＜特集「消化器がん　診断・治療の進歩②」＞

膵癌のリスクファクター

片　岡　慶　正*

大津市民病院

Risk Factors of Pancreatic Cancer

Keisho Kataoka

Otsu Municipal Hospital

抄　録

画像診断法の飛躍的進歩に伴い膵癌の診断精度は大きく向上し，またわが国における膵癌の手術手技は国際的にも高い評価を受け，放射線化学療法の進歩などにより膵癌の治療成績は向上している．しかし，膵癌罹患数にほぼ並行して死亡数も増加し，現実的には予後改善を期待できるほどの画期的進歩は見られていない．その最大の理由は根治切除できる症例が依然として少なく，診断時すでに進行した状態の患者がきわめて多いのが実状である．また，治癒が期待できる早期の膵癌に特有な初発症状はなく，有症状ではむしろ進行癌の徴候であることが多い．近年EBMの集積により，膵癌のリスクファクターとして膵癌や遺伝性膵癌症候群の家族歴，糖尿病，肥満，慢性膵炎，遺伝性膵炎，膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）などの合併症，喫煙が取り上げられた．わが国の「膵癌診療ガイドライン」では，これらの危険因子を複数有する症例では，膵癌発症を念頭に置いた定期検査の実施を推奨している．糖尿病，膵嚢胞や肥満の患者は増加しており，今後はこれら疾患が膵癌のハイリスク群であることを認識した診療のあり方が望まれる．

キーワード：膵癌，リスクファクター，科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン．

Abstract

The diagnostic precision of the pancreatic cancer improves with the drastic progress of the imaging diagnostic method. The surgical procedure for the pancreatic cancer in our country obtains high valuation all over the world, and the advanced chemoradiation therapy causes a slight improvement of the results of procedure of the pancreatic cancer. However, it does not reveal the epoch-making progress as we can expect prognosis improvement of pancreatic cancer because the number of deaths increases to the number of cases approximately in parallel. The major reason is because there are still few cases to be possible radical cure resection. There are extremely many patients who are already in advanced cancer-progression by diagnosis time. There is not any initial symptom peculiar to the early stage of pancreatic cancer which healing can be expected and some symptoms such as the stomachache are often observed in patients with pancreatic cancer which already progressed.

平成24年7月7日受付
*連絡先　片岡慶正　〒520-0804 大津市本宮2丁目9番9号
kkataoka@municipal-hospital.otsu.shiga.jp
開示すべき潜在的利益相反状態はない．

The recent accumulation of the evidence-based medicine clarified that a family history of pancreatic cancer and the hereditary pancreatic cancer syndrome, diabetes mellitus, obesity, chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, intraductal papillary mucinous neoplasma of the pancreas, smoking were the risk factors of the pancreatic cancer. The pancreatic cancer medical guideline 2009 of the Japan Pancreas Society proposes the need of the periodical examination for the detection of pancreatic cancer in cases having these plural risk factors. Patients with Diabetes, obesity or pancreatic cystic lesion are increasing in number every year, and so we have to recognize in the actual medical examination that these disorders are the high-risk groups of the pancreatic cancer.

Key Words: Pancreas cancer, Risk factors, Evidence-based guideline for pancreatic cance.

はじめに―日本における膵癌の現状

膵癌の診断法や治療法は飛躍的に向上したが，膵癌は生物学的悪性度が高い上に，周囲浸潤や遠隔転移を起こしやすく，消化器癌の中で最も予後が悪い．膵癌罹患率と死亡率はともに増加の一途にあり，しかも年齢調整罹患率と年齢調整死亡率がほぼ同数の難治癌の代表である[1)]．財団法人がん研究振興財団による最新の「がんの統計‘10」によれば，男女ともに膵癌死亡数は増加し，2009年がん死亡者34万4,105人中，膵癌は26,791人（男14,094人，女12,697人）で，部位別の死亡数は男性では肺（24％），胃（16％），肝臓（10.5％），結腸（7％），膵臓（7％）の順，女性では肺（13％），胃（12.5％），結腸（10％），膵臓（9％），乳房（8.7％）の順となっている．このように部位別がん死亡率で膵癌は男性で5位，女性で4位と上位にあり，罹患率と死亡率がともに増え続けていることから大きな社会問題となっている．

