

# 膵管内乳頭粘液性腫瘍と発癌に関する検討

消化器内科

指導教員 小池 和彦 教授

川久保 和道

## 目次

要旨	3
1. 緒言	4
2. 方法	7
1) 対象	7
2) IPMN 診断時の治療方針	7
3) 経過観察の方法	8
4) 年齢調整罹患率の算出方法	9
5) 統計学的解析	10
3. 結果	16
1) 患者背景	16
2) IPMN 診断時の他臓器癌	16
3) 経過観察中の膵発癌	20
4) 経過観察中の他臓器発癌	25
5) 経過観察中の死亡原因	25
4. 考察	30
5. 結語	39
6. 参考文献	40
7. 謝辞	48

## 要旨

膵管内乳頭粘液性腫瘍は膵発癌の危険因子であることは知られている一方、膵以外の他臓器癌の合併が多いという報告が散見されるが、後ろ向き研究のみである。今回の研究では、642人のIPMN患者を前向きに経過観察したところ、年率1.3%で39人の患者に40の他臓器発癌が見られた。標準化罹患率比は0.94 (0.67–1.29) であり、95%信頼区間が1をまたいでおり、IPMN患者における他臓器癌罹患率は、年齢性別を適合させた一般日本人と比較して高いとは言えないことが示された。また、同IPMN患者に、年率0.6%で17人の膵発癌を認め、SIRは10.7 (6.2–17.1) であり、膵癌罹患率が有意に高いことが示された。

## 1. 緒言

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN) は、1982 年に大橋らによって予後のよい粘液産生性膵癌として初めて報告されたのち<sup>1</sup>、病理診断学の発達とともに体系化されてきた膵上皮性腫瘍の一つである。1996 年に世界保健機構 (WHO) の分類で膵腫瘍として確立された後は IPMN に対する認知が世界的に広まり、CT や MRCP といった非侵襲画像診断機器の発達とともに、近年は IPMN の診断が増加の一途をたどっている<sup>2-5</sup>。一方、IPMN は組織学的に、良性である腺腫から悪性である浸潤癌まで幅広く、同一病変内にも腺腫と浸潤癌が混在することもあり、術前の診断は困難であることが多い<sup>6-10</sup>。2006 年には、IPMN/MCN 国際診療ガイドラインにより外科的切除の適応が示されたが、悪性の診断能は十分とはいえず、外科的切除を行うか経過観察をするかの判断は未だに意見の分かれるところである<sup>5, 11-13</sup>。さらに、IPMN 診断時には膵癌の併存が多くみられ<sup>14-16</sup>、また、IPMN を長期に経過観察すると異時性に膵癌が高頻度に発生してくることが報告されており<sup>17-22</sup>、IPMN が膵発癌のリスクファクターであると考えられている。一般的に膵癌は診断時に既に進行癌であることが多く、極めて予後不良である<sup>23, 24</sup>。2009 年のわが国の膵癌による死亡者数は 26791 人に上り、癌の死亡原因の第 5 位となっている<sup>25</sup>。また、年間死

亡者数と罹患数がほぼ同数であり、膵癌が予後不良の癌腫であることを示している。したがって、膵癌のリスクファクターとしての IPMN の診断、治療、予後の解明はますます重要になると考えられている。

一方、IPMN の患者では、膵癌や他の嚢胞性膵腫瘍の患者と比べて、膵以外の他臓器癌の合併する確率が高いという報告も散見されている<sup>26-33</sup>。これらの報告によると、IPMN 患者のうち、10 から 38%の頻度で他臓器癌が合併するとされている。しかし、これらの報告は後ろ向き研究、症例対象研究のみであり、大きなバイアスがかかっている可能性がある。IPMN は高齢者に多く診断されるため、ただ単に他臓器癌が多い高齢者を対象とし、IPMN 患者に他臓器癌が多いように見えている可能性がある。日本人の悪性新生物罹患数、死亡数とも、人口の高齢化とともに年々増加しており、IPMN 患者さんの治療方針決定のためには、他臓器癌の合併が多いかどうかは重要な問題である<sup>25</sup>。

一般に、ある集団での罹患率を基準集団での罹患率と比較する場合には、人口構成を調整した罹患率（年齢調整罹患率）を用いて比較を行う。がん罹患率とは、ある集団で新たにがんと診断された人数のことで、がん罹患率とは、ある期間の罹患数のことで、個人のある一時点におけるがん罹患のリスクを表す。つまり、IPMN 患者に他臓器癌の合併が多いかどうかを知るには、IPMN 患者での年齢調整罹患率を計算する必要がある。そして、算出された癌腫での年

年齢調整罹患率を、一般集団での罹患率と比較することで、その癌腫の発癌が  
いかどうか知ることができる<sup>34</sup>。

本研究では、当科にて IPMN と診断された患者を前向きに経過観察し、  
他臓器癌の罹患数を調べ、年齢性別を適合させた一般日本人での罹患数と比較  
することにより、IPMN 患者に他臓器癌の合併が多いのかどうかを明らかにする  
ことを目的とした。また、同時に膵癌の罹患数も調べることにより、膵癌の合  
併頻度についての検討も行った。

## 2. 方法

### 1) 対象

1995年1月から2008年12月までに東京大学医学部附属病院にて803人の患者がIPMNと診断された。IPMNの患者は、診断時に理学的診察、既往歴聴取、血液検査（腫瘍マーカー、血糖値、血清アミラーゼ値を含む）を受けた。さらに、画像検査としては、腹部超音波(US)、造影CT、MRCP、もしくは超音波内視鏡(EUS)が行われた。ERCPやEUS-FNAは必要に応じて行われた。IPMNの診断は、各種画像検査にて主膵管と明らかに交通が確認できる、分枝膵管拡張と定義した<sup>35</sup>。主膵管型IPMNと分枝型IPMNの診断はコンセンサスガイドラインに従い、主膵管型IPMNは分枝膵管の拡張が見られないものと定義した<sup>11</sup>。主膵管と交通の見られない膵嚢胞性病変は今回の研究から除外した。

### 2) IPMN 診断時の治療方針

IPMNの診断時の治療方針として、2006年にコンセンサスガイドラインが発表される前は、以下のいずれかを認める場合は外科的切除を行った。壁在結節の存在、主膵管径が7mm以上、分枝膵管（嚢胞）径が40mm以上、膵液細胞診にて悪性細胞の検出、急性膵炎の合併など有症状例。2006年にコンセンサ

スガイドラインが発表されてからは、概ねこれに従った<sup>11</sup>。IPMNの診断時に、45人の患者さんは、上記基準に従って外科的切除を行った。外科的切除の適応と判断されたうち、15人は全身麻酔が禁忌であり、95人は患者さんの希望により、外科的切除を行わなかった。経過観察期間が1年に満たない患者161人を除き、642の患者を前向きに経過観察した。(図1)

