

早期膵癌発見に向けた膵癌と糖尿病の関係に関する検討

水野 卓

早期膵癌発見に向けた膵癌と糖尿病の関係に関する検討

東京大学大学院医学系研究科

平成19年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

指導教員 小池 和彦教授

水野 卓

目次

■ 要旨	1
■ 序文	2
■ 研究デザイン	5
■ 統計学的手法	5

研究 1: 膵癌症例に合併した糖尿病についての検討

(東京大学消化器内科症例における検討)

■ 対象	7
■ 方法	8
● 膵癌症例における糖尿病合併率	8
● 膵癌症例における糖尿病合併の有無による臨床像と予後の比較	9
● 膵癌症例の診断契機における糖尿病の関与	9
■ 結果	10
● 膵癌症例における糖尿病合併率	12
● 膵癌症例における糖尿病合併の有無による臨床像と予後の比較	15
● 膵癌症例の診断契機における糖尿病の関与	18
■ 小括	22

研究 2: 糖尿病症例に合併した膵癌についての検討

(朝日生命成人病研究所症例における検討)

■ 対象	24
■ 方法	26
● 膵癌合併糖尿病症例の臨床像の特徴	26
● 糖尿病症例における糖尿病発症時年齢別の膵癌合併危険因子	26
● 糖尿病症例における膵癌合併の徴候	26
■ 結果	27
● 膵癌合併糖尿病症例の臨床像の特徴	29
● 糖尿病症例における糖尿病発症時年齢別の膵癌合併危険因子	34
● 糖尿病症例における膵癌合併の徴候	36
■ 小括	39
■ 考察	40
■ まとめ	48
■ 結論	49
■ 謝辞	50
■ 引用文献	51

■ 要旨

膵癌の予後改善のためには高危険群の設定によるスクリーニング法の確立が必要であり、糖尿病(DM)は早期膵癌発見の糸口として期待されている。膵癌に合併したDMについての検討では、半数近くの膵癌症例にDMの合併を認め、新規DMの発症や既往DMの増悪を契機に診断された膵癌の予後は、黄疸や腹痛などの症状を契機に診断された群よりも良好であった。また、DMに合併した膵癌についての検討では、膵癌を合併したDMはDM発症時年齢により2群に分類され、それぞれ特有の危険因子を持っていた。これらの危険因子による高危険群の絞り込みを行い、DMに注目した膵癌診断体系を構築することが膵癌予後の改善につながると期待される。

■ 序文

膵癌は近年増加傾向にあり、日本では癌死因の第 5 位¹、米国では第 4 位²である。膵癌に対して根治を期待できる治療は外科的切除のみであるが、診断時に切除可能な症例は 15% 以下とも言われている。黄疸や腹・背部痛、食欲低下などといった症状は非特異的で、病状の進行に伴って出現することが多く、診断時には既に切除不能の段階であることが多いためである。切除不能膵癌に対する化学療法においては、gemcitabine が標準治療薬とされているが、その生存期間中央値 (median survival time, MST) は 5.7 か月に過ぎず³、近年報告されている多剤併用療法により予後の延長が図られているものの、その治療成績は決して満足のものではない (生存期間中央値 6.2~13.5 か月)^{4,7}。また膵癌は切除例においても再発率が高く、術後補助化学療法による予後延長が報告されてはいるが^{8,9}、膵癌全体の 5 年生存率は 5% 程度となっており¹⁰、膵癌は現代における難治癌の代表であると言える。一方で、腫瘍径 1cm 以下の小膵癌に対する切除例では、57% という 5 年生存率が報告されており^{11,12}、膵癌予後改善のためにはこの腫瘍径 1cm 以下の小膵癌を、いわば「早期膵癌」の段階で発見することが必要である。

症状出現後に診断された膵癌はしばしば切除不能であるため、早期膵癌の発見には、無症状例からスクリーニングで拾い上げる戦略が不可欠である。そして効果的なスクリーニングを成り立たせるためには、適切な高危険群の設定が必要である。肝細胞癌では B 型肝炎や C 型肝炎

炎といったウイルス性肝炎が高危険群であることが知られており、これに対するスクリーニングの有用性が報告されている^{13,14}。また胃癌においても、*Helicobacter pylori* 感染の結果生じる萎縮性胃炎が高危険群として知られており、スクリーニングの有用性が報告されている¹⁵。膵癌においては、糖尿病^{16,17}、肥満^{18,19}、喫煙¹⁶、膵癌家族歴¹⁶、慢性膵炎¹⁶、intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)^{20,21}などが危険因子として知られており、高危険群を対象としたサーベイランスも試みられているが²²⁻²⁴、臨床的に実用可能なスクリーニング法の段階には達していない。

膵癌の高危険群の中で、糖尿病(DM)は近年注目を集めている1つである²⁵⁻²⁷。Chariらは膵癌と診断された736例と対象群1875例のretrospectiveな比較・検討により、膵癌患者の40%にDM合併を認め、更にその半数を発症2年以内の新規発症DMが占めていたと報告している。またこのcase-control studyでは、膵癌群と対照群でDM合併率を過去に遡って比較している。膵癌診断の2~5年前までは膵癌群と対照群とでDM合併率に差は認められなかったが、膵癌群では次第にDM合併率が上昇し、膵癌診断の1~2年前になると膵癌群で有意にDM合併率は高値となっていた²⁵。Pannalaらは膵癌と診断された512例をprospectiveに集積し、933例の対照群との比較を報告している。この報告では、膵癌の47%にDM合併を認め、そのうち74%までをも新規発症DMが占めていた²⁶。このように新規発症DMと膵癌との関連が特に注目を集めており、新規発症DMは膵癌の症状の1つであり、高危険群絞り込みの第1歩と考えられている²⁸。しかし、一方で罹病期間の長いDMも膵癌の危険因子として以前か

ら報告されている^{17, 29, 30}。2005年に報告されたメタアナリシスでは、糖尿病の罹病期間に応じた膵癌リスクを検討しているが、4年以下の罹病期間の短い糖尿病のオッズ比 2.05 (95%信頼区間 1.87-2.25) に比べれば低くなるものの、10年以上の罹病期間の長い糖尿病でも膵癌合併のオッズ比は 1.51 (95%信頼区間 1.16-1.96) であったという¹⁷。以上のことから、膵癌と DM の間には 2 通りの関係が成り立っているのではないかと考えられている。膵癌の原因としての DM と、膵癌の結果としての DM の 2 通りの関係、すなわち双方向性の因果関係である。

以上のような膵癌と DM との密接な関係性から、DM は早期膵癌発見の糸口として期待されている。しかしながら、DM 患者全例を対象とした膵癌スクリーニングは、DM の有病率の高さ故に非効率的であり、DM 患者内における更なる高危険群の絞り込み、及び、適切なスクリーニング施行時期の決定が必要である。現状では、DM に着目した具体的な膵癌の早期診断及び予後改善の方策は確立されていない。今回我々は、膵癌症例に合併した DM と、DM 症例に合併した膵癌について検討し、膵癌と DM との関係について考察を行い、その中から早期膵癌発見への糸口を探った。

■ 研究デザイン

本研究は、東京大学消化器内科における膵癌症例を対象に、合併した DM について検討した case series である研究 1 と、朝日生命成人病研究所における DM 症例を対象に、合併した膵癌について検討した case-control study である研究 2 とからなる。

■ 統計学的手法

統計解析には SAS Institute Japan 社 JMP バージョン 9.0.0 を用いた。連続変数は median (range) で表記し、t 検定により群間比較を行った。名義変数は n (%) で表記し、 χ^2 検定、Fisher の正確確率検定により群間比較を行った。予後については、Kaplan-Meier 法で生存曲線を描き、logrank 検定により比較を行った。膵癌危険因子の検討においては、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (odds ratio, OR) を算出し、単変量解析で有意であった因子を用いて多重ロジスティック回帰分析を行った。Body mass index (BMI)、随時血糖 (casual plasma glucose, CPG)、HbA1c (JDS 値) の経時的変化の検討においては、paired t 検定を用いた。P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。

研究 1:

膵癌症例に合併した糖尿病についての検討

(東京大学消化器内科症例における検討)

■ 研究 1:対象

1993 年 11 月から 2011 年 1 月までに東京大学消化器内科にて診断した膵癌症例 540 例を対象とした。

膵癌の診断は、病理診断を基本とし、病理診断が得られない場合には典型的画像所見および臨床経過をもって膵癌と診断した。診療録を閲覧し、診断時の詳細、治療内容、転帰について、retrospective にデータを収集した。

■ 研究 1:方法

● 膵癌症例における糖尿病合併率

膵癌症例において、膵癌診断時の DM 合併率について検討した。また膵癌の病期・原発腫瘍径と DM 合併率との関係についても検討した。

本研究における DM の定義は、日本糖尿病学会の診断基準³¹に準じ、(1) 空腹時血糖が 126 mg/dl 以上、(2) 随時血糖が 200 mg/dl 以上、(3) HbA1c (JDS 値) が 6.1% 以上のいずれかを満たすか、あるいは既に DM 治療を受けている者とした。東京大学消化器内科において膵癌を診断された時点での血液検査のデータを retrospective に収集し、旧測定法による測定値は、換算式を用いて補正を行った。

既報にならい、DM 発症から膵癌診断まで 2 年以内の DM を New-onset DM、2 年を越える DM を Long-standing DM と定義した。DM 発症時期・罹病期間の同定は病歴聴取に基づいて行った。膵癌の診断の際に行われた血液検査によって診断された DM は、New-onset DM に含めた。DM 合併のないものは Non DM とした。

膵癌の病期・原発腫瘍径の分類については、膵癌取り扱い規約第 6 版³²に従った。膵癌原発腫瘍径については、切除例では病理標本で計測し、非切除例では造影 CT にて計測を行った。

- **膵癌症例における糖尿病合併の有無による臨床像と予後の比較**

膵癌症例の臨床像と予後について、Non DM、New-onset DM、Long-standing DM の 3 群間で比較を行った。

- **膵癌症例の診断契機における糖尿病の関与**

膵癌の診断契機に着目し、症状の有無で臨床像・予後を比較した。更に、新規 DM の発症、及び既往 DM の増悪を契機に診断された DM 関連診断群と、それ以外の診断契機で診断された患者群とで臨床像・予後を比較した。

■ 研究 1:結果

東京大学消化器内科における膵癌症例(n = 540)の患者背景を表 1 に示す。85%の症例で病理学的な確定診断がなされていた。診断時に既に遠隔転移を認めた Stage IVb 症例が 46%と高率であった。治療法についてみると、化学療法が約半数の症例で選択されており、外科的切除が施行されたのは 25%に留まっていた。化学療法については、2001 年 4 月以前は 5-FU をベースとしたレジメンが施行されており、2001 年 5 月以降は gemcitabine をベースとしたレジメンが施行されていた(gemcitabine 単剤 207 例、gemcitabine/S-1 併用 49 例)。

