

第17回東海支部専門医部会教育セミナーまとめ

腫瘍と内科疾患

- 司会 石塚 達夫 (岐阜大学大学院医学系研究科総合病態内科学)
福沢 嘉孝 (愛知医科大学医学教育センター)
講演 加藤 義郎 (愛知医科大学内科学講座糖尿病内科/糖尿病センター)
木村 暁夫 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野)
鈴木 大介 (浜松医科大学第三内科)
堀木 紀行 (三重大学光学医療診療部)
質問者 三輪 啓志 (愛知医科大学血液内科)
森田 浩之 (岐阜大学総合内科)
金子 晴生 (金子内科 (エスエル医療グループ))

[日内会誌 102:2998~3006, 2013]

Key words 糖尿病, 傍腫瘍性神経症候群, 膠原病, 消化器内視鏡

ます。

セミナーの目的

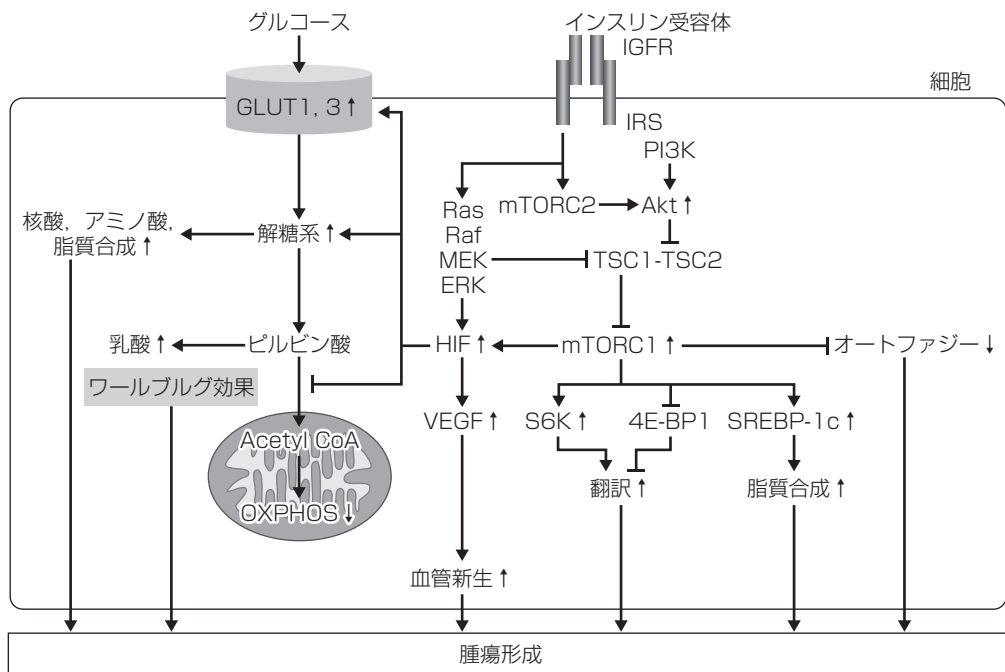
石塚 「腫瘍と内科疾患」というテーマですが、「癌」ではなく「腫瘍」にした理由はセミナーを聴いていただければお分かりになると思います。各分野の専門の先生方にお話ししていただき、腫瘍と内科疾患の関連性についていろいろな角度からのディスカッションを期待しております。

糖尿病と癌

愛知医科大学内科学講座糖尿病内科/
糖尿病センター 加藤 義郎
近年、糖尿病と癌との関連が注目を集めている。本講演では1. 糖尿病に伴う癌のリスク、2. 糖尿病治療薬と発癌リスクの関連について紹介

(2013年6月9日(日):名古屋国際会議場)

