

糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究： 追跡期間における癌発症とそのリスク因子 —JDCP study 11—

山城 健二¹⁾ 高橋 紘¹⁾ 林野 泰明²⁾ 折笠 秀樹³⁾
泉 和生⁴⁾ 田嶋 尚子⁵⁾ 西村 理明¹⁾

要約：大規模前向き観察研究である JDCP study において、2 型糖尿病患者 (5,944 名、ベースライン時年齢：61.4 歳、女性：39.9 %、糖尿病罹病期間：10.8 年) の癌発症について検討した。観察期間中に 322 名の癌発症を認め、粗発症率は 10.35/1000 人年、上位 3 位は女性で大腸癌、乳癌、肺癌、男性では胃癌、大腸癌、肺癌/前立腺癌の順であった。糖尿病診断後から初めて癌と診断されるまでの期間 (標準偏差) は、女性 13.79 (±7.90) 年、男性 17.11 (±8.50) 年と女性で有意に短い。診断年齢は女性 67.39 (±7.27) 歳、男性 68.44 (±6.62) 歳と同等であった。cox 比例ハザードモデルの検討では、年齢の増加、飲酒歴、急性心筋梗塞の既往が癌発症リスクと有意に関連していた。本報告は、本邦の 2 型糖尿病患者と癌発症に関する重要な疫学的知見と考える。

Key words : Cancer, type 2 diabetes, cohort study, human

[糖尿病 66(8) : 655~666, 2023]

緒言

糖尿病に伴う発癌リスクについては、人種差や生まれ育った国の環境要因が影響することが指摘されている¹⁻³⁾。欧米や中国では 2 型糖尿病患者の死因の第 1 位は心血管イベントであり、癌は 2 位に位置する^{4,5)}。一方で、日本や台湾においては、2 型糖尿病患者の死因の第 1 位が癌である^{6,7)}。従って、日本糖尿病学会が掲げる治療の目標、“糖尿病のない人と変わらない寿命と QOL” を目指す上で、臨床における癌の早期発見とマネージメントは重要な問題である。

2 型糖尿病患者における癌発症リスクに関し近年、様々な報告がなされている^{8,9)}。2010 年にはアメリカ糖尿病学会とアメリカ癌協会により、糖尿病は肝臓癌、

膵癌、子宮内膜癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌などのリスク増加と、前立腺癌のリスク減少に関連していることが示された^{10,11)}。

本邦では日本糖尿病学会と日本癌学会による合同委員会が設立され、2013 年に報告がなされた^{12,13)}。その中で 8 つの大規模コホート研究のプール解析により、糖尿病の存在は大腸癌、肝臓癌、膵癌のリスク増加と関連する一方、乳癌リスク上昇¹⁴⁾と前立腺癌リスク低下との関連¹⁵⁾は認められなかった。しかしながら、日本人 2 型糖尿病患者の癌の実態について前向きに調査した研究は少ない。

そこで今回我々は、the Japan diabetes complication and its prevention prospective (JDCP) study から得られたデータ JDCP-1¹⁶⁾を用いて、追跡期間内に発症した

1) 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

2) 天理よろづ相談所病院内分泌内科 (〒632-8552 奈良県天理市三島町 200)

3) 統計数理研究所 (〒190-0014 東京都立川市緑町 10-3)

4) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター臨床研究センター研究資源部 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)

5) 大手町プレイス内科 (〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-3-1 大手町プレイスウェストタワー地下 1 階)

連絡先：山城健二 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科)

受付日：2023 年 3 月 1 日 / 採択日：2023 年 5 月 1 日

癌の種類や男女差等の癌発症の実態に加えて、更には登録時に得られた臨床情報を元に、癌発症に関わる危険因子について解析したので報告する。

方 法

1) 対象

対象は全国大学病院や基幹病院および診療所のうち、糖尿病を専門とする医療機関に通院中で、研究への参加に関して書面による告知に基づく同意が得られた 40 歳以上 75 歳未満の 1 型、2 型糖尿病患者である。2009 年 7 月から 2011 年 9 月の間で、全国の医療施設から選択基準に適合し同意が得られた 7,700 名が仮登録された。除外基準は、(1) 定期的な糖尿病外来への受診が不可能な患者、(2) 糖尿病増殖網膜症に進展している患者、(3) 透析療法を施行中の患者、(4) 登録の 5 年以内に悪性腫瘍と診断された患者、(5) その他、研究担当医師が対象として不相当と判断した患者、とし、最終的に選択基準を満たした 6,338 名 (1 型 394 名、2 型 5,944 名) が本登録された。

本論文では、このうち 2 型糖尿病患者 5,944 名 (93.8 %) を対象とした。

2) 追跡方法

患者情報は①患者基本情報(調査開始時、必須)：年齢、性別、BMI、血圧、検査結果、糖尿病の診断日時、糖尿病の治療方法、既往歴、嗜好品および②症例報告書(毎年 1 回)：癌の診断、死亡日時、死因含む、を使用して収集した。癌の診断、死亡が発生した際には、それを裏付ける資料(病院の報告書、診療記録、剖検報告書、死亡診断書の写し)の提出を原則とした。癌の判定は JDCP 疫学ワーキンググループ班定員 3 名以上で、これらの資料を元に独立して検討し、更に判定会議にて、癌種、発症日を確定した。分類については全国がん登録罹患数・率報告の分類(上皮内癌を含まない集計)に準じた。

3) 解析方法

ベースライン時の患者背景については、平均値と標準偏差、または連続変数の中央値と四分位範囲で示した。そして連続変数とカテゴリー変数に応じて、t 検定とカイ二乗検定を選択して比較した。発症した癌の種類解析において、複数回診断された症例については、それぞれの癌を 1 イベントとして集計した。癌の発症率については、観察期間内に診断された全ての癌を対象とし、全ての登録患者の追跡期間を用いて人年法(/1000 人年)で算出した。ポアソン分布による 95 % 信頼区間は統計解析ソフト R (<https://www.r-project.org>)¹⁷⁾を用いて算出した。癌の発症率の年齢区分(60 歳未満、60 歳~65 歳、66 歳以上)については、登録時の年齢構成をヒストグラムで確認し、ほぼ三分位とな

