

糖尿病と癌に関する委員会報告 第2報

後藤 温¹⁾²⁾ 能登 洋¹⁾²⁾ 野田 光彦¹⁾ 植木浩二郎¹⁾
春日 雅人¹⁾ 田嶋 尚子¹⁾ 大橋 健¹⁾ 堺 隆一³⁾
津金昌一郎³⁾ 浜島 信之³⁾ 田島 和雄³⁾ 今井 浩三³⁾
中釜 齊³⁾

要約：日本糖尿病学会と日本癌学会による合同委員会は、糖尿病と癌罹患リスクや予後などに関する検討を行い2013年7月に委員会報告を出版したが、その後も委員会を開催して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った。本レビューはその報告であり、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクに関して、現時点で質の高いエビデンスが存在しないことを明らかにしている。

Key words：糖尿病，癌，血糖コントロール，HbA1c，ランダム化比較試験，観察研究
〔糖尿病 59(3)：174~177, 2016〕

日本糖尿病学会と日本癌学会の専門家による合同委員会は、糖尿病と癌罹患リスク・予後、糖尿病と癌に共通の危険因子の疫学的評価、糖尿病治療と癌罹患リスクの疫学的評価に関する検討を行い、2013年7月に委員会報告を出版した¹⁾。同委員会はその後、2014年4月2日に第6回、2015年9月2日に第7回委員会を開催し、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクに関して検討を重ねた。

これまで複数のメタ解析やプール解析により、糖尿病有病者は糖尿病を有しない者に比べ、膵臓・肝臓などのがん種や全癌の罹患リスクが高いことが明らかにされている²⁻⁴⁾。一方で、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクについては十分に検討されていない。本報告では、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患に関するエビデンスについて概説する。

1. ランダム化比較試験からのエビデンス

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Dis-

ease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation)のグループは、同試験のデータを用いて、厳格な血糖管理による癌罹患リスクに及ぼす効果を検討した⁵⁾。本試験は、主要な心血管疾患や細小血管症の既往、もしくは糖尿病以外に少なくとも1つの心血管疾患危険因子を有する2型糖尿病患者11,140人を対象として、世界80か国で実施された大規模なランダム化比較試験である⁶⁾。対象者を厳格血糖管理群(グリクラジドとその他の薬剤投与によりHbA1c 6.5%以下を目標)と従来管理群(各地域の標準治療)の2群にランダムに割り付け、HbA1c(平均値)の推移を観察したところ、追跡5年後には、開始時の7.5%(両群)から、厳格管理群で6.5%、従来管理群で7.3%に低下した。癌罹患もしくは癌による死亡をイベントとして、厳格な血糖管理の癌イベントへ及ぼす効果が評価された。癌イベントの把握方法は、有害事象報告もしくは死亡記録を通じて前向きに行われ、死亡原因は割り付け情報を盲検化した独立した評価委員会により

本論文は、英訳した内容を「Diabetology International」「Cancer Science」にも掲載しています。

Diabetology International [DOI: 10.1007/s13340-016-0257-z]

Cancer Science [doi 10.1111/cas.12889]

1) 日本糖尿病学会

2) 執筆協力

3) 日本癌学会

連絡先：植木浩二郎 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科分子糖尿病科学講座)

受付日：2015年12月18日

Table 1 主要なランダム化比較試験における癌罹患および癌死亡

	ACCORD	ADVANCE	RECORD	PROACTIVE	UKPDS 33	UKPDS 34	VADT
症例数 (人) 厳格管理群/従来管理群	5,128/5,123	5,645/5,038	2,220/2,227	2,605/2,633	2,729/1,138	342/411	892/899
平均年齢	62	66	58	62	53	53	60
糖尿病罹病期間 (年)	10	8	7	8	<1	<1	11.5
開始時 HbA1c 値 (%)	8.3	7.5	7.9	7.9	7.1	7.2	9.4
癌発生数 (件) 強化群/従来群		119/119	126/148	112/113			
癌死亡数 (件) 強化群/従来群	65/63				120/50	13/21	24/21