全体の生存期間中央値(MST)は 12.5 か月で、5 年生存率は 10%であった。切除例(生存期間中央値 39.9 か月)では化学療法例(生存期間中央値 11.4 か月)、best supportive care (BSC)(生存期間中央値 4.3 か月)例に比べて有意に予後が良好であった(いずれも $P < 0.01$)。また化学療法も BSC に比べると予後延長効果が認められた($P < 0.01$)。

表 1. 東京大学消化器内科における膵癌症例の患者背景

		n = 540
性別	男性	322 (60%)
	女性	218 (40%)
年齢 [歳]	median (range)	67 (31-93)
原発腫瘍径 ^{※1} [mm]	median (range)	30 (8-200)
CA19-9 高値 ^{※2}		413 (77%)
原発部位	頭部	300 (56%)
	体部	143 (27%)
	尾部	97 (18%)
進行度 (膵癌取扱い規約)	I	14 (3%)
	II	23 (4%)
	III	90 (17%)
	IVa	166 (31%)
	IVb	247 (46%)
	診断法	病理診断
治療法	切除	137 (25%)
	化学療法	290 (54%)
	放射線療法	8 (2%)
	BSC	105 (19%)
生存率	1年	52%
	2年	28%
	5年	10%
生存期間中央値 [月]	全体	12.5
	切除	39.9
	化学療法	11.4
	BSC	4.3

BSC, best supportive care

※1 原発腫瘍径は、切除例では切除検体で計測。非切除例では造影 CT で計測した。

※2 CA19-9 は 38 U/ml 以上を高値とした。

● 膵癌症例における糖尿病合併率

膵癌症例における、膵癌診断時の DM 合併率を図 1 (a)に示す。DM の合併率は 48% (256 / 540 例)と約半数に上った。DM 合併例の内訳は、発症 2 年以内の New-onset DM が 59% (150 / 256 例)、発症 2 年を越える Long-standing DM が 41% (106 / 256 例)であった。New-onset DM のうち、94 例(全体の 17%、New-onset DM の 63%)が膵癌の診断時に DM も診断された同時診断例であった。

膵癌病期別の DM 合併率を図 2 (a)に示す。Stage I の 14 例では、DM 合併率が 36%、New-onset DM が 14%とやや低い傾向を認めたが、他の病期に比べて有意な差ではなく、膵癌病期によって DM 合併率に差は認められなかった。次に原発腫瘍径別の糖尿病合併率を図 2 (b)に示す。病期と同様に、原発腫瘍径によっても DM 合併率に差は認められなかった。

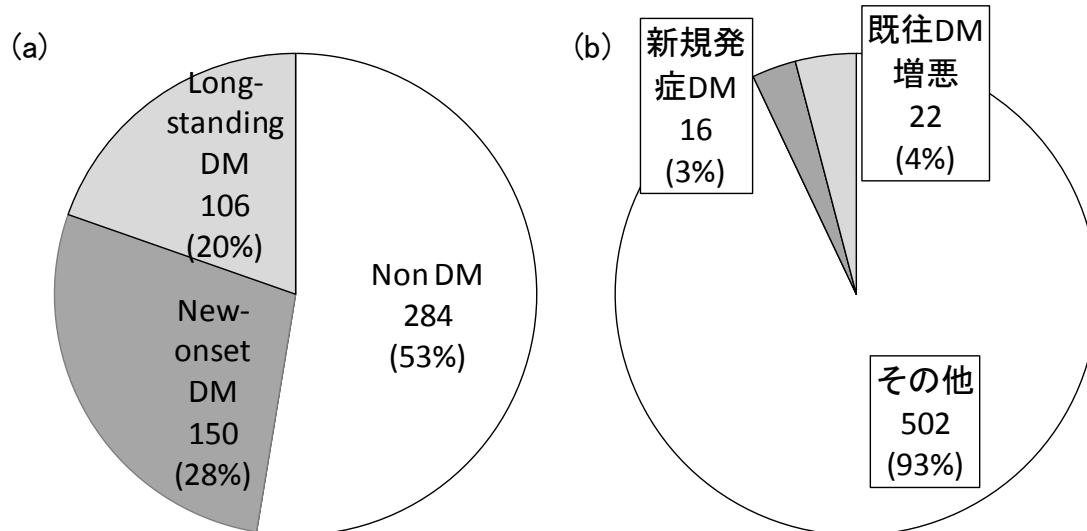


図 1. 東京大学消化器内科における膵癌症例 (n = 540) の糖尿病合併率 (a) と膵癌診断契機における糖尿病の関与 (b)

Non DM: 糖尿病合併なし、New-onset DM: 発症 2 年以内の糖尿病合併、Long-standing DM: 発症 2 年以上の糖尿病合併。

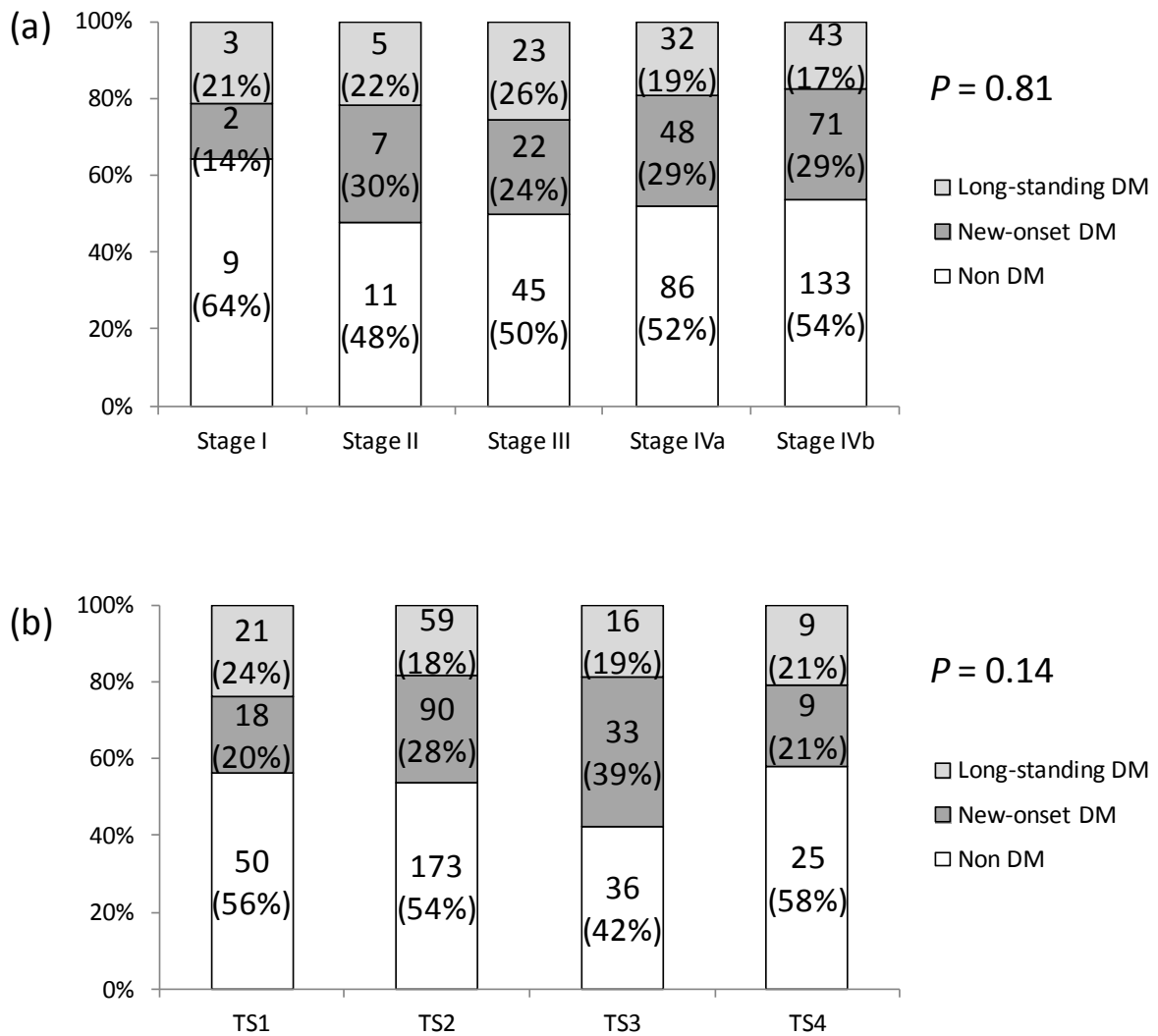


図 2. 東京大学消化器内科における膵癌症例 (n = 540) の膵癌病期別の糖尿病合併率 (a) と原発腫瘍径別の糖尿病合併率 (b)

Non DM: 糖尿病合併なし、New-onset DM: 発症 2 年以内の糖尿病合併、Long-standing DM: 発症 2 年以内の糖尿病合併。

TS1: 最大径が 2.0cm 以下、TS2: 最大径が 2.0cm を越え 4.0cm 以下、TS3: 最大径が 4.0cm を越え 6.0cm 以下、TS4: 最大径が 6.0cm を越える

● 膵癌症例における糖尿病合併の有無による臨床像と予後の比較

膵癌症例における DM 合併の有無、及び合併する DM の罹病期間による臨床像の比較を表 2 に示す。Long-standing DM は他の 2 群に比べて男性が多く、より高齢であった。原発腫瘍径や原発部位、病期には差が見られなかったが、膵癌診断時に黄疸や腹痛など、膵癌による自覚症状のない症例が Long-standing DM で 46% ($P < 0.01$)、New-onset DM で 33% ($P = 0.02$) と Non DM の 22% に比べて高率であった。Long-standing DM では New-onset DM と比較しても高率であった ($P = 0.03$)。New-onset DM における無症状診断 49 例の診断契機は、新規 DM 発症が 16 例と最多で、他疾患に対する画像検査で偶然診断された 12 例、検診 11 例がこれに続いた。一方、Long-standing DM における無症状診断 49 例の診断契機は既往 DM 増悪が 19 例と最多で、他疾患に対する画像検査で偶然診断された 11 例、膵嚢胞 9 例が続いた。治療法については、3 群で差が見られなかった。

次に、DM 合併の有無、及び合併した DM の罹病期間による予後の比較を図 3 (a) に示す。各群の生存期間中央値 (MST) は Non DM 12.5 か月、New-onset DM 11.5 か月、Long-standing DM 16.4 か月で、DM の合併の状況により、膵癌の予後に差は認められなかった ($P = 0.19$)。

