



HOKKAIDO UNIVERSITY

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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16407
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95938
Type	doctoral thesis
File Information	SAKIYAMA_Kodai.pdf



学 位 論 文

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)**

2025 年 3 月

北海道大学

崎山 広大

Kodai Sakiyama

学 位 論 文

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)**

2025 年 3 月

北海道大学

崎山 広大

Kodai Sakiyama

目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
1. 要旨	3
2. 略語表.....	6
3. 緒言	8
4. 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	11
4.1 緒言	12
4.2 目的.....	14
4.3 方法.....	15
4.4 結果.....	26
4.4.1 患者背景	26
4.4.2 IA 患者における動的FC クラスタパターン	31
4.4.3 動的FC クラスタパターンの出現頻度と治療反応性の関係	35
4.4.4 治療反応性に関する動的皮質間結合	40
4.4.5 生物学的製剤による動的FC 出現確率への影響	43
4.5 考察	46
4.6 結語.....	48
5. 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定量的肺CT解析 と予後の関連についての研究.....	49
5.1 緒言	50
5.2 目的.....	51
5.3 方法.....	52
5.4 結果.....	56
5.4.1 Major clinical events の有無による患者背景の比較.....	56
5.4.2 Major clinical events の発生に関わる因子	60

5.4.3 浸潤影容積の Major clinical events 発生予測能	62
5.4.4 浸潤影容積と死亡イベントの関連	64
5.5 考察	67
5.6 結語	70
6. 第三章 リウマチ・膠原病患者における非定型大腿骨骨折についての研究	71
6.1 緒言	72
6.2 目的	73
6.3 方法	74
6.4 結果	76
6.5 考察	79
6.6 結語	81
7. 結論	82
8. 謝辞	84
9. 利益相反	85
10. 引用文献	86

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は下記の論文として発表した。

1. Kodai Sakiyama, Nobuya Abe, Yuichiro Fujieda, Khin K Tha, Hisashi Narita, Kohei Karino, Masatoshi Kanda, Michihito Kono, Masaru Kato, Tatsuya Atsumi.
Dynamics of corticocortical brain functional connectivity relevant to therapeutic response to biologics in inflammatory arthritis. *Cerebral Cortex* 2023
Jul;33(13):8342-8351.
2. 崎山 広大, 藤枝 雄一郎, 清水 智宏, 垂水 政人, 大江 悠希, 亀田 啓, 中沢 大悟, 加藤 将, 渥美 達也. リウマチ性疾患患者における非定型大腿骨骨折の6例. *日本骨粗鬆症学会雑誌* 2023; 9(4): 51-57.

本研究の一部は下記の学会で発表した。

1. 崎山 広大, 久田 諒, 加藤 将, 菅原 正成, 清水 裕香, 河野 通仁, 藤枝雄一郎, アメングアルオルガ, 渥美達也. 膠原病患者のニューモシスチス肺炎における定量的 CT 画像を用いた予後予測. 第 121 回日本内科学会総会・講演会, 2024 年 4 月 12-14 日, 東京
2. Yuichiro Fujieda, Kodai Sakiyama, Nobuya Abe, Ryo Hisada, Michihito Kono, Masaru Kato, Olga Amengual, Khin K Tha, Hisashi Shirakawa, Tatsuya Atsumi.
Right Insular Cortex-Thalamic Functional Connectivity as A Potential Marker for Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Primary Sjogren's Syndrome.
American College of Rheumatology Convergence Annual Meeting, San Diego, California, November 10-15, 2023.
3. Kodai Sakiyama, Yuichiro Fujieda, Hisashi Narita, Nobuya Abe, Maria Tada, Haruka Moriya, Mitsutaka Yasuda, Ryo Hisada, Michihito Kono, Masaru Kato, Olga Amengual, Khin K Tha, Tatsuya Atsumi. Alternation of functional connectivity between the right insular cortex and right thalamus is relevant to fatigue in systemic lupus erythematosus: A preliminary study. European Alliance of Associations for Rheumatology Congress, Mirano, Italy, May 31-June 3, 2023.

4. Kodai Sakiyama, Ryo Hisada, Maria Tada, Haruka Moriya, Mitsutaka Yasuda, Michihito Kono, Yuichiro Fujieda, Masaru Kato, Olga Amengual, Khin K Tha, Tatsuya Atsumi. Quantitative computed tomography analysis predicts progression to severe illness of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue disease. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月 24-26 日, 福岡
5. 崎山 広大, 阿部 靖矢, 藤枝 雄一郎, 多田 麻里亜, 守谷 悠, 安田 充孝, 久田 諒, 河野 通仁, 加藤 将, Olga Amengual, 渥美 達也. Functional MRI による動的機能連関解析を用いた炎症性関節炎患者における治療予測効果. 第 37 回日本臨床リウマチ学会, 2022 年 10 月 29-30 日, 札幌
6. 崎山 広大, 藤枝 雄一郎, 清水 智弘, 垂水 政人, 大江 悠希, 亀田 啓, 中沢 大悟, 加藤 将, 渥美 達也. リウマチ膠原病患者における非定型骨折の 7 例. 第 24 回日本骨粗鬆症学会, 2022 年 9 月 2-4 日, 大阪
7. Kodai Sakiyama, Nobuya Abe, Yuichiro Fuhieda, Maria Tada, Naohisa Tsuchida, Kokoro Nishino, Haruka Moriya, Mitsutaka Yasuda, Michihito Kono, Masaru Kato, Olga Amengual, Tatsuya Atsumi. Objective evaluation of patient-reported outcomes using functional MRI in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. 13th International Congress on Autoimmunity, Athens, Greece, June 10-13, 2022.
8. Kodai Sakiyama, Nobuya Abe, Yuichiro Fuhieda, Maria Tada, Naohisa Tsuchida, Kokoro Nishino, Haruka Moriya, Mitsutaka Yasuda, Michihito Kono, Masaru Kato, Olga Amengual, Tatsuya Atsumi. Dynamic functional connectivity associated with response to biologics in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022 年 4 月 25-27 日, 横浜

1. 要旨

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 つの協力施設にて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・膠原病患者におけ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。

2. 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

ACR	American College of rheumatology
AFF	atypical femur fracture
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody
APS	antiphospholipid antibody syndrome
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AUC	area under the curve
BALF	bronchoalveolar lavage fluid
BOLD	blood oxygenation level dependent
BP	bisphosphonate
csDMARDs	conventional synthetic DMARDs
DM	dermatomyositis
DMARDs	Disease modifying anti rheumatic drugs
Dmab	denosumab
D2TRA	difficult to treat RA
FC	functional connectivity
FDR	false discovery rate
FEW	family-wise-error
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GGO	Ground-glass opacities
HIV	human immunodeficiency virus
IA	Inflammatory arthritis
ICU	intensive care unit
IL	interleukin
IQR	interquartile range
JAK	Janus kinase
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient echo image
MTX	methotrexate
NMI	Montreal Neurological Institute
PCP	pneumocystis pneumonia

PGA	patient global assessment
PM	polymyositis
PMR	polymyalgia rheumatica
PRO	patient reported outcome
PSL	prednisolone
qCT	quantitative computed tomography
RA	rheumatoid arthritis
ROC	reciever operating characteristic
ROI	region of interest
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SLE	systemic lupus erythemaosus
SpA	spondyloarthritis
TNF	tumor necrosis factor
VAS	visual analog scale
VAS	visual analog scale

3. 緒言

リウマチ・膠原病とは、自己免疫機序によって様々な臓器に炎症を起こす疾患の総称であるが、未だその原因は十分に明らかにされてはいない。近年の免疫学の発展により、一部のリウマチ・膠原病においては劇的な治療の進歩および予後の改善がみられる。しかし、多くの新規治療薬が登場しているにも関わらず、疾患活動性の評価、主観的症候の評価、治療反応性の予測、治療関連の合併症対策などについては未だ解決されていない問題が多く、十分に手法が確立されていない。近年では画像検査技術の進歩も著しく、画像検査の解析結果と臨床データの関連についての研究が盛んである。我々は、リウマチ・膠原病とその治療に関連する事象のうち、脳機能が疾患活動性や治療反応性に影響を与える炎症性関節炎 (Inflammatory arthritis: IA), 免疫抑制剤を使用しているリウマチ・膠原病患者に起こる日和見感染症であるニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia: PCP), グルココルチコイドを用いるリウマチ・膠原病患者の骨粗鬆症予防および治療に用いる骨吸収抑制薬の重大な合併症である非定型大腿骨骨折に焦点をあてた。

IA は関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) や脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) からなる主に関節を標的とした炎症を引き起こす自己免疫疾患である。RA は関節滑膜を炎症の首座とし不可逆的な骨破壊を特徴とし、時に間質性肺炎などの関節外臓器障害を起こすこともある(Gravallese et al, 2023)。RA は有病率が高く、本邦においては約 70 万人の患者がいるとされる。SpA は仙腸関節などの体軸性関節炎、末梢性関節炎、指炎、腱付着部炎症などの共通の臨床症状を示す疾患群であり、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連の脊椎関節炎などが含まれる(van Tubergen, 2015)。欧米と比較し本邦での患者数は少ないが、早期診断・治療を行わなければ不可逆的な骨変形や慢性疼痛により患者の生活の質に大きな負の影響を与えうる。自己免疫疾患の治療の発展は目覚ましく、IA においては生物学的製剤や Janus kinase (JAK) 阻害薬の登場により、メトトレキサート (methotrexate: MTX) などの従来型疾患修飾性抗リウマチ薬 (conventional synthetic Disease modifying anti rheumatic drugs: csDMARDs) が無効である患者にも劇的な治療効果がもたらされるようになった。一方で、それらが無効である患者も未だ存在し、RA の領域では Difficult to treat RA (D2TRA) と定義し、そのマネジメント法について模索されている(Nagy et al, 2022)。また、SpA において同様の問題はあり、これらは症例ごとに個別化した介入を要すると考えられている。IA において、種々の治療薬の中から適切な選択を行うための

バイオマーカーや、治療効果予測の方法がなく、アンメットニーズとされる (Winthrop et al, 2020). さらに、痛みなどの主観的評価 (patient reported outcome: PRO) が重視されているが、客観的に評価する方法は乏しい. また, IA の慢性疼痛の病態として、中枢神経の疼痛の調節機構である下行性調節経路の異常や、中枢感作、および脳内の疼痛認識に関連する神経ネットワークの結合性の異常などが報告されており (Buch et al, 2021; Hemington et al, 2016), これらは線維筋痛症や変形性関節症などの非炎症性慢性疼痛疾患と共通するものである. 脳活動は機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) 検査を用いて脳血流の変化として測定することが可能であり, IA 患者について fMRI 解析を行った研究が増えてきている. そこで, fMRI を用いて IA 患者の脳機能変化を観察し、治療反応性および PRO との関連を評価し、新たなバイオマーカーとしての可能性について着目し、解析・探索を行った.

PCP は *Pneumocystis jirovecii* による日和見感染症であり、免疫抑制治療を受けているリウマチ・膠原病患者にもしばしば発症する (Carmona and Limper, 2011). リウマチ・膠原病の治療を行う際には PCP の発症の可能性に注意し、適切な予防策を講じる必要があるが、ひとたび発症すると重篤な経過をたどり死亡に至ることもある. 古典的にはヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染に関連した日和見感染症として報告され、HIV-PCP については一定の治療プロトコルが存在するが、non-HIV PCP においては経験的な治療に頼っている現状がある. 特にリウマチ・膠原病患者に発症した PCP については治療プロトコルおよび予後予測マーカーも乏しく、確立されたものはない. 予後予測法の確立は、より適切な治療選択や研究において非常に有用であると考えられる. 血清マーカーと予後に関するについての研究は多数行われているものの、コンセンサスを得るに至った報告はなく、別の方法によるアプローチが求められている. 近年では人工知能 (artificial intelligence: AI) を用いた自動画像解析が進歩しており、間質性肺炎の CT (computed tomography) 画像と予後の関連についての研究も盛んであるが、PCP についてはほとんど研究されていない現状がある. 我々は、PCP の CT 画像に着目し、画像所見の自動定量解析から予後予測を行うことが可能であるか多施設共同後ろ向き臨床研究を行った.

非定型大腿骨骨折は、骨吸収抑制薬の長期投与に関連した有害事象である (Shane et al, 2014). リウマチ・膠原病患者は現在でもグルココルチコイドによる治療が多く行われており、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症のリスクに加え、全身性炎症による骨粗鬆症のリスクも併存することから、骨粗鬆症予防および治療が行われる機会が多い. しかし、骨粗鬆症予防および治療で用いられる骨

吸収抑制薬の重大な有害事象である非定型大腿骨骨折についての研究は非常に少なく，臨床現場における実態が不明である．そこで，我々は北海道大学病院におけるリウマチ・膠原病患者の非定型大腿骨骨折の特徴について明らかにするための研究を行なった．

4. 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

4.1 緒言

脳活動は人間の思考、行動、身体のような感覚の認識を司っており、神経細胞の活動により成り立っている。これら中枢神経系と末梢組織の炎症免疫には相互作用があり、動物実験においては迷走神経を介した炎症免疫へのネガティブフィードバック機構の存在(Dantzer, 2018)や、ラットにおける迷走神経刺激による関節炎・関節内サイトカインの抑制効果(Bassi et al, 2017)、島皮質ニューロンの活性化により臓器特異的炎症を再現することが可能であること(Koren et al, 2021)など、中枢神経と免疫系の関係が徐々に明らかにされている。さらに、中枢神経系における免疫担当細胞間のシグナル伝達の異常は、慢性疼痛の病態に寄与している(Grace et al, 2014)。

IA (RA および SpA) は、全身性の慢性炎症性疾患であり、不可逆的な骨破壊や、臓器障害をきたす(Gravallese et al, 2023; van Tubergen, 2015)。IA 患者の治療は、生物学的製剤の登場によってこの 20 年で飛躍的に治療成績が向上し、臨床的寛解を達成することが現実的な目標となっている。しかし、血液検査上の炎症反応の陰性化や、画像検査での炎症の消失といった臨床的寛解を達成した後も関節痛や倦怠感が残存することがある。これらの主観的な症状は PRO で評価され、近年重要視されている(Bansal et al, 2015)。PRO で評価される痛みや疲労の原因は多因子的であり、疾患活動性や気分障害のスコアとは必ずしも相関しないため(Dey et al, 2021)、PRO で評価される自覚症状の病態生理や症状を改善させるマネジメント方法が模索されている。また、生物学的製剤の治療反応性を予測するバイオマーカーは存在しない。慢性疼痛の存在が脳の中樞性感作を引き起こすことで疼痛への過敏性を増強させることが示唆されており(Pujol et al, 2017)、IA 患者の疼痛を早期に抑制することが PRO の改善の重要な要素であると考えられるため、患者に合った適切な生物学的製剤を最初から選択するための治療効果予測ツールの開発が望まれている。

fMRI は、脳機能評価のための画像撮像方法の一つであり、脳の各領域における機能的活動を反映する blood oxygen level dependent (BOLD) 信号を検出することができる(Logothetis, 2003)。既報により、IA では各脳領域間の機能的結合性 (functional connectivity: FC) を評価することの有用性が示されている。Basu らは RA 患者の線維筋痛症的症状との程度と、左島皮質・デフォルトモードネットワーク間の FC に正の相関がみられたことを(Basu et al, 2018)、また Schrepf らは RA 患者における炎症レベルの高さと下頭頂小葉、内側前頭前皮質、および複数の脳内ネットワーク間の結合性の高さに相関があると報告している(Schrepf et al, 2018)。さらに、中樞性感作が起きている線維筋痛症や変形性膝関節症患者においては、疼痛に関連する FC の異常な変化

が起きていることが知られている(Cifre et al, 2012; Pujol et al, 2017). また, 我々のこれまでの研究では, IA 患者における左島皮質と前帯状回の中の FC が, 健常者や変形性関節症患者と比較して低下しており, 生物学的製剤に対する治療反応性と関連することを示した(Abe et al, 2022).

FC の一般的な計算法は, 安静時 fMRI の BOLD 時系列全体を使用し, 静的 FC とよばれる値を算出する. しかし, 実際の脳の FC は時間と共に変動するため, 静的 FC 解析では個人の安静時脳機能を推定するには単純化されすぎている(Preti et al, 2017). 近年では, より生理的な脳機能解析を行うために, BOLD 時系列を複数の window に分割し, それぞれの window で脳領域間の相関を計算する sliding-window analysis の手法が動的 FC を算出する代表的な手法として用いられている(Leonardi and Van De Ville, 2015). 動的 FC 解析の手法は, 変形性関節症や線維筋痛症などの慢性疼痛領域においては, 臨床症状との関連を評価した研究が報告されている(Cottam et al, 2018; Cheng et al, 2022). しかし, IA 患者における動的 FC 解析の報告は乏しい. 本研究では, IA 患者における安静時の動的 FC を探索的に調査し, 疾患活動性や PRO, 治療反応性との関連について検討した.

4.2 目的

IA 患者(RA, SpA)の Functional MRI データについて網羅的な動的 FC 解析を行い, 解析結果に基づいて層別化することで, FC と治療反応性および PRO の関連を検討することとした.

4.3 方法

4.3.1 研究デザイン

本研究は北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 (旧称：内科II) で実施した単施設の
コホート研究である。後ろ向きおよび前向きに患者を組み入れ観察し、臨床検査値、
画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。fMRI について
は前向きデータセットのみ経時的に研究用の撮像を行った。この研究はヘルシンキ宣
言と臨床試験の基本理念に従って施行し、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会の
承認を得て行った (承認番号: 018-0128, 018-0222)。本研究の実施に関するインフォー
ムドコンセントは研究に含まれるすべての患者および健常者から取得した。

4.3.2 対象患者と評価項目

当院に通院中の IA 患者で生物学的製剤での治療を要する患者を対象とした。IA 患
者は American College of Rheumatology (ACR) の RA 分類基準(Aletaha et al, 2010)を満
たす RA 患者および, Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 分類基
準(Rudwaleit et al, 2009; Rudwaleit et al, 2011)を満たす SpA 患者と定義して組み入れた。
2つのデータセットを用意し、導出用データセット (後ろ向き) と、検証用データセッ
ト (前向き) とした。導出用データセットは 2018 年 1 月から 2019 年 2 月の期間に
fMRI の撮像歴がある IA 患者を対象とし、前向きに組み入れた。生物学的製剤による
治療前、治療 3 ヶ月後の臨床データを電子カルテで収集した。検証用データセットは
2019 年 3 月から 2020 年 3 月の期間に生物学的製剤の導入を行う IA 患者を対象とし、
fMRI を治療前および治療 3 ヶ月後に撮像し、fMRI 撮像時の臨床データを電子カルテ
で収集した。治療効果の判定は RA では American college of rheumatology (ACR) コア
セット 20%改善(Felson et al, 1995), SpA では Assessment of spondyloarthritis international
society response criteria (ASAS) 20%改善(Anderson et al, 2001)をもって治療に反応したと
判定し (Table 1), 治療反応群と治療無効群に分類した。PRO の指標として患者全般評
価 (PGA)を用い、visual analog scale で 0-10 点の範囲で評価した。疾患活動性の評価と
して RA では Simplified Disease Activity Index (SDAI)(Smolen et al, 2003)を用いた。SDAI
は 28 関節 (肩, 肘, 膝, 手, 各中手指節, 近位指節) の圧痛関節数と腫脹関節痛数およ
び、0-10 のスケールで評価される Visual analog scale (VAS) による患者全般評価

(patient global assessment: PGA), 痛みによって評価される. SpA では Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-CRP(Lukas et al, 2009)を用いた. このスコアは背部痛の強さ, 末梢関節痛と腫脹の強さ, 朝のこわばりの持続時間, PGA, 血清 CRP 値によって求められる.

