

インスリン非依存型糖尿病に合併した AFP 産生胃癌の 3 症例

—高血糖, 高インスリン血症は胃発癌因子に成り得るか—

なが み はる ひこ
長 見 晴 彦

キーワード：インスリン非依存型糖尿病, 高血糖,
インスリン抵抗性, AFP 産生胃癌

要 旨

今回、インスリン非依存型糖尿病（Ⅱ型糖尿病）を合併した AFP 産生胃癌の 3 症例を経験した。3 症例とも糖尿病は重症型で、内服薬のみではコントロールが難しく、インスリン治療が施行されていた。この 3 症例において AFP が胃癌細胞から産生されている事実を確認するため切除標本あるいは生検組織の腫瘍細胞を抗 AFP 抗体を用いて peroxidase anti peroxidase (PAP) 法により免疫染色したところ胃癌腫瘍細胞内に AFP が局在する事を確認した。予後は 3 症例とも悪く肝転移にて癌死した。一般に糖尿病は動脈硬化性疾患を始めとした多彩な合併症を引き起こすが、近年悪性腫瘍との関係が注目されるようになった。疫学的調査によれば空腹時血糖の上昇は他の危険因子と独立した胃癌発症の有意な危険因子と言われている。また胃癌の発癌機序については高血糖による胃細胞内の DNA 損傷、糖尿病におけるインスリン抵抗性にともなう高インスリン血症が胃癌発癌に関与している可能性も考えられている。

はじめに

肝癌の一般的な腫瘍マーカーである Alpha-fetoprotein (AFP) 産生胃癌の報告例は近年増加しているが、その予後は非常に悪く、仮に外科的切除、術後化学療法施行例でも、早期に肝転移

を来し易く早期死亡例が多い^{1,2)}。一方、糖尿病、特にインスリン非依存型糖尿病の病態は膵β細胞におけるインスリン分泌不全や肝臓、骨格筋、脂肪組織などの標的臓器におけるインスリン抵抗性とその主要因であり、またインスリン抵抗性はメタボリックシンドロームにおける増悪因子でもある。

本邦では食生活の欧米化に伴い糖尿病の罹患率は年々増加傾向にあり、糖尿病前段階状態の症例

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

も多い。一般に糖尿病は動脈硬化性疾患と深い関係がある事は周知の事実であるが、糖尿病と発癌に関しての検討は殆どない。しかし最近、糖尿病と悪性疾患との関係、特に胃癌との関連を指摘する論文が散見されるようになった^{3,4)}。今回、著者はインスリン非依存型糖尿病の症例で治療が不十分であり、罹病期間が長く、最終的にはインスリン治療を必要とした糖尿病症例において AFP 産生胃癌を合併した3症例を経験した。今回の糖尿病と胃癌発癌に関して偶然な事象なのか、あるいは何らかの因果関係があるのかについて基礎的解析は行っていない。しかしながら糖尿病を診察する機会の多い臨床医にとって“糖尿病と胃癌発生”という非常に教訓的な症例と考えられたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1 : 69歳, 女性, 身長 157 cm, 体重 69 kg

既往歴 : 高血圧, 糖尿病, 高尿酸血症

現病歴 : 1988年より上記疾患にて他院にて加療中であつた。糖尿病は50歳時に発症し、最初は食事療法のみで治療していたが、その後、症状増悪のためスルホニル尿素剤 (グリベンクラミド) の投与が開始されていた。しかし1992年頃より HbA1c の上昇がおこり、その段階で空腹時血糖 209 mg/dl, 空腹時インスリン値 12 μ U/ml, HbA1c 12.5%であつた。一般にインスリン抵抗性を示す HOMA-IR は Immunoreactive Insulin (IRI) (μ U/ml) \times 空腹時血糖 (FPG) (mg/dl) /405で表示され1.6以下の場合は正常, 2.5以上の場合はインスリン抵抗性ありと診断される⁵⁾。しかし FPG が 140 mg/dl 以上の場合は得られた値は真の HOMA-IR を表示しないという欠点があるが、早朝空腹時血中インスリン濃度が 15 μ U/ml

