

The Malignant Neoplasms Detected Among Diabetic Patients in Our Outpatient Clinic Over a 2-year Period

Hisahiro NAGASAKO^{1), 2)}, Yoko TSUTSUMI²⁾, Junko TANAKA²⁾,
Shunichiro MARUYAMA²⁾, Satoko HAYASHI³⁾, Junko ONO²⁾

¹⁾ Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, Fukuoka University Hospital

²⁾ Diabetes center, Murakamikirindoh Hospital, Karin-Kai, Incorporated Medical Foundation

³⁾ Division of Pharmacy, Murakamikirindoh Hospital, Karin-Kai, Incorporated Medical Foundation

Abstract

The major cause of death in the Japanese population is malignant neoplasms; the same is the case in diabetic patients. To obtain further insights into the earlier detection of malignant neoplasms and their primary sites, we attempted to retrospectively examine the occurrence of neoplasms in an outpatient clinic of our hospital's diabetes center over a 2-year period starting from April 2010. The outcomes of the patients with neoplasms were examined for the following 3 years. Eleven out of 375 diabetic patients (male, n=8), all of whom were over 60 years of age, were diagnosed with neoplasms. The primary sites were the pancreas (n=4), colon (n=3), stomach (n=1), breast (n=1), liver (n=1), and malignant lymphoma (n=1). The duration of diabetes mellitus was >10 years in 9 patients. Six patients had symptoms; however, the symptoms of 2 patients were vague and did not suggest a relationship with a specific organ. Five patients showed blood chemistry abnormalities and a regular endoscopic examination. In 3 of these 5 cases, an elevated hemoglobin A1c level was the only sign that led to further examinations to diagnose malignant neoplasms. Five patients died within 1 year after the diagnosis; the remaining 6 patients survived for more than 3 years with no signs of recurrence. The incidence of malignant neoplasms among diabetic patients was 3.79% over the 2-year study period. In summary, the importance of the careful examinations of patients who are older than 60 years of age with longstanding diabetes and/or whose HbA1c levels show an unexpected increase has been clarified.

Key words: Diabetes, Malignant neoplasms, HbA1c, Death caused by cancer

当院糖尿病センターでの診療経過中に発見された悪性新生物症例

永迫 久裕^{1), 2)} 堤 陽子²⁾ 田中 順子²⁾
丸山俊一郎²⁾ 林 聡子³⁾ 小野 順子²⁾

¹⁾ 福岡大学病院 内分泌・糖尿病内科

²⁾ 医療法人財団 華林会 村上華林堂病院 糖尿病センター

³⁾ 医療法人財団 華林会 村上華林堂病院 薬剤科

要旨：我が国の死亡原因の第一位は悪性新生物であり、これは2型糖尿病患者においても同様である。2010年4月から2012年3月までに当院糖尿病センター外来に通院した375名のうち、悪性新生物の診断に至った11名（男性8名、全例60歳以上）について、背景、原発巣、転移や浸潤の有無、転帰などにつき調査した。原発巣は膵臓4名、大腸3名、胃、肝、乳房、悪性リンパ腫が各1名で、5名が発見後1年未

満で死亡したが、残る6名は3年を経過しても明らかな再発なく経過していた。糖尿病については2型糖尿病が10名、罹病歴は10年以上が9名と長かった。診断の契機は自覚症状によるものが6名であり、うち臓器を推定できる症状を呈したのは4名であった。残る5名は血液検査や定期的画像検査での異常が診断の契機となった。発見時の治療はインスリン（経口糖尿病薬併用を含む）5名で、これらの血糖コントロールは平時でも不良で、直近の悪化はなかった。残り6名は複数の経口糖尿病薬を服薬していたが、うち3名がヘモグロビンA1c（HbA1c）の悪化が精査の契機となった。当院糖尿病患者の悪性新生物罹患率は2年間で3.79%と高率であった。

