



## ラジオ体操の効能

もう半世紀前、本会常務理事の佐々木亨氏と共にオリンピック日本代表としてメルボルンへ行った。過酷とされる競技の8人漕ぎのボートである。仲間内には現在でも佐々木氏のように毎週オールを握って漕いでいる猛者もいるが、私は真逆である。昔はそうであったと胸を張っても、傘寿を越えた見事な後期高齢者で足も腰も甚だ覚束ない。卓上の仕事や会議などに追われる日常であるが、足を鍛えないと老化は進む。しかし消極的な私は自らジムに通ったりしない。同じような仲間からそういう奴にはNHKのラジオ体操が良いと聞いた。早速CDを手に入れたが、学生時代に合宿で毎日やっていたラジオ体操の手順をすっかり忘れていた。コンピューター画面で体操の順序を確かめながら行ってみると、ラジオ体操とバカにする勿れ、真面目にやるとハアハア息が上がる位、結構な運動量である。第一自由な時間に何度も行えるのが良い。室内のガラス戸棚にガムの油のように老いた姿を映しながら、手足の伸び具合など修正する余裕も出た。是非、消極派の高齢者にお勧めしたい。

## CONTENTS

|                        |    |
|------------------------|----|
| 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー    |    |
| 「糖尿病とがん」一はじめにー         | 2  |
| 片井 均●かたいひとし            |    |
| 国立がん研究センター中央病院 外科系部門長  |    |
| 「糖尿病とがんの危険な関係」         | 5  |
| 一生活習慣改善の「一石二鳥」効果とはー    |    |
| 大橋 健●おおはし けん           |    |
| 国立がん研究センター中央病院         |    |
| 総合内科・歯科・がん救急科 科長       |    |
| 「糖尿病と腎障害」              | 18 |
| 一より安全ながん治療を受けていただくためにー |    |
| 松浦 友●まつうら ともかず         |    |
| 国立がん研究センター中央病院 総合内科医長  |    |
| 「肝がん」一診断と治療ー           | 32 |
| 島田 和明●しまだ かずあき         |    |
| 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科科長 |    |
| 振興会 In Action          | 43 |
| HEALTH FORUM           |    |
| オレンジ旋風・オランダのスポーツと健康    | 44 |
| 佐々木 亨●ささき とおる          |    |

# 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー 「糖尿病とがん」

## 「糖尿病とがん」 — はじめに —

片井 均●かたい ひとし

独立行政法人

国立がん研究センター中央病院

外科系部門長



## ■ 糖尿病とがんとの関係？ ■

「生活習慣病とがん」のセミナーでは、これまで胃がんや乳がん、あるいはがん検診など織物の縦糸・横糸で言えば、がんという病気だけを、縦糸だけで見たような話をしてきたなと少し反省をしています。実際、世の中の病気に罹っている人を見ると、がん以外の病気を持っている人もたくさんいるので、がんという「縦糸」とがん以外の病気を「横糸」と考えると、その両方を同時に取り上げたセミナーを開かなければいけないと考え、今回は「糖尿病とがん」をテーマとするセミナーを開催することにしました。

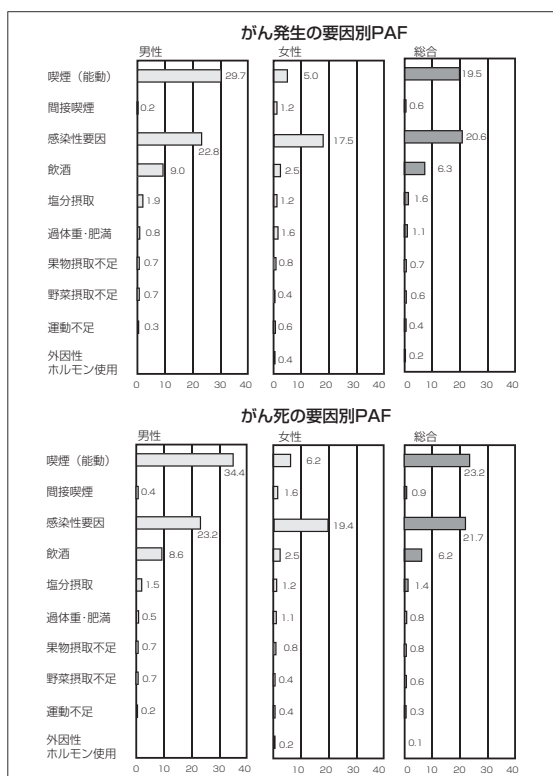
## — 糖尿病とがんは生活習慣病か？ —

皆さんに「糖尿病は生活習慣病ですか？」と質問すると「イエス」と回答すると思います。厚生労働省のホームページで「生活習慣病を知ろう!」というサイトがありますが、そのサイトで挙げられている生活習慣病が糖尿病、脳卒中、心臓病、脂質異常症、高血圧、肥満です。厚生労働省では、このような生活習慣病を取り上げ、とにかく予防しようとして一生懸命頑張っています。ホームページでも、それぞれどんな病気なのかを分かりやすく解説し、治療法や診断法なども掲載しています。その中でも糖尿病は代表的な生活習慣病です。

では、がんは生活習慣病でしょうか？がんは、厚生労働省のホームページには生活習慣病として記載されていませんが、やはり喫煙や食生活などの生活習慣と密接な関係を持った病気であると証明されてい

ます。原因が分かれば予防もできるのです。

下記資料は、国立がん研究センターのホームページに掲載されているグラフです。



資料に示されているPAFは、ポピュレーション・アトリビュタブル・フラクション (Population Attributable Fraction) といって、人口寄与割合という分かりにくい言葉ですが、要するに、いろいろな悪い生活習慣などがあつた時、その生活習慣をやめるとどれぐらい病気に罹る人、あるいは死亡する人が減るかという指標です。予防可能なリスクの要因は、がんの原因としてどの程度を占めるかを示しているのが上のグラフ「がん発生の要因別PAF」です。グラフを見ると、日本人の男性全員がたばこをやめると、がんになる人は30%近く減ります。間接喫煙も0.2%減ります。女性は喫煙率が男性に比べて低いので、たばこを止めるとがんになる人は5%減ると示されて



います。感染性要因、飲酒、塩分摂取など他にも様々な要因があり、上記の資料よりがん発症の原因となる因子は存在し、やはり生活習慣の改善でがんの予防が可能であると分かります。

下のグラフは、「がん死の要因別PAF」で、悪い生活習慣をやめると、どれだけがんで死ぬ人が減るかを示しています。グラフを見ると、たばこをやめると34.4%の人が、がんで死ななくなると分かります。飲酒をやめると8.6%で、やはりたばこ・飲酒はがん死の要因になると分かります。お酒は少し飲むのなら良いと言われますが、程度と頻度が問題になります。このような因子はすべて生活習慣です。つまり、生活習慣を改めることによってがん発症のリスク、がんの死亡リスクを減らすことができると考えると、がんも生活習慣病の一つだと私たちは考えています。

#### —糖尿病とがんは関係あるのか?—

今まででも何回か「がん」を取り上げたセミナーを開催していますが、今回、がんという「縦糸」に対する「横糸」として糖尿病を取り上げたのはなぜかと言うと、糖尿病の人が多いからです。40歳以上の4人に1人は糖尿病を発症しており、40歳以上の2人に1人ががんに罹るので、1人で両方の疾患を発症する人も少なくありません。40歳以上の人を4人連れてくると、単純計算でその中に1人糖尿病の人がいます。がんに関して言えば2人連れてくると1人はがんの人です。単純計算すると、8人連れてくると健康な人は3人しかいなくて、がんの人が3人、糖尿病の人が1人、糖尿病とがんになる人が1人となります。計算すると8人に1人は糖尿病とがん両方の病気を持っているのです。

日本の政府も生活習慣病が社会に与える影響を重要視していますが、もっと厳しく見ている国もあります。例えば、ニュージーランドは、かなり問題視している国です。ある新聞の記事ですが、南アフリカ出身の男性は肥満を理由にビザの更新が認められなかったのです。その理由として「肥満により糖尿病や高血圧

や心臓などの危険性が大幅に高まる」と指摘しています。「ニュージーランドの医療サービスに対するコストと需要を最低限に抑える」ことが重要だとニュージーランド移民局は伝えています。このように生活習慣病で死亡するリスクが高くなるから、そのような人を保険で見るのは無意味だと考えている国もあるのです。

#### ■ 糖尿病とがんの危険な関係 ■

今回は、最初に国立がん研究センター中央病院の内科の責任者である大橋 健先生に「**糖尿病とがんの危険な関係**」～生活習慣改善の「一石二鳥」の効果とは～ というとても魅力的なタイトルでお話をさせていただきます。その理由は、まず先ほどの縦糸・横糸の話で「横糸」として、なぜ糖尿病を取り上げたかということです。糖尿病もがんも多い病気だから、横糸として取り上げるには糖尿病がいいだろうというのが一つです。二つ目の理由は、2013年5月、日本糖尿病学会と日本癌学会が合同で糖尿病患者のがんリスクについて検討結果を発表したことにあります。この提言では、糖尿病患者において全がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がんのリスク増加と関連していたと報告されたのです。同時に学会では、糖尿病とがんに共通する危険因子として、加齢、男性、肥満、不適切な食事や運動不足などを挙げ、糖尿病とがん罹患の共通の危険因子を減少させるため、健康的な食事、運動、体重コントロール、禁煙、節酒を推奨すべきであるとしています。また、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・医療者への提言として「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がんのスクリーニングを受診するよう推奨される」ということも書いてあるのです。

大橋先生のお話は、「糖尿病があるとなぜがんになりやすいのか?」、「生活習慣の改善はどのようにすればよいか」など念頭に置きながら聴いていただ

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

きたいと思います。

### ■ 糖尿病と腎障害 ■

次は、国立がん研究センター中央病院総合内科で腎臓を専門とする松浦友一先生に、「**糖尿病と腎障害**」～より安全ながん治療を受けていただくために～というタイトルでお話していただきます。先ほどの厚生労働省のホームページには、糖尿病を放っておくとどうなるのかということも書いてあります。簡単に言うと、腎臓が壊れ尿が出なくなってしまう。それから神経が破壊され、手足がしびれて足が腐ってしまったり、目が見えなくなってしまう。この三つの症状は糖尿病の3大合併症です。

では、糖尿病ががんの治療とどのような関係があるのかというと、手術を受ける時に関係してきます。がん患者は治療の中で、外科手術を受ける機会が多いわけです。次に糖尿病患者を見ると、約半数の人が生涯に一度以上、がんの治療の中で手術を受けるという統計もあります。糖尿病患者は手術を受けた後に具合が悪くなる人が2～3割います。手術後に傷口がふさがらない人や、細菌感染して傷が膿んでしまう人もいます。また糖尿病を持っている人が、がんの手術を受けるとインスリン抵抗性になり、血糖値がさらに高くなり、重症化すると昏睡状態になり亡くなる人もいます。糖尿病が悪いことには、糖尿病は全身の病気で動脈硬化も進んでいるので、手術後に脳梗塞になったり、心筋梗塞になったり、元々悪くなっている腎臓がさらに悪化してしまいます。今のがん治療で一般的な治療である外科治療を受けるに当たって、相当不利益な疾患が糖尿病なのです。

糖尿病性腎症というのは、その中でもかなり患者さんの負担になります。現在、血液透析を受ける人の原因となった疾患の1位は糖尿病性腎症です。

松浦先生のお話は、「糖尿病性腎症にならないためどうすればよいか」、「がんに限らず、安全な治療を望

むにはどうしたらよいか」などを念頭に置きながら聴いていただきたいと思います。

### ■ 膵臓がん ■

膵臓がんはこのセミナーで初めてのテーマですが、国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科科長の島田和明先生に「**膵がん**」～診断と治療～というテーマでお話していただきます。膵がんを取り上げた理由の一つは、先に述べたように、糖尿病患者が膵がんになる確率は約2倍で、糖尿病と深い関係にあるからです。膵がんは経年的に見ると発症する人が増えていきます。胃がんが横ばいからむしろ減少に転じているにも関わらず膵がんは増えているので、これから大きな問題になってくるのではないかと思います。また、膵がんの罹患数と膵がんによる死亡者数はほぼ等しいというデータもあり、治療が極めて困難ながんです。有名人が膵がんで亡くなったというニュースをしばしば耳にするように、稀な病気ではありません。

では、検診はどうかと言うと、国の検診として行われているのは、いわゆる5大がんと言われている胃がん・大腸がん・肺がん・乳がん・子宮がんですが、受診率は極めて悪く軒並み3割以下です。膵がんは検診すらやっていないというのが現状です。

島田先生のお話は、「膵がんの検診というのはいいのか？意味があるのか」、たまたま見つけて運が良かったというのだけれども、「膵がんをどのように診療し治療するのか」など考えながら講演を聴いていただきたいと思います。

以上、本日のセミナーを「糖尿病とがん」というタイトルにした理由、三人の先生に講演をお願いした理由、各テーマで注目すべき内容についてお話ししました。一つでも二つでも新しい知識が得られて、良かったと思って帰っていただきたいと思います。

(2013.10.3イノカンファレンスセンターにて講演要旨)

## 「糖尿病とがんの危険な関係」 — 生活習慣改善の「一石二鳥」効果とは —

大橋 健●おおはし けん

独立行政法人

国立がん研究センター中央病院

総合内科・歯科・がん救急科 科長



### はじめに

本日は、最近話題の「糖尿病とがん」についてお話しします。

「糖尿病とがん」がなぜ今注目されているのか、そして、両者の背景にある不適切な生活習慣を改善することがどれだけ重要であるかをお伝えしたいと思います。

はじめに2つの症例をご紹介します。

#### 症例①

**6.4→6.7→7.2→7.8**

これは、ある糖尿病の患者さんのHbA1cの推移です。

糖尿病外来では、この程度の変動はよくあることです。年末年始などで食事が乱れたりしたのかもしれませんが、あるいは、内服薬を増やすタイミングなのかもしれません。しかし、この患者さんが、日頃から食事療法や運動療法に熱心に取り組んでいることをよく知っていた主治医は、「これはおかしい!」と思いました。主治医がオーダーした造影CT検査で見つかったのは、なんと、膵臓がんだったのです。血糖コントロールの悪化は膵臓がんによるものでした。幸いこの方は、無事切除手術を受けることができました。

膵臓がんは糖尿病と非常に関連の深いがんです。

#### 症例②

**1年前の健診 HbA1c  
6.8%**

**「食事と運動で」**

↓  
**1年後に……**

症例②の方は、1年前の健康診断で、HbA1cが6.8%で糖尿病と診断されました。前年までは全く糖尿病の傾向はなかったのにです。しかし、このくらいの値だと「食事と運動で様子を見て、半年後、1年後にまたしっかり検査を受けてください」と言ってお帰りいただく場合が多いのではないのでしょうか。

ところが、この方は1年後に閉塞性黄疸をきたし、国立がん研究センターに来られました。いろいろと検査してみるとやはり膵臓がんでした。残念ながら肝臓にも転移していて、すでに手術ができない状態だったのです。

手術できる状態で見つかる膵臓がんは、全体の半分にも満たないのが現状です。振り返ってみれば、当初から膵臓がんによる糖尿病だったのでしょうか。もし1年前に見つけることができていれば、手術ができたかも知れません。

このような形で、糖尿病とがんとの接点が生れます。糖尿病もがんもよくある病気ですので、偶然合併することも少なくありません。しかし、ここ数年、糖尿病の人は、がんになりやすいということがわかってきました。

2013年5月に、日本癌学会と日本糖尿病学会との合同委員会が、5回の討議を経て「糖尿病と癌に関する委員会報告」を発表しました。ここ数年来明らかになってきた糖尿病とがんの関係について、主に日本人のエビデンスを精査した上で、医療関係者、そして国民一般(患者さんを含む)に向けて提言をしています。(日本糖尿病学会ホームページよりダウ

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

### <資料1>

#### 糖尿病と癌に関する委員会報告

2013年5月14日 記者発表

2013年5月15日 朝日新聞朝刊

日本糖尿病学会：  
春日雅人 榎本浩二郎 田嶋尚子 野田光彦 大橋 健

日本癌学会：  
今井浩三 宮園浩平 中村祐輔 田嶋和雄  
中金 斉 沢島信之 津金昌一郎 堺 隆一

執筆協力：後藤 温 能登 洋 小川 渉



ンロード可)

私も日本糖尿病学会側の委員として、この報告書の作成に関わりました。この合同委員会の発表を受け、5月の糖尿病学会では、日本糖尿病学会、日本癌学会合同で、糖尿病とがんに関するシンポジウムが開催されています。大きな会場が満席になり、立ち見が出るほどで、「糖尿病とがん」というテーマに対する関心の高さがうかがえる状況でした。

今日お話しすることは大きく三つあります。一つは、糖尿病があるとがんになりやすいのか？そしてもう一つは、糖尿病の治療薬が、がんを増やしたり減らしたりしていることが分かってきているので、それについてお話しします。そして三つ目は、がんと糖尿病を一緒に持った場合、どのような問題が出てくるのか、そしてどのような注意が必要なのかということもお伝えしたいと思います。

がんの罹患数は、人口の高齢化にともない増加し続け、生涯でがんに罹患する確率は今や2人に1人です。

糖尿病かその予備軍は5人に1人。ですから、単純に計算しても2分の1×5分の1、10人に1人は糖尿病とがんを合わせ持つことになります。

これから高齢社会が進んでいけばいくほど、糖尿病とがんの両方の疾患を持つ人は増え続けるでしょう。さらには、腎臓が悪い、心筋梗塞の既往もある、おまけに認知症もあるというように多数の慢性疾

患を抱えた人は、例外ではなくむしろ普通になっています。そのような時代にどう対応すべきか、予防に関わる私たちにとって大きなテーマではないかと思います。

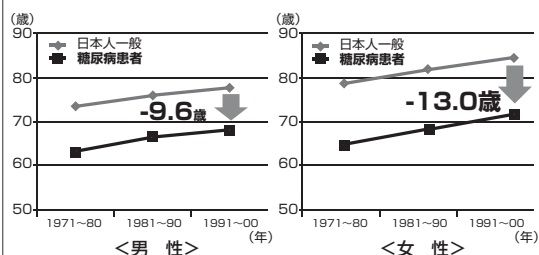
### ■ 糖尿病があるとがんになりやすいのか？ ■

糖尿病患者は、一般人より寿命が短いのです。資料2の図を見ると、年代とともに糖尿病患者の寿命も延びているのですが、一般人との差が縮まっています。男性で9.6歳、女性なんと13歳も糖尿病患者は寿命が短いのです。

### <資料2>

#### 糖尿病患者は一般人より短命

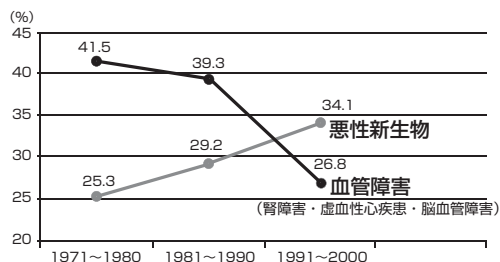
「日本人糖尿病患者の平均死亡時年齢」と「日本人一般の平均寿命」



では、糖尿病患者の死因はどうなっているのでしょうか。実は90年代から、がんが第1位なのです。

### <資料3>

#### 日本人糖尿病患者の死因



糖尿病 50:47-61, 2007.