Table 1. 治療反応性の評価指標

【RA】ACR コアセット 20%改善*

1. 圧痛関節数
2. 腫脹関節数
3. 患者疼痛評価
4. 患者全般評価 (VAS)
5. 医師全般評価 (VAS)
6. 身体機能評価 (HAQ)
7. 急性期炎症反応 (CRP, ESR)

判定基準：上記のうち 1, 2 が 20%以上改善, かつ 3-7 のうち 3 項目で 20%以上の改善が認められる.

【SpA】ASAS20%改善*

1. 患者全般評価 (VAS)
2. 患者疼痛評価 (VAS)
3. 機能評価 (BASFI)
4. 炎症 (朝のこわばりの強さ, 持続時間スコア(0-10)の平均値)

判定基準：3 項目以上で 20%以上の改善および 0-10 のスケールでは 1 単位以上の改善を認める. なおかつ, 残りの 1 項目で 20%および 1 単位以上の悪化がみられない.

*RA 患者では ACR コアセット 20%改善を, SpA 患者では ASAS20%改善を適用し, 判定基準を満たす者を治療反応群と定義した. RA, rheumatoid arthritis; ACR, American College of Rheumatology; VAS, visual analog scale; HAQ, Health Assessment Questionnaire; SpA, spondyloarthritis; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

4.3.3 fMRI 検査

全ての脳画像データは、3.0 テスラの MRI スキャナー (Achieva TX, Philips Medical Systems) および 標準 32 チャンネル高周波ヘッドコイル (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を用いて取得した。T2*強調画像は、6 分間の echo-planar 撮像シーケンスで次のパラメータを用いて、全例で安静時に撮像した：繰り返し時間 (TR) 3000ms, エコー時間 (TE) 30ms, フリップ角 80°, 視野 24×24cm, マトリックスサイズ 64×64, スライス厚 3.3mm, スライス間ギャップ 3.3mm, 水平スライス 48 枚, ボリューム 120. スキャン中, 患者には目を開けて安静にすること, 眠らないこと, 認知タスクを行わないことを指示した. 頭部の構造画像としての T1 magnetization prepared rapid gradient echo image (MPRAGE) も次のパラメータで取得した：TR7ms, TE3ms, フリップ角 8°, 視野 24×24cm, マトリックスサイズ 256×256, スライス厚 1.2mm, スライス間ギャップ 1.2mm, 矢状スライス 170 枚.

4.3.4 データの前処理

取得した脳画像データの前処理は Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) ソフトウェア (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) および CONN toolbox (www.nitrc.org/projects/conn) を MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) 上で実行することで処理を行なった. 前処理のパイプラインでは, 運動補正, スライスタイミング補正, 外れ値同定, 構造画像と機能画像の位置合わせ, Montreal Neurological Institute (NMI) 空間への標準化, 空間平滑化 (8mm Gaussian kernel) が行われた. 構造画像は頭蓋骨を除去した. 機能画像は磁場安定化のため最初の 4 スキャンを除去した. アーチファクト検出ツールボックス (ART toolbox) を用いてモーションアーチファクトを検出した. 外れ値は first level の一般化線形モデル内の nuisance regressors として加えられた. ノイズは CompCor の手法により推定し除去された. ノイズの関心領域 (region of interest: ROI) には白質と脳脊髄液マスクを使用した. 0.008-0.09Hz の周波数フィルターを適用し心臓および呼吸に関連するノイズを軽減した. これらの前処理により BOLD 時系列が抽出された. FC 解析用の ROI には, 皮質と皮質下 ROI として FSL Harvard-Oxford Atlas (106 ROIs), 小脳 ROI として AAL Atlas (26 ROIs) (Table2)を適用し, 合計 132 の ROI を使用した.

Table 2. NMI 空間における ROI の中心座標

Atlas	Brain Area	MNI coordinates		
		x	y	z
FSL Harvard-Oxford Atlas maximum likelihood cortical atlas: divided bilateral areas into left/right hemisphere (91 ROIs)				
	Frontal Pole, Right (FP r)	26	52	8
	Frontal Pole, Left (FP l)	-25	53	8
	Insular Cortex, Right (IC r)	37	3	0
	Insular Cortex, Left (IC l)	-36	1	0
	Superior Frontal Gyrus, Right (SFG r)	15	18	57
	Superior Frontal Gyrus, Left (SFG l)	-14	19	56
	Middle Frontal Gyrus, Right (MidFG r)	39	19	43
	Middle Frontal Gyrus, Left (MidFG l)	-38	18	42
	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, Right (IFG tri r)	52	28	8
	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, Left (IFG tri l)	-50	28	9
	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Right (IFG oper r)	52	15	16
	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Left (IFG oper l)	-51	15	15
	Precentral Gyrus, Right (PreCG r)	35	-11	50
	Precentral Gyrus, Left (PreCG l)	-34	-12	49
	Temporal Pole, Right (TP r)	41	13	-30
	Temporal Pole, Left (TP l)	-40	11	-30
	Superior Temporal Gyrus, anterior division, Right (aSTG r)	58	-1	-10
	Superior Temporal Gyrus, anterior division, Left (aSTG l)	-56	-4	-8
	Superior Temporal Gyrus, posterior division, Right (pSTG r)	61	-24	2
	Superior Temporal Gyrus, posterior division, Left (pSTG l)	-62	-29	4
	Middle Temporal Gyrus, anterior division, Right (aMTG r)	58	-2	-25
	Middle Temporal Gyrus, anterior division, Left (aMTG l)	-57	-4	-22
	Middle Temporal Gyrus, posterior division, Right (pMTG r)	61	-23	-12
	Middle Temporal Gyrus, posterior division, Left (pMTG l)	-61	-27	-11
	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part, Right (toMTG r)	58	-49	2
	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part, Left (toMTG l)	-58	-53	1
	Inferior Temporal Gyrus, anterior division, Right (aITG r)	46	-2	-41
	Inferior Temporal Gyrus, anterior division, Left (aITG l)	-48	-5	-39
	Inferior Temporal Gyrus, posterior division, Right (pITG r)	53	-23	-28
	Inferior Temporal Gyrus, posterior division, Left (pITG l)	-53	-28	-26

Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part, Right (toITG r)	54	-50	-17
Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part, Left (toITG l)	-52	-53	-17
Postcentral Gyrus, Right (PostCG r)	38	-26	53
Postcentral Gyrus, Left (PostCG l)	-38	-28	52
Superior Parietal Lobule, Right (SPL r)	29	-48	59
Superior Parietal Lobule, Left (SPL l)	-29	-49	57
Supramarginal Gyrus, anterior division, Right (aSMG r)	58	-27	38
Supramarginal Gyrus, anterior division, Left (aSMG l)	-57	-33	37
Supramarginal Gyrus, posterior division, Right (pSMG r)	55	-40	34
Supramarginal Gyrus, posterior division, Left (pSMG l)	-55	-46	33
Angular Gyrus, Right (AG r)	52	-52	32
Angular Gyrus, Left (AG l)	-50	-56	30
Lateral Occipital Cortex, superior division, Right (sLOC r)	33	-71	39
Lateral Occipital Cortex, superior division, Left (sLOC l)	-32	-73	38
Lateral Occipital Cortex, inferior division, Right (iLOC r)	46	-74	-2
Lateral Occipital Cortex, inferior division, Left (iLOC l)	-45	-76	-2
Intracalcarine Cortex, Right (ICC r)	12	-74	8
Intracalcarine Cortex, Left (ICC l)	-10	-75	8
Frontal Medial Cortex (MedFC)	0	43	-19
Juxtapositional Lobule Cortex, Right (SMA r)	6	-3	58
Juxtapositional Lobule Cortex, Left (SMA l)	-5	-3	56
Subcallosal Cortex (SubCalC)	0	21	-15
Paracingulate Gyrus, Right (PaCiG r)	7	37	23
Paracingulate Gyrus, Left (PaCiG l)	-6	37	21
Cingulate Gyrus, anterior division (AC)	1	18	24
Cingulate Gyrus, posterior division (PC)	1	-37	30
Precuneous Cortex (Precuneous)	1	-59	38
Cuneal Cortex, Right (Cuneal r)	9	-79	28
Cuneal Cortex, Left (Cuneal l)	-8	-80	27
Frontal Orbital Cortex, Right (FOrb r)	29	23	-16
Frontal Orbital Cortex, Left (FOrb l)	-30	24	-17
Parahippocampal Gyrus, anterior division, Right (aPaHC r)	22	-8	-30
Parahippocampal Gyrus, anterior division, Left (aPaHC l)	-22	-9	-30
Parahippocampal Gyrus, posterior division, Right (pPaHC r)	23	-31	-17
Parahippocampal Gyrus, posterior division, Left (pPaHC l)	-22	-32	-17

Lingual Gyrus, Right (LG r)	14	-63	-5
Lingual Gyrus, Left (LG l)	-12	-66	-5
Temporal Fusiform Cortex, anterior division, Right (aTFusC r)	31	-3	-42
Temporal Fusiform Cortex, anterior division, Left (aTFusC l)	-32	-4	-42
Temporal Fusiform Cortex, posterior division, Right (pTFusC r)	36	-24	-28
Temporal Fusiform Cortex, posterior division, Left (pTFusC l)	-36	-30	-25
Temporal Occipital Fusiform Cortex, Right (TOFusC r)	35	-50	-17
Temporal Occipital Fusiform Cortex, Left (TOFusC l)	-33	-54	-16
Occipital Fusiform Gyrus, Right (OFusG r)	27	-75	-12
Occipital Fusiform Gyrus, Left (OFusG l)	-27	-77	-14
Frontal Operculum Cortex, Right (FO r)	41	19	5
Frontal Operculum Cortex, Left (FO l)	-40	18	5
Central Opercular Cortex, Right (CO r)	49	-6	11
Central Opercular Cortex, Left (CO l)	-48	-9	12
Parietal Operculum Cortex, Right (PO r)	49	-28	22
Parietal Operculum Cortex, Left (PO l)	-48	-32	20
Planum Polare, Right (PP r)	48	-4	-7
Planum Polare, Left (PP l)	-47	-6	-7
Heschl's Gyrus, Right (HG r)	46	-17	7
Heschl's Gyrus, Left (HG l)	-45	-20	7
Planum Temporale, Right (PT r)	55	-25	12
Planum Temporale, Left (PT l)	-53	-30	11
Supracalcarine Cortex, Right (SCC r)	8	-74	14
Supracalcarine Cortex, Left (SCC l)	-8	-73	15
Occipital Pole, Right (OP r)	18	-95	8
Occipital Pole, Left (OP l)	-17	-97	7

FSL Harvard-Oxford Atlas maximum likelihood subcortical atlas: disregarded Cerebral White Matter, Cerebral Cortex, and Lateral Ventricular areas (15 ROIs)

Thalamus, Right (Thalamus r)	11	-18	7
Thalamus, Left (Thalamus l)	-10	-19	6
Caudate, Right (Caudate r)	13	10	10
Caudate, Left (Caudate l)	-13	9	10
Putamen, Right (Putamen r)	25	2	0
Putamen, Left (Putamen l)	-25	0	0

Pallidum, Right (Pallidum r)	20	-4	-1
Pallidum, Left (Pallidum l)	-19	-5	-1
Hippocampus, Right (Hippocampus r)	26	-21	-14
Hippocampus, Left (Hippocampus l)	-25	-23	-14
Amygdala, Right (Amygdala r)	23	-4	-18
Amygdala, Left (Amygdala l)	-23	-5	-18
Accumbens, Right (Accumbens r)	9	12	-7
Accumbens, Left (Accumbens l)	-9	11	-7
Brain-Stem	0	-30	-35

AALAtlas: Cerebellar parcellation (26 ROIs)

Cerebellum Crus1, Left (Cereb1 l)	-36	-66	-30
Cerebellum Crus1, Right (Cereb1 r)	38	-67	-30
Cerebellum Crus2, Left (Cereb2 l)	-29	-73	-38
Cerebellum Crus2, Right (Cereb2 r)	32	-69	-40
Cerebellum 3, Left (Cereb3 l)	-9	-37	-19
Cerebellum 3, Right (Cereb3 r)	12	-35	-19
Cerebellum 4 5, Left (Cereb45 l)	-14	-44	-17
Cerebellum 4 5, Right (Cereb45 r)	16	-44	-19
Cerebellum 6, Left (Cereb6 l)	-23	-58	-24
Cerebellum 6, Right (Cereb6 r)	24	-58	-25
Cerebellum 7b, Left (Cereb7 l)	-32	-60	-45
Cerebellum 7b, Right (Cereb7 r)	33	-63	-48
Cerebellum 8, Left (Cereb8 l)	-26	-55	-48
Cerebellum 8, Right (Cereb8 r)	25	-56	-49
Cerebellum 9, Left (Cereb9 l)	-11	-49	-46
Cerebellum 9, Right (Cereb9 r)	9	-49	-46
Cerebellum 10, Left (Cereb10 l)	-23	-34	-42
Cerebellum 10, Right (Cereb10 r)	26	-34	-41
Vermis 1 2 (Ver12)	1	-39	-20
Vermis 3 (Ver3)	1	-40	-11
Vermis 4 5 (Ver45)	1	-52	-7
Vermis 6 (Ver6)	1	-66	-16
Vermis 7 (Ver7)	1	-72	-25
Vermis 8 (Ver8)	1	-64	-34

Vermis 9 (Ver9)	1	-55	-35
Vermis 10 (Ver10)	0	-46	-32

4.3.5 動的FC解析とクラスタリング

動的FCとは、FCの時間的変動による特徴を解析するため、window time seriesを設定した相関係数である。First level analysisでは、先行研究 (Leonardi and Van De Ville, 2015) を参考に、BOLDの時系列を36秒単位のwindowに分割し、各windowの開始時間を18秒ずつスライドさせることで、time series内に合計18のwindowを設定した。各時系列のwindow間についてROI間の相関係数を求めフィッシャー変換した値、すなわちFCを算出した。Second level analysisでは、まず導出用データセット (n=33) のIA患者全体でFCパターンを評価した。既報の方法(Demertzi et al, 2019)と同様に各ROI間行列を1行 (すなわち132のROI同士の全ての組み合わせ=8646次元) で再構築し、他の次元 (18行) でwindowを作成した。次に、すべての全ての行列を時間の次元で結合し、8646×18×33 (患者数) の行列を作成した。最後に、k-means++クラスタリングアルゴリズムを、得られた行列にコサイン類似度を使用して適用した。クラスタリングアルゴリズムは、局所的最小値を避けるために500回の反復を行い、各反復時にセントロイド位置のランダムな初期化を行った。その結果、k個のクラスターセントロイド(132 x 132 行列)および、各ウィンドウのFC行列に対応する対応するパターンのクラスタラベルが得られた。患者の全てのFC行列に、距離が最小となるセントロイドのクラスタラベルを割りあてた。なお、代表的なセントロイド行列は、各クラスターパターン内のROI to ROI 行列の平均として計算された。検証用データセットの各行列についても同様に、導出用データセットで設定したk個のクラスターパターンの各セントロイドとの距離が最小であるセントロイドのラベルを割りあてた。生成されたクラスターを用いて、各個人の各クラスターパターンの出現確率を計算した。

4.3.6 統計解析

連続変数は中央値と四分位範囲(interquartile range: IQR)で表記し, カテゴリー変数は%で表記した. 対応のない値の検定として年齢と性別で調整した共分散分析 (Analysis of covariance: ANCOVA) を行ない, 対応のある値には paired t-test を用いた. 多重比較には Tukey-Kramer 法を用い, Family-wise-error (FWE) を補正した p 値を求めた. 線形相関には Pearson 積率相関係数を用いた. FC 値による治療反応性予測について Reciever operating characteristic (ROC) 分析を行い, 曲線下面積 (area under the curve: AUC) で評価を行った. 特定されたクラスターパターンをより理解するために, 各クラスターパターンの FC 値の違いを ROI ベースの推論法を用いて探索した. クラスターセントロイド行列の各クラスター中心行列の各行ごとに異なる一連の接続を定義し, 同じ ROI から生じるすべての接続を新しいセットとして分類した. 次に, これらの新しいセットに含まれるすべての接続に対して多変量パラメトリック一般線形モデルを実行し, 各 ROI に対して F 統計量および関連する未補正 ROI レベルの p 値を生成した. Benjamini-Hochberg 法を適用し false discovery rate (FDR) 補正された ROI レベルの p 値を算出した. 統計的に有意な各 FC において, 事後 Turkey-Kramer 多重比較検定により, 各クラスターパターン内で統計的に有意な最も差のある FC を抽出した. 全ての統計解析には JMP Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) または MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) を使用した. FDR 補正值および FEW 補正值を含む p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意とした.