キーワード：糖尿病，悪性新生物，ヘモグロビンA1c，癌死

はじめに

我が国の死亡原因の第一位は悪性新生物であり、厚生労働省ホームページによれば平成25年は悪性新生物が28.8%を占め、次いで心疾患（15.5%）、肺炎（9.7%）、脳血管疾患（9.3%）と続いている¹⁾。この順位は2型糖尿病患者についても同様であり、悪性新生物が第1位（34.1%）である²⁾。2型糖尿病が悪性新生物の発症に直接影響があるかは、性別、年齢、生活習慣、治療薬をはじめとする交絡因子が多く存在するため、慎重に評価する必要がある。日本糖尿病学会と日本癌学会は合同委員会を発足し、2013年に罹患リスク、共通の危険因子や発生促進機序などに関して報告している³⁾。当院では2008年より糖尿病センターを設置し、専門外来での診療を開始している。通院中の糖尿病患者の高齢化もあり、悪性新生物の発症が見られている。より早期の発見と治療への取り組みを目指し、少数例であるが当院糖尿病センターにおける悪性新生物発症例の現状とその経過をまとめる。

対象と方法

対象は2010年4月から2012年3月までの間に当院糖尿病センター外来を継続して通院した糖尿病患者375名（うち男性219名）である。その期間内に悪性新生物の診断に至った症例について、患者背景、原発巣、転移や浸潤の有無、治療歴、転帰などについて2015年3月まで追跡調査した。悪性新生物症例のうち、2015年3月時点で死亡した群と生存している群に分けてそれぞれについて、悪性新生物診断時、診断1年前のHbA1cと1年間の変動幅（ Δ HbA1c）、BMI、糖尿病罹病歴について比較した。生存している群については、悪性新生物診断時と2015年3月時点でのHbA1cについて比較した。数値は平均値 \pm 標準誤差で示し、有意差の検定についてはStudent t-testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究で示すHbA1cはNGSP値である。悪性新生物の発

症頻度に関する全国集計は、国立がん研究センターがん情報センターホームページにて公開された、地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975-2007年掲載）の2007年における1年分のデータを参照、利用した。本研究は、当院倫理委員会の承認を得て行われた。

結 果

1 糖尿病の経過中に悪性新生物を発症した症例

悪性新生物を発症した症例の概要について表1にまとめる。総数11名、男性8名、女性3名で、年齢は60歳代5名、70歳代3名、80歳代3名、平均年齢 72.3 ± 2.5 歳であった。原発巣は膵臓4名、大腸3名、肝臓、胃、乳房、悪性リンパ腫が各1名であった。診断時点で他臓器への転移が確認された症例は5名で、それらの原発巣は膵臓3名、大腸、肝臓各1名で、いずれも診断時腫瘍マーカーは高値で、診断後1～9か月で死亡した。他臓器への転移が確認されなかった6名は2015年3月時点でも健在であった。

2 悪性新生物を発症した症例の特徴

糖尿病の特徴と診断契機を表2にまとめる。病型は10名が2型糖尿病であり、インスリン依存の1名は緩徐進行1型糖尿病であった。推定糖尿病歴は 14.0 ± 2.9 年で、10年以上が9名であった。細小血管合併症は軽症例が多く、全例脳血管障害ないし著明な動脈硬化を有していた。BMIは 23.8 ± 1.3 kg/m²で25.0 kg/m²以上は3名、20.0 kg/m²未満は1名であり、診断前6か月以内に明らかな体重減少が見られた例は3名、うち2名は直近での減少であった。悪性新生物診断時のHbA1cは $8.4 \pm 0.5\%$ で、1例を除きHbA1c 7.0%以上で、そのうち8.0%台が2名、9.0%以上は3名であり、1年前と比較して発見時に1%以上悪化していた例は5名であった。診断の契機としては、何らかの症状を主訴に精査された症例が6名で、うち臓器を特定できる症状を呈したのは4名で、全身症状は進行例で認められた。無症状で血液検査あるいは定期的画像検査を契機に診断された症例は5名

