

# 「糖尿病と癌について」

南風病院  
糖尿病・内分泌内科  
中崎 満浩

# 第28回鹿児島市域糖尿病治療連携講習会

## COI 開示

演者名： 中崎 満浩

本講習会における講演に関連し、  
開示すべきCOIはありません

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

## 症例 1：加療中に血糖値が悪化し、胃癌が発見された症例

【症例】 ◎◎、72歳、女性

### 【現病歴】

X-5年（67歳）に糖尿病の加療を開始し、X-2年（70歳）頃より血糖コントロール悪化（HbA1c > 9%）がみられ、X年12月に〇〇医院から紹介された。数ヶ月前から夜間の排尿回数が増えた（それ以前は夜間尿はなかったが、2-3回ほど覚醒するようになった）。最近2か月で体重が4kg減少し、半年前からたまに喉が焼ける感じがある。一人暮らし。

【既往症】 なし

【嗜好】 アルコール（-）、たばこ（-）

【アレルギー】 食物（-）、薬（-）

【家族歴】 父と父方の祖母が糖尿病、4人兄弟は全員糖尿病

### 【〇〇医院処方薬】

- ・グリメピリド1mg 3錠 1日2回 朝2錠、夕1錠
- ・ボグリボース0.2mg 3錠 1日3回 毎食直前

## 【身体所見】

身長 152.5 cm、体重 55.3 kg、BMI 23.7

血圧 161/73 mmHg、脈拍 83/分

意識清明

眼球結膜 黄染なし、眼瞼結膜 貧血あり

口腔内 乾燥なし、扁桃腫大なし

甲状腺腫なし

腋窩リンパ節 触知せず

胸部 心雑音なし、ラ音なし

腹部 腸蠕動音正常、平坦・軟、圧痛なし、肝・脾腫なし

鼠経リンパ節 触知せず

前脛骨部 浮腫なし

足背動脈 両側触知する

## 【血液・尿検査】

### [生化学]

T-Bill 0.8 mg/dL  
AST(GOT) 16 IU/L  
ALT(GPT) 14 IU/L  
LDH 183 IU/L  
TP 6.9 g/dL  
アルブミン 3.8 g/dL  
A/G比 1.2  
ALP 303 IU/L  
 $\gamma$ -GTP 17 IU/L  
CPK 91 IU/L  
UA 3.1 mg/dL  
BUN 12.5 mg/dL  
CRN 0.49 mg/dL  
Na 137 mEq/L  
K 4.4 mEq/L  
Cl 103 mEq/L  
Ca 8.9 mg/dL  
TGL 96 mg/dL  
LDLコレステロール定量 138 mg/dL  
血糖 219 mg/dL  
HBA1c (NGSP) 10.4 %

CRP 0.1 mg/dL  
CEA 4.6 ng/mL  
CA19-9 1176.4 U/mL  
TSH 1.18  $\mu$ IU/mL  
FT4 1.00 ng/dL  
D<sub>4</sub> イマ- 0.6  $\mu$ g/mL  
血沈(60分値) 40 mm

### [末血一般]

白血球数  $34.5 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
赤血球数  $378 \times 10^4 / \mu\text{L}$   
血色素量 7.4 g/dL  
ヘマトクリット 25.5 %  
MCV 67.5 fL  
MCH 19.6 pg  
MCHC 29.0 g/dL  
血小板数  $24.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$   
血液像 -----  
Neut 60.6 %  
Lym 30.4 %  
Mo 4.1 %  
Ba 1.7 %  
Eo 3.2 %

好中球数  $20.9 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
リンパ球数  $10.5 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
MONO  $1.4 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
BASO  $0.6 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
EO  $1.1 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
RDW-CV 17.8  
RDW-SD 43.7  
PDW 13.7  
MPV 10.2  
P-LCR 28.7

### [尿一般]

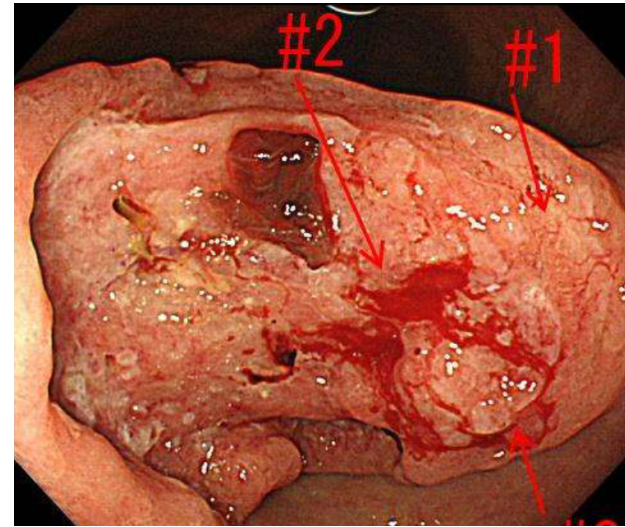
比重 1.025  
PH 5.0  
蛋白 (-)  
糖 (3+)  
ケトン体 (-)  
潜血 (-)  
ウロビリノーゲン (+-)  
ビリルビン (-)  
亜硝酸塩 (-)  
白血球反応 (3+)

【腹部造影CT】



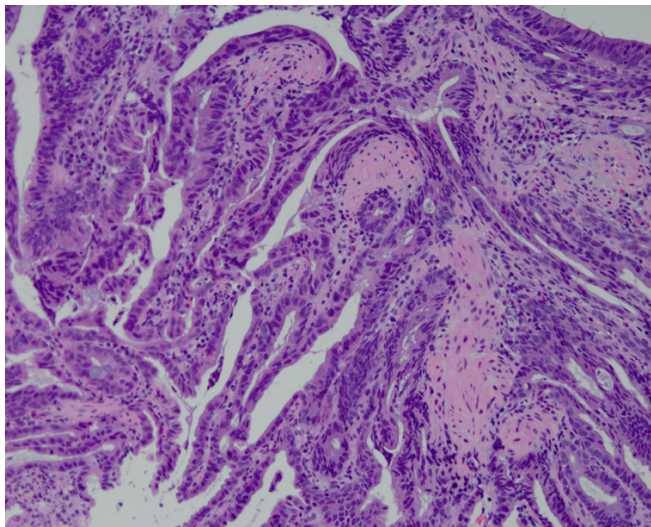
胃角部から前庭小彎側にかかるように、潰瘍を伴い、漿膜面に達する壁肥厚性病変

【上部消化管内視鏡】



胃角小彎から前庭部小彎にかけて、50 cmを超える2型腫瘍

【生検組織像】



moderately differentiated tubular adenocarcinoma

【診断】 胃癌

【術式】 幽門側胃切除 D2

【臨床病期】

M, Less, Type2, Ta4N0M0, stage II B

中	小	潰瘍	漿膜	リン	遠
部	彎	限局型	に浸潤	パ節	隔
				転	転
				移	移
				なし	なし





## 糖尿病の発症時期と最近（2年間）の体重変化からみた膵癌のリスク

暴露	人年	症例数	罹患率 (95% 信頼区間) <sup>a</sup>	罹患比 (95% 信頼区間)	ハザード比 (95% 信頼区間)	
					年齢調節 <sup>b</sup>	多変量調整 <sup>c</sup>
糖尿病なし						
+ 体重減少なし	2 043 907	318	16 (14-17)	1 [基準]	1 [基準]	1 [基準]
+ 0.5-3.6 kg 減少	772 054	190	25 (21-28)	1.58 (1.32-1.89)	1.24 (1.04-1.49)	1.24 (1.04-1.49)
+ > 3.6 kg 減少	307 034	103	34 (28-41)	2.16 (1.73-2.69)	1.70 (1.36-2.13)	1.67 (1.33-2.10)
4年以内 <sup>d</sup> の糖尿病発症						
+ 体重減少なし	33 480	16	48 (29-78)	3.07 (1.86-5.08)	2.29 (1.38-3.79)	<u>2.15 (1.29-3.57)</u>
+ 0.5-3.6 kg 減少	16 448	15	91 (55-151)	5.86 (3.49-9.84)	3.61 (2.14-6.10)	<u>3.47 (2.05-5.87)</u>
+ > 3.6 kg 減少	17 021	28	164 (114-238)	10.57 (7.18-15.56)	6.75 (4.55-10.00)	<u>6.44 (4.31-9.62)</u>
4年以上前 <sup>e</sup> の糖尿病発症						
+ 体重減少なし	78 472	43	55 (41-74)	3.52 (2.56-4.84)	2.10 (1.52-2.90)	<u>2.01 (1.44-2.80)</u>
+ 0.5-3.6 kg 減少	37 021	31	84 (59-119)	5.38 (3.72-7.78)	2.90 (2.00-4.22)	<u>2.82 (1.93-4.13)</u>
+ > 3.6 kg 減少	27 597	22	80 (52-121)	5.12 (3.33-7.89)	2.80 (1.81-4.34)	<u>2.64 (1.68-4.13)</u>

<sup>a</sup> 罹患率は 100,000 人年あたりの症例数で示した。

<sup>b</sup> 年齢（連続）と調査サイクルの暦年を調整した。

<sup>c</sup> 年齢（連続）および調査サイクルの暦年を調整し、性 / コホート、人種 / 民族（白人、黒人、その他、不明）、BMI（<25.0、25.0 ~ 29.9、30.0 ~ 34.9、 $\geq 35$ 、または不明）、身体活動（性別による五分位）、喫煙（Pack-years）（なし、<5、5 ~ 19、20 ~ 39、 $\geq 40$ 、または不明）、アルコール摂取（グラム / 日）（0、0.1 ~ 4.9、5.0 ~ 14.9、15.0 ~ 29.9、 $\geq 30.0$ 、または不明）、マルチビタミン使用（あり、なし）を補正した。[Cox 比例ハザード回帰モデル]