Report from the 17th Tokai Chapter Educational Seminar: Tumor in internal medicine.
Tatsuo Ishizuka¹⁾, Yoshitaka Fukuzawa²⁾, Yoshiro Kato³⁾, Akio Kimura⁴⁾, Daisuke Suzuki⁵⁾, Noriyuki Horiki⁶⁾, Hiroshi Miwa⁷⁾, Hiroyuki Morita⁸⁾ and Haruo Kaneko⁹⁾: ¹⁾Department of General Internal Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan, ²⁾Aichi Medical Education Center, Aichi Medical University Graduate School of Medicine, Japan, ³⁾Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Diabetes Center, Aichi Medical University, Japan, ⁴⁾Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan, ⁵⁾Internal Medicine 3, Hamamatsu University School of Medicine, Japan, ⁶⁾Department of Endoscopy, Mie University School of Medicine, Japan, ⁷⁾Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Aichi Medical University Graduate School of Medicine, Japan, ⁸⁾Department of General Internal Medicine, Gifu Graduate University School of Medicine, Japan and ⁹⁾KANEKO's Medical Office SL Medical Group, Nagoya, Japan.



月刊糖尿病. 2012; 4 (11): 19-25

図. 癌におけるインスリン・IGFシグナルとワールブルグ効果

する。

1. 糖尿病に伴う癌のリスク

糖尿病患者は様々な癌の発症リスクが増加することが示されている。糖尿病と癌の共通のリスク因子として、肥満・運動不足・アルコール多飲などがある。糖尿病と癌を結ぶメカニズムに関しては、高インスリン血症・高血糖・糖尿病治療薬などの関与が考えられるが、癌の種類や部位による違いも想定され、不明な点が多いのが現状である。癌細胞において特有の糖代謝である好氣的な解糖現象(ワールブルグ効果)を認めることが報告されている(図)。解糖系から枝分かれしているペントースリン酸経路が亢進し、核酸・蛋白質・脂肪酸合成を増加させ、癌細胞自身の増殖、分裂に有利に働く。癌細胞はグルコースを多く取り込むという性質を持っており、血糖値を改善することが癌の抑制につながる可能性がある。

2. 糖尿病治療薬と発癌リスクの関連

糖尿病治療薬と発癌との関連性が近年報告されている。2009年の欧州糖尿病学会誌「Diabetologia」にインスリングルルギンと発癌のリスクに関して、2011年にはピオグリタゾンと膀胱癌との関連について報告されている。インスリングルルギンに関しては、その後のORIGIN試験などの結果より、明らかな発癌リスクの上昇の可能性は低いと考えられている。ピオグリタゾンに関しても、現時点では膀胱癌との関連性を断定はできないが、大血管障害の二次予防の観点から、リスクとベネフィットの両者を考えあわせて投与を行うことが望ましいと考えられる。一方、メトホルミンに関しては抗腫瘍作用に関して多くの報告がなされている。

三輪 糖尿病の患者さんで肝癌と膵臓癌が多いということでしたが、それらの癌種ではワー

ルブルグ効果が特に強いということでしょうか。

加藤 特定の癌で確定したわけではございません。そのような機序も考えられるのではないかとということでお話しさせていただきました。おそらく癌種によっても違うと思います。

傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・

老年学分野 木村 暁夫

傍腫瘍性神経症候群 (Paraneoplastic Neurological Syndrome : PNS)とは、腫瘍に関連する神経筋障害のうち、腫瘍の直接浸潤や転移、栄養・代謝・凝固障害、化学療法や放射線治療の副作用、日和見感染によらず、免疫介在性の機序によるものをいう。免疫介在性の病態としては、神経抗原を異所的に発現した腫瘍に対する液性免疫反応(腫瘍/神経共通抗原認識抗体：抗神経抗体) and/or細胞性免疫反応(細胞傷害性T細胞)が自己の神経組織を傷害するという仮説が一般的である。PNSの神経症候は中枢神経、末梢神経、神経筋接合部、筋の障害など多彩であり、これらが単一あるいは組み合わせで出現する。PNSには典型的な臨床病型がいくつか挙げられており、腫瘍の種類、抗神経抗体の種類との間におおよそ一定の傾向がある。抗神経抗体が存在する場合には診断に大きく寄与すると同時に、合併する腫瘍とその局在や組織型を類推できる場合もある。PNSの60%以上では神経症候の発現が腫瘍の発見に先立つことが知られており、経過と症候からPNSを疑い、抗神経抗体と腫瘍の検索を行うことが重要である。PNSで発見される腫瘍は小さく潜在性であることがあり、PNS発症時には、あらゆる検索方法を駆使しても半数以上の例で腫瘍が発見されない。そのため、PNS発症後も¹⁸F-FDG-PET検査などで腫瘍検索を繰り返す必要がある。PNSは全悪性腫瘍例の約1%に生じるまれな病態とされているが、PNS