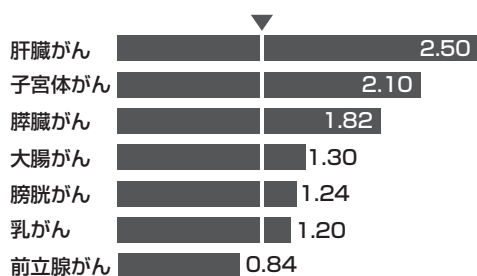
**資料3**の図を見ると、3人に1人の糖尿病患者ががんで亡くなっています。合併症予防の取り組みが進めば、血管障害で亡くなる方はさらに減少し、糖尿病患者が長生きになればなるほど、がんで亡くなる方が増えるはずで、糖尿病患者にとっては、失明したり、透析になったり、あるいは心筋梗塞や脳卒中になるよりも、実はがんになることのほうが、はるかに現実的なのです。ですから、糖尿病とがんの関係については、私たち医療関係者が知っているだけではなく、糖尿病患者にとっても常識になるべきだと思っています。

#### —糖尿病とがんの危険な関係—

最近の疫学調査により、糖尿病とがんの合併は、単なる偶然ではないことが明らかになりました。

#### <資料4>

##### 糖尿病でない人のリスクを1とした場合

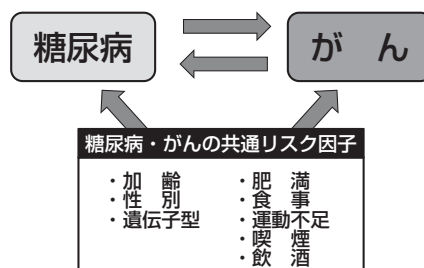


Lancet 357:2201-2, 2010より作図

**資料4**は、糖尿病とがんのリスクに関する疫学調査の統合・解析の結果です。主に欧米のデータですが、糖尿病(2型糖尿病)では、肝臓がん、子宮体がん、膵臓がんなどが増加します。逆に、前立腺がんだけは糖尿病で減る傾向がありました。

ここで注意しなければいけないことが一つあります。それは、糖尿病とがんには共通のリスク因子があるということです。

#### <資料5>



変えられないリスク因子としては、加齢・性別があります。どちらも年齢とともに増える病気で、男性の方がなりやすい。最近の研究では、特定の遺伝子型を持つ人は、どちらの病気にもなりやすいということが分かってきています。

一方、修正可能なリスク因子として重要なのが生活習慣です。肥満、過食、運動不足や喫煙、飲酒といった生活習慣は、糖尿病だけではなくがんをも増やすことになります。糖尿病とがんに直接因果関係がなくても、不適切な生活習慣の人は両方の病気になりやすいわけです。

しかし、糖尿病患者のがんのリスクを検証する際には、できるだけ共通のリスク因子をそろえた上で、糖尿病の有無の影響だけを評価しようとしています。つまり、肥満の度合いや食事の状況、運動、喫煙、飲酒の状況を調整した上で、糖尿病の有無の影響だけを見ようとしているのです。しかし、完全に調整するのは困難です。

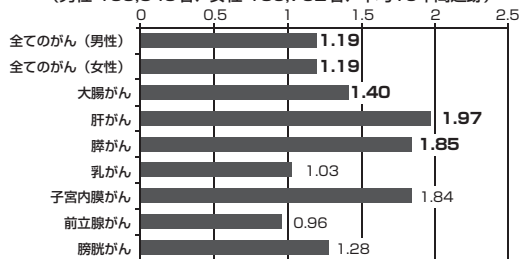
もう一つ気を付けなければいけないのは、因果関係の逆転です。最初の症例で示したように、膵臓がんのせいで糖尿病になることもあります。疫学調査ではこうした限界があることに留意してください。

今回の合同委員会では、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターの津金昌一郎先生が中心になって、国内の8つのコホート研究を統合し解析がなされました。日本人男性15万人、女性18万人、合計33万人を約10年間にわたってフォローした結果

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

### <資料6>

※国内の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年間追跡)



では、糖尿病があると、やはりがんになりやすいということが分かりました。がん全体で見ると、男性も女性も約1.2倍、つまり2割増しになると示されています。太字で示したのは統計学的に有意だったものです。資料4で示した欧米での調査結果と同様、日本人でも大腸がん、肝臓がん、膵臓がんが有意に増加していました。

### 一なぜ糖尿病があるとがんになりやすいのか一

では、なぜ糖尿病があるとがんになりやすいのでしょうか？ 大きく4つのメカニズムが考えられています。

### <資料7>

#### 糖尿病によるがん罹患リスク上昇の機序

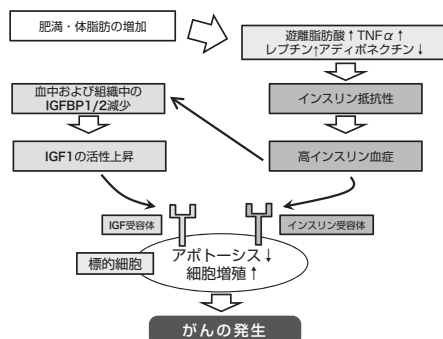
- インスリン抵抗性と高インスリン血症
- 高血糖
- 慢性炎症
- アディポサイトカイン

一番重要なメカニズムとして考えられるのは、インスリン抵抗性とそれとともなって起こる高インスリン血症です。

筋肉や脂肪、肝臓などの組織ではインスリン抵抗性のためにインスリンが効きにくい状態ですが、他の臓器では、高インスリン血症によりインスリンの信

号が過剰に伝わるのかもしれませんが、多くの細胞にはインスリン受容体があり、インスリン自体は増殖因子としての働きがあるので、インスリン信号が過剰に細胞に伝わると、細胞の増殖を促したり、細胞の自殺と呼ばれるアポトーシスを抑えてしまったりするのです。そのことが、がん化した細胞の生存や増殖を促進させるのではないかと推定されています。

### <資料8>

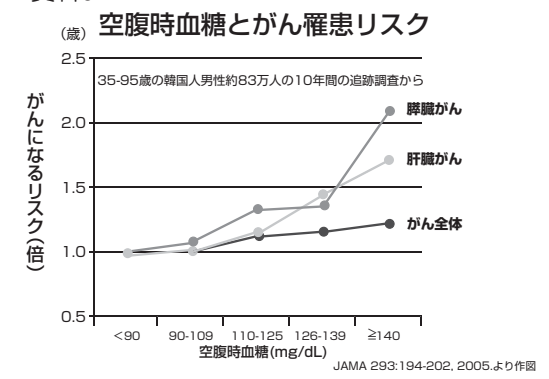


少し専門的なお話になりますが、高インスリン血症があると、インスリン様成長因子1 (Insulin-like growth factor: IGF-1) の活性も高まるといわれています。IGF-1は、下垂体の病気である末端肥大症のときに増えるものですが、それが増えるとIGF受容体を介してインスリンと同じように細胞の増殖を促してしまうのです。

では、やせ型でインスリン抵抗性がそれほど強くない場合はどうでしょう。肥満が多い欧米の糖尿病患者と、やせ型の多いアジア人の糖尿病患者とを比較したデータがあります。インスリン抵抗性が糖尿病でがんが増加する主な原因であれば、アジアの方が糖尿病であってもがんになりにくいはずですが、結果は逆でした。アジア人糖尿病患者のほうが、1割ほどではありますが、がんになりやすかったのです。ということは、インスリン抵抗性以外にも重要なメカニズムがあるのでしょう。



## &lt;資料9&gt;



高血糖の影響については、空腹時血糖が高くなるほど、がん罹患リスクが増えるという疫学調査の結果も出ています。資料9は、韓国の疫学調査で、80万人を約10年間フォローしている大規模な研究ですが、空腹時血糖が高い人ほど、がん全体も増えています。肝臓がんや膵臓がんについてみると、少しの血糖値上昇で大きくがん罹患リスクが増えているのが分かります。恐らく高血糖そのものも、糖尿病からがんが起る原因の一つであることを示唆するデータです。

高血糖でがんが増加する理由に関しては、基礎医学のレベルでいろいろと研究が進んできています。高血糖による酸化ストレスや、酸化ストレスによる遺伝子への影響といったことが想定されています。

## ■ 糖尿病患者のがんを見逃さない ■

ここまでのお話で、「糖尿病があるとがんになりやすい」ということが分かりました。糖尿病診療に従事する私たちは、改めて「糖尿病患者のがんを見逃さない」ということを肝に銘じる必要があります。

とくに注意が必要なのは、糖尿病の初診時です。新規発症の糖尿病の中には膵臓がんが隠れているかもしれません。症例②のように、前年までは正常だった人が今年急に糖尿病になっているケースで

は、膵臓がんの可能性を考慮すべきです。

また、糖尿病の家族歴もなく、太ってもいない、むしろ体重は減っているようなケースも膵臓がんが隠れているかもしれません。そのような人全員に造影CTを撮るのは現実的ではないと思いますが、そうしなければ見つけられない膵臓がんが多いことも事実です。

そして、糖尿病の経過中、説明できない血糖の上昇があるときも要注意です。

中には、次のような患者さんの例もあります。この方は糖尿病で15年間、近くの糖尿病専門の医師のところに通って、毎月欠かさず血液検査をしていました。ところが閉塞性黄疸をきたし膵臓がんとわかったときには、すでに手遅れだったのです。振り返ってデータを見ると、やはりここ1~2年、少しずつHbA1cが上がってきていました。患者さんは「病院に通って毎月欠かさず検査していたのに、何でこうなるまで分からなかったのかしら。本当に悔しい」とおっしゃっていました。もちろん、糖尿病の医者としては、「がんのことまでは…」と言い訳したくなるのですが、患者さんの主治医に対する期待はそれだけ大きいということでしょう。

## 一がん検診一

しかし、私たち医療者側の努力だけでは不十分です。患者さん自身にも、がん検診などを積極的に活用していただく必要があります。糖尿病と癌に関する委員会報告でも「糖尿病の人はがん罹患しやすいので、性別・年齢に応じて適切に科学的根拠のあるがん検診を受診するよう推奨しましょう」と提言しています。

国が勧めているがん検診は、資料10に示してある五つです。

日本人のがん検診受診率は非常に低いのが現状です。欧米諸国の受診率が70~80%なのに対し、我が国では25~30%程度にとどまっています。糖尿

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

### <資料10>

#### 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   | 問診および胃部X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X線検査及び喀痰細胞診           |
| 乳腺        | 40歳以上の女性 | 2年に1回 | 問診、視診、触診及び乳房X線検査（マンモグラフィー） |
| 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より

病や糖尿病予備軍の方に保健指導で関わるときには、ぜひ「がん検診」の重要性も伝えてください。

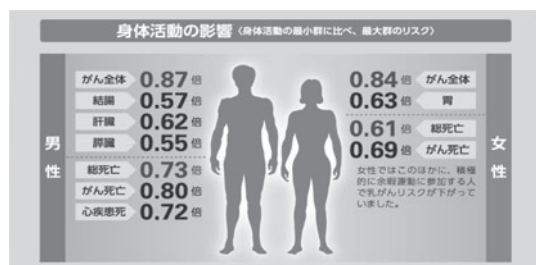
#### 一生活習慣改善で一石二鳥一

糖尿病とがんの背景には共通のリスク因子として不適切な生活習慣が関与していることは先に述べました。だとすれば、生活習慣を改善すれば、糖尿病にもがんにも効果があるはずで、糖尿病の予防・治療のために生活習慣の改善に取り組むことは、将来のがんのリスクを減らすことにもなると考えられます。これぞまさしく、生活習慣改善の「一石二鳥効果」。

ここで、生活習慣とがんの関係について改めて確認しておきましょう。

#### 身体活動の影響\*\*\*

### <資料11>

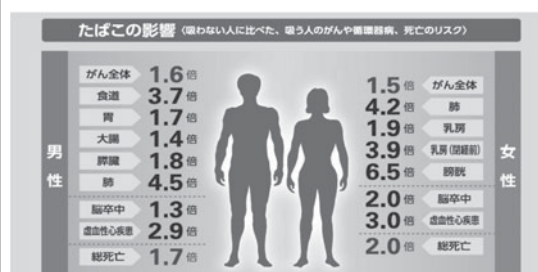


JPHC多目的コホート研究事務局「多目的コホート研究の成果」（2013年1月）より

運動をよくする人とほとんどしない人とを比べると、運動をよくする人は、がんが1割～2割減ることが分かっています。そして、結腸がん、肝臓がん、膵臓がんといった糖尿病の人で増えるようながんが、半分近くに減っています。総死亡も約3～4割減っています。運動する人はがんになりにくし、長生きだということがはっきり分かっています。

#### たばこの影響\*\*\*

### <資料12>

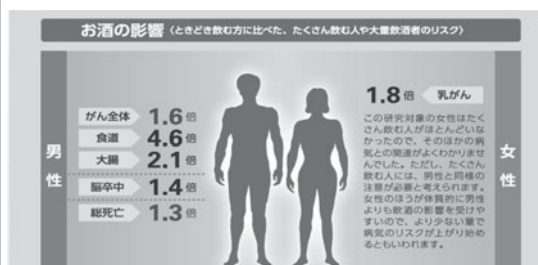


JPHC多目的コホート研究事務局「多目的コホート研究の成果」（2013年1月）より

たばこを吸っている人は、がん全体のリスクが1.6倍に増えます。そして、食道がんや肺がんはたばこによって大きくリスクが増えるがんですし、死亡のリスクとして脳卒中や虚血性心疾患のリスクも増えてきます。たばこは生活習慣上の大きな問題です。

#### お酒の影響\*\*\*

### <資料13>

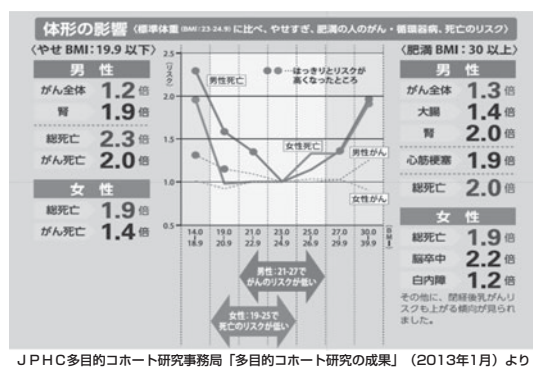


JPHC多目的コホート研究事務局「多目的コホート研究の成果」（2013年1月）より

お酒については、一番リスクが低いのは全く飲まない人ではなくて、時々飲む人です。適量まではまさしく百薬の長といえるでしょう。しかし、大量飲酒者では、がん全体のリスクはたばこと同程度に増加します。そして食道がんは、特にお酒が関係したがんであり、お酒は脳卒中や総死亡のリスクも高めます。

### 体型の影響\*\*\*

#### <資料14>



肥満も、糖尿病と同じ程度にがんのリスクになります。体型とがんのリスクを見ると、肥満の人はがんが増えてきますが、実はやせすぎの人も、がんのリスクがあります。一番リスクが少なかったのはBMIが23～25の範囲の人でした。

このように、運動やたばこ、お酒や食事・肥満などの生活習慣はがんのリスクに直結しています。がんも生活習慣病であると言われる所以です。これらの生活習慣を改善するだけで、がんによる死亡を大きく減らすことができると期待されています。

### —日本人のためのがん予防法—

日本人での疫学的な調査を踏まえて、国立がん研究センターがん予防・検診センターでは、日本人のための6つのがん予防法を提唱しています。

#### <資料15>

#### 日本人のためのがん予防法

1. たばこは吸わない
2. 食事はかたよらず、バランスよく
3. 運動不足にならないように
4. 飲酒は適度に
5. 太りすぎない、やせすぎない
6. 肝炎ウイルスに感染しているかを知り、感染している場合は治療する

国立がん研究センターがん予防・検診センター

1～5までは生活習慣の部分です。そして6番目として特記されているのが、肝炎ウイルスの感染の有無です。まずは自分が肝炎ウイルスに感染しているかを知り、感染している場合は治療するよう提唱しています。日本人の肝臓がんの原因としては、C型肝炎の関与が大きく、C型肝炎に感染している人が肝臓がんになるリスクは、感染していない人の36倍です。肝炎ウイルスに感染しているかどうか、肝臓がん予防の一番大きなポイントになります。6番目は、生活習慣とは関係ないのですが、あえてここに特記してあります。

がん予防のための食事や飲酒について分かってきたことは、資料16に詳しく載っていますので参考にしてください。

#### <資料16>



日本人のためのがん予防法の1番～5番までの健

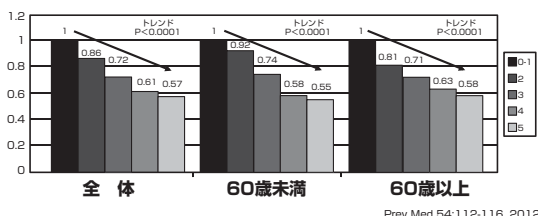


## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

康習慣とがんの関係を見ると、その数が増えれば増えるほどがん罹患リスクが減っていくことを示したデータがあります。(資料17)5つ揃っている人は男女ともがん罹患リスクが半分くらいになります。また、60歳以上でも同様の効果が見られ、生活習慣の改善の効果は大きいのです。いつからでも、また、たとえ60歳を超えていても生活習慣の改善は遅いということはないのです。

<資料17>

### 5つの健康習慣とがん（男性）



もう一つご紹介すると、国立がん研究センターのホームページでは、“がんリスクチェック”というものがあります。自分の年齢・性別、身長・体重、たばこやお酒について入力すると、これから10年間でがんになるリスクをチェックすることができます。

さらに、たばこをやめたらどれくらいリスクが下がるか、お酒を控えたならどれくらいリスクが下がるかなどをシミュレーションすることもできます。対象者が自分のがんリスクを知ることができ、行動変容のきっかけにもなるので保健指導にぜひ利用してください。

### —糖尿病と生活習慣—

次に、糖尿病と生活習慣についても確認しておきましょう。

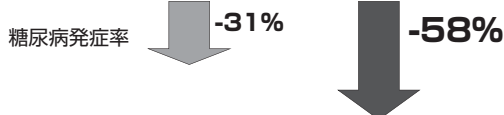
生活習慣の改善による糖尿病発症予防効果を大規模に検証したのが米国の糖尿病予防プログラム (Diabetes Prevention Program; DPP)です。

<資料18>

### 米国糖尿病予防プログラム

#### DPP (Diabetes Prevention Program)

- ・目的：2型糖尿病発症予防のための介入法の検証
- ・対象：IGT 平均年齢51歳、平均BMI 34kg/m<sup>2</sup>
- ・観察期間：2.8年
- ・方法と結果
  - ①対照群
  - ②メトホルミン群
  - ③生活改善群



対象は境界型糖尿病(糖尿病予備軍)の人たちで、平均年齢が51歳、BMI34と肥満の人々を集め、約3年間フォローしたものです。参加者を、①対照群、②メトホルミンという糖尿病治療薬を投与する群、③生活習慣の改善を一生懸命行う群の3つに分け、境界型から糖尿病になってしまう人の割合に差があるか調べました。その結果、メトホルミンを飲んだグループでは2割糖尿病に移行する人が減ったのに対して、生活習慣改善に取り組んだグループでは、6割近くの人が糖尿病にならずに済んだのです。

生活習慣改善群では、実際に体重が減り、身体活動量も増え、しかも効果が持続しています。どのような介入をしたのでしょうか。

<資料19>

### 米国糖尿病予防プログラム

#### DPP (Diabetes Prevention Program)

- ・全ての参加者に個別の“ライフスタイル・コーチ”
- ・標準化されたコアカリキュラム (24週で16セッション)
  - ・#1～8：食事療法、運動療法、体重・環境の自己管理
  - ・#9～16：行動変化を維持するための心理学的・行動学的技術の習得
- ・明確な目標 (安全、効果的、実行可能)
- ・継続的なフォローアップ
- ・介入チームに対する訓練、フィードバック、サポート

