

図 19. 偽性副甲状腺機能低下症：身長体重の解析対象症例

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

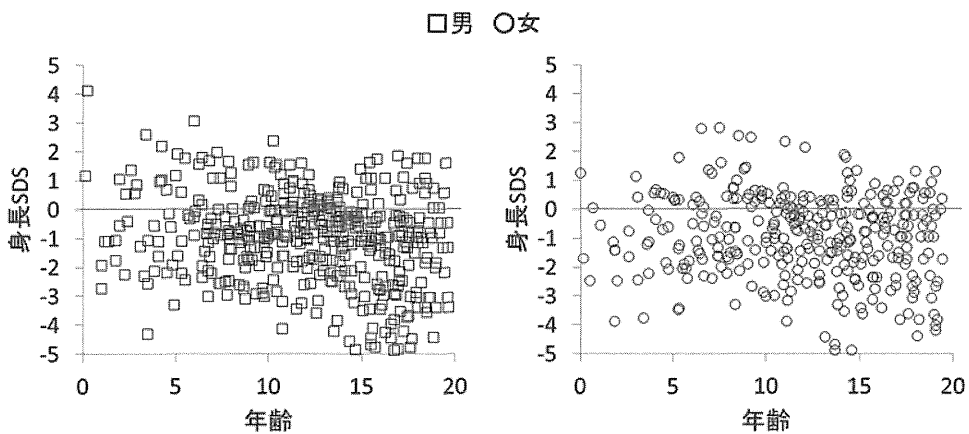


図 20. 偽性副甲状腺機能低下症：年齢別身長 SDS

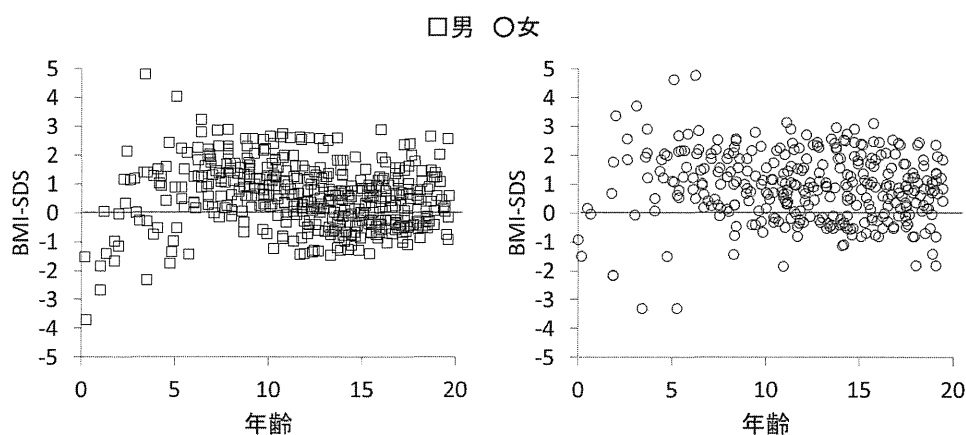


図 21. 偽性副甲状腺機能低下症：年齢別 BMI-SDS

表 7. 偽性副甲状腺機能低下症：年齢別身長 SDS

年齢	0—2	2—4	4—6	6—8	8—10	10—12	12—14	14—16	16—18	18—20
男(n)	8	16	21	45	49	61	80	67	67	41
平均	-0.54	-0.65	-0.40	-0.59	-1.02	-0.58	-0.77	-1.22	-1.77	-1.16
±SD	±0.78	±0.45	±0.35	±0.22	±0.17	±0.19	±0.13	±0.19	±0.20	±0.26
中央値 (範囲)	-1.10 (-2.72 ~+4.13)	-0.56 (-4.31 ~+2.59)	-0.32 (-3.31 ~+2.19)	-0.81 (-3.03 ~+3.06)	-1.04 (-3.09 ~+1.64)	-0.45 (-5.50 ~+2.38)	-0.48 (-4.21 ~+1.21)	-0.93 (-4.86 ~+1.73)	-1.50 (-4.86 ~+1.85)	-0.99 (-4.42 ~+1.76)
女(n)	9	11	23	30	34	51	43	55	50	36
平均	-1.25	-1.29	-0.85	-0.47	-0.40	-1.01	-1.16	-1.30	-1.54	-1.90
±SD	±0.49	±0.43	±0.30	±0.26	±0.25	±0.21	±0.22	±0.23	±0.27	±0.36
中央値 (範囲)	-1.41 (-3.88 ~+1.25)	-1.22 (-3.76 ~+1.13)	-0.69 (-3.46 ~+1.80)	-0.59 (-2.37 ~+2.83)	-0.16 (-3.31 ~+2.55)	-0.68 (-7.06 ~+2.35)	-1.00 (-4.87 ~+2.13)	-1.14 (-5.41 ~+1.88)	-0.95 (-5.67 ~+0.97)	-1.63 (-5.54 ~+1.32)
P値	0.743 ^a	0.335 ^b	0.330 ^b	0.735 ^b	0.043 ^b	0.110 ^a	0.101 ^a	0.775 ^a	0.190 ^a	0.188 ^a

^a Mann-Whitney *U* test, ^b Student *t* test

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

表 8. 偽性副甲状腺機能低下症：年齢別 BMI-SDS

年齢	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18	18-20
男(n)	8	16	23	45	49	61	80	67	67	41
平均	-1.72	+0.63	+0.71	+1.39	+0.99	+0.81	+0.38	-0.02	+0.39	+0.41
±SD	±0.39	±0.40	±0.32	±1.26	±0.12	±0.14	±0.11	±0.13	±0.11	±0.14
中央値 (範囲)	-1.59 (-3.71 ~+0.42)	0.73 (-2.33 ~+4.80)	+0.89 (-1.76 ~+4.02)	+1.41 (-0.15 ~+3.22)	+0.91 (-0.73 ~+2.57)	+0.82 (-1.46 ~+2.74)	+0.39 (-1.47 ~+2.59)	-0.01 (-5.72 ~+1.94)	+0.39 (-1.09 ~+2.88)	+0.23 (-0.92 ~+2.64)
女(n)	9	11	21	30	34	51	43	55	50	36
平均	+0.19	+2.09	+1.46	+1.30	+0.95	+0.79	+0.99	+0.85	+0.69	+0.67
±SD	±0.83	±0.74	±0.37	±0.19	±0.19	±0.14	±0.16	±0.16	±0.13	±0.18
中央値 (範囲)	-0.28 (-2.15 ~+5.86)	+2.09- (-3.29 ~+6.68)	+1.44 (-3.30 ~+5.76)	+1.24 (-0.09 ~+4.78)	+0.99 (-1.43 ~+2.81)	+0.69 (-1.85 ~+3.15)	+0.90 (-0.53 ~+2.97)	+0.92 (-1.12 ~+3.10)	+0.67 (-0.81 ~+2.54)	+0.83 (-1.81 ~+2.47)
P値	0.062 ^a	0.074 ^a	0.133 ^a	0.462 ^b	0.849 ^a	0.927 ^b	0.004 ^b	<0.001 ^b	0.081 ^b	0.246 ^a

^aStudent *t* test, ^bMann-Whitney *U* test

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

表 9. 成人身長 SDS および BMI-SDS17歳6カ月以上症例（重複例は高年齢のデータを採用）

	身長SDS		BMI-SDS	
	男	女	男	女
N	38	33	38	33
平均	-1.39	-1.82	+0.46	+0.71
±SD	±0.27	±0.36	±0.16	±0.17
中央値 (範囲)	-1.24 (-4.75~+1.76)	-1.33 (-5.54~+1.32)	+0.45 (-0.92~+2.56)	+0.85 (-1.81~+2.47)

