

分担研究課題

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

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

炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤の導入は、従来の治療では得られない高いレベルの臨床的寛解を難治性 JIA 患児にもたらしているが、その有効性を生活機能の観点から検討した報告はない。そこで JIA を対象に、PedsQL を用いて 8・18 歳患児の総合的な生活機能を身体機能と精神機能(感情機能、社会性、学校機能)に分けて評価し、生物学的製剤の影響を検討した。

その結果、PedsQL は JIA の生活機能（身体機能、精神機能）の評価に有用であった。

また、JIA 患児の身体機能と精神機能とは有意な正の相関を示したが ($R^2=0.528$, $p<0.0001$)、身体機能とは乖離した低い精神機能(感情機能、社会性、学校機能)を持つ症例が 13・18 歳の患児を中心に存在した。JIA 患児の身体機能や精神機能は、生物学的製剤導入例において低い傾向があり、生物学的製剤が長期投与された例においても、低い精神機能を示す症例が 13・18 歳にみられた。その要因について検討すると、JIA の精神機能は、発症から生物学的製剤導入までの罹病期間と有意な逆相関 ($R^2=0.345$, $p=0.0167$) を示すことが、関節型 JIA において観察された。

Key words: JIA、QOL、PedsQL、生物学的製剤

研究協力者

野中由希子、赤池治美（鹿児島大学歯学
総合研究科）

A. 研究背景と目的

若年性特発性関節炎 JIA は、16 歳未満に発症した慢性関節炎を中核病態とする原因不明の疾患である。その有病率は小児人口 10 万人あたり 8.6 と比較的高く、難治例では関節破壊が進行するため、肢体不自由児の背景疾患としては最も多い後天性疾患である。

一方、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が 1998 年に米国で初めて関節リウマチ RA に導入され、その画期的な有効性はリウマチ医療を一変させた。

JIA においては、TNF 阻害作用を持つ etanercept(ETA)が 1999 年に米国で導入されたが、本邦では、2008 年に IL-6 阻害作用をもつ tocilizumab (TCZ)が、2009 年に ETA が保健適応となった。そこで我々は、

小慢事業に JIA 患者を登録した医療施設を対象に、生物学的製剤が導入される前後の 2007~2008 年における JIA 患者の実態や、生物学的製剤の導入状況を調査するための全国調査を行い、生物学的製剤が難治性 JIA の臨床症状や関節機能を劇的に改善させていることを報告した^{2,3)}。

しかしながら、これまでの調査での生物学的製剤の評価は、医学的な視点にとどまった評価であり、生物学的製剤が患児やその家族の生活機能をどう改善させたかについては不明であった。そこで本研究では、最近開発された生活機能の測定尺度である PedsQL を用い、JIA 患児の生活機能を身体機能と精神機能の二つに分けて評価し、生物学的製剤が生活機能を改善させているかを検討した。

B. 研究方法

1.対象

鹿児島大学病院小児リウマチ外来を平成

22年に受診したJIAのうち、18歳以下のJIA 78例とその保護者を対象とした。

2.方法

1)PedsQL 調査票

生活機能の評価には、2001年にVarni JWによって開発されたPedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0)のうち、包括的なQOL評価尺度であるgeneric core scaleを用いた¹⁾。調査票の使用に当たっては開発者の許可を得るとともに、Mapi Research TRUST社と使用契約を交わしたうえで日本語版PedsQLを入手した。

PedsQLは、小児であっても対応可能な21・23項目からなる簡便なQOL尺度である。自己評価尺度と保護者による代理評価尺度の二つがあり、年齢に応じて2~4歳、5歳、6~7歳、8~12歳、13~18歳用の質問票が準備されている。

PedsQLの身体機能評価physical functionには8項目の質問があり、各項目には5段階尺度の順位回答が準備され、それぞれの回答は20点ごとに加点され(100点~0点)、8項目の平均点で評価される(100点満点、高得点ほど身体機能が高い)。また、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、8歳未満は3項目)にわけられた13・15項目があり、同様な方法で計算された平均点で評価される。

