

糖尿病と癌に関する委員会報告

糖尿病と癌に関する委員会

春日 雅人¹⁾ 植木浩二郎¹⁾ 田嶋 尚子¹⁾ 野田 光彦¹⁾
大橋 健¹⁾ 能登 洋²⁾ 後藤 温²⁾ 小川 涉²⁾
堺 隆一³⁾ 津金昌一郎³⁾ 浜島 信之³⁾ 中釜 齊³⁾
田嶋 和雄³⁾ 宮園 浩平³⁾ 今井 浩三³⁾

要約：●近年、糖尿病と癌罹患リスクとの関連が明らかになってきており、糖尿病と癌との関連について、日本糖尿病学会と日本癌学会の専門家による合同委員会を設立することとなった。●わが国の疫学データでは、糖尿病は全癌、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連していた。●糖尿病による癌発生促進のメカニズムとしてはインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、高血糖、炎症などが想定されている。●2型糖尿病と癌に共通の危険因子としては加齢、男性、肥満、低身体活動量、不適切な食事(赤肉・加工肉の摂取過剰、野菜・果物・食物繊維の摂取不足など)、過剰飲酒や喫煙が挙げられる。●不適切な食事、運動不足、喫煙、過剰飲酒は糖尿病と癌罹患の共通の危険因子であるので、糖尿病患者における食事療法、運動療法、禁煙、節酒は癌リスク減少につながる可能性がある。●特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについてのエビデンスは現時点では限定的である。

Key words：インスリン抵抗性、高血糖、炎症、食事、運動、抗糖尿病薬

[糖尿病 56(6) : 374~390, 2013]

1. 背景

従来から、糖尿病と癌罹患リスクとの関連が注目されており、近年、日本人のデータを含む複数のメタアナリシスによって糖尿病と癌罹患リスクとの関連が次第に明らかになってきた¹⁻¹³⁾。2010年、ADA (American Diabetes Association : 米国糖尿病学会)・ACS (American Cancer Society : 米国癌学会)は合同で糖尿病と癌との関連についての consensus report を発表し、糖尿病と癌罹患もしくは癌予後との間の関係、糖尿病と癌に共通する危険因子、糖尿病と癌とを結ぶ分子機構、糖尿病治療が癌リスクや癌予後に及ぼす影響について多面的に論じている^{14,15)}。ADA と ACS は

この報告書で9つの要約と推奨事項をまとめた。この中で、a)糖尿病(主に2型糖尿病)は肝臓癌、膵臓癌、子宮内膜癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌などのリスク増加と関連がある一方で、前立腺癌リスク減少に関連していること、b)健康的な食事、運動、体重コントロールは2型糖尿病およびいくつかの癌の罹患リスクを減少し予後を改善するため推奨すべきであること、c)医療者は糖尿病患者に対し性別・年齢に応じて適切に癌のスクリーニングを受診するように推奨すべきであること、d)いくつかの糖尿病治療薬と癌罹患リスクとの関連が報告されているが、現時点では糖尿病治療薬を選択する際に癌のリスクを主要な検討事項とするべきではないことなどが挙げられた。このような状況を踏ま

本論文は、英訳した内容を「Diabetology International」「Cancer Science」にも掲載しています。

Diabetology International [10.1007/s13340-013-0121-3]

Cancer Science [10.1111/cas.12203]

1) 日本糖尿病学会

2) 執筆協力

3) 日本癌学会

連絡先：春日雅人 (〒162-8655 新宿区戸山 1-21-1 独立行政法人国立国際医療センター総長)

えて、糖尿病および癌患者が年々増加しつつある日本においても、糖尿病と癌との間の関連について詳細に調査研究することが望ましいと考えられ、日本糖尿病学会と日本癌学会の専門家による合同委員会を設立することになった。2011年10月17日に第1回、2012年4月18日に第2回、2012年8月1日に第3回、2012年12月18日に第4回、2013年3月26日に第5回合同委員会が開催され、糖尿病と癌罹患リスク・予後、糖尿病と癌に共通の危険因子の疫学的評価、糖尿病治療と癌罹患リスクの疫学的評価に関する検討がなされた。

2. 糖尿病と癌罹患リスク・予後に関する癌種毎の疫学的評価

糖尿病と癌罹患リスクについては、国内外から数多くの報告がなされている。その内、わが国における最大規模の研究は多目的コホート (JPHC) 研究で、糖尿病診断の有無とその後の癌リスクの関係を調べた結果が発表された¹⁶⁾。その報告によると、これまでに糖尿病と診断されたことのある日本人においては、何らかの癌を罹患するリスクが男性では1.27倍 (95%信頼区間 1.14-1.42)、女性では1.21倍 (95%信頼区間 0.99-1.47)であった。癌種別では、男性において、糖尿病は胃癌 (ハザード比 1.23, 95%信頼区間 0.98-1.54)、大腸癌 (ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.00-1.85)、肝臓癌 (ハザード比 2.24, 95%信頼区間 1.64-3.04)、膵臓癌 (ハザード比 1.85, 95%信頼区間 1.07-3.20)、腎臓癌 (ハザード比 1.92, 95%信頼区間 1.06-3.46) のリスク上昇と関連していた。一方、女性においては、糖尿病は胃癌 (ハザード比 1.61, 95%信頼区間 1.02-2.54) と肝臓癌 (ハザード比 1.94, 95%信頼区間 1.00-3.73) のリスク上昇と関連しており、統計学的に有意ではなかったが子宮内膜癌 (ハザード比 1.68, 95%信頼区間 0.61-4.64) や卵巣癌 (ハザード比 2.42, 95%信頼区間 0.96-6.09) のリスク上昇とも関連している傾向が示された。糖尿病に関連する病態としてメタボリックシンドロームが知られているが、JPHC 研究においてメタボリックシンドロームは男性では肝臓癌、女性では膵臓癌リスク上昇と関連していた^{17,18)}。

また、日本人における糖尿病と癌リスクに関する報告のメタアナリシスが報告され、糖尿病は男性では全癌罹患の相対リスクが1.25 (95%信頼区間 1.06-1.46)であり、女性では統計学的に有意ではなかったが1.23 (95%信頼区間 0.97-1.56) とリスクの増加傾向を示した¹²⁾。癌種別にみると、糖尿病は男女併合のメタアナリシスで肝臓癌 (相対リスク 2.38, 95%信頼区間 2.01-2.81) と女性で子宮内膜癌 (相対リスク 2.71, 95%信頼区間 1.19-6.19) のリスク上昇と関連してい

た。

また、国内外からの報告のメタアナリシスの結果も報告され、糖尿病は男性で1.14 (95%信頼区間 1.06-1.23)、女性で1.18 (95%信頼区間 1.08-1.28) の癌リスク上昇と関連していた¹³⁾。さらに発癌リスクの人種間比較も行われ、男性ではアジア人で癌罹患の相対リスクが1.24 (95%信頼区間 1.12-1.38)であったのに対し、非アジア人では1.05 (95%信頼区間 0.96-1.25)であった。女性ではアジア人で相対リスクが1.23 (95%信頼区間 1.07-1.42)、非アジア人では1.16 (95%信頼区間 1.09-1.23)であった¹⁹⁾。以上から、アジア人では非アジア人と比較して糖尿病の癌罹患リスクが高い可能性が示唆される。

さらに、国内外からの報告をまとめた癌種毎のメタアナリシスにより、糖尿病は大腸癌 (相対リスク 1.30, 95%信頼区間 1.2-1.4)⁸⁾、肝臓癌 (相対リスク 2.5, 95%信頼区間 1.8-2.9)²⁰⁾、膵臓癌 (相対リスク 1.82, 95%信頼区間 1.66-1.89)⁷⁾、乳癌 (相対リスク 1.20, 95%信頼区間 1.12-1.28)¹⁰⁾、子宮内膜癌 (相対リスク 2.10, 95%信頼区間 1.75-2.53)⁶⁾、膀胱癌 (相対リスク 1.24, 95%信頼区間 1.08-1.42)⁹⁾においてリスク上昇と関連しており、前立腺癌ではリスク低下と関連している (相対リスク 0.84, 95%信頼区間 0.76-0.93)²⁾ことが報告された (Table 1)。また、アルコール性肝疾患では糖尿病を有すると肝臓癌リスクが高いとも報告されている¹⁹⁾。他の癌種 (皮膚癌、腎癌、非ホジキンリンパ腫) との関連はまだ明らかでない。また、糖尿病患者が癌に罹患した場合、非糖尿病患者に比べて、短期・長期生存に関する予後が悪いことも報告されている^{21,22)}。

