糖尿病を合併した原発性肺癌の
予後についての検討

２０１４

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

中澤　健介

目次

第 1 章　　序章　1

1.　肺癌の現況　4

2.　糖尿病の現況　18

3.　小括　24

参考文献　26

第 2 章

1.　糖尿病合併原発性肺癌の予後

研究 1　糖尿病合併肺癌の背景と予後についての検討　38

小括　43

研究 2　肺癌の組織型別，初回治療法別にみた糖尿病合併肺癌の予後についての検討　50

小括　57

研究 3　HbA1c みた糖尿病合併肺癌の予後についての検討　68

小括　74

参考文献　84

第 3 章　　総括　89

謝辞　91

参考論文

第１章　序章

癌と糖尿病はともに日本のみならず，世界において増加している疾患である[1)2)]．　癌と糖尿病は，その発症と予後に加齢，男性などの因子に加え，肥満，喫煙，運動不足，過剰飲酒など多くの共通した生活習慣の影響を大きく受け，本邦では糖尿病患者の死因の 39.1%が癌死であることからも，両者の合併の多さが推察される[3)]．日常臨床においても，糖尿病患者で癌を発症し耐糖能が悪化する症例や，癌の治療中にステロイドなどの薬剤により血糖コントロールが悪化する症例もしばしば経験し，また糖尿病合併症により癌の治療選択に難渋することも少なくない．

近年，癌と糖尿病の相互関連性について注目が集まり，2010 年に米国糖尿病学会と米国癌学会は両者の関連性に関するステートメントを発行した[4)]．また日本でも日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会が設立され，2013 年に糖尿病と癌に関する委員会報告が発行された[5)]．そこでは，糖尿病は全癌および大腸癌，肝臓癌，膵臓癌のリスク増加と関連が示されたが，肺癌を含めたその他の癌については関連がない，もしくは一定した結論が得られていないとの報告であった．糖尿病と癌死亡リスクについての報告では，Seshasai らは，糖尿病患者では癌死亡リスクが上昇する(HR＝1.25　95%CI，1.19-1.31)とし，糖尿病と肺癌

死亡リスクとは中程度の関連があると報告した[6]．また Shieh らも肺癌患者において糖尿病の合併で死亡リスクが上昇することを報告している[7]．(HR=1.44 95%CI，1.15-1.80) 本邦の報告では久山町研究があり，75g 経口ブドウ糖負荷試験を行い，負荷後 2 時間の血糖値上昇が，肺癌の死亡リスクと関連があると報告した[8]．(HR＝1.99　95%CI，1.14-3.48) また，糖尿病合併癌患者の予後については，大腸癌[9]，膵臓癌[10]，乳癌[11]，肝臓癌[12]では糖尿病が合併することで予後不良となることが報告されているが，肺癌の予後についての報告は限られているのが現状である[6)13)-19)]．糖尿病合併肺癌患者の予後について，過去の報告では，2 つの研究グループで糖尿病合併肺癌患者では非合併例と比較し予後が改善すると報告したが[17)18)]，6 つの研究グループでは肺癌患者における糖尿病合併は予後に関連がないか[13)14)15)]，もしくは予後不良となる[6)16)19)]と報告した．このように糖尿病を合併した原発性肺癌の予後については，報告も限られており，一定の見解が得られていないのが実状である．

そのため今回，肺癌患者における糖尿病と予後の関連性を明らかにすることを目的とし検討を行った．本研究では筑波大学呼吸器内科ならびに筑波メディカルセンター病院呼吸器内科の原発性肺癌症例を対象とした．第 2 章で，糖尿病合併原発性肺癌の予後についての検討と，肺癌の組織型や初回治療法別にみた糖尿病と予後の関連，HbA1c と予後の関連についての検討結果を報告する．

その前に，本章で本研究の背景となる肺癌ならびに糖尿病の現況について詳述する．

第 1 章

1.　肺癌の現況

1）肺癌とは

肺癌とは，気管支上皮，気管支粘液腺，肺胞上皮組織から発生する悪性腫瘍の総称であり，組織型としては，腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌，小細胞癌に大きく分類される．臨床像や治療方法が異なることから，小細胞癌とそれ以外を非小細胞癌とし，取り扱うことが多い．その頻度としては，小細胞癌は約 15%，非小細胞癌は約 85%の頻度である[20)21)]．非小細胞癌では男女ともに，腺癌の占める割合が増加しているが，特に女性は腺癌の割合が高い[22)]．主要な危険因子は喫煙であり，特に扁平上皮癌，小細胞癌で喫煙との関連性が強い．日本人における喫煙による肺癌発症の危険性は，非喫煙者と比較し男性では 4.4 倍，女性では 2.8 倍に上昇すると報告される[23)]．　その他にアスベスト，クロム，ニッケルなどの吸入で職業性肺癌が誘発される[20)21)]．また，肺癌を合併する頻度が高い疾患として慢性閉塞性肺疾患[24)25)]，肺嚢胞[26)27)]，間質性肺炎[25)28)29)]などがあげられる．

2）肺癌の現況

2010 年の死亡数・死亡率(人口 10 万対)を死因順位別にみると，第 1 位は悪性新生物で 353499 人，279.7 であり，第 2 位は心疾患，第 3 位は脳血管疾患であった. 悪性新生物の年次推移をみると, 一貫して増加傾向にあり, 1981 年以降, 死因順位第 1 位で 2012 年の全死亡者に占める割合は 29.5%となっている. その悪性新生物について死亡数，死亡率を部位別にみると，肺癌が第 1 位であり，年間 69778 人，11.8 となっている．死亡数は男女とも増加しており，男性では 1991 年以降，第 1 位であり，女性は大腸癌に続き第 2 位となっている [30].

3）肺癌の診断について

肺癌が疑われる場合には，病理学的診断で肺癌を確定し，病期分類をおこない，治療方針を決定する．しかし，肺癌は進行するまで自覚症状に乏しいことも多く，早期発見が困難な疾患の一つである [31]．そのため診断時には手術が困難な状況であることも多い [32)33]．病理学的診断を行うためには，喀痰細胞診や気管支鏡による擦過細胞診，腫瘍生検が必要となる．また肺末梢に存在する病変には，体表からの CT ガイド下生検も行われる [34]．また胸水貯留例では胸水細胞診 [35]での診断や，脳，骨，リンパ節といった遠隔転移部位の検体で診断することもある [36)37)38]．肺癌の病理学的診断ののちに，後述する TNM 分類に基

づき病期分類がなされる[39]．原発巣やリンパ節転移の評価には造影 CT を用いるが，最近では ^{18}F-fluoro-2-deoxy-d-glucose（FDG）positron emission tomography and computed tomography (PET/CT)も使用される[40][41]．遠隔転移検索には腹部臓器では CT や超音波，脳では造影 MRI，骨では骨シンチグラフィーが行われているが，近年では脳以外の転移検索に PET/CT を用いる施設もある[42]．

なお，本研究における診断の際に用いた肺癌 TMN 分類[39]，治療効果判定基準[43]および治療適応を検討する際に考慮する Performance Status(PS)[44]の詳細は次に示す通りである．

肺癌 TNM 分類

TNM 分類は，癌の進展度の正確な記載および分類であり，治療計画の設定，予後の示唆，治療効果の評価などの目的がある．T は tumor(原発腫瘍の進展度)，N は lymph node(所属リンパ節転移の有無)，M は metastasis(遠隔転移の有無)を表し，各々の組み合わせにより病期(stage)が定められている．UICC(Union for International Cancer Control；国際対がん連合)による肺癌 TNM 分類は 1997 年に大幅な改定があり [45]，第 6 版として使用されてきたが，その後 IASLC(International Association for the Study of Lung Cancer；世界肺癌学会)が改訂案を提案し [46)~50)]，UICC が承認したものが 2009 年 1 月に UICC による TNM 病期分類の改訂(UICC-7)となった．これに従い「肺癌取扱い規約」が 2010 年 1 月より第 7 版に改訂された．本研究では第 7 版に基づいて，2010 年 1 月以前の症例については TNM 分類，stage を再評価し検討に用いた．改訂の主な変更点は，①T 因子が細分化され，T1→T1a，T1b，T2→T2a，T2b となり，7cm を超える腫瘍は T2→T3 に変更．②肺内結節は同一葉内が T4→T3 へ，同側他肺葉は M1→T4 へ，対側肺は M1→M1a と変更．③胸膜播種，悪性胸水，心嚢水は T4→M1a，遠隔転移は M1→M1b となったことである．また stage 分類も変更された．

2010 年改訂第 7 版　TNM 分類

T-原発腫瘍

TX：原発腫瘍の存在が判定できない，あるいは，喀痰または気管支細胞洗浄診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない.

T0：原発腫瘍を認めない

Tis：上皮内癌(carcinoma in situ)

T1：腫瘍最大径≦3cm，肺か臓側胸膜に覆われている，葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし(すなわち主気管支に及んでいない)

T1a　腫瘍最大径≦2cm

T2b　腫瘍最大径＞2cm でかつ≦3cm

T2：腫瘍最大径＞3cm でかつ 7cm，または腫瘍最大径≦3cm でも以下のいずれかであるもの(T2a)

・主気管支に及ぶが気管分岐部より≧2cm 離れている

・臓側胸膜に浸潤

・肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない

T2a　腫瘍最大径＞3cm でかつ≦5cm，あるいは≦3cm で胸膜浸潤あり(PL1，PL2，葉間の場合は PL3)

T2b　腫瘍最大径＞5cm でかつ 7cm

T3：最大径＞7cm の腫瘍；胸壁(superior sulcus tumor を含む)，横隔膜，横隔神経，縦隔胸膜，心膜のいずれかに直接浸潤；分岐部より 2cm 未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない；一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎；同一葉内の不連続な副腫瘍結節

T4：大きさを問わず縦隔，心臓，大血管，気管，反回神経，食道，椎体，気管分岐部への浸潤，あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節

N-所属リンパ節

NX：所属リンパ節評価不能

N0：所属リンパ節転移なし

N1：同側の気管支周囲かつ/または同側肺門，肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める

N2：同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節への転移

N3：対側縦隔，対側肺門，同側あるいは対側の前斜角筋，鎖骨上窩リンパ節への転移

M-遠隔転移

MX：遠隔転移評価不能

M0：遠隔転移なし

M1：遠隔転移がある

M1a　対側肺内の副腫瘍結節，胸膜結節，悪性胸水(同側，対側)，悪性心嚢水

M1b　他臓器への遠隔転移がある

病期分類

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
ⅠA 期	T1a または T1b	N0	M0
ⅠB 期	T2a	N0	M0
ⅡA 期	T1a または T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
ⅡB 期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
ⅢA 期	T1a または T1b	N2	M0
	T2a または T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
ⅢB 期	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
Ⅳ期	AnyT	Any N	M1a または M1b

治療効果判定基準

本研究では化学療法に対する治療効果判定基準として，固形がん治療効果判定のための RECIST(Response Evaluation Criteria Solid Tumors) Guideline を用いた.

これは，2009 年に version1.1 へ改訂され，主な変更点として，評価対象とする病変数が，臓器ごとに最大 5 か所から 2 か所となり，合計 10 か所から 5 か所に減少したことや病的リンパ節腫大の評価として，短径 15mm 以上のリンパ節を測定可能とし，標的病変としての評価を可能としたこと，また，進行(PD)の定義として標的病変の最長径の総和の 20%の増加に加え，絶対値で 5mm 以上の増加を必要としたことなどがあげられる．下記に概略を示す.

RECIST Guidelines

腫瘍縮小効果判定においては，すべての標的病変を測定する．標的病変とは，長径を測定可能なすべての病変のうち，繰り返して正確に測定するのに適した病変で，そのうち 1 臓器あたり 2 病変までの合計 5 病変とし，それらの最長径の総和をベースライン値とする．一方，非標的病変とは標的病変以外の測定可能病変および測定不可能病変とする.

標的病変の評価

完全奏功(complete response; CR)：

すべての標的病変の消失

部分奏功(partial response; PR)：

ベースライン径和に比して標的病変の径和が 30%以上減少.

進行(progressive disease; PD)：

経過中の最小の径和に比して標的病変の径和が 20%以上増加，かつ，径和が絶対値でも 5mm 以上増加.

安定(stable disease; SD)　：

経過中の最小の径和に比して，PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない.

非標的病変の評価

完全奏功(complete response; CR)：

すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下．すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ(短径が 10mm 未満)とならなければならない.

非 CR/非 PD(non-CR/non-PD)：

1 つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える.

進行(progressive disease; PD)：

既存の非標的病変の明らかな増悪

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-CR or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-CR or 評価の欠損あり	なし	SD
問わない	non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

Performance status

全身状態の客観的評価基準として　Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)　Performance Status(PS)が広く用いられているが，本研究でもこれを用いた.

Score	定義
0	全く問題なく活動できる．発病前と同じ日常生活が制限なく行える.
1	肉体的に激しい活動は制限されるが，歩行可能で，軽作業や座っての作業は行うことができる．例：軽い家事，事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない. 日中の 50%以上はベッド外で過ごす.
3	限られた自分の身の回りのことしかできない．日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす.
4	全く動けない．自分の身の回りのことは全くできない．完全にベッドか椅子で過ごす.