Johnson et al. より引用 (一部改変)⁷⁾

判定された。追跡期間中(中央値5年間)、厳格管理群で363例(1.39例/100人年)、従来管理群で337例(1.28例/100人年)の癌イベントが発生し、ハザード比は1.08(95%CI 0.93-1.26)で有意差はなかった。癌イベントのうち、厳格管理群の41例、従来管理群の35例は癌による死亡例であった。本試験は、ランダム割り付けの順番の作成や割り付けの隠蔽が適切に行われ、脱落者も厳格管理群7例、従来管理群10例と少ないものの、割り付け情報を盲検化されていないことに加え、癌イベントが主要アウトカムでなく、追跡期間が十分でない、等の制約がある。

ADVANCE試験を含む計7件のランダム化比較試験が選定され、メタ解析が行われ、厳格な血糖管理による癌リスクが検討された(Table 1)⁷⁾。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33⁸⁾、UKPDS 34⁹⁾、ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験¹⁰⁾、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹¹⁾の4件が、癌による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、変量効果モデルによる統合リスク比は1.00(95%CI 0.81-1.24; I²=0%)であった。ADVANCE⁶⁾、PRO-Active (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)¹²⁾、RECORD¹³⁾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人年中357例、従来管理群で計45,009人年中380例の癌罹患が報告され、変量効果モデルによる統合リスク比は0.91(95%CI 0.79-1.05; I²=0%)であった。研究数が非常に少なく出版バイアスの存在する可能性があり、ADVANCE試験同様、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。

以上から、現時点で、血糖管理による癌罹患リスクを評価する質の高いランダム化比較試験は存在しないと考えられる。

2. 観察研究からのエビデンス

香港の糖尿病レジストリ研究において、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・インスリン・メトホルミンの使用・血清HDLコレステロール・血清中性脂肪で多変量調整後、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%信頼区間1.04-1.33)¹⁴⁾。なお、本研究では、性別と癌リスクとの二変量解析で、P値>0.3であったため、性別が共変量に含められなかった。

その後、25,476人のスウェーデン人2型糖尿病患者を対象として、1997-1999年から2009年まで追跡したコホート研究結果が報告された。癌登録のデータを用いて癌罹患が定義され(ICD-10 C00-C97, D00-D09, D37-D48)、年齢・性別・糖尿病罹病期間・喫煙歴・インスリン治療の共変量で調整後のHbA1c>7.5%の全癌罹患ハザード比はHbA1c≤7.5%に比べて1.02(95%CI 0.95-1.10)であり、癌種別のリスクとも関連していなかった¹⁵⁾。9,486人の米国人2型糖尿病患者を対象として中央値で7.1年間追跡したコホート研究においても、同様の検討がなされた。この研究では、電子カルテもしくは癌登録データを用いて、癌罹患が判定された。年齢・BMI・糖尿病診断日・保険加入状況・併存疾患・喫煙歴・居住地域で調整後、HbA1cは乳癌や大腸癌罹患リスクと関連していなかった¹⁶⁾。また、HbA1cが低い(<6.5%)患者では、HbA1cが高い(≥7%)患者に比べて、前立腺癌罹患リスクが高かった(ハザード比1.57(95%CI 1.09-2.26))¹⁶⁾。HbA1cと前立腺癌リスクとの間の負の関連は、糖尿病が前立腺癌罹患リスク低下と関連することと合致している²⁾。

