

糖尿病治療薬と癌

国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝・内分泌科

医長 能登 洋

●糖尿病患者は癌を発症するリスクが高い●

本日は、糖尿病と癌の関連性、特に糖尿病治療薬の影響についてお話しします。

以前から、糖尿病により発癌および癌死のリスクが増加する可能性が注目されてきました。また、糖尿病を有する患者さんが癌になりますと、生命予後、術後予後が不良であることが近年報告されております。糖尿病と癌は、食事、運動不足、喫煙、飲酒など、様々な生活要因を介して相互関連しており、またさらに治療薬の関与も示唆されてきております。近年、糖尿病患者が世界的に急増してきていることから、糖尿病の予防だけでなく、癌予防策、癌検診の有効性、さらに糖尿病治療薬に関する研究と診療での認識が重要となってきました。そこで日本でも、日本糖尿病学会と日本癌学会は合同で、国民および医療者に対するステートメントを発表しております。

まず、私たちが行った糖尿病と癌のリスクについてお話しします。

私たちが行ったメタアナリシスによりますと、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて、癌を発症するリスクが約1.10倍と有意に高値でありました。また、この数値は癌による死亡リスクもほぼ同様で、国内外で認められております。さらに、人種差、男女差を見てみますと、いずれも糖尿病において、癌のリスクが上昇する傾向を認め、さらにアジア人は非アジア人よりも上昇率が高いことが判明いたしました。日本人におきましては、臓器別で見ると、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌の有意なリスク上昇と関連していました。

●糖尿病治療薬と癌発症の関連性●

続きまして、糖尿病治療薬について、薬剤別に癌の可能性についてレビューしていこうと思います。

まず、メトホルミンです。メトホルミンは非常に古い薬で、インスリン抵抗性を改善する薬物として着目されていますが、いままで行われてきました10のコホート研究において、癌との関連性が報告されております。私たちが行ったメタアナリシスでは、約21万人を対象とし、メトホルミン服用者は、そうでない方に比べて癌の発症リスクが0.67倍と有意に低下し

ておりました。すなわち、メトホルミン服用により癌の発症リスクが約3分の1低下する可能性が示唆されました。

このメトホルミンですが、AMPKという物質を介して主に肝臓を介して血糖降下を發揮します。最近判明してきたことですが、このAMPKという物質は、下流にありますmTORという癌関連因子を抑制することで発癌を抑えるのではないかと、という研究が進んでおります。実際に日本人を対象とした非糖尿病の患者におきましても、メトホルミン投与群では非投与群に比べて、大腸癌の内視鏡的マーカーの有意な低下を認めております。ただし、短期間の研究ですので、長期的な予後までは判明しておりません。

もう一度、私どものメタアナリシスを復習してみようと思います。このメタアナリシスでは、10件の報告が含まれました。RCTといわれるランダム化した研究も2件含まれています。対象者は21万人余りです。先ほど申し上げましたように癌全般として約3分の1リスクが低下していることが判明しましたが、さらに臓器別で見えますと、大腸癌約30%、肺癌約30%、肝臓癌に関しては約80%、有意な低下を認めました。ただし、糖尿病で有意に増加するといわれている膵臓癌などにおいてはリスク比の変化は有意ではありませんでした。まだまだ研究段階ではありますが、このようにメトホルミンは、癌の発症を抑える可能性があるということに着目されております。

続きまして、膀胱癌のリスクが上昇するというニュースで近年話題となりました、ピオグリタゾンのお話です。アメリカの報告では、癌全般としては有意な増減を認めておりません。ただし、日本、アメリカ、ヨーロッパの報告を見ますと、ピオグリタゾンにより膀胱癌リスクが1.4倍から2倍余りにも有意に上昇する可能性が示唆されております。まだまだ研究段階で最終的な結論は出ておりませんが、このような現状をふまえて、現在、ピオグリタゾンには次のような添付文書の注意書きがあります。

「膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、既往のある者には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。また、定期的に検査を施行し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと」