この研究では、資料19にあるように、参加者の一人ひとりにライフスタイル・コーチが付き、標準化さ

れたコアカリキュラムにより1対1の指導が行われました。特記すべき点は、行動変化を維持するための心理学的あるいは行動学的なスキルにも大きなフォーカスが置かれていたことです。

たとえば、「問題解決」という項目があります。「問題解決のための5つのステップ」として、①問題点を明確にし、②解決策のためのブレインストーミングをして、③どれを試すか一つ選び、④行動計画を立てて実際にやってみます。そして、⑤やってみてうまくいったかどうかをまた一緒に振り返るという具合です。

ここまでやらないと、なかなか行動変容を起こして維持するのは難しいということを教えてくれるスタディーでもあります。

糖尿病と生活習慣については、やはり国立がん研究センターがん予防・検診研究センターの津金昌一郎先生らの研究で、肉類をたくさん食べる人は、男性で糖尿病になりやすいということが分かっています。肉類の種類まで検討されていて、男性では、赤肉といわれる牛肉・豚肉をたくさん食べている人は、有意に糖尿病になるリスクが上がっていますが、鶏肉ではそのような傾向は見られません。

コーヒー摂取量と糖尿病発症リスクを検討したデータもあり、コーヒーを1日5杯以上飲む人は糖尿病になりにくいという結果が出ています。さらにコーヒーを多く飲む人ほど肝臓がんになりにくいようなのです。

糖尿病があると肝臓がんが増えるので、コーヒーが糖尿病にも肝臓がんにも良さそうだとすると、とても興味深い結果です。

このように生活習慣は、糖尿病とがんのいずれとも深く関係しています。メタボの方に保健指導をする際には、「生活習慣改善には、糖尿病もがんも遠ざける一石二鳥の効果があるのだ」ということをぜひ伝えてください。

## ■ 糖尿病治療薬はがんと関係するのか？ ■

次に、「糖尿病治療薬とがんの関係」について解説します。

きっかけとなったのは、グラルギン(商品名:ランタス)というインスリン製剤でがんが増えるという論文が、2009年6月、同時に4本掲載されたことです。しかし、これらの論文は直ちにいろいろな専門家から検証され、観察期間の短さや統計学的手法の誤りなど、論文としての妥当性に問題があることが指摘されています。

ただ、これがきっかけになり、アメリカではアメリカ糖尿病学会(ADA)とアメリカ癌学会(ACS)の合同委員会が作られました。日本での糖尿病と癌に関する委員会はこれを手本にしたものですが、アメリカでは何と2010年の時点で、「糖尿病とがん」と題したコンセンサスレポートが報告されています。

### <資料20>

#### ADA/ACSコンセンサスの要点

1. 健康的な食事、運動、体重管理はがんのリスクを減らし、がんの治療成績を改善する。
2. 糖尿病患者にはがんのスクリーニングを積極的に進めるべきである。
3. 特定の糖尿病治療薬と発がんリスクの関連についてのエビデンスは限定的。
4. メトホルミンががんリスク減少に、インスリン製剤ががんリスク増加に関連することを示唆するエビデンスがあるが、今後の検討を要する。
5. 糖尿病治療薬の選択に際して、がんリスクに関する情報を考慮する必要はない。

*Diabetes Care 33:1674-85, 2010.*

このレポートでは、生活習慣の改善が糖尿病患者のがんのリスクにも重要であること、がんのスクリーニングを勧めること、そして、糖尿病治療薬とがんとの関係についても言及しています。すでに、2010年の時点で様々な糖尿病治療薬が、がんと関係することが分かっていたましたが、それらのエビデンスは限定的で、現段階では糖尿病治療薬を選ぶときに、その治療薬によるがんのリスクへの影響は考

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

えなくてもよいと言っています。

グラルギン(ランタス)とがんに関しては、その後前向き研究で検討されています(ORIGIN試験)。12,000人を6,000人ずつに分けて、早期からグラルギンを使用するグループと、インスリンを使わずに標準的な治療をするグループに分けて、約6年間経過を見ていく中では、がんは増えていませんでした。しかし、がんの発症には10年、20年という経過があります。さらに長期間の追跡調査が必要でしょう。

インスリン投与とがん罹患リスクについては、今に始まったことではなく、以前から懸念されてはいました。インスリンはがんのリスクを増やすというデータがある一方で、逆に減らすというデータもあり、現時点では一定の結論は得られていません。

最近では、厳格な血糖コントロールをすることで心筋梗塞が減らせるかどうかの大規模な研究が、欧米を中心に行なわれています。厳格な血糖コントロールのために初期からインスリンを使うことが多いのですが、そのような臨床研究では、10年程度フォローしていく中で、がんが増えたという報告は、今のところありません。

もう一つ、糖尿病治療薬ピオグリタゾン(商品名: アクトス)と膀胱がんの関係が2011年に話題になりました。フランスで、アクトス服用で膀胱がんの発症リスクがわずかに高まるとして発売中止になったのです。

### <資料21>

#### CNAMTS研究

- ・フランス国内の保健データベース内の糖尿病患者 150万人(40~79歳) 2006年~2009年
  - ・後ろ向きコホート研究
  - ・膀胱がんの発症
 

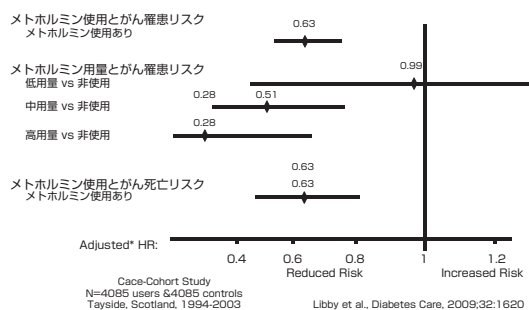
|              |              |
|--------------|--------------|
| ピオグリタゾン投与患者  | 175例/16万人    |
| ピオグリタゾン非投与患者 | 1,841例/134万人 |
- ↓
- |          |                  |
|----------|------------------|
| ハザード比    | 1.22 (1.05-1.43) |
| 内服1年以上だと | 1.34 (1.02-1.75) |

フランスのデータベースで検討すると、アクトスを飲んでいると、膀胱がんが1.2倍に増える。1年以上飲んでいる人は1.3倍くらいに増えるという報告です。アメリカでも同じような解析がされていて、アクトス内服2年以上だと膀胱がんの発症が1.4倍に増えていました。これを受けて米国FDA(食品医薬品局)では、①現在膀胱がん罹患している患者にはアクトスを使用しないこと。②膀胱がんの既往がある患者にはアクトスの投与は慎重に行うこと。③「1年以上アクトスを使用すると膀胱がんのリスクが増加する可能性があること」を今後ピオグリタゾン製剤の添付文書にも掲載し、患者さんにあらかじめ十分に説明するように、という声明を出しています。

日本でも直ちに同様の勧告がなされました。その後、アクトスと膀胱がんについては様々な報告があり、膀胱がんが増えるというデータも、増えないというデータもあります。また、肝臓がんは減らしているのではないかというようなデータもあり、明確な結論は出ていません。

糖尿病の分野では比較的新しいインクレチン関連薬についても、これらの薬を使っていると、膵臓がんや急性膵炎が増えるのではないかという報告がされています。ただ、この報告は、副作用報告データベースからまとめられた研究なので、リスクを過大に評価している可能性があります。インクレチン関連薬は、市場に出てからまだ数年の薬ですので、

### <資料22>





一定の注意をしながら経過を見ていく必要があるでしょう。

一方で、がんのリスクを減らすと期待されているのが、インスリン抵抗性改善薬のメトホルミン(商品名:メトグルコ)です。

メトホルミンを内服している人は、内服していない人と比較して、がんになりにくいということが報告されてきました。がんで死亡するリスクも減ることが分かっています。**資料22**は、メトホルミンを高用量で内服している人ほど、がんになるリスクが減っていることを示しています。がんで死亡するリスクも4割ほど減ることが示されており、もしかしたらメトホルミンという薬は、がんの治療薬にもなるのではないかと期待されているのです。

その背景としては、メトホルミンによる糖尿病改善作用に加えて、直接がんを抑制するメカニズムが推定されています。メトホルミンはAMPキナーゼという酵素を活性化することで、細胞増殖に関わるmTOR経路を抑制する一方、がん抑制遺伝子であるp53の働きを高めるといわれています。現在、メトホルミンを実際にがんの治療の一部に加えて、本当に効果があるかどうかを検証する前向き研究が進行中です。数年以内にはメトホルミンが、本当にがんを抑制するかどうか、明らかになるのではないかと期待されます。

糖尿病患者は複数の治療薬を使用しています。糖尿病の薬だけではなく、血圧の薬も何十年にわたって服用するのですが、その中でも一番多く使われているカルシウム拮抗薬という種類の降圧薬を10年以上飲んでいる人では、乳がんのリスクが2倍近くになるという報告が最近ありました。これは全くメカニズムが分からないので本当かどうかは今のところわかっていません。

一方、コレステロールを下げる薬の総称であるスタチンについてですが、がんと診断された時点で、

スタチンを飲んでいて人と飲んでいなかった人とを比較して経過を見ていくと、スタチンを飲んでいて人は、がんで死亡するリスクが15%ほど減るという報告がされています。

このように糖尿病患者が、糖尿病の薬以外にしばしば服用するような薬も、がんのリスクと関係している可能性が最近指摘されています。今後、いろいろな人種やグループでさらなる検討が必要になると思いますが、発がんのリスクを含めた薬剤の長期的な安全性について考慮しなければならない時代になっています。

#### <資料23>

##### 糖尿病治療薬とがん罹患リスク

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委員会報告

以上述べてきたように、糖尿病治療薬と発がんリスクの関連を示唆するエビデンスが蓄積されつつあるものの、少なくとも現時点では、特定の糖尿病治療薬が、がん罹患リスクに影響を及ぼすか否かについてははっきりした結論は得られていません。したがって、糖尿病治療薬の選択に際しては、現在の糖尿病治療薬の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と合同委員会のレポートでは提言しています。

#### ■ がんを併発した場合の糖尿病診療は? ■

最後に、実際にがん罹患している糖尿病患者を診ていくにはどうすればよいのかをお伝えします。

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

多くのがんで糖尿病があると予後が悪いということが分かっています。

### <資料24>

#### 糖尿病によるがん死亡リスク上昇の要因 EASD Diabetes and Cancer Research Consortium

- 1.がん検診受診状況
- 2.がん診断時のステージ
- 3.がん治療法の選択に関するバイアス
- 4.がん治療の合併症・有害事象
- 5.治療関連死（短期）
- 6.がん以外の死亡リスクの関与（長期）
- 7.がん治療の有効性への影響
- 8.糖尿病治療薬の影響
- 9.がん細胞の生物学的な差異

*Diabetologia* 55:1619-1632, 2012.

糖尿病がある人は不利なのです。なぜかと言うと、糖尿病で毎月病院に通っているの、それでつい安心してがん検診を受けていないのではないかという報告がありますし、がんと診断された時のステージがすでに進んでいる傾向にあるという報告もあります。また、がん治療に際し「この人は糖尿病だから手術はやめて放射線にしよう。抗がん剤もちょっと減らしておこう」などというように、がんの治療が手加減されることもしばしばあります。そのためにがんの治療効果が悪くなってしまう可能性や、糖尿病腎症が進んでいて腎機能に障害があったり、心臓病を合併したりしていれば、当然がん治療の合併症、有害事象が増えます。

さらには、例えば術後1ヶ月以内の死亡率は、糖尿病の人では1.5倍くらい高いのです。あるいは、長期に見れば、がんの治療は順調だったのに、心筋梗塞や脳卒中を起こして死亡する場合もあります。

抗がん剤が糖尿病患者には効きにくいというデータもあり、糖尿病治療薬によって抗がん剤の効果が影響を受けたり、そもそも糖尿病の人に生じるがんは、細胞レベルで糖尿病のない人のものとは違うのだというようなことも少しずつ分かってきています。

### —がん患者の糖尿病管理—

糖尿病の人ががんになったときには、さまざまな局面で糖尿病の管理が問題になります。がんの手術をするためには、糖尿病の血糖コントロールがきちんとできていないと外科の医師も麻酔科の医師もオーケーを出してくれません。また、化学療法時には抗がん剤による吐き気を抑えるために多くの場合ステロイドが投与されますが、糖尿病の人にステロイドを使うと血糖が上がるのは必発です。

さらには、抗がん剤の副作用で食欲が落ち、食事が不安定になったりします。経管栄養や高カロリー輸液も高血糖をきたしやすく、血糖コントロールに難渋することが少なくありません。

さらには、手術のあと感染を起こすと、感染が契機になって血糖コントロールが悪化し、悪化した血糖コントロールにより感染症が治りにくいという悪循環に陥ります。また、特殊な病態として、胃全摘後や脾全摘後の糖尿病管理もあります。

がん患者の糖尿病管理というのは、患者さん本人にとっても、そして糖尿病専門医にとっても非常に難しい場面が多いのです。がん専門医と糖尿病専門医の密な連携が必要ですが、まだまだ十分とはいえないのが現状です。

### おわりに

#### —糖尿病があっても最善のがん治療を！—

これからの時代、がん治療における血糖コントロールでは、糖尿病があっても最善のがん治療が受けられるように患者さんをサポートする必要があります。

糖尿病の管理は、がん診療にとっても課題であり患者さんの予後を大きく作用する大事なポイントです。糖尿病とがんの両方の治療を、それぞれの主治医が連携をとりながら包括的に診ていかれるように治療環境を整えていくことが望まれます。

そのための取り組みとして、国立がん研究センターでは3年前から「糖尿病腫瘍外来」を設置しています。ここでは、糖尿病を診る外来として、一番多く紹介されて来るのが術前の外科の患者さんです。患者さんがしっかりと安全な手術を受けられるように、インスリン導入も含めて血糖コントロールを行っています。患者さんたちは、術後、食べられるようになってくると、糖尿病の治療薬を調節しなければいけないので、術後のフォローが欠かせません。また、化学療法中の患者さんは、抗がん剤治療がほとんど通院で行われるため、その都度ステロイドが入るか否か、あるいは食べられているかどうかを糖尿病の医師としても把握しながら、リアルタイムに血糖コントロールの調整をしています。さらには、がんの治療をしている中で、ステロイド糖尿病になっている人への対応や、脾臓を全摘した人などの特殊

な糖尿病のフォローも長期的に行っています。

糖尿病治療の本当の目標は、糖尿病の人が健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）を維持し、健康な人と変わらない寿命を確保することです。3人に1人の糖尿病患者が、がんで亡くなっているとすれば、掲げられている本来の糖尿病治療の目標を実現するために、私たちがもっともっとがん治療中の糖尿病患者さんをサポートしていくことが求められます。そして、まだ病気になっていない人たちに対しては、生活習慣の改善が、自分自身にとっての何より最高の「お・も・て・な・し」になることを伝えましょう。

最後に、がん治療における糖尿病管理に関しては、糖尿病サイト(資料25)にまとめてありますのでぜひご覧ください。

(2013.10.3イノカンファレンスセンターにて講演要旨)

## <資料25>

# がん治療中の糖尿病管理に関する患者さん向けコンテンツ 『糖尿病とがん』 糖尿病サイトに掲載

糖尿病サイト TOP > 糖尿病とがん > 抗がん剤治療

## 糖尿病とがん

監修：国立がん研究センター中央病院 総合内科・歯科・がん救急科 科長 大橋 健先生

## 抗がん剤治療 <http://www.club-dm.jp/>

抗がん剤治療も、血糖コントロールに影響を及ぼします【表】。例えば、ステロイド。抗がん剤による吐き気を抑えるために、多くの抗がん剤と併用されるお薬です。がん治療に欠かせないといっても過言ではありませんが、ステロイドを投与するとインスリン抵抗性が起こり、かなりの頻度で高血糖が起きます。【解説】 また、ステロイド投与を繰り返すことにより、もともと糖尿病がなくても糖尿病になってしまう人もいます。

ステロイド以外にも、インターフェロンや、骨髄移植後に使われる免疫抑制薬でも高血糖が起きますし、分子標的薬と呼ばれる最近の薬剤にも血糖値を上げやすいものがあります。

【表 血糖値に影響を及ぼす薬剤】

- ステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾンなど）
- インターフェロン
- 免疫抑制薬
- 一部の分子標的薬（エベロリスなど）



### > 糖尿病とがん

### > 糖尿病とがんになる

### > 手術前

### > 手術直後

### > 手術後(慢性期)

### > 抗がん剤治療

### > 放射線治療

### > がんが進行してしまう場合

### > がん治療の見通しがたったら

### > さらに よりよい治療関係を

# 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー 「糖尿病とがん」

## 「糖尿病と腎障害」 — より安全ながん治療を受けて いただくために —

松浦 友一●まつうら ともかず

独立行政法人

国立がん研究センター中央病院

総合内科医長



### はじめに

「ずっと腎臓が悪い人」の病名は何というのでしょうか？一般の人たちに質問すると答えられないことが多いのですが、慢性腎臓病(CKD:Chronic Kidney Disease)と言います。2012年11月2日の日経新聞夕刊に掲載された記事では、この病名の認知度はわずか4%でした。私が国立がん研究センターで患者さんとお話する時に、CKDという言葉を使うと「それ何ですか？」と言われることがほとんどです。世間一般にCKDの概念があまり浸透していないことが問題だなと思います。

厚生労働省による平成22年国民健康・栄養調査報告の中に、医療機関や健診で、各疾患について「～だといわれたことがある」と回答した人の割合が示されています。例えば、「血圧が高い」といわれたことがある人が31.2%。「糖尿病・境界型・糖尿病の気がある・糖尿病予備軍である」といわれた人は11.2%。「血中コレステロールが高い」といわれたことがある人が30.8%でした。これに対して、「腎臓病または腎機能が低下している」といわれたことがある人は4.7%しかいませんでした。確かに、高血圧や糖尿病と比べると、腎臓病の患者の数が少ないことは事実ですが本当にこれほど少ないのでしょうか？

同じアンケートで「腎臓病または腎機能が低下している」と言われた人」に対する追加の質問で、「どうして腎

臓が悪いのか医師から教えてもらいましたか？」と質問したところ、「糖尿病性腎症が10.9%、慢性糸球体腎炎が3.8%、その他の腎臓病が約40%、わからない人が約46%」との回答結果でした。腎臓が悪いといわれたのに、なぜ悪いのかその原因の説明を受けていない人が半分以上いるのです。

では、実際に慢性腎臓病(CKD)の患者はどの程度いるのかを日本腎臓病学会の規定により腎臓の機能と蛋白尿の状態を合算し調べました。すると約13%もいることが分かりました。腎臓が悪い人は13%もいるのに、腎臓が悪いと認識している人は4～5%しかいません。

以上から判断すると、慢性腎障害(CKD)という概念自体、高血圧や糖尿病、脂質異常症と比べて一般の人たちに浸透していないようです。また多くの医師たちも腎臓が悪い患者に対して、「どうして腎臓が悪いのか」、「正常の人と比べて、あなたの腎臓の機能はどの程度なのか」という説明をしていないのではないかと思います。この二つの説明すら医師から発信されていないのであれば、「慢性腎臓病に対して、日常生活でどのような点に注意をしたらよいのか」を、きちんと説明できているはずもありません。医療を提供する側に多大な問題があるのではないかと思います。