表 2. 東京大学消化器内科における膵癌症例の糖尿病群別による比較

		Non DM (n = 284)	New-onset DM (n = 150)	Long-standing DM (n = 106)	P 値
DM 罹病期間 [年]	median (range)	---	0 (0-2)	9 (3-41)	<0.01
Glucose [mg/dl]	median (range)	110 (79-196)	154 (60-698)	174 (56-657)	<0.01
HbA1c [%]	median (range)	5.2 (2.9-6.0)	6.8 (4.9-13.6)	7.5 (4.6-14.4)	<0.01
性別	男性	160 (56%)	87 (58%)	75 (71%)	0.03
年齢 [歳]	median (range)	66 (31-93)	67 (39-88)	71 (49-89)	<0.01
原発腫瘍径 ^{※1} [mm]	median (range)	30 (8-200)	35 (10-90)	30 (10-80)	0.65
CA19-9 高値 ^{※2}		212 (75%)	118 (79%)	83 (78%)	0.70
原発部位	頭部	163 (57%)	78 (52%)	59 (56%)	0.32
	体部	79 (28%)	40 (27%)	24 (23%)	
	尾部	42 (15%)	32 (21%)	23 (22%)	
進行度 (膵癌取扱い規約)	I	9 (3%)	2 (1%)	3 (3%)	0.81
	II	11 (4%)	7 (5%)	5 (5%)	
	III	45 (16%)	22 (15%)	23 (22%)	
	IVa	86 (30%)	48 (32%)	32 (30%)	
	IVb	133 (47%)	71 (47%)	43 (41%)	
無症状		63 (22%)	49 (33%)	49 (46%)	<0.01
治療法	切除	70 (25%)	33 (22%)	34 (32%)	0.20
	化学療法	149 (53%)	91 (61%)	50 (47%)	
	放射線療法	6 (2%)	2 (1%)	0 (0%)	
	BSC	59 (21%)	24 (16%)	22 (21%)	

Non DM: 糖尿病合併なし、New-onset DM: 発症 2 年以内の糖尿病合併、Long-standing DM: 発症 2 年以上の糖尿病合併

BSC: best supportive care

※1 原発腫瘍径は、切除例では切除検体で計測。非切除例では造影 CT で計測した。

※2 CA19-9 は 38 U/ml 以上を高値とした。

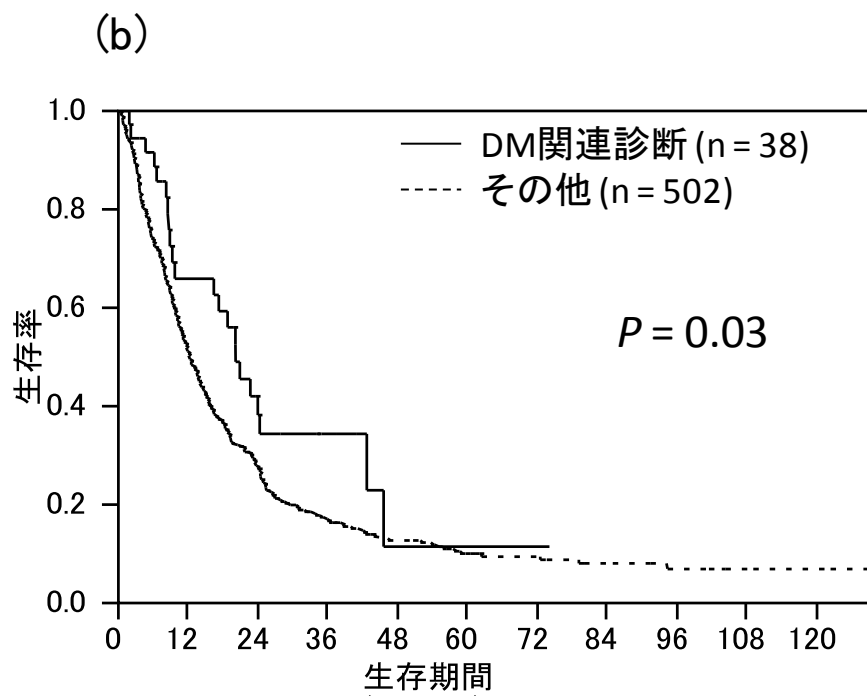
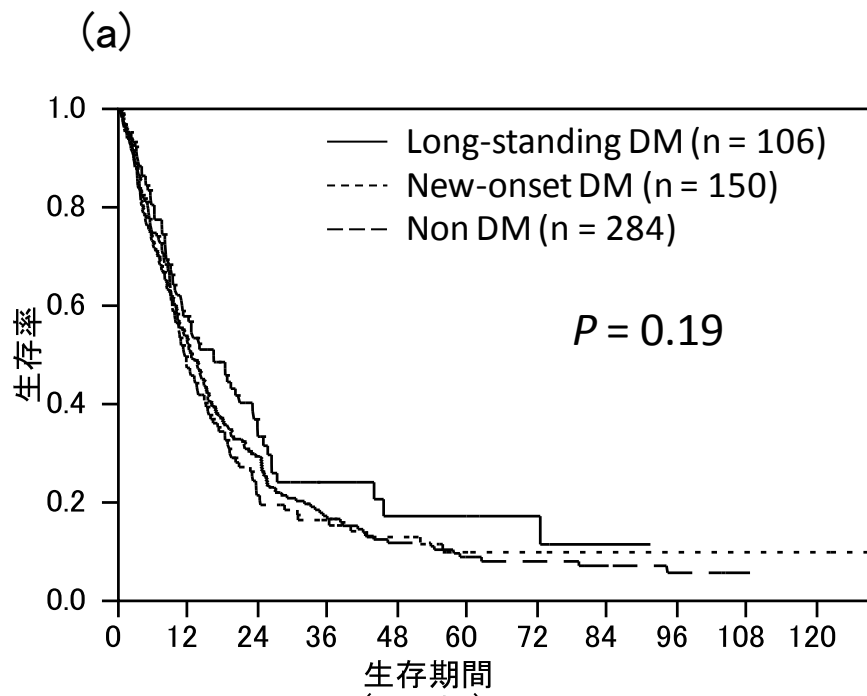


図3. 東京大学消化器内科における膵癌症例の糖尿病合併別(a)と診断契機別(b)の生存曲線解析

Non DM: 糖尿病合併なし、New-onset DM: 発症 2 年以内の糖尿病合併、Long-standing DM: 発症 2 年以上の糖尿病合併。

DM 関連診断: 新規 DM の発症、または既往 DM の増悪を契機に診断された群

その他: DM 関連以外の契機により診断された群

● 膵癌症例の診断契機における糖尿病の関与

膵癌症例における診断契機を表 3 に示す。膵癌診断時に何らかの自覚症状を有していた有症状例が 70% (379/540 例) で、そのうち腹痛・背部痛が 195 例 (51%) と最多で、黄疸が 109 例 (29%) と続いた。膵癌診断時に自覚症状を認めなかった無症状例は 30% (161/540 例) で、他疾患に対する画像検査で偶然診断された症例が 48 例 (30%) と最多で、検診発見 25 例 (16%)、膵嚢胞を契機として診断された 23 例 (14%) が続いた。無症状診断例において、DM に関連した診断契機についてみると、新規 DM の発症を契機に診断された症例が 16 例 (10%)、既往 DM の増悪を契機に診断された症例が 22 例 (14%) であった。これら DM 関連診断群の、全体に占める比率を図 1 (b) に示す。

膵癌診断時の自覚症状の有無による臨床像と予後の比較を表 4 に示す。無症状例では有症状例に比べて、原発腫瘍径が有意に小さく、病期も早いものが多かった。切除率も 40% と高率で、生存期間中央値 (MST) も 20.2 か月と予後も良好であった。膵癌においては、膵癌による症状が出現する前に発見することで予後が改善されることが示された。

次に、DM 関連診断群とそれ以外の契機により診断された群との臨床像の比較を表 5 に示す。原発腫瘍径や進行度に差は見られなかったが、DM 関連診断群では無症状で診断された症例が有意に多かった。治療法では、切除率に差は見られなかったが、DM 関連診断群で best supportive care となった症例が少なく ($P = 0.06$)、化学療法を施行された症例が多い傾向にあった ($P = 0.06$)。

次に DM 関連診断群とそれ以外の契機により診断された群との予後の比較を図 3 (b)に示す。

各群の生存期間中央値(MST)は、DM 関連診断群 20.2 か月、それ以外の契機により診断された群 12.2 か月で DM 関連診断群の予後が有意に良好であった($P = 0.03$)。DM 関連診断群のそれぞれについてみると、新規 DM の発症により診断された群は生存期間中央値(MST) 18.8 か月 ($P = 0.23$)、既往 DM の増悪により診断された群は生存期間中央値(MST) 20.9 か月 ($P = 0.07$)であった。

表 3. 東京大学消化器内科における膵癌症例の診断契機

有症状	n = 379	無症状	n = 161
腹痛・背部痛	195 (51%)	他疾患画像検査	48 (30%)
黄疸	109 (29%)	検診	41 (25%)
食思不振	26 (7%)	膵嚢胞	23 (14%)
体重減少	11 (3%)	既往 DM 増悪	22 (14%)
膵炎	11 (3%)	新規 DM 発症	16 (10%)
嘔気・嘔吐	9 (2%)	慢性膵炎	7 (4%)
その他	18 (5%)	その他	4 (2%)

表 4. 東京大学消化器内科における膵癌症例の診断時自覚症状の有無による比較

		有症状 (n = 379)	無症状 (n = 161)	P 値
性別	男性	212 (56%)	110 (68%)	<0.01
年齢 [歳]	median (range)	66 (31-93)	69 (41-89)	0.02
原発腫瘍径 ^{※1} [mm]	median (range)	35 (10-200)	30 (8-80)	<0.01
CA19-9 高値 ^{※2}		294 (78%)	119 (74%)	0.37
原発部位	頭部	230 (61%)	70 (43%)	<0.01
	体部	82 (22%)	61 (38%)	
	尾部	67 (18%)	30 (19%)	
進行度 (膵癌取扱い規約)	I	3 (1%)	11 (7%)	<0.01
	II	5 (1%)	18 (11%)	
	III	51 (13%)	39 (24%)	
	IVa	121 (32%)	45 (28%)	
	IVb	199 (53%)	48 (30%)	
治療法	切除	73 (19%)	64 (40%)	<0.01
	化学療法	211 (56%)	79 (49%)	
	放射線療法	6 (2%)	2 (1%)	
	BSC	89 (23%)	16 (10%)	
生存期間中央値 [月]		10.2	20.2	<0.01