P=0.331 (身長SDS: 男vs女)

P=0.251 (BMI-SDS: 男vs女)

Student *t* test

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

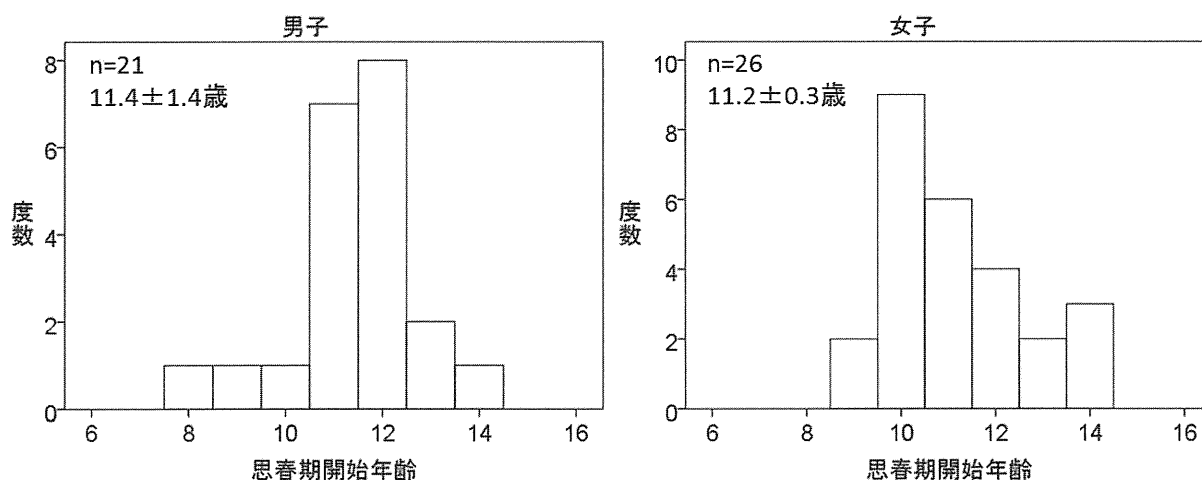


図 22. 偽性副甲状腺機能低下症：思春期開始年齢（重複例除く）

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

表 10. 性腺機能低下症の登録年齢分布および登録時身長 SDS、BMI-SDS

ICD10	病名	性	N	登録年齢		身長SDS		BMI-SDS	
				平均 ±SD	中央値 (範囲)	平均 ±SD	中央値 (範囲)	平均 ±SD	中央値 (範囲)
E23.0B	HH	男	46	14.0 ±0.5	14.7 (2~18.7)	-1.09 ±0.17	-1.03 (-3.90~+1.55)	-0.04 ±0.18	+0.23 (-3.83~+2.24)
		女	8	14.9 ±1.3	15.9 (6~17.7)	-1.67 ±0.64	-1.76 (-4.82~+1.37)	-0.38 ±0.53	-0.72 (-2.83~+1.98)
E29.1, Q55.1	PH	男	122	13.5 ±0.4	14.4 (0.3~19.7)	-1.09 ±0.13	-1.06 (-4.86~+2.52)	-0.09 ±0.14	-0.02 (-9.77~+2.84)
E28.3, E50.3	PH	女	130	14.9 ±0.2	15.2 (6.0~19.7)	-1.58 ±0.15	-1.38 (-9.54~+3.50)	-1.02 ±0.14	-1.07 (-4.56~+3.27)
Q98.4	Klinefelter	男	9	12.6 ±1.1	13.3 (4.1~16.4)	+0.96 ±0.36	+1.28 (-0.96~+2.31)	-0.54 ±0.34	-0.80 (-1.77~+0.83)

出生年月日、計測年月日および身長体重データの不明例は除外

※2012年4月時点の小慢DBの登録データを使用

成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究分担者 神崎 晋（鳥取大学医学部周産期・小児医学 教授）

研究要旨

本研究では平成 10 年度から 23 年度までの小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）の登録データを用いて GH 治療を受けている疾患について解析し、わが国の GH 治療の現状を明らかにした。また、（公財）成長科学協会に登録されている各 GH 治療対象疾患新規患児数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患児数を比較した。

その結果、以下のことが明らかとなった。1) GH 分泌不全性低身長症（1703～2169 名例）、ターナー症候群（105～154 例）、Prader-Willi 症候群（48～63 例）、軟骨無形成症（80 例前後）、慢性腎不全性低身長（17～23 例）程度が近年新規に登録されている。2) GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。3) 平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数は、疾患によって異なるが、（公財）成長科学協会には小慢登録数の 30% 程度のみが登録されている。

研究協力者:

伊藤 善也（日本赤十字北海道看護大学教授）

療の継続について、判定と助言を行っている。そこで、（公財）成長科学協会に登録されている各 GH 治療対象疾患新規患児数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患児数を比較し、適正な小慢申請の一助にすることを目的とした。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）は平成 17 年度の法制化がなされた。これに伴い、成長ホルモン（GH）治療患者を含めた小慢事業への患者登録数が変化する可能性がある。一方、以前より小児人口あたりの GH 治療対象者数が、都道府県によって異なることが指摘されており、各都道府県においてその登録内容が均一でない可能性も否定できない。本年度の研究では小慢事業の実施主体である各都道府県、政令指定都市と中核市より厚生労働省に提出された登録データを用いて GH 治療を受けている疾患について解析し、わが国の GH 治療の現状を明らかにすることを目的とした。

GH の適正な使用のために（公財）成長科学協会は、GH 治療適応の有無、あるいは治

B. 研究方法

GH 治療を行っている GH 分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症、慢性腎不全性低身長症を対象とした。下垂体機能低下症にも GH 分泌不全が含まれるが、GH 治療を行う場合、GH 分泌不全性低身長症として別に登録される。従って下垂体機能低下症として小慢事業に登録された症例で GH 治療を行っている事は極めて希と考えられるため、今回の検討からは除外した。

各分担研究者に配布された小児慢性特定疾患登録票（医療意見書）に記載されたデータ

を用いた。今回は登録患者数の年次的な変動の検討を目的としたため、平成 10 年度から 23 年度の登録データを解析対象とした。政令都市あるいは中核都市として独立して報告されている場合には、それぞれの属している都道府県にまとめて評価した。

15 歳以下の人口あたりの GH 分泌不全性低身長およびターナー症候群の新規登録は、総務省から発表された平成 23 年 10 月 1 日時点の都道府県別子供の数に対する GH 分泌不全性低身長症およびターナー症候群の都道府県別新規登録数（平成 21 年度から 23 年度の平均）との比で検討した。

（公財）成長科学協会に平成 20 年度から 22 年度に登録された各 GH 治療対象疾患新規患者数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患者数を比較した。

C. 研究結果

1. 小慢事業に登録された GH 治療患者

1) GH 分泌不全性低身長症

GH 分泌不全性低身長症の新規登録数は、平成 10 年から 17 年までは 1,848 名から 2,492 名の間で変動していた。小慢事業が法制化された 18 年以降は、1,703 名から 2,169 名程度で推移しており、登録数はやや減少していた。男女比（男/女）は 1.65 から 1.86 で、男児に多く、法制化前後で変動は認められなかった（図 1）。15 歳以下の人口（100,000 人）あたりの GH 分泌不全性低身長症新規登録数は、平均 13.3 名であった。しかし、県別で見ると 2.7 人から 30.0 人と登録数に大きな差が見られた（図 2）。