4.4 結果

4.4.1 患者背景

導出用データセットとして 33 人、検証用データセットには 31 人が本研究に登録された。それぞれの患者背景については Table 3 および Table 4 に示す。また、治療反応群と治療無効群に分類した患者背景を Table 5 と Table 6 に示した。導出用データセット (n=33)において、女性は 25 名 (76%)、年齢の中央値は 62[42-71.5]、PGA の中央値は 7[5-9]であった。基礎疾患の比率は RA (n=22, 67%)、SpA (n=11, 33%) であり、疾患活動性指標のベースラインは SDAI 21.8 [14.4-32.3]、ASDAS-CRP 2.45 [2.15-3.40]だった。使用した生物学的製剤は多岐にわたっていたが、Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 阻害薬の使用が最も多く、抗 Interleukin-6 (IL-6) 抗体が 2 番目に多かった。検証用データセット (n=31) においては、女性は 21 名 (68%)、年齢の中央値は 56 [45-68]、PGA の中央値は 7[5-9]であった。基礎疾患の比率は RA (n=19, 61%)、SpA (n=12, 39%)であり、疾患活動性指標のベースラインは SDAI 25.2 [11.2-33.3]、ASDAS-CRP 3.11 [2.06-3.89]だった。使用した生物学的製剤は抗 IL-6 抗体が最も多く、TNF- α 阻害薬は 2 番目に多かった。

Table 3. 導出用データセットの患者背景

	IA (n=33)	
	治療前	治療後
年齢, 歳	62 [43-71.5]	
女性, n	25 (76%)	
PGA (0-10)	7 [5-9]	3.2 [0.7-5.1]
痛みの VAS (0-10)	5 [3.8-7]	3.2 [0.6-5]
罹病期間, 年	5 [0.5-15]	
RA, n	22 (67%)	
SpA, n	11 (33%)	
検査データ		
リウマチ因子, n	20 (61%)	
抗シトルリン化ペプチド抗体, n	19 (58%)	
CRP, mg/dL	0.34 [0.05-2.02]	0.03 [0-0.135]
疾患活動性スコア		
SDAI (RA, n=22)	21.8 [14.4-32.3]	7.1 [2.88-12.4]
ASDAS-CRP (SpA, n=11)	2.45 [2.15-3.40]	2.25 [1.69-2.64]
治療レジメン		
抗 TNF- α 抗体, n	12 (36%)	
抗 IL-6 抗体, n	6 (18%)	
アバタセプト, n	5 (16%)	
Janus-kinase 阻害薬, n	6 (18%)	
リツキシマブ, n	1 (6%)	
抗 IL-17 抗体, n	2 (6%)	
抗 IL-12/23 抗体, n	0	
併用薬		
グルココルチコイド, n, mg/day	16 (48%), 5 [5-10]	
メトトレキサート, n, mg/week	10 (42%), 9 [6-10.5]	
サラゾスルファピリジン, n	11 (46%)	
タクロリムス, n	5 (21%)	
イグラチモド, n	4 (17%)	

数値は n (%)もしくは中央値 [範囲]で表記した。IA, inflammatory arthritis; PGA, patient global assessment; VAS, visual analog scale; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; SDAI, simplified disease activity index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; TNF, tumor necrosis factor.

Table 4. 検証用データセットの患者背景

	IA (n=31)	
	治療前	治療後
年齢, 歳	56 [45-68]	
女性, n	21 (68%)	
PGA (0-10)	7 [5-9]	4.5 [1.5-7]
痛みの VAS (0-10)	7 [5-8]	4 [0.5-7]
罹病期間, 年	7 [1-12]	
RA, n	19 (61%)	
SpA, n	12 (39%)	
検査データ		
リウマチ因子, n	15 (48%)	
抗シトルリン化ペプチド抗体, n	15 (48%)	
CRP, mg/dL	0.81 [0.04-3.1]	0.03 [0-0.07]
疾患活動性スコア		
SDAI (RA, n=22)	25.2 [11.2-33.3]	7.1 [3-12]
ASDAS-CRP (SpA, n=11)	3.11 [2.06-3.89]	1.80 [1.06-2.99]
治療レジメン		
抗 TNF- α 抗体, n	9 (29%)	
抗 IL-6 抗体, n	11 (35%)	
アバタセプト, n	0	
Janus-kinase 阻害薬, n	2 (6%)	
リツキシマブ, n	2 (6%)	
抗 IL-17 抗体, n	5 (16%)	
抗 IL-12/23 抗体, n	1 (3%)	
併用薬		
グルココルチコイド, n, mg/day	9 (29%), 5 [4.5-6.5]	
メトトレキサート, n, mg/week	11 (33%), 10 [8-12]	
サラゾスルファピリジン, n	6 (19%)	
タクロリムス, n	1 (3%)	
イグラチモド, n	0	

数値は n (%)もしくは中央値 [IQR]で表記した。IA, inflammatory arthritis; PGA, patient global assessment; VAS, visual analog scale; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; SDAI, simplified disease activity index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; TNF, tumor necrosis factor.

Table 5. 導出用データセットにおける治療反応群と治療無効群の患者背景

	IA (n=33)	
	治療反応群 (n=20)	治療無効群 (n=13)
年齢, 歳	64 [55-72]	49 [36-69]
女性, n	15 (61%)	10 (39%)
PGA (0-10)	5 [4-7.8]	7 [3.3-7]
痛みの VAS (0-10)	5 [4-7.8]	7 [3.3-7]
罹病期間, 年	5 [0-22]	4 [1.5-13]
RA, n	14 (70%)	8 (62%)
SpA, n	6 (30%)	5 (38%)
検査データ		
CRP, mg/dL	0.53 [0.03-2.04]	0.28 [0.07-2.39]
疾患活動性スコア		
SDAI (for RA)	17.7 [13.4-26.4]	29.5 [14.8-34.8]
ASDAS-CRP (for SpA)	2.43 [2.0-3.82]	2.64 [1.82-3.25]

数値は n (%)もしくは中央値 [範囲]で表記した. IA, inflammatory arthritis; PGA, patient global assessment; VAS, visual analog scale; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; SDAI; simplified disease activity index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Table 6. 検証用データセットにおける治療反応群と治療無効群の患者背景

	IA (n=31)	
	治療反応群 (n=19)	治療無効群 (n=12)
年齢, 歳	54 [45-67]	47 [61-70]
女性, n	13 (68%)	8 (67%)
PGA (0-10)	6 [5-8]	7.5 [5-9.8]
痛みの VAS (0-10)	7 [5-8]	7.5 [5-9.8]
罹病期間, 年	7 [1-12]	4 [1-17]
RA, n	12 (63%)	7 (58%)
SpA, n	7 (37%)	5 (42%)
検査データ		
CRP, mg/dL	1.46 [0.04-4.52]	0.30 [0.04-2.04]
疾患活動性スコア		
SDAI (for RA)	25.5 [11.4-33.6]	18 [11.2-33.3]
ASDAS-CRP (for SpA)	3.77 [2.11-3.96]	3.1 [1.94-3.46]

数値は n (%)もしくは中央値 [範囲]で表記した。IA, inflammatory arthritis; PGA, patient global assessment; VAS, visual analog scale; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; SDAI, simplified disease activity index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

4.4.2 IA 患者における動的 FC クラスターパターン

k-means++クラスタリングを用いて、導出用データセットから動的 FC パターンを同定した (Figure 1). クラスター数 k は、既報 (Demertzi et al, 2019) を参考に $k=3$ から $k=7$ まで変化させる探索的分析を行い決定した. $k=5$ のクラスター数ではクラスター間相関係数は最小 ($r=0.008$) になったものの、1 番目のクラスターパターンは他の 2-5 番目のクラスターパターンと自己相関が見られた (Figure 2A, B). よって、 $k=5$ に見られたクラスターパターンの 2 番目から 5 番目を用いて modified 2-5 patterns を定義し再度クラスタリングを行ったところ、modified 2-5 patterns のクラスター間相関係数 ($r=0.013$) は $k=4$ のクラスター間相関係数 ($r=0.025$) より低かった. modified 2-5 patterns と $k=4$ の各クラスター間の相関係数も低かったことから、modified 2-5 patterns が最適なクラスター数であることが示された (Figure 2C). 次に、同定されたクラスターパターン (Figure 3) に検証用データセットを外挿し、統計解析を行った (Figure 1).

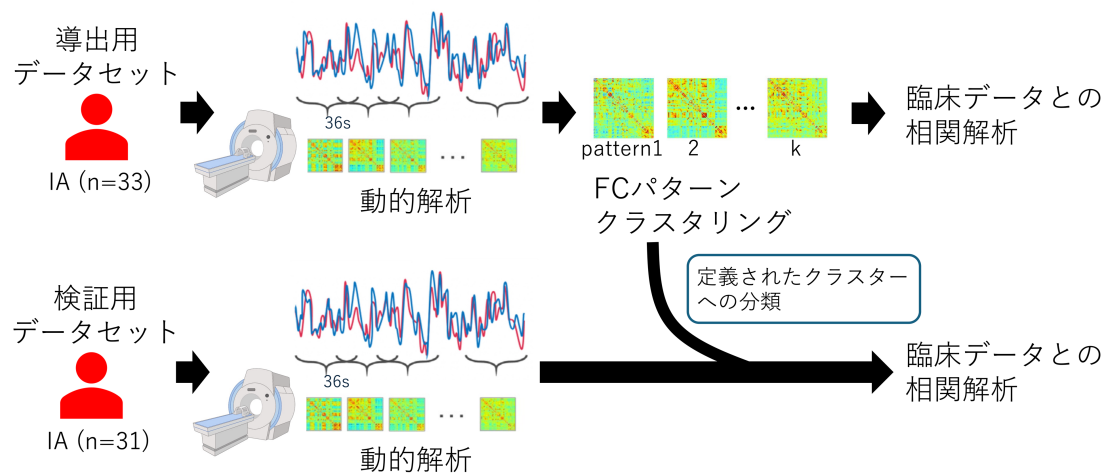


Figure 1. 動的FC のクラスターパターンの決定

導出用データセットの fMRI データを用いて動的 FC 解析を行い k-means++ クラスタリングによって FC パターンを同定し、臨床データと相関解析を行なった。さらに、同定された FC パターンを検証用データセットに適応し臨床データとの関連性について解析を行った。

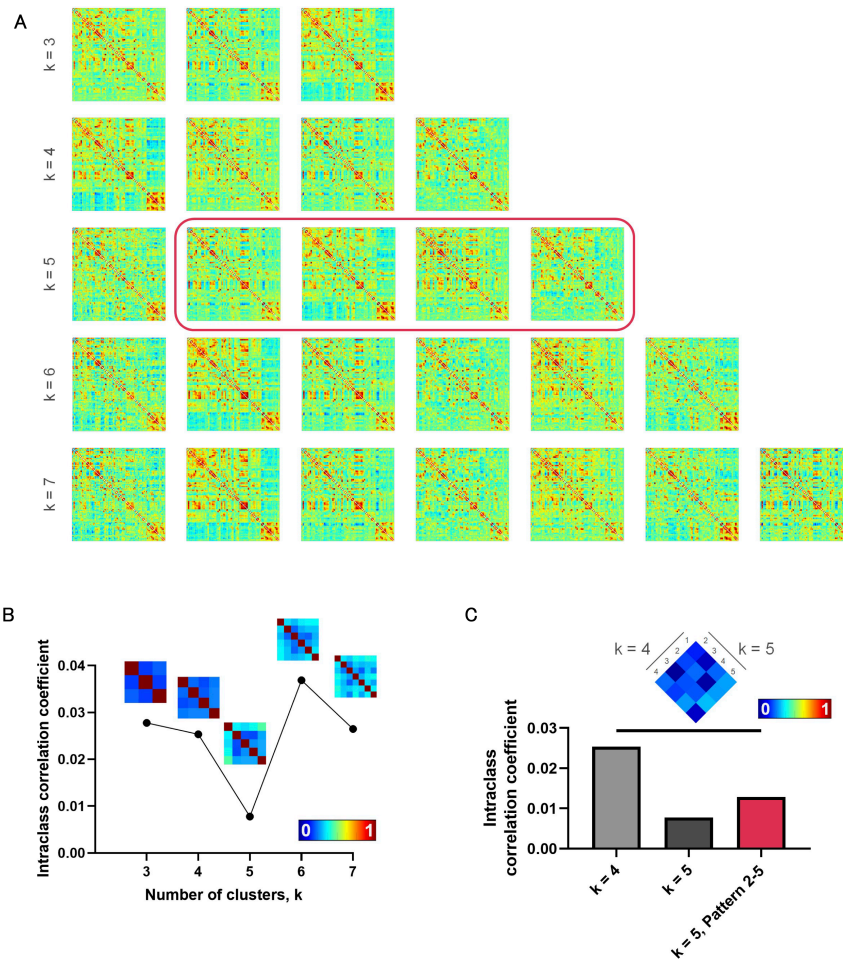


Figure 2. k-means++クラスタリングの試行と同定された4つのクラスターパターン
 (A) k-means++クラスタリングアルゴリズムに沿って $k=3$ から $k=7$ の範囲で動的FCのクラスターパターンを得た. (B) クラスター間の相関係数は $k=5$ の時に最も低かった. $k=5$ から $k=7$ ではクラスター間の強い自己相関が見られた. (C) $k=5$ のクラスターパターンのうち2番目から5番目のクラスターを用いた modified 2-5 patterns は $k=4$ よりも低いクラスター間相関係数であり, $k=4$ の各クラスターとの相関は弱かった.

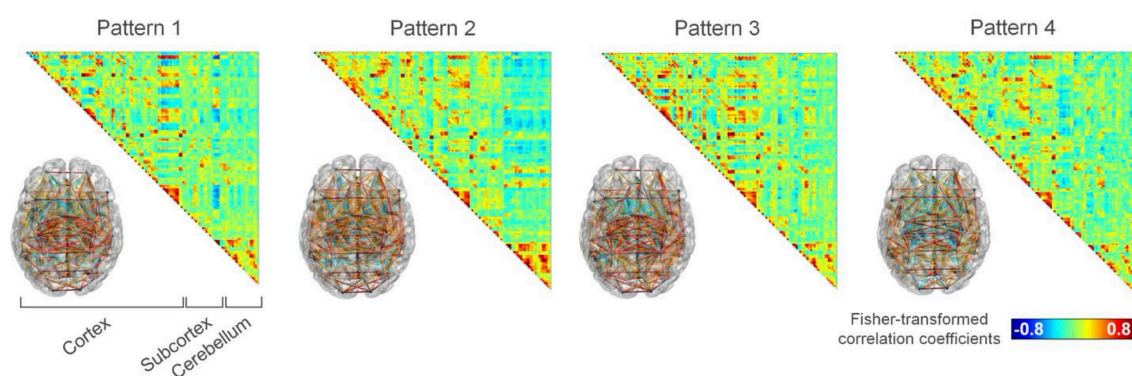


Figure 3. 導出用データセットから得られた4つのクラスターパターン
 導出用データセットから同定された4つのクラスターパターン (Figure 2の赤線枠内)
 のFC matrixを示した。|FC value| > 0.2のFCについて, Brain view
 (<https://www.nitrc.org/projects/bnv/>) を用いて描画した。

4.4.3 動的FC クラスターパターンの出現頻度と治療反応性の関係

動的FC クラスターパターンの出現率を、各個人ごとにプロットした (Figure 4A, B). 導出用データセットにおける解析では、クラスターパターン4の出現率が最も低いことが示された。これは検証用データセットにおいても一致した。

クラスターパターンの出現率と治療反応性の関係についての解析を行ったところ、導出用データセットにおいては生物学的製剤に対して良好に反応した治療反応群のIA患者 (n=20) では、治療無効群 (n=13) と比較して有意にクラスターパターン3の出現率が高かった (Figure 5A). 検証用データセットにおいても同様に、治療反応群 (n=19) では治療無効群 (n=12) と比較してクラスターパターン3の出現率が高く、導出用データセットから得られた結果と一致していた (Figure 5B). クラスターパターン3の発生率と治療反応性の関連についてのROC解析では、導出用データセットでAUC 0.7462 (95%CI: 0.5771-0.9152), 検証用データセットでAUC 0.7083 (95%CI: 0.5224-0.8943)と、治療反応性と有意に関連していることが示された (Figure 6A, B). さらに、クラスターパターン3の発生率は、SDAI, ASDAS-CRP, PGA, 痛みのVASによる各種臨床スコアの改善率と有意な正の相関がみられた (Figure 7A, B, C).

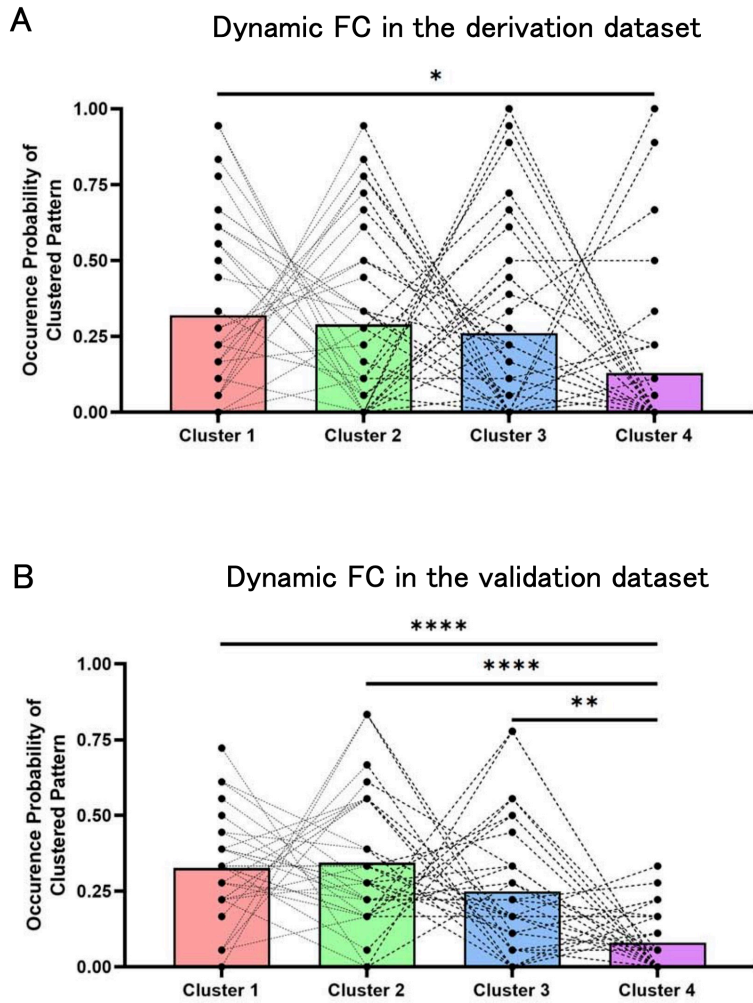
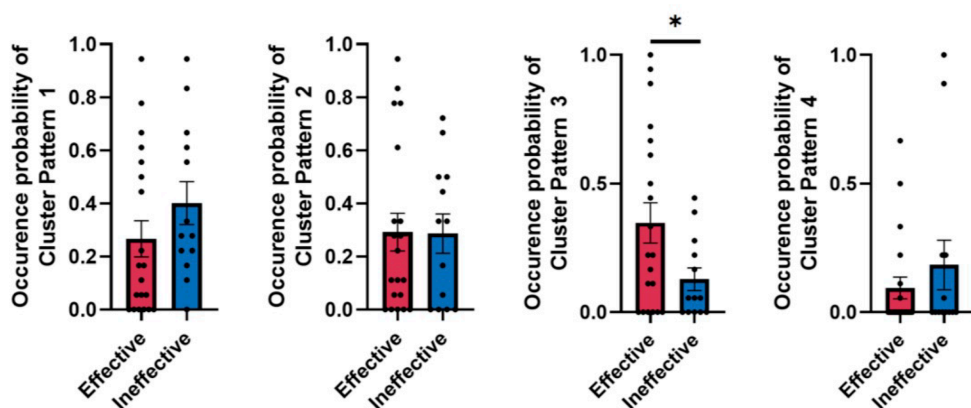


Figure 4. 動的FC クラスターパターンの発生率

(A) 導出用データセットのクラスターパターン発生確率. (B) 検証用データセットにおけるクラスターパターンの発生確率. * $P_{FWE} < 0.05$, ** $P_{FWE} < 0.01$, **** $P_{FWE} < 0.0001$, 年齢と性別を調整した ANCOVA および Tukey-Kramer test による事後検定. プロットおよび線は個々の IA 患者の測定値を表している.

