



## Smoking Status and the Incidence of Pancreatic Cancer Concomitant With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm

Nakagawa, Takashi

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6962号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006962>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



Smoking Status and the Incidence of Pancreatic  
Cancer Concomitant With Intraductal Papillary  
Mucinous Neoplasm

喫煙状態と膵管内乳頭粘液性腫瘍併存膵癌の発生

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
消化器内科学  
(指導教員: 東 健)

那賀川 岬

[背景]

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は膵管内に乳頭状に増殖し、異型度は低異型度から浸潤癌まで示す腫瘍である。また、IPMN患者はその数%に、組織学的にIPMNから離れた部分に膵癌(IPMN併存膵癌)を発生することが知られている。IPMN由来浸潤癌では国際診療ガイドラインにおいて、IPMNの形態学的特徴での高危険群が提唱されている。しかし、IPMN併存膵癌において、高危険群は明らかではない。喫煙はよく知られた膵癌のリスク因子であるものの、IPMN併存膵癌との関連は明らかではない。喫煙を含めた背景因子、IPMNの形態学的特徴とIPMN併存膵癌の関連を明らかにするため今回の検討を行った。

[対象]

2008年4月から2015年10月に当院で手術を施行したIPMN及びIPMN併存膵癌124例を対象とした。124例中IPMN併存膵癌16例、IPMN由来浸潤癌31例、膵管内乳頭粘液性腺腫(IPMA)77例の内訳であった。

[方法]

以下の検討項目をIPMN併存膵癌、IPMN由来浸潤癌、IPMAで比較した。

検討項目(1):IPMNの形態的特徴

IPMNの分類(主膵管型、混合型、分枝型)、囊胞径、結節、主膵管径。

検討項目(2):患者背景

喫煙状態:Current(術直前まで喫煙)/Former(術前1年以上禁煙)/Never smoker(非喫煙)、喫煙Index(pack-year)、膵癌家族歴(有/無)、飲酒量(50g以上/以下)、BMI(25以上/以下)、糖尿病(有/無)。

[結果]

①IPMNの形態的特徴の比較(IPMN併存膵癌、IPMN由来浸潤癌、IPMA)

IPMN由来浸潤癌では国際診療ガイドラインで高危険群とされる形態的特徴(主膵管径10mm以上、結節有、囊胞径40mm以上)を持つ症例が多く、IPMN併存膵癌では低リスク症例(囊胞径<30mm、結節無、主膵管<5mm)が多かった。

②喫煙状態、喫煙Index(pack-year)の比較(IPMN併存膵癌、IPMN由来浸潤癌、IPMA)

喫煙状態の比較ではCurrent smokerはIPMN併存膵癌に有意に多かった。(IPMN併存膵癌 vs 膵癌を併存しないIPMN: P=0.004、IPMN併存膵癌 vs IPMA: P=0.004、IPMN併存膵癌 vs IPMN由来浸潤癌: P=0.04)しかし、IPMN由来浸潤癌においては有意差認めなかった。(IPMN由来浸潤癌 vs IPMA: P=0.85)

喫煙Indexでの比較ではIPMN併存膵癌とIPMN由来浸潤癌の比較で、有意差みとめたものの、その他の比較では有意差認めなかった。(IPMN併存膵癌 vs 膵癌を併存しないIPMN: P=0.17、IPMN併存膵癌 vs IPMA: P=0.37、IPMN併存膵癌 vs IPMN由来浸潤癌: P=0.04 IPMN由来浸潤癌 vs IPMA: P=0.17)

また、Current smoker と Former smoker で喫煙 index を比較したものの、有意な傾向は認めなかった。

#### ③喫煙状態による患者背景・IPMN の形態的特徴の比較

喫煙状態 (Never/Former/Current) で比較すると患者背景において男性が有意差を認めた。(P=0.003) しかし、その他の項目では有意差は認めなかった。

#### ④ロジスティック回帰分析（喫煙状態と IPMN 併存肺癌の発生）

ロジスティック回帰分析は症例数が少ないため説明変数を【方法】で示している IPMN の形態的特徴と患者背景の 2 群にわけて、分析を行っている。説明変数を患者背景として調整した Current smoker の IPMN 併存肺癌発生に対するオッズ比 : 4.1、95% 信頼区間 1.08 - 17.9、P=0.04、そして説明変数を IPMN の形態的特徴として調整した場合はオッズ比 : 4.9、95% 信頼区間 1.21 - 23.1、P=0.03 であった。