表 1 糖尿病の経過中に悪性新生物を発症した症例

症例	診断時 年齢・性	診断契機 年月（※1）	原発巣	転移または浸潤	病理	腫瘍マーカー	治療	転帰 生存期間（※2）
1	65 男	2010/ 4	膵臓（頭体部）	胸腹膜縦隔・腹腔 内リンパ節	検索なし	CA19-9: 141U/ml CEA: 4.7 ng/ml Span-1: 27 U/ml IL-2R: 1310 U/ml	化学 緩和	死亡 6 ヶ月
2	69 男	2011/12	膵臓（体部）	胃壁、肝、腹膜	検索なし	CA19-9: 111 U/ml AFP: 3.3 ng/ml CEA: 2.8 ng/ml	緩和	死亡 1 ヶ月
3	63 男	2012/ 1	膵臓（体尾部）	肺、肝、腹膜、 後腹膜リンパ節	検索なし	CA19-9: 7800 U/ml CEA: 65.3 ng/ml DUPAN-2: ≥ 1600 U/ml Span-1: 2200 U/ml	化学 緩和	死亡 9 ヶ月
4	80 男	2011/11	膵臓（頭部）	なし	中分化型腺癌	CA19-9: 150 U/ml CEA: 7.5 ng/ml	手術	軽快 40 ヶ月
5	76 男	2012/ 2	大腸（上行結腸）	なし	高分化型腺癌	CA19-9: ≤ 2 U/ml CEA: 5.3 ng/ml	手術	軽快 37 ヶ月
6	70 男	2011/ 2	大腸（S 状結腸）	なし	carcinoma in adenoma	CA19-9: 47 U/ml CEA: 10.3 ng/ml	手術	軽快 49 ヶ月
7	84 男	2012/ 1	大腸（S 状結腸）	肝	中分化型腺癌	CA19-9: 8 U/ml CEA: 142 ng/ml	化学 緩和	死亡 9 ヶ月
8	85 女	2010/10	不明（肝臓疑い）	門脈血栓、骨	検索なし	CA19-9: 101 U/ml CEA: 2.7 ng/ml	緩和	死亡 7 ヶ月
9	68 男	2011/12	胃（体部後壁）	なし	中分化型腺癌	CA19-9: 10 U/ml CEA: 4.1 ng/ml	手術 化学	軽快 39 ヶ月
10	74 女	2012/ 1	左乳房	導管周囲浸潤のみ 転移なし	乳頭腺管癌	なし	手術 放射線	軽快 38 ヶ月
11	61 女	2012/ 2	十二指腸	なし	濾胞性リンパ腫	IL-2R: 234 U/ml	経過観察	不変 37 ヶ月

※1 診断契機年月：診断契機の自覚症状または検査異常を認めた年月

※2 生存症例は 2015 年 3 月時点までの悪性新生物診断後の罹病期間

表 2 悪性新生物を発症した症例の特徴

症例	病型	罹患歴 [年]	血管合併症	BMI [kg/m ²]	体重変化	診断時 HbA1c [%] (1 年前比 [%])	1 年前 HbA1c [%]	診断契機	空腹時 CPI (CPR)
1	2 型	13	陳旧性脳梗塞 閉塞性動脈硬化症	31.8	+4.1kg/6M	8.0 (-0.4)	8.4	腹痛	0.36
2	2 型	2	陳旧性脳出血	24.0	著変なし	7.7 (+1.0)	6.7	食思不振	未測定
3	2 型	10	早期腎症 頸動脈硬化症	17.7	-5kg/2M	11.8 (+1.3)	10.5	倦怠感	0.25
4	2 型	39	増殖網膜症 早期腎症 陳旧性脳梗塞	23.0	著変なし	8.1 (+1.3)	6.8	HbA1c 上昇	0.73
5	1 型	15	頸動脈硬化症	22.7	著変なし	7.9 (+0.2)	7.7	ポリープの 経過観察	(<0.13*)
6	2 型	14	単純網膜症 陳旧性脳梗塞 頸動脈硬化症	20.8	著変なし	7.2 (-0.7)	7.9	便秘	0.83
7	2 型	16	狭心症	25.3	著変なし	9.5 (+2.4)	7.1	HbA1c 上昇	0.69
8	2 型	12	陳旧性脳梗塞	22.1	-2.8kg/1M	7.2 (-0.7)	7.9	ALP 高値	(2.38**)
9	2 型	17	単純網膜症 顕性腎症 頸動脈硬化症	20.6	著変なし	7.9 (-0.1)	8.0	上腹部痛	0.13
10	2 型	11	陳旧性脳梗塞 早期腎症	31.4	-2.9kg/6M	6.6 (-0.5)	7.1	乳房痛	1.58
11	2 型	5	陳旧性脳梗塞 狭心症	22.4	著変なし	10.3 (+1.2)	9.1	HbA1c 上昇	1.12