BSC, best supportive care

※1 原発腫瘍径は、切除例では切除検体で計測。非切除例では造影 CT で計測した。

※2 CA19-9 は 38 U/ml 以上を高値とした。

表 5. 東京大学消化器内科における膵癌症例の診断契機別による比較

		DM 関連診断 (n = 38)	その他 (n = 502)	P 値
性別	男性	27 (71%)	295 (59%)	0.14
年齢 [歳]	median (range)	69 (48-89)	67 (31-93)	0.34
原発腫瘍径 ^{※1} [mm]	median (range)	30 (15-80)	32 (8-200)	0.19
CA19-9 高値 ^{※2}		35 (92%)	378 (76%)	0.03
原発部位	頭部	14 (37%)	286 (57%)	0.02
	体部	17 (45%)	126 (25%)	
	尾部	7 (18%)	90 (18%)	
進行度 (膵癌取扱い規約)	I	0 (0%)	14 (3%)	0.27
	II	1 (3%)	22 (4%)	
	III	7 (18%)	83 (17%)	
	IVa	17 (45%)	149 (30%)	
	IVb	13 (34%)	234 (47%)	
無症状		38 (100%)	123 (25%)	<0.01
治療法	切除	8 (21%)	129 (26%)	0.16
	化学療法	26 (68%)	264 (53%)	
	放射線療法	1 (3%)	7 (1%)	
	BSC	3 (8%)	102 (20%)	

BSC: best supportive care

DM 関連診断: 新規 DM の発症、または既往 DM の増悪を契機に診断された群

その他: DM 関連以外の契機により診断された群

※1 原発腫瘍径は、切除例では切除検体で計測。非切除例では造影 CT で計測した。

※2 CA19-9 は 38 U/ml 以上を高値とした。

■ 研究 1:小括

膵癌症例に合併した DM について検討した case series である研究 1 では、既報^{25,26}の通り、半数近くの膵癌症例に DM の合併が認められ、その約 60%が発症 2 年以内の New-onset DM であった。日本の一般人口における DM 合併率は 60 歳以上で 17%と報告されており³³、膵癌患者における DM 合併率は一般人口に比べて高率であった。DM 合併の有無や合併する DM の罹病期間によって膵癌の臨床像に大きな差は認められず、予後にも差は認められなかったが、新規 DM の発症や既往 DM の増悪というように、DM に関連して診断された膵癌は、それ以外の契機で診断された症例よりも有意に予後が良好であった。DM 関連診断例の腫瘍径や病期は、それ以外の契機で診断された症例と差は認められなかったが、黄疸や腹痛などの症状を発現する前に診断されており、BSC とならず化学療法を導入された症例が多い傾向にあった。しかし、DM 関連診断例は全体の 7%に過ぎず、現状ではほとんどの DM 合併膵癌が黄疸や腹痛などの症状を契機として診断されていた。DM に着目して適切なスクリーニングを行うことで、無症状のうちに発見される膵癌症例を増やすことが、膵癌予後改善の糸口となると考えられた。

研究 2:

糖尿病症例に合併した膵癌についての検討

(朝日生命成人病研究所症例における検討)

■ 研究 2:対象

本研究を実施した朝日生命成人病研究所附属病院は、生活習慣病、中でも特に糖尿病に対する治療を専門とする医療機関であり、糖尿病患者の年間外来受診件数はのべ約 6 万件である。

本研究の対象は、朝日生命成人病研究所附属病院に通院中の DM 患者で、DM 治療の経過中に膵癌を合併した 40 例を膵癌群とした。膵癌の診断日は 1999 年 3 月から 2011 年 5 月の間であった。対照群として、同院通院中の DM 患者で、DM 発症後に悪性腫瘍の合併のない 120 例を無作為に選択した。対照群の最終受診日は 2009 年 7 月から 2011 年 5 月の間であった。年齢や性別も膵癌危険因子の候補と考えられたため、膵癌群と対照群との間で年齢、性別のマッチングは行わなかった。

DM の診断は、日本糖尿病学会の旧診断基準³⁴に基づいて行われた。(1) 空腹時血糖が 126 mg/dl 以上、(2) 75 g 糖負荷試験 2 時間値が 200 mg/dl 以上、(3) 随時血糖が 200 mg/dl 以上のいずれかを満たすものを糖尿病型とし、別の日に行った検査で 2 回以上確認できれば糖尿病と診断した。また 1 回だけの検査で糖尿病型と診断された場合でも、(1) 糖尿病の典型的症状(口渇、多飲、多尿、体重減少)の存在、(2) HbA1c (JDS 値)が 6.5%以上、(3) 確実な糖尿病網膜症の存在のいずれかが認められた場合にも糖尿病と診断した。

膵癌群も対照群も、初回外来受診日に定型の質問用紙を用いて、生活歴、既往歴、家族歴などを聴取された。受診間隔は 1～3 か月毎で、受診日には体重、随時血糖(casual plasma glucose, CPG)、HbA1c(JDS 値)が測定された。

上記の質問用紙を含めた診療録を閲覧し、DM の病歴、生活歴、家族歴、併存する生活習慣病(高血圧、脂質異常症)、生活習慣病に対する投薬内容について、retrospective にデータを収集した。投薬内容については、経過中に投薬された全ての薬剤を対象とした。また膵癌群では膵癌診断日を、対照群では最終受診日を基準日とし、基準日から遡って 2 年間の体重、CPG、HbA1c(JDS 値)のデータを収集した。

■ 研究 2:方法

● 膵癌合併糖尿病症例の臨床像の特徴

膵癌群と対照群とで DM 発症時年齢の分布を比較した。また、DM 発症から基準日までの期間を DM 罹病期間とし、DM 発症時年齢との関係を膵癌群と対照群とで比較し、膵癌を合併する DM の特徴について検討した。

この検討に基づいて、DM 発症時年齢が 55 歳未満の Early-onset DM と、55 歳以上の Late-onset DM の 2 群に分類し、膵癌を合併する DM 症例の臨床像について比較した。

● 糖尿病症例における糖尿病発症時年齢別の膵癌合併危険因子

DM 発症時年齢 55 歳を境に Early-onset DM と Late-onset DM の 2 群に分類し、それぞれの群で、膵癌群と対照群の比較から、DM 症例における膵癌合併の危険因子について検討した。

● 糖尿病症例における膵癌合併の徴候

体重減少や DM の増悪はしばしば膵癌診断時に認められる。そこで、基準日から遡って 2 年間の body mass index (BMI)、CPG、HbA1c (JDS 値) の経時的変化を明らかにし、対照群との比較から、膵癌合併の徴候について検討した。

■ 研究 2:結果

朝日生命成人病研究所における DM 症例の患者背景を表 6 に示す。膵癌群は対照群と比較して、基準日でも DM 発症時でも高齢であった。DM 罹病期間に差は見られなかったが、膵癌群では発症 2 年以内の新規発症 DM が有意に多かった(18% vs. 6%; $P = 0.02$)。

表 6. 朝日生命成人病研究所における糖尿病症例の患者背景

	膵癌群 (n = 40)	対照群 (n = 120)	P 値
性別:男性	31 (76%)	96 (80%)	0.74
年齢(基準日) ^{※1} , median (range) [歳]	72 (49-88)	65 (40-98)	<0.01
DM 発症時年齢, median (range) [歳]	56 (20-85)	44 (20-79)	<0.01
DM 罹病期間 ^{※2} , median (range) [年]	16 (0-42)	20 (0-49)	0.29
新規発症 DM ^{※3}	7 (18%)	7 (6%)	0.02
BMI(DM 発症時), median (range) [kg/m ²]	26 (20-31)	25 (15-48)	0.67
BMI(基準日) ^{※1} , median (range) [kg/m ²]	22 (15-33)	23 (17-38)	0.01
多量飲酒者 ^{※4}	15 (39%)	25 (23%)	0.04
ヘビースモーカー ^{※5}	21 (55%)	38 (33%)	0.02
糖尿病家族歴	23 (58%)	55 (46%)	0.20
癌家族歴	21 (54%)	46 (41%)	0.16
膵癌家族歴	4 (10%)	6 (5%)	0.24
高脂血症合併	8 (20%)	58 (48%)	<0.01
高血圧合併	19 (48%)	60 (50%)	0.78
インスリン使用	22 (58%)	57 (48%)	0.26
SU 薬使用	30 (79%)	87 (73%)	0.43
ビッグアナイド薬使用	12 (32%)	56 (47%)	0.10
チアゾリジン薬使用	0 (0%)	21 (18%)	<0.01
スタチン使用	8 (20%)	54 (45%)	<0.01
ARB/ACE-I 使用	11 (35%)	50 (42%)	0.53

BMI, body mass index; SU, sulphonylurea; ARB, angiotensin receptor blocker; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor

※1 基準日:膵癌群では膵癌診断時、対照群では最終受診時

※2 膵癌群では糖尿病発症～膵癌診断、対照群では糖尿病発症～最終受診までの期間

※3 発症から2年以内の糖尿病

※4 1日アルコール摂取量が50g以上

※5 Brinkman index が800以上

● 膵癌合併糖尿病症例の臨床像の特徴

膵癌群と対照群で、DM 発症時年齢の分布を図 4 に示す。両群で二峰性の分布が認められたが、高齢発症のピークが膵癌群でより顕著であった。膵癌群における DM 発症時年齢の分布には 40～45 歳と 60～65 歳の 2 つのピークがあった。これら 2 つのピークの中の 55 歳で区切ると、糖尿病発症年齢が 55 歳以上の Late-onset DM 群が膵癌群で有意に高率であり (53% vs. 27%, $P < 0.01$)、膵癌群と対照群で DM 発症時年齢の分布に差異があると考えられた。

次に、DM の発症時年齢と罹病期間の関係を図 5 に示す。両群で負の相関が認められたが、膵癌群でより強い相関が認められた。

以上の検討より、膵癌を合併する DM には、若年発症で、膵癌を合併するまでに長い経過のある群と、高齢発症で、DM 発症後まもなく膵癌と診断される群の 2 つのグループが存在する可能性が示唆された。そこで、DM 発症時年齢が 55 歳未満の Early-onset DM 群と 55 歳以上の Late-onset DM 群の 2 群に分けて、その臨床像を比較した (表 7)。

DM 発症時年齢は、Early-onset DM 群 40 歳 (20-52 歳)、Late-onset DM 群 61 歳 (56-85 歳) であった。DM 罹病期間は Early-onset DM 群 26 年 (5-42 年)、Late-onset DM 群 6 年 (0-27 年) であり、Early-onset DM 群で有意に長期間であり ($P < 0.01$)、Early-onset DM 群には DM 発症から膵癌診断まで 2 年以内の症例はいなかった (0% vs. 33%; $P < 0.01$)。Early-onset DM 群は全例男性で (100% vs. 57%; $P < 0.01$)、DM 発症時の BMI は 2 群で差を認めなかった。Early-onset DM 群では DM 家族歴を有するものが多く (74% vs. 43%; $P < 0.05$)、インスリン

(78% vs. 40%; $P = 0.02$)・sulphonylurea (SU)薬(94% vs. 65%; $P = 0.03$)を使用している割合が高かった。

