

Title	糖尿病と癌
Author(s)	野中, 共平
Citation	癌と人. 37 P.26-P.30
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23505
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

糖 尿 病 と 癌

野 中 共 平*

与えられたテーマは糖尿病と癌である。この場合少なくとも二つの論点があるであろう。糖尿病は癌一般とどのような関係にあるかが一つ。この場合糖尿病があるとどのような癌ができやすいか、あるいは無関係か、と言い換えてもよい。糖尿病とくに現代の2型糖尿病の背景には肥満の増加がある。肥満はそれ自体が癌発症を増やすことが知られているのでこれが直接的もしくは間接的に2型糖尿病の発癌に影響することが考えられる。

さらに糖尿病と膵臓癌の因果関係が二つ目である。

第三には昨年にわかにまき起こった糖尿病治療薬であるインスリンアナログのグラルギンと発癌の関係がある。ホットな話題なのでこれについて最後に触れておきたい。

著者はこれまで糖尿病の臨床と研究に携わってきたが、癌については門外漢である。そこで以下に若干の文献的考察を行なって責めを果たしたい。

1. 糖尿病患者にはどのような癌が多いか

この問題ではこれまで信頼できる日本の大規模な疫学データは乏しかったと云わねばならない。最近(2006年)国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部予防疫学研究室の井上真奈美氏¹⁾は極めて注目すべき前向きのコホート研究(糖尿病をもつ多数の人々と、糖尿病のない人々を何年間か追跡し、両群でどのくらいの人々が癌になるかを調べる方法)を発表しているのでまずこれを紹介したい。男女合計で97,771人の日本人を平均10.7年追跡した。男性では3,907人が癌を発病した。うち366人が糖尿病群から発症し、3,541人は非糖

尿病群からであった。すべての臓器癌を合計した癌の発病率では糖尿病の人は非糖尿病の人の1.3倍でありこの割合は有意の差(偶然ではなく意味のある数字)であった。臓器別では肝臓癌が2.37倍、膵癌2.05倍、腎癌2.02倍、大腸癌1.40倍であった(すべて有意差、表1)。女性では2,552人が癌になったが、このうち糖尿病は104人であった。糖尿病の人は、ない人に比べ、全癌では1.24倍、肝臓2.09倍、胃癌1.58倍が有意に多かった(表2)。したがって糖尿病ではすべての癌が、ない人に比べてやや多く、男女を通じて多い癌は肝臓であると結論できるであろう。

少し古いが大阪府成人病センターの疫学者佐々木 陽(故人)ら²⁾の大阪府下の成績がある。方法は関係行政庁の許可を得て1960～1989の30年間の死亡診断書を調査し、死因として「糖尿病」が記載された32,222件である。この成績では5年刻みの癌死亡者は右肩上がりになっている。しかし佐々木のこれらの成績は糖尿病が癌と共存した場合、糖尿病が癌以外の第2、第3の死因として取り上げられる割合が癌死の場合とくに低く、この成績から癌と糖尿病の因果関係を論ずることは難しいと思われる。

2. 糖尿病と膵癌

糖尿病に膵癌が合併する問題は、糖尿病専門医にとってはまことに頭の痛い問題であり、糖尿病を10～20～30年と長期に治療するなかでいつも可能性を考慮し続けなければならない問題でもある。つまりいつも頭の片隅では膵癌の可能性を考え、除外する作業が必要になる。それは次のような場合である。いつもきちんと

*市立貝塚病院 顧問

表1 46,548人の男性での癌発症¹⁾

(\$は有意差, †と‡は検定条件を示す)