A The derivation dataset



B The validation dataset

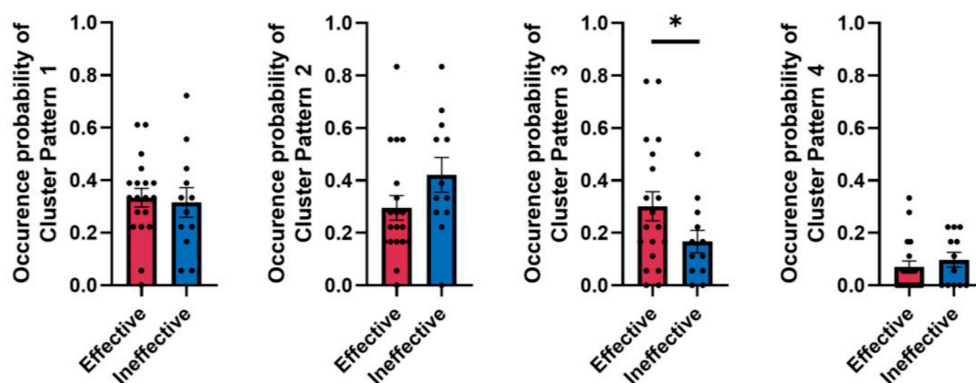


Figure 5. 治療反応性と各クラスターパターンの発生率の比較

(A)導出用データセットと (B)検証用データセットにおいて治療反応群および治療無効群それぞれに応じた各クラスターパターンの発生率を比較した。* $P < 0.05$, 年齢と性別を調整した ANCOVA. グラフは平均値±標準誤差で表示した.

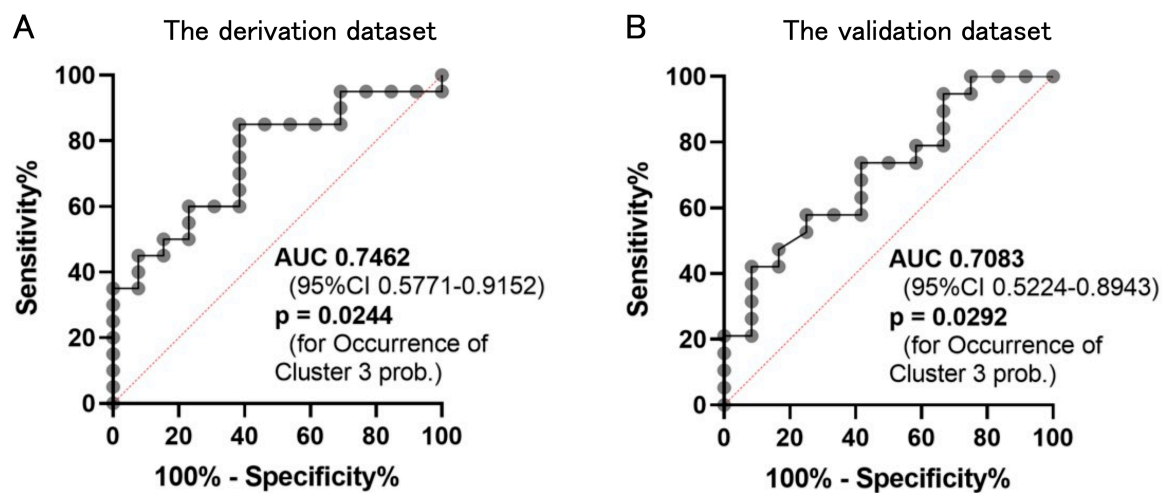


Figure 6. クラスターパターン3の発生率を用いた治療反応性に対するROC解析
(A)導出用データセットおよび (B)検証データセットについて、クラスターパターン3の発生率を用いて治療反応性に関してROC解析を行った。

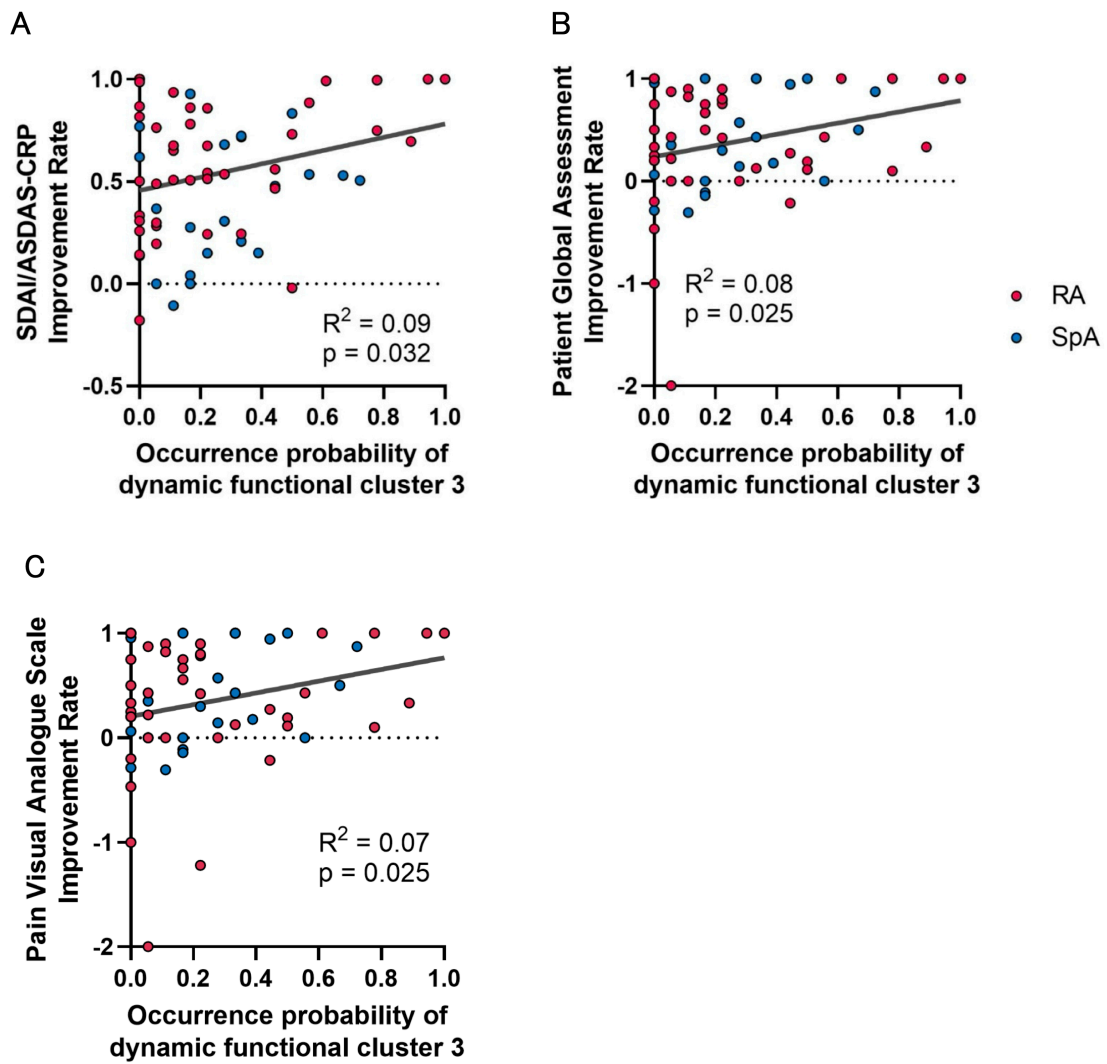


Figure 7. 各臨床指標とクラスターパターン3の発生率の相関解析
 統合したデータセットを用いて、臨床データとして(A)疾患活動性(SDAI/ASDAS-CRP), (B)PGA, (C)痛みのVASのそれぞれのパラメータと、クラスターパターン3の出現率との関係についてピアソン相関解析を行った。

4.4.4 治療反応性に関係する動的皮質間結合

各クラスターパターンの示す特徴を比較した. ANCOVA adjusting age and sex および post hoc Tukey-Kramer test による多重比較による解析を行ったところ, クラスターパターン 3 は他のクラスターパターンと比較して, inferior/middle temporal gyrus, pre/postcentral gyrus, supramarginal gyrus, angular gyrus, lingual gyrus のような, 主に大脳皮質間, および一部の皮質下領域間で統計的に高い機能的結合性を示していた (Figure 8). クラスターパターン 3 における統計学的に有意な変化のある FC をヒートマップにして Figure 9 に示した. 他のクラスターについては, クラスター1 は前頭頭頂皮質間, クラスター2 は小脳内, クラスター4 は皮質下領域内において高い機能的結合性が示された. よって, 大脳皮質間の機能的結合性が高頻度で出現することは, IA 患者において生物学的製剤の治療効果と関連していることが示された.

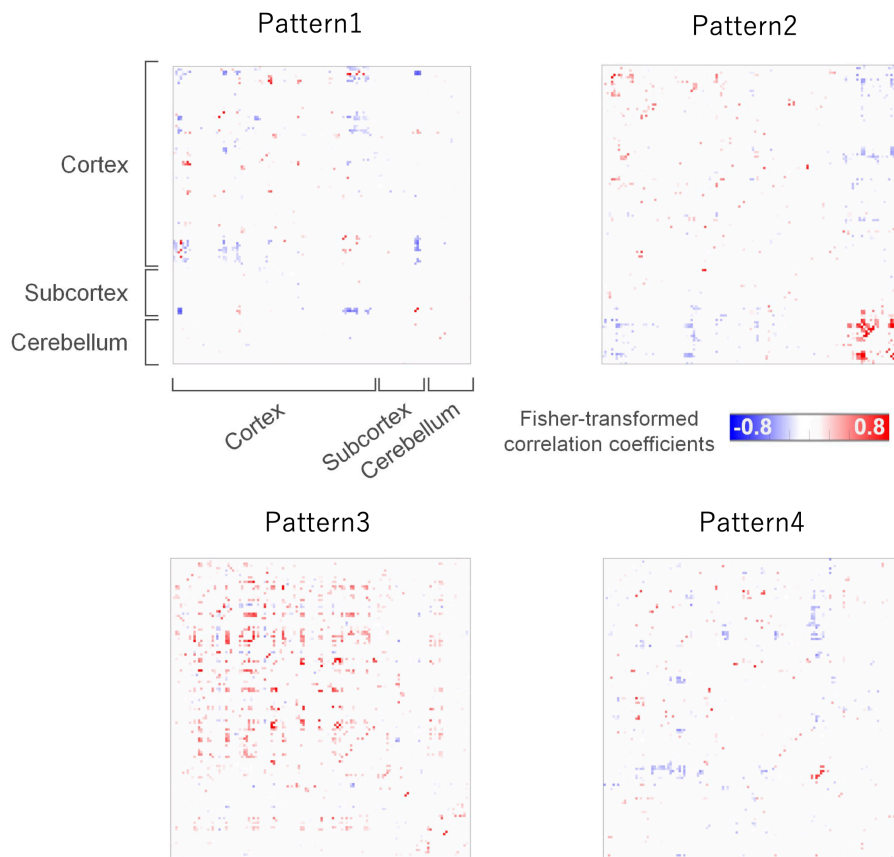


Figure 8. 各クラスターパターンの特徴的な領域間の結合性

各クラスターパターンにおける、他のクラスターに対して統計的に有意に異なる FC を示した。年齢と性別を調整した ANCOVA および Turkey-Kramer test による事後検定。各クラスターパターンの特徴として、パターン 1 の前頭頭頂皮質、パターン 2 の小脳、パターン 3 の大脳皮質間、パターン 4 の皮質下領域において他と統計的に有意に異なる FC が同定された。

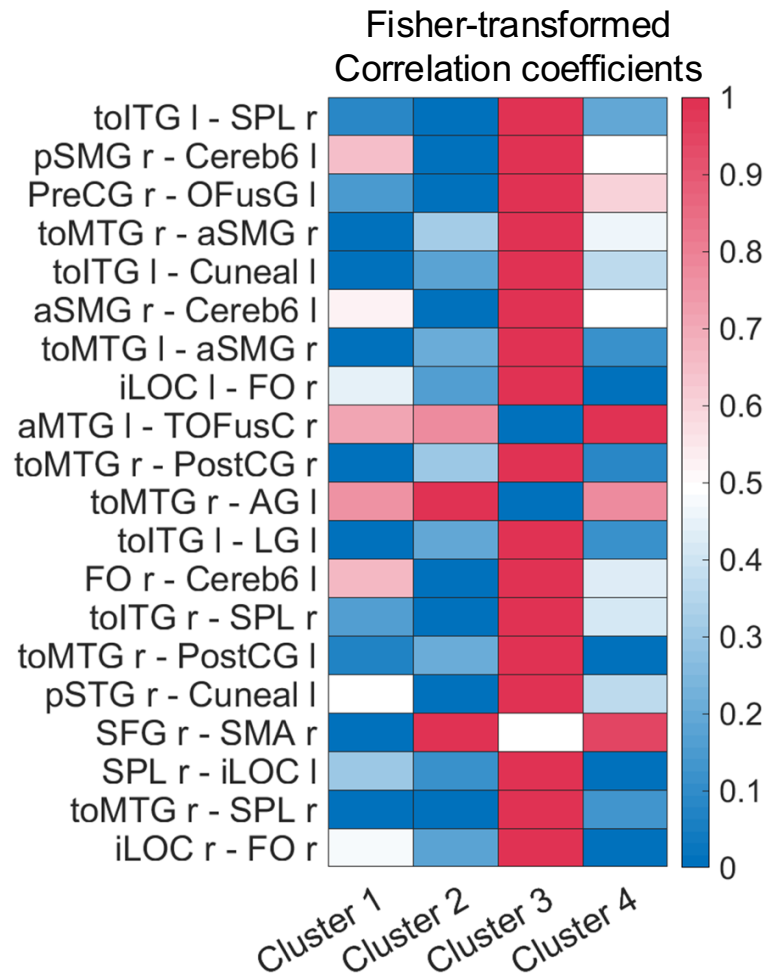


Figure 9. クラスターパターン3における統計的に有意な FC
 クラスターパターン3において、他のクラスターパターンと比較して統計的に有意な FC をヒートマップに示した. 各 ROI の略語については Table 2 を参照.

4.4.5 生物学的製剤による動的 FC 出現確率への影響

導出用および検証用データセットを合わせた統合データセットを用いて、生物学的製剤投与前の動的 FC クラスターパターン 3 の発生率と、生物学的製剤による治療効果の関係を分析した。統合データセットの背景は Table 7 に示した。TNF- α 阻害薬を投与された IA 患者 (n=21) のうち、クラスターパターン 3 の発生率は治療反応群で有意に高かった (Figure 10A)。また、非 TNF- α 阻害薬による治療を受けた IA 患者 (n=43) においては、クラスターパターン 3 の発生率は治療反応群 (n=24) で高い傾向があったが統計学的な有意差は示さなかった (Figure 10B)。

生物学的製剤の治療介入がクラスターパターン 3 の出現率に及ぼす影響についても検討した (Figure 10C)。検証用データセットにおける治療開始 3 ヶ月後の fMRI データを用いて解析した。治療反応群では、治療開始 3 ヶ月後クラスターパターン 3 の出現率は有意に低下していた。一方で、治療無効群では治療前からクラスターパターン 3 の出現率は低く、治療開始 3 ヶ月後も低い値のまま保たれており差は見られなかった。

Table 7. 統合データセットの患者背景

	IA (n=64)	
	TNF- α 阻害薬群 (n=21)	非 TNF- α 阻害薬群 (n=43)
疾患分類		
RA	8 (38%)	33 (77%)
SpA	13 (62%)	10 (23%)
治療反応性		
治療反応群	15 (71%)	24 (56%)
治療無効群	6 (29%)	19 (44%)
治療レジメン		
抗 TNF- α 阻害		
インフリキシマブ	1 (5%)	
エタネルセプト	12 (57%)	
ゴリムマブ	1 (5%)	
セルトリズマブペゴル	4 (19%)	
抗 IL-6 抗体		17 (40%)
アバタセプト		6 (14%)
Janus-kinase 阻害薬		8 (19%)
リツキシマブ		3 (6%)
抗 IL-17 抗体		8 (19%)
抗 IL-12/23 抗体		1 (2%)

数値は n (%) で表記した。IA, inflammatory arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis; TNF, tumor necrosis factor.

