

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：免疫疾患に対する有効な治療法の確立に関する研究
2. 研究開発代表者： 氏名（当該年度3月31日時点の所属）田中栄（東京大学医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

免疫疾患の中でも、本邦での有病者数が70万人と推定される関節リウマチ（RA）患者において、関節破壊が抑制できずに薬物でのコントロールに難渋する例も散見されており、RA患者治療を的確かつ効率的に規定するアルゴリズムの確立が求められている。このためには、まずRA診断の標準化が必要とされるが、RAの評価に使用される評価ツールは煩雑で臨床での使用が難しいものも多く、簡易かつ信頼性の高い評価ツールの普及が望まれる。現在普及しているツールは、関節破壊の評価（構造学的評価）、疾患活動性評価、身体機能評価に大別されており、構造学的評価には、手足のX線画像より、びらん（erosion）と関節裂隙狭小化（JSN）のカテゴリカルな得点の総和を求める modified Total Sharp Score（mTSS）が汎用される。しかしながら同評価は Ceiling Effect、評価者内・評価者間のばらつきなどの問題点を持つ。DAS（Disease Activity Score）28は、点数計算が煩雑であること、腫脹・疼痛関節評価に膝を含む大関節も手指の1関節と同等の扱いとなっており、その重みづけには疑問が残るなどの問題点を持つ。またRA患者の疼痛の遷延化に心理社会的要因も関連していることも示唆されているものの、本邦における有用なスクリーニングツールは開発されていなかった。すなわち現在のRA評価には改善の余地があり、これらを用いた治療効果判定は十分とは言えない。上記問題点を解決すべく、本研究ではRA患者における構造学的評価用の医用画像定量計測ICT（information and communication technology）ツールの臨床応用（X線/CT/MRI）、EDC（Electronic Data Capture）による即時性・信頼性を向上させたデータサンプリング、RA患者臨床評価における統計学的検討（疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発）、をサブテーマに、新たな評価法の確立に向けた臨床応用を行う。また整形外科を中心とした研究グループの特性を生かし、RA患者外科治療における機能改善を評価のための工学的アプローチを考案している。更には、評価法の信頼性を確認するため、一般住民コホートをを用いたRA関連指標の疫学的検証を行うとともにMTXと生物製剤の併用療法にも拘らず、約1割の症例で関節破壊が進行するという現状を顧みてTNF阻害薬使用下に於いても骨軟骨破壊進行に寄与する危険因子を同定するため、治療にもかかわらず関節破壊が進行するRA患者の危険因子、を検討する研究を行った。

構造学的評価用の医用画像計測ICTツールは手のX線自動評価ソフトウェア精度検証が終了し、EDCによるX線画像収集も進み、X線画像データベースを用いて、RAの専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った結果、スクリーニングツールとしての有用性が確認できた。CTでは有限要素法がRA患者へのPTH製剤の効果判定に有用であること、MRI画像においてはRAと変形性関節症：OAでは軟骨量の低下する部位に違いがあるという興味深い知見を得た。軟骨量の減少はOAに比してRAでは2.5～4倍の進行速度であり、3カ月時点の軟骨変化量と滑膜変化量との関連が強く治療により造影滑膜量が50%以上抑制できた場合には、軟骨破壊が抑制できる可能性が示唆された。RA関連指標としてMBDAスコアは、疾患活動性指標の代用マーカーとして有用であるのみならず、関節破壊の進行を従来のDAS28ESR以上に良好に予測する因子であること、14-3-3ηはRAの疾患活動性、関節破壊とも関連する可能性があることが示唆された。以上を通じてRAにおける疾患活動性指標、血清学的マーカー、医用画像所見を統合した評価ツールを開発して基準値に関する検討も行った。

#### 4. その他

特記すべきものなし