癌の部位	総数	糖尿病歴なし	糖尿病歴あり	ハザード比 (95% 信頼限界) 全例		ハザード比 (95% 信頼限界) 罹病歴5年以内を除く‡
				Adjustment 1 †	Adjustment 2 ‡	
全臓器癌	3907	3541	366	1.30(1.17-1.45) §	1.27(1.14-1.42) §	1.16(1.00-1.35) §
肝を除く全臓器癌	3595	3281	314	1.22(1.09-1.37) §	1.20(1.06-1.35) §	1.08(0.92-1.26)
肝と膵を除く全臓器癌	3477	3179	298	1.20(1.06-1.35) §	1.18(1.04-1.33) §	1.05(0.89-1.23)
食道	176	158	18	1.48(0.91-2.41)	1.40(0.84-2.32)	0.96(0.45-2.09)
胃	977	890	87	1.22(0.98-1.52)	1.23(0.98-1.54)	1.09(0.79-1.50)
大腸	491	445	46	1.40(1.03-1.90) §	1.36(1.00-1.85) §	1.14(0.74-1.75)
直腸	243	228	15	0.85(0.50-1.43)	0.80(0.47-1.36)	0.90(0.46-1.78)
肝	312	260	52	2.37(1.76-3.20) §	2.24(1.64-3.04) §	2.30(1.49-3.55) §
胆道	89	79	10	1.61(0.83-3.12)	1.63(0.84-3.17)	1.89(0.85-4.21)
膵	118	102	16	2.05(1.20-3.48) §	1.85(1.07-3.20) §	1.97(1.01-3.88) §
喉頭	33	30	3	1.45(0.44-4.79)	1.34(0.40-4.45)	1.74(0.39-7.66)
肺	547	502	45	1.07(0.79-1.46)	1.05(0.77-1.44)	1.00(0.67-1.50)
白血病	94	88	6	0.92(0.40-2.12)	0.99(0.43-2.28)	1.59(0.68-3.71)
前立腺	284	266	18	0.81(0.50-1.31)	0.82(0.51-1.33)	0.50(0.24-1.01)
腎	99	86	13	2.02(1.13-3.64) §	1.92(1.06-3.46) §	2.41(1.22-4.78) §
膀胱	105	93	12	1.58(0.86-2.88)	1.63(0.89-3.00)	0.82(0.30-2.27)
リンパ腫	61	56	5	1.19(0.47-2.98)	1.27(0.50-3.20)	1.01(0.31-3.29)

表2 51,223人の女性での癌発症¹⁾

(\$は有意差, †と‡は検定条件を示す)

癌の部位	総数	糖尿病歴なし	糖尿病歴あり	ハザード比 (95% 信頼限界) 全例		ハザード比 (95% 信頼限界) 罹病歴5年以内を除く‡
				Adjustment 1 †	Adjustment 2 ‡	
全臓器癌	2555	2451	104	1.24(1.01-1.50) §	1.21(0.99-1.47)	1.23(0.95-1.59)
肝を除く全臓器癌	2435	2341	94	1.19(0.96-1.46)	1.16(0.94-1.43)	1.19(0.91-1.56)
肝と膵を除く全臓器癌	2343	2254	89	1.18(0.96-1.46)	1.15(0.93-1.43)	1.19(0.90-1.56)
胃	362	342	20	1.58(1.01-2.49) §	1.61(1.02-2.54) §	1.92(1.06-3.47) §
大腸	303	293	10	0.93(0.49-1.75)	0.83(0.42-1.61)	0.58(0.21-1.57)
直腸	153	145	8	1.58(0.77-3.24)	1.65(0.80-3.39)	1.22(0.38-3.90)
肝	120	110	10	2.09(1.09-4.02) §	1.94(1.00-3.73) §	1.84(0.79-4.30)
胆道	91	89	2	0.55(0.14-2.25)	0.55(0.13-2.24)	0.57(0.08-4.14)
膵	92	87	5	1.30(0.53-3.21)	1.33(0.53-3.31)	1.32(0.41-4.28)
肺	198	190	8	1.13(0.56-2.30)	1.12(0.55-2.29)	1.24(0.54-2.84)
白血病	80	76	4	1.45(0.53-4.00)	1.38(0.50-3.81)	2.01(0.61-6.58)
胸	451	441	10	0.84(0.45-1.57)	0.83(0.44-1.57)	0.93(0.44-1.98)
子宮						
頸部	133	131	2	0.60(0.15-2.43)	0.61(0.15-2.48)	0.66(0.09-4.83)
体部	89	85	4	1.82(0.66-4.99)	1.68(0.61-4.64)	1.30(0.31-5.38)
卵巣	74	69	5	2.49(0.99-6.23)	2.42(0.96-6.09)	1.70(0.41-7.11)
腎	35	33	2	1.62(0.39-6.82)	1.36(0.32-5.78)	1.44(0.19-11.14)
膀胱	30	29	1	0.82(0.11-6.07)	0.64(0.09-4.75)	1.00(0.13-7.62)
甲状腺	103	100	3	1.11(0.35-3.50)	1.08(0.34-3.43)	1.74(0.41-7.29)
リンパ腫	28	26	2	2.01(0.47-8.53)	1.89(0.43-8.24)	3.03(0.67-13.73)