### 3) 経過観察の方法

本研究の対象となった患者の経過観察の方法としては、1年に2回の外来での診察、空腹時血糖、アミラーゼ、腫瘍マーカーを含む血液検査、画像検査を行った。画像検査としては、US、CT、MRCP、EUSのいずれかを半年に1度行った。これらの検査で、膵癌の発生が疑われた場合には、ERCPもしくはEUS-FNAを行い、病理学的診断を得た。切除適応がある場合は、外科的切除を行い、切除不能または患者の併存疾患や年齢などにより切除できない場合は、典型的画像診断および臨床的経過にて膵癌の診断とした。非切除の場合は、主膵管または拡張分枝内に隆起があり、周囲に浸潤影あるような典型的な画像を呈するものをIPMN由来浸潤癌と診断し、拡張分枝と離れている場合、接していても嚢胞性病変に変化が乏しいが腫瘤像を認め典型的なIPMN由来浸潤癌とは診断できないものは、通常型膵癌と診断した。



経過観察中、体重減少、貧血の進行、腫瘍マーカーの上昇など悪性疾患の存在を疑う所見があっても、膵癌の発生が見られない場合には、他臓器癌の発生を疑い各種検査を追加した。上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、胸部レントゲン、PETなどを、疑われた癌腫に応じて行った。悪性疾患の存在を疑うような症状、血液検査、画像検査の所見が無い患者の場合は、一般的に日本で行われるような、1年に1度のスクリーニング検査（便潜血反応検査、胸部レントゲン検査、胃バリウム検査など）を勧めた。他臓器癌の診断には、病理学的な診断を得ることを原則とした。

経過中に、外来通院が不可能になった患者の場合には、電話でのインタビューまたは転院先病院に問い合わせを行い予後調査を行った。

#### 4) 年齢調整罹患率の算出方法

年齢調整罹患率には、ある集団の構成が基準人口と同じであると仮定して算出する直接法と、基準人口集団での年齢階級別罹患率を用いて計算する間接法がある<sup>34</sup>。本研究では、患者集団が小さいため、後者を用いた。すなわち、IPMN患者集団の年齢階級別罹患率を一般日本人口集団の年齢階級別罹患率と同じと仮定した場合の罹患数（期待罹患数）を計算し、実際に観察された罹患数（観察罹患数）との比、いわゆる標準化罹患率比(SIR ; standardized incidence ratio)

を求めた。ある患者  $X_i$  と年齢性別を適合させた一般日本人  $C_i$  の年齢  $A_{i1}$  でのある癌腫  $C$  の期待罹患率が  $I_{c_{i1}}$ 、ならびに年齢  $A_{i1}$  での期待全死亡率が  $Ma_{i1}$  であるとする、最初の 1 年でのある癌腫の期待罹患数  $N_{i1}$  は  $I_{c_{i1}}$  である。そして、次の年の期待罹患数  $N_{i2}$  は、 $(1 - Ma_{i1}) \times I_{c_{i2}}$  となる。同様にして、 $N_{ij}$  は  $(1 - Ma_{i(j-1)}) \times I_{c_{ij}}$  と計算される。そして  $C_i$  に対する期待罹患数  $N_i$  は、 $N_{ij}$  を 1 年目から  $m$  年目まで足し算すれば算出できる ( $N_i = \sum_{j=1}^m N_{ij}$ )。そして  $N_i$  を 642 人分足し算し、年齢性別をマッチさせた一般日本人の期待罹患数を算出した ( $\sum_{i=1}^{642} N_i$ )。SIR の 95%信頼区間はポアソン分布を仮定して算出した。SIR が 1 より大きい場合は一般日本人口集団よりも罹患が多く、1 より小さい場合は、罹患が少ないことになる。そして、95%信頼区間が 1 をまたがない場合は、統計学的に有意ということになる。一般日本人口集団での年齢階級別罹患率ならびに年齢階級別死亡率は、国立がん研究センターがん対策情報センターで公表されている地域がん登録全国推計によるがん罹患データおよび厚生労働省から公表されている性・年齢階級別にみた死亡数・死亡率(人口 10 万対)の年次推移を用いた(表 1、2)<sup>36,37</sup>。

## 5) 統計学的解析

他臓器癌の罹患率は人年法および累積罹患率は Kaplan-Meier 法により算出した。また、連続変数は対応のある t 検定、度数分布はフィッシャの直

接確率検定もしくはカイ 2 乗検定を用いて、比較を行い、他臓器発癌のハザード比を算出するのに無条件ロジスティック回帰を用いた。すべての統計解析は両側検定で行い、P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。統計学的解析は、JMP 8.0.1(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いて行った。

図 1. フローチャート

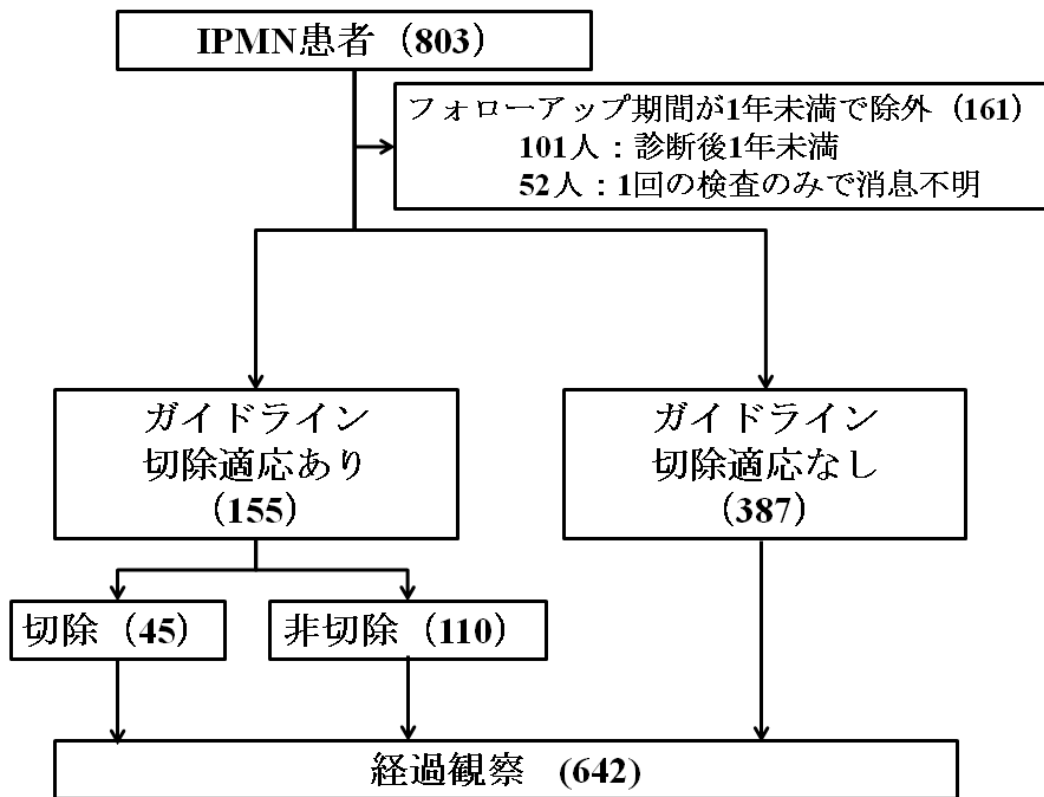


表 1. 年齢性別階級別罹患率(2003 年)

(地域がん登録全国推計値、国立がん研究センターがん対策情報センター<sup>36</sup>)