また健康小児のPedsQL値は、既に本邦で年齢群別に検討された報告があり⁵⁾、本研究ではこれを参照した。

2) JIA 患児の包括的な日常生活評価

関節リウマチRAで汎用されているSteinblockerのClass分類を用いた。Class分類は、身体機能だけでなく、趣味への意欲などを含む包括的で簡便な日常生活の評価方法であり、Class Iは全く支障のない状態、Class IIは軽度支障がある状態、Class IIIはかなり支障のある状態と定義されている。

3)調査の実際

調査に当たっては、調査対象の年齢に応じた日本語版PedsQLを患児自宅へ郵送し、匿名での回答を依頼した。また患児の性別、年齢、病型、発症年齢等の背景や現在の治

療状況、Class分類など、患児に関する調査票も同封し、回答を依頼した。

表1:対象のプロファイル

JIA	58例	
男:女	14:44	
発症年齢	7.2±3.9	(1.2-15.5y)
発症病型	(n)	(%)
全身型	20	34.5
少関節型	8	13.8
RF陽性多関節型	22	37.9
RF陰性多関節型	8	13.8
調査時		
年齢(y)	12.5±4.4	(2.8-19.0y)
罹病期間(y)	5.3±3.3	(0.3-14.0y)
年齢分布	(n)	(%)
2-4y	4	6.9
5y	4	6.9
6-7y	3	5.2
8-12y	17	29.3
13-18y	30	51.7
Bio製剤導入		
発症~導入(年)	2.4±2.0	(0.1-7.5y)
導入~調査時(年)	3.7±2.3	(0.2-7.1y)
導入率(%)	(n)	(%)
全身型	15/20	75.0
少関節型	0/8	0.0
RF陽性多関節型	16/22	72.7
RF陰性多関節型	3/8	37.5
全体	34/58	58.6

C. 研究結果

1.患者背景(表1)

回答を得たJIA 58例(回収率74.4%)の調査時の平均年齢は12.5歳で、罹病期間は平均5.3年であった。そのうち、本邦で日本語版PedsQL調査票の信頼性と妥当性が証明されている8歳以上⁵⁾の症例が47例あり、以降の分析はこの47例で解析した。

2. PedsQL 総合スコアの比較

JIAのPedsQL総合スコア(身体機能PedsQL+精神機能PedsQL)を、Class分類毎に、本邦健康小児で報告されたPedsQL総合スコアと比較した(図1)。