表 1 症例 1 における血液, 生化学検査, 糖尿病検査, AFP 値の所見

空腹時血糖, インスリン値も高く, インスリン抵抗性が窺えた。

血液検査			
WBC ($/\mu$ l)	4,500		
RBC ($\times 10^6 / \mu$ l)	3.5		
Hb (g/dl)	8.7		
Ht (%)	28.7		
Plt ($\times 10^4 / \mu$ l)	37.9		
生化学的検査			
Na (mEq/l)	133	HDL-C (mg/dl)	46
K (mEq/l)	3.3	HbA1c (%)	12.5
Cl (mEq/l)	108	CEA (ng/ml) (<5.0)	18
Ca (mg/dl)	8.9	CA19-9 (U/ml) (<37)	16
IP (mg/dl)	4.2	*AFP (ng/ml) (<10)	10,500
UN (mg/dl)	12	*空腹時BS (mg/dl)	209
UA (mg/dl)	3.2	*空腹時IRI (μ U/ml)	12
Cr (mg/dl)	0.48		
TP (g/dl)	5.8		
T-Bil (mg/dl)	0.4		
ALP (IU/l)	142		
γ -GTP (IU/l)	15		
AST (IU/l)	10		
ALT (IU/l)	14		
CK (IU/l)	25		
LDH (IU/l)	196		
TC (mg/dl)	245		
TG (mg/dl)	270		

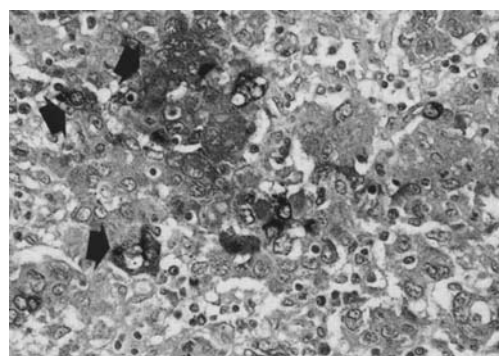


図 1 症例 1 における胃癌細胞内の AFP の免疫染色の組織像

AFP が褐色顆粒として胃癌細胞内に認められた。(→; $\times 200$)

以上を示す症例は明らかにインスリン抵抗性があると診断される。なお本症例では HOMA-IR は求めている。本症例は内服治療のみでは糖尿病症状がさらに悪化してきたため1993年インスリン

治療が開始され、速効型インスリン（ノボリンR注40）25単位/日で加療されていた。以後HbA1cも漸次低下しFPGも安定してきたが、1998年に食後腹痛が生じるようになり、当院を来院し胃内視鏡にて胃体下部から幽門にかけて瀰漫浸潤性胃癌を認めた。なお本症例の来院時検査所見は表1に示す。術前血中AFP値は10,500 ng/mlであった。症例1における検査所見を表1に示す。本症例に対して胃全摘出術を施行し、再建はRoux-en-Y法にて行った。手術所見は胃癌取り扱い規約⁹⁾に従えば、UML, 3型, T3, N2, H0, P0, CYX, M0, Stage III B, D3, Curability Bであり、組織型は乳頭状腺癌であった。術前血中AFP値が高値であったため本症例の切除標本を抗AFP抗体を用い peroxidase-anti-peroxidase (PAP) 法にて腫瘍細胞を免疫染色したところ腫瘍細胞内に褐色顆粒としてAFPの局在を確認した(図1)。本症例は術後1ヶ月目に肝転移にて癌死した。

症例2 : 80歳, 女性, 身長154 cm, 体重48 kg
既往歴 : 高血圧症, 脳梗塞後遺症, 腰部脊柱管狭窄症

現病歴 : 1987年より他院にて高血圧症にて加療していた。しかし2002年9月全身倦怠感が出現し当院へ来院した。血液検査では空腹時血糖208 mg/dl, 空腹時IRI 16 μ U/mlでありHbA1c 13.9%であった。直ちに専門病院へ入院させ、以後インスリン治療が開始された。インスリン治療開始後6ヶ月目にてHbA1cも6.5%に低下し、空腹時血糖も120 mg/dlと安定してきた。この頃より α グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース投与を開始した。以後、糖尿病は比較的安定したが、2007年初旬頃より心窩部痛、食欲不振が出現してきたため上部内視鏡を施行したところ胃体上部か

