

氏 名	佐野 恵理
(ふりがな)	(さの えり)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第17号
学位審査年月日	令和4年1月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Occurrence and Progression of White Matter Hyperintensities in Middle-aged Patients with Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデスの中年患者における大脳 白質病変の発生と進行)
論文審査委員	(主) 教授 鱈渕 昌彦 教授 梶本 宜永 教授 今川 彰久

### 学位論文内容の要旨

#### 《目的》

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) は20から40歳台の女性に好発する全身性の自己免疫性炎症性疾患である。SLEの中枢神経症状として、SLE患者は同年代の健康成人に比して若年で脳卒中を発症する割合が高く、認知機能障害を呈する割合が高いことが報告されている。一般人口では、脳梗塞および認知機能障害の独立した危険因子として、脳 magnetic resonance imaging (MRI) で観察される大脳白質病変 (white matter hyperintensities, WMH) が同定されており、WMH発生の危険を上昇させる喫煙、高血圧、糖尿病といった血管危険因子のコントロールが、脳梗塞および認知機能障害の発症予防に有効であると考えられている。SLE患者においてもWMHは高頻度に見られる異常所見であり、WMHの発生や進行の解明が、脳梗塞や認知機能障害の予防に

繋がる可能性が示唆される。本研究では SLE 患者の WMH の発生に関連する危険因子を明らかにすることを目的とし、さらに各危険因子が WMH の進行に及ぼす影響について検討した。

## 《方 法》

2012 年 4 月から 2018 年 6 月に本院を受診し、脳 MRI を撮影した SLE 患者 161 人が抽出された。疫学上 SLE 患者の 90% が女性であることから、その中の女性 142 人を解析対象とした。疾患対照群は、2012 年 1 月から 2018 年 10 月まで本院および京都市立病院を受診し、脳 MRI を撮影した脳卒中とは関連しない神経疾患患者の女性 216 人とした。

診療録から後方視的に臨床情報（初回 MRI 撮影年齢、喫煙歴、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の有無）を収集した。SLE 群では SLE 診断時の抗核抗体価、抗 Sm 抗体および抗リン脂質抗体の有無、SLE 疾患活動性の指標である the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) に関する情報を収集した。WMH は、発生部位の違いによって脳室周囲病変 (periventricular hyperintensities, PVH) と深部白質病変 (deep white matter hyperintensities, DWMH) に分類した。WMH の重症度は Fazekas スケールのグレードで評価した。

## 《結 果》

対象 SLE 群は、疾患対照群と比較すると年齢が有意に低く ( $p < 0.001$ )、喫煙歴、高血圧症、糖尿病、脂質異常症が有意に高い ( $p < 0.05$ ) 特徴を有していた。年齢調整を行い比較したところ、WMH 発生率が SLE 群で有意に高く (PVH,  $p = 0.003$ ; DWMH,  $p < 0.0001$ )、WMH のグレードも SLE 群で有意に高かった (PVH,  $p = 0.033$ ; DWMH,  $p < 0.0001$ )。年齢階層別の違いを明らかにするため、SLE 群と疾患対照群を年齢別に 3 群 (40 歳未満の若年群、40 歳以上 60 歳未満の中年群、60 歳以上の高齢群) に分けて比較したところ、WMH 発生率は、若年群において SLE 群で PVH が有意に多く ( $p = 0.028$ )、中年群において SLE 群で PVH と DWMH が有意に多かった (PVH,  $p < 0.0001$ ; DWMH,  $p <$

0.0001)。WMH の発生率が高い中年群の SLE 群に着目し、WMH の発生に関連する因子を解析したところ、高血圧症は PVH（オッズ比 4.0, 95 %信頼区間 1.1–15.8）と DWMH（オッズ比 4.5, 95 %信頼区間 1.1–18.5）の発生に関連し、脂質異常症が PVH に関連していた（オッズ比 22.2, 95 %信頼区間 1.6–300.5）。抗核抗体価、抗 Sm 抗体及び抗リン脂質抗体、SLEDAI 値は、単変量解析において WMH の発生と有意な関連を認めなかった。

