

SSI発生率		検出力による必要症例数		
試験治療 (ENBD群)	標準治療 (ERBD群)	75%	80%	85%
0.35	0.55	86	98	112
0.40	0.60	87	99	113
0.45	0.65	86	98	112

### 10.5 付随研究による探索的な解析

本試験のデータを用いた付随研究を新たに提案する場合は、検討したい内容を文書にまとめ、本研究代表者に提出する。研究代用者は、提案のあった付随研究の内容と実施方法について提案者とともに検討する。

## 11 倫理

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>) を遵守して本試験を実施する。

### 11.1 インフォームド・コンセント

#### 11.1.1 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会（または Institutional Review Board, IRB）で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、質問する機会と判断するのに十分な時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を同意書で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験協力者が、各々その日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本は施設で保存する。

#### 11.1.2 試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

(1) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を記載した説明資料を提供し、これに基づき、以下について被験者に説明する。

① 当該情報について

② 本試験への継続参加については自由であること

(2) 説明文書・同意書には、説明を行った担当医師が、説明した日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は情報受領日を記入の上記名捺印または署名する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者もその日付を記入の上で記名捺印または署名する。当該資料の写しは被験者に提供する。担当医師は、本試験に継続して参加するか否かについての意思を被験者に確認し、説明文書・同意書の原本に意思確認日および

その確認結果を記入し、保存する。

- (3) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は、当該同意書に説明日を記入の上で記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本を施設で保存する。

## 11.2 被験者の人権および安全性・不利益に関する配慮

### 11.3 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、登録割付時に発行される「症例登録番号」と施設内で設定する「被験者識別コード」により被験者を特定し、その秘密保護について配慮する。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない（本研究以外の目的で使用する場合は、必要に応じ別途同意を対象者から取得する）。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

#### 11.3.1 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。

## 11.4 中央倫理審査委員会の承認

各施設の倫理審査委員会（IRB）に先立ち、中央倫理審査として静岡県立静岡がんセンターで本試験の実施について承認を受ける。

### 11.4.1 試験参加開始時の承認

各施設は必要な書類を提出し、施設の倫理審査委員会（IRB）で本試験への参加を承認されなければならない。倫理審査委員会（IRB）の承認が得られた場合、承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設で保管し、コピーはデータセンターが保管する。

## 12 品質管理・品質保証

### 12.1 モニタリング

#### 12.1.1 目的

試験が安全に、かつ試験実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する。

#### 12.1.2 中央モニタリング（in-house monitoring）

データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央モニタリングを行う。なお、施設訪問モニタリングは予定していない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、独立データモニタリング

委員会に提出され、検討される。

#### 12.1.3 項目（症例単位）

1. 適格性
2. 試験治療状況，特に中止
3. 重篤な有害事象とその報告状況
4. その他

#### 12.1.4 項目（群別の集積結果に基づく）

1. 症例集積状況
2. 適格性
3. 試験治療状況
4. 重篤な有害事象の発生状況
5. その他

### 13 記録の保存

試験責任医師は、試験の実施等に関わる以下の文書を保管する。保管期間は、研究成果の発表後 5 年を経過した日までとする。

- ・ 申請書類の控え
- ・ 倫理委員会からの通知文書
- ・ 各種申請書・報告書の控え
- ・ 被検者識別コードリスト
- ・ 同意書，被験者の同意に関する記録
- ・ 症例報告書等作成のための基礎データ（検査データ等）

### 14 研究成果の発表

試験実施期間終了後，データ固定後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果は「最終解析結果」としてまとめ，専門学会および専門雑誌に公表する。

ただし，中間解析は行わず，最終解析結果の報告は試験実施期間終了後に行う。

### 15 臨床試験登録

本試験は，最初の患者登録までに UMIN 臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）に登録し，情報公開する。

### 16 利益相反（conflict of interest）と研究資金源

本試験の計画，実施，発表に影響する可能性のある利益相反（conflict of interest）は想定していない。利益相反（conflict of interest）とは，研究成果に影響するような利害関係を指し，金銭および個人の間接的関係を含む。

本試験は、H26 厚生労働科研費：革新的がん医療実用化研究事業 により実施する。本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、研究代表者が行う。

## 17 試験参加者の費用と健康被害の対応

### 試験参加者の費用

本試験で採用する治療法はいずれも保険適応承認が得られ、日常診療の範囲で行われていることから、試験参加中の処置)、入院費等を含む診療費はすべて患者の保険および自己負担により支払われる。

### 健康被害の対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担により支払われる。担当医師は、賠償責任に備え本試験開始前に賠償責任保険に加入する。

## 18 付随研究

なし

## 19 試験実施計画の遵守、変更

### 19.1 試験の終了、中止、中断

#### 19.1.1 試験の終了

すべての施設において、試験実施期間終了（最終の患者登録から 3 年）時までの追跡が終了した時点をも本試験終了とする。各施設での試験終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長ならびに研究代表者に終了報告書を提出する。

#### 19.1.2 試験の中止、中断

効果安全性評価委員会は、必要に応じ試験の継続の妥当性を検討する。継続が適切でないと判断した場合には、同委員会は、本研究組織に試験の中止あるいは中断を勧告する。本研究組織が勧告に従い試験の中止を決定した場合には、研究代表者は可及的速やかに中止とその理由、試験中の参加者に対する対応方法を試験責任医師に伝達する。試験責任医師は経緯を倫理審査委員会（または IRB）に報告し、研究代表者と倫理審査委員会（IRB）の指示に従い、試験中の参加者に対して適切な対応をとる。

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

1. 試験治療の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
2. 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
3. 予定症例数または予定する試験実施期間に達する前に、（中間解析等により）試験の目的が達成されたとき。
4. 倫理審査委員会（IRB）により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

試験責任医師は、倫理審査委員会（IRB）により中止の勧告あるいは指示があった場合は試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、試験責任医師は速やかに病院長（あるいは各試験実施施設の長）にその理由とともに文書で報告する。

## 19.2 試験実施計画書の遵守

本試験を行う研究者は、参加者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

## 19.3 試験実施計画書からの逸脱

- (1) 担当医師は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- (3) 担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録し、試験責任医師は、各施設で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

## 19.4 試験実施計画書の変更

試験実施計画書の変更並びに説明文書・同意書の変更あるいは改訂を行う場合は予め各施設の倫理審査委員会の承認を必要とする。また、承認を得るために本実施要項の変更を求められた場合、試験責任医師は、研究代表者との合意の上、当該施設での試験実施計画書を変更することができる。

