

IgG4関連硬化性疾患（IgG4-related sclerosing disease）の提唱

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長

共同研究者

江川直人，屠 聿揚，中嶋 均（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎26例の膵外病変として、硬化性胆管炎23例、胆嚢壁肥厚2例、唾液腺腫大4例、sicca症候群3例、涙腺腫大1例、後腹膜線維症2例、腹部リンパ節腫大（開腹8例中5例）、頸部リンパ節腫大3例、縦隔リンパ節腫大2例、両側肺門リンパ節腫大1例、門脈狭窄（血管造影施行14例中4例）、膵周囲動脈狭窄（血管造影施行14例中8例）、主乳頭腫大（内視鏡施行18例中5例）、血管透見の悪い胃粘膜（内視鏡施行10例中4例）を認めた。病理組織学的に、自己免疫性膵炎患者の膵臓、後腹膜、肝外胆管、胆嚢、唾液腺では、密なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認めた。免疫組織化学的に、自己免疫性膵炎患者の膵臓、後腹膜、肝外胆管、胆嚢、唾液腺、胃、腹部リンパ節におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤は、アルコール性慢性膵炎やシェーグレン症候群患者に比べて、明らかに多く認められた（ $p<0.01$ ）。以上より、われわれはIgG4関連硬化性疾患という概念を提唱し、自己免疫性膵炎はこの疾患の膵病変であると考えた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎には、しばしばシェーグレン症候群や硬化性胆管炎（PSC）などの合併病変が認められるが、それらの発症機序や病態は不明である¹⁾。われわれは、胆道系や唾液腺などに硬化性変化をきたすmultifocal fibrosclerosisと自己免疫性膵炎との関連性を報告してきた²⁾。本研究では、自己免疫性膵炎患者の膵外病変の検討と全身所臓器の臨床病理学的検討の結果、“IgG4関連硬化性疾患”という新しい疾患概念の提唱を行う。

B. 研究方法

自己免疫性膵炎患者26例（男性21例，女性5例，平均年齢68.2歳）の膵外合併病変を臨床的に検討した。さらに、これらの患者の膵臓（10例）、膵周囲後腹膜組織（6例）、肝外胆管（8例）、胆嚢（8例）、肝臓（3例）、胃（10例）、唾液腺（3例）、腹部リンパ節（6例）において、病理組織学的検索に加えて抗IgG4抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。各臓器に浸潤するIgG4陽性形質細胞の数を強拡大下で算定した。アルコー

ル性慢性膵炎10例、シェーグレン症候群10例、PSC 3例の諸臓器において同様の検討をした。（倫理面への配慮）

切除および生検されたパラフィン切片を用いた免疫組織化学的検討であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 膵外病変

臨床的に以下の膵外病変の合併を認めた。

硬化性胆管炎23例（下部胆管20例，肝内・上部胆管3例）、胆嚢壁肥厚2例、唾液腺腫大4例、sicca症候群3例、涙腺腫大1例、後腹膜線維症2例、腹部リンパ節腫大：開腹8例中5例、頸部リンパ節腫大3例、縦隔リンパ節腫大2例、両側肺門リンパ節腫大1例、門脈狭窄：血管造影施行14例中4例、膵周囲動脈狭窄：血管造影施行14例中8例、主乳頭腫大：内視鏡施行18例中5例、血管透見の悪い胃粘膜：内視鏡施行10例中4例。

2. 病理組織学的、免疫組織化学的検討

病理組織学的に、自己免疫性膵炎患者の膵臓、

表1 自己免疫性膵炎, アルコール性慢性膵炎, シェーグレン症候群患者の諸臓器におけるIgG4陽性形質細胞の数 median (quartile range) /強拡野