私は、国立がん研究センターでがんの治療をする人を外来で診療していますが、腎臓が悪い人が多いのです。そのような患者さんと話をするとき心掛けているのは、「なぜ腎臓が悪いのか」、「腎臓の機能が大体普通の人たちと比較して何割程度なのか」という話をします。すると、多くの患者さんたちは驚き、「私、そんなに腎臓悪かったの？」といった反応がほとんどです。

今回は、腎臓についての基礎的なお話と、慢性腎臓病CKDの原因と評価法、腎機能が悪い時にはどのような注意が必要なのかといった話題をお話します。次に糖尿病性腎症について説明し、最後に、腎臓が悪いのがん治療でどのような点が問題になるかを示します。



## ■ 腎臓についての基礎知識 ■

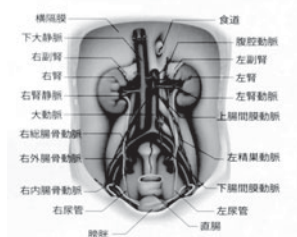
### —腎臓とは—

**資料1**は人体の腎臓を示した図です。腎臓は資料に示すようにソラマメのような形をして、背骨をはさんで左右に1個ずつあります。そして、腎臓で作られた尿は尿管を流れて膀胱に溜まり尿道を通して放出されます。

#### <資料1>

##### 1. 腎臓についての基礎知識

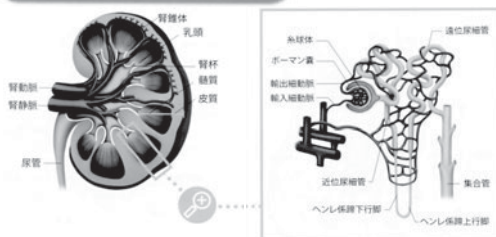
##### ▶ 腎臓と尿管・大血管の位置関係



左右1個ずつ存在  
ソラマメのような形  
尿を産生する臓器

#### <資料2>

##### ▶ 腎臓とネフロン



1個の腎臓は、100万個の糸球体（しきゅうたい）が集まって出来ている。  
糸球体で、血液の一部が濾過され、原尿となる。  
原尿が、尿管～集合管で再吸収や分泌など修飾され、尿になる。

1つの腎臓は、糸球体（しきゅうたい）という、尿のもとを作る最小単位が片方の腎臓だけで100万個集まってできています。

腎臓は何をすることでしょくか。私は一言で「血

液をおしっこに変換する装置だ」と答えます。血液が糸球体というミニ腎臓を流れていく間に濾過され「原尿」という尿の原料に変換されます。この「原尿」が尿管を通り濃縮され、再吸収や分泌などさまざまな修飾を受けて最終的に尿になるのです。腎臓の機能が悪くなってくると、体の中にできる老廃物の尿への排泄が悪くなります。

### —腎臓病とは—

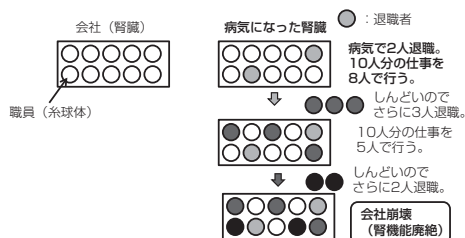
慢性腎臓病の原因は、病歴から推察できることが多いのです。例えば、糖尿病歴が5年～10年以上の患者さんの多くは糖尿病性腎症です。若いころから健診で蛋白尿・血尿の指摘を受けている人の多くは慢性糸球体腎炎と推定されます。高血圧で75歳～80歳ぐらいから徐々に腎臓が悪くなってきた人は、一般的には動脈硬化に伴う腎硬化症と推定されます。また、国立がん研究センターならではの多いのは、化学療法後に起こる慢性腎障害です。他にも痛風腎などが病歴から推察できます。

がんの治療前は腎機能が正常だったけれど、不幸にも化学療法の副作用で治療直後に腎機能が傷んでしまう人がいます。化学療法直後に腎機能が悪化したことは仕方ないとしても、その後数年の経過で腎機能がさらに悪化していく経過を目の当たりにし

#### <資料3>

※ 糸球体過剰濾過仮説：CKD（慢性腎臓病）は進行性である。（1981年 Brenner）

何らかの腎臓病（糖尿病、糸球体腎炎、腎硬化症）によって、糸球体が障害  
→ 残った糸球体に強い負担がかかる → さらに糸球体が障害を受ける  
→ 結果として腎不全は徐々に悪くなっていく運命にある。  
【これはどの腎臓病でも共通の経路である】



## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

て、「もう化学療法は終了して数年たつのに、なぜ腎機能が悪くなり続けているの？」と質問される方は多いです。しかし、化学療法後のCKDに限らず、何らかの原因により一度腎機能が傷んでしまうと、その腎機能は徐々に悪くなり続ける運命にあるのです。これを分かりやすく示した図が、資料3です。

資料はBrenner教授が1981年に提唱した「糸球体過剰ろ過説」の理論を簡単に説明したものです。腎臓を会社に例えます。腎臓(会社)は糸球体という職員が集まって集合体を形成しています。本当は100万人の会社ですが、簡略化して10人の会社として説明します。腎臓が病気になると、この糸球体のうちいくつかが糸球体硬化という状態になって脱落します。例えば、病気になり糸球体である職員が2人退職するのと同じような状況です。すると残り8人で10人分の仕事をしなくてはならなくなり、当然仕事はきつくなります。仕事がきついので退職者がさらに増え、3人退職してしまいました。そうすると、今度は10人分の仕事を5人で行うことになるので、仕事はもっときつくなり退職者も増え続け、最終的には会社崩壊、つまり末期腎不全、腎機能廃絶となります。この機序から、腎臓が一度傷むとその機能は徐々に悪くなる運命にあることが実感できると思います。

しかし、退職者が増える過程で対処はできます。会社で例えるなら退職者が出ないようにボーナスを与えたり職場環境を整えることで対処されるでしょう。これと同じように、血圧を適切にコントロールするとか生活習慣病の管理をするなど、腎臓を上手に管理し、腎機能が悪くなるスピードを遅くすることはある程度可能です。腎臓の専門医は、腎機能を管理し、悪くなるスピードを少しでも遅くするように治療を行っているのです。

肝臓はよく「沈黙の臓器」と言われますが、腎臓病も末期まで自覚症状があまり出ないので、「沈黙の臓器」と表現して差し支えないのだと思います。腎機

能が悪化し老廃物の尿への排泄は悪くなっているも、自覚症状に乏しいのでそれに気づいていない人が大勢います。老廃物の中でもクレアチニンが腎機能を表現する代表で、血清クレアチニン値が高いと腎機能が悪いと言われます。腎臓が悪いと、患者さんからは、「右と左の腎臓のどっちが悪いの？」という質問をよく受けますが、例外的な場合を除いて糖尿病や高血圧、糸球体腎炎で悪くなっている場合、右と左で同じ程度障害されています。

### ■ 腎臓の評価法 ■

#### 一腎機能の正確な評価一

腎機能の評価については、現在いろいろな方法がありますが、外来で患者さんの腎臓の機能を評価・説明し、薬物投与を考えるとときに一般的に使うのが「eGFR」という値です。eとは「estimated」で「推算」を示します。eGFRは、計算して求めた腎臓の機能です。

#### <資料4>

##### ※ 腎機能のより正確な評価：

(注) 本来腎機能の評価法はいくつかありますが、今回は混乱しないよう、eGFRで統一します。この件に関しては、後で少し述べます。

eGFR (推算GFR: estimated glomerular filtration rate)

患者の血清Cr濃度(採血)、年齢(Age)、性別を代入して計算した値。  
日本人の体格を加味して、日本腎臓学会が提唱した式を用いて計算。

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \text{ (女性に} \times 0.739 \text{)}$$

単位が、mL/min/1.73m<sup>2</sup>と、標準的な体型(170cm, 63kg)に補正されていることに注意。  
= 患者が標準的な体型であった時の腎機能。CKD stage決定に用いる。

正確にはDu Boisの式などで計算されたBSAを用いて、患者個人のeGFRを出す必要がある。  
患者個人のeGFR (mL/min) = GFR推算式のeGFR  $\times$  BSA / 1.73

#### GFR推算式(血清クレアチニン値に基づく)

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$
  
(女性に  $\times 0.739$ )

この式は、日本腎臓学会が提唱している日本人向けの腎機能の推算式です。血清クレアチニン濃度・患者の年齢をそれぞれ代入して、女性の場合は

0.739を掛けて、患者の腎機能(eGFR)を推算します。-1.094乗や-0.287乗というのは、血清クレアチニンおよび年齢と、実測した腎機能との関連を解析して求めた係数です。この式を実計算するのは非常に難しいので、国立がん研究センターでは、病院のコンピュータに計算式を組み込み、血清クレアチニンを測定すると、年齢・性別を加味して自動的にeGFRを計算し表示するシステムとしています。

eGFRの単位は「mL/min/1.73m<sup>2</sup>」ですが、私は患者さんに「1.73m<sup>2</sup>とは何ですか?」とよく質問されます。よく見るとお気づきになると思うのですが、GFR推算式には患者の体型を加味する要素が全く入っていません。この計算式では、患者が標準的な体型、身長170cm、体重63kgであった場合の腎機能が算出されます。「1.73m<sup>2</sup>」は標準的な体型をした患者の体表面積で、本当はその体格であるときのみ、eGFRが患者個人の腎機能と一致します。患者個人の腎機能を厳密に計算するには、GFR推算式で計算した後、(身長と体重から求めた患者の体表面積÷1.73)を掛け算しなければいけないのです。つまり、体表面積の大きい人は、この計算値よりも腎機能は少し良いことになります。この式は、日本人と同じような体型の人には適用できますが、体格の異なる欧米人では、計算間違いをする可能性があります。

#### —慢性腎臓病(CKD)の定義—

eGFRは慢性腎臓病の定義で重要な指標です。資料5に示すようにeGFR<60(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)では腎機能が悪い状態だと考えます。

①「尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか」特に0.15g/gCr以上の蛋白尿の存在が重要。②GFR<60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満。①、②のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続すると、慢性腎臓病(CKD)と判断されます。

eGFRのGrade分類はGrade1~5にランク付

けをします。

#### <資料5>

※ 慢性腎臓病(CKD)の定義：「腎臓が悪い人」の定義

① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか  
特に0.15g/gCr以上の蛋白尿(30mg/gCr以上のアルブミン尿)の存在が重要

② GFR<60mL/分/1.73m<sup>2</sup>

①、②のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続する

⇒ ① 蛋白尿 など ② 腎機能(eGFR) で評価  
「腎臓が悪い」状態が3ヵ月以上持続すれば、CKDということになる。

#### <資料6>

【eGFRによる腎機能のGrade分類】ランク付け

Grade 1 : eGFR ≥ 90 腎機能正常または高値

Grade 2 : eGFR = 60 ~ 89 正常または軽度低下

(Grade 1 + Grade 2 : eGFR ≥ 60 は、腎機能ほぼ正常といえる)

Grade 3a : eGFR = 45 ~ 59 軽度~中等度低下

Grade 3b : eGFR = 30 ~ 44 中等度~高度低下

(Grade 4 + Grade 5 : eGFR < 30は、腎機能高度低下)

Grade 4 : eGFR = 15 ~ 29 高度低下

Grade 5 : eGFR < 15 末期腎不全(ESKD)

ここまで説明した通り、eGFRはmL/min/1.73m<sup>2</sup>という単位を持っている計算値で、点数や%を表すものではありません。ただ、健康な方のeGFRが100mL/min/1.73m<sup>2</sup>前後なので、「正確な表現ではないよ」と前置きしつつ、私は「eGFR値＝腎機能の点数」として患者さんに説明しています。すると患者さんも具体的なイメージが湧きやすいようです。

分かりやすくeGFRの数値を点数と考え説明すると、eGFRは60点あれば合格、つまりほぼ正常です。30点未満で落第です。30より低い数値になると「腎機能高度低下」という括りになり、治療をするときにとくに気を付ける必要があります。eGFRが15点未満になると「末期腎不全」という括りになり、適応する人は将来的に透析を考える必要があります。

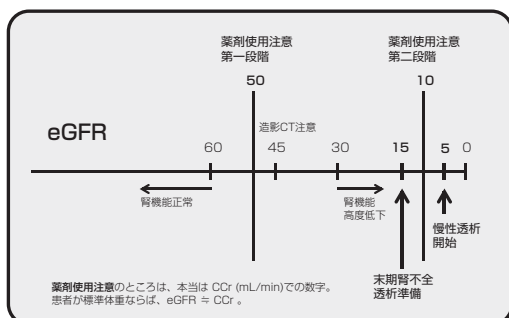
Grade4、5と言われても腎機能がどのような状

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

況かすぐに思い当たらないと思いますので、eGFRがどの値のときに腎機能がどの程度の状況なのか？を資料7の図を使用してお話します。

### <資料7>

※ eGFR 大体、どの値の時に、どのような状況なのか？



eGFRが60以上までは、基本的には腎機能は正常であり全く問題はありせん。

腎機能が悪くなり始めるとeGFR 50に最初の壁があります。50以下になると使ってはいけない薬、あるいは減量しなければいけない薬が出てきます。日常よく起こりうる例を挙げると、整形外科などで処方される痛み止めの薬、開業医でも気軽に処方される解熱剤などで腎機能が悪化する可能性があります。次の壁が45で、CT撮影時に使用する造影剤で腎臓が傷んでしまう場合があります。30未満になると腎機能がかなり悪く重症という括りになります。15未満になると「この人は将来的に透析をしなければいけないかな」と考えます。10以下になると、さらに薬が使用しにくくなります。患者さんの個別の状態によって異なりますが、平均5～6で透析を開始する場合があります。

腎機能の評価は、血清クレアチニンを用いるGFR推算式で算出する評価方法の他にCockcroft-Gaultの式(推算CCr)、蓄尿CCrなどがあります。基

### <資料8>

※ CKD（慢性腎臓病）の重症度分類：CGA分類で評価する。  
(C:原因(cause)、G:腎機能(GFR)、A:蛋白尿(アルブミン尿))

| 原疾患                                     | 蛋白尿区分                                  | A1           | A2        | A3       |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------|----------|
| 糖尿病                                     | 尿アルブミン定量 (mg/日)<br>尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) | 正常           | 微量アルブミン尿  | 顕性アルブミン尿 |
|                                         |                                        | 30未満         | 30～299    | 300以上    |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>腎移植<br>不明<br>その他 | 尿蛋白定量 (g/日)<br>尿蛋白/Cr比 (g/gCr)         | 正常           | 軽度蛋白尿     | 高度蛋白尿    |
|                                         |                                        | 0.15未満       | 0.15～0.49 | 0.50以上   |
| GFR区分 (mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )       | G1                                     | 正常または高値      | ≥90       |          |
|                                         | G2                                     | 正常または軽度低下    | 60～89     |          |
|                                         | G3a                                    | 軽度～中等度低下     | 45～59     |          |
|                                         | G3b                                    | 中等度～高度低下     | 30～44     |          |
|                                         | G4                                     | 高度低下         | 15～29     |          |
|                                         | G5                                     | 末期腎不全 (ESKD) | <15       |          |

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

糖尿病はリスクが高いので、別枠。

CKD診療ガイド2012 p.3 表2



本的には同じ腎機能を評価しているのですが、計算や検査の仕方によって一長一短があります。

「CKD診療ガイドライン」で明記されていますが、上記の評価方法の中で一番正確なのは、やはり24時間蓄尿クレアチニン・クリアランスだと言われています。抗がん剤など副作用の強い薬剤を使用するときには腎機能をより正確に評価した上で投与量を決めたいので、24時間尿をためて尿と血清のクレアチニン濃度を測定し、蓄尿CCrを算出することが多いです。これに対して、副作用が比較的軽い薬剤を投与する場合には、蓄尿をわざわざしなくても採血結果のみで結果が得られるeGFRを指標にして投与量をラフに決めます。また、外来で腎機能の経過を見る時も簡単なeGFRを使用することが普通です。

### 一慢性腎臓病(CKD)の重症度分類一

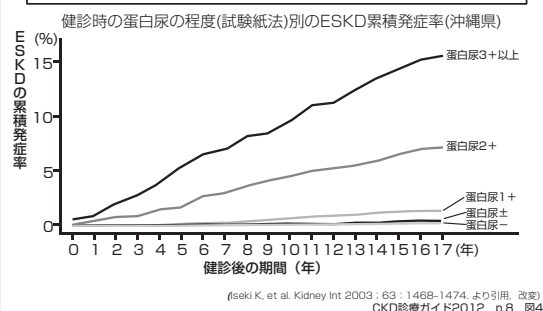
慢性腎臓病の重症度は「CGA分類」で評価します。CGA分類のCは腎臓が悪くなっている原因(cause)、Gは腎機能GFR、Aは蛋白尿(アルブミン尿)を示し、この3つの要素を加味し、腎臓の機能がどの程度なのか、リスクの層別化を行っています。

**資料8**の表の糖尿病の部分に注目すると、糖尿病だけ別枠扱いになっているのが分かります。他のCKD原因疾患では蛋白尿が何g以上かという基準で分類していますが、糖尿病が原疾患の場合、顕性の蛋白尿が検出される前の、少しだけ蛋白が出ている微量アルブミン尿の段階で、すでにリスクが高くなるという評価になっています。やはり糖尿病が原疾患で腎臓が悪い場合は、予後が悪いのです。

「CKDの重症度分類」の重症度とは何を意味しているのでしょうか。例えばがんの重症度とは、生存率、治療の奏効率等で決まるので、非常にイメージがつきやすいと思います。これに対して「CKDの重症度が高い」と評価されてもそれが何を意味するのか分かりづらいでしょう。実際にはCKDの重症度が高いことは、死亡・末期腎不全・心血管死亡発症のリス

### <資料9>

(2) 蛋白尿が多いほど、将来ESKD(末期腎不全)になってしまう確率が高い。



クが高いことを表しています。つまり、重症CKDの合併により、腎機能が廃絶して透析を必要とする可能性が高くなることの他に、心臓病や脳卒中进行症して寿命が短くなる可能性が高くなるのだといえます。

CKDの重症度分類では、eGFRとともに「蛋白尿」が重要な予後規定因子とされています。蛋白尿が多いほど、死亡および心血管疾患のリスクが高くなりますし、蛋白尿が多いほど、将来末期腎不全になってしまう確率が高いと言われています。そのため、腎臓内科医は、蛋白尿が多く出ている場合に、患者さんの将来的な健康状態や寿命に関わっていることを意識し、蛋白尿を少なくするように治療しているのです。例えば、ネフローゼ症候群の場合にはステロイドを使用し、場合によっては免疫抑制剤を使って大量の蛋白尿を減らそうとします。ネフローゼ症候群ほどではないが蛋白尿を認める場合は、RA系(レニン・アンジオテンシン系)阻害薬であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)などを使います。そのようにして蛋白尿を減らし、今日の前にいる患者さんの将来をある程度見越したうえで、腎臓内科医は治療を行っているのです。

**資料9**は、健診時の蛋白尿の判定と末期腎不全累積発症率(沖縄県)を調べた結果です。蛋白尿が3+の人は、5年後に腎臓が廃絶する可能性が5%、10年

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

後だと10%です。おそらく健診結果をもらった時点で、患者さんはこういった状況を想像すらしていないことでしょう。蛋白尿が多いと、将来的に深刻な状況になるのだと患者さんに周知徹底する必要があると思います。