部位	性別	0-4歳	5-9歳	10-14歳	15-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35-39歳	40-44歳
全部位	男	13.5	9.5	6.1	11.3	16.2	22.0	30.6	54.2	106.6
全部位	女	14.1	7.5	6.8	9.2	16.0	29.1	71.5	121.8	199.3
口腔・咽頭	男	0.1	0.0	0.1	0.2	0.8	0.8	2.0	3.0	3.0
口腔・咽頭	女	0.0	0.0	0.1	0.5	1.1	0.5	0.7	1.3	1.9
食道	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	2.4
食道	女	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3
胃	男	0.0	0.0	0.0	0.5	1.2	1.5	3.1	6.6	22.2
胃	女	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4	1.6	4.9	9.9	20.0
肝臓	男	0.4	0.1	0.1	0.0	0.5	0.3	0.7	1.9	6.7
肝臓	女	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.3	0.3	0.2	0.9
胆嚢・胆管	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.5	1.4
胆嚢・胆管	女	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	1.1
膵臓	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1	0.0	1.0	4.0
膵臓	女	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.8	1.8
喉頭	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.1	0.8
喉頭	女	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
肺	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	1.4	4.1	7.5
肺	女	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.8	0.7	3.0	4.9
皮膚	男	0.0	0.0	0.1	0.0	0.3	0.9	1.4	1.2	1.2
皮膚	女	0.4	0.0	0.3	0.2	0.4	0.3	0.5	2.3	1.4
乳房	女	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	5.0	19.4	47.3	90.8
子宮	女	0.0	0.0	0.0	0.1	2.0	5.8	20.6	26.5	29.3
卵巣	女	0.0	0.0	0.7	1.2	1.2	3.4	3.8	6.1	10.5
前立腺	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
膀胱	男	0.2	0.0	0.0	0.3	0.1	0.5	0.7	2.4	2.3
膀胱	女	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3
腎など	男	0.5	0.2	0.0	0.0	0.6	1.1	0.7	1.6	4.1
腎など	女	0.6	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.5	0.6	2.8
脳中枢神経系	男	2.3	3.6	0.6	1.3	2.1	1.6	1.8	2.0	3.5
脳中枢神経系	女	1.9	0.9	0.9	0.6	0.2	0.6	2.2	1.0	1.2
甲状腺	男	0.0	0.1	0.0	0.0	0.8	1.1	0.9	3.0	2.2
甲状腺	女	0.0	0.0	0.4	0.6	2.3	3.0	4.9	7.7	8.7
悪性リンパ腫	男	0.4	1.2	2.4	2.7	2.8	2.7	3.6	7.2	13.4
悪性リンパ腫	女	0.7	1.1	0.4	1.3	2.1	1.9	2.4	2.7	5.6
多発性骨髄腫	男	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3
多発性骨髄腫	女	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.8
白血病	男	4.6	3.1	1.6	2.1	1.8	3.5	2.9	1.9	5.1
白血病	女	4.0	3.4	1.1	2.0	2.1	1.0	2.2	2.3	2.5
大腸	男	0.0	0.1	0.0	0.4	0.6	1.5	4.1	8.6	19.3
大腸	女	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	1.1	3.8	7.9	15.4

表 1. 続き

45-49歳	50-54歳	55-59歳	60-64歳	65-69歳	70-74歳	75-79歳	80-84歳	85歳以上	部位
194.5	369.3	642.4	1070.3	1603.0	2436.2	3025.5	3485.8	3911.1	全部位
307.5	376.1	471.9	568.1	721.8	959.2	1185.2	1457.5	1887.9	全部位
7.9	12.6	20.4	29.3	38.2	42.1	44.1	52.3	46.2	口腔・咽頭
2.5	4.4	5.3	7.8	9.5	10.5	16.5	19.4	23.8	口腔・咽頭
8.0	17.0	36.0	58.4	65.0	90.4	94.3	94.4	76.9	食道
3.1	2.8	5.2	5.8	9.7	11.3	11.8	16.3	28.2	食道
43.8	89.0	148.4	230.5	342.4	483.5	584.0	622.9	750.6	胃
27.9	36.8	59.2	70.4	106.5	150.5	201.3	244.7	339.0	胃
14.4	35.9	60.0	99.8	150.7	212.1	216.1	204.7	211.3	肝臓
1.7	4.9	12.4	22.1	51.1	79.6	94.4	112.4	104.7	肝臓
2.0	5.9	9.1	20.4	32.4	51.2	82.3	138.4	175.2	胆嚢・胆管
2.7	4.6	7.3	14.2	23.0	36.8	62.0	105.2	151.4	胆嚢・胆管
4.9	14.6	23.9	41.4	53.5	77.5	102.8	131.4	135.5	膵臓
5.0	7.8	11.9	20.1	27.7	45.8	57.1	82.6	124.3	膵臓
1.8	4.6	9.6	15.0	20.3	25.7	29.9	29.3	19.6	喉頭
1.0	0.0	0.8	1.4	2.1	1.4	3.2	2.0	2.1	喉頭
20.6	39.0	78.5	126.4	207.8	403.8	578.2	716.7	749.0	肺
10.5	19.0	32.8	46.9	71.2	102.8	135.1	165.1	217.2	肺
1.9	2.1	3.3	8.7	10.2	19.7	28.6	35.0	71.8	皮膚
2.3	2.7	3.6	5.8	13.1	12.7	19.8	37.0	72.9	皮膚
144.8	137.0	125.5	132.3	117.4	107.6	109.3	101.4	80.0	乳房
35.6	39.4	55.0	41.9	35.4	44.2	45.5	44.3	47.2	子宮
17.3	23.5	25.5	18.7	17.8	22.0	18.9	24.6	27.0	卵巣
1.5	8.6	27.7	92.0	191.4	342.1	450.6	467.0	511.9	前立腺
5.8	12.9	19.1	29.7	44.0	90.5	110.9	146.3	196.4	膀胱
1.1	1.6	2.9	4.6	10.3	17.6	23.2	34.5	46.8	膀胱
7.0	13.0	18.4	23.1	34.9	51.3	59.3	73.1	61.8	腎など
2.4	6.9	7.4	10.3	14.4	20.0	26.0	29.9	35.9	腎など
3.7	4.6	3.3	7.9	8.9	10.0	9.8	10.1	14.4	脳中枢神経系
1.4	1.6	3.4	5.5	5.7	6.3	7.3	11.4	14.8	脳中枢神経系
3.4	4.9	4.8	5.6	5.4	9.3	9.4	11.3	11.9	甲状腺
11.3	14.2	15.4	16.9	15.2	20.3	15.6	11.4	17.6	甲状腺
17.1	15.9	26.2	35.1	57.0	58.8	81.5	106.5	113.4	悪性リンパ腫
7.1	11.8	13.7	18.9	23.6	42.5	44.0	48.9	50.2	悪性リンパ腫
0.8	1.8	4.1	6.0	9.8	12.0	21.8	29.3	31.6	多発性骨髄腫
0.5	1.6	1.8	4.7	5.5	10.8	13.3	18.6	24.5	多発性骨髄腫
5.3	6.4	10.1	12.9	22.6	29.1	33.9	37.5	47.3	白血病
3.7	5.8	6.9	7.5	10.6	14.0	16.8	19.1	20.7	白血病
36.1	66.3	121.6	200.0	272.5	369.6	417.0	471.4	546.7	大腸
26.6	46.9	69.0	101.2	135.2	177.9	223.9	275.2	362.4	大腸