4）肺癌の治療について

非小細胞癌の治療

ⅠA 期，ⅠB 期，ⅡA 期，ⅡB 期に対しては，外科的切除が第 1 選択となる[20)51)]．病理病期別 5 年生存率はⅠA 期 83.9%，ⅠB 期 66.3%，ⅡA 期 61.0%，ⅡB 期 47.4%と報告される[52)]．また，Ⅰ期からⅡ期で完全切除可能であった場合には，術後化学療法を行うことでの延命効果が認められる[53)-57)]．ⅢA 期に関しては，外科的切除が第 1 選択になるのは，T3N1M0 症例であり，その他の N2 症例ではⅢB 期に準じた化学療法と放射線治療の併用療法が標準治療となる．ⅢB 期には，外科的切除は選択肢とならず[37)]，根治的胸部放射線照射の適応がある場合は，化学療法と放射線療法の同時併用が標準治療となる[58)59)]．化学療法は一般的にはプラチナ製剤を用いた 2 剤併用療法が使用される．根治的胸部放射線照射が適応とならない悪性胸水，両側肺門リンパ節腫大のある症例では，化学療法のみが選択される[60)61)]．Ⅳ期に関しては，化学療法が標準治療となる．各病期の 5 年生存率はⅢA 期 34.6%，ⅢB 期 27.6%，Ⅳ期 19.9%と報告される．

小細胞肺癌の治療

小細胞肺癌でも TNM 分類および病期分類を用いるが，一般的に限局型「limited disease : LD」と，進展型「extensive disease : ED」に分類される[21]．限局型は一側胸郭内，同側肺門リンパ節，両側鎖骨上窩リンパ節，両側縦隔リンパ節に限局している症例であり，進展型は限局型の範疇を超えて進展している症例である．

Ⅰ期，特にⅠA 期では外科的切除と術後化学療法の併用により，生存率の向上が期待できる[21)62]．Ⅰ期以外の限局型に関しては，化学療法と同時に根治的胸部放射線照射(1 回 1.5Gy，1 日 2 回照射)，加速多分割照射(accelerated hyperfractionation: AHF)法を行うことが標準治療となる[63)-65]．進展型については，化学療法が標準治療となる．小細胞肺癌の特徴として初回化学療法における奏効率が 70~80%と非常に高いため，原疾患により PS 不良となっている患者においても治療により PS の改善が期待できることから，非小細胞肺癌では化学療法の適応外とされる PS3 でも治療適応となる．しかしながら，非小細胞肺癌と比較して予後は不良であり，無治療では生存中央値は限局型で約 3 ヵ月，進展型で 5 週となる．限局型での放射線化学療法併用での生存中央値は約 2 年，進展型の化学療法例では 1 年程度である[66)67]．

2. 糖尿病の現況

1) 糖尿病とは

糖尿病とはインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群であると定義される．日本人の大多数は 2 型糖尿病であり，これはインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に，過食(とくに高脂肪食)．運動不足，肥満，ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する[68]．

2) 糖尿病の現況

世界の糖尿病の状況は，IDF(International Diabetes Federation；国際糖尿病連合)の報告で，成人の糖尿病有病率は 2011 年時 8.3%から 2030 年時には 9.9%に増加し，すべての年齢層における糖尿病人口の増加が予測されている．とくに発展地上国における急増が深刻であり，今後の世界医療経済に大きな影響を及ぼすことが予想されている．また，2011 年における国別の糖尿病人口において日本は第 6 位であった[2]．

日本国内の報告では，「2012 年国民健康・栄養調査」の推計で HbA1c ≧6.5%，もしくは現在糖尿病治療中である「糖尿病が強く疑われる人」は 950 万人，6.0%

＜HbA1c≦6.5%である「糖尿病の可能性を否定できない人」は 1100 万人で，両者を合わせると 2050 万人と報告している．1997 年の調査と比較すると「糖尿病が強く疑われる人」は 690 万人であったことから，1.3 倍以上の増加となる[2)]．　また，「糖尿病が強く疑われる人」の割合は，男性 15.2%，女性 8.7%であり，「糖尿病の可能性を否定できない人」の割合は男性 12.1%，女性 13.1%で合わせて男性 27.3%，女性 21.8%であった．これらの割合は年齢とともに増加傾向を示し．60-69 歳の「糖尿病が強く疑われる人」の割合は，男性 20.7%，女性 12.6%，70 歳以上では男性 23.2%，女性 16.7%となっている．また治療に関して「糖尿病が強く疑われる人」のうち.「治療を受けている」人の割合は，1997 年から徐々に増加し 60%以上となっているものの, 2012 年でも 30%以上の人が無治療となっている[2)].

3)　糖尿病の診断について

　診断は高血糖が慢性に持続していることを証明することによって行われる．そのために，採血による糖代謝異常の確認や 75g 経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)によって，「糖尿病型」「境界型」「正常型」を判定する．糖代謝異常の判定区分と判定基準は①早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上，②75gOGTT で 2 時間値 200mg/dl 以上，③随時血糖値で 200mg/dl 以上，④HbA1c が 6.5%以上

のいずれかが確認された場合に「糖尿病型」と判定する．⑤早朝空腹時血糖値が 110mg/dl 未満，⑥75 g OGTT で 2 時間値 140mg/dl 未満がともに確認された場合に「正常型」と判定し，「糖尿病型」「正常型」に属さない場合を「境界型」とする．　これらをもとに診断することになるが，その手順は別の日におこなった検査で「糖尿病型」が再確認できれば糖尿病の診断となる．ただし，初回検査と再検査の少なくとも一方で必ず血糖値の基準を満たすことが必要である．また，血糖値と HbA1c を同時測定し，ともに「糖尿病型」を確認できれば，初回検査のみで糖尿病と診断できる[68]．

この糖尿病の診断基準や HbA1c について，診断基準の改訂や HbA1c の国際標準化が行われ，血糖コントロールの目標値も改訂されるなど，この数年で糖尿病の基準に大きな変化が見られた．

糖尿病診断基準の改訂について

2010 年 7 月に糖尿病診断基準の改訂が行われた．それまでは「糖尿病型」の判定は血糖値のみでの判定であったため，HbA1c 高値が確認されても「糖尿病型」の判定はできなかった．しかし改訂により，HbA1c≧6.5%の場合でも糖尿病型と判定するようになり，HbA1c がより積極的な診断に組み込まれた．

HbA1c の国際標準化について

平均血糖値を反映する指標の一つに HbA1c(hemoglobinA1c, グリコヘモグロビン)がある．これは，採血時から過去 1，2 ヵ月の平均血糖値を反映し，糖尿病の診断に用いられるとともに，血糖コントロールの指標となるもので，耐糖能正常者の基準値は HbA1c4.6～6.2%とされる．赤血球寿命との関連があり，出血，鉄欠乏性貧血の回復期，溶血性疾患や肝硬変で低値をとり，またさまざまな異常ヘモグロビン症でも平均血糖値とかい離した値になるので注意を要する[68]．

日本では，今まで HbA1c は Japan Diabetes Society(JDS)値が用いられてきたが，日本以外のほとんどの国では National Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)値が用いられ, それらの値に差が生じていた．そのため，2012 年 4 月 1 日以降，日常臨床においても NGSP 値を用いることとなり，それ以前の JDS 値で表記された HbA1c は換算式により NGSP 値へと変更することとなった[69]．NGSP 値への換算式は下記の通りである．

NGSP 値(%)=JDS 値(%)×1.02+0.25(%

この換算式で計算すると(小数点以下第三位まで計算し第二位を四捨五入),

①JDS 値で 4.9%以下では NGSP 値(%)=JDS 値(%)+0.3(%)

②JDS 値で 5.0~9.9%では NGSP 値(%)=JDS 値(%)+0.4(%)

③JDS 値で 10.0～14.9%では NGSP 値(%)=JDS 値(%)+0.5(%)

となる．本研究でも NGSP 値での測定はそのまま使用したが，JDS 値は上記換算式を用いて NGSP 値へ換算したものを使用した [70].

4)血糖コントロール目標値について

これまでは，血糖コントロール指標と評価として，HbA1c，空腹時血糖値，食後 2 時間値血糖値を優，良，可，不可の指標のもとに分類していた [71]．しかし， 2013 年 5 月，日本糖尿病学会より合併症予防のための血糖コントロール目標値を HbA1c7.0%未満とするという新たな血糖コントロール目標が発表された．また，適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合は血糖正常化を目指す際の目標を HbA1c6.0%未満とすることや，低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が困難な際の目標は HbA1c8.0%未満とすることなど，治療目標を年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制なども考慮して個別に設定する「patient-centered approach」の概念も取り入れられた.

5)糖尿病合併症について

糖尿病合併症は糖尿病の病態に起因して発症する疾患，または糖尿病治療に起因して発症する疾患として定義され，急性合併症と慢性合併症に２つに分けられる．合併症は多岐にわたり，いわゆる三大合併症といわれる糖尿病性網膜症，腎症，神経障害は細小血管合併症の範疇であり，その他に狭心症，心筋梗塞，脳梗塞といった大血管合併症や潰瘍や壊疽などはよく知られている．

しかし，近年はそれら以外にも，認知症[72]，悪性腫瘍[5]，うつ病[73][74]，骨粗鬆症[75]，歯周病[76]などとの関連が注目されている．肺癌と糖尿病の関連性についての報告は先に述べたとおりで，不明な点も多い．

第１章

3.　小括

1.　癌と糖尿病の相互関連性については, 糖尿病と癌に関する委員会報告が発行されるなど注目されている.

2.　糖尿病と肺癌の予後についての関連性は限られた報告しかなく, 結論が得られていない.

3.　肺癌は病理学的診断，TNM 分類による病期分類を行い，治療方針を決定するのが通常である.

4.　非小細胞肺癌の治療方針は大きくは病期分類の結果に基づき，Ⅰ～Ⅱ期は外科的切除と術後化学療法，ⅢA 期は外科的切除または化学療法と放射線療法の併用，ⅢB 期は化学療法と放射線療法の併用，Ⅳ期は化学療法が選択肢となる.

5.　小細胞肺癌は TNM 分類のほかに，限局型(LD)，進展型(ED)に大別し，治療方針を検討することも多い.

6.　小細胞肺癌の治療方針はⅠ期, 特にⅠA 期では外科的切除と化学療法が選択肢となる．Ⅰ期以外の限局型は化学療法と放射線療法の併用，進展型は化学療法が選択肢となる.

7. 糖尿病は今後もその患者数の増加が世界的に予想される疾患である.

8. 糖尿病診断基準の改訂，HbA1c の国際標準化，血糖コントロールの目標値の改訂など，この数年で糖尿病の基準が大きく変更となった.

9. 糖尿病合併症は多岐にわたり，近年，認知症，悪性腫瘍，うつ病，骨粗鬆症，歯周病などの疾患との関連が注目されている.

参考文献

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 5th ed.

2. 厚生労働省，2012 年国民健康・栄養調査

3. 堀田饒，中村次郎，岩本安彦，他．アンケート調査による日本人糖尿病の死因―1991-2000 年の 10 年間, 18,385 名での検討―　糖尿病　2007; 50: 47-61

4. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. Diabetes Care 2010; 33; 1674-1685

5. 糖尿病と癌に関する委員会. 糖尿病と癌に関する委員会報告　糖尿病　2013; 56; 374-390

6. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011; 364: 829–841

7. Shieh SH, Probst JC, Sung FC, et al. Decreased survival among lung cancer patients with co-morbid tuberculosis and diabetes. BMC Cancer. 2012; 12: 174 Doi:10.1186/1471-2407-12-174

8. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, et al. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the

Hisayama Study. Am J Epidemiol 2012: 176: 856-864

9. Huang YC, Lin JK, Chen WS, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. J Cancer Res Clin Oncol. 2011; 137: 211-220.

10. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, et al. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Br J Surg 1996; 83: 625-631

11. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA 2001; 285: 885–92

12. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 2001; 91: 957-963

13. Hanbali A, Al-Khasawneh K, Cole-Johnson C, et al. Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer. Arch Intern Med 2007; 167: 513

14. Satoh H, Ishikawa H, Kurishima K, et al. Diabetes is not associated with longer survival in patients with lung cancer. Arch Intern Med 2001; 161: 485

15. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. Int J Cancer 2003; 103: 792–802

16. Vasic L. Locally advanced non-small cell lung cancer—pretreatment prognostic factors: disease stage, tumor histopathological characteristics, the patient-related factors. Arch Oncol 2007; 15: 19–23

17. De Giorgio R, Barbara G, Cecconi A, et al. Diabetes is associated with longer survival rates in patients with malignant tumors. Arch Intern Med 2000; 160: 2217

18. Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, et al. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. J Thorac Oncol 2001; 6: 1810–1817

19. Luo J, Chen YJ, Chang LJ. Fasting blood glucose level and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Lung Cancer 2012; 76: 242–247

20. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, teatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 2008; 83: 584-594

21. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. MayoClin Pro 2008; 83:

355-367

22. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, et al. Tends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 534-539

23. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 309-324

24. Sin DD, Man SF. Impact of cancers and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 115-121

25. Samit, J.M. Dose idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? Am J Respr Cric Care Med 2000; 161: 1-2

26. Hanaoka N, Tanaka F, Otake Y, et al. Primary lung carcinoma arising from emphysematous bullae. Lung Cancer 2002; 38: 185-191

27. Maki D, Takahashi M, Murata K, et al. Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease. J Comput Assist Tomogr 2006; 30: 447-452

28. Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Repir J 2001; 17: 1216-1219

29. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung

cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1321-1327

30. 厚生労働省　平成 22 年(2010)人口動態統計

31. Kawachi R, Watababe S, Asanuma H. Clinicopathological characteristics of screen-detected lung cancers. J Thorac Oncol 2009; 4: 615-619

32. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms. Anticancer Res 1997; 17: 2293-2296

33. Kanashiki M, Satoh H, Ishikawa, et al. Outcome of patients with lung cancer detected incidentally. Oncol Rep 2004; 12: 945-948

34. Laspas F, Roussakis A, Efthimiadou R, et al. Percutaneous CT-guided fine-needle aspiration of pulmonary lesions: Results and complications in 409 patients. J Med Imaging Radiat Oncol 2008; 52: 458-462

35. Marcun R, Sustic A. Sonographic evaluatin of unexplained pleural exudate: a prospective case series. Wien Klin Wochenschr 2009; 121: 334-338

36. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Patterns of brain metastasis in lung cancer. Oncol Rep 2001; 8: 781-783

37. Kagohashi K, Satoh H, Yamashita YT, et al. Brain metastasis as the first manifestation of lung cancer. Am J Med 2003; 114:420

38. Kagohashi K, Satoh H, Yamashita YT, et al. Bone metastasis as the first manifestation of lung cancer. Int J Clin Pract 2003; 57: 184-186

39. 日本肺癌学会編　臨床・病理　肺癌取扱い規約第 7 版. 金原出版 2010 : 2-9

40. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348: 2500-2507

41. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology 2003; 229: 526-533.

42. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomized trial. Lancet 2002; 359: 1388-1393

43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evolution criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247

44. 日本臨床腫瘍研究グループ. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC Version2.0, April 30, 1999)~日本語訳 JCOG 版-第 2 版 ~1999:29

45. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717

46. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 686-693

47. Rusch VW, Crowley J, Giroux JD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 603-612

48. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the T descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 593-602

49. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer

Staging Project: Proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

50. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 694-705

51. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trials of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-622

52. Asamura H, Goya T, Koshiishi, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol 2008; 3: 46-52

53. Kato H, Ichinose M, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004; 350: 1713-1721

54. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative

adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 4999-5006

55. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbin plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352 : 2589-2597

56. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbin plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-ⅢA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbin International Trialist Association [ANITA]:a randomized cotrolled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719-727

57. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26: 3552-3559

58. Ohyanagi F, Yamamoto N, Horiike A, et al. Phase II trial of S-1 and cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2009; 101: 225-231

59. Sekine I, Nada K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small

cell lung cancer. Cancer Sci. 2004; 95: 691-695.

60. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 973-985

61. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatment for advanced stage non-small cell lung cancer Proc Am Thorac Soc 2009; 15: 233-241

62. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). J Thorac Crdiovasc Surg 2005; 129: 977-983

63. Turrisi T, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposid. N Engl J Med 1999; 340; 265-271

64. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327:

1618-1624

65. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 1992; 10: 890-895

66. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 85-91

67. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002; 20: 3054-3060

68. 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015

69. 清野　裕，他：糖尿病診断基準に関する調査検討委員会；糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病 2012; 55: 485-504

70. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. J

Diabetes Investg 2012; 3: 39-40

71. 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2012-2013

72. 清原裕．認知症のコホート研究： 久山町研究．臨床神経 2011; 51; 906-909

73. Anderson RJ, Clause R, Freedland KE, et al. The prevalence of comorbid depression in adult with diabetes. Diabetes Care 2001: 24; 1069-1078

74. Nouwen AK, Winky K, Twisk J, et al. for the Eouropian Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. Daibetelogia 2010; 53: 2480-2486

75. Ymaguchi T, Sugimoto. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. Endocr J. 2011; 58: 613-624

76. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). Diabetes care 2012; 35: 2036-2042

第 2 章　　糖尿病を合併した原発性肺癌の予後について

2.　糖尿病合併原発性肺癌の予後

研究 1　糖尿病合併肺癌の背景と予後についての検討

はじめに

第 1 章で述べたように，糖尿病も肺癌も世界的に common disease であるにも関わらず，糖尿病合併肺癌の予後については少数例の報告しかなく，また一定の見解も得られていない．そのため，研究 1 では，糖尿病を合併した肺癌患者の予後について検討をおこなった．

対象と方法

1999 年 4 月から 2011 年 3 月までに，筑波大学附属病院呼吸器内科ならびに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，その診療録を後ろ向きに調査した．肺癌は組織学的または細胞診により病理学的診断がなされたもので，組織型は WHO 分類に従い，臨床病期は TNM 分類に従い分類した [1)].

糖尿病合併とする診断基準は，①空腹時血糖 126mg/ml 以上，②随時血糖 200mg/ml 以上，③HbA1c(NGSP 値)6.5%以上，④糖尿病として現在治療中で

ある，または糖尿病として治療歴を有するという以上 4 項目のうち 1 つ以上を確認した場合とした．生存期間は肺癌診断日から死亡日または，最終追跡日までの月数とした.

2 群間の統計的有意差の検討については，Man-Whitney U 検定と χ^2 検定を用いた．症例の生存については，Kaplan-Meier 法および log-rank test を 2 群間の統計的有意差の検討に用いた. また, 予後因子の検討には, Cox proportional hazard model を多変量解析に用いた．すべての統計学的解析には SPSS 10.1windows 版(SPSS, Chicago, IL, USA)にて行い，危険確率 0.05 未満を有意とした.

全身状態の評価の指標である Performance status(PS) は、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)の分類に従った[2)].

なお，本研究は厚生労働省の臨床研究のための倫理ガイドラインに従い，肺癌患者の診療録の解析は、筑波大学附属病院の倫理委員会の承認を得た。

結果

全肺癌症例数は 1798 例, 年齢の中央値は 70 歳であった. 糖尿病合併例は 338 例，糖尿病非合併例は 1460 例，糖尿病合併率は 18.8%であった(Table 1)．糖尿

病合併例と糖尿病非合併例で背景因子を比較すると，糖尿病合併例では男性，喫煙歴を有する症例を多く認めた(Table2)．全肺癌患者において，糖尿病非合併例と比較して糖尿病合併例が有意に予後不良であった(Figure1)．しかし，PFS(Progression-free survival；無増悪生存期間)に有意差は認めなかった(Figure2).

また，予後因子の検討として，もともと肺癌の予後因子とされるもの[3)-7)]，年齢(70 歳以上/未満)，性別(男性/女性)，喫煙歴(あり/なし)，PS(PS2-4/0-1)，組織型(小細胞肺癌/非小細胞肺癌)，臨床病期(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)，初回治療(緩和医療/その他の積極的治療)に糖尿病(合併/非合併)も加えて単変量解析を行ったところ，すべての因子において有意差を認め(Table3)，多変量解析をおこなったところ，男性，喫煙歴あり，PS 不良，小細胞肺癌，Ⅳ期，緩和医療とならび糖尿病の合併も予後因子となることが判明した(P=0.027)(Table4).

考察

今回の研究では，糖尿病合併例は 338 例であり，有病率は 18.8%であった．これは厚生労働省による「国民健康・栄養調査結果」と照らし合わせても，70 歳以上の HbA1c ≧6.5%，もしくは現在糖尿病治療中である「糖尿病が強く疑われる人」の割合が，男性 23.2%，女性 16.7%であり，一般的な背景に矛盾し

ないと考えられた[8]．糖尿病合併例と糖尿病非合併例で背景因子を比較すると，糖尿病合併例では男性，喫煙歴を有する症例が多かった．この理由として，もともと糖尿病の有病率は男性が多いこと[8]，また日本では喫煙者には男性が多いことが影響していると考えられた．第 1 章で述べたように，糖尿病合併肺癌の予後についての報告例は少数あるものの[9)-16)]，結論は得られていない．このように限られた報告しかないのは，エビデンスの根拠となる臨床試験において，糖尿病をはじめとする合併症のある患者や臓器機能低下のある患者，高齢者などが，その適格条件に該当しないことが多く，結果に反映されづらい状況があるためと思われる．また今までの報告では，糖尿病の診断基準が自己申告のみで医学的根拠に乏しい報告や少数例での報告も含まれており，背景が統一されていないことも異なった結論となる一因と考えられる．本検討では 1798 例，糖尿病患者数は 338 例と症例数が過去の報告と比較しても多く，糖尿病診断基準は検査値や治療歴を診療録から確認しており，このようなデータをもとにして糖尿病合併肺癌は非合併例と比較して予後不良であることを示すことができた．このように，糖尿病の合併の有無で予後に有意差を認めたが，PFS には有意差を認めなかった．これは再発後の治療内容が糖尿病合併例と非合併例で異なっている可能性が考えられた．

なお，この研究にもいくつかの限界がある．1 つ目は，後方視的な研究という

ことである．10 年以上にわたる肺癌患者の診療録がもとになっているため，lead-time and length-time bias も生じる．2 つ目は，死因について詳細なデータ集積を行っていない点である．そのために，糖尿病合併肺癌患者の予後の悪さは肺癌によるものなのか，一般的な糖尿病の死亡リスクの高さを反映したものか, 不明確になっている. 3 つ目に, もともと肺癌患者には男性が多いことや, 喫煙歴のある患者が糖尿病合併例に多いことが，結果に何らかの影響を及ぼしている可能性があげられる．4 つ目に，初回治療以降の治療について十分なデータ集積を行っていない点である．そのため，予後と PFS の結果の違いについて詳細な検討が困難となっている．

それでも本研究では，今までの報告にはない多くの詳細な症例データを用いた検討の結果，糖尿病合併肺癌は糖尿病非合併肺癌と比較して予後不良であること，多変量解析で糖尿病の合併は予後不良因子であると明らかにしたことは，臨床において重要な意味を持つと考えている．

研究１　小括

1.　肺癌症例 1798 例中，糖尿病合併例は 338 例(18.8%)であった.

これは，日本における糖尿病有病率とほぼ同程度であった.

2.　糖尿病合併肺癌は非合併例と比較して，男性，喫煙歴を有する症例が多かった．これは糖尿病の有病率は男性が多く，また男性に喫煙者が多いことと関連していると考えられた.

3.　糖尿病合併肺癌は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

4.　多変量解析の結果，肺癌患者において男性，喫煙歴あり，PS 不良，小細胞癌，Ⅳ期，初回治療が緩和療法であることに加え，糖尿病の合併は予後不良因子であることが判明した.

No. of patients		1798	
Age	(range, median)	21 - 96, 70	
Sex	(male/female)	1365 (75.9%) / 433 (24.1%)	
Smoking status	(current or former/never)	1459 (81.1%) / 339 (18.9%)	
ECOG performance status	(0-1/2-4)	1254 (69.7%) / 544 (30.3%)	
Histology	(NSCLC/SCLC)	1482 (82.4%) / 316 (17.6%)	
Stage	(Ⅰ-Ⅲ/Ⅳ)	891 (49.6%) / 907 (50.4%)	
Initial treatment			
surgery		403	(22.4%)
radiotherapy alone		160	(8.5%)
chemotherapy (or chemoradiotherapy)		907	(50.4%)
palliative care		345	(19.2%)
Comorbidity of diabetes mellitus		338	(18.8%)

Table 1. Characteristics of lung cancer patients

全肺癌患者は 1798 例，そのうち糖尿病合併例は 338 例 18.8%であった.

		Patients with diabetes	Patients without diabetes
		n=338	n=1460
Age	(≧70yr)	182 (53.8%)	730 (50.0%)
Sex	(male)	272 (80.5%)	1093 (74.9%) *
Smoking status	(current or former)	296 (87.6%)	1163 (79.7%) **
ECOG PS	(PS 2-4)	117 (34.6%)	427 (29.2%)
Histology	(SCLC)	71 (21.0%)	245 (16.8%)
Stage	(Ⅳ)	170 (50.3%)	737 (50.5%)
Initial treatment	(palliative care)	65 (19.2%)	280 (19.2%)

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Table 2. Characteristics of patients with and without diabetes mellitus

糖尿病合併例と非合併例を比較すると，糖尿病合併例では男性，喫煙歴のある患者が多かった.

