

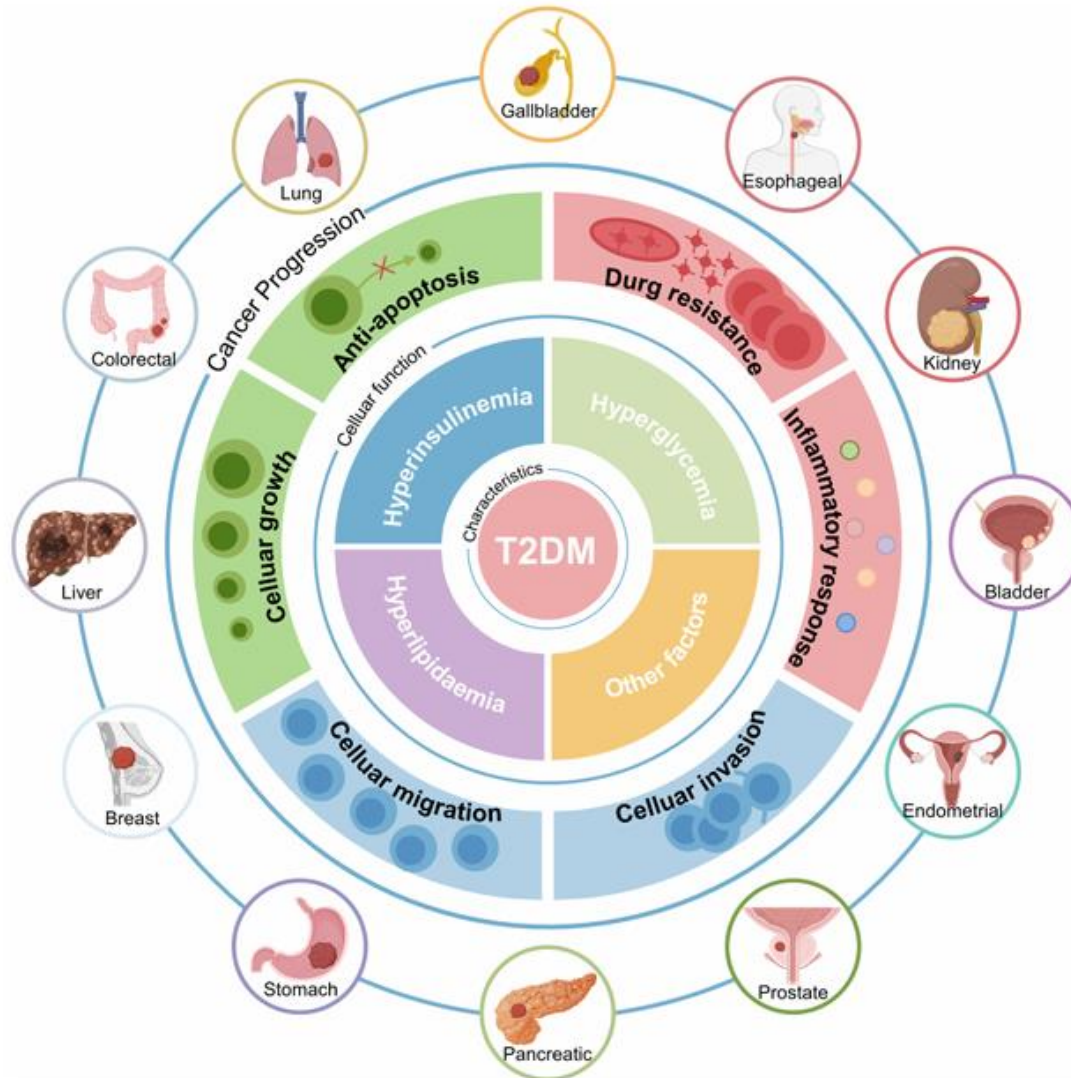
糖尿病と癌

さいたま赤十字病院
糖尿病内分泌内科
生井一之



key word

hyperglycemia hyperinsulinemia hyperlipidemia



Effects of T2DM on cancer progression: pivotal precipitating factors and underlying mechanisms

Yu-Yuan Zhang^{1,2}, Yong-Jiang Li^{1,2*}, Chun-Dong Xue^{1,2},
Shen Li¹, Zheng-Nan Gao^{1*} and Kai-Rong Qin^{1,2}

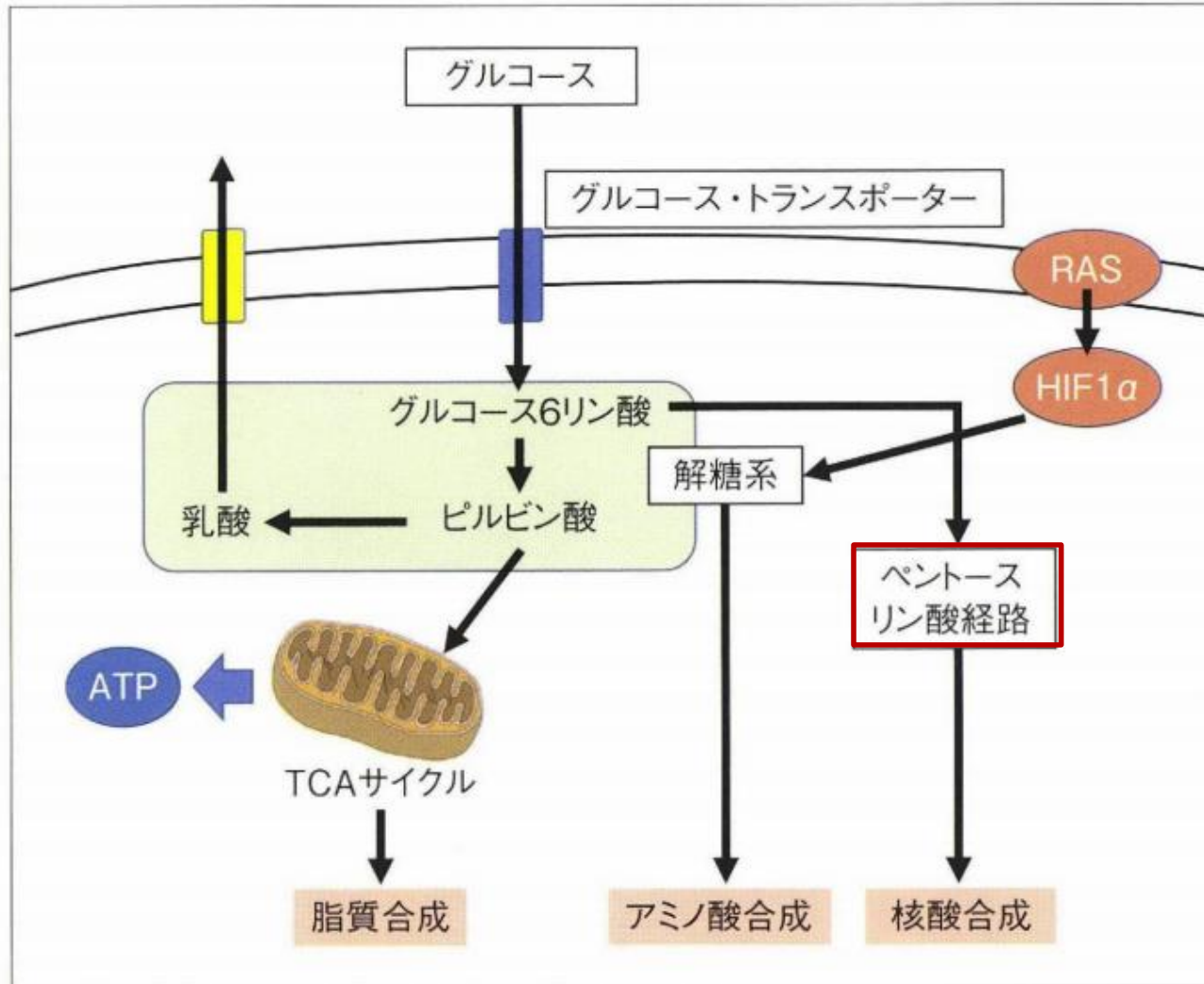
¹Institute of Cardio-Cerebrovascular Medicine, Central Hospital of Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning, China, ²School of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning, China