### 19.4.1 試験実施計画書の変更の区分

中央倫理審査委員会の承認後の試験実施計画書の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。定義と取り扱いは下記の通り。

#### (1) 改正 (Amendment)

試験の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連する試験実施計画書の部分的変更。

独立データモニタリング委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。承認を受けた場合は、カバーページに独立データモニタリング委員会の承認日を記載する。

#### (2) 改訂 (Revision)

試験の参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない試験実施計画書の変更。

独立データモニタリング委員会の審査は不要だが、研究代表者の承認と独立データモニタリング委員会への報告を要する。倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。承認を受けた場合は、カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

## 19.4.2 試験実施計画書の改正／改訂時の施設倫理委員会承認

試験中に効果安全性委員会の承認を得て本試験実施計画書または参加者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、改正された試験実施計画書および説明文書が倫理審査委員会（IRB）で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の試験責任医師は倫理審査委員会承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は各施設が保管、コピーはデータセンターが保管する。

## 20 研究組織

本本研究はH26 厚生労働科研費 革新的がん医療実用化研究事業「外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同第三相無作為化試験の確立」（班主任：島田和明）の一部としてとして計画されたものである。

## 20.1 研究組織

## 20.1.1 研究代表者

杉浦禎一

静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL 055-989-5222, FAX 055-989-5551

E-mail t.sugiura@scchr.jp

- 臨床試験の総括
- 臨床試験実施体制の整備
- 試験実施計画書の決定
- 緊急時の対応

## 20.1.2 研究事務局

島田和明

国立がん研究センター病院 肝胆膵腫瘍外科グループ

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511, FAX 03-3542-3815

E-mail kshimada@ncc.go.jp

## 20.1.3 参加施設、研究協力者、プロトコール作成メンバー（順不同、敬称略）

班主任	国立がんセンター中央病院	副院長	島田和明
分担研究者	国立がんセンター東病院	副院長	小西大

### 資料 3

原案 Version 0.0 2014/12/20

分担研究者	静岡がんセンター	副院長	上坂克彦
分担研究者	癌研有明病院	部長	齋浦明夫
分担研究者	虎ノ門病院	部長	橋本雅司
分担研究者	愛知医科大学	教授	佐野力
班長協力者	国立がんセンター中央病院	医長	江崎稔
班長協力者	国立がんセンター中央病院	医員	奈良聡
班長協力者	国立がんセンター中央病院	医員	岸庸二
班長協力者	国立がんセンター東病院	医長	高橋進一郎
班長協力者	国立がんセンター東病院	医長	後藤田直人
班長協力者	癌研有明病院	医長	高橋祐
班長協力者	癌研有明病院	医員	井上陽介
班長協力者	癌研有明病院	医員	石沢武彰
班長協力者	静岡がんセンター	医長	杉浦禎一
班長協力者	静岡がんセンター	医長	岡村行泰
班長協力者	静岡がんセンター	医長	伊藤貴明
班長協力者	静岡がんセンター	医長	山本有祐

- 試験実施計画書, 説明文書・同意書案の策定
- 試験実施計画書, 説明文書・同意書案の変更の必要性の検討, 改訂案の策定, 研究代表者への提示

#### 20.1.4 効果安全性委員会

研究代表者や分担研究者とは独立したデータモニタリング委員会を設置する。

委員長 . . . .

委員 . . . .

#### 20.1.6 統計解析アドバイザー

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学 山中竹春

以下につき専門的な立場で指導、助言を行う。

- 適正症例数の決定
- 割付のアルゴリズム作成
- 統計解析手法の決定
- データの解析

#### 20.1.7 データセンター

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9

TEL: 045-787-2572、FAX: 045-253-9902

E-mail: yamanaka@yokohama-cu.ac.jp

症例登録業務, 試験進捗管理業務, モニタリング業務, データマネジメント業務

## 21 試験実施施設

本試験に参加する施設の条件は、外科学会、消化器外科学会の認定施設であり、試験を実施する診療科で膵頭十二指腸切除術を年間 30 件以上行っている施設とする。



## 文献

1. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362(2):129-137.
2. Singhirunusorn J, Roger L, Chopin-Laly X, et al. Value of preoperative biliary drainage in a consecutive series of resectable periampullary lesions. From randomized studies to real medical practice. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(2):295-302.
3. Kitahata Y, Kawai M, Tani M, et al. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2014; 208(1):1-10.
4. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg* 1989; 209(6):708-713; discussion 713-705.
5. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97(12):1860-1866.
6. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, et al. Serum CA19-9 is a significant predictor among preoperative parameters for early recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(5):977-985.
7. Cortes A, Sauvanet A, Bert F, et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg* 2006; 202(1):93-99.
8. 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約 第5版. 東京: 金原出版, 2002.
9. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1):8-13.
10. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142(5):761-768.
11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213.
12. JCOG ホームページ. ガイドライン各種基準 CTCAE v4.0 JCOG の公開ファイル  
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>.
13. JCOG ホームページ. 各種書式 JCOG 有害事象報告書  
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/index2.html>.

資料 3

原案 Version 0.0 2014/12/20

付記 1

SNS - trial 症例登録票

太枠の中をすべて記入し右の FAX 番号へ送信してください

SNS データセンター 受付:10:00~17:00 (平日)  
FAX :03-3542-3815 TEL :03-3542-2511

施設名	担当医師	返信用 FAX 番号
被験者識別コード	性別 <input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	生年月日 年 月 日
文書同意取得日 20 年 月 日	手術予定日 20 年 月 日	

適格規準 (以下の適格規準をすべて満たす)	記入・選択項目
1) 炎症性、良性、悪性の膵腫瘍に対し膵頭十二指腸切除を行う症例である (膵癌他臓器合併切除例は登録可)。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2) 術後 3 ヶ月以上の生存が見込まれる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
当該施設で膵頭十二指腸切除がいずれの術前胆道ドレナージ群でも安全に施行可能と考えられる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4) 全身状態 (ECOG performance status) が 0~2 である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5) 登録日の年齢が 20 歳以上, 90 歳未満である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6) 以下に示す主要臓器 (骨髄, 肝, 腎) 機能が十分保持されている。	登録前 30 日以内の検査日 20 年 月 日
①白血球数: $\geq 2,000 /\text{mm}^3$ , $\leq 10,000 /\text{mm}^3$	⑤プロトロンビン時間 (活性値): $\geq 50\%$ %
②血小板数: $\geq 50,000 /\text{mm}^3$	⑥血清クレアチニン値: $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ mg/dL
③ヘモグロビン: $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ g/dL	⑦BUN: $\leq 35 \text{ mg/dL}$ mg/dL
④血清総ビリルビン値: $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ mg/dL	
7) 本試験の被験者となることを本人より文書で同意が得られている	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