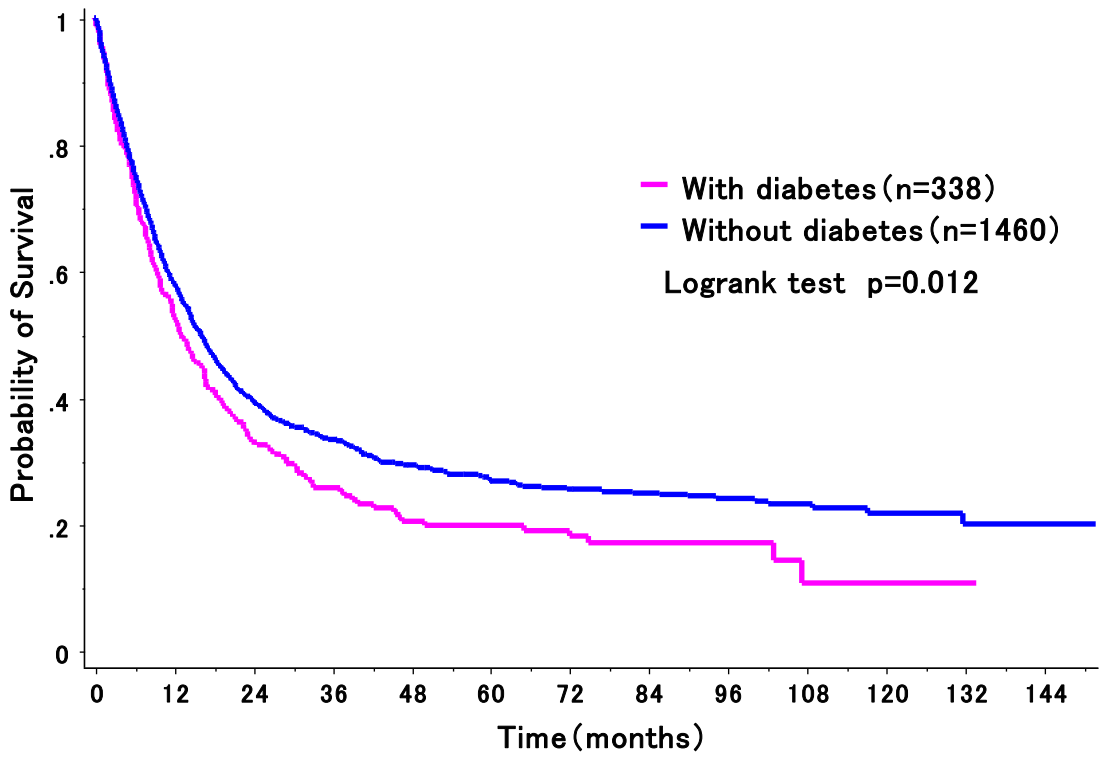


Figure 1. Survival curve for lung cancer patients with and without diabetes mellitus

全肺癌患者において，糖尿病合併例は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

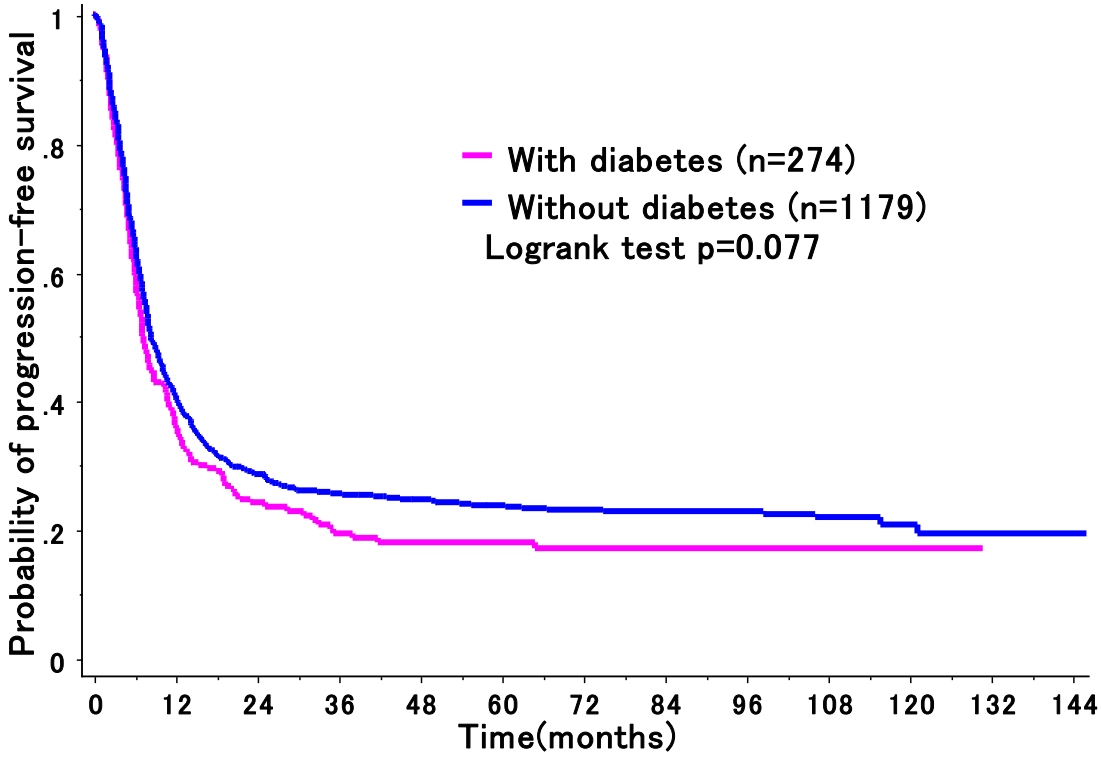


Figure 2. Progression-free survival curve for lung cancer patients with and without diabetes mellitus

全肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例では PFS に差を認めなかった.

		p-value
Age	(≧70yr / <70yr)	＜0.001
Sex	(male / female)	＜0.001
Smoking status	(current or former / non)	＜0.001
ECOG PS	(PS2-4 / PS0-1)	＜0.001
Histology	(SCLC / NSCLC)	＜0.001
Stage	(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)	＜0.001
Initial therapy	(palliative care / other therapy)	＜0.001
Diabetes mellitus	(with diabetes / without diabetes)	0.012

95% CI: 95% Confidence interval

Table 3. Univariate analysis of prognostic factors（Kaplan-Meier, Logrank test）

もともと肺癌の予後因子とされるもの，年齢(70 歳以上/未満)，性別(男性/女性)，喫煙歴(あり/なし)，PS(PS2-4/0-1)，組織型(小細胞癌/非小細胞癌)，臨床病期(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)，初回治療(緩和療法/その他の積極的治療)に糖尿病(合併/非合併)を加えて単変量解析を行ったところ，すべての因子において有意差を認めた.

		Hazard ratio (95%CI)	p-value
Age	(≧70yr / <70yr)	0.99 (0.88-1.12)	0.971
Sex	(male / female)	1.26 (1.02-1.54)	0.026
Smoking status	(current or former / non)	1.59 (1.26-2.01)	<0.001
ECOG PS	(PS2-4 / PS0-1)	2.13 (1.85-2.45)	<0.001
Histology	(SCLC / NSCLC)	1.28 (1.10-1.50)	0.001
Stage	(Ⅳ/ Ⅰ-Ⅲ)	3.02 (2.64-3.46)	<0.001
Initial treatment	(palliative care / other therapy)	3.14 (2.64-3.71)	<0.001
Diabetes mellitus	(with diabetes / without diabetes)	1.18 (1.01-1.36)	0.027

95% CI: 95% Confidence interval

Table 4.　Multivariate analysis of prognostic factors（Cox’s multivariate analysis）

多変量解析の結果，男性，喫煙歴あり，PS 不良，小細胞癌，Ⅳ期，緩和療法とならび糖尿病の合併も予後因子となることが判明した.

研究 2　肺癌の組織型別，初回治療法別にみた糖尿病合併肺癌の予後についての検討

はじめに

研究 1 で糖尿病合併肺癌は糖尿病非合併肺癌より予後不良であることが判明し，糖尿病自体が予後不良因子であることが明らかになった．そこで研究 2 では，全肺癌患者を肺癌の組織型別，初回治療法別に分類し，各群の糖尿病合併肺癌の予後について検討をおこなった．

対象と方法

1999 年 4 月から 2011 年 3 月までに，筑波大学附属病院呼吸器内科ならびに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，その診療録を後ろ向きに調査した．肺癌は組織学的または細胞診により病理学的診断がなされたもので，組織型は WHO 分類に従い，臨床病期は TNM 分類に従い分類した [1)]．

糖尿病合併とする診断基準は，①空腹時血糖 126mg/ml 以上，②随時血糖 200mg/ml 以上，③HbA1c(NGSP 値)6.5%以上，④糖尿病として現在治療中である，または糖尿病として治療歴を有するという以上 4 項目のうち一つ以上を

確認した場合とした.

肺癌の組織型別に「非小細胞肺癌」,「小細胞肺癌」の 2 群に分類し，さらに非小細胞肺癌群を初回治療法別に「外科療法」,「化学療法」,「根治的放射線照射」,「緩和療法」の 4 群に分類，また小細胞肺癌群を初回治療法別に「化学療法」,「緩和療法」の 2 群に分類した．なお，集学的治療を行った症例に関しては，初回に施行した治療を初回治療とみなし，放射線化学療法に関しては「化学療法」に分類した．これら各群において「糖尿病合併例」と「糖尿病非合併例」の予後の比較，検討を行った．生存期間は肺癌診断日から死亡日または最終追跡日までの月数とした.

2 群間の統計的有意差の検討については，Man-Whitney U 検定と χ^2 検定を用いた．症例の生存については，Kaplan-Meier 法および log-rank test を 2 群間の統計的有意差の検討に用いた．すべての統計学的解析には SPSS 10.1windows 版(SPSS, Chicago, IL, USA)にて行い，危険確率 0.05 未満を有意とした.

全身状態の評価の指標である Performance status(PS)は、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)の分類に従った[2)].

なお，本研究は厚生労働省の臨床研究のための倫理ガイドラインに従い，肺

癌患者の診療録の解析は、筑波大学附属病院の倫理委員会の承認を得た。

結果

全肺癌患者数は 1798 例, 非小細胞肺癌患者は 1482 例, 小細胞肺癌患者は 316 例であった．非小細胞肺癌患者群での糖尿病合併例は 267 例，糖尿病非合併例は 1215 例であった. 非小細胞肺癌患者群における初回治療法群の患者数並びに各群での糖尿病合併例数，糖尿病非合併例数は,「外科療法」388 例，糖尿病合併例 69 例，糖尿病非合併例 319 例,「化学療法」640 例，糖尿病合併例 114 例，糖尿病非合併例 526 例,「根治的放射線照射」141 例，糖尿病合併例 28 例，糖尿病非合併例 113 例,「緩和療法」313 例，糖尿病合併例 56 例，糖尿病非合併例 257 例であった(Table5). また小細胞肺癌群での糖尿病合併例は 71 例，糖尿病非合併例は 245 例であった．小細胞肺癌群における初回治療法別の患者数並びに各群での糖尿病合併例数，糖尿病非合併例数は,「化学療法」284 例，糖尿病合併例 62 例，糖尿病非合併例 222 例,「緩和療法」32 例，糖尿病合併例 9 例，糖尿病非合併例 23 例であった(Table5).

非小細胞肺癌患者における予後の検討

非小細胞肺癌患者全体では糖尿病合併例と糖尿病非合併例における予後に有

意差は認めなかった(P=0.112)(Figure3). 次に初回治療法別にみた糖尿病合併例と非合併例における予後の検討をおこなった.「外科療法」を受けた患者の予後は糖尿病非合併例と比較して糖尿病合併例が有意に予後不良であった(P=0.022)(Figure4). 両群とも術後の感染やケトアシドーシスなどの糖尿病関連の合併症は観察されなかった. 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(P=0.020), 5 年再発率でも糖尿病合併例で再発率が高い傾向であった(P=0.063) (Table6). 「化学療法」では糖尿病非合併例と糖尿病合併例の予後に有意差は認めなかった. (Figure5) (p=0.942) 同様に「根治的放射線照射」でも両群の予後に差は認めず, (P=0.837)(Figure6)「緩和療法」でも両群の予後に差は認めなかった. (P=0.234)(Figure7)

小細胞肺癌患者における予後の検討

小細胞肺癌患者全体では糖尿病非合併例と比較して糖尿病合併例は有意に予後不良であった(P=0.012)(Figure8). 初回治療法別にみた糖尿病合併例と非合併例における予後の検討では,「化学療法」では糖尿病非合併例と比較して糖尿病合併例が有意に予後不良であったが(p=0.026) (Figure9),「緩和療法」では両群の予後に差は認めなかった(P=0.818) (Figure10).

考察

研究 2 では，糖尿病を合併した非小細胞肺癌と小細胞肺癌患者を初回治療法別に分類し，それらの予後を検討した．1482 例の非小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例での予後に差は認めなかったが，初回治療として「外科療法」をうけた 388 例においては，糖尿病合併例と非合併例で予後に差を認める結果となった．また，2 年再発率においても糖尿病合併例において有意に再発率が高く，早期再発が多いことを示す結果を得た．興味深いことに他の初回治療である「化学療法」，「根治的放射線照射」，「緩和療法」では両群間の予後に差を認めなかった．一方，316 例の小細胞肺癌患者では糖尿病合併例が非合併例と比較して有意に予後不良であり，初回治療として「化学療法」をうけた 284 例においても糖尿病合併例が有意に予後不良であった．この非小細胞肺癌と小細胞肺癌患者の違いについて，他癌種での報告をもとに 2 つの仮説が考えられた [17)-21)]．1 つ目は，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 [17-19)]．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．しかしながら，もしこれが正しければ，我々の研究で得た「外科療法」以外の治療をうけた非小細胞肺癌患者の結果は，この仮説と合致しないこととなる [17)]．ただ，「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それほど大きな

影響を与えない可能性も考えられる．2 つ目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げられる[18]．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[19)20]. IGFs の生物学的効果はインスリン受容体と相同性をもつチロシンキナーゼ受容体である IGF-1 受容体(IGF-1R)によって制御されている[19)20]．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[18)21)22]．つまり，インスリン高値により，インスリン受容体からのシグナルが PI3 キナーゼ/Akt 経路を活性化し，代謝作用のみならず，発癌や細胞増殖のシグナルも活性化する．また，高インスリン血症により，通常は IGF-1 と結合し，その活性を抑制しているインスリン様結合タンパク質(Insulin-like growth factor binding protein; IGFBP)の合成が低下する結果，活性型 IGF-1 が増加することが考えられる. 肺癌患者では糖尿病を合併した場合に血中 IGF-1 濃度が高くなり，進行した病期でも血中 IGF-1 濃度が高くなるという報告がある[23]．以前，非小細胞肺癌における抗 IGF-1 抗体を用いた臨床試験が行われたが，有意な結果は得られなかった[24)-27]．我々の結果では，非小細胞肺癌ではなく小細胞肺癌患者において糖尿病による高血糖，高インスリン血症状態が予後

に影響を及ぼす可能性を示しており，この結果を踏まえると，抗 IGF-1 抗体療法は非小細胞肺癌ではなく小細胞肺癌患者に有効である可能性が示唆された．

また研究 1 と同様のいくつかの限界があるが，研究 2 において糖尿病の影響は非小細胞肺癌と小細胞肺癌では異なっている可能性を示すことができた．また，小細胞肺癌患者における「化学療法」や非小細胞肺癌患者における「外科療法」と，切除不能な非小細胞肺癌患者に対する「化学療法」や「根治的放射線照射」といった治療法とでは，糖尿病の影響が異なる可能性が考えられた．しかしながら明らかな理由は不明である．今後，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．

研究 2　小括

1.　糖尿病合併非小細胞肺癌では非合併例と予後に差は認めなかった.

