

## 学位論文審査の結果の要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |       |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 審査区分<br>課・                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 第406号 | 氏名    | 島田 隆一                                                                               |
| 審査委員会委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 主査氏名  | 柴田 洋孝 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 副査氏名  | 兒玉 雅明 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 副査氏名  | 塩田 星児 |  |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |                                                                                     |
| Pancreatic volume change using three dimensional-computed tomography volumetry and its relationships with diabetes on long term follow-up in autoimmune pancreatitis<br>(自己免疫性膵炎の長期経過観察時における3D CTによる膵の体積変化と糖尿病との関連性)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |                                                                                     |
| 論文掲載雑誌名<br>World Journal of Radiology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |       |                                                                                     |
| 論文要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |                                                                                     |
| <p>【緒言】自己免疫性膵炎は1型と2型、さらにCT所見からびまん型と腫瘤形成型に分類され、1型は血清IgG4の情報や膵外病変などの特徴があり、糖質コルチコイド治療によく反応する。しかし、治療後の膵萎縮や糖尿病の発症リスクについての長期研究はない。そこで、本研究では自己免疫性膵炎患者の膵臓体積を3DCTを用いて測定し、血清IgG4値および糖尿病の発症率との関連の評価を目的とした。</p> <p>【対象と方法】少なくとも18か月間の経過観察が行われた33名の自己免疫性膵炎患者を対象とした。膵臓体積は3D CTにより計測した。</p> <p>【結果】膵体積は25か月以内に急速に減少し、その後は減少速度が緩やかとなり、最終経過観察時点での膵萎縮率は平均59.3%であった。膵萎縮率はびまん型の方が腫瘤形成型より大きかった(68.1% vs. 51.0%, <math>P=0.012</math>)。糖尿病の発症率は初診時点ではびまん型患者の68.8%、腫瘤形成型患者の47.1%、さらに最終時点ではびまん型患者の81.3%、腫瘤形成型患者の41.2%と有意差を認めた(<math>P=0.032</math>)。膵萎縮率が高いほど糖尿病の発症率が高かった。血清IgG4値と膵体積は強い正相関を認め、膵外病変を伴わない患者で顕著であった。一方、経過観察期間中に12名(36.4%)の患者で膵再増大が観察され、発症7～8年後に安定化する傾向があり、びまん型と膵腫瘤型の間には有意差を認めなかった。</p> <p>【考察】自己免疫性膵炎ではCT所見でびまん型または腫瘤形成型を認め、糖質コルチコイド治療後に膵萎縮を認めた。びまん型の方が腫瘤形成型と比べて膵萎縮は強く、糖尿病の発症率も高かった。また、血清IgG4値と膵体積との強い相関があることから、IgG4値が膵の炎症や活動性を反映する指標として有効であると考えられた。膵萎縮後に膵再増大を36.4%の症例で認めたが、その原因についてはさらなる研究が必要である。</p> <p>本研究は、自己免疫性膵炎の膵臓の形態学的変化を3D CTを用いて定量化して、血清IgG4値および糖尿病の発症率との関連を長期観察期間にわたり明らかにした有意義な研究と考えられた。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p> |       |       |                                                                                     |

## 最終試験

の結果の要旨  
学力の確認

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 審査区分<br>課・論                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 第406号 | 氏名    | 島田隆一                                                                                |
| 審査委員会委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 主査氏名  | 栗田 淳孝 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 副査氏名  | 児玉 雅明 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 副査氏名  | 塩田 星児 |  |
| <p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTで膵臓腫大を認めた時に自己免疫性膵炎(AIP)と膵臓癌の鑑別はどのように行うか。</li> <li>AIPで膵容積が減少した後に再腫大を認めた際、AIPの再燃と治癒過程はどのように鑑別するか。</li> <li>先行研究では、AIPにおいてどれほどの期間を観察しているのか。</li> <li>血清IgG4値未測定例も登録しているのはなぜか。</li> <li>AIPにおける膵外病変の有無と膵炎自体の病勢との関係はあるか。</li> <li>AIP以外の自己免疫疾患などでステロイドを使用した際も膵萎縮は認めるようになるか。</li> <li>造影CT写真よりSynapse Vincentにより膵臓の形態の描出にCTのスライス幅は影響するか。</li> <li>本研究のインフォームドコンセントはコントロール症例も含めてオプトアウトか？</li> <li>本研究における糖尿病発症は、AIPによる膵萎縮とステロイド治療など多因子の関与が考えられるがどのように解釈できるか。</li> <li>AIP症例における糖尿病発症例ではインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の関与はどう考えられるか。血中Cペプチド値が鑑別に有効であるが、今回の症例では検討しているか。</li> <li>AIP症例で糖尿病発症例において、インスリン治療が実際に必要になったのはどの程度か？</li> <li>AIP症例では膵外分泌能も低下するが本研究ではどの程度認めたか？</li> <li>p.650, 16行目 Figure 4BはFigure 6Bの間違いではないか。</li> <li>Table 5ではびまん型AIPでは発症時にすでに糖尿病があり、新規糖尿病発症は2例のみであるが膵萎縮との関連はあるか？ また最終観察時に糖尿病発症を認めていない症例では膵萎縮はどうであるか？</li> <li>本研究では、AIP自体の病勢、病期、ステロイドの総投与量、初回投与量、投与期間、DMとAIP、ステロイドの関連、DMへの膵萎縮、DM, 家族歴、Life styleなどの関連、膵の再腫大に対して、ステロイド減量、中止の関連など多くの交絡因子の関連が考慮される。ステロイドの総投与量と膵萎縮、再拡大などとの相関の有無や多変量解析などを行ったか。</li> <li>下垂体炎も急性炎症時に下垂体腫大を認め、回復後に萎縮を認めるが、AIPとの類似性はあるか？</li> <li>免疫チェックポイント阻害薬による劇症1型糖尿病発症とAIPでは画像所見に違いがあるか？</li> <li>AIPに対してステロイド治療を行っても膵萎縮を認めるのはなぜか。</li> <li>膵の再腫大は臨床的にどのような情報として有用か。</li> <li>膵の線維化は画像検査ではどのようにとらえることができるか。</li> </ul> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p> |       |       |                                                                                     |