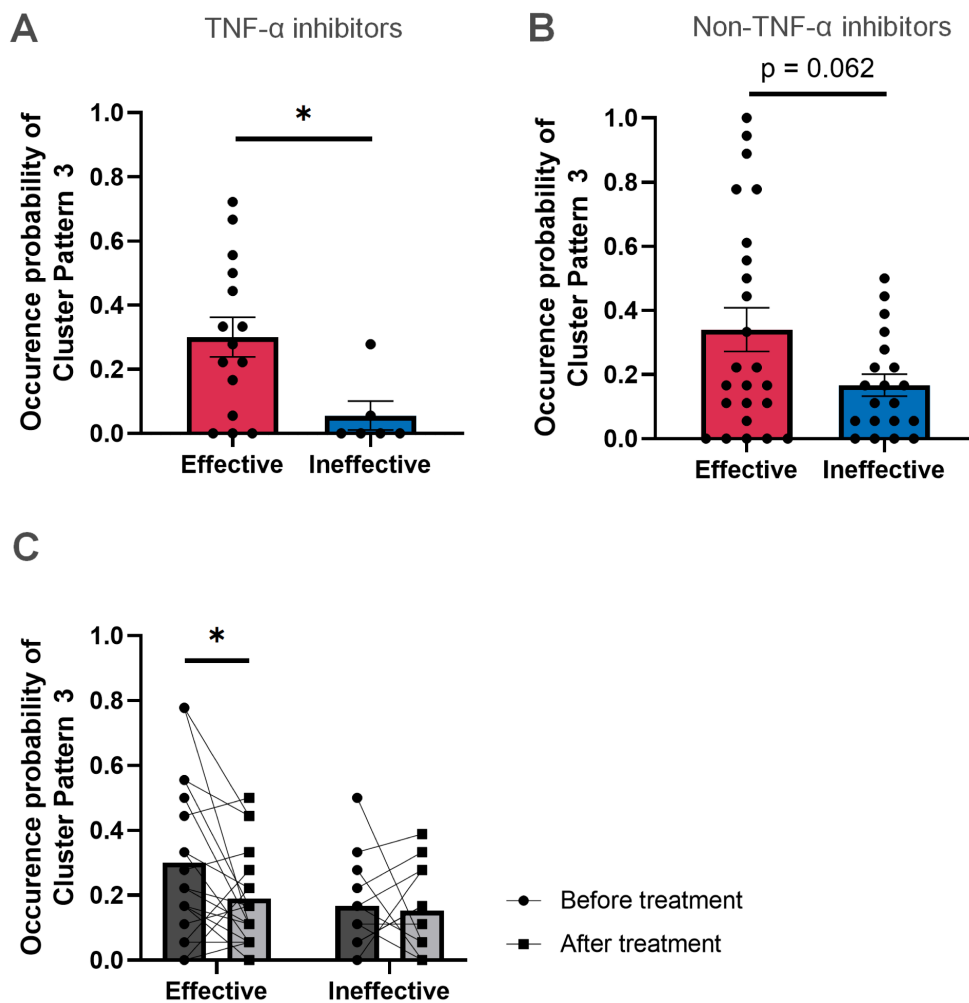


Figure 10. 動的FC クラスターパターン3 の発生率と治療反応性の関係
 統合データセットにおける IA 患者でのクラスターパターン3 の発生率と治療反応性の関係を示した. (A) TNF- α 阻害薬で治療された IA 患者 (n=21; 15 名の治療反応群を含む). (B) 非 TNF- α 阻害薬で治療され IA 患者 (n=43; 24 名の治療反応群を含む). * $P < 0.05$, 年齢を性別を調整した ANCOVA. グラフは平均値 $\pm$ 標準誤差で表示した. (C) 生物学的製剤の投与前後のクラスターパターン3 発生率の比較. 検証用データセット (n=31)を使用した. * $P < 0.05$, Paired t-test. グラフは平均値 $\pm$ 標準誤差で表示した.

4.5 考察

本研究では、fMRI で観察された脳の動的 FC のパターンのうち、特に大脳皮質間結合の高さが、IA 患者における生物学的製剤投与後の疾患活動性と PGA の改善に関連していることが示された。生物学的製剤による治療後は、動的 FC のうち大脳皮質間結合の高いパターンの発生確率が減少していた。

動的 FC 解析は、BOLD 時系列全体をひとつにまとめて解析する静的 FC と比較して、より瞬間的な脳の結合性パターンと変化を捉えることができるため、より生理的な脳機能を計測可能な手法である (Leonardi and Van De Ville, 2015)。我々の以前の研究では静的 FC 解析による IA の生物学的製剤に対する治療反応性と、前帯状回と島皮質間の FC との関連があることを報告したが(Abe et al, 2022)、今回は動的 FC 解析を行ったことにより脳全体の FC パターンのダイナミクスと IA 患者の治療反応性および PGA との関連性について示すことができ、さらなる知見が得られた。

脳が痛みを認識、調節するメカニズムは複雑である。大脳皮質は下行性経路の活性化によって痛みを制御するシステムをもっており、脳内の多くの領域が痛みの調節に関与している。前帯状皮質、島皮質、体性感覚皮質、腹外側眼窩皮質、運動皮質などの関与が報告されている(Ohara et al, 2005)。大脳皮質内部の神経ネットワークについては、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(Letzen and Robinson, 2017)。健常人においても、主に脳の休止時に活性化するとされる、前頭前野、後帯状皮質、角回などから構成されるデフォルトモードネットワークの結合性が高い状態の発生頻度と、疼痛閾値に正の相関があることが示されている(Yuan et al, 2019)。

RA 患者についての fMRI 研究では、前頭頭頂葉領域と、デフォルトモードネットワーク、および痛み刺激などで活性化しデフォルトモードネットワークとは通常は逆相関しているサリエンスネットワークと呼ばれる脳領域のサブセットの結合性の高さが炎症反応と関連していることが示された(Schrepf et al, 2018)。生物学的製剤投与による影響を調べた研究報告によると、TNF- α 阻害薬による治療は、関節腫脹の改善に先行して体性感覚野や視床などの BOLD 信号を低下させた(Hess et al, 2011)。Rech らは、TNF- α 阻害薬の投与前には体性感覚皮質、前頭前皮質、辺縁系の BOLD 信号が特に高く、TNF- α 阻害薬投与から 7 日以内に速やかに神経活動が低下し、臨床症状の改善に先行したことを示し、さらに治療反応群においては体性感覚皮質、視床、辺縁系のベースラインの脳活動性が高いことが示された(Rech et al, 2013)。

これらの知見から、大脳皮質ネットワークの活動性の低下は、痛み閾値が低く、治療に対する反応性および満足度が低くなる可能性が示唆され、本研究の結果を説明する。また、生物学的製剤に対する治療反応性が良好な患者では、大脳皮質ネットワークのベースラインの活動性が高いという既報は本研究の結果とも同様であり、これはIA患者の痛みに関する大脳の神経領域が活性化しており、炎症性サイトカインの抑制によって皮質間のFCを抑制することが治療反応性と関わっていると考えられる。反対に、治療無効の患者では痛みに関連した脳活動の機能不全を呈している可能性がある。

本研究の結果から、IA患者の治療においては炎症の評価のみではなく、脳機能の状態を評価することが重要である可能性が示唆される。大脳皮質間ネットワークの活性が低いIA患者では、大脳皮質機能へアプローチする治療法が併用することが有効である可能性があり、さらなる研究が望まれる。

本研究にはいくつかの **limitation** が存在する。1つ目は、単施設かつ対象患者数が少ない点である。しかし、我々はデータセットを複数用意し検証を行ったことで、結果の信頼性を高めることができたと考えている。2つめに、RAとSpAをIA患者として包括して扱っており、投与された生物学的製剤が同一ではないため、関節炎の病態や治療標的となる分子に差異があったことで結果に影響した可能性がある。RAとSpAを分けたさらなる研究が、より詳細な病態と脳機能プロファイルの関係を探求するためには必要である。3つ目に、脳の動的FCの違いがIA患者の痛みの信号の処理にどのように関係しているかの詳細は不明なままである。本研究では検討できなかった個人の性格や、炎症性サイトカインのプロファイルの違いが寄与している可能性も考えられる。最後に、本研究では健常者の対象群をおくことが困難であったため、特定された動的FCパターンがIAに特異的であるかは不明である。健常者や、IA以外の自己免疫疾患におけるさらなる研究を行うことで明らかにしていく必要がある。

本研究は特定の脳の動的FC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と関連していることを示した。これは、fMRI解析がIA患者の治療効果を予測および評価する新たな指標として有用である可能性があり、非常に意義のある研究であったと言える。さらなる研究を進めることで、治療反応性との関係にとどまらず、IAの病態を脳機能の視点から探求しうる可能性もあると考える。

4.6 結語

脳の fMRI を用いて、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に関連していることを示した。我々のデータからは、大脳皮質間の結合性の変化が IA の臨床経過に影響を与えていると考えられ、脳の fMRI が治療反応性予測や、治療効果の評価に有用である可能性を示唆している。

5. 第二章

リウマチ・膠原病患者におけるニューモシスチス
肺炎の定量的肺 CT 解析と予後の関連についての
研究

5.1 緒言

ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia: PCP) は免疫不全状態の患者に起こる重篤な呼吸器日和見感染症である(Thomas and Limper, 2004). 臨床的にはヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染を伴う患者に発症する HIV PCP と、リウマチ・膠原病患者のように免疫抑制療法を受けている non-HIV の患者に発症する non-HIV PCP に分類される(Carmona and Limper, 2011). 免疫抑制療法を受けているリウマチ・膠原病患者にとって PCP はしばしば発症しうる感染症であるとともに、死亡に至りうる重篤な感染症である. non-HIV PCP は HIV PCP と比較して急激に増悪し機械換気を要する急性呼吸不全に至りやすい傾向があり、急性呼吸不全を呈した場合の死亡率は 66%とも報告されている(Carmona and Limper, 2011; Festic et al, 2005). PCP を診断するにあたっては胸部 computed tomography (CT) が頻用されている. 代表的な胸部 CT 所見として肺野の広範な Ground-glass opacities (GGO) がよく知られており、時に浸潤影を伴うこともある(Cereser et al, 2019; Akiyama et al, 2019). 近年では、定量的 CT (quantitative CT: qCT) 解析の手法を用いることで、胸部 CT から異常所見のある領域を自動で特定し、その容積を自動算出することが可能となった(Kang et al, 2022; Annoni et al, 2021). びまん性肺疾患、閉塞性肺疾患、腫瘍性病変などの様々な肺疾患に対して qCT を用いた研究が行われている(Silva et al, 2018; Chen et al, 2020). 感染症の分野では、COVID-19 についての研究が多数報告されており、COVID-19 患者において qCT で自動定量した異常肺容積の割合が予後と関連していたことが多数報告されている(Kang et al, 2022; Annoni et al, 2021). しかし、PCP において qCT 解析を用いた予後予測についての研究は報告されていない. この研究では、我々はリウマチ・膠原病患者の PCP における qCT 解析で算出した異常肺容積と予後との関連について評価を行った.

5.2 目的

リウマチ・膠原病患者の PCP において, qCT 解析を用いて自動定量された異常肺容積と予後との関連について明らかにする.

5.3 方法

6.3.1 研究デザイン

本研究は北海道大学病院および 3 つの協力施設による多施設後ろ向き観察研究である。臨床検査値、画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。この研究はヘルシンキ宣言と臨床試験の基本理念に従って施行し、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て (承認番号: 022-0242)、オプトアウト方式を用いて実施した。研究の目的や内容は院内掲示板および公式ウェブサイトで周知し、患者が研究対象から除外されるための意思表示ができる機会を確保した。

6.3.2 対象および主要評価項目

北海道大学病院、北見赤十字病院、帯広厚生病院、苫小牧市立病院の 4 病院において、2009 年 1 月から 2023 年 3 月の期間において、リウマチ・膠原病を背景とした PCP の患者 83 人を対象とした。PCP の定義は既報(Nagai et al, 2024)を参考に、以下の (1) から (3) までの 3 つのクライテリアを全て満たす者とした。(1) 宿主因子: HIV ではない免疫不全状態,(2) 臨床項目: PCP を疑う症状 (呼吸困難感, 咳, 発熱, 低酸素) があり, かつ胸部 X 線検査もしくは胸部 CT 検査で PCP に矛盾しない所見 (両側もしくはびまん性の GGO) を認める,(3) 細菌学的項目: *Pneumocystis* の菌体が喀痰もしくは気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) の検体から, 染色 (Grocott 染色か Diff Quick 染色) により同定されるか, ポリメラーゼ連鎖反応により DNA が同定される, もしくは β D グルカンの上昇を認めかつ PCP の治療に反応した。 β D グルカンは全ての施設で同じ β D グルカンテストのキット (Fujifilm Wako pure chemical industries, Tokyo, Japan) を用いて検査した。 β D グルカンの上昇は既報を参考に > 8.5 pg/mL と定義した(Mercier et al, 2019; Taniguchi et al, 2021)。PCP 診断時の臨床情報として、年齢、性別、発症から診断までの日数、バイタルサイン、血液検査の結果を電子カルテより収集した。また、診断時の胸部 CT の画像データ、診断後の治療内容および臨床経過についても収集した。主要評価項目は気管挿管、集中治療室 (intensive care unit: ICU) 入室、死亡のいずれかの発生の複合アウトカムとし、これを Major clinical events (MCE) と定義した(Park et al, 2020)。

6.3.3 CT 画像の取得

全ての胸部 CT 画像は通常のプロトコルを用いて、最大吸気時に造影剤を使用せずに撮像された。画像は全肺が撮像されているものを使用し、スライス厚は 1-5mm であった。

6.3.4 CT 画像の qCT 解析

得られた胸部 CT 画像について、SYNAPSE VINCENT (Fujifilm Medical, Tokyo, Japan) の COVID-19 Penumonea Image viewer アプリケーションを使用し、qCT 解析を行い、異常肺容積を定量した。COVID-19 の胸部 CT 所見の特徴として、主に GGO が出現し、時折浸潤影が見られることもある(Simpson et al, 2020)。このアプリケーションは胸部 CT の異常所見の部位を、GGO および浸潤影を含む異常肺容積として一括で自動検出し、容積を定量することが可能である。また、異常所見の出現パターンから COVID-19 らしさの確信度を判定する機能を有する。本研究では、胸部 CT 画像から異常肺容積を自動定量する機能のみを用いた。異常肺容積については、既報を参考に CT 値 -300 HU をカットオフとし、-300 HU 以上を浸潤影、-300 HU 未満を GGO と定義した(Gu et al, 2021; Kauczor et al, 2000)。異常肺、GGO、浸潤影の容積は、それぞれ全肺容積に対する割合(%)で表現した。qCT 解析の手順および代表的画像所見について Figure12 に示した。

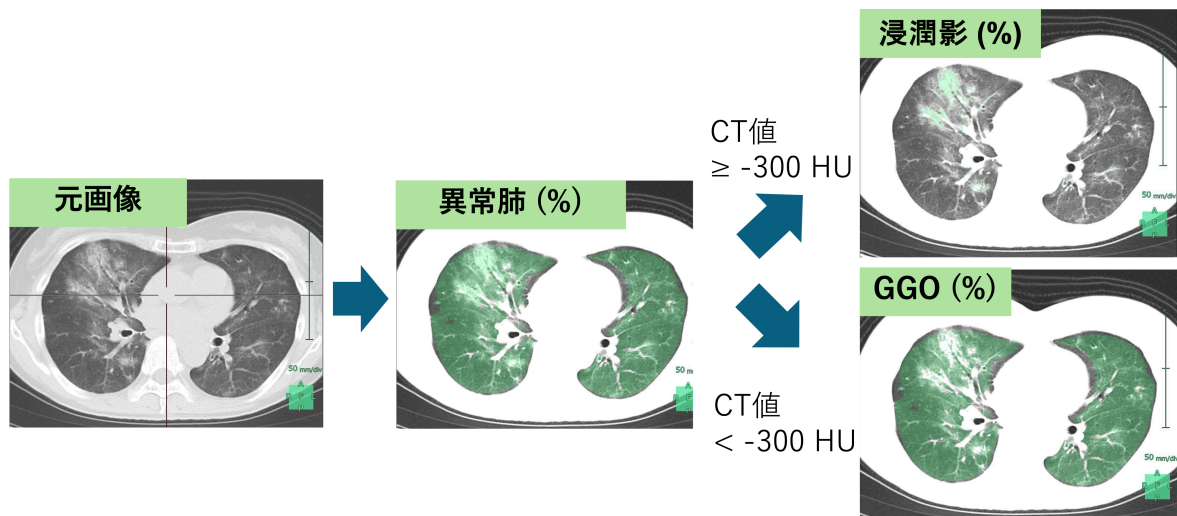


Figure 12. 定量的 CT 解析手順

胸部 CT の元画像について, SYNAPSE VINCENT を用いて異常肺容積(%)を自動で検出および定量した. CT 画像上の緑色の領域が自動で検出された異常肺である. 特定された異常肺について, CT 値 -300 HU をカットオフと設定し, -300 以上を浸潤影, -300 未満を GGO として定義した.

6.3.2 統計解析

連続変数は中央値±IQR で表し, Mann-Whitney U test を用いて評価した. カテゴリー変数は実数もしくはパーセンテージで表記し, 群間比較には Fisher's exact test を行った. Major clinical events の発生に対する予後因子を特定するために, 単変量および他変量ロジスティック回帰分析を用いた. イベントフリー生存率は Kaplan-Meier 曲線を作成し, log-rank 検定で評価した. 全ての統計解析において, $p < 0.05$ を統計学的に有意とした. 統計解析は, JMO®Pro 16 (SAS institute Inc. Cary, NC, USA), または Prism 9 (GraphPad Software, Boston, MA, USA) を用いて行った.