受診しコントロールのよい2型糖尿病の患者が、食事や運動、生活環境に特段の変化なしに血糖コントロールが悪化し、体重が徐々に減少する場合である。著者も遠隔地の身内の一人がこのような状況になり、結局膵癌死した経験がある。膵癌は現代でもたとえ診断が付き、外科的に切除しても極めて予後の悪い疾患である。

糖尿病で膵癌死が多いか否かの問題を論ずる場合、もっとも信頼すべき成績は、メタアナリシス（発表された多数の論文を統計的に分析し、有用な結論を見出そうとする手法）を用いた論文であろう。米国NIHのEverhartら³⁾は、後ろ向きケースコントロール研究と、前向きコホート研究の合計30論文のうち、膵癌の診断

もしくは膵癌死の前1年以上糖尿病の罹患歴があり相対危険率を計算できる20論文を選んだ。全例では糖尿病と非糖尿病での相対危険度は2.1であった。コホート研究9編の相対危険度は2.6は、ケースコントロール研究11編の相対危険度1.8を上回った。糖尿病の罹病期間を5年以上にとると相対危険度は2.0に下がった。表3は条件を変えて対象とした30論文のそれぞれの相対危険度と信頼限界を一表にまとめたEverhartらの成績³⁾を示す。また図1はケースコントロール研究11篇とコホート研究9編について、個々の研究別に相対危険度と信頼限界を示す。結論として長期の糖尿病をもつ人は膵癌の罹患率が増加すると結論している。