表 2. 年齢階級別死亡率（2003 年）

出典：厚生労働省人口動態統計年報 性・年齢階級別にみた死亡数・死亡率（人口 10 万対）の年次推移<sup>37</sup>

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii03/deth4.html>

性別	0-4歳	5-9歳	10-14歳	15-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35-39歳	40-44歳	45-49歳
男	81.5	12.2	12.1	41.1	59.0	70.2	84.7	113.4	180.7	285.5
女	75.7	10.1	9.6	20.0	25.9	31.9	41.6	59.5	87.3	137.0
	50-54歳	55-59歳	60-64歳	65-69歳	70-74歳	75-79歳	80-84歳	85-90歳	90歳以上	
男	476.9	701.6	1031.3	1648.9	2730.5	4358.3	7388.9	12735.1	21531.4	
女	218.8	298.5	425.9	682.4	1158.3	2050.3	3935.6	7691.2	15549.6	

### 3. 結果

#### 1) 患者背景

642 人の IPMN 患者がこの研究の対象患者であった。361 人(56%)が男性、281 人(44%)が女性、IPMN 診断時の平均年齢が 67.7 歳であった。この対象患者を中央値 50 カ月(範囲 12-189 カ月)にわたり前向きに経過観察を行った。予後調査を 159 人の患者で行ったが、52 人は消息がつかめなかった。患者の臨床的背景を表に示した。診断契機は 24 人では有症状であり、その内訳は、腹痛 5 人、閉塞性黄疸 5 人、急性膵炎 8 人、高アミラーゼ血症 3 人、体重減少 2 人、食欲不振 1 人であった。その他 618 人は無症状で診断され、135 人は検診で、409 人は膵以外の疾患での経過観察中に偶然発見され、68 人は不定愁訴の精査で発見された。IPMN の拡張分枝膵管(嚢胞)径は中央値 16mm(範囲 2-80mm)、主膵管径は中央値 2mm(範囲 1-25mm)、壁在結節は 54 人(8%)に認めた。155 人はコンセンサスガイドラインで外科的切除の対象であった(表 3)。

#### 2) IPMN 診断時の他臓器癌

IPMN 診断時に、167 人(26%)の患者は、他臓器癌の合併があった(表 4)。そのうち 101 人(16%)は IPMN 診断前に他臓器癌を診断されており、66 人(10%)



は他臓器癌の診断と同時に IPMN 診断されている。診断前の他臓器癌としては、大腸癌 25 人、胃癌 23 人、肝細胞癌 13 人、乳癌 10 人、子宮癌 9 人、前立腺癌 9 人の順番が多かった。また、同時に診断された他臓器癌としては、大腸癌 16 人、肝細胞癌 14 人、胆道癌 17 人、胃癌 7 人、前立腺癌 6 人の順番が多かった。

表 3. IPMN642 人の患者背景

平均年齢, 才 ( $\pm$ SD)	67.7 ( $\pm$ 9.4)
男性/女性	361 / 281
平均 BMI, kg/m <sup>2</sup> ( $\pm$ SD)	22.2 ( $\pm$ 3.1)
喫煙歴 (%)	270 (42)
糖尿病 (%)	178 (28)
他臓器癌の既往 (%)	167 (26)
診断前 (%)	101 (16)
診断同時 (%)	66 (10)
有症状 (%)	24 (4)
CA19-9(中央値), U/mL (範囲)	14 (1-2153)
IPMN の場所	
頭部 (%)	268 (42)
体尾部 (%)	209 (32)
多発 (%)	165 (26)
拡張分枝径(中央値), mm (範囲)	16 (2-80)
主膵管径(中央値), mm (範囲)	2 (1-25)
壁在結節あり (%)	54 (8)
主膵管型 IPMN (%)	28 (4)
外科的切除 (%)	45 (7)
経過観察期間中央値, 月 (範囲)	50 (12-189)

表 4. IPMN 診断時の他臓器癌

他臓器癌の種類	診断前	診断同時	合計
大腸癌	25	16	41
胃癌	23	7	30
肝細胞癌	13	14	27
前立腺癌	9	6	15
乳癌	10	2	12
子宮癌	9	3	12
肺癌	5	2	7
胆道癌	0	7	7
血液疾患	3	3	6
膀胱癌	2	3	5
食道癌	3	1	4
腎臓癌	1	2	3
卵巣癌	1	1	2
皮膚癌	1	1	2
脳腫瘍	1	1	2
頭頸部癌	2	0	2
甲状腺癌	2	0	2
絨毛癌	1	0	1
合計	101	66	167

### 3) 経過観察中の膵発癌

経過観察中、年率 0.6% (95%信頼区間 0.4-0.9%)で 17 人の膵発癌を認めた。経過観察開始後、平均 42 カ月 (14 から 113 ヶ月)で膵発癌を認めた (図 2)。

8 人は外科的切除を行い、6 人は通常型膵癌、2 人は IPMN 由来浸潤癌であった。一方、残りの 9 人は診断時切除不能であった。9 人のうち、5 人は細胞学的に、4 人は画像診断のみで膵癌と診断した。切除不能であったものを合わせると、通常型膵癌は 10 人、IPMN 由来浸潤癌は 7 人であった。膵癌の SIR は、10.7 (95%信頼区間 6.2 – 17.1)であった。膵発癌の危険因子につき、年齢、性別、分枝膵管径、主膵管径、多発 IPMN、喫煙歴、糖尿病、BMI で、比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行うと、年齢、多発 IPMN、糖尿病が有意な因子として残り(表 5)、多変量解析を行うと年齢のみが有意な危険因子として残った (表 6)。また、通常型膵癌では年齢のみ、IPMN 由来浸潤癌では、年齢、喫煙歴、BMI が有意な危険因子として抽出された (表 7、8、9)。