その結果、Class I(日常生活に支障なし)のJIA患児のPedsQL総合スコア値は、患児自身の自己評価においても、保護者によ

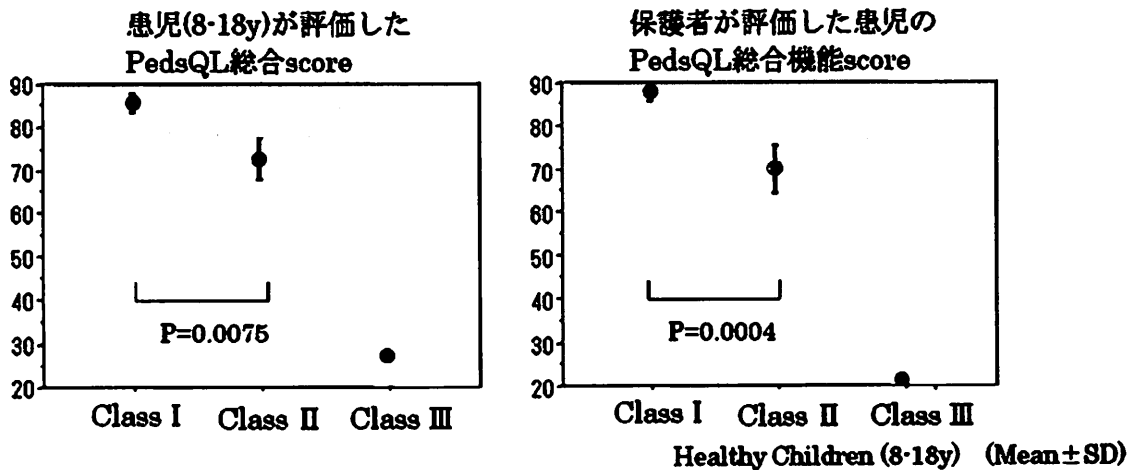


図1：Class分類毎のJIAのPedsQL総合score値—健康小児との比較

る代理評価においても、同年齢の健康小児と同等であった。一方、Class II (軽度支障あり)のJIAのPedsQL総合スコアは、健康小児の1SD以下であり、Class IのJIAとは自己評価と保護者評価のいずれでも有意差を認めた(それぞれ $p=0.0075, p=0.0004$)。

また、Class III(かなり支障あり)のJIAは1例のみであり、解析的な評価はできなかったが、そのPedsQL総合スコア値は著しく低値であった。

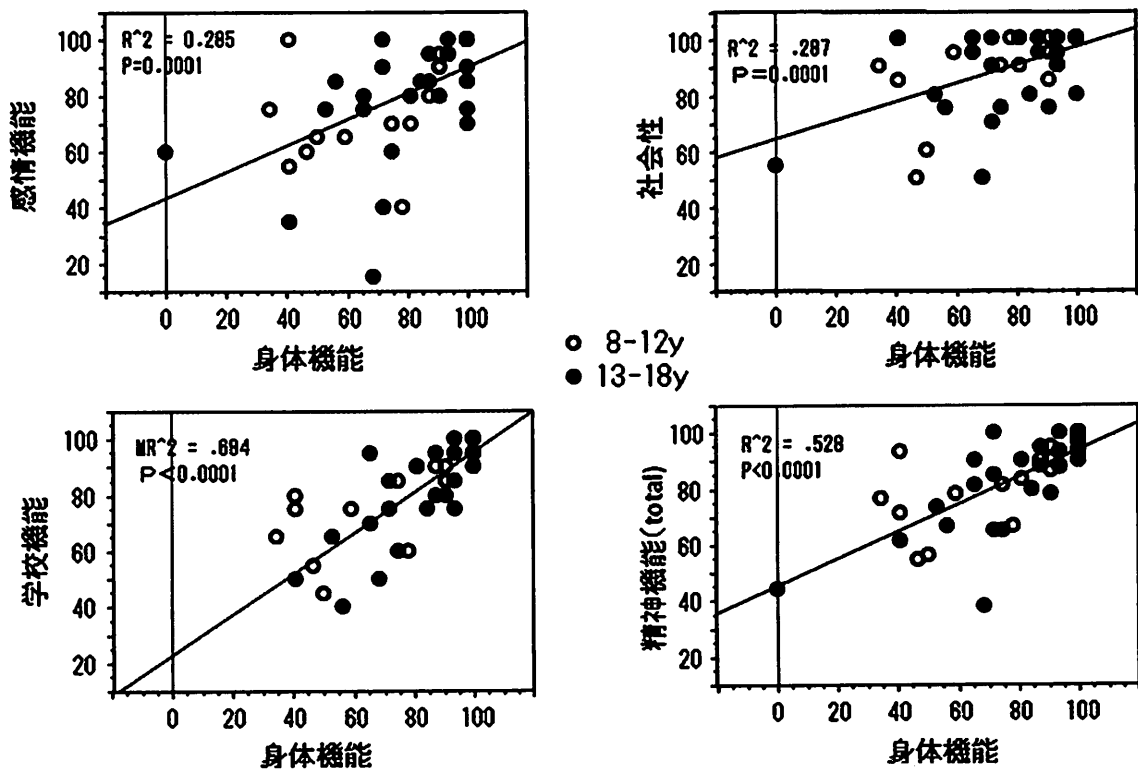


図2：精神機能と身体機能の関連

精神機能を、感情機能、社会性、学校機能、その3項目を総合した総合精神機能に分け、身体機能との関係を検討した。いずれも、有意な相関を認めた。

3. 身体機能と精神機能の関係

PedsQL で評価した身体機能が、精神機能と関連するかを、感情機能、社会性機能、学校機能、その 3 つを併せた精神総合機能に分けて検討した(図 2)。

その結果、身体機能の PedsQL 値は、感情機能 ($R^2=0.285$, $p=0.0001$)、社会性 ($R^2=0.287$, $p=0.0001$)、学校機能($R^2=0.684$,