CKDの重要性については、世界的に末期腎不全による透析患者が増加しており、医療経済上も大きな問題になっています。例えば、医療費を30兆円とすると、1兆円以上が透析医療に費やされています。日本の成人人口の約13%、1,330万人がCKD慢性腎臓病予備軍です。さほど自覚症状がなくても腎臓の機能が悪くなると、蛋白尿が多い人の場合は特にそう言えると思いますが、将来的に透析になってしまう確率が高いし、心臓病や脳卒中のリスクが高くなり寿命が短くなるのです。また「心腎連関」という言葉があるように、心臓と腎臓は関連があると言われています。CKDと心血管疾患の危険因子の多くは共通であり、両方が相乗的に悪くなると言われています。

腎機能別にみた死亡率と末期腎不全の発症率を比較するとeGFR 30未満の重症CKDの人では、末期腎不全で透析になる前に死亡してしまう確率が高いという調査結果があります。それは心血管疾患(心筋梗塞、心不全、脳卒中)の発症が多いことが原因とされています。腎機能が悪くなる背景として、動脈硬化性の生活習慣病が多いということにも留意しておく必要があります。

### <資料10>

#### CKDの重要性

- 世界的に末期腎不全(end-stage kidney disease: ESKD)による透析患者が増加しており、医療経済上も大きな問題である。  
日本の成人人口の約13%、1,330万人がCKD患者である。
- 糖尿病、高血圧などの生活習慣病が背景因子となって発症するCKDが多い。
- CKDは、ESKD・心血管疾患(cardiovascular disease: CVD)のリスクが高く、国民の健康を脅かしている。

CKD診療ガイド2012 p.5

### <資料11>

#### CKDとCVD(心血管疾患): 心腎連関

- CKDでは、心筋梗塞、心不全および脳卒中の発症および死亡率が高くなる。
- GFRの低下と尿アルブミン(尿蛋白)排泄量の増加はともにCVD(心血管疾患)の独立した危険因子である。
- CKDとCVDの危険因子の多くは共通である。
- CVD患者ではCKDの有無を確認する必要がある。
- CKD患者ではCVDの有無をスクリーニングする必要がある。

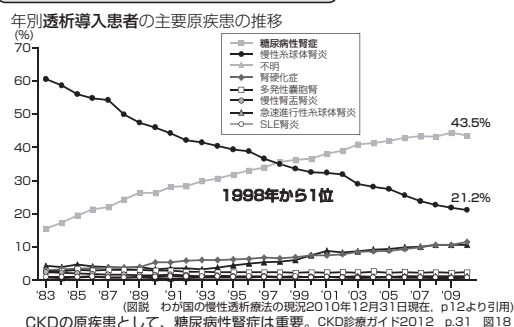
CKD診療ガイド2012 p.12

## ■ 糖尿病性腎症 ■

資料12は、透析になった人たちは何が原因で腎機能が悪化したのかを長期的に調べた結果です。

### <資料12>

#### 2. 糖尿病性腎症について



以前は、透析患者の原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多かったのですが、1998年から糖尿病性腎症が1位になり、今では透析になる腎不全の4割以上は糖尿病性腎症が原疾患です。これは、慢性糸球体腎炎が減ったのではなく、糖尿病の患者が増え、相対的に糖尿病性腎症が増えたからです。腎臓にとって糖尿病は切っても切れない密接な関係にあるのです。

「CKD診療ガイドライン2009」の糖尿病性腎症の概要を見ると、1型糖尿病では、微量アルブミン尿(微量の蛋白尿が出ている段階)の出現により発症し、その後年々蛋白尿が増加し、持続的蛋白尿に移

行する。そして通常10～15年後に腎機能が悪化する。その後も徐々に腎機能の低下は続き、半数以上の症例で、腎機能が悪化してから10年以内に末期腎不全に至ると記載されています。2型糖尿病では、糖尿病発症時期が分からないので時間経過をはっきりと示すことが難しいのですが、腎症が進行していくスピードは、1型糖尿病とほぼ同じであると考えられています。

#### <資料13>

##### 蛋白尿・アルブミン尿の評価

CKD診療ガイド2012 p.25 表11

|                   | A1      | A2        | A3               |
|-------------------|---------|-----------|------------------|
| アルブミン尿            | 正常      | 微量アルブミン尿  | 顕性アルブミン尿 (ネフローゼ) |
| アルブミン排泄量(mg/日)    | <30     | 30～299    | ≥300             |
| アルブミン/Cr比(mg/gCr) | <30     | 30～299    | ≥300             |
| 蛋白尿               | 正常      | 軽度        | 高度 (ネフローゼ)       |
| 蛋白排泄量(g/日)        | <0.15   | 0.15～0.49 | ≥0.50            |
| 蛋白・Cr比(g/gCr)     | <0.15   | 0.15～0.49 | ≥0.50            |
| 試験紙法での目安          | (-)～(±) | (-)～(2+)  | (1+)～(3+)        |

※ 微量アルブミン：午前中の随時尿を用いて尿中アルブミン(mg)/尿中Cr(g)の測定を行い、3回測定し、2回以上 30～299 mg/gCrであれば、微量アルブミン尿と診断する。  
(ただし健康保険の現行の制度では、3ヶ月に1回しか算定できない)

ここで、蛋白尿とアルブミン尿の評価について説明します。先に述べたように糖尿病性腎症の場合には、尿に蛋白が少し出ただけでも腎機能に影響すると考えられているので、微量アルブミン尿を測定します。アルブミンという蛋白が、尿の中に1日30mg～299mg検出されれば微量アルブミン尿と判定されます。これに対して、他の腎障害の場合では、蛋白尿を測定します。外来の患者さんに蓄尿をお願いするのは大変なので、随時尿で1日の尿蛋白を推定する方法が一般には用いられています。なかなかイメージが付きにくいでしょうが、クレアチンが1日に尿中に出てくる量が大体1gと言われているので、尿中のアルブミン濃度を尿中のクレアチン濃度で割り算すると大体1日の尿アルブミン量になると言われています。蛋白尿も同様で、尿中の蛋白濃度を尿中のクレアチン濃度で割り算すると、それがほぼ1日の蛋白尿に等しくなります。

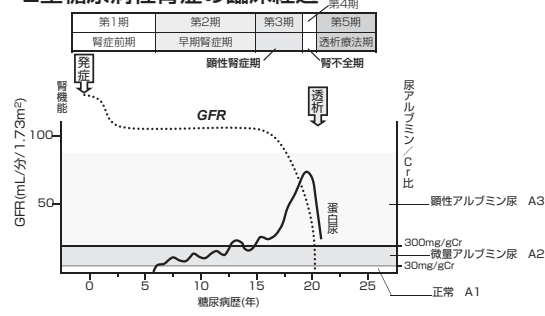
しかし、微量アルブミン尿には非常に大きな問題があります。熱が出た、運動した、疲れたというコンディションの変化により出現してしまう可能性があるということです。そのため、尿中の微量アルブミンを3回測定し、2回以上陽性であれば、微量アルブミン尿であると認定します。しかし現行の健康保険では、微量アルブミンの測定は3ヶ月に1回しか保険適応がありません。保険制度と実臨床のかい離はさまざまな場面で見られますが、微量アルブミンの定義と保険診療との間のかい離もその一つでしょう。

糖尿病性腎症の病期は1～5期に分類され、第1期が一番軽く、病期が進むにつれて腎症が重症になります。これは、微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿・蛋白尿へ進展し、それから腎機能が悪くなるというように段階を踏んで腎症が悪化するという経過に基づいて分類されています。しかし、最近、微量アルブミン尿や蛋白尿を認めなくても腎機能が悪くなるタイプの糖尿病患者が多数存在することが明らかになり、蛋白尿が出現した後から腎機能が悪化を始めるという経過がすべての患者に当てはまるわけではないことが分かってきました。

2型糖尿病性腎症の一般的な臨床経過は、資料14に示す通りです。糖尿病を発症してから5年くらい経過すると少し蛋白尿が出てきて、しばらくすると蛋白尿が増え顕性蛋白尿となり、その後徐々に腎

#### <資料14>

##### 2型糖尿病性腎症の臨床経過



(横野博史、糖尿病性腎症・発症・進展機序と治療。東京：診断と治療社、1999：192。より引用、改変)

CKD診療ガイド2012 p.32 図19

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

機能が悪化します。腎機能が悪くなってからも蛋白尿はさらに増えて、中には糖尿病性腎症ネフローゼの状態になる場合があります。その後さらに腎機能が廃絶し、透析になってしまいます。しかし先ほど述べたように、蛋白尿が出現しないのに腎機能が悪くなる症例の存在が知られるようになったので、資料14で示すような一般的経過による分類が、適切かどうか今後議論が必要になるかもしれません。

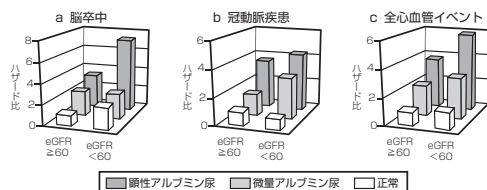
先に、腎不全の中でも糖尿病性腎症は別格で予後が悪いとお話ししましたが、腎炎患者のリスクを1としてハザード比を示すと、糖尿病を合併する腎障害では、CVD(心血管疾患)を高率に併発する危険性が高い(ハザード比6)ので要注意です。

糖尿病だけでも心血管疾患の発症のリスクは高くなりますが、糖尿病であることに加えてさらに腎臓が悪いとどのぐらいリスクが高くなるかを表した図が資料15です。

### <資料15>

糖尿病性腎症で、eGFRが低い(腎機能が悪い)、蛋白尿が増加すると、心血管イベントの危険性はさらに増す。

2型糖尿病患者における脳卒中、冠動脈疾患および  
全心血管イベント発症の相対危険率(n=1002, 平均5.2年の追跡)



尿アルブミン正常でeGFR≥60mL/分/1.73m<sup>2</sup>のリスクを1としてハザード比を示す。

(Bouchi R, et al. Hypertens Res 2010; 33: 1298-1304, より引用, 改変)

CKD診療ガイド2012 p.13 図9

尿アルブミンが正常でeGFR≥60mL/分/1.73m<sup>2</sup>のリスクを1としてハザード比を示しています。手前のグラフが蛋白尿正常で一番奥が顕性アルブミン尿です。奥に行くほどハザード比が大きくなっていて蛋白尿が検出されるほどリスクが高いのが分かります。また、eGFR≥60が左側のグラフ、eGFR<60が右側のグラフです。eGFR60という

腎機能正常か否かを判断するぎりぎりのラインで比較しているので、蛋白尿での比較よりリスク差は小さいのですが、それでも右側のeGFR<60の方でリスクが高くなっているのが分かります。もし仮に腎機能がもっと悪いeGFR<30で区切ったら、恐らく圧倒的な差がつくのではないかと思います。

## ■ 糖尿病性腎症の管理・治療 ■

### 一糖尿病性腎症における血糖コントロール一

微量アルブミン尿、つまり蛋白尿が少し出ている(早期腎症)時期は、血糖をコントロールすることにより腎臓を保護する効果が期待できます。しかし持続性蛋白尿が出ている顕性腎症以降では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではないとされています。これは、顕性腎症以降の腎症病期の進展に対する血糖コントロールの効果を前向きに検討した報告が現在のところ存在しないというのが実情です。

現段階では、微量アルブミン尿の時期(早期腎症)では、HbA1cの目標値を7.0%未満とすることを推奨しています。血糖コントロールの指標で「優(HbA1c国際基準NGSP値:6.2未満)」か「良(NGSP値:6.2~6.9未満)」にコントロールできていれば、微量アルブミン尿の時期(早期腎症)の段階の人の腎臓を救えると考えられているのです。厳格な血糖コントロールによって微量アルブミン尿の数値の悪化を予防するだけでなく改善できる可能性もあるので積極的な血糖コントロールが推奨されています。

血糖管理は、心臓病・脳卒中の基礎因子として非常に重要なので、仮に顕性腎症における血糖コントロールの意義に決着がついていないとしても、糖尿病の合併症予防という観点から血糖管理は重要であるといえます。

では、糖尿病性腎症における血糖コントロールの



## &lt;資料16&gt;

## CKDステージG4以降（eGFR < 30）における 糖尿病治療薬（腎機能が悪くなくても使える薬）

### 経口糖尿病治療薬

|                    |                                             |
|--------------------|---------------------------------------------|
| <b>αグリコシダーゼ阻害薬</b> | 用量調節不要、ただしミグリトール（商品名：セイブル）は慎重投与（約60%が腎排泄）   |
| チアゾリジン誘導体          | 禁忌（わが国で使用可能なピオグリタゾン（アクトス）は禁忌。Na貯留、心不全の副作用。） |
| SU薬                | 禁忌（薬剤の代謝産物の蓄積により低血糖が遷延しやすい）                 |
| ビグアナイド薬            | 禁忌（乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌）                      |
| グリニド系              | ナテグリニド 禁忌（薬剤の代謝産物の蓄積により低血糖が遷延しやすい）          |
|                    | ミチグリニド 慎重投与（商品名：グルファスト）                     |
|                    | レパグリニド 慎重投与（商品名：シュアポスト）                     |
| DPP-4阻害薬           | アログリプチン 慎重投与、用量調節 6.25mg に減量（商品名：ネシーナ）      |
|                    | ビルダグリプチン 慎重投与、用量調節 50mg に減量（商品名：エクア）        |
|                    | シタグリプチン 禁忌                                  |
|                    | リナグリプチン 用量調節不要（商品名：トラゼンダ）                   |

### 皮下注の糖尿病治療薬

|           |                                     |
|-----------|-------------------------------------|
| GLP-1アナログ | リラグルチド 慎重投与、用量 0.3～0.9mg（商品名：ビクトーザ） |
|           | エキセナチド 禁忌                           |
| インスリン製剤   | 投与量の調節                              |

第一選択薬として何が良いのでしょうか。現時点では、血糖を下げられるのならどの薬剤を使っても同じだと言われています。血糖コントロールができれば、インスリン製剤あるいは経口血糖降下薬など治療薬の種類は問いません。

しかし、腎機能が悪くなると、使える糖尿病の薬が制限されるので腎機能に応じた治療薬の選択が必要となります。資料16は、CKDステージG4以降（eGFR<30）における糖尿病治療薬の一覧です。

腎機能が悪くなってからもインスリン製剤は使えます。また、αグリコシダーゼ阻害薬（ベイスンやグルコバイ）も比較的安心して使えます。DPP-4阻害薬の中でもリナグリプチン（商品名：トラゼンダ）は用量の調節が不要です。グリニド系ではミチグリニド（商品名：グルファスト）とレパグリニド（商品名：

シュアポスト）が慎重投与、DPP-4阻害薬ではアログリプチン（商品名：ネシーナ）とビルダグリプチン（商品名：エクア）が慎重投与で用量制限がありますが使用できます。GLP-1アナログ薬もリラグルチド（商品名：ビクトーザ）が慎重投与ですが使用できます。しかし、その他の治療薬は投与禁忌とされています。

例えばSU剤は、薬物の代謝経路が腎機能の悪化によって阻害されるため、腎機能が悪くなって使い続けてしまうと、低血糖が2日～3日続き危険な状態に陥ることがあります。また、ビグアナイド薬も腎臓が悪いと乳酸アシドーシスになる危険があるので使用できません。チアゾリジン誘導体薬のうち現在日本で使用できるのはピオグリタゾン（商品名：アクトス）で、糖尿病薬として非常に良い薬ですが、ナトリウムの尿細管での再吸収を亢進させ体液貯留

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

を伴う浮腫を生じるので、心不全の副作用があり、腎機能が悪い患者では使えない事になっています。

腎機能が悪くなってから糖尿病薬を使用するとき注意しなければならないのは、低血糖のリスクが高くなる点です。その理由はいろいろありますが、一つ重要なのは、腎臓におけるインスリン代謝が低下することです。そのため、腎機能が悪くなる前と同じようにインスリンを使っていると低血糖になってしまう危険性があり、注意が必要です。

### 一糖尿病性腎症における血圧コントロールー

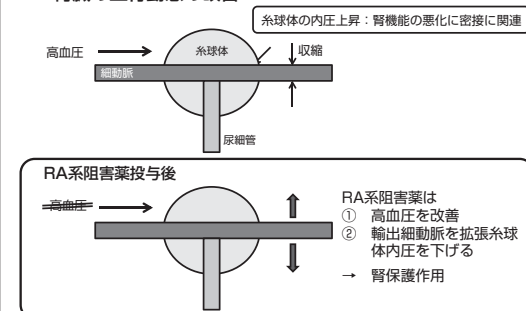
高血圧を伴う糖尿病性腎症の血圧を下げるためには、食塩摂取制限が重要で、6g/日未満の制限が推奨されています。糖尿病性腎症の場合、基本的に体に水が溜まりやすい人が多く、食塩感受性が高い人が多いのではないかと推察されます。そのため、私は他の腎臓病よりも食塩摂取制限の効果があると思っています。

血圧を下げるための薬について、糖尿病性腎症の進行を抑制するため、RA系阻害薬が第一選択薬であることは確実です。この薬が使えない、あるいは使用すると副作用が出てしまう人を除いて、RA系阻害薬を使えば問題はありません。RA系阻害薬とは、レニン-アンジオテンシン系を阻害する薬剤で、ARB(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)とACE阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)が該当します。RA系阻害薬の中には何種類も薬剤がありますが、薬剤間の腎保護作用の差は明らかでないとされています(「CKD診療ガイド2012」)。よってRA系阻害薬であれば、どの薬を選択しても問題がないといえます。糖尿病合併のCKD患者では、降圧目標として130/80mmHg以下を目指すことが推奨されています。

資料17は、腎臓の血行動態の面からRA系阻害薬の腎保護作用の作用機序を簡単に示した図です。

### <資料17>

#### 【RA系阻害薬の腎機能保護作用の説明】 腎臓の血行動態の改善



丸い部分が糸球体、ミニ腎臓です。その糸球体から下へ繋がっている管が尿細管、左右に通っている管が血管です。腎臓は、血液を尿に変換する装置だと話しましたが、特に糖尿病では腎臓内の血行の調節が障害されているため、高血圧になると糸球体にかかる圧力が高くなります。さらに「輸出細動脈」といって糸球体から出ていくところの血管が収縮することが多く、血流の出口を締める格好になり糸球体内の圧力がますます高くなります。これを「糸球体内圧の増加」といいますが、糸球体内圧が高くなると腎機能が悪くなることが知られています。血圧の薬は、高血圧をコントロールし、糸球体内圧を下げるのでどの薬でも基本的には腎保護効果があります。RA系阻害薬は、他の降圧薬と同じように高血圧を改善することに加えて、糸球体から出る輸出細動脈を拡張して腎臓の血行動態をさらに良くすることができるため腎臓の保護効果が特にあると言われています。

糖尿病性腎症においてRA系阻害薬を使用すると微量アルブミン尿/蛋白尿の増加を抑制することが可能で、CKDの各ステージで腎機能悪化の進行を抑制する効果があります。また、腎臓が悪い人に起こりやすい心臓病・脳卒中の発症率も低下します。さらに2型糖尿病の場合、RA系阻害薬は、正常血圧の

## &lt;資料18&gt;

**糖尿病性腎症において  
RA系阻害薬がいかにすぞいか**

- ・ 正常および微量アルブミン尿症例における RA系阻害薬投与は、アルブミン尿/蛋白尿増加を抑制する。
- ・ 顕性アルブミン尿症例におけるRA系阻害薬には腎機能障害進行抑制効果がある。
- ・ RA系阻害薬は、蛋白尿減少、腎機能障害進行抑制およびCVD予防において他剤に比して有用との報告が多い。

「CKD診療ガイドライン2013」 2型糖尿病の場合、**RA系阻害薬は、正常血圧の糖尿病性腎症の進展を抑制するので、正常血圧であっても使用することを推奨する。(保険適用外)**