図 2. 累積膵発癌率

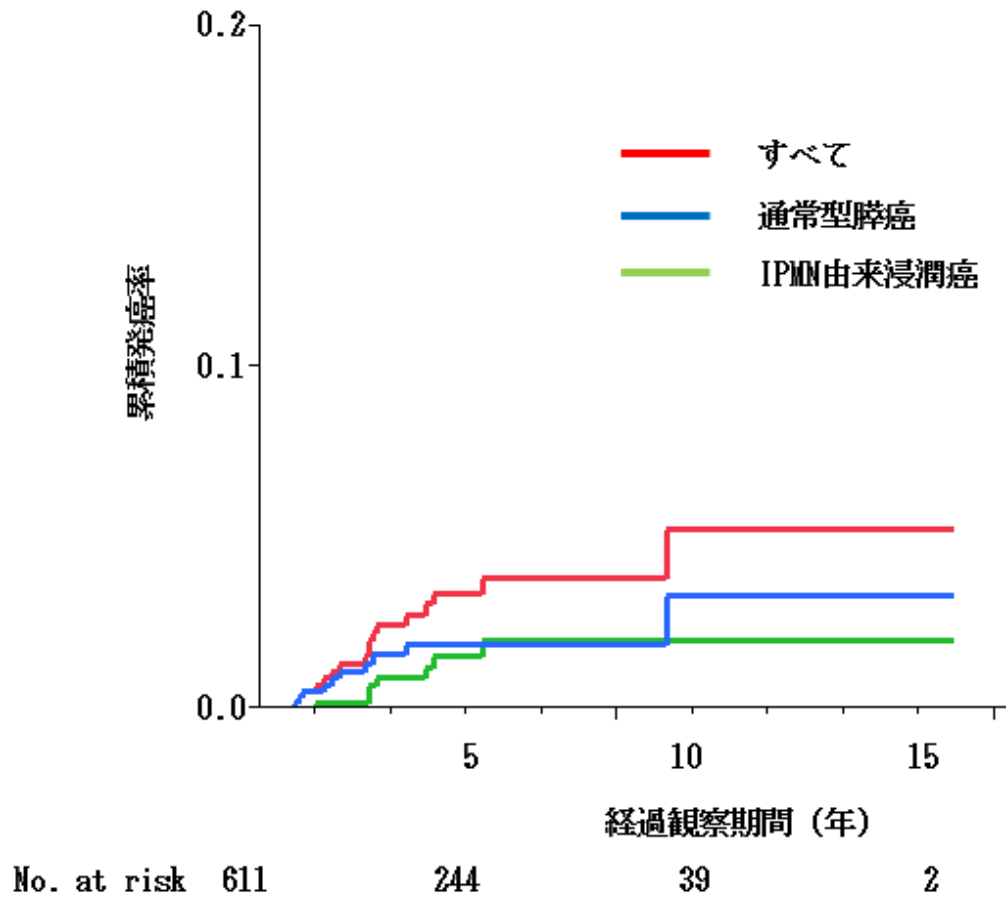


表 5. 比例ハザードモデルによる膵発癌の危険因子(単変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.15	1.07 – 1.24	<0.001*
男性	2.67	0.94 – 9.45	0.0658
分枝膵管径 (+1mm)	1.02	0.97 – 1.05	0.4241
主膵管径 (+1mm)	1.10	0.95 – 1.20	0.1649
多発 IPMN	3.09	1.15 – 9.71	0.0253*
糖尿病	2.78	1.04 – 7.29	0.0421*
喫煙歴	2.12	0.82 – 5.85	0.1228
BMI (+1kg/m <sup>2</sup> )	0.89	0.75 – 1.05	0.1666

BMI ; body mass index

表 6. 比例ハザードモデルによる膵発癌の危険因子(多変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.14	1.06 – 1.24	<0.001*
多発 IPMN	2.13	0.81 – 6.79	0.1481
糖尿病	2.09	0.77 – 5.60	0.1445

表 7 : 比例ハザードモデルによる通常型膵癌の危険因子(単変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.13	1.04 – 1.24	0.0034*
男性	1.89	0.52 – 8.76	0.3404
分枝膵管径 (+1mm)	0.94	0.85 – 1.01	0.0829
主膵管径 (+1mm)	0.91	0.50 – 1.18	0.6233
多発 IPMN	3.00	0.83 – 14.1	0.0940
糖尿病	1.31	0.28 – 4.73	0.7048
喫煙歴	0.98	0.25 – 3.42	0.9695
BMI (+1kg/m <sup>2</sup> )	0.99	0.80 – 1.21	0.9499

BMI ; body mass index

表 8 : 比例ハザードモデルによる IPMN 由来浸潤癌の危険因子(単変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.20	1.07 – 1.36	<0.001*
男性	5.00	0.85 – 94.3	0.0781
分枝膵管径 (+1mm)	1.06	1.02 – 1.10	0.0116*
主膵管径 (+1mm)	1.16	1.00 – 1.27	0.0531
多発 IPMN	3.22	0.69 – 22.7	0.1379
糖尿病	8.02	1.73 – 56.0	0.0079*
喫煙歴	9.10	1.55 – 171.8	0.0118*
BMI (+1kg/m <sup>2</sup> )	0.75	0.56 – 0.98	0.0329*

BMI ; body mass index

表 9 : 比例ハザードモデルによる IPMN 由来浸潤癌の危険因子(多変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.17	1.05 – 1.34	0.0418*
分枝膵管径 (+1mm)	1.04	0.99 – 1.09	0.0943
糖尿病	4.37	0.83 – 32.5	0.0819
喫煙歴	9.31	1.48 – 180.8	0.0153*
BMI (+1kg/m <sup>2</sup> )	0.72	0.49 – 0.99	0.0418*

BMI ; body mass index



#### 4) 経過観察中の他臓器発癌

経過観察中、39人の患者さんに40の他臓器癌の発癌を認めた。診断後平均48カ月(8から124ヶ月)で発癌していた。一人では8カ月後に胃癌、27カ月後に大腸癌を異時性に発癌していた。多く認めた他臓器癌の種類と数は、肝細胞癌(7)、大腸癌(6)、胃癌(6)、肺癌(5)、前立腺癌(4)であった。それぞれ、SIRを計算すると、肝細胞癌 2.17 (95%信頼区間 0.87 - 4.47)、大腸癌 1.02 (0.37 - 2.21)、胃癌 0.76 (0.28 - 1.66)、肺癌 0.75 (0.24 - 1.76)、前立腺癌 1.00 (0.71 - 1.29)であり、すべてのSIRは1をまたいでいた(表10)。

経過観察中、すべての他臓器癌で年率1.3%(95%信頼区間1.0 - 1.8%)で発癌があり、SIRは0.94(95%信頼区間0.67 - 1.29)であった。 Kaplan-Meier法による他臓器癌の発癌は、5年で5.7%、10年で12.5%であった(図3)。他臓器発癌の危険因子につき、年齢、性別、BMI、糖尿病、喫煙歴、拡張分枝径、主膵管径、多発IPMNで、比例ハザードモデルを用いて解析すると、年齢のみが有意な危険因子として抽出された(表11)。

#### 5) 経過観察中の死亡原因

経過観察期間中、75人(12%)の死亡が確認された。そのうち死亡原因が、膵癌18人(24%)、他臓器癌26人(32%)、その他の良性疾患29人(39%)、不明2人であった。

表 10. 経過観察中に発生した癌の観測罹患数、期待罹患数、SIR

種類	観測罹患数	期待罹患数	SIR (95% CI)
大腸癌	6	5.91	1.02 (0.37-2.21)
胃癌	6	7.84	0.76 (0.28-1.66)
食道癌	0	1.29	0
肝細胞癌	7	3.22	2.17 (0.87-4.47)
胆道癌	1	1.37	0.73 (0.02-4.05)
子宮癌	0	0.55	0
卵巣癌	1	0.27	3.66 (0.09-20.4)
乳癌	0	1.44	0
前立腺癌	4	4.01	1.00 (0.71-1.29)
肺癌	5	6.63	0.75 (0.24-1.76)
腎癌	2	0.91	2.19 (0.27-7.92)
膀胱癌	2	1.36	1.47 (0.18-5.31)
皮膚癌	0	0.49	0
脳腫瘍	1	0.22	4.51 (0.11-25.2)
血液疾患	2	2.25	0.89 (0.11-3.21)
頭頸部癌	1	0.75	1.34 (0.03-7.48)
甲状腺癌	1	0.33	3.00 (0.08-16.7)
悪性中皮腫	1	-.**	-.**
他臓器癌合計	39*	41.4*	0.94 (0.67-1.29)*