5.4 結果

5.4.1 Major clinical events の有無による患者背景の比較

4つの施設から計83人のリウマチ・膠原病を背景にもつPCP患者が登録された。MCEは17人(20%)に発生し、内容は気管挿管13人(76%)、ICU入室13人(76%)、死亡12人(71%)であった。MCEあり群とMCEなし群の2群に分けた患者背景をTable 10に示した。MCEの有無によって、年齢(72歳 vs. 70歳, $p=0.508$)、性別(女性76% vs. 67%, $p=0.563$)には差がなかった。MCEありの群で発症から診断前の日数が有意に長く(2日 vs. 4日, $p=0.035$)、診断時に酸素投与をされている頻度が高かった(76% vs. 27%, $p<0.001$)。背景の膠原病は多様であり、RAが全体で51人(61%)と最多であり、ANCA関連血管炎12人(14%)、皮膚筋炎4人(5%)、全身性強皮症4人(5%)、全身性エリテマトーデス3人(4%)、リウマチ性多発筋痛症3人(4%)、その他6人(7%)であった。発症前のPCP予防を受けた人数に差はなかった。背景のリウマチ・膠原病に対する治療内容(PSL投与の有無および投与量、メトトレキサート、生物学的製剤、JAK阻害薬)には有意な差はみられなかった。PCPの治療内容(PSLの使用および投与量、ST合剤の投与)には差がなかったが、ステロイドパルスの投与はMCEあり群で多い傾向があった(71% vs. 44%, $p=0.060$)。血液データではKL-6および β Dグルカンには2群間で差はなく、LDH(397 U/l vs. 306 U/l, $p=0.012$)とCRP(14.4 mg/dl vs. 5.2 mg/dl, $p=0.003$)はMCEあり群で有意に高値だった。SYNAPSE VINCENTを用いたqCT解析で算出した各種肺容積について、MCEあり群で浸潤影容積が有意に大きく(5.7% vs. 0.4%, $p<0.001$)、異常肺容積とGGOには有意な差がなかった(Figure13)。

Table 10. Major clinical events 発生の有無と患者背景の比較 (n=83)

	MCE あり(n=17)		MCE なし(n=66)		P 値
年齢, 歳	72	[65-78]	70	[60-75]	0.508
女性, n	13	(76%)	44	(67%)	0.563
発症から診断までの日数	2	[0-4]	4	[1.75-8]	0.035*
背景の膠原病, n					
関節リウマチ	10	(59%)	41	(62%)	0.788
ANCA 関連血管炎	1	(6%)	11	(17%)	0.443
皮膚筋炎	1	(6%)	3	(5%)	1.000
全身性強皮症	4	(24%)	0	(0%)	0.001**
全身性エリテマトーデス	0	(0%)	3	(5%)	1.000
リウマチ性多発筋痛症	0	(0%)	3	(5%)	1.000
その他	1	(6%)	5	(8%)	1.000
酸素投与あり, n	13	(76%)	18	(27%)	<0.001**
発症前 PCP 予防あり, n	3	(18%)	6	(9%)	0.380
ST 合剤	3		0		
ペンタミジン	0		6		
膠原病の治療内容					
PSL, n, %	13	(76%)	49	(74%)	1.000
PSL 量, mg/日	10	[6.5-25]	10	[5-17.5]	0.602
メトトレキサート, n	8	(47%)	40	(61%)	0.410
生物学的製剤, n	1	(6%)	15	(23%)	0.172
ヤヌスキナーゼ阻害薬, n	0	(0%)	3	(5%)	1.000
その他の免疫抑制薬, n	6	(35%)	16	(24%)	0.369
PCP の治療					
ステロイド使用, n	17	(100%)	63	(95%)	1.000
ステロイドパルス, n	12	(71%)	29	(44%)	0.061
PSL 最大量, mg/日	60	[35-80]	60	[40-80]	0.247
ST 合剤, n	17	(100%)	63	(95%)	1.000
血液データ					
LDH, U/l	397	[301-508]	306	[261-363]	0.012*
CRP, mg/dl	14.4	[4.0-19.9]	5.2	[2.0-10.3]	0.003**
KL-6, U/ml	634	[395-952]	620	[443-900]	0.944
βD グルカン, pg/ml	32.3	[17.2-96.8]	28.6	[16.6-93.7]	0.143
定量的 CT による評価値					

異常肺容積, %	56	[54-67]	58	[35-66]	0.291
GGO 容積, %	51	[46-57]	56	[35-64]	0.627
浸潤影容積, %	5.7	[2.2-10.6]	0.4	[0.09-1.7]	<0.001**
Major clinical events, n					
気管挿管	13	(76%)			
ICU 入室	13	(76%)			
死亡	12	(71%)			

数値は n (%)もしくは中央値 [四分位範囲]で示した. MCE: major clinical events; ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody; PCP: pneumocystis pneumonia; ST: sulfamethoxazole-trimethoprim; PSL: prednisolone, GGO: ground-glass opacity. *p-value <0.05, **p-value<0.01.

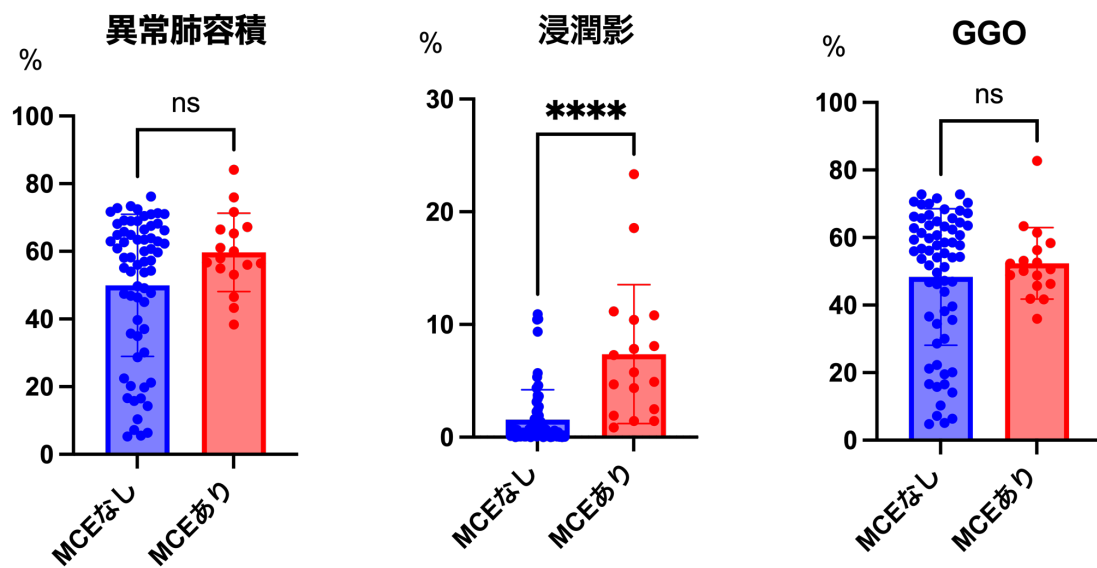


Figure 13. Major clinical events の発生の有無と定量的 CT 解析による異常肺容積の関係
Major clinical events (MCE)の発生の有無に分け、それぞれの異常肺、浸潤影、GGO について定量的 CT 解析で容積 (全肺要領に対するパーセンテージ)を算出し、比較した。
ns: not significant, ****p-value<0.0001, Mann-Whitney U test.

5.4.2 Major clinical events の発生に関わる因子

MCE 発生に関わる因子についてロジスティック回帰分析を行い, Table 11 に示した. 単変量解析では, 血液データについて LDH, CRP, β D グルカンが有意に MCE と関連していた. qCT 解析により定量された肺異常所見の容量と MCE の関連についての解析では, 浸潤影容積のみが MCE 発生と関連しており (オッズ比 1.40, 95%CI: 1.18-1.66, $p<0.001$), 異常肺容積および GGO との関連はみられなかった. CRP と浸潤影容積を共変量とした多変量解析では, 浸潤影容積が有意に MCE 発生と関連していた (オッズ比 1.33, 95%CI: 1.11-1.59, $p<0.001$).

Table 11. Major clinical events 発生に関わる因子についてのロジスティック回帰分析

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%CI)	P 値	オッズ比 (95%CI)	P 値
年齢 (10 歳毎)	1.24 (0.72-2.12)	0.441		
診断までの日数 (1 日毎)	0.86 (0.73-1.02)	0.081		
血液データ				
LDH (10 U/ml 毎)	1.04 (1.01-1.09)	0.026*		
CRP (1mg/dl 毎)	1.14 (1.05-1.24)	0.001**	1.07 (0.97-1.17)	0.171
KL-6 (10 U/ml 毎)	1.00 (0.99-1.01)	0.290		
β D グルカン (1mg/ml 毎)	1.00 (1.00-1.01)	0.025*		
定量的 CT 評価値				
異常肺容積 (1%毎)	1.03 (0.99-1.07)	0.079		
GGO 容積 (1%毎)	1.01 (0.98-1.04)	0.432		
浸潤影容積 (1%毎)	1.40 (1.18-1.66)	<0.001**	1.33 (1.11-1.59)	<0.001**

CI: confidence interval; GGO: ground-glass opacity. *p-value <0.05, **p-value<0.01.

5.4.3 浸潤影容積の Major clinical events 発生予測能

浸潤影容積による MCE 発生の予測能について, ROC 解析を行ったところ, AUC 0.89 ($p<0.001$)と MCE 発生の予測に有用であることを示した (Figure 14A). また, MCE 発生を予測するための浸潤影容積のカットオフ値を Youden index を用いて 1.4%と決定した. リウマチ・膠原病を背景とした PCP 患者を, 浸潤影容積 1.4%以上と 1.4%未満に分類したところ, MCE フリー生存期間は浸潤影容積 1.4%以上の群で有意に短かった ($p<0.001$).

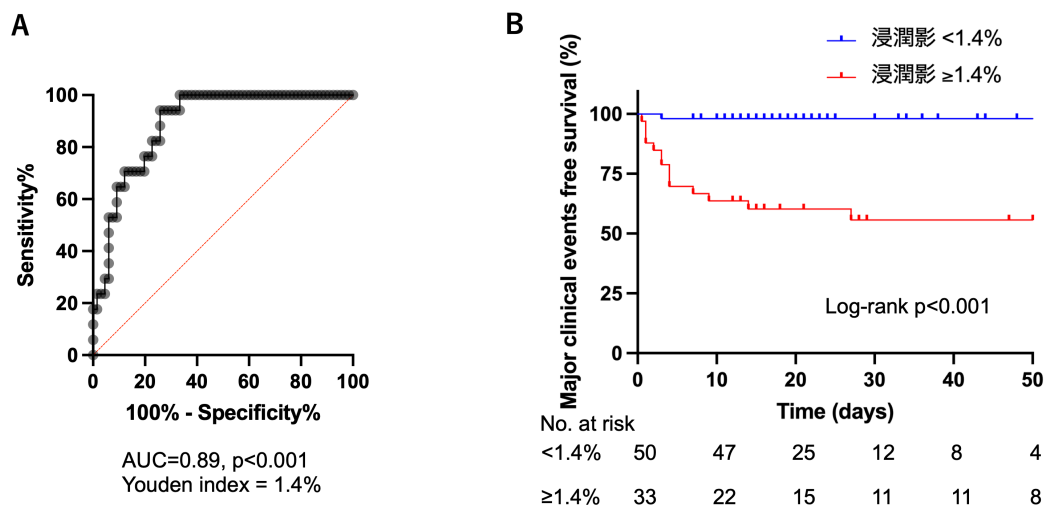


Figure 14. 浸潤影容積の Major clinical events 発生に関わる生存解析
 (A) 浸潤影容積の MCE 発生についての ROC 解析. (B) 浸潤影容積 1.4%をカットオフとした MCE フリー生存曲線.

5.4.4 浸潤影容積と死亡イベントの関連

サブ解析として、浸潤影容積と死亡イベントとの関連について追加解析を行った。単変量ロジスティック回帰分析では、浸潤影容積は有意に死亡イベントと関連していた (オッズ比 1.23, 95%CI: 1.07-1.41, $p=0.0036$)。その他, CRP および β D グルカンと死亡イベントの関連がみられた (Table 12)。浸潤影容積による死亡イベントの予測能について, ROC 解析では AUC 0.87 ($p<0.001$) と有意であり, Youden index=1.9%であった (Figure 15A)。浸潤影容積 1.9%をカットオフとした生存解析では、浸潤影容積 1.9%以上の群で有意に生存期間が短かった ($p=0.003$) (Figure 15B)。

Table 12. 死亡イベント発生に関わる因子についての単変量ロジスティック回帰分析

	単変量解析	
	オッズ比(95%CI)	P 値
年齢 (10 歳毎)	1.60 (0.82-3.13)	0.1637
診断までの日数 (1 日毎)	0.93 (0.80-1.08)	0.3411
血液データ		
LDH (10 U/ml 毎)	1.02 (0.99-1.05)	0.2285
CRP (1mg/dl 毎)	1.13 (1.03-1.23)	0.0069**
KL-6 (10 U/ml 毎)	1.00 (0.99-1.01)	0.6079
β D グルカン (1mg/ml 毎)	1.00 (1.00-1.01)	0.0379*
定量的 CT 評価値		
異常肺容積 (1%毎)	1.02 (0.98-1.06)	0.2473
GGO 容積 (1%毎)	1.01 (0.97-1.04)	0.6911
浸潤影容積 (1%毎)	1.23 (1.07-1.41)	0.0036**

CI: confidence interval; GGO: ground-glass opacity. *p-value <0.05, **p-value<0.01.

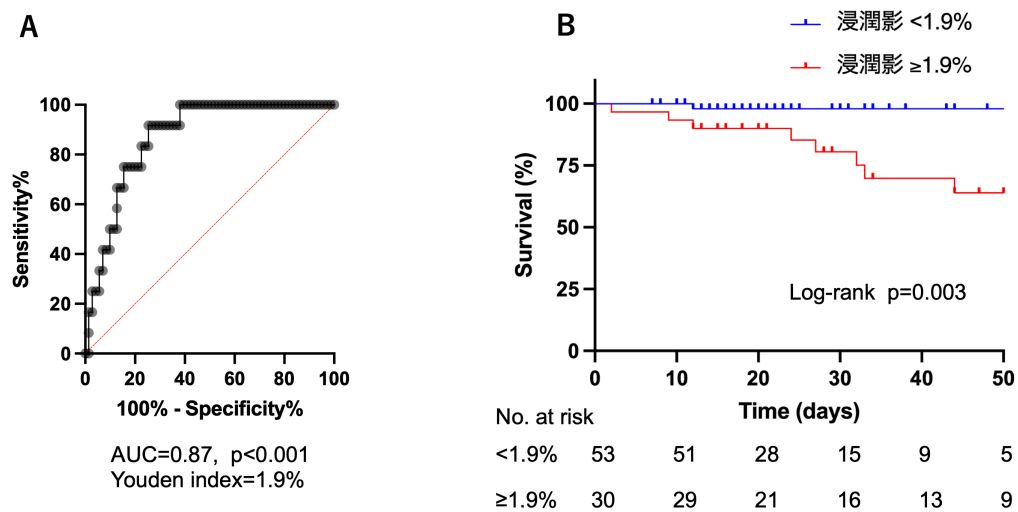


Figure 15. 浸潤影容積の死亡イベント発生に関わる生存解析

(A) 浸潤影容積の死亡イベント発生についての ROC 解析. (B) 浸潤影容積 1.9%をカットオフとした生存曲線.

5.5 考察

今回の多施設共同後ろ向き観察研究では、83 人のリウマチ・膠原病を背景とした PCP 患者の胸部 CT について qCT 解析を行い、自動定量された浸潤影容積が気管挿管、ICU 入室、死亡から定義される Major clinical events と関連があることを示した。一方で、GGO の容積と Major clinical events の発生には関連はみられなかった。また、自動定量された浸潤影容積のカットオフを 1.4%と設定することで、胸部 CT の qCT 解析が Major clinical events の発生予測の手法として有用である可能性を示した。Major clinical events の発生には LDH、CRP、 β D グルカンの値も関わっていた。本研究は検索し得た限りでは、膠原病を背景とした PCP における qCT 解析を用いた予後予測の初めての報告であることは意義深い点と考えられる。

本研究では浸潤影容積が大きいほど予後増悪への影響が大きいことを示した。既報を参照すると、non-HIV PCP では浸潤影が出現しやすく、予後不良に関連する所見として報告されている(Mu et al, 2016)。リウマチ・膠原病を背景とした PCP についての研究は少ないが、GGO に浸潤影が伴うことが死亡リスクであると報告されている(Akiyama et al, 2019)。これらの報告から、浸潤影の存在が予後不良のリスクとなることは本研究の結果と合致している。より大きな浸潤影が予後と関連するメカニズムとして、今回の結果からは、Major clinical events 群の PCP 患者では CRP や LDH が有意に高く、より強い肺組織の炎症と細胞障害が起きている可能性が考えられる。PCP の病態生理は、*Pneumocystis jirovecii* の菌体に対する免疫反応により肺炎が起こることが病態生理であるが(Thomas and Limper, 2004)、non-HIV PCP は HIV PCP と比較して少ない菌体でも過剰な免疫応答が起こることにより、急激に酸素投与を要する急性呼吸不全に発展し予後が悪い傾向がある(Asai et al, 2022; Limper et al, 1989)。Non-HIV PCP の気管支肺胞洗浄液の検討では、HIV PCP と比べて菌体は少ないもののより強い好中球性炎症を起こしていると報告されている(Limper et al, 1989)。また、浸潤影の存在は CRP 上昇とも関連するとされ(Akiyama et al, 2019)、より強い好中球性炎症を示唆していると考えられる。HIV-PCP の肺組織病理の検討によると、early-stage では間質組織の肥厚が主体であったが、機械換気を要する severe PCP ではびまん性肺胞障害の滲出期様の病理像であった(Saldana and Mones, 1994)。これは、CT 所見に対応させると前者は GGO、後者は浸潤影として表現されることが考えられる。これらの報告から、予後の悪い PCP では高度の炎症が存在し、それが浸潤影の大きさと関連していると考えられることができる。

画像所見以外の non-HIV PCP の予後規定因子として、既報では高 LDH 値や発症から診断までの日数が報告されている(Asai et al, 2022). Non-HIV PCP では β D グルカンは診断には有用であるが、予後予測はできないとされている(Asai et al, 2022). リウマチ・膠原病を背景とした PCP の予後因子についての研究は少ないが、予後不良な患者では、治療の遅れがリスク因子とされ(Mori et al, 2023), CRP および β D グルカンは予後良好な患者よりも高いと報告されている. (Iikuni et al, 2006; Shiba et al, 2023). LDH, CRP は本研究でも差がみられたが、診断までの日数は MCE あり群で長い傾向にあるものの予後との関連については統計学的に差がなく、これは本研究内の患者においては明らかな診断の遅れによる予後の悪化はないことを示唆するかもしれない. β D グルカンは統計学的に予後に関連していたことについては、既報においても non-HIV PCP では予後因子にならないとされるが、一方でリウマチ・膠原病患者では予後不良群で高値になると報告があることから、リウマチ・膠原病患者は背景の肺の状態や免疫抑制の程度もさまざまであるため、本研究の Major clinical events 群に菌体が増殖しやすい背景の患者が多かった可能性が考えられる.

これまでの文献レビューから、浸潤影の存在が膠原病患者の PCP における予後と関係があることは既報と本研究とで合致するところであるが、本研究の新規性は qCT 解析を用いた自動定量評価により、気管挿管・ICU 入室・死亡という Major clinical events を予想するカットオフを示したことにある. 示唆されたカットオフ値が 1.4% であり、わずかな浸潤影でも予後に関わるため、より浸潤影の有無に注意すべきことが示唆される. リウマチ・膠原病を背景とした PCP の既報では症例数が少ないことや、高度の浸潤影は急性呼吸窮迫症候群に至っていることにより予後が増悪していることが考察されており、本研究のようにわずかな浸潤影でも予後の悪化と関連しているということは報告されておらず、リウマチ・膠原病患者における PCP の新たな予後予測指標として本研究の意義は大きいといえる. PCP 以外の疾患においては肺 CT の定量的解析による予後予測の研究は多方面で報告されている(Silva et al, 2018; Chen et al, 2020). COVID-19 においては、入院時の Total lung volume が低いことが予後不良と関連していることや(Otake et al, 2024), 特定のソフトウェアによって自動定量された COVID-affected lung proportion が大きいことが予後不良と関連すること(Park et al, 2020) が報告されている. これらの研究では、GGO および GGO を含めた異常肺容積の大きさはいずれも予後予測因子とされている. 本研究では GGO 容積と PCP の予後は関連がなく、リウマチ・膠原病患者の PCP においては広範な GGO を示しても浸潤影がない場合は治療反応性がよい可能性が示唆される. 予後肺気腫患者に対する肺がん切除手術後の肺合併症の発生予測に qCT 解析を用いた研究では、気腫肺の体積が 5.41% 以上の場合に術後肺合併症の発生リスクが高かった(Kaplan et al, 2015). 関節リウマチ関連間質性肺疾患 (RA-ILD)においては、網状影と牽引性気管支拡張を合わせ

た quantitative lung fibrosis score (QLF)を自動定量するシステムを用いて, QLF score が Total lung volume の 12%以上の患者は 5 年生存率が有意に低かった(Oh et al, 2022). 今後は, リウマチ・膠原病患者の PCP においても qCT を用いた肺容積の自動定量により個々の患者の予後を適切に評価することが可能となれば, 個別化医療の研究および発展に寄与する可能性がある.