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 島田 隆一

## 論 文 題 目

Pancreatic volume change using three dimensional-computed tomography volumetry and its relationships with diabetes on long term follow-up in autoimmune pancreatitis  
(自己免疫性膵炎の長期経過観察時における 3 D CT による膵の体積変化と糖尿病との関連性)

## 要 旨

(諸言) 自己免疫性膵炎は 1 型と 2 型に分けられ、さらに CT 所見からびまん型と腫瘍形成型に分類され、1 型は血清 IgG4 の上昇や膵外病変などによって特徴づけられ、ステロイド治療によく反応するが、その後に起こる膵萎縮や糖尿病の発症リスクについての長期的な研究はこれまでに報告されていなかった。そこで本研究では、自己免疫性膵炎患者の膵臓の体積を 3D CT を用いて測定し、follow up 期間中の膵体積の変化と血清 IgG4 値および糖尿病の発生率との関連を評価することを目的とした。

(研究対象及び方法) 1998 年から 2021 年の間に自己免疫性膵炎と診断され、少なくとも 18 カ月間の follow up が行われた 33 名の 1 型自己免疫性膵炎患者 (びまん型 16 名、腫瘍形成型 17 名) を対象とした。ワークステーション上で造影 CT のデータから膵体積の測定を行なった。

(結果) 膵体積は 25 カ月以内に急速に減少し、その後は減少速度が緩やかになり、最終 follow up 時点での膵萎縮率は平均 59.3%であった。びまん型の患者は腫瘍形成型の患者よりも膵萎縮率が有意に高かった (68.1% vs 51.0%、 $P = 0.012$ )。

糖尿病の発生率は、びまん型の患者で有意に高く、初期診断時点ではびまん型患者の 68.8%、腫瘤形成型患者の 47.1%が糖尿病を発症していた。この差は follow up 期間中に拡大し、最終的にはびまん型患者の 81.3%が糖尿病を発症したのに対し、腫瘤形成型患者では 41.2%と有意差を認めた ( $P = 0.032$ )。また、膵萎縮率が高いほど糖尿病の発生率が高かった。

血清 IgG4 値は膵体積と中程度から非常に強い正の相関 ( $p \geq 0.4$ ) を示し、特に膵外病変を伴わない患者で顕著であった (69.2%の患者で観察された)。

Follow up 期間中に 12 名 (36.4%) の患者で膵再増大 (再燃) が観察された。膵再増大は主に 7.8 年後に飽和する傾向があり、累積再増大率は 10 年後で 55.0%に達した。びまん型患者では累積再増大率がやや高い傾向を示したが、腫瘤形成型患者との有意差はみられなかった。

(考察) 本研究では膵の萎縮はびまん型患者が腫瘤形成型より顕著であったが、これはびまん型の方が炎症が広範囲に及ぶためと推測される。また、糖尿病の発生率はびまん型で高く、膵萎縮が内分泌機能低下を引き起こすことを示唆しており、長期的な糖尿病の管理が必要であると思われる。血清 IgG4 値と膵体積には中程度から非常に強い正の相関が認められ、IgG4 値が膵の炎症や活動性を反映する指標として有用であると思われる。自己免疫性膵炎の再燃は 36.4%の患者で見られたが、その原因が線維化や慢性的な構造変化によるものかは明らかではなく、さらなる研究が必要である。

自己免疫性膵炎患者における膵萎縮は糖尿病と密接に関連しており、特にびまん型患者ではそのリスクが高いことが示された。また、血清 IgG4 値は膵炎の経過をモニタリングする上で有用であると考えられる。本研究は、膵臓の体積変化が自己免疫性膵炎患者の長期的な転帰に重要な影響を与えることを示した。

(結語) 1 型自己免疫性膵炎患者において、膵体積は診断後の 25 か月で急速に減少し、その後緩やかになることが示された。膵萎縮は糖尿病の発生と密接に関連しており、びまん型患者でその影響が特に顕著であった。また、血清 IgG4 値は膵体積と関連し、疾患活動性を評価する指標としての有用性が示唆された。この結果は、自己免疫性膵炎患者の長期 follow up 後の膵体積の減少は糖尿病発症と密接に関連していることが示唆された。