

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	清下 裕介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Relapse rate and predictors of relapse after cessation of glucocorticoid maintenance therapy in type 1 autoimmune pancreatitis: a multicenter retrospective study (1 型自己免疫性膵炎におけるステロイド維持療法中止後の再燃率と再発予測因子)			
論文審査担当者			
主査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	平田 信太郎	
審査委員	准教授	小林 剛	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>1 型自己免疫性膵炎（AIP）はその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であり、IgG4 関連疾患の膵病変と考えられている。病因は不明であるが、グルココルチコイド治療に非常に良好に反応し極めて高い寛解率を示す。また、グルココルチコイドの維持療法が再燃の抑制に有用なことが報告されており、本邦のガイドラインでは 3 年間の治療期間が推奨されている。しかしながら、欧米と韓国ではそれぞれ維持療法のないグルココルチコイド治療プロトコールと 6 か月間という短期間の維持療法を行うグルココルチコイド治療プロトコールが採用されており、維持療法の有無や期間については国際的には意見が分かれる。また、AIP ではグルココルチコイド治療中であっても比較的高頻度に再燃がみられるが、グルココルチコイド治療の中止によって更に高頻度に再燃が認められることが報告されている。AIP は長期間のグルココルチコイド治療を行っても中止によって高率に再燃する可能性があるが報告は少なく、本邦のガイドラインで推奨される 3 年間のグルココルチコイド治療を中止した場合の再燃率、治療期間 1～3 年での再燃率は明らかでない。本研究では、6 か月間以上のグルココルチコイド維持療法を中止した AIP 症例における維持療法期間と再燃率の関連、維持療法中止後の再燃予測因子を検討した。</p> <p>2004 年 1 月～2020 年 12 月に広島大学病院および関連病院で 1 型 AIP と診断後にグルココルチコイド治療を施行された 254 例のうち、寛解が得られ、6 か月以上の維持療法後に治療を中止し、その後 6 か月以上経過観察された 94 例を対象とした。主要評価項目はグルココルチコイド治療中止後の再燃率とした。さらにグルココルチコイド治療期間によって<18 か月（short-term group）、18～36 か月（medium-term group）、36 か月≤（long-term group）の 3 群に分け、再燃率を比較した。副次評価項目は、グルココルチコイド治療中止後の再燃予測因子であり、以下の項目を使用して多変量解析を施行した；年齢、性別、AIP 診断時の血清 IgG4 値上昇の存在、グルココルチコイド中止時の血清 IgG4 値上昇の存在、びまん性膵腫大の存在、びまん性主膵管狭細像の存在、膵外病変の存在（膵外胆管の硬化</p>			

性胆管炎、硬化性涙腺炎/唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変)、3年以上のグルココルチコイド投与期間。

検討の結果、グルココルチコイド中止後の全94例のうち、43例(45.7%)で再燃が認められた。再燃部位は、腓内のみが27例(62.8%)、腓外のみが9例(20.9%)、腓内と腓外両方が7例(16.3%)であった。再燃した43例のうち、1年以内の再燃が25例(58.1%)、2年以内が30例(69.8%)、3年以内が34例(79.1%)であった。グルココルチコイド治療期間別の再燃率はshort-term groupが52.9%(18/34)、medium-term groupが46.7%(14/30)、long-term groupが36.7%(11/30)であり、有意差はなかった。次に、全94例の累積再燃率はグルココルチコイド中止後1年で28.2%、3年で42.1%、5年で47.0%、7年で66.4%、9年でプラトーの77.6%となった。また、short-term group、medium-term group、long-term groupの3群間では累積再燃率に有意差はなかった(log-rank: $P = 0.640$)。さらにグルココルチコイド治療中止後の再燃を予測する有用な因子を明らかにするための単変量と多変量解析を行った。単変量解析では、腓外病変の存在とグルココルチコイド中止時の血清IgG4値上昇が有意な因子として抽出された。この2つの因子に $P < 0.1$ を示したびまん性腓腫大とびまん性あるいは多発性のMPDの不整な狭細像を加えた4つの因子で多変量解析を施行すると、グルココルチコイド中止時の血清IgG4値上昇が独立した再燃予測因子となった(hazard ratio 4.511, 95% CI 2.069-9.834, $P < 0.001$)

維持療法期間に関わらず維持療法中止後には高率に再燃がみられ、特に中止後1年以内の再燃率は高率であった。しかし、長期的な血清IgG4の正常化は、維持療法中止を検討するためのマーカーとなる可能性がある。

以上の結果から、本論文はAIPにおけるステロイド維持療法中止後の再燃率と再発予測因子を明らかにした点が高く評価される。よって、審査委員会委員全員は、本論文が清下 裕介に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。