*空腹時 C ペプチド値

**食後 C ペプチド値

であり、うち HbA1c の悪化が精査の契機となった症例は 3 名で、前述の対前年比 1% の上昇に対して精査された症例であった。体重減少は 3 名に見られていたが、精査の契機には至らなかった。インスリン分泌能は C-ペプチドインデックス (CPI) が計測可能な 2 型糖尿病 8 名中 6 名が 1.0 未満で、これらの糖尿病歴は 10 年以上であった。

3 糖尿病の治療法

表 3 に糖尿病の治療法をまとめる。診断時にインスリン製剤の使用は 5 名 (単独 2 名、経口糖尿病薬併用 3 名) でうち 4 名は平時より HbA1c が 8% 前後であり、経過中インスリン量の変更はほとんどなされておらず、HbA1c が直前に低下した例も見られた。経口糖尿病薬のみの使用は 6 例で、全例がスルホニル尿素薬を服用し、更にチアゾリジン薬 (1 名)、ビグアナイド薬 (3 名)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (1 名)、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 (5 名) が併用されていたが、HbA1c が対前年比で 1% 以上悪化していた 5 例は、全例経口糖尿病薬のみの症例であった。2015 年 3 月時点で生存していた症例については、インスリン単独使用が 2 名のうち 1 名は診断後に導入された。インスリンと経口糖尿病

表 3 糖尿病の治療法

症例	治療 (診断時)	治療 (2015 年 3 月)	2015 年 3 月 HbA1c [%]
1	アスパルト 38U グラルギン 18U ピオグリタゾン 30mg メトホルミン 750 mg	-	-
2	グリメピリド 1mg シタグリブチン 100mg メトホルミン 750mg	-	-
3	グリベンクラミド 3.75mg シタグリブチン 50mg	-	-
4	グリメピリド 2mg ボグリボース 0.4mg	リスプロ mix50 23U	7.8
5	アスパルト 10U レギュラー 7U グラルギン 8U	デグルデク 8U アスパルト 70mix 11U	8.4
6	デテミル 19U ミチグリニド 30mg	テネリグリブチン 40mg グリクラジド 40mg	5.8
7	グリメピリド 2.5mg シタグリブチン 50mg ピオグリタゾン 15mg	-	-
8	グラルギン 12U	-	-
9	シタグリブチン 50mg グラルギン 6U	デグルデク 8U アスパルト 50mix 8U サキサグリブチン 5mg	6.8
10	アログリブチン 25mg グリクラジド 20mg メトホルミン 1000mg	アログリブチン 25mg メトホルミン 1000mg	7.1
11	シタグリブチン 100mg グリクラジド 40mg メトホルミン 1000mg	エキセナチド 10 μ g グリクラジド 30mg メトホルミン 1000mg	7.7

薬の併用が 1 名、GLP-1 アナログ製剤と経口糖尿病薬の併用が 1 名、経口糖尿病薬のみが 2 名であった。生存 6 症例の HbA1c は悪性新生物診断時には $8.0 \pm 0.5\%$ であったが、2015 年 3 月 (悪性新生物診断時から 40.0 ± 1.9 ヶ月経過) には、 $7.3 \pm 0.4\%$ と血糖コントロールが改善していたが、有意ではなかった ($p=0.197$)。

4 生存例と死亡例における血糖コントロール状態の比較

表 4 に生存例 6 名と死亡例 5 名について各因子を比較検討した。糖尿病罹患歴は生存例で長く、悪性新生物診断時の HbA1c は死亡例で高い傾向にあった。また、死亡例で悪性新生物の診断がつく 1 年前の HbA1c 値と 1 年間の上昇幅がより大である傾向にあったが、いずれも有意ではなかった。治療薬に関して両者の違いは特に見られなかった。