2.　糖尿病合併小細胞肺癌は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

3.　糖尿病合併非小細胞肺癌では外科療法群において, 非合併例と比較して有意に予後不良であった.

4.　非小細胞肺癌の外科療法群において, 糖尿病合併例では非合併例と比較して早期再発が多かった.

5.　糖尿病合併小細胞肺癌では化学療法群において, 非合併例と比較して有意に予後不良であった.

	Patients with diabetes	Patients without diabetes
Non-small cell lung cancer	267	1215
Surgical treated	69	319
Chemotherapy treated*	114	526
Radiation treated**	28	113
Palliative care only	56	257
Small cell lung cancer	71	245
Chemotherapy treated*	62	222
Palliative care only	9	23

* Included chemoradiotherapy-treated patients, ** Thoracic radiation–treated patients

Table 5. First-line therapy and lung cancer patients with or without diabetes mellitus

非小細胞肺癌患者を初回治療法別に「外科療法」,「化学療法」,「根治的放射線照射」,「緩和療法」の 4 群に分類し，小細胞肺癌患者を初回治療法別に「化学療法」,「緩和療法」の 2 群に分類した．それぞれの糖尿病合併患者数，非合併患者数を示す.

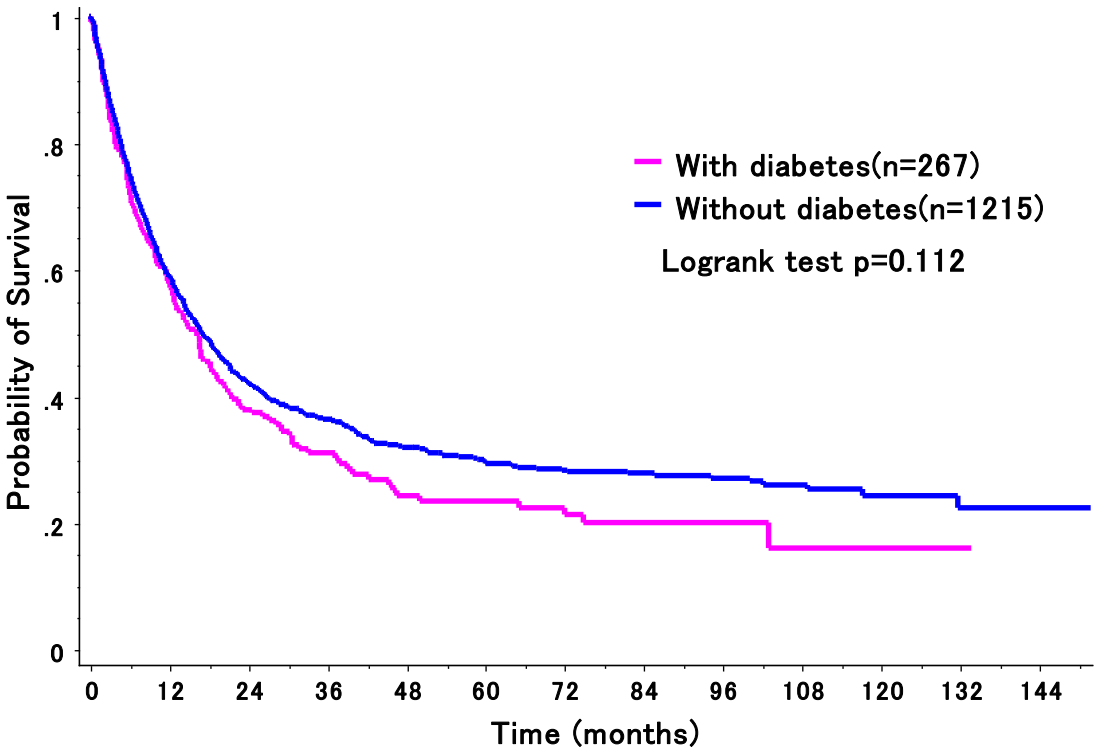


Figure 3. Survival curve for NSCLC patients with and without diabetes mellitus

非小細胞肺癌患者では，糖尿病合併例と非合併例の予後に有意な差は認めなかった.

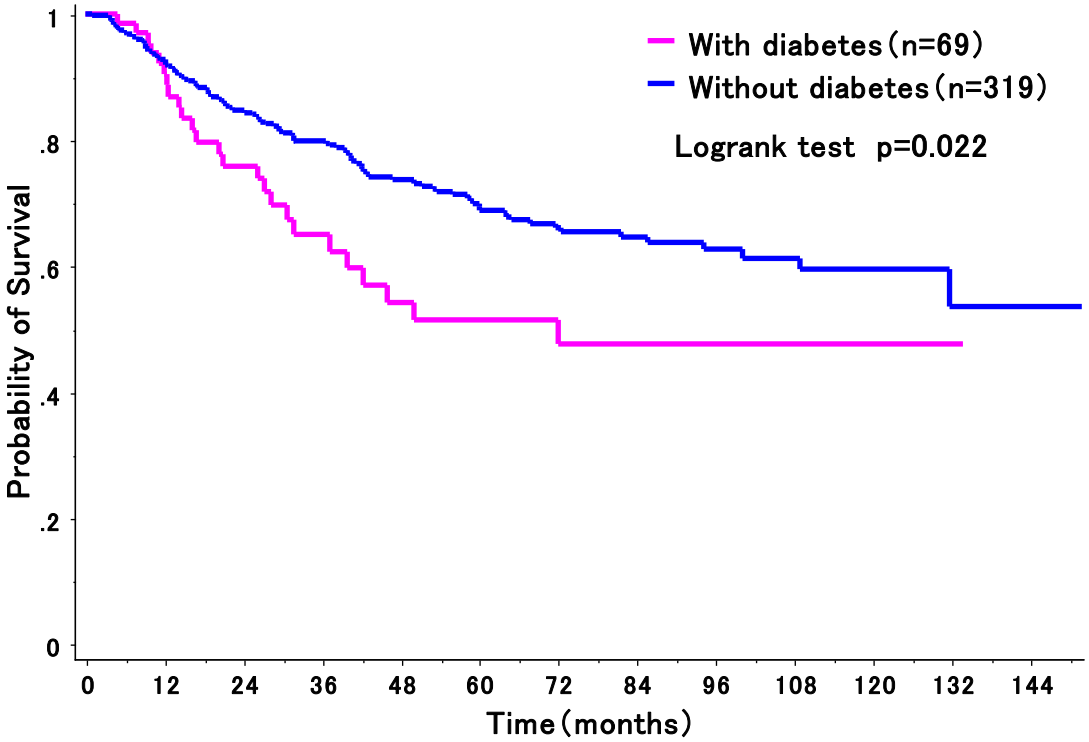
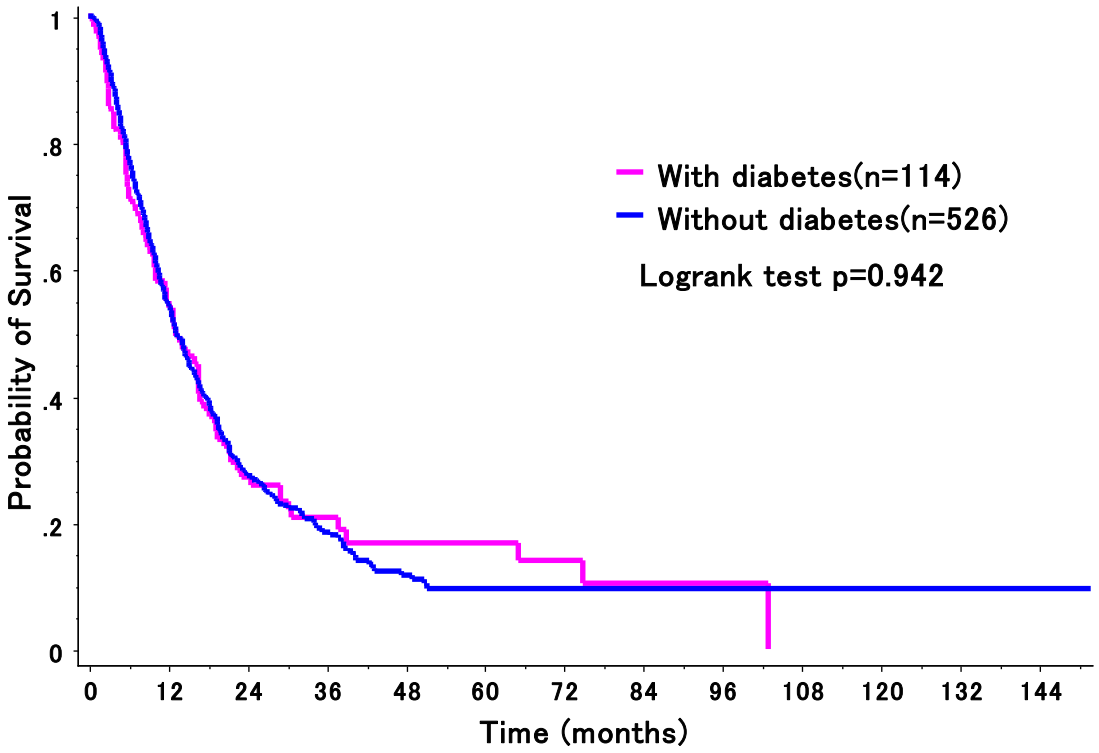


Figure 4. Survival curve for NSCLC patients treated with surgery
初回治療として「外科療法」をうけた非小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

	Patients with diabetes	Patients without diabetes	p-value
2yr recurrence rate	22/50 (44.0%)	77/278 (27.7%)	0.020
5yr recurrence rate	23/38 (60.5%)	101/223 (45.3%)	0.063

Table 6.　Recurrence rate in NSCLC patients treated with surgery

「外科療法」を受けた非小細胞肺癌患者の術後再発率は，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を認めた.



Fugure 5. Survival curve for NSCLC patients treated with chemotherapy
初回治療として「化学療法」をうけた非小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例では予後に差を認めなかった.

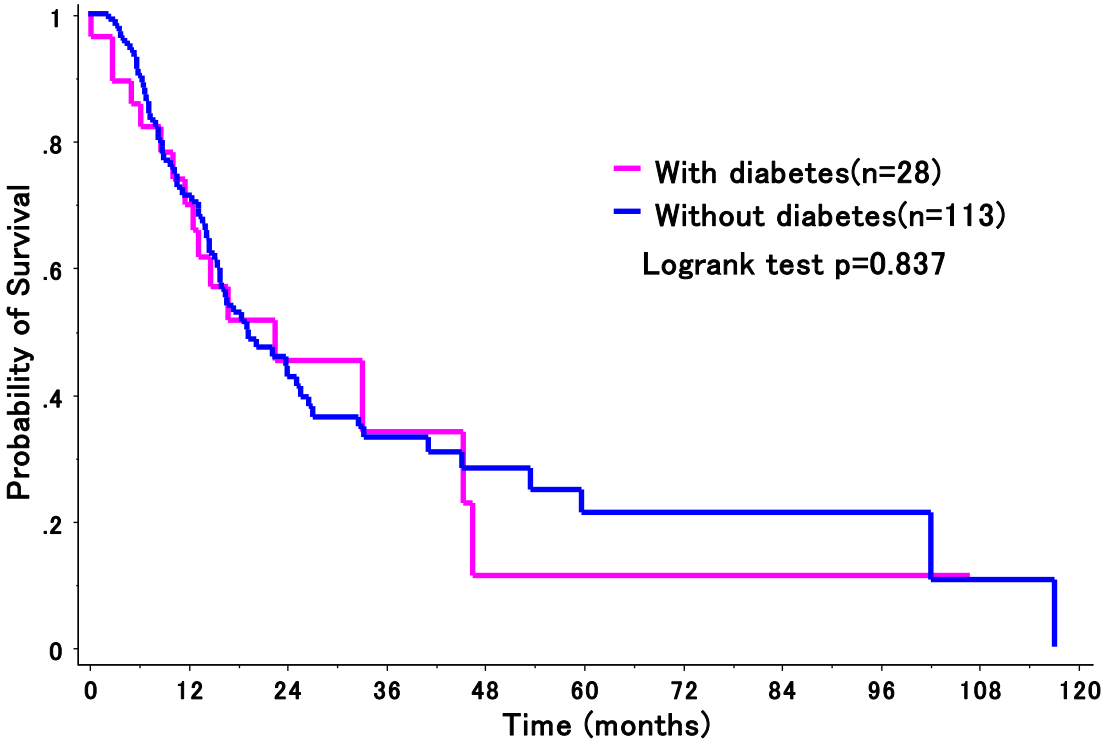


Figure 6. Survival curve for NSCLC patients treated with radiotherapy alone

初回治療として「根治的放射線照射」をうけた非小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例では予後に差を認めなかった.