	自己免疫性膵炎	アルコール性慢性膵炎	シェーグレン症候群	PSC
膵	52.0 (30.0~87.5) (n=10)	0.9 (0.017~1.4)* (n=10)	NE	NE
後腹膜	70.0 (41.25~98.5) (n=6)	0.15 (0.027~0.85)* (n=10)	NE	NE
肝外胆管	58.0 (35.5~77.5) (n=8)	0.045 (0.017~0.11)* (n=10)	NE	1 (n=1)
胆嚢	25.0 (9.75~53.0) (n=8)	0.045 (0.017~0.22)* (n=10)	NE	NE
肝	12 (n=3)	0.01 (n=4)	NE1.1	(n=3)
胃	8.0 (3.75~25.25) (n=10)	1.25 (0.175~2.2)* (n=10)	NE	1 (n=1)
唾液腺	20 (n=3)	NE	0.045 (0.0175~0.3)* (n=10)	NE
腹部リンパ節	45.0 (27.5~65.0) (n=6)	3.3 (1.5~5.0)* (n=10)	NE	NE

NE: not examined, *: 自己免疫性膵炎の値に比べてp<0.01

後腹膜, 肝外胆管, 胆嚢, 唾液腺では, 密なりンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認めた. また, 胃粘膜には多数のリンパ球と形質細胞の浸潤を認めた. 免疫組織化学的に, 自己免疫性膵炎患者の膵臓, 後腹膜, 肝外胆管, 胆嚢, 唾液腺, 胃, 腹部リンパ節におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤は, アルコール性慢性膵炎やシェーグレン症候群患者に比べて, 明らかに多く認められた (p<0.01) (表1).

D. 考察

自己免疫性膵炎では, 高率に硬化性胆管炎の合併を認めた. その他の頻度の高い膵外病変としては, 胆嚢壁肥厚, 唾液腺腫大, 後腹膜線維症, リンパ節腫大, 膵周囲の静脈や動脈の狭窄などが認められた. 一方, 病理組織学的には密なりンパ球と形質細胞の浸潤を伴う線維化を膵臓だけでなく後腹膜組織, 胆管壁, 胆嚢壁, 唾液腺にも認めた. さらに多数のIgG4陽性形質細胞の膵臓, 後腹膜, 肝外胆管, 胆嚢, 唾液腺, 胃, 腹部リンパ節に認めた. つまり, 自己免疫性膵炎患者では, 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を全身諸臓器に認め, さらに線維化を膵, 後腹膜組織, 胆管壁, 胆嚢壁, 唾液腺に認めたことより, 自己免疫性膵炎は全身疾患である可能性が考えられ, われわれはIgG4関連硬化性疾患

(IgG4-related sclerosing disease) という新しい疾患概念を提唱する.

従来, 自己免疫性膵炎にはPSCやシェーグレン症候群がしばしば合併すると報告されている¹⁾. PSCの胆管やシェーグレン症候群の唾液腺では炎症性細胞浸潤と線維化がおり, 自己免疫性膵炎患者の胆管や唾液腺と類似の変化を呈する. しかし, PSCやシェーグレン症候群ではIgG4陽性形質細胞の密な浸潤は認められず, 自己免疫性膵炎の胆管や唾液腺病変とは異なる病態と思われる.

今後, 膵病変を有さないIgG4関連硬化性疾患の特徴や臨床経過を検索する必要がある.

E. 結語

自己免疫性膵炎は, IgG4関連硬化性疾患の膵病変であると考え. 自己免疫性膵炎に合併する多彩な膵外病変は, IgG4関連硬化性疾患の諸臓器の病巣をみていると考えられる.

F. 参考文献

1. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune pancreatitis. Gut 2002; 51: 1-4.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreati-