糖尿病性腎症の進展を抑制することも分かっていたので、「CKD診療ガイドライン2013」では、正常血圧であっても使用することを推奨していますが、これは現段階で保険診療では認められていません。RA系阻害薬は基本的には血圧を下げる薬なので、本来は正常血圧の場合には使わないはずですが、そ

の中でも降圧効果の弱い薬を選んで腎臓を守るために使用してもよいと判断されています。

次にRA系阻害が糖尿病性腎症の治療に有効だといういくつかのデータを紹介します。

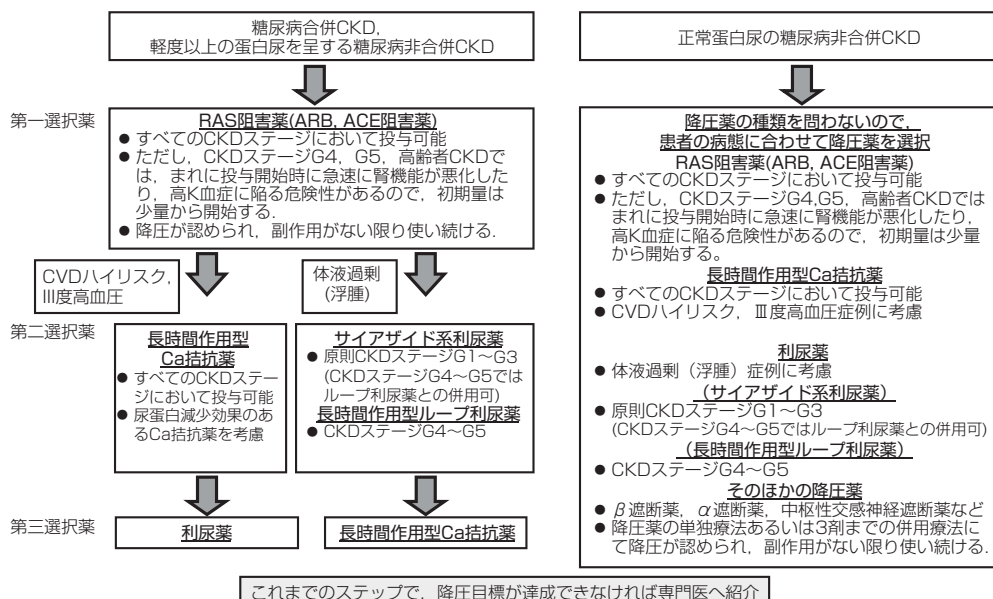
①RA系阻害薬を尿蛋白が正常な患者に使用すると微量アルブミン尿が出現するのを抑えられた。

②RA系阻害薬を微量アルブミン尿が出ている患者に使用すると、そのアルブミン尿を改善させた。(Ca拮抗薬という降圧薬では同じ効果は認められなかった)

③RA系阻害薬を使用して微量アルブミン尿が減少した患者では、心血管疾患の危険性が減った。

つまり、RA系阻害薬は、微量アルブミン尿の新規発症を抑えたり改善させたりする効果があり、その結果として心血管疾患が起きる確率を減らすことができるといえます。そのため、日本腎臓学会では、糖尿病性腎症が見つかった場合は、CKDのステージ

## &lt;資料19&gt;

**CKD合併高血圧に対する降圧薬の選択**

CKD診療ガイド2012 p.67 図34

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

に関わらず、特に使用を控えるべき理由がなければRA系阻害薬(ARB,ACE阻害薬)を最初に使うように勧めています。もし、体液過剰(浮腫)がある人でしたら、併用薬として利尿薬を選びます。腎機能があまり悪くない場合は、サイアザイド系利尿薬を使い、ある程度以上悪い場合には、ループ利尿薬を使います。なお、体液過剰(浮腫)がない人の場合には、RA系阻害薬、次に併用薬としてCa拮抗薬を選びます。以上、体液過剰がある場合とない場合で、第二選択薬の選び方は異なりますが、第二選択薬を併用してもさらに血圧が下がらない場合は、それまで選択しなかった薬を使用し、糖尿病性腎症患者の高血圧の管理を行います。

### —糖尿病性腎症における食事療法—

#### <資料20>

##### (3) 糖尿病性腎症における、食事療法

##### 生活指導・食事指導：成人

- 水分の過剰摂取や極端な制限は有害である。
- 食塩摂取量の基本は3g/日以上6g/日未満である。
- 摂取エネルギー量は、性別、年齢、身体活動レベルで調整するが25~35kcal/kg 体重/日が推奨される。一方、肥満症例では体重に応じて20~25kcal/kg 体重/日を指導してもよい。
- 摂取たんぱく質量は、CKDステージG1~G2は、過剰にならないように注意する。
- ステージG3では0.8~1.0g/kg 体重/日のたんぱく質摂取を推奨する。
- ステージG4~G5ではたんぱく質摂取を0.6~0.8g/kg 体重/日に制限することにより、腎代替療法(透析、腎移植)の導入が延長できる可能性があるが、実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保と、医師および管理栄養士による管理が不可欠である。
- 24時間蓄尿による食塩摂取量、たんぱく質摂取量の評価を定期的に実施することが望ましい。
- 肥満の是正に努める(BMI<25を目指す)。
- 禁煙はCKDの進行抑制とCVDの発症抑制のために必須である。
- 適正飲酒量はエタノール量として、男性では20~30mL/日(日本酒1合)以下、女性は10~20mL/日以下である。

CKD診療ガイド2012 p.52

糖尿病性腎症における食事療法では「たんぱく質制限が重要」と言われています。ステージG3つまりGFR30~60の軽度の腎機能障害では、0.8~1.0g/Kg・体重/日のたんぱく質制限を推奨しています。つまり体重50kgの人だと、40~50gのたんぱく質制限をします。GFRが30未満の重症腎障害になってくると、0.6~0.8g/Kg・体重/日、つまり体重50kgとすると、30~40gのたんぱく質制限をします。しかし実際には、たんぱく質摂取制限が、糖尿病

性腎症の進展を抑制するというエビデンスは十分ではありません。「CKD診療ガイドライン2013」では、「たんぱく質摂取制限は一定の腎症抑制効果が期待できる可能性があるため推奨する」というやや控えめな表現になっています。たんぱく質の制限量は個々の患者さんの病態、リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して設定されるべきであると、ガイドラインには記載されています。

糖尿病性腎症についてまとめると、以下の通りになります。

新規透析導入の原疾患の第1位が糖尿病性腎症であり、CKD対策の重要課題であること。そして糖尿病性腎症の発症・進展抑制には、厳格な血糖値と血圧のコントロールが重要であること。特に微量アルブミン尿のときには、血糖値の管理によって腎臓の予後が改善できる可能性があります。RA系阻害薬を使用し血圧をコントロールすることはすべてのCKDステージにおいて重要です。糖尿病性腎症では、腎症の進展とともに大血管障害の合併リスクが高くなるため、肥満、脂質異常症、喫煙などの危険因子の管理も重要になります。

### —CKD患者のがん治療における不利益—

腎機能が悪くなると、使える薬が制限されてしまいます。これが、がん治療を行う上で問題になります。CKD患者では腎機能がかなり悪くなるまで自覚症状が出ない場合が多いので、採血をして「腎機能が悪いから、この抗がん剤は使えないのですよ」と言われて初めて気づく人もいます。薬剤の使用では一般的にクレアチニン・クリアランス(CCr)が10~50mL/minで使用に制限が掛かる事が多く、10mL/min未満ではさらに厳しくなります。抗がん剤(抗悪性腫瘍薬)は特に重篤な副作用発現のリスクが高いため、CKD患者に対しては使用の可否や投与量について慎重に吟味する必要があります。



## &lt;資料21&gt;

## 3. CKD患者の、がん治療における不利点

使用する薬剤が制限される。以下のカテゴリーで減量もしくは中止することが多い。

第一段階の制限：CCr (mL/min) = 10~50

第二段階の制限：CCr (mL/min) < 10

(CCr：クレアチニンクリアランス。蓄尿にて測定。患者が標準体重ならば、eGFR ≈ CCr)

⇒ **使いたい抗がん剤（抗悪性腫瘍薬）が使えないことがある。**

その薬剤自身もしくは代謝産物が腎臓から排泄されず体内に蓄積し、重篤な副作用をきたす可能性がある。

(例) CCr 30mL/min以下では禁忌：シスプラチン、カペシタビン、TS-1

CCr 10mL/min以下では禁忌：メトトレキサート

例えば、CCrが30mL/min以下でシスプラチン、カペシタビン、TS-1は使用禁忌です。CCr 10mL/min以下でメトトレキサートが禁忌です。原則として腎臓が悪いとこのような薬が使えなくなります。

さらに、画像検査では造影剤が使用できないという制約が出てきます。CTやMRIはがんを評価・精査するのに必須です。例えば、CTで造影剤が使えないとがんの局在診断や転移がはっきりと分からない場合もあるでしょう。しかし、eGFRが45未満ならば、造影剤による腎症をきたすリスクが高くなるといわれています。この場合には、造影CT前後に生理食塩水による補液をして、十分な予防対策を講じることが推奨されています。

MRIの場合は使用制限がより厳しくなります。MRIの造影剤ガドリニウムは、eGFRが30未満になったら絶対に使ってはいけません。補液などしても使えません。eGFR30~60の間でも「利益と危険性とを慎重に検討した上で、使用の可否を決定」とガイドラインにありますから、これはかなり二の足を踏んでしまう表現だと思います。なぜかというと、重篤な腎障害のある患者へのガドリニウム造影剤使用で、腎性全身性線維症の発症報告があるからです。発症の危険性はそれほど高くないのですが、現時点でも確立された治療法がなく、発症すると治らない病気であり、死亡例も報告されています。

## おわりに

CKDの患者は、心血管疾患(狭心症・心筋梗塞・心不全)脳卒中になる確率が高いことを、繰り返しお話ししてきました。腎機能が廃絶しても人は透析をして生きていくことが可能ですから、私は基本的に腎臓が悪いだけではがんの手術ができないことはないと思っています。むしろCKDの患者では、腎機能以外のところで手術に対する危険性が高くなります。例えば、糖尿病などでCKDの重症度が増すと血管が脆弱になり、手術時の縫合不全や感染症の問題が現れ、術後管理のリスクが高くなります。さらに注目すべきことに、CKD患者では持病としての心臓病合併率(狭心症・心筋梗塞・心不全)が高くなります。すると、心臓が悪いのがんの手術ができないという事態に陥る場合もあります。CKD患者では、手術による腎機能悪化のリスクが高いことは事実ですが、それ以上に感染・縫合不全・心疾患の合併率が高いことが、手術での危険につながっています。

糖尿病性腎症などCKDの患者さんは、がんの治療を行う際に、薬が使えない、検査ができない、手術ができないという可能性が出てきます。そういった事態にならないように、腎臓をしっかりと管理していきたいと思います。

(2013.10.3イノカンファレンスセンターにて講演要旨)

### 「膵がん」 — 診断と治療 —

島田 和明●しまだ かずあき

独立行政法人

国立がん研究センター中央病院

肝胆膵外科科長

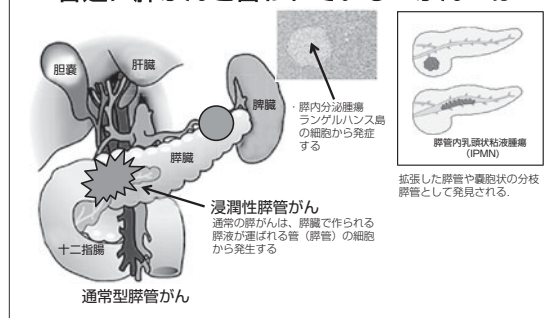


#### はじめに

一言で「膵臓がん」と言いましても膵臓にできる腫瘍には幾つか種類があります。膵臓にできるがんの大部分は「浸潤性膵管がん」で、一般に膵がんといえはこれを指し、膵がんの中でも一番怖い、発症すると進行も速く予後が悪いがんと言われています。膵管から発生し、砂をまき散らすように周囲に広がっていくがんで、見つかった時に約半数の人が切除できないほど進行しているのが現状です。

#### <資料1>

普通に膵がんと言われている「がん」は？



また、著名人が罹患したことで有名になった膵臓がんは「膵内分泌腫瘍」です。膵管の部分ではなく、内分泌のランゲルハンス島の細胞に発生する腫瘍で、膵がんと比べ悪性度は低いですがリンパ節や肝臓に転移します。三番目には、最近非常に注目されている、検診をするとよく見つかる「膵管内乳頭状

粘液腫瘍」というものがあります。これは膵臓内に嚢胞（のうほう）という袋ができます。良性の膵嚢胞である仮性膵嚢胞などがありますが、腫瘍性の嚢胞の中では、膵管内乳頭状粘液腫瘍がよく知られており、嚢胞の中に腫瘍ができてきます。あるいは、主膵管の壁に腫瘍が発生するタイプもあります。この3つが主な膵臓がんですが、膵管内乳頭状粘液腫瘍は比較的外科手術で治癒しやすい傾向があり、この3種類のうち膵内分泌腫瘍と膵管内乳頭状粘液腫瘍は評価や治療など比較的管理しやすいがんなのです。今回は、一番発生頻度が高く、かつ予後が不良で、世の中で難治がんと言われている浸潤性膵管がんの診断と治療についてお話ししたいと思います。

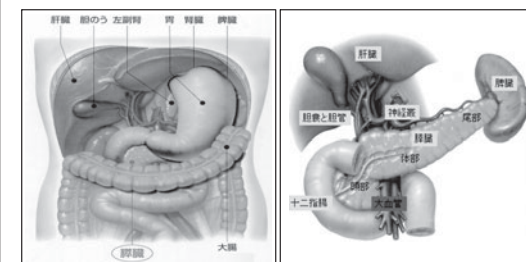
#### ■ 膵臓がんとは ■

##### —膵臓について—

膵臓は、胃の裏側にある臓器です。ふくらんだ部分は頭部といい、胃の出口の十二指腸がそれを囲むように巻いています。頭部には肝臓からドレナージされた胆管が下3分の1で膵臓の頭部に入っていきます。膵臓の真ん中は体部と呼ばれ、端が尾部で脾臓に接しています。

#### <資料2>

##### 膵臓？



膵臓は体の深部に位置し、胃・十二指腸・小腸・大腸・肝臓・胆のう・膵臓などに囲まれている狭いエリアにあり、厚さも薄いのです。膵臓の上の方には

肝臓に行く肝動脈があり、脾動脈があり、腸管に行く血管もあり、要するに脾臓は体内の交通の要所となっている位置にある関係から、脾臓がんを早期のうちに見つけるのが難しく、わかったときにはすでに進行していることが多いのです。肝臓だとたとえ10cmのがんでも取ることができますが、脾臓でその位の大きさになってしまうと、周りのいろいろな臓器に浸潤して手術ができなくなります。このような場所にあるので、画像診断でも非常に見つけにくいのです。

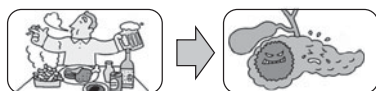
### 一脾がんの危険因子は？

では、脾臓がんはどのような人になるのでしょうか。それが分かれば簡単なのですが、お話したように脾臓がんは早期発見が非常に難しいがんで、見つかったときには切除不能な場合があるので、なかなか危険因子を絞り切れません。しかし、今までのいろいろな疫学的な研究の結果、脾臓がん診療ガイドラインでもいくつか危険因子が挙げられています。

#### <資料3>

#### 脾がんの危険因子は何か？

| 脾がん発生の危険因子 |             | 危険率            |
|------------|-------------|----------------|
| 家族歴        | 脾癌          | 1.3            |
|            | 遺伝性脾癌症候群    | 4.46           |
| 合併疾患       | 糖尿病         | 1.8-2.1        |
|            | 肥満 (BMI≥30) | 1.8            |
|            | 慢性肝炎        | 4-8            |
|            | 遺伝性脾炎       | 5.3            |
|            | 脾管内乳頭状粘液性腫瘍 | 0.95-1.1%/year |
| 生活習慣       | 喫煙          | 2-3            |



40代以上の10人に1人がかかっているとも言われる糖尿病の人を片端から検査すれば効率よく脾がんが発見できる？

科学的根拠に基づく脾癌診療ガイドライン 2009: CQ1-1

一つは、家族歴のある人で、兄弟や父母、祖父母が脾臓がんを発症している場合は、やはり脾臓がんになる可能性が高い傾向にあります。また、遺伝性脾がん症候群といって遺伝的にがんが速くできてしまうような方も脾臓がんの発症率が高いと言われて

います。遺伝性脾がん症候群の中には遺伝性脾炎もあります。

また、合併疾患として糖尿病を持っている人は、疫学的に見て糖尿病ではない人よりもリスクが高いため、糖尿病で医療機関を受診している場合は、時々脾臓がんの検査をしておくのも良いのではないかと思います。しかし、検査をしていたから早期のがんが見つかるかという非常に難しく、見つかったときにはかなり厳しい状態なのが現実だと思います。その他、肥満や慢性脾炎もリスクが高く、先に述べた脾管内乳頭状粘液性腫瘍も、その腫瘍以外に脾臓がんを合併しやすいという報告があります。

生活習慣では喫煙が確立した危険因子としてガイドラインに掲載されています。

### 一脾臓がんの臨床症状は？

脾がんの症状で一番多いのは腹痛ですが、腹痛で受診した場合は手術ができない段階までがんが進行していると思ってよいと思います。数か月の間、胃のあたりや背中が痛いとか、何となくおなかの調子がよくないとか、何かおかしいと思っていろいろ検査したけれど分からない状態が続く、最終的に脾臓で腫瘍が見つかったという場合は切除できないことが多いのです。次に多い症状が黄疸です。比較的小さいがんでも黄疸が出る場合は、切除できる段階のがんで見つけることができます。しかし、早期がんを見つけるには症状のない段階、例えば糖尿病の血液検査で異常がピックアップされて、偶然画像診断で見つかった場合は、かなり有利だと思います。

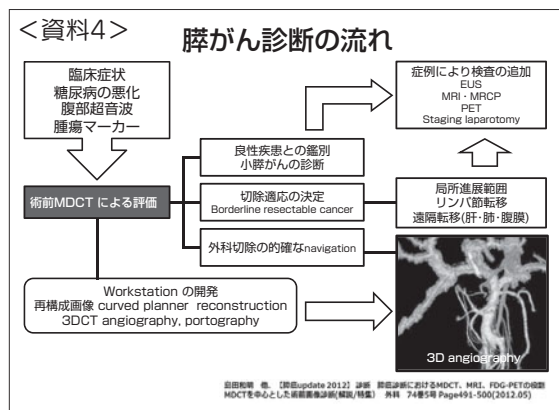
糖尿病の治療中で、食事や運動をきちんとコントロールしているのに、HbA1cが急に悪化したり、高血糖状態が続いたり、急に痩せたりしたときは脾臓にがんができています。前触れもなく糖尿病になったり、糖尿病治療中の急激な血糖コントロールの悪化は、脾臓がんを念頭に置いて考える必要があるのではないかと思います。

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

### 一 膵がんの診断の流れ一

膵臓がんはどのように診断するのでしょうか。糖尿病の急激な悪化や黄疸などの症状、糖尿病などの評価のための採血で偶然腫瘍マーカーのCA19-9を調べ数値が上昇していたなどをきっかけにして検査をします。一昔前は様々な検査をして膵がんを調べました。腹部超音波やCT検査(コンピュータ断層撮影)、MRI検査(磁気共鳴撮影)、ERCP検査(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)、MRCP検査(磁気共鳴胆管膵管造影)さらにPET検査(陽電子放射断層撮影)もするなど検査漬けでしたが、現実的には腹部超音波検査とMDCT検査(マルチスライスCT)を行えば、膵臓がんの伸展範囲や、切除できるかできないかが大体分かるので、患者さんにはこの二つの検査をすれば十分にがんの状況が分かったと理解してもらおうと良いのかも知れません。

