

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-533655

(P2009-533655A)

(43) 公表日 平成21年9月17日(2009.9.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	X
GO 1 N 33/564 (2006.01)	GO 1 N 33/564	B
GO 6 Q 10/00 (2006.01)	GO 6 F 19/00	1 0 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願2009-504141 (P2009-504141)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月6日(2007.4.6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月10日(2008.11.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/NL2007/050146  
 (87) 国際公開番号 W02007/117141  
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日(2007.10.18)  
 (31) 優先権主張番号 06112377.4  
 (32) 優先日 平成18年4月7日(2006.4.7)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 60/790,531  
 (32) 優先日 平成18年4月10日(2006.4.10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

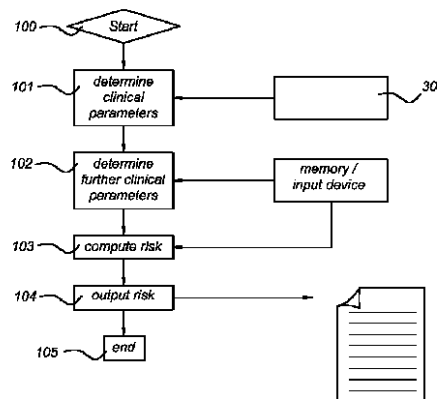
(71) 出願人 508278206  
 アカデミシュ ジーケンハウス エイチ.  
 オー. ディー. エヌ. エルユーエムシー  
 ACADEMISCH ZIEKENHU  
 IS H. O. D. N. LUMC  
 オランダ国 ライデン ゼットエイ エヌ  
 エル-2333 アルビヌスドレーフ2  
 (74) 代理人 100107984  
 弁理士 廣田 雅紀  
 (72) 発明者 フイジンガ トム ウィレム ヨハネス  
 オランダ国 ライデン エヌディー エヌ  
 エル-2318 ゴウドカーパー9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リウマチ関節炎の発症のリスク予測システム及び方法

(57) 【要約】

最近発症した未分化関節炎を患う個体に関する、リウマチ関節炎の発症の見込みを予測する方法。この方法は、臨床パラメータ値のセットの測定に基づいて、パラメータ値を当該パラメータ値の範囲に関連する所定のリスク値に相関させることにより、リウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するものである。リウマチ関節炎の発症に関するリスクの予測に有用なパラメータ値には、年齢、性別、関節の病状部位、朝のこわばりの長さ、並びに圧痛関節数、及び/又は腫脹関節数と同様に、C反応性タンパク質の血中濃度、リウマチ因子、抗CCP抗体を包含する。この方法はコンピュータによって実行される。本発明は、さらに当該方法を実行するためのコンピュータ、試料分析装置、及びコンピュータプログラムプロダクト、並びにコンピュータプログラムプロダクトを備えたデータ記憶媒体に関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するか否かを予測する方法であって、

a) 個体に関する、以下の臨床パラメータ値からなる群より選択される、少なくとも一つの臨床パラメータ値を測定するステップ、

i) C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは高感度 C 反応性タンパク質 (H S C R P) の血清濃度、又は赤血球沈降速度 (E S R)

ii) リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価

iii) 抗 C C P 抗体の有無、又は抗 C C P 抗体価

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを V A S で測定した程度、  
圧痛関節数、及び腫脹関節数からなる群より選択される、少なくとも一つの、個体に関する付加的な臨床パラメータ値のセットを測定するステップ、

c) ステップ a) と b) により測定されるパラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値と関連させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測するステップ、

を含む方法。

## 【請求項 2】

グループ a) の少なくとも一つのパラメータ値とグループ b) の少なくとも一つのパラメータ値とを測定する、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

グループ a) の少なくとも二つのパラメータ値を測定し、グループ b) のパラメータ値を測定しない、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

グループ a) のパラメータ値を測定せず、グループ b) の少なくとも二つのパラメータ値を測定する、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 5】

ステップ a) が、個体の生体試料を提供し、i) C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは高感度 C 反応性タンパク質 (H S C R P) の血清濃度、又は赤血球沈降速度 (E S R)、

ii) リウマチ因子の有無、又はリウマチ因子自己抗体価、iii) 抗 C C P 抗体の有無、又は抗 C C P 抗体価、をインビドロで測定することを含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 6】

付加的な臨床パラメータ値のセットが、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを V A S で測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の測定からなる、請求項 1 又は 2 記載の方法。

## 【請求項 7】

予測得点が各々のパラメータ値に関する総リスク値として計算される、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

各々のパラメータ値に割り当てられたリスク値が以下の a) ~ i) で設定されている値の 50% から 150% であり、予測得点の最大値が 100 歳の場合に 14 となる、請求項 7 記載の方法。

a) C 反応性タンパク質が 5 m g / L 未満の場合 0 ;

C 反応性タンパク質が 5 ~ 50 m g / L の場合 0 . 6 ;

C 反応性タンパク質が 50 m g / L より多い場合 1 . 6 ;

b) リウマチ因子が存在しない場合 0 ;

リウマチ因子が存在する場合 0 . 8 ;

c) 抗 C C P 抗体が存在しない場合 0 ;

抗 C C P 抗体が存在する場合 2 . 1 ;

d) 各々の年齢に対して 0 . 0 2 ;

e) 男性の場合 0 ;

10

20

30

40

50

- 女性の場合 0.8 ;
- f) 手や足の小関節を含めた場合 0.6 ;  
 対称性障害である場合 0.5 ;  
 上肢が関与する場合 0.8 ;  
 上肢及び下肢の場合 1.3 ;
- g) 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合 0 ;  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが26 - 90mmである場合 1 ;  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合 2.2 ;
- h) 圧痛関節数が4 ~ 10である場合 0.6 ;  
 圧痛関節数が10よりも大きい場合 1.2 ;
- i) 腫脹関節数が4 ~ 10である場合 0.4 ;  
 腫脹関節数が10よりも大きい場合 1

10

## 【請求項9】

各々のパラメータ値に割り当てられたリスク値が以下のa) ~ i) で設定されている値の75%から125%までの間となる、請求項8記載の方法。

- a) C反応性タンパク質が5mg/L未満の場合 0 ;  
 C反応性タンパク質が5 ~ 50mg/Lの場合 0.5 ;  
 C反応性タンパク質が50mg/Lより多い場合 1.5 ;
- b) リウマチ因子が存在しない場合 0 ;  
 リウマチ因子が存在する場合 1 ;
- c) 抗CCP抗体が存在しない場合 0 ;  
 抗CCP抗体が存在する場合 2 ;
- d) 各々の年齢に対して 0.02 ;
- e) 男性の場合 0 ;  
 女性の場合 1 ;
- f) 手や足の小関節を含めた場合 0.5 ;  
 対称性障害である場合 0.5 ;  
 上肢が関与する場合 1 ;  
 上肢及び下肢の場合 1.5 ;
- g) 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合 0 ;  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが26 ~ 90mmである場合 1 ;  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合 2 ;
- h) 圧痛関節数が4 ~ 10である場合 0.5 ;  
 圧痛関節数が10よりも大きい場合 1 ;
- i) 腫脹関節数が4 ~ 10である場合 0.5 ;  
 腫脹関節数が10よりも大きい場合 1

20

30

## 【請求項10】

個体の予測得点を、所定の確率分布に従って予測得点に関連するリスクに相関させることによって、個体のリウマチ関節炎の発症に関する予測リスクを測定する、請求項8又は9記載の方法。

40

## 【請求項11】

所定の確率分布が、図5として図示されている確率分布である、請求項10記載の方法。

## 【請求項12】

個体が、最近発症した未分化関節炎、診断においてリウマチ関節炎と推定されたが確認がなされていないリウマチ関節炎、又はACR若しくはその他の基準に従って診断されたりウマチ関節炎、を患う個体である、請求項1 ~ 11のいずれかに記載の方法。

## 【請求項13】

未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するか否かを予測する方法であって、

50

a) 個体に関する、以下の臨床パラメータ値からなる群より選択される、少なくとも1つの臨床パラメータ値より構成される臨床パラメータ値のセットをコンピュータで受信するステップ、

i) C反応性タンパク質の血清濃度、若しくはH S C R Pの血清濃度、又はE S R

ii) リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標

iii) 抗C C P抗体の有無、又は抗C C P抗体価を示す指標

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをV A Sで測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の少なくとも1つを含む、個体に関する付加的な臨床パラメータ値のセットを前記コンピュータで受信するステップ、

c) 各々のパラメータ値、及び付加的な臨床パラメータを、各々の特定のパラメータ値に関連するリスク値に相関させるステップ、  
を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項14】

プロセッサ及びメモリを有し、前記プロセッサが前記メモリからリードし、及び前記メモリにライトするために実装され、前記メモリが、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する方法を実行するためのキャパシティを前記プロセッサに供給するために配列されたデータと命令とを含むコンピュータであって、

a) 個体に関する、以下の臨床パラメータ値の少なくとも1つを含む臨床パラメータ値を測定するステップ、

i) C反応性タンパク質の血清濃度、若しくは高感度C反応性タンパク質の血清濃度、又は赤血球沈降速度

20

ii) リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標

iii) 抗C C P抗体の有無、又は抗C C P抗体価を示す指標

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをV A Sで測定した長さ、圧痛関節数、腫脹関節数の少なくとも1つを含む、付加的な臨床パラメータ値のセットを測定するステップ、

c) ステップa)とb)により測定されるパラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するステップ、

を含むことを特徴とするコンピュータ。

30

【請求項15】

生体試料の分析データ信号を受信するために、試料分析装置に接続する入力を備え、プロセッサが、臨床パラメータとしての、

i) C反応性タンパク質の血清濃度、若しくは高感度C反応性タンパク質の血清濃度、又は赤血球沈降速度、

ii) リウマチ因子の有無、又はリウマチ因子自己抗体価、

iii) 抗C C P抗体の有無、又は前記試料の抗C C P抗体価、

を前記分析データ信号から測定するために実装される、請求項14記載のコンピュータ。

【請求項16】

プロセッサが、各々のパラメータ値に関する総リスク値としての予測得点を計算するために実装される、請求項14記載のコンピュータ。

40

【請求項17】

プロセッサが、個体の予測得点を、所定の確率分布に従って前記予測得点に関連するリスクに相関させることによって、個体のリウマチ関節炎の発症に関する予測リスクを測定するために実装される、請求項16記載のコンピュータ。

【請求項18】

所定の確率分布が、図5として図示されている確率分布である、請求項17記載のコンピュータ。

【請求項19】

請求項14～18のいずれかに記載のコンピュータを備えた、試料分析装置。

50

## 【請求項 20】

データ及び命令を含み、コンピュータのメモリにロードされるように実装されたコンピュータプログラムプロダクトであって、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する方法を実行するためのキャパシティを前記コンピュータに提供するために前記データ及び命令が実装され、前記方法が以下のステップ a) ~ c) :

- a) 個体に関する、以下の i) ~ iii) の臨床パラメータ値のうちの少なくとも 2 つの臨床パラメータ値のセットを受信するステップ、  
 i) C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは H S C R P の血清濃度、又は E S R  
 ii) リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標  
 iii) 抗 C C P 抗体の有無、又は抗 C C P 抗体価を示す指標  
 b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを V A S で測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の少なくとも 1 つを含む、付加的な臨床パラメータ値のセットを受信するステップ、  
 c) ステップ a) と b) により測定されるパラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するステップ  
 を含むことを特徴とするコンピュータプログラムプロダクト。

10

## 【請求項 21】

請求項 20 記載のコンピュータプログラムプロダクトを備えたデータ記憶媒体。

## 【請求項 22】

個体のリウマチ関節炎の発症に関する予測リスクを測定する方法であって、

- a) 個体に関する、少なくとも以下の 2 つからなる特性の受信、  
 C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは H S C R P の血清濃度、又は E S R を示す指標、  
 リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標、及び  
 抗 C C P 抗体の有無、又は個体の血液試料中の抗 C C P 抗体価を示す指標、  
 b) 各々の特性に応じたリスク値の決定、  
 c) 個体のリウマチ関節炎の発症に関する予測リスクの測定、すなわち少なくとも測定されたリスク値の一部に基づいた予測リスクの測定、  
 を含むことを特徴とする方法。