$p<0.0001$)、その 3 項目を総合した精神総合機能($R^2=0.528$, $p<0.0001$) PedsQL 値と有意な正の相関を認め、身体機能と精神機能との間に強い関連があることが確認された。

その一方で、身体機能の割には低い精神機能をもつ症例が存在し、13-18 歳の症例に多いことがうかがえた。

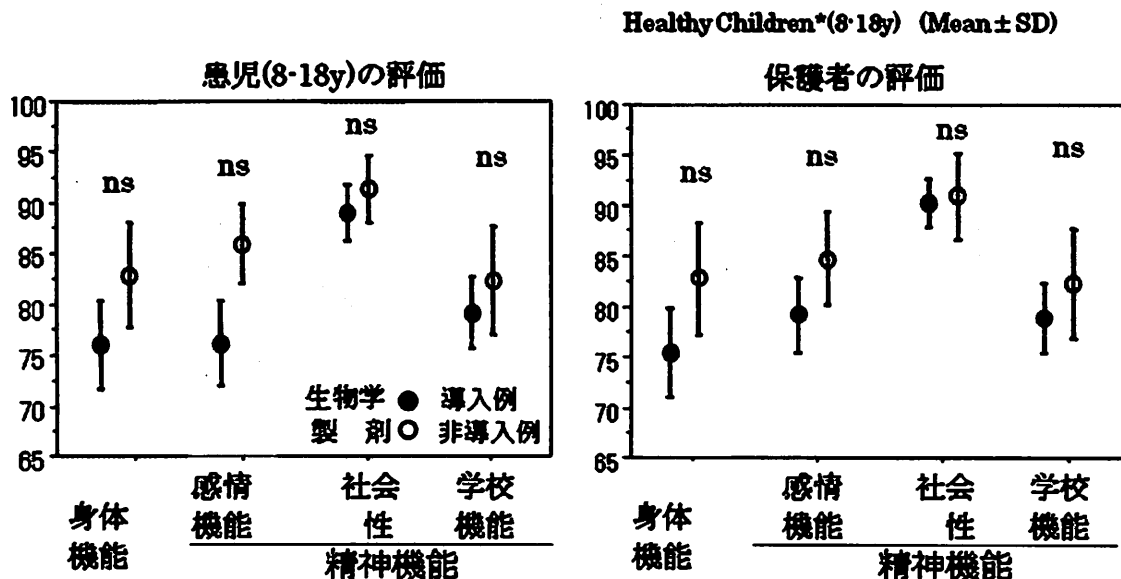


図 3 : 生物学的治療の有無別、身体機能と精神機能

4. 生物学的製剤の影響

そこで、身体機能の割には精神機能が低い症例の背景を検討するために、生物学的製剤の関与を検討した。

1) 生物学的製剤による治療の有無での検討

JIA を生物学的製剤導入群と非導入群の二群に分け、身体機能と精神機能別に PedsQL 値を比較した(図 3)。その結果、両群間に PedsQL 値に有意差は認めないものの、身体機能および精神機能の各項目(感情機能、社会性機能、学校機能)のいずれにおいても、生物学的製剤導入例では非導入例と比べて低い PedsQL 値を示した。