CT検査は造影剤を用いるので、使えない人もいますが、やはり感度と特異性併せて、膵がんの検査として気軽に行えるベストな検査だと思えます。外来で食後2時間以上あけてから検査を行います。撮影時間は15分で多くのことが分かります。



術前の検査による評価を行い、良性の腫瘍かどうか、切除ができるのかどうか、手術の際に切っけない血管があるかないかなどを判断します。がんの伸展範囲と病期(ステージ)を考慮し、膵がんの

診断をします。慢性膵炎と鑑別しにくい症例もありますが、超音波検査とMDCTでほとんどの症例が分かります。

日本は画像診断による評価をした後で手術をすることが多いのですが、アメリカでは、膵臓でも腫瘍が見つかった時は、組織を採り診断するのが望ましいと言われているので、超音波内視鏡により、リアルタイムに超音波画像で観察を行いつつ、胃越しに病変を穿刺し生検するようです。しかし、3cmを超える腫瘍の場合は生検しなくても診断ができますので、必ず生検をしなければいけないかという議論はありますが、一応、上記の方法で2cm以上の腫瘍であれば、組織的な診断が必須ということではありません。

診断は、超音波で腫瘍の位置を確かめ、MDCTで腫瘍の伸展状況を調べ、MDCTで判断するのが難しい場合は、超音波内視鏡(EUS-FNA)による生検をして組織的な診断を付けるという流れになります。

### 一 膵臓がんはどうして黄疸がでるの?一

膵臓がんでは黄疸症状が多く現れます。膵臓の頭部には肝臓から十二指腸へ胆汁を運ぶ胆管が通っており、胆管の下3分の1が膵臓内に入っているため、そこに腫瘍ができると胆汁の流れがストップして胆管が詰まり、胆汁は血液中に流れ出し黄疸が現れます。もちろん黄疸症状が出るがんは他にも下部胆管がん、中下部胆管がん、あるいは十二指腸がん、十二指腸乳頭部がんなどがありますが、黄疸が出るがんとしては膵がんが最もポピュラーな病気であり、黄疸が出ると膵頭部に腫瘍があるのではないかと考えるのです。

黄疸症状が出たときに、それがどのようなメカニズムで現れたのか、どのような病気が原因で出たのかを明らかにするとともに、すぐに減黄します。なぜすぐに減黄するのかというと、減黄に長くかかり黄疸が悪化すればするほど元に戻るのに時間がかか



るからです。私たちは、黄疸の程度が強い場合、減黄術をした後にがんの手術をします。抗がん剤治療や手術をする場合、黄疸は3mg/dl以下が望ましいのですぐに減黄するのです。

黄疸を取り除く方法は二つあります。最近よく行われているのは、ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)下に行われるERBD(内視鏡的胆道ドレナージ術)、ENBD(内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術)であり、危険が少ないので一般病院で広く行われている方法です。内視鏡(胃カメラ)を用いて十二指腸乳頭部から胆管へ細い管を入れ、胆管の狭窄部にステントチューブを入れ、狭窄部を拡張させて胆汁の流れを良くする方法です。

この方法は患者さんの負担が比較的少なく、一番重要な合併症は膵炎を起こすことなのですが、膵臓の頭部にがんがあるので、膵炎はほとんど起きません。そのため膵頭部がんは、ERCPで減黄術を行うには困らないがんと言えます。

しかし問題なのは、減黄術により黄疸は取れるのですが、よく詰まってしまうのです。がんの切除術をする直前に詰まって、39度の発熱、胆管炎を発症することがあるので、国立がん研究センターでは、PTCD(経皮経肝胆道ドレナージ)法を用いています。経皮経肝的に、つまり皮膚の上から肝臓の胆管に細い針を通して減黄する方法をとっているのです。この方法はある程度リスクがあり、入院をして経過を観察する必要がありますが、他病院からの紹介により、国立がん研究センターで膵がんの手術をする人たちは、ほとんどがERCP下に行われるENBD(内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術)で減黄術を施され紹介されてきます。そのような患者さんに外来でお話しているのは、ENBDのチューブが入った後、急に発熱、悪心、嘔吐があったときにはチューブが詰まってしまう可能性が高いので、すぐに連絡をするようにとお話しているのです。

## ■ 膵がんの外科手術 ■

膵がんでは、手術できるということが必ずしも治るという意味ではありません。また、手術できないからあきらめなさいというわけでもないのですが、やはり膵がんの治療の中で最も治療効果が高いものは手術です。がんをきれいに切除することを「取れる」と言っていますが、一番の基本は、CT上の画像も含め、肉眼的にがんの病巣がきれいに切除する手術をすることで、そうでないと患者さんにメリットはありません。そのため画像診断でまずきれいに取れるかを見積もります。

一番分かりやすいのは、他の部位に転移がある場合です。肝臓に転移があったり、お腹の中にがんが散らばっていたらきれいに取れないので切除不能と考えます。考えるべきは局所の伸展です。「局所の伸展をきれいに切除するのか」、「切り口にがんが露出しないで切除するのか」などを判断し評価することが大事です。遠隔転移がなく、がんを残さず切除することが切除可能な膵がんと考えます。

手術をする上で大事なのは、患者さんが、がんを取り除き早く元気になることです。手術の後に万が一がん細胞が残っている可能性を考えて、術後補助化学療法を行える体力を残しておくような、ゆとりのある手術を行うことが大事だと思います。私たちが言う切除可能ながんとは、がんがきれいに取れて、手術後に抗がん剤治療が行えるくらいのゆとりのある状態で患者さんを治療していくことが一つの希望です。

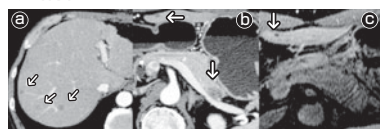
性能の良いCTを使って撮影し、画像診断を行っても、あるいはPETを行っても、遠隔転移を完全に診断することはできません。資料5の左上の画像は肝転移のCT画像ですが、よく見ても分かりにくいと思います。矢印で示してある小さい部分です。これも本当に転移かどうかは分かりません。

もしかしたら嚢胞かもしれませんが、いくつか連

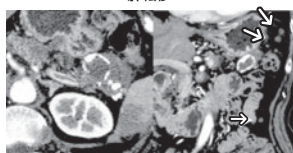
## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

### <資料5>

#### 遠隔転移とは？

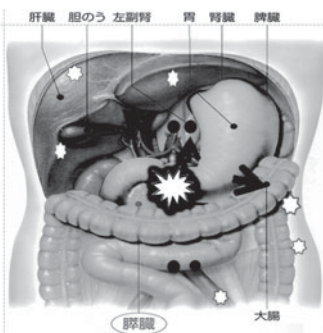


肝転移



腹膜播種

その他、リンパ管から離れたリンパ節の転移、肺転移を遠隔転移と言う  
術前画像では遠隔転移で認められなくとも、開腹後判明する例が14%程度ある。



### <資料6>

#### 局所過伸展の切除不能膵がんとは？



遠隔転移は認めないが、膵周囲の総肝動脈、上腸間膜動脈に浸潤を認める場合や、広範な門脈、上腸間膜静脈に浸潤を認める場合は切除の対象とはならない。必ずしも腫瘍の大きさではない。(切除の対象とならないとは苦勞しても非切除よりメリットがないことが判明している。)

続したMDCT画像を見ると膵がんのパターンであるとわかりますので転移かなという診断がつきます。この程度であると針を刺して組織診断もできます。左下画像はMRCP(MRIガイド下胆管膵管撮影)ですが、矢印部分に小さな結節があります。普通では映らないものが存在しているので腹膜播腫であろうと判断します。

このように診断できれば、無駄な開腹をしないで抗がん剤治療へと移行できるのですが、現時点では、術前画像診断で遠隔転移が認められなくとも、開腹してみたら転移しているのが分かり、がんを切除することができず、症状をやわらげるためのバイパス手術や単開腹になった人が、国立がん研究センターを含めた5施設で調べたところ約14%ありました。原発巣が小さくても転移のあるがんもあり、膵がんにも性質の悪いものがあるのです。

それは、遠隔転移をしていないのに切除できないがんがあり、局所の伸展からするとどうしたら取れて、どうしたら取れないのかが分かりにくいものがあるからです。

腸に行く血管である上腸間膜動脈や、肝動脈に浸潤を認める場合、あるいは腹腔動脈根部にがんが伸展している場合は、血管再建をしても予後が悪いということと、肉眼的にがんをきれいに除去できない

ので、こういうものは局所進行膵がんということで、切除の対象になりません。ただし、門脈に浸潤がある場合は、症例にもよりますが、CT上で見ても肉眼的に見てもがんを遺残なくきれいに取れると考えられれば、切除してつなぎ直す門脈合併切除・再建は積極的に行っています。

膵がんの症状で一番多いのは腹部の痛みですが、痛みの原因は、上腸間膜動脈に巻きついていく神経叢が関係しています。膵臓には、膵頭神経叢というものが入っています。膵臓がんはこの上腸間膜動脈の神経叢に沿って伸展していきます。神経叢にがんが浸潤してくると、何ともいえない嫌な痛みや、腹が張った感じ、寝ていても何かつらくなり、眉間にしわが寄ってくるような嫌な痛みなのですが、医療用麻薬(モルヒネなど)による痛み止めを出すと、その痛みが取れてしまうのです。この痛みの感じと局所進行性とは関連が強く、この症状がある人は厳しいのかなという感じがあるので、CTをもう一度よく見直して、神経叢への浸潤、上腸間膜動脈あるいは腹腔動脈への浸潤がないかどうかよく見る必要があるのです。

これが局所神経膵がん、手術の対象にはなりません。

## ■ 脾がんの治療をどのように進めていくか ■

脾がんの治療の流れを示した、脾がん治療のアルゴリズム(手順)は脾がん診療ガイドラインに示されていますが、画像診断をもとにしないで、がんのステージ(病期)からアルゴリズムを作成しているため、理解しにくい図になっています。先ほどからお話しているように、ステージから治療手順を決めるよりは、CT画像を見て、大事な血管にがんが浸潤しているか、いないかを判断する方が実際には役に立つのです。

### 一 脾がんの外科手術一

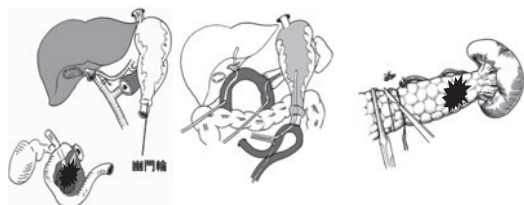
手術は、脾がんの位置や広がりによって大きく二つの方法が選ばれます。脾臓の頭部を取る方法は全胃温存脾頭十二指腸切除術といって脾がんでは最も多い脾頭部がんに対して行われる手術法です。胃に浸潤がなければ胃を全部温存して、脾頭部にあるがんを含めて、胆管、胆のう、十二指腸を取ります。この手術では、腸を持ち上げて脾臓、胆道、胃をそれぞれ空腸とつなぐ消化管の再建手術を行い、脾液、胆汁、食物を流すルートを確認します。

#### <資料7>

#### 外科切除

全胃温存脾頭十二指腸切除

脾体尾部切除[脾臓合併切除]



その他には、脾全摘術、門脈合併切除を加えたり腹腔動脈を合併切除するDP-CAR (Appleby手術) があります。浸潤性脾管がんでは縮小手術は行いません。

もう一つの方法は、脾体部がん、脾尾部がんに対して行われる手術法で、脾体尾部切除術といえます。脾頭部を残し、脾動脈を起始部で切って脾体尾部

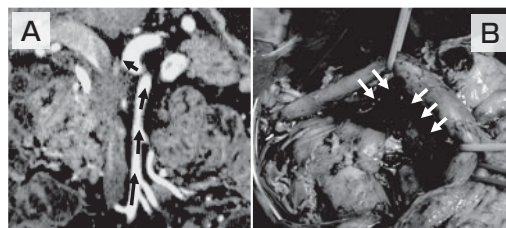
と脾臓を周囲のリンパ節とともに切除します。脾臓を切除するのは、脾がんの場合、7割の患者さんにリンパ節転移があり、脾動脈に沿っているリンパ節を確実に取っておかないと、肉眼的ながんの完全な切除が難しくなるからです。

その他に脾臓全摘手術や門脈を合併切除する手術、また普通では切除しませんが、腹腔動脈に浸潤している場合に行う腹腔動脈を合併切除するAppleby(アップルビー)という特殊な手術などがあります。ただ、浸潤性脾管がんでは、真ん中だけを切除する、あるいは十二指腸を残して切除するなど、の縮小手術はしません。一部腹腔鏡下の手術を行っている施設もありますが、手術の安全性と脾臓の液の漏出の問題があるので、それは標準的な治療ではありません。

資料8は脾頭部にがんがあるMDCT画像です。

#### <資料8>

#### 脾頭部脾がんにおけるSMA神経叢半周郭清



切除可能と判断された進行脾頭部脾がんでは、一律にSMA神経叢半周する。  
A: 矢印に沿って切除を進める。門脈合併切除はその後、必要があれば行う。  
B: SMA神経叢を半周にわたり切除し、脾頭神経叢第1、2枝、right celiac ganglionを切除する。

左図の中央にある矢印で示している部分が上腸間膜動脈という腸に行く血管です。よくCTで観察すると、この血管は脾頭部がんとの距離がとても近いと分かります。この血管に注意しないで安易にがんを取ってしまうと、がんがそこで露出してしまう、あるいは細胞レベルで残ってしまう可能性があるため、この部分の神経に沿って、半分程度神経を剥離していくような手術をします。右図の神経の表面が滑



## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

らかなのは、周囲にある神経叢が少し外れているからです。昔は神経叢を全部剥離する医師もいましたが、すべて剥離すると手術後に非常にきつい下痢を起こすので今は行いません。半分で止めておけば手術後に下痢を起こさなくてすむからです。先ほど話したように神経叢をすべて取り除かなければならないようながんの場合は、根治性が低く、術後のQOLも悪くなるので、神経叢の半分を剥離してがんをきれいに取れる範囲が、手術で取れる限界点ではないかと考えています。中途半端な手術をするのはよくないけれど、かといって取り過ぎてもしけないという微妙なバランスの中で、外科手術が成り立っているのです。ですから、膵頭部膵がんの場合、矢印で示してあるSMAという上腸間膜動脈のへりに沿って切離を進めていきますが、この辺は厳しく、切るところの線などを考えて切離しているのです。

手術でがん細胞を取り除くために私たち外科医は、術前MDCTによりがん浸潤（神経叢浸潤）の程度と上腸間膜動脈との関係を同定し、その間をきれいに取れるということを確認しているから手術ができるわけで、手術中にがんが浸潤しているかいないかを肉眼で見て分かる医師はいません。手術前にどの程度評価を正確に行うかががん治療では大事です。このように国立がん研究センターでは、一生懸命頑張ってきて膵臓がんの治療成績を出しているのですが、すべてのステージを含めて、5年生存率は低いのが現状です。

膵臓がんの生存率をステージ別に見ると、ステージⅠでがんを発見した場合、生存率は何年経過してもほとんど下がりません。ステージⅡaというリンパ節転移のない小さな膵がんの場合は40%以上、リンパ節転移があると約20%程度の生存率になります。

なぜ生存率が低いのかというと、膵がんの70%の人にリンパ節転移があるからです。そのため、膵がんの場合、術後生存率は25%程度で、腫瘍が大き

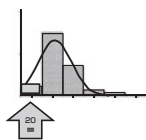
いものや、血管に浸潤があったひどいケースなどでは、術後の生存率がさらに低くなります。しかし、がんの状態がひどいものでも手術をして生存している人もいますので、手術をしないという選択をするのは難しいのですが、手術をする判断基準は「肉眼的にはきれいに取れる」という条件で取ったグループです。

膵臓がんの場合、再発も多く、術後5年経過しても再発する人が少しはいます。しかし、6年経過して再発する人は当科ではまだ出ていないので、術後6年経てば完治と考えてもよいのかなと思っています。

### <資料9>

#### 手術で治る通常型膵管がんは？

この質問は難しい！でも膵臓がん治療において最も重要な課題です  
＝どの程度で発見されれば治癒できる？



大きさはCTやUSで測定した腫瘍の大きさでなく、切除した腫瘍本から再構築した腫瘍径です。

- TS1 小膵がん
1. 膵臓がんは最大腫瘍径は20mm以下でTS1と規定されています。しかし20mm位だと膵の外にがんは進展し、15mm以上の大きさですでに約50%にリンパ節転移が認められます。15mm以下で発見されれば切除で治癒する確率は高いです。
  2. 検診では15mm以下の膵がんを発見することは極めて困難です。費用対効果の点からも、胃がん検診のように早期発見は成立しません。
  3. 危険因子群を肝炎患者のように絞りきれないことも、早期発見を困難にしています。

Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. Shimada K, et al. Pancreas. 2006 Oct;33(3):233-9.

