

氏名（本籍）	中澤 健介
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7444 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	糖尿病を合併した原発性肺癌の予後についての検討

主査	筑波大学教授	博士（医学）	佐藤 幸夫
副査	筑波大学准教授	医学博士	鬼塚 正孝
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高屋敷 典生
副査	筑波大学講師	博士（医学）	水本 斉志

論文の内容の要旨

（目的）

糖尿病と癌はその発症と予後に生活習慣の影響を大きく受ける疾患である。診療において糖尿病を合併した癌にはしばしば遭遇し、血糖コントロールの悪化や癌に対する治療法選択に関して難渋することも少なくない。糖尿病自体が様々な癌種において発癌リスクを高め、予後を悪化させるという報告があるが、原発性肺癌と糖尿病の関連についてはまだ一定の見解が得られていない。糖尿病合併肺癌の背景と予後、および組織型別・治療法別の予後を検討することを目的とした。

（対象と方法）

1999 年以降、筑波大学附属病院呼吸器内科、筑波メディカルセンター病院呼吸器内科において診断・治療された原発性肺癌症例を対象とし、その診療録を *retrospective* に調査した。糖尿病合併例の判断基準として 1. 空腹時血糖値 126mg/dl 以上、2. 随時血糖値 200mg/dl 以上、3. HbA1c(NGSP 値)6.5% 以上、4. 糖尿病として治療中である、または糖尿病として治療歴を有することとした。研究 1 として糖尿病合併肺癌の背景と予後について、研究 2 として肺癌組織型別、初回治療法別にみた糖尿病合併肺癌の予後、研究 3 として HbA1c 別にみた糖尿病合併肺癌の予後について検討を行った。

（結果）

研究 1 の結果、糖尿病合併肺癌は非合併例と比較して予後不良であり、多変量解析において糖尿病合併は予後不良因子であることが判明した。研究 2 では、肺癌の組織型別、初回治療法別に糖尿病合併群と非合併群を比較した結果、非小細胞肺癌の外科療法群ならびに小細胞肺癌の化学療法群において、糖尿病合併例が予後不良であった。術後再発では、2 年再発率が糖尿病非合併例と比較して糖尿病合併例で

有意に高く、5年再発率でも糖尿病合併例で再発率が高い傾向にあった。検討3について、HbA1c8.0%を基準としてHbA1c \geq 8.0%、HbA1c $<$ 8.0%、糖尿病非合併群の3群に分類し、それらの予後の比較をおこなった。その結果、小細胞肺癌ではHbA1c \geq 8.0%群が、HbA1c $<$ 8.0%群、糖尿病非合併群と比較して予後不良であり、多変量解析の結果、小細胞肺癌患者でHbA1c \geq 8.0%の糖尿病が、予後不良因子であることが判明した。

(考察)

糖尿病合併肺癌が予後不良となる理由や非小細胞肺癌と小細胞肺癌での予後に違いについて、他癌種での報告をもとに2つの仮説が考えられた。第一に糖尿病合併癌患者では高インスリン血症の結果として、腫瘍細胞増殖や転移が亢進している可能性がある。いくつかの癌種ではInsulin-like growth factor-1(IGF-1)のようなインスリン様成長因子(Insulin-like growth factors; IGFs)が細胞増殖や分化、転移、生存などにおける重要な役割を担っている。肺癌患者では、糖尿病合併によるインスリン高値や活性型IGF-1の増加が腫瘍細胞増殖や腫瘍の成長を促している可能性がある。さらに研究3の結果では、小細胞肺癌において糖尿病の有無だけではなく、HbA1cの程度も腫瘍の進展、増殖に影響している可能性が示された。第二に糖尿病合併癌患者の治療が非合併患者よりも消極的になっている可能性である。つまり糖尿病合併癌患者と非合併癌患者の治療の違いが予後の差となっている可能性があげられる。しかし我々の研究では化学療法や根治的放射線照射を受けた非小細胞肺癌患者の結果はこの仮説と合致しなかった。原因として化学療法や根治的放射線照射などの治療自体が非小細胞肺癌患者の予後に大きな影響を与えない可能性も考えられた。

(結論)

研究1では肺癌患者で糖尿病の合併は予後不良となることが判明し、多変量解析によって糖尿病合併は予後不良因子であることを明らかにした。研究2では肺癌の組織型や治療方法により糖尿病の影響が異なる可能性が示された。研究3では血糖コントロールの指標であるHbA1c値が小細胞肺癌の予後に影響を与える可能性を示した。この理由の解明や高血糖や高インスリン血症が肺癌の進行に影響する機序を解明することで糖尿病合併肺癌患者の予後の改善につながると考えている。

審査の結果の要旨

(批評)

中澤氏の研究により、肺癌患者において糖尿病合併は予後不良因子であること、組織型や治療方法により糖尿病の影響が異なる、HbA1c値が小細胞肺癌の予後に影響を与える可能性が示された。

膨大なデータを詳細に解析し、研究の計画・遂行・結果の評価が、科学的・論理的に適確に行われている。今後糖尿病が予後不良因子となるメカニズムの解明の研究に取り組んで頂きたい。

平成26年12月22日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。