2) 生物学的製剤治療導入例での検討

そこで、解析対象を生物学的製剤で治療した JIA 27 例に絞り、生物学的製剤の治療期間と PedsQL 値との関係を検討した。その結果、PedsQL 値は、身体機能と精神機能のいずれにおいても治療期間とは相関しなかった。しかし、健康小児と比べると、JIA では極端に低い PedsQL 値をしめすものが

身体機能、精神機能(感情、社会性、学校機能)のいずれにおいてもみられた(図 4)。

そこでこの要因を検討するために、精神機能 PedsQL 値と、生物製剤治療導入時の罹病期間との相関を、全身型 JIA(11 例)と関節型 JIA(RF 陽性多関節型 JIA15 例、RF 陰性多関節型 1 例)の 2 群に分けて検討した。

その結果、全身型 JIA では、身体機能、精神機能のいずれも、生物学的製剤導入時の罹病期間とは有意な相関はなかった。しかし関節型 JIA においては、身体機能とは有意な相関はなかったものの、精神機能 PedsQL 値と生物学的製剤導入時の罹病期間との間には有意な相関がみられた($R^2=0.345$, $p=0.0167$)。そこで関節型 JIA 患児の精神機能を、感情機能、社会性、学校機能にわけて、それぞれの PedsQL 値と生物学的製剤導入時の罹病期間との相関を検討すると、社会性機能($R^2=0.341$)と学校機能 ($R^2=0.289$)との間で有意な相関を認めた(それぞれ $p=0.0175$, $p=0.0316$, 図 5)。