20

30

## 【請求項 23】

少なくともいくつかの特性が血液試料分析装置より受信される、請求項 22 記載の方法。

## 【請求項 24】

個体が未分化関節炎と診断されている、請求項 22 又は請求項 23 記載の方法。

## 【請求項 25】

受信される特性が、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを V A S で測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の少なくとも一つの指標を包含する、請求項 22 ~ 24 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 26】

少なくともいくつかの特性が、一又は複数のネットワークを介して、前記特性を通信するユーザーインタフェースに入力される、請求項 25 記載の方法。

40

## 【請求項 27】

予測されるリスクを電子メールで送信することをさらに含む、請求項 22 ~ 26 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 28】

許可されたユーザーにアクセス可能なサーバーへ予測リスクを送信することをさらに含む、請求項 22 ~ 27 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 29】

許可されたユーザーが個体、及び個体にかかる医療従事者のうちの少なくとも 1 人を含む、請求項 28 記載の方法。

50

## 【請求項 30】

予測リスクが、所定の期間内にリウマチ関節炎を発症する個体のリスクを示す、請求項 22 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 31】

処理の割り当てが、リスク値を特性に関連付けたコンピュータメモリに格納されたデータにアクセスすることを含む、請求項 22 ~ 30 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 32】

測定した予測リスクが、個体がリウマチ関節炎を発症する一定の確率として示される、請求項 22 ~ 32 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 33】

未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症する、予測リスクを測定するためのシステムであって、

a) 個体に関する、少なくとも以下の 2 つからなる特性の受信方法、

C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは H S C R P の血清濃度、又は E S R を示す指標、

リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標、及び

抗 C C P 抗体の有無、又は個体の血液試料中の抗 C C P 抗体価を示す指標

b) 各々の特性に応じたリスク値の決定方法、

c) 少なくとも決定されたリスク値の一部に基づいて、個体がリウマチ関節炎を発症する、予測リスクを測定する方法、

を含むことを特徴とするシステム。

## 【請求項 34】

未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症する、予測リスクを測定するためのシステムであって、

a) 個体より提供された血液試料を分析し、以下の少なくとも 2 つの指標を測定するように構成された血液試料分析装置、

C 反応性タンパク質の血清濃度、若しくは H S C R P の血清濃度、又は E S R を示す指標、

リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価を示す指標、及び

抗 C C P 抗体の有無、又は個体の血液試料中の抗 C C P 抗体価を示す指標、

b) 血液試料分析器によって測定された各種指標に対してリスク値を決定するように構成されたコンピューティングデバイスであって、各々の指標に関する値の範囲を各々のリスク値に関連付けた、メモリに格納されたデータにアクセスし、少なくとも決定されたリスク値の一部に基づいて、個体がリウマチ関節炎を発症する予測リスクを測定するためにさらに構成される、コンピューティングデバイス、

を含むことを特徴とするシステム。

## 【請求項 35】

血液試料分析装置が、コンピューティングデバイスより離れた位置に設置される、請求項 34 記載のシステム。

## 【請求項 36】

指標が、コミュニケーションネットワーク接続を介して、コンピューティングデバイスに送信される、請求項 34 又は請求項 35 記載のシステム。

## 【請求項 37】

血液試料分析装置をコンピューティングデバイスに隣接して設置する、請求項 34 記載のシステム。

## 【請求項 38】

コンピューティングデバイスが、測定した予測リスクを示した、一又は複数の電子メッセージを送信するように、さらに構成される、請求項 34 ~ 37 のいずれかに記載のシステム。

## 【請求項 39】

10

20

30

40

50

コンピューティングデバイスとのデータ通信としてのウェブインターフェイスを介して、コンピューティングデバイスが指標を受信する、請求項 34 ~ 38 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 40】

コンピューティングデバイスが、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを VAS で測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の少なくとも一つから示される指標に対してリスク値を決定するように、さらに構成される、請求項 34 ~ 39 のいずれかに記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、診断未確定の関節炎、又は未分化関節炎 (undifferentiated arthritis ; UA) 患者で、リウマチ関節炎の発症の見込みを予測する方法に関する。前記方法は、リウマチ関節炎の鑑別診断、又は予測をするようにプログラムされたコンピュータを用いて実行される。さらに本発明は、コンピュータプログラムプロダクト、及びそのデータ記憶媒体に関する。

【背景技術】

【0002】

個々の患者に合わせた治療方針の決定は、最も重要な医療課題の一つである。この目的を達成するために、いくつかの研究では、疾患の転帰を臨床的変数又は遺伝子発現プロフィールに関連付けており、それにより様々な病気 (例えば、ホジキン病、リンパ腫など) に関する、臨床医による治療方針の決定を支援する。

20

【0003】

ここ 10 年で、リウマチ関節炎 (RA) の治療法は、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) を服用することで、当該治療方法が関節損傷、及び機能障害を予防するために、より早期な、及びより積極的な治療へと進化している。

【0004】

最近関節炎を発症し、外来病院を受診する患者は、早期関節炎を有しているとして診察される。これらの患者の一部は、初診時において、最新の関節炎の評価基準に従って分類された病気を患っているかもしれない。例えば、患者はリウマチ関節炎、又は反応性関節炎と直ちに診断される場合がある。反応性関節炎は、ウイルス又は細菌に感染した後に発症する急性型の関節炎であり、数週間 ~ 数ヶ月後に自然消滅し、次の 3 つの状態、(1) 炎症関節、(2) 眼の炎症 (結膜炎)、(3) 泌尿生殖器、尿、胃腸系の炎症を特徴とする。しかしながら、リウマチの診療においては、多くの患者は直ちに分類することができない初期の関節炎で来院し、現在使用されている分類基準では診断することができない早期関節炎と定義される未分化関節炎 (UA) を患っているものと見做される。

30

【0005】

初診時において、患者が RA 又は反応性関節炎と診断されたとき、病気に持続性、又は浸食性があるかどうかを、予測することが容易である。なぜなら、反応性関節炎を患うほとんどの患者は、ほとんどの場合において再発することのない自己限定型疾病経過を患う一方で、ほとんどの RA 患者は、持続性及び浸食性疾病経過を有するからである。

40

【0006】

UA 患者はおよそ 40 ~ 50 % が、自然に症状が一時的に緩和されるが、その 3 分の 1 は RA を発症することが発端コホートの研究によって示されている。UA 患者におけるメトトレキサート投与による治療法は、RA への進行及び関節障害を抑制することが知られている。しかしながら、メトトレキサート及びその他の DMARD に関連する潜在的な毒性のために、自然に症状が一時的に緩和される患者ではない、RA を発症する高いリスクのある患者のみがこれらの医薬品で治療されるべきである。このように、RA を発症する可能性の高い患者のみが有毒性のある治療薬剤に曝されることから、RA を発症する可能性が高い UA 患者を予測する方法は極めて有益である。

50

## 【 0 0 0 7 】

MorelとCombe (2005、Best Practice & Research Clinical Rheumatology 19:137-146) は、既にU Aと診断された患者においてR Aの発症に関連する要因又はびらん(erosion)の発生に関連する要因を調査した。この文献は、U A患者がR Aを発症するかどうかを判断することが可能な予測モデルを開示していない。

## 【 0 0 0 8 】

その他の文献で、関節炎の診断結果の予測を可能にする、いくつかの予測モデルが記載されている(e.g. Visser et al., 2002, Arthritis Rheum. 46:357-365; Visser, 2005, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 19:55-72)。しかしながら、モデルを構築し有効とするために用いられるコホートは、U AとR Aを識別するよりもむしろ、疾患(特に侵食性疾患)の進行度を測定する目的で、U A患者だけでなく、分類された病気(例えば、リウマチ関節炎、反応性関節炎等)の患者も含め全ての早期関節炎患者から構成されている。このように、これらのモデルは、U A患者の鑑別診断を補助することができず、またU A患者においてR Aの発症を予測することができない。また上述したように、従前のモデルが予測能力を有していないという欠陥に対処する、U A患者がR Aを発症するかどうかを予測する方法が必要である。

10

## 【 0 0 0 9 】

【非特許文献1】Best Practice & Research Clinical Rheumatology 19:137-146, 2005

【非特許文献2】Arthritis Rheum. 46:357-365, 2002 Visser 他,

【非特許文献3】Best Practice & Research Clinical Rheumatology 19:55-72, 2005, Visser

20

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 0 】

本発明の第1の態様では、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する方法に関する。より好ましくは、前記方法は以下のステップを含む方法である。

a) 個体のために、以下の臨床パラメータ値のうち少なくとも1つを測定するステップ

i) C反応性タンパク質の濃度

ii) リウマチ因子の有無

iii) 抗CCP抗体の有無

30

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVAS(ビジュアルアナログスケール)で測定した長さ、触覚過敏関節数、の少なくとも1つを含む、付加的な臨床パラメータ値のセットを測定するステップ、及び腫脹関節数を測定するステップ。

c) ステップ a) と b) により測定されるパラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測するステップ。

## 【 0 0 1 1 】

方法のステップ a) においては、3つの臨床パラメータ値、すなわち臨床的検査値のうち少なくとも1つが測定される。他の実施形態においては、3つの臨床パラメータ値のうち2つ、若しくはパラメータ値のうち3つの全てが測定される。前記パラメータ値は、個体より採取される、体液(例えば、血液)の試料、又は血清若しくは血漿のような血液分画物の試料より、インビドロ(in vitro)で測定される。他の実施形態においてはグループ a) の少なくとも1つのパラメータ値とグループ b) の少なくとも1つのパラメータ値を用いることにより; グループ a) の少なくとも2つのパラメータ値を用いて、グループ b) のパラメータ値を用いないで; グループ a) のパラメータ値を用いないで、グループ b) の少なくとも2つのパラメータ値を用いることにより; 予測は、実行される。

40

## 【 0 0 1 2 】

測定される3つの臨床パラメータ値のうち1つは、C反応性タンパク質の濃度である。もう一つの方法として、高感度(HS)CRPの濃度が用いられる。このように、一実

50

施形態において、CRPの濃度が測定される。他の実施形態において、赤血球沈降速度（ESR）はCRPの濃度の測定の代わりに、或いはCRPの濃度の測定と組み合わせられて、用いられる。また、一実施形態として、CCP抗体を測定する；CCP1又はCCP3のような、その他のCCP変異に対する抗体も、また用いられる。さらに、抗CCPの陽性又は陰性の測定の代わりに用いられる、抗CCP抗体価の測定が上記ステップa) iii) である。

【0013】

他の測定すべき臨床パラメータは、IgG、IgM、IgAを含めた任意の抗体型である、リウマチ因子（RF）自己抗体の有無である。一実施形態において、リウマチ因子高抗体（Rheumatoid factor antibody positivity）が評価される。他の実施形態において、リウマチ因子抗体価が測定される。

10

【0014】

他の測定すべき臨床パラメータは、環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体の有無である。一実施形態において、CCP2抗体が測定される。他の実施形態において、CCP1抗体又はCCP3抗体が測定される。一実施形態において、抗CCP高抗体が測定される。他の実施形態において、抗CCP抗体価が測定される。

【0015】

一実施形態によると、ステップa)は、個体の試料（例えば、血液試料）の提供、及びi) C反応性タンパク質の血清濃度、ii) リウマチ因子の有無、iii) 抗CCP抗体の有無、の少なくとも一つのインビドロでの測定を含む。他の実施形態においては、これらのうちの2つ、若しくはこれらのうちの3つの全てが測定される。加えて、上記のもう一つの測定も、またIg型（赤血球沈降速度、高感度CRP、抗CCP価、CCP1抗体又はCCP3抗体、その他RF抗体）でなされる。

20

【0016】

方法のステップb)においては、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、圧痛関節数の少なくとも一つを含む、付加的な臨床パラメータ値の少なくとも一つが測定され、及び腫脹関節数が測定される。これらのパラメータ値は、パラメータ値に関する質問票に関する、患者又は医療関係者の回答によって決定される。このように、パラメータ値は個体の体を測定することを要しない。一実施形態において、朝のこわばりVASは、ビジュアルアナログスケール（0～100）で評価される。他の実施形態においては、朝のこわばりの程度が用いられる。圧痛関節数及び腫脹関節数として数えられる44の関節の各々に対して、0-1を基準とした評価が実行される。ステップb)において測定される、付加的な臨床パラメータ値のセットは、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、圧痛関節数、腫脹関節数を包含する。加えて、RA又は他の関節炎の形態に関する、臨床的症状の評価に関する他の有効な手段は、疾患活動性、100mm VAS、100mm VASによる患者の包括的な健康に関する評価、DAS28、DAS44、HAQ、又はDLなどの医師による評価を考慮して、適用される。一実施形態において、予測得点は各々のパラメータ値に関する総リスク値として計算される。臨床パラメータに関する個体のリスク値は、a) ~ i) における値の、好ましくは50%～150%までの間、75%～125%までの間、又は80%～120%までの間で定義される。

