

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Quantitative evaluation of insulin induced abdominal subcutaneous dystrophic tissue using shear wave elastography
別タイトル	インスリンにより生じた皮下組織病変に対するシアウェーブエラストグラフィを用いた定量的評価
作成者（著者）	佐藤, 源記
公開者	東邦大学
発行日	2022.06.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：上芝元 / タイトル：Quantitative evaluation of insulin induced abdominal subcutaneous dystrophic tissue using shear wave elastography / 著者：Genki Sato, Hiroshi Uchino, Yosuke Shimizu, Junko Tatebe, Toshisuke Morita, Takahisa Hirose / 掲載誌：Journal of Diabetes Investigation / 巻号・発行年等：/
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2959号
学位記番号	乙第2796号
学位授与年月日	2022.06.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1111/jdi.13762
その他資源識別子	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13762
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD99200540

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

佐藤源記より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2796 号

学位申請者 : さ とう げん き
佐 藤 源 記

学位論文 : Quantitative evaluation of insulin-induced abdominal subcutaneous dystrophic tissue using shear wave elastography

(インスリンにより生じた皮下組織病変に対するシアウェーブエラストグラフィーを用いた定量的評価)

著 者 : Genki Sato, Hiroshi Uchino, Yosuke Shimizu, Junko Tatebe, Toshisuke Morita, Takahisa Hirose

公 表 誌 : Journal of Diabetes Investigation
DOI: 10.1111/jdi.13762

論文内容の要旨 :

インスリンは糖尿病の病型を問わず幅広い患者の血糖管理に用いられており、糖尿病治療に欠くことのできない薬剤である。インスリンは皮下を送達経路としており、皮下組織が正常な状態にあることが期待される薬効発現の前提条件となる。しかし、同一部位にインスリン注射を繰り返し行くと、皮下に腫瘍性変化を生じ、同部位からのインスリン吸収が低下することで血糖管理不良の原因となる。そのため、注射部位は毎回変更する必要があるが、実際には遵守困難な症例も多く、治療の障壁となっている。この皮下組織変化は、従来Lipohypertrophy と呼ばれる脂肪組織の増生と考えられていたが、近年その一部はLocalized insulin derived amyloidosis(LIDA)として報告され、新たな疾患概念として注目を集めている。一般的にこれらの皮下組織変化は視診と触診により同定され、生検で病理学的に診断が確定される。しかし、非侵襲的・定量的に皮下組織の状態を評価する方法は未だ確立されていない。

Shear wave elastography (SWE)は音響圧を利用して軟部組織を微小変位させ、内部に生じたせん断波の伝搬速度(shear wave velocity: SWV)を計測することで、組織の硬度を定量測定する新しい超音波技法である。本技法は1)短時間・簡便・非侵襲的、2)検者依存性が低い、3)測定値の再現性が高い、という優れた特徴を持つ。そこで本研究では、インスリン治療中で注射部位に

皮下腫瘍性変化(subcutaneous dystrophic tissue: DT)を呈する2型糖尿病患者を対象に、SWEを用いて1)DTと健常部位の定量的硬度比較、2)腹壁全体の硬度評価、3)DTと健常部からのインスリン吸収に関する薬物動態評価、を実施した。

東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センターに通院中で、2018年12月から2019年12月の間に同意取得可能であった、20歳以上のDTを有する2型糖尿病患者7名を登録した。DTは定められた視診・触診の方法で同定し、一度もインスリン注射が実施されていない側腹部を健常部(control)とした。SWEはAcsonS3000TM(Siemens Medical Solutions)のVirtual TouchTM Imaging Quantificationモードを採用した。DTとcontrolの3点平均SWVをそれぞれ測定し、全患者のDTとControlのSWVをMann-Whitney U testで比較検定した。2名の患者に対して、腹壁全体のSWVを計測し、その分布を3次元画像に構築し可視化した。また、SWVのヒストグラムを作成し腹壁全体に占めるDTの割合を算出した。インスリン動態の評価として、DTとcontrolのそれぞれに0.1単位/標準体重(kg)のインスリンアスパルト(Aspart: Asp)を皮下注射し、0分-240分の血中Asp濃度-時間曲線下面積(area under the curve: AUC)をMann-Whitney U testで比較検定した。

7名の患者背景(中央値[四分位範囲])は、年齢64(56-70)歳、BMI29.4(27.5-33.0)kg/m²、HbA1c7.9(7.4-9.1)%,罹病期間22(20-25)年、インスリン使用歴9(6-23)年、インスリン使用量64(38-79)単位/日であった。DTのSWVはcontrolに比べて有意に高値であった(2.87[2.66-2.98] vs. 1.29[1.23-1.44]m/s, p<0.01)。腹壁全体に占めるDTの割合はそれぞれ0.67%と5.21%であり、確認されていたDT以外にも高SWVを示す部位が存在した。インスリン負荷試験は7名中5名が解析対象となり、血中Asp濃度AUCはDTがcontrolに比べて低値であった(75.0[52.1-111] vs. 116[86.9-152.5]h*mU/L, p=0.1)。

