

① 糖尿病と癌

1. 糖尿病と癌に関する委員会報告

近年、日本人のデータを含む複数のメタアナリシスによって糖尿病と癌罹患リスクとの関連が明らかになってきた¹⁻⁹⁾。2010年、アメリカ糖尿病学会 (American Diabetes Association) とアメリカ癌学会 (American Cancer Society) は糖尿病と癌の関連に関する consensus report を発表した¹⁰⁾。日本でも、糖尿病と癌の関連について詳細に調査研究することが望ましいと考えられ、日本糖尿病学会と日本癌学会は専門家による合同委員会を設立した。2013年に合同委員会報告が発表され、医師・医療者への提言および国民一般(患者を含む)への提言も取りまとめられた¹¹⁾。

2. 糖尿病患者における癌リスク

これまで国内外の多くの研究により、糖尿病が癌罹患リスクと関連することが報告されている^{1-9, 12-14)}。一般に、糖尿病(主に2型糖尿病)は結腸癌、肝臓癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌、膀胱癌などの罹患リスク上昇と関連があり、前立腺癌の罹患リスク低下と関連すると報告されている。最近、日本の8コホート研究のプール解析が報告された¹⁵⁾。解析対象者は、男性155,345人、女性180,792人で、Cox比例ハザードモデルを用いて年齢・喫煙・運動などの癌リスクファクターを多変量調整し、糖尿病と癌罹患リスクとの関連が解析された。その結果、糖尿病の全癌罹患に対するHRは1.19(95%CI 1.12~1.25)で、男性でのHRは1.19(95%CI 1.12~1.27)であり、女性は1.19(95%CI 1.07~1.31)であった。癌種ごとの解析では、結腸癌(HR 1.40, 95%CI 1.19~1.64)、肝臓癌(HR 1.97, 95%CI 1.65~2.36)、膵臓癌(HR 1.85, 95%CI 1.46~2.34)との関連が顕著であった。

糖尿病による癌発生促進のメカニズムとしてはインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、高血糖、慢性炎症が想定されている。糖尿病が癌のリスクファクターであると仮定すると、糖尿病の予防が、癌の予防にもつながることが期待される。しかし、現状では、糖尿病が真の癌リスクファクターであることを示す確たるエビデンスは存在しない。糖尿病と癌との間には共通のリスクファクターが多く、これらの交絡因子の調整が不十分であると、糖尿病患者と非糖尿病患者における癌罹患リスクを比較しても交絡による「見かけ上の関連」が生じる可能性がある。前述のプール解析においては多変量解析で複数の因子を調整しているが、交絡因子の測定誤差や調整されていない交絡因子が存在すると、残余交絡が存在するかもしれない。さらに、膵臓癌などある種の癌では、癌罹患の結果として糖尿病に罹患することがあるため、癌罹患リスクを過大評価している可能性がある。加えて、糖尿病患者では検査を受ける機会が多くなるため、癌発見率が上昇している可能性がある。今後、動物実験やメカニズムに関する研究、大規模で綿密に計画されたプール解析やメタアナリシに加え、新たな統計手法を用いた解析も行っていくことで、癌リスクファクターとしての糖尿病の意義が明らかにされていくことが期待される。

3. 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¹¹⁾。インスリンには腫瘍増殖作用があるが、スルホニル尿素(sulfonylurea : SU)薬と速効型インスリン分泌促進薬(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¹⁶⁾。インスリングルルギン使用者における癌罹患リスク上昇(特に乳癌)を示唆する研究が報告された¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし、その後実施されたメタアナリシスでは、グルルギン使用による癌罹患リスク上昇は示唆されなかった¹⁶⁾。また、メトホルミンやピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬は高インスリン血症を是正させることなどにより癌予防効果を有する可能性が期待されるが、現時点でのエビデンスは限定的である。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²⁰⁾。しかし、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²¹⁾。一方、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罹患リスク上昇と関連し、服用期間が24ヵ月以上の患者でその関連が顕著であることを報告した²²⁾。最近、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が、膵癌・膀胱癌のリスク上昇と関連していた²³⁾。最終的な結論が得られるまでは、添付文書に示されているように膀胱癌治療中の患者には投与を避けること、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性および危険性を十分に勘案したうえで投与の可否を慎重に判断すること、などの対応をすべきである。 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あり、ひと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。日本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。

以上より、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を優先した治療が望ましいと考えられる¹¹⁾。

[文献]

- 1) Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A : Diabetes mellitus and risk of prostate cancer : a meta-analysis. *Diabetologia* **47** : 1071-1078, 2004
- 2) Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS et al : Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer : a meta-analysis. *Diabetologia* **50** : 1365-1374, 2007
- 3) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de Gonzalez AB et al : Type-II diabetes and pancreatic cancer : a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* **92** : 2076-2083, 2005
- 4) Kasper JS, Giovannucci E : A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15** : 2056-2062, 2006
- 5) Larsson SC, Orsini N, Wolk A : Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97** : 1679-1687, 2005
- 6) Larsson SC, Orsini N, Brismar K et al : Diabetes mellitus and risk of bladder cancer : a meta-analysis.

- Diabetologia **49** : 2819-2823, 2006
- 7) Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A : Diabetes mellitus and risk of breast cancer : a meta-analysis. *Int J Cancer* **121** : 856-862, 2007
 - 8) Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M : Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* **24** : 345-353, 2010
 - 9) Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T et al : Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* **17** : 616-628, 2011
 - 10) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al : Diabetes and cancer : a consensus report : *CA Cancer J Clin* **60** : 207-221, 2010
 - 11) 糖尿病と癌に関する委員会 : 糖尿病と癌に関する委員会報告. *糖尿病* **56** : 374-390, 2013
 - 12) Inoue M, Iwasaki M, Otani T et al : Diabetes mellitus and the risk of cancer : results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* **166** : 1871-1877, 2006
 - 13) Noto H, Osame K, Sasazuki T et al : Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* **24** : 345-353, 2010
 - 14) Noto H : [Systematic review of cancer risk in diabetes mellitus]. *Nihon Rinsho* **70** (Suppl 5) : 542-545, 2012
 - 15) Sasazuki S, Charvat H, Hara A et al : Diabetes mellitus and cancer risk : pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* **104** : 1499-1507, 2013
 - 16) Soranna D, Scotti L, Zamboni A et al : Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes : a meta-analysis. *Oncologist* **17** : 813-822, 2012
 - 17) Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al : Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues : a cohort study. *Diabetologia* **52** : 1732-1744, 2009
 - 18) Jonasson JM, Ljung R, Talback M et al : Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* **52** : 1745-1754, 2009
 - 19) Colhoun HM : Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland : a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* **52** : 1755-1765, 2009
 - 20) Noto H, Goto A, Tsujimoto T et al : Cancer risk in diabetic patients treated with metformin : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **7** : e33411, 2012
 - 21) Suissa S, Azoulay L : Metformin and the Risk of Cancer : Time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* **35** : 2665-2673, 2012
 - 22) Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR et al : Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ* **184** : E675-E683, 2012
 - 23) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al : Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* **314** : 265-277, 2015
 - 24) 武田薬品工業株式会社 : アクトス添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_3969007F1024_1_31.pdf. (Accessed 03/20, 2015)