が未だ広く認知されていないことや、診断に寄与する抗神経抗体が現在使用されている検出法では検出されない場合もあることを考えると、実際の発症頻度はもっと高いと推測される。今回は、肺小細胞癌を伴う抗Hu抗体陽性脳炎や卵巣奇形腫を伴う抗NMDA(N-methyl-D-aspartate receptor)受容体抗体陽性脳炎の自験例を提示しながら傍腫瘍性神経症候群につき概説した。

森田 PNSには多彩な症状が出るということですが、純粋に感覚系だけ障害される疾患はありますか。末梢神経炎とどのように鑑別したらよいのでしょうか。

木村 有名なのが亜急性感覚性ニューロパチーという、感覚系のなかでも深部感覚が特に障害されるものがあります。脊髄神経根の後根神経節細胞が障害されるタイプで、比較的運動症状が少なく感覚系だけ障害されます。後根神経節細胞の比較的大型の細胞が障害されます。神経節において障害の程度にレベルによるばらつきが出てくると言われています。症状に少し左右差があったり、体幹に感覚障害が見られたりするのが特徴です。

膠原病と悪性腫瘍

浜松医科大学第三内科 鈴木 大介

膠原病と悪性腫瘍の合併を考えると、4つの可能性がある。

1. 膠原病と悪性腫瘍の偶発的合併

生涯に日本人の約半数が悪性腫瘍に罹患する中で、膠原病に悪性腫瘍を合併する頻度も十分ある。

2. 膠原病の治療に伴う悪性腫瘍の合併

これは、シクロフォスファミドによる膀胱癌と造血器腫瘍や、抗TNF α 製剤やMethotrexate (MTX)による悪性リンパ腫の発生の可能性が代表的である。生物製剤と発癌については今後も

長期的な観察が必要である。

3. 膠原病の病態による悪性腫瘍の発生

関節リウマチやSjögren症候群では悪性リンパ腫のリスクが高いとされている。膠原病にしばしば合併する間質性肺炎は、肺癌発生のリスク因子である。

4. 悪性腫瘍に伴う膠原病の発生

これは皮膚筋炎が代表的である。臨床的には、膠原病発症時においては、何をどこまで検索すべきか、偶発または腫瘍起因の膠原病の鑑別と治療方針が問題となり、膠原病発症後においては、治療に伴う発癌やリスクが高くなる腫瘍の発生に留意する必要がある。

福沢 悪性リンパ腫が比較的多いということですが、免疫学的な機序というのは考えられないのでしょうか。

鈴木 免疫学的な明らかな機序はないとは思いますが、推定されているのはやはり、サイトカインが強く出ていて、常に免疫が活性化されているような状態ですので、その慢性炎症を基礎としてリンパ腫が出てくるのではないかと推定されます。

