



Title	リウマチ・膠原病における画像検査を用いた治療反応性および予後との関連についての研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	崎山, 広大
Description	配架番号 : 2899
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16407号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95399
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAKIYAMA_Kodai_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 崎山 広大

学 位 論 文 題 名

リウマチ・膠原病における画像検査を用いた治療反応性および予後との関連についての研究
(Predicting treatment efficacy and prognosis using imaging analysis in rheumatic diseases)

リウマチ・膠原病は、免疫機能の異常により臓器障害を呈する自己免疫疾患の総称である。原因不明の疾患が多いが、近年の免疫学の発展による治療の進歩は著しい。様々な治療が選択可能となったものの、治療反応性や予後の予測を行う手法に乏しい。このような背景の元、画像診断技術を用いた疾患評価や合併症管理の重要性が増している。本研究では、リウマチ・膠原病およびその合併症を対象に、画像診断技術を用いて治療反応性や予後、合併症の実態について明らかにすることで、リウマチ・膠原病の包括的管理に役立つと考え、研究を実施した。

＜第一章：機能的 MRI を用いたリウマチ・膠原病における脳機能連関に関する研究＞

【背景と目的】脳活動の異常は慢性疼痛や末梢免疫にまで関連している。機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) によって脳機能を機能的連関 (functional connectivity: FC) として測定可能であり、動的 FC 解析は生理的な測定法である。関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) および脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) といった炎症性関節炎 (Inflammatory arthritis: IA) の治療は生物学的製剤により進歩したが、治療反応性を予測する手段はない。また、寛解達成後も痛みや疲労が残存することがあり、patient reported outcome (PRO) を改善させる方法が模索されている。本研究では、IA 患者の脳機能と治療反応性および PRO の関係性について検討することを目的とした。

【対象と方法】北海道大学病院で生物学的製剤による治療を行う IA 患者を対象とした。後ろ向きに収集した治療前の fMRI を導出用データセット、前向きに収集した治療前後の fMRI を検証用データセットとした。導出用データセットに動的 FC 解析を行い、k-means++ クラスタリングによりパターン分類し、その発生頻度と疾患活動性、PRO の指標としての患者全般評価、治療反応性の関係を解析した。得られた結果を検証用データセットに外挿し、結果の妥当性を検討した。

【結果】導出用データセットから動的 FC パターンを 4 パターン同定した。それぞれ前頭葉・頭頂葉間、小脳間、大脳皮質間、皮質下領域間の FC が高かった。大脳皮質間パターンの出現頻度は、治療反応群で治療無効群よりも有意に高かった。ROC 解析では大脳皮質間パターン出現頻度は治療反応性を予測可能であった。この結果は検証用データセットに外挿し同様の結果が得られた。大脳皮質間パターンの出現頻度は患者全般評価改善率と正の相関を示した。また、治療反応群では生物学的製剤による治療 3 ヶ月後に大脳皮質間パターンの出現頻度は低下した。

【考察】痛みは脳の幅広い領域で認識され、大脳皮質デフォルトモードネットワーク間の活動性と疼痛閾値には正の相関があることや、慢性疼痛患者では感覚運動皮質ネットワークの FC が低下していることが報告されている。本研究では治療前の大脳皮質間結合性が治療無効群で低く、疾患活動性および PRO と正の相関を示しており、慢性疼痛患者と同様に痛みの閾値の低下によって PRO の改善が乏しかったと考えられる。

【結論】動的 FC の特定のパターンが IA 患者における生物学的製剤への治療反応性および PRO と関連

していることを示した. fMRI による FC 解析は新たな治療反応予測指標となる可能性がある.

<第二章：リウマチ・膠原病患者におけるニューモシスチス肺炎の胸部定量的 CT 所見と予後の関連についての研究>

【背景と目的】ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia: PCP)は免疫抑制を受けているリウマチ・膠原病患者に起こる日和見感染症である. PCP の胸部 CT では, ground-glass opacity (GGO) や浸潤影がみられる. COVID-19 やびまん性肺疾患では, 定量的コンピュータ断層撮影 (quantitative Computed Tomography: qCT) 解析を用いた CT 所見と予後の関連の報告が散見される. しかし, CT 所見と PCP の予後の関連は未だ不明である. 本研究では, リウマチ・膠原病患者に発生した PCP の予後と胸部 CT 所見の関連について解析することを目的とした.

【対象と方法】北海道大学病院および 3 つの協力施設の多施設後向き研究を行った. PCP 診断時の胸部 CT について qCT 解析を行い, 異常肺容積を自動で同定・定量し, GGO (CT 値 <-300 HU)と浸潤影 (CT 値 ≥300 HU) に分類した. アウトカムは気管挿管, ICU 入室, 死亡のいずれかの発生とし, Major clinical events (MCE)と定義し, qCT 解析結果との関連について解析した.

【結果】83 人のリウマチ・膠原病を背景にもつ PCP 患者が登録され, MCE は 17 人 (20%)に発生した. MCE あり群では, なし群と比較して浸潤影容積が有意に大きかった. ロジスティック回帰分析では, qCT 解析で定量された浸潤影容積が MCE 発生と関連していた. MCE フリー生存期間は, 浸潤影容積が 1.4%以上の群で有意に短かった.

【考察】リウマチ・膠原病における PCP では浸潤影容積の定量値の大きさが予後に関連することを示した. PCP は *Pneumocystis jirovecii* のへの過剰な免疫反応が病態であり, 重症 PCP では, 気管支肺胞洗浄液で好中球が増加し, 肺病理での滲出性病変が見られる. この現象は CT 所見では浸潤影の出現として反映されうる. そのため浸潤影容積の大きさが MCE 発生と関連したと考えられる.

【結論】リウマチ・膠原病を背景とした PCP において, qCT 解析で定量された浸潤影容積の大きさは, MCE の発生と有意に関連しており, 予後予測に有用であることが示唆された.

<第三章：リウマチ・膠原病患者に発生する非定型大腿骨骨折についての研究>

【背景と目的】非定型骨折 (atypical femur fracture: AFF) は大腿骨転子下および骨幹部の無外傷もしくは低外傷性の骨折と定義される. リウマチ・膠原病患者は慢性炎症, グルココルチコイドの内服, 骨吸収抑制薬の長期投与により AFF のハイリスクであることが懸念されるが, その実態についての報告はほとんどない. 我々は, リウマチ・膠原病患者における AFF の実態を明らかにすることを目的とした.

【対象と方法】北海道大学病院リウマチ・腎臓内科に通院した患者のうち, 2010 年から 2021 年に診断された AFF をテキストマイニングの手法を用いて同定し, 臨床データの詳細について調査した.

【結果】6 症例 8 肢のリウマチ・膠原病を背景とした AFF を同定した. AFF 発症時年齢の中央値は 57 歳であった. 全患者にビスホスホネート投与歴があり, 1 例でデノスマブ投与歴があった. 投与期間中央値は 9.0 年であった. 全患者に長期のグルココルチコイド内服歴があった. 術後の平均骨癒合期間は 11.6 ヶ月であった.

【考察】当院のリウマチ・膠原病患者においても骨吸収抑制薬の長期使用を背景とした AFF の発生を認め, 全症例でグルココルチコイドを内服していた. 当院の AFF の平均骨癒合期間は既報より長く, リウマチ・膠原病患者の骨癒合期間は延長している可能性がある.

【結論】AFF を発症したリウマチ・膠原病患者は, 全例で骨吸収抑制薬の長期使用歴があり, グルココルチコイドを使用していた.