Front. Endocrinol. 15:1396022. doi:
10.3389/fendo.2024.1396022

本日の内容

1. がん細胞の糖代謝
2. 糖尿病とがんの疫学
3. 糖尿病患者のがんを見落とさないポイント
4. がん治療中の糖尿病管理（がん支持療法）
5. ステロイド治療時の血糖管理

ワールブルグ (Warburg) 効果とグルコーストランスポーター



Warburg効果

がん細胞は好気性条件でも解糖系に偏ったエネルギー代謝

ATP産生

ミトコンドリアでの酸化的リン酸化

1mol グルコース⇒**36**mol ATP 2mol GTP

解糖系

1mol グルコース⇒**2**mol ATP

ミトコンドリアは1molのブドウ糖から36molのATP産生できるのに、解糖系は2molしかできない(効率悪いのにがん細胞は解糖系優位)

がん細胞の(糖)代謝の特徴

- がん細胞は好気性条件でもATP産生効率の悪い解糖系優位のエネルギー代謝(ワールブルグ効果)。
- 腫瘍内の低酸素環境下では、HIF-1*依存的にGLUT1の発現が誘導され、インスリン非依存的にグルコース取り込みが亢進する(PETの原理)¹⁾
- 増殖の速いがん細胞は、細胞膜成分の脂質・DNA・蛋白質などの生体成分の合成増加が必要。このため、がん細胞ではペントースリン酸経路が亢進。¹⁾

*HIF-1 hypoxia inducible factor-1 低酸素誘導因子:
低酸素で誘導される転写因子。エリスロポエチンやVEGFなどの発現を誘導

1) 医学のあゆみ 266(4) 288-293,2018

なぜ がん細胞は解糖系優位なのか？

- 解糖系亢進のがん細胞では、ATP産生量が低いように見えるが、**解糖系の反応速度は**、酸化リン酸化を含めた経路に比べて**100倍速い**。²⁾
- 血管が少ない環境で腫瘍が増大する過程で、**酸素の消費が抑えられる**。¹⁾
- 解糖系によって産生される**乳酸**は、組織の**微小循環でアシドーシスを引き起こし**、周囲の正常組織にダメージを与え、癌の転移や浸潤に優位に働く。¹⁾