実際に手術で治る膵臓がんはあるのだろうかという話になりますが、今までの成績を見ると、ステージⅠの場合は治るということになります。では、どうして膵臓がんは性質が悪いのかと言われると、大きさが20mmを超えるとすぐに膵臓の外にがんが伸展してしまったり、小さくても神経叢に沿って浸潤してしまったりするというのが、性質が悪いと言われている一つの理由です。

ではどの程度で発見されれば治癒できるのでしょうか？少ない症例ではありますが、私たちのところで調べたところ、15mm以下の大きさが膵がんが見つかったと、リンパ節転移がほとんどなく、また膵臓の外にがんが伸展している人が少なかった



のです。15mmというのは、切除した標本を病理で測った大きさであって、CTで測った大きさではありませんが、MDCTと切り取った組織の腫瘍の大きさを比較すると大体合うのです。がん検診で15mm以下の膵がんを見つけるのは極めて困難ですが、見つかるとうる確率は高いと考えてよいのではないかと思います。

しかし、ほとんどの膵がんは早期発見が難しく、診断されたときには進行していて、リンパ節転移があって、ステージⅣaの患者さんが全体の7～8割を占めているのが現状であり、手術療法だけで十分な治療を行うのは非常に難しいのです。そこで現在では、術後補助療法として、外科手術の後に抗がん剤による化学療法を行うのが標準になっています。

外科切除での最近の課題は、術式は標準化されつつあり、進行膵がんでは術後補助化学療法が推奨されています。しかし術後必ずしも抗がん剤治療ができない場合もあり、切除可能膵がんにも、術前に抗がん剤治療や放射線治療を行って、がんを叩いてから取った方が治療成績を改善させるのではないかと期待され、臨床試験が行われています。アメリカでは切除可能か不可能かはっきりしないボーダーラインの進行がんに対し、手術では良好な成績が得られないので、抗がん剤治療や放射線治療の前治療を行ってから手術をする臨床試験が盛んに行われています。

なぜそのようなことをするのかというと、手術の後、元気がなくなってしまう患者さんが出てきて、術後補助化学療法が行えない場合があるからです。でも手術前に行えば、元気なうちに抗がん剤治療を行えるので良いのではないかとという考えもあり行われています。今は臨床試験の段階でどちらがよいのか検証しているところですが、あくまで標準は、手術をした後の術後補助化学療法です。

### —膵がんの化学療法—

化学療法は抗がん剤を用いた治療法です。ここから内科的治療の一つ、抗がん剤治療についてお話したいと思います。

膵がんは、抗がん剤の効果があまり期待できないがんだと長い間言われてきました。しかし、ゲムシタピン(商品名:ジェムザール)の登場によって膵がん化学療法は再評価され、近年、治療成績は大きく向上しています。ゲムシタピンは世界的に広く使われており、標準療法と認められている抗がん剤です。

#### <資料10>

#### 膵がんに対する抗がん剤にはどんなものがあるの？

- ・ 抗がん剤には、点滴で血管(静脈)に注入するタイプと、内服するタイプ(飲み薬)があります。
- ・ 膵がんでもっとも広く使われているのはゲムシタピン(商品名ジェムザール)という点滴で投与する抗がん剤です。
- ・ そのほか、ティーエスワンという飲み薬のタイプの抗がん剤も日本ではよく使われています。
- ・ 膵がんに対しては2011年7月にエルロチニブ(タルセバ)という内服薬がゲムシタピンとの併用で認可されました。



肝胆膵内科奥坂先生提供

ゲムシタピン(ジェムザール)は非常に副作用が少ない薬のため、手術後の経過も良くなってきました。外科手術と、外科手術の後にジェムザールによる抗がん剤治療を行った人を臨床試験で比べて見ると、術後に抗がん剤治療を行った人は有意に再発率が下がったという事実があります。臨床研究における統計的な有意差と、患者さんが受ける損得の感じは少し違いますが、ジェムザールによる化学療法を行った患者さんは苦痛も少なく元気ですし、治療が保険適用にもなっているので標準治療として考えてよいのです。

膵がんに対するメインの抗がん剤はゲムシタピン(ジェムザール)で、点滴で投与する抗がん剤です。そのほかにティーエスワンという飲み薬があり、この二つがメインの抗がん剤です。最近の術後の補助

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

化学療法では、ジェムザールよりティーエスワンの方が再発を抑制するというデータが出ていますので、術後にティーエスワンを勧めることもかなり多くなってきています。また、エルロチニブ(薬品名: タルセバ)という分子標的薬はジェムザールとの併用で認可され、最近使われるようになりました。

抗がん剤の多くは、手術をしても治り切らない可能性が高いときに使用します。抗がん剤の目的はさらに明らかであり、がんを消滅させることができないので、術後の補助化学療法として使われる場合、

体内に残存しているかもしれないがん細胞にダメージを与えて、再発のリスクを減らすことにあります。再発・進行がんに対しては、がんの進行を阻止し、少しでも元気で長く生活できるようにするのが目的です。抗がん剤の奏効率は2～3割で、人によっては抗がん剤で、腹痛や食欲不振などの症状が改善することもあり、それは重要なことなのですが、なかなか抗がん剤だけで症状が緩和できるほどのものはまだできていないのが現状です。

以前に比べ進歩したなと思うのは、抗がん剤治療

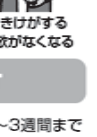
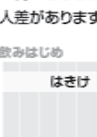
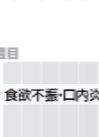
<資料11>

### 抗がん剤の副作用は？

#### 飲みはじめてから注意する症状

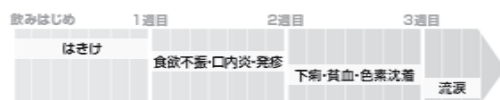
下記のような症状に気づいたらできるだけ早く、担当の医師、薬剤師に連絡してください。

特に1日4回以上の下痢や、飲み始めて数日以内に口内炎と同時に下痢が現れた場合は服用をやめてすぐに担当の医師に連絡してください。

| かぜのような症状                                                                                         | 口やおなかの症状                                                                                          | 皮膚や目の症状                                                                                                                | 尿の変化・出血                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>熱がでる      | <br>のどが痛む      | <br>おなか痛い<br>下痢になる                  | <br>口内炎ができる                                   |
| <br>発疹・手足の皮膚炎 | <br>皮膚や目が黄色くなる | <br>尿が茶色っぽくなる<br>尿に血が混じる<br>便に血が混じる | <br>鼻や歯ぐきから出血する                               |
| <br>せきが出る     | <br>その他        | <br>皮下にあざができる<br>(紫色・赤色)            | <br>涙が出る<br>目が痛い                              |
| <br>はきけ       | <br>体がだるい      | <br>はきけがする<br>食欲がなくなる               | <br>気になる症状がある場合は必ず<br>担当の医師、薬剤師に<br>連絡してください。 |

#### 副作用の現れる時期のめやす

副作用(症状)はティーエスワンを飲みはじめてからおよそ1～3週間までに現れることが多いようです。なお、現れる副作用(症状)や発現時期には個人差があります。



#### 薬剤保管上の注意

- あなた以外の人が飲むことのないように気をつけてください。
- 子供の手の届かない所に保管してください。
- 直射日光、高温、湿気を避け、室温で保管してください。

副作用に対しては主治医が適切な経過観察と対処を行います。

を通院しながらできるようになったことです。術後の患者さんでも、非切除の患者さんでも、ほとんどの人が仕事をしながら外来で治療を続けています。以前のように入院しなくても治療ができるので、治療に対する意識も変わり、日常生活を続けながら治療ができるような環境を整えてあげるのは非常に大事なことなのだと思います。ジェムザールのように副作用も少なく、比較的安全に週1回の点滴による投与で治療できる抗がん剤治療が外来で受けられるようになっています。

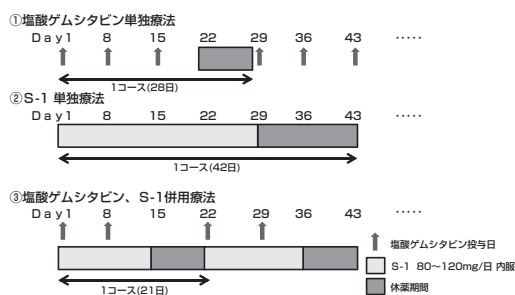
抗がん剤の副作用はいろいろありますが、非常に怖い副作用は知らないうちに血液毒性が出ていたり、間質性肺炎になってしまったりなどの重篤は副作用が現れたときです。全般的にやはり定期的に医師の診察を受け、きちんとしたフォローアップを受けるのが大事です。

元気で食事ができるような人は、抗がん剤治療をしても副作用が現れる可能性は低いのですが、抗がん剤治療をする前から食事が食べられないような人は、副作用が強く出るので、非常に注意深く経過観察しないと事故が起こる可能性があります。

**資料12**は、それぞれの抗がん剤化学療法の投与、服薬スケジュールを示した図です。

#### <資料12>

##### それぞれの化学療法のスケジュール



例えばゲムシタピンは週1回の投与を3週間続け、4週目を休みます。これを1クールとします。ティーエスワン(S-1)の場合は、42日間を1クールとして28日までは毎日服用します。そして29日から43日まで服薬をお休みします。ゲムシタピンとS-1を併用して治療する場合は、21日間を1クールとし15日~22日が服薬をお休みする期間とします。S-1は飲み薬ですが、コンプライアンスが結構難しく、患者さんがなかなか飲めるようで飲めないのです。点滴の方が楽というような感じがあって、ゲムシタピン単独療法に変更する人もいるのですが、S-1が飲めないからといって、それでだめかどうかはなかなか難しい問題であり、S-1は飲み薬ではあるけれど、患者さんに提供する際は、油断ができないということを知って使うのが大事だと思います。

抗がん剤治療は、術後補助化学療法の患者さんの場合、一般的に6か月で治療が終了となります。再発、進行がん患者さんの抗がん剤治療は、多くはジェムザールを使い、定期的にCTを撮り病気の進行を見ながら、効果を認める限り(腫瘍が小さくなるまたは横ばい)そして副作用が許容できる限りは続けていきます。抗がん剤の治療効果がどのくらいかは、患者さんになかなかストレートにお話できないのですが、とにかく元気なうちは頑張ろうね、抗がん剤治療が行えなくなっても、私たちがサポートしますよとお話することが大事です。

#### —臨床試験とは?—

肺がんに対する抗がん剤ゲムシタピン(ジェムザール)のように、一般に広く使用されている治療を標準治療といいます。標準治療よりもさらに優れた効果が得られることを期待して開発された新しい治療を試験治療といいます。

臨床試験は、承認されている薬よりも優れた効果を期待して開発された薬を使用した治療に患者が参加することです。しかし、現在の標準治療薬よりも

## 第41回 生活習慣病指導専門職セミナー

明らかに効果のある薬なら比較はしません。標準の薬だと効果が2割、新しい薬だと3割というように効果の差が分からない場合に、試験によって比較検討するのです。臨床試験をするということは、効果の差があまりないから調べるのであり、明らかに勝っているのが分かれば比較することはないわけです。なぜなら、劣っている方をすると、患者さんにたいへん倫理的な違反を犯すことになるからです。差があまりなくて、比較しても倫理的に問題がないから臨床試験を行うのであって、そうしないと、とんでもない薬が売られたりするので、やはり科学的根拠を持って評価をするということは、絶対にしていかなければいけないのです。

国立がん研究センターで、がんの治療があるときにも、臨床試験が必ず入ってきます。外科の領域でも、例えば膵臓の手術をするとき、手で切って縫うのと、機械で切るのとどちらの方が良いのか。「機械のほうが好きだよ」、「いや、手で切ったほうがいいよ」と人によって違うかもしれません。しかし、次世代にどちらを推奨するか決めるためにも明らかにしないといけないのです。外科の世界でもこのような臨床試験の考え方に対する態度が、非常に大事だと強く言われているのです。

### おわりに

治療する上で一番大事なものは、抗がん剤治療にしても手術にしても、やはり悪いものは悪いと現実をきちんと伝えることです。がんをうまく治療できなくなれば、やむをえず緩和ケアに入ろうと言ってあげることも重要です。どこかで正しい情報をお話することによって、治療にも手術にも限界があり、抗がん剤治療にも限界があり、緩和ケアが大事な時期もあるということを、正確に伝えるのが医療者の務めかと思っています。

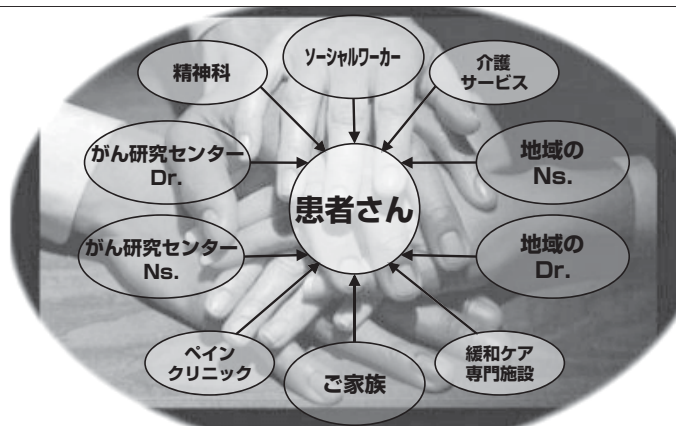
私たち健康人にとっても毎日毎日が大事ですが、膵がん患者さんにとっては毎日毎日をより切実に感じて大事に過ごしていると思います。がん治療スタッフと患者さんとの信頼関係を作り、真実をより受けいられるようお伝えできる環境を作るのが大事なのです。膵がんのような完治の難しい病気が見つかった時、1人の外科医、1人の抗がん剤治療の医師で何とかできる問題ではありません。治療スタッフ皆が協力しあって治療に取り組んでいかなければなりません。時代が進歩して検査の精度、薬の開発などさまざまなものがよくなってきていますが、結局は患者さんと治療スタッフとの人間関係が一番大事なのではないかと思っています。

(2013.10.3イイノカンファレンスセンターにて講演要旨)

### <資料13>

**みんなでいっしょに  
膵がんにとりくんで  
いきましょう!**

肝胆膵内科奥坂先生提供





## 第19回全国健診事業協議会を開催

今年でちょうど30年目となる当会の全国健診事業ですが、ご参加いただいている健保組合・企業の方々にご集まりいただいて、第19回目の全国健診事業協議会を、去る11月21日に品川プリンスホテルに於いて下記の通り開催いたしました。

**開催日** 平成25年11月21日(木)  
**会場** 品川プリンスホテルメインタワー24(クリスタル24)  
**出席者** 全国健診事業参加健保組合・企業 122名  
 日本健康文化振興会役員・事務局員 40名

### プログラム

PM3:00 開会挨拶(当会理事長 佐藤元彦)

報告 平成25年度全国健診事業実施状況について

説明 平成26年度全国健診事業実施予定について

(1)平成26年度実施概要と重点事項について

(2)健診結果の個人通知と健診データ処理について

(3)Web健診申込システムの現状と次年度の受入体制について

(4)平成26年度健診・保健指導等料金について

質疑応答・協議

4:30 閉会



## 全国健診契約医療機関数(契約総数 H25:2912件)

| 健診コース      | 平成25年度 | 平成24年度 | 増減         |
|------------|--------|--------|------------|
| 生活習慣病健診    | 2,614  | 2,582  | ↑32(1.2%)  |
| 日帰り人間ドック   | 2,549  | 2,463  | ↑86(3.5%)  |
| 定期健診(法定健診) | 2,635  | 2,529  | ↑106(4.2%) |
| 婦人科健診(単独)  | 2,069  | 1,888  | ↑181(9.6%) |
| 歯科検診       | 574    | 578    | ↓4(0.7%)   |

## 乳房検査契約医療機関数

| 健診コース         | 平成25年度 | 平成24年度 | 増減        |
|---------------|--------|--------|-----------|
| マンモグラフィ・乳房エコー | 1,236  | 1,204  | ↑32(2.7%) |
| マンモグラフィのみ可    | 434    | 449    | ↓15(3.3%) |
| 乳房エコーのみ可      | 318    | 329    | ↓11(3.3%) |
| 合計            | 1,988  | 1,982  | ↑6(0.3%)  |

全国健診事業協議会および健康文化研究懇談会が終了後、別室において、第19回全国健診事業懇親会を開催いたしました。

最初に当会会長比企能樹がごあいさつを行い、続いて、当会の全国健診事業に長年に亘りご参加いただいている健保組合・企業の中からアステラス健康保険組合常務理事行入正彦氏に乾杯の音頭を取っていただいた



当会会長  
比企能樹

た後、健康文化研究懇談会講師の河合雅司氏を交え、ご参加の健保組合・企業の方々と、当会役員との懇親をさせていただきました。



アステラス健康保険組合  
常務理事 行入正彦氏

## 第47回健康文化研究懇談会を開催

健康保険組合および企業で、健康管理に従事されている幹部ならびに実務担当者の方々を対象に、第47回健康文化研究懇談会を下記の通り開催いたしました。

**開催日** 平成25年11月21日(木) 河合雅司氏  
**会場** 品川プリンスホテルメインタワー24F  
**テーマ** 「健康・医療分野におけるアベノミクスの行方」  
**講師** 河合雅司/産経新聞本社 論説委員  
**参加者** 130名



## 関西事務所移転のお知らせ

当会の関西事務所は、関西地区の事業拡張のため平成26年4月1日をもって、下記住所へ移転いたしましたのでお知らせ申し上げます。

- 新住所 〒532-0011  
大阪市淀川区西中島5-3-10  
タナカ・イトーピア新大阪ビル4F
- TEL 06(6305)0130 FAX 06(6305)0140
- 交通 JR・新幹線 新大阪駅より徒歩4分



## オレンジ旋風・オランダのスポーツと健康

佐々木 亨

一般財団法人 日本健康文化振興会  
常務理事

■ソチオリンピック・スピードスケートでのオランダは本当に強かった。男女12種目の中で、金メダル8個を含む23個のメダルをさらって圧倒的な力を見せつけた。氷の上を這うような低い姿勢を保ちながら、オランダ選手同士で金メダルを争う激しいレースを何度も繰り広げ、世界中の視聴者の目にオレンジと黒の雄姿を焼き付けた。オランダはサッカーも強く、世界ランキング10位以内を常に維持しているし、自転車競技やホッケー、野球なども厚い選手層に支えられて国際的に高い評価をうけている。人口僅か1600万人の国で570万人が何かのスポーツ連盟や組織に所属し、活動中というから、まさにスポーツ王国である。

■アムステルダムに駐在していた友人の話によると、オランダでは第2次世界大戦後、青少年の身体と精神の退廃をスポーツによって防ごうという運動が始まり、アムステルダムを中心に自治体が1地域1競技を普及、実践するようになった。河と運河が市内を巡るアムステルダムでは、どこでも自在に漕げるボートのために、市民の「ボート学校」が随所に開設された。今でもアムステル河にかかる橋の袂の「ボート学校」では、ボートの好きなボランティアが市の臨時職員待遇のコーチになって市民に教えている。また、友人が住んでいたアムステルフェーン市の中央にある大きなスポーツパークでは、冬に水を撒いてスケートリンクを作り、市民が早朝から夜遅くまでアイスホッケーを楽しむ。ここでは「アイスホッケー」が市のスポーツとして国の財政的支援を受けているようだ。

■オランダの強さは、このようにスポーツが人々の手の届くところにあり、生活の一部となっている環境から生まれたのではないかと思う。同国の保健福祉スポーツ省は、定期的に運動する人は糖尿病や循環器、ある種のガンリスクが低く、認知症も少なく、要するに病気になる率が低いので健康寿命が長いとの研究成果から、地方自治体、スポーツ競技団体と組んで「スポーツ・運動実践国家計画」を作り、運動実践率の向上に努めている。現在1千万人を超える運動実践者数（人口の約6割）を更に伸ばそうと、疾病率の高い地域に焦点を当てて資金をつぎ込んでいるが、この計画に必要な費用は国と地方で折半して負担する。

■また、オランダはワールドカップなどスポーツの国際舞台で世界のトップ10に入ることを国の目標としている。それが国民の誇りとなって帰属意識を強固にし、世界でオランダのイメージを高めると言う考えからだ。そのため、才能のある若い選手達が学びながらトレーニングと競技に集中できるように設備と指導陣を備えた中学・高校や、専門学校を設立したり、良い成績を上げて資格を得た選手の収入を長期にわたって保証する制度を創ったりしている。またオランダは、東京オリンピックの次の次、2028年の夏季オリンピックをアムステルダムに招致することを目指している。実現すれば、1928年のアムステルダム大会から丁度100年目の開催となる。

■さて、我が国は最高のおもてなしを約束して2020年の東京オリンピック・パラリンピック招致に成功した。スポーツでのおもてなしの基本は、鍛え抜かれた選手を揃え、競技施設を整えて相手を迎え、死力を尽くして闘うことで、国民の期待もそれに尽きるのではなかろうか。日本オリンピック委員会は現在、金メダル数で3位、総メダル数で5位を目標にしていると聞くが、このように高い目標はお家芸の種目だけでなく、これまでメダルに縁のなかった多くの競技がメダル争いに加わることが出来て、はじめて達成の可能性が見えてくる。

■我が国は特定のスポーツに人気が集まり、体格の良い、運動能力の高い選手が人気の高いスポーツに集中する傾向が強いので、マイナースポーツは常時選手不足に悩まされている。競技転向によりメダリストになった例は外国で多いし、わが国でもメダルの可能性がある競技に、見込みのある選手を転向させる国の事業が既に進行中だが、この際これに自治体、企業を巻き込んで更に強力に進めて貰いたい。また、長期的には国が昨年8月に施行した「スポーツ基本法」を活かして、オランダのように積極的なスポーツ振興策をとることにより、国民のスポーツ・運動実施率を高め、国民の健康寿命を延伸させるとともに、増大したスポーツ人口から幅広い競技種目でワールドクラスの厚い選手層が生まれることを期待したい。