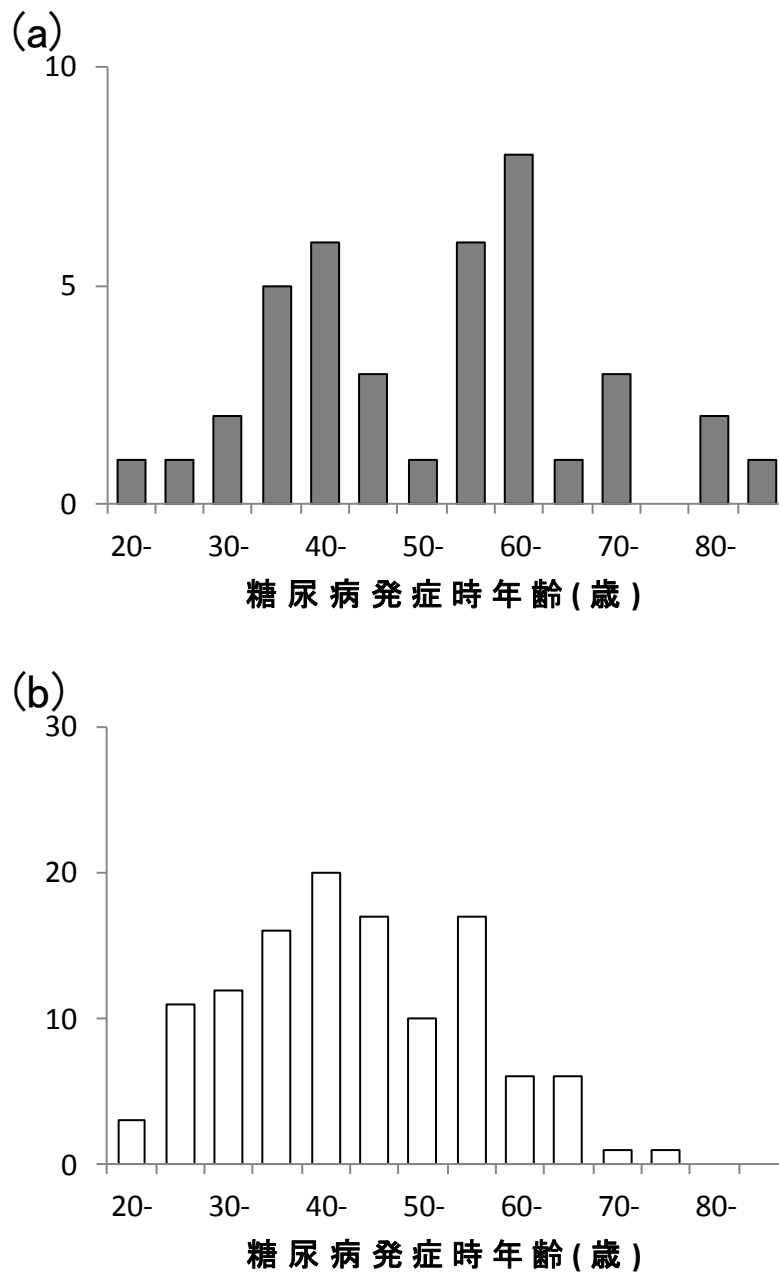


図 4. 朝日生命成人病研究所における糖尿病症例の糖尿病発症時年齢の分布
 (a)膵癌群(黒棒):40例、(b)対照群(白棒):120例。

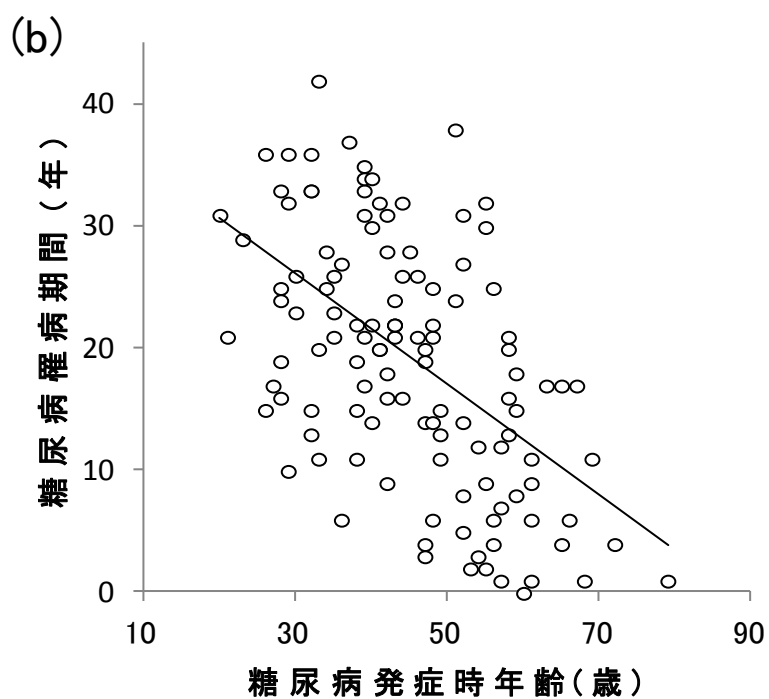
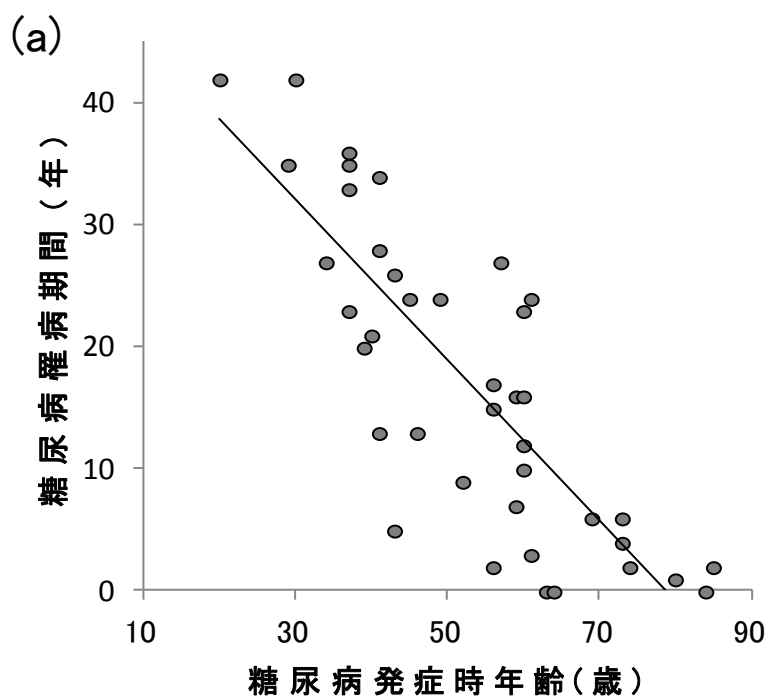


図 5. 朝日生命成人病研究所における糖尿病症例の糖尿病発症時年齢と糖尿病罹病期間の関係

(a)膵癌群(黒丸):近似式 $y = -0.66x + 51.9$ 、 R^2 値 0.66。

(b)対照群(白丸):近似式 $y = -0.46x + 39.8$ 、 R^2 値 0.28。

表 7. 朝日生命成人病研究所における膵癌合併糖尿病症例の糖尿病発症年齢別比較

	Early-onset DM (n = 19)	Late-onset DM (n = 21)	P 値
性別:男性	19 (100%)	12 (57%)	<0.01
DM 発症時年齢, median (range) [歳]	40 (20-52)	61 (56-85)	<0.01
DM 罹病期間, median (range) [年]	26 (5-42)	6 (0-27)	<0.01
新規発症 DM ^{※1}	0 (0%)	7 (33%)	<0.01
膵癌診断時年齢, median (range) [歳]	65 (49-75)	76 (58-88)	<0.01
糖尿病発症時 BMI, median (range) [kg/m ²]	27 (21-34)	24 (20-30)	0.56
膵癌診断時 BMI, median (range) [kg/m ²]	21 (17-27)	22 (15-33)	0.13
多量飲酒者 ^{※2}	9 (47%)	6 (32%)	0.32
ヘビースモーカー ^{※3}	12 (67%)	9 (45%)	0.18
糖尿病家族歴	14 (74%)	9 (43%)	<0.05
糖尿病家族歴(複数人)	5 (26%)	7 (33%)	0.63
癌家族歴	10 (56%)	11 (52%)	0.84
癌家族歴(複数人)	3 (17%)	5 (24%)	0.58
膵癌家族歴	1 (6%)	3 (14%)	0.37
高脂血症合併	4 (21%)	4 (19%)	0.87
高血圧合併	7 (37%)	12 (57%)	0.20
インスリン使用	14 (78%)	8 (40%)	0.02
SU 薬使用	17 (94%)	13 (65%)	0.03
ビッグアナイド薬使用	7 (39%)	5 (25%)	0.36
チアゾリジン薬使用	0 (0%)	0 (0%)	---
スタチン使用	4 (21%)	4 (19%)	0.87
ARB/ACE-I 使用	4 (31%)	7 (39%)	0.64

Early-onset DM: 55 歳未満発症の糖尿病、Late-onset DM: 55 歳以上発症の糖尿病

BMI, body mass index; SU, sulphonylurea; ARB, angiotensin receptor blocker; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor

※1 発症から 2 年以内の糖尿病

※2 1 日アルコール摂取量が 50g 以上

※3 Brinkman index が 800 以上

● 糖尿病症例における糖尿病発症時年齢別の膵癌合併危険因子

膵癌合併の危険因子について、Early-onset DM 群と Late-onset DM 群に分けて検討した結果を表 8 に示す。単変量解析で有意であった因子を組み合わせ、多変量解析を行った。

Early-onset DM 群では、DM 家族歴 (OR, 3.60; 95% confidence interval [CI], 1.03-15.09; $P = 0.04$)、インスリン使用 (OR, 3.52; 95% CI, 1.00-14.87; $P = 0.05$) が有意な危険因子であった。ヘビースモーカー (Brinkman index 800 以上) には膵癌合併が多い傾向を認めたが、有意ではなかった (OR, 2.96; 95% CI, 0.91-10.35; $P = 0.07$)。

Late-onset DM 群では、DM 発症時年齢 (OR, 1.12; 95% CI, 1.03-1.24; $P < 0.01$) と複数人の DM 家族歴 (OR, 6.13; 95% CI, 1.20-37.91; $P = 0.03$) が有意な危険因子であった。複数人の癌家族歴も膵癌合併と関連が認められた (OR, 8.10; 95% CI, 0.89-184.16; $P = 0.06$)。