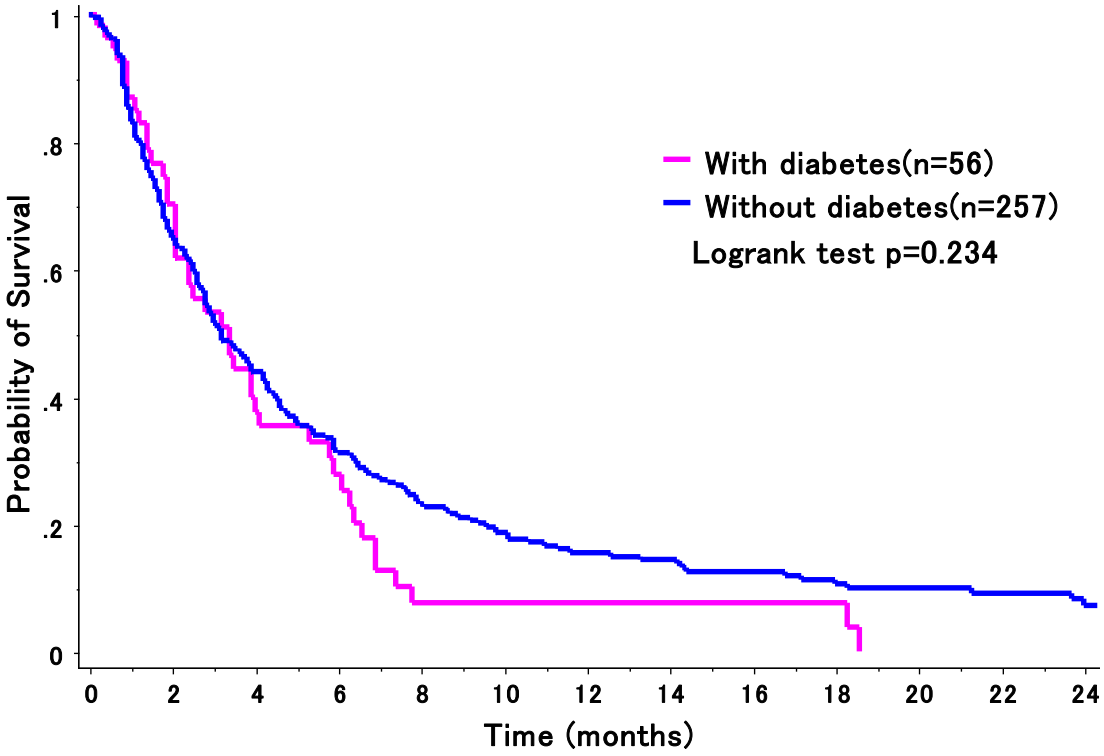


Figure 7. Survival curve for NSCLC patients received palliative care
初回治療として「緩和療法」をうけた非小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例では予後に差を認めなかった.

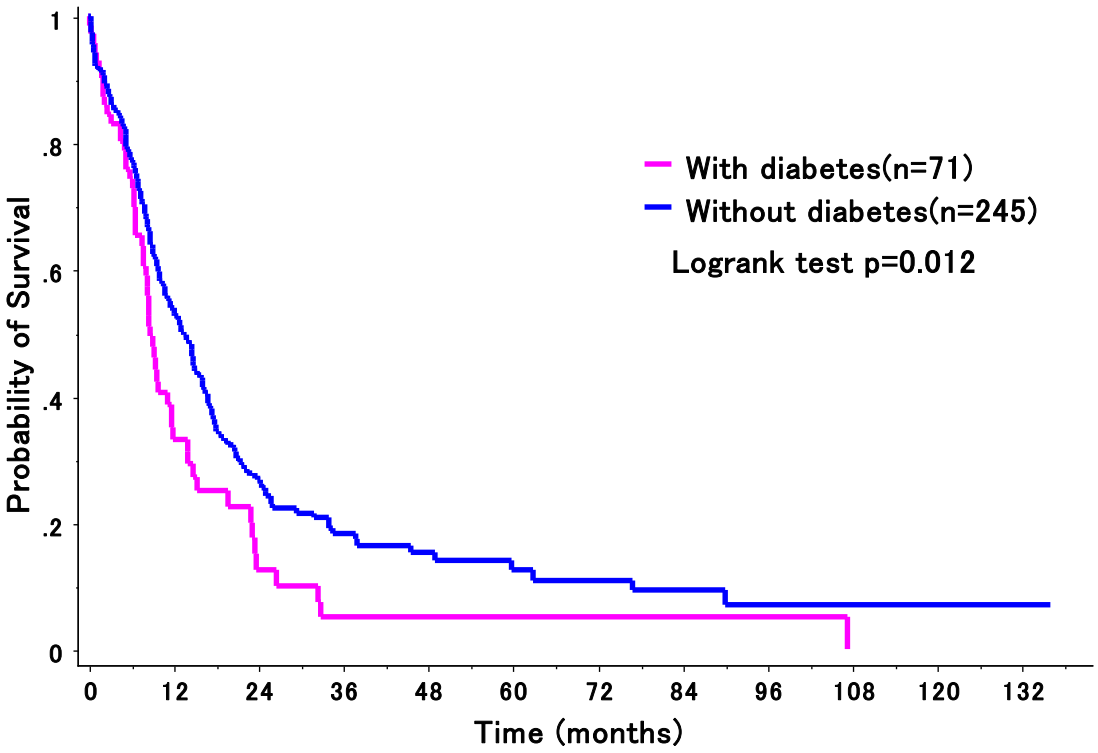


Figure 8. Survival curve for SCLC patients with and without diabetes mellitus

小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

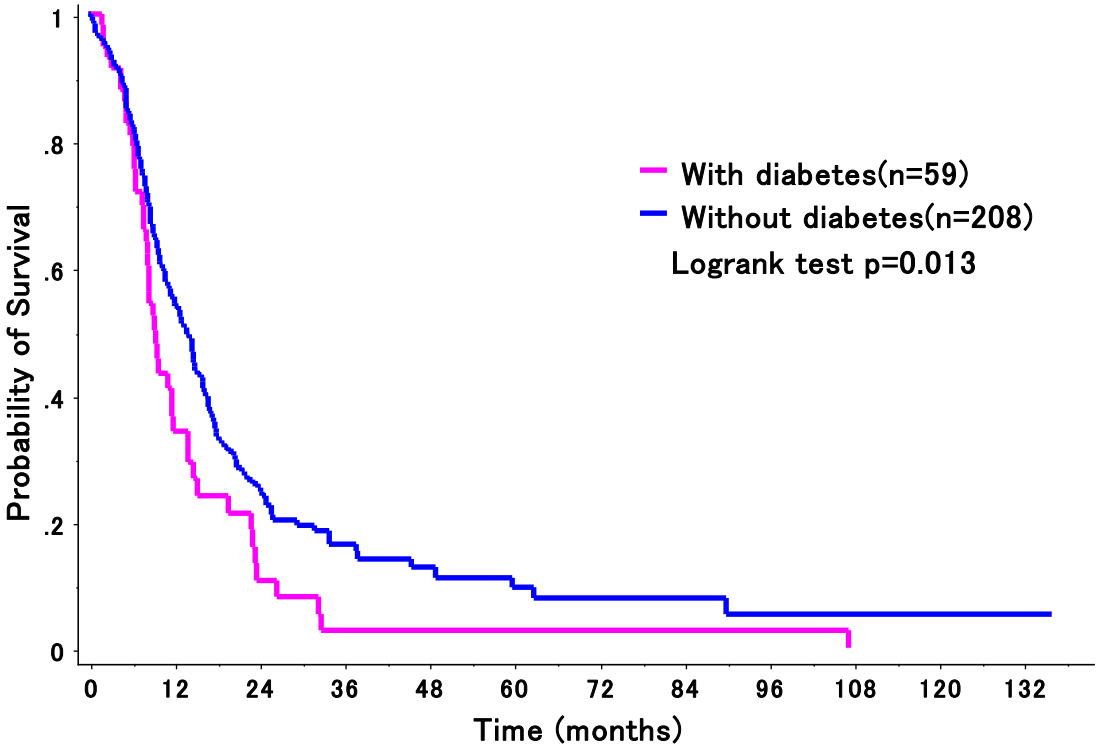


Figure 9. Survival curve for SCLC patients treated with chemotherapy
初回治療として「化学療法」をうけた小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例は非合併例と比較して有意に予後不良であった.

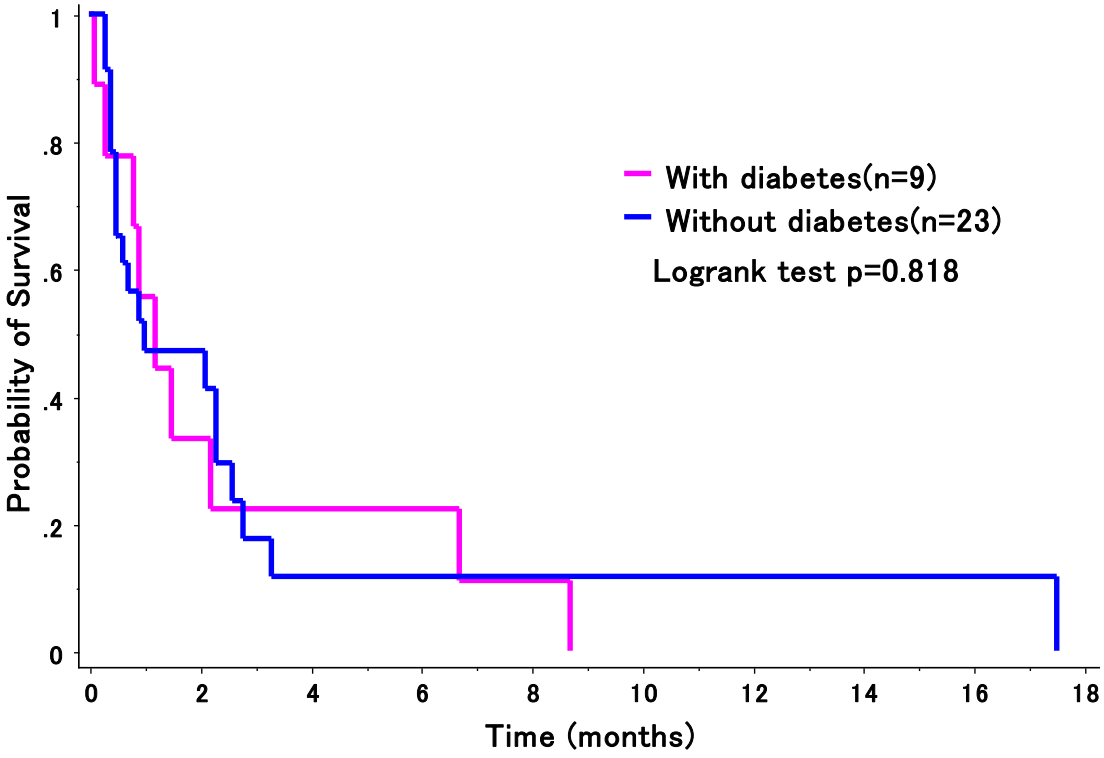


Figure 10. Survival curve for SCLC patients received palliative care
初回治療として「緩和療法」をうけた小細胞肺癌患者において，糖尿病合併例と非合併例では予後に差を認めなかった.

研究 3　HbA1c からみた糖尿病合併肺癌の予後についての検討

はじめに

研究 1 で肺癌全体と糖尿病の関係性を検討し，研究 2 では肺癌患者を肺癌の因子である組織型別，初回治療法別に分類し検討を行った．研究 3 では，糖尿病の因子をもとに分類，検討することを試みた．その因子として HbA1c に着目した．HbA1c は，採血時から過去 1~2 ヵ月の平均血糖値を反映することから，血糖コントロールの指標として捉え，血糖コントロールの程度と予後との関連について検討を行った．

対象と方法

1999 年 4 月から 2013 年 3 月までに，筑波大学附属病院呼吸器内科ならびに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，その診療録を後ろ向きに調査した．肺癌は組織学的または細胞診により病理学的診断がなされたもので，組織型は WHO 分類に従い，臨床病期は TNM 分類に従い分類した [1)].

糖尿病合併とする診断基準は，①空腹時血糖 126mg/ml 以上，②随時血糖 200mg/ml 以上，③HbA1c(NGSP 値)6.5%以上，④糖尿病として現在治療中で

ある，または糖尿病として治療歴を有するという以上 4 項目のうち一つ以上を確認した場合とした.

HbA1c は NGSP 値を用い，JDS 値で測定したものは NGSP 値への換算式を用いて換算した値を使用した．また今回の HbA1c 値は肺癌診断時から初回治療開始前までに測定した値を用いた．本研究では，分類の際の基準値を，HbA1c8.0%とした．米国糖尿病学会の治療指針 2013 では，妊婦を除く糖尿病患者の治療目標として HbA1c7.0%未満を推奨しているが，予後が限られている患者などでは HbA1c8.0%未満で許容することも示されている[28]. また糖尿病治療ガイドラインでも，合併症予防のための目標値として HbA1c7.0%未満，治療強化が困難な際の目標値として HbA1c8.0%未満としている[29]. 糖尿病合併癌患者における HbA1c の明確な目標値はないものの，本研究ではコントロール不良群と，そうでない群の比較検討を行うため，今回 HbA1c8.0%を基準とした.

まず，患者を全肺癌患者，および組織型別に「非小細胞肺癌」,「小細胞肺癌」に分類し，各々において HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の 3 群に分類し，各群間の予後について検討をおこなった．生存期間は肺癌診断日から死亡日または，最終追跡日までの月数とした.

2 群間の統計的有意差の検討については，Man-Whitney U 検定と χ^2 検定を用いた．症例の生存については，Kaplan-Meier 法および log-rank test を 2 群

間の統計的有意差の検討に用いた. また, 予後因子の検討には, Cox proportional hazard model を多変量解析に用いた．すべての統計学的解析には SPSS 10.1windows 版(SPSS, Chicago, IL, USA)にて行い，危険確率 0.05 未満を有意とした.

全身状態の評価の指標である Performance status(PS)は、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)の分類に従った[2)].