メタアナリシスでは研究デザインが異なる複数の研究を、主に出版論文に基づいて統合しているため、研究間の異質性や交絡因子を考慮した解析が困難である。一方、コホート研究を対象としたプール解析では複数の研究を統一の基準で再解析することや、時に個人レベルデータを用いて研究を統合することが可能であり、より妥当性の高い結果が得られることが期待される。わが国では、JPHC I, II、宮城県コホート、大崎コホート、三府県宮城コホート、三府県愛知コホート、高山コホート、文部科学省 (当時文部省) の科学研究費の助成による大規模コホート研究 (JACC: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) の8コホート研究のプール解析が実施された (Table 1)。解析対象者は、総計で男性155,345名、女性180,792名、平均10年間の追跡期間中の癌罹患患者数は、男性19,977名、女性13,046名であった。追跡開始後3年以内の癌罹患者を除外し、潜在的な交絡因子を調整した結果、糖尿病は男女共に全癌罹患のハザー

Table 1 糖尿病と主な癌リスクに関する癌種別の国内外からの報告をまとめたメタアナリシスとわが国におけるプール解析

癌種	メタアナリシス	わが国の プール解析*	生涯癌罹患リスク (2007年)**		年齢調整罹患率 (2007年) 人口10万対***	
			男性	女性	男性	女性
	相対リスク (95%信頼区間)	相対リスク (95%信頼区間)				
胃癌	1.19 (1.08—1.31) ²³⁾	1.06 (0.91—1.22)	10.9%	5.5%	78.9	28.6
大腸癌	1.3 (1.2—1.4) ⁸⁾	1.40 (1.19—1.64)	8.5%	6.7%	63.4	35.9
肝臓癌	2.5 (1.8—2.9) ²⁰⁾	1.97 (1.65—2.36)	4.0%	2.2%	29.8	10.6
膵臓癌	1.82 (1.66—1.89) ⁷⁾	1.85 (1.46—2.34)	2.2%	2.1%	15.1	9.3
乳癌	1.20 (1.12—1.28) ¹⁰⁾	1.03 (0.69—1.56)	—	6.9%	—	67.1
子宮内膜癌	2.10 (1.75—2.53) ⁶⁾	1.84 (0.90—3.76)	—	1.1%	—	10.5
前立腺癌	0.84 (0.76—0.93) ²⁾	0.96 (0.64—1.43)	6.6%	—	43.5	—
膀胱癌	1.24 (1.08—1.42) ⁹⁾	1.28 (0.89—1.86)	2.0%	0.7%	12.5	2.7

*津金他, 未発表データ

**日本人における生涯癌罹患リスク²⁴⁾

***日本人における癌の年齢調整罹患率²⁵⁾

ド比が1.2 (男性のハザード比 1.19, 95%信頼区間 1.12-1.27, 女性のハザード比 1.19, 95%信頼区間 1.07-1.31)であった。癌種毎の解析では, 国内外からの報告をまとめたメタアナリシスと同様, 糖尿病は結腸癌(ハザード比 1.40, 95%信頼区間 1.19-1.64), 肝臓癌(ハザード比 1.97, 95%信頼区間 1.65-2.36), 膵臓癌(ハザード比 1.85, 95%信頼区間 1.46-2.34)のリスク増加と関連していた。統計学的に有意ではなかったが, 子宮内膜癌(ハザード比 1.84, 95%信頼区間 0.90-3.76), 膀胱癌(ハザード比 1.28, 95%信頼区間 0.89-1.86)のリスク上昇との関連も示唆された。一方で, 乳癌リスク(ハザード比 1.03, 95%信頼区間 0.69-1.56)や前立腺癌リスク(ハザード比 0.96, 95%信頼区間 0.64-1.43)との関連は認められなかった。糖尿病と癌罹患リスクを癌種毎に検討する際には, 日本人の罹患率を考慮することも重要であり(Table 1), 罹患率の比較的低い膀胱癌などについては, 糖尿病による絶対リスク上昇の影響は小さいかもしれない。

前述の疫学研究結果を解釈する際に次のような点を留意する必要がある。(i) 糖尿病と癌との間には年齢, 肥満, 食事, 身体活動度, 喫煙などの共通の危険因子がある。前述の疫学研究の多くは, これらの交絡因子の調整が不十分であり, 糖尿病患者と非糖尿病患者における癌罹患リスクを比較しても交絡による見かけ上の関連である可能性がある(共通の危険因子については次のセクションで詳細に述べる。)(ii) 膵臓癌などある種の癌では癌罹患の結果として糖尿病を発症することがあるため, 癌罹患リスクを過大評価している可能性がある。(iii) 糖尿病患者では検査を受ける機会が多くなるため, 癌発見率が上昇している可能性がある。(iv) 糖尿病の定義が多くの研究で自己申告に基づいている

ため, バイアスが生じている可能性がある。ただし, 糖尿病でない人が糖尿病と自己申告することに比べて, 自己申告しない人に, 糖尿病や臨床的に診断されていない糖尿病が含まれることが多いと考えられるので, この種のバイアスは相対リスクを過少評価することが多い。

3. 糖尿病による癌罹患リスク上昇のメカニズム: 糖尿病の病態に伴うもの

1) インスリン抵抗性と高インスリン血症

インスリン抵抗性は2型糖尿病を特徴づける病態の一つであり, インスリン抵抗性は高インスリン血症の原因となる。2型糖尿病や肥満におけるインスリン抵抗性は骨格筋や肝臓でのインスリンの糖代謝作用の障害がその本態をなし, 全身のインスリン感受性が一様に低下した状態ではない²⁶⁾。そのため共存する高インスリン血症のために臓器によってはインスリン作用が過剰となる可能性がある。インスリン受容体からのシグナルはPI3-キナーゼ/Akt経路を活性化し, 本経路が種々の代謝作用を伝達する²⁶⁾。一方, PI3-キナーゼ/Akt経路は発癌や細胞増殖のシグナルも活性化するため²⁷⁾, インスリン抵抗性に伴うインスリン作用の過剰は癌の発生に寄与すると考えられる(Fig. 1)。実際, インスリン抵抗性による内因性高インスリン血症が高血糖や肥満とは独立して癌の増殖や転移を促進することがマウスへの移植乳癌モデルにおいて示されている²⁸⁾。

インスリン受容体はRas/MAPキナーゼ経路も活性化する²⁶⁾。そのメカニズムは十分に明らかではないものの, インスリン抵抗性状態ではPI3-キナーゼ/Aktシグナルによる代謝作用は減弱しても, Ras/MAPキ

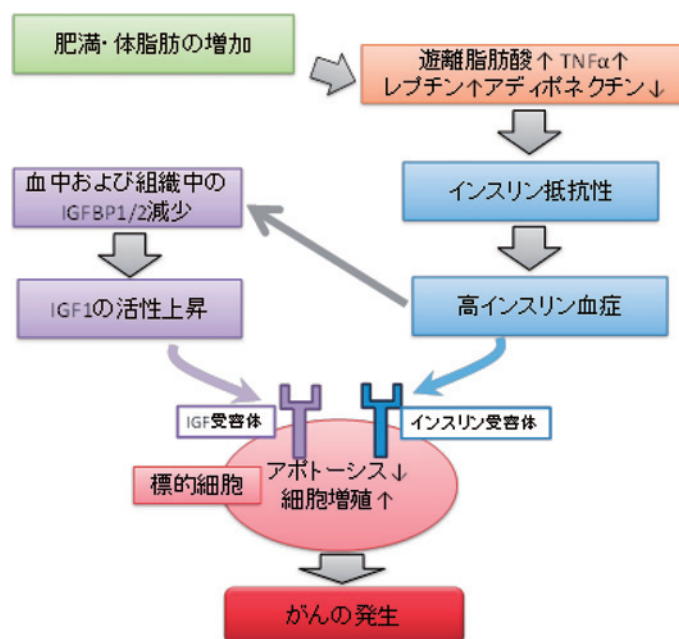


Fig. 1 インスリン抵抗性と高インスリン血症による癌発生に対する想定されるメカニズム

肥満に伴い、脂肪組織では遊離脂肪酸や TNF- α が産生されアディポネクチンの分泌量が落ちることで、インスリン抵抗性の進行につながる。代償性に起こる高インスリン血症は、インスリン様増殖因子結合蛋白質 IGFBP1 および 2 の産生量を減らし、結果としてインスリン様増殖因子の活性上昇をもたらす。インスリンと IGF1 のシグナルは種々の臓器でそれぞれの受容体を介して伝えられ、細胞増殖の誘導、アポトーシスの抑制など癌の発生・進行につながる変化を誘導すると考えられる（文献 34 より改変）。

ナーゼシグナルは障害されにくいとの報告もある²⁹⁾。このような特定の細胞内シグナルの障害されやすさ、されにくさなどもインスリン抵抗性による癌の発症病理に関与する可能性がある。