表 8. 朝日生命成人病研究所における糖尿病症例の糖尿病発症年齢別の膵癌合併危険因子

Early-onset DM	単変量解析		多変量解析		
	with PaC (n = 19)	オッズ比	オッズ比	P 値	
	w/o PaC (n = 88)	95%信頼区間	95%信頼区間	P 値	
ヘビースモーカー※		4.56 (1.58-14.40)	<0.01	2.96 (0.91-10.35)	0.07
DM 家族歴		3.07 (1.07-10.16)	0.04	3.60 (1.03-15.09)	0.04
インスリン使用		3.20 (1.05-11.96)	0.04	3.52 (1.00-14.87)	0.05
SU 薬使用		5.67 (1.06-104.98)	0.04	2.78 (0.44-54.29)	0.31
スタチン使用		0.30 (0.08-0.90)	0.03	0.39 (0.10-1.34)	0.14
Late-onset DM	単変量解析		多変量解析		
with PaC (n = 21)	オッズ比	P 値	オッズ比	P 値	
w/o PaC (n = 32)	95%信頼区間		95%信頼区間		
DM 発症時年齢 [歳]		1.09 (1.01-1.19)	0.03	1.12 (1.03-1.24)	<0.01
DM 家族歴(複数人)		4.83 (1.16-25.16)	0.03	6.13 (1.20-37.91)	0.03
癌家族歴(複数人)		9.69 (1.41-194.02)	0.02	8.10 (0.89-184.16)	0.06

Early-onset DM: 55 歳未満発症の糖尿病、Late-onset DM: 55 歳以上発症の糖尿病

SU, sulphonylurea

※ Brinkman index が 800 以上

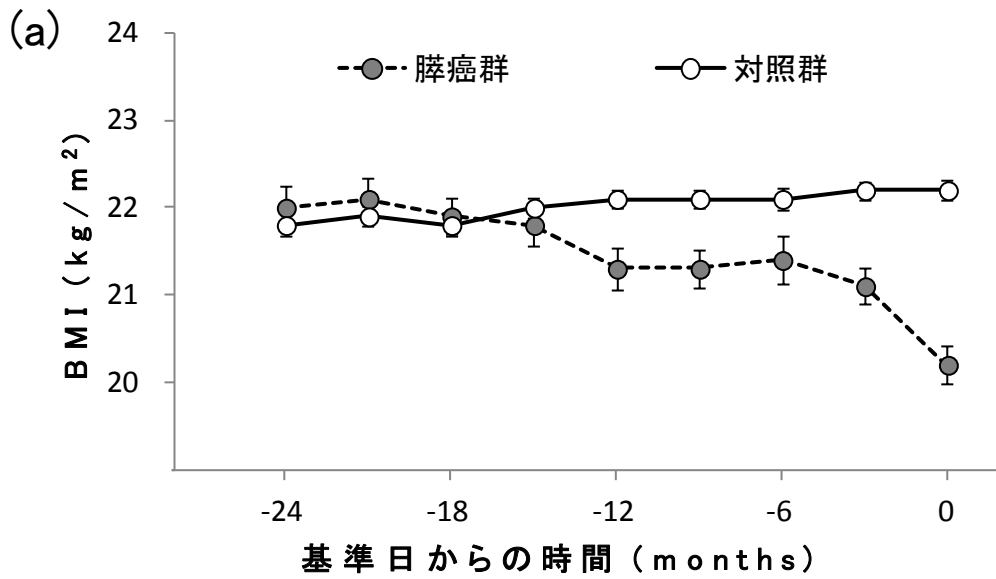
● 糖尿病症例における膵癌合併の徴候

基準日から遡って2年間のBMI、CPG、HbA1c (JDS 値)の経時的変化を図6に示す。基準日の2年前で比較すると、膵癌群と対照群でBMI ($P = 0.88$)、CPG ($P = 0.73$)、HbA1c (JDS 値) ($P = 0.52$)に差は見られなかった。

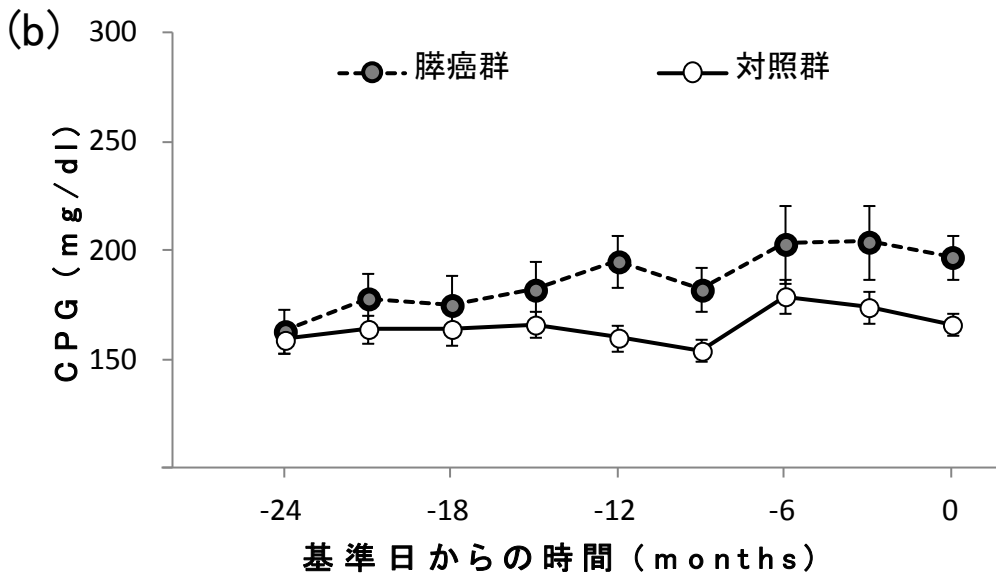
対照群では、BMI、CPG は基準日までの2年間で有意な変化は見られなかった。HbA1c (JDS 値)は緩やかな低下傾向が見られ、21 か月前、18 か月前、12 か月前ではそれぞれ、基準日の2年前と比較して有意に低値であった。

一方膵癌群では、基準日の2年前との比較では、12か月前からBMIは有意に低下をはじめ、CPG とHbA1c (JDS 値)は有意な上昇がみられた。ただし、CPG では3か月前、HbA1c (JDS 値)では9か月前の時点では2年前との比較で有意差は見られなかった。

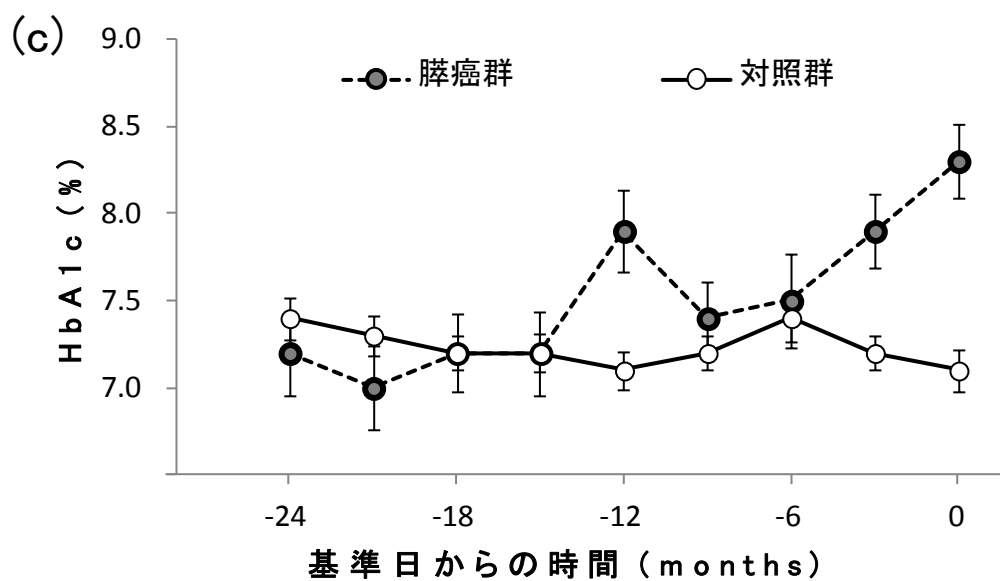
次に、膵癌群と対照群とで、各時点での比較を行った。12か月前の時点でCPG ($P = 0.01$)とHbA1c (JDS 値) ($P < 0.01$)は膵癌群で有意に高値であったが、BMIは両群で有意差を認めなかった ($P = 0.39$)。基準日での比較では、膵癌群でBMIは有意に低値で ($P = 0.01$)、CPG ($P < 0.01$)、HbA1c (JDS 値) ($P < 0.01$)は有意に高値であった。以上の経時的変化の傾向は、Early-onset DM 群と Late-onset DM 群に分けて検討しても、同様の傾向が認められた。



時間 (months)	-24	-21	-18	-15	-12	-9	-6	-3	0
膵癌群 (n)	22.0 (23)	22.1 (22)	21.9 (22)	21.8 (22)	21.3 (21)	21.3 (23)	21.4 (23)	21.1 (25)	20.2 (34)
対照群 (n)	21.8 (91)	21.9 (96)	21.8 (98)	22.0 (104)	22.1 (101)	22.1 (105)	22.1 (111)	22.2 (115)	22.2 (118)
P値	0.88	0.82	0.88	0.80	0.39	0.35	0.39	0.22	0.01



時間 (months)	-24	-21	-18	-15	-12	-9	-6	-3	0
膵癌群 (n)	163 (35)	178 (22)	175 (23)	182 (23)	195 (23)	182 (24)	203 (25)	204 (21)	197 (35)
対照群 (n)	159 (93)	164 (97)	164 (102)	166 (107)	160 (102)	154 (106)	179 (110)	174 (113)	166 (117)
P値	0.73	0.30	0.48	0.27	0.01	0.02	0.22	0.12	<0.01



時間(months)	-24	-21	-18	-15	-12	-9	-6	-3	0
膵癌群 (n)	7.2 (22)	7.0 (22)	7.2 (22)	7.2 (22)	7.9 (23)	7.4 (23)	7.5 (25)	7.9 (27)	8.3 (38)
対照群 (n)	7.4 (95)	7.3 (100)	7.2 (103)	7.2 (108)	7.1 (103)	7.2 (107)	7.4 (112)	7.2 (115)	7.1 (120)
P値	0.52	0.28	0.94	0.80	<0.01	0.42	0.64	<0.01	<0.01

図 6. 朝日生命成人病研究所における糖尿病症例の(a) body mass index (BMI)、(b) casual plasma glucose (CPG)、(c) HbA1c (JDS 値) の経時的変化

平均値と標準誤差のエラーバーで示した。表内の P 値は同一時点での膵癌群(黒丸)と対照群(白丸)の t 検定による比較。

■ 研究 2:小括

DM 症例に合併した膵癌について検討した case-control study である研究 2 は、糖尿病治療専門医療機関における検討であり、定型の質問票を用いた既往歴・家族歴などの聴取がなされており、糖尿病に関する詳細な情報が収集可能であった。また糖尿病のため定期通院している患者からの膵発癌を検討することで、体重や血糖コントロールの経時的変化を詳細に追うことが可能であった。