る年齢から設定した。癌と診断されるまでの期間および年齢の解析では、癌と 2 回以上診断された場合、初めて癌と診断されるまでの期間とその診断時年齢を解析対象とし、2 回目以降のデータは使用しないこととした。追跡期間中の癌発症リスクの男女差については、全ての癌発症を従属変数とし、生存分析 Kaplan-Meier 法の累積ハザード関数にて解析し、差の検定にはログランク検定を用いた。癌発症に関連するリスク因子の解析のため、COX 比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)を推定した。独立変数には、年齢カテゴリー(<18.5, 18.5-21, 21-22, 22-23, 23-24, 24-25, 25-30, <30)、HbA1c カテゴリー(<7.0, 7-8, 8-9, 9-10, <10)、糖尿病の罹病期間カテゴリー(0-5, 6-9, 10-15, 16-63)、糖尿病の治療方法(食事、経口血糖降下薬 [OHA]、インスリンのみ、インスリン+OHA)、喫煙歴、飲酒歴、既往歴(高血圧、脂質異常症、急性心筋梗塞、脳卒中)を用い、BMI と HbA1c については連続的に変化させた場合のハザード比と 95 % の信頼区間 (95 % CI) の変化について、すべての変数を調整した Cox 比例ハザードモデルと制限付き三次スプライン (BMI-5 ノット [18, 23, 24, 25, 30 kg/m²], HbA1c-4 ノット [7, 8, 9, 10 %]) を使用した^{18,19)}。

全ての統計解析は、IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0.0 (190)) で行い、p 値は両側で検定し、p 値 0.05 未満を統計的に有意であるとみなした。

4) 倫理面への配慮

研究対象者に対する人権擁護条の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意は、ヘルシンキ宣言及び該当期間の文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。研究計画ならびに患者への説明について、眼科、歯科の検査などは、通常診療の一環として行うことを説明書に記載し、患者の時間、経済的負担に配慮した。日本糖尿病学会学術調査研究等倫理審査委員会および各実施医療機関の倫理委員会の承認を受け UMIN に登録した (UMIN000016519)。各実施医療機関で倫理審査ができない場合には、本研究代表者より依頼された倫理審査委員会において承認を得ることとした。

結 果

1) 追跡開始時の患者背景

癌発症の有無に分けた追跡開始時の患者背景を Table 1 に示す。全体の平均年齢(以下、標準偏差)は 61.4 (±7.9) 歳、女性が 39.9 %、平均 BMI 24.5 (±3.9)、平均糖尿病罹病期間は 10.8 (±8.2) 年だった。追跡期間中に癌を発症したのは全 5,944 名中、322 名であった。癌発症群で年齢は有意に高く、女性の割合が有意に低

Table 1 Baseline characteristics of participants with (+) and without (-) cancer

| | Overall N = 5,944 | Cancer (-) N = 5,622 | Cancer (+) N = 322 | p-value |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|---------|
| Age, years | 61.4 ± 7.9 | 61.27 ± 7.9 | 63.66 ± 6.7 | <0.001 |
| Female, n (%) | 2369 (39.9) | 2268 (40.3) | 101 (31.4) | 0.02 |
| BMI, kg/m ² | 24.5 ± 3.9 | 24.5 ± 3.9 | 24.4 ± 3.5 | 0.448 |
| Duration of diabetes, years | 10.8 ± 8.2 | 10.8 ± 8.2 | 11.7 ± 8.3 | 0.052 |
| Smoking (current & past), n (%) | 2242 (37.8) | 2117 (37.8) | 125 (38.9) | 0.678 |
| Alcohol, n (%) | 2307 (38.9) | 2149 (38.3) | 158 (49.5) | <0.001 |
| Diabetes therapy, n (%) | | | | |
| Diet only | 618 (10.4) | 590 (10.5) | 28 (8.7) | 0.04 |
| Oral therapy | 3680 (61.9) | 3471 (61.9) | 209 (64.9) | 0.255 |
| Insulin | 803 (13.5) | 766 (13.7) | 37 (11.5) | 0.276 |
| Insulin + OHA | 826 (13.9) | 778 (13.9) | 48 (14.9) | 0.590 |
| SBP, mmHg | 129.8 ± 15.1 | 129.8 ± 15.1 | 129.4 ± 15.2 | 0.653 |
| DBP, mmHg | 74.8 ± 10.2 | 74.8 ± 10.2 | 74.2 ± 10.0 | 0.288 |
| HbA1c, % | 7.4 ± 1.3 | 7.4 ± 1.3 | 7.3 ± 1.2 | 0.109 |
| Total cholesterol, mg/dL | 195.0 ± 33.2 | 195.2 ± 33.2 | 192.2 ± 34.1 | 0.132 |
| LDL cholesterol, mg/dL | 112.8 ± 28.1 | 112.9 ± 28.1 | 111.0 ± 29.1 | 0.247 |
| HDL cholesterol, mg/dL | 57.4 ± 16.0 | 57.4 ± 16.0 | 57.6 ± 16.4 | 0.855 |
| TG, mg/dL | 107.0 (77.0-151.0) | 107.0 (77.0-151.0) | 103.0 (74.0-145.0) | 0.370 |
| Past medical history, n (%) | | | | |
| Dyslipidemia | 2866 (48.2) | 2721 (48.4) | 145 (45.0) | 0.239 |
| Hypertension | 2783 (46.8) | 2622 (46.6) | 161 (50.0) | 0.240 |
| AMI | 204 (3.4) | 182 (3.2) | 22 (6.8) | <0.001 |
| Stroke | 303 (5.1) | 278 (4.9) | 25 (7.8) | 0.025 |

Data are presented as mean ± SD or (%). Only TG is presented as median (25-75 percentiles).

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; OHA, oral hypoglycemic agent; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides

かった。また、癌発症群では、アルコール摂取歴、既往歴としての急性心筋梗塞と脳卒中の割合が有意に高かった。

2) 発症した癌の種類と男女差

追跡期間中 (5.38 (±2.92) 年), 332 イベントの癌発症を認めた (Table 2)。癌種を男女別でみると、女性では 1 位: 大腸癌, 2 位: 乳癌, 3 位: 肺癌の順であった。一方男性では 1 位: 胃癌, 2 位: 大腸癌, 3 位: 肺癌/前立腺癌, の順となった。

なお、追跡期間内に重複して癌と診断された症例は合計 9 名 (男性 7 名, 女性 2 名) で、2 回診断された症例は 8 名, 3 回診断された症例は 1 名であった。

3) 癌の発症率と、初めて癌と診断されるまでの糖尿病罹患期間および診断時年齢

癌の発症率/1000 人年は、全体では 10.35, 女性 8.06, 男性 11.87 と、男性で高値であった (Table 3)。癌種別の発症率については、男女それぞれ上位 7 種につき示した。癌種別の発症率においても、同じ癌種であれば基本的に男性で高値であったが、唯一膵癌でのみ女性で高値 (女性 0.78, 男性 0.62) であった。