インスリン様増殖因子-I (IGF-I) 受容体は多くの癌細胞の増殖に対して重要な役割を果たす³⁰⁾。インスリン受容体と IGF-I 受容体非常によく似た構造を持ち、インスリンは IGF-I 受容体に対して、また IGF-I はインスリン受容体に対して弱い交差反応性を示す（本来の受容体に対する親和性の 100 分の 1 程度³¹⁾）。高インスリン血症による発癌促進作用の一部は、IGF-I 受容体の活性化を介する可能性もある。また、持続的な高インスリン血症は肝臓での IGF-BP1 や IGF-BP2 などの IGF-I 結合蛋白質の合成低下をもたらし、活性のある遊離型 IGF-I を増加させる可能性がある³⁰⁾。糖尿病に伴う発癌の臓器特異性に関しては、インスリン受容体や IGF-I 受容体の発現の多寡に関与するのかもしれない。

またインスリンは肝臓における SHBG (sex hormone binding globulin) の合成を抑制し、遊離型で活性のあるエストロゲンを増加させる作用を持つ。エ

ストロゲンが乳癌や子宮内膜癌の発生に関わることは知られており、実際に糖尿病患者での血中エストラジオールが高値であることとも併せて、これらの癌の発生に糖尿病による活性型エストロゲンの増加が関わっていることが推測される^{32, 33)} (Fig. 2)。

一方、糖尿病の発症に伴い血中テストステロン濃度が低下することが報告されており³⁵⁾、これが糖尿病患者で前立腺癌の発生が低頻度であることと関係するのかもしれない。中枢神経特異的にインスリン受容体を欠損したマウスでは LH 分泌が低下することが報告されている³⁶⁾。2 型糖尿病におけるテストステロンの低下は中枢におけるインスリン作用不足に関与する可能性がある。

2) 高血糖

高血糖はミトコンドリアにおけるグルコース酸化の過負荷などを介して、酸化ストレスを亢進させる³⁷⁾。高血糖による酸化ストレスの亢進は、細小血管合併症、大血管合併症の原因の一つとして注目されている³⁸⁾。酸化ストレスの亢進は DNA ダメージを来すことが知られている³⁹⁾。ミトコンドリア機能低下に伴う酸化ストレスの増加が腫瘍増大を引き起こすことがショウ

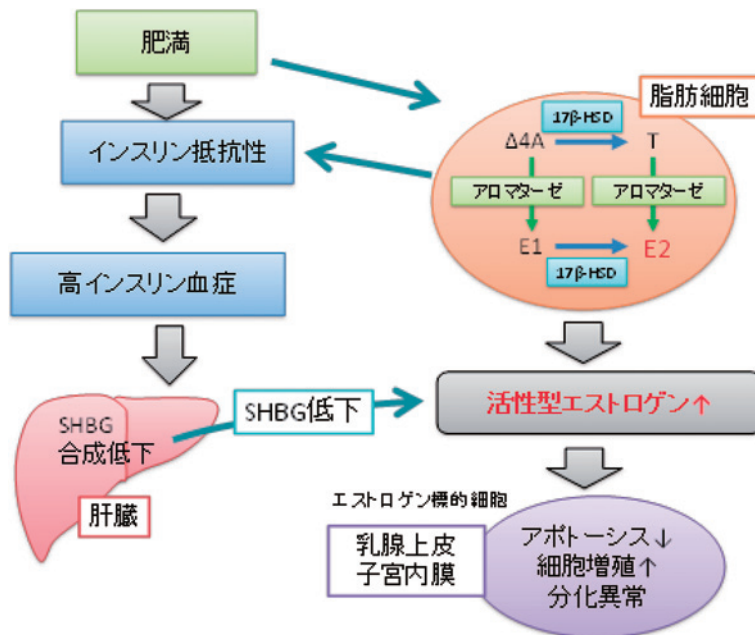


Fig. 2 高インスリン血症に伴う活性型エストロゲンを介した癌発生に対するメカニズム

肥満に伴い、脂肪細胞ではアロマトラーゼや 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (17β-HSD) による Δ4 アンドロステンジオン (Δ4A) からテストステロン (T) やエストロン (E1) を介した活性型エストロゲン (E2) への変換が促進される。また同時に肝臓では高インスリン血症により性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の合成が低下するので、これらにより活性型エストロゲンの量が上昇すると考えられる。活性型エストロゲンの作用は臓器により異なるが、乳腺上皮や子宮内膜ではアポトーシスの抑制や増殖の亢進により癌化に繋がる可能性が考えられる (文献 34 より改変)。

ジョウバエモデルで報告されている⁴⁰⁾。高血糖→酸化ストレス増加→DNA の修飾・変異→癌の発生率増加につながる可能性は考えられる^{37,38,41)}。

また、糖尿病では酸化ストレスの亢進、あるいはそれ以外の不明の機序によって、ゲノムのエピジェネティックな変化も生じることが知られており、高グルコース培地中での内皮細胞や、静注による高血糖マウスにおいて、H3Lys4 のメチル化上昇、H3Lys9 のメチル化低下など特定の部位のヒストンメチル化の変化が起こることが観察されている。同様のヒストンメチル化は糖尿病患者の単球などでも観察され、このメチル化が NF-κB など特定の遺伝子の発現に促進的に働くことで糖尿病の発症に働く可能性が考えられる^{42,43)}。発癌の過程で、ヒストンや DNA のメチル化の変化が遺伝子の発現制御を介して大きく関わっていることが近年明らかになってきており、このようなエピジェネティックな修飾が、癌関連遺伝子の発現制御を介して発癌に関わる可能性もある⁴⁴⁾。

また、癌細胞は、腫瘍の増大にともなって低酸素状態となっても、HIF-1 の活性化によりピルビン酸キナーゼ M 型の発現増強やピルビン酸脱水素酵素の抑

制によって、解糖系によりエネルギー産生を行いつつ、核酸合成などをはかって細胞増殖をしている (Warburg 効果)。解糖系は、TCA サイクルに比してエネルギー産生効率が悪く大量のグルコースを必要とするため、高血糖状態は腫瘍の増大に有利であると考えられる。また、HIF-1 は低酸素だけでなく、PI-3 キナーゼ/Akt/mTOR シグナル伝達系を介しても活性化され、実際ある種の細胞ではインスリンにより HIF-1 シグナルが活性化することも知られており⁴⁵⁾、インスリンや IGF-I 作用の過剰は様々なメカニズムを介して発癌や癌の増殖・進展にかかわる可能性がある。

3) 慢性炎症とアディポカイン

多くの 2 型糖尿病は肥満を伴うが、肥満では脂肪組織に慢性炎症が生じることが知られている⁴⁶⁾。肥満で脂肪組織に炎症が惹起されるメカニズムは十分に明らかとはなっていないが、前述の酸化ストレスは炎症を増悪させる方向に作用する⁴⁷⁾ (Fig. 3)。また、糖尿病では小胞体ストレスが亢進しており、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全の原因となる可能性も注目されている^{48,49)}。小胞体ストレスも、やはり炎症を増悪させることが知られている⁵⁰⁾。一方、逆に炎症がこれらの細

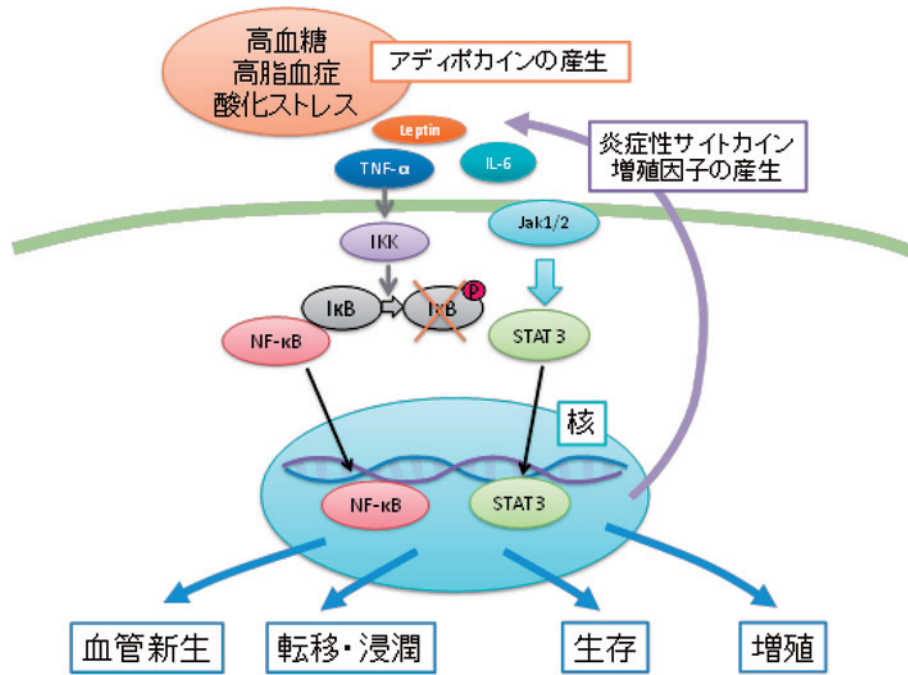


Fig. 3 高血糖に伴い炎症が惹起されるメカニズムと癌化とのかかわり
 高血糖・高脂血症やそれに伴う酸化ストレスによって、アディポカインをはじめとする種々の生理活性物質が分泌される。TNF α はIKKを介してI κ Bのリン酸化と分解を促し、それによりNF- κ Bの活性化を引き起こす。また種々のサイトカインはJak1/2を介してSTAT3の活性化を誘導する。核におけるNF- κ BやSTAT3の活性化が、炎症性サイトカインの産生につながり糖尿病に伴う炎症を増強するとともに、細胞増殖や生存シグナルにも関わって癌の発生につながる可能性がある^{51), 52)}。