表2 症例2における術前の血液, 生化学, 糖尿病検査, 血中AFP値の所見

血液検査			
WBC(/ μ l)	3,800		
RBC($\times 10^6$ / μ l)	2.88		
Hb(g/dl)	8.3		
Ht(%)	25		
Plt($\times 10^4$ / μ l)	26.59		
生化学的検査			
Na(mEq/l)	145	HDL-C(mg/dl)	35
K(mEq/l)	4.5	HbA1c(%)	13.9
Cl(mEq/l)	109	CEA(ng/ml)(<5.0)	24
Ca(mg/dl)	8.7	CA19-9(U/ml)(<37)	7
IP(mg/dl)	3.7	*AFP(ng/ml)(<10)	22,790
UN(mg/dl)	33	*空腹時BS(mg/dl)	208
UA(mg/dl)	7.9	*空腹時IRI(μ U/ml)	16
Cr(mg/dl)	2.43		
TP(g/dl)	5.9		
T-Bil(mg/dl)	0.3		
ALP(IU/l)	213		
γ -GTP(IU/l)	16		
AST(IU/l)	36		
ALT(IU/l)	45		
CK(IU/l)	52		
LDH(IU/l)	132		
TC(mg/dl)	146		
TG(mg/dl)	87		

ら噴門部にかけて瀰漫浸潤性胃癌を認めた(図2)。本症例の術前検査は表2に示すが、特に血中AFP値は22,790 ng/mlと異常高値を示した。この段階で他に転移巣を認めなかったため手術を施行した。

手術所見は胃癌取り扱い規約ではUM, Less~post, 4型, T4, N3, H1, P1, CY1, M0, Stage IVであり、肝十二指腸間膜周囲のNo12リンパ節がNo8リンパ節と一塊となつて存在し、十二指腸へ浸潤しており、さらに肝S7に肝転移を認め、腹水細胞診にて陽性であった事より試験開腹のみで終了した。なお術前生検した病理組織検査では低分化型腺癌であり、またPAP法にてAFPの腫瘍細胞内での局在を認めた(図3)。本症例は腫瘍増悪のため術後45日目に癌死した。

症例3 : 73歳, 女性, 身長165 cm, 体重65 kg
既往歴 : 高血圧症, 気管支喘息, 高コレステロー

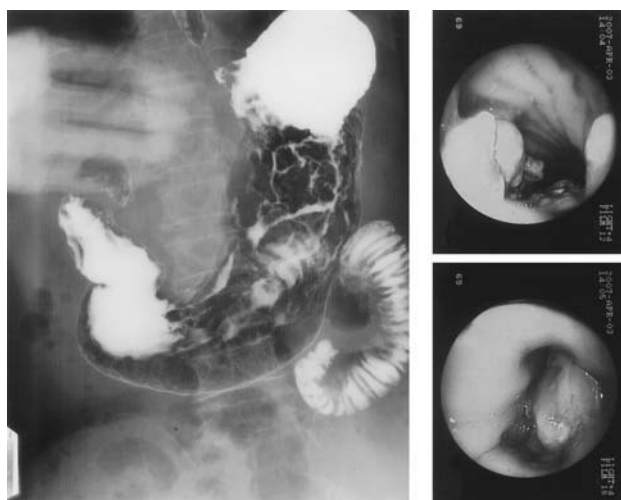


図2 症例2における胃透視像(左)と胃内視鏡像(右)