本研究では、膵癌を合併した DM の DM 発症時年齢が二峰性の分布を呈することが示され、Early-onset DM と Late-onset DM の 2 群に分類できる可能性が示唆された。この 2 群では臨床像も異なり、それぞれに異なる膵癌の危険因子が明らかとなった。Early-onset DM では DM 治療薬が、一方で Late-onset DM では DM 発症時年齢が膵癌合併の危険因子であった。このように異なる危険因子を持つ 2 群であったが、膵癌診断の 1 年前から体重減少と DM コントロールの悪化が両群で認められており、膵癌合併を早期に発見する徴候となると考えられた。

■ 考察

今回我々は、膵癌症例に合併したDMと、DM症例に合併した膵癌について検討し、膵癌とDMの関係について考察した。

膵癌症例に合併したDMについて検討した case series である研究 1 では、半数近くの膵癌症例にDMの合併が見られ、その約 60%が発症 2 年以内の New-onset DM であった。そして、新規 DM の発症や既往 DM の増悪というように、DMに関連して診断された膵癌の予後は、それ以外の契機で診断された症例よりも良好であり、DMに注目した膵癌スクリーニングの有効性が示唆された。

次に、DM症例に合併した膵癌について検討した case-control study である研究 2 では、膵癌を合併したDMは Early-onset DM と Late-onset DM の 2 群に分類され、それぞれに異なる危険因子が明らかとなった。これら DM 発症時年齢別の危険因子と、体重減少とDMコントロールの増悪という膵癌合併の徴候の組み合わせが、DM症例に合併する膵癌の早期診断に寄与すると考えられた。

膵癌とDMとの関係については、DMが膵癌の危険因子となっているという関係と、膵癌の症状の 1 つとしてDMが発症するという関係の 2 つがあり、双方向性の因果関係が成り立っていると考えられている。DMが膵癌の危険因子であるならば、より罹病期間の長いDMがより膵癌の危険因子となると考えられるため、Long-standing DMが膵癌の原因としてのDM

であると考えられる。一方、膵癌の一症状として出現する DM は、膵癌の進行の速さを考えれば罹病期間は短いと考えられ、New-onset DM が膵癌の結果としての DM であると考えられる。このように罹病期間に基づいた分類がこれまでなされており、発症 2~3 年の DM を New-onset DM と定義している報告が多く^{25, 26, 35, 36}、近年膵癌との関係で特に注目されているのはこの New-onset DM である。

しかしながら、この DM 罹病期間に基づいた分類にはある問題がある。それは DM 症例からみた場合、全ての DM 症例が発症後には New-onset DM に分類されることになり、高危険群の絞り込みに役立たないという点である。既報でも、New-onset DM から診断される膵癌は 1%以下に過ぎず^{35, 36}、New-onset DM を対象としたスクリーニングは費用対効果の面からみて非現実的である。膵癌の症状として生じる DM と通常の 2 型糖尿病を区別することのできる biomarker の検索が行われているが³⁷⁻³⁹、現時点で実用可能なものはまだ見つからない。今回我々は、膵癌を合併した DM 症例の DM 発症時年齢に着目し、その分布が二峰性となることから、DM 発症時年齢により Early-onset DM 群と Late-onset DM 群に分類することを提案した。膵癌を合併した DM 症例では、DM 発症時年齢と DM 罹病期間の間には強い負の相関関係があることが示され、Early-onset DM が Long-standing DM に、Late-onset DM が New-onset DM に対応することが示された。膵癌と DM の関係についていえば、Early-onset DM が膵癌の原因としての DM であり、Late-onset DM が膵癌の結果としての DM であると推測された。各群での膵癌合併の危険因子は異なっており、膵癌と DM の関係

がそれぞれで異なっているためと考えられた。今回の我々の検討から、DM 発症時年齢に基づいた分類と危険因子との組合せで、数多くいる DM 症例の中から、スクリーニングの対象としての膵癌高危険群の絞り込みができる可能性が示唆された。

また今回の我々の検討によって、DM 発症時年齢に関わらず、膵癌診断の 1 年前から体重減少と DM コントロールの増悪が認められることが明らかとなった。膵癌診断の前に空腹時血糖の上昇や体重減少が認められることは既に報告があるが^{27, 40}、これまでの報告は約 1 年単位での検討であり、我々は 3 か月単位という詳細な検討の結果を初めて提示した。その結果、膵癌患者では膵癌診断の 12 か月前に HbA1c の上昇が見られた後、一旦低下し、再度上昇に転じることが明らかとなった。これは DM 増悪に対する薬物増量や変更による治療強化による一時的な改善があるものの、膵癌による耐糖能の悪化は治療強化に抵抗性であることをうかがわせるものである。

膵癌症例における診断以前の CT 画像の検討から、診断の 6~18 か月前の CT によって病変の指摘は可能で、その時点では切除可能な段階であったことが報告されている^{41, 42}。したがって、DM の治療経過中には、体重減少と DM コントロール増悪という徴候を逃さず、CT や MRI、超音波内視鏡検査 (EUS) といった画像検査を行うことで、切除可能な段階で膵癌を診断できる可能性が示唆された。

DM が膵癌の危険因子となるメカニズムについては、高インスリンがヒト膵癌細胞株の増殖を促進すると報告されており^{43, 44}、高血糖や高脂肪酸にも膵癌増殖に対する促進効果があ

ると言われている⁴⁵。また、インスリン抵抗性は膵島細胞の増殖を促進させ、癌化につながると報告されている⁴⁶。DM 治療薬と膵発癌との関係についても、多数の報告がある。ビッグアナイド薬であるメホルミンは膵発癌の抑制効果を持つことが示されているが、一方 SU 薬やインスリン製剤は膵発癌のリスクを高めることが報告されている^{47, 48}。チアゾリジン薬は抗癌効果が示されているものの⁴⁹、コホート研究では膵発癌のリスクに影響を及ぼさなかったと報告されている⁵⁰。我々の検討においては、DM 罹病期間の長い Early-onset DM においてのみ、インスリンが膵発癌のリスクを高める効果が示された。SU 薬は単変量解析では有意な危険因子となったが、多変量解析では有意な因子としては残らなかった。ビッグアナイド薬やチアゾリジン薬については、膵発癌への影響は確認できなかった。一方、罹病期間の短い Late-onset DM では、DM 治療薬は膵癌の危険因子とはなっていなかった。

一方、膵癌の結果 DM が発症するメカニズムは、膵癌症例における検討で、インスリン分泌能(HOMA- β)の低下、インスリン抵抗性(HOMA-IR)の増大の双方が認められており⁵¹、腫瘍による膵実質の破壊や、慢性閉塞性膵炎による膵萎縮によるインスリン分泌の低下だけでは説明できない。膵癌細胞の培養上清を加えるとラット肝細胞の解糖系が抑制され⁵²、ラット膵島細胞からのインスリン分泌が抑制される⁵³などの報告があり、何らかの液性因子の関与が示唆されていたが、その候補として、S100A8タンパクのN末端にある14アミノ酸からなるペプチド(S-100A8 N-terminal peptide)の存在が報告された。このタンパクは、S100カルシウム結合タンパクファミリーの1つで、胚形成や炎症に関与しており、膵癌組織で発現

が亢進していると言われている⁵⁴。S-100A8 N-terminal peptide を培養筋芽細胞に加えると、糖利用の低下が確認されたことから、膵癌における DM の発症に関与していると考えられている³⁹。我々の検討においては、膵癌の病期進行や原発腫瘍径の増大によって DM 合併率の上昇は認められておらず、膵癌による DM 発症のメカニズムにおいては、膵実質の破壊や膵萎縮よりも、腫瘍細胞から分泌される液性因子の関与の占める比重が大きいのではないかと推察される。上記の S-100A8 N-terminal peptide に加えて、islet amyloid polypeptide (IAPP)などの液性因子は、膵癌により発症する DM を通常の 2 型糖尿病から区別するための biomarker の候補としてその有用性が検討されている^{37,39}。

本研究の問題点であるが、研究 1 で示された通り、膵癌症例全体の 17%、膵癌に合併した New-onset DM の 63%にあたる症例が膵癌診断時に同時に DM を診断されており、この患者群が研究 2 では含まれていない点が挙げられる。膵癌の予後改善のためには、この患者群を黄疸や腹痛などの症状ではなく、DM の発症を契機に診断することが必要であるが、健診施設や健診受診者への啓蒙が役立つかもしれない。また本研究は、研究 1、研究 2 ともに retrospective な検討であり、特に研究 2 では膵癌症例の数が少ないことも問題である。Retrospective な検討であるため、研究 1 では DM の診断が正規の診断基準に則ったものではなく、主として随時血糖と HbA1c (JDS 値)の単回検査のみによって診断されており、真の DM 合併率の検討ができていない。また、DM の発症時期についても病歴聴取に基づくものであり、DM 診断以前の血糖値や HbA1c が評価されておらず、必ずしも正確なものではな

い。研究 2 は case-control study であるが、マッチングされていない対照群であることも問題となるかもしれない。しかし、年齢や性別も膵癌の危険因子となる可能性があり、これらを検討項目に含める上では、年齢・性別をマッチングさせた対照群は適当でないと考えられる。

本研究では、糖尿病に関連して診断された膵癌患者の予後が、他に比べて良好であることが示され、糖尿病患者を膵癌スクリーニングの対象とすることで膵癌予後を改善できる可能性が示唆された。効率的なスクリーニングためには、対象を絞り込むことが必要であるが、糖尿病の罹病期間でなく発症時年齢に着目することで、糖尿病患者における膵癌合併の時期と危険因子が明らかとなった。Late-onset DM では膵癌合併が多く、DM 診断後早期に膵癌が診断されていることから、全例をスクリーニングの対象とすべきであろう。より DM 発症時年齢が高齢であることがこの群における危険因子であったので、対象年齢の設定には費用対効果を含めた検討が必要である。一方、Early-onset DM では、DM 診断後早期に診断される膵癌は少なく、DM 治療経過中に診断されていた。この群においては、DM 家族歴・インスリン使用という危険因子に基づいて高危険群を設定し、スクリーニングを施行することが妥当であろう。特にこの群では、DM 治療経過中の体重減少・DM コントロール増悪という膵癌合併の徴候を見逃さないことが重要である。糖尿病患者を対象としたスクリーニング戦略についてフローチャートにまとめた(図 7)。このスクリーニング戦略の実施により、膵癌の早期発見・予後改善が期待される。スクリーニングに用いる画像診断の方法としては、超音波内視鏡検査や MRI/MRCP が有用と考える^{22-24, 55-57}。このスクリーニング戦略の有用性・費