ここまできた早期消化管腫瘍の内視鏡治療

三重大学光学医療診療部 堀木 紀行
内視鏡を用いて消化管(主に食道, 胃, 大腸)腫瘍を切除する方法は1960年代に開発され、さまざまな方法が考案されてきた。しかし、従来の方法には技術的な限界があり、根治が期待できるものは小型で切除しやすい病変に限られていた。近年、内視鏡機器の進歩や技術の向上により、大型病変や局所再発症例でも完全切除可能な方法が開発され、内視鏡的粘膜下層剝離術(Endoscopic Submucosal Dissection: ESD)と名付けられた。現在、食道癌、胃癌、大腸腫瘍に対してESDは一般保険診療として認められてい

る。この方法は、臓器を温存したままでの病変の切除が可能であり、外科手術と比較して、患者さんの精神的、肉体的な負担が少なく、入院期間の短縮につながるなど優れた治療法である。しかしながら、穿孔、出血といった偶発症も多く、十分にトレーニングを積んだ内視鏡専門医のもとで行われる必要がある。ESDで切除可能なものは、リンパ節転移の可能性がほとんどない粘膜内や粘膜下層にわずかに浸潤した癌が対象であり、すでに他の部位(リンパ節など)への転移がある癌は対象外である。以前であれば外科手術をしなければならなかった病変でも、ESDの出現により手術を回避し、臓器を温存しつつ手術と同等の根治性を得ることが可能となった。

総合討論

石塚 演者の先生方から、強調したいことを一言ずつお願いします。

加藤 久山町研究では、心血管死が減っており、糖尿病と非糖尿病での差も年々減ってきていることが指摘されています。一方、以前は癌の発症率は糖尿病かどうかによって差がなかったのが、最近になって差が出てくるようになりました。糖尿病から心血管疾患、糖尿病から癌はともに増えると思いますが、高血圧や糖尿病の治療が進歩して心血管死が少なくなり長生きすることで、糖尿病患者で癌のリスクが増えてきたということだと思います。

木村 傍腫瘍性神経症候群は、悪性腫瘍の全患者さんの1%前後でかなり稀な疾患ですが、見逃してはいけない症候群の1つで、抗体の検索や神経所見が診断にとって重要になってくると思います。疑わしい症例では積極的に抗体の検索をすべきですし、抗体はあるけれどもなかなか腫瘍が捕まらない症例に関しては、最低でも半年に1回、PET-CTあるいは全身CTで検索

していく必要があります。

鈴木 膠原病では悪性リンパ腫を中心に腫瘍が多いわけですが、一般の外来でそれをすべてスクリーニングして注意深く診ていくことはなかなか大変ですし、膠原病は腫瘍のリスクになることを患者さんに教育して、癌検診を積極的に受けるようにしてもらっています。リンパ節腫脹を風呂に入るときに自分で見てもらい、早めに気付いてもらう患者教育も必要ではないかと考えています。

堀木 大腸癌に関しては便潜血が一番大切だと思えます。便潜血は検査の感度が決して高くはないです。ガイドラインでは、2回検査をして1回目が陽性だったら大腸内視鏡検査をする2回法という方法が推奨されています。1回陽性の場合、もう1回便潜血をすることは良くないです。また便潜血検査は、定量と定性法があって、膠原病や糖尿病などの大腸癌リスクが高い患者さんでは、定量の方で調べていただき、ゼロという人では大丈夫と思われま。

石塚 糖尿病患者に癌が多い原因として、インスリン治療、インスリン抵抗性のため血中インスリンが高いこと、血糖が高いことがありますが、日本人での原因はどこにあるとお考えでしょうか。

加藤 メタ解析でインスリン治療が癌を増やすという報告もありますけれども、エビデンスとまでは言えないだろうと思います。インスリン治療は糖尿病患者さんにとって必要不可欠ですので、その使用を控えることはあってはいけません。インスリンシグナルは増殖因子になりますので、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症がIGF-1レセプターを介してPI3K-Aktを活性化することにより、腫瘍に繋がる可能性が報告されています。細胞内の代謝を考えると、高血糖そのものが癌に促進的に働く可能性はあると思います。