治療成績が向上できない最大の理由は，大部分の症例が診断時点においてすでに手術不能状態で発見されているからである．肝癌におけるB型およびC型肝炎ウィルス，胃癌におけるヘリコバクターピロリ菌感染，胆道癌における膵胆管合流異常などのように，膵癌にも発癌メカニズムと関連したハイリスクグループが設定できれば，これら診断・治療戦略が確立でき，予後改善が期待できる．膵癌は未だ不明な点も多いが，近年の研究成果から徐々にその危険因子が明らかにされてきた．2006年わが国において，「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン」[2)]（日本膵臓学会，2009年改訂）が発刊され，膵癌の危険因子は何か？膵癌を考える臨床症状は何か？膵癌の診断法：ファーストステップは何か？セカンドステップは何か？などのクリニカルクエスチョンに対して，エビデンスレベル，推奨度，明日への提言が示されたことは画期的な出来事である．

膵癌の危険因子は何か？

膵癌の発症機序については不明な点がきわめて多いが，様々な観点から多くの危険因子が指摘され，各々につき大規模な疫学調査から膵癌発症の危険率が求められ，膵癌発症のリスクファクター（表1）が徐々に解明されてきた．日本膵臓学会では科学的根拠に基づく立場から，膵癌の危険因子について2000年～2007年4月までのPubMed 127件，医中誌120件から文献検索の上，構造化抄録作成のもとにエビデンスレベルを明らかにして推奨と明日への提言を示した．この膵癌診療ガイドライン2009では，EMBとしての危険因子とその危険率が表2のように示されている[2)]．このガイドラインを参考に膵癌の危険因子についての最新の知見について述べる．

1．環境要因としての危険因子

1）年齢，性別，人種，家族歴

膵癌の発症は年齢とともに増加し，わが国の2007年膵癌登録報告[3)]では平均年齢は男性で63.9歳，女性で65.9歳，男女比は3：2で男性に多い．年齢の危険率は50歳以上で50倍といわれている．人種別にはアフリカ系黒人男性が

表1　膵癌のリスクファクター

変えることができないリスクファクター

年齢
性別
人種
家族歴
血液型？
遺伝性膵癌症候群

変えることができるリスクファクター

喫煙
肥満
運動不足
糖尿病
慢性膵炎
ヘリコバクター・ピロリ菌感染
食事、コレステロール
アルコール
コーヒー、緑茶？

表2　膵癌の危険因子と膵癌発症の危険率

	危険因子	危険率
家族歴	膵癌	13倍
	遺伝性膵癌症候群	4.46倍
合併疾患	糖尿病	1.8倍～2.1倍
	肥満	BMI30以上では1.8倍
	慢性膵炎	4～8倍
	遺伝性膵炎	健常人の53倍
	IPMN	0.95～1.1%/年
嗜好	喫煙	2～3倍

膵癌診療ガイドライン2009より抜粋

白人，アジア人種に比して膵癌罹患率が高い（黒人は白人の1.5倍）．膵癌患者の4～8％は家族歴に膵癌があり[3)4)5)]，対照群に比べ13倍と高率である[4)]．膵癌の家族歴だけではなく，遺伝性膵炎，家族性大腸腺腫ポリポーシス，Peuts-Jeghers症候群，familial multiple mole melanoma症候群，家族性乳癌などの遺伝性疾患では膵癌発生率が高く[4-7)]，遺伝性膵癌症候群とも呼ばれる．何らかの遺伝子変異の関与が推察されているが，未だ同定には至っていない．

2）嗜好と生活習慣

年齢，性別，人種は意図的に変えることはできないが，膵癌のリスクファクターには生活習慣の是正として，また治療的戦略により変えることができるものも多く，医療従事者を含めた周知～啓発が望まれる．その中で，最たるものは喫煙であり，最近では禁煙が膵癌の予防策として重要視されている．

①喫　煙

膵癌診療ガイドラインによれば，喫煙は膵癌危険率を2〜3倍に増加させる[4)5)8)9)10)]．男性では禁煙により膵癌の22％は予防できると期待される[11)]と記載されている．1950年代後半に膵癌の危険因子として喫煙が報告されて以来，50年以上経った現在も喫煙は依然として最も明らかな危険因子である．タバコ主流煙中の発がん性物質のうち，タバコ特異的ニトロソアミンの一つである NNK（4-methylnitrosoamino-1-3-pyridine-1-butanone）の膵液中濃度が喫煙者で約7倍高く，膵癌発症と深く関わっている．この結果をもとに World Cancer Research Fund（WCRF）/American Institute for Cancer Research（AICR）は能動喫煙であれ受動喫煙であれ，喫煙は膵癌発症の危険率を明らかに増加させ，25〜30％は喫煙が原因であると結論付けている．家族の中に2名以上の膵癌症例がいる場合には，すぐに禁煙すべきであるという警告もある．しかし，愛煙家でも10年以上禁煙できれば，その時点での膵癌発症危険率が非喫煙者と同レベルまで低下すると報告されており，膵癌の予防に禁煙は極めて重要である[12)]．