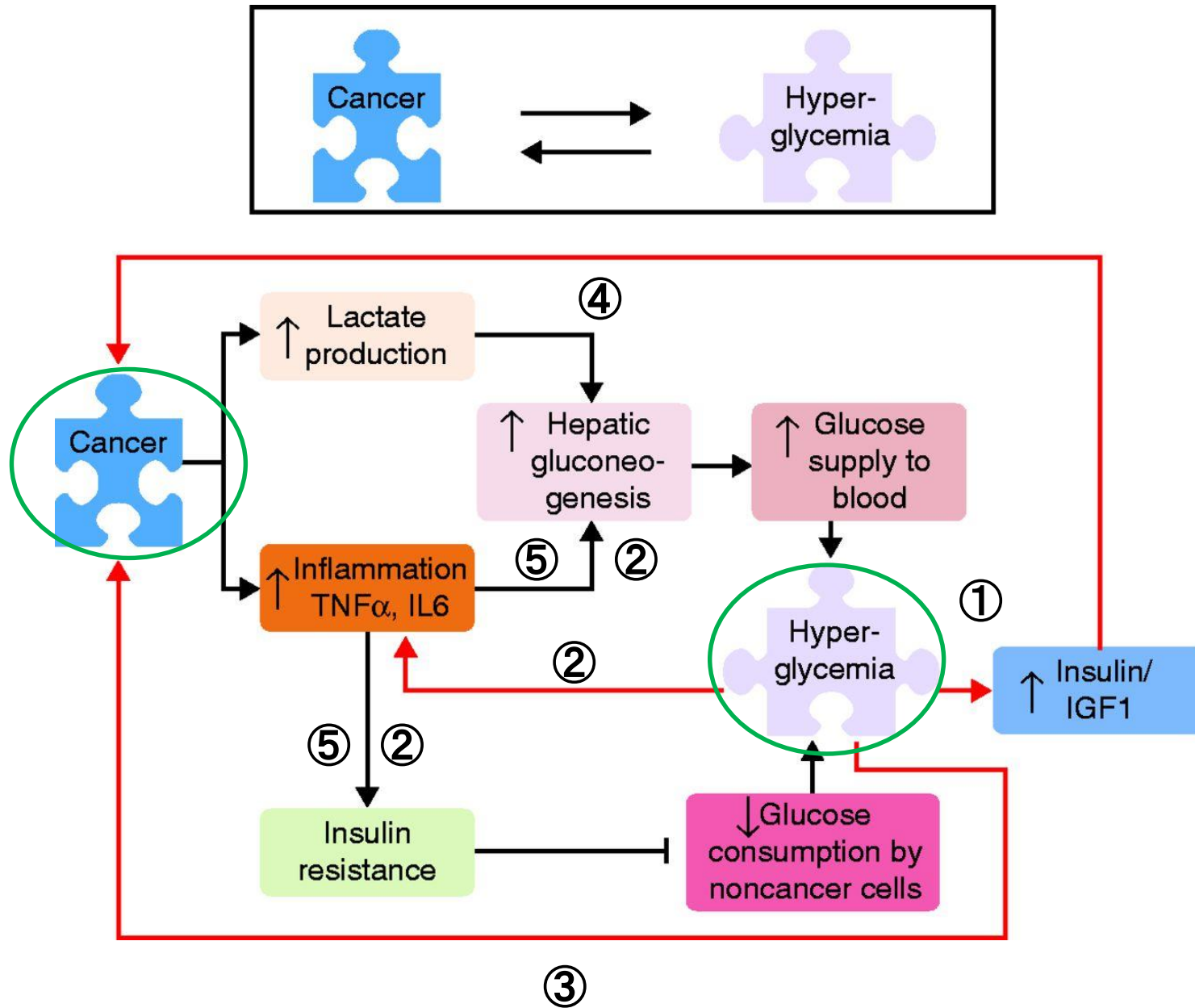
1) 医学のあゆみ 266(4) 288-293,2018

2) 医学のあゆみ 237(6) 688-692,2011

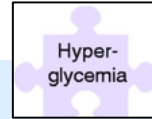
Gluko-addiction

ブドウ糖中毒

高血糖とがんの悪循環

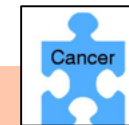


高血糖⇒がん細胞



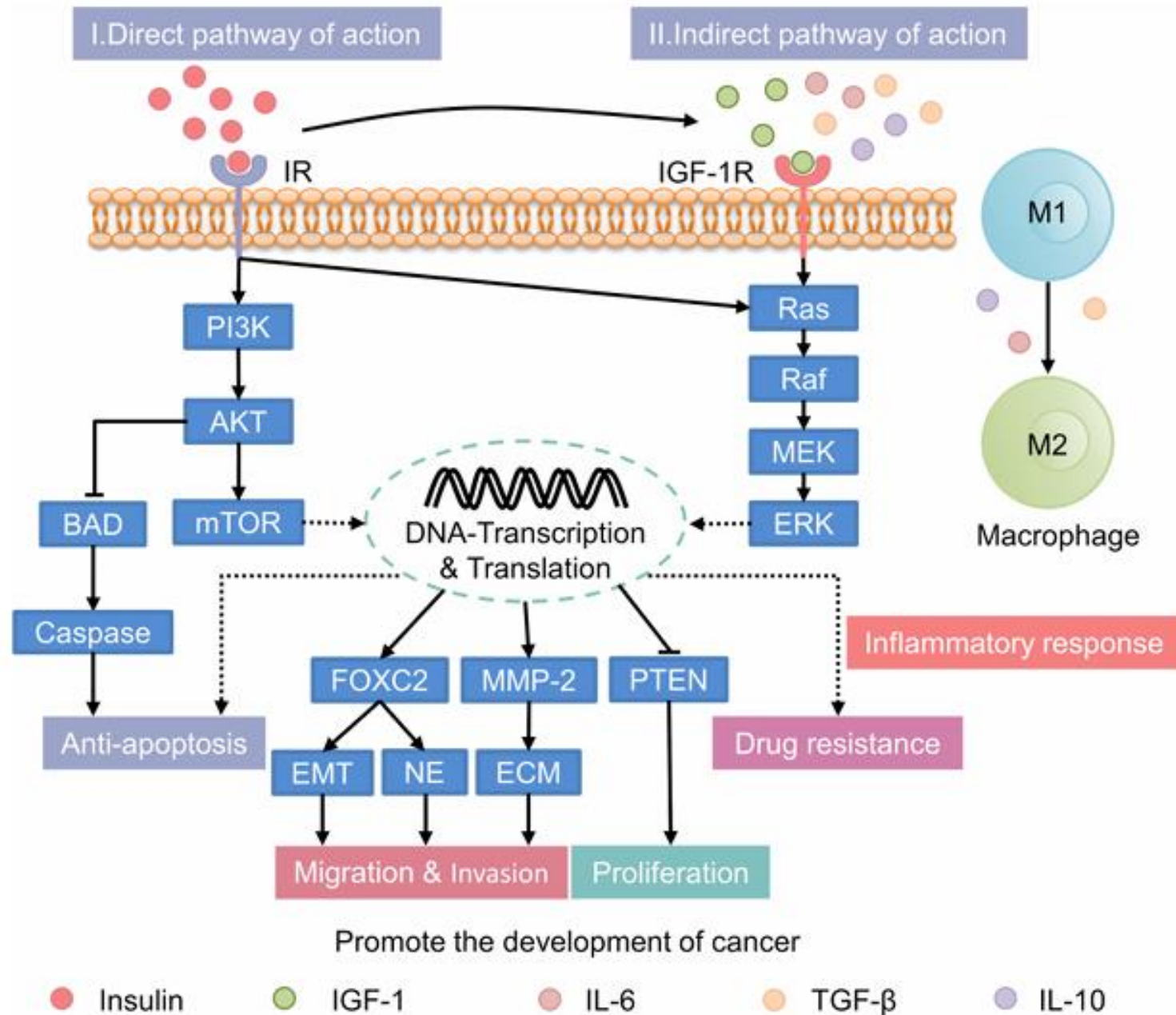
- ① インスリン・IGF-1 ↑ ⇒ がん細胞増殖
- ② 炎症性サイトカイン ↑ ⇒ インスリン抵抗性 ⇒ 正常細胞のグルコース消費 ↓ ⇒ 高血糖
炎症性サイトカイン ↑ ⇒ 肝糖新生 ↑
- ③ 高血糖 ⇒ 免疫サーベイランス ↓

がん細胞⇒高血糖



- ④ 乳酸産生 ↑ ⇒ 肝糖新生 ↑ ⇒ 高血糖
- ⑤ 炎症性サイトカイン ↑ ⇒ インスリン抵抗性 ⇒ 正常細胞のグルコース消費 ↓ ⇒ 高血糖
炎症性サイトカイン ↑ ⇒ 肝糖新生 ↑