#### ⑤アルコール消費、肺癌家族歴、BMI、糖尿病と IPMN 併存肺癌、IPMN 由来浸潤癌との関連

上記のいずれの項目でも IPMN 併存肺癌、IPMN 由来浸潤癌で有意差認める項目はなかった。

#### [考察]

今回の研究では、IPMN 併存肺癌と Current smoking に有意な関連を認めた。しかし IPMN 由来浸潤癌では有意な関連を認めなかった。これは、喫煙と IPMN 併存肺癌の関連に関する初めての報告と考えられる。

私たちは Current smoking が IPMN 併存肺癌に有意な関連しており、IPMN 由来浸潤癌とは関連を認めなかったことを報告した。これらは、IPMN 由来浸潤癌と喫煙の関連を認めないという、今までの他施設からの報告とも一致している。また、ほとんどすべての IPMN 併存肺癌で、IPMN 由来浸潤癌のハイリスクのサインを示していない。これらのことから、IPMN 併存肺癌と IPMN 由来浸潤癌は生物学的に異なっていると考えられる。

喫煙はよく知られた肺癌のリスク因子である。最近のいくつかの報告では、Current smoker は Never smoker に対してオッズ比 1.77 - 2.20 程度で肺癌のリスクが増加している。喫煙 Index についても同様に、肺癌の発生と関連があると報告されている。私たちの研究では、喫煙 Index 高値は、IPMN 由来浸潤癌との比較では IPMN 併存肺癌のリスクを有意に増加させていたが、IPMA との比較ではなく、あきらかに IPMN 併存肺癌リスクを増加させる因子とは言えなかった。また、Current smoking は IPMN 併存肺癌と有意に関連があった、それは IPMA、IPMN 由来浸潤癌いずれの比較においても認められた。ロジスティック回帰分析においても、喫煙の既往ではなく Current smoking が IPMN 併存肺癌と有意に関連を認めている。これらの結果は、喫煙の既往や、喫煙 Index 高値ではなく、Current smoking が IPMN 併存肺癌において独立したリスク因子の可能性を考えられる。

手術前数年の喫煙が IPMN 患者においては、肺癌発症に影響を与える可能性もある。禁煙は肺癌のリスクを低下させるとの報告は多数されている。ヨーロッパでの前向きコホート研究では、5 年以上禁煙をした Former smoker は Never smoker と同等の肺癌リスクとなるとの報告もある。また、他の報告では Former smoker においては 20% 肺癌リスクが増加するが、20 年以上の禁煙により Never smoker と同等のリスクとなるとされている。そのため、禁煙は IPMN に併存する肺癌においても予防に有用な可能性があると考えられる。

喫煙に加えて、肺癌のリスク因子としてよく知られているものとして、肺癌家族歴、糖尿病、肥満、アルコール消費などがある。私たちの研究では、これらの項目は有意な関連を認めなかった。しかしながら、これらは確定的ではなく、さらなる検討が必要である。

今回の研究は術前データを前向きに収集しており、データ収集率が 95% 以上である。しかしながら、禁煙の期間が重要な可能性があるものの評価できていない、手術症例に限られているためセレクションバイアスがあること、健常者との比較ができていないため肺癌に対する喫煙と IPMN の存在の相乗効果などは評価できていないことなどが、問題点としてある。健常者や手術に未施行の IPMN 患者なども含めた前向き研究での評価が必要である。

私たちは Current smoking が IPMN 患者に併存する肺癌のリスクを増加させている可能性があることを発見した。IPMN 患者は肺癌発症予防のため禁煙が推奨される。

| 論文審査の結果の要旨                       |  |       |       |
|----------------------------------|--|-------|-------|
| 受付番号                             | 甲 第 2690 号   | 氏名    | 那賀川 峻 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | Smoking Status and the Incidence of Pancreatic Cancer<br>Concomitant With Intraductal Papillary Mucinous<br>Neoplasm |       |       |
| 喫煙状態と膵管内乳頭粘液性腫瘍併存膵癌の発生           |  |       |       |
| 審査委員<br>Examiner                 | 主査<br>Chief Examiner   | 掛川 吉三 |       |
|                                  | 副査<br>Vice-examiner  | 鈴木 博之 |       |
|                                  | 副査<br>Vice-examiner  | 大野 良治 |       |

(要旨は1,000字~2,000字程度)

## 【背景】

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は膵管内に乳頭状に増殖し、異型度は低異型度から浸潤癌まで示す腫瘍である。また、IPMN 患者はその数%に、組織学的に IPMN から離れた部分に膵癌 (IPMN 併存膵癌) を発生することが知られている。IPMN 由来浸潤癌では国際診療ガイドラインにおいて、IPMN の形態学的特徴での高危険群が提唱されている。しかし、IPMN 併存膵癌において、高危険群は明らかではない。喫煙はよく知られた膵癌のリスク因子であるものの、IPMN 併存膵癌との関連は明らかではない。喫煙を含めた背景因子、IPMN の形態学的特徴と IPMN 併存膵癌の関連を明らかにするため今回の検討を行った。