②肥満・運動

肥満や過体重は膵癌危険率を増加させる．わが国で行われた大規模コホート研究によると，body mass index（BMI）が30 kg/m^{2}以上の20歳男性では，正常BMIの男性に比べ膵癌危険率が3.5倍増加するとの報告がある[13)]．諸外国では，BMIが5 kg/m^{2}増加すると膵癌危険率が1.12倍上昇するとの報告がある[14)]．また，膵癌危険率をBMI 25 kg/m^{2}以下と比較するとBMI 30 kg/m^{2}以上で1.81倍，男性ではBMI 35 kg/m^{2}以上で2.61倍，女性ではBMI 40 kg/m^{2}以上で2.76倍と著増す[2)]．ウエストヒップ比やウエスト周囲径と膵癌危険率との相関性も報告されている．

肥満と運動との関連性から，激しい運動は必要ないが，適度の運動は膵癌発症リスクを低下させることが報告されている[15)]．推察として耐糖能障害を改善させることが膵癌リスクを低下するとしているが，運動習慣を有する人では肥満や糖尿病の合併も少なく，健康管理や生活習慣の改善と膵癌リスクを考える上で，合目的である．

③食事，飲料およびその成分

生活習慣としての食事の膵癌発症への関連性は推察されるが，何がどの段階で影響するのかも判らず，現時点では食事の影響は不明である．米国のWCRF/AICRは膵癌の危険度を高める生活習慣として肥満，内臓脂肪，肉類の過剰摂取など，一方，低下させるものとして葉酸を含有する食物，果物，運動をあげている．肥満大国といわれる米国でも，膵癌はがん死亡原因の第4位で増加傾向にある．米国国立がん研究所（NCI）は動物性脂肪の過剰摂取，とくに赤身肉や乳製品の過剰摂取は膵癌発症の危険率を男性で53％，女性で23％上昇させ，飽和脂肪の過剰摂取も危険率が36％高いことを報告[16)]しており，脂肪摂取や肥満への対策が膵癌リスク予防の面からも注目されている．コーヒーと膵癌の関係は確定されていないが，用量依存性に膵癌危険率が増加するという報告がある[10)17)]．しかし，コーヒー愛好者には喫煙者が多いことから，解釈には注意が必要である．コレステロールの高摂取は低摂取に比べ膵癌危険率が上昇する[18)]．高脂肪食，高脂血症は膵癌の明らかな危険因子ではないものの糖尿病や肥満の発症に関与するため，今後はメタボリックシンドロームがハイリスクグループに加わる可能性もある[1)]．スウェーデンのカロリンスカ研究所の疫学調査[19)]によると，77,797名平均7.2年間の追跡結果，砂糖入り飲料水やスイートの過剰摂取は膵癌発症リスクが有意に高まることが報告され，過剰な砂糖摂取による高血糖と高インスリン血症は膵癌誘発に大きく関与すると推察されている．

一方，飲酒は咽頭癌，食道癌，肝臓癌，乳癌，大腸癌の危険因子とされるが，飲酒単独では膵癌の危険因子としての科学的根拠が乏しいといわれている[1)]．最近の報告では，飲酒は喫煙者，非喫煙者ともにALDH2酵素非活性型の人（酒を飲むがすぐに顔が赤くなる人）では膵癌発症リクスが高く，喫煙者ではさらに高くなること

が示されている[20]．ALDH2 酵素非活性型に 65 歳以上の年齢，喫煙，飲酒が重なると膵癌リスクはさらに高く，そのリスクは 7.7 倍といわれる．ALDH2 遺伝子型の人種差については，日本人は白人や黒人に比して ALDH2 酵素非活性型が多いことは銘記すべきである．