石塚 インスリンには、血糖を下げるという

代謝的な働きがあると同時に増殖促進作用がありますよね。インスリン受容体には癌原遺伝子受容体と類似する構造があることも原因ではないかと言われているわけです。高インスリン血症のある人に、血糖を正常化しようとしてインスリンを使うと癌の発生が多くなるというエビデンスがあるのでしょうか。

加藤 糖尿病の内服薬が6種類あり、GLP-1受容体作動薬という肥満患者さんに非常に有効な手段もあり、薬剤の選択肢が以前より増えています。肥満患者さんでも血糖が高くインスリンを使用せざるを得ない場合があります。肥満患者さんにおいて、そのことによって癌の発生が増えるという報告はないと思います。ただ、肥満が癌を増やすという報告もあり、減量手術をすると癌の発生が減ったという報告が「New England Journal of Medicine」にもありました。

福沢 C型関連肝癌とC型肝炎では糖尿病を合併することが多いのですが、それに関して何か報告はありますか。

加藤 C型肝炎の肝癌においても、糖尿病かどうか、あるいはインスリン治療を受けているかどうかによって、癌の発症率に違いが出るという報告があります。

石塚 木村先生から新規抗体の同定についてお話しいただきましたが、具体的にこういう疾患でこういう抗体の出現の可能性があるということについてはいかがでしょうか。

木村 ここ最近新しく報告の出た抗体の多くが神経細胞膜表面蛋白を抗原とする抗体で、辺縁系脳炎での報告が多いです。しかし我々の検討では、辺縁系脳炎の中にも既知の抗体が捕まっていない症例があります。その他では亜急性小脳失調症で、抗体を検索しても既知の抗体が検出されない症例があり、これらの中にも現在見つかっていない抗体があると思います。また抗体検出法にはいろいろありまして、古典的

にはWestern blot法ですが、細胞膜表面の立体構造を認識する抗体はWestern blot法では検出できないので、たとえば免疫沈降法や培養細胞に抗原を発現させて、それに対して患者の血清や髄液との反応を見る方法があります。今後はこのような方法を用いてはじめて検出できる抗体が発見されてくるのではないかと思います。

石塚 PNSでは大脳辺縁系に関連する症状が非常に多いのはどうしてなのでしょう。

木村 1つの理由としては、辺縁系に抗原が多いことが挙げられます。Hu抗原やNMDA受容体の発現が多いというように言われていますが、具体的なところはよく分かっていません。また辺縁系脳炎と言いましても、必ずしも辺縁系だけに障害が限局するわけではなくて、他の大脳皮質にも障害がある症例が多いと思います。

福沢 抗体の検出率が非常に低いためPETの方が有用ということでしょうか。

木村 PETの必要性を強調したのは、抗体が陽性でもコンベンショナルな方法で腫瘍検索を行ったけれども腫瘍が発見されない症例があるということです。PETと抗体を比較して言っているわけではありません。

石塚 抗体が証明されても腫瘍が見つからない理由は何なのでしょう。

木村 1つの理由として、抗体陽性の症例では合併する腫瘍のサイズが小さいと言われています。これは、抗体が抗腫瘍効果を持つからだと言われているのですが、はっきりしたことは分かっていません。

石塚 次は、鈴木先生の発表に関する議論に移りたいと思います。

福沢 膠原病と癌の偶発に関して、その頻度が高くなってきている背景は何でしょうか。

鈴木 一般人口に比べて高い原因としては、悪性リンパ腫の頻度が3~4倍と高いのが全体的な癌の頻度を引き上げているということがあると思います。固形癌に関しても頻度が高いと言

われています。はっきりとした理由は分かりませんが、一部に合併する間質性肺炎が肺癌の発生源地になったり、薬剤が腫瘍を発生させたり、膠原病の発症リスクと発癌のリスクに何らかの共通した免疫学的な基盤があるのではないかと報告もあります。