\*一人の患者に、大腸癌と胃癌の発生あり、SIR は早く発生した胃癌を用いて計算した。

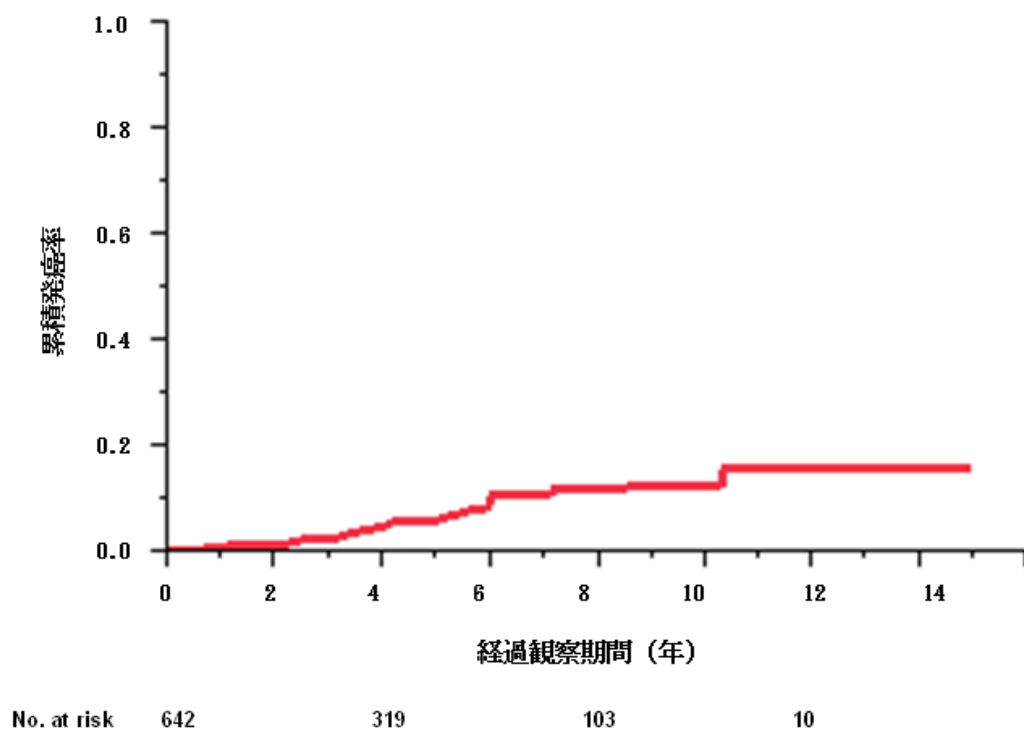
\*\*悪性中皮腫については、統計がなく計算していない。

表 11：比例ハザードモデルによる他臓器発癌の危険因子

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (+1 歳)	1.03	1.00 – 1.07	0.0444*
男性	1.02	0.54 – 1.95	0.9501
分枝膵管径 (+1mm)	1.01	0.98 – 1.03	0.6430
主膵管径 (+1mm)	1.05	0.93 – 1.13	0.3793
多発 IPMN	0.85	0.44 – 1.61	0.6234
糖尿病	1.99	0.99 – 3.79	0.0502
喫煙歴	1.19	0.63 – 2.23	0.5964
BMI (+1kg/m <sup>2</sup> )	0.95	0.85 – 1.06	0.3648

BMI ; body mass index

図 3. 累積他臓器発癌率



#### 4. 考察

今回の研究は、IPMN 患者を前向きに経過観察し、他臓器発癌率を検討した世界で初めての研究である。642 人の IPMN 患者を平均 4.8 年経過観察し、年率 1.3% で 39 人の患者に 40 の他臓器発癌を認めた。そして、すべての他臓器癌での標準化罹患率比 (SIR) が 1 をまたいでおり、IPMN 患者での他臓器発癌率が年齢性別を適合させた一般日本人と比較して高いとは言えないことが示された。

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は、高齢者に多く、緩徐な進展形式をとり、比較的予後良好な疾患であることが知られている<sup>38</sup>。従って、外科的切除ではなくて経過観察される例が増えてきているが、確立した方法はない。また、IPMN そのものの長期経過、予後などの自然史については、未だ明らかになっていないのが現状である。実際、IPMN 患者の死亡原因の報告を見てみると、原病死例は少なく、他臓器癌や合併疾患による死亡が多いことが分かる<sup>27, 31, 32, 39, 40</sup>

(表 12)。今回の研究期間中にも、75 人 (12%) の死亡が確認できたが、膵癌での死亡は 18 人 (24%) であり、過去の報告と同等であるといえる。しかし、他臓器癌や他の疾患と診断された人は、腹部画像検査にて IPMN と診断される機会が増えるため、Recruitment bias が大きくかかっていることが想定されるので、

IPMN 患者に他臓器癌の合併が多いかどうかを知ることはできない。このように、IPMN 患者を経過観察する上では、他臓器癌の合併が多いかどうかを知ることは重要なことであると言える。

今までに、IPMN 患者と他臓器癌の合併頻度を調べた報告がいくつか見られる（表 13）。それらによると、IPMN 患者では、膵癌患者、他の膵嚢胞性疾患患者、または一般人と比べて、他臓器癌の合併のリスクが高く、合併の頻度は、10 から 38%だと報告している。これらの報告は、有病率を調べる症例対象研究、retrospective study であり、正しい合併率を調べることはできていない。

Eguchi らは、年齢階級別罹患率をもとに IPMN 術前で他臓器癌の合併が、一般日本人より 2.41 倍多いと報告しているが、retrospective なものであり、選択バイアスのため他臓器癌の合併を過大評価している可能性がある<sup>30</sup>。Reid-Lombardo らは、外科的切除した IPMN と経過観察した IPMN の両方の患者で、悪性と良性の他臓器腫瘍の頻度を調べ、膵癌患者ならびに一般人よりも他臓器腫瘍の頻度が高いと結論している。しかし、この報告も retrospective であり、罹患率を知ることができない。今回の研究で、IPMN 診断時の他臓器癌の合併率は 25.9%と過去の報告と同等であり、今回の対象患者が特別な集団ではなく、過去の報告と変わらないものであると言える。

IPMN 術後の他臓器癌の合併についての報告もいくつかある。Eguchi ら

は、69人のIPMN患者の術後に10の他臓器癌の発生（肺癌4、前立腺癌2、胃癌1、その他3）があったと報告しているが、数が少ないため多いのかどうかを推定することができていない<sup>30</sup>。Rialらは、19647人の膵癌患者で、診断後に282の他臓器癌があったと報告しているが、これらの患者のなかでIPMN患者はわずか5%しかおらず、IPMN患者での他臓器癌の罹患率については、言及されていない<sup>29</sup>。Sugiyamaらは、IPMN術後の他臓器癌の罹患数が、膵癌術後と比べて多いと報告しているが<sup>32</sup>、膵癌術後の予後はIPMNの予後と比べて極めて不良であり、経過観察期間が両群で違うためと思われる<sup>41,42</sup>。