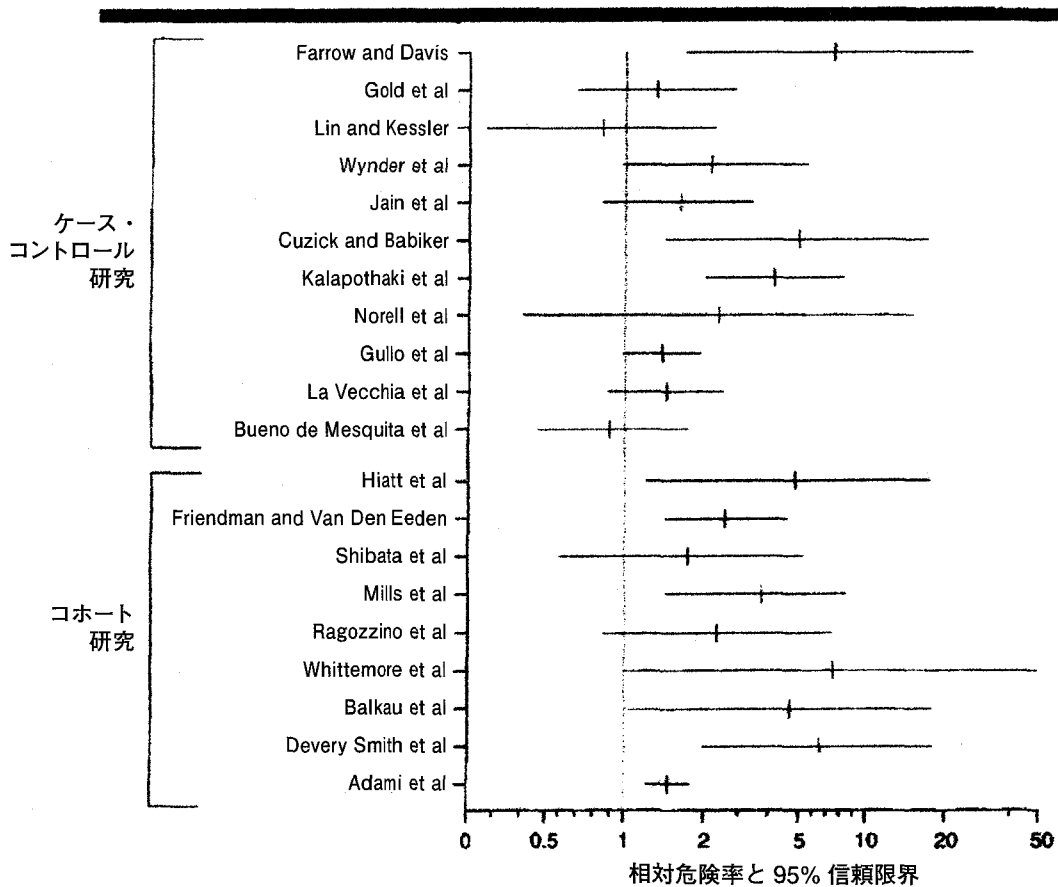
表3 膵癌に及ぼす糖尿病の相対危険率³⁾

	糖尿病罹病年	研究数	相対リスク	95%信頼限界
全研究数	>1	20	2.1	1.6-2.8
全ケースコントロール数	>1	11	1.8	1.1-2.7
全コホート数	>1	9	2.6	1.6-4.1
全研究数	>5	11	2	1.2-3.2
全ケースコントロール数	>5	6	1.8	0.86-3.8
全コホート数	>5	5	2.4	0.85-7.0

3. 新しい水溶性持効型インスリン：グラルギンと癌の関係

さて前2項と若干視点が異なるが、昨年2009年、糖尿病治療で広く使われている新しい水溶性持効型インスリン製剤グラルギン（アナログインスリンの1種）が、糖尿病患者で癌

