

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解析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^{1,2)}。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)は糖尿病と癌の関係に関する consensus report を発表した³⁾。日本でも、糖尿病と癌の関係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「糖尿病と癌に関する委員会報告」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⁴⁾。その後も委員会が開催され、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクについての検討を行い、「糖尿病と癌に関する委員会報告—第2報」が発表された⁵⁾。

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^{6,7)}。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。日本の8コホート研究のプール解析が報告され⁸⁾、解析対象者は、男性155,345名、女性180,792名で、Cox比例ハザードモデルを用いて年齢・喫煙・運動などの癌危険因子を多変量調整し、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ハザード比は1.19(95%CI 1.12~1.25)で、男性でのハザード比は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。癌種毎の解析では、結腸癌(ハザード比1.40, 95%CI 1.19~1.64)、肝臓癌(ハザード比1.97, 95%CI 1.65~2.36)、膵臓癌(ハザード比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。糖尿病が癌の危険因子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、糖尿病と癌との間には共通の危険因子が多く、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。実際、遺伝子多型情報により交絡を制御する方法「メンデルのランダム化法」を用いた研究では、日本人集団において2型糖尿病が、癌に関連するという、強い遺伝的なエビデンスは得られなかった⁹⁾。糖尿病の既往者で癌リスクが高い理由は、糖尿病そのものではなく、高インスリン血症などにより癌リスクが上昇したのかもしれない。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スに加え、新たな統計手法を用いた解析も行っていくことで、癌危険因子と

しての糖尿病の意義が明らかにされていくことが俟たれる。

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⁴⁾。インスリンには腫瘍増殖作用があるが、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¹⁰⁾。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¹¹⁻¹³⁾。しかし、その後実施されたメタ解析では、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¹⁴⁾。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が¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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リスク上昇と関連し、服用期間が24カ月以上の患者でその関連が顕著であることを報告した⁸⁾。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が、膵癌・膀胱癌のリスク上昇と関連していた¹⁷⁾。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上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、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。

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⁴⁾。

4. 糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスク

「糖尿病と癌に関する委員会報告—第2報」において、糖尿病患者における血糖コントロールがその後の癌罹患に及ぼす影響について検討された⁵⁾。

計7件のランダム化比較試験のメタ解析では、厳格な血糖管理による癌リスクが推計された¹⁴⁾。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33¹⁸⁾、UKPDS 34¹⁹⁾、ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験²⁰⁾、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)²¹⁾の4件が、癌死亡をアウトカムとした解析に用いられた。3.5~10.7年間の追跡期間中、厳格管理群で53,892人年中222例、従来管理群で計38,743人年中155例の癌による死亡が報告され、統合リスク比は1.00 (95%CI 0.81~1.24, $I^2=0\%$)であった。ADVANCE²²⁾、PROAC-

tive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)²³⁾, RECORD²⁴⁾ の 3 件が、癌罹患をアウトカムとした解析に用いられた。2.9～5.5 年間の追跡期間中、厳格管理群で 47,924 人年 357 例、従来管理群で計 45,009 人年 380 例の癌罹患が報告され、統合リスク比は 0.91 (95%CI 0.79～1.05, $I^2=0\%$) であった。研究数が非常に少なく、癌が主要アウトカムでないこと、非盲検化試験が含まれていること、追跡期間が短いことから、一定の制約があるメタ解析結果である。

糖尿病患者における血糖コントロールと癌リスクに関するコホート研究も実施されており、香港の糖尿病レジストリ研究を用いた研究結果が報告されている。4,623 人の糖尿病患者をインスリン使用者では平均 4.8 年間、非使用者で 6.0 年間追跡し、追跡期間中の入院における主病名が ICD-9 分類で 140～208 であった場合を癌罹患と定義し、HbA1c と癌リスクとの関連が検討された。年齢・喫煙歴などで多変量調整後、HbA1c 値は全癌罹患リスク上昇と関連していた (HbA1c が 1% 増加する毎のハザード比 1.17, 95%CI 1.04～1.33)²⁵⁾。