なお，本研究は厚生労働省の臨床研究のための倫理ガイドラインに従い，肺癌患者の診療録の解析は、筑波大学附属病院の倫理委員会の承認を得た。

結果

全肺癌患者数は 1978 例, 非小細胞肺癌患者は 1625 例, 小細胞肺癌患者は 353 例であった(Table7). 全肺癌患者において，HbA1c≧8.0%群 89 例，HbA1c＜8.0%群 255 例，糖尿病非合併群 1597 例であった．その背景では，喫煙歴のある症例数，喫煙率が，HbA1c≧8.0%群 80 例，90.0%，HbA1c＜8.0%群 219 例，85.9%, 糖尿病非合併群 1256 例, 78.6%と喫煙率に有意差を認めた(Table8). 非小細胞肺癌患者では HbA1c≧8.0%群 74 例，HbA1c＜8.0%群 200 例，糖尿病非合併群 1328 例であった(Table9). また小細胞肺癌患者では HbA1c≧8.0%群 15

例，HbA1c＜8.0%群 55 例，糖尿病非合併群 269 例であった(Table10).

全肺癌患者において，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群における各群間の予後に有意な差は認めなかった．(HbA1c≧8.0% vs HbA1c＜8.0% p=0.723, HbA1c≧8.0% vs Without diabetes　p=0.188, HbA1c＜8.0% vs Without diabetes　p=0.130) (Figure11)　非小細胞肺癌患者でも同様に 3 群間での予後に差は認めなかった．(HbA1c≧8.0% vs HbA1c＜8.0% p=0.682，HbA1c≧8.0% vs Without diabetes　p=0.443，HbA1c＜8.0% vs Without diabetes　p=0.623) (Figure12)　しかし，その一方で小細胞肺癌患者では糖尿病非合併群と比較し，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群が有意に予後不良であり，HbA1c＜8.0%と比較して HbA1c≧8.0%群がより予後不良の傾向を認めた．(HbA1c≧8.0% vs HbA1c＜8.0% p=0.169，HbA1c≧8.0% vs Without diabetes p=0.009，HbA1c＜8.0% vs Without diabetes　p=0.049)(Figure13)

もともと肺癌の予後因子とされるもの[3)-7)]，年齢(70 歳以上/未満)，性別(男性/女性)，喫煙歴(あり/なし)，PS(PS3-4/0-2)，組織型(小細胞肺癌/非小細胞肺癌)，臨床病期(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)，初回治療(緩和医療/その他の積極的治療)に HbA1c(HbA1c≧8.0%/それ以外)という項目を加えて単変量解析を行ったところ，70 歳以上，PS 不良，Ⅳ期，緩和療法，HbA1c≧8.0%で有意差を認め(Table11)，多変量解析をおこなったところ，PS 不良，Ⅳ期，緩和療法に加え HbA1c≧8.0%も予後

因子となることが判明した(P=0.046)(Table12).

考察

本研究では，全肺癌患者および非小細胞肺癌患者と小細胞肺癌患者を HbA1c 値で分類し，それらの予後を検討した.

1978 例の全肺癌患者ならびに 1625 例の非小細胞肺癌患者において，HbA1c ≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の予後に差は認めなかったが，353 例の小細胞肺癌患者では 3 群間の予後に有意差を認めた．HbA1c≧8.0%群が最も予後不良であり，HbA1c が高い群ほど予後不良の傾向であった．また背景では HbA1c≧8.0%群において，臨床病期Ⅳ期症例が 86.7%と他の 2 群の 60%と比較して多くなっていた．研究 2 では糖尿病合併の結果としてのインスリンや IGF-1 の増加が腫瘍の進展，増殖と関連している可能性を推察したが，さらに今回の結果では，小細胞肺癌において糖尿病の有無だけではなく，HbA1c 値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．本検討では，糖尿病の因子として HbA1c に着目し検討をおこなったが，研究 1，研究 2 で述べた他にいくつかの限界がある．1 つ目として，HbA1c は肺癌診断時から初回治療開始前までの 1 回の測定値を用いて検討した点である．臨床経過中には糖尿病治療や肺癌治療に伴うステロイド使用などによる血糖状態の変化が常にあるが，

データ集積はしておらず， HbA1c 値の推移が予後に与える影響は不明である．2 つ目は，糖尿病治療について情報収集，検討していない点である．糖尿病治療薬であるメトホルミンはその使用で発癌，癌死のリスクが低下の可能性が報告されている[30)31)]．

これまでの報告では，HbA1c レベルの上昇と癌死亡率の上昇の報告[32)]や，膵臓癌において HbA1c 上昇が予後不良傾向であったとする報告[33)]があるが，今までに肺癌と HbA1c についての報告はなく，研究 3 ではこれを初めて報告することできた．特に小細胞肺癌と HbA1c レベルとの関連性について興味深い結果を得ることができた．今後，この機序の解明や肺癌患者における HbA1c の目標値を明確にすることが今後の治療に貢献すると考える．

研究 3　小括

1. 全肺癌患者ならびに非小細胞肺癌患者において，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の予後に有意な差は認めなかった.
2. 糖尿病合併小細胞肺癌において，HbA1c≧8.0%群は，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群と比較して予後不良であった.
3. 多変量解析の結果，小細胞肺癌患者で PS 不良，Ⅳ期，初回治療が緩和療法であることに加え，HbA1c≧8.0%の糖尿病は，予後不良因子であることが判明した.

No. of patients		1978	
Age	(range, median)	21 - 96, 70	
Sex	(male/female)	1501 (75.9%) / 477 (24.1%)	
Smoking status	(current or former/never)	1589 (80.3%) / 389 (19.7%)	
ECOG performance status	(0-2/3-4)	1673 (84.6%) / 305 (15.4%)	
Histology	(NSCLC/SCLC)	1625 (82.2%) / 353 (17.8%)	
Stage	(Ⅰ-Ⅲ/Ⅳ)	980 (49.5%) / 998 (50.5%)	
Initial treatment			
Surgery		453	(22.9%)
radiotherapy alone		161	(8.1%)
chemotherapy (or chemoradiotherapy)		989	(50.0%)
palliative care		375	(19.0%)
Comorbidity of diabetes mellitus		381	(19.3%)

Table 7. charactaristics of lung cancer patients

全肺癌患者は 1978 例，そのうち糖尿病合併例は 381 例 19.3%であった.

		Patients with HbA1c ≧ 8.0%	Patients with HbA1c ＜ 8.0%	Patients without diabetes
		n=89	n=255	n=1597
Age	(≧70yr / <70yr)	43 (48.3%)	148 (58.0%)	798 (50.0%)
Sex	(male / female)	74 (83.1%)	202 (79.2%)	1193 (74.7%)
Smoking status	(current or former / non)	80 (90.0%)	219 (85.9%)	1256 (78.6%)**
ECOG PS	(PS3-4 / PS0-2)	15 (16.9%)	48 (18.8%)	236 (14.8%)
Histology	(SCLC / NSCLC)	15 (16.9%)	55 (21.6%)	269 (16.8%)
Stage	(stage Ⅳ / stage Ⅰ-Ⅲ)	48 (53.9%)	119 (46.7%)	795 (49.8%)
Initial treatment	(palliative care / other therapy)	19 (21.3%)	46 (18.0%)	302 (18.9%)

** p<0.01

HbA1c unknown : n=37

Table 8. Characteristics of lung cancer patients with HbA1c≧8.0%, HbA1c＜8.0% and without diabetes

喫煙歴のある患者が，HbA1c≧8.0%，HbA1c＜8.0%，without DM の順に多く認めた.

		Patients with HbA1c ≧ 8.0%	Patients with HbA1c ＜ 8.0%	Patients without diabetes
		n=74	n=200	n=1328
Age	(≧70yr / <70yr)	37 (50.0%)	118 (59.0%)	648 (48.8%)
Sex	(male / female)	63 (85.1%)	155 (77.5%)	958 (72.1%)
Smoking status	(current or former / non)	65 (87.8%)	165 (82.5%)	1000 (75.3%)
ECOG PS	(PS3-4 / PS0-2)	12 (12.2%)	32 (16.0%)	196 (14.7%)
Stage	(stage Ⅳ / stage Ⅰ-Ⅲ)	35 (47.3%)	186 (43.0%)	633 (47.7%)
Initial treatment	(palliative care / other therapy)	17 (23.0%)	38 (19.0%)	277 (20.9%)

HbA1c unknown : n=23

Table 9. Characteristics of NSCLC patients with HbA1c≧8.0%, HbA1c＜8.0% and without diabetes

非小細胞肺癌患者における 3 群間の背景には差は認めなかった.

		Patients with HbA1c ≧ 8.0%	Patients with HbA1c ＜ 8.0%	Patients without diabetes
		n=15	n=55	n=269
Age	(≧70yr / <70yr)	6 (40.0%)	30 (54.5%)	150 (55.7%)
Sex	(male / female)	11 (73.3%)	47 (85.5%)	235 (87.3%)
Smoking status	(current or former / non)	15 (100.0%)	54 (98.2%)	256 (95.2%)
ECOG PS	(PS3-4 / PS0-2)	3 (20.7%)	16 (29.1%)	40 (14.9%) *
Stage	(stage Ⅳ / stage Ⅰ-Ⅲ)	13 (86.7%)	33 (60.0%)	162 (60.2%)
Initial treatment	(palliative care / other therapy)	2 (13.3%)	8 (14.5%)	25 (9.3%)

* $p<0.05$

HbA1c unknown : n=14

Table 10. Characteristics of SCLC patients with HbA1c≧8.0%, HbA1c＜8.0% and without diabetes

PS 不良の患者が HbA1c＜8.0%群に多く，糖尿病非合併群に少ない状況であった.

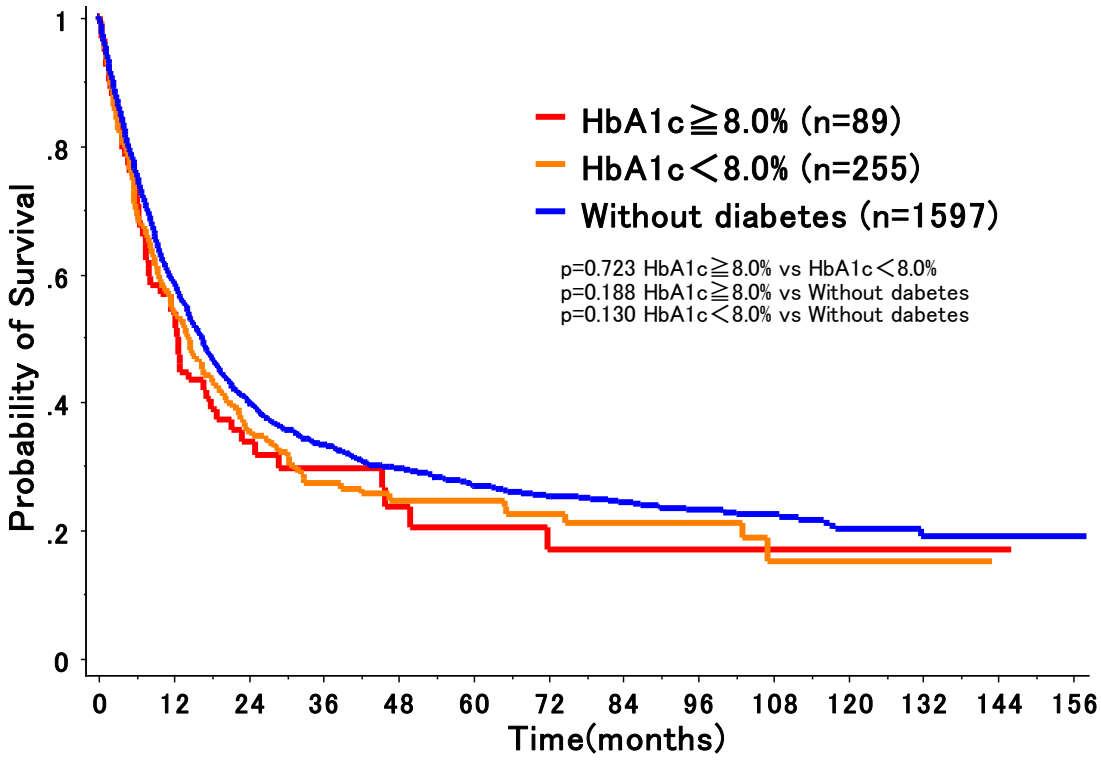


Figure 11. Survival curve for lung cancer patients according to HbA1c level
全肺癌患者における，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の予後に有意な差は認めなかった.