30

40

- a) C反応性タンパク質が 5 mg/L 未満の場合 0  
 C反応性タンパク質が 5 ~ 50 mg/L の場合 0.6  
 C反応性タンパク質が 50 mg/L より多い場合 1.6
- b) リウマチ因子が存在しない場合 0  
 リウマチ因子が存在する場合 0.8
- c) 抗CCP抗体が存在しない場合 0  
 抗CCP抗体が存在する場合 2.1
- d) 各々の年齢に対して 0.02
- e) 男性の場合 0

50

- 女性の場合 0.8
- f) 手や足の小関節を含めた場合 0.6  
 対称性障害である場合 0.5  
 上肢を含めた場合 0.8  
 上肢及び下肢を含めた場合 1.3
- g) 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合 0  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが26~90mmである場合 1  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合 2.2
- h) 圧痛関節数が4~10である場合 0.6  
 圧痛関節数が10よりも大きい場合 1.2
- i) 腫脹関節数が4~10である場合 0.4  
 腫脹関節数が10よりも大きい場合 1

また、予測得点の最大値は、100歳の場合の1.4である。これらのパラメータ値は回帰係数を示しており、下記のパラメータ値は、上記パラメータ値を概算したものであり、簡略化している。加えて、(例えば、各々の数値を100倍、若しくは年齢を12月表示に変換するなど)等価な評価システムを与える乗数が、用いられる。より好ましくは、臨床パラメータに関する個体のリスク値は、a) ~ i) における値の、好ましくは75% ~ 125%までの間、80% ~ 120%までの間、又は90% ~ 110%までの間で定義される。

- a) C反応性タンパク質が5 mg/L 未満の場合 0  
 C反応性タンパク質が5 ~ 50 mg/L の場合 0.5  
 C反応性タンパク質が50 mg/L より多い場合 1.5
- b) リウマチ因子が存在しない場合 0  
 リウマチ因子が存在する場合 1
- c) 抗CCP抗体が存在しない場合 0  
 抗CCP抗体が存在する場合 2
- d) 各々の年齢に対して 0.02
- e) 男性の場合 0  
 女性の場合 1
- f) 手や足の小関節を含めた場合 0.5  
 対称性障害である場合 0.5  
 上肢を含めた場合 1  
 上肢及び下肢を含めた場合 1.5
- g) 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合 0  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが26~90mmである場合 1  
 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合 2
- h) 圧痛関節数が4~10である場合 0.5  
 圧痛関節数が10よりも大きい場合 1
- i) 腫脹関節数が4~10である場合 0.5  
 腫脹関節数が10よりも大きい場合 1

また、予測得点の最大値は、100歳の場合の1.4である。

#### 【0017】

本発明の方法では、リウマチ関節炎の発症するリスクは、個体の予測得点を、所定の確率分布に従って予測得点に関連するリスクに相関させることによって測定される。任意の所定の確率分布においては、予測得点がおよそ0である場合はリスクがおよそ0.0であることに、予測得点がおよそ6~8である場合はリスクがおよそ0.5であることに、そして予測得点がおよそ1.4である場合はリスクがおよそ1.0であることに相関する。所定の確率分布の一例は、図5として図示されている確率分布である。

#### 【0018】

一実施形態において、ここに記載されている方法は最近発症した未分化関節炎などの、

最近発症した関節炎を呈する個体に対して適用される。本明細書において未分化関節炎（U A）は、鑑別診断をするにあたり、例えば、米国リウマチ学会（A C R）の1987年のリウマチ関節炎に関する分類基準（参照例 Arnette et al., 1988, Arthritis Rheum. 31:315-324）のような分類基準を利用した鑑別診断ができない関節炎として定義される。最近発症した関節炎を患う個体は、不快感を訴えてから1年未満（好ましくは6月未満）の個体として定義される。

#### 【0019】

他の実施形態においては、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する方法に関する。前記方法は以下のステップを含む方法である。

a) 個体のために、以下の臨床パラメータ値のうち少なくとも1つのセットをコンピュータに読み込むステップ。

i) C反応性タンパク質の血清濃度

ii) リウマチ因子の有無

iii) 抗CCP抗体の有無

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、触覚過敏関節数、の少なくとも1つを含む、付加的な臨床パラメータ値のセットをコンピュータに読み込むステップ、及び腫脹関節数を測定するステップ。

c) コンピュータに個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測させるステップ。

前記コンピュータは、プロセッサ及びメモリを有し、前記プロセッサが前記メモリからリードし、及び前記メモリにライトするために実装され、前記メモリが、ステップa)

とb)により測定されるパラメータ値を、上記で定義されているような各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測するためのキャパシティを前記プロセッサに供給するために配列されたデータと命令を含む。

#### 【0020】

他の実施形態は、上記で定義されたような手段を実行するためのコンピュータである。好ましくは、前記コンピュータは図1として図示されているコンピュータである。前記コンピュータは、プロセッサ及びメモリを有し、前記プロセッサが前記メモリからリードし、及び前記メモリにライトするために実装され（arranged）、前記メモリが、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する手段、すなわち上述の少なくともa)、b)、c)のステップを含む手段を実行するためのキャパシティを前記プロセッサに供給するために配列された（arranged）データと命令を含む。一実施形態において、コンピュータは試料の分析データ信号を受信するために、（例えば、血液試料のような体液試料を分析するための）試料分析装置に接続する入力を備え、またプロセッサは、前記分析データ信号である、i) C反応性タンパク質の血清濃度、ii) リウマチ因子の有無、iii) 臨床パラメータとしての前記試料の抗CCP抗体の有無、より測定（判定）するために実装される。プロセッサは各々のパラメータ値に関する総リスク値としての予測得点を計算するために実装される。もう一つの方法として、上述したように患者の予測得点を、所定の確率分布に従って予測得点に関連するリスクに相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症に関する予測リスクを測定するために実装される。

#### 【0021】

さらに別の態様では、上記のコンピュータより構成される試料分析装置を備える。試料分析装置は、体液の試料のための分析装置である。試料分析装置は、血液試料、又は血清、若しくは血漿のような血液分画物の試料のような、体液の試料のための分析装置である。

#### 【0022】

さらなる別の態様では、本発明はデータ、及び命令を有し、プロセッサを備えたコンピュータのメモリにロードされるように実装されたコンピュータプログラムプロダクトに関し、前記プロセッサが前記メモリからリードし、及び前記メモリにライトするために実装され、前記データ、及び命令は未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症する

かどうかを予測する手段を実行するためのキャパシティを前記プロセッサに供給するために実装される。前記手段は少なくとも上記 a)、b)、c) のステップより構成される。さらなる態様において、本発明はコンピュータプログラムプロダクトを備えたデータ記憶媒体に関する。

【0023】

他の実施形態において、患者又は医療関係者は臨床パラメータ値 (b)、及びウェブポータルよりデータを入力することにより、一つ以上の臨床検査値 (a) を入力し、リウマチ関節炎の発症のリスクの測定結果をウェブポータルより、又は電子メール、ファックス、若しくは普通郵便経由での送付により受信する。

【0024】

加えて、ESR、HAQ、侵食性の有無のような、その他の臨床パラメータは、CRP と一緒に、またその代わりにアルゴリズムに用いられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本発明の実施形態は、全体を通して、同じ参照番号は同じ要素を示す添付図を参照することにより説明する。本明細書の記載の中で使用される用語は、単に発明のある特定の実施形態の詳細な記述と共に用いられるだけであって、任意の制限、又は限定的な方法で解釈されるようには意図されていない。さらに、本発明の実施形態は複数の新規な特徴を含んでも良いが、これら新規な特徴は、いずれも単独で本発明の好ましい属性を与えるものではなく、明細書に記載されている発明を実施するために必須のものでもない。本明細書及び本請求項の中で、動詞 "to comprise"、及びその活用は、当該言葉に続く事項に包含される意味の内容に限定されることなく用いられ、言及されない事項が特に除外されることはない。さらに、不定冠詞の "a"、又は "an" による要素への参照は、要素が一つ以上存在する可能性を否定しない。

【0026】

後述するように、手段は未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測することを目的とする。当該方法は以下のステップを含む。

a) 個体に関する以下の臨床パラメータ値の少なくとも一つを測定

i) C 反応性タンパク質 (CRP) の血清濃度、若しくは高感度 C 反応性タンパク質 (HS-CRP) の血清濃度、又は赤血球沈降速度 (ESR)

ii) リウマチ因子自己抗体の有無、又はリウマチ因子自己抗体価

iii) 抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体の有無、又は抗 CCP 抗体価

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを VAS で測定した長さ、触覚過敏関節数、の少なくとも一つから構成される、付加的な臨床パラメータ値のセットの測定、及び腫脹関節数を測定するステップ。

c) ステップ a) と b) により測定されるパラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測するステップ。

【0027】

ステップ a) においては、3つの臨床パラメータ値、すなわち臨床的検査値のうち少なくとも一つが測定される。他の実施形態においては、3つの臨床パラメータ値のうち2つ、若しくはパラメータ値のうち3つの全てが測定される。さらに、グループ a) の少なくとも一つのパラメータ値とグループ b) の少なくとも一つのパラメータ値を用いることにより；グループ a) の少なくとも2つのパラメータ値を用いて、グループ b) のパラメータ値を用いないで；グループ a) のパラメータ値を用いないで、グループ b) の少なくとも2つのパラメータ値を用いることにより；予測は、実行される。前記パラメータ値は、個体より採取される、体液 (例えば、血液) の試料、又は血清若しくは血漿のような血液分画物の試料より、インビトロで測定される。

【0028】

C 反応性タンパク質 (CRP) は典型的な急性相反応物質であると考えられ、肝細胞の

10

20

30

40

50

組織損傷、又は炎症に対する調整反応の一部として肝臓で合成される。CRPの濃度は、組織の損傷及び炎症の様々な種類に応じて数倍に増加し、重要な疾患指標と見做される。CRPの濃度を測定するための様々な適切な分析評価は、従来技術として知られている。高感度(HS)CRPは、循環器疾患のリスクを検出するのに用いられるが、HS CRPを用いて測定される濃度のダイナミックレンジは、UA患者において検出することができる。このように、一実施形態において、CRPの濃度は測定される。他の実施形態では、赤血球沈降速度(ESR)は炎症の指標として、CRPの濃度の測定の代わりに、或いはCRPの濃度の測定と組み合わせられて、用いられる。これら他の実施形態は、本発明で説明する方法にもまた用いられる。

#### 【0029】

測定すべき、もう一つの臨床パラメータは、リウマチ因子(RF)自己抗体の有無、又はRF自己抗体価である。他のアイソタイプ(例えば、IgG型、IgA型)は本発明で記載される方法において測定されるが、例えば、IgG型のリウマチ因子は通常IgMクラスの自己抗体であり、リウマチ因子は内因性免疫グロブリンに対する自己抗体である。本願の開示においては、健常者の5%未満において陽性となる、いかなる方法においても、血清RFの異常量を実証することで個体の試料にRFが存在するものとして考慮される。RFの濃度を測定するための適切な検査は、当該技術分野において知られている。一実施形態において、リウマチ因子高抗体が測定される。他の実施形態において、リウマチ因子抗体価が測定される。

#### 【0030】

他の測定すべき臨床パラメータは、環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体の有無である。例えば、CCPの種類には、CCP1、CCP2、CCP3を包含する。一実施形態において、CCP2抗体は測定される。ELISA法(Immunoscan RA Mark 2 obtainable from Euro-Diagnostica, Arnhem, The Netherlands)において、任意のユニットが少なくとも25である場合、個体からの試料にCCP抗体が有るものと考慮される。抗CCP高抗体に関する適切なテストは、Van VenrooijとVan de Putte(2003, Ned Tijdschr Geneeskde. 147(5): 191-4)により記載されている。一実施形態において、抗CCP高抗体が測定される。他の実施形態において、抗CCP抗体価が測定される。