除外規準 (以下のいずれにも該当しない) ※「はい」は不適格	記入・選択項目
1) 術前画像診断で、膵切離予定線が胃十二指腸動脈近傍に至る拡大膵体尾部切除あるいは膵全摘が見込まれる症例もしくは DP-CAR (Appleby 手術) 手術予定である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2) 本疾患に関連しない合併病変で複数の上腹部下腹部手術が行われる症例である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3) 悪性疾患で放射線、化学療法、免疫療法を登録前に試行されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4) 間質性肺炎, 肺線維症, 重篤な循環器疾患を有し、当該施設の麻酔科医が全身麻酔が危険と判断され ICU 入室を見込まれる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の実施が困難と判断される。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6) 妊娠中または妊娠の可能性がある。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
7) その他, 担当医師が登録には不相当と判断した患者。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

データセンター記入欄

適格性 <input type="checkbox"/> 適格 <input type="checkbox"/> 不適格	割付結果 <input type="checkbox"/> 器械縫合閉鎖群 <input type="checkbox"/> 非器械閉鎖群
登録日 20 年 月 日	登録番号 担当者

付記 2

研究事務局宛書: 氏名: 先生 報告者 施設名: 研究責任者名 報告者名

有害事象報告書<急送/通常報告>			
報告区分 (口に フタツ→)	72 時間以内口急送一次報告	15 日以内(詳細添付)口急送二次報告 口通常報告	必要時(詳細添付)口追加報告
報告日	年 月 日	年 月 日	年 月 日

1. プロトコルおよび患者に関する情報

登録番号: 別付紙  
性別: 口男口女 有害事象発生時年齢: 歳

2. 有害事象の分類 (該当する箇所口になつ)

有害事象の重症度	急送報告	通常報告
<input type="checkbox"/> 死亡	口プロトコル治療中口最終プロトコル治療 日から30日以内 ◆いずれも因果関係を問わず 報告	口最終プロトコル治療日から 31 日以降 ◆因果関係がある場合に報告
<input type="checkbox"/> Grade4 の有害事象	口予測されない非血液毒性・血液毒性 ◆いず れも因果関係がある場合に報告	口予測される非血液毒性 ◆因果関係がある場 合に報告 ◆予測される血液毒性は報告不要
<input type="checkbox"/> Grade3 の有害事象		口予測されない非血液毒性・血液毒性 ◆いず れも因果関係がある場合に報告
<input type="checkbox"/> その他重大な医学的事象		口永続的または顕著な障害口先天性異常口JCOG で追加が必要な事象 ◆いずれも因果関係があ る場合に報告

3. 有害事象の概要 有害事象発生日 年 月

有害事象名	Grade	因果関係が疑われる 治療法	有害事象と治 療との因果 関係*	予知	発症時期	経過	死亡の場合有 害事象と死亡 との因果関係
				<input type="checkbox"/> 予測される <input type="checkbox"/> 予測されない			
				<input type="checkbox"/> 予測される <input type="checkbox"/> 予測されない			
				<input type="checkbox"/> 予測される <input type="checkbox"/> 予測されない			

因果関係の程度 因果関係あり=likely (明確に), probable (おそらく), possible (ありうる)  
因果関係なし=unlikely (ありそうにない), not related (関係ない)

口「死亡」かつ「上記いずれの有害事象も死亡との因果関係なし(unlikely または not related)」と判断した場合  
→該当する頻度(いずれか)口100%口50%口25%口10%口5%口不明

4. 有害事象の詳細  
◆急送二次報告、通常報告、追加報告の場合。 当該有害事象の詳細報告書を添付する

5. コメント(必要時)

治療機関(該当研究機関)の長への報告 報告予定 年 月 日

研究事務局の記 本報告受理日 年 月

JCOG 形式 20091110 を標準にして DRG-TRG に統一

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同第三相無作為化試験の確立」

機関名 独立行政法人 国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Prognostic Value of Additional Pancreatic Resection for Cancer Positive Cut Margins During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer (ポスター)	Satoshi Nara, Kazuaki Shimada, Minoru Esaki, Yoji Kishi, Tomoo Kosuge	55th The Society for Surgery of the Alimentary Tract /DDW2014	2014年5月	国外
Hepatectomy for Non-Colorectal or Non-Neuroendocrine Liver Metastases(ポスター)	Yasuhito Iwao, Kazuaki Shimada, Minoru Esaki, Satoshi Nara, Yoji Kishi, Tomoo Kosuge	55th The Society for Surgery of the Alimentary Tract /DDW2014	2014年5月	国外
エネルギーデバイスを用いた肝切除法の有効性に関する多施設共同ランダム化第Ⅲ相比較試験(口頭)	後藤田 直人、島田 和明、齋浦 明夫、上坂 克彦、橋本 雅司、小西 大、山中 竹春、小菅 智男	第69回 日本消化器外科学会総会	2014年7月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma.	Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Nakagama H.	Clinical and Translational Gastroenterogy	2014年5月	国外
Early venous return in hepatic angiomyolipoma due to an intratumoral structure resembling an arteriovenous fistula.	Iwao Y, Ojima H, Onaya H, Sakamoto Y, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Mizuguchi Y, Ushigome M, Asahina D, Hiraoka N, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y.	Hepato Res. 2014 Jun;44(6):700-6.	2015年6月	国外
Right portal vein embolization with absolute ethanol in major hepatic resection for hepatobiliary malignancy.	K. Sofue, Y. Arai, K. Shimada, Y. Takeuchi, T. Kobayashi, M. Satake and K. Sugimura	British Journal of Surgery 101(9) 1122-1128	2014年8月	国外
Basing Treatment Strategy for Non-functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors on Tumor Size	Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T.	Annals of Surgical Oncology 2014 21:2882-2888 DIO: 10.1245/s10434-014-3701-y	2014年9月	国外
Role of hepatectomy for recurrent or initially unresectable hepatocellular carcinoma.	Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Kosuge T.	World Journal of Hepatology, 6(12):836-43	2014年12月	国外

Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases.	Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, Yamanaka T.	British Journal of Surgery 102(1):102-7.	2015年1月	国外
Optimal Indications for Additional Resection of the Invasive Cancer-Positive Proximal Bile Duct Margin in Cases of Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma.	Oguro S, Esaki M, Kishi Y, Nara S, Shimada K, Ojima H, Kosuge T.	Annals of surgical oncology [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25404474.	2015年1月	国外
Usefulness of resection for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus	Oba A, Takahashi S, Kato Y, Gotohda N, Kinoshita T, Shibasaki H, Ikeda M, Konishi M.	Anticancer Res.34: 4367-4372	2014	国外
Anatomic versus nonanatomic hepatectomy for a solitary hepatocellular carcinoma	Okamura Y, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka K	Journal of Gastrointestinal Surgery	2014年	国外
Hepatectomy for liver abscess caused by stones spilled during laparoscopic cholecystectomy	Hashimoto M, Sasaki K, Matsuda M, Watanabe G	Asian J Endoscopic Surgery. 7(1), 60-62	2014年	国外
Factors associated with early cancer-related death after curative hepatectomy for solitary small hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion	Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G	J Hepatobiliary Pancreat Sci., 21(1), 142-147	2014年	国内
In hepatocellular carcinomas, any proportion of poorly differentiated components is associated with poor prognosis after hepatectomy	Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G	World J Surgery. 38, 1147-1153	2014年	国外
Hepatic mucinous cystic tumor communicating with the bile duct	Hashimoto M, Matsuda M, Watanabe G	Ann Clinical Pathology. 2(1), 1013-1014	2014年	国外
The influence of histological differentiation grade on the outcome of liver resection for hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller in size	Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G	World J Surgery 07 October, 2014 online	2014年	国外
【胆道がん-標準治療と先進医療】標準治療 胆道がんの標準的な診断と治療 がんの進展範囲によっては高度な外科手術が要求される	島田和明	ライフライン21がん先進医療13巻 Page14-18	2014年4月	国内
特集:エキスパートに学ぶ膵縮小手術 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (SSPPD)	島田和明、江崎稔、奈良聡、岸庸二、巖康仁、小菅智男	手術 68巻7号 Page 903-908	2014年7月	国内
特集:膵がん退治の始まり 臨床試験の現状 —外科—	奈良聡、小菅智男、島田和明、江崎稔、岸庸二	肝・胆・膵 68巻6号 Page901-909	2014年12月	国内
胆道癌外科切除—再発防止のストラテジー 術前戦略 RO切除を目指した術前門脈塞栓術	島田和明、江崎稔、奈良聡、岸庸二、小菅智男	臨床外科 70巻1号 Page23-29	2015年1月	国内
膵癌・胆道癌 —基礎と臨床の最新研究動向— 膵臓Ⅱ各論上皮性腫瘍 通常型膵癌 特殊な組織型(臨床病理学的特徴) 粘液癌	島田和明、岸庸二、奈良聡、江崎稔、平岡伸介	日本臨床 73巻3号 Page190-193	2015年3月	国内

特集 肝胆膵・術後病態を学ぶ 膵癌	岡村行泰、杉浦禎一、 伊藤貴明、山本有祐、 上坂克彦	肝胆膵 69巻1号 Page57-61	2014年	国内
腹腔鏡下胆嚢摘出術における reduced port surgery	橋本雅司、松田正道、 渡辺五朗	消化器外科 37(6), 1151-1160	2014年	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

# Association of Pancreatic Fatty Infiltration With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Mika Hori, PhD<sup>1</sup>, Mami Takahashi, PhD<sup>2</sup>, Nobuyoshi Hiraoka, MD, PhD<sup>3</sup>, Taiki Yamaji, MD, PhD, MPH<sup>4</sup>, Michihiro Mutoh, MD, PhD<sup>5</sup>, Rikako Ishigamori, PhD<sup>5</sup>, Koh Furuta, MD, PhD<sup>6</sup>, Takuji Okusaka, MD, PhD<sup>7</sup>, Kazuaki Shimada, MD, PhD<sup>8</sup>, Tomoo Kosuge, MD, PhD<sup>8</sup>, Yae Kanai, MD, PhD<sup>3</sup> and Hitoshi Nakagama, MD, DMSc<sup>1,5</sup>

**OBJECTIVES:** Fatty infiltration (FI) in the pancreas is positively correlated with high body mass index (BMI) or obesity, and the prevalence of diabetes mellitus (DM), which are well-known risk factors of pancreatic cancer. However, the association of FI in the pancreas with pancreatic cancer is unclear. Recently, we have shown that Syrian golden hamsters feature FI of the pancreas, the severity of which increases along with the progression of carcinogenesis induced by a chemical carcinogen. To translate the results to a clinical setting, we investigated whether FI in the pancreas is associated with pancreatic cancer in a series of patients who had undergone pancreatoduodenectomy.

**METHODS:** In the series, we identified 102 cases with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and 85 controls with cancers except for PDAC. The degree of FI was evaluated histopathologically from the area occupied by adipocytes in pancreas sections, and was compared between the cases and controls.

**RESULTS:** The degree of FI in the pancreas was significantly higher in cases than in controls (median 26 vs. 15%,  $P < 0.001$ ) and positively associated with PDAC, even after adjustment for BMI, prevalence of DM and other confounding factors (odds ratio (OR), 6.1;  $P < 0.001$ ). BMI was identified as the most significantly associated factor with FI in the pancreas.

**CONCLUSIONS:** There is a positive correlation between FI in the pancreas and pancreatic cancer.

*Clinical and Translational Gastroenterology* (2014) 5, e53; doi:10.1038/ctg.2014.5; published online 13 March 2014

**Subject Category:** Pancreas and Biliary Tract

## INTRODUCTION

Pancreatic cancer is one of the most lethal human cancers with a 5-year survival rate of <5% in both Japan and the United States.<sup>1</sup> Thus, the development of useful predictive markers for individuals with a high risk of pancreatic cancer would be of great help in detecting pancreatic cancer at its early stages, and might contribute to a significant reduction of mortality. Epidemiological studies have shown that a family history of pancreatic cancer, cigarette smoking, age, obesity, and diseases such as chronic pancreatitis and diabetes mellitus (DM) increase the risk of pancreatic cancer.<sup>2–4</sup> A few pathologic studies of patients with pancreatic cancer have demonstrated fatty infiltration (FI) in the pancreas parenchyma.<sup>5,6</sup> FI in the pancreas is positively correlated with age, body mass index (BMI), and a history of DM.<sup>7–9</sup>

Recently, we have shown that in Syrian golden hamsters, which exhibit a substantial age-related increase of hypertriglyceridemia and FI in the pancreas, there is further progression of pancreatic FI and carcinogenesis upon treatment with a carcinogen, *N*-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP), while the animals are fed a high-fat diet (HFD).<sup>10</sup> Therefore, we hypothesized that FI in the pancreas accompanied by hypertriglyceridemia might be associated with pancreatic cancer in both humans and experimental animals.