<sup>d</sup> 最近発症した糖尿病と最近の体重変化の交互作用 P = 0.05。[尤度比検定]

<sup>e</sup> 長年の糖尿病と最近の体重変化の交互作用 P = 0.35。[尤度比検定]

- Nurses' Health Studyの女性参加者とHealth Professionals Follow-Up Studyの男性参加者からデータを得て、30年以上にわたって繰り返し曝露評価を行ったコホート研究である。データ収集は、2018年10月1日から2018年12月31日まで実施された。
- 膵臓癌の発症例は、自己申告または参加者の死亡時の追跡調査により同定した。死亡は、近親者からの報告、US Postal Service、National Death Indexによって確認された。
- 解析に含まれる女性112,818人（平均 [SD] 年齢59.4 [11.7] 歳）および男性46,207人（平均 [SD] 年齢 64.7 [10.8] 歳）のうち、1,116例の膵臓癌の発症が確認された。
- 「交互作用に対するP値」は検出力が低い（有意になりにくい）という性質があるため、一般的に0.2を基準にすることが多い。

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

## 症例 2：糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例

【症例】 ◇◇、70歳、男性

### 【現病歴】

X年11月2日に□□クリニックにて健診を受けた。血圧 197/101 mmHgで、降圧薬が開始となった。また空腹時血糖 223 mg/dL、HbA1c 9.7%で糖尿病と診断され、教育目的に11月16日に当院へ入院となった。

3年前に健診を受けた際、境界型糖尿病と診断され、栄養指導は受けなかった。

【既往症】 X-30年頃 痔核、 X-20年頃 扁桃腺摘出、 X-10年頃 胆石手術、  
X-1年 高血圧症、 X-1年 顎変形手術

【嗜好】 アルコール（－）、たばこ（－）

【アレルギー】 食物（－）、薬（－）

【家族歴】 特記事項なし

### 【□□クリニック処方薬】

エナラプリル2.5mg 1錠 1日1回 朝食後

アムロジピン5mg 1錠 1日1回 朝食後

## 【身体所見】

身長 168 cm、体重 70.7 kg、BMI 25.0

血圧 174/99 mmHg、脈拍 60/分、体温 36.5°C、呼吸数 20/分

意識 清明

眼球結膜 黄染なし、眼瞼結膜 貧血なし

口腔内 乾燥なし

心音 整、心雑音なし

呼吸音 清、副雑音なし

腹部 腸蠕動音良好、平坦・軟、圧痛なし、

下腿浮腫なし

足背動脈触知可

アキレス腱反射：両側正常

内踝振動覚 右 14秒、左 14秒

## 【血液・尿検査】

### [生化学]

T-Bill 1.0 mg/dL  
D-Bill 0.3 mg/dL  
AST(GOT) 20 U/L  
ALT(GPT) 23 U/L  
LDH 216 U/L  
CHE 291 IU/L  
TP 6.6 g/dL  
アルブミン 3.9 g/dL  
A/G比 1.4  
ALP 153 U/L  
 $\gamma$ -GTP 21 U/L  
CPK 62 U/L  
UA 4.7 mg/dL  
BUN 18.7 mg/dL  
CRN 0.86 mg/dL  
Na 141 mEq/L  
K 3.5 mEq/L  
Cl 104 mEq/L  
Ca 8.7 mg/dL  
P 3.6 mg/dL  
TGL 134 mg/dL  
HDL-C 45 mg/dL

LDLコレステロール 111 mg/dL  
\*LDL-C/HDL-C 2.47  
血清-AMY 68 IU/L  
血糖 185 mg/dL  
HBA1c(NGSP) 9.4 %  
CEA 7.3 ng/mL  
CA19-9 0.4 U/mL  
TSH 1.91  $\mu$ IU/mL  
FT4 1.01 ng/dL

血沈(60分値) 8 mm

### [末血一般]

白血球数  $38.6 \times 10^2 / \mu\text{L}$   
赤血球数  $463 \times 10^4 / \mu\text{L}$   
血色素量 15.3 g/dL  
ヘマトクリット 42.6 %  
MCV 92.0 fL  
MCH 33.0 pg  
MCHC 35.9 g/dL  
血小板数  $12.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$   
D<sub>ダ</sub> イマ- 0.6  $\mu\text{g/mL}$

### [尿一般]

比重 1.010

PH 5.5

蛋白 (-)

糖 (4+)

ケトン体 (-)

潜血 (-)

ウロビリノーゲン (+-)

ビリルビン (-)

亜硝酸塩 (-)

白血球反応 (-)

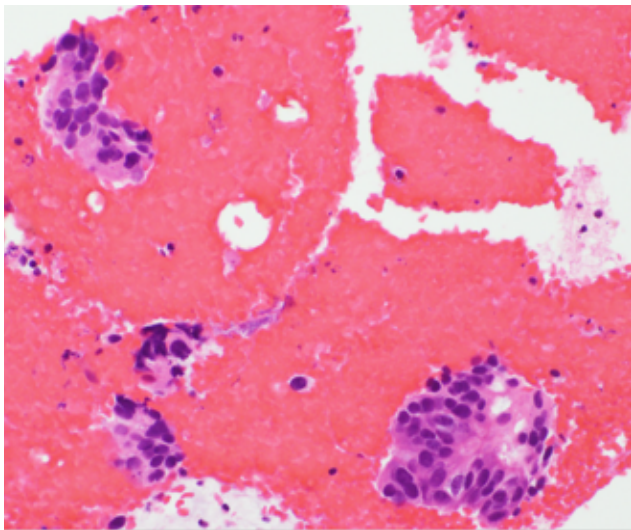
尿アルブミン 26 mg/g・Cr

### 【腹部超音波】



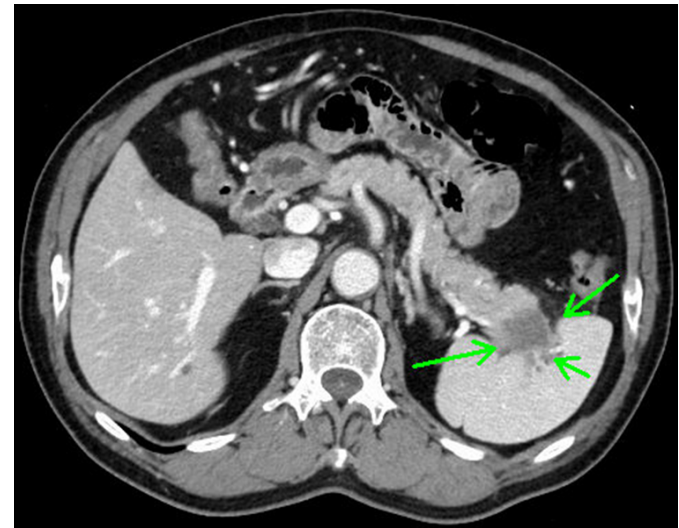
膵尾部に28×21 mmの不整形の低エコー  
腫瘍

### 【生検組織像】



ductal adenocarcinoma

### 【腹部造影CT】



膵尾部に径3 cm弱の乏血性で遷延性造影効果  
を示す腫瘍。脾および脾動静脈への浸潤あり。

【診断】 膵尾部癌

【術式】 膵体尾部切除術（脾合併切除） D2  
肝部分切除術 S5

【臨床病期】 T3N1M0 Stage II B

及ばない  
上腸間膜動脈に  
腹腔動脈もしくは  
膵外進展もあるも、  
リンパ節転移あり  
遠隔転移なし

## 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例

### 癌発見までの血糖コントロールの経過

年/月	X-14/5	X-4/2	X/11
血糖 (mg/dL)	104	129	223
HbA1c (%)		6.1	9.7
Hb (g/dL)	14.4	14.8	15.3

糖尿病指摘  
癌発見

### 術後の血糖コントロールの経過 (X年12月 膵体尾部切除 (脾合併切除))

年/月	X+1/1	4	7	10	X+2/1	4	7	10
抗癌剤	← TS-1T20 → (目のかすみによりX+1/5に中止)							
血糖 (mg/dL)	93	124	142	85	137	131	150	263
HbA1c (%)	7.4	6.5	7.3	7.5	7.8	8.8	8.4	12.6
Hb (g/dL)	13.5	12.0	13.1	13.3	14.2	13.9	13.2	14.5
体重 (kg)	63.9	59.3	61.0	60.6	63.1	63.9	60.4	51.2
体部CT								