SLE 患者における WMH の進行について、複数回 MRI を撮影できた 60 歳未満の SLE 女性 68 人を用いて、 Kaplan-Meier 法で解析したところ、WMH グレードの 1 段階悪化は年間 8.2 %の割合で生じていた。初回 MRI での WMH 発生者 ( $p=0.0007$ )、40 歳以上 60 歳未満の中年群 ( $p=0.0003$ ) では、WMH グレードの 1 段階悪化が有意に多く生じていた。

#### 《考 察》

これまで年齢階層別に SLE における WMH の発生を調べた研究はない。本研究で SLE 患者では疾患対照群より若年の 40 から 60 歳にかけて WMH の発生率が高いこと、この年代において WMH 発生の危険因子が SLE 関連自己抗体や疾患活動性ではなく、高血圧症や脂質異常症といった一般的な血管危険因子であることをはじめて明らかにした。また、60 歳未満で WMH グレードが年間 8.2%の割合で 1 段階悪化すること、WMH の進行には初回撮影時の WMH の存在と中年であることが関連していることが判明した。本研究より WMH 発生を予防するためには中年からの高血圧や脂質異常症への積極的な治療介入が重要であることが示唆された。また、WMH を有する中年患者は WMH の進行に注意を払う必要があることが示唆された。本研究ではステロイドの累積使用量など SLE 治療に関する情報は収集できなかった。また、解析対象を女性に限定しており、男性 SLE 患者の WMH 発生の特徴や性差による影響については不明である。危険因子に対する介入効果についても不明である。今後、より大きな規模で治療介入効果を前方視的に研究することが必要と考えられる。

## 《結 論》

SLE 患者は、高血圧症および脂質異常症といった血管危険因子を背景として中年層の段階で WMH を発生している可能性がある。初回の MRI で WMH が認められた中年女性の SLE 患者は、WMH が進行する危険が高いことが示唆される。

## 論文審査結果の要旨

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) の中枢神経症状について、若年での脳卒中発症や認知機能障害の割合が多いといった報告がある。一般人口において、脳梗塞や認知機能障害の独立した危険因子として脳 magnetic resonance imaging (MRI) で観察される大脳白質病変 (white matter hyperintensities, WMH) が同定されている。WMH は SLE 患者においても高頻度に見られる異常所見であるが、その発生がどのような臨床的因子を背景に引き起こされるのか不明である。本研究では SLE 患者の WMH の発生に関連する危険因子を明らかにすることを目的とし、さらに各危険因子が WMH の進行に及ぼす影響を検討した。

SLE 群は脳 MRI を撮影した SLE と診断が確定している女性患者 142 人、疾患対照群は脳 MRI を撮影した脳卒中とは関連しない神経疾患患者の女性 216 人とし、診療録から後方視的に臨床情報 (初回 MRI 撮影年齢、喫煙歴、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の有無) を収集した。SLE 群では SLE 診断時の抗核抗体価、抗 Sm 抗体および抗リン脂質抗体の有無、SLE 疾患活動性の指標である the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 値に関する情報を収集した。WMH は、発生部位の違いによって脳室周囲病変 (periventricular hyperintensities, PVH) と深部白質病変 (deep white matter hyperintensities, DWMH) に分類した。WMH の重症度は Fazekas スケールのグレードで評価した。

その結果、SLE 患者では疾患対照群より若年の 40 から 60 歳にかけて WMH の発生率が高いこと、この年代において WMH 発生の危険因子が SLE 関連自己抗体や疾患活動性ではなく、高血圧症や脂質異常症といった一般的な血管危険因子であることが判明した。また、60 歳未満で WMH グレードが年間 8.2%の割合で 1 段階悪化すること、WMH の進行には初回撮影時の WMH の存在と中年であることが関連していた。

本研究の限界は、ステロイドの累積使用量など SLE 治療に関する情報は収集できなかったことである。また、男性患者についての WMH の特徴や性差の影響は不明であり、危険因子に対する介入効果についても不明である。今後、より大きな規模で治療介入効果を前方

視的に研究することが必要と考えられる。しかし、本研究より WMH 発生を予防するためには中年からの高血圧や脂質異常症への積極的な治療介入の必要性が示唆された。また、WMH を有する中年患者は WMH の進行に注意を払う必要があることが示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of Osaka Medical and Pharmaceutical University

67(1): 2021 In press