本研究結果より、DTはSWEを用いて定量評価可能であり、controlに比べて有意に硬度が高いことが示された。腹壁全体に高SWV域が散在しており、体表診察で覚知できないDTの存在が示唆された。本研究は、症例数が少ないことや病理組織検査が未実施なことなど課題はあるものの、インスリンによる皮下組織変化をSWEで評価した世界で初めての報告である。全世界数千万人のインスリン治療者が毎日行っている注射療法を安全に実施するためには、皮下組織の状態を正確に評価する必要がある。客観的に定量性を持って皮下組織の状態を評価できる本技法は、今後の臨床応用が十分に期待でき、注目されるものと考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2796 号	氏 名	佐 藤 源 記
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	石 河 晃
	副 査	船 戸 弘 正

学位論文の審査結果の要旨 :

インスリンは糖尿病治療に欠くことのできない薬剤である。しかし、同一部位にインスリン注射を繰り返し行くと、皮下に腫瘍性変化を生じ、同部位からのインスリン吸収が低下することで血糖管理不良の原因となる。この皮下組織変化は、従来Lipohypertrophy と呼ばれる脂肪組織の増生と考えられていたが、近年その一部はLocalized insulin derived amyloidosis (LIDA) として報告され、新たな疾患概念として注目を集めている。一般的にこれらの皮下組織変化は視診と触診により同定され、生検で病理学的に診断が確定される。しかし、非侵襲的・定量的に皮下組織の状態を評価する方法は未だ確立されていない。Shear wave elastography (SWE)は音響圧を利用して軟部組織を微小変位させ、内部に生じたせん断波の伝搬速度 (shear wave velocity: SWV)を計測することで、組織の硬度を定量測定する新しい超音波技法である。本技法は1)短時間・簡便・非侵襲的、2)検者依存性が低い、3)測定値の再現性が高い、という優れた特徴を持つ。そこで本研究では、インスリン治療中で注射部位に皮下腫瘍性変化(subcutaneous dystrophic tissue: DT)を呈する2型糖尿病患者を対象に、SWEを用いて1)DTと健常部位の定量的硬度比較、2)腹壁全体の硬度評価、3)DTと健常部からのインスリン吸収に関する薬物動態評価、を実施した。東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センターに通院中の20歳以上のDTを有する2型糖尿病患者7名を対象とした。DTは定められた視診・触診の方法で同定し、一度もインスリン注射が実施されていない側腹部を健常部(control)とした。SWEはAcusonS3000TM(Siemens Medical Solutions)のVirtual TouchTM Imaging Quantificationモードを採用した。DTとcontrolの3点平均SWVをそれぞれ測定し、全患者のDTとControlのSWVをMann-Whitney U testで比較検定した。2名の患者に対して、腹壁全体のSWVを計測し、その分布を3次元画像に構築し可視化した。また、SWVのヒストグラムを作成し腹壁全体に占めるDTの割合を算出した。DTのSWVはcontrolに比べて有意に高値であった。腹壁全体に占めるDTの割合はそれぞれ0.67%と5.21%であり、確認されていたDT以外にも高SWVを示す部位が存在した。本研究結果より、DTはSWEを用いて定量評価可能であり、controlに比べて有意に硬度が高いことが示された。腹壁全体に高SWV域が散在しており、体表診察で覚知できないDTの存在が示唆された。本研究は、症例数が少ないことや病理組織検査が未実施なことなど課題はあるものの、インスリンによる皮下組織変化をSWEで評価した世界で初めての報告である。全世界数千万人のインスリン治療者が毎日行っている注射療法を安全に実施するためには、皮下組織の状態を正確に評価する必要がある。客観的に定量性を持って皮下組織の状態を評価できる本技法は、今後の臨床応用が十分に期待でき、注目されるものと考えられる。

学位審査会は2022年4月26日(火)、審査委員3名出席、書面審査2名のもとで開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。基礎医学的及び臨床医学的な多数の質問がなされたが、それらすべての質問に対して申請者は適切かつ明確な回答を行った。さらに本研究の課題点も挙げて、今後のさらなる研究の指針も示した。本論文はインスリンによる皮下組織変化をSWEで評価した世界で初めての報告であり、客観的に定量性を持って皮下組織の状態を評価できる本技法は、今後の臨床応用が十分に期待でき、注目されるものと考えられる。非常に貴重な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。