

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

胆と膵 (2010.02) 31巻2号:155～159.

【膵癌・胆道癌の前癌病変、リスクファクターを探る】
長期経過からみた分枝型IPMNの悪性化リスクと通常型膵癌合併リスク

丹野誠志, 小泉一也, 中野靖弘, 河本 徹, 杉山祥晃, 笹島
順平, 中村和正, 西川智哉, 水上裕輔, 千葉 篤, 柳川伸幸,
藤井常志, 小原 剛

胆と膵

長期経過からみた分枝型 IPMN の悪性化リスクと通常型膵癌合併リスク

丹野誠志 1), 小泉一也 2), 中野靖弘 2),
河本 徹 2), 杉山祥晃 2), 笹島順平 2),
中村和正 2), 西川智哉 2), 水上裕輔 2),
千葉 篤 2), 柳川伸幸 2), 藤井常志 2),
小原 剛 2)

1) 旭川医科大学 総合診療部

2) 同 消化器・血液腫瘍制御内科

Key Words: IPMN, 分枝型, 経過観察, 悪性化リスク

英文題名: Risk of malignancy in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms.

英文所属 : 1) Department of General
Medicine, Asahikawa Medical College,
Asahikawa Medical College

2) Department of Gastroenterology and
Hematology/Oncology, Asahikawa
Medical College

責任著者 : 丹野誠志, 旭川医科大学総合診
療部, 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1
丁目 1-1, Tel: 0166-68-2844, Fax:
0166-68-2846, E-mail:
tanno1se@asahikawa-med.ac.jp

要約：画像診断機器の進歩によって、無症候性の分枝型 IPMN 病変が発見される機会は増加している。本稿では、分枝型 IPMN 症例における IPMN 病変の悪性化リスクと通常型膵癌合併リスクについて最近の報告をもとに概説した。壁在結節のない症例に限定すれば、観察期間中央値 32～61 ヶ月において、非浸潤癌へ進展した症例の頻度は 0～3.3%、浸潤癌への進展は 0～0.8%程度であり、壁在結節のない分枝型 IPMN 病変の悪性化リスクは低く、悪性化には長期間を要すると推測された。また、膵癌合併リスクについては、分枝型 IPMN 症例における通常型膵癌の合併頻度は 2.5%～9.2%であり、標準化死亡比は一般人口の 15.8～26 倍と高率に通常型膵癌を合併する可能性のあることが示唆された。分枝型 IPMN 症例は、IPMN 病変自体の悪性化リスクに加えて、通常型膵癌合併の高いリスクを有しており、これらのリスクを考慮した診療を行っていくことが必要である。

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)は膵管内に粘液産生性上皮が乳頭状に増殖する膵腫瘍であり、癌へ進展する可能性を有することが指摘されている^{1, 2)}。しかし、良性病変として発生したIPMNが実際に癌化する頻度はどの程度なのか、それにはどのくらいの期間を要するのか、といったIPMN病変の悪性化リスクに関する報告は少ない。

一方、分枝型IPMN症例には通常型膵癌の合併を2.5%~9.2%に認めたとする報告がなされており³⁻⁹⁾、IPMN病変の悪性化リスクとは別に、通常型膵癌の合併リスクにも考慮する必要があることが近年注目されている¹⁰⁾。

本稿では、長期間経過観察された分枝型IPMN症例から得られた結果に基づいて、分枝型IPMN病変の悪性化リスクを評価するとともに、通常型膵癌の合併リスクについて、最

近の報告をもとに概説する。

壁在結節の有無から見た分枝型 IPMN 病変の予後

壁在結節の存在は、悪性を示唆する代表的な因子のひとつであることが諸家によって報告されている。もしそうであるならば、壁在結節のない分枝型 IPMN 病変の長期予後は良好であるはずである。

Salviaらは、壁在結節のない分枝型 IPMN 症例 89 例に対して、中央値 32 ヶ月において経過観察を行った結果、5 例（5.6%）にのみ嚢胞径増大を認めたと報告しており、5 例に外科切除を行ったが組織学的には悪性例を認めなかったと述べている¹¹⁾（表 1）。

同様にRautouらは、壁在結節のない分枝型 IPMN 症例 121 例に対して、中央値 33 ヶ月において経過観察を行った結果、88 例（72.7%）には変化を認めなかったと報告してい

る¹²⁾。外科切除基準に該当する進展は 12 例 (10%) に見られ, 8 例に外科切除を施行したが, 4 例は非浸潤癌, 4 例は良性病変であったと述べている。非切除となった 4 例のうち, 経過観察後 58 ヶ月において浸潤癌への進展を 1 例に認め, 全体では非浸潤癌, 浸潤癌へと進展した分枝型 IPMN 病変の頻度はそれぞれ 3.3% (4 例), 0.8% (1 例) であったと報告している。