胞ストレスを悪化させることから、慢性炎症と細胞ストレスは互いに増悪しあう悪循環を形成している可能性がある^{46, 47, 50)}。癌に関してもその発生母体に慢性炎症が関与することが以前から示唆されており、IL-6, TNF- α , NF- κ Bなどの経路との関わりを含め、多角的な視点からメカニズムの研究が進んでいるところである^{51, 53)}。糖尿病に付随して起こる臓器の慢性炎症は、そのようなメカニズムを介して発癌に関与する可能性が示唆される。

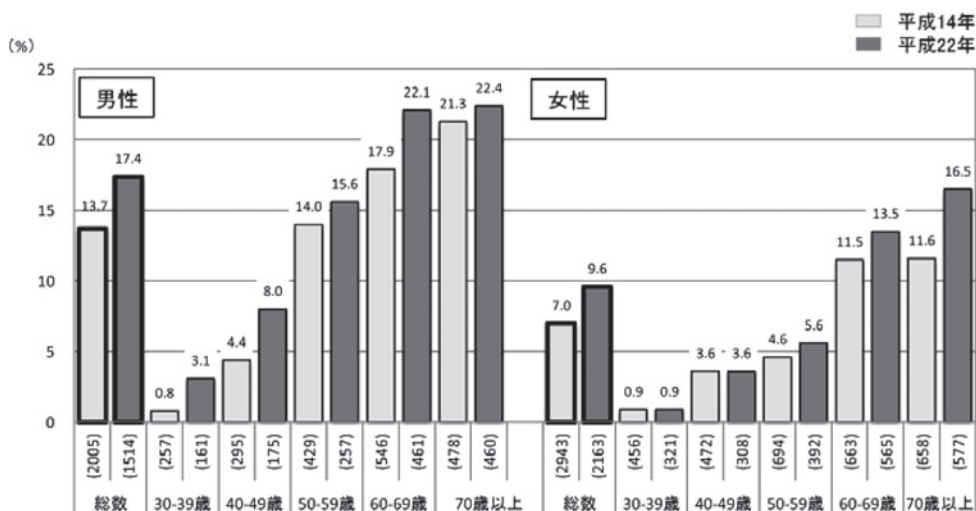
脂肪細胞からは様々な生理活性物質が分泌され、栄養、エネルギー代謝をはじめとした様々な生理機能を制御する。このような脂肪細胞から分泌される生理活性物質はアディポカインと呼ばれる。アディポネクチンはインスリン感受性増強作用や抗動脈硬化作用を持つ代表的なアディポカインであり、肥満や2型糖尿病では血中アディポネクチン濃度が低下する⁵⁴⁾。アディポネクチンはAMPキナーゼの活性化などを介して癌細胞の増殖抑制やアポトーシス誘導作用を持ち、動物モデルでも癌に対し抑制的に作用することが示されている^{54, 55)}。また、アディポネクチンは抗炎症作用も持ち、肥満や糖尿病における慢性炎症の発症には低アディポネクチン血症が関与する可能性がある^{54, 56)}。レプチンも食欲抑制やエネルギー代謝亢進などの作用を持つア

ディポカインの1種であり、肥満に伴ってその血中濃度は増加する。レプチンはPI3キナーゼ、ERK1/2, Jak2/Stat3などのシグナルを介して癌の増殖や転移に関与することが示されている⁵⁷⁾。肥満2型糖尿病における高レプチン血症も癌細胞の発育に促進的に働く可能性がある。

4. 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

インスリン抵抗性と高インスリン血症が2型糖尿病と癌の罹患・進展の背景にあると考えられている⁵⁸⁾。2型糖尿病と癌に共通の危険因子としては加齢、男性、肥満、低身体活動量、不適切な食事（赤肉・加工肉の摂取過剰、野菜・果物・食物繊維の摂取不足など）、過剰飲酒や喫煙が挙げられる。糖尿病有病者の割合は年齢とともに増加し(Fig. 4)、癌罹患率も年齢とともに増加する(Fig. 5)。男性の糖尿病有病者割合も、男性の癌罹患率も女性と比較して高い(Fig. 4, 5)^{59, 60)}。

共通の危険因子のうち修飾可能危険因子(modifiable risk factor)は肥満体型、身体活動量、食事、過剰飲酒や喫煙である。コーヒー摂取量が多い人では糖尿病罹患、癌罹患ともにリスクが低いことが複数のメタアナリシスで報告されているため^{61, 62)}、コーヒー摂取は



▼「糖尿病が強く疑われる者」の判定▼
 ・ヘモグロビンA1cが6.5%以上、または、質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた者。

Fig. 4 糖尿病が強く疑われる者の割合 (30歳以上) (平成14年と22年の比較)
 (厚生労働省 平成22年国民健康・栄養調査結果⁵⁹⁾)

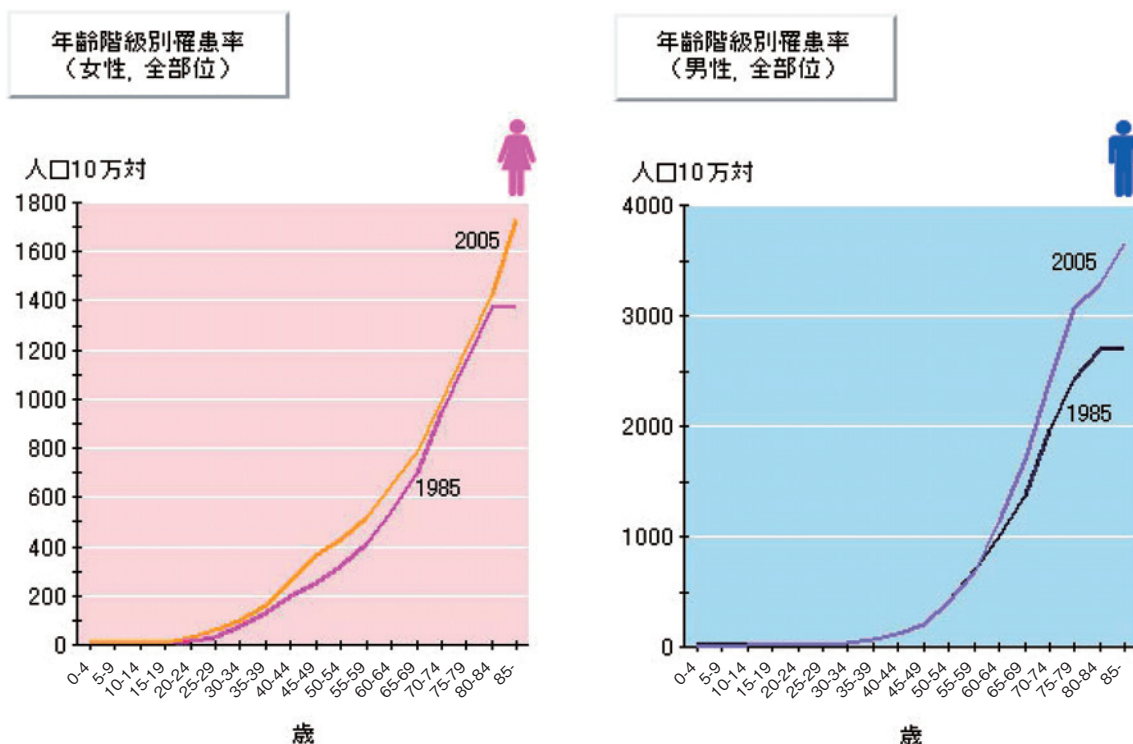


Fig. 5 年齢階級別癌罹患率の年次推移 (昭和60年, 平成17年の比較)
 (国立がん研究センターがん対策情報センター ホームページ⁶⁰⁾)