tis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683-687.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Nakamura T. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. Pancreatology 2004; 4: 223-228.
- 2) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 1154-1158.
- 3) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Hayashi Y, Funata N. Autoimmune pancreatitis can be confirmed with gastroscopy. Dig Dis Sci 2004; 49: 155-156.
- 4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is a pancreatic lesion of IgG4-related systemic disease. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1114.
- 5) Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2004; 29: 167-168
- 6) Kamisawa T, Funata N, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2004; 59: 865-866.
- 7) Kamisawa T, Egawa N, Shimizu M, Igari T. Autoimmune dorsal pancreatitis. Pancreas 2005; 30: 93-94.
- 8) 袖澤輝実. 自己免疫性膵炎. 日本内科学会雑誌 2004; 93: 90-95.
- 9) 袖澤輝実, 坪井洋人, 鈴木瑞佳, 遠藤純子, 吉池雅美, 居 隼揚, 江川直人, 中嶋 均, 雨宮こずえ. 自己免疫性膵炎の特徴. 消化器内視鏡 2004; 16: 1533-1538.
- 10) 袖澤輝実, 鈴木瑞佳, 吉池雅美, 居 隼揚, 江川直人, 中嶋 均. 自己免疫性膵炎の診断基準と治療の進め方. 医学と薬学 2004; 52: 920-924.
- 11) 袖澤輝実, 江川直人, 猪熊茂子, 鶴田耕二, 岡

本篤武, 鎌田憲子, 中村光男, 松川昌勝. 自己免疫性膵炎患者の膵内外分泌機能と唾液腺機能—ステロイド治療前後の変化—. 膵臓 2004; 19: 89-90.

2. 学会発表

- 1) 袖澤輝実, 吉池雅美, 江川直人. 高齢者膵疾患の臨床病理学的特徴と診療方針. 第90回日本消化器病学会総会 (シンポジウム). 仙台, 2004年4月21-23日
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Nakajima H, Okamoto A. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. American Gastroenterological Association (DDW 2004). New Orleans, May 15-20, 2004
- 3) Kamisawa T, Yoshiike M, Nakajima H, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis can be confirmed with gastroscopy. American Society of Gastrointestinal Endoscopy (DDW 2004). New Orleans, May 15-20, 2004
- 4) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions of autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the 11th Meeting of the International Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11-14, 2004
- 5) 袖澤輝実, 江川直人, 岡本篤武. 自己免疫性膵炎はIgG4関連自己免疫性疾患の膵病変である. 第46回日本消化器病学会大会 (DDW Japan 2004) (パネルディスカッション). 福岡, 2004年10月21-23日
- 6) 袖澤輝実, 中村光男. 自己免疫性膵炎患者のステロイド治療前後における栄養状態. 第46回日本消化器病学会大会, 第35回日本消化吸収学会総会合同ワークショップ (DDW Japan 2004). 福岡, 2004年10月21-23日

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IV. 腠囊胞線維症

1) 共同研究

膵嚢胞線維症の疫学調査

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院病態修復内科学 助教授

共同研究者

玉腰暁子（名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学）、林 櫻松（愛知医科大学公衆衛生学）
吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）、広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

本邦における膵嚢胞線維症の発症頻度ならびに病態・長期経過を明らかにし、その治療指針を作成するために、“特定疾患の疫学に関する研究班”と共同で第3回全国疫学調査を開始した。調査期間を2004年1年間および過去10年間とした。今回の調査では、第1回、第2回の調査で集められた症例の追跡調査を併せて実施する。非常に稀な疾患であるため、数例の調査漏れによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。そこで、“びまん性肺疾患に関する調査研究班”の協力を得るとともに、症例報告を文献より検索し、追跡調査を依頼することとした。

A. 研究目的

膵嚢胞線維症（CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl⁻チャネルは全身の上皮膜細胞に発現し、その機能不全の程度により、膵、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織にさまざまな障害が生じる。したがって、本症は汗のCl⁻濃度の上昇を特徴とし、多彩な病態を示す¹⁾。また、慢性気管支炎、副鼻腔炎、男性不妊症、特発性膵炎の一部の患者はCFTR遺伝子変異を高頻度に合併しており、CFTR関連疾患として注目されている²⁾。CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀であり³⁾、日本人のCFの全貌は明らかになっていない。最近、日本人のCF患者のCFTR遺伝子変異のスペクトルが欧米と異なることがわかってきた⁴⁾。本年は、本邦におけるCFの発症頻度ならびに病態・長期経過を明らかにして治療指針を作成するために、1994年⁵⁾と1999年⁶⁾の調査に引き続いて、第3回の全国疫学調査を開始した。