3つの年齢区分に分けた癌の発症率を Fig. 1 に示した。全ての癌種で解析すると、60 歳未満では男女差を認めなかったが、60~65 歳では男性の方が高く、66 歳以上でその差はより大きくなる傾向を認めた (Fig. 1-a)。女性では、大腸癌、乳癌および肺癌が加齢とともに増加した。一方で肝臓癌、膵癌および胃癌では加齢との関係を認めなかった (Fig. 1-b)。男性では、胃癌、肺癌、肝臓癌は加齢とともに上昇し、大腸癌、前立腺癌は 60 歳未満から 60~65 歳の間で急激に上昇したが、66 歳以上で増加を認めなかった。膵癌は女性と同様に、加齢との関係は見られなかった (Fig. 1-c)。

追跡開始時から癌と診断されるまでの期間は、全体で 3.94 (±2.27) 年, 女性 3.61 (±2.53) 年, 男性 4.09 (±2.12) 年と女性で短い傾向を認めた。糖尿病の診断から初めて癌と診断されるまでの期間は、全体で 16.07 (±8.45) 年, 女性 13.79 (±7.90) 年, 男性 17.11 (±8.50) 年と、女性で有意に短かった。

一方で診断時の平均年齢については、全体では 68.11 (±6.84) 歳で男女間に有意差を認めなかった (Table 3)。

Table 2 Number of cancer types reported by sex (a total of 332 cancer events occurred in 322 patients during a follow-up of 5.38 ± 2.92 years)

| | | Female N = 103 (31.0 %) | | Male N = 229 (69.0 %) | | |
|----|------------------------|----------------------------|------|--------------------------|----|------|
| | | N | % | N | % | |
| 1 | colon | 21 | 20.4 | gastric | 42 | 18.3 |
| 2 | breast | 17 | 16.5 | colon | 36 | 15.7 |
| 3 | lung | 14 | 13.6 | lung | 29 | 12.7 |
| | | | | prostate | 29 | 12.7 |
| 4 | pancreas | 10 | 9.7 | | | |
| 5 | gastric | 9 | 8.7 | liver | 20 | 8.7 |
| 6 | liver | 6 | 5.8 | kidney, urinary tract | 17 | 7.4 |
| 7 | kidney, urinary tract | 5 | 4.9 | pancreas | 12 | 5.2 |
| 8 | uterus | 4 | 3.9 | blood | 11 | 4.8 |
| | thyroid | 4 | 3.9 | | | |
| 9 | | | | esophagus | 9 | 3.9 |
| 10 | biliary system | 2 | 1.9 | head and neck | 8 | 3.5 |
| | head and neck | 2 | 1.9 | | | |
| | blood | 2 | 1.9 | | | |
| 11 | | | | skin | 4 | 1.7 |
| 12 | | | | thyroid | 2 | 0.9 |
| | | | | oral | 2 | 0.9 |
| | | | | chest | 2 | 0.9 |
| | | | | brain | 2 | 0.9 |
| 13 | esophagus | 1 | 1.0 | | | |
| | other Digestive system | 1 | 1.0 | | | |
| | uterus, ovary | 1 | 1.0 | | | |
| | abdominal | 1 | 1.0 | | | |
| | oral | 1 | 1.0 | | | |
| | head | 1 | 1.0 | | | |
| | bone | 1 | 1.0 | | | |
| 16 | | | | other Digestive system | 1 | 0.4 |
| | | | | biliary system | 1 | 0.4 |
| | | | | testis | 1 | 0.4 |
| | | | | bone | 1 | 0.4 |

Of those diagnosed with cancer more than once during follow-up, eight people were diagnosed twice with lung cancer/lung cancer, hematological cancer/head and neck cancer, gastric cancer/esophageal cancer, esophageal cancer/lung cancer, lung cancer/colorectal cancer, liver cancer/pancreatic cancer, kidney-urinary tract cancer/thyroid cancer, and prostate cancer/colon cancer, respectively; one patient was diagnosed three times with colon cancer/colon cancer/stomach cancer of the nine patients diagnosed with cancer more than once (men/women, seven/two). All patients diagnosed with cancer several times, each cancer reported to have occurred was counted as 1 event.

4) 癌発症に関連する因子

追跡期間中の癌発症リスクの男女差を、追跡期間を通じた累積ハザードにより比較したところ、男性で有意に高値であった (Fig. 1-d).

Table 4 に癌発症に関連するリスク因子を解析した結果を示す。癌発症と関連したのは年齢と飲酒歴、および急性心筋梗塞の既往歴であり、年齢については年齢が高くなるほどハザード比は有意に高くなった。その他の因子はいずれも癌発症との関連を認めなかった。

BMI および HbA1c を連続変数として、2 型糖尿病における癌発症との関係をスプライン曲線で解析した (Fig. 1-e, f)。この結果からベースライン時の BMI と HbA1c は、癌発症において有意な影響を及ぼさないこ

とが推察される。

考 察

日本の一般人口における癌発症率については、Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project により報告されている²⁰⁾。それによると、女性では乳癌が最も多く、続いて 2 位：大腸癌、3 位：胃癌、4 位：肺癌、5 位：肝臓癌の順であり、男性で最も多かったのは胃癌で、2 位：肺癌、3 位：大腸癌、4 位：前立腺癌、5 位：肝臓癌の順であった。一方、日本人 2 型糖尿病患者にフォーカスした癌発症率については九州大学の Iwase らにより²¹⁾、女性は 1 位：大腸癌、2 位：胃癌、3 位：肺癌、4 位：乳癌、5 位：子宮癌、男性は 1 位：前立腺癌、2 位：大腸癌、3 位：胃癌、4 位：肺癌、

Table 3 Crude incidence rates, times to diagnosis of cancer from start of follow-up and from diagnosis of diabetes, and mean ages at diagnosis by gender