2) ターナー症候群

GH 治療を行うターナー症候群の新規登録数は、平成 12 年に 212 名と多い登録数が見られたが、それ以降は、小慢事業が法制化された 18 年以降も含め、105 名から 154 名の間で変動していた（図 3）。15 歳以下の人口（100,000 人）あたりの GH 治療を行ったタ

ーナー症候群新規登録数は、平成 20 年度で平均 1.0 名であった。しかし、県別で見ると 3 年間全く申請のない県から 2.1 人と登録数に差が見られた（図 4）。

3) Prader-Willi 症候群

GH 治療を行う Prader-Willi 症候群の新規登録は、平成 14 年から登録が始まり、平成 17 年まで新規登録数が増加したが、それ以降は年間 48～63 名程度の登録数となっている。男女比（男/女）は 0.70 から 1.31 で、性差はない（図 5）。

4) 軟骨無形成症

GH 治療を行う軟骨無形成症の新規登録数は、48 名から 87 名で、最近では 80 名前後の新規登録がある（図 6）。

5) 慢性腎不全性低身長症

GH 治療を行う慢性腎不全性低身長症の新規登録数は、平成 16 年に 56 名と多い登録数が見られた。それ以前は 24 から 34 名で、それ以降は 17 から 23 名と減少していた（図 7）。

2. （公財）成長科学協会と小慢への新規登録

（公財）成長科学協会から供与された平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数を表に示す。疾患によって異なるが、（公財）成長科学協会には小慢登録数の 30% 程度のみが登録されている。

D. 考察

小慢事業法制化の GH 治療患者登録数への影響を検討した。今回の検討では、平成 18 年度以降、どの GH 治療該当疾患においても 1 年間の新規登録数は多少の年度毎の変動は見られるものの、年度毎の差はそれほど大きいものではなかった。

一方、GH 分泌不全性低身長症およびターナー症候群の各県別新規登録率（15 歳以下の人口に対する登録数）は、都道府県の間で大きな差が認められる。特に GH 分泌不全性低

身長症は、平均 10 万人あたり 13.3 人であるが、多い県と少ない県では約 11 倍の差がある。ターナー症候群は、平均は 10 万人に 1 名程度であるが、多い県では 2.7 人となっている。ターナー症候群は染色体検査で診断されるため、診断の誤りは少なく、そのために GH 分泌不全性低身長症ほどの都道府県間の差が無いものと思われる。GH 分泌不全性低身長症も、統一した GH 刺激試験の基準が用いられており、診断の誤りは少ないものと思われるが、現実には都道府県の間で極めて大きな差が見られる。新規登録率の低い自治体では、未治療の患者が多く存在する可能性があり、一方多い県では over diagnosis になっているのではないかと憂慮される。

(公財) 成長科学協会は申請されたデータを専門的な知識を豊富に有する小児内分泌科専門医が解析し、GH 治療開始あるいは継続の可否について判断を行っている。残念なことではあるが、それぞれの疾患の小慢申請数の約 30% 程度しか申請されていない。今後 GH 治療の適正化を考える上で、(公財) 成長科学協会の判定を全例が使用することが重要と思われる。

E. 結論

本研究より、以下のことが明らかとなった。

1. GH 分泌不全性低身長症(1703~2169 名例)、ターナー症候群(105~154 例)、Prader-Willi 症候群(48~63 例)、軟骨無形成症(80 例前後)、慢性腎不全性低身長(17~23 例)程度が近年新規に登録されている。
2. GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。
3. 平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数は、疾患によって異なるが、(公財) 成長科学協会には小慢登録数の 30% 程度

のみが登録されている。

謝辞

新規 GH 治療開始患者の資料を提供頂きました(公財) 成長科学協会に深謝致します。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano H, Nagata K, Kato K, Kanai K, Yamamoto K, Okuno K, Kuwamoto S, Higaki-Mori H, Sugihara H, Kato M, Murakami I, Kanzaki S, Hayashi K. EBNA-2 -Deleted Epstein-Barr Virus from P3HR-1 Can Infect Rabbits with Lower Efficiency than Prototype Epstein-Barr Virus from B95-8. *Intervirology*. 2013; 56(2): 114-21.
- 2) Hanada T, Okuno K, Okada S, Fujimoto M, Kuranobu H, Hashida Y, Ueyama J, Murakami J, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. Castleman disease in a child with short stature. *Pediatr Int*. 2012; 54(5): 720-4.
- 3) Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Fujieda K, Chihara K, Seino Y. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J*. 2013; 60(1): 57-64.
- 4) Kawashima Y, Nishimura R, Utsunomiya A, Kagawa R, Funata H, Fujimoto M, Hanaki K, Kanzaki S. Leprechaunism (Donohue syndrome): A case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene. *Endocr J*. 2013; 60(1): 107-12.
- 5) Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, Matsuda R, Kanzaki

S, Shiraki K, Suyama A, Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res.* 2012; 42(7): 648-57.

- 6) Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, Hanaki K, Nanba E, Takahashi S, Kanzaki S. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(2): 246-54.
- 7) Kawashima Y, Takahashi S, Kanzaki S. Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly. *Endocr J.* 2012; 59(3): 179-85.

2. 学会発表

- 1) Fujimoto M, Kawashima Y, Hamajima N, Nishimura R, Hanaki K, Kanzaki S. Stature Bearing with a Nonsense Mutation (p.Q1220X) of the IGF-I Receptor. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting & Expo. 2012年6月23-26日, Houston.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表. GH 治療疾患の小慢申請者数と成長科学協会登録数の比較

	平成 20 年度		平成 21 年度		平成 22 年度	
	小慢 申請者	成長科学 協会登録	小慢 申請者	成長科学 協会登録	小慢 申請者	成長科学 協会登録
GH 分泌不全性低身長	1967	772	2063	695	2169	755
ターナー症候群	139	40	126	34	154	38
Prader-Willi 症候群	50	10	63	11	62	11
軟骨異栄養症	87	28	73	25	80	31
慢性腎不全性低身長	21	3	19	5	25	6