2．疾患要因としての危険因子

膵癌診療ガイドラインでは，疾患要因として糖尿病，肥満，慢性膵炎，遺伝性膵炎，IPMN を合併する患者では膵癌の発症に留意する必要があるとされる[2]．ヘリコバクターピロリ感染でも膵癌リスクの増加が報告されている[21]．

1）糖尿病

わが国の 2007 年膵癌登録報告[3] によると，膵癌患者の既往歴では糖尿病が 25.9％と最も頻度が高い．わが国での糖尿病と癌に関する大規模疫学調査でも，糖尿病歴のある男性での危険率が 1.85 倍と高い[22]．米国でも膵癌の糖尿病合併率が 60〜81％と報告[4] されている．多くの報告で糖尿病が膵癌の危険率を高めることが示されており，その危険率はおおよそ 1.8〜2.1 倍である[4)9]．

血糖値からみた膵癌危険率は，空腹時血糖 140 mg/dL 以上で約 2 倍[23]，50 g ブドウ糖負荷試験では 1 時間値 120〜199 mg/dL で約 1.6 倍，200 mg/dL 以上で 2.15 倍と上昇し，特に男性で顕著であった[24]．高インスリン血症やインスリン抵抗性も膵癌危険率を高める[25]．

膵癌と糖尿病の密接な関連性には疑う余地もないが，ここで注意すべき点は，膵癌が糖代謝異常をきたし糖尿病を発症する場合と，糖尿病が膵癌発症・進行の要因となる場合に分けられる．糖尿病が 2 年未満という比較的短期間であれば，その糖尿病は膵癌が原因で生じる二次性糖尿病である可能性が多分にあるが，糖尿病が既に 2〜5 年以上先行する場合では随伴性二次性糖尿病は一般的に否定的とされる．10 年以上の糖尿病歴を有するものは膵癌の相対危険率が 50％増加するといわれ，糖尿病罹患期間と膵癌の相対的危険率（RR）は相関する[26]．他の報告でも RR が 2.1〜2.89 で，特にインスリン治療を必要とした症例では RR 6.49 とそれぞれ高い．

糖尿病患者でも，インスリン治療やインスリン分泌刺激薬の投与を受けている患者は，治療を受けていない患者と比べて膵癌発症の危険率が有意に高い（オッズ比各 4.99，2.52）．すなわち，インスリンの過剰あるいはインスリン抵抗性が膵癌発症に深く関わっている[27] と推測され，食事内容の見直し，運動での肥満改善の重要性を示している．最近の国内疫学調査では，糖尿病患者における膵癌発症の危険率は約 8 倍で，①血糖コントロールの急激な悪化，②血糖コントロールは良いのに体重減少，③食欲低下のある糖尿病，④糖尿病家族歴のない糖尿病，⑤50 歳以上の新規発症糖尿病，などは膵癌を疑って迅速にスクリーニングするべきと考えられている[1]．

膵癌診療ガイドラインでは，急激な糖尿病（糖代謝障害）の発症や悪化は膵癌合併を疑い，検査を行うことを推奨している（推奨グレード B）．とくに糖尿病発症後 3 年は注意すべきと提言している[2]．

2）慢性膵炎

厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班の全国調査において[28]，慢性膵炎は予想以上に生命予後が悪く，平均死亡年齢が男性で 67.2 歳，女性で 68.7 歳とわが国の平均寿命より 10 歳以上若く，しかも死因別では悪性腫瘍が 44％と最も多く，標準化死亡率（SMR）は 1.56 と有意に高く，とくに膵癌の SMR は 7.33 と著しく高いことが報告されている．そもそも，慢性膵炎と膵癌の臨床像には類似点があり，慢性膵炎の診断自体は必ず膵癌の除外を必要とし，その上で治療と経過観察することが望まれる．

国内外を問わず科学的根拠が最高のレベルⅠエビデンスで，慢性膵炎が膵癌発症リスクであることが示されており，慢性膵炎診療ガイドライン[29] においては Question:“慢性膵炎は癌合併の高リスク群か？”に対して，Answer: Yes，慢性膵炎は膵癌合併のリスクが高い．膵以外の癌合併のリスクについては明らかでないが，慢性膵炎の死因別解析では悪性新生物が最も多いと提言されている．文献的集計において，慢性膵炎における膵癌発症リスクは標準人口の 8〜26

