

タクロリムスを使用し 術後耐糖能障害をきたした生体腎移植の1例

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田公生 教授)

石川 晃, 影山 慎二, 麦谷 荘一

牛山 知己, 鈴木 和雄, 藤田 公生

A CASE OF TACROLIMUS-INDUCED GLUCOSE INTOLERANCE FOLLOWING RENAL ALLOGRAFTING

Akira Ishikawa, Shinji Kageyama, Soichi Mugiya,

Tomomi Ushiyama, Kazuo Suzuki and Kimio Fujita

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Living renal transplantation (Tx) was carried out on a 41-year-old male undergoing hemodialysis for a six-month period because of end-stage renal failure due to chronic glomerulonephritis. Tacrolimus (FK 506) was used as one of immunosuppressants. The graft worked immediately after Tx. However, his blood sugar level rose extremely high and use of insulin (IS) was required. At the second postoperative day, 0.3 mg/kg/day of FK506 was administered and the trough level (TL) was as high as 65 ng/ml. The serum IS level decreased from the pre-Tx value of 22 μ U/ml to 12 μ U/ml. With decrease in the dose of FK506, the TL was normalized, and the dose of IS could be decreased. FK506 has been reported to inhibit IS secretion. Therefore, we must be careful to evaluate the blood glucose level in the use of FK506 for patients with poor glucose tolerance.

(Acta Urol. Jpn. 41: 467-469, 1995)

Key words: Tacrolimus, FK506, Renal transplantation, Glucose intolerance, Diabetes mellitus

緒 言

免疫抑制剤タクロリムス (以下 FK506) の副作用に高血糖がある¹⁻⁴⁾。われわれは、FK506 投与が原因で術直後に厳しい糖尿病 (以下 DM) を発症した生体腎移植 (以下 Tx) の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 41歳, 男性

主訴: Tx 希望

家族歴・既往歴: 特記すべきものなし

現病歴: 1987年に蛋白尿出現。近医で糸球体腎炎と診断された。その後腎機能が徐々に低下。1992年9月17日に血液透析 (HD) に導入された。今回 Tx を希望し、1993年3月15日に当科に入院した。

入院時現症・身長 168.5 cm, 体重 59.6 kg, 体温 36.8°C, 脈拍88/分・整, 血圧 158/88 mmHg, 貧血, 黄疸, 浮腫はなく, 胸腹部にも異常所見を認めなかつ

た。

入院時検査所見・1日尿量は約 350 ml で, 尿中に約 1.5 g の蛋白を排泄していた。空腹時血糖は 87 mg/dl, 経口糖負荷試験 (以下 OGTT) は境界型であった。赤血球数は $295 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビンは 9.5 g/dl であった。

入院後経過: 術前免疫抑制処置としてリンパ球除去⁵⁾を16回施行したのち、1993年5月24日に母親をドナーとする Tx を施行した。術後の経過を Fig. 1 に示す。免疫抑制剤は FK506 とプレドニゾロン (以下 PSL) を使用した。FK506 は 0.3 mg/kg/day から、PSL は 60 mg/day から投与を開始した。術後 20日目にミゾリピン (以下 Mz) を追加し、35日目に Mz をアザチオプリンに変更した。移植腎機能の発現は速やかで、血清クレアチニン値 (以下 S-Cr) は術後順調に低下した。しかし、術直後から尿糖が強陽性の状態が続き、血糖値も上昇したため、DM の診断で Tx の翌日からインスリン (以下 IS) の投与を開始した。