B. 研究方法

“特定疾患の疫学に関する研究班”と協議し、第3回全国疫学調査を立案し、開始した。今回の

調査では、特に、長期経過の全貌を明らかにするために、病状（重症度）の経過、各症状の発現時期、栄養状態とその経過、治療内容（特に栄養療法）を調査個人票（資料1）に含めた。以下に調査の概要を示す。

1. 調査期間を2004年1年間および過去10年間とする。

2. 一次調査として、2005年1月に、全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、過去1年間および10年間のCF患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせる。また、補足として、厚生労働省“びまん性肺疾患に関する調査研究班”の班員に、該当する患者がいるかどうかを問い合わせる。

3. 二次調査としては、①一次調査で「症例有り」と回答された施設、②症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、③過去の全国調査で症例の回答のあった施設へ、症例調査票（調査個人票、資料1）と患者への説明書・同意書（資料2）、主治医への説明文書（資料3）を配布する。

4. 事務局（名古屋大学予防医学教室）に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化（連結可能）を行う。数年後の追跡調査をする可能性を

考慮して、連結可能な匿名化とした。

5. 調査結果を集計し、厚生労働省に報告する(2006年3月頃の前定)。臨床班は臨床的特徴の解析を、疫学班は患者数の推計を担当する。

6. 集計結果の送付を希望された患者、調査に協力いただいた主治医に、集計結果を郵送する。(倫理面への配慮)

本研究計画は名古屋大学医学部倫理委員会にて承認された(承認番号217)。研究協力者の個人情報を守るため匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。

C. 研究結果

1. すでに、一次調査票を590施設に郵送した。2月15日現在、380施設から回答があり、11症例が確認されている。“びまん性肺疾患に関する調査研究班”からは、2症例の回答があった。

2. 1989年以降の症例報告を調査したところ、37症例の報告があった。

3. 1994年および1999年の調査において、調査時点で生存していた症例は32症例である。

これらの症例を対象として、本年4月に二次調査を行う前定である。

D. 考察

Yamashiroらは、わが国におけるCFの発症頻度は、出生35万人当たり1人程度と推定している³⁾。一方、1999年の第2回肺嚢胞線維症全国調査(小川班)の調査によると、1999年1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間:12~18)であった⁶⁾。この年の人口動態統計による0~19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人(95%信頼区間:1/218万~1/145万)であった⁷⁾。本症は非常に稀な疾患であるため、数例の調査漏れによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。今回の調査では、第1回、第2回の調査で集められた症例の追跡調査を併せて実施し、さらに症例報告(原著論文、会議録)を調べて、調査報告と重複しない例について調査を依頼することとした。

CFの重症例では、生直後からメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を起こし、多くは乳幼児期に死亡する。当研究班では、1994年(松野

班)⁵⁾と1999年(小川班)⁶⁾の2回、全国調査を行った。その結果、1994年の調査結果に比べて1999年の調査では経過の長いCF患者が増加しており、約80%の患者が10歳以上であることが明らかになった。その理由として、呼吸器感染症の治療・対策が進歩したこと、CFTR遺伝子の発見により本症の認識が高まったこと、消化器症状を伴わない軽症例(非定型例)が診断されるようになったこと、などが考えられる。予後をさらに改善するためには、栄養管理と反復する気道感染に対する適切な対応が必要である。特に軽症~中等症あるいは非定型の症例では、予後だけでなく生活の質の向上が十分期待できる。今回の調査では、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査する。

わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。今回の調査により、古典的症状を有する患者と非定型的例の頻度の違い、病態ならびに予後の違いなど、日本人患者の特徴が明らかになり、的確な早期診断、気道感染対策、栄養管理の方法を提唱することができると期待される。