#### 【0031】

一実施形態によると、ステップa)は、個体の試料(例えば、血液試料)の提供、及びi)C反応性タンパク質の血清濃度、ii)リウマチ因子の有無、iii)抗CCP抗体の有無、の少なくとも一つのインピドロにおける測定を含む。

#### 【0032】

方法のステップb)においては、付加的な臨床パラメータ値の少なくとも一つは、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の測定、の少なくとも一つから決定される。これらのパラメータは、パラメータに関する質問票に関する、患者又は医療関係者の回答によって決定される。このように、パラメータは個人の身体で測定することを要しない。一実施形態において、朝のこわばりをVASで測定するために、患者は朝のこわばりをビジュアルアナログスケール(0~100)で評価することを求められ、好ましくは、朝のこわばりの持続時間の代わりに朝のこわばりの程度を用いる(Hazes et al, 1993 J Rheumatol 20:1138-42; Vliet Vlieland et al., 1997, J Clin Epidemiol 50:757-63)。圧痛関節数及び腫脹関節数について44の関節数をカウントし、各々に対して、0~1点の点数をつけた(参照 van Riel et al., 2000; In: "EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis."; Alphen aan den Rijn, The Netherlands: Van Zuiden Communications; 2000, 10-11)。ステップb)において測定される、付加的な臨床パラメータ値のセットは、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、圧痛関節数、腫脹関節数を包含する。加えて、医師の疾患活動性(100mm VAS)に対する評価や患者の健康に関する包括的評価(100mm VAS、DAS28、DAS44、HAQ、又はDL)等の、RA又は他の関節炎の形態の臨床的症状の評価に有効な

10

20

30

40

50

他の手段を適用することができる。一実施形態において、予測得点は各々のパラメータ値に関する総リスク値として計算される。臨床パラメータに関する個体のリスク値は、a) ~ i) における値の、好ましくは50%~150%までの間、75%~125%までの間、又は80%~120%までの間で定義される。

- |    |                                |      |    |
|----|--------------------------------|------|----|
| a) | C反応性タンパク質が 5 mg / L 未満の場合      | 0    |    |
|    | C反応性タンパク質が 5 ~ 50 mg / L の場合   | 0.6  |    |
|    | C反応性タンパク質が 50 mg / L より多い場合    | 1.6  |    |
| b) | リウマチ因子が存在しない場合                 | 0    |    |
|    | リウマチ因子が存在する場合                  | 0.8  |    |
| c) | 抗CCP抗体が存在しない場合                 | 0    | 10 |
|    | 抗CCP抗体が存在する場合                  | 2.1  |    |
| d) | 各々の年齢に対して                      | 0.02 |    |
| e) | 男性の場合                          | 0    |    |
|    | 女性の場合                          | 0.8  |    |
| f) | 手や足の小関節を含めた場合                  | 0.6  |    |
|    | 対称性障害である場合                     | 0.5  |    |
|    | 上肢を含めた場合                       | 0.8  |    |
|    | 上肢及び下肢を含めた場合                   | 1.3  |    |
| g) | 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合  | 0    |    |
|    | 朝のこわばりをVASで測定した長さが26~90mmである場合 | 1    | 20 |
|    | 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合  | 2.2  |    |
| h) | 圧痛関節数が4~10である場合                | 0.6  |    |
|    | 圧痛関節数が10よりも大きい場合               | 1.2  |    |
| i) | 腫脹関節数が4~10である場合                | 0.4  |    |
|    | 腫脹関節数が10よりも大きい場合               | 1    |    |

また、予測得点の最大値は、100歳の場合の1.4である。これらのパラメータ値は回帰係数を示しており、下記のパラメータ値は、上記パラメータ値を概算したものであり、簡略化している。加えて、(例えば、各々の数値を100倍、若しくは年齢を12月表示に変換するなど)等価な評価システムを与える乗数が用いられる。上記で示された特定の値が前述の範囲内に収まることが理解されるであろう。ある実施形態において、臨床パラメータに関する個体のリスク値は、a) ~ i) における値の、好ましくは75%~125%までの間、80%~120%までの間、又は90%~110%までの間で定義される。

- |    |                                |      |    |
|----|--------------------------------|------|----|
| a) | C反応性タンパク質が 5 mg / L 未満の場合      | 0    |    |
|    | C反応性タンパク質が 5 ~ 50 mg / L の場合   | 0.5  |    |
|    | C反応性タンパク質が 50 mg / L より多い場合    | 1.5  |    |
| b) | リウマチ因子が存在しない場合                 | 0    |    |
|    | リウマチ因子が存在する場合                  | 1    |    |
| c) | 抗CCP抗体が存在しない場合                 | 0    |    |
|    | 抗CCP抗体が存在する場合                  | 2    | 40 |
| d) | 各々の年齢に対して                      | 0.02 |    |
| e) | 男性の場合                          | 0    |    |
|    | 女性の場合                          | 1    |    |
| f) | 手や足の小関節を含めた場合                  | 0.5  |    |
|    | 対称性障害である場合                     | 0.5  |    |
|    | 上肢を含めた場合                       | 1    |    |
|    | 上肢及び下肢を含めた場合                   | 1.5  |    |
| g) | 朝のこわばりをVASで測定した長さが26mm未満である場合  | 0    |    |
|    | 朝のこわばりをVASで測定した長さが26~90mmである場合 | 1    |    |
|    | 朝のこわばりをVASで測定した長さが90mmよりも長い場合  | 2    | 50 |

- h) 圧痛関節数が 4 ~ 10 である場合 0.5  
 圧痛関節数が 10 よりも大きい場合 1  
 i) 腫脹関節数が 4 ~ 10 である場合 0.5  
 腫脹関節数が 10 より大きい場合 1

また、予測得点の最大値は、100 歳の場合の 14 である。

【0033】

現在の方法では、リウマチ関節炎の発症するリスクは、患者の予測得点を、所定の確率分布に従って予測得点に関連するリスクに相関させることによって測定される。任意の所定の確率分布においては、予測得点がおよそ 0 である場合はリスクがおよそ 0.0 であることに、予測得点がおよそ 6 ~ 8 である場合はリスクがおよそ 0.5 であることに、そして予測得点がおよそ 14 である場合はリスクがおよそ 1.0 であることに相関する。所定の確率分布の一例は、図 5 として図示されている確率分布である。

10

【0034】

一実施形態において、本明細書に記載されている方法は、より好ましくは最近発症した未分化関節炎などの、最近発症した関節炎を呈する個体に対して適用される。

【0035】

他の実施形態においては、未分化関節炎を患う個体がリウマチ関節炎を発症するかどうかを予測する方法を提供する。前記方法は以下のステップを含む方法である。

a) 個体のために、以下の臨床パラメータ値のうちの 1 つのセットをコンピュータに読み込むステップ。

20

- i) C 反応性タンパク質の血清濃度  
 ii) リウマチ因子の有無  
 iii) 抗 CCP 抗体の有無

b) 患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりを VAS で測定した長さ、触覚過敏関節数、の少なくとも 1 つから構成される、付加的な臨床パラメータ値のセットをコンピュータに読み込むステップ、及び腫脹関節数を測定するステップ。

c) コンピュータに個体のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測させるステップ。

前記コンピュータは、プロセッサ及びメモリより構成され、前記プロセッサは前記メモリからリードし、及び前記メモリにライトするために実装され、前記メモリが、ステップ a) と b) により測定されるパラメータ値を、上記で定義されているような各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個々のリウマチ関節炎の発症のリスクを予測するためのキャパシティを前記プロセッサに供給するために配列されたデータと命令を含む。

30

【0036】

図 1 は本明細書において記載される、一又は複数の実施形態で用いられるようなコンピュータ 10 の実施例の概略図を示している。図 1 に例示しているように、コンピュータ 10 は算術演算を実行するためのプロセッサ 12 を有する。プロセッサ 12 は、テープ装置 13、ハードディスク 14、リードオンリーメモリ (ROM) 15、イーイーピーロム (電氣的にプログラム内容を消去、及びプログラム可能な ROM) (EEPROM) 16、ランダムアクセスメモリ (RAM) 17 のような、命令とデータを格納したメモリユニットに接続される。プロセッサ 12 は、キーボード 18、及びマウス 19 のような一又は複数の入力デバイス、ディスプレイ 20、及びプリンター 21 のような一又は複数の出力デバイス、フロッピー (登録商標) ディスク 23、又は CD ROM 24 を読み込む一又は複数の読み取り装置 22 にまた接続される。ある実施形態においては、コンピュータシステム 10 はプロセッサ 12 によって読み込み可能かつ実行可能なプログラムラインを有する。

40

【0037】

図 1 に示されているコンピュータ 10 は、コミュニケーションネットワーク 27 を介して、他のコンピュータシステム (図示されていない) に接続されるように配置された入出力デバイス (I/O) 26 をまた有する。図 1 の例示の実施形態において、試料分析装置

50

32はネットワーク27とデータ通信する。図1の実施形態において、ローカル試料分析装置30はコンピュータ10に隣接するように位置し、リモート試料分析装置32は、コンピュータ10より離れたところに位置し、ネットワーク27を介してコンピュータ10と通信する。いくつかの実施形態においては、多数の試料分析装置30、32がコンピュータ10と通信する。例えば、一実施形態において、当該システムはローカル試料分析装置30を包含せず、複数のリモート試料分析装置32を有する。

【0038】

図1の実施形態において、サーバー40はまたネットワーク27とデータ通信する。いくつかの実施形態においては、サーバー40は試料分析装置30、32より受信したデータを格納し、コンピュータ10に前記データを提供する。他の実施形態においては、サーバー40、及び/又は試料分析装置30、32は、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するために、例えば、以下に記載するシステムと方法を用いるなどして、試料分析装置30、32によって測定されたデータについて演算を実行するように構成される。リウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するために、演算処理するデバイスとしてのコンピュータ10を以下で説明する。一方、試料分析装置30、32、又はサーバー40のような、その他のコンピューティングデバイスは、これらの演算を実行し、リウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するために構成される。

10

【0039】

一実施形態において、コンピュータ10は、ウェブブラウザのようなディスプレイデバイス20で表示される、グラフィカルユーザーインターフェースを介して、情報、及びサーバー40において実行されるソフトウェアにアクセスする。本実施形態において、コンピュータ10は、サーバー40に格納され、試料分析装置30より提供されるデータを、例えば医師などにより、閲覧するためのインターフェースを提供する。一実施形態において、ディスプレイデバイス20で表示されるユーザーインターフェースは、ネットワーク27を介して、試料分析装置30より受信されたデータを包含する。

20

【0040】

一実施形態において、コンピュータ10は図1に図示されているよりもより多くの及び/又は他のメモリユニット、入力デバイス、読み取りデバイスの、全て又はいずれかを有する。さらに、それらの一又は複数のデバイスは、必要に応じて、プロセッサ12より物理的に離れた位置に設置される。典型的なプロセッサ12は一つのボックスとして図示されているが、当業者においては周知のように、並列に処理されるプロセッシングユニット、又は互いに離れたところに位置する一つのメインプロセッサユニットによって制御される幾つかのプロセッシングユニットを有する。

30

【0041】

図1に示されている、全ての接続は物理的な接続として図示されているが、これらの一又は複数の接続は、無線接続としてもよい。接続ユニットは、何らかの方法で、互いに通信するように配置されることを示しているに過ぎない。

【0042】

コンピュータ10はコンピュータシステムとして示されるが、アナログ、及び/又はデジタルの信号処理システム、及び/又は本明細書において記載された機能を実行するために実装されたソフトウェアテクノロジーとして機能する。

40

【0043】

コンピュータ10に関する、上記の詳細な説明は、パーソナルコンピュータ、サーバー、ラップトップ型パソコン、携帯情報端末(PDA)、パームトップなどの数種類の装置に関して言及している。これらの装置の全ては、異なる種類のコンピュータシステムである。

【0044】

メモリユニット13、14、15、16、17は、プロセッサ12によって読み取り可能、かつ実行可能なプログラムラインを有する。プログラミングラインは、下記の一又は複数の方法を実行するための機能を、コンピュータ10に提供するようなものである。