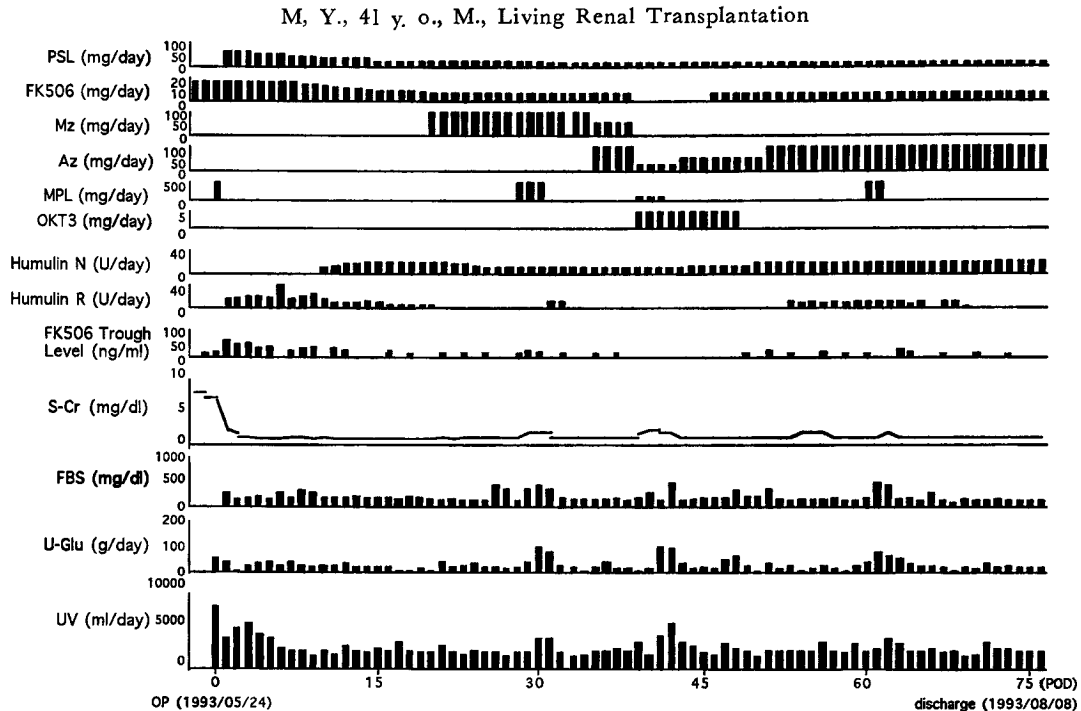


Fig. 1. Clinical course

なお Tx 当日の尿量は約 8 l で、尿中に約 60 g の糖を排泄していた。また Tx 翌日の FK506 の全血トランプ値 (以下 TL) は 65 ng/ml であった。術後急性拒絶を 3 回経験したが、ステロイドパルス療法、OKT3 投与により軽快した。患者は術後 76 日目の 1993 年 8 月 8 日に退院した。退院後は当科外来に通院中である。現在 FK 506 は 0.05 mg/kg/day 内服中で、TL は 9 ng/ml、S-Cr は 1.6 mg/dl である。また IS は 1 日 16 単位自己注射中で、空腹時血糖は 140 mg/dl、尿糖は 1 日約 2 g である。

考 察

FK506 は、筑波の土壌に棲息する放線菌の 1 種 *Streptomyces tsukubaensis* により産生されたマクロライド系の抗生物質である。感作 T 細胞のインターロイキン-2 産生を抑制することによって免疫抑制効果を発揮する⁹⁾。副作用に耐糖能障害があり、その発生頻度は 10 から 30% と報告されている¹⁻⁴⁾。

FK506 による耐糖能障害については、すでにさまざまな研究がなされており、FK 506 によって IS の分泌が障害されること⁷⁾、組織学的に膵臓のランゲルハンス島に空胞変性が生じること⁸⁾、IS のメッセージ RNA が減少すること⁹⁾などが報告されてい

る。自験例の場合、術前は血清 IS 値が 22 μ U/ml であったが、術後は複数回測定した結果がいずれも 8 から 12 μ U/ml の範囲にあり、FK506 によって IS の分泌が障害されたと考えられた。特に自験例の Tx 翌日の TL は 65 ng/ml で、この時期の目安 20 ng/ml の 3 倍であり、そのことが DM 発症の原因になったと考えられた。FK506 の吸収には個体差があり¹⁰⁾、注意が必要である。

また、DM 発症にはステロイドの投与も関与した可能期はあるが、FK 506 の投与量の漸減とともに TL が低下、それに従い DM のコントロールも容易になったことから、DM の重症度は TL に左右されられたと思われた。FK506 の耐糖能障害は可逆的な変化であると報告されているが¹¹⁾、自験例は TL が適正な値になった現在も IS が切れないため、FK を他剤に変更することも検討中である。さらに自験例は、術前の OGTT が境界型であったが、Tx 直後に DM を発症した。FK506 の耐糖能障害は可逆的な変化であるとはいっても、原疾患が DM 性腎症の患者や、術前の OGTT が DM 型の患者には、最初から FK 506 の使用を避けた方がよいかもしれない。また FK 506 は吸収に個体差があり、安全域も比較的狭いので、特に Tx 後早期は頻回に TL を測定すべきである。

結 語

FK506 投与が原因で、術直後に厳しい DM を発症した Tx の 1 例について報告した。FK506 は IS の分泌を障害することが報告されており、その使用に当たって、患者の耐糖能の変化に対する十分な注意が必要である。原疾患が DM 性腎症の患者や術前の OGTT が DM 型の患者には FK506 の使用を避けた方がよいかもしれない。FK506 の吸収には個人差があるので、投与開始直後は頻回に TL を測定すべきである。

本論文の要旨は、第28回腎移植臨床研究会(1995年・箱根)において報告した。

文 献

- 1) 深尾 立, 落合武徳, 高橋公太, ほか: 腎移植における FK506 (tacrolimus) の後期第Ⅱ相試験成績. 移植 29: 614-631, 1994
- 2) 打田和治, 深尾 立, 落合 武徳, ほか: 腎移植における FK506 (tacrolimus) の長期投与成績. 移植 29: 632-649, 1994
- 3) 落合武徳, 深尾 立, 高橋公太, ほか: 腎移植における FK 506 (tacrolimus) の第Ⅲ相比較試験成績. 移植 29: 650-681, 1994
- 4) 高橋公太, 太田和夫, 岩崎洋治, ほか: 腎移植における FK 506 (tacrolimus) の救済的治療試験成績. 移植 29: 682-697, 1994
- 5) Ishikawa A, Suzuki K, Tajima A, et al.: Immunosuppressive effect of lymphocytapheresis: Our experience with the Haemone-tics V50 apheresis system. Jpn J Apheresis 14: 141-142, 1995
- 6) Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al.: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK506 in vitro. J Antibiot 40: 1256-1265, 1987
- 7) Strasser S, Alejandro R, Shapiro ET, et al.: Effect of FK506 on insulin secretion in normal dogs. Metabolism 41: 64-67, 1992
- 8) Hirano Y, Fujihira S, Ohara K, et al.: Morphological and functional changes of islets of Langerhans in FK506-treated rats. Transplantation 53: 889-894, 1992
- 9) Herold KC, Nagamatsu S, Buse JB, et al.: Inhibition of glucose-stimulated insulin release from β TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506. Transplantation 55: 186-192, 1993
- 10) Morris PJ: 16 New immunosuppressive agents. In: Kidney transplantation. Edited by Morris PJ 4th ed., pp. 233-243, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994
- 11) Tabasco-Minguillan J, Miele L, Carroll P, et al.: Insulin requirements after liver transplantation and FK506 immunosuppression. Transplantation 56: 862-867, 1993

(Received on February 16, 1995)
(Accepted on March 14, 1995)