| | Cancer incidence: cases per 1,000 person-years (95 % CI) | Time to diagnosis of cancers (years) | | Mean age at diagnosis (years) |
|-----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | | From start of follow up | From diagnosis of diabetes | |
| all | 10.35 (9.27-11.53) | 3.94 (2.27) | 16.07 (8.45) | 68.11 (6.84) |
| female | 8.06 (6.58-9.77) | 3.61 (2.53)* ¹ | 13.79 (7.90)* ² | 67.39 (7.27)* ³ |
| site-specific | | | | |
| colon | 1.64 (1.02-2.51) | 3.52 (2.27) | 14.76 (8.63) | 68.00 (7.06) |
| breast | 1.33 (0.77-2.13) | 3.06 (2.75) | 13.24 (9.67) | 68.18 (5.90) |
| lung | 1.09 (0.60-1.84) | 3.31 (3.28) | 13.77 (7.20) | 67.92 (6.51) |
| pancreas | 0.78 (0.38-1.44) | 5.10 (2.03) | 17.50 (8.28) | 69.10 (7.55) |
| gastric | 0.70 (0.32-1.34) | 4.11 (3.10) | 15.67 (7.50) | 69.78 (6.89) |
| liver | 0.47 (0.17-1.02) | 3.33 (1.63) | 9.83 (5.60) | 62.33 (8.04) |
| kidney, urinary tract | 0.39 (0.13-0.91) | 2.80 (0.84) | 12.20 (5.36) | 64.60 (7.64) |
| male | 11.87 (10.39-13.52) | 4.09 (2.12)* ¹ | 17.11 (8.50)* ² | 68.44 (6.62)* ³ |
| site-specific | | | | |
| gastric | 2.18 (1.57-2.94) | 4.10 (2.21) | 18.66 (10.22) | 67.56 (8.04) |
| colon | 1.87 (1.31-2.59) | 4.79 (2.30) | 16.91 (8.73) | 70.45 (6.20) |
| lung | 1.50 (1.01-2.16) | 4.07 (1.88) | 17.14 (8.60) | 69.11 (5.56) |
| prostate | 1.50 (1.01-2.16) | 3.48 (2.08) | 16.82 (8.07) | 68.90 (4.36) |
| liver | 1.04 (0.63-1.60) | 4.30 (2.16) | 20.30 (8.24) | 70.55 (5.68) |
| kidney, urinary tract | 0.88 (0.51-1.41) | 3.06 (2.08) | 14.35 (6.87) | 66.65 (6.48) |
| pancreas | 0.62 (0.32-1.09) | 4.36 (2.16) | 16.45 (6.39) | 68.45 (6.88) |

Data are presented with 95 % confidence intervals (CIs) determined with the Poisson distribution.

Years are presented as mean \pm SD.

In those diagnosed with cancer more than twice, the times to their first diagnosis of cancer and their ages at their first diagnosis of cancer were included for analysis, and those at second or later diagnosis were excluded from analysis.

P values for comparisons between females and males, *¹, 0.080, *², 0.001, *³, 0.198.

5位：肝臓癌の順と報告されている。詳しくは後述するが、対象集団の年齢は考慮すべき因子である。乳癌については世界において女性で最も多い癌である²²⁾。本報告で乳癌は女性の2位であり、Iwaseらの報告でも4位に位置し、MCIJと比較し下位に位置した。しかしながら今回3つの年齢区分で解析すると、乳癌の発症率は年齢とともに増加傾向を認めた。閉経後乳癌の発症には特に2型糖尿病が関連すると報告されており²³⁻²⁵⁾、2型糖尿病では年齢を重ねるごとに乳癌に対する配慮はより重要性を増すと考える。前立腺については、欧米やアジアの一部の国では糖尿病の存在は前立腺癌の発症リスクを減らすと報告されている^{26,27)}。一方アジアでのメタアナリシスによる報告では、むしろ糖尿病の存在は前立腺癌の発症リスクを増加させるとしており²⁸⁾、Iwaseらの報告でも1位であった。今回我々の結果でもMCIJよりも上位の3位に位置しており、日本人においても他のアジア諸国と同様に2型糖尿病の存在は前立腺癌のリスクを押し上げている可能性を考慮すべきであろう。また、大腸癌、肝臓癌および膀胱

については、日本人では2型糖尿病を伴うとそのリスクは増加するとの報告がある¹³⁾。当研究でも大腸癌は女性1位、男性では2位と、MCIJと比較して男女とも上位に位置した。一方膀胱癌に関しては、女性4位、男性7位でありMCIJより女性でのみ上位であった。肝臓癌については、当研究では女性6位、男性5位と、MCIJと比較しほぼ同等であった。2型糖尿病患者における肝臓癌発症の基盤病態として非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が注目されているが、その最も大きな危険因子はインスリン抵抗性と肥満である²⁹⁾。当研究参加者の平均BMIは、女性24.9 (4.3) kg/m²、男性24.3 (3.5) kg/m²と決して高くはないことが、順位に影響した可能性も考えられた。

1000人年あたりの癌発症率の男女差に注目すると、60歳以降、加齢とともに差が大きくなる傾向を示し、全体でも女性8.06、男性11.87と男性で高値であった。追跡期間を通じた Kaplan-Meier法の累積ハザードでも男性で発症リスクが有意に高かった。発症リスクにおいて、女性より男性において高いとする本研究の