In the present case-control study, we examined whether FI in the pancreas is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in humans, independently of several other suggested risk factors for pancreatic cancer, such as obesity and DM.

## METHODS

**Patients and samples.** Between January 2004 and December 2010, 367 patients underwent pancreatoduodenectomy for PDAC at the National Cancer Center Hospital, Japan. Among them, 102 were considered to be appropriate for the present study on the basis of the criteria detailed later. As controls, we used non-cancerous pancreas tissues from 85 patients who had undergone pancreatoduodenectomy for cancer, except for PDAC; these included 46 patients with distal bile duct cancer, 33 with cancer of the ampulla of Vater, 4 with gallbladder cancer, and 2 with duodenal cancer. DM was clinically diagnosed at the referring hospitals, using criteria of fasting blood glucose level  $\geq 126$  mg/dl and HbA1c  $\geq 6.1\%$ , before the patients visited our hospital to resect pancreatic cancer. BMI was calculated when the patients were admitted to our hospital. The use of each individual's material for analysis in the

<sup>1</sup>Division of Cancer Development System, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Division of Molecular Pathology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Division of Cancer Prevention Research, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; <sup>6</sup>Division of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; <sup>7</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and <sup>8</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan  
Correspondence: Hitoshi Nakagama, MD, DMSc, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.  
E-mail: hnakagam@ncc.go.jp

Received 1 November 2013; revised 6 January 2014; accepted 15 January 2014

present study was approved by the Ethics Review Committee of the National Cancer Center (2010-088). The materials are from patients who had given general consent for the research use of their leftover samples, and all clinical investigations were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

**Pathological examination.** PDACs were examined pathologically and classified according to the World Health Organization classification and TNM classification.<sup>11,12</sup> Surgically resected specimens were fixed in 10% formalin, and the pancreas heads were cut horizontally into serial slices 5 mm thick. In order to evaluate FI appropriately, we conducted a preliminary study to select a target area of pancreas parenchyma in 16 cases of PDAC. As FI is easily affected by any type of pancreatitis associated with cancer infiltration, including obstructive pancreatitis, we selected the FI area for measurement, avoiding any primary and/or secondary effect caused by cancer infiltration (Supplementary Figure S1 online). Thus, pancreatitis patients were ruled out from the FI evaluation. First, we selected anterior and cranial areas of the pancreas near the duodenum that correspond to the dorsal pancreas during organogenesis. Second, we chose areas of the pancreas near the ampulla of Vater if the former area was affected by cancer infiltration. If both of these areas were affected by cancer infiltration, such cases were excluded from the study. Thus, we selected one section containing non-tumorous pancreatic tissue and confirmed whether it fulfilled the above conditions. Then, FI areas were measured quantitatively as the percentage of area infiltrated by adipocytes relative to the total area on the section was calculated using the WinROOF image analysis software package (Mitani Corp, Tokyo, Japan). The reproducibility of this quantitation method was checked preliminarily by comparing the FI area of one section with another section derived from tissue immediately adjacent to the former. The difference between the two FI area values measured in 16 pairs of sections was 5.6% on average.

**Serum sample collection and assays.** Peripheral blood was collected from each patient at the time of the hospital visit prior to treatment, and blood sugar, HbA1c, and serum levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), amylase, CEA, and CA19-9 were measured by participants at the National Cancer Center Hospital. For further examination, serum provided by the National Cancer Center Biobank, Japan, was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Serum adiponectin, leptin and insulin growth factor-I (IGF-I) (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA), apolipoprotein A-II (apoA-II) (Assay pro, St Charles, MO, USA), insulin (Millipore, Billerica, MA, USA), and serum amyloid A (SAA; Invitrogen, Camarillo, CA, USA) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay kits in accordance with the manufacturers' instructions. The levels of serum triglycerides (TGs), HDL, and gamma-glutamyltransferase (GGT) were analyzed using the FUJI Dri-Chem system (Fuji Film, Tokyo, Japan).

**Statistical analysis.** The cases and controls were classified into three subgroups,  $<10\%$ ,  $10\text{--}20\%$ , and  $\geq 20\%$ , according to the area of FI. The cutoff points of 10 and 20 were nearly equal to the tertile cutoff points in the controls, namely

9.5 and 20.4. An unconditional logistic regression model was used to estimate odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) of PDAC according to the three categories of FI in the pancreas, the lowest value being used as a reference. Two-sided  $P$  values  $<0.05$  were considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were carried out using the Statistical Analysis System (SAS), version 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA) by a statistician (T.Y.).

## RESULTS

**Patient characteristics.** Among 102 cases, one was classified as stage IB, 27 as stage IIA, 65 as stage IIB, and 9 as stage IV. The characteristics of the case and control patients are summarized in Table 1. Controls were older than cases ( $P=0.001$ ), and there was a male predominance in both groups. The known risk factors for PDAC were compared between cases and controls. The prevalence of DM ( $P=0.03$ ) and family history of pancreatic cancer ( $P=0.007$ ) in cases was higher than in controls. The values of blood sugar ( $P=0.002$ ) and HbA1c ( $P<0.001$ ) in cases were also significantly higher than in the controls. The serum apoA-II level was shown to be lower in cases than in controls ( $P=0.02$ ), as reported previously, in comparison with healthy subjects. CEA ( $P=0.04$ ) and CA19-9 ( $P<0.001$ ), serum tumor markers for PDAC, were also significantly higher in cases than in controls. Meanwhile, serum levels of GGT ( $P<0.001$ ), which are associated with liver and biliary disorders, were higher in controls than in cases.

**Association of FI in the pancreas with PDAC.** In the human pancreas, adipocytes were observed to accumulate in the area between pancreatic lobules (interlobular fat), especially around great vessels, or to be scattered in the lobules (intra-lobular fat), as shown in Figure 1. The distribution pattern of FI in some patients was similar to that observed in hamster pancreas.<sup>10</sup> In this study, FI in the pancreas was defined as the sum of the areas showing any types of FI in the pancreas parenchyma. Table 1 shows that the area of FI in the pancreas was significantly greater in cases than in controls (median 26 vs. 15%,  $P<0.001$ ). Types of differentiation and stages of PDACs were not associated with the degree of FI (data not shown).