要約すると、観察研究においては、糖尿病患者における血糖コントロールが癌罹患リスクと関連するという報告もあるが、研究間で結果は一貫しておらず、現

時点では質の高い疫学研究結果が集積していない状況である。

本レビューでは、糖尿病患者における血糖管理と癌罹患リスクに関するエビデンスを概説した。現時点では質の高いエビデンスは存在しないため、今後、綿密に計画されたランダム化比較試験や観察研究が実施されることが期待される。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 能登 洋: 講演料 (日本イーライリリー), 野田光彦: 奨学 (奨励) 寄付金などの総額 (武田薬品工業, 田辺三菱製薬, アストラゼネカ, 協和発酵キリン), 植木浩二郎: 講演料 (アステラス製薬, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 田辺三菱製薬, 武田薬品工業, MSD), 奨学 (奨励) 寄付金などの総額 (MSD, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスクファーマ, 田辺三菱製薬, 第一三共, アストラゼネカ, 武田薬品工業, 協和発酵キリン, サノフィ), 企業などが提供する寄付講座 (MSD, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスクファーマ), 田嶋尚子: 講演料 (アステラス製薬, MSD, キッセイ薬品工業, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボ ノルディスクファーマ), 浜島信之: 奨学 (奨励) 寄付金などの総額 (スギ薬局), 今井浩三: 臨床研究費 (治験, 臨床試験費, 受託研究費, 共同研究費など) の総額 (DeNA ライフサインエス), 中釜 斉: 臨床研究費 (治験, 臨床試験費, 受託研究費, 共同研究費など) の総額 (島津製作所, バイオミメティクスシンパシース)

文 献

- 1) 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 野田光彦, 大橋健, 能登 洋, 後藤 温, 小川 渉, 堺 隆一, 津金昌一郎, 浜島信之, 中釜 斉, 田島和雄, 宮園浩平, 今井浩三 (2013) 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病 56 : 374-390
- 2) Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M (2011) Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 17: 616-628
- 3) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S (2013) Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 104: 1499-1507
- 4) Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP (2015) Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 350: g7607
- 5) Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Knol MJ, Leufkens HG, Patel A, Woodward M, Grobbee DE, De Bruin ML (2011) Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54: 1608-1614
- 6) Advance Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572
- 7) Johnson JA, Bowker SL (2011) Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 54: 25-31
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) 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
- 9) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-865
- 10) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008) Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139
- 12) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J (2005) 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
- 13) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team (2009) 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
- 14) Yang X, Ko GT, So WY, Ma RC, Yu LW, Kong AP, Zhao H, Chow CC, Tong PC, Chan JC (2010) Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 59: 1254-1260
- 15) Miao Jonasson J, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Gudbjornsdottir S (2012) HbA1C and cancer risk in patients with type 2 diabetes—a nationwide population-based prospective cohort study in Sweden. *PLoS One* 7: e38784
- 16) Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, Engel JM, Glulich I, Williams GM, Doi SA (2014) Type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 23: 134-140

— Abstract —

Report of the Japan Diabetes Society (JDS)/Japanese Cancer Association (JCA) Joint Committee on Diabetes and Cancer, Second Report

Atsushi Goto^{1) 2)}, Hiroshi Noto^{1) 2)}, Mitsuhiro Noda¹⁾, Kohjiro Ueki¹⁾, Masato Kasuga¹⁾, Naoko Tajima¹⁾, Ken Ohashi¹⁾, Ryuichi Sakai³⁾, Shoichiro Tsugane³⁾, Nobuyuki Hamajima³⁾, Kazuo Tajima³⁾, Kohzoh Imai³⁾ and Hitoshi Nakagama³⁾

¹⁾Japan Diabetes Society

²⁾Editorial Collaborate

³⁾Japanese Cancer Association

The Japan Diabetes Society (JDS)/Japanese Cancer Association (JCA) Joint Committee on Diabetes and Cancer published its first report in July 2013 on the epidemiological assessment of the associations of diabetes with cancer risk/prognosis, the common risk factors for diabetes and cancer, and cancer risk associated with diabetes treatment. The JDS/JCA Joint Committee continued its work to assess the role of glycemic control in the development of cancer in patients with diabetes. This review shows that high-quality evidence examining the association between glycemic control and cancer risk is lacking.

J. Japan Diab. Soc. 59(3): 174~177, 2016