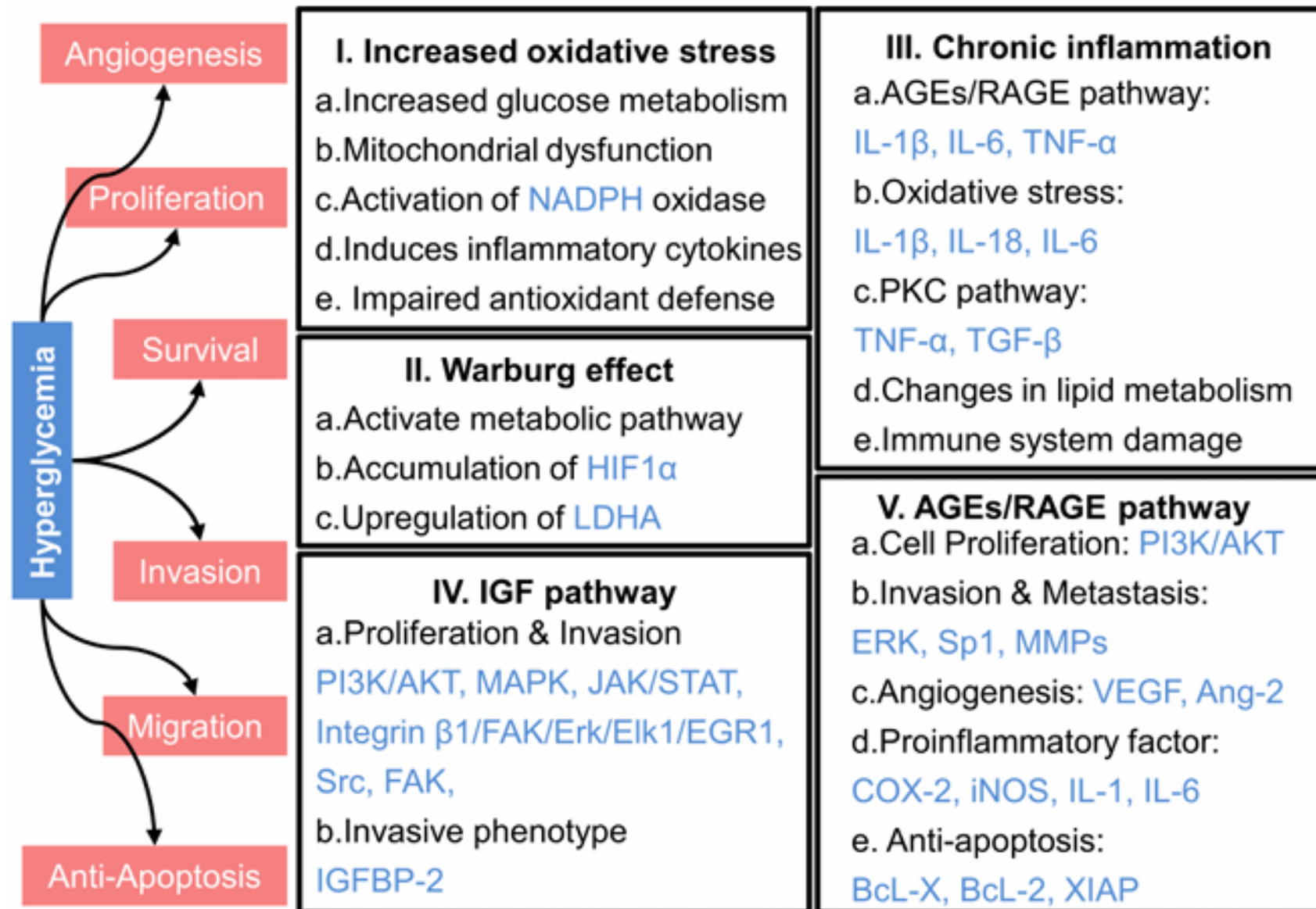
高インスリン血症によるがん増殖・浸潤の分子的機序



- ①PI3K/AKT経路
- ②mTOR経路
- ③Ras/MAPK経路

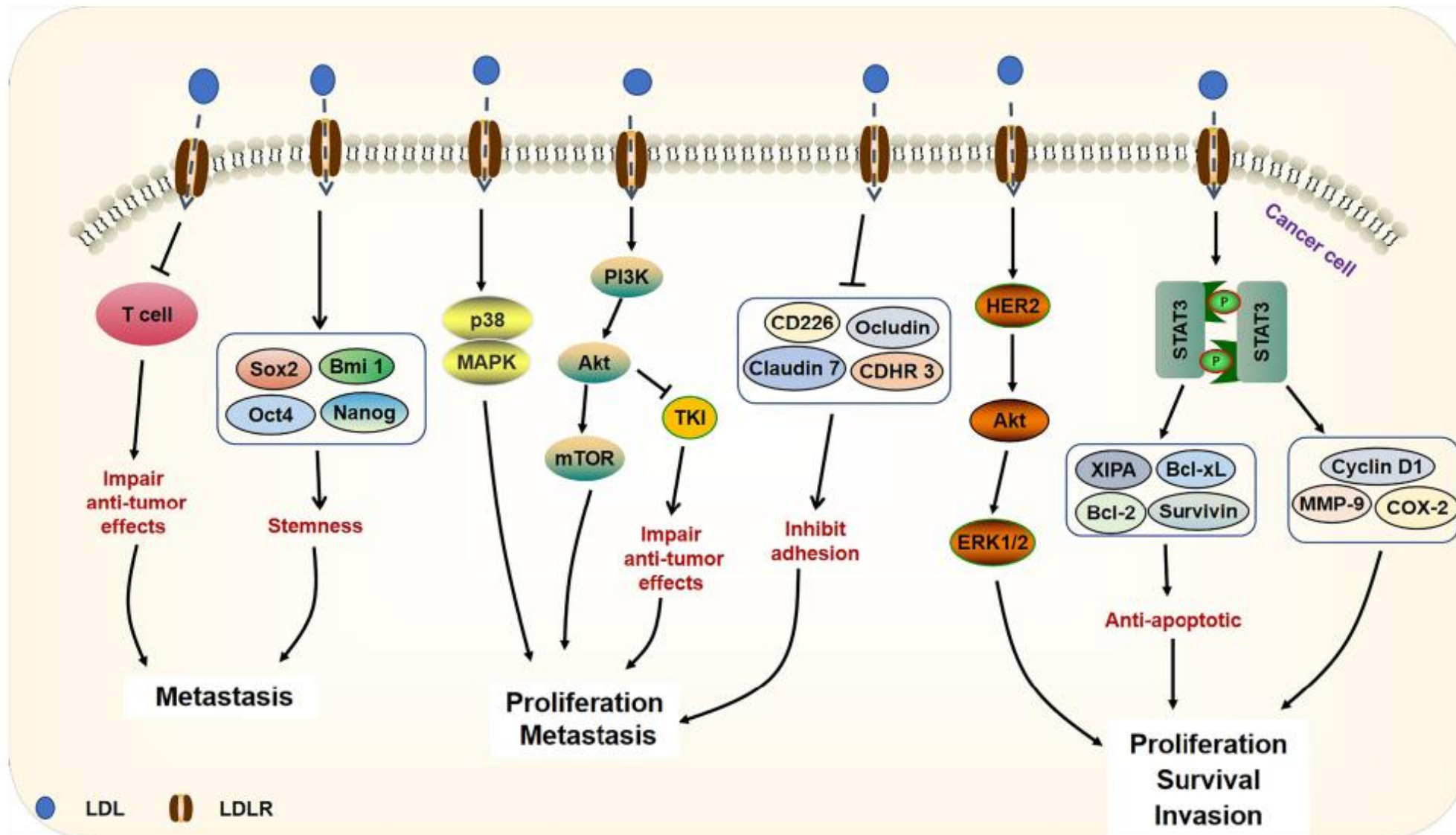
Zhang Y-Y et al
Front.
Endocrinol.
15:1396022.

高血糖によるがん進展の分子的機序



Zhang Y-Y et al
Front.
Endocrinol.
15:1396022.

高LDL血症によるがん進展・転移・浸潤の分子的機序



LDL受容体は単純にLDLを取り込むだけのレセプターと思っていました。細胞内シグナリングがあるなんて驚きです(演者)

本日の内容

1. がん細胞の糖代謝
2. 糖尿病とがんの疫学
3. 糖尿病患者のがんを見落とさないポイント
4. がん治療中の糖尿病管理(がん支持療法)
5. ステロイド治療時の血糖管理

糖尿病と癌罹患リスク 国内8つのコホートのプール解析

男性 155,345名 女性 180,792名 平均10年間観察

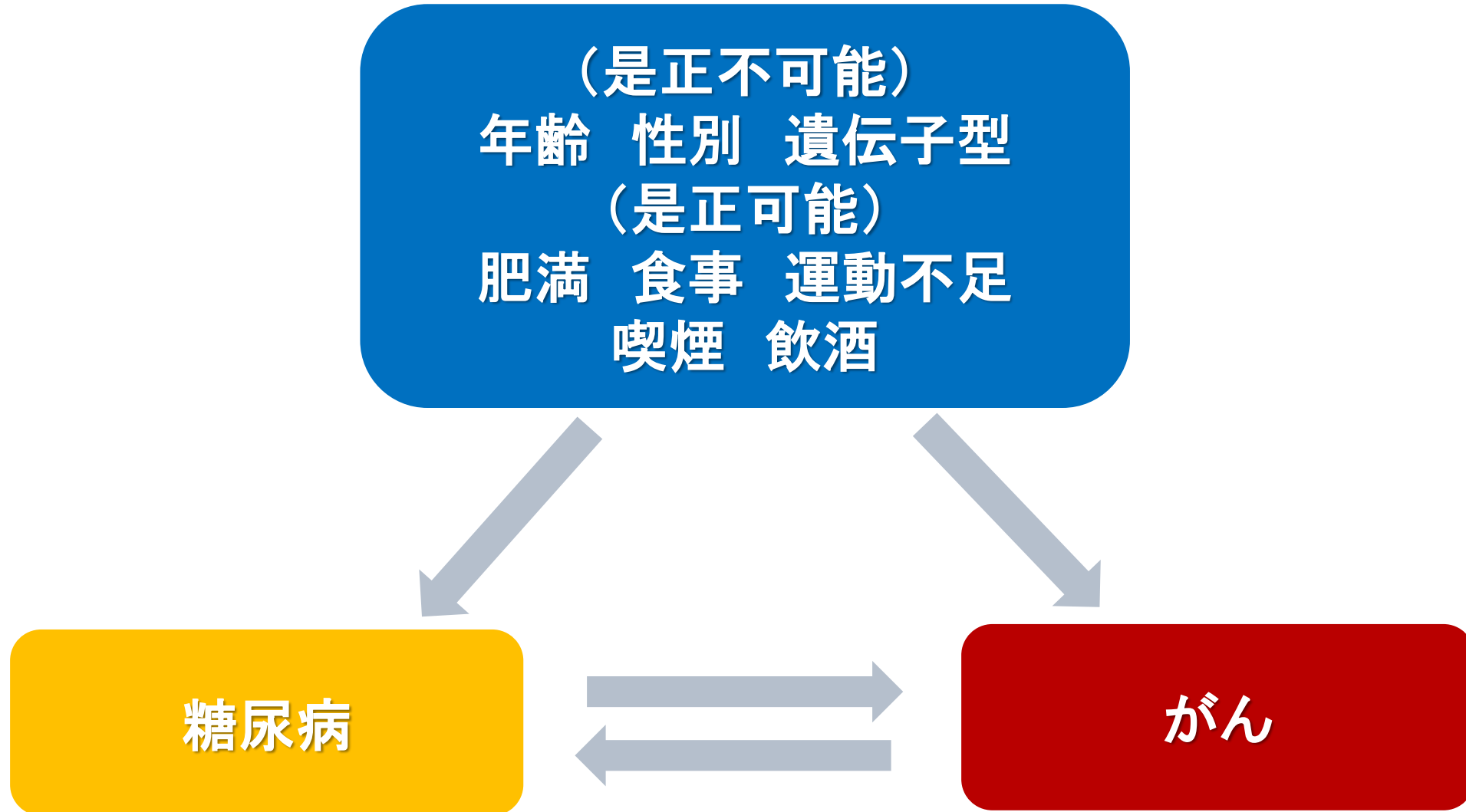
癌種	わが国の プール解析*
	相対リスク (95 % 信頼区間)
胃癌	1.06 (0.91—1.22)
大腸癌	1.40 (1.19—1.64)
肝臓癌	1.97 (1.65—2.36)
膵臓癌	1.85 (1.46—2.34)
乳癌	1.03 (0.69—1.56)
子宮内膜癌	1.84 (0.90—3.76)
前立腺癌	0.96 (0.64—1.43)
膀胱癌	1.28 (0.89—1.86)

血糖コントロールと発がんリスク(日本人データ:調整後)

血糖管理が悪いからがんに罹患しやすいことはない

HbA1c(%)	オッズ比(95%信頼区間)
<5.4	1.01 (0.32~3.24)
5.5~6.4	1
6.5~7.4	0.90 (0.70~1.16)
7.5~8.4	0.92 (0.66~1.30)
>8.5	1.10 (0.70~1.73)