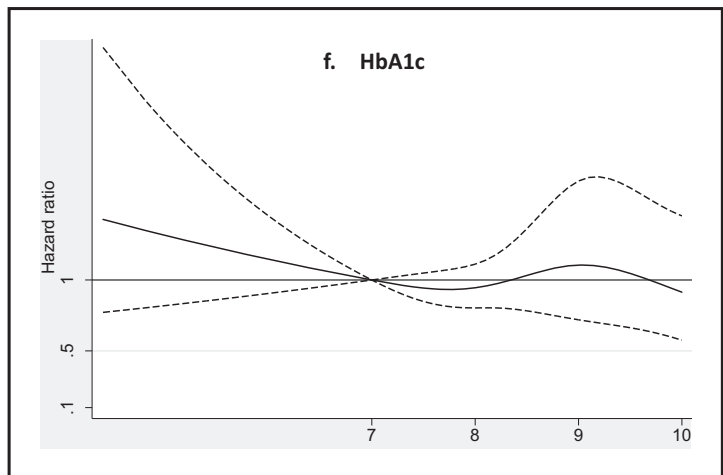
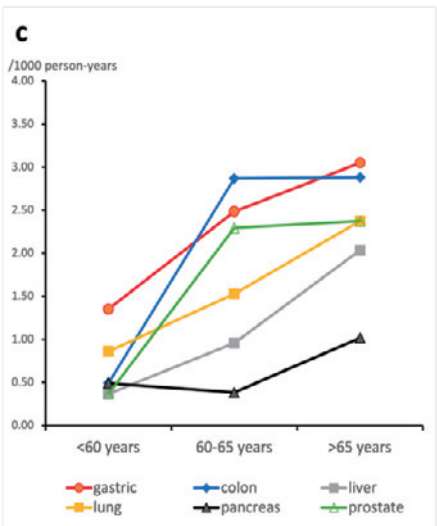
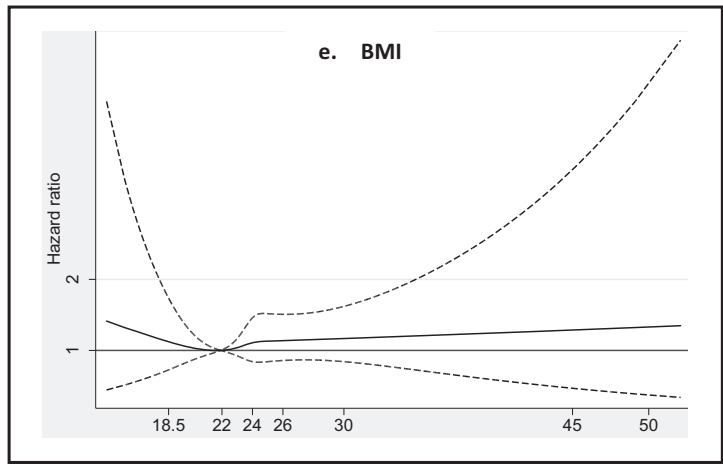
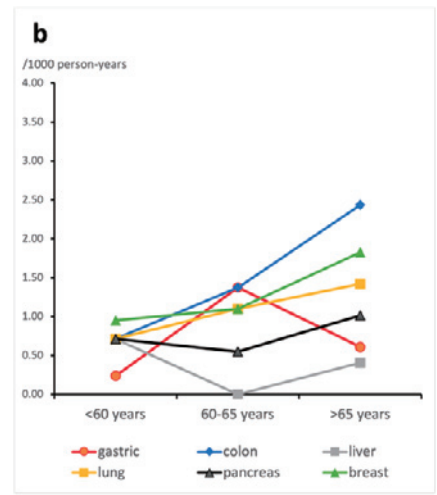
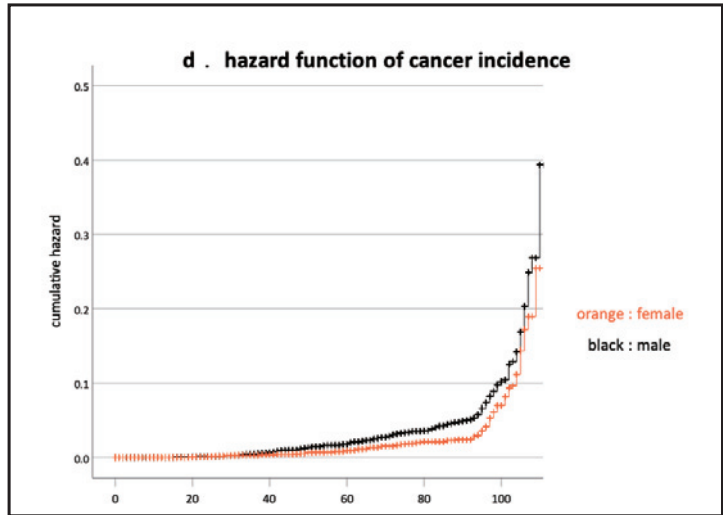
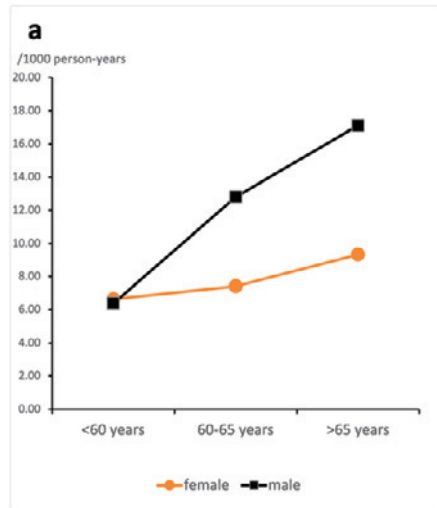


Fig. 1 **a.** Crude incidence rates of cancer at any site in females (orange line) and males (black line), in three age groups (<60, 60-65, and >65 years); **b.** Crude incidence rates by site of cancer in females; **c.** Crude incidence rates by site of cancer in males; **d.** Kaplan-Meier cumulative hazard curves for cancer incidences by sex. HR, $P < 0.04$ by log-rank test; **e.** Effect of BMI on cancer hazard ratios using Spline analyses; and **f.** Effect of HbA1c on cancer hazard ratios using Spline analyses.

Table 4 Factors associated with cancer occurrence by Cox proportional hazard models

| variables | Univariate model | | Multivariate model | |
|----------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | HR (95 % CI) | P-value | HR (95 % CI) | P-value |
| Age, years | | | | |
| -49 | Ref. | | Ref. | |
| 50-59 | 2.162 (1.081-4.324) | 0.029 | 2.351 (1.126-4.909) | 0.023 |
| 60-69 | 3.713 (1.900-7.256) | <0.001 | 3.999 (1.942-8.237) | <0.001 |
| 70- | 3.867 (1.925-7.768) | <0.001 | 4.433 (2.081-9.443) | <0.001 |
| Male | Ref. | | Ref. | |
| Female | 0.703 (0.556-0.890) | 0.003 | 0.799 (0.604-1.058) | 0.118 |
| BMI, kg/m ² | | | | |
| <18.5 | 1.127 (0.545-2.332) | 0.747 | 1.324 (0.635-2.761) | 0.454 |
| 18.5-21 | 0.949 (0.601-1.497) | 0.821 | 0.911 (0.570-1.455) | 0.695 |
| 21-22 | 1.183 (0.745-1.880) | 0.476 | 1.228 (0.768-1.963) | 0.392 |
| 22-23 | 1.209 (0.779-1.876) | 0.397 | 1.236 (0.796-1.921) | 0.345 |
| 23-24 | Ref. | | Ref. | |
| 24-25 | 0.960 (0.608-1.516) | 0.862 | 0.990 (0.627-1.565) | 0.967 |
| 25-30 | 1.062 (0.731-1.541) | 0.754 | 1.207 (0.827-1.761) | 0.330 |
| <30 | 0.789 (0.463-1.344) | 0.383 | 1.103 (0.632-1.925) | 0.729 |
| HbA1c, % | | | | |
| <7.0 | Ref. | | Ref. | |
| 7-8 | 1.006 (0.799-1.292) | 0.899 | 1.028 (0.800-1.321) | 0.830 |
| 8-9 | 0.799 (0.549-1.163) | 0.242 | 0.843 (0.569-1.250) | 0.395 |
| 9-10 | 0.864 (0.467-1.597) | 0.640 | 1.018 (0.543-1.906) | 0.956 |
| <10 | 0.936 (0.492-1.779) | 0.840 | 1.163 (0.583-2.318) | 0.669 |
| Duration of diabetes, year | | | | |
| 0-5 | Ref. | | Ref. | |
| 6-9 | 1.049 (0.775-1.421) | 0.755 | 0.991 (0.727-1.353) | 0.957 |
| 10-15 | 1.196 (0.858-1.665) | 0.291 | 1.009 (0.712-1.430) | 0.959 |
| 16-63 | 1.308 (0.970-1.763) | 0.079 | 0.967 (0.694-1.348) | 0.843 |
| Diabetes therapy | | | | |
| Diet | Ref. | | Ref. | |
| OHA | 1.146 (0.772-1.701) | 0.499 | 1.238 (0.818-1.873) | 0.313 |
| Insulin | 0.968 (0.593-1.582) | 0.898 | 1.037 (0.611-1.759) | 0.892 |
| Insulin + OHA | 1.235 (0.775-1.969) | 0.375 | 1.412 (0.849-2.348) | 0.184 |
| Smoking (current & past) | 1.005 (0.803-1.258) | 0.967 | 1.016 (0.809-1.277) | 0.889 |
| Alcohol | 1.450 (1.164-1.807) | <0.001 | 1.359 (1.052-1.755) | 0.019 |
| Past history | | | | |
| Hypertension | 1.128 (0.906-1.404) | 0.281 | 1.083 (0.855-1.372) | 0.508 |
| Dyslipidemia | 0.865 (0.695-1.078) | 0.197 | 0.881 (0.697-1.112) | 0.286 |
| AMI | 2.055 (1.333-3.169) | 0.001 | 1.881 (1.198-2.953) | 0.006 |
| Stroke | 1.748 (1.162-2.631) | 0.007 | 1.359 (0.883-2.091) | 0.163 |