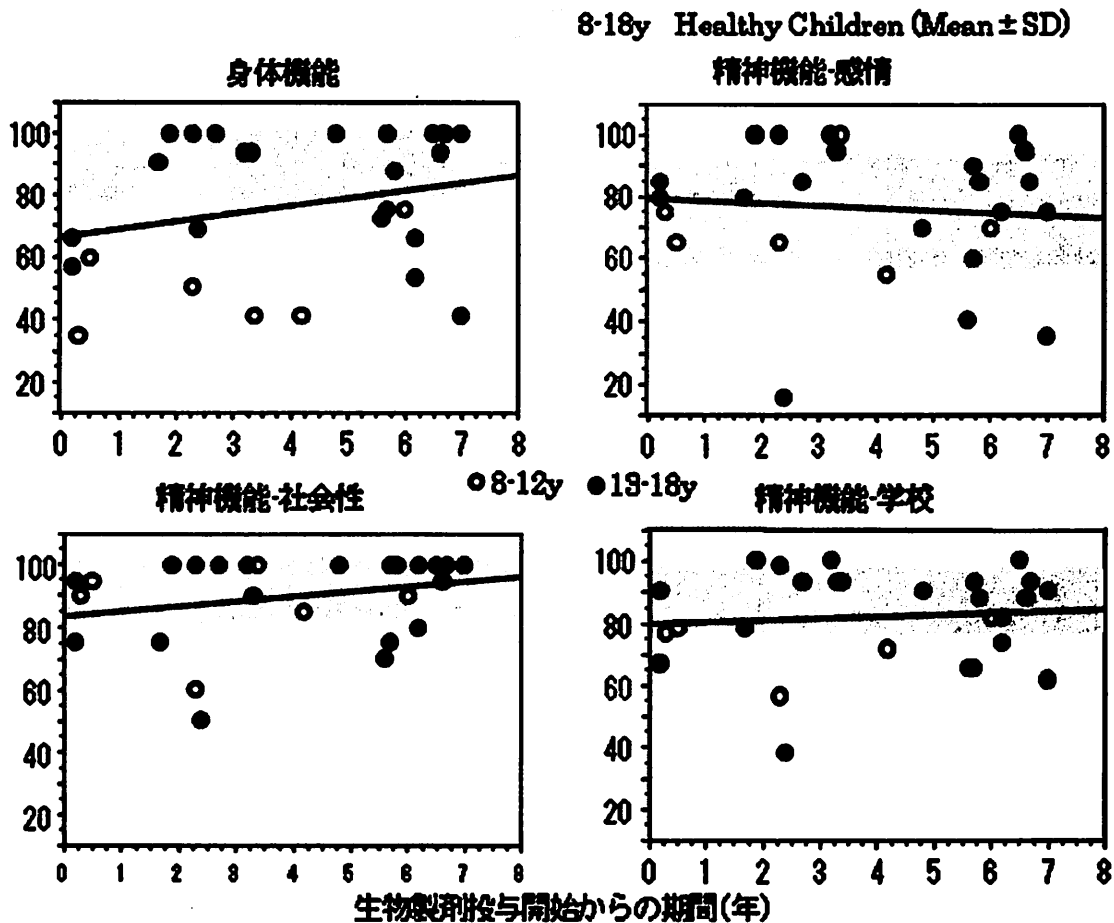


図 4 : 生物学的製剤による治療期間と、身体機能、精神機能 (感情、社会性、学校)

D. 考察

生活の質や機能を評価するためにさまざまな調査尺度が開発されているが、疾病を抱える患者を対象とした健康関連 QOL の評価においては、患者自身による評価が基本である。そのため、小児においては Child Health Questionnaire(CHAQ) や Child Health and Illness Profile (CHIP)などが開発されているが、いずれも項目数が多く時間がかかるため、集中力の持続が困難な小児では、必ずしも有用とはいえない。また、対象年齢が限られているため、幅広い年齢層を対象とした調査は困難である。

一方、2001年に開発された PedsQL は、自己評価尺度および代理評価尺度から構成されているが、いずれも調査項目数が 21~23 項目と少ないために 10 分程度の短時間で記入可能である。また、小児の幅広い年齢をカバーするために、2~4 歳、5 歳、6

~8 歳、8~12 歳、13~18 歳別の調査尺度が準備されている。更に、PedsQL には本調査で用いた包括的な generic core scale 以外にも、疾患特異的な尺度がいくつか準備されており、しかも世界 23 개국で翻訳されていることから、国際的な比較も可能な尺度である。

ところで、難治性 JIA を対象に、本邦でも 2008 年に炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が導入され、従来の治療では得られない高いレベルの臨床的寛解がもたらされている^{2,3)}。しかしながら、その臨床的寛解が、患児の日常生活における生活機能を改善させ、良質な QOL を提供しているかについては、本邦では検討されていなかった。