50

## 【0045】

上記のように、コンピュータ10は通信リンクによって、試料分析装置30、32に接続される。試料分析装置30、32は、個体の血液試料、その他の生体試料を受けるように実装され、血液試料に関する測定を実行する。試料分析装置30、32は、例えば、i) C反応性タンパク質の血清濃度、ii) リウマチ因子の有無、及び/又はiii) 抗CCP抗体の有無などの臨床パラメータ値のセットを血液試料より測定するように実装される。

## 【0046】

図1の実施形態において、例えば、上記のパラメータi) ~ iii) のような臨床パラメータのセットに関する臨床パラメータ値を測定するために、試料分析装置30、32より、血液試料の測定に関するデータ信号を受信するようにコンピュータ10が実装される。一実施形態において、コンピュータ10と試料分析装置30との接続は、直接に有線、若しくは無線接続32を介して、又はネットワーク27を経由するような、有線、及び/又は無線双方向通信リンクを有する。もう一つの方法として、臨床パラメータ値が異なる試料分析装置によって測定される場合において、コンピュータ10は異なる試料分析装置30に対して各々、接続するように複数の接続を、また有する。

10

## 【0047】

コンピュータ10は、試料分析装置30、32によって測定される臨床パラメータの少なくとも一つを読み取り、少なくとも一つの臨床パラメータをメモリユニット13、14、15、16、17に格納するために実装される。

## 【0048】

メモリ13、14、15、16、17、キーボード18及びマウス19のような入力デバイス、又は、例えば、フロッピー（登録商標）ディスク23、又はCD ROM 24等を読み込む一又は複数の読み取り装置22からの、少なくとも一つの臨床パラメータを読み込むことによって、コンピュータ10は臨床パラメータの少なくとも一つを、また測定する。

20

## 【0049】

コンピュータ10は、例えば、患者の年齢、患者の性別、関節の病状部位、朝のこわばりをVASで測定した長さ、圧痛関節数、及び腫脹関節数の少なくとも一つを含む、付加的な臨床パラメータ値のセットを受信するために、さらに実装される。他の実施形態においては、より少ない又は追加の臨床パラメータがコンピュータ10により受信され、リウマチ関節炎の発症の予測リスクを策定するために使用される。一実施形態において、付加的な臨床パラメータ値はグラフィカルユーザーインターフェース、すなわちディスプレイデバイス20に表示される情報に応じて、例えば、キーボード、及び/又はマウスのような、一又は複数の入力デバイスを用いて、コンピュータ10に入力される。例えば、グラフィカルユーザーインターフェースは、ユーザーに複数の臨床パラメータ値の各々の入力を促すように環境が設定される。一実施形態において、入力された臨床パラメータ値の各々は、リウマチ関節炎発症の予測リスクを測定するために用いられる。他の実施形態において、選択された臨床パラメータ値はリウマチ関節炎発症の予測リスクを測定するために用いられる（本明細書において、「予測リスク」と称する）。一実施形態において、グラフィカルユーザーインターフェースに入力され、コンピュータ10によって処理される臨床パラメータ値の数が増加すると予測リスクの信頼性も向上する。このように予測リスクがわずかに2つの臨床パラメータ値に基づいて決定されるが、予測リスクを決定する際に付加的な臨床パラメータ値が受信され、検討されると、予測リスクの信頼度は向上する。

30

40

## 【0050】

一実施形態において、コンピュータ10はメモリ13、14、15、16、17、キーボード18、及びマウス19のような入力デバイス、又は、例えば、フロッピー（登録商標）ディスク23、又はCD ROM 24等を読み込む一又は複数の読み取り装置22からの、付加的なパラメータ値を読み込むように実装される。

## 【0051】

上記のように、コンピュータ10は、少なくとも2つの臨床パラメータ値を、各々の特

50

定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定するために実装される。コンピュータ10により、ディスプレイ20、及びプリンター21のような、一又は複数の出力デバイスを使用することで、予測リスク値を出力する。コンピュータ10は、ネットワーク27経由で、他のコンピュータシステム（図示されていない）に予測リスク値を送信するために、また実装される。

【0052】

一実施形態において、予測リスクはリモートコンピューティングシステムに送信され、グラフィカルユーザーインターフェースを介して、ユーザーに表示される。他の実施形態においては、予測リスクは電子メールを利用して、患者、医師、及び/又は他のコンピューティングシステムに送信される。別の実施態様においては、個人及び/又は医師に、ファクシミリで送信又は印刷して送付する。ある実施形態において、各々の臨床パラメータ値に関連したリスク値と患者に関する総リスク値が、コンピュータ10より別のコンピューティングデバイスに、また送信される。一実施形態において、予測リスク値はサーバー40に格納され、個体及び医療関係者のような、予測リスクを閲覧するための、正当な権限を有するユーザーにアクセス可能とする。

10

【0053】

図2は、本発明の実施形態に従って、コンピュータ10、又は他のコンピューティングデバイスにより実行される、フローチャートの順序を図式的に示している。実施形態に応じて、以下に記載されている特定の動作が除外されたり、その他の動作が追加されたり、また動作順序が変更される。

20

【0054】

最初の動作100において、コンピュータ10は処理の実行を開始する。当該動作は、例えばディスプレイデバイス20に表示されるグラフィカルユーザーインターフェースに、ユーザーが入力することにより始動する。

【0055】

次の動作101においてコンピュータ10は、試料分析装置30、32を使用して、少なくとも臨床パラメータの一つを測定する。当該動作は、101a)プロセッサ12が、試料分析装置30、32に対して、血液試料の測定値に関連するデータ信号を、プロセッサ12に出力するように要求するステップ、101b)プロセッサ12がデータ信号を受信するステップ、101c)プロセッサ12が(任意で)測定値に関連するデータ信号をメモリ13、14、15、16、17に格納するステップを含む。好ましい実施形態において、試料分析装置30、32から受信されるデータ信号は、各々の一又は複数の臨床パラメータに関連するパラメータ値、例えば、血液試料におけるC反応性タンパク質の血清濃度、血液試料におけるリウマチ因子の有無を示すようなパラメータ値を含む。一実施形態において、動作101a)は、例えば、上記i)~iii)の臨床パラメータに関する臨床パラメータ値など、臨床パラメータ値のセットの測定に関連する、血液試料に関する特定の測定を実行するように、プロセッサ12は試料分析装置30、32に要求する動作を、また含む。

30

【0056】

次の動作102において、プロセッサ12は、一又は複数の上述した入力デバイス、あるいはメモリ13、14、15、16、17に既に格納されている関連データを使用して、付加的な臨床パラメータ値の少なくとも一つを測定する。上述したように、付加的な臨床パラメータ値は、グラフィカルユーザーインターフェースを介して、コンピュータ10のようなコンピューティングデバイスに入力される。一実施形態において、付加的な臨床パラメータ値は、個人からのコメントに応じて、介護士によってコンピュータ10に入力される。他の実施形態においては、ユーザーインターフェースは、個体が当該方法に使用する付加的な臨床パラメータを入力することができるように、コミュニケーションネットワーク上のコンピュータを介して個体が利用することができる。

40

【0057】

50

更なる動作 103 において、コンピュータ 10 は、上記、動作 101 及び 102 において測定される、臨床パラメータ値及び付加的な臨床パラメータ値の少なくとも 2 つの各々を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることによって、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクを測定する。これらのリスク値は、個体の総リスク値を測定するために、組み合わせられる。最終的に、総リスク値は、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクに関連付けられる。一実施形態において、各々の臨床パラメータ値に関する値の範囲を特定のリスク値に関連付ける。他の実施形態において、特定の臨床パラメータに関するリスク値は、各々の臨床パラメータに関する特定の方式に従って測定される。一実施形態において、総リスク値は、臨床パラメータ値に関連する各々のリスク値の合計である。他の実施形態において、総リスク値は、一部のリスク値のみを用いることによって計算される。

10

**【0058】**

一実施形態において、総リスク値の範囲は、個体がリウマチ関節炎を発症する予測リスクに各々関連付けられる。総リスク値の範囲数、及び当該範囲に関連する予測されるリスクの精度は、アプリケーションに依存して変動する。例えば、一実施形態において、2 つの総リスク値範囲のみが用いられ、第一の範囲内にある総リスク値が、個体がリウマチ関節炎を発症する可能性があることを示す予測リスクに関連付けられ、第二の範囲内にある総リスク値が、個体がリウマチ関節炎を発症しない可能性が高いことを示す予測リスクに関連付けられる。他の実施形態において、総リスク値がリウマチ関節炎の発症するリスクを低、中、高とするような、3 つの予測リスクの 1 つに関連付けられる。他の実施形態において、総リスク値が、例えば、5、10、15、20 等のいくつかの予測リスク得点に、各々関連付けられる。一実施形態において、予測リスク得点が、個体がリウマチ関節炎を発症する一定の確率として表せられる。一実施形態において、予測リスクは総リスク値が因数となる公式に基づいて測定される。本実施形態において、各々の総リスク値が異なる予測リスクとなるとときには、総リスク値範囲は必要ではない。

20

**【0059】**

一実施形態において、パラメータ値、又はパラメータ値の範囲に関連付けられた所定の予測リスク値は、メモリ 13、14、15、16、17 に格納され、プロセッサ 12 によってメモリ 13、14、15、16、17 から読み出され、又は上記のように入力デバイスを使用することにより読み出される。

30

**【0060】**

次の動作 104 において、ディスプレイ 20 及びプリンター 21 のような一又は複数の出力デバイスを使用することによって、又は電子メール、若しくは他のユーザーにアクセス可能なサーバーに予測リスクを格納することにより、他のコンピュータシステム（図示されていない）に計算された予測リスクを送信することによって、コンピュータ 10 は個体に関するリウマチ関節炎の発症する、計算された予測リスクを出力する。また、コンピュータ 10 は、計算された予測リスク、及び / 又はリスク値と当該総リスク値を、メモリ 13、14、15、16、17、又はサーバー 40 に格納してもよい。

**【0061】**

動作 105 において、処理の実行は終了する。必要に応じて、処理は再度処理を実行するように、動作 101 において再開される。

40

**【0062】**

さらなる実施態様によると、試料分析装置 30、32、及び / 又はサーバー 40 は、図 2 に記載されている処理を実行するように構成されたコンピュータ 10 に関連する、上述したようなコンポーネントを備えたコンピュータを有する。このように、一実施形態において、試料分析装置 30、32、及び / 又はサーバー 40 は、上記で測定された少なくとも 2 つの臨床パラメータ値を、各々の特定のパラメータ値に関連する所定のリスク値に相関させることにより、個体がリウマチ関節炎を発症する予測リスク得点を計算することができる。

**【0063】**

50

図3は、各々の臨床パラメータに関するパラメータ値の範囲に関連付けられたリスク値を例示した表300である。図3の実施態様では、リスク値は各々9つの臨床パラメータに関連付けられている。他の実施形態において、多かれ少なかれ臨床パラメータはリスク値に関連付けられる。表300はメモリデバイスに優先的に格納され、リストされているパラメータのいずれかに関するリスク値を測定するためにコンピュータ10によってアクセスされる。表300は、コンピュータ10のメモリに、サーバー40、又は試料分析装置30、32において格納される。他の実施形態において、表300は、下記、図4に示されているような、印刷、又はグラフィカルユーザーインターフェースで閲覧される、ワークシート・フォーマットに変換される。

【0064】

図3の実施態様において、1列目310は臨床パラメータを、2列目320は各々の臨床パラメータに関連する、想定されるパラメータ値を、3列目330はパラメータ値の各々の範囲に関連するリスク値をリストしている。一実施形態において、各々の、個体に割り当てられるリスク値は、個体のリウマチ関節炎の発症の予測リスクに関連する、総リスク値を測定するために合計される。下表は、個体Aと個体Bの2つの個体に関する例示的パラメータ値及び表300を用いて個体に割り当てられる関連するリスク値である。

【0065】

【表 1】

## 個体Aに関するリスク値と総リスク値

パラメータ	パラメータ値	割り当てられるリスク値
年齢	50	1 (50 * 0.2)
性別	男性	0
病変分布 (Distribution of Involved)	上部及び下部	1.5
関節	四肢	
朝のこわばりの長さ	56 mm	1
凝り		
圧痛関節数	12	1
腫脹関節数	7	0.5
C反応性タンパク質の血清濃度	12	0.5
リウマチ因子	陰性	0
抗CCP抗体	陰性	2
総リスク値		7.5