筆者らは, 壁在結節のない分枝型 IPMN 症例 82 例を中央値 61 ヶ月において経過観察した結果, 69 例 (84.1%) の IPMN 病変に変化を認めなかったことを報告した¹³⁾。9 例 (11%) に嚢胞径増大を認め, 3 例に外科切除を施行したが組織学的に悪性病変を認めなかった。壁在結節の出現を中央値 105 ヶ月で 4 例 (4.9%) に認め, 外科切除を施行したところ組織学的に 3 例は腺種であり, 1 例は非浸潤癌であった (表 1)。全体では非浸潤癌を 1 例 (1.2%) に認めたが, 浸潤癌へと進展した症例

は認められなかった。

一方，Kobayashiらは，壁在結節例 10 例を含む分枝型 IPMN 症例 47 例に対して，平均 41.8 ヶ月において経過観察を行った結果を報告している⁶⁾。壁在結節のない 37 例において，嚢胞径増大を示したのは 1 例 (2.7%) のみであった。壁在結節例 10 例では，6 例に平均 54.1 ヶ月で結節径の増大を認め，ダブリングタイム平均は 523.1 日であったと述べている。通常型膵癌の合併例を除くと，組織学的に悪性例は認めず，いずれも腺種であったと報告している。

経過観察結果に基づいたこれらの報告は，壁在結節のない分枝型 IPMN 病変の多くは長期間にわたって不変であり，浸潤癌へと進展する症例は実際には少ないことを示している。今後，分枝型 IPMN 病変の予後について，これらの点を検証するため，より長期間の大規模なコホート研究が必要である。

分枝型 IPMN 病変の悪性化リスク

表 1 に示すように、経過観察を行った壁在結節のない症例に限定すれば、観察期間中央値 32～61 ヶ月において、非浸潤癌へ進展した分枝型 IPMN 症例の頻度は 0～3.3%、浸潤癌への進展は 0～0.8% 程度であり、浸潤癌への進展率は低いことがこれまでの報告から推測される^{6, 11-13)}。このことは、浸潤癌へ進展するまでにはさらに相当の期間を要する可能性が高いことを示していると考えられる。

Levyらは、IPMNに関連した急性膵炎などによる腹部症状の出現を起点としたIPMN悪性化リスクの経時的変化について、統計的手法を用いて解析している¹⁴⁾。分枝型 IPMN 症例 53 例を中央値 21 ヶ月において経過観察した結果、2 年後と 5 年後における非浸潤癌または浸潤癌のリスクはそれぞれ 9%、15%であったと述べている。また、主膵管型 IPMN 症例についても同様の検討を行った結果、主膵管

型では2年後と5年後における非浸潤癌または浸潤癌のリスクは58%, 63%であり, 分枝型に比べて有意に高リスクであると指摘している。しかし, この報告で対象としている分枝型IPMN症例は大部分が有症状例であることには注意が必要であり, 無症状例における悪性化リスクはさらに低いと考えられる。

これまで述べてきたように, 経過観察に基づいた報告を考慮すると, 無症候性の結節のない分枝型IPMN病変については, 診断後少なくとも数年間は進展のないことが多いと考えられる。しかし, 経過観察例に非浸潤癌が存在する可能性は完全には否定できないこと, 緩徐に進展する性質の腫瘍であることから, 定期的に慎重な画像検査を行っていく必要がある。

分枝型IPMN症例における通常型膵癌の合併リスク: 発生頻度と標準化死亡比

前述したように、近年の経過観察例に基づいた報告は、壁在結節のない分枝型 IPMN 病変の大部分が長期間にわたって不変であることを示している。一方、分枝型 IPMN を有する症例では、通常型膵癌の合併を 2.5% ~ 9.2% に認めたとする報告がこれまでになされている³⁻⁹⁾。

Sohnらは、分枝型 IPMN の外科切除例 60 例について検討し、残膵に膵癌の発生を 2 例 (3.3%) に認めたと報告した⁹⁾ (表 2)。Yamaguchiらは、分枝型 IPMN 症例 76 例において、上皮内癌 2 例を含む膵癌 7 例 (9.2%) を認めたと報告した³⁾。7 例中 5 例は分枝型 IPMN の診断時に発見されており、残り 2 例は術後残膵に認めたと報告している。一方、膵癌で切除された膵を詳しく検索すると、偶然に分枝型 IPMN 病変が認められるとの報告もなされている¹⁵⁾。

これらの報告は、分枝型 IPMN 病変と膵癌発生との間には密接な関係があることを示唆

するものである。しかし、分枝型 IPMN 症例が膵癌の高危険群であるのかどうかをさらに明らかにするためには、経過観察例においてどの程度の膵癌が発生するのかを長期間にわたって検討することがもっとも有効な手段であると考えられる。