表 4 生存例と死亡例における血糖コントロール状態の比較

	生存例 (n=6)	死亡例 (n=5)	p 値
診断時 HbA1c [%]	8.0 ± 0.5	8.8 ± 0.8	0.396
診断 1 年前 HbA1c [%]	7.8 ± 0.3	8.1 ± 0.7	0.627
HbA1c の上昇幅 [%]	0.2 ± 0.4	0.7 ± 0.6	0.467
糖尿病罹患歴 [年]	16.8 ± 4.8	10.6 ± 2.4	0.300
診断時 BMI [kg/m ²]	23.5 ± 1.6	24.2 ± 2.3	0.806

(mean \pm SE)

5 悪性新生物発症頻度

当院での悪性新生物発症頻度について、発症年齢が 60 歳以上であったため、年齢を基に推定し比較した。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 2007 年全国推定罹患率より、60 歳以上の全国推定罹患率を算出すると 1.53% であった⁴⁾。当院での 60 歳以上の糖尿病外来通院患者は 290 名で、罹患率は 2 年間で 3.79% (290 名中 11 名) と算出され、糖尿病患者で高い傾向にあった。

考 察

悪性新生物と診断された 11 名は全例 60 歳以上と高齢であり、死亡例 5 名は全員発見時他臓器への転移が認められた。症例数が少なく有意差を認めなかったが、HbA1c については悪性新生物と診断される 1 年前からコントロール不良例が多く、死亡例ではより高値であった。また、悪性新生物診断時においても同様で、半数は 1 年前と比べて HbA1c が 1% 以上上昇していた。全例で大血管合併症が認められた。悪性新生物診断前の体重変化は著明ではなかった。

我が国における糖尿病と悪性新生物の関連性について

のコホート研究として、津金らのJPHC studyがある。40～69歳の日本人男女約10万人を対象とし、糖尿病既往なしと申告した人のがん罹患リスクを1とした時の既往有と申告した人のがん罹患リスクについて比較されている。解析時、糖尿病歴との交絡因子として年齢、居住地域、脳卒中・虚血性心疾患歴、喫煙、飲酒、BMI、余暇時の運動、緑黄色野菜摂取、コーヒー摂取について調整されている。その結果、男性では全部位で有意にリスク上昇 [ハザード比 (HR): 1.27, 95% 信頼区間 (CI): 1.14-1.42] を認め、部位別では大腸 (HR: 1.36, 95%CI: 1.00-1.85)、肝臓 (HR: 2.24, 95%CI: 1.64-3.04)、膵臓 (HR: 1.85, 95%CI: 1.07-3.20)、腎臓 (HR: 1.92, 95%CI: 1.06-3.46) において有意にリスク上昇を認めている。女性では全部位において有意差はないがリスク上昇の傾向があり (HR: 1.21, 95%CI: 0.99-1.47)、部位別では胃 (HR: 1.61, 95%CI: 1.02-2.54)、肝臓 (HR: 1.94, 95%CI: 1.00-3.73) で有意にリスク上昇を認めている⁵⁾。また、糖尿病と癌に関する委員会報告では、我が国における8コホート研究のプール解析で、大腸癌 (HR: 1.40, 95%CI: 1.19-1.64)、肝臓癌 (HR: 1.97, 95%CI: 1.65-2.36)、膵臓癌 (HR: 1.85, 95%CI: 1.46-2.34) と報告されている³⁾。欧米を中心とするエビデンスのメタ解析⁶⁻¹¹⁾では、複数のコホート研究や症例対照研究の統合リスクとして肝臓⁷⁾と膵臓⁸⁾について有意にリスク上昇を認めた。一方、前立腺については、逆にリスクが低下すると報告されている¹²⁾。当院で悪性新生物の診断を受けた男性8名のうち、4名が膵臓癌、3名が大腸癌と診断されており、少数の母体数の中でも高頻度に認められる傾向にあった。

悪性新生物発見の契機として血糖コントロールの悪化が報告されている¹³⁾。今回の調査では、発見時にHbA1cが8.0%以上の症例は5名であり、うち4例は1年前に比し1%以上の悪化であり、さらに3名はHbA1cの上昇が癌の診断の契機となった。2012年3月時点での当院糖尿病センター外来通院中の患者のうち、経口糖尿病薬服用258名中HbA1cが8.0%以上は36名であり、更に60歳以上は30名であった。同様にインスリン使用者62名中8.0%以上は23名、うち60歳以上は17名であった¹⁴⁾。60歳以上のコントロール不良群のみを対象とすれば悪性新生物発症率は更に高率であり、周到な観察が重要と思われる。