10

20

## 個体Bに関するリスク値と総リスク値

パラメータ	パラメータ値	割り当てられるリスク値
年齢	75	1.5 (75 * 0.02)
性別	女性	1
病変分布 (Distribution of Involved)	対称	0.5
関節		
朝のこわばりの長さ	85	1
凝り		
圧痛関節数	12	1
腫脹関節数	10	0.5
C反応性タンパク質の血清濃度	52	1.5
リウマチ因子	陽性	1

30

40

抗CCP抗体	陰性	2
総リスク値		10

## 【0066】

上表に示されるように、個体Aの総リスク値が7.5、一方、個体Bの総リスク値は10となっている。一実施形態において、総リスク値が高いと、リウマチ関節炎を発症するリスクも高いことを示している。従って、本実施形態においては、個体Bは個体Aよりもリウマチ関節炎を発症する可能性が高い。また一方で、他の実施形態においては、リスク得点の合計が低いと、リウマチ関節炎を発症するリスクが低いことを示している。

10

## 【0067】

より詳細に以下で記載するように、これらの総リスク値は、個体に関するリウマチ関節炎を発症する、対応する予測リスクに各々関連付けられる。一実施形態において、個体に関する各々のパラメータ値は、グラフィカルユーザーインターフェースを介したコンピュータ10等のコンピューティングデバイスに入力され、コンピューティングデバイスは、例えば、メモリに格納されている表300にアクセスすることによって各々のパラメータ値に関連するリスク値を測定する。下記、図4に関する実施形態において、ユーザーは、特定のパラメータ値に関連するリスク値を手動で選択し、総リスク値を計算する。

20

## 【0068】

図4は、臨床パラメータ値を記録し、リスク値を各々の臨床パラメータ値に関連付けるために使用される、チェックリスト400を例示している。図4の実施形態において、例えば、医師のようなユーザーは、患者に関するチェックリスト300にある情報を記録し、特定のパラメータ値に関連付けられたパラメータ値の各々に対してリスク値を割り当てる。図3及び図4の実施形態において、特定のパラメータは、各々のパラメータに関連付けられた特定のリスク値と同様に、個体の総リスク値を測定するために用いられる。また一方で、他の実施形態において、総リスク値を測定するために用いるパラメータは、より少なくとも又はより多くてもよい。加えて、パラメータ値に関連付けられたリスク値は、個別の実施に左右されて高くも低くもなる。例えば、図3にリストされているパラメータの一部のみを用いる実施形態においては、特定のパラメータ値に関連付けられたリスク値は調整される。

30

## 【0069】

図5は、総リスク値の関数として、リウマチ関節炎の発症の予測リスクを図示したグラフである。図5の実施形態において、縦軸は個体に関するリウマチ関節炎の発症の予測リスクを示しており、一方横軸は個体の総リスク値を示している。このように、総リスク値は図5のグラフを用いて、予測リスクに関連付けられる。例えば、上記図3の個体Aに関する、7.5という総リスク値が計算された。図5のグラフを使用することにより、個体Aの予測リスクが約60%と割り当てられる(点510における交点を参照)。一実施形態において、60%の予測得点は、個体がリウマチ関節炎を発症する可能性が60%であることを示している。再度、図5のグラフを用いて、個体Bは総リスク値として10を割り当てられたが、これは約90%の予測リスクに対応する(点520における交点を参照)。このように、本実施形態において、個体Bのリウマチ関節炎の発症する確率が約90%であることを示している。

40

## 【0070】

一実施形態において、例えば図5において図示されているデータのような、予測リスクデータは、総リスク値を予測リスク値に変換するアルゴリズムとして表される。本実施形態において、一度総リスク値が測定されると、アルゴリズムは総リスク値を、個体がリウマチ関節炎を発症する予測リスクの割合に自動的に変換する。一実施形態において、各々のパラメータ値がコンピュータ10によって入力され、又は受信されると、アルゴリズム

50

は予測リスクを計算する。他の実施形態において、コンピュータ10は、各々のパラメータ値の入力後に予測リスク得点を測定するためのアルゴリズムを実行するように構成される。従って、パラメータ値を入力する医師又はユーザーが、追加のパラメータ値をコンピュータ10に入力した際の予測リスクの変化を見ることができる。

【0071】

図6は予測リスク得点と関連する総リスク値を格納した表600である。図6の実施形態において、総リスク値が4より小さい場合は予測リスク得点が“低”と関連付けられ、個体がリウマチ関節炎を発症する予測リスクが低いことを示している。本実施形態において、総リスク値が10より大きい場合は予測リスク得点が“高”と関連付けられ、一方総リスク値が4～10の範囲にある場合には予測リスクが“中”と関連付けられる。

10

【0072】

予測リスク得点は例示であり、後述のシステムと方法とともに使用される、予測リスク得点の範囲を制限することを目的としていない。例えば、ある実施形態において、予測リスク得点は百分率のような数値である。他の実施形態において、予測リスク得点は、例えば、Aはリウマチ関節炎を発症するリスクが非常に低いことを、Fはリウマチ関節炎を発症するリスクが非常に高いことを示す、A～Fまでの等級を個体に付与するような、等級分けをすることと類似している。他の実施形態において、予測リスク得点のその他の類型は総リスク値に関連付けられ、個体に提供される。

【0073】

下記は、パラメータ値をリスク値に、及びそれに関連する総リスク値を適切な予測リスク得点に関連付けるための特定のモデルの開発に関する記載である。以下の臨床試験データは、上記のモデルを作成する方法の例示として提供されるものであり、同様のモデルを開発するために用いられる他の方法、又はモデルに用いられるパラメータ、リスク値、若しくは予測リスク得点などを限定的なものとして意図するものではない。

20

【0074】

一実施形態において、予測リスク得点モデルとして、最近関節炎を発症した患者1900名以上の患者からなり、そのうち約1700名について少なくとも1年の追跡調査を完了しているLeiden Early Arthritisクリニックでの発端コホートのものを用いた。当該コホートは、オランダの、居住者が400,000名以下の医療地域にある、リウマチに関する唯一の施設である、ライデン大学メディカルセンターのリウマチ科で1993年に開始された。関節炎が疑われた場合、患者を直接差し向けるように一般の開業医に推奨した（健康診断で関節炎が明らかになった患者も含まれた）。初診の際に様々な変数が収集された。リウマチ専門医は、種類、関節初期症状の位置及び分布、症状のある期間、並びに初期病状の経過のような、患者により報告されているような初期症状に関して、問い合わせのあった質問に回答した。喫煙歴及び家系が査定された。患者は、ビジュアルアナログスケール（0～100）で朝のこわばりを評価された。本研究では、朝のこわばりの程度のほうが識別子として適しているため、朝のこわばりの期間の代わりに朝のこわばりの程度を用いた。健康状態質問票（HAQ）により、障害のインデックスが作成された。圧痛関節及び腫脹関節に関する44の関節数をカウントし、各々の関節を0～1点で評価した。中手指節関節及び中足趾節関節（MTP）の圧迫痛が記録された。赤血球沈降速度（ESR）、C反応性タンパク質（CRP）、IgMリウマチ因子（RF、ELISA）、及び環状シトルリン化ペプチド2（CCP）に対する抗体を測定するために基準血液試料を回収した（ELISA, Immunoscan RA Mark 2, Euro-Diagnostica, Arnhem, The Netherlands）。抗CCP抗体陽性率のカットオフレベルは、25任意単位であった。手、及び足のレントゲン写真を作成し、Sharp - van der Heijde 法に従って、評価した。

30

40

【0075】

570名の患者がACRの基準に従って分類され得ない関節炎を罹患していると診断され、未分化関節炎（UA）として確認された。1年の追跡調査後、全UA患者について、ACRの基準に従ってリウマチ関節炎又はその他の病気を発症したか否かを測定するために検査した。発端コホートのデザインが固有なために、追跡調査の期間は調査対象である

50

個体範囲において、及び分析時期（2005年7月）において相違した。UA患者の多数（94%）について、1年以上（平均追跡調査期間：8年、SD = 3年）の追跡調査を行った。

#### 【0076】

最近発症したUA患者で、メトトレキサート、又はプラシーボのいずれかを服用する、二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験においてプラセボ群に包含された患者（n = 55）は検証のために用いられた。EACコホートにもまた包含された、UA患者を除外すると、36名が未分化関節炎単独の患者となった。これらのうちの2名は、追跡調査が不能となった。各々の患者に関する、基準値からの進行得点（progression score）が計算され、1年の追跡調査後のリウマチ関節炎の発症が評価された。

10

#### 【0077】

リウマチ関節炎を発症した、又は発症しなかった未分化関節炎の患者は名義変数に関する2乗（カイ二乗）検定、及び連続変数に関するスチューデントt検定を使用することにより比較された。罹患期間が分類された。その後、全ての臨床変数は、1年の追跡調査での病気の診断結果（リウマチ関節炎、又はリウマチ関節炎ではない）を従属変数として、ロジスティック回帰分析において予想される説明変数として入力された。後退的選択手順を使用することにより、削除基準を  $p > 0.10$  として、最も重要な独立変数が特定された。ロジスティック回帰モデルでは、RAの発症が予測される可能性は、予測指標（ $B_1 * x_1 + B_2 * x_2 + B_3 * x_3 \dots B_k * x_k$ ）による共変量に関係する。共変量のB（回帰係数）は、関連する変数の予測能力の相対的な大きさを推定値として示している。各々の被検者に関する、リウマチ関節炎の発症する可能性が予測指標を用いて計算された。連続変数（年齢、VAS値、圧痛関節数、腫脹関節数、CRP）に関する効果は連続変数及び分類された変数の双方より検討された。対応する回帰係数が類似した場合、カテゴリーを統合した。VASで測定した朝のこわばりに関するデータは160名の被検者、抗CCP抗体に関するデータは64名の被検者、罹患期間に関するデータは22名の被検者で不足していた。ロジスティック回帰分析から、これらの被検者が除外されることを回避するために、中央値が補定された。8名の患者に関しては、次の変数（リウマチ因子（n = 1）、CRP（n = 1）、圧痛関節数（n = 5）、腫脹関節数（n = 4））の一又は複数が不足していたために、多変数回帰分析は562名のUA患者のデータを用いることにより実施された。

20

30

#### 【0078】

簡易的な予測ルールを設定するために、予測変数の回帰係数は、.5又は.0で終了し、.5又は.0の近い方の数になるように概算して加重点（weighted score）を得、その後独立予測変数を合計した。計算された総リスク値は、リウマチ関節炎へと進行したことが観察された割合と比較された。総リスク値のカットオフ値のいくつかについて陽性及び陰性予測値を測定した。診断能力を評価するために、受診者動作特性（ROC）曲線が構成された。ROC曲線下の面積（AUC）は、モデルの総合的、特徴的な能力に関する評価基準を提供した。妥当性確認として、交差検定が過剰適合に関する制御のために実行された。交差検定は予測状況を模倣し、各々の観察のために他の（n - 1）の観察結果に基づいた総リスク値を得る。モデルを有効にするために、ROC曲線を外部の検証コホートと同様に交差検定予測を使用して作成した。

40

#### 【0079】

UA患者570名のうち、177名の患者が追跡調査期間の一年目にリウマチ関節炎を発症し、94名の患者がその他のリウマチ性疾患を発症し、149名の患者が分類されない状態のままであり、また、150名の患者がDMARDを服用せずに炎症がなかったことから、外来受診が不要となることによって定義付けられる臨床的寛解期となった。他のリウマチに関する病気の患者、未分化関節炎の患者、寛解状態にある患者を非RAグループ（n = 393）としてまとめた。