※小慢申請者については、2012 年 11 月時点の小慢 DB 登録データを使用

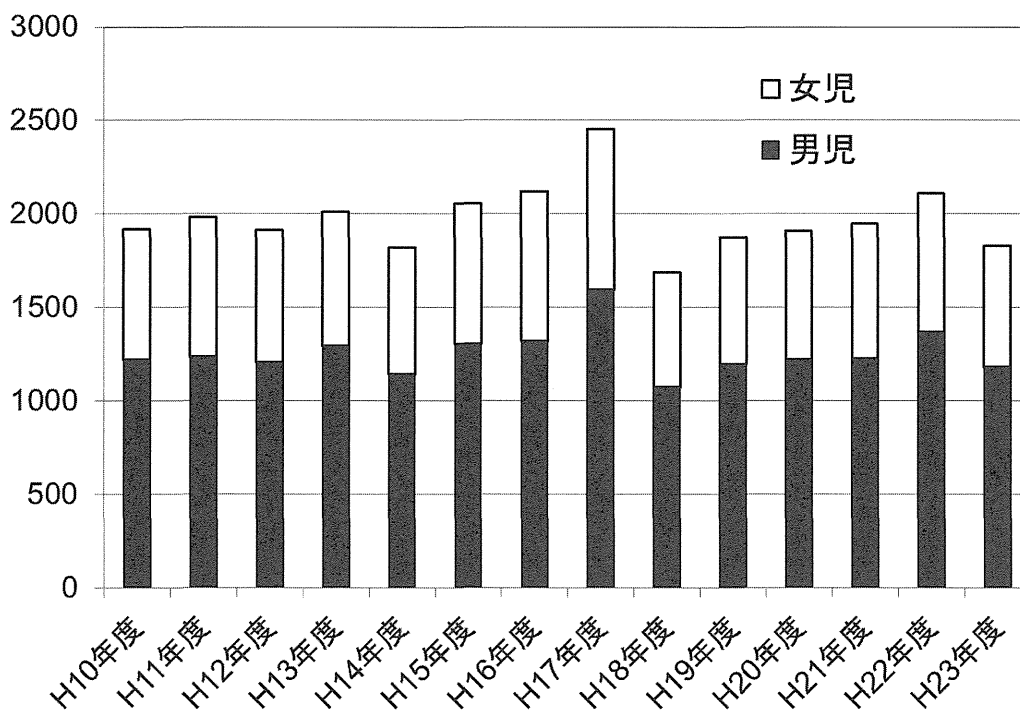


図 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長（新規申請）

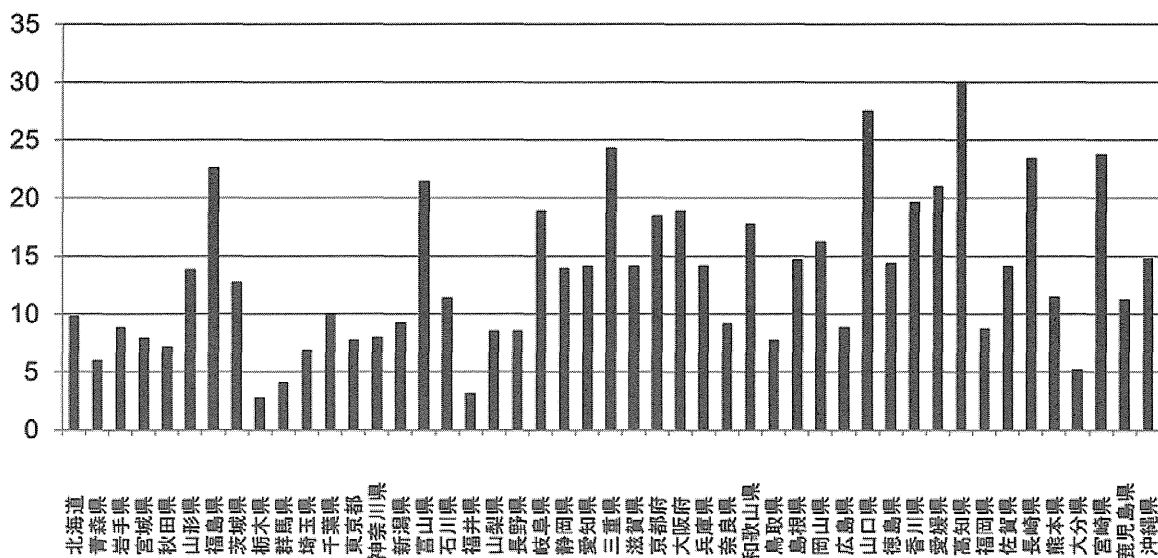


図 2. 15 歳以下の人口 10 万人あたりの成長ホルモン分泌不全性低身長（新規申請）

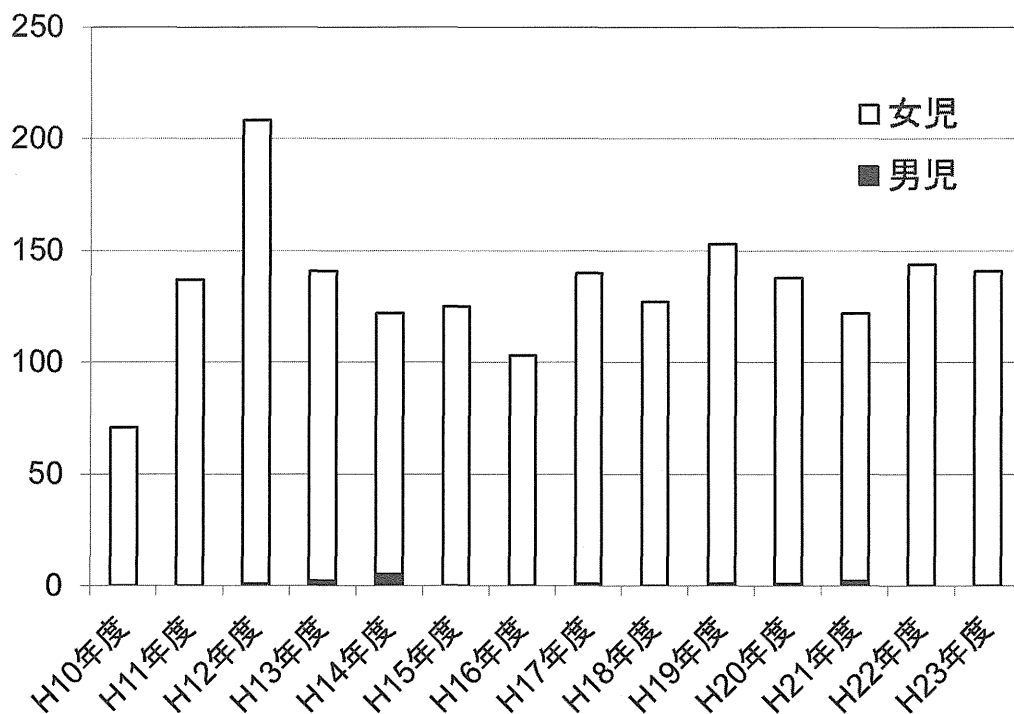


図 3. 成長ホルモン治療を行うターナー症候群（新規申請）

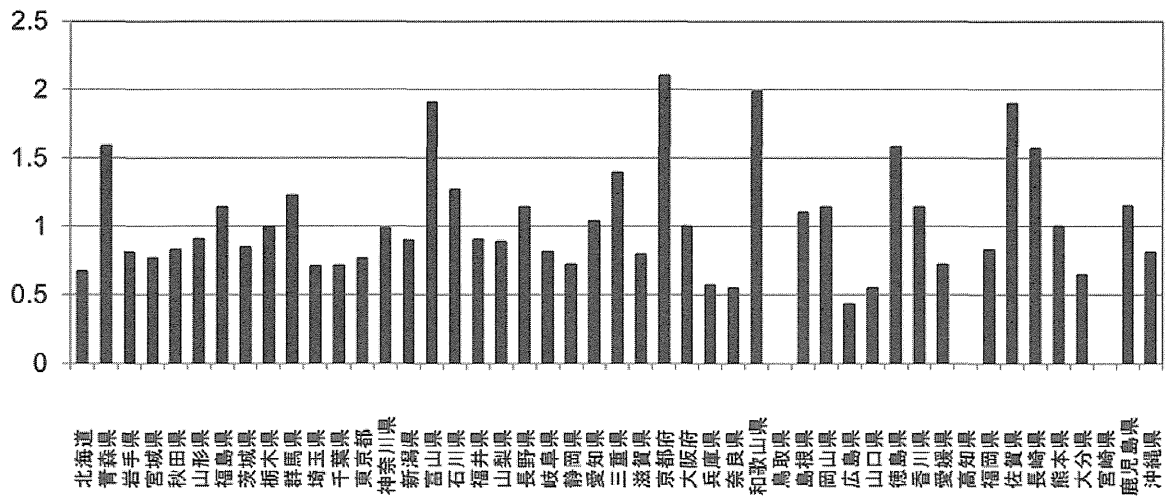


図 4. 15歳以下の人口10万人あたりのGH治療を行うターナー症候群（新規申請）

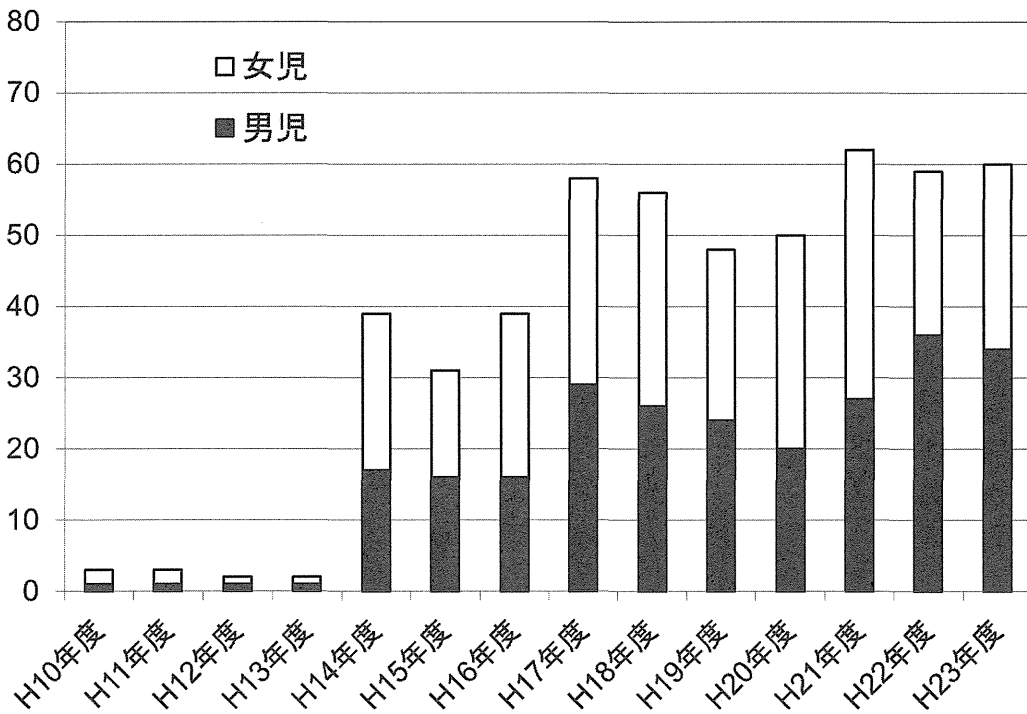