図1 20文献での相対危険率³⁾

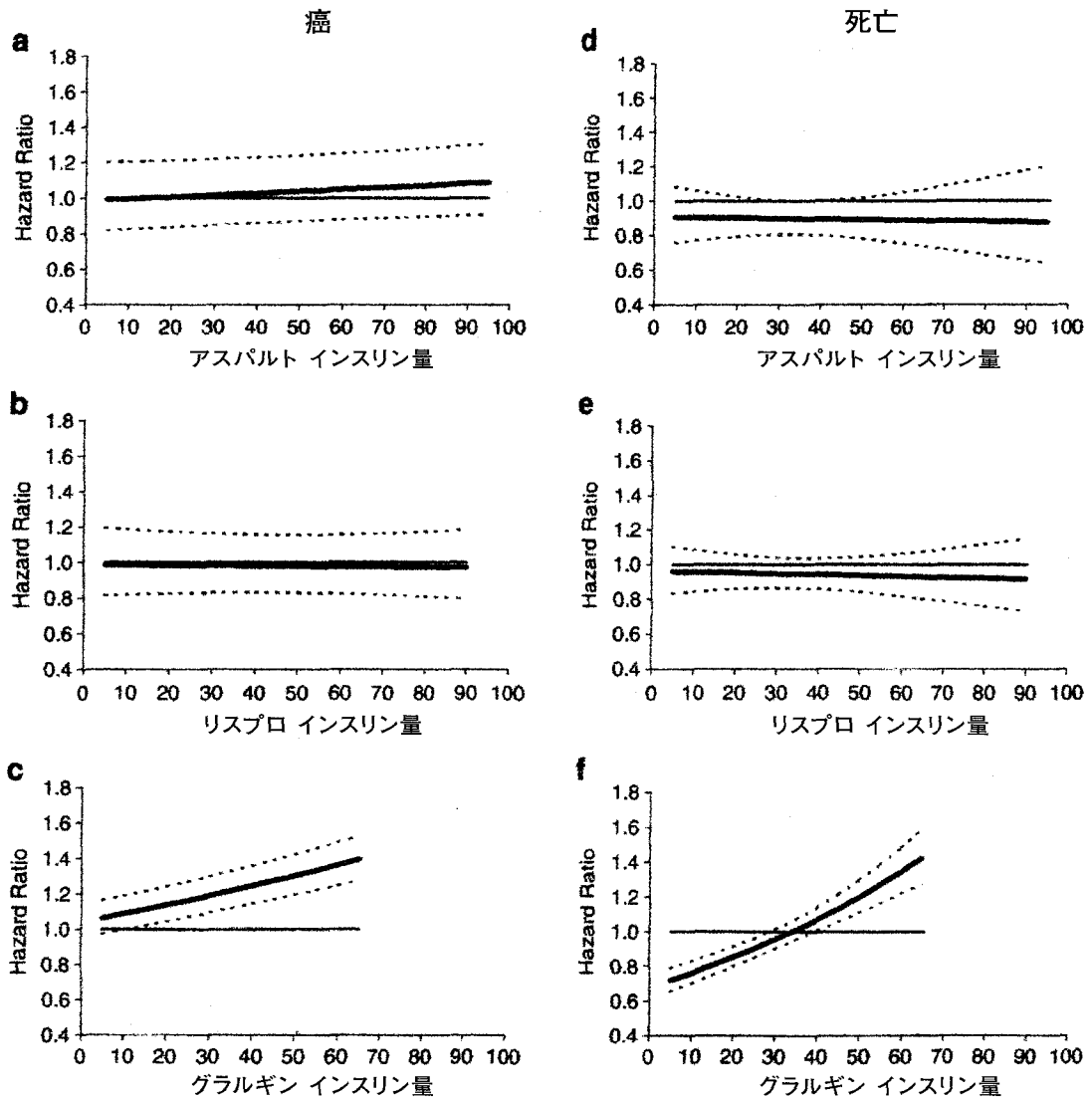


発生を増加させる可能性があるとの論文⁴⁾が専門誌に掲載され衝撃を与えた。それを紹介しておきたい。

論文はドイツからで1998年1月から2005年6月まで悪性疾患のない127,031人を平均1.63年追跡した。本研究は残念ながら後ろ向き研究である(癌診断が確定した人を時間的に遡って行う研究)。インスリン製剤はヒトインスリン、

インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよびグラルギンの4種類のうち1種類のみ使用している糖尿病患者である。ヒトインスリンとインスリンアナログを併用している例、ブタあるいはウシインスリン使用例は除外した。最終判定(アウトカム)は、悪性疾患の診断あるいは死亡である。統計解析はCoxの比例ハザード回帰モデルで行った。この研究ではインスリ

図2 アスパルト, リスプロ, グラルギンのハザード比⁴⁾



ン用量をそろえると、グラルギンのみが用量依存性に癌発生と有意に相関したと云うものである。インスリンは代謝効果のほかに細胞増殖作用をももつが、後者の効果は主としてIGF-Iへの作用が異なるためとみなされている。

この研究は所謂ランダム試験ではなく、しかも前述のように後ろ向き研究である。4種のインスリン製剤使用者群間でも数の差が大きい(本来は各群がほぼ同数であるのが望ましい)。また用量をそろえた時のみ有意差が出るなどの問題もある。さらに糖尿病の罹病期間、コントロールの程度、BMIなどが不明であるなどの点からも種々の問題がある。

この研究に対しては、その後糖尿病関連の有力学術団体、すなわち米国糖尿病学会、米国内分泌学会、国際糖尿病連合、欧州糖尿病会議から相次いで批判的な声明が出され、いまグラルギンを中止するべきではなく、それを決定するにはより確実な質の高いデータの集積が将来必要だと結論している。更に他の研究者から^{5), 6)}も批判的な論文が発表されている。また2003年からORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) trial という研究⁷⁾が12,612人を対象に始まっている。この研究の3.5年を経過した時点(2009.8.10)の解析では、グラルギンと癌の関連は否定的との成績であるという。

4. まとめ

以上概観したように、糖尿病では非糖尿病より癌を合併する率はやや高く、特に肝臓、膵臓、大腸、腎などではそれほど高いわけではないが統計学的には有意に高率である、と結論できよう。糖尿病患者では、これらの癌の発症を視野に入れて、患者を診療することが必要である。

文 献 (主要文献のみ)

1. Inoue, M., et al.: Diabetes mellitus and the risk of cancer. Results from a large-scale population-based study in Japan. Arch Intern Med 166:1871-1877, 2006.
2. 佐々木 陽: 30年間にわたる地域糖尿病死因の推移と合併症としてのがん死亡の動向. 糖尿病 37: 113-119, 1994.
3. Everhart, J. et al.: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis JAMA 273:1605-1609, 1995.
4. Hemkens, L.G. et al.: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 52:1732-1744, 2009.
5. Garg, S.K. et al. Insulin Glargine and Cancer - An unsubstantiated Allegation. Diabetes Technology & Therapeutics 11:473-476, 2009.
6. Pocock, S. et al. Insulin Glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet 374:511-513, 2009.
7. http://fhs.mcmaster.ca/main/news/news_2009/origin_trial.html

[追記]

本稿の脱稿直後に、興味ある論文が発表された。2型糖尿病の治療薬として高頻度に使用されているビッグアナイド薬、メトホルミンが、癌死に抑制的に作用すると言う論文である。掲載誌を挙げておくのでご一読頂ければ幸いである。(2010.2.20 記)

Landman, G.W.D. et al.: Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 33:322-326, 2010.