#### 【0080】

RAを発症した、及び発症しなかったUA患者の特性は、表1において比較される。単

50

変量解析において、喫煙以外の全ての変数はRAの進行に著しく関連していた。

【0081】

【表2】

表1. RAが進行しなかった、及び進行したUA患者を含めた特性

患者の特性	非-R A N=393	R A N=177	P
年齢、 平均±SD	48.6 ±17.0	56.3 ±15.3	<0.001
女性、n (%)	208 (53)	121 (68)	0.001
RAに関する 陽性の家系、n (%)	81 (21)	54 (31)	0.01
初期症状、n (%)			
急性 < 24hr	116 (30)	36 (20)	
亜急性 > 24hr	123 (31)	51 (29)	
段階的	141 (36)	86 (49)	
断続的	13 (3)	4 (2)	0.02
症状のある期間 (Symptom duration at inclusion)、n (%)			
< 6週間	103 (27)	18 (11)	
6週間 ~ 3ヶ月	80 (21)	43 (25)	
3ヶ月 ~ 6ヶ月	89 (23)	47 (28)	
> 6ヶ月	107 (28)	61 (36)	<0.001
患部関節の位置、n (%)			
手や足の小関節	171 (44)	95 (54)	
大関節	165 (42)	32 (18)	
両方	57 (15)	50 (28)	<0.001
患部関節の位置、n (%)			
対称性障害	147 (37)	118 (67)	<0.001
患部関節の位置、n (%)			
上肢	177 (45)	71 (40)	

10

20

30

40

下肢	139 (35)	22 (12)	
両方	77 (20)	84 (47)	<0.001
朝のこわばり (VAS)、 ± 標準偏差	35.5 ±30.0	53.3 ±30.1	<0.001
中手指節間関節、n (%)	159 (40)	116 (66)	<0.001
中足趾節関節、n (%)	134 (34)	103 (58)	<0.001
圧痛関節数、 中央値 (四分位数範囲)	5 (2~11)	11 (7~22)	<0.001
腫脹関節数、 中央値 (四分位数範囲)	2 (1~4)	4 (2~7)	<0.001
CRP値 (mg/L) 中央値 (四分位数範囲)	8 (3~21)	14 (7~43)	<0.001
ESR値 (mm <sup>1st</sup> hr) 中央値 (四分位数範囲)	17 (8~38)	32 (19~53)	<0.001
リウマチ因子陽性、n (%)	56 (14)	84 (47)	<0.001
抗CCP抗体陽性、n (%)	38 (11)	83 (51)	<0.001
HAQ得点、±標準偏差	0.7±0.6	1.0±0.7	<0.001
喫煙、n (%)	187 (48)	84 (47)	1.0

10

20

30

40

50

## 【0082】

ロジスティック回帰において、RAの発症に関する独立予測変数である、年齢、性別、患部関節の位置（小/大関節、対称性/非対称性、上肢/下肢）、朝のこわばり、圧痛関節数及び腫脹関節数、CRP濃度、RF、及び抗CCP抗体の分析が行われた（表2）。得られたモデルは説明変数（Nagelkerke  $R^2$ ）の割合として0.57を有することとなり、カットオフ値として予測確率が0.5とされたとき、患者の83%を正確に予測した。簡易化した総リスク値に関する係数は、表2に記載されている。このように、一実施形態において、コンピューティングデバイスは表2に示されている係数を用いて、個体の総リスク値を決定する。

## 【0083】

図4に関して上述したように、ワークシートは複数のリスク値より、総リスク値を計算するのに用いられる。図4の実施形態では、総リスク値は0から14までの範囲にあり、値が高くなるほどRAを発症するリスクが高くなる。各々のUA患者に関して、総リスク値が計算された。この研究において、総リスク値が3以下である全てのUA患者は1年の追跡調査期間でRAが進行せず、総リスク値が11以上の全てのUA患者は同期間内においてRAが進行することとなった。中間得点（4~10）を有する患者では、得点が高くなるにつれRAに進行する頻度が高くなった。以下の表3は、総リスク値の幾つかのカットオフ値に関する、RAが進行した患者の百分率を示している。例えば、5.0と9.0がカットオフ値として選択された場合、得点が5.0以下のUA患者の97%がRAを発症することはなく、得点が9.0以上のUA患者の84%でRAが進行した。カットオフ値が6.0と8.0であった場合、得点が6.0以下のUA患者の91%がRAを発症す

ることがなく（陰性予測値 91%）、得点が 8.0 以上の U A 患者の 84% が R A の進行に該当した（陽性予測値 84%）。これらのカットオフ値に関して、145 名の U A 患者（25%）は 6.0 ~ 8.0 の得点を有しており、これらの患者に関して十分な予測がなされないことを示していた。1 年の追跡調査後に、25% の U A 患者は R A に関する 1987 年の A C R 基準を充足しなかったが、その後の疾病経過で R A を発症した。これらの患者は、総リスク値の中央値である 5.7（四分位範囲 4.8 ~ 6.2）を有し、当該値は 1 年間の追跡調査で R A を発症した、及び発症しなかった、U A 患者の得点の間にある（各々、中央値 7.7、四分位範囲 6.6 ~ 8.8、及び中央値 4.6、四分位範囲 3.3 ~ 5.9）。

【 0 0 8 4 】

【表 3】

表 2. 多変数回帰分析により得られる、RA発症に関する独立予測変数

変数	B*	OR	P	得点#
性別	0.8	2.1	0.003	1
年齢	0.02	1.02	0.011	0.02/年
手や足の小関節の位置	0.6	1.8	0.024	0.5
患部関節の位置	0.5	1.6	0.075	0.5
上肢の位置	0.8	2.1	0.04	1
上肢・下肢の位置	1.3	3.5	0.001	1.5
VAS 朝のこわばり				
0~25	-	-	-	-
26~50	0.9	2.3	0.009	1
51~90	1.0	2.7	0.006	1
>90	2.2	9.3	<0.001	2
圧痛関節数				
0~3	-	-	-	-
4~10	0.6	1.8	0.082	0.5
>10	1.2	3.3	0.003	1
腫脹関節数				
0~3	-	-	-	-
4~10	0.4	1.5	0.18	0.5
>10	1.0	2.8	0.038	1
CRP値				
0~4	-	-	-	-
5~50	0.6	1.6	0.13	0.5
>50	1.6	5.0	0.00	1.5
RF陽性	0.8	2.3	0.009	1
抗CCP抗体陽性	2.1	8.1	<0.001	2

\*Bは回帰係数を示す。

\*# 回帰係数より導出される簡易的な予測ルール得点

【表 4】

表 3. 総リスク値とRAの進行した、進行しなかった患者の数 (%) と、RA発症の確率に対応する総リスク値に関する各々のカットオフ値

得点*	非RA n (%)	RA n (%)
0	1 (100)	0 (0)
1	8 (100)	0 (0)
2	42 (100)	0 (0)
3	58 (100)	0 (0)
4	78 (93)	6 (7)
5	73 (85)	13 (15)
6	63 (74)	22 (26)
7	37 (49)	38 (51)
8	16 (33)	33 (67)
9	6 (14)	36 (86)
10	5 (23)	17 (77)
11	0 (0)	8 (100)
12	0 (0)	1 (100)
13	0 (0)	1 (100)
14	0	0
合計	387	175
得点 $\leq$ 4.0	145 (99)	1 (1)
4.0~10.0	240 (60)	159 (40)
$\geq$ 10.0	2 (12)	15 (88)
得点 $\leq$ 5.0	223 (97)	8 (3)
5.0~9.0	157 (55)	131 (46)
$\geq$ 9.0	7 (16)	36 (84)
得点 $\leq$ 6.0	296 (91)	28 (9)
6.0~8.0	76 (52)	69 (48)
$\geq$ 8.0	15 (16)	78 (84)

10

20

30

40

\*総リスク値は、5又は、0で終了し、.5又は、0の近い方の数になるように概算される。

(すなわち、0.5以下の得点は0として、0.5より大きく1.5以下の得点は1として分類する、など。)

#### 【0086】

ロジスティック回帰モデルの識別能力及び予測ルールは、ROC曲線で評価された。いずれもAUCの0.89 (SE 0.014)を有する。ロジスティック回帰モデルのAUC、及び予測ルールが同等であるという結果は、ロジスティック回帰モデルからの予測ルールの導出において、識別能力における損失は含まれなかったことを示している。

10

#### 【0087】

交差検定は、過剰適合を調整するために用いられた。手順は他の患者コホートをを用いて作成したモデルに基づいて、各々の患者に関する、RAを発症する可能性を作成した。交差検定予測のAUCは総リスク値のAUCである0.87とほとんど等しく、0.87 (SE 0.015)は過剰適合が主要な問題ではないことを示している。

#### 【0088】

検証コホートにおいて、UA患者の47%は1年の追跡調査後にRAが進行した。RAが進行したUA患者は総リスク値の中央値として8.0を有し(四分位数6.1~9.1)、RAを発症しなかった患者は総リスク値の中央値として4.6を有した(四分位数3.5~5.5)。総リスク値が6.0以下の患者の94%はRAが進行せず、RAの発症は総リスク値が6より大きい患者の83%で観察された。8.0以上の得点を有する全ての患者はRAが進行し、8未満の患者の78%はRAを発症しなかった。検証コホートのAUCは、0.97 (SE 0.024)であった。

20

#### 【0089】

現在のRAの治療に関する根拠が、RAに関する1987年のACR基準を充足する患者を用いた、多数の試行に基づいているため、これらの基準の要件を結果に使用した。例えば、病気の持続と緩和などの、別の成果測定が検討される。しかしながら、ACR基準の要件を結果に使用すると、ACR基準の項目が予測変数としての結果を想定しているために誤差が生じる。また一方で、複数の研究では、ACR基準自体がUA患者において低い識別能力を有することを示しており、現在の予測ルールの変数の一部のみがACR基準に含まれる項目となっている。長期にわたる/持続的な病気(平均罹患期間:8年)を患うRA患者に基づいて、ACR基準が公式化され、また、これらの患者において、報告された寛解率は低い(10~15%)ので、結局、予測ルールの結果が、RA診断結果、又は疾患の持続性であるかどうかについては、おそらく大きな差異はない。

30

#### 【0090】

UA患者がRAの進行を妨げる薬を用いて治療されていた場合、誤った分類が生じていた可能性がある。誤った分類のケースにおいて、通常においてはRAが進行した患者は、現状非RAとして分類される。誤って分類された、恐らくRAを発症しやすいような総リスク値の高い、患者の除外は現在の予測ルールの識別能力を向上させることに帰着する。

40

#### 【0091】

ある実施形態において、総リスク値の陽性及び陰性予測値は、選択されたカットオフ値のレベルに依存する。上位と下位のカットオフ値が8.0と6.0であった場合に、対応する陽性予測値と陰性予測値は各々、84%と91%であった。元のコホートにおいて、25%の患者は総リスク値が6.0~8.0の間であって、これらの患者はRAを発症する可能性、若しくは発症しない可能性が同程度であった。検証コホートにおいては、総リスク値はより良く判別された;総リスク値が8.0以上である、患者の100%がRAを進行することとなり、総リスク値が6.0以下である、患者の94%がRAを発症しな

50

った。

【0092】

前述の説明は、本発明の実施の形態について詳述している。明細書において、記載した内容がどんなに詳細な内容であったとしても、本発明は多くの方法で実施することが可能であることを理解されるであろう。さらに上述されているように、本発明の任意の特徴又は態様を記載するとき、特定の専門用語の使用は、特定の特徴、又は当該用語に関連する発明の態様を包含することを制限するために、明細書において再定義されることを、意図しているわけではないことに留意すべきである。発明の範囲は、添付した特許請求の範囲及び任意の均等な内容に従って解釈される。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】図1は、一又は複数の実施形態で用いられる、コンピュータの実施例を図示したものである。

【図2】図2は、本発明の実施形態に従って、図1のコンピュータによって実行される手順をフローチャートで図示したものである。

【図3】図3は、いくつかの臨床パラメータに関するパラメータ値の範囲に関連する、リスク値を格納した表を例示したものである。

【図4】図4は、特定のパラメータ値に関連するリスク値を計算するために用いられる書式を例示したものである。

【図5】図5は、総リスク値の関数として、リウマチ関節炎を発症する予測リスクを示したグラフである。

【図6】図6は、予測リスク得点に関連した、総リスク値の例を格納した表を例示したものである。

【0094】

[参考文献]