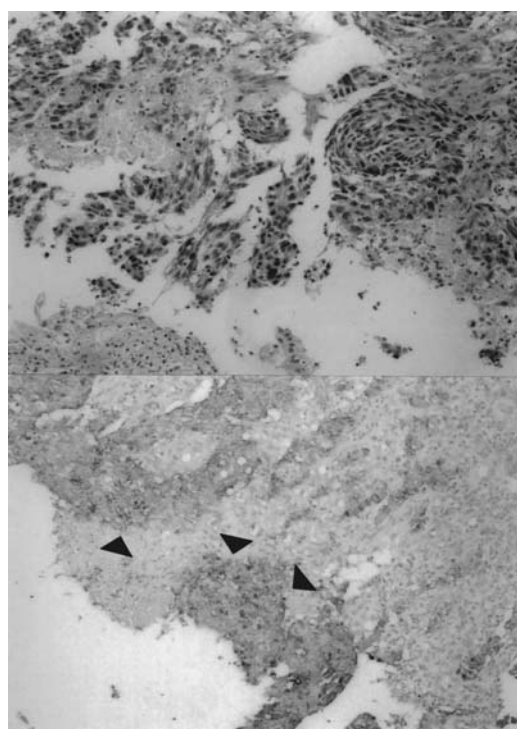


図3 症例2における術前胃内視鏡においての生検組織のH.E像(上図)及び抗AFP抗体を用いた免疫染色像(下図)
腫瘍細胞内にAFPの局在を認める(→; ×200)

ル血症

現病歴：1983年より糖尿病を指摘され、HbA1cは9.8%であった。インスリン治療を薦められたが、本人が拒否し、内服加療、食事療法、運動療法を行っていた。グリクラシド、塩酸メトホルミンが処方されていたが、血糖コントロール不良であった。その後空腹時血糖は176 mg/ml、空腹時インスリン値は15 μU/mlでありインスリン抵抗性糖尿病と考えられたが依然内服薬で加療され血糖コントロールは不十分であり、インスリン治療が開始された。1992年7月吐血があり、当院へ来院し緊急胃内視鏡を施行したところ胃内にBorrmann IV型の進行胃癌が発見された。なお当院来院時の検査所見は表3に示す。術前検査で術前血中AFP値は14,700 ng/mlであった。本症例に対して胃全摘出術、再建はRoux-en-Y法を施行した。術後の病理組織像では肝様腺癌に加

表3 症例3における術前血液、生化学、糖尿病検査、血中AFP値

血液検査			
WBC(μl)	4,500		
RBC(×10 ⁶ /μl)	2.64		
Hb(g/dl)	7.8		
Ht(%)	23.4		
Plt(×10 ⁴ /μl)	20.4		
生化学的検査			
Na(mEq/l)	142	HDL-C(mg/dl)	64
K(mEq/l)	3.8	HbA1c(%)	9.8
Cl(mEq/l)	106	CEA(ng/ml)(<5.0)	22
Ca(mg/dl)	8.9	CA19-9(U/ml)(<37)	2
IP(mg/dl)	3.6	※AFP(ng/ml)(<10)	14,700
UN(mg/dl)	24	※空腹時BS(mg/dl)	176
UA(mg/dl)	6.2	※空腹時IRI(μU/ml)	15
Cr(mg/dl)	1.84		
TP(g/dl)	5.2		
T-Bil(mg/dl)	0.9		
ALP(IU/l)	284		
γ-GTP(IU/l)	24		
AST(IU/l)	24		
ALT(IU/l)	62		
CK(IU/l)	64		
LDH(IU/l)	241		
TC(mg/dl)	286		
TG(mg/dl)	242		