再発・播種  
肺転移

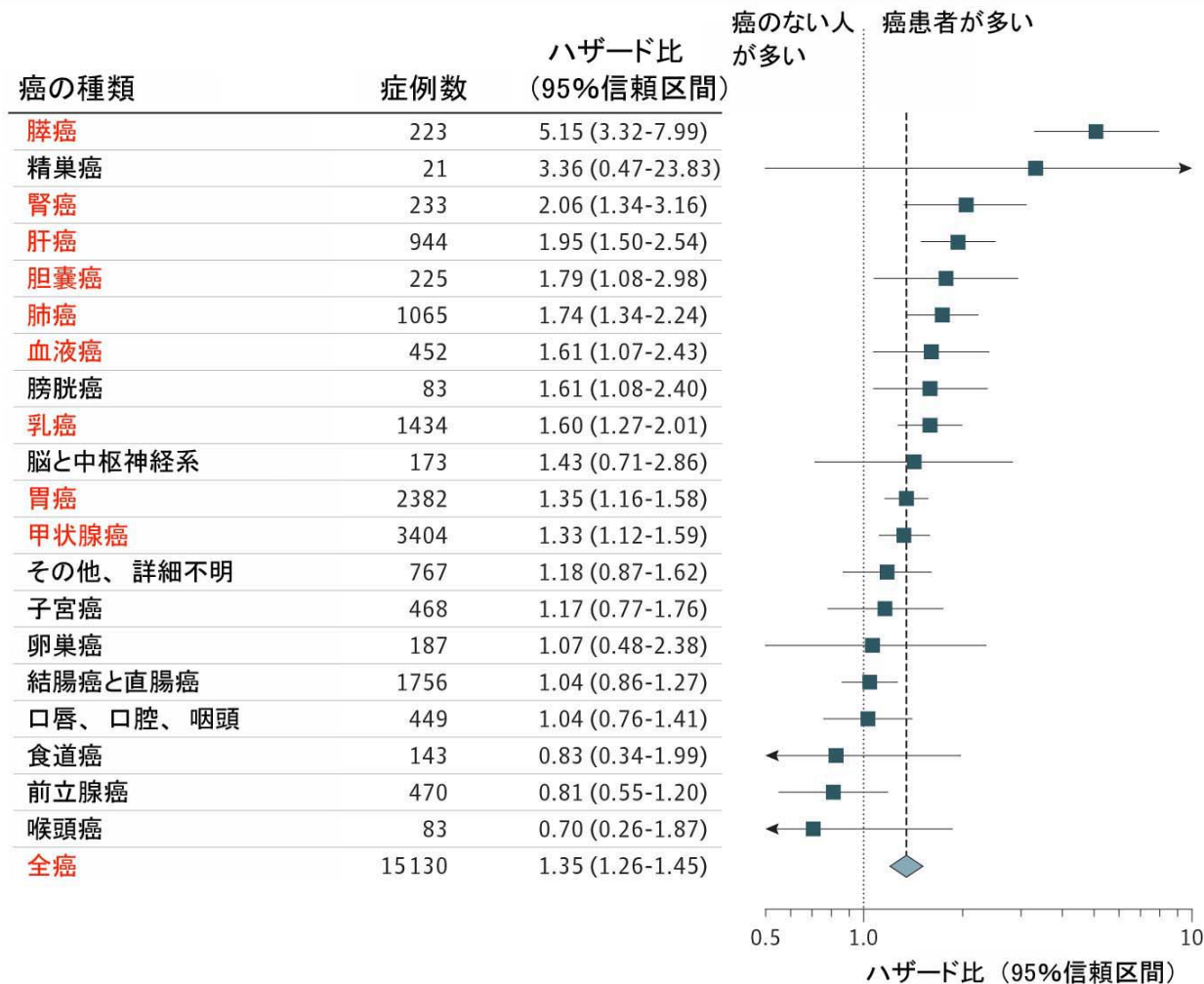
化学療法の希望なし  
緩和ケア介入

X+2/11 腸閉塞

X+3/1 逝去



## 癌に伴う糖尿病リスク（ハザード比）



- 最大10年間（2003年1月1日～2013年12月31日）観察された韓国の一般人口の全国代表サンプルを対象としたコホート研究である。ベースライン時に糖尿病がなく、癌の既往がない20～70歳の男女計524,089人が対象となった。
- 494,189人名（女性50.0%、平均年齢41.8 [12.5]歳）の3,492,935.6人年（追跡期間中央値7.0年）の間に、15,130名が癌を発症し、26,610名が糖尿病を発症した。
- 年齢、性別、癌発症前の糖尿病リスク因子、代謝因子、併存疾患を調整した結果、癌発症に関連する糖尿病のハザード比（HR）は1.35（95%CI, 1.26-1.45; P < .001）であった。[proportional subdistribution hazards regression model]
- 糖尿病のリスクは、癌診断後の最初の2年間で最も高かったが、追跡調査中も上昇したままであった。

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

糖尿病と主な癌リスクに関する癌種別の国内外の報告をまとめたメタアナリシスとわが国におけるプール解析

癌種	メタアナリシス	わが国の プール解析*	生涯癌罹患リスク (2007年)**		年齢調整罹患率 (2007年) 人口10万対***	
			男性	女性	男性	女性
	相対リスク (95%信頼区間)	相対リスク (95%信頼区間)				
胃癌	1.19 (1.08—1.31) <sup>23)</sup>	1.06 (0.91—1.22)	10.9%	5.5%	78.9	28.6
<u>大腸癌</u>	1.3 (1.2—1.4) <sup>8)</sup>	<u>1.40 (1.19—1.64)</u>	8.5%	6.7%	63.4	35.9
<u>肝臓癌</u>	2.5 (1.8—2.9) <sup>20)</sup>	<u>1.97 (1.65—2.36)</u>	4.0%	2.2%	29.8	10.6
<u>膵臓癌</u>	1.82 (1.66—1.89) <sup>7)</sup>	<u>1.85 (1.46—2.34)</u>	2.2%	2.1%	15.1	9.3
乳癌	1.20 (1.12—1.28) <sup>10)</sup>	1.03 (0.69—1.56)	—	6.9%	—	67.1
<u>子宮内膜癌</u>	2.10 (1.75—2.53) <sup>6)</sup>	<u>1.84 (0.90—3.76)</u>	—	1.1%	—	10.5
前立腺癌	0.84 (0.76—0.93) <sup>2)</sup>	0.96 (0.64—1.43)	6.6%	—	43.5	—
<u>膀胱癌</u>	1.24 (1.08—1.42) <sup>9)</sup>	1.28 (0.89—1.86)	2.0%	0.7%	12.5	2.7

\* JPHC I, II, 宮城県コホート, 大崎コホート, 三府県宮城コホート, 三府県愛知コホート, 高山コホート, 文部科学省(当時文部省)の科学研究費の助成による大規模コホート研究(JACC: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk)の8コホート研究のプール解析(男性155,345名, 女性180,792名)

糖尿病の全癌罹患に対するハザード比は 1.19 (95%CI 1.12—1.25),  
男性のハザード比 1.19 (95%CI 1.12—1.27) であり, 女性のハザード比 1.19 (95%CI 1.07—1.31)

\*\* 日本人における生涯癌罹患リスク<sup>24)</sup>

\*\*\* 日本人における癌の年齢調整罹患率<sup>25)</sup>

2) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 2056-2062, 2006.

7) Br J Cancer 92: 2076-2083, 2005.

9) Diabetologia 49: 2819-2823, 2006.

20) Clin Gastroenterol Hepatol 4: 369-380, 2006.

24) 国立がん研究センターがん対策情報センター「生涯癌罹患リスク」

25) 国立がん研究センターがん対策情報センター「部位別年齢調整罹患率」

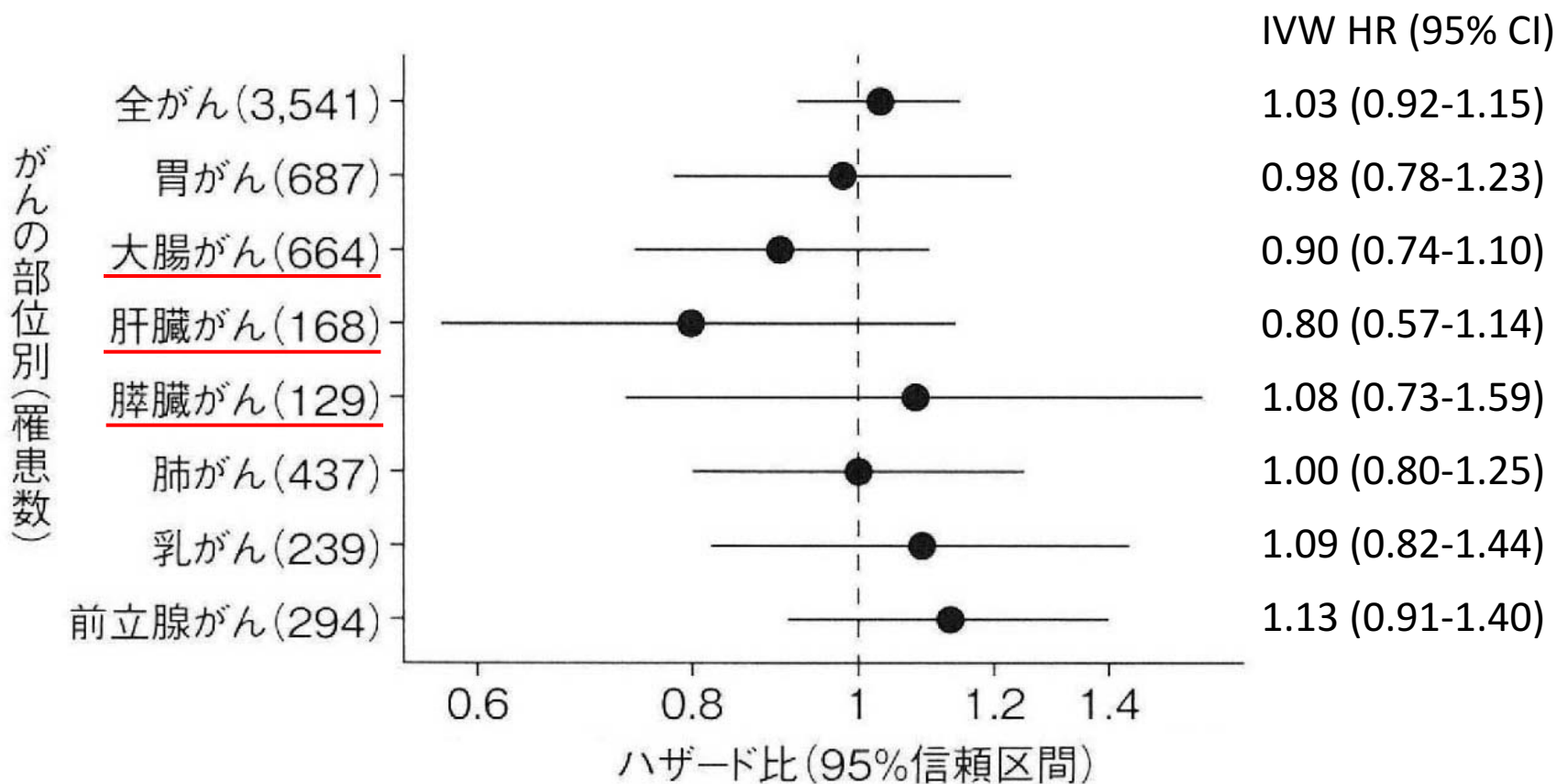
6) Diabetologia 50: 1365-1374, 2007.