経過観察例における膵癌発生について、Kobayashiらは、分枝型 IPMN 症例 47 例を平均 41.8 ヶ月において経過観察を行った結果、3 例 (6.4%) に通常型膵癌の発生を認めたと報告した⁶⁾。Tadaらは、分枝型 IPMN 症例 80 例と非 IPMN 膵嚢胞症例 117 例の計 197 例を平均 3.8 年にわたって経過観察した結果、7 例 (3.6%) に膵癌の発生を認め、このうち分枝型 IPMN 症例には 2 例 (2.5%) の膵癌合併を認めたと報告している⁸⁾ (表 2)。また、非 IPMN 膵嚢胞をあわせた 197 例における膵癌の標準化死亡比は 22.5 倍と高率であったと報告している (表 3)。Ueharaらは、60 例の分枝型 IPMN 症例を平均 87 ヶ月間経過観

察した結果，5例（8.3%）に通常型膵癌の発生を認めたと報告し，膵癌の標準化死亡比は26倍であったと述べている⁴⁾。

筆者らは，ERCPを含む画像検査にて診断した分枝型IPMN症例168例において膵癌発生例を検討した結果，9例（5.4%）に膵癌の合併を認めたと報告した⁷⁾（表2）。9例中5例は分枝型IPMNの診断時に合併した膵癌で，2年以上の経過観察を行った89例では観察期間中央値64ヶ月において，4例（4.5%）に膵癌の発生を認めたと^{5, 7)}。

また，2年以上の経過観察を行った89例における膵癌標準化死亡比は，一般人口に比べて15.8倍と高率であり（表3），特に70歳以上では16.7倍，女性例では22.5倍と高率であった⁵⁾。膵癌累積発生率は，5年で3.0%，10年で8.8%であった。

これらの報告をまとめると，分枝型IPMN症例における通常型膵癌の合併頻度は2.5%～9.2%であり，標準化死亡比は一般人口の

15.8～26 倍と膵癌の合併が高率であることが示されており, これらは分枝型 IPMN 症例が膵癌合併の高いリスクを有していることを強く支持する結果と考えられる.

これまでに報告されている代表的な膵癌のリスク因子を表 4 に示すが, 肥満, 喫煙, 糖尿病の膵癌リスクは 5 倍以下, 慢性膵炎で 5～10 倍, 遺伝性膵炎では 10 倍以上であることなどが知られている¹⁶⁾. 分枝型 IPMN 症例における膵癌リスクが遺伝性膵炎に匹敵するほど高率であるのかについては, 今後さらに大規模な検討が必要である.

IPMN 由来浸潤癌と通常型膵癌合併との鑑別の問題

分枝型 IPMN 症例では, これまで述べてきたように, IPMN 病変自体の悪性化と通常型膵癌合併の両者に対するリスクが存在すると考えられる. したがって, 良性の IPMN 病変の近

傍にも通常型膵癌を合併する可能性がある。しかし、IPMN 病変近傍に発生した通常型膵癌を IPMN 由来浸潤癌と明確に区別することは必ずしも容易ではないため、IPMN 由来浸潤癌と診断されている通常型膵癌の合併例は数多く存在すると推測される。今後、両者を正確に区別することが可能になれば、分枝型 IPMN 症例における、分枝型 IPMN 病変自体の悪性化リスクと通常型膵癌の合併リスクに対する評価が定まっていくと考えられる。

結 語

壁在結節のない分枝型 IPMN 病変の悪性化リスクは低く、悪性化には長期間を要すると考えられる。また、分枝型 IPMN 症例における通常型膵癌の頻度と標準化死亡比は、一般人口に比べて高率である。分枝型 IPMN 症例では、IPMN 病変自体の悪性化リスクに加えて、膵癌発生リスクも考慮する必要がある、膵全

体を評価可能な画像検査を定期的に長期間
にわたって行うことが重要である。

参考文献

1. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6, 17-32.
2. Ohhashi K, Murakami Y, Maruyama M, et al. Four cases of mucous-secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc* 1982; 20, 348-351.
3. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002; 2, 484-490.
4. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O,

et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57, 1561-1565.

5. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Pancreas* (in press).
6. Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* 2005; 40, 744-751.
7. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma

in 168 patients with branch duct
intraductal papillary-mucinous
neoplasm. *Pancreatology* (in press).

8. Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al.
Pancreatic cancer in patients with
pancreatic cystic lesions: a
prospective study in 197 patients.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4,
1265-1270.
9. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.
Intraductal papillary mucinous
neoplasms of the pancreas: an
increasingly recognized
clinicopathologic entity. *Ann Surg*
2001; 234, 313-321.
10. Tanno S, Obara T, Koizumi K, et al.
Risk of additional pancreatic cancer
in patients with branch duct
intraductal papillary mucinous
neoplasm. *Clin J Gastroenterol* 2009

(published online).

11. Salvia R, Crippa S, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 2007; 56, 1086-1090.
12. Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6, 807-814.
13. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57, 339-343.
14. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al.

Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006: 4, 460-468.

15. Adsay NV. The "new kid on the block": Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current concepts and controversies. Surgery 2003: 133, 459-463.
16. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut 2007: 56, 1460-1469.