IPMN診断時に合併している他臓器癌の種類については、日本でよくみられる癌腫（大腸癌、胃癌、肝細胞癌、乳癌、前立腺癌）が多く、過去の報告と同様である。本邦からの報告では、大腸癌、胃癌の順番<sup>30,32</sup>、韓国からの報告では、胃癌、大腸癌の順番<sup>27,31</sup>、フランスからの報告では、前立腺癌、乳癌の順番<sup>28</sup>、アメリカからの報告では、大腸癌、乳癌の順番が多い<sup>26,29</sup>。頻度の高い癌腫は、それぞれの国でよくみられる癌腫であると言える。いくつかの論文では、IPMNには特に大腸癌合併の頻度が高いと報告されているが<sup>26,29,30</sup>、大腸癌の有病率は世界的に高いためだと考えられる<sup>43</sup>。本研究においては、すべてのIPMN患者にスクリーニングの下部内視鏡検査を施行しているわけではないが、一般日本人での期待罹患率と比較しIPMN患者で罹患率が増加しているということ

はなかった。一般的には遺伝的に癌になりやすい患者さんでは、ある特定の臓器の発癌をするが、本研究では IPMN 患者で特定の種類の発癌が多いという傾向は認めなかった。つまり、IPMN 患者は遺伝的に特定の発癌性を有するものではないということが言える。

経過観察中で多く見られる他臓器癌と、診断時に認められる他臓器癌の種類とは、若干異なっている。肺癌は、診断時より経過観察中により多く認められ、過去の報告と同様である<sup>29,30</sup>。おそらく肺癌の好発年齢が IPMN より高いのと、肺癌と診断されていても既に死亡してしまっているためと考えられる。本研究では、既報と比較して肝細胞癌の頻度が高いが、94 人(15%)の患者が C 型肝炎ウイルス抗体陽性であり、一般日本人より高いためと考えられる。実際、肝細胞癌を発癌したすべての患者は、C 型肝炎ウイルス既感染であった<sup>44</sup>。

他臓器発癌した IPMN 患者の臨床的特徴について解析を行い、年齢が高い患者では他臓器発癌のリスクが高かった。Lee らは、MUC2 を発現する腸型の IPMN 患者では他臓器癌の頻度が高いと報告しているが<sup>45</sup>、本研究では IPMN の分枝膵管径、主膵管径に関しては他臓器発癌の有意な危険因子とはならなかった。C 型肝炎は肝細胞癌の強い危険因子であることが知られており、今回の検討で他臓器癌発癌の因子解析に組み込むと、ハザード比 2.67(95%信頼区間：1.32-5.10、p 値 0.007)と非常に強い危険因子となり、年齢を含めた他の因子で有



意な危険因子は抽出されなかった。従って、本研究をより一般化するためには、バイアスの少ないより多くの IPMN 患者にて研究を行う必要があると考えられた。また、喫煙、肥満、糖尿病は発癌の危険因子であることが知られているが、本研究では有意な危険因子とはならなかった<sup>46-48</sup>。おそらく、観察人数が少ないためではないかと思われる。癌家族歴も、発癌の危険因子と考えられているが、今回の研究では詳細なデータが無く、解析することができなかった。

今回の研究では、一般的に日本で行われる他臓器癌のスクリーニングを勧めたが、すべての患者でサーベイランスが行われたわけではない。従って、他臓器癌の罹患率を低く見積もっている可能性は否定できない。しかし、IPMN の経過観察では、一般的な外来診察、血液検査、画像検査を半年に一度を行っているため、進行癌は見落とさずに診断できていると考えられる。また、本研究は前向き観察研究であるが、52 人が 1 回の検査のみで追跡不可能となっており、他臓器癌の罹患率を低く見積もっている可能性がある。

IPMN 経過観察中に膵癌が多いという報告は多く見られるが、今回の研究期間中に、年率 0.6% で 17 人の膵発癌を認めている (表 14)。他臓器癌と同様に SIR を計算すると、10.7 と既報と同様、有意に高い結果であった<sup>20-22</sup>。この結果からも、IPMN 患者には、膵発癌は有意に多いが、他臓器発癌は一般日本人と同等である結果を確証するものであると言える。IPMN 経過観察中の膵発癌の危

危険因子は、まだ解明されていないが、既報と同様に今回の研究でも多変量解析で年齢のみが有意な危険因子として抽出された<sup>20-22</sup>。さらに、通常型膵癌と IPMN 由来浸潤癌に分けて危険因子を検討してみると、両方とも年齢は有意な危険因子であった。しかし、IPMN の拡張分枝膵管径と主膵管径については、通常型膵癌は小さいほうが、IPMN 由来浸潤癌は大きいほうがリスクが高い傾向にあった。Tanno らは、同様に通常型膵癌が併発する IPMN の特徴として、拡張分枝膵管径と主膵管径が小さいと報告している<sup>49</sup>。外科的切除できない時は、通常型膵癌と IPMN 由来浸潤癌の鑑別が難しい場合もあり、膵発癌の危険因子の絞り込みのためには、さらなる研究が必要であると考ええる。

表 12. IPMN の死亡原因の既報

著者	N	死亡数 (%)	死亡原因		
			膵癌 (%)	他臓器癌 (%)	その他 (%)
<b>Sugiyama</b>	42	8 (19)	4 (50)	1 (13)	3 (37)
<b>Yoon</b>	210	52 (25)	29 (56)	15 (29)	8 (15)
<b>Choi</b>	61	7 (11)	3 (43)	3 (43)	1 (14)
<b>Kamisawa</b>	79	23 (29)	5 (22)	14 (61)	4 (17)
<b>Ikeuchi</b>	145	20 (14)	9 (45)	8 (40)	3 (15)
自験例	642	75 (12)	18 (24)	26 (35)	31 (41)

表 13. IPMN と他臓器癌合併の既報

著者	N (国)	症例	対象群と 他臓器癌頻度(%)
Reid-Lombrado	471(米国)	すべての IPMN	膵癌 36* 一般住民 43*
Baumgaertner	178(仏国)	外科的切除した IPMN	眼科外来患者 8.4
Ishida	61(本邦)	外科的切除した IPMN	-
Yoon	210(韓国)	外科的切除した IPMN	他の嚢胞性腫瘍 12
Riall	992(米国)	IPMN 由来浸潤癌	膵癌 11.1
Choi	61(韓国)	外科的切除した IPMN	MCN5、膵癌 10
Eguchi	69(本邦)	外科的切除した IPMN	膵癌 12
Sugiyama	42(本邦)	外科的切除した IPMN	膵癌 7
自験例	642	すべての IPMN	一般日本人

\*他臓器の悪性および良性腫瘍の頻度

表 13. つづき

著者	IPMN での他臓器癌 頻度 (%)	他臓器癌種類 (%)
Reid-Lombrado	52*	皮膚 21、乳腺 13、前立腺 13、大腸 10
Baumgaertner	16.8	乳腺 30、前立腺 12、大腸 8、肺 8
Ishida	27.9	大腸 41、胃 35
Yoon	33.8	胃 38、大腸 21
Riall	10	大腸 25、乳腺 18、前立腺 14、婦人科 13
Choi	30	胃 44、大腸 22
Eguchi	38	大腸 33、肺 20、胃 15
Sugiyama	36	大腸 33、胃 27
自験例	26 (32)**	大腸 25、胃 18、肝細胞癌 16、前立腺 9