Table 2 shows the association between the area of FI in the pancreas and PDAC. A significantly higher OR for PDAC was observed according to the area of FI in the pancreas ( $P<0.001$ ). Adjusted for sex, age, BMI, history of DM, and family history of pancreatic cancer, confounding factors for pancreatic cancer, ORs for PDAC showed an increasing trend according to the area of FI ( $P<0.001$ ). Even when patients with a BMI  $>25\text{ kg/m}^2$ , a history of DM, and a family history of pancreatic cancer were excluded, positive associations between the degree of FI in the pancreas and PDAC were observed ( $P<0.001$  overall).

**The factors associated with FI.** The characteristics of the study participants were examined in relation to the degree of FI of the pancreas in controls and cases and are shown in Supplementary Tables 1 and 2, respectively. BMI and age were positively correlated with the area of FI of the pancreas

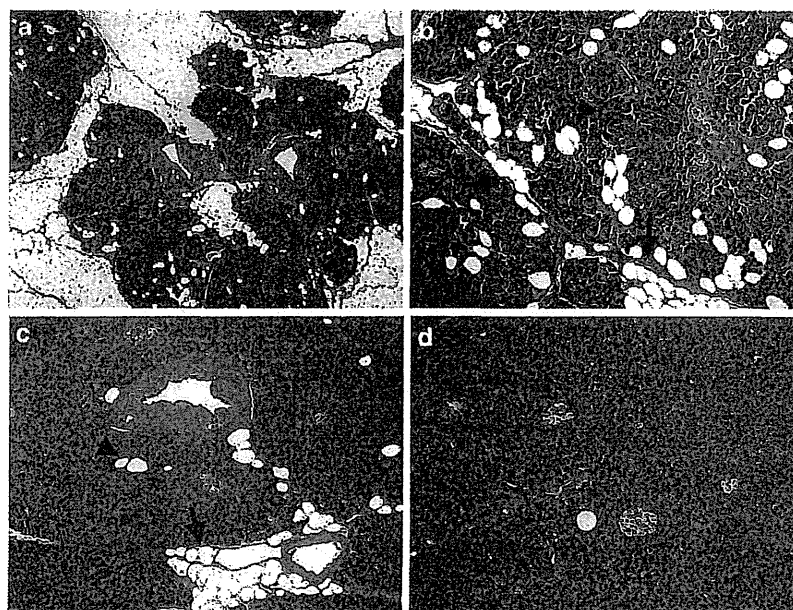


**Table 1** Selected characteristics of study subjects

Characteristic	Cases (n=102)	Controls (n=85)	P <sup>a</sup>
<i>Categorical variables, n (%)</i>			
FI in the pancreas $\geq$ 20%	64 (62.7)	30 (35.2)	<0.001
Male	60 (58.8)	60 (70.5)	0.12
Ever smoking	53 (51.9)	42 (49.4)	0.77
Frequent drinking (5–7 times/week)	34 (33.3)	31 (36.9)	0.85
DM	30 (29.4)	14 (16.4)	0.03
Hypertension	36 (35.2)	27 (31.7)	0.64
Hyperlipidemia	7 (6.8)	10 (11.7)	0.30
Family history of PC	11 (10.7)	1 (1.1)	0.007
<i>Continuous variables, median (IQR)</i>			
FI in the pancreas, %	25.8 (14.2–40.9)	15.0 (7.7–24.8)	<0.001
Age, years	63.5 (56–69)	68.0 (63–73)	0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.4 (20.3–24.3)	22.7 (20.7–24.2)	0.95
Blood sugar, mg/dl	114.0 (100–141)	106.0 (93–119)	0.002
HbA1c, %	5.5 (5.1–6.4)	5.1 (4.7–5.5)	<0.001
TC, mg/dl	189.0 (162–221)	195.0 (169–227)	0.31
HDL, mg/dl	52.0 (43–62)	52.0 (42–67)	0.47
TG, mg/dl	149.0 (109–209)	155.0 (117–210)	0.38
Apo A-II, $\mu$ g/ml	219.3 (136.7–397.5)	327.3 (174.0–444.4)	0.02
Adiponectin, $\mu$ g/ml	5.4 (3.0–9.6)	6.3 (3.2–12.3)	0.37
Leptin, ng/ml	3.2 (2.2–4.6)	3.1 (2.4–3.8)	0.57
Insulin, mU/l	3.5 (2.5–5.8)	3.7 (2.8–6.4)	0.41
IGF-I, ng/ml	69.7 (53.2–93.5)	74.1 (54.4–96.4)	0.69
Amylase, IU/l	107.0 (75–182)	105.0 (83–141)	0.55
CEA, ng/ml	2.6 (1.6–4.1)	2.0 (1.3–3.4)	0.04
CA19-9, U/ml	96.0 (46–400)	30.0 (16–121)	<0.001
SAA, $\mu$ g/ml	22.1 (8.93–54.3)	35.8 (12.7–89.8)	0.06
GGT, ng/ml	105.0 (33–311)	339.0 (101–673)	<0.001

Apo A-II, apolipoprotein A-II; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; FI, fatty infiltration; GGT, gamma-glutamyltransferase; HDL, high density lipoprotein; IGF-I, insulin growth factor-I; IQR, interquartile range; PC, pancreatic cancer; SAA, serum amyloid A; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

<sup>a</sup>Based on the Fisher's exact test for percentage difference and the Wilcoxon rank-sum test for median difference.



**Figure 1** Histology of the human pancreas with fatty infiltration. (a, b) Pancreas tissue with moderate to severe FI. Most of the pancreas parenchyma has been replaced by adipocytes, and the remaining pancreas lobules resemble islets surrounded by a fatty lake. Most adipocytes have accumulated interlobularly (arrow in b), but some are scattered within the lobules (arrowhead in b). (c) Pancreas tissue with mild FI. Adipocytes have accumulated around arterioles (arrow), and several adipocytes are scattered within the lobules (arrowhead). (d) Pancreas tissue with minimal FI. Super-low magnification in a, and low magnification in (b to d).