用対効果などについては、今後 prospective な検討が必要である。

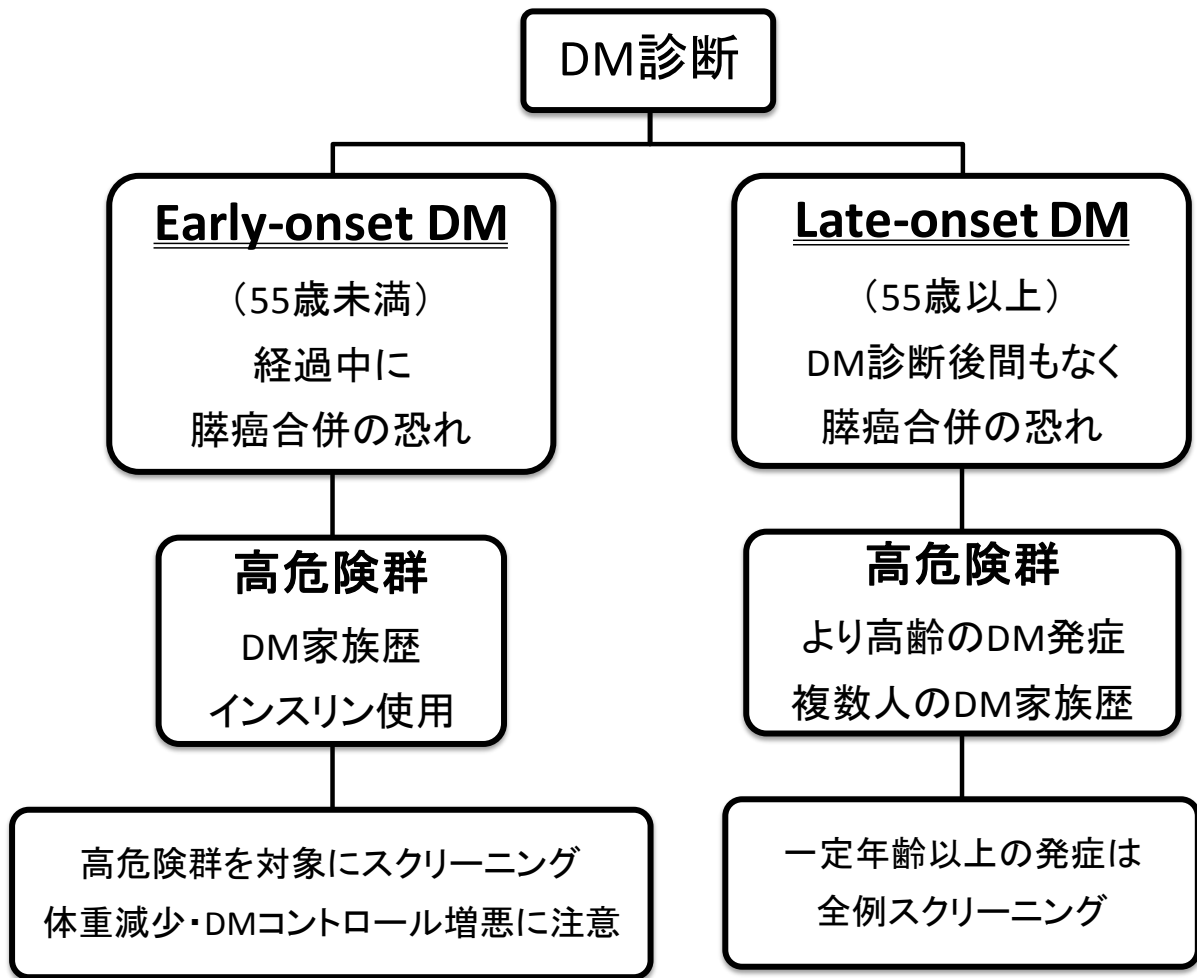


図 7. 糖尿病患者における膵癌スクリーニング戦略

■ まとめ

● 本研究により確認された既報の知見

- 膵癌患者は、その診断時に半数に DM を合併しており、その約 60%は発症から 2 年以内の New-onset DM であった。
- 膵癌患者では、膵癌診断の約 1 年前に空腹時血糖の上昇と体重減少が認められ、膵癌合併の徴候となりうると考えられた。

● 本研究により新たに明らかとなった知見

- 膵癌患者の予後は、DM 合併の有無では差を認めなかったが、新規 DM の発症や既往 DM の増悪を契機に診断された膵癌患者の予後は、その他の患者に比べて良好であった。
- 糖尿病の発症時年齢に着目すると、Early-onset DM と Late-onset DM とで、膵癌合併までの罹病期間や危険因子が異なり、それに応じたスクリーニング体系の構築が期待される。
- 膵癌診断に先行する体重減少と DM コントロール増悪について、3 か月毎という詳細な経時的変化が明らかになった。

■ 結論

本研究では、膵癌症例に高率に DM を合併することが確認され、新規 DM の発症や既往 DM の増悪というように、他の症状がなく DM のみを契機に診断された膵癌の予後は良好であり、早期膵癌診断の糸口となりうることが示された。しかし、一方で現状の診断体系では DM に関連し膵癌が診断された症例は全体の 7%と限られており、DM に注目した膵癌診断体系の構築が必要と考えられた。

DM 症例からの発癌の危険因子の検討では、DM 発症時年齢に応じて特有の危険因子が明らかとなり、DM 発症時年齢に応じた膵癌高危険群の絞り込みの可能性が示唆された。この危険因子と、体重減少と DM コントロール増悪という膵癌合併の徴候の組み合わせが、DM に注目した早期膵癌の診断の一助となると思われた。

今後、DM 症例中の高危険群から早期膵癌を発見するためのスクリーニングの有用性を検討する prospective な検討が必要であり、また膵癌と DM との関係を解明するための基礎的な研究の積み重ねも必要である。

■ 謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学消化器内科教授
小池和彦先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、ご指導をいただいた東京大学消化器内
科 中井陽介先生、伊佐山浩通先生、多田稔先生に深く感謝致します。

今回の研究を遂行するにあたり、多大なご協力をいただいた朝日生命成人病研究所 柳
井綾子先生、赤沼真夫先生に深く感謝いたします。

■ 引用文献

1. 人口動態統計. 厚生労働省大臣官房統計情報部, 2008.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
5. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III

- randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-8.
6. Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Omata M, Koike K, Group GS. The final analysis of a multicenter randomized controlled trial of gemcitabine (G) alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer (PC): GEMSAP study. *J Clin Oncol* 2011;29:suppl; abstr 4040.
 7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardiere C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Pere-Verge D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
 8. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.

9. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijnl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-81.
10. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.
11. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, Miyamoto T, Tomioka T, Yamamoto K, Yamaguchi T, Izawa K, Tsunoda T, Yoshino R, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986;203:77-81.
12. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Nakaizumi A, Uehara H, Kitamura T, Kuroda C. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter--collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 1999;46:8-15.
13. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
14. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in SEER registries, 1992-2008. *Hepatology* 2011.

15. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, Haruma K. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:760-4.
16. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
17. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
18. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Inaba Y, Kurosawa M, Kawamura T, Motohashi Y, Ishibashi T. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007;120:2665-71.
19. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993-8.
20. Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Toda N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1265-70.

21. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, Ishida T, Takano Y, Tanaka S, Takenaka A. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008;57:1561-5.
22. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
23. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-81; quiz 665.
24. Ludwig E, Olson SH, Bayuga S, Simon J, Schattner MA, Gerdes H, Allen PJ, Jarnagin WR, Kurtz RC. Feasibility and yield of screening in relatives from familial pancreatic cancer families. *Am J Gastroenterol* 2011;106:946-54.
25. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95-101.

26. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-7.
27. Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM, Chari ST. Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2318-25.
28. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:88-95.
29. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-9.
30. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293:194-202.
31. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Invest* 2010;1:212-228.
32. 日本膵臓学会. 膵癌取扱い規約. 第6版: 金原出版, 2009.

33. 国民健康・栄養調査. 厚生労働省, 2007.
34. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:65-85.
35. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-11.
36. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, Corley D, Shen H, Walter LC, McQuaid K. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366-72; quiz 1301.
37. Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmansson L, Pour PM, Westermark P, Adrian TE. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994;330:313-8.
38. Pfeffer F, Koczan D, Adam U, Benz S, von Dobschuetz E, Prall F, Nizze H, Thiesen HJ, Hopt UT, Lobler M. Expression of connexin26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004;29:284-90.

39. Basso D, Greco E, Fogar P, Pucci P, Flagiello A, Baldo G, Giunco S, Valerio A, Navaglia F, Zambon CF, Falda A, Pedrazzoli S, Plebani M. Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide: a diabetes cause? *Clin Chim Acta* 2006;372:120-8.
40. Hart PA, Kamada P, Rabe KG, Srinivasan S, Basu A, Aggarwal G, Chari ST. Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* 2011;40:768-72.
41. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, Christensen JA, Harmsen WS, Crownhart BS, Chari ST. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *Am J Roentgenol* 2004;182:897-903.
42. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2157-63.
43. Wang F, Larsson J, Adrian TE, Gasslander T, Permert J. In vitro influences between pancreatic adenocarcinoma cells and pancreatic islets. *J Surg Res* 1998;79:13-9.
44. Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose

- utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas* 2000;21:310-20.
45. Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Reversal of enhanced pancreatic cancer growth in diabetes by insulin. *Surgery* 1995;118:453-7; discussion 457-8.
 46. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, Adrian TE, Pour PM. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology* 2001;120:1263-70.
 47. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
 48. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
 49. Galli A, Ceni E, Crabb DW, Mello T, Salzano R, Grappone C, Milani S, Surrenti E, Surrenti C, Casini A. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit invasiveness of pancreatic cancer cells via PPARgamma independent mechanisms. *Gut* 2004;53:1688-97.
 50. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, Jr., Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:923-9.
 51. Chari ST, Zapiach M, Yadav D, Rizza RA. Beta-cell function and insulin resistance

- evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology* 2005;5:229-33.
52. Basso D, Valerio A, Brigato L, Panozzo MP, Miola M, Lucca T, Ujka F, Zaninotto M, Avogaro A, Plebani M. An unidentified pancreatic cancer cell product alters some intracellular pathways of glucose metabolism in isolated rat hepatocytes. *Pancreas* 1997;15:132-8.
 53. Wang F, Adrian TE, Westermarck G, Gasslander T, Permert J. Dissociated insulin and islet amyloid polypeptide secretion from isolated rat pancreatic islets cocultured with human pancreatic adenocarcinoma cells. *Pancreas* 1999;18:403-9.
 54. Shen J, Person MD, Zhu J, Abbruzzese JL, Li D. Protein expression profiles in pancreatic adenocarcinoma compared with normal pancreatic tissue and tissue affected by pancreatitis as detected by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Cancer Res* 2004;64:9018-26.
 55. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S82-6.
 56. Verna EC, Hwang C, Stevens PD, Rotterdam H, Stavropoulos SN, Sy CD, Prince MA, Chung WK, Fine RL, Chabot JA, Frucht H. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and

genetics. Clin Cancer Res 2010;16:5028-37.

57. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, Slater EP, Heverhagen JT, Gress TM, Rothmund M, Bartsch DK. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. Gut 2009;58:1410-8.