倍高い[29]．デンマーク，ドイツ，イタリア，スウェーデン，スイス，米国の6か国での多施設共同コホート研究における慢性膵炎2,015例の平均観察期間7.4±6.2年間追跡調査の結果，膵癌発生は標準化罹患比で26.3（19.9～34.2）と有意に高かった[30]．われわれは[31]，慢性膵炎470例における平均11.8年の長期追跡調査の結果，2.3％（11例）に膵癌の発生を報告（表3）しているが，最近の調査[32]では慢性膵炎から膵癌の発症頻度は3.1～3.8％で，標準化膵癌罹患比（SIR）は11.8（7.1～18.4）と高率である．一般的に，慢性膵炎の膵癌発生の相対的危険度は4～8といわれ[4]，わが国でも慢性膵炎の膵癌生率は一般人口に比べ10～20倍高い[2]．

トリプシノーゲン遺伝子変異などにより発症する遺伝性膵炎ではさらに高い膵癌発症率であり，遺伝性膵炎の喫煙者は非喫煙者より約20歳早く膵癌を発症すると報告されている[2]．遺伝性膵炎は，「同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて，若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎」と定義されるが，このような遺伝性膵炎患者の膵癌発症危険率は健常人の53倍と報告[6]されている．若年発症膵炎では，膵炎の罹病期間が長期間にわたることから膵癌発生率が高い[11]．

慢性膵炎の成因はアルコール性が最も多く，さらに喫煙の生活習慣者が多いことやさらには糖尿病合併という疾患要因も加わり，複合的に膵癌発症リスクを高めている可能性が高いと考えられている[1][2][33]．膵癌の予防には，禁煙と禁酒（節酒）が重要である．最近の調査では[32]，慢性膵炎に対する進展阻止対策としての外科手術や禁酒継続例では膵癌発症率が有意に低下するというエビデンスも出てきており，慢性膵炎患者の生活指導では，根気強い禁煙，禁酒指導が望まれる．

3）IPMN

IPMNは膵管上皮に発生する腫瘍性病変で粘液産生～貯留による膵管拡張が特徴的で腺腫と癌がともにあり，一部は上皮内癌を経て浸潤癌に進展する．このようなIPMN由来浸潤癌が典型的な悪性化で，大腸ポリープの癌化と類似しており，膵臓に発生する“大腸ポリープ”に相当する．腫瘍が主膵管に存在して主膵管の拡張

表3　慢性膵炎コホートにおける膵癌発生の頻度

報告者		膵癌の頻度		観察期間	報告年
Lowenfels	アメリカ	2.8%	(56/2015)	平均7.4年	1993
Ekbom	スウェーデン	0.5%	(46/7956)	19年まで	1993
Karlson	スウェーデン	1.5%	(70/4546)	25年まで	1997
Talamini	イタリア	2.0%	(14/715)	平均10年	1999
Kitagawa	日本	1.6%	(17/1073)	4年	1999
Malka	フランス	1.1%	(4/373)	平均9.2年	2002
Ye	スウェーデン	1.0%	(81/8452)	約8年	2002
Ryu	韓国	3.1%	(25/814)	4年以上	2005
Seicean	ルーマニア	3.6%	(3/86)	平均2.1年	2006
Otsuki	日本	3.0%	(29/964)	8年	2007
Balakrishnan	インド	4.1%	42/1033	1.5年以上	2008
自験例	日本	2.3%	(11/470)	平均11.8年	2008

（阪上順一、片岡慶正らの文献31より）

を呈する主膵管型と，膵管二次分枝より末梢に存在して嚢胞状の分枝膵管の拡張を呈する分枝型に大別されるが，頻度としては圧倒的に後者が多い．

IPMN/MCN 国際診療ガイドライン 2006 によれば[34]，主膵管型は約 70％が悪性で，その 2/3 は浸潤癌であることから，診断時点で手術治療が薦められる．一方，分枝型 IPMN の多くは無症状で発育速度も遅く，全体として悪性の頻度は低く，小さい分枝型 IPMN では浸潤癌である可能性も低い．しかし，有症状，壁在結節，7 mm 以上の主膵管拡張，30 mm 以上の嚢胞径のいずれかの所見がある分枝型では悪性化を疑い手術療法が薦められる．あくまでも概ねの基準であるが，膵癌発生は年率 0.5～0.9％と決して高くはないが有意に高率であり[35]，定期的な画像診断による経過観察が重要である．分枝型では嚢胞径が 10 mm 以下では年 1 回，20 mm～30 mm では概ね半年毎にフォローされるが，US だけではなく CT もしくは MRCP の組み合わせ画像とともに適宜 EUS の施行が望まれる．発見時点からの時間軸とサイズ変化が重要であり，常に膵癌の高危険群であることを認識することが必要である[2]．