糖尿病における悪性新生物の発症機序について、いくつかの要因が挙げられている。持続的な高血糖は終末糖化産物 (advanced glycation end products) の産生を促進し、酸化ストレスを増大して、DNA障害を惹起すると報告されている¹⁵⁾。また、インスリン感受性低下による代償的高インスリン血症では、血中および組織でインスリン様増殖因子 (IGF) -1の増加と、IGF-1に結合する蛋白質であるIGF-1結合蛋白質 (IGF-BP) 1やIGF-

BP2の産生が抑制され、血中遊離型IGF-1の循環量とその生体利用効率が高まり、それらが標的臓器におけるIGF-1受容体を活性化させ、腫瘍細胞増殖刺激やアポトーシス抑制が起こるとの報告もある¹⁶⁾。一方インスリン血中濃度の上昇により、肝臓での性ホルモン結合グロブリン (sex hormone-binding globulin) の産生低下を生じ、エストロゲン利用効率を亢進させ、乳房や子宮体部における細胞増殖を刺激し、アポトーシスを抑制して悪性新生物の発症リスクを増加させるとも報告されている¹⁷⁾。

糖尿病では悪性新生物に対して病態に特有なリスク上昇機序が想定されているが、それらに加え一般人口に対する危険因子である加齢、男性、肥満、低身体活動、不適切な食事、過剰飲酒や喫煙などはどれも糖尿病の増悪因子でもある。これらの因子へ適切に対応することで、悪性新生物への対応と同時に血管合併症の進展防止も期待できることとなる。糖尿病患者が健常者と変わらないQOLと健康寿命を確保するために、悪性新生物の早期発見や早期治療とともに、糖尿病と悪性新生物の関連性について、今後の更なる研究が待たれる。

謝 辞

貴重な症例をご紹介いただきました土岐辰夫氏に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省ホームページ 平成25年人口動態統計月報年計 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/index.html>
- 2) 堀田饒, 中村二郎, 岩本彦彦, 大野良之, 春日雅人, 吉川隆一, 豊田隆謙 (2007) 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 50: 47-61.
- 3) 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 野田光彦, 大橋健, 能登洋, 後藤温, 小川涉, 堺隆一, 津金昌一郎, 浜島信之, 中釜斉, 田嶋和雄, 宮園浩平, 今井浩三 (2013) 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病 56: 374-390.
- 4) 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 <http://ganjoho.jp/public/index.html>
- 5) 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.
- 6) Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005) Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl

- Cancer Inst 97: 1679-1687.
- 7) 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.
 - 8) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M (2005) Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076-2083
 - 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) Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365-1374.
 - 12) Kasper JS, Giovannucci E (2006) A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2056-2062.
 - 13) 六反麻里代, 矢部大介, 白井亮太, 菅原健二, 北本友佳, 桑田仁司, 杉崎和, 藤原周一, 渡邊好胤, 表孝徳, 河合潤, 細田洋平, 栗根雅章, 滝吉郎, 館秀和, 植田孔明, 水野浩, 黒瀬健, 清野裕 (2012) HbA1c 悪化と体重減少を契機に睪癌を含む重複癌が発見された2型糖尿病の1例: *糖尿病* 55: 477-482.
 - 14) 林聡子, 西際賢治, 酒見真也, 竹田史織, 福田雪絵, 古田純子, 丸山俊一郎, 永迫久裕, 小野順子 (2012) DPP-4 阻害薬の使用状況と血糖コントロール: 第50回日本糖尿病学会九州地方会抄録集 P199.
 - 15) Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. (1996) Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*, 347: 444-445.
 - 16) Calle EE, Kaaks R (2004) Overweight, obesity and cancer : epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579-591.
 - 17) Yager JD, Davidson NE (2006) Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354: 270-282.
(平成 28. 4. 9 受付, 平成 28. 7. 1 受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」