



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95399">https://hdl.handle.net/2115/95399</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | SAKIYAMA_Kodai_review.pdf, 審査の要旨                                                                        |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 崎 山 広 大

主査 教授    氏 家 英 之  
審査担当者 副査 准教授 南 場 研 一  
副査 教授    村 上 正 晃

### 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)

本研究は3つの章で構成されている。第一章では関節リウマチ(RA)や脊椎関節炎(SpA)といった炎症性関節炎(IA)患者の治療前後の機能的MRI(fMRI)を測定し、脳機能を動的な機能的連関(FC)として解析することで、4パターンの動的FCパターンを同定した。そのうち大脳皮質間パターンの出現頻度が治療反応群で治療無効群よりも有意に高いことを明らかにし、脳fMRIにおける動的FC解析がIAの新たな治療反応予測指標となる可能性を示した。第二章では、リウマチ・膠原病患者に生じる日和見感染症であるニューモシスチス肺炎(PCP)の定量的CT(qCT)を解析し、浸潤影が1.4%以上の症例ではMajor clinical events(MCE)フリー生存期間が有意に短いことを示した。第三章ではリウマチ・膠原病患者に発生する非定型大腿骨骨折を調査し、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ことを示した。

審査にあたり、まず副査の南場研一准教授から第一章に関して「それぞれのFCクラスターパターンと、実際の痛みなどの症状との関連の妥当性・解釈はどうか」との質問があった。申請者は「パターン1、2、4については部位的に痛みと強く関連することは考えにくい領域である。パターン3は大脳皮質が広範に高FCとなっているため、具体的な脳の領域は明らかではないが、既報や当教室の過去の研究で同定されている痛みと関連する領域も含まれている。内容の詳細な解析は技術や症例数的に難しいが、今回の研究ではクラスタリングして同定された結果としての解析を行なって形した。」と回答した。次に第二章に関して「PCPの結果はシンプルで、予測通りだったか」との質問があり、申請者は「既報のCOVID-19や間質性肺炎では、異常肺の全体の容積やすりガラス影(GGO)容積が予後に関わっているという結果なので、今回もGGOが予後に関わっていると予想していたが、実際はGGOではなく浸潤影が1.4%と少しでもあると予後が悪くなるという、既報からは予想しづらい結果が得られた。」と回答した。

次に副査の村上正晃教授より第一章に関して「FCがベースラインで高い低いということの意義がわかりにくい、それらはどのような意味をもっているのか。症状のある患者

がたくさん思考を行うから脳活動が高くなるだけという解釈もできるのでは。また、治療前後のクラスターパターン 3 の出現頻度が治療有効・無効でいずれも低くなっている。」との質問があった。申請者は、「ご指摘の通り、多様な解釈が可能である。クラスターパターン 3 についても脳皮質の多くの領域が含まれるため、恐らく様々なプロファイルの患者がいる。当教室の過去の研究でも島皮質・前帯状回の FC の低下と、治療反応性の関連がみられた。FC ネットワークをいくつかに分類して解析することができれば、または window を短くして解像度の高い解析がしたいところだが現時点では技術的に難しい。」と回答した。次に第二章に関して「PCP は過剰な免疫反応が関係している疾患だが、もとの自己免疫の程度と予後についての関連は？」との質問に対し、「自己免疫の程度を測る方法がないため難しいが、既報では間質性肺炎が背景にある患者では PCP の予後が悪かったという研究がある。今回の研究では、背景肺の状態については検討できていない。」と回答した。

最後に主査の氏家英之教授より、第一章に関して「治療前後のクラスターパターン 3 の出現頻度についてひとつひとつのプロットをみると下がっている患者だけではないようだが、どう解釈するか？」との質問があり、申請者は「個別の症例については今回検討ができていない。治療反応の有無を判定する際に用いた基準の中でも、痛み・炎症・関節の腫脹などのさまざまな指標が混在しており、どのドメインが改善したかという患者毎のプロファイルの詳細にわけて解析する必要がある。今回は n 数が少ないことや解析の複雑性から、そこまでの検討は行えていない。」と回答した。次に「この fMRI をどのように臨床に活かすか？」との質問に対し、「生物学的製剤前の患者全てに fMRI を行うのは現実的ではなく、治療抵抗性の症例に絞って、もしくは詳細な FC のプロファイルやネットワーク解析を行いニューロモジュレーション技術などを用いた疼痛コントロールを行うために使っていくという未来を考えている。」と回答した。第二章に関して、「PCP の浸潤影があると予後が悪いという結果を臨床にどう活かすか？」との質問があり、「non-HIV PCP の治療プロトコルはコンセンサスが無いが、早期からステロイドパルスを行うかどうかの判断材料になる可能性がある。」と回答した。最後に第三章に関して「非定型大腿骨骨折に関して、本論文のメッセージは何か？」との質問があり、「リウマチ・膠原病患者の非定型大腿骨骨折のリスクを正しく見積もっている医師はリウマチ科医師でも少なく、実際にこれだけ発生しているという事実をまず伝えることをメッセージとしている。今後、n を増やしてよりはっきりとした解析結果を報告したい。」と回答した。

この論文は、fMRI や qCT といった画像解析がリウマチ・膠原病の治療反応性や予後予測に有用なことを示しており、今後の更なる研究の進展と臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。