糖尿病と癌に共通の予防因子となりうるが、コーヒー摂取を推奨するまでのコンセンサスは得られていない。

肥満は2型糖尿病の最も重要な危険因子の1つであり^{63,64)}、国際癌研究機関(IARC: International Agency for Research on Cancer)の報告では肥満は食道(腺

癌)、大腸、膵臓、乳房(閉経後)、子宮内膜、腎臓の各部位の癌リスクを上げることは「确实」と判定されている⁶⁵⁾。国立がん研究センターがん研究開発費「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」班による報告でも肥満は閉経後乳癌罹患の「确实」な危険因子と判定

されている⁶⁶⁾。BMIが25 kg/m²以上の肥満者では、正常域と考えられる18.5~24.9 kg/m²の人と比較して癌のリスクが高いと報告されている⁶⁷⁾。さらに、減量手術により癌死のリスクは7年間で60%低下することが実証されている⁶⁸⁾。しかし、日本人中高年期(40~69歳)男女約9万人を対象としたコホート研究では、BMIが21 kg/m²未満の男性でのみ、癌リスクの上昇を認めたとという報告もあり⁶⁹⁾、諸外国に比べ日本人での肥満と癌との関連も弱いいため、日本人では適正体重を維持する(痩せすぎ・太りすぎを防ぐ)ことが重要かもしれない。

食事に関しては、赤い肉や加工した肉摂取が少ないほど、また野菜、果物、全粒粉などの摂取が多いほど、癌のリスクが低いことが報告されている^{70,71)}。また、肉摂取が少なく、野菜、果物、全粒粉や食物繊維が多い食事は、インスリン感受性を改善することにより2型糖尿病に予防的に働くと考えられている⁷²⁾。

身体活動は、結腸癌、閉経後の乳癌、子宮内膜癌のリスク低下と関連することが複数の疫学研究で報告されている^{65,73~75)}。身体活動と2型糖尿病リスク低下との関連も複数の疫学研究で報告されており⁷⁶⁾、ランダム化比較試験である大慶研究(Da Qing Study)において、運動療法の介入で46%の2型糖尿病リスク減少が報告されている⁷⁷⁾。

IARCによると、喫煙は肺癌のみならず、喉頭や上部消化管、肝臓、膵臓、子宮頸部、腎臓、膀胱の癌に対して発癌性ありと評価されている^{78,79)}。喫煙は2型糖尿病の発症リスク上昇などと関連していることも報告されている^{80~82)}。

アルコール摂取に関しては、中等度のアルコール摂取でも癌リスク上昇と関連していることが国内外より報告されている^{83,84)}。また、IARCによる報告で、アルコール摂取は口腔、咽頭、喉頭、食道、大腸、肝臓、乳房の癌について発癌性ありと評価されている⁸⁵⁾。糖尿病では、大量のアルコール摂取は2型糖尿病リスクを上昇させるかもしれないが、中等度のアルコール摂取は2型糖尿病リスクを低下させる可能性を示唆する疫学研究結果が報告されている^{86~88)}。

5. 糖尿病による癌罹患リスク上昇のメカニズム：糖尿病と癌に共通する危険因子

1) 肥満や身体活動量の低下

肥満は糖尿病と癌に共通する発症リスクと考えられ、今までに述べてきた2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の増大、脂肪組織の慢性炎症、アディポカインの異常などの癌発症に関わる機構の多くは肥満によってもたらされる。高脂肪食もしくは遺伝子改変による実験的肥満マウスのモデルでは変異原物質DEN

によって発生する肝臓癌の頻度とサイズが増加するが、どちらの場合もIL-6やTNF受容体をノックアウトすることで抑制されることが最近示された⁸⁹⁾。このことから肥満は前述のIL-6やTNFのシグナルが関わる慢性炎症を介して肝臓癌の発生を促進することが示唆された。また、肝臓などに蓄積した脂肪は、Kupffer細胞などでのNF-κB活性化やIL-6やTNFなどのサイトカイン産生を増加させることで、局所での慢性炎症とそれに続発する癌を誘導する可能性がある⁹⁰⁾。

身体活動量や食事習慣は、体内の活性酸素種(ROS)や活性窒素種(RNS)の産生と分解のバランスに影響を与え、長期的にはジェネティック・エピジェネティックな変化を介して癌の発生に関わる可能性があるが実験的に示すのは難しく、そのような報告は限られている。脂肪摂取の増加は糖尿病の発症と深い関係があるが、ある種のモデル動物では、高脂肪食で飼育すると肝臓癌が高率に発症することが報告されている⁹¹⁾。このような現象が食事組成変化に起因するのか、肥満やインスリン抵抗性の増悪を介した二次的な現象なのかは明らかではない。

2) 加齢

加齢に伴い耐糖能低下や2型糖尿病の発症が増加することは知られているが、その機序については脂肪細胞や骨格筋細胞および膵β細胞の老化による変化・機能不全などの影響が示唆されている。一方、癌はそもそも多段階のジェネティック・エピジェネティックな変異が蓄積することによって起こるため、癌の発症には一般に長い年月がかかると考えられている。このように糖尿病と癌それぞれに加齢がリスクファクターとなるため、高齢層において両者を合併する確率は相対的に高い。また細胞の老化、酸化ストレス、ホルモン・代謝の変化など加齢に伴う細胞・組織の変化が、糖尿病と癌双方を引き起こすメカニズムとして存在する可能性はある。癌抑制遺伝子であるp53は細胞老化にも重要な機能を果たすことが明らかになりつつあるが、加齢に伴うインスリン抵抗性にp53の関与を示唆する報告も見られる^{92,93)}。

6. 糖尿病治療と癌罹患リスクの疫学的評価

不適切な食事・運動は共通の危険因子であることから、糖尿病患者における食事・運動療法は癌リスク減少につながる可能性がある。さらに減量により癌による死亡リスクが低下することも報告されているため⁶⁸⁾、肥満の糖尿病患者では減量によって癌罹患リスクが低下する可能性もある。

いくつかの糖尿病治療薬と癌罹患リスクに関する報告がされている。前述のようにインスリンには腫瘍増殖作用があり、インスリン分泌刺激薬やインスリン製

剤の使用により癌リスク上昇の可能性が考えられる。インスリン製剤については、2009年9月に4つの疫学研究がインスリン製剤と癌リスクについて報告し、3つの研究でインスリン製剤使用者における癌リスク上昇(特に乳癌)を報告した⁹⁴⁻⁹⁷。しかし、その後、オランダからの報告ではグルルギン使用者における癌リスク低下が報告された⁹⁸。最近発表されたORIGIN試験では、空腹時血糖異常、耐糖能異常または早期糖尿病があり、心血管リスク因子を保有する患者約1万3千人をグルルギン群もしくは標準治療群にランダムに割り付け、中央値で6.2年間フォローしたところ、癌罹患・癌死の頻度に両群間で違いはなかった⁹⁹。2012年、2013年にフランスからグルルギン使用と癌リスクについての疫学研究が2報発表され、いずれもグルルギン使用は癌リスクと関連していなかった^{100,101}。アジアでは、インスリン製剤毎の解析ではないが、インスリン使用者の非使用者と比べた癌リスクが検討され、香港の疫学研究でインスリンの使用で癌リスクが低く(ハザード比0.17, 95%信頼区間 0.09-0.32)¹⁰²、台湾からの報告ではインスリン使用と膀胱癌リスクは有意な関連は認めなかった(ハザード比0.57, 95%信頼区間 0.21-1.57)¹⁰³。従って、インスリン製剤と発癌リスクについては結論が出ていない状況である。

インスリン分泌刺激薬にはスルホニル尿素(SU)薬とグリニド薬があるが、グリニド薬については十分なデータが存在しない。香港の疫学研究では、SU薬使用者で癌リスクが低下していた。グリベンクラミド使用の癌リスクに対するハザード比は0.67(95%信頼区間0.51-0.89)、グリクラジド使用ではハザード比0.65(95%信頼区間 0.49-0.83)であった¹⁰⁴。一方、台湾からの報告では、メトホルミン使用者に比較してSU薬使用者では癌リスクが1.78倍(95%信頼区間 1.41-2.26)であった¹⁰⁵。また、イギリス、イタリアからの報告でもSU薬の使用と癌リスク上昇の報告がされている^{97,106}。以上から、SU薬使用により癌リスクが上昇する傾向が示唆されるものの、研究結果が一貫していない。