石塚 最近話題になっているMTX関連リンパ腫ですが、MTXを中止すると大部分は良くなりますか。

鈴木 中止するとかなりの確率で良くなります。病理をしっかり検討しなければいけません。Epstein-Barr virus (EBV) の関与も指摘されていて、EBVがリンパ節に検出された場合には化学療法を行うのではなく、もう少し経過を診てみると、良い経過だという方も実際にいらっしゃいます。

石塚 指標になるのは、EBV抗原や可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) でしょうか。

鈴木 血中のEBVが陽性であるとは限らないので、血液では判定が難しいということになります。PET-CTなどの画像、sIL-2R、触診などでフォローしていくことになると思います。

石塚 生物学的製剤を使うことによって、リンパ腫は現時点では増えていないというお話でしたが、関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)の活動性が高く、しかもMTX関連リンパ腫が疑われる場合には、どのように治療を進めることになるのでしょうか。

鈴木 MTX関連リンパ増殖症もしくはリンパ腫の場合にはMTXは基本的には使えないので、MTX以外の、なるべく免疫抑制のかからない抗リウマチ薬を選択するのが第一かなと思います。それを使っても良くならない場合には、現時点では抗TNF製剤がリンパ腫を増やすというエビデンスはないですけれども、TNFの作用機序から考えて抗TNF製剤が腫瘍を悪化させる可能性があるため、IL-6を阻害するトシリズマブを使っています。

金子 私の症例ですが、70歳代の女性で、3～4年前から抗CCP抗体陽性を指摘されて、その1年後にRAを発症しました。専門家をお願いしてMTXが使われていたのですが、全く良くならないため大学病院に紹介され、アダリムマブが使われ始めました。しかし、その1年後にリンパ腫が見つかりました。これはアダリムマブが悪かったのか、3年間使われていたMTXが悪かったのか、元々のRAに伴う間質性肺炎が悪さをしたのか、どのように考えたらよいのでしょうか。

鈴木 MTXのためなのか、RAの活動性自体によるものなのか、抗TNF製剤によるものなのか、実際に区別するのは困難です。組織を見てEBVがいる場合にはMTX関連リンパ増殖症の可能性を考えます。この場合、可能性のあるものはすべて止めて、もう一度RA治療を一から組み立て直すのが現実的な対応だと思います。

石塚 RAの患者さんにどのようなリンパ腫が発症しているのか、どういう治療によって発症しているのかは今後の課題と思います。最後に堀木先生の発表に関する討論です。

福沢 ESDにおける三重大学の治療成績が非常に良いのですが、どのぐらいの経験を積みばあれほど効果的にできるようになるのですか。

堀木 胃のESDがいちばん入り易いのですが、それには上部・下部の通常の内視鏡ができることが必要です。特に大腸内視鏡は大切で、片手で操作をします。ESDも内視鏡は片手で操作するため、上部よりは大腸内視鏡の方が操作の感じがESDに近いのです。最低でも100例は大腸の検査をしていることを目安にして上級医が付いてESDを行っています。いきなりヒトには行うことはなく、まずはブタのモデルを使用します。三重県の場合は、大学だけではなく拠点病院の先生に世話人になっていただいて、年1回ESDの初心者向けハンズオン講習会を開いています。ある程度トレーニングを積んでから、実際の患者さんに行ってもらうなどステップを踏

んでしているのが現実です。

石塚 胃癌でESDを行いたいという場合に超音波内視鏡検査(Endoscopic Ultrasonography: EUS)は必須ですが、粘膜下層からの筋層への浸潤がはっきりしないという場合にはどのように判断するのでしょうか。