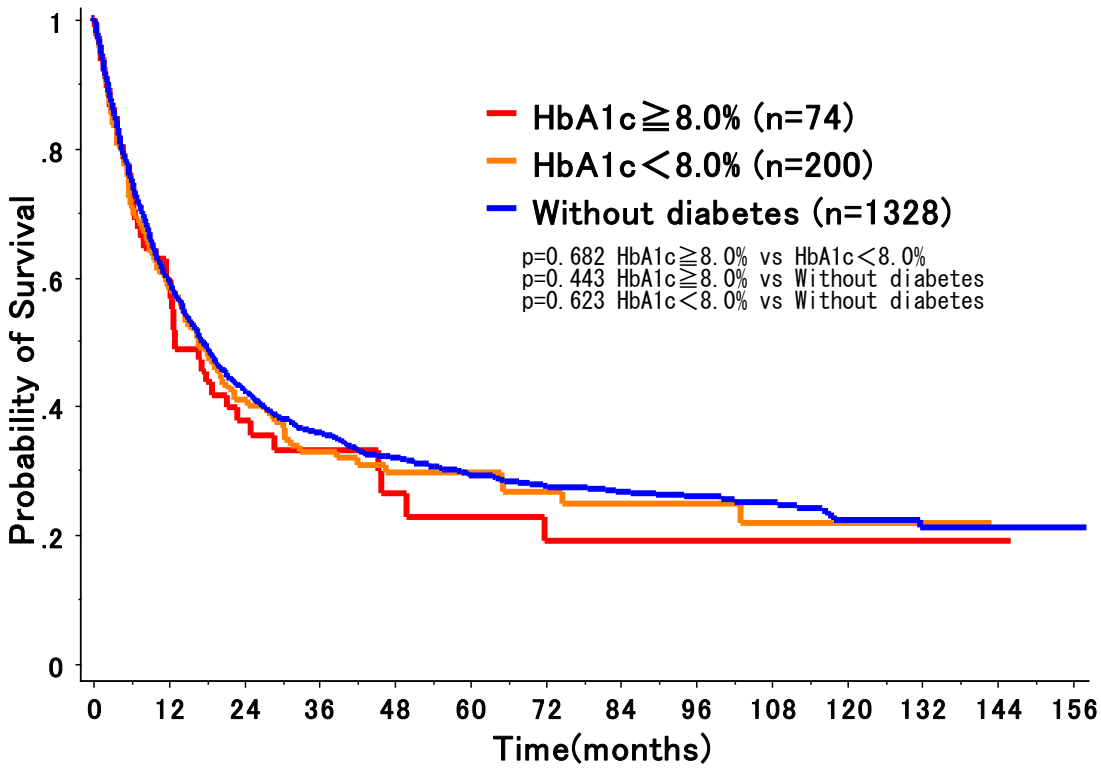


Figure 12.　Survival curve for NSCLC patients according to HbA1c level
非小細胞肺癌患者における，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の予後に有意な差は認めなかった

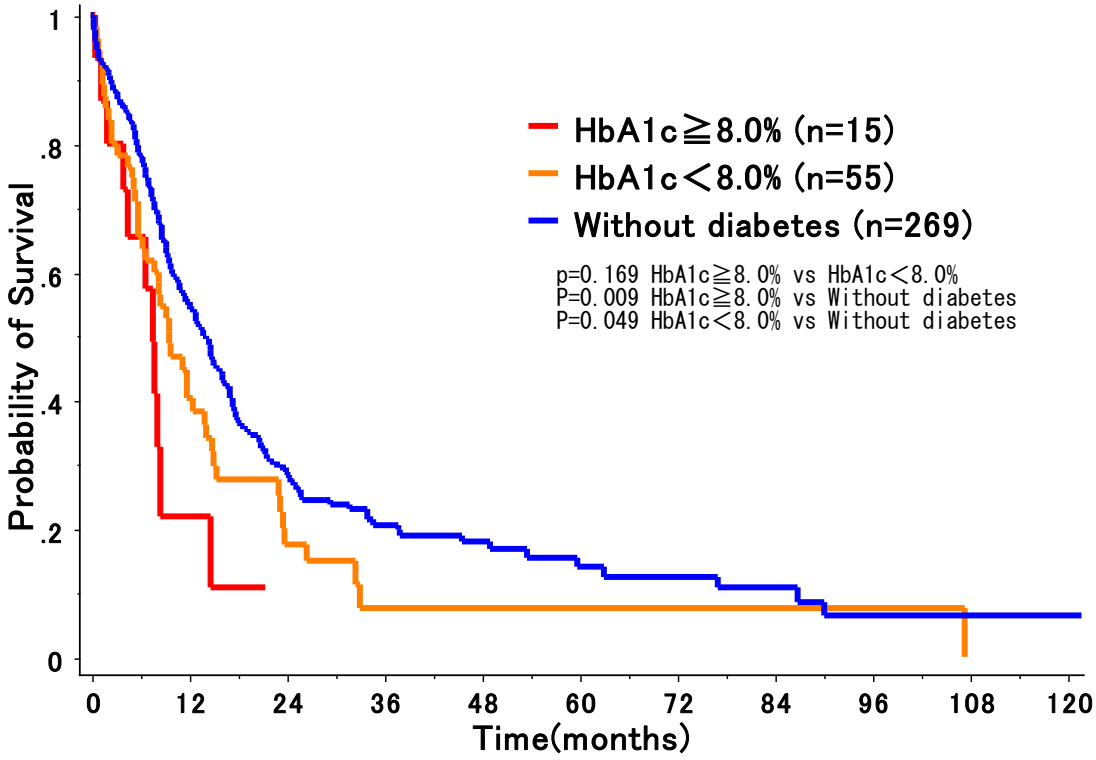


Figure 13. Survival curve for SCLC patients according to HbA1c level
小細胞肺癌患者では，HbA1c≧8.0%群が最も予後不良であり，HbA1c≧8.0%群，HbA1c＜8.0%群，糖尿病非合併群の順に予後不良の傾向を認めた．

		p-value
Age	(≧70yr / <70yr)	0.002
Sex	(male / female)	0.780
Smoking status	(current or former / non)	0.643
ECOG PS	(PS3-4 / PS0-2)	＜0.001
Stage	(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)	＜0.001
Initial therapy	(palliative care / other therapy)	＜0.001
HbA1c level	(HbA1c≧8.0% /HbA1c <8.0%+without diabetes)	0.009

95% CI: 95% Confidence interval

Table 11. Univariate analysis of prognostic factors（Kaplan-Meier , Logrank test）

もともと肺癌の予後因子とされるもの，年齢(70 歳以上/未満)，性別(男性/女性)，喫煙歴(あり/なし)，PS(PS2-4/0-1)，組織型(小細胞癌/非小細胞癌)，臨床病期(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)，初回治療(緩和療法/その他の積極的治療)に糖尿病(HbA1c≧8.0%/それ以外)を加えて単変量解析を行ったところ，高齢，PS 不良，Ⅳ期，緩和療法，HbA1c≧8.0%の糖尿病合併において有意差を認めた.

		Hazard ratio (95%CI)	p-value
Age	(≧70yr / <70yr)	1.16 (0.90-1.51)	0.257
ECOG PS	(PS3-4 / PS0-2)	2.00 (1.34-2.96)	<0.001
Stage	(Ⅳ/Ⅰ-Ⅲ)	2.92 (2.17-3.93)	<0.001
Initial treatment	(palliative care / other therapy)	3.97 (2.39-6.60)	<0.001
HbA1c level	(HbA1c≧8.0% / HbA1c<8.0%+without diabetes)	1.87 (1.01-3.48)	0.046

95% CI: 95% Confidence interval

Table 12. Multivariate analysis of prognostic factors（Cox’s multivariate analysis）

多変量解析の結果，PS 不良，Ⅳ期，緩和療法とならび HbA1c≧8.0%の糖尿病の合併も予後因子となることが判明した.

参考文献

1. 日本肺癌学会編　臨床・病理　肺癌取扱い規約第 7 版．金原出版，2010 : 2-9

2. 日本臨床腫瘍研究グループ．National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC Version2.0, April 30, 1999)~日本語訳 JCOG 版-第 2 版 ~1999:29

3. Tas F, Ciftci R, Kilic L, et al. Age is aprognostic factor affecting survival in lung cancer patients. Oncol Lett 2013; 6: 1507-1513

4. Wheatley-Price P, Ma C, Ashcroft LF, et al. The strength of female sex as a prognostic factor in small-cell lung cancer: a pooled analysis of chemotherapy trials from the Manchester Lung Group and Medical Research Council Clinical Trials Unit. Ann Oncol 2010; 21: 232-237

5. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Cancer 2010; 116: 670-675

6. Hsu LH, Chu NM, Liu CC, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? Lung Cancer 2009; 66: 262-267

7. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic

factors in metastatic non–small-cell lung cancer: a fox chase cancer center retrospective. Clin Lung Cancer 2008; 9: 116-21

8. 厚生労働省，2012 年国民健康・栄養調査

9. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829–841

10. Hanbali A, Al-Khasawneh K, Cole-Johnson C, et al. Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer. Arch Intern Med 2007; 167: 513

11. Satoh H, Ishikawa H, Kurishima K, et al. Diabetes is not associated with longer survival in patients with lung cancer. Arch Intern Med 2001; 161: 485

12. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. Int J Cancer 2003; 103: 792–802

13. Vasic L. Locally advanced non-small cell lung cancer—pretreatment prognostic factors: disease stage, tumor histopathological characteristics, the patient-related factors. Arch Oncol 2007; 15: 19–23

14. De Giorgio R, Barbara G, Cecconi A, et al. Diabetes is associated with

longer survival rates in patients with malignant tumors. Arch Intern Med 2000; 160: 2217

15. Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, et al. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. J Thorac Oncol 2001; 6: 1810-1817

16. Luo J, Chen YJ, Chang LJ. Fasting blood glucose level and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Lung Cancer 2012; 76: 242-247

17. van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. Int J Cancer 2007; 120: 1986-1992

18. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2: 48-53

19. Rosenzweig SA, Atreya HS. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. Biochem Pharmacol 2010; 80: 1115-1124

20. Bähr C, Groner B. The IGF-1 receptor and its contributions to metastatic tumor growth-novel approaches to the inhibition of IGF-1R function. Growth Factors 2005; 23: 1-14

21. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? Eur J Cancer 2010; 46: 2369–2380

22. Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. Diabetes Metab 2010; 36: 182–191

23. Zhang M, Li X, Zhang X, Yang Y, et al. Association of serum hemoglobin A1c, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels with the occurrence and development of lung cancer. Mol Clin Oncol 2014; 2: 506-508

24. Fidler MJ, Shersher DD, Borgia JA, et al. Targeting the insulin-like growth factor receptor pathway in lung cancer: problems and pitfalls. Ther Adv Med Oncol 2012; 4: 51-60

25. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. Nat Rev Cancer 2012; 16: 159-69

26. Yap TA, Olmos D, Molife LR, et al. Targeting the insulin-like growth factor signaling pathway: figitumumab and other novel anticancer strategies. Expert Opin Investig Drugs 2011; 20: 1293-1304

27. Ozkan EE. Plasma and tissue insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF-IR agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: a review. Mol Cell Endocrinol 2011; 344: 1-24

28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1; S11-36

29. 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015

30. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. PloS ONE 7 2012: e33411. doi: 10. 1371/journal.pone.0033411

31. Mazzon PJ, Rai H, Beukemann M, et al. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. BMC cancer 2012; 12:410

32. Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, et al. Relationship between HbA1c and mortality in a Japanese population. Diabetologia 2005; 48: 230-234

33. Cheon YK, Koo JK, LEE YS, et al. Elevated hemoglobin A1c levels are associated with worse survival in advanced pancreatic cancer patients with diabetes. Gut and Liver 2014; 8:205-214

第 3 章　総括

肺癌ならびに糖尿病は，ともに生活習慣の影響を大きくうける疾患であり，今後もその患者数の増加が予想される．しかしながら，肺癌は治療の進歩にも関わらず，今なお予後不良な疾患であり，糖尿病は長期にわたる治療経過中に様々な合併症を併発し，悪性腫瘍との関連性も近年指摘されている．しかし，肺癌との関連については不明な部分も多く，今回，肺癌患者における糖尿病と予後の関連性を明らかすることを目的とし検討を行った．

本研究では，第 1 章において肺癌ならびに糖尿病の現況について報告した．第 2 章ではまず，糖尿病を合併した原発性肺癌の予後の検討を行った．その結果，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．これは，糖尿病と肺癌の予後との関連に一定の結論がでていない中で，意義のある結果を示すことができたと考える．また更なる検討として，肺癌と糖尿病の因子を用いて検討を行った．肺癌の因子として，組織型毎，初回治療法毎に分類し，糖尿病との関連を検討した．その結果，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．これにより，肺癌でも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．次に糖

尿病の要因として血糖コントロールの指標である HbA1c を用いて分類，検討を行った. その結果, 小細胞肺癌におい HbA1c8.0%以上の患者群では, HbA1c8.0%未満の患者群，糖尿病非合併群と比較し予後不良であった．今までに HbA1c と肺癌の予後との関連については報告がなく，この結果より糖尿病合併の有無だけではなく，HbA1c 値の影響が小細胞肺癌の予後に影響を及ぼすことを初めて明らかにできた.

今回の一連の研究の結果，肺癌患者において糖尿病の合併が予後不良因子であると明らかにしただけではなく，肺癌の組織型や HbA1c 値によって予後に差があることを初めて明らかにすることができた．これは日常臨床における糖尿病合併肺癌患者の治療方針を検討する上で考慮すべきことであり，またこの機序が解明されることで，新たな肺癌治療につながる可能性があると考えている. 今後は，今回得られた知見をもとに更なる検討を加えるとともに，日常肺癌診療の質の向上のために役立てていきたい.

謝辞

本研究にあたり終始ご指導を賜りました，筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸器病態医学分野，檜澤伸之教授に深謝いたします.

適切な御示唆をいただきました筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター呼吸器内科　佐藤浩昭教授，筑波メディカルセンター病院呼吸器内科診療部長石川博一医学博士，栗島浩一医学博士に感謝いたします.

さらにご協力いただきました筑波大学保健管理センター大塚盛男教授，筑波学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸器病態医学分野　坂本透病院教授，森島祐子講師，川口未央講師，本間晋介講師，松野洋輔講師，際本拓未講師，小川良子病院講師，筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター呼吸器内科　籠橋克紀講師，大原元医学博士，筑波メディカルセンター病院呼吸器内科　飯島弘晃医学博士，金本幸司医学博士，龍ヶ崎済生会病院呼吸器内科　児玉孝秀呼吸器内科部長，宮崎邦彦医学博士および関連病院の諸先生方に御礼申し上げます.