最近わが国で認可となったGLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬については、世界的にも認可されてから間もないため十分なデータが存在しないが、エキセナチドやリラグルチドなどのGLP-1受容体作動薬をげっ歯類に投与すると甲状腺C細胞腺腫を発生させることが確認されている^{107,108}。また、複数の臨床試験や市販後調査でエキセナチド、リラグルチドなどのGLP-1受容体作動薬やシタグリプチンなどのDPP-4阻害薬を投与後、膵炎を発症した症例が報告されている¹⁰⁷⁻¹¹¹。さらに、アメリカの副作用報告データベースを用いた解析でエキセナチドやシタグリプチンを投与

された患者で膵臓癌の副作用報告が多く、エキセナチドを用いた患者で甲状腺濾胞細胞癌の副作用報告が多かったことが報告された¹¹²。しかし、副作用報告データベースを用いた解析では、報告バイアス・情報バイアス・選択バイアス・交絡の影響を受けやすいため、因果関係まで言及することはできない。また、DPP-4阻害薬を用いたランダム化比較試験のメタアナリシスでは、DPP-4阻害薬は癌リスク上昇と関連していなかったことが報告されたが(オッズ比1.02, 95%信頼区間 0.74-1.40)、解析に用いられた研究の試験期間は短く(24~104週)、長期的な癌リスクは現時点では明らかではない¹¹³。

α グルコシダーゼ阻害薬と癌罹患との関係については十分なデータがないが、台湾の疫学研究では α グルコシダーゼ阻害薬使用は膀胱癌リスクと有意な関連を認めなかった(ハザード比1.08, 95%信頼区間0.46-2.56)¹⁰³。

また、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬では日本ではピオグリタゾンが保険適応となっているが、近年、アメリカ・フランス・ヨーロッパから、ピオグリタゾン使用と膀胱癌リスク上昇の関連が報告された¹¹⁴⁻¹¹⁸。台湾の疫学研究でピオグリタゾン使用の膀胱癌罹患に対するハザード比は1.31(0.66-2.58)であり、統計学的に有意ではないが、アジア人においてもピオグリタゾン使用が膀胱癌リスク上昇と関連することを示唆する結果である¹¹⁹。これまでの報告をまとめたメタアナリシスでも、ピオグリタゾン使用は膀胱癌リスク上昇と関連していた(相対リスク1.22, 95%信頼区間 1.07-1.39)ことが報告された¹²⁰。また、げっ歯類にピオグリタゾンを2年間投与すると良性および悪性の移行上皮腫瘍が発生することも確認されている¹²¹。このような背景から、我が国、米国および欧州では、ピオグリタゾンの添付文書において「膀胱癌の患者には投与しない」などの使用上の注意喚起をしている。ただし、前述のように日本人では膀胱癌罹患率が比較的低いため、ピオグリタゾンによる膀胱癌の絶対リスク上昇の影響は小さいかもしれない。

一方、インスリン抵抗性を改善させるビグアナイド薬であるメトホルミンについては、メトホルミン使用者は非使用者に比較して、癌罹患リスクが低いことが報告されている¹²²。6コホート・2ランダム化比較試験・2症例対照研究を統合したメタアナリシスでメトホルミン使用の癌罹患リスクは0.67倍(95%信頼区間0.53-0.85)であり、癌種別では、大腸癌(相対リスク0.68, 95%信頼区間 0.53-0.88)、肝臓癌(相対リスク0.20, 95%信頼区間 0.07-0.59)、肺癌(相対リスク0.67, 95%信頼区間 0.45-0.99)のリスク減少と関連していた¹²²。また、胃・膵臓・乳腺・前立腺・膀胱にお

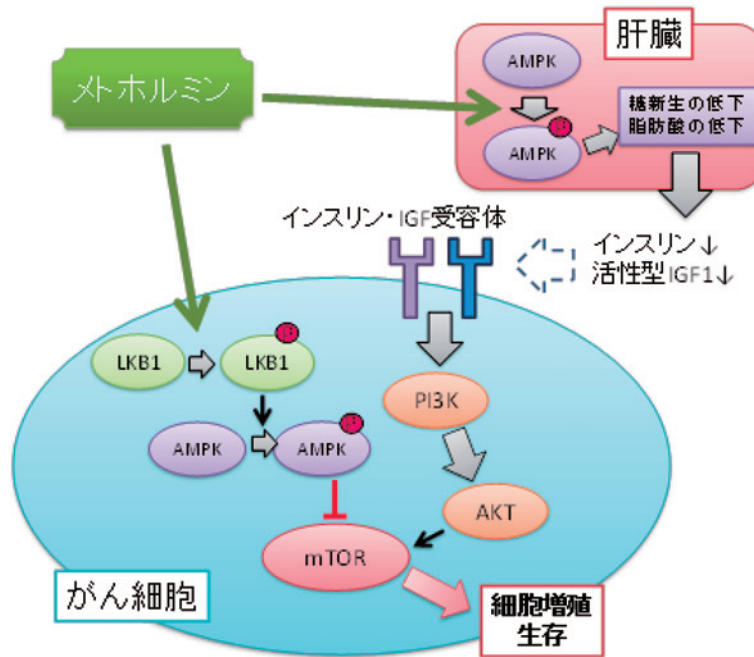


Fig. 6 メトホルミンの癌発生に対する想定される抑制メカニズム
 メトホルミンの作用機序は正確にはわかっていないが、一つにはLKB1を介してAMPキナーゼ（AMPK）のリン酸化と活性化を誘導し、それにより肝臓における糖新生を抑え、インスリンに対する感受性を上げるとされる。その結果インスリンや活性型IGF1を減少させる方向に働く。またメトホルミンにより活性化したAMPKは、PI3キナーゼ（PI3K）やAKTの下流で細胞の増殖や生存を制御するmTORに抑制的に働くことが知られ、インスリンやIGF1のシグナルをリガンドレベルおよび細胞内伝達のレベルで抑制することで癌発生を抑える可能性がある^{126), 127)}。

ける癌のリスクとの関連は有意ではなかった。しかし、最近発表されたメトホルミンを用いたランダム化比較試験のメタアナリシスでは、メトホルミンは癌リスク低下と関連していなかった（相対リスク 1.02, 95% 信頼区間 0.82-1.26)¹²³⁾。さらに、前述の疫学研究の多くは immortal time bias (コホート研究において、イベントが発生しえない時間 (= immortal time) を不適切に扱うことにより生じるバイアス) などのバイアスの影響を受ける解析を行っており、メトホルミン使用による潜在的な癌抑制効果を過大評価している可能性が指摘されている¹²⁴⁾。また、メトホルミンは腎機能障害者や高度の肝機能障害者には禁忌であり、このような高度の臓器障害を持つ症例が除外されているため、発癌や癌死亡が少なくなる可能性も否定できない。したがって、メトホルミンが癌リスクを低下させるか否かについては、今後さらなる検討が俟たれる。

メトホルミンに癌発生に対する抑制メカニズムがあるとすれば、以下のような機序が考えられる (Fig. 6)。メトホルミンは AMP キナーゼを活性化する作用を持ち、メトホルミンの抗糖尿病作用の少なくとも一部は AMP キナーゼの活性化を介した効果と考えられてい

る¹²⁵⁾。AMP キナーゼは一方で、mTOR の抑制により蛋白質合成・細胞周期回転を抑制し、腫瘍抑制作用を持つと考えられている^{126), 127)}。

糖尿病患者は複数の治療薬を使用していることが多く、各々の研究における薬剤の比較対照もさまざまであり、1つの薬剤による癌のリスクを決定づけることは困難である。また、前述の疫学研究の多くは、家族歴・治療適応等の交絡因子の調整が不十分で、薬剤の投与量・投与期間が十分に考慮されておらず、観察期間も短いため、糖尿病治療薬と癌リスクとの因果関係を示す十分なエビデンスはまだ存在しない状況である。わが国でも糖尿病患者登録を促進し、薬剤データベースと癌登録をリンクさせることにより、適切にデザインされた薬剤疫学研究が実施されるための整備を行っていくことが必要である。糖尿病治療薬と癌罹患リスクについては現時点では十分に解明されておらず、薬を使用しないで高血糖を許容することのデメリットを考えれば、添付文書などに示されている注意事項に留意しつつ、良好な血糖コントロールによるベネフィットを優先した治療が望ましいと考えられる。

また、糖尿病患者では併存する高血圧・糖尿病腎症、

脂質異常症、動脈硬化症の治療のために、降圧薬(ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、Ca 拮抗薬、利尿薬など)、スタチン系薬剤、アスピリンが使用されることが多い。多くの研究がこれらの薬剤使用と癌罹患リスクについて検討している。降圧薬に関するランダム化比較試験のメタアナリシスが複数報告され、ACE 阻害薬の使用(リスク比 1.00, 95%信頼区間 0.92-1.09)、アンジオテンシン受容体遮断薬使用(リスク比 1.01, 95%信頼区間 0.92-1.09)によるリスク上昇は認めないものの、ACE 阻害薬とアンジオテンシン受容体遮断薬併用によるリスク上昇(オッズ比 1.14,