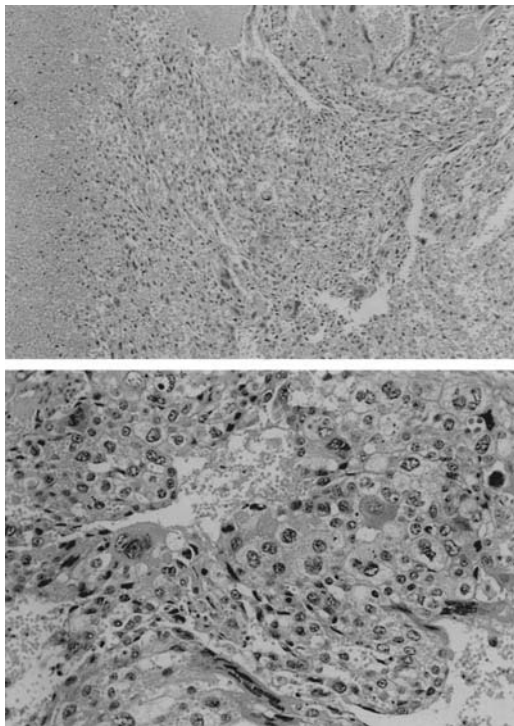


図4 症例3における切除標本の病理組織像及び、抗AFP抗体を用いた免疫染色像

H.E染色による病理組織像では肝様腺癌(上段)に加え、絨毛癌を認めた。一方抗AFP抗体を用いた免疫染色では肝様腺癌部にAFPの局在を認めた(下段)。

え絨毛癌組織も認め、さらに未分化細胞も認めた(図4)。本症例は術後化学療法を行なったが、術後肝臓転移にて死亡した。尚、切除標本を抗AFP抗体を用いPAP法にて免疫染色したところ腫瘍細胞(肝様腺癌部)が陽性に染色された。

考 察

今日、胃癌の危険因子として *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染が最も注目を集めている⁷⁾。しかし、胃癌の中には *H.pylori* 以外にも食事性因子など様々な要因が関与している点が指摘されている。一方、本邦では生活様式の欧米化により糖尿病患者が増加の一途にある。糖尿病は動脈硬化性疾患を始めとし多彩な合併症を引き起こす事が知られているが、近年悪性腫瘍との関係が注

目されるようになった^{8,9)}。しかし悪性腫瘍の中でも糖尿病と胃癌発癌との関係については文献上殆ど検討がない。

ところで生活習慣病のモデル地区として有名な福岡県久山町の疫学的調査で血糖レベルと胃癌発症との関連についての検討がなされた報告¹⁰⁾が2006年に発表された。さらに若年者におけるI型糖尿病患者2名に未分化型胃癌の発症がみられたとの臨床報告例が2006年報告された⁴⁾。今回、著者はインスリン非依存型糖尿病で治療効果が不十分で最終的にインスリン治療が施された重症糖尿病にAFP産生胃癌を発症した3症例を経験したことを契機にこれらの事実から推測して高血糖、高インスリン血症が長期持続すれば胃癌発癌過程が惹起される可能性があるのではないかと疑問を持った。文献的には高血糖、インスリン抵抗性を伴った高インスリン血症が胃発癌に影響をおよぼすか否かについての基礎的研究は殆どない。唯一福岡県久山町のモデル地区において行われた疫学的調査があるのみである。

池田ら¹⁰⁾によって行われた福岡県久山町の糖尿病患者の血糖レベルと胃癌発症との関係についての疫学的検討があり、この論文によれば以下の点が指摘されている。池田らは空腹時血糖が95 mg/dl以下の血糖低値群、96~104 mg/dlの中間値群、105 mg/dl以上の血糖高値群に3分類しそれぞれの胃癌発症率を検討した。結果は男性では中間値群、高値群において有意に胃癌発症率が高く、女性においても高値群が低値群に比べ有意に発症率が高く、さらに糖尿病の有無にかかわらず血糖値の軽度上昇が胃癌発症の危険因子になる点を報告している。しかも男女合わせて性、年齢、*H.pylori*感染、消化性潰瘍の既往、body mass index (BMI)、血清コレステロール値、飲

酒, 喫煙, 食事性因子を調整した多変量解析で胃癌発症の相対危険度は血糖中間値群, 高値群ともに血糖上昇が胃癌発症の独立した有意な危険因子であると報告している。次にこれらの対象者を *H.pylori* 感染の有無に分類し, 空腹時血糖レベルと胃癌発症を検討している。結果は *H.pylori* 感染者における胃癌発症の相対危険度は空腹時血糖レベルが高いほど有意に上昇し, 他方 *H.pylori* 陰性者では全くこのような事実は認めなかったと報告している。今回の疫学的調査は高血糖と胃癌発症という観点からみれば非常に意義のある内容であるが, その詳細な分子生物学的機序については不明である。