最近、聖路加国際病院予防医療センターの人間ドック受診者で、糖尿病を有する 2,729 名を対象としたコホート研究結果が報告された²⁶⁾。悪性腫瘍は、聖路加国際病院の医師による診断もしくは対象者からの報告により把握された。中央値で 4 年間の追跡期間中に新規の悪性腫瘍が 376 例発生していたが、HbA1c は全悪性腫瘍リスクと関連していなかった。

以上より、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクに関して、研究間で結果が一貫しておらず、現時点で質の高いエビデンスが存在しないことが明らかとなった。

5. 糖尿病と癌を併存した患者の管理・予後

糖尿病患者が癌に罹患した場合、非糖尿病患者に比べて、短期・長期生存に関する予後が悪いことが報告されている^{27,28)}。癌種毎に、①糖尿病による癌罹患リスク、②癌患者における糖尿病による死亡リスクのエビデンスを要約すると、下記の 4 グループに分類できるとする報告がある。

- (1) 糖尿病により癌罹患リスクも癌患者における死亡リスクも上昇する (大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、腎臓癌、非ホジキンリンパ腫)
 - (2) 糖尿病により癌罹患リスクは上昇するが、癌患者における死亡リスクは変わらない (膵臓癌や肝臓癌)
 - (3) 糖尿病により癌罹患リスクが減少するが、癌患者における死亡リスクは上昇する (前立腺癌 [注：日本人においては糖尿病による前立腺癌リスク減少は報告されていない])
 - (4) 糖尿病により癌罹患リスクや癌患者における死亡リスクと関連なし (肺癌や卵巣癌)²⁹⁾
- 糖尿病と癌を併存すると、非併存者に比べて、積極的な癌治療が施行されにくいこと³⁰⁾や糖尿病を併存する膵臓癌患者では HbA1c が 9.0% 以上だと、9.0% 未満に比べて、生存率が低いこと³¹⁾も報告されている。

これらはすべて海外からの報告であり、今後、日本人で糖尿病を併存した患者の管理や予後などに関する知見が集積されていくことに期待したい。

[引用文献]

- 1) Larsson SC, Orsini N, Wolk A : Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97** : 1679-1687, 2005
- 2) Larsson SC, Orsini N, Brismar K et al : Diabetes mellitus and risk of bladder cancer : a meta-analysis. *Diabetologia* **49** : 2819-2823, 2006

- 3) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al : Diabetes and cancer : a consensus report. *CA Cancer J Clin* **60** : 207-221, 2010
- 4) 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
- 5) 後藤 温, 能登 洋, 野田光彦ほか : 糖尿病と癌に関する委員会報告 第2報. *糖尿病* **59** : 174-177, 2016
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Goto A, Yamaji T, Sawada N et al : Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study. *Int J Cancer* 2019 Mar 30. doi: 10.1002/ijc.32310. [Epub ahead of print]
- 10) 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 (最終アクセス日 2015年3月20日)
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Johnson JA, Bowker SL : Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes : a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* **54** : 25-31, 2011
- 15) 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
- 16) Suissa S, Azoulay L : Metformin and the Risk of Cancer : Time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* **35** : 2665-2673, 2012
- 17) 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
- 18) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998
- 19) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **352** : 854-865, 1998
- 20) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2545-2559, 2008
- 21) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **360** : 129-139, 2009
- 22) Advance Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560-2572, 2008
- 23) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005
- 24) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* **373** : 2125-2135, 2009
- 25) Yang X, Ko GT, So WY et al : Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes : the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* **59** : 1254-1260, 2010
- 26) Kobayashi D, Kuriyama N, Hirano K et al : Malignancy incidences by glycemic control among diabetic patients. *Endocr Connect*. 2018 Dec 1. pii: EC-18-0355.R1. doi: 10.1530/EC-18-0355. [Epub ahead of print]
- 27) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF et al : Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **300** : 2754-2764, 2008
- 28) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF et al : Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes : systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33** : 931-939, 2010
- 29) Renehan AG, Yeh H-C, Johnson JA et al : Diabetes and cancer (2) : evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* **55** : 1619-1632, 2012
- 30) van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML et al : Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes : a large population based analysis. *Int J Cancer* **120** : 1986-1992, 2007
- 31) Lee W, Yoon YS, Han HS et al : Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* **113** : 203-208, 2016