E. 結語

今回の第3回全国疫学調査の集計により、この15年間のわが国における肺嚢胞線維症の実態と動向が判明すると考えられる。この調査をふまえて、本症の診断ならびに治療指針を作成し、診療マニュアルを作成する前定である。今後、CF患者の予後ならびにQOLの改善のためには、欧米で施行されているようなCF患者の登録制を導入するなど、より正確な疫学と長期の臨床経過記録に基づき、低栄養、慢性呼吸器不全を抱えた成人のCF患者への対策と支援体制を確立する必要がある。

F. 参考文献

1. Greger R, Schreiber R, Mall M, Wissner A, Hopf A, Briel M, Bleich M, Warth R, Kunzelmann K. Cystic fibrosis and CFTR. *Pflügers Arch* 2001; 443 Suppl 1: S3-7.
2. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K,

資料1

事務局使用欄 (通し番号)	腓膵線維症全国疫学調査調査個人票 記載日 2005年__月__日	
	記載者氏名: _____	
貴施設名: _____		診療科: 1. 小児科 2. その他 ()
所在地: _____		

調査票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、またはご記入ください。

患者イニシャル (姓、名)	(姓)	(名)	性別	1. 男 2. 女	貴施設 カルテ番号
生年月日	年	月	日	患者現住所	都道府県・不明

(切り取り線: 事務局にて切り取ります。)

事務局使用欄 (通し番号)	生年月	年 月	性別	1. 男 2. 女
	患者現住所	都道府県・不明		
前回(1999年)、前々回調査(1994年)の登録	1. なし 2. 1999年調査 3. 1994年調査 4. 不明			
家族内発症	1. なし 2. あり(続柄 a.父 b.母 c.兄 d.弟 e.姉 f.妹 g.その他)			
医療費の公費負担	1. なし 2. あり [a. 特定疾患治療研究費 (), b. その他 ()] 3. 不明			
受療状況 (最近1年間)	1. 主に入院 (ヶ月/年) 2. 主に通院 (回/月) 3. 入院と通院 4. 転院(転院先) 5. 死亡 (年 月) 6. 不明			
過去の受療状況	年齢	入院期間	主な入院理由、症状	
	0~5歳	(ヶ月/年)		
	6~10歳	(ヶ月/年)		
	11~15歳	(ヶ月/年)		
	16~20歳	(ヶ月/年)		
初診医療機関	1. 貴施設 2. 他施設()	3. 不明	推定発症年月	年 月・ 不明
			貴施設初診年月	年 月・ 不明
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設()	3. 不明	診断年月	年 月・ 不明
出生時の身長と体重 (.) cm (.) kg	母子手帳の成長曲線など、発育の経過がわかる資料がありましたら、匿名の上、コピーを添付していただければ有難く存じます。			
現在の身長と体重 (.) cm (.) kg				
診断基準を満たす項目	a. 発汗試験の異常 b. 膵外分泌不全 c. 呼吸器症状 d. その他(胎便性イレウス、家族歴)			
症状	有無	初発年齢	現在の状況(発症時と比較)	
消化器 症状	胎便性イレウス	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	脂肪便	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	栄養不良	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	膵炎発作	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	便秘	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
呼吸器 症状	呼吸困難	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	繰り返す感染	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	副鼻腔炎	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	気管支拡張症	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
樽状胸郭	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明	