95%信頼区間 1.02-1.28)が示唆されている¹²⁸⁾。一方、Ca 拮抗薬使用は癌リスク上昇と関連していなかった(オッズ比 1.05, 95%信頼区間 0.96-1.13)¹²⁸⁾。スタチン系薬剤については、26 のランダム化比較試験のメタアナリシスが報告され、スタチン使用による癌リスク上昇はみられなかった(ハザード比 1.00, 95%信頼区間 0.96-1.04)¹²⁹⁾。アスピリン使用に関するランダム化比較試験のメタアナリシスでは、アスピリン使用により癌リスクが低下することが示唆された(ハザード比 0.88, 95%信頼区間 0.80-0.98)¹³⁰⁾。Women's Health Study や Physicians' Health Study などの大規模臨床

糖尿病と癌に関する日本糖尿病学会と日本癌学会による医師・医療者への提言

- ・一般に、糖尿病(主に2型糖尿病)は大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌、膀胱癌などのリスク増加と関連がある一方で、前立腺癌リスク減少に関連していると報告されている。日本人に限ると、現時点では糖尿病は大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連がある。他の癌種については、関連がない、もしくは一定した結論が得られていない。
- ・加齢、肥満、不適切な食事や運動不足などの共通する危険因子が存在するため、糖尿病が癌罹患リスクと関連しているのかもしれない。
- ・糖尿病により癌罹患リスクが高まる機序として高インスリン血症、高血糖、炎症などの関与が示唆されている。
- ・健康的な食事、運動、体重コントロール、禁煙、節酒は2型糖尿病および癌の罹患リスクを減少するため推奨すべきである。
- ・不適切な食事、運動不足、喫煙、過剰飲酒は癌罹患の危険因子であることから、糖尿病患者における食事療法、運動療法、禁煙、節酒は癌リスク減少につながる可能性がある。
- ・糖尿病患者は、性別・年齢に応じて適切に科学的に根拠のある癌のスクリーニングを受診するよう推奨される(Table 2)。糖尿病患者で肝炎ウイルス陽性の場合には、肝臓癌のスクリーニングを受診するように推奨される。
- ・特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについての現時点でのエビデンスは限定的であり、治療法の選択に関しては、添付文書などに示されている使用上の注意に従ったうえで、良好な血糖コントロールによるベネフィットを優先した治療が望ましい。

糖尿病と癌に関する日本糖尿病学会と日本癌学会による国民一般(患者を含む)への提言

- ・糖尿病(主に2型糖尿病)は、日本人では大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連しています。他の種類の癌については、一定の結論が得られていません。
- ・健康的な食事、運動、体重コントロール、禁煙、節酒は2型糖尿病および癌の予防につながる可能性があり、行うことが勧められます。
- ・食事療法、運動療法、禁煙、節酒は、糖尿病の人にとっても癌の予防につながる可能性があります。
- ・糖尿病の人は性別・年齢に応じて適切に、科学的に根拠のある癌検診を受診することが推奨されます(Table 2)。糖尿病で肝炎ウイルスが陽性の場合には、医療機関を受診して肝臓癌のスクリーニングを受けることが推奨されます。
- ・特定の糖尿病治療薬と癌との関係については、現時点でははっきりした結論は得られていません。医師の指示に従って、良好な血糖コントロールを維持することが大切です。

Table 2 科学的根拠に基づく「がん検診」

「がん検診」の種類	対象者	実施間隔	検査方法
胃	40 歳以上の男女	年 1 回	問診及び胃部エックス線検査
子宮	20 歳以上の女性	2 年に 1 回	問診、視診、子宮頸部の細胞診及び内診
肺	40 歳以上の男女	年 1 回	問診、胸部エックス線検査及び及び喀痰細胞診
乳腺	40 歳以上の女性	2 年に 1 回	問診、視診、触診及び乳房エックス線検査(マンモグラフィ)
大腸	40 歳以上の男女	年 1 回	問診及び便潜血検査

(厚生労働省ホームページ¹³¹⁾)

試験では癌リスク抑制効果が示されなかったが、これらの試験は前述のメタアナリシスに含まれておらず、ランダム化比較試験では試験期間が比較的短いなどの限界がある。したがって、アスピリン使用による癌リスク低下については、一定の結論に至っていない。ただし、これらは非糖尿病患者・糖尿病患者を含んだ解析であり、糖尿病患者における糖尿病薬以外の治療薬使用による癌罹患リスクについては、今後さらなる検討が必要である。

以上のエビデンスを踏まえ、日本糖尿病学会と日本癌学会による糖尿病と癌に関する合同委員会は医師・医療者への提言および国民一般（患者を含む）への提言を以下にまとめた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：春日雅人：講演料（田辺三菱製薬）、臨床研究費（受託研究費、共同研究費など）の総額（第一三共）、植木浩二郎：講演料（武田薬品工業、ベーリンガーインゲルハイム、MSD、イーライリリー、ノバルティスファーマ）、臨床研究費（受託研究費、共同研究費など）の総額（武田薬品工業、サノフィ、ノバルティスファーマ、MSD、第一三共、アステラス製薬）、奨学（奨励）寄付などの総額（武田薬品工業、第一三共、アステラス製薬、サノフィ、ノボルディスクファーマ、イーライリリー、MSD、ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬、小野薬品工業）、野田光彦：講演料（大日本住友製薬、第一三共）、今井浩三：奨学（奨励）寄付などの総額（中外製薬、第一三共）、企業などが提供する寄付講座（中外製薬）

文 献

- 1) Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R (2009) Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 16: 1103-1123
- 2) Kasper JS, Giovannucci E (2006) A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2056-2062
- 3) Stevens RJ, Roddam AW, Beral V (2007) Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 96: 507-509
- 4) Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A (2004) Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 47: 1071-1078
- 5) Everhart J, Wright D (1995) Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 273: 1605-1609
- 6) Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365-1374
- 7) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de Gonzalez AB, Barzi F, Woodward M (2005) Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076-2083
- 8) Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005) Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 1679-1687
- 9) Larsson SC, Orsini N, Brisman K, Wolk A (2006) Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 49: 2819-2823
- 10) Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 856-862
- 11) Mitri J, Castillo J, Pittas AG (2008) Diabetes and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Diabetes Care* 31: 2391-2397
- 12) Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M (2010) Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 24: 345-353
- 13) Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M (2011) Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 17: 616-628
- 14) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 60: 207-221
- 15) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-1685
- 16) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S (2006) Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 166: 1871-1877
- 17) Inoue M, Noda M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G (2009) Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 18: 240-247
- 18) Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G (2009) Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: a large-

- scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control* 20: 741-750
- 19) Noto H, Tsujimoto T, Noda M (2012) Significantly increased risk of cancer in diabetes mellitus patients: A meta-analysis of epidemiological evidence in Asians and non-Asians. *J Diabetes Invest* 3: 24-33
- 20) El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006) The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 369-380
- 21) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL (2008) Long-term all-cause mortality in cancer patients with pre-existing diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300: 2754-2764
- 22) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL (2010) Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 931-939
- 23) Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM (2013) Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 19: 936-945
- 24) 国立がん研究センターがん対策情報センター「生涯癌罹患リスク」<http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/fig10.pdf> (2013/5/31)
- 25) 国立がん研究センターがん対策情報センター「部位別年齢調整罹患率」http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/mcij2007_report.pdf (2013/5/31)
- 26) 小川 渉, 春日雅人 (2003) インスリン作用機構と糖尿病. *生化学* 75: 1332-1344
- 27) Vivanco I, Sawyers CL (2002) The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2: 489-501
- 28) Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, Carboni JM, Gottardis MM, Pennisi PA, Molinolo AA, Kurshan N, Mejia W, Santopietro S, Yakar S, Wood TL, LeRoith D (2010) Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Res* 70: 741-751
- 29) Gogg S, Smith U, Jansson PA (2009) Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: the role of endothelin-1. *Diabetes* 58: 2238-2245
- 30) Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A (2006) Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17: 328-336
- 31) Nakae J, Kido Y, Accili D (2001) Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocrine reviews* 22: 818-835
- 32) Sung MK, Yeon JY, Park SY, Park JH, Choi MS (2011) Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1229: 61-68
- 33) Yager JD, Davidson NE (2006) Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354: 270-282
- 34) Calle EE, Kaaks R (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579-591
- 35) Dandona P, Dhindsa S (2011) Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2643-2651
- 36) Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR (2000) Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289: 2122-2125
- 37) Chang YC, Chuang LM (2010) The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *Am J Transl Res* 2: 316-331
- 38) Giacco F, Brownlee M (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 107: 1058-1070
- 39) Akatsuka S, Toyokuni S (2012) Genome-wide assessment of oxidatively generated DNA damage. *Free radical research* 46: 523-530
- 40) Ohsawa S, Sato Y, Enomoto M, Nakamura M, Betsumiya A, Igaki T (2012) Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in *Drosophila*. *Nature* 490: 547-551
- 41) Cairns RA, Harris IS, Mak TW (2011) Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 11: 85-95
- 42) Villeneuve LM, Natarajan R (2010) The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *American journal of physiology Renal physiology* 299: F14-25
- 43) Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, El-Osta A (2010) Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nat Rev Endocrinol* 6: 665-675
- 44) Dawson MA, Kouzarides T (2012) Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 150: 12-27
- 45) Meng D, Mei A, Liu J, Kang X, Shi X, Qian R, Chen S (2012) NADPH oxidase 4 mediates insulin-