8) J Natl Cancer Inst 97: 1679-1687, 2005.

10) Int J Cancer 121: 856-862, 2007.

23) World J Gastroenterol 19: 936-945, 2013.

## メンデルランダム化解析による糖尿病と癌リスクとの関係

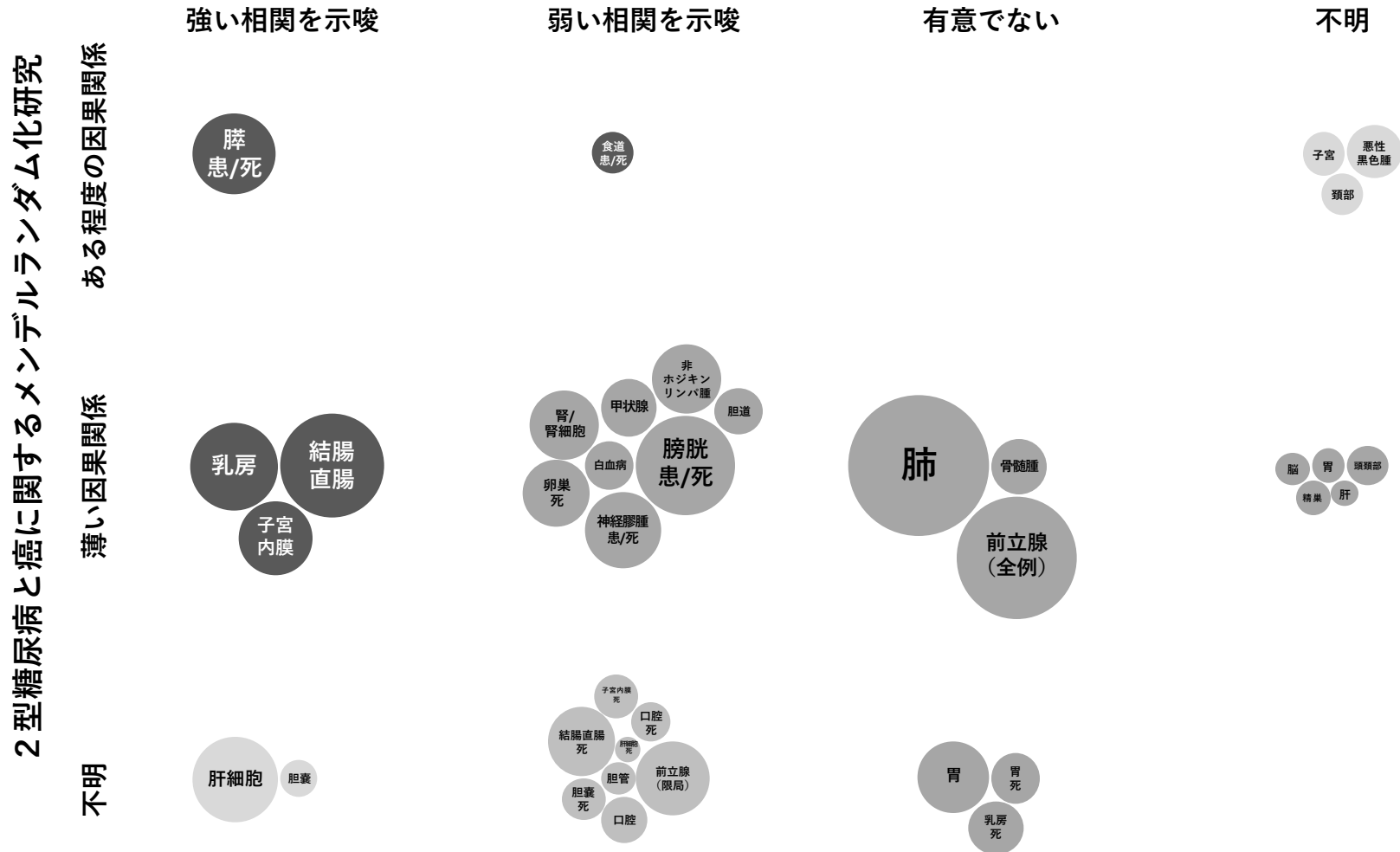


- 平成2年（1990年）と平成5年（1993年）に、日本国内の9保健所管内の居住者方々のうち、ベースライン調査のアンケートに回答し、健診などの機会に血液を提供した40～69歳の男女約3万3千人を、平成21年（2009年）末まで追跡調査を行った。
- 追跡期間中に、3,541人の癌罹患が確認された。これに対し、同じ約3万3千人の原集団の中から、10,536人を無作為に選んで対照グループに設定した。
- 癌に罹患する前の保存血液を用いて、2型糖尿病と関連した遺伝子多型を調べた。
- その遺伝子多型の情報を用いて、メンデルのランダム化解析を用いて糖尿病と癌の関係を調べた。

略語：IVW, Inverse Variance Weighted 逆分散加重; HR, hazard ratio ハザード比; 95% CI, 95% confidence interval 95%信頼区間

# 2型糖尿病と部位特異的癌との関連を評価した観察研究とメンデルランダム化研究の三角測量

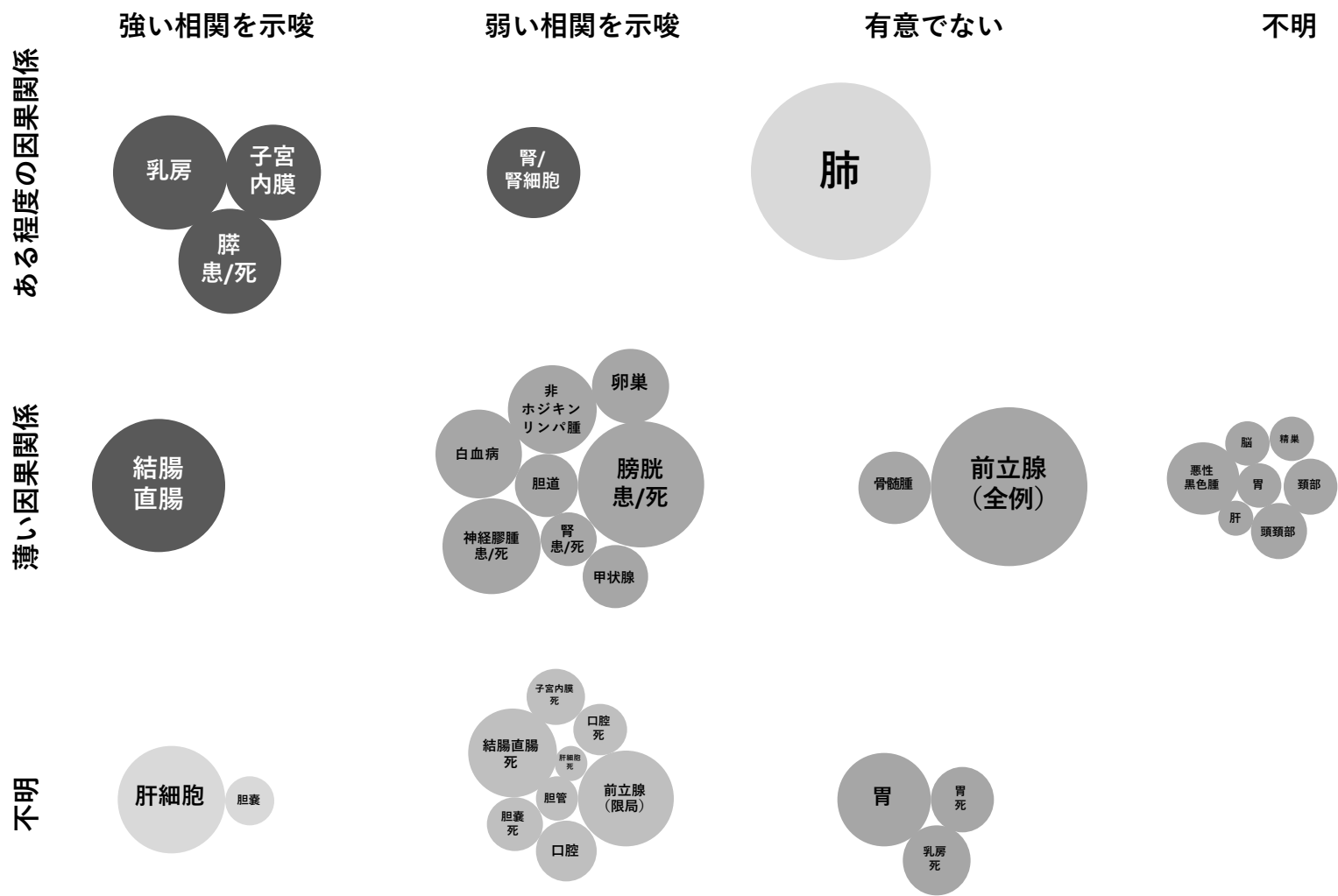
## 2型糖尿病と癌に関する観察研究のメタアナリシス



- 2型糖尿病と部位特異的癌の罹患率および/または死亡率との関連を評価した適格な観察研究のメタアナリシスを選択（29のメタアナリシスを報告した20の研究）し、アンブレラレビューによる統計解析を行った。遺伝学的に予測される2型糖尿病と部位特異的癌との関連を評価したメンデルランダム化研究は8件であった。観察研究とMR研究の両方から得られたエビデンスにて三角測量を行った。
- 円の大きさは対応するメタ解析の症例数に対応する（症例数が多いほど円は大きい）。メタ解析はないがMR解析がある場合は、円の大きさはMR解析の症例数を表す。
- 患/死は罹患率と死亡率の両方を転帰とした研究、何も記載されていない場合は罹患率のみ、死は死亡率のみを示す。