その他	低張性脱水	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	発汗過多	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	糖尿病	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	発育不全	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	()	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
検査所見	汗中電解質検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明		
		方法：a. ピロカルピンイオン導入法 b. その他 ()		
		結果 ①：Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢：歳 ヶ月 ②：Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢：歳 ヶ月		
	腓外分泌機能検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明		施行時年齢：歳 ヶ月
		方法：施行項目に○		結果：
a. 便中脂肪測定				
b. PFD 試験 (BT-PABA 試験)				
c. 便中キモトリプシン				
略痰培養検査	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明			
	(結果) a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA			
	c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e. Proteus vulgaris			
	f. Candida albicans g. その他 ()			
遺伝子診断	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明 (施行時年齢：歳 ヶ月)		未施行の場合：遺伝子診断を 1. 希望する 2. 希望しない	
	結果：			
治療	1. 薬物療法 (薬剤名と量をお書きください。)	a. 抗菌薬 (薬剤名：) (量：)		
		b. 去痰薬 (薬剤名：) (量：)		
		c. 気管支拡張薬 (薬剤名：) (量：)		
		d. 消化酵素剤 (薬剤名：) (量：)		
		e. その他 (薬剤名：) (量：)		
	2. 在宅酸素療法			
	3. 栄養療法 (種類とカロリー)	a. 中心静脈 (種類：) (kcal)	b. 経腸栄養 (種類：) (kcal)	
4. 理学療法				
5. 手術 (方法と年齢)	() 歳			
6. その他				
現在の状況 (診断時と比較)	1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡		最終受診日 年 月 日	
	死亡の場合 死亡年月日：年 月 日 死因：() 剖検：1. あり 2. なし 3. 不明 剖検所見：			
症例報告の有無	学会発表 a. あり b. なし c. 不明			
	学会名： 第 () 回 () 年			
	紙上発表 a. あり b. なし c. 不明 雑誌名： () 年 () 巻 (~) 頁 (もしありましたら、抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)			

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 特定疾患の疫学に関する研究班

説明書

腓胝胞線維症は日本人には非常に稀な病気です。この研究は、腓胝胞線維症に罹った日本人の数を正確につきとめ、一人一人の病気の経過をたどって、より簡単に早く診断する方法とよりよい治療法を見つけることを目的としています。

具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力してもよいと考える場合には、「同意書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

なお、未成年の場合は、代諾者（親権者）の承諾を得て行います。その場合でも、できる限り本人の意向を確認し、それを尊重します。16歳以上の方は、ご本人の同意も確認させていただきます。

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、この研究からあなたを外すことができない場合があります。

(2) 研究計画

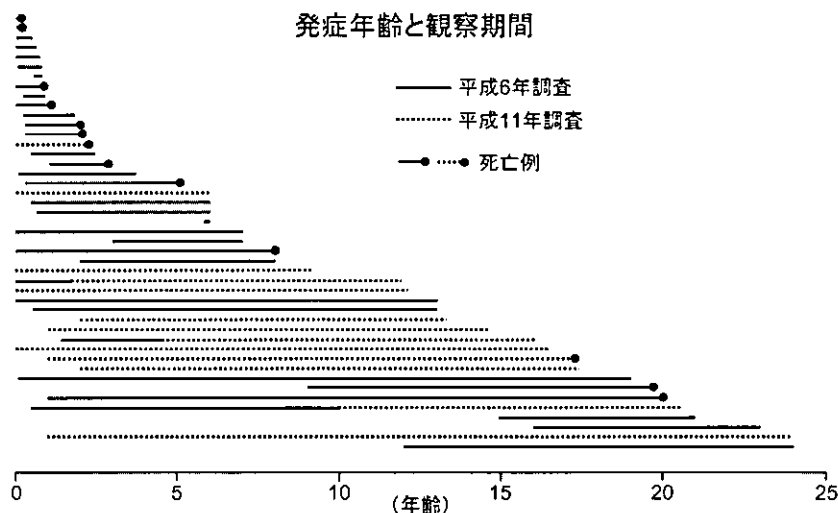
研究計画の概要は、以下のとおりです。この研究計画は名古屋大学医学部「倫理委員会」で審査され、名古屋大学大学院医学系研究科長（医学部長）により承認されたものです。

実施機関名	名古屋大学大学院医学系研究科病態修復内科学
実施責任者氏名・職名	成瀬 達・助教授
対象とする健康障害名	腓胝胞線維症

【研究目的】

膵嚢胞線維症は、体中のいろいろな管腔臓器で、塩素イオンを輸送するシステムの不調によって、管腔の中の液体がネバネバになって詰まりやすくなる病気です。不調の程度によって病状はさまざまで、生まれてすぐに腸が詰まって腸閉塞になる、細い気管支が詰まって肺炎を繰り返す、膵液（消化液）が流れにくくなって栄養不良を起こす、男性の不妊症を起こす、などが色々な組み合わせで起こってきます。白人では最も多い遺伝性の病気ですので海外ではよく研究されています。ところが、日本人には非常に稀なために、最近まで、患者さんの正確な数、病状の経過、日本人の膵嚢胞線維症の特徴などが、まとめられたことはありませんでした。