堀木 EUSの診断誤正率は6～7割と意外と低いのです。なぜかという、昔、潰瘍があったところに癌ができると、線維化があるためにEUSでは腫瘍が筋層に深く入っているように見えます。内視鏡の深達度診断は通常観察が一番大切で、空気を入れたり少なくしたりして、空気変形を起こすか、つまり出し入れされた空気によってその腫瘍が変形するかどうかという所見を全体に加味して考えます。迷ったら基本的に内視鏡的に治療します。ガイドラインで推奨しているということです。最近、ESDをjumbo biopsyと言っ、て、切除標本の病理学的な断端評価がしっ、かりできます。昔は内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic Mucosal Resection: EMR)だったので、焦げてしまって評価が難しいことがしばしばありましたが、ESDになってから極めて詳細な病理レポートが返ってきます。病理医に丸投げするわけではなく、我々が標本を見て割を入れて怪しいところを切り出しています。深達度が深い症例では追加の外科手術を行います。内視鏡的治療したために転移が起こることはないことも分かっています。

石塚 大きさの制限は全くないわけですね。

堀木 ないです。ただ、潰瘍というファクターがあると高率に浸潤があるということがあって、3cmという縛りがありますが、昔は印環細胞癌、未分化癌には手を出さなかったのですが、2cm以内であれば粘膜内に留まったものについては大丈夫だというように胃癌学会のガイドラインも変わってきています。

石塚 演者間で何かご質問はありますでしょうか。

鈴木 木村先生の卵巣奇形腫にいろいろな精神症状を来した患者さんを治療された症例についてですが、まず、先生は早い段階で腫瘍随伴症候群を疑われたのか、ある程度時間がかかったのかということをお伺いしたいです。次に、皮膚筋炎では、先にステロイドを入れて後から手術をするという外科医が嫌がるということもあり、先に手術をしてしまった方が良いという考え方もあると思うのですが、どちらを優先するのかを教えてくださいたいと思います。

木村 卵巣奇形腫でNMDA受容体抗体陽性の症例です。いろいろな精神症状が出て、最初は精神科にも入院していました。その後、不随意運動や口のジスキネジア、中枢性低換気といった同疾患に比較的特徴的な症状が出てきた頃から疑っていました。ただ、残念ながら本邦では、NMDA受容体抗体の測定自体が1施設でしかできないので、抗体が判明するまで時間がかかってしまい、腫瘍の検索も後手に回ったというのが事実だと思います。ステロイド治療や抗免疫療法を当初から行っていたのは、そういう臨床症状から抗NMDA受容体抗体陽性脳炎も疑っていたからだだと思います。PNSに関連して、抗免疫療法を積極的に行うかどうかは問題になるところですが、一部には抗免疫療法が逆に腫瘍の進展を促進してしまうとも言われているので、基本的な治療の考え方は、腫瘍の検索、腫瘍があった場合は早期にそれに対して治療を行うことが重要な点だと思います。ただ、抗NMDA受容体抗体をはじめとする細胞膜表面抗原に対する抗体を有する症例では、ステロイドや免疫グロブリン大量静注療法といった抗免疫療法は比較的奏功しますので、早期に行わなかった場合の後遺症を考えると、腫瘍検索と並行してなるべく早期から抗免疫療法を積極的に併用していくという流れになっています。

加藤 PNSが疑われ、抗体が陽性で腫瘍を探したけれどもなかなか見つからない場合、今まで

のご経験では、どれぐらい後で見つかったのでしょうか。

木村 症例が多いわけではないですが、一般的には神経症状が出てから平均として3~4カ月で腫瘍が発見されると言われています。稀ですが5年以上経ってから発見されるケースもあります。ただし4年を超えると腫瘍が発見される機会が少なくなるというデータがあります。

堀木 加藤先生にお伺いしたいのですが、膵臓癌の患者さんを見ると糖尿病の患者さんが多いというイメージがあります。糖尿病の患者さんで、どのように膵臓癌のスクリーニングをしているかを教えてくださいませんか。

加藤 血糖コントロールが悪くて、大学病院へ紹介することになる患者さんは多いですが、入院した患者さんではほぼ全例で腹部CTを撮ります。

堀木 年に1回エコーやCTの検査をするといったフォローアップはどのようにされていますか。

加藤 肝機能が悪くなった症例があればエコーや腹部CTの検査をしています。通常コントロールが続いていると、決まった頻度で撮っていることはいいです。糖尿病患者さんの癌の発生を、ある程度の間隔でスクリーニングしていく必要性はあると思います。