Data were adjusted for age groups (-49, 50-59, 60-69, 70-), sex (female or male), BMI (kg/m²) categories, HbA1c (%) categories, durations of diabetes (years), diabetes therapy, smoking status (never, current or past), alcohol intake (none or low to heavy), and past history.

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); HbA1c, glycated hemoglobin A1c; OHA, oral hypoglycemic agent

結果は、過去の報告とも一致する^{21,30)}。一方で糖尿病の診断から癌発症までの期間については、女性で有意に短かった。Ohkumaらの報告では、女性の方が糖尿病による癌合併のリスクがより高くなることが示されている³¹⁾。これらの男女差については、性固有の癌の存

在や、性差による医療機関へのアクセスの問題への配慮が必要である。既報において男女差をもたらす原因については、治療内容^{32,33)}、や服薬遵守率³⁴⁾、Helicobacter pyloriや肝炎ウイルス等の発癌に関わる感染歴^{35,36)}の性差等が結果に影響した可能性も指摘されている。

一方で本研究では糖尿病の診断から癌の診断までの期間が女性で短いにも関わらず、癌の診断を受ける年齢は女性 67.39 (±7.27) 歳、男性 68.44 (±6.62) 歳と有意差を認めなかった事にも留意が必要である。

今回の解析では、全ての癌腫の中で膵癌の発症率が唯一、男性より女性において高値 (女性 0.78 vs 男性 0.62) であったのは興味深い。日本一般人口を対象とした MCIJ においては、膵癌の粗発症率 (/10 万人) は、女性 22.3、男性 26.7 と男性で高い²⁰⁾。近年、膵癌と膵臓に発現するエストロゲン受容体との関連が注目を浴びており^{37,38)}、エストロゲン受容体を介したシグナルは高血糖の影響を受けるとの報告もなされている³⁹⁾。しかしながら、2 型糖尿病の存在が女性の膵癌リスク上昇に関連するか否かについては、疫学データの更なる集積と基礎研究における機序の解明が必要と考えられた。

日本人一般人口において喫煙、飲酒は癌発症の危険因子であることは既に知られており^{40,41)}、特に喫煙に 2 型糖尿病が加わると、癌死亡リスクがより高まることも指摘されている⁴²⁾。本研究では飲酒歴が癌発症に関連することが示された。ベースライン時のアルコール摂取歴の割合は、癌を発症した群で有意に高く (癌有 49.5 % vs 癌無 38.3 %)、2 型糖尿病患者における飲酒の実態把握と適切な指導は、その後の癌発症を防ぐ上で大切な一因子となる可能性がある。喫煙については今回の結果では関連を認めなかったが、既報の喫煙全体のリスクを鑑みると^{43~45)}禁煙指導の重要性は言うまでもない。本報告では喫煙歴については現在と過去を合わせた情報しか取得していないことが、その正確なリスクを示せなかった原因となった可能性がある。

急性心筋梗塞の既往が、癌発症リスクと関連していたのは興味深い。既報では 2 型糖尿病患者の癌による死亡に大血管合併症の有無は影響しなかったとの報告もある⁴⁶⁾。しかしながら、糖尿病における癌発症のメカニズムとして、アディポカイン分泌異常の影響^{47,48)}、慢性炎症を背景に増加した IL-6 や TNF α 等の炎症性サイトカインの関与^{49,50)}、更には低酸素等による腫瘍を取り巻く微細な環境変化^{51,52)}、等多くの因子の関わりが報告されており、近年これらの因子の一部は動脈硬化性変化や心筋梗塞に至る様々な過程とオーバーラップする事が示されている^{53~55)}。そのため今回のデータも合わせて、大血管障害を有する患者は癌ハイリスクと捉える事が重要と考える。一方で、冠動脈疾患を有する患者に高頻度で投与されるスタチン製剤と発癌との関連については議論が多く、結論に至っていない⁵⁶⁾。実臨床において、急性心筋梗塞の既往のある患者は抗血小板薬等を内服しているため、内視鏡検査等侵襲度の高い検査が行われにくい状況にある。しかしながら本研

究の結果を踏まえ、より積極的に癌のスクリーニング検査を行う診療姿勢が望まれる。

BMI については、一部の癌において癌発症リスクと正相関すると報告されている⁵⁷⁾が、2 型糖尿病患者の癌発症と BMI との関係については一致した結論に至っていない^{58~60)}。本研究でも BMI と癌発症との関連は示されなかった。HbA1c も同様に癌発症リスクとの関係についても一致した結論に至っていない^{61~63)}。本邦では糖尿病コントロールと発癌との関係に確固たる関連は示せなかったと報告があり⁶⁴⁾、本研究でも同様に関連を認めなかった。単に高血糖のみが発癌の主要因ではなく、様々な要素が加わった結果、発癌に至るものと推察される。そのため、初診時の HbA1c とその後のコントロールの状態に関わらず、癌の発症について配慮しなければならないと考える。