そこで本研究では、次年度の全国調査の pilot study として、当科 JIA 患児を 78 例を対象に、PedsQL が JIA 患児の生活機能

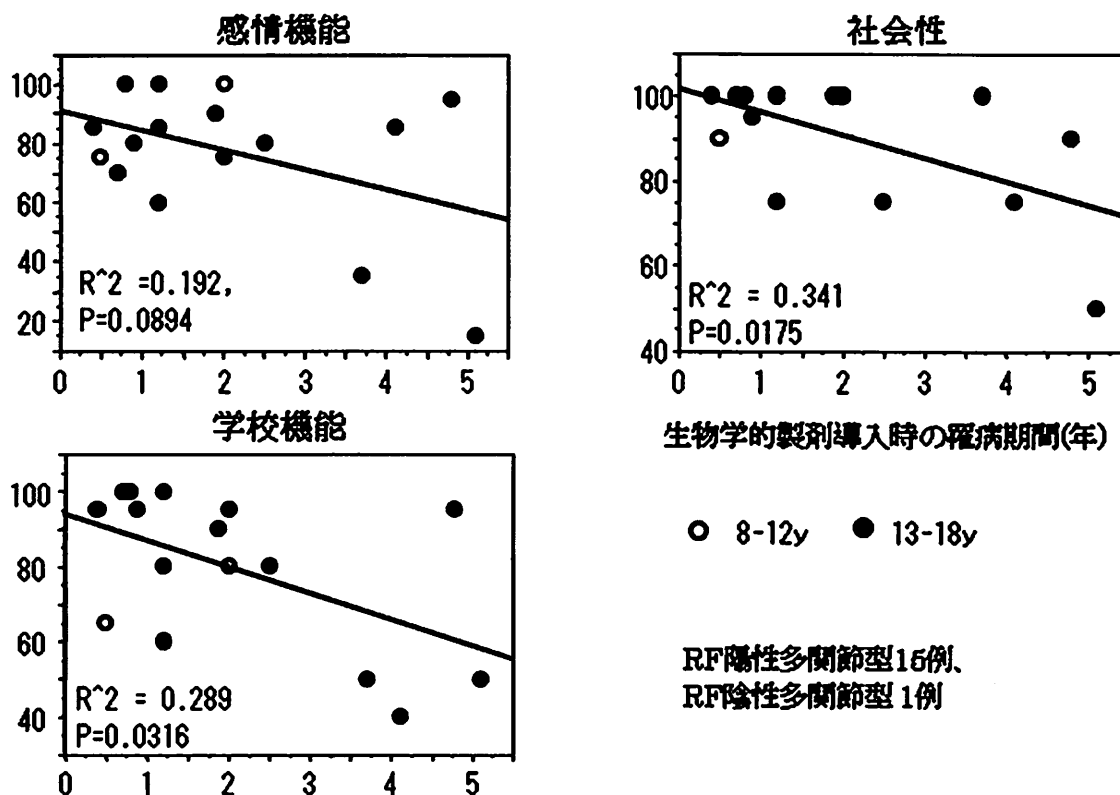


図5：精神機能と生物学的製剤導入時の罹病期間

関節型 JIA では、発症から生物学的製剤による治療までの期間と精神機能との間に、有意な負の相関を認めた。どのような関係は、全身型 JIA ではみられなかった。

や QOL を評価出来るかを検討し、併せて生物学的製剤がもたらした臨床像の改善が、JIA 患児の生活機能を改善させているかを検討した。

その結果、前項で示した幾つかの結果を得たが、その中でも、JIA 患児の精神機能は身体機能と有意に相関するものの、一部に身体機能に比して精神機能の低い症例が存在したことは興味深い結果であった。その要因を検討すると、関節型 JIA では、感情機能、社会性、学校機能からなる精神機能が、発症から生物学的製剤導入までの罹病期間と有意な負の相関を認めたが、全身型 JIA ではこのような相関を認めなかった。このことは、両病型の臨床像の相違に由来すると思われるが、関節型 JIA では全身型 JIA と異なり、持続する関節痛やそれに伴う日常生活の制限が問題となることが多い。したがって、疼痛期間や日常生活の制限が長期間持続した症例では、身体機能が生物学的製剤によって回復した後においても、

精神機能（感情、社会性、学校機能）低下を後遺する可能性が示唆された。このことは、生物学的製剤の導入時期に関する新しい示唆を含んでおり、多数例での検討が必要である。

本調査は、次年度に予定している全国調査に向けて、PedsQL の有用性を確認するための pilot study として実施された。そのため対象症例が 58 例と少なく、明確に出来なかった点も多いが、次年度の全国調査による多数例の解析で解明されることが期待される。

E. 結論

1. JIA の生活機能評価に、PedsQL は有用な尺度であった。
2. JIA の身体機能と精神機能は有意な正の相関を示すが、身体機能とは乖離した低い精神機能(感情機能、社会性、学校機能)を持つ症例が 13-18 歳を中心に存在した。
3. 生物学的製剤を導入した JIA において

- も、低い精神機能を示す例が 13-18 歳を中心に存在した。
4. 持続性疼痛やそれに由来する日常生活制限が問題となることの多い関節型 JIA において、その精神機能は、発症から生物学的製剤導入までの期間と有意な負の相関を示したことから、生物学的製剤の導入時期に関する新しい示唆が得られた。
 5. 全国調査による多数例での検証が必要である。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Kobayashi K, et al. Measuring quality of life in Japanese children: Development of the Japanese version of PedsQL. Pediatr Int 2010, 52: 80-88.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 20 回日本小児リウマチ学会(那覇市)

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