## 【対象】

2008年4月から2015年10月に当院で手術を施行したIPMN 及びIPMN 併存膵癌 124 例を対象とした。124 例中 IPMN 併存膵癌 16 例、IPMN 由来浸潤癌 31 例、膵管内乳頭粘液性腺腫 (IPMA) 77 例の内訳であった。

## 【方法】

IPMN の形態的特徴と患者背景を IPMN 併存膵癌、IPMN 由来浸潤癌、IPMA で比較した。

## 【結果】

## ①IPMN の形態的特徴の比較

IPMN 由来浸潤癌では国際診療ガイドラインで高危険群とされる形態的特徴（主膵管径 10 mm 以上、結節有、囊胞径 40 mm 以上）を持つ症例が多く、IPMN 併存膵癌では低リスク症例（囊胞径 < 30 mm、結節無、主膵管 < 5 mm）が多かった。

## ②喫煙状態、喫煙 Index (pack-year) の比較

喫煙状態の比較では Current smoker は IPMN 併存膵癌に有意に多かった。しかし、IPMN 由来浸潤癌においては有意差は認めなかった。

喫煙 Index の比較では IPMN 併存膵癌と IPMN 由来浸潤癌の比較で、有意差をみたものの、その他の比較では有意差は認めなかった。また、Current smoker と Former smoker で喫煙 index を比較したものの、有意な傾向は認めなかった。

## ③喫煙状態による患者背景・IPMN の形態的特徴の比較

喫煙状態 (Never/Former/Current) で比較すると患者背景において男性が有意差を認めた。 $(P=0.003)$  しかし、その他の項目では有意差は認めなかった。

## ④ロジスティック回帰分析 (喫煙状態と IPMN 併存膵癌の発生)

ロジスティック回帰分析は症例数が少ないため説明変数を IPMN の形態的特徴と患者背景の 2 群にわけて、分析を行っている。説明変数を患者背景として調整した Current smoker の IPMN 併存膵癌発生に対するオッズ比 : 4.1、説明変数を IPMN の形態的特徴として調整した場合はオッズ比 : 4.9 であった。

### 【考察】

今回の研究では、IPMN 併存肺癌と Current smoking に有意な関連を認めた。しかし IPMN 由来浸潤癌では有意な関連を認めなかった。これは、喫煙と IPMN 併存肺癌の関連に関する初めての報告と考えられる。

また、ほとんどすべての IPMN 併存肺癌で、IPMN 由来浸潤癌のハイリスクのサインを示していない。これらのことから、IPMN 併存肺癌と IPMN 由来浸潤癌は生物学的に異なると考えられる。

喫煙はよく知られた肺癌のリスク因子である。私たちの研究では、喫煙 Index 高値は、IPMN 由来浸潤癌との比較では IPMN 併存肺癌のリスクを有意に増加させていたが、IPMAとの比較では有意ではなく、あきらかに IPMN 併存肺癌リスクを増加させる因子とは言えなかった。また、Current smoking は IPMN 併存肺癌と有意に関連があった、それは IPMA、IPMN 由来浸潤癌いずれの比較においても認められた。ロジスティック回帰分析においても、喫煙の既往ではなく Current smoking が IPMN 併存肺癌と有意に関連を認めている。これらの結果は、喫煙の既往や、喫煙 Index 高値ではなく、Current smoking が IPMN 併存肺癌において独立したリスク因子の可能性が考えられる。手術前数年の喫煙が IPMN 患者においては、肺癌発症に影響を与えていた可能性もある。禁煙は肺癌のリスクを低下させるとの報告は多数されている。

今回の研究は術前データを前向きに収集できており、データ収集率が 95%以上である。しかしながら、禁煙の期間が重要な可能性があるものの評価できていない、手術症例に限られているためセレクションバイアスがあること、健常者との比較ができていないため肺癌に対する喫煙と IPMN の存在の相乗効果などは評価できていないことなどが、問題点としてある。健常者や手術に未施行の IPMN 患者なども含めた前向き研究での評価が必要である。

著者らは Current smoking が IPMN 患者に併存する肺癌のリスクを増加させている可能性があることを発見した。IPMN 患者は肺癌発症予防のため禁煙が推奨される。

本研究は、IPMN 併存肺癌と Current smoking に有意な関連があることを示した初めての論文である。Current smoking が IPMN 患者に併存する肺癌のリスクを増加させている可能性があることを発見した点で、価値ある業績である。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。