- stimulated HIF-1alpha and VEGF expression, and angiogenesis in vitro. *PLoS One* 7: e48393
- 46) de Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A (2012) Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* 71: 332-338
- 47) Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA (2012) Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 68: 701-711
- 48) Back SH, Kaufman RJ (2012) Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu Rev Biochem* 81: 767-793
- 49) Flamment M, Hajduch E, Ferre P, Foufelle F (2012) New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 23: 381-390
- 50) Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Vandenabeele P, Krysko DV, Agostinis P (2012) ER stress-induced inflammation: does it aid or impede disease progression? *Trends Mol Med* 18: 589-598
- 51) Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140: 883-899
- 52) Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM (2002) Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23: 599-622
- 53) Ben-Neriah Y, Karin M (2011) Inflammation meets cancer, with NF-kappaB as the matchmaker. *Nat Immunol* 12: 715-723
- 54) Yamauchi T, Kadowaki T (2013) Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab* 17: 185-196
- 55) Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS (2012) The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine reviews* 33: 547-594
- 56) Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B (2012) Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie* 94: 2143-2149
- 57) Park J, Scherer PE (2011) Leptin and cancer: from cancer stem cells to metastasis. *Endocr Relat Cancer* 18: C25-29
- 58) Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA (2012) Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control* 23: 991-1008
- 59) 厚生労働省「平成 22 年 国民健康・栄養調査結果の概要」<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000021c0o.pdf>(2013/5/31)
- 60) 国立がん研究センターがん対策情報センター「年齢階級別罹患率の年次推移」<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics02.html> (2013/5/31)
- 61) van Dam RM, Hu FB (2005) Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 294: 97-104
- 62) Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J (2011) Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 11: 96
- 63) 日本糖尿病学会(2010)科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 南江堂
- 64) American Diabetes Association (2012) Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 35 (Suppl 1): S11-63
- 65) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2002) Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon
- 66) 津金昌一郎(2011)生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究:平成 23 年度総括・分担研究報告書:厚生労働科学研究費補助金(第 3 次対がん総合戦略研究事業)
- 67) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625-1638
- 68) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357: 753-761
- 69) Inoue M, Sobue T, Tsugane S (2004) Impact of body mass index on the risk of total cancer incidence and mortality among middle-aged Japanese: data from a large-scale population-based cohort study—the JPHC study. *Cancer Causes Control* 15: 671-680
- 70) Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC (2008) Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 87: 627-637
- 71) Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ, American Cancer Society N, Physical Activity Guidelines Advisory C (2006) American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 56: 254-281
- 72) Kastorini CM, Panagiotakos DB (2009) Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 5: 221-227
- 73) Friedenreich CM, Orenstein MR (2002) Physical ac-

- tivity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 132: 3456S-3464S
- 74) Lee IM (2003) Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1823-1827
- 75) Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G (2008) Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 168: 391-403
- 76) Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM (2007) Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 30: 744-752
- 77) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997) Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care* 20: 537-544
- 78) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon
- 79) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2007) Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. IARC Press, Lyon
- 80) Foy CG, Bell RA, Farmer DF, Goff DC Jr, Wagenknecht LE (2005) Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 28: 2501-2507
- 81) Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J (2007) Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298: 2654-2664
- 82) Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Fadini GP (2012) Smoking Cessation Increases Short-Term Risk of Type 2 Diabetes Irrespective of Weight Gain: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One* 7: e17061
- 83) Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, Group WHOIAfRoCMW (2009) A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10: 1033-1034
- 84) Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tsugane S (2007) Alcohol drinking and total cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 37: 692-700
- 85) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2010) Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Press, Lyon
- 86) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN (2004) Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Annals of internal medicine* 140: 211-219
- 87) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J (2009) Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 2123-2132
- 88) Seike N, Noda M, Kadowaki T (2008) Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 17: 545-551
- 89) Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M (2010) Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 140: 197-208
- 90) Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D (2011) The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 7: 1003-1015
- 91) Itoh M, Suganami T, Nakagawa N, Tanaka M, Yamamoto Y, Kamei Y, Terai S, Sakaida I, Ogawa Y (2011) Melanocortin 4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 179: 2454-2463
- 92) Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I (2009) A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 15: 1082-1087
- 93) Gonzalez-Rodriguez A, Mas-Gutierrez JA, Miraserra M, Fernandez-Perez A, Lee YJ, Ko HJ, Kim JK, Romanos E, Carrascosa JM, Ros M, Vallejo M, Rondinone CM, Valverde AM (2012) Essential role of protein tyrosine phosphatase 1B in obesity-induced inflammation and peripheral insulin resistance during aging. *Aging Cell* 11: 284-296
- 94) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT (2009) Risk of

- malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52: 1732-1744
- 95) Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-1754
- 96) Colhoun HM (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755-1765
- 97) Currie CJ, Poole CD, Gale EA (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766-1777
- 98) Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, Straus SM, Herings RM, Stricker BH (2012) Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 55: 51-62
- 99) The Origin Trial Investigators (2012) Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*
- 100) Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, Gin H, Le Jeune C, Pariente A, Droz C, Moore N (2012) Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 55: 644-653
- 101) Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H (2013) Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care* 36: 294-301
- 102) Yang X, Ko GT, So WY, Ma RC, Yu LW, Kong AP, Zhao H, Chow CC, Tong PC, Chan JC (2010) Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 59: 1254-1260
- 103) Tseng CH (2011) Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia* 54: 2009-2015
- 104) Yang X, So WY, Ma RC, Yu LW, Ko GT, Kong AP, Ng VW, Luk AO, Ozaki R, Tong PC, Chow CC, Chan JC (2010) Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes—The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 90: 343-351
- 105) Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, Tu ST, Yen MH, Tseng CH (2012) The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the taiwanese. *Exp Diabetes Res* 2012: 413782
- 106) Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E (2009) Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 46: 279-284
- 107) 米国食品医薬品局「エキセナチド添付文書」<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=751747da-7c1f-41ad-b1a6-a6d920f70599> (2013/5/31)
- 108) 米国食品医薬品局「リラグルチド添付文書」<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5a9ef4ea-c76a-4d34-a604-27c5b505f5a4> (2013/5/31)
- 109) 医薬品医療機器総合機構「エキセナチド添付文書」http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499411G102_6_2_01/ (2013/5/31)
- 110) 医薬品医療機器総合機構「リラグルチド添付文書」http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499410G102_1_1_05/ (2013/5/31)
- 111) 医薬品医療機器総合機構「シタグリプチン添付文書」http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969010F1034_2_12/ (2013/5/31)
- 112) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011) Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-156
- 113) Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E (2011) Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 27 (Suppl 3): 57-64
- 114) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289
- 115) Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E (2011) Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 34: 1369-1371

- 116) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL (2011) Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916-922
- 117) Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, Suissa S (2012) The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 344: e3645
- 118) Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H (2012) Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55: 1953-1962
- 119) Tseng CH (2012) Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care* 35: 278-280
- 120) Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA (2012) Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 184: E675-683
- 121) 医薬品医療機器総合機構「ピオグリタゾン添付文書」http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969007F1024_1_29/ (2013/5/31)
- 122) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M (2012) Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7: e33411
- 123) Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, Crowe FL, Farmer AJ, Harrison S, Hirst JA, Home P, Kahn SE, McLellan JH, Perera R, Pluddemann A, Ramachandran A, Roberts NW, Rose PW, Schweizer A, Viberti G, Holman RR (2012) Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 55: 2593-2603
- 124) Suissa S, Azoulay L (2012) Metformin and the Risk of Cancer: Time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35: 2665-2673
- 125) Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F (2012) Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science* 122: 253-270
- 126) Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N (2007) Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 67: 10804-10812
- 127) Kourelis TV, Siegel RD (2012) Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* 29: 1314-1327
- 128) Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, Gupta AK, Sever PS, Glud C, Messerli FH (2011) Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 12: 65-82
- 129) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R, Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376: 1670-1681
- 130) Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW (2012) Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 379: 1602-1612
- 131) 厚生労働省「がん検診について」http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_kenshin01.pdf (2013/5/31)