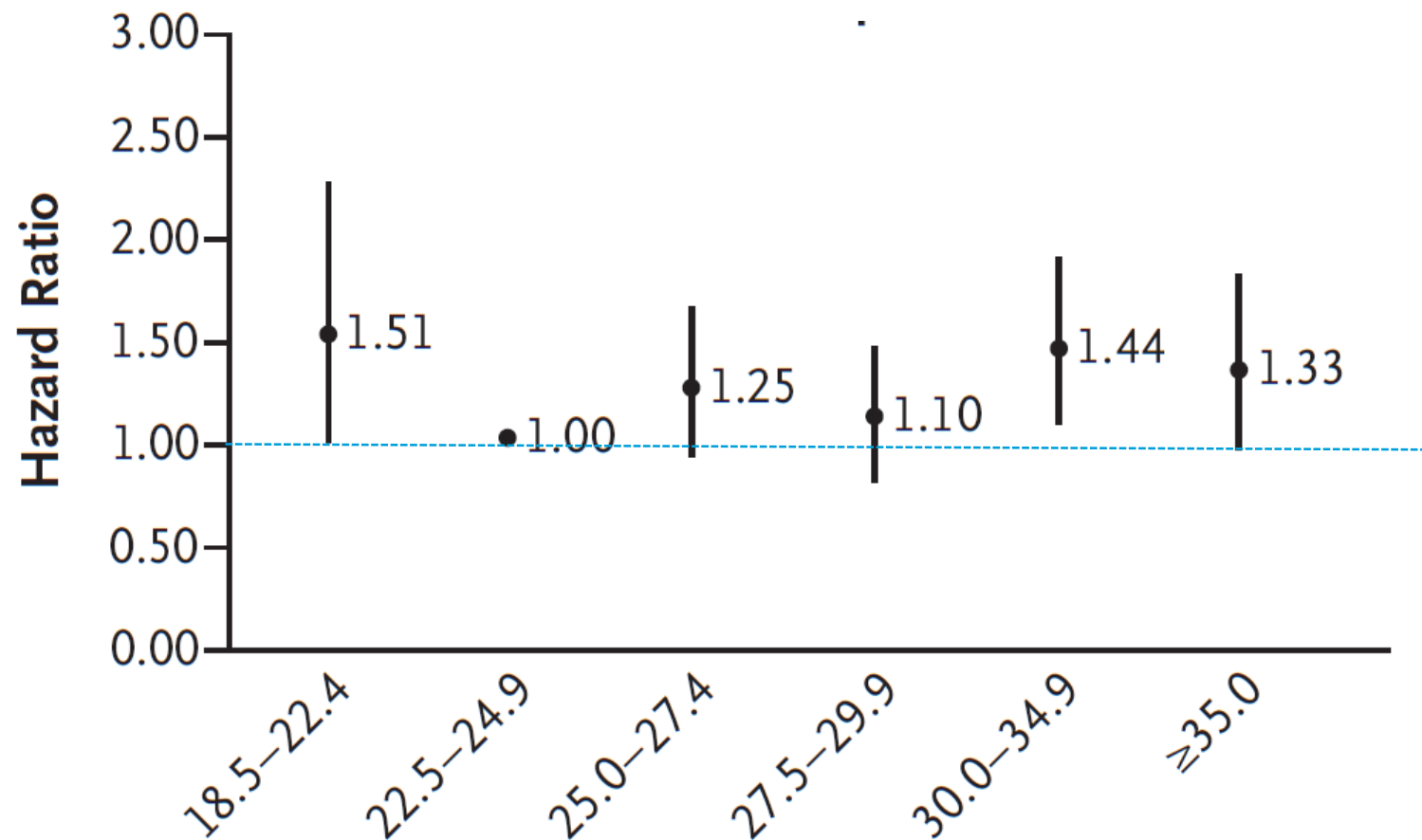
糖尿病とがんの共通のスクワクター(交絡因子)



2型糖尿病患者のBMIとがん死リスク

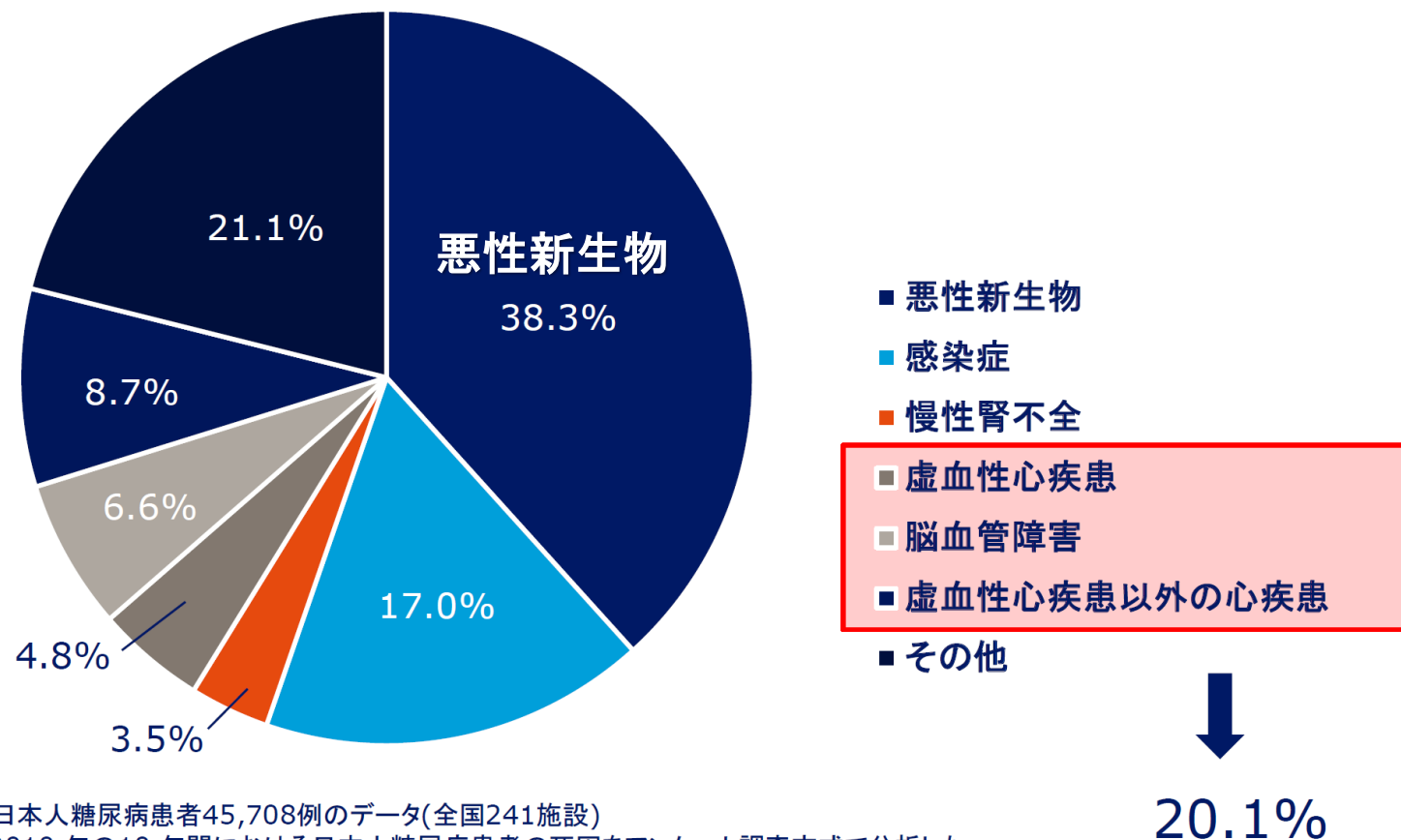
Nurses' Health Study (女性8970名)

Health Professionals Follow-up Study (男性2457名)



日本人糖尿病患者の死因(2001-2010年)

第1位の悪性新生物に次いで、CVDは日本人糖尿病患者の死因の第2位である



対 象: 死亡した日本人糖尿病患者45,708例のデータ(全国241施設)
方 法: 2001~2010 年の10 年間における日本人糖尿病患者の死因をアンケート調査方式で分析した。
糖尿病の死因に関する委員会報告: 糖尿病 59(9):667-684, 2016より作図