図 5. 成長ホルモン治療を行う Prader-Willi 症候群（新規申請）

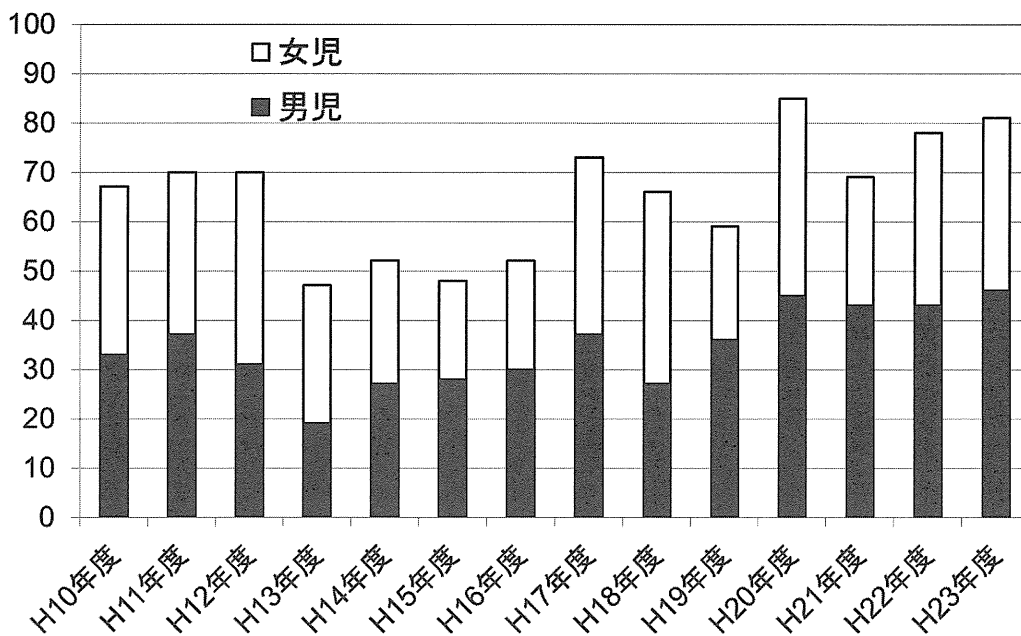


図 6. 成長ホルモン治療を行う軟骨無形成症（新規申請）

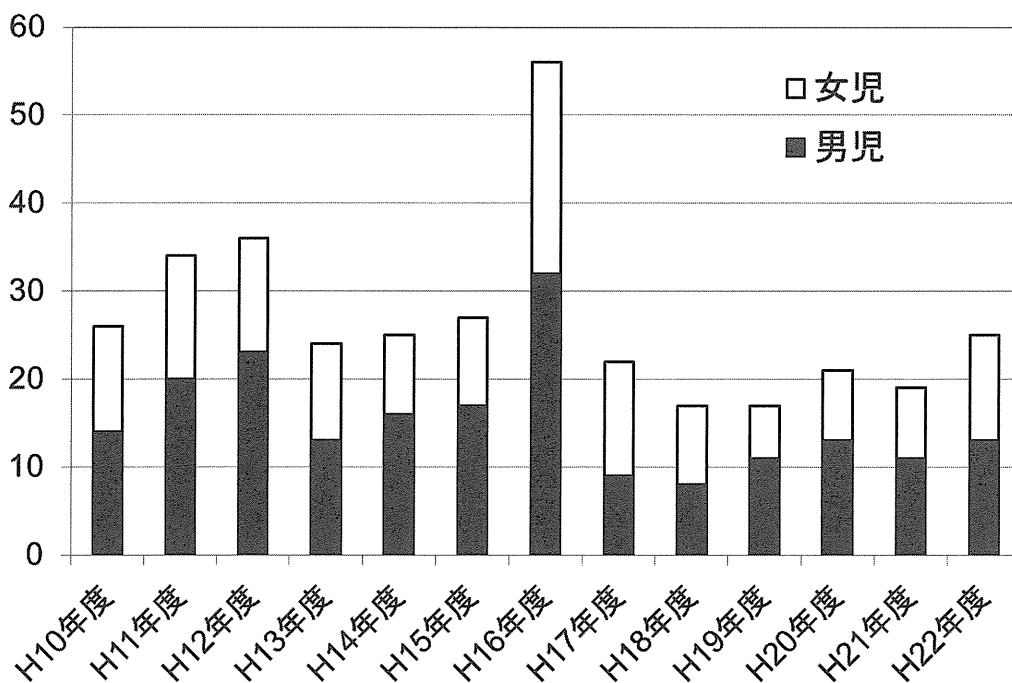


図 7. 成長ホルモン治療を行う慢性腎不全（新規申請）

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書

生物学的製剤がもたらす若年性特発性関節炎（JIA）患児の生活機能の変化 —PedsQL による身体機能・精神機能評価と影響因子—

研究分担者 武井 修治（鹿児島大学医学部保健学科 教授）

研究要旨

生物学的製剤（Bio 製剤）がもたらす JIA 患児家族の生活機能の変化を、平成 23 年度および平成 24 年度の調査に回答した JIA 330 例を用いて、学校を含む日常生活や通院状況、家庭経済状況に対する質問票と、PedsQL 調査票で評価した。