危険因子をどのように理解して，どのように実地診療に生かすべきか？

膵癌や慢性膵炎の診療ガイドラインが集大成される中で，ようやく膵疾患領域にも危険因子が明らかとなり，予防的および治療的戦略に明るい兆しが見えてきた．大局的にみれば，膵癌の生命予後は過去 30 年間ほとんど変わっておらず，その自然経過を大きく変えることに成功していない．膵癌に罹患する絶対リスクは小さく，喫煙者の場合は，膵癌よりも肺癌になる可能性のほうがはるかに高く，飲酒では膵癌よりも肝癌や肝硬変の発症リスクのほうがはるかに高い．膵癌診療ガイドラインでは，危険因子を設定することにより，明日への提言として以下のように啓発している（表 4）．“膵癌の早期発見のためには無症状の危険因子群を検診することが望ましいが，上記の危険因子を 1 つでも有

表 4　膵癌診療ガイドラインにおけるクリニカルクエスチョン（CQ）・推奨・明日への提言

CQ	推奨	推奨度	明日への提言
膵癌の危険因子は何か？	1. 危険因子を複数有する場合は，膵癌検出のための検査を行うよう 勧められる（グレードB）。 2. 膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neo-plasms：IPMN）は癌へ進展することや膵癌を合併することがあるので，的確な診断と慎重な経過観察が勧められる（グレードB）。	B B	膵癌患者の病歴調査から上記の因子を有する比率が高かったというエビデンスがある。膵癌の早期発見のためには無症状の危険因子群を検診することが望ましいが，上記の危険因子を1つでも有する対象数は膨大であり，また検診での検出率が極めて低いというエビデンスからは費用対効果に問題がある。 したがって，現時点では，複数の危険因子を有する症例では膵癌発症も念頭においた慎重な経過観察と定期的検査が望ましい。 糖尿病，膵嚢胞や肥満の患者数が著しく増加しており，これらの疾患が膵癌危険因子群であることを十分に認識し診療にあたる必要がある。
膵癌の臨床症状は何か？	1. 他に原因のみられない腹痛，腰背部痛，黄疸，体重減少は膵癌を疑い検査を行うが（グレードB），有症状の場合は進行癌が多い。 2. 急激な糖尿病（糖代謝障害）の発症や悪化は膵癌合併を疑い，検査を行う（グレードB）。特に糖尿病発症後3年は注意を要する。	B B	膵癌は特異的な臨床症状に乏しく，エビデンスの大部分は進行膵癌における症状分析結果に基づいたもので一部には無症状の症例もある。したがって，臨床症状は膵癌を早期に発見する指標にはならない。そこで，腹痛などの腹部症状を認める場合はもちろんであるが，それ以外にも上部消化管疾患が原因でないと思われる腹部症状がみられた場合，また，急激な糖尿病発症がみられた場合には，膵癌の可能性も考慮して診断のための検査を行うことが望ましい。

（推奨度 B：行うように勧められる）

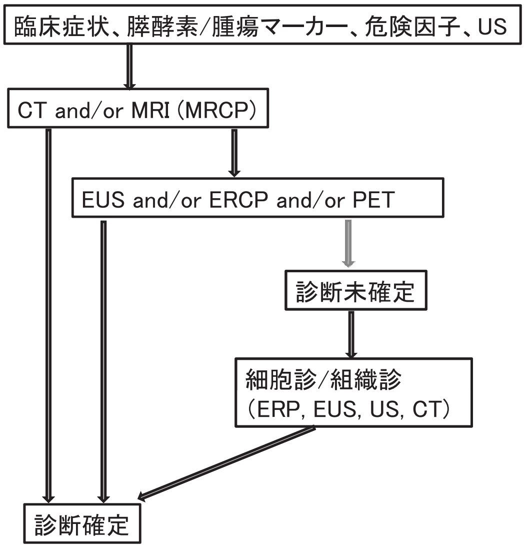

図1　膵癌診断のアルゴリズム（膵癌診療ガイドライン2009より）

する対象数は膨大であり，また検診での検出率が極めて低いというエビデンスからは費用対効果に問題がある．したがって，現時点では，複数の危険因子を有する症例では膵癌発症も念頭においた慎重な経過観察と定期的検査が望ましい．糖尿病，膵嚢胞性病変や肥満の患者数が著しく増加しており，これらの疾患が膵癌危険因子群であることを十分に認識し診療にあたる必要がある．”膵癌診断のアルゴリズム（図1）の中に危険因子が明記されたことは，今後の膵癌克服への戦略上きわめて大きなインパクトであるといえる．