\*他臓器の悪性および良性腫瘍の頻度

\*\*経過観察中の他臓器癌を含む

表 14. IPMN 経過観察中の膵発癌の既報

著者	N	観察期間 (月)	通常型膵癌 (IPMN 由来浸潤癌)	膵発癌率	SIR
Tada	197	45	5 (2)	0.95%/年	22.5
Uehara	60	87	5 (2)	1.1%/年	26.0
Tanno	89	64	4	5年で3% 10年で8.8%	15.8
Maguchi	349	44	7	-	-
Sawai	103	59	2 (4)	5年で2.4% 10年で20.0%	-
自験例	642	50	10 (7)	0.6%/年	10.7

## 5. 結語

IPMN 患者は膵発癌率が一般日本人と比べて有意に高いが、膵以外の他臓器発癌率は一般日本人と比べて高いとは言えない。したがって、IPMN は膵発癌の危険因子で定期的な膵癌スクリーニングは重要であるが、膵以外の発癌には関与せず、他臓器癌については、一般的な年齢に応じた検診や人間ドックより侵襲性の高いスクリーニング検査を行う根拠はない。

## 6. 参考文献

1. Ohhashi K, Tajiri H, Gondo M. A case of cystadenocarcinoma of the pancreas forming bilio-pancreatic fistula. *Prog Dig Endosc* 1980;17:261-4.
2. Longnecker DS AG, Hruban RH, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon, France: IARC Press, 2000:237-40.
3. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas - An updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788-97.
4. Andrejevic-Blant S, Kosmahl M, Sipos B, Kloppel G. Pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms: a new and evolving entity. *Virchows Arch* 2007;451:863-9.
5. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Lauwers GY, Capelli P, Mino-Kenudson M, Razo O, McGrath D, Pederzoli P, Castillo CFD. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: Observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007;133:72-9.
6. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, Brugge WR, Edmundowicz SA, Hawes RH, McGrath KM. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1095-102.
7. Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Preoperative Evaluation of Invasive and Noninvasive Intraductal



- Papillary-Mucinous Neoplasms of the Pancreas Clinical, Radiological, and Pathological Analysis of 123 Cases. *Pancreas* 2009;38:8-16.
8. Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Differentiation of Malignant and Benign Tumors by Endoscopic Ultrasound Findings of Mural Nodules. *Ann Surg* 2009;249:628-34.
  9. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Watanabe S, Maehara T. Pancreatic-duct-lavage cytology in candidates for surgical resection of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: should the International Consensus Guidelines be revised? *Gastrointest Endosc* 2009;69:434-40.
  10. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:839-48.
  11. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
  12. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Kendrick M, Farnell MB. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1759-64.

13. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, Pederzoli P. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 2007;56:1086-90.
14. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002;2:484-90.
15. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the Presence of Concomitant Invasive Ductal Carcinoma in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Ann Surg* 2010;251:70-5.
16. Kanno A, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Umino J, Itoh H, Masamune A, Asakura T, Shimosegawa T. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol* 2010;45:952-9.
17. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, Aubert A, Ponsot P, Sauvanet A, Maire F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:460-8.
18. Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, Chiba T, Mizuno N, Sawaki A, Takahashi K, Tajika M, Shimizu Y, Yatabe Y, Yanagisawa A. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2011;43:79.
19. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M. Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Multicenter Study in Japan. *Pancreas* 2011.

20. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Okumura T, Obara T, Kohgo Y. Pancreatic Ductal Adenocarcinomas in Long-Term Follow-Up Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Pancreas* 2010;39:36-40.
21. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, Ishida T, Takano Y, Tanaka S, Takenaka A. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008;57:1561-5.
22. Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Toda N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: A prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1265-70.
23. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
24. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
25. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:139-47.
26. Reid-Lombardo KM, Mathis KL, Wood CM, Harmsen WS, Sarr MG. Frequency of Extrapancreatic Neoplasms in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas Implications for Management. *Ann Surg* 2009;251:64-9.
27. Yoon WJ, Ryu JK, Lee JK, Woo SM, Lee SH, Park JK, Kim YT, Yoon YB.

- Extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: prevalence, associated factors, and comparison with patients with other pancreatic cystic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3193-8.
28. Baumgaertner I, Corcos O, Couvelard A, Sauvanet A, Rebours V, Vullierme MP, Hentic O, Hammel P, Levy P, Ruszniewski P. Prevalence of Extrapancreatic Cancers in Patients With Histologically Proven Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2878-82.
29. Riall TS, Stager VM, Nealon WH, Townsend CM, Kuo YF, Goodwin JS, Freeman JL. Incidence of additional primary cancers in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and sporadic pancreatic adenocarcinomas. *J Am Coll Surg* 2007;204:803-13.
30. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T, Tsukuma H, Nakaizumi A, Imaoka S. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 2006;139:749-54.
31. Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg* 2006;141:51-6.
32. Sugiyama M, Atomi Y. Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-3.
33. Ishida M, Egawa S, Kawaguchi K, Aoki T, Sakata N, Mikami Y, Motoi F, Abe T, Fukuyama S, Katayose Y, Sunamura M, Unno M, Moriya T, Horii A,

- Furukawa T. Synchronous and Metachronous Extrapancreatic Malignant Neoplasms in Patients with Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Pancreatology* 2008;8:577-82.
34. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 1987:1-406.
35. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218-26.
36. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T, Japan Cancer Surveillance Res G. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2003: Based on Data from 13 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:850-8.
37. 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 人口動態統計 年表. 厚生労働省ホームページ.
38. Fernandez-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010;139:708-13, 13 e1-2.
39. Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Umeda J, Moriyasu F, Tsuchida A, Kasuya K. Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010;16:1890-5.
40. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2005;11:5688-90.
41. Wasif N, Bentrem DJ, Farrell JJ, Ko CY, Hines OJ, Reber HA, Tomlinson JS. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma: a stage-matched comparison of outcomes. *Cancer* 2010;116:3369-77.

42. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, Barthet M, O'Toole D, Rufat P, Partensky C, Cuillerier E, Levy P, Belghiti J, Ruszniewski P. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:717-22.
43. Sung JJY, Lau JY, Goh KL, Leung WK, Asia Pacific Working Grp C. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005;6:871-6.
44. Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, Katayama T, Kikuchi S, Watanabe Y, Koi S, Onji M, Ohta Y, Choo QL, Houghton M, Kuo G. Hepatitis-C virus-infection is associated with the development of hepatocellular-carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:6547-9.
45. Lee SY, Choi DW, Jang KT, Lee KT, Choi SH, Heo JS, Lee JK, Paik SW, Rhee JC. High expression of intestinal-type mucin (MUC2) in intraductal papillary mucinous neoplasms coexisting with extrapancreatic gastrointestinal cancers. *Pancreas* 2006;32:186-9.
46. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, Persson I. Cancer risk in patients with diabetes-mellitus. *Cancer Causes Control* 1991;2:307-14.
47. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-31.
48. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni JF. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004;15:35-43.

49. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Koizumi K, Yamazaki M, Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Obara T, Okumura T, Kohgo Y. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* 2010;10:173-8.

## 7. 謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました東京大学  
消化器内科教授、小池和彦先生に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた、東京  
大学消化器内科講師 多田稔先生、消化器内科講師 吉田晴彦先生に深く感謝  
いたします。