Bio 製剤は、JIA 患児の日常生活や学校生活における生活機能を有意に改善していた。その一方で、JIA による家庭経済への負担感をもつ家族は Bio 導入群に多く、その負担要因は医療費や就労状況の変化ではなく、Bio 製剤の投与方法と関連した頻回の通院負担であった。

PedsQL による生活機能評価は、従来から JIA で用いられてきた Class 分類による評価と一致した。また、PedsQL では、身体機能と精神機能を個々に客観的に評価できる点で、Class 分類より有用であった。

また、JIA 患児の身体機能と精神機能には、有意な正の相関を認めたが、身体機能と乖離した低い精神機能を示す例が、Bio 製剤導入群でみられた。その要因として、男児、全身型、月 2 回以上の医療機関の受診や学校の欠席などが抽出された。

Key words: 若年性特発性関節炎 JIA、生物学的製剤、QOL、PedsQL

研究協力者:

大迫 由紀（鹿児島大学医学部保健学科）
山下 早苗（鹿児島大学医学部保健学科）
野中由希子（鹿児島大学小児診療センター）
赤池 治美（鹿児島大学小児診療センター）

A. 研究背景と目的

16 歳未満で発症した原因不明の慢性関節炎は若年性特発性関節炎（JIA）と定義され、臨床像から 7 つの病型に分類される。そのうち、全身型、少関節型、リウマチ因子（RF）陽性多関節型、RF 因子陰性多関節型の 4 病型が JIA 全体の 92% を占め、その 30% の症例は従来の治療に抵抗性であり、経過とともに関節機能が障害され、日常生活や就労・進学に支障をきたす。

この難治性 JIA に対し、炎症性サイトカイ

ン遮断作用を持つ生物学的製剤（Bio 製剤）が 1999 年に米国で初めて導入され、画期的な治療成績が報告された。本邦においても、抗 IL-6 作用をもつ tocilizumab（TCZ）（2008 年）や、抗 TNF 作用を持つ etanercept（ETA）（2009 年）、adalimumab（ADA）（2011 年）が相次いで保険適応となり、難治性 JIA に臨床寛解をもたらしている。

そこで我々は、小慢事業で JIA として登録された症例を対象に、我が国に Bio 製剤導入前後の時代（2007～2008 年）における患者の実態や、Bio 製剤の導入状況や有効性を、医学的視点から報告した^{1,2)}。一方、Bio 製剤が患児家族の生活にどのような変化を起こしたかについての患者家族の日常生活の視点に立った調査は本邦では行われていなかった。そこで平成 22 年度から、Bio 製剤による治療がもたらした患児の日常生活や家族の経済状況

の変化や、PedsQL 調査票を用いた包括的な QOL 調査をおこなってきた^{3,4)}。

その結果、生活機能においては、Bio 製剤による治療が、それを必要としない症例と同等のレベルまで改善させており、例えば学校生活においては、欠席を減らし体育への参加や一人での登下校を可能にしていた。その一方で、病気により家庭経済が悪化したと回答した家庭は、有意に Bio 製剤導入群に多く、その負担要因としては医療費よりも通院費（交通費）を挙げる保護者が多く、その通院費（交通費）負担は、2 週間毎の通院（点滴治療）が必須である TCZ 治療全身型 JIA 患児家族が多かった。また、PedsQL 調査票は、従来から使われてきた Class 分類と有意な相関がみられたことから、JIA の患児家族の QOL を客観的に評価する方法として有意であった。また PedsQL で評価した身体機能は Bio 製剤で有意に改善していたばかりでなく、精神機能とも有意な相関を示したが、身体機能と乖離した低い精神機能を持つ患児の存在も指摘されたが、その要因は不明であった⁴⁾。

しかし昨年度の調査では、解析対象が 250 例と少ないことが問題であった。また、経済負担の要因として抽出された通院状況に関する調査項目がなかった。そこで本年度は、昨年度と同じ調査を行うことで解析対象となる症例を増やすことを試み、併せて通院状況に関する項目を追加した。また、本調査に昨年回答した患児家族についても、現在の状況を改めて報告するよう依頼して、この 1 年間の変化を調査する資料収集を試みた。

B. 研究方法

1. 対象

小慢事業に登録され、調査時点（平成 24 年 10 月）の年齢が 8～18 歳の JIA 患児とその保護者を調査対象とした。

2. 方法

1) 日常生活の包括的評価

患児とその保護者の生活の質と機能の評価には、Varni JW によって開発された PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0)⁵⁾のうち、包括的な QOL 評価尺度である generic core scale（日本語版）を用いた。PedsQL 調査票は、身体機能評価 physical function のために 5 段階尺度の順位回答からなる 8 項目で構成され、100 点を満点とした 8 項目の平均点で評価される。一方、精神機能 psychological health function 評価に対しては、感情機能 emotional function（5 項目）、社会機能 social function（5 項目）、学校機能 school function（5 項目）にわけられた 15 項目から構成され、同様な方法で計算された平均点で評価される。いずれも、高得点ほど身体機能や精神機能が低いことを反映している。

この PedsQL 日本語版の validation は既に本邦で検証済みであり⁶⁾、8～12 歳、13 歳～18 歳については本邦健康小児の測定値が報告されているため、本研究の調査対象を 8～18 歳の JIA 患児とその家族とした。

一方、関節リウマチ RA や JIA では、その日常生活機能の標準的な評価方法として、従来から Steinbrocker の Class 分類が汎用されている。この Class 分類は、身体機能に加えて趣味への意欲などを含む簡便で包括的な日常生活の評価方法であり、Class I（全く支障なし）、Class II（軽度支障）、Class III（かなり支障がある）、Class IV（車椅子または寝たきり）の 4 つに分類される。そこで、本調査では調査票にこの Class 分類項目を加え、PedsQL の総合生活機能評価スコア（身体機能＋精神機能）と比較した。

2) 調査の実際

昨年度の本調査に対して調査協力が可能と回答した施設の担当医に、本年度の調査を依頼するとともに返信用封筒に入れた調査票を郵送した。具体的には、受診した JIA 患児家族に担当医から本調査の目的や意義を説明し

てもらい、協力が得られる場合は、調査票を入れた返信用封筒を患児家族に手渡すよう依頼した。

調査票は、患児（性別、年齢、病型等の病態背景、治療内容、日常生活、学校生活）や家族（通院状況、父・母の就労状況、病気発症後の家庭経済の変化等）の状況調査票と、PedsQL 調査票（本人記入用、保護者記入用）からなり、状況調査票には昨年度の調査に回答したかについて尋ねる項目を設けた。また、本調査への患児家族の協力意思は、記入した調査票を、研究者宛の返信用封筒で直接返送してもらうことで確認した。加えて、倫理的な観点から、氏名や住所など個人を特定可能な項目は調査票から除外するとともに、調査票の返送時に、返信用封筒に個人の氏名や住所を書かないよう保護者に注意を喚起した。

解析にあたっては、昨年度と本年度に回収された調査票を用いたが、昨年の調査に回答した症例は、性別、誕生日、病型、治療開始時期や Bio 製剤導入日などの情報から抽出した。

（倫理面への配慮）

前述の通り、調査の依頼については担当医から説明してもらい、自由意思により回答くださる方のみ返信いただくことにより患児家族の任意性を担保して実施した。また、不要な個人情報は取得しないことにより、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 調査票の回収状況

平成 23 年度の本調査に協力が得られた 132 施設の担当医に、研究者宛ての返信用封筒に入れた調査票 1551 通を郵送し、8~18 歳の JIA 患児とその家族に本調査の目的等の説明し、調査協力を申し出た患児家族に手渡すように依頼した。その結果、2013 年 1 月中旬までに 170 家族から調査票が研究者のもとに返送された。ただ、調査施設で患児家族に手渡され