2型糖尿病と癌に関する観察研究のメタアナリシス

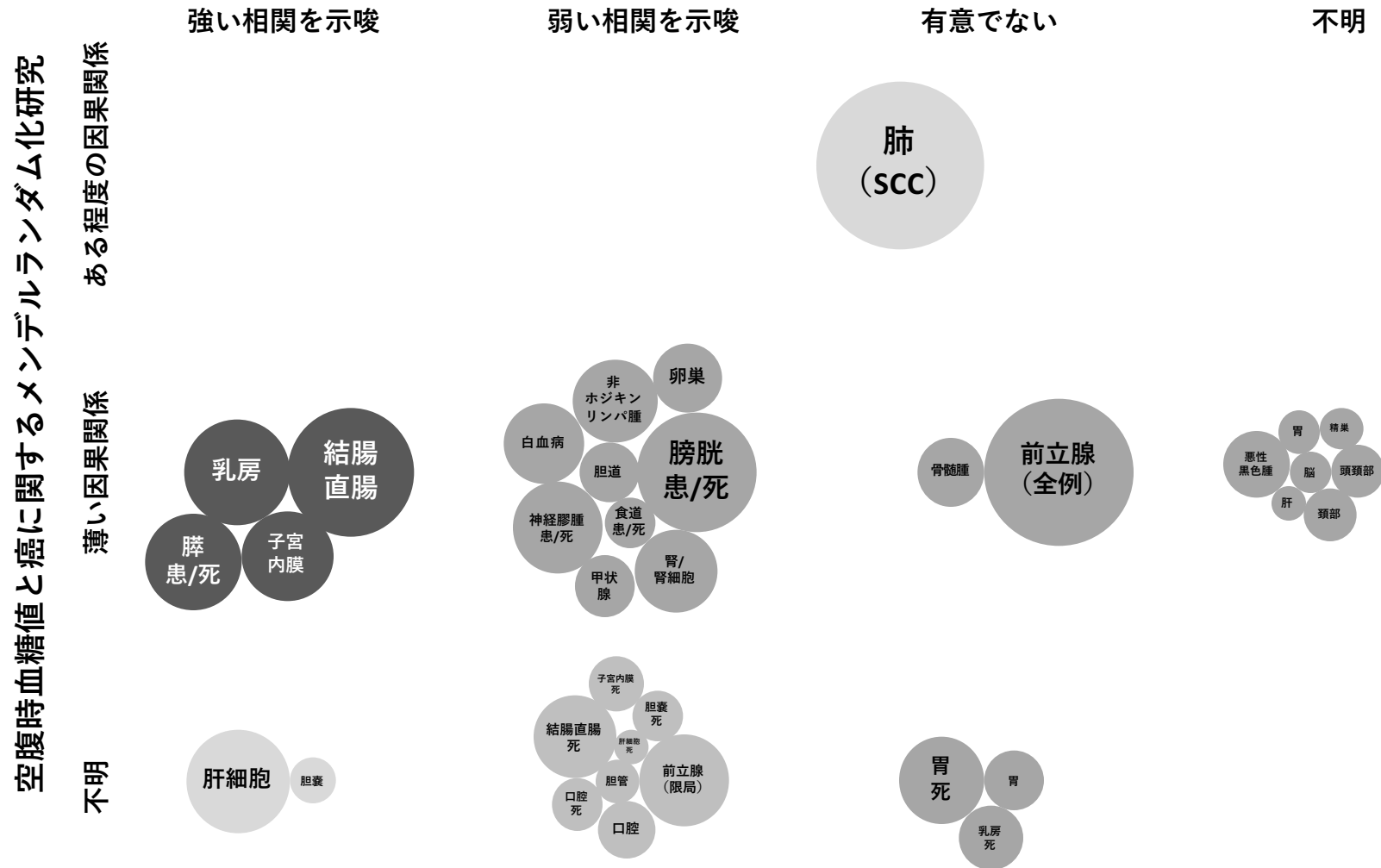
空腹時インスリン濃度と癌に関するメンデルランダム化研究



- 2型糖尿病と部位特異的癌の罹患率および/または死亡率との関連を評価した適格な観察研究のメタアナリシスを選択（29のメタアナリシスを報告した20の研究）し、アンブレラレビューによる統計解析を行った。遺伝学的に予測される空腹時インスリン濃度と部位特異的癌との関連を評価したメンデルランダム化研究は7件であった。観察研究とMR研究の両方から得られたエビデンスにて三角測量を行った。
- 円の大きさは対応するメタ解析の症例数に対応する（症例数が多いほど円は大きい）。メタ解析はないがMR解析がある場合は、円の大きさはMR解析の症例数を表す。
- 患/死は罹患率と死亡率の両方を転帰とした研究、何も記載されていない場合は罹患率のみ、死は死亡率のみを示す。



2型糖尿病と癌に関する観察研究のメタアナリシス



- 2型糖尿病と部位特異的癌の罹患率および/または死亡率との関連を評価した適格な観察研究のメタアナリシスを選択（29のメタアナリシスを報告した20の研究）し、アンブレラレビューによる統計解析を行った。遺伝学的に予測される空腹時血糖値と部位特異的癌との関連を評価したメンデルランダム化研究は8件であった。観察研究とMR研究の両方から得られたエビデンスにて三角測量を行った。
- 円の大きさは対応するメタ解析の症例数に対応する（症例数が多いほど円は大きい）。メタ解析はないがMR解析がある場合は、円の大きさはMR解析の症例数を表す。
- 患/死は罹患率と死亡率の両方を転帰とした研究、何も記載されていない場合は罹患率のみ、死は死亡率のみを示す。

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖





## 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例

### 癌発見までの血糖コントロールの経過

年/月	X-14/5	X-4/2	X/11
血糖 (mg/dL)	104	129	223
HbA1c (%)		6.1	9.7
Hb (g/dL)	14.4	14.8	15.3

糖尿病指摘  
癌発見

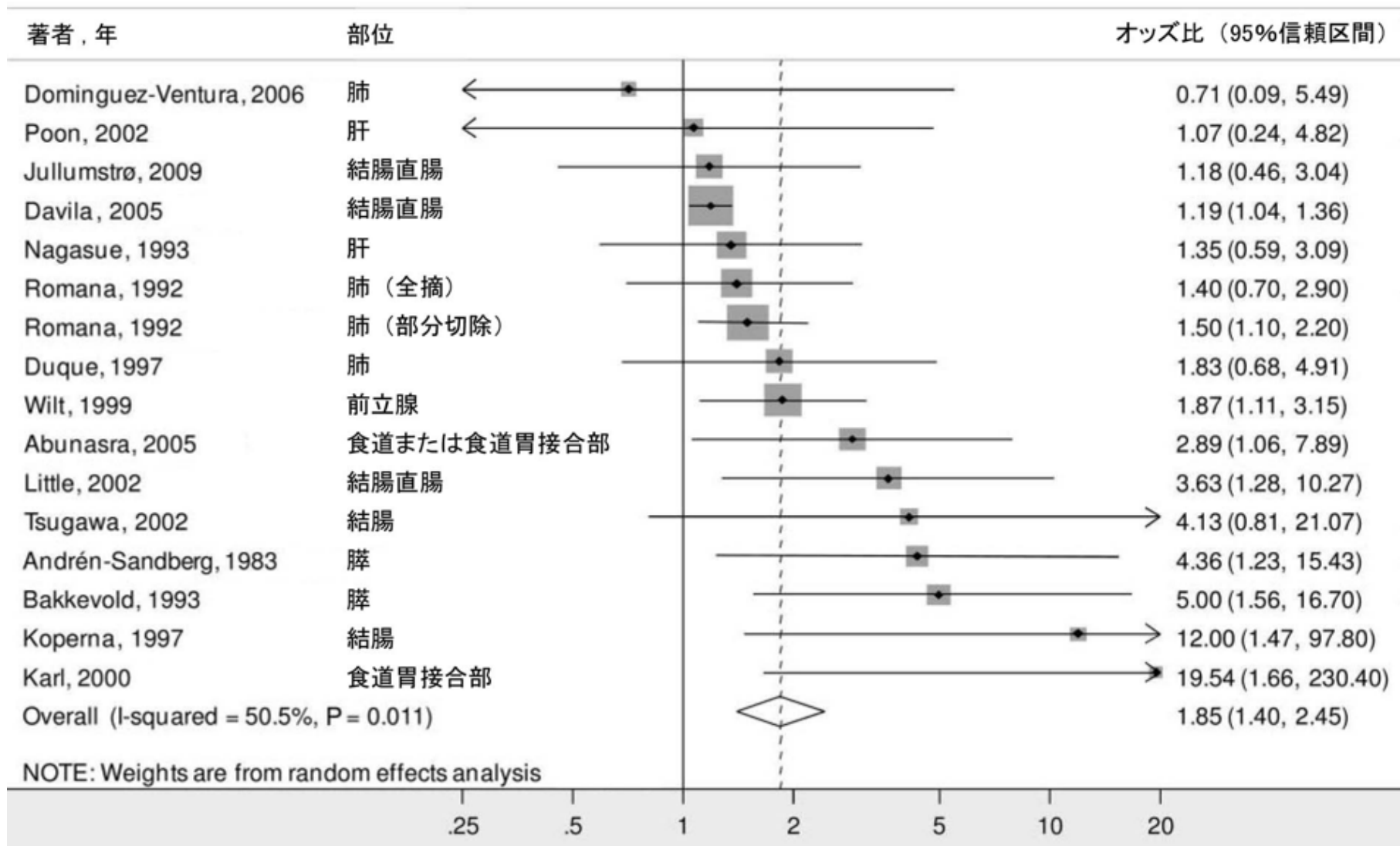
### 術後の血糖コントロールの経過 (X年12月 膵体尾部切除 (脾合併切除))