堀木 腹部エコーだと尾部まで見られない、だからといってCTも基本的には造影しないかわからないので、結局はエコーかと思いますが、これに関する日本膵臓学会での推奨もないですね。

まとめ

福沢 糖尿病と癌の関係ですが、糖尿病の場合、すべての癌では発癌リスクが1.2倍に増大しています。久山町研究での、空腹時血糖が上昇すると悪性腫瘍死が増加するというデータを考

慮すると、血糖コントロールを良くすれば癌抑制の可能性は十分にあります。癌代謝には好氣的解糖系でのペントースリン酸回路を活性化させるワールブルグ効果が関与していると言われています。2型糖尿病と癌共通因子に関しては、加齢、男性、肥満、不適切な食事、運動不足、喫煙、過度飲酒などが挙げられています。一方、糖尿病治療薬と癌の関係では、インスリングルタミンとピオグリタゾンが有名ですが、現時点では関連を強く示唆するEBMはありません。一方、メトホルミンには抗腫瘍効果があるといわれています。最近、使用頻度の高いDPP-4阻害薬に関しては、癌の発生を増やさなかったという報告があります。

次にPNSですが、免疫介在性メカニズムによる神経や筋の障害を指します。これは中枢神経系、末梢神経系、神経筋接合部、筋肉の障害などの多彩な症状が出ますが、PNSの3大要因である神経症候、随伴腫瘍、腫瘍神経抗体を考慮した欧州神経学会の診断基準からアプローチをします。臨床病型を古典型と非古典型に分け、古典型例では腫瘍の存在を念頭に置きながら種々臓器を検索する必要があります。非古典型例であっても症候があれば腫瘍を検索する努力が重要です。PNSの60%以上は神経症候が腫瘍発見に先行するので、神経症候を見落とさないようにと喚起されました。抗神経抗体が陽性であっても腫瘍が見つからない例も多く、PETなどを念入りに行っていくことが重要です。

膠原病と癌では、膠原病と癌の偶発、膠原病の治療に伴うもの、膠原病の病態による癌の発生、癌に伴う膠原病の発生という4つの可能性を挙げていただきました。重要なのは免疫抑制

剤であるシクロフォスファミドとMTXからの癌の発生です。MTXは中止すると良くなる例もあります。生物学的製剤に関しては、固形癌を有意に上昇させるというEBMはありません。膠原病全体でみると、特にRA、Sjögren症候群、全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus)、強皮症に関しては悪性リンパ腫系が多いとのことでした。腫瘍随伴の観点からは、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発筋痛症では念入りにフォローしていく必要があります。何をどこまで突き詰めるべきかの指針がないので、問診、身体診察、画像診断などでの注意深い検索が必要です。

最後に内視鏡治療ですが、以前はEMRという分割切除術が多かったのですが、最近はjumbo biopsyの意味を兼ねたESDが盛んになってきています。利点は、再発が少なく治療成績が向上することです。内視鏡診断能が非常に向上してきたので、最近では治療成績もEMRよりESDの方が良く、追加治療などでも成功例が多いです。一方、早期大腸癌に関しては、特に定量による便潜血検査は重要です。ESDは大腸内視鏡で経験を積んだ専門医が行えば成功率も高く、癒着例でも可能です。早期食道癌に関しても内視鏡的にESDが可能で、大きな手術を回避できる利点があります。合併症に関しては穿孔と出血が重要です。最先端の内視鏡治療の成績が向上しているので、早期発見・定期的検査が重要です。

石塚 皆さん本日はご参加くださいまして、どうもありがとうございました。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：加藤義郎；寄付金(MSD、小野薬品工業、サノフィ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、ノボノルディスクファーマ)