本研究ではいくつかのリミテーションが存在する。まず第一に、経過中に糖尿病の状態や治療内容、併存疾患が変化し、その結果が癌発症に関与した可能性は残される。特に登録開始以降、DPP4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬等が使用可能となった。両薬については膵癌と関連するとして報告もあり^{65,66)}、今後、注意深い観察が必要である。次に、登録を行なった医療機関が糖尿病を専門とする施設であり、比較的綿密に癌のスクリーニングを行なわれていた事が推察される。そのため、日本全体の 2 型糖尿病患者の発癌に関する一般像を反映していない可能性もある。最後に、登録症例の年齢が挙げられる。本研究では、癌発症率を 60 歳未満、60 歳~65 歳、66 歳以上の 3 つのカテゴリーに分けて解析した。一方で Iwase らの報告では、65 歳未満、65-75 歳、75 歳以上で分けたカテゴリーの解析結果を示しており²¹⁾、本研究結果は比較的若い層にフォーカスを当てた結果であることに留意が必要である。

本研究により、2 型糖尿病患者約 6000 人を平均 5.38 年追跡したところ、どのような癌種にどれ位の期間を経て癌を発症するか、更にはリスク因子につき、性別でのデータを示すことが出来た。2 型糖尿病患者の診療において本データを参考に、癌の発症を意識し、適切にスクリーニング検査が行われ、早期発見、早期治療に繋がり、生命予後改善へ少しでも貢献することが出来れば幸いである。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 西村理明: 講演料 (サノフィ、日本メドトロニック、日本ベーリンガーインゲルハイム、武田薬品工業、キッセイ薬品工業、日本イーライリリー、ノボノルディスクファーマ、MSD、アステラス製薬、アボット)、奨学 (奨励) 寄附金など (大正製薬、小野薬品工業、武田薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、アボット)、山城健二: 奨学 (奨励) 寄附金など

(帝人ファーマ, 小野薬品工業), 高橋 紘: 講演料(日本イーライリリー).

謝 辞

JDCP study は日本糖尿病学会に帰属する研究である。2009~2010 年度は厚生労働省科学研究費助成金により, 2011 年からは日本糖尿病学会学術助成金により研究を遂行した。なお 2006 年から, データ収集にかかわる種々の体制整備等の支援的業務のために, 財団法人鈴木万平糖尿病学国際交流財団(現在の公益財団法人鈴木万平糖尿病財団)の調査研究助成を受けた。

前向き観察研究である JDCP study は, 長期にわたって高い追跡率で追跡することによりはじめて, 糖尿病合併症の発症と進展阻止のために資することができる。本調査研究にご協力頂きました, 全国の医療施設の諸先生方ならびにコメディカルスタッフの皆様方, そしてご参加頂くことで貴重なデータを提供頂きました糖尿病患者さんに心より御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 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. *Journal of Diabetes Investigation* 3: 24-33
- 2) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M (2013) Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *Journal of Diabetes Investigation* 4: 225-232
- 3) Chen Y, Wu F, Saito E, Lin Y, Song M, Luu HN, Gupta PC, Sawada N, Tamakoshi A, Shu XO, Koh WP, Xiang YB, Tomata Y, Sugiyama K, Park SK, Matsuo K, Nagata C, Sugawara Y, Qiao YL, You SL, Wang R, Shin MH, Pan WH, Pednekar MS, Tsugane S, Cai H, Yuan JM, Gao YT, Tsuji I, Kanemura S, Ito H, Wada K, Ahn YO, Yoo KY, Ahsan H, Chia KS, Boffetta P, Zheng W, Inoue M, Kang D, Potter JD (2017) Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia* 60: 1022-1032
- 4) Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Fletcher A, Lewington S, Collins R, Selvin E, Danesh J (2011) Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 364: 829-841
- 5) Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li Hui, Li Hongliang, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2008) The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371: 1783-1789
- 6) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, Ueki K, Nakayama T (2017) Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 8: 397-410
- 7) Tseng CH (2004) Mortality and Causes of Death in a National Sample of Diabetic Patients in Taiwan. *Diabetes Care* 27: 1605-1609
- 8) 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. *Journal of Diabetes and its Complications* 24: 345-353
- 9) 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. *Endocrine Practice* 17: 616-628
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K (2013) Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer. *Cancer Sci* 104: 965-976
- 13) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S (2013) Diabetes mellitus and cancer risk: Pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 104: 1499-1507
- 14) Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 856-862
- 15) Kasper JS, Giovannucci E (2006) A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 15: 2056-2062
- 16) 田嶋尚子, 西村理明, 泉 和生, 林野泰明, 折笠秀樹,

- 野田光彦, 植木浩二郎 (2015) 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 —研究計画と 2 型糖尿病のベースラインデータ : JDCP study 1—. 糖尿病 58 : 346-357
- 17) The R Project for Statistical Computing, <https://www.r-project.org>.
- 18) Brown ER, Ibrahim JG, DeGruttola V (2005) A flexible B-spline model for multiple longitudinal biomarkers and survival. *Biometrics* 61: 64-73
- 19) Heinzl H, Kaider A (1997) Gaining more flexibility in ~ COX proportional hazards regression models with cubic spline functions. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 54
- 20) Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H (2015) Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: A study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 45: 884-891
- 21) Iwase M, Fujii H, Idewaki Y, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Komorita Y, Jodai-Kitamura T, Yoshinari M, Kitazono T (2019) Prospective study of cancer in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetol Int* 10: 260-267
- 22) DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding SA, Jemal A, Siegel RL (2019) Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69: 438-451
- 23) Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 856-862
- 24) Bae JM (2020) History of Diabetes Mellitus and Risk of Breast Cancer in Asian Women : A Meta-Epidemiological Analysis of Population-Based Cohort Studies. *J Menopausal Med* 26: 29
- 25) Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ (2018) Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinology* 159: 3801-3812
- 26) Xu H, Jiang HW, Ding GX, Zhang H, Zhang LM, Mao SH, Ding Q (2013) Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 99: 241-249
- 27) Rastad H, Parsaeian M, Shirzad N, Mansournia MA, Yazdani K (2019) Diabetes mellitus and cancer incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *J Diabetes Metab Disord* 18: 65-72
- 28) Long XJ, Lin S, Sun YN, Zheng ZF (2012) Diabetes mellitus and prostate cancer risk in Asian countries: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13: 4097-4100
- 29) Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH (2011) Human Fatty Liver Disease: Old Questions and New Insights. *Science* 332: 1519-1523
- 30) Lu S, Wang A, Miao S, Zhang X, Jing S, Shan T, Guo Y, Liu Y (2020) Association between type 2 diabetes and cancer incidence in China: data in hospitalized patients from 2006 to 2013. *Ann Transl Med* 8: 176
- 31) Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M (2018) Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* 61: 2140-2154
- 32) Krämer HU, Raum E, Rüter G, Schöttker B, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi J, Brenner H (2012) Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: Results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 11: 88
- 33) Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S, Luger A, Lemmens-Gruber R (2010) Sex-Specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 7: 571-583
- 34) Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, Aubert RE (2015) Determinants of adherence to diabetes medications: Findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care* 38: 604-609
- 35) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ (2001) HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND THE DEVELOPMENT OF GASTRIC CANCER. *N Engl J Med* 345: 784-789
- 36) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T (1993) RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AMONG PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. *N Eng J Med* 328: 1797-1801
- 37) Lykoudis P, Contis J (2010) Estrogen receptor expression in pancreatic adenocarcinoma: Time to reconsider evidence. *Pancreas* 50: 1250-1253
- 38) Lim HK, Kwon HJ, Lee GS, Moon JH, Jung J (2022) Chrysin-Induced G Protein-Coupled Estrogen Receptor Activation Suppresses Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 9673
- 39) Wang R, Gao D, Zhou Y, Chen L, Luo B, Yu Y, Li H, Hu J, Huang Q, He M, Peng W, Luo D (2017) High glucose