**Table 2** Association of the degree of FI in the pancreas with pancreatic ductal adenocarcinoma

Population	FI in the pancreas						P <sup>a</sup>
	<10%		≥10%, <20%		≥20%		
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	
<i>All subjects</i>							
Cases/controls		17/30		21/25		64/30	
Crude estimate	1	Reference	1.4	(0.6–3.4)	3.7	(1.8–7.8)	<0.001
Adjusted estimate <sup>b</sup>	1	Reference	2.3	(0.8–6.2)	6.1	(2.4–15.2)	<0.001
<i>Excluding those with BMI of ≥25 kg/m<sup>2</sup></i>							
Cases/controls		17/28		18/22		49/24	
Adjusted estimate <sup>c</sup>	1	Reference	2.1	(0.7–5.9)	6.3	(2.4–16.5)	<0.001
<i>Excluding those with past history of DM</i>							
Cases/controls		14/28		18/21		40/22	
Adjusted estimate <sup>d</sup>	1	Reference	3.1	(1.0–9.3)	7.5	(2.6–21.3)	<0.001
<i>Excluding those with family history of PC</i>							
Cases/controls		15/29		17/25		59/30	
Adjusted estimate <sup>e</sup>	1	Reference	2.0	(0.7–5.5)	5.4	(2.2–13.6)	<0.001

BMI, body mass index; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; FI, fatty infiltration; OR, odds ratio; PC, pancreatic cancer.

<sup>a</sup>Statistical tests for trend (two-sided) were assessed by assigning ordinal values to the degree of FI in the pancreas.

<sup>b</sup>Adjusted for sex, age (≤60, 61–70 and >70), BMI (<25, ≥25), past history of DM (yes or no) and family history of PC (yes or no).

<sup>c</sup>Adjusted for sex, age (≤60, 61–70 and >70), past history of DM (yes or no), and family history of PC (yes or no).

<sup>d</sup>Adjusted for sex, age (≤60, 61–70 and >70), BMI (<25, ≥25), and family history of PC (yes or no).

<sup>e</sup>Adjusted for sex, age (≤60, 61–70 and >70), BMI (<25, ≥25), and past history of DM (yes or no).

in both cases and controls. In control patients, the serum TG and amylase values were also positively correlated with the area of FI in the pancreas. Meanwhile, the levels of the serum insulin, HbA1c and blood sugar in case patients were positively correlated with the area of FI in the pancreas. To further investigate an association with FI in the pancreas, we conducted a multivariable linear regression analysis in each group, in which the above variables (BMI, serum TG, and amylase for controls; BMI, serum insulin, HbA1c, and blood sugar for cases), as well as age and sex, were included in one model. After mutual adjustment, a statistically significant association was noted only for BMI (controls,  $P=0.001$ ; cases,  $P=0.01$ ).

## DISCUSSION

Based on epidemiological observation of human pancreatic cancers, FI in the pancreas was suggested to associate with PDAC, independently of known risk factors such as obesity and DM (Supplementary Figure S2). Although we identified BMI, a measurement of obesity, as the most significantly associated factor among several factors related to FI in the pancreas, FI in the pancreas was likely to increase the risk of pancreatic cancer beyond the effect of obesity alone. Some previous studies have evaluated pancreatic FI in humans using diagnostic modalities such as ultrasound, magnetic resonance imaging, or magnetic resonance spectroscopy.<sup>9,13–16</sup> FI in the pancreas has been suggested to promote dissemination and lethality of PDAC and to increase the risk of postoperative pancreatic fistula.<sup>17,18</sup> Here we demonstrated that the area of FI in histopathological sections of PDAC resected can be used as a quantitative indicator of the degree of FI. This is the first report to indicate an association between the area of FI and the development of PDAC.

Although mechanistic insights into how PDAC could develop from such an adipocyte-rich microenvironment are not clear, recent evidence suggests that ectopic fat accumulation produces certain adipocytokines that induce cell proliferation.<sup>19,20</sup> Serum adipocytokine levels were not clearly correlated with the area of FI in the present study, but the level of leptin expression was high in the pancreas of BOP-treated hamsters fed a HFD.<sup>10</sup> Thus, local release of adipocytokines from adipocytes in an adipocyte-rich microenvironment appeared to be correlated with PDAC development.

In the present study, serum insulin levels in cases were positively correlated with FI in the pancreas. It has also been reported that HOMA-IR is strongly correlated with FI of the pancreas except in subjects with a history of DM, pancreatic diseases and liver diseases.<sup>9</sup> In an *in vitro* setting, it has been shown that glucose-dependent insulinotropic polypeptide activates lipoprotein lipase, leading to TG accumulation in differentiated 3T3-L1 adipocytes in the presence of insulin.<sup>21</sup> Therefore, it is conceivable that induction of high glucose and insulin levels by hyperphagia could be associated with FI through activation of lipoprotein lipase in the pancreas. Conversely, it has also been suggested that increased pancreatic FI is related to  $\beta$ -cell dysfunction in the absence of type 2 DM,<sup>22</sup> and that this can lead to subsequent development of type 2 DM.<sup>23,24</sup> The hyperinsulinemia seen in human obesity, including the early phase of type 2 DM, may be closely related to FI in the pancreas.

Several possible mechanisms underlying the development of FI in the pancreas can be speculated. It has been shown in experimental animal models that FI can be induced in the pancreas by obstruction of the pancreatic duct or vasculature.<sup>25,26</sup> Smits and van Geenen<sup>27</sup> have showed that FI or non-alcoholic fatty pancreas disease represents fat accumulation induced by obesity and metabolic syndrome, while fatty replacement represents replacement of adipocytes induced by

death of acinar cells. We agree with their statements that pancreatic fat accumulation is mainly induced by these two factors. In this study, pancreatic FI in cases represents any type of fat accumulation caused by any type of etiology. It has been reported that lipotoxicity caused by a high TG content induces inflammatory responses and necrosis in pancreatic acinar cells *in vitro*.<sup>28,29</sup> It has also been shown that c-Myc activity is required for growth and maturation of the exocrine pancreas and for the transdifferentiation of acinar cells into adipocytes in mice.<sup>30</sup> Thus, pancreas containing scattered adipocytes might be more sensitive to acinar cell damage due to lipotoxicity and other genetic factors, and scattered FI may reflect the acinar cell death or transdifferentiation after the damage.