このような注意書きに従ったうえで投与したいと思います。

次はインスリン注射です。

3、4年ほど前、ヨーロッパにおきまして、インスリン投与により乳癌のリスクが有意に増加するという報告が3、4件ありました。しかし、その後行われた1万2千人余りのランダム化した研究の分析によりますと、インスリングルルギンとインスリン非投与群では癌全般の発症率および癌による死亡リスク、ともに有意な増減を認めておらず、現時点ではインスリンによる癌リスクの上昇の可能性はほぼ否定されております。

続きましてSU薬です。SU薬も血中のインスリン濃度を高めますので、先ほどのインスリン注射と同様に発癌リスクが一時懸念されておりました。2年前に発表された海外からのメタアナリシスによりますと、全般的なリスクは1.00ということで、全くの増減を認めておりません。インスリン同様に、SU薬による発癌リスクの上昇というものもほぼ否定的であります。

また、グリニド薬のデータを見てみますと、アジア人の報告では、癌全般にはやや上昇するという報告がありましたが、こちらの疫学研究は非常にバイアスの強い、偏った報告ですので、まだまだデータとしては限定的です。最終的な結論は出ておりませんので、注意していきたいと思います。

次に α -グルコシダーゼ阻害薬です。アメリカの副作用登録によりますと、膀胱癌のリスクが有意に増加するということが報告されております。ただし、台湾の疫学研究では、膀胱癌の有意なリスク増減は認めておりません。いずれも非常に限定的なデータですので、まだまだ最終結論は出ておりませんが、 α -グルコシダーゼ阻害薬についても今後注意をしていきたいと思います。

また、新薬であるDPP-4阻害薬に関してもメタアナリシスが存在し、30件余りのメタアナリシスでは癌リスクの有意な増減は全く認めませんでした。ただし、このメタアナリシス、含まれている研究は非常に追跡期間の短いものばかりですので、臨床的にあまり価値がないものだと思います。しかし、昨年発表されましたランダム化比較研究2件では、有意なリスクの増加を認めておりませんので、癌のリスクに対する安全性もほぼ確保されたものと思われる。

そして、今年、日本でも承認されました、SGLT2阻害薬です。この薬物は、腎臓でのブドウ糖吸収を抑制することで血糖値を下げ、さらに体重も低下する報告があります。まだまだ新薬として登場して間もないものですので、データも非常に限定的ではありますが、現時点では発癌性は否定的であります。

●糖尿病と癌リスクの関連についての提言●

このような状況をふまえて、糖尿病と癌に関しまして、日本糖尿病学会と日本癌学会は昨年、医師・医療者への提言を発表いたしました。その抜粋を簡単にご紹介したいと思います。

一般に、2型糖尿病では癌全般、特に臓器別で見ますと、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、乳癌、子宮癌、膀胱癌などのリスク増加と関連しています。日本人に限りますと、糖尿病は大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連がありました。加齢のほかに、生活習慣など様々な共通する危険因子が存在するために、糖尿病が癌リスクと関連している可能性が示唆されております。また、それだけではなく、糖尿病と癌の間には、高インスリン血症、高血糖、炎症など様々な直接の関与が示唆されております。糖尿病および癌のリスクを減らす対策として、健康的な食事、運動、減量、禁煙、節酒、これらは両者のリスクを減少させるために推奨すべきである、と報告されています。

また、癌の早期発見に関しては、糖尿病患者は、性別・年齢に応じて適切に厚生労働省の推奨する科学的に根拠のある癌のスクリーニングを受診するように推奨されます。具体的な臓器を見てみますと、胃癌、子宮癌、肺癌、乳癌、大腸癌であります。また、肝臓癌に関しては、肝炎ウイルスというものがリスクファクターとして非常に重要ですので、糖尿病患者で肝炎ウイルス陽性の場合には、肝臓癌のスクリーニングを受診するように推奨されております。

最後に、糖尿病治療薬に関しましては、特定の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エビデンスは現時点では限定的であります。治療薬の選択に関しましては、添付文書などに示されております使用上の注意に従ったうえで、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ます。

以上のように、糖尿病と癌、国内外におきまして近年、両者の直接の関連性についての研究が進んできております。まだまだ研究段階ではありますが、皆様も気を付けて診療に当たっていただきたいと思っております。