 본 연구에서 평균 관찰 기간이 45개월이므로 간이식 후 PTDM의 발생률을 충분히 반영하였다고 생각된다. 또한 본 연구는 단일 기관에서 스테로이드, MMF, 그리고 저용량 tacrolimus를 근간으로 한 삼제 면역억제요법을 적용한 간이식 환자를 대상으로 했기 때문에 대상 환자들끼리 면역억제제의 사용에 있어서 최대한 균일화되어 있고 또한 ADA/WHO에 따라 PTDM을 정의하여 다른 연구와의 비교가 용이하다는 장점을 지닌다고 생각된다.

지난 2012년부터 간장 장기이식 코호트(Korean Organ Transplants Registry, KOTRY) 사업이 발족되어 국내 간이

식 환자의 60% 이상을 등록하고 있다. 우리나라 환자의 데이터베이스를 구축하고 이를 바탕으로 우리나라 간이식 환자를 대상으로 한 연구가 활발히 진행되리라 기대한다.

결론

2002년부터 2015년까지 본원에서 시행한 간이식 환자 중에서 PTDM의 발생률은 16.5%(13/79)였다. PTDM은 대부분 이식 초기에 발생하였으며 41%의 환자가 회복되었다. 급성 거부반응이 발생하여 스테로이드 충격요법을 사용한 경우 PTDM이 일과성인 경우가 유의하게 많았다. 혈청 마그네슘 치와 간이식 후 PTDM의 발생 및 경과와 상관관계에 대하여는 더 많은 환자를 대상으로 한 코호트 연구가 필요하리라 생각된다. 본 연구는 단일 기관에서 면역억제제의 사용에 있어서 비교적 균일화되어 있는 간이식 환자를 대상으로 ADA/WHO에 따라 PTDM을 정의하여 PTDM의 발생과 회복에 대해 조사한 바, 다른 연구와의 비교가 용이하다는 장점을 지닌다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing. Annual report of the transplant 2014 [Internet]. Seoul: KONOS; c2014 [cited 2016 Sep 13]. Available from: <http://konos.go.kr>.
- 2) Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int* 2015;9:461-70.
- 3) Benhamou PY, Penfornis A. Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002;28:166-75.
- 4) de Boccardo G, Kim JY, Schiano TD, Maurette R, Gagliardi R, Murphy B, et al. The burden of chronic kidney disease in long-term liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1498-503.
- 5) Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016;92:63-9.
- 6) Cha BS, Moon JH. Management of posttransplantation diabetes mellitus (PTDM). *J Korean Soc Transplant* 2011; 25:8-14. (차봉수, 문재훈. 이식 후 당뇨병의 관리. *대한이식학회지* 2011;25:8-14.)
- 7) Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Gritsch HA, McCauley J, et al. Reversibility of tacrolimus-induced posttransplant diabetes: an illustrative case and review of the literature. *Transplant Proc* 1997;29:2737-8.
- 8) Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4:583-95.
- 9) Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl): SS3-24.
- 10) Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992-2000.
- 11) Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009;15 Suppl 2:S79-82.
- 12) Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
- 13) Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.
- 14) Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-61.
- 15) Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-14.
- 16) Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev* 2016;37:37-61.
- 17) Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 2007;30:609-15.
- 18) Pageaux GP, Dorent R, Mourad G, Calmus Y. Analysis of well-being after organ transplantation in a large cohort of French patients. *Transplant Proc* 2002;34:1687-8.
- 19) Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:39-51.
- 20) White DL, Ratzu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49:831-44.
- 21) Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and

- the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1793-800.
- 22) Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007;102:570-6.
 - 23) Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkera HA, Douglas DD, et al. New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database. *J Transplant* 2013;2013:269096.
 - 24) van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 6:vi8-12.
 - 25) Amer P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 1983;6:23-5.
 - 26) Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol* 2012;2012:910905.
 - 27) Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;65:515-23.
 - 28) Harada N, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, et al. New-onset diabetes mellitus developing in Asian adult living donor liver transplant recipients: a single-center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:634-8.
 - 29) Ahn HY, Cho YM, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park KS, et al. Predictive factors associated with the reversibility of post-transplantation diabetes mellitus following liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2009;24:567-70.
 - 30) Koivisto M, Valtä P, Hockerstedt K, Lindgren L. Magnesium depletion in chronic terminal liver cirrhosis. *Clin Transplant* 2002;16:325-8.
 - 31) Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:1147-52.
 - 32) Jindal RM, Hjelmestaeth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000;70(11 Suppl):SS58-63.
 - 33) Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 814-21.