糖尿病症例が膵癌, 肝癌, 大腸癌などの悪性疾患発症と関係があるとする基礎的研究も含めた報告は欧米で僅かではあるが報告されている^{8,9,11)}。これらの報告をまとめれば糖尿病合併悪性腫瘍の発癌過程については以下の可能性が指摘されている。糖尿病患者では持続的な高血糖により循環血液中や組織中でメイラード反応が起こり, アマリド転位物が生成される。その後の反応で最終的に終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) が産生され, この一連の反応から活性酸素が発生し, 組織への酸化ストレスが起こる。酸化ストレスが亢進すると DNA 障害が誘発され, 発癌が惹起されるのではと推測される。一方, メタボリックシンドロームで糖尿病に至らない軽度な耐糖能異常症例や膵β細胞機能低下発症前のインスリン非依存型糖尿病患者ではインスリン抵抗性に加え高インスリン血症が長期間持続している。胃癌組織においてもインスリン受容体や insulin-like growth factor (IGF-I) 受容体の発現亢進が認められ, この受容体にインスリンが結合する事により腫瘍細胞が刺激され, また癌細胞の

アポトーシスが抑制され腫瘍細胞の増殖が促進する事が確認されている¹²⁾。またテンジクネズミの胃上皮細胞の培養実験で細胞増殖にインスリンが関与しているとの実験的報告もあり¹³⁾, 高インスリン血症が胃癌増殖過程に関与している可能性が示唆される。

AFP 産生胃癌の発生機序については諸説がある。今回, 免疫組織化学的に AFP が胃癌組織内に局在する事を示し, 3 症例とも AFP 産生胃癌であるという事を証明し得た。一般に胃癌が AFP 産生能を獲得する機序として 1) 肝細胞化生²⁾, 2) 卵黄囊腫瘍への retrodifferentiation (yolk-sac-like type)¹⁴⁾, 3) 胎生期胃腸管への retrodifferentiation (fetal intestinal type)¹⁵⁾などが推測されているが, 産生臓器による AFP 糖鎖の違い, レクチン結合性により今のところ 3) の説が強く支持されている。AFP 産生胃癌のように胃未分化癌については一般的な胃癌発症機序である腸上皮化生を経ずに胃固有粘膜腺管から発生するとされてきたが, 近年“胃型細胞形質を有する分化型微小癌”が発癌初期に多い事が判明し, この胃型細胞形質を有する分化型癌に E-cadherin 遺伝子異常が加わり未分化型となり, さらに未分化癌の進行とともに線維芽細胞成長因子 (fibroblast growth factor: FGF) 受容体 2 型 : (fibroblast growth factor receptor 2: FGFR2) をコードする k-sam 遺伝子や肝細胞成長因子 (hepatocyte growth factor: HGF) 受容体をコードする c-met 遺伝子の増幅が 20-40% に認められ事が明らかとなった¹⁶⁾。FGF はヘパリン親和性ペプチド成長因子で神経外胚葉, 中枢葉由来細胞に作用し増殖分化, 細胞機能維持に働くとされ特に FGF の中でも FGF-2 は basic FGF と呼ばれ高血糖での発現亢進が認められ

る¹⁷⁾。

自験例はいずれも血糖コントロール不良群であり、インスリン治療も施行されていた。従って高血糖によって増強された basic FGF (FGF 2) を中心とする FGF シグナルやあるいは高血糖に伴って産生された AGEs により胃細胞内の DNA 損傷が惹起され未分化型微小癌の発症し、またインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症によるインスリン過剰状態が IGF-I やインスリン受容体を刺激し腫瘍細胞増殖能が亢進し AFP 産生胃癌を発症したのではないかと推測される。以上の結論はあくまでも他の研究よりの類推である。しかし糖尿病と AFP 産生胃癌の合併が単なる偶然的現象である可能性は否定できないが、両者に病因論的つながりが存在する可能性も決して否定はできないと考える。