施設での死亡患者。当該病院に搬送されない死亡者は含まれていない可能性あり。

日本人糖尿病患者の死因：がんの内訳

一般に比べて、肝臓がん、膵がんが多い

	糖尿病患者		日本人全体
		全死因100%のうち	死亡数の多いがんトップ3
第1位	肺がん	7.0%	肺がん
第2位	肝臓がん	6.0%	大腸がん
第3位	膵臓がん	5.7%	胃がん

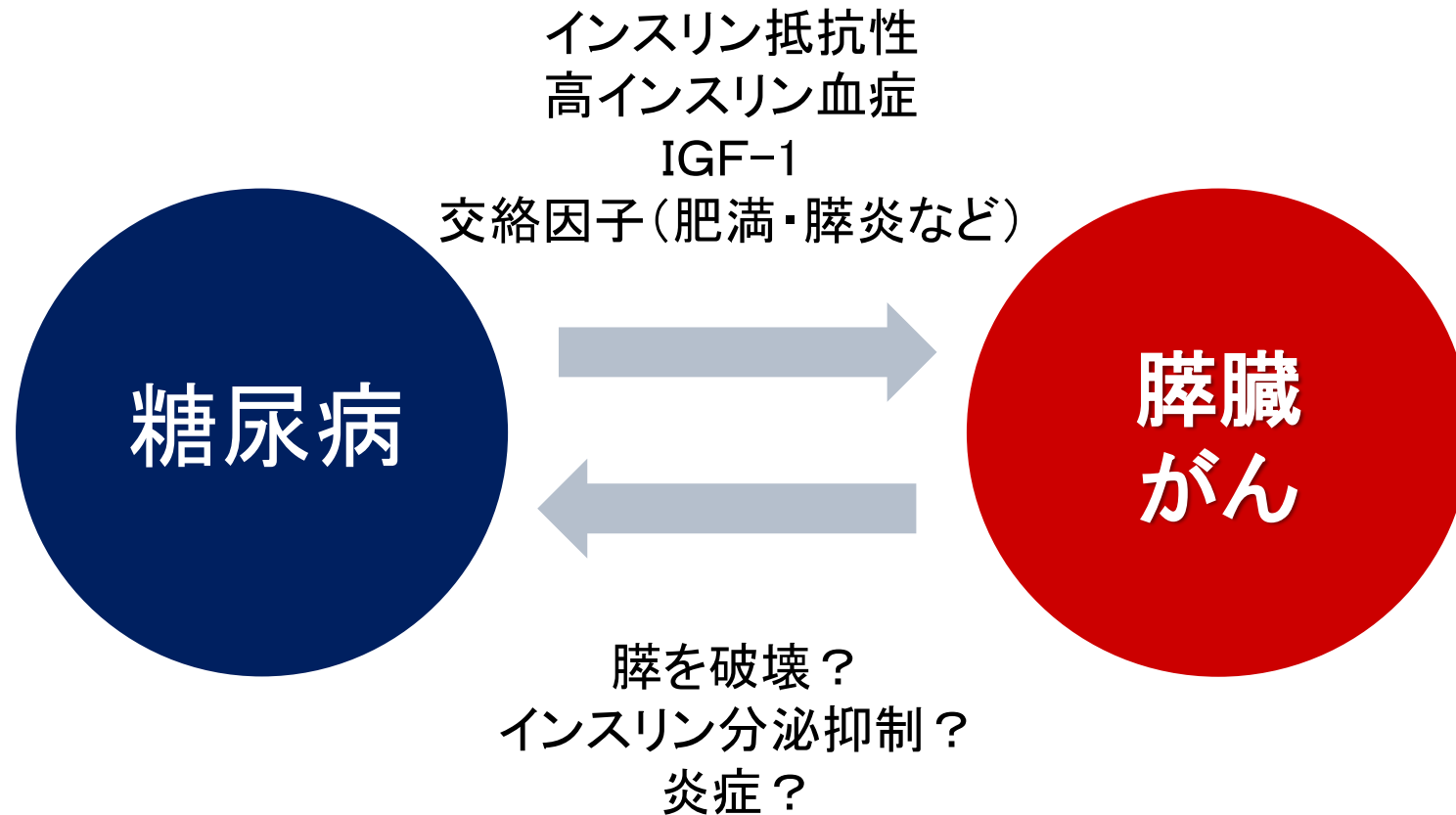
糖尿病患者100人のうち、7人は肺癌、6人は肝がんと膵がん でなくなる。すごい数

がん罹患後の糖尿病リスク(韓国約52万人対象)

がん罹患後に糖尿病発症が増える

がん種	ハザード比	95%信頼区間
全般	1.35	1.26～1.45
膵がん	5.15	3.32～7.99
腎臓がん	2.06	1.34～3.16
肝がん	1.95	1.50～2.54
肺がん	1.74	1.34～2.24
血液がん	1.61	1.07～2.43
乳がん	1.60	1.27～2.01
胃がん	1.35	1.16～1.58
甲状腺がん	1.33	1.12～1.59

糖尿病と膵臓がん



本日の内容

1. がん細胞の糖代謝
2. 糖尿病とがんの疫学
3. 糖尿病患者のがんを見落とさないポイント
4. がん治療中の糖尿病管理（がん支持療法）
5. ステロイド治療時の血糖管理

糖尿病患者のがんを見落とさないポイント

1. 生活習慣などの変化がないのに急激に血糖管理が悪化
2. 貧血や炎症反応陽性
3. NASHを見落とさない
4. 消化器症状を見落とさない
5. 体重減少
6. 膵癌の初発症状が高血糖・糖尿病の可能性
7. がん検診・ドックの受診推奨

本日の内容

1. がん細胞の糖代謝
2. 糖尿病とがんの疫学
3. 糖尿病患者のがんを見落とさないポイント
- 4. がん治療中の糖尿病管理（がん支持療法）**
5. ステロイド治療時の血糖管理

がん治療中の糖尿病管理(がん支持療法)

1. 外科手術
2. 化学療法(ステロイドなど)
3. 食事摂取量が不安定
4. 感染症
5. 高カロリー輸液・経管栄養
6. 終末期
7. 糖尿病の新規発症(ステロイドや免疫チェックポイント阻害薬)

がん治療中のインスリン療法（自験）

- がん合併患者に頻回インスリン療法（MDI）患者が多い
術前血糖管理にMDI導入し、術後も継続。
血液悪性疾患：ステロイド多量併用化学療法導入時にMDI
導入し継続。
- MDIのメリット
良好な血糖コントロール
食事量の変動や外来化学療法時のインスリン量の変更に対応しやすい。
- MDIのデメリット
(重症)低血糖 複雑さ 注射回数

がん治療中の糖尿病管理のポイント(自験)

- 主治療科の医師やスタッフとの連携
- できるだけ情報の共有
- 連絡なくステロイドパルス、などのないように
- 治療方針(術前術後の化学療法、ステロイドの有無など)の確認 退院時期(インスリンの継続の判断)
- 全身状態の把握(腎機能、炎症、食事量、発熱など)

終末期の糖尿病治療(私見)

- QOLを最重視
 - 食事療法の緩和
 - 治療の簡易化
- 患者の意思の尊重
 - 血糖管理意欲に応需

本日の内容

1. がん細胞の糖代謝
2. 糖尿病とがんの疫学
3. 糖尿病患者のがんを見落とさないポイント
4. がん治療中の糖尿病管理（がん支持療法）
5. ステロイド治療時の血糖管理

中津川市民病院：遺族に1550万円賠償 医療ミスで和解 /岐阜

地域 2018年8月19日 (日)配信 毎日新聞社

25件のコメントを読む



中津川市民病院：遺族に1550万円賠償 医療ミスで和解 /岐阜

中津川市民病院は17日、乳がんや糖尿病を併発していた県内の女性患者（当時76歳）が死亡したのは、薬剤投与ミスが一因だったと認め、遺族に対し1550万円の損害賠償金を支払うことで和解したと発表した。