膵癌の危険因子を考える上で，環境および疾患要因の中で変えることができないリスクファクターは比較的少なく，変えることができるリスクファクターが多々あることを強く認識することも重要である．この見極めを踏まえた患者への食事・生活指導と介入医療を含めた治療方針の定期的見直し，膵癌を念頭に置いた経過観察について，病診連携の強化と患者への啓発，患者との協働が今後，きわめて重要と考えられる．

おわりに―今後の展開

今，膵疾患診療が大きく変貌している．従来から暗黒の臓器といわれた膵臓病診療に明るい光が見えてきた．急性膵炎診療においては2008年診断基準・重症度判定基準の改訂と診療ガイドライン2010第3版改訂，慢性膵炎診療においては新たな臨床診断基準2009と世界に先駆けた診療ガイドライン（2009年には医家向け，2010年には患者と家族向け），新たな疾患単位としての自己免疫性膵炎の診断基準（2002年，2006年，2009年改訂），そしてIPMNとMCN国際診療ガイドライン2006，さらには膵癌診療ガイドライン（2006年，2009年改訂）が矢継ぎ早に発刊されてきた．膵発癌メカニズムはまだまだ未解決であるが，膵癌発症には生活習慣や疾患要因として変えることのできるリスクファクターが明らかとなった点および複数ハイリスク群では膵癌を念頭に置いた経過観察と定期的検診の重要性が警鐘された意義は大きい．膵癌克服への道程は険しいが，膵癌撲滅を目的とした“膵癌啓発パープルリボンキャンペーン”（pancreatic cancer purpleribbon campaign）が世界的規模で展開される中，膵癌の危険因子に対する認識～啓発の重要性が叫ばれている．今後は，患者との協働を含めて地域医療における病診連携の強化が膵癌の早期発見～予後改善に繋がることを期待する．

この研究は，平成24年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」（研究代表者 下瀬川徹）の一部助成による．

文　献

1）下瀬川徹編．膵疾患へのアプローチ．東京：中外医学社，2008; 193-291.
2）日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編．科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版．東京：金原出版，2009; 1-151.
3）日本膵臓学会膵癌登録委員会．膵癌登録報告2007.

膵臓　2007; 22: e1-e94.
4）DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 1999; 117: 1464-1484.
5）Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. Pancreas 1995; 11: 223-229.
6）Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. An NY Acad Sci 1999; 880: 201-209.
7）Lynch HT, Brand RE, Lynch JF, Fusaro RM, Kern SE. Hereditary factors in pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 12-31.
8）Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2002; 16: 1-16.
9）Larsson SC, Permert J, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population—based cohorts. Br J Cancer 2005; 93: 1310-1315.
10）Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, Inaba Y, Matsuba T, Kikuchi S, Yagyu K, Motohashi Y, Tamakoshi A, JACC Study Group. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. J Epidemiol 2005; 15: S157-167.
11）Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31: 663-678.
12）林　櫻松，玉腰暁子．生活習慣　膵癌のリスクファクター．膵臓　2004; 19: 104-109.
13）Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Inaba Y, Kurosawa M, Kawamura T, Motohashi Y, Ishibashi T for the JACC Study Group. Obesity, physical activity and therisk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. Int J Cancer 2007; 120: 2665-2671.
14）Larsson SC, Orsinin N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: Ameta—analysis of prospective studies. Int J Cancer 2007; 120: 1993-1998.
15）Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001 Aug 22-29; 286: 921-929.
16）Anne CM. Thiébaut, Li Jiao, Debra T. Silverman, Amanda J. Cross, Frances E. Thompson, Amy F. Subar, Albert R. Hollenbeck, Arthur Schatzkin and Rachael Z. Stolzenberg-Solomon. Dietary Fatty Acids and Pancreatic Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Journal of the National Cancer Institute. 2009; 101(14): 1001-1011.
17）de Vos tot NederveenCappel WH, Lagendijk MA, Lamers CB, Morreau H, Vasen HF. Surveillance for familial pancreatic cancer. Scand J Gastroenterol 2003; 239: 94-99.
18）Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factorsand risk of pancreatic cancer: a population —based case— control study based on direct interview in Japan. J Gastroenterol 2005; 40: 297-301.
19）Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 1171-1176.
20）Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A. Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. Pancreas 2005; 30: 95-98.
21）Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D; ATBC Study. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. J Nat Cancer Inst 2001; 93: 937-941.
22）Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center — Based Prospective Study Group. Diabetes mellitus and the risk of cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1871-1877.
23）Capstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA 2000; 283: 2552-2558.
24）Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA 2005; 293: 194-202.
25）Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, VirtamoJ, Albanes D. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. JAMA 2005; 294: 2872-2878.
26）Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Pottern LM, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Diabetes mellitus, other

medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. Br J Cancer 1999; 80: 1830-1837.

27）Li D. Diabetes and pancreatic cancer. Mol Carcinog 2012; 51: 64-74.

28）大槻　眞，藤野善久．慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討．厚生労働省難治性疾患克服事業．難治性膵疾患に関する調査研究　平成19年度総括・分担研究報告書．2008; 98-102.

29）日本消化器病学会編．慢性膵炎診療ガイドライン，東京：南江堂，2009; 1-195.

30）Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 1433-1437.

31）阪上順一，片岡慶正，鈴木教久，信田みすみ，十亀義生，保田宏明，吉川敏一．膵癌発見の契機となる前駆画像所見．日消誌　2009; 106: 1156-1162.

32）田中雅夫，上田純二，大塚隆生，下瀬川徹．慢性膵炎と膵癌の関連性について．厚生労働省難治性疾患克服事業．難治性膵疾患に関する調査研究　平成23年度総括・分担研究報告書．2012; 153-1156.

33）加嶋　敬，片岡慶正，佐々木敏之．慢性膵炎（膵石症を含む）と膵癌の関連．肝胆膵　1991; 22: 415-425.

34）国際膵臓学会ワーキンググループ編，田中雅夫訳・解説，IPMN/MCN国際診療ガイドライン日本語版・解説，東京：医学書院，2006; 1-72.

35）多田　稔．膵嚢胞性疾患と発がん．総合臨床 2011; 60: 681-683.

著者プロフィール

片岡　慶正　Keisho Kataoka

所属・職：大津市民病院院長，京都府立医科大学特任教授
厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者
滋賀県病院協会副会長
滋賀県難病医療連携協議会会長

略　　歴：昭和53年３月31日　京都府立医科大学医学部卒業
昭和63年９月23日　医学博士（京都府立医科大学）
平成元年11月１日　京都府立医科大学医学部助手，第３内科学教室
平成５年10月１日　アメリカ合衆国 Mayo Clinic（メイヨ・クリニック）＆ Mayo 医科大学留学（Mayo Foundation, Gastroenterology Research Unit, Research Fellow）
平成11年４月１日　京都府立医科大学医学部講師，第３内科学教室
平成15年６月１日　京都府立医科大学大学院医学研究科助教授　消化器病態制御学教室
平成19年４月１日　京都府立医科大学大学院医学研究科准教授　消化器内科学教室
平成21年４月１日　大津市民病院副院長
平成22年４月１日　大津市民病院院長（～現在に至る）

専門分野：消化器内科学

主な業績：
1．急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会編（日本腹部救急医学会，日本肝胆膵外科学会，日本膵臓学会，日本医学放射線学会，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班）．急性膵炎診療ガイドライン 2010（第３版）．金原出版，東京：2009; pp1-160.
（ガイドライン作成委員 24 名の１員として分担）
2．慢性膵炎診療ガイドライン委員会．慢性膵炎診療ガイドライン．日本消化器病学会編．南江堂，東京：2009: pp1-195.
（慢性膵炎診療ガイドライン委員会 18 名の中でガイドライン作成副委員長として分担）
3．慢性膵炎診療ガイドライン委員会．患者さんと家族のための慢性膵炎ガイドブック．編集　日本消化器病学会．南江堂，東京：2010; pp1-63.
（慢性膵炎診療ガイドライン委員会 18 名の中でガイドライン作成副委員長として分担）
4．Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito H, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M,　Takeyama Y, Shiratori K , Hatori T , Otsuki M , Atomi Y , Sugano K , Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 45: 584-591.