本研究には, 後方視的な観察研究デザインであるためにいくつかの限界がある. 第一に, 多施設共同研究にも関わらず症例数は 83 人と少なかったため, 交絡因子の調整のための十分な多変量解析を行うことができなかった. 二つ目に, 患者の過去の CT データがないことから, リウマチ・膠原病患者の PCP の予後不良因子として指摘されている背景の間質性肺炎の有無を評価することができなかった(Ishikawa et al, 2021; Hamada et al, 2020). しかし, 本研究は PCP 診断時の胸部 CT 画像を解析して予後予測に用いているため, 背景の肺疾患の影響もいくらか包括されている可能性はある. 三つ目に, リウマチ・膠原病疾患の病態や経過は多様であるため, 疾患ごとに予後に違いがある可能性は考慮できていない. 四つ目に, 世界的に標準化された qCT 解析手法はないため, 今回は COVID-19 用の画像ビューワを応用して解析を行っている点である. 今後は, PCP 研究における qCT 解析手法の標準化, より大きな症例数, 前向き研究などによるさらなる研究が望まれる.

5.6 結語

結論として、膠原病を背景にした PCP の診断時の, qCT 解析によって自動で定量された浸潤影容積は, ICU 入室・人工呼吸管理・死亡という重篤な予後と関連した. さらに浸潤影容積カットオフを 1.4%以上と設定することで有意に Major clinical events の発生を予想することが可能であることを示した.

6. 第三章

リウマチ・膠原病患者における非定型大腿骨骨折 についての研究

6.1 緒言

非定型大腿骨骨折 (atypical femur fracture: AFF) は、大腿骨転子下および骨幹部における無外傷性もしくは低外傷性の骨折と定義される。その原因として、ビスホスホネート製剤 (biphosphonate: BP) やデノスマブ (denosumab: Dmab) といった骨吸収抑制薬の長期投与が関連しているとされる(Shane et al, 2014)。臨床的には、骨折をきたす前からの前駆痛を呈し、X線画像で大腿骨外側皮質の肥厚を認める。骨折時には横骨折を呈するのが典型的である。AFFの病態整理は不明な点も多いが、骨代謝の過剰な抑制によって骨に微小なダメージが蓄積した結果、軽微な外力でAFFを発症すると考えられている(Black et al, 2019)。AFFの発生率はBPの内服期間に比例して上昇し、さらにグルココルチコイドの内服は独立したリスク因子である(Black et al, 2020)。リウマチ・膠原病患者は、その背景疾患や慢性炎症による骨粗鬆症や、グルココルチコイドによる治療、それらに伴うBPの長期内服を要することが多く、AFFのリスクを複数抱えている症例が多い。しかし、リウマチ・膠原病患者におけるAFFの発生についての報告は未だ乏しく、その実態については不明である。

6.2 目的

北海道大学病院におけるリウマチ・膠原病患者の AFF 発生の実態についての調査を行うことを目的とした.

6.3 方法

5.3.1 研究デザイン

本研究は北海道大学病院リウマチ・腎臓内科で実施した単施設の後向きコホート研究である。臨床検査値、画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。この研究はヘルシンキ宣言と臨床試験の基本理念に従って施行し、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て (承認番号: 023-0125), オプトアウト方式を用いて実施した。研究の目的や内容は院内掲示板および公式ウェブサイトで周知し、患者が研究対象から除外されるための意思表示ができる機会を確保した。

5.3.2 対象および主要評価項目

2010 年から 2021 年の期間に当院のリウマチ・腎臓内科および旧内科Ⅱに通院歴のある患者を対象とした。電子カルテ上に AFF の病名の記載がある患者をテキストマイニングの手法を使用してスクリーニングした。抽出された 174 症例のカルテ内容を手動で確認し、実際に AFF と診断・治療された 6 症例を特定した。それぞれの AFF 患者についての発症時の年齢、性別、基礎疾患、骨折部位 (小転子下部から 50mm 以上遠位を大腿骨骨幹部、近位を大腿骨転子下と定義した)、投与薬剤 (BP, Dmab, グルココルチコイド) およびその投与期間、対側大腿骨 beak 形成の有無、術式、骨癒合期間についての情報を取得した。AFF は American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) Task Force 2013 の基準(Shane et al, 2014)を満たすものと定義した (Table8)。

Table 8. ASBMR Task Force 2013 Revised Case Definition of AFF (著者翻訳)

AFF の定義を満たすには、骨折部位が大腿骨骨幹部 (小転子遠位部直下から大腿骨顆上部の直上まで) に位置していなければならない。

さらに、5 つの Major features のうち少なくとも 4 つを満たす必要がある。Minor features はいずれも必須ではないが、AFF と関連することがある。

Major features*

- ・骨折は軽微な外力または無外傷 (立位の高さの落下以下の外力) に伴うものである。
- ・骨折線は外側皮質から起始する横骨折である。
- ・完全骨折とは両側の皮質を貫通するもので、内側スパイクを伴うことがある。不全骨折とは外側皮質のみの骨折である。
- ・骨折は粉砕骨折ではない。
- ・骨折部位の外側皮質に局限した beaking が認められる。

Minor features

- ・大腿骨骨幹部の全体的な骨皮質の肥厚
- ・片側または両側の鼠径部もしくは大腿部の前駆痛
- ・両側大腿骨骨幹部の不全骨折もしくは完全骨折
- ・骨折治癒の遅延

* 大腿骨頸部骨折、螺旋状の転子下への進展を伴う転子部骨折、人工関節周囲骨折、病的骨折 (原発または転移性骨腫瘍、パジェット病や線維性骨異形成などを代表とする骨疾患に伴う) は除外する。

6.4 結果

AFF6 症例 8 肢の発症時の各項目については Table 9 に記載した. 女性 5 名, 男性 1 名であった. 発症時年齢の中央値は 57 歳 (49-79 歳) であった. 症例 2 と症例 4 については, 同一患者に 2 回の AFF が発生し, それぞれ 1 肢とカウントした (2-(1), 2-(2), 4-(1), 4-(2)). 基礎疾患は RA 2 例, SLE 2 例, 皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) 1 例, 多発性筋炎 (polymyositis: PM) 1 例, リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: PMR) 1 例, 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS) 1 例であり, 一部では重複していた. 骨折部位は, 大腿骨骨幹部骨折は 4 肢, 大腿骨転子下は 4 肢であり, そのうち 2 肢は不全骨折, 6 肢は完全骨折をきたしていた. 大腿骨に強度の湾曲を認める症例はなく, AFF 発生時の対側肢の beak 形成を 1 例で認めた. 症例 2 の 1 回目の AFF 発症部位は右大腿骨骨幹部, 2 回目は左大腿骨骨幹部であった. また, 症例 4 の 1 回目の AFF は右大腿骨骨幹部, 2 回目は左大腿骨骨幹部であった. 症例 2-(2) は前駆痛の段階で CT 画像検査によって診断された (Figure 11). 全ての患者には BP 投与歴があり, Dmab は 1 例で投与歴があった. BP または Dmab の投与期間中央値は 9.0 年 (6-14 年) と全例が 5 年以上の長期投与であった. 症例 2, 症例 4 については 1 回目の AFF 発生時に BP を休薬しており, 2 回目の AFF 発生までにそれぞれ 9 ヶ月, 18 ヶ月の休薬期間があった. プレドニゾロン (prednisolone: PSL) は全例で長期の内服歴があり (中央値 20.5 年, 8.6-35 年), 骨折時の PSL 投与量の中央値は 8.0mg/日 (4-17.5mg/日) であった. 術式は 8 肢中 7 肢に髄内釘固定術を行い, 1 例は既往に外傷に伴う大腿骨骨幹部骨折があったため, 人工股関節全置換術を行なった. 術後の平均骨癒合期間は 11.6 ヶ月 (9-15 ヶ月) であった.

Table 9. 当院のリウマチ膠原病患者における非定型大腿骨骨折 (AFF) 6 例 (8 肢)

症例	年齢	性別	骨折部位	小転子下部・骨折部間の距離	基礎疾患	BP/Dmab使用歴	BP/Dmab中止 期間(月)	BP/Dmab暴露 期間(年)	PSL内服期 間(年)	骨折時PSL投 与量(mg/日)	対側肢 beak形成	術式	骨癒合 期間(月)
1	49	女性	右大腿骨転子下	32mm	SLE/APS	リセドロン酸 デノスマブ	0	9.4	25	10	なし	髓内釘固定	9
2-(1)	53	女性	右大腿骨骨幹部 骨折	112mm	DM/RA	アレンドロン酸	0	8.6	8.6	5	NA	髓内釘固定	NA
2-(2)	52	女性	左大腿骨骨幹部 不全骨折	79mm	DM/RA	アレンドロン酸	9	9.5	9.5	5	NA	髓内釘固定	NA
3	72	男性	右大腿骨転子下 骨折	24mm	PM	アレンドロン酸	0	13	35	4	なし	人工股関節 全置換術	15
4-(1)	61	女性	右大腿骨骨幹部 骨折	102mm	RA	アレンドロン酸	0	6	14	17.5	あり	髓内釘固定	10
4-(2)	63	女性	左大腿骨骨幹部 不全骨折	57mm	RA	アレンドロン酸 テリパラチド	18	6	16	10	NA	髓内釘固定	NA
5	45	女性	右大腿骨転子下 骨折	12mm	SLE	アレンドロン酸	0	14	26	6	なし	髓内釘固定	10
6	79	女性	左大腿骨転子下 骨折	7mm	PMR	ミノドロン酸	0	2	30	10	なし	髓内釘固定	14

BP, bisphosphonate; Dmab, denosumab; SLE, systemic lupus erythematosus; APS, antiphospholipid antibody syndrome; RA, rheumatoid arthritis; DM, dermatomyositis; PM, polymyositis; PMR, polymyalgia rheumatica; PSL, prednisolone; NA, データなし.

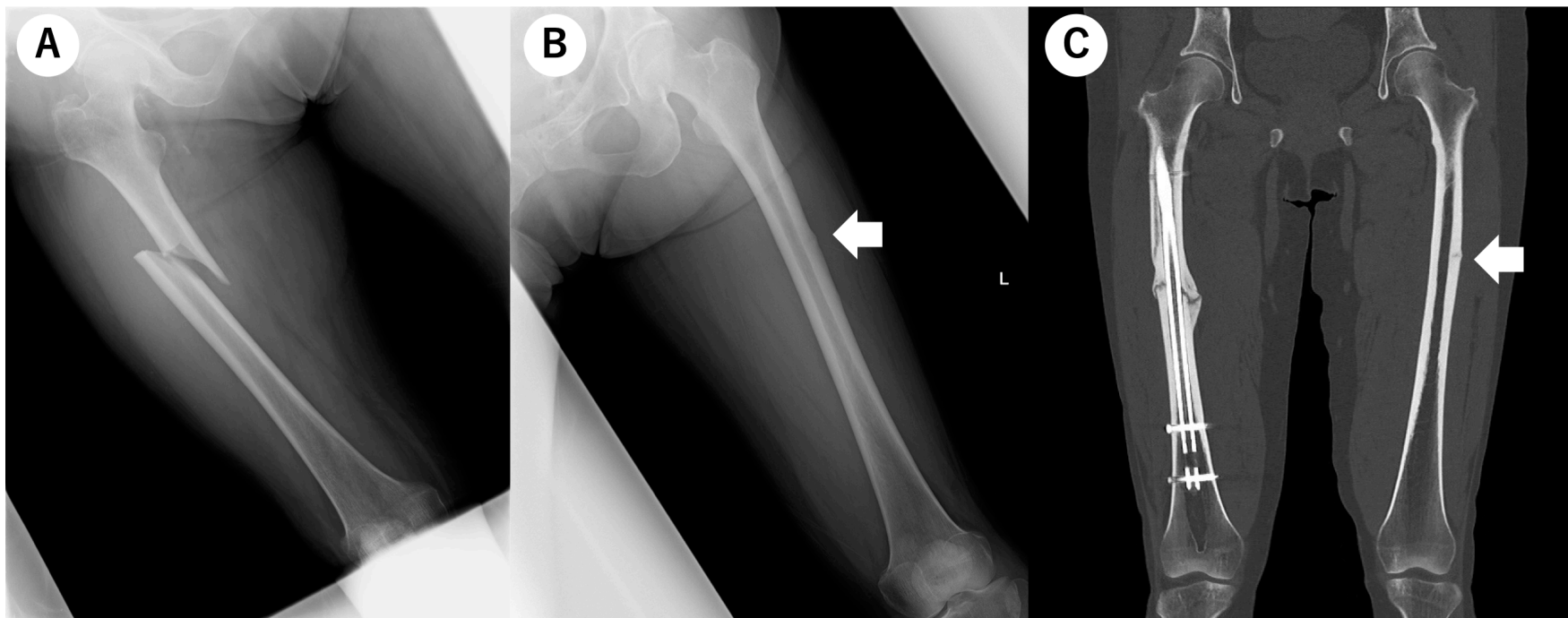


Figure 11. 症例 2, 症例 4 の X 線および CT 画像

(A) 症例 4. ビスホスホネート製剤, グルココルチコイドの長期内服歴のある関節リウマチ患者に発症した右大腿骨非定型骨折. (B, C) 症例 2-(2). ビスホスホネート製剤, グルココルチコイドの長期内服歴があり, 11 ヶ月前に右大腿骨非定型骨折の既往がある関節リウマチおよび皮膚筋炎合併の症例. 定期受診時に左大腿部の前駆痛を訴え X 線検査で疼痛部位に一致した外側皮質の肥厚を認め, さらに CT 検査で同部位の不全骨折と診断した.

6.5 考察

当院の実態調査において, BP および Dmab の長期使用歴のあるリウマチ・膠原病の患者でも AFF の発生を認めた. 当院の全ての AFF 症例で, 骨吸収抑制薬の使用歴だけでなく, RA の既往や PSL の内服を含めた複数の骨折リスクを有していた.

リウマチ・膠原病の病態と AFF の病態との関連については現在のところ不明である. 膠原病および AFF がいずれも稀な事象であり大規模な疫学研究が存在しないため, 特定のリウマチ・膠原病疾患と AFF 発生リスクについての研究報告はなく, 本研究でも基礎疾患は様々であった. 現時点ではリウマチ・膠原病の疾患そのものより, 治療に使用されるグルココルチコイドおよび, 骨吸収抑制薬の長期使用が問題であると考えられている(Takakubo et al, 2017).

AFF の問題点のひとつはその難治性にある. 通常, 大腿骨骨折は約 3 ヶ月で骨癒合が得られるが, AFF では平均で術後 8.3 ヶ月を要する(Egol et al, 2014)ため, 患者への不利益は大きい. 本研究の平均骨癒合期間も 11.6 ヶ月と延長がみられた. 既報と比較して骨癒合期間が長い, 本研究ではリウマチ・膠原病患者のみを研究対象としており, グルココルチコイドの内服歴や基礎疾患が骨癒合期間の延長に影響した可能性を示唆している. 骨癒合期間の短縮を試みた研究はいくつか報告されている. 骨形成促進薬であるテリパラチドの効果を検討した後方視研究では, 骨癒合期間がテリパラチド非投与群の平均 8.6 ヶ月から投与群では平均 5.4 ヶ月と短縮していた(Miyakoshi et al, 2015). 低出力超音波パルス療法(Shoutaro et al, 2015)が AFF に有効である可能性を報告した症例報告も散見されるが, こちらは臨床研究としてのまとまった報告はない. AFF 治療の術式としては髄内釘固定が主流とされており(Black et al, 2019), 当院における手術でも髄内釘固定を選択している. このように, AFF の治療には様々な試みがなされているが, 依然として通常の大腿骨骨折よりも長期の治療が必要である. 本研究の結果から, リウマチ・膠原病患者においては既報よりもさらに長期の治療期間を要する可能性が示唆されるため, リウマチ・膠原病患者における AFF の予防および早期発見は重要な課題であるといえる.

AFF の予防については, リスク因子の除去による 1 次予防と早期発見による 2 次予防が重要である. 大規模疫学研究によると AFF の発生率は BP の投与年数に応じて経時的に上昇し, BP 投与中止後には速やかに低下する(Black et al, 2020). 大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折などの骨粗鬆症による脆弱性骨折の発生率は, AFF と比較すると高頻度であることから, 骨粗鬆症予防及び治療における BP の重要性は自明であるが, 漫然とした長期使用は避け, 骨吸収抑制薬の中止 (drug holiday とも表現される)を設け

ることを積極的に検討すべきであると考え、BP は休薬後もしばらく効果が持続するため、閉経後骨粗鬆症においては5年間のBP投与後1-2年のdrug holidayを設けることで骨密度を維持しつつAFFのリスクを低下させることが可能である(Reid and Billington, 2022)が、リウマチ・膠原病患者におけるdrug holidayに関するエビデンスはない。リウマチ・膠原病患者のようにグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症のリスクを背景に持つ場合には、グルココルチコイドの漸減中止を行なった上で、骨吸収抑制薬のdrug holidayを設けるか、脆弱性骨折のリスクが高い場合には骨形成促進作用のある薬剤への逐次療法を行うことによりAFFのリスクを抑制できる可能性がある。しかし、それらのマネジメントを実践することへのコンセンサスは形成されておらず、現状ではAFFを早期発見する二次予防がベスト・マネジメントであると考えられている(Takakubo et al, 2017)。完全骨折をきたす前の前駆痛がAFFの特徴であり、症例2のような前駆痛の段階での検査による早期発見によって、患者の不利益を軽減することが可能である。

本研究は後方視的観察研究であり、次に挙げる課題がある。AFFは骨代謝過剰抑制が病態のひとつであるが、本研究では骨代謝マーカーおよび骨密度の測定がされていない症例が多く、検討不能であった。また、AFFの骨折部位について、転子下骨折では骨質の悪化が、骨幹部骨折では大腿骨の彎曲による力学的機序が病態に大きく関わっている可能性が報告されているが(Takakubo et al, 2021)、本研究では症例数が少ないため、それらの検討は困難であった。

今後、上記の課題を検討するためには、関連施設の協力を得ての多施設共同研究による症例数の蓄積と、リウマチ・膠原病患者の骨訴訟症診療における検査や治療アルゴリズムを関連施設内で策定することによって、統計学的な検討を行うことが望まれる。

6.6 結語

リウマチ・膠原病患者においても骨吸収抑制薬の使用やグルココルチコイドの内服を背景として AFF の発生がみられた。頻度は少ないが、重大な事象であることから、AFF のリスク因子除去による 1 次予防および早期発見による 2 次予防が重要であることが示唆された。

7. 結論

本研究から以下の新知見が得られた.