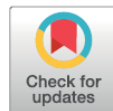
女性患者は、もともと糖尿病などを患い市民病院に通院していたが、2014年に乳がん、16年に肝臓がんが見つかった。肝臓がん発覚後に抗がん剤を使い始めた。17年2月に5日間入院し、抗がん剤の副作用を抑えるため、ステロイド製剤を投与した。退院2日後に急変し再入院したが、血糖値が上がって昏睡（こんすい）状態となり、その2日後に死亡した。

遺族の申し出を受け、第三者を含む同市民病院医療行為検討会が経緯を検証した。その結果、糖尿病患者にステロイド製剤を投与したことで高血糖となった可能性が高かったとして、病院側は「血糖管理を十分にしなかったことが死亡原因につながった」と過失を認めた。先月24日に遺族と和解した。

病院で記者会見した安藤秀男病院長は「医療過誤であり、おわびします。今後は医師だけでなく、他の部署にも二重三重のチェック体制をひき、再発防止に努めます」と謝罪した。【立松勝】

ステロイド糖尿病は重要な課題だが、見過ごされてきた

EnM
ENDOCRINOLOGY
AND METABOLISM



Review Article

Endocrinol Metab 2017;32:180-189

<https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.180>

pISSN 2093-596X · eISSN 2093-5978

Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem

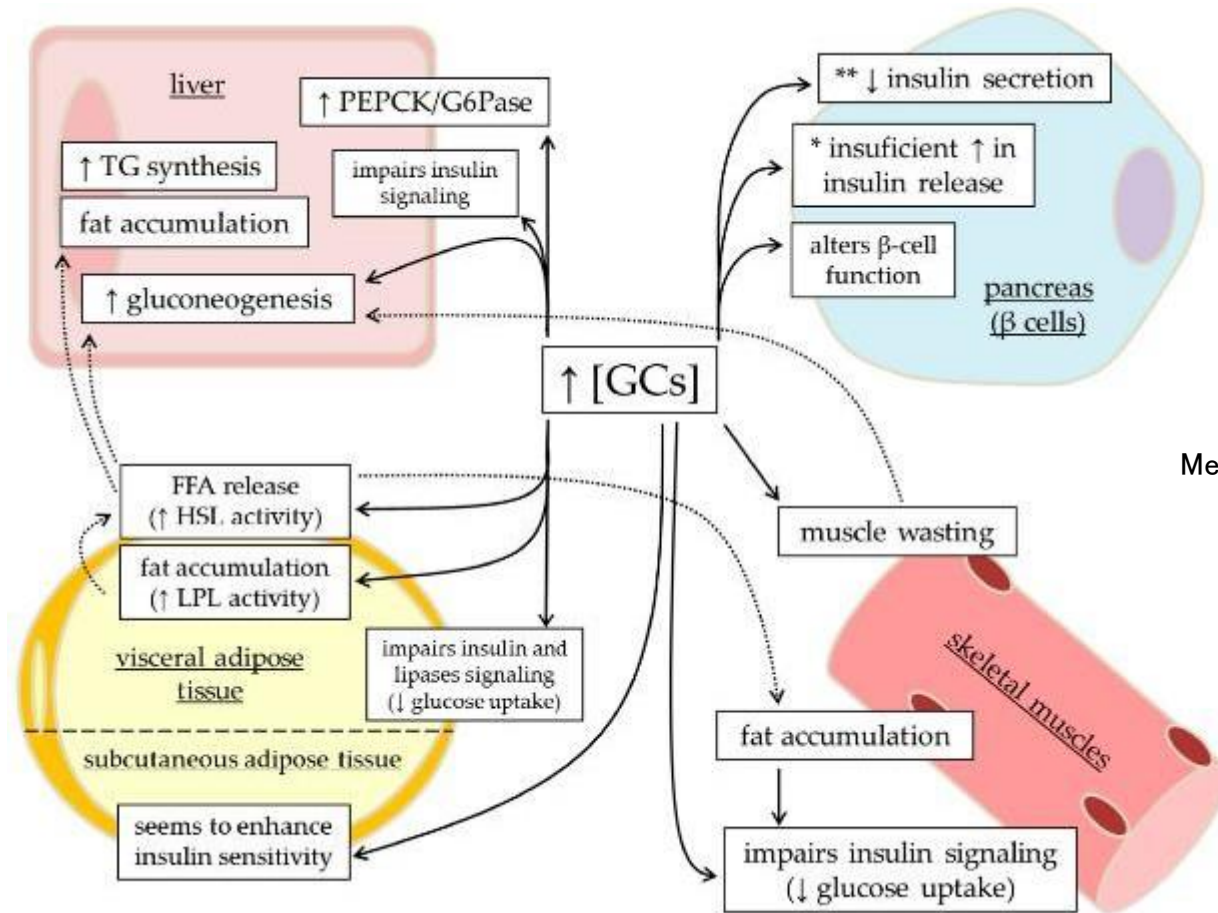
Sunghwan Suh, Mi Kyoung Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

ステロイド糖尿病の発症機序

肝糖新生・放出亢進
脂肪肝(インスリン抵抗性)

β細胞機能障害
インスリン産生・分泌低下



内臓脂肪蓄積(インスリン抵抗性)脂
肪酸遊離亢進

糖取り込み低下、異所性脂肪蓄積
筋消耗

ステロイド剤の活性と持続時間

種類	活性	PSL換算	持続時間
コルチゾン	1		8-12
ヒドロコルチゾン(コートリル)	1		8-12
プレドニゾン	4	1	12-36
メチルプレドニゾン(メドロール)	5	1.25	12-36
デキサメタゾン(デカドロン) ベタメタゾン(リンデロン)	25	6.25	36-54

