

日本医療研究開発機構  
予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業  
健康・医療情報活用技術開発課題 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 関節リウマチの遠隔診療に向けた IoT デジタルデバイスによる日々の生体データ  
活用法の確立  
(英語) Establishing a method of using daily biological data from IoT digital  
devices for telemedicine of rheumatoid arthritis

研究開発実施期間: 令和3年9月2日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 金子 祐子  
(英語) Yuko Kaneko

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 教授  
(英語) Keio University School of Medicine, Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

### 【背景および方法】

関節リウマチは全身の関節腫脹や疼痛、全身倦怠感等の症状が持続し、不可逆的関節破壊から身体機能障害を来す。これらの症状は日々変動し、かつ疼痛、全身倦怠感や疲労感是他覚的検査で捉えられないため、患者は診察時以外の自身の状況を正確に主治医に伝えることは難しく、かつ関節触診が不可能なオンライン診療では医師は関節炎状況の把握が困難である。また、体調維持には適度な関節運動や筋力維持が必要な一方で、身体負荷は関節炎増悪要因となるため、適度な日々の身体負荷の判断が難しい。更に、気圧変化や睡眠不足で関節症状は悪化することが知られている。日々の関節炎変化と患者報告アウトカムの簡便で他覚的な記録法や、内外環境と疾患活動性の関連性が確立されることは、真の意味での患者・医師間の共同意思決定(SDM)が実践され、オンライン診療を見据えた診療の質向上に資すると考えられる。

課題全体として以下の3つの研究開発項目を策定し、臨床研究の準備を行った。代表機関の慶應義塾大学医

学部（代表 金子祐子）は、分担機関の国立病院機構東京医療センター（代表 泉 啓介）、分担機関の株式会社 テックドクター（代表 湊 和修）と協働して研究を遂行した。慶應義塾大学医学部は課題①～③を担当し、東京医療センター、川崎市立川崎病院は①、②を担当し、テックドクターは①を担当した。

- ① 日常の症状を簡便かつ詳細に把握する方法の開発および診療の質向上への有用性確立
- ② 触診による関節評価の代替技術の開発
- ③ 日々の患者の健康データを反映する新たな検体検査の開発

## 【結果】

<日常の症状を簡便かつ詳細に把握する方法の開発および診療の質向上への有用性確立>

・SDM-Q-9 医師評価は 12 週で優位に改善した。一方、SDM-Q-9 患者評価はベースラインが既に高値を示し、天井効果を呈し、12 週時点での有意な改善は認めなかった。

・12 週間の研究期間を完遂した 129 人（平均年齢 55 歳、平均罹病期間 8 年）において、腕時計型ウェアラブルデバイスで取得された歩数の多さは RA の低疾患活動性と関連した。また、ウェアラブルデバイスで取得されたデジタルバイオマーカーと関節リウマチ活動性指標の Clinical Disease Activity Index (CDAI) との相関は、CRP や ESR といった従来の血液バイオマーカーと CDAI との相関と同程度であった。また、ウェアラブルデバイスと環境センサーのデータだけから 3 日後の関節症状を推定できる機械学習アルゴリズムも開発した。

<触診による関節評価の代替技術の開発>

・関節リウマチおよび変形性関節症と正常の手指関節を鑑別するためのアルゴリズム作成を目指しシステム開発を行った。本研究テーマにおける前向き観察研究について先行研究のデータと合わせて解析することに同意取得、同研究で得られたデータと合わせ 384 例の関節写真データセット（12, 288 関節）を用いて機械学習アルゴリズムの策定を行った。

・中手指節間関節においては F1 score  $>0.4$ , accuracy 0.8 程度まで学習アルゴリズムが成長した。近位指節間関節においては F1 score 0.25 とまだ未熟ではあるものの、中間解析では 0.1 程度だったものが成長しており、有所見率が高い画像を用いてデータセット数を増やすことで有効な学習系の成立が可能となる見込みを示した。