Some limitations could be pointed out in this study. The major limitation is that it lacked normal healthy controls because pancreatic sections could be obtained only from patients who had undergone pancreatoduodenectomy. A second limitation is that we could not measure FI in more than one pancreatic section, as areas for measuring FI were limited and small because the areas of tumor and secondary inflammation were avoided. Therefore, a future study using a non-invasive method will be required to evaluate FI in a large area/volume of pancreas from healthy and case subjects. Previously, we have reported a case of PDAC that was associated with marked FI in the pancreas, as seen on computed tomography images.<sup>31</sup> Computed tomography imaging of the pancreas would be a useful approach for accurate evaluation and follow-up of pancreatic FI in normal subjects, as well as in cohort studies. The third limitation is that we did not exclude the areas of pancreas with PanINs from the sections for measuring FI because it is known that PanINs are sometimes found in pancreatic tissue of the elderly, and also that a large number of PanINs with various grades are found in the pancreas of the patients with PDAC. Therefore, it is extremely difficult to measure FI in the pancreas tissue without PanINs, especially in the limited area for measuring FI. The fourth limitation is that BMI could be underestimated in the cases, because weight loss is a very common symptom of patients suffering from pancreatic cancer even though most cases were classified as stage IIA or IIB. The fifth limitation is that there is no validation study. To confirm the observation in the present study, the same study should be repeated with the same methods in another center (hospital/institution). The final limitation is that we cannot distinguish whether FI was a risk factor or a consequence of the cancer. The only way to demonstrate that FI is a risk factor for PDAC is to perform a prospective cohort study to observe whether individuals with fatty pancreas could develop PDAC. For this purpose, we are now trying to establish the methods to evaluate FI in a large area/volume of pancreas by non-invasive method, using computed tomography and magnetic resonance imaging. In addition, studies on pancreatic carcinogenesis using animal models of fatty pancreas would be helpful to elucidate underlying mechanisms.

In conclusion, there is a positive correlation between FI in the pancreas and pancreatic cancer. The development of effective detection methods and/or markers of FI, especially "fatty pancreas" with severe FI, is warranted for mass screening of individuals at high risk of pancreatic cancer at health examinations.

## CONFLICT OF INTEREST

**Guarantor of the article:** Hitoshi Nakagama, MD, DMSc.  
**Specific author contributions:** Mika Hori contributed to the design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data, writing and drafting of the manuscript; Mami Takahashi contributed to the conception of the study, development of methodology and data analysis and revision of the manuscript; Nobuyoshi Hiraoka contributed to the histopathological analysis and revision of the manuscript; Taiki Yamaji contributed to the statistical analysis and revision of the manuscript; Michihiro Mutoh contributed to data analysis and revision of the manuscript; Rikako Ishigamori contributed to the histopathological analysis; Koh Furuta contributed to material supports in human serum analysis; Takuji Okusaka contributed to the clinical revision of the manuscript; Kazuaki Shimada contributed to the clinical revision of the manuscript; Tomoo Kosuge contributed to the clinical revision of the manuscript; Yae Kanai contributed to the histopathological analysis; Hitoshi Nakagama contributed to study supervision and revision of the manuscript.

**Financial support:** This work was supported by: Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and Management Expenses Grants from the Government to the National Cancer Center (21-2-1, 23-A-4); a grant of the Third-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; a grant of the Research Grant of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund; Grants-in-Aid from the Foundation for Promotion of Cancer Research and the Pancreas Research Foundation of Japan. M. Hori was an Awardee of Research Resident Fellowships from the Foundation for Promotion of Cancer Research (Japan) and from the Third-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control during the course of the present research.

**Potential competing interests:** None.

**Acknowledgments.** The National Cancer Center Biobank is supported by the National Cancer Center Research and Development Fund, Japan.

## Study Highlights

### WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Fatty infiltration (FI) in the pancreas is positively correlated with obesity and prevalence of DM.
- ✓ The association of FI in the pancreas with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is unclear in humans.

### WHAT IS NEW HERE

- ✓ FI in the pancreas is associated with PDAC development in humans.
- ✓ Body mass index (BMI) was identified as the most significantly associated factor with FI in the pancreas.
- ✓ FI in the pancreas may increase the risk of PDAC beyond the effect of obesity alone.

1. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 157-188.
2. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L *et al.* Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459-466.

3. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A *et al.* Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
4. Li D, Morris JS, Liu J *et al.* Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301: 2553–2562.
5. Toyama N, Kamiyama H, Suminaga Y *et al.* Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J Gastroenterol* 2004; 39: 76–80.
6. Makay O, Kazimi M, Aydin U *et al.* Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 88–92.
7. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bacteriol* 1966; 92: 547–557.
8. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P *et al.* The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1845–1851.
9. Lee JS, Kim SH, Jun DW *et al.* Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869–1875.
10. Hori M, Kitahashi T, Imai T *et al.* Enhancement of carcinogenesis and fatty infiltration in the pancreas in *N*-nitrosobis(2-oxopropyl) amine-treated hamsters by high fat diet. *Pancreas* 2011; 40: 1234–1240.
11. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N *et al.* Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th edn. World Health Organization Classification of Tumours IARC: Lyon, France, 2010, pp. 281–291.
12. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2009.
13. Kovanlikaya A, Mittelman SD, Ward A *et al.* Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 601–607.
14. Schwenzler NF, Machann J, Martirosian P *et al.* Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol* 2008; 43: 330–337.
15. Lingway I, Esser V, Legendre JL *et al.* Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4070–4076.
16. Lee SE, Jang JY, Lim CS *et al.* Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2010; 251: 932–936.
17. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA *et al.* Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 989–994.
18. Mathur A, Pitt HA, Marine M *et al.* Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058–1064.
19. Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y *et al.* Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology* 2001; 142: 4827–4830.
20. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ *et al.* Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121: 79–90.
21. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol Chem* 2007; 282: 8557–8567.
22. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ *et al.* Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2916–2921.
23. Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008; 94: 231–241.
24. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840–846.
25. Uchida T, Tsuchiya R, Harada N *et al.* Ischemic changes in the pancreas of Watanabe heritable hyper-lipidemic (WHHL) rabbits. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 261–272.
26. Watanabe S, Abe K, Anbo Y *et al.* Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 365–374.
27. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 169–177.
28. Navina S, Acharya C, DeLany JP *et al.* Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107–110.
29. Pinnick KE, Collins SC, Londo C *et al.* Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity* 2008; 16: 522–530.
30. Bonal C, Thorel F, Ait-Lounis A *et al.* Pancreatic inactivation of c-Myc decreases acinar mass and transdifferentiates acinar cells into adipocytes in mice. *Gastroenterology* 2009; 136: 309–319.
31. Hori M, Onaya H, Takahashi M *et al.* Invasive ductal carcinoma developing in pancreas with severe fatty infiltration. *Pancreas* 2012; 41: 1137–1139.



Clinical and Translational Gastroenterology is an open-access journal published by Nature Publishing Group.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Supplementary Information accompanies this paper on the Clinical and Translational Gastroenterology website (<http://www.nature.com/ctg>)