年/月	X+1/1	4	7	10	X+2/1	4	7	10
抗癌剤	← TS-1T20 → (目のかすみによりX+1/5に中止)							
血糖 (mg/dL)	93	124	142	85	137	131	150	263
HbA1c (%)	7.4	6.5	7.3	7.5	7.8	8.8	8.4	12.6
Hb (g/dL)	13.5	12.0	13.1	13.3	14.2	13.9	13.2	14.5
体重 (kg)	63.9	59.3	61.0	60.6	63.1	63.9	60.4	51.2
体部CT	再発・播種 肺転移							

化学療法の希望なし  
緩和ケア介入

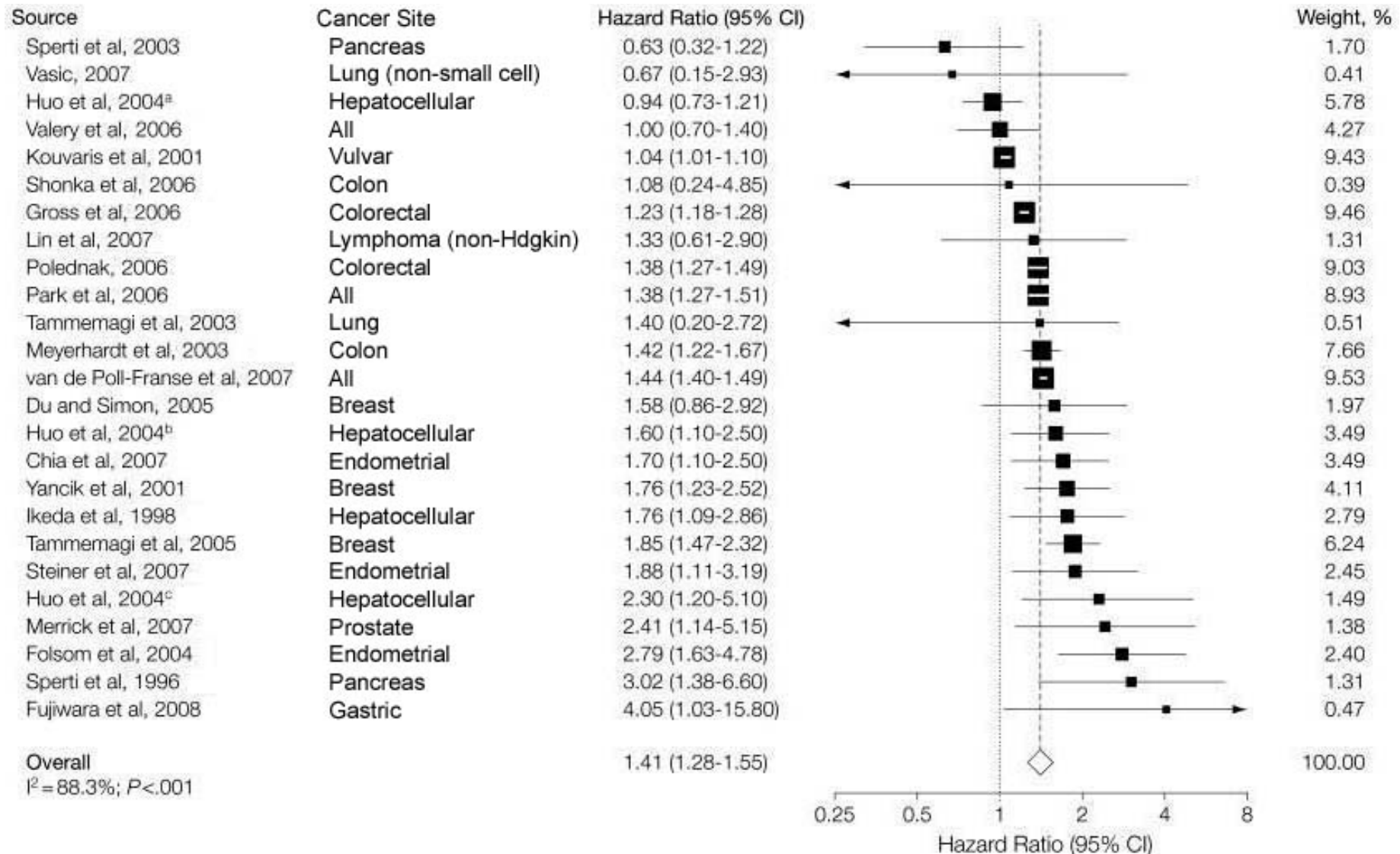
X+2/11 腸閉塞  
X+3/1 逝去

# 糖尿病合併癌患者の術後短期死亡率（30日または院内死亡率）



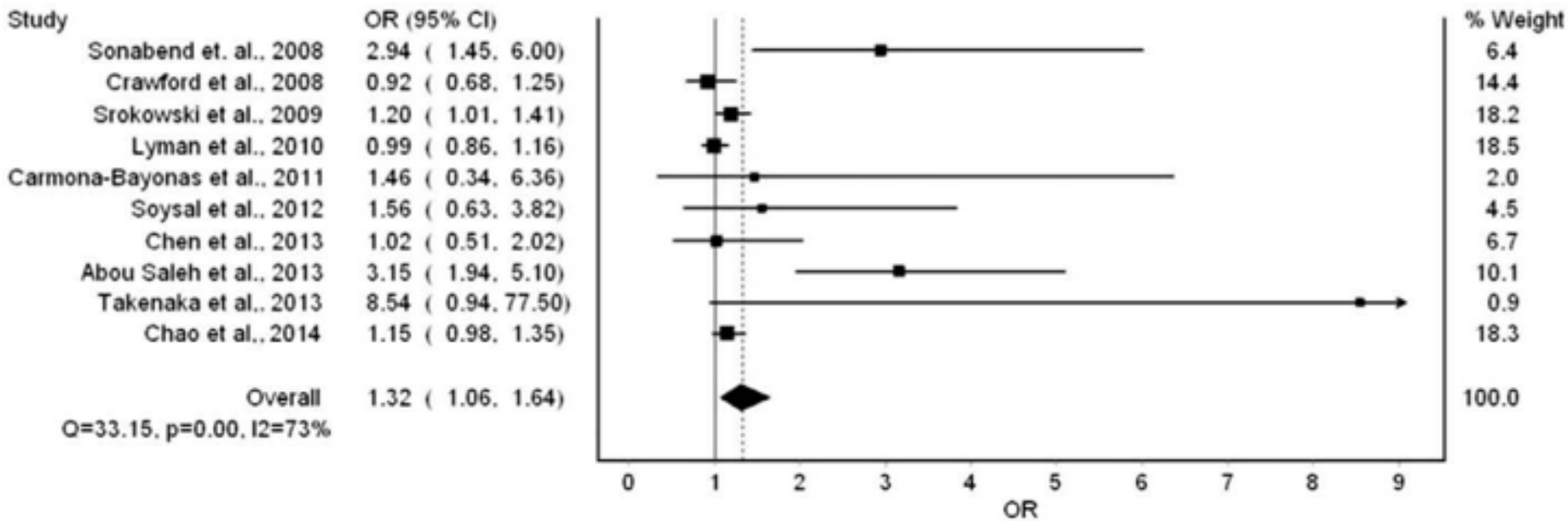
- 2009年7月1日以前に発表された論文を対象に検索し、15報をメタ解析に組み入れた。
- 既存の糖尿病は、すべての癌種で術後死亡のオッズ増加と関連していた (OR = 1.85 [95% CI 1.40-2.45])。
- メタアナリシスを交絡因子をコントロールしたモデルに限定した場合、有意性は維持された (1.51 [1.13-2.02])。
- 研究間異質性は有意であった (Q test = 30.31, P = 0.011; I<sup>2</sup> = 50.5%)。
- 出版バイアスの証拠が観察された (Begg検定, P = 0.096; Egger plot, P = 0.001) が、トリム & フィル法を用いて出版バイアスを補正した場合、既存の糖尿病との関連リスクは減少したが有意性は維持された (1.52 [1.13-2.04])。

# 1型あるいは2型糖尿病の既往がある癌患者の長期全死因死亡率（3か月以上の追跡期間）



- ヒトを対象とし、少なくとも3ヵ月以上の追跡期間がある英語の原著論文を対象とし、2008年5月15日までMEDLINEおよびEMBASEを検索
- Cox比例ハザード比 (HR) またはポアソン相対リスクを報告した研究は、メタ解析で組み合わされた。
- 有意な出版バイアスは認められなかった (Begg検定,  $P = 0.92$ ; Egger plot,  $P = 0.34$ )。
- 研究間異質性は有意であった (Q statistic,  $P < .001$ ;  $I^2$ , 88.3%,  $P < .001$ )。
- <sup>a</sup> 切除を行わなかった患者、Childs Pugh B。 <sup>b</sup> 切除を行わなかった患者、Childs Pugh A。 <sup>c</sup> 外科的切除を受けた患者。