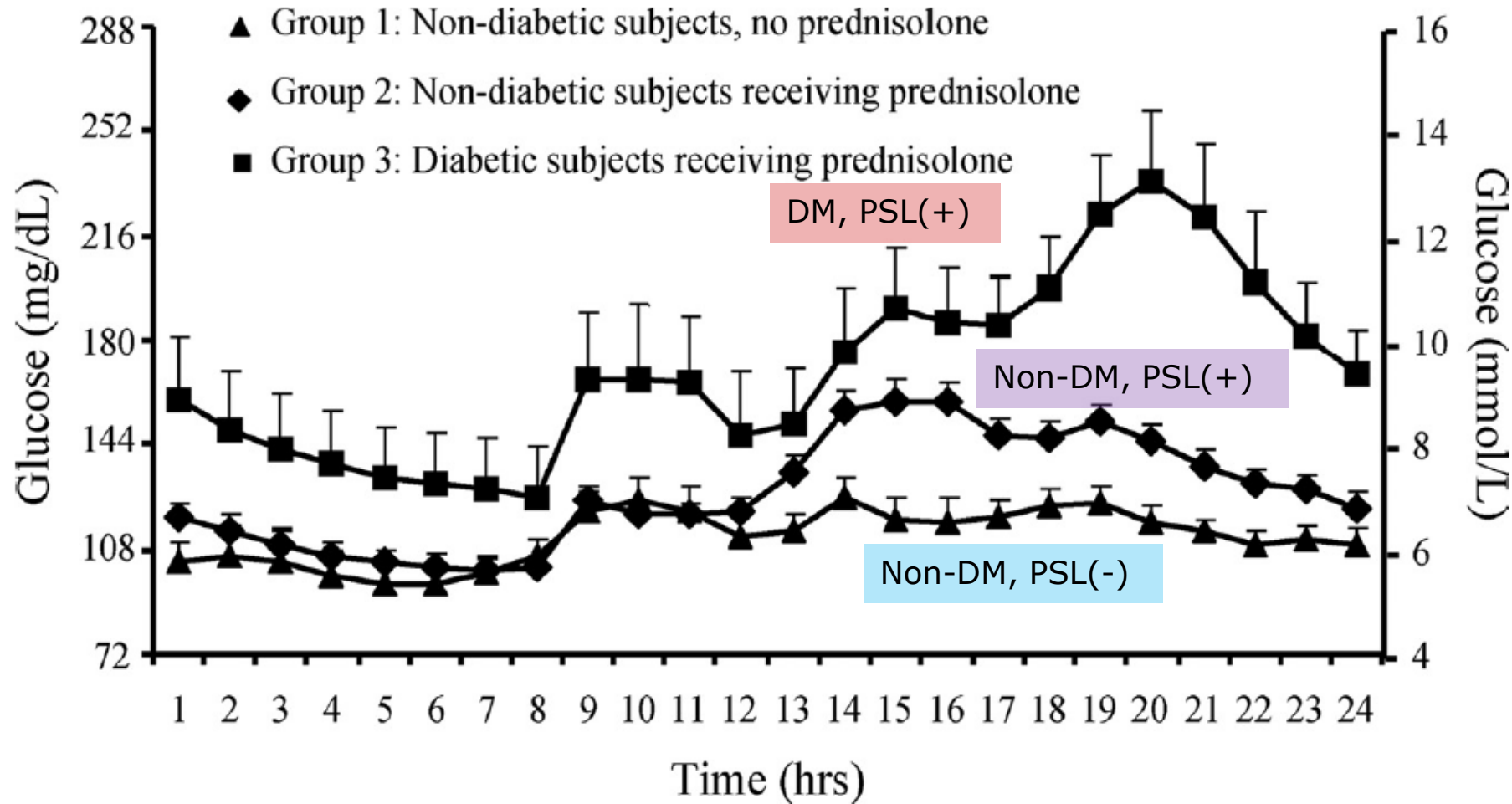
ステロイドによる高血糖の臨床的重要性

1. 重症高血糖を引き起こし、入院や入院期間の延長、救急受診になりうる
2. 感染リスク増大
3. 基礎疾患の予後悪化
4. 高血糖高浸透圧症候群(HHS)のリスク
5. 心血管疾患のリスク

ステロイド糖尿病 診断のpitfall

1. ステロイドは一般に 午後から夕食後に高血糖になりやすい。スクリーニングの血糖測定は午後や夕食前が必要
2. DM既往例やステロイド糖尿病の高リスク例は、低用量のステロイドでも血糖 スクリーニングが必要
3. ADA: DM既往がなくても高リスク(ステロイド治療例,高カロリー輸液、免疫抑制療法など)は血糖測定が必要
4. アメリカ内分泌学会:すべての入院患者は入院時に血糖測定

COPD患者プレドニン投与例の24時間血糖モニター



group	HbA1c	PSL
1	5.6±0.5	0
2	6.0±0.5	30±6mg/d
3	7.9±1.6	26±9mg/d

ステロイド糖尿病治療の基本

1. 治療ゴール: 未確立
2. 実地臨床: 食前血糖140mg/dl, 食後血糖200mg/dl以上で開始
3. 治療薬ガイドライン: なし
4. 治療上考慮すべきこと
 - ステロイド投与前の耐糖能障害の程度
 - ステロイドに投与法(薬剤の種類、投与量、投与期間)
 - 血糖降下薬のPK,PD,作用機序
5. 病態生理、作用機序より推奨される薬剤
 - インスリン感受性改善薬: メトホルミン、ピオグリタゾン

ステロイド投与患者に対するインスリンのアドバンス

ステロイドの種類、投与量の変化、患者の状態の変化

多量の初期投与（パルスなど）、以後の投与量漸減、維持量

原疾患の病状の変化

血糖変動が顕著



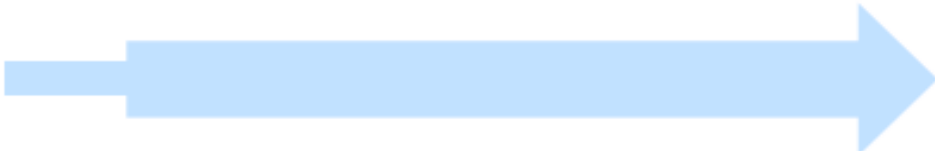
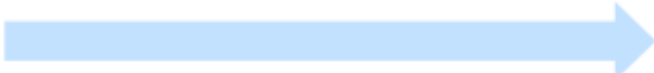
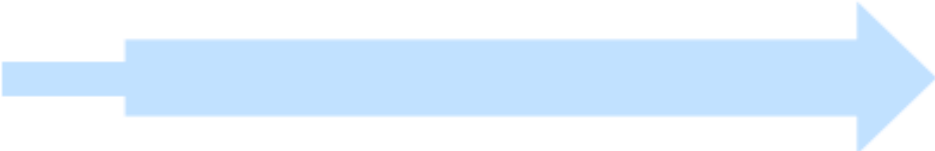
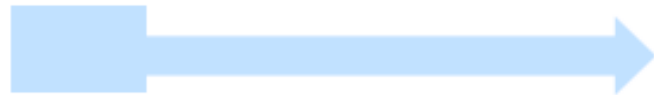
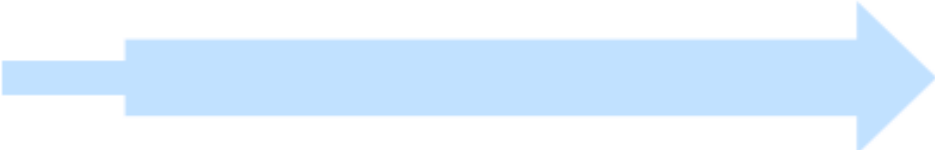
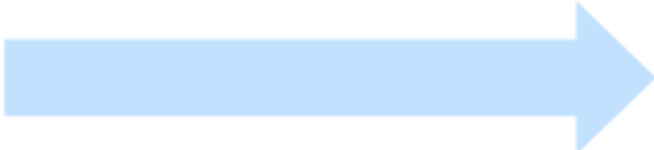
インスリンのアドバンス

1. 作用発現が早い。
2. 血糖低下パワーが無限
3. タイトレーションが容易
4. 作用時間の違うインスリンの使い分けが可能

インスリン投与法(演者)

1. 超速効型インスリン3回打ちが基本
2. PSL5mgあたりインスリンは4-5単位
3. 投与比率は朝:昼:夕が 1 : 1.5-2 : 1.2
4. 空腹時血糖高値(140mg/dl以上)例や、デカドロン使用例は基礎インスリンが必要(basal-bolus)
5. デカドロンを短期に使用する場合(化学療法時など)は、2日目の昼までインスリンは2倍量位程度必要
6. 実際のインスリンレジメ、投与量はケース・バイ・ケースの対応

プレドニン、デカドロン使用時のインスリン増量のイメージ

	開始日(昼)	投与量調整	終了日	翌日	翌々日
プレドニン					
デカドロン通常量 (3.3, 6.6mg)					
デカドロン多量 (20mg以上)					

70歳台男性 癌患者 化学療法目的で入院 (インスリンは導入済み)

					超速攻型			持効型	TDI
	朝	昼	夕	眠前	朝	昼	夕	夕	
入院日			293	未記載	10	4	6	4	24
ケモ デキサ 6.6mg	145	255	未記載	156	10	10	12	8	40
D2	172	202	171	253	10	12	6	4	36
D3	152	187	214	215	10	6	6	4	26

入院第2病日に化学療法:デカドロン6.6mg(PSL換算41.3mg)使用

○はインスリン増量(TDI24単位→42単位 1.75倍)

デカドロン使用時はD1昼～D2昼まで増量

一時的にプレドニン高容量使用時はD1の昼から投与終了時の基礎インスリンまで増量

質問の回答

- 制吐剤ガイドラインの変更もあり、デカドロン内服は減りましたが、day1はほぼ全例デカドロン投与に近いと思います。DEXは半減期長いのでday1だけでも繰り返し投与すればDMへの影響がありますか？
- ABI+GEMの様に1週間毎にDEXを投与することはDM悪化につながりますか？
- CAPOX(オキサリプラチン+エスワン内服)のように3週間に1回のDEX(6.6mg)投与は許容範囲内ですか？
- CAPOX療法のようなレジメンでDay2-3のDEX内服は避けた方がいいでしょうか？消化管内科はD2-3のデカドロンを使用していませんが、消化器外科はのデカドロン4mg内服2-3日間の処方をしています。

Case by caseで一定の回答はできませんが、糖尿病の患者さんでは、高血糖になります。インスリン治療患者では、インスリン量の増量が望ましいですが、顕著な高血糖にならないければ、2-3日で元に戻るなので、通常のインスリン量でもいいと思います。