- impaired estrogen receptor alpha signaling via β -catenin in osteoblastic MC3T3-E1. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 174: 276-283
- 40) Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S (2005) Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: Tobacco smoking and total cancer risk. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 35: 404-411
 - 41) Inoue M, Tsugane S (2005) Impact of alcohol drinking on total cancer risk: Data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 92: 182-187
 - 42) Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T (2016) Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study. *Diabetol Int* 7: 167-172
 - 43) Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M (2019) The relationship between smoking and stroke A meta-analysis. *Medicine* 98: e14872
 - 44) Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T (2019) Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal* 83: 1980-1985
 - 45) Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K, Tsugane S (2012) Attributable causes of cancer in Japan in 2005-Systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Annals of Oncology* 23: 1362-1369
 - 46) Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Mochizuki M, Kojima R, Yamagata Z (2021) Cause-specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro- and microvascular complications: BioBank Japan Cohort. *Endocrinol Diabetes Metab* 4
 - 47) Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE (2016) Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism* 23: 770-784
 - 48) Kahn CR, Wang G, Lee KY (2019) Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 129: 3990-4000
 - 49) Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Österreicher 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
 - 50) Divella R, de Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A (2016) Obesity and cancer: The role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer* 7: 2346-2359
 - 51) Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, Gong Z, Zhang S, Zhou J, Cao K, Li X, Xiong W, Li G, Zeng Z, Guo C (2017) Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *Journal of Cancer* 8: 761-773
 - 52) Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y (2019) Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer* 18
 - 53) Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002) Diabetes and Atherosclerosis *Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. *JAMA* 287: 2570-2581
 - 54) Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE (2021) Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation Research* 128: 136-149
 - 55) Schreiber T, Sallhöfer L, Quinting T, Fandrey J (2019) Things get broken: the hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases in ischemic heart disease. *Basic Research in Cardiology* 114: 16
 - 56) Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP (2016) The role of cholesterol in cancer. *Cancer Research* 76: 2063-2070
 - 57) Protani M, Coory M, Martin JH (2010) Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 123: 627-635
 - 58) Moe B, Nilsen TIL (2015) Cancer risk in people with diabetes: Does physical activity and adiposity modify the association? Prospective data from the HUNT Study, Norway. *J Diabetes Complications* 29: 176-179
 - 59) Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM (2005) Fasting Serum Glucose Level and Cancer Risk in Korean Men and Women. *JAMA* 293: 194-202
 - 60) Seow A, Yuan JM, Koh WP, Lee HP, Yu MC (2006) Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese health study. *J Natl Cancer Inst* 98: 135-138
 - 61) Yang X, Ko GTC, So WY, Ma RCW, Yu LWL, Kong APS, Zhao H, Chow CC, Tong PCY, Chan JCN (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
 - 62) Miao Jonasson J, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Gudbjörnsdóttir S (2012) HbA1c and cancer risk in patients with type 2 diabetes — a nationwide population-based prospective cohort study in Sweden. *PLoS One* 7: e38784
 - 63) Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, Engel JM, Glulich I, Williams GM, Doi SA (2014) Type 2 diabetes

- mellitus, glyceemic control, and cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 23: 134-140
- 64) Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H (2016) Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. *Cancer Sci* 107: 369-371
- 65) Boniol M, Franchi M, Bota M, Leclercq A, Guillaume J, van Damme N, Corrao G, Autier P, Boyle P (2018) Incretin-Based therapies and the short-term risk of pancreatic cancer: Results from two retrospective cohort studies. *Diabetes Care* 41: 286-292
- 66) Lee M, Sun J, Han M, Cho Y, Lee JY, Nam CM, Kang ES (2019) Nationwide trends in pancreatitis and pancreatic cancer risk among patients with newly diagnosed type 2 diabetes receiving dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Diabetes Care* 42: 2057-2064

— Abstract —

A Large-scale, Observational Study to Investigate the Current Status of Diabetes Complication and Their Prevention in Japan: Incidence/Risk Factors for Malignancies during Follow-up —JDCP study 11—

Kenji Yamashiro¹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁾, Yasuaki Rinno²⁾, Hideki Origasa³⁾, Kazuo Izumi⁴⁾, Naoko Tajima⁵⁾ and Rimei Nishimura¹⁾

¹⁾Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

²⁾Department of Endocrinology, Tenri Hospital, Nara, Japan

³⁾The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan

⁴⁾Department of Clinical Research Strategic Planning, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

⁵⁾Otemachi Place Medical Clinic, Tokyo, Japan

In the large-scale, prospective, observational JDCP study, a total of 5,944 type 2 diabetic patients (mean age at baseline, 61.4 years old; women, 39.9%; and duration of diabetes, 10.8 years) were followed up for incidence of malignancy. During a mean 5.38 ± 2.92 years of follow-up, malignancies occurred in 322 patients, accounting for a crude incidence of 10.35/1000 person-years. The 3 most frequently reported malignancies included colorectal cancers (20.4%), breast cancer (16.5%) and lung cancers (13.6%) in women, and gastric cancers (18.3%), colorectal cancers (15.7%) and lung/prostate cancers (12.7%) in men. During follow-up, men had a significantly higher relative risk for malignancy than women. In contrast, women had a significantly shorter time to the first diagnosis of malignancy following a diagnosis of diabetes than men (13.79 ± 7.90 and 17.11 ± 8.50 years, respectively), although there was no marked difference in the age at the diagnosis of malignancy (67.39 ± 7.27 and 68.44 ± 6.62 years, respectively). Cox proportional hazard models revealed that increasing age, a history of drinking and a history of acute myocardial infarction were significantly associated with an increased risk of malignancy. This report may be of interest in that it provides valuable insight into which malignancies Japanese type 2 diabetic patients are likely to be at risk of developing over time.

J. Japan Diab. Soc. 66(8): 655-666, 2023