# 糖尿病または高血糖状態の癌患者における化学療法誘発性好中球減少症のリスク



- 糖尿病または空腹時血糖値  $\geq 140$  mg/dLの化学療法誘発性好中球減少症のリスクを調査した。
- 4つのデータベース (PubMed、EBSCO、ProQuest、Cochrane) を検索し、456の研究から10件の研究を選択した。
- 統計的に有意な異質性と非一貫性が認められた ( $Q = 33.15, p < 0.05, I^2 = 72.9\%$ )。
- 小規模研究の影響を反映するFunnel plotの非対称性が観察された。

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

# 糖尿病治療薬と癌リスク

特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについての現時点でのエビデンスは限定的である。現時点では糖尿病治療薬と癌罹患リスクとの関連は十分に解明されておらず、添付文書などに示されている注意事項に留意しつつ、良好な血糖コントロールによるベネフィット（血管合併症の予防）を優先した治療が望ましいと考えられる（糖尿病 56: 374-390, 2013）。

## 1. インスリンと癌リスク

インスリン製剤と癌リスクの関連については、2009年以降、特にグラルギンについていくつかの疫学研究が報告されたが、2012年に報告された無作為前向き研究である ORIGIN 研究では、グラルギン使用者と非使用者との間に癌罹患（ハザード比, 1.00; 95% CI, 0.88 - 1.13; P=0.97）・癌死（ハザード比, 0.94; 95% CI, 0.77 - 1.15; P=0.52,）の頻度に有意差は認められなかった（N Engl J Med 367: 319-28, 2012.）。

一方、スルホニル尿素薬とグリニド薬などのインスリン分泌刺激薬やインスリン製剤の使用と癌罹患リスクとの関連を示す質の高いエビデンスは存在しない（糖尿病 56: 374-390, 2013）。

## 2. インスリン抵抗性改善薬と癌リスク

ピオグリタゾンについては、KPNC（Kaiser Permanente Northern California）のコホート研究の5年目中間解析結果を含む複数の研究が、ピオグリタゾン使用は膀胱癌リスク上昇と関連することを報告した（CMAJ 184: E675-E683, 2012.）。その後、KPNC 研究の長期追跡調査結果が報告され、ピオグリタゾン使用は膀胱癌罹患リスクと関連していなかった（オッズ比, 1.18; 95% CI, 0.78 - 1.80）が、膵癌（ハザード比, 1.41; 95% CI, 1.16 - 1.71）・前立腺癌（ハザード比, 1.13; 95% CI, 1.02 - 1.26）のリスク上昇と関連していた（JAMA 314: 265-277, 2015.）。

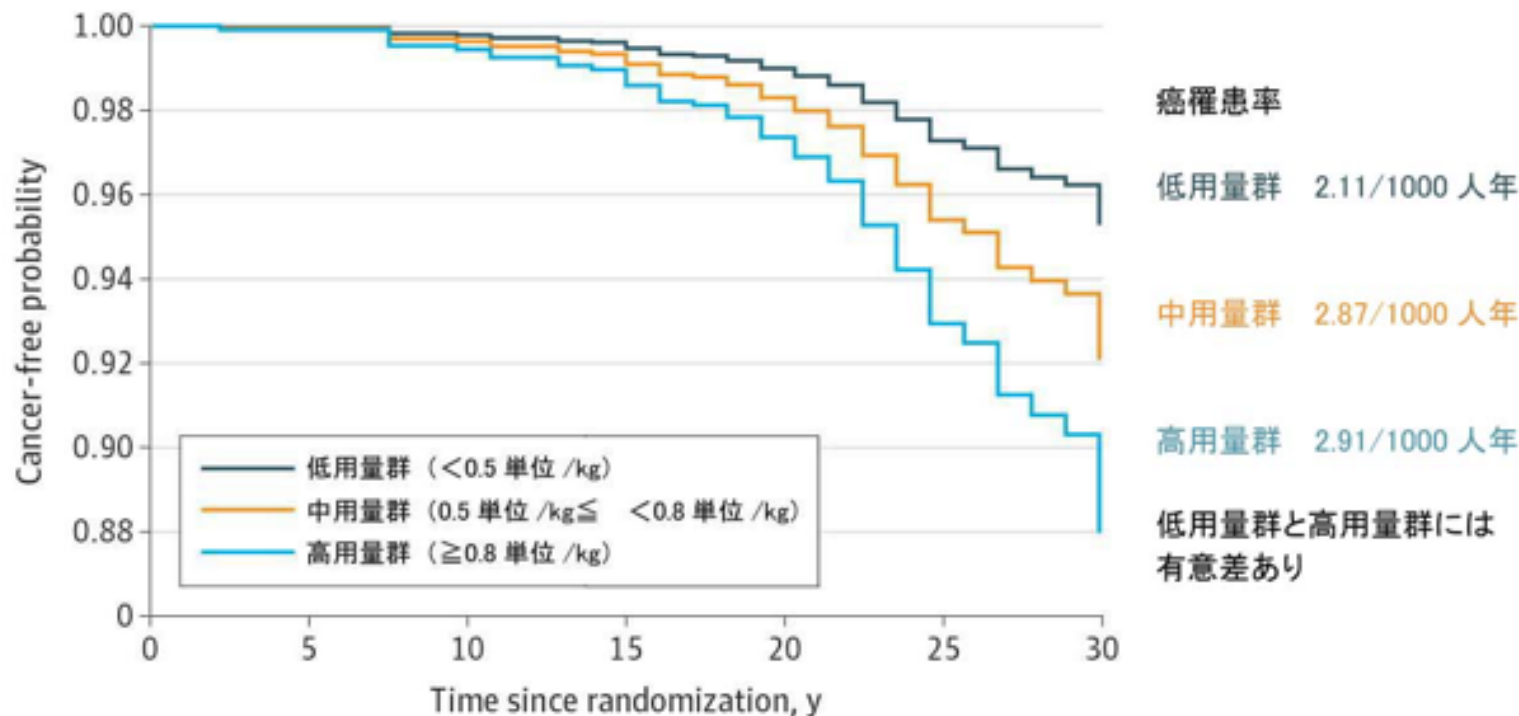
メトホルミン使用は癌罹患リスク低下と関連することを複数のコホート研究が報告している（PLoS One 7: e33411, 2012.）が、これらの研究の多くには immortal time bias や time-lagging bias などの制約があることが指摘されており、結論は出ていない（Diabetes Care 35: 2665-2673, 2012.）。

## 3. その他

αグルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬については、十分なデータが存在しない。

糖尿病患者は複数の治療薬を使用していることが多く、各々の研究における薬剤の比較対照も様々で、1つの薬剤による癌のリスクを決定づけることは困難である。また、糖尿病治療薬による癌罹患リスクを検討した薬剤疫学研究の多くは、糖尿病罹病期間・家族歴・治療適応などの交絡因子の調整が不十分で、薬剤の投与量・投与期間が十分に考慮されておらず、観察期間も短い。わが国でも糖尿病患者登録を促進し、薬剤データベースと癌登録をリンクさせることにより、質の高い薬剤疫学研究が実施されるための整備を行っていくことが必要である。

## 28年間の追跡調査における1型糖尿病患者のインスリン1日投与量別の無癌確率

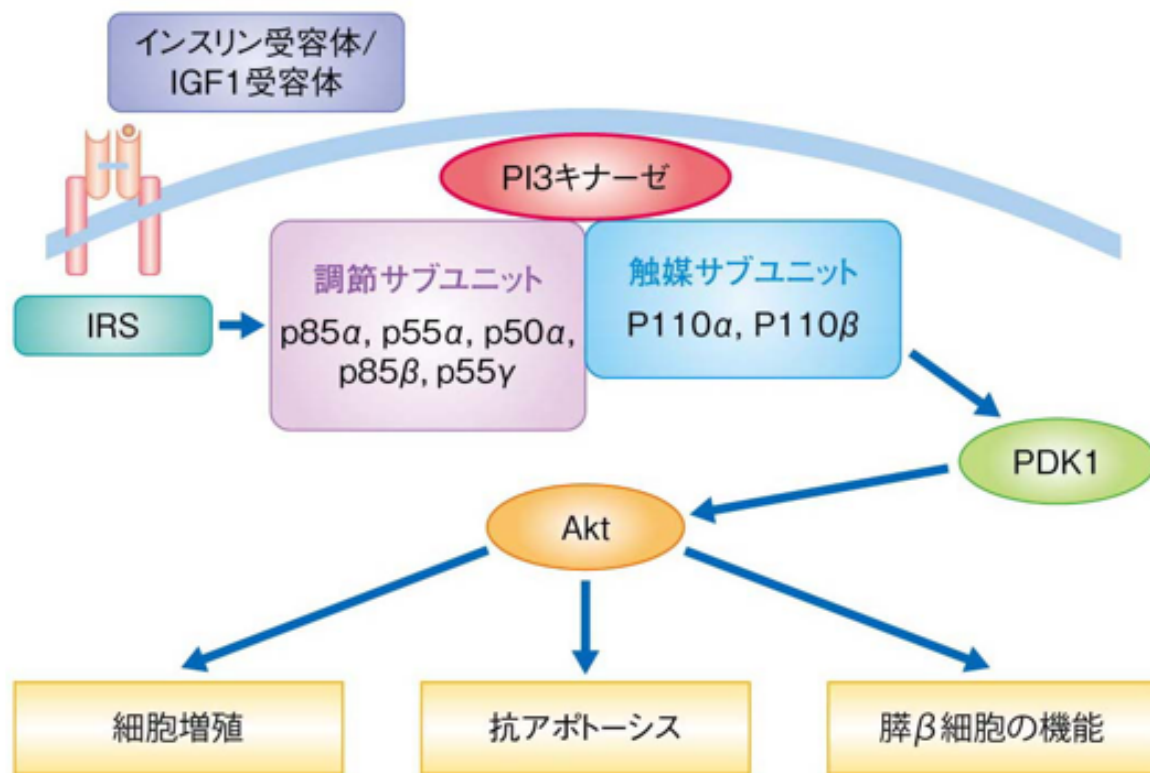


No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Low-dose group	221	221	220	218	215	124	0
Medium-dose group	832	831	828	825	813	494	0
High dose-group	250	250	249	245	240	157	0