以下の参考文献の各々は、全ての目的において、それら全体で参考として組み込まれる。

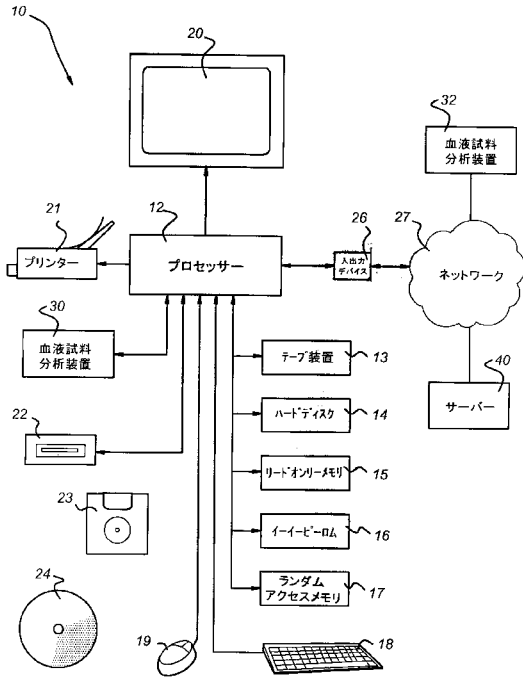
1. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1828-37. 30
2. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
3. Lard LR, Visser H, Speyerl, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001; 111(6):446-51.
4. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;(11):3381-90. 40
5. Nell V, Machold KP, Eberl G, Stramm TA, Uffman M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (oxford)* 2004;43:906-14.
6. van Aken J, Van Dongen H, le Cessie S, Allaart CF, Breedveld FC, Huizinga 50

- TW. Long-term outcome of rheumatoid arthritis that presented with undifferentiated arthritis compared to rheumatoid arthritis at presentation - an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):20-5.
7. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol*. 1993;32(2):97-103.
8. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1096-100. 10
9. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Treatment of Patients with Undifferentiated Arthritis with Methotrexate: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial to Prevent Evolvement into RA. *ACR 2005*, abstract (479) L4.
10. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2278-87. 20
11. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S100-5.
12. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A re-evaluation of the symptom morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20:1138-42.
13. Vliet Vlieland Th P, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:757-63. 30
14. Van Riel PL, van Gestel AM, Scott DG. In *EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis*. Alphen aan den Rijn, The Netherlands: Van Zuiden Communications; 2000, 10-11.
15. Van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:435-53.
16. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariate prognostic models, evaluating assumptions and accuracy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361-87. 40
17. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):357-65.
18. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol*. 1998;25(12):2324-30. 50

19. Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(9):939-49.
20. Symmons DP, Hazes JM, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthriti s should not be classified as having rheumatoid arthritis *J Rheumatol*. 2003;30(5 ):902-4.
21. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early i nflammatory arthritis: The importance of disease duration, rheumatoid factor, an d the shared epitope. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2184-88. 10
22. Linn-Rasker SP, Allaart CF, Kloppenburg M, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Su stained remission in a cohort of patients with RA: association with absence of I gM-rheumatoid factor and absence of anti-CCP antibodies. *Int J Advances Rheumato logy*. 2004;2 (4):4-6.
23. van der Helm-van Mil AH, Dieude P, Schonkeren JJ, Cornelis F, Huizinga TW . No association between tumour necrosis factor receptor type 2 gene polymorphis m and rheumatoid arthritis severity: a comparison of the extremes of phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1232-4. 20
24. Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification crite ria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3333-36.
25. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(1):55-72.
26. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. 30  
*Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(1):137-46.

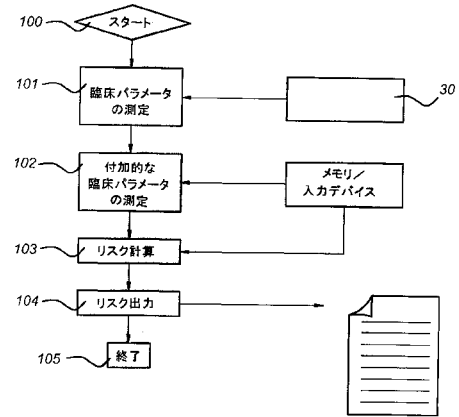
【 図 1 】

Fig 1



【 図 2 】

Fig 2



【 図 3 】

Fig 3

パラメータ	パラメータ値	リスク値
年齢	年齢 * 0.02	
性別	男性	0
	女性	1
関節病変の分布	手や足の小関節を含めた場合	0.5
	対称性障害である場合	0.5
	上肢を含めた場合	1
	上肢及び下肢を含めた場合	1.5
VASの長さ		
朝のこわばり	< 25 mm	0
	26-50 mm	1
	> 50 mm	2
圧痛関節数	< 4	0
	4-10	0.5
	> 10	1
腫脹関節数	< 4	0
	4-10	0.5
	> 10	1
C反応性タンパク質の血清濃度 (mg/L)	< 5	0
	5-50	0.5
	> 50	1.5
リウマチ因子	陽性	1
	陰性	0
抗CCP抗体	陽性	0
	陰性	2

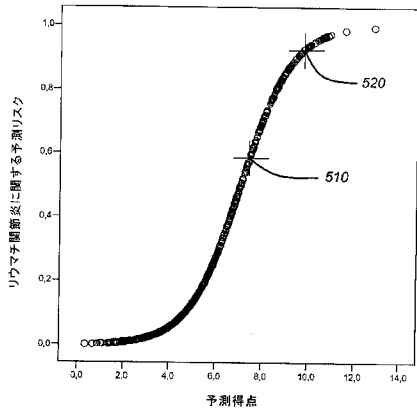
【 図 4 】

Fig 4

リスク値	総リスク値
1. 年齢は、何歳ですか？ 0.02を掛け算して下さい。	_____
2. 性別は、どちらですか？ 女性の場合	1 point _____
3. 関節病変の分布は、どのような状態ですか？	
手や足の小関節の場合	0.5 point _____
対称性障害である場合	0.5 point _____
上肢の場合	1 point _____
Or: 上肢・下肢の場合	1.5 points _____
4. 朝のこわばりVASの長さ(範囲0-100mm)は、どのくらいですか？	
25-50mmの場合	1 point _____
> 50mmの場合	2 points _____
5. 圧痛関節数は、どのくらいですか？	
4-10の場合	0.5 point _____
11以上の場合	1 point _____
6. 腫脹関節数は、どのくらいですか？	
4-10の場合	0.5 point _____
11以上の場合	1 point _____
7. C反応性タンパク質の血清濃度 (mg/L)は、どのくらいですか？	
5-50の場合	0.5 point _____
51以上の場合	1.5 points _____
8. リウマチ因子は、陽性ですか？ 該当する場合	1 point _____
9. 抗CCP抗体は、陽性ですか？ 該当する場合	2 points _____
	総リスク値 _____

【 図 5 】

Fig 5



【 図 6 】

Fig 6

600

総リスク値	予測リスク得点
< 4	低
4 - 10	中
> 10	高

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2007/050146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G06F19/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VISSER H: "Early diagnosis of rheumatoid arthritis" BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL RHEUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 19, no. 1, February 2005 (2005-02), pages 55-72, XP004672995 ISSN: 1521-6942 page 55, line 1 - page 61, line 16 page 65, line 8 - page 68, last line ----- -/-	14-21, 33-40
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  1 August 2007		Date of mailing of the international search report  13/08/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  SANANDRES LEDESMA, J

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2007/050146

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>VISSER HENK ET AL: "How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis." ARTHRITIS AND RHEUMATISM. FEB 2002, vol. 46, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 357-365, XP002388616 ISSN: 0004-3591 cited in the application page 358, left-hand column, line 3 - page 364, left-hand column, last line</p>	14-21, 33-40
X	<p>VAN GAALLEN F A ET AL: "Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study." ARTHRITIS AND RHEUMATISM MAR 2004, vol. 50, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 709-715, XP002445163 ISSN: 0004-3591 the whole document</p>	14-21, 33-40
X	<p>SALEEM ET AL: "Biomarkers: Strategies to predict outcome of rheumatoid arthritis" DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, ELSEVIER, vol. 3, no. 1, 20 March 2006 (2006-03-20), pages 11-16, XP005394583 ISSN: 1740-6773 page 11, left-hand column, line 1 - page 12, left-hand column, last line ; table I</p>	14-21, 33-40
X	<p>SCHNEIDER M ET AL: "Early diagnosis of rheumatoid arthritis" ZEITSCHRIFT FÜR RHEUMATOLOGIE, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 64, no. 8, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 516-523, XP019382983 ISSN: 1435-1250 the whole document</p>	14-21, 33-40
X	<p>VERPOORT K N ET AL: "Undifferentiated arthritis - Disease course assessed in several inception cohorts" CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2004 ITALY, vol. 22, no. 5 SUPPL. 35, 2004, pages S12-S17, XP009068811 ISSN: 0392-856X the whole document</p>	14-21, 33-40
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/NL2007/050146
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOREL J ET AL: "How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis" BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL RHEUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 19, no. 1, February 2005 (2005-02), pages 137-146, XP004672999 ISSN: 1521-6942 page 139, line 30 - page 143, last line	14-21, 33-40
X	MEYER ET AL: "Apport de l'Immunologie dans le Diagnostic et la Prise en Charge Therapeutique Precoce de la Polyarthrite Rhumatoide" REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 2006, no. 379, February 2006 (2006-02), pages 37-43, XP005357376 ISSN: 1773-035X page 37, left-hand column, line 1 - page 38, right-hand column, last line ; table 1 page 41, left-hand column, line 1 - right-hand column, last line	14-21, 33-40
X	VAN DER HELM AHM AND HUIZINGA WJ: "Genetics and clinical characteristics to predict rheumatoid arthritis: where are we now and what are the future prospects?" FUTURE RHEUMATOLOGY, vol. 1, no. 1, February 2006 (2006-02), pages 79-89, XP001246889 page 79, left-hand column, line 1 - page 80, right-hand column, line 11; figure 2 page 84, right-hand column, line 13 - page 85, left-hand column, last line	14-21, 33-40
X	HITCHON CAROL A ET AL: "Early undifferentiated arthritis" RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 31, no. 4, November 2005 (2005-11), pages 605-626, VIII, I, XP009087659 ISSN: 0889-857X page 605, line 1 - page 607, line 20 page 613, line 1 - page 621, line 10	14-21, 33-40
	-/-	

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/NL2007/050146
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>VAN DER HELM-VAN MIL ANNETTE H M ET AL:            "A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions."            ARTHRITIS AND RHEUMATISM FEB 2007,            vol. 56, no. 2, February 2007 (2007-02),            pages 433-440, XP002445166            ISSN: 0004-3591            the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>14-21,            33-40</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/NL2007/050146**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1-13, 22-32  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ファン デル ヘルム - ファン ミル アンナ ヘレナ マリア  
オランダ国 フォールスホーテン プイエヌ エヌエル - 2 2 5 3 デサボルニンローマンプラン  
ツーン 6 3

专利名称(译)	类风湿性关节炎发作的风险预测系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009533655A</a>	公开(公告)日	2009-09-17
申请号	JP2009504141	申请日	2007-04-06
[标]申请(专利权)人(译)	学院什鲁斯伯里啧啧肯家HS哦DeNA的乐羽MC 莱顿教学医院		
申请(专利权)人(译)	学院什鲁斯伯里啧啧肯家HS哦.迪.NV.埃尔宇MC		
[标]发明人	フィジングトム ウィレム ヨハネス ファンデルヘルム ファンミル アンナヘレナ マリア		
发明人	フィジングトム ウィレム ヨハネス ファン デル ヘルム-ファン ミル アンナ ヘレナ マリア		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/564 G06Q10/00 G06F19/00		
CPC分类号	G16H10/40 G16H10/20 G16H50/20 G16H50/50		
FI分类号	G01N33/53.X G01N33/564.B G06F19/00.100		
优先权	2006112377 2006-04-07 EP 60/790531 2006-04-10 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

一种预测患有最近发展的未分化关节炎的个体中类风湿性关节炎发病可能性的方法。此方法是通过在与所述的参数值的范围内，其测量显影类风湿性关节炎的预测风险相关联的预定风险值的参数值相关联基于一组临床参数值中的测量值。用于预测与类风湿性关节炎发病相关的风险的参数值包括C反应性，以及年龄，性别，关节病理部位，晨僵长度，以及关节肿胀和/或肿胀关节的数量血液中蛋白质浓度，类风湿因子，抗CCP抗体。该方法由计算机执行。本发明是一个计算机进一步执行该方法，样品分析设备，和计算机程序产品，以及涉及一种具有计算机程序产品的数据存储介质。