第一章

- ・IA 患者における動的FC クラスターパターンは4 つに分類され, 特に大脳皮質間の機能的結合性が高いクラスターパターン3 の発生率は, 生物学的製剤への治療反応群で有意に高く, 治療反応性と関連していた.
- ・クラスターパターン3 の発生率は, 疾患活動性およびPGA の改善率と正の相関があった.
- ・生物学的製剤の治療後, 治療反応群ではクラスターパターン3 の発生率が低下していた. 一方で, 治療無効群では治療前の時点でクラスターパターン3 の発生率が低く, 治療後も変化はなく出現率が低い状態が持続していた.

第二章

- ・リウマチ・膠原病患者に発生したPCP では, 浸潤影容積の大きさが重篤な予後 (Major clinical events) と関連していた.
- ・浸潤影容積はMCE の発生を予測し, 浸潤影容積が1.4%以上の群では有意にMCE フリー生存期間が短かった.

第三章

- ・リウマチ・膠原病患者におけるAFF 発生の実態について調査し, 長期の骨吸収抑制薬の投与およびグルココルチコイドの内服を背景としてAFF の発生が見られた.

第一章では, IA 患者におけるfMRI の動的解析により得られた動的FC が臨床指標の改善率と相関し, 生物学的製剤への治療反応性の予測因子となりえることを示した. また, 脳機能の解析によって病態の理解が進むことにより, 脳機能的側面からアプローチした治療法の開発や既存薬の活用などの研究へ発展できる可能性もある. 今後は病型別の解析や, IA 以外のリウマチ・膠原病の解析を行うことでより詳細な検証が望まれるが, 測定法・解析法の統一化などの課題が存在している.

第二章では, リウマチ・膠原病患者に発生したPCP について, qCT 解析を活用した異常肺容積の自動定量により, 診断時の浸潤影容積が予後予測因子をなりうることを示した. PCP の予後予測因子は, 特にリウマチ・膠原病領域においては確立したもの

がなく、臨床現場でのより適切な治療方針決定の指針となる可能性が期待される。PCP の qCT 解析法に一定した方法がないことや、後ろ向きの観察研究であるため、本研究の結果を検証するための更なる研究が望まれる。

第三章では、骨粗鬆症治療の重大な合併症である AFF について、リウマチ・膠原病領域における現状を明らかにした。今後はさらに症例数を増やし、対象群を設定してのリスク因子解析などの研究への発展が望まれるが、症例が非常に少ないため多施設共同研究を計画する必要性などの課題がある。

本研究では、画像検査とその解析によりリウマチ・膠原病の治療反応性、臨床的予後、および合併症を評価できる可能性を示した。これらの結果がリウマチ・膠原病診療の発展の一助となることを願う。

8. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学院免疫・代謝内科学教室博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室教授の渥美達也先生には指導教官として本研究の実施の機会を与えていただき、その遂行にあたって終始、ご指導をいただきました。ここに深謝の意を表します。

第一章の機能的MRIを用いた研究、第三章の非定型骨折の研究につきましては、藤枝雄一郎診療講師に研究指導、学会発表、論文作成など多大なご指導をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。また本教室大学院の卒業生である阿部靖矢先生には、第一章の機能的MRI研究の先輩として多くの有益な助言をいただきました。第二章のニューモシスチス肺炎の定量的CT画像解析と予後の研究では、久田諒助教に研究指導、学会発表、論文作成までの多大なご指導をいただき、ここに深く感謝の意を表します。協力施設として参加くださった北見赤十字病院、帯広厚生病院、苫小牧市立病院の同窓の先生方にも心から感謝申し上げます。第三章の非定型骨折の研究では、整形外科教室の清水智弘講師、本教室の加藤将講師には研究遂行にあたり有益なご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

これら全ての研究において、本教室のOlga Amengual講師、加藤将講師、河野通仁講師には日頃より有益なご討論、ご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

そして何より、これらの臨床研究を行うにあたり、多くの患者様に研究をご理解いただき、参加のご協力をいただきました。患者様のご協力なしには研究は成り立たないものでした。ご参加いただいた患者様には心より深く感謝申し上げます。

同期の大学院生の安田充孝先生、多田麻里亜先生、守谷悠先生は常に互いに励ましあい協力し、切磋琢磨しあえる大事な仲間でした。医局の同期である土田直央先生、西野慶先生も快く協力してくれました。また、ご卒業された阿部靖矢先生、蜷川慶太先生、麻生邦之先生、吉村大先生、菅原正成先生、大学院生の竹山修平先生、垂水政人先生、小住由衣先生、鎌田和郎先生、冲庸太郎先生、井上雄太先生、宮本健一先生、工藤友喜先生、Jiang Wei先生には同じ大学院の仲間として、研究遂行にあたり日頃から有益なご討論やご助言をいただき、心より感謝申し上げます。この他にも、この論文作成にあたり、ご協力、ご助言、ご支援をいただきました多くの皆様に、心より感謝申し上げます。

最後に、両親と弟妹、そしてどんなときも暖かく見守り支えとなってくれた妻と娘に心から深く感謝致します。

9. 利益相反

本研究に際し，開示すべき利益相反状態はない。

10. 引用文献

Abe N, Fujieda Y, Tha KK, Narita H, Aso K, Karino K, Kanda M, Kono M, Kato M, Amengual O, et al (2022) Aberrant functional connectivity between anterior cingulate cortex and left insula in association with therapeutic response to biologics in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 55, 151994.

Akiyama M, Kaneko Y and Takeuchi T (2019) Ground Glass Opacity with Mixed Consolidation on Chest Computed Tomography Reflects the Severe Condition of Pneumocystis Pneumonia in Association with a Poor Prognosis in Patients with Connective Tissue Diseases. *Intern Med* 58, 3379-3383.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62, 2569-2581.

Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT and Dougados M (2001) Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 44, 1876-1886.

Annoni AD, Conte E, Mancini ME, Gigante C, Agalbato C, Formenti A, Muscogiuri G, Mushtaq S, Guglielmo M, Baggiano A, et al (2021) Quantitative Evaluation of COVID-19 Pneumonia Lung Extension by Specific Software and Correlation with Patient Clinical Outcome. *Diagnostics (Basel)* 11.

Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashita T, Kaneko N and Mikamo H (2022) Pathophysiological mechanism of non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir Investig* 60, 522-530.

Bansal D, Bhagat A, Schifano F and Gudala K (2015) Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). *J Epidemiol Glob Health* 5, 385-395.

Bassi GS, Dias DPM, Franchin M, Talbot J, Reis DG, Menezes GB, Castania JA, Garcia-Cairasco N, Resstel LBM, Salgado HC, et al (2017) Modulation of experimental arthritis by

vagal sensory and central brain stimulation. *Brain Behav Immun* 64, 330-343.

Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, Larkin T, Harris RE, Murray A, Waiter G and Clauw DJ (2018) Neurobiologic Features of Fibromyalgia Are Also Present Among Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 70, 1000-1007.

Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T and Napoli N (2019) Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev* 40, 333-368.

Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, Dell RM and Adams AL (2020) Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med* 383, 743-753.

Buch MH, Eyre S and McGonagle D (2021) Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 17, 17-33.

Carmona EM and Limper AH (2011) Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis* 5, 41-59.

Cereser L, Dallorto A, Candoni A, Volpetti S, Righi E, Zuiani C and Girometti R (2019) *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers. *Eur J Radiol* 116, 116-127.

Chen A, Karwoski RA, Gierada DS, Bartholmai BJ and Koo CW (2020) Quantitative CT Analysis of Diffuse Lung Disease. *Radiographics* 40, 28-43.

Cheng JC, Anzolin A, Berry M, Honari H, Paschali M, Lazaridou A, Lee J, Ellingsen DM, Loggia ML, Grahl A, et al (2022) Dynamic Functional Brain Connectivity Underlying Temporal Summation of Pain in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 74, 700-710.

Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Munoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan A, Martinez-Jauand M, Birbaumer N, Chialvo DR and Montoya P (2012) Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 74, 55-62.

Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D and Auer DP (2018) Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis.

Pain 159, 929-938.

Dantzer R (2018) Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev* 98, 477-504.

Demertzi A, Tagliazucchi E, Dehaene S, Deco G, Barttfeld P, Raimondo F, Martial C, Fernández-Espejo D, Rohaut B, Voss HU, et al (2019) Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Sci Adv* 5, eaat7603.

Dey M, Parodis I and Nikiphorou E (2021) Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Mechanisms, Measures and Management. *J Clin Med* 10.

Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, Peck V and Tejawani NC (2014) Healing Delayed But Generally Reliable After Bisphosphonate-associated Complete Femur Fractures Treated with IM Nails. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 472, 2728-2734.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R, Jr., Paulus H, Strand V, et al (1995) American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38, 727-735.

Festic E, Gajic O, Limper AH and Aksamit TR (2005) Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 128, 573-579.

Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF and Watkins LR (2014) Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* 14, 217-231.

Gravallese EM, Longo DL and Firestein GS (2023) Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms. *New England Journal of Medicine* 388, 529-542.

Gu D, Chen L, Shan F, Xia L, Liu J, Mo Z, Yan F, Song B, Gao Y, Cao X, et al (2021) Computing infection distributions and longitudinal evolution patterns in lung CT images. *BMC Med Imaging* 21, 57.

Hamada S, Ichiyasu H, Inaba M, Takahashi H, Sadamatsu T, Akaike K, Masunaga A, Tashiro Y, Hirata N, Yoshinaga T, et al (2020) Prognostic impact of pre-existing interstitial lung disease in non-HIV patients with Pneumocystis pneumonia. *ERJ Open Res* 6.

Hemington KS, Wu Q, Kucyi A, Inman RD and Davis KD (2016) Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms. *Brain Struct Funct* 221, 4203-4219.

Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, et al (2011) Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 3731-3736.

Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, Okamoto H, Kamatani N and Nishinarita M (2006) Evaluation of *Pneumocystis pneumonia* infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 16, 282-288.

Ishikawa Y, Nakano K, Tokutsu K, Miyata H, Fujino Y, Matsuda S and Tanaka Y (2021) Estimation of treatment and prognostic factors of *pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases. *RMD Open* 7.

Kang J, Kang J, Seo WJ, Park SH, Kang HK, Park HK, Song JE, Kwak YG, Chang J, Kim S, et al (2022) Quantitative Computed Tomography Parameters in Coronavirus Disease 2019 Patients and Prediction of Respiratory Outcomes Using a Decision Tree. *Front Med (Lausanne)* 9, 914098.

Kaplan T, Atac GK, Gunal N, Kocer B, Alhan A, Cubuk S, Yucel O, Sanhal EO, Dural K and Han S (2015) Quantative computerized tomography assessment of lung density as a predictor of postoperative pulmonary morbidity in patients with lung cancer. *J Thorac Dis* 7, 1391-1397.

Kauczor HU, Heitmann K, Heussel CP, Marwede D, Uthmann T and Thelen M (2000) Automatic detection and quantification of ground-glass opacities on high-resolution CT using multiple neural networks: comparison with a density mask. *AJR Am J Roentgenol* 175, 1329-34.

Koren T, Yifa R, Amer M, Krot M, Boshnak N, Ben-Shaanan TL, Azulay-Debby H, Zelayat I, Avishai E, Hajjo H, et al (2021) Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell* 184, 5902-5915 e17.

Leonardi N and Van De Ville D (2015) On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *Neuroimage* 104, 430-436.

Letzen JE and Robinson ME (2017) Negative mood influences default mode network

functional connectivity in patients with chronic low back pain: implications for functional neuroimaging biomarkers. *Pain* 158, 48-57.

Limper AH, Offord KP, Smith TF and Martin WJ, 2nd (1989) *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 140, 1204-1209.

Logothetis NK (2003) The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23, 3963-3971.

Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S and van der Heijde D (2009) Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68, 18-24.

Mercier T, Guldentops E, Patteet S, Beuselinck K, Lagrou K and Maertens J (2019) Beta-d-Glucan for Diagnosing *Pneumocystis* Pneumonia: a Direct Comparison between the Wako β -Glucan Assay and the Fungitell Assay. *J Clin Microbiol* 57.

Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, Ando S, Maekawa S, Aonuma H, Tsuchie H, Sasaki H, Kasukawa Y and Shimada Y (2015) Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide. *J Bone Miner Metab* 33, 553-559.

Mori S, Ueki Y, Miyamura T, Ishii K, Hidaka T, Yoshitama T, Nakamura K and Suenaga Y (2023) Outcomes and risk factors for mortality in *Pneumocystis* pneumonia patients with rheumatoid arthritis: A multicentre retrospective cohort study. *Mod Rheumatol* 33, 723-731.

Mu XD, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang RG and Wang GF (2016) Relationship between Radiological Stages and Prognoses of *Pneumocystis* Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl)* 129, 2020-2025.

Nagai T, Matsui H, Fujioka H, Homma Y, Otsuki A, Ito H, Ohmura S, Miyamoto T, Shichi D, Tomohisa W, et al (2024) Low-Dose vs Conventional-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment for *Pneumocystis* Pneumonia in Patients Not Infected With HIV: A Multicenter, Retrospective Observational Cohort Study. *Chest* 165, 58-67.

Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, Kent A, Bakkers M, Pchelnikova P, Blaas E, et al (2022) EULAR points to consider for the management

of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, 20-33.

Oh JH, Kim GHJ, Cross G, Barnett J, Jacob J, Hong S and Song JW (2022) Automated quantification system predicts survival in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 61, 4702-4710.

Ohara PT, Vit JP and Jasmin L (2005) Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci* 62, 44-52.

Otake S, Shiraishi Y, Chubachi S, Tanabe N, Maetani T, Asakura T, Namkoong H, Shimada T, Azekawa S, Nakagawara K, et al (2024) Lung volume measurement using chest CT in COVID-19 patients: a cohort study in Japan. *BMJ Open Respir Res* 11.

Park B, Park J, Lim JK, Shin KM, Lee J, Seo H, Lee YH, Heo J, Lee WK, Kim JY, et al (2020) Prognostic Implication of Volumetric Quantitative CT Analysis in Patients with COVID-19: A Multicenter Study in Daegu, Korea. *Korean J Radiol* 21, 1256-1264.

Preti MG, Bolton TA and Van De Ville D (2017) The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *Neuroimage* 160, 41-54.

Pujol J, Martínez-Vilavella G, Llorente-Onaindia J, Harrison BJ, López-Solà M, López-Ruiz M, Blanco-Hinojo L, Benito P, Deus J and Monfort J (2017) Brain imaging of pain sensitization in patients with knee osteoarthritis. *Pain* 158, 1831-1838.

Rech J, Hess A, Finzel S, Kreitz S, Sergeeva M, Englbrecht M, Doerfler A, Saake M and Schett G (2013) Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 65, 325-333.

Reid IR and Billington EO (2022) Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet* 399, 1080-1092.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, et al (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70, 25-31.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II):

validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68, 777-783.

Saldana MJ and Mones JM (1994) Pulmonary pathology in AIDS: atypical *Pneumocystis carinii* infection and lymphoid interstitial pneumonia. *Thorax* 49 Suppl, S46-55.

Schrepf A, Kaplan CM, Ichesso E, Larkin T, Harte SE, Harris RE, Murray AD, Waiter GD, Clauw DJ and Basu N (2018) A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 9, 2243.

Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster DW, et al (2014) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 29, 1-23.

Shiba H, Kotani T, Nagai K, Hata K, Yamamoto W, Yoshikawa A, Wada Y, Hiramatsu Y, Makino H, Ueda Y, et al (2023) Prognostic Factors Affecting Death in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated by *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and One-Year Clinical Course: The ANSWER Cohort Study. *Int J Mol Sci* 24.

Shoutaro A, Mitsuru S, Makoto K, Hidehiko S, Shigeki T, Kurando H and Keishi M (2015) Applying low-intensity pulsed ultrasounds (LIPUS) to a zoledronate-associated atypical femoral shaft fracture without cessation of zoledronate therapy for 3 years follow up: a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab* 12, 269-272.

Silva M, Milanese G, Seletti V, Ariani A and Sverzellati N (2018) Pulmonary quantitative CT imaging in focal and diffuse disease: current research and clinical applications. *Br J Radiol* 91, 20170644.

Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, et al (2020) Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2, e200152.

Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL and Tugwell P (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 42, 244-257.

Takakubo Y, Miyaji T, Ohta D, Ito J, Oki H, Momma R, Naganuma Y, Honma R, Akabane T, Uno T, et al (2021) Differences in subtrochanteric and diaphyseal atypical femoral fractures in a super-aging prefectural area: YamaCAFe Study. *J Bone Miner Metab* 39, 700-711.

Takakubo Y, Ohta D, Ishi M, Ito J, Oki H, Naganuma Y, Uno T, Sasaki A, Akabane T, Dairaku K, et al (2017) The Incidence of Atypical Femoral Fractures in Patients with Rheumatic Disease: Yamagata Prefectural Committee of Atypical Femoral Fractures (YamaCAFe) Study. *Tohoku J Exp Med* 242, 327-334.

Taniguchi J, Nakashima K, Matsui H, Watari T, Otsuki A, Ito H and Otsuka Y (2021) Low cut-off value of serum (1,3)-beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 21, 1200.

Thomas CF, Jr. and Limper AH (2004) *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 350, 2487-2498.

van Tubergen A (2015) The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 11, 110-118.

Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, Burmester GR, Mease PJ, Crofford L, Bykerk V, Dougados M, Rosenbaum JT, Mariette X, et al (2020) Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis* 79, 88-93.

Yuan Y, Zhang L, Li L, Huang G, Anter A, Liang Z and Zhang Z (2019) Distinct dynamic functional connectivity patterns of pain and touch thresholds: A resting-state fMRI study. *Behav Brain Res* 375, 112142.