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) と Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 研究のデータから、28年間の追跡期間において年1回の癌病歴の更新を完了した1303人の患者が対象となった。
- 1303人の患者のうち93人が癌と診断され、その内訳は、皮膚 (n=27)、その他 (n=21)、乳房 (n=15)、生殖器 (n=8)、消化器 (n=6)、頭頸部 (n=5)、骨または血液 (n=4)、前立腺 (n=4)、泌尿器 (n=2)、胸部 (n=2)、不明 (n=2) であった。
- 癌診断時の平均年齢は50歳、平均糖尿病罹病期間は25年であった。
- 多変量解析にて年齢と性別は癌罹患率と関連していた (年齢のハザード比1.08 [95%CI, 1.05-1.12] ; 女性のハザード比1.74 [95%CI, 1.15-2.64]) ので、確率は年齢と性別で調整した。



# インスリン受容体からのシグナル



## インスリンシグナルに関与する抗癌剤

1. チロシンキナーゼ阻害剤
2. PI3キナーゼ阻害剤
3. Akt阻害剤
4. mTOR阻害剤

### ・癌細胞の発生と増殖

癌細胞は、健康な人のカラダでも多数（学説によっては1日に5000個も！）できる。できたばかりの癌細胞はリンパ球により攻撃され死滅する。カラダの中では、毎日毎日、たとえば「5000勝0敗」の闘いが繰り返されている。

1つの細胞が1センチの癌になるまで、たとえば、乳癌では、細胞分裂で30回、15年といった時間がかかる。しかし、1センチの癌が、2センチになるには、たった3回の分裂、1年半ですむ。

厚生労働省 がん対策推進 企業アクション

## 【本日の内容】

1. 症例 1 : 加療中に血糖値が上昇し、胃癌が発見された症例  
糖尿病患者の癌発見の契機
2. 症例 2 : 糖尿病の診断と同時に膵癌が発見された症例  
癌に伴う糖尿病リスク
3. 糖尿病と癌リスクの関連  
メタアナリシス、メンデルランダム化解析、アンブレラレビューと三角測量
4. 糖尿病合併癌患者の予後  
短期・長期、化学療法誘発性好中球減少症
5. 糖尿病治療薬と癌リスクの関連  
インスリン、その他
6. 血糖値と抗癌剤  
高血糖による化学療法への影響、抗癌剤による高血糖

# 高血糖による化学療法への影響

## 1. マウス実験

リンパ腫および肉腫に対するシスプラチンとメトトレキサートを研究した2件のマウス研究では、いずれも正常血糖群に比較して高血糖群の生存率の低下が示された。

糖尿病群では正常血糖群と比較して腎臓からの排泄が増加し、シスプラチンへの曝露が減少した。

## 2. 腫瘍細胞株実験 (抗癌剤添加時の細胞の生存率を高グルコースと正常グルコース下で比較)

		乳癌	結腸癌	胃癌	肝癌	肺癌	卵巣癌	形質細胞	前立腺癌
抗癌剤の 効果	低下	T47D(ER+) MCF-7(ER+)	RKO(P53+) HCT116(P53+) SW480 SW620 LoVo			A549	2008	ARH77 MC/CAR RPMI-8226 U266	DU145 LNCaP
	同等	Hs578T(ER-)	HCT116(P53-)		HepG2				PC3
	増強	MCF-7 (ER+)		AGS HGC27 NUGC4 MKN45					

• 抗癌剤の効果に対する高血糖環境の影響は、癌腫により異なる可能性がある。

## 血糖コントロールの悪化に関連することが実証された抗癌剤（その1）

化学療法のタイプ	一般名	適応症	糖尿病 / 高血糖のリスク	オフターゲット効果(機序)
<b>標的療法</b>				
mTOR 阻害薬	Everolimus	腎癌、NET、乳癌	12%–50%	インスリン抵抗性増加
	Temsirolimus	腎癌	26%	膵β細胞量減少
PI3K 阻害薬	Alpelisib	乳癌	37%	インスリン抵抗性増加
	Idelalisib	CLL	28%/30%	
EGFR 阻害剤	Osimertinib	非小細胞肺癌	2%	不明
	Panitumumab	結腸・直腸癌	1%–10%	
多標的キナーゼ阻害薬	Sunitinib	GIST、腎癌、NET	0%–8%	T1DM と T2DM からの回復
	Pazopanib	軟部腫瘍、腎癌	hypoglycaemia	
チロシンキナーゼ阻害薬	Nilotinib	CML	6%	インスリン抵抗性増加
	Ponatinib	CML、ALL	3%	
ALK 阻害剤	Ceritinib	非小細胞肺癌	49%	不明
FLT3 阻害薬	Midostaurin	AML、マスト細胞症	7%–20%	不明
	Gilteritinib	AML	13%	
モノクローナル抗体	Gemtuzumab	AML	10%	不明
ソマトスタチンアナログ	Octreotide	内分泌腫瘍	Up to 30%	$\alpha > \beta$ 細胞の抑制（低血糖）
	Lanreotide			$\beta > \alpha$ 細胞の抑制（高血糖）
	Panreotide			

**略語：** ALK, 未分化リンパ腫キナーゼ; ALL, 急性リンパ球性白血病; AML, 急性骨髄性白血病; CLL, 慢性リンパ性白血病; CML, 慢性骨髄性白血病; EGFR, 上皮成長因子受容体; FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3 (受容体型チロシンキナーゼ); GIST, 消化管間質腫瘍; mTOR, 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質; PI3K, ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ; NET, 神経内分泌腫瘍; T1DM, 1型糖尿病; T2DM, 2型糖尿病

## 血糖コントロールの悪化に関連することが実証された抗癌剤（その2）

化学療法のタイプ	一般名	適応症	糖尿病 / 高血糖のリスク	オフターゲット効果（機序）
<b>化学療法</b>				
代謝拮抗物質	5-fluorouracil	消化管癌、乳癌、子宮頸癌	Up to 10%	不明
	Pemetrexed	胸膜中皮腫、非小細胞肺癌	4%	
	Decitabine/azacitidine	MDS、AML	6%–33%	
アルキル化薬	Busulfan	幹細胞移植の前治療	66%–67%	
白金制癌剤	Oxaliplatin	消化管癌	4%	
アントラサイクリン	Doxorubicin	卵巣癌	Up to 10%	
その他	Arsenic trioxide	APL	45%	
<b>免疫チェックポイント阻害薬</b>				
PD-1	Nivolumab	多種の癌	<1%	$\beta$ 細胞の自己免疫破壊
	Pembrolizumab	多種の癌	1%–2.2%	
CTLA-4	Ipilimumab	多種の癌	0.02%	$\beta$ 細胞の自己免疫破壊
	Combination ICP		4%	
<b>ホルモン療法</b>				
LH-RH 誘導体	Leuprolide	前立腺癌、乳癌	Risk ratio 1.39 (95% CI 1.27–1.53) <i>n</i> = 65,595 cases	
	Goserelin			
ER 拮抗薬	Tamoxifen	乳癌	Diabetes risk adj. odds ratio 1.24 (95% CI 1.08–1.42)	
糖質コルチコイド	Prednisolone	嘔気・食欲不振の治療	60%–80%	インスリン抵抗性増加 グルカゴンとエピネフリン の増加
	Methylprednisolone			
	Dexamethasone			

**略語：** AML, 急性骨髄性白血病; APL, 急性前骨髄球性白血病; CTLA-4, 細胞傷害性Tリンパ球抗原4; ER, エストロゲン受容体;

LH-RH, 性腺刺激ホルモン放出ホルモン; MDS, 骨髄異形成症候群; PD-1, プログラム細胞死タンパク質1

## 【本日のまとめ（私見を含む）】

1. メタアナリシスのアンブレラレビューにより、2型糖尿病と結腸直腸癌、肝細胞癌、胆嚢癌、乳癌、子宮内膜癌、および膵癌のリスクとの関連が認められた。また、メンデルランダム化解析の統合により、遺伝学的に予測される2型糖尿病および空腹時インスリン濃度と、子宮内膜癌、膵癌、腎癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌のリスクとの因果関係の可能性が同定された。
2. 癌の早期発見のために、糖尿病患者には、腹部エコーなどを含む定期検査が勧められる。また、糖尿病の加療中に、血糖コントロールの悪化、体重減少、貧血がみられた場合は癌を疑い積極的に検索すべきである。特に、体重減少を伴う最近発症した糖尿病が、癌の発症を強く疑わせる。
3. 癌発症はその後の糖尿病リスクを増加させる。癌治療を円滑に進めるために、糖尿病の既往がない患者でも、癌発症後は、定期的に血糖値をチェックすることが勧められる。
4. 糖尿病合併癌患者の予後は不良である。短期の予後には、重症感染症および急性冠症候群などが関与し、長期の予後には、上記に加えて、癌の再発、合併症による癌治療の質の低下などが関与することが報告されている。また、糖尿病患者では化学療法誘発性好中球減少症の頻度が高く、化学療法の延期・中止なども予後に影響すると考えられる。
5. ピオグリタゾンを除き、糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすという証拠はない。ただし、インスリンは、癌細胞の細胞増殖作用の可能性が残っており、大量のインスリン注射は慎みたい。
6. 高血糖は化学療法の効果を低下させる可能性がある。一方、高血糖をきたす抗癌剤が報告されており、頻度の高い薬剤は認識しておきたい。