肥満から様々な病態が引き起こされることが近年盛んに基礎研究されているが、特に脂肪細胞から分泌されるアデポカインのひとつであるアデポネ

クチンはインスリン感受性増強作用、抗動脈硬化作用抗炎症作用、抗腫瘍作用などを有している。最近 BMI に関係なく胃癌患者においてアデポネクチンレベルが低いとの報告もあり、高血糖、糖尿病と胃癌の関係にアデポネクチンが介在している可能性もある¹⁸⁾。

インスリン依存型糖尿症例はもとより急増の一途にあるインスリン非依存型糖尿患者、あるいはメタボリックシンドロームの耐糖能異常症例では高血糖、高インスリン血症が胃癌の発症を誘発する可能性があることを想定するならば今後、疫学、臨床、基礎の幅広い分野で高血糖と胃癌の関係について詳細な研究が必要であると考え。また糖尿病症例と消化管癌、膵癌、肝臓癌との関連性を指摘する文献もあり¹⁹⁾、糖尿病症例、特にインスリン抵抗性コントロール不良群では一度は消化器癌も含めた悪性疾患の精査が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 小林達則, 上川康明, 上山 聡, 他: 広範な門脈腫瘍栓と胃静脈瘤の合併を契機に診断された AFP および PI VKA-II 産生胃癌の 1 例. 癌の臨床52: 441-448, 2006
- 2) 石倉 浩, 水野一也, 社本幹博, 他: 胃の肝臓腺癌疾患単位の提唱とその臨床病理学的特性. 胃と腸22: 75-83, 1987
- 3) 後藤由夫. 胃・食道癌と糖尿病. Diabetes Frontier 13: 620-622, 2002
- 4) 八木邦公, 鈴木 薫, 伊藤直子, 他: 早期未分化型胃癌を伴った若年発症糖尿病の 2 女性例. 内分泌・糖尿病科22: 231-236, 2006
- 5) 日本膵臓学会編. 糖尿病治療ガイド, 2002-2003
- 6) 胃癌取り扱い規約第13版. 金原出版社, 1999年
- 7) Hirshowitz BI: A critical analysis with appropriate controls, of gastric acid secretion and pepsin secretion in refractory gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 98: 654-661, 1990
- 8) Adachi Y, Lee C, Coffe C, et al: Effect of genetic blockade of the insulin-like growth factor receptor in human colon cancer cell lines. Gastroenterology 123: 1191-1204, 2002
- 9) Min Y, Adachi Y, Yamamoto H, et al: Genetic blockade of the insulin-like growth factor I receptor: a promising strategy for human pancreatic cancer. Cancer Res 63: 6432-6441, 2003
- 10) 池田文恵, 清原 裕. 生活習慣と胃癌(2) 血糖と胃癌. 臨床消化器内科 1163-1168, 2006
- 11) Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. Physiol Rev 70: 591-614, 1990
- 12) Min Y, Adachi Y, Yamamoto A, et al: Insulin-like

- growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and Inhibits tumor growth in human gastric cancer xenograft. *Gut* 54: 591-600, 2005
- 13) Ogihara S, Yamada M, Saito T, et al: Insulin potentiated mitogenic effect of epidermal growth factor on cultured guinea pig gastric mucous cells. *Am J Physiol* 271: 104-112, 1996
- 14) Tustusmi Y: Differentiation of gastric cancer cell; analysis using Immunocytochemistry. *Digestive diseases and Pathology*, Vol 1 Field and Wood Philadelphia 1-49, 1994
- 15) Matsumou H, Konishi F, RoswellyEAJ, et al: Alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma with enteroblastic differentiation. *Cancer* 73: 534-540, 1994
- 16) Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, et al: Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 189: 227-230, 1992
- 17) Teshima-Kondo S, Kondo K, Prado-Lourenco L, et al: Hyperglycemia upregulates translation of the fibroblast growth factor 2 mRNA in mouse aorta via internal ribosome entry site. *FASEB J* 18: 1583-1589, 2004
- 18) Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, et al: Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res* 15: 466-472, 2005
- 19) 八辻 賢, 橋本悦子. 糖尿病とNASH, 肝がん. *Practice* 23 : 639-644, 2006