た調査票の総数を確定できないため、正確な回収率は不明であった。

2. 患者プロフィール

本年度に調査で調査票が回収された 170 例のうち、90 例は昨年の調査（250 例）にも回答を寄せた患児家族であった。そこで、昨年からの調査で回答が得られた 330 例を解析対象とし、昨年と今年の調査に回答した 90 例でこの 1 年間の変化を解析した（表 1）。

最終調査時の罹病期間は全体では平均 6.4 年で、全身型が約 40%と最も多く、少関節型や多関節型は 20%前後であった。

最終調査時の治療では、Bio 製剤による治療を受けているものが 195 例(60%)を占め、Bio 製剤非導入例よりも多かった。また治療を終了して無治療となっていた症例が約 10%を占めていたが、その 27.3%は過去に Bio 製剤の導入歴のある例であった。

3. 患児家族の生活状況

患児家族の生活状況を、Bio 製剤導入群と非導入群にわけて検討した（表 2）。

1) 日常生活

調査時の日常生活を Class 分類で比較すると、Bio 製剤非導入群の平均罹病期間は 5.8 年であったが、日常生活に支障がない Class I が 80%以上を占めていた。一方、Bio 導入群ではその導入時の罹病期間は 3.3 年と短いものの Class I は 26%と少なく、軽度支障のある Class II（32.2%）や中等度の支障がある Class III（33.7%）が中心で、車いすや寝たきりとする Class IV も 8.0%にみられ、非導入群とは有意差を認めた ($p < 0.0001$)。また Bio 製剤が導入された 3.3 年後の評価では、Class I が 77.5%に増加し、Class II 以上の支障を持つ例の比率は有意に減少し ($p < 0.0001$)、非導入群とほぼ同等の比率となった。

2) 学校生活

学校での生活機能としての体育授業への参加、通学状況、出席状況について、Bio 導入

群と非導入群に分けて検討した。その結果、Bio 製剤で治療した患児の導入時の学校生活においては、それぞれの項目に支障のある患児の比率やその程度は、いずれの項目においても非導入群と比べて有意に高かった (a vs b; 体育、通学、欠席頻度のいずれも $p < 0.0001$)。また、Bio 製剤による治療開始から平均 3.3 年後には、導入時と比べて学校生活の支障度は各項目において有意に低率となった (b vs c: 体育、通学、欠席頻度のいずれも $p < 0.0001$) が、非導入群と比較すると、学校生活の支障を持つ患児の比率は有意に高いままであった (a vs c; 体育 $p = 0.0009$ 、通学 $p = 0.0001$ 、欠席頻度 $p = 0.0074$)。

3) 家庭経済

病気発症後の家庭経済の変化については、Bio 製剤導入群に著明悪化、多少悪化とする例が有意に多く、非導入群とは有意差を認めた ($p = 0.0051$)。また、その家庭経済の悪化要因として、医療費や欠勤の増加、就労状況の変化を挙げた保護者の比率には違いはなかったが、通院費を挙げた例は有意に Bio 製剤導入群に多かった ($p = 0.0478$)。

そこで、患児の通院状況について、Bio 製剤導入群と非導入群で検討した (表 3)。その結果、通院時間や通院方法、宿泊の要不要、1 回の通院費用には有意差を認めなかったが、通院間隔が短いものが Bio 製剤導入群に有意に多かった ($p < 0.0001$)。

そこで通院間隔と家庭経済の変化を、JIA の病型と Bio 製剤の投与方法別に検討した (表 4)。その結果、2 週間ごとに tocilizumab (TCZ) の点滴投与が必要な全身型 JIA の場合、家庭経済が著明に悪化したと回答した例が 10% を占め、多少悪化したとする家族も含めた比率は、自宅での自己注射が可能な etanercept (ETA) 群より有意に高率であった ($p = 0.0349$)。

4) 1 年間の日常生活の変化

昨年度の調査に引き続き今年度の調査に回答した 90 例において、この 1 年間の日常生活

や治療の変化を検討した。この 1 年間に 5 例で新たに Bio 製剤が導入されていたが、全体としては有意な生活機能の変化はみられなかった (表 5)。

4. PedsQL による生活機能評価

1) Class 機能分類との比較

Class 分類による日常生活機能評価を、PedsQL の身体機能評価と精神機能 (感情機能、社会機能性、学校機能) 評価を加えた総合生活機能評価と比較した。本調査では患児の Class 分類の評価を保護者に依頼したことから、保護者が評価した PedsQL 総合生活機能スコアを用いて検討したところ、JIA 患児の PedsQL による総合生活機能スコアは、Class 分類を反映して有意な低下を認めた (Kruskal-Wallis, $P < 0.0001$)、(図 1)。

2) 身体機能と精神機能の関連

患児自身が評価した PedsQL スコアを用いて、患児の身体機能と精神機能の関連を Bio 導入群と非導入群にわけて検討した。その結果、身体機能と精神機能の間には、いずれの群においても有意な強い相関が認められた (Bio 非導入群: $R^2 = 0.496$, $p < 0.0001$ 、Bio 導入群: $R^2 = 0.385$, $p < 0.0001$) (図 2a,b)。しかしながら、非 Bio 製剤導入群では身体機能と精神機能の一致度が高く、評価スコアは相関直線近傍に集約していたが (図 2a)、Bio 製剤導入群では身体機能と乖離した低い精神機能を持つ例がみられた (図 2b)、極端に乖離した低値例は TCZ 治療中の全身型 JIA 患児であった (図 3a, 3b)。

そこで、身体機能スコア値と精神機能スコア値の差を Bio 導入群全体で検討したところ、その差の標準偏差は 15.0 であった。さらに、精神機能スコア値が身体機能スコア値より 15.0 以上低い群を、身体機能から乖離した低い精神機能を持つ例 (精神機能低値群) と規定して、偏差値が -15.0 以内の正常群と比較した。その結果、有意に精神機能低値群に多かったものは、男児 ($p = 0.0157$)、全身型

($p=0.0141$)、送迎を要すもの ($p=0.0351$)、月2回以上欠席があるもの ($p=0.0180$)、通院間隔が2週間以内のもの ($p=0.0018$)、Bio製剤で治療中のもの ($p=0.0050$)であった(表6)。一方、日常生活の支障度を示すClass分類の比率には両群間に有意差を認めなかった。

D. 考察

昨年度と今年度の調査で、330例のJIA患児家族から調査票が回収され、本研究の解析調査の対象となった。この330例のJIA病型を検討すると、全身型40%、少関節23%、RF陽性多関節型20%、RF陰性多関節型18%であり、本研究班で本邦で初めてJIAの病型比率を報告した平成19年度の報告(それぞれ42%、20%、18%、14%)とほぼ同率であった。また、JIAの患者数をcapture-recapture法を用いて調査した報告⁷⁾では、この4病型のJIA患者は2,427~3,360と推定されていることから、本研究では本邦JIA患児の約10%を、病型のばらつきなく均等に収集できたものと思われた。

Bio製剤は難治性JIA患児の日常生活、学校生活を改善させていたことが、今回の調査から明らかとなった。また、罹病期間3.3年のBio導入群の導入時の生活機能は、罹病期間5.8年のBio製剤未導入群の生活機能と比べて有意に低かったことから、従来の治療に不応な症例では、生活機能が急速に障害されることが示された。また、Bio製剤は既に生活機能に障害のある症例に導入され、その導入3.3年後のJIA患児の生活機能は有意に改善していたが、その生活機能は、同じ罹病期間のBio製剤未導入群と比べると有意に低かった。このことは、初期治療に不応なJIAに対して、Bio製剤をより早期に導入すべきとする意見を支持するものであった。