<日々の患者の健康データを反映する新たな検体検査の開発>

・現状、全身炎症の程度は CRP 値を参照しているが、手指関節炎では CRP 正常のケースも多く、本研究では CRP 値が正常でも関節炎の活動性を反映する精緻なバイオマーカーを検索することを目的とした。

・184 種の炎症/血管関連タンパクについて解析し、FC  $>1.5$ ,  $p < 0.05$  を閾値として設定した。0 週および 12 週時のプール検体と、bridging sample を介して健常人データを含む関節リウマチ患者の研究チームが有する既存コホート検体を統合して解析し、関節リウマチ患者で上昇している 28 の候補分子を抽出した。

・CRP を構成要素に含まない CDAI との相関性を、全例での検証および血清 CRP 値  $<0.15\text{mg/dL}$  の症例に絞り混んだサブコホートで検討した。相関性上位のタンパクについて検証では、CRP は有意相関性を喪失したが、タンパク X およびタンパク Y が  $R >0.3$  の有意相関を保持した。このタンパク質は免疫機構において重要な分子であり、関節リウマチ病態の関連が矛盾しないことから、CRP が正常範囲でも、疾患活動性を鋭敏に反映する新規関節リウマチ疾患バイオマーカーとして有用な可能性があり、知財部門への確認を進めている。

## Background:

Rheumatoid arthritis (RA) causes persistent symptoms such as generalized joint swelling, pain, and generalized fatigue, and leads to physical dysfunction from irreversible joint destruction. Since these symptoms fluctuate daily and pain, general malaise, and fatigue cannot be detected by other sensory examinations, it is difficult for patients to accurately communicate their condition to their attending physicians except during consultations, and it is difficult for physicians to grasp the arthritis status in online clinics where joint palpation is not possible. We planned the following three research. The representative institution, Keio University School of Medicine (Representative: Yuko Kaneko), carried out the research in collaboration with the subcontracting institution, National Hospital Organization Tokyo Medical Center (Representative: Keisuke Izumi), and the subcontracting institution, Tech Doctor, Inc (Representative: Kazumichi Minato).

## Results:

1) The SDM-Q-9 physician evaluation improved significantly at 12 weeks. On the other hand, the SDM-Q-9 patient ratings were already high at baseline, showing a ceiling effect, and no significant improvement was observed at 12 weeks. In the 129 patients (mean age 55 years, mean disease duration 8 years) who completed the 12-week study period, higher number of steps taken with the wristwatch wearable device was associated with lower disease activity in RA. The correlation between digital biomarkers acquired with the wearable device and the Clinical Disease Activity Index (CDAI), a measure of RA activity, was comparable to the correlation between traditional blood biomarkers such as CRP and ESR and CDAI. A machine learning algorithm was also developed that can estimate joint symptoms after 3 days based solely on data from a wearable device and environmental sensors.

2) We developed an algorithm to differentiate RA and osteoarthritis (OA) from normal hand joints. We obtained consent to analyze the data from a prospective observational study on this research theme together with data from a previous study and developed a machine learning algorithm using a data set of 384 joint photographs (12,288 joints) together with data obtained in the same study. The learning algorithm was grown to the F1 score of  $>0.4$  and an accuracy of 0.8 for the MP joint. The F1 score of 0.25 for the PIP joints (0.1 for the intermediate analysis) was not sufficient, but it is expected to be grown to an effective learning system.

3) We aimed to search for a precise biomarker that reflects the activity of arthritis even if the C-reactive protein (CRP) level is normal. We analyzed 184 inflammation/vascular-related proteins, and among pooled samples ( $n=129$ ) with  $FC>1.5$ ,  $p<0.05$ , week 0, 12, we identified 28 candidate molecules with  $CRP<0.15$  that were elevated in RA compared to HC data including another cohort via a bridging sample. Twenty-eight candidate molecules were extracted. The correlation between CRP and CDAI was verified in all cases, and then the correlation was narrowed down to cases with  $CRP<0.15$ . CRP lost significant correlation, but protein X and protein Y showed significant correlation with  $R>0.3$ . These may have novel potential as RA biomarkers that correlate even with CRP in the normal range, and we are in the process of confirming this with the Intellectual Property Department.