病気により家庭経済の状況が悪化したと回答した家族は、非導入群と比べてBio製剤導入群で有意に多かった。Bio導入群における

家庭経済の悪化要因としては、医療費や保護者の就労状況の変化ではなく、頻回の通院が負担要因であることが示された。一方、Bio製剤の投与法は、Bio製剤の種類とJIAの病型で規定されており、ETNやADAなどの皮下注製剤は自宅での自己注射が可能のため、病勢が安定していれば、1~2か月ごとの受診が可能である。一方、点滴投与が必要なTCZは病院での投与が必須であり、その投与間隔は多関節型JIAでは月1回、全身型JIAでは2週間ごとが原則である。したがって、TCZで治療中の全身型JIAでは2週ごとに受診する必要がある、そのことが患児家族に経済負担を与えているものと思われる。なお、TCZの皮下注製剤が開発され、最近になり関節リウマチRAで保険適応となったが、JIAに対する適応拡大が望まれる。

PedsQLによる生活機能の評価では、身体機能のみならず、感情、心理、学校適応からなる精神機能を個別に測定できるため、身体機能と精神機能を分離して解析することが可能である。特に思春期という心理的に不安定な時期を過ごすことの多いJIAでは、心理・精神面の機能を身体機能と分離して検討することが求められるが、従来のClass分類ではその評価が困難であった。その意味で、JIA患児のPedsQLの総合生活機能スコアが従来のClass分類を反映していたこと、また身体機能と精神機能とが有意な強い相関を示したことは、PedsQLがJIAの生活機能評価として有用であることを示している。

そのPedsQLで評価したJIA患児のうち、身体機能と乖離した低い精神機能を示す例はBio導入群に有意に多く、これらの症例では、男児、登下校に送迎が必要な者、全身型JIA、学校を月に2日以上休む者などの比率が有意に高かった。また有意差はなかったもののBio製剤の中ではTCZで治療中の患児の比率が高かった。全身型JIAに対するTCZ投与は、2週間毎に点滴静注で投与するため、原則2週間に1回の受診が必要となる。したがって、

このことが欠席頻度を高め、欠席がちであることで生じる学校での人間関係や授業の理解度など、二次的に派生する問題も精神機能に負の影響を与えたとも考えられる。これらの要因がどのような機序で JIA 患児に低い精神機能を惹起しているかについては、家族や学校での人間関係も含めた詳細な解析が必要と思われる。

E. 結論

Bio 製剤がもたらした JIA 患児家族の生活機能の変化を、平成 23 年度および平成 24 年度の調査に回答のあった JIA 330 例を用いて、学校を含む日常生活、通院状況や家庭経済状況、PedsQL 調査票で評価し、下記の結論が得られた。

- 1) Bio 製剤は、JIA の日常生活や学校生活における生活機能を有意に改善していた。
- 2) JIA による家庭経済への負担感をもつ家族は Bio 導入群に多く、その負担要因は医療費や就労状況の変化ではなく、頻回の通院負担であった。
- 3) PedsQL による生活機能評価は、従来から JIA で用いられてきた Class 分類による評価と一致した。また、PedsQL では、身体機能と精神機能を個々に客観的に評価できる点で、Class 分類より有用であった。
- 4) JIA 患児の生活機能を PedsQL で評価すると、患児の身体機能と精神機能には、有意な正の相関を認めた。
- 5) 身体機能と乖離して低い精神機能を示す例が Bio 製剤導入群に有意に多くみられた。またその要因として、全身型 JIA、男児、登下校における送迎、月 2 回以上の受診および学校欠席のなどが抽出された。その状況解明には患児の周囲環境など、更なる要因解析が必要である。

謝辞

本研究にご協力くださいました患者ならび

にその家族の皆様から心から感謝申し上げます。また、本調査の実施にあたり、調査の説明等をお引き受けくださいました担当医の先生方にも深謝いたします。

引用文献・出典

- 1) 武井修治、山下早苗、加藤忠明：小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究。平成 19 年度 総括・分担研究報告書 2008: 102-113.
- 2) 武井修治、今中啓之、山下早苗。難治性若年性特発性関節炎 (JIA) に対する抗サイトカイン療法導入の現状と問題点。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究。平成 20 年度 総括・分担研究報告書 2009: 123-129.
- 3) 武井修治、野中由希子、赤池治美：生物学的製剤がもたらす若年性特発性関節炎 (JIA) 患児の生活機能の変化 —PedsQL による身体機能、精神機能の評価。小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究。平成 22 年度 総括・分担研究報告書 2011: 129-136.
- 4) 武井修治、大迫由紀、山下早苗、野中由希子、赤池治美：生物学的製剤がもたらす若年性特発性関節炎 (JIA) 患児の生活機能の変化—PedsQL による身体機能、精神機能の評価。小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究。平成 23 年度 総括・分担研究報告書 2012: 127-135.
- 5) Varni JW. The PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical Care* 2001, 39 : 800-812.
- 6) Kobayashi K, et al. Measuring quality of life in Japanese children: Development of

the Japanese version of PedsQL. *Pediatr Int* 2010, 52: 80-88.

- 7) 武井修治、加藤忠明 Capture-recapture 法による若年性関節リウマチ JRA の疾患頻度の推定. 子どもの病気に関する包括的でデータベースの構築とその利用に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008: 129-133.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

F. 研究発表

1. 論文発表なし
2. 学会発表
 - 1) 大迫由紀、山下早苗、武井修治、野中由希子、赤池治美、銚之原昌. 生物学的製剤で治療した若年性特発性関節炎 (JIA) 患児の QOL -全国調査の結果 PedsQL を用いて-. 第 26 回鹿児島県小児保健学会. 鹿児島市 2012.8.19
 - 2) 大迫由紀、武井修治、山下早苗、野中由希子、赤池治美、銚之原昌. 生物学的製剤は若年性特発性関節炎 (JIA) の QOL を改善したか? (2)-PedsQL を用いた検討 全国調査. 第 59 回日本小児保健学会. 岡山市 2012.9.28
 - 3) 野中由希子、久保田知洋、山崎雄一、赤池治美、山遠 剛、嶽崎智子、大迫由紀、根路銘安仁、今中啓之、銚之原昌、武井修治、河野嘉文. 生物学的 (Bio) 製剤がもたらす若年性特発性関節炎 (JIA) 患児の生活機能の変化. 第 22 回日本小児リウマチ学会. 名古屋市 2012.10.5-7
 - 4) Yuki Osako, Syuji Takei, Sanae Yamashita. Quality of life (QOL) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) Treated with biologic agents. - A nation-wide survey by using Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales (PedsQL). International Congress of Nursing. Melbourne, Australia 2013. 4

表 1: 対象のプロフィール

症例数	330	
男女	134 : 286	
年齢		
発症時	7.2±4.3	(0.4-15.9)
調査時*	13.4±3.2	(8.0-18.0)
罹病期間		
調査時*	6.4±4.0	(0.2-17.7)
発症病型(n=308)		(%)
全身型	122	39.6
少関節型	71	23.1
RF陽性多関節型	61	19.8
RF陰性多関節型	54	17.5
調査時の治療*		(%)
生物学的製剤	195/325	60
ステロイド	117/304	38.5
MTX	179/306	58.5
他の DMARDs	56/283	19.8
治療 off	33/318	10.4

* H23, H24 年の調査に回答した 90 例では H24 調査時のデータを使用した