そこで、厚生労働省の調査研究班は、1994年と1999年に、膵嚢胞線維症の全国調査を行い、その結果、(1) 出生約174万人に1人の割合で病気が起こること、(2) 10年以上の長い期間にわたって治療を受けている患者さんが多いことがわかってきました（下図参照）。



今後、生命予後をさらに改善し、学校に休まずに行けるなど生活の質を向上させるためには、繰り返す肺炎に適切に対応し、栄養状態を良好に保つ工夫が必要です。そこで、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班では、成瀬を実施責任者として第3回（2005年）の全国疫学調査を行うこととなりました。今回の調査では、日本の膵嚢胞線維症の患者さんの数をできるだけ正確につきとめ、さらに、症状、治療の内容、栄養状態の経過と栄養管理の実態を明らかにし、今後の対策に役立てたいと思いますので、ご協力をお願いいたします。

【研究に参加することを願う理由】

膵嚢胞線維症は非常に少ない病気ですので、患者さん全員に参加をお願いしています。

【研究方法】

専門家による本年（2005年）1月の調査によって、あなたが膵嚢胞線維症という病気だということがわかりました。そこで、あなたにこの調査へのご協力をお願いしています。全国から集まった調査票から、(1) 患者さんの数、年齢性別の分布をできるだけ正確に把握し、(2) 病状の経過、(3) 治療の内容、(4) 栄養状態の経過、(5) 栄養管理の実態を集計します。

カルテに記載されている内容から、主治医に必要な事項を調査用紙に転記していただきますので、あなたの負担はありません。また、血液などは採取しません。（遺伝子診断を希望される方は、主治医にその旨をお伝えください。この調査とは別になりますが、対応させていただきます。）

また、数年後に、あなたの病状がどのように変化したかをお尋ねしたいと考えています。

(3) 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

(利益) この調査で膵嚢胞線維症の長期の経過を明らかにすることができます。この病気を正確に早く診断する方法、肺炎と気管支炎への対策、栄養状態を良くする方法を提唱することができると考えています。

(不利益) ありません。

(4) 研究に参加しなかった場合の対応

特にありません。

(5) 個人情報の保護

研究に協力いただいた人の個人が特定されるような情報は厳重に保護され、外部に出されることはありません。ただし、あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌及びデータベース上で公に発表されることがあります。

(6) 参加することの費用について

この研究は厚生労働省調査研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。なお、研究の参加に対しての報酬は支払われません。

(7) 集計結果の送付

全国調査を集計した結果を、希望される患者さんに後日送らせていただきます。

(8) 問合せ先

この研究について何か分からないことや心配なことがありましたら、いつでも担当者にご相談下さい。同意を撤回される場合にもこちらに連絡ください。連絡先は以下のとおりです。

担当者氏名： 成瀬 達

連絡先： 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科 病態修復内科学
TEL: 052-744-2170 FAX: 052-744-2179
E-mail: snaruse@med.nagoya-u.ac.jp

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究に参加されることを同意される場合は、同意書に署名し、日付を記入して担当者（担当医師）にお渡し下さい。

平成 年 月 日

説明者（説明医師）

（署名）

3枚複写（郵送用、主治医控え、患者さん控え）

同意書

実施責任者：成瀬 達 殿

研究課題名：膝囊胞線維症の全国疫学調査

《説明を受け理解した項目》（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）

- 研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
- 研究計画の概要
- 研究（治療）に参加した場合に考えられる利益及び不利益
- 個人情報の保護
- 研究（治療）結果の公表
- 問い合わせの受付先

《この研究に参加することの同意》

（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

この研究に参加することに同意しますか？

はい いいえ

この全国調査を集計した全体の結果を知りたいですか？

はい いいえ

数年後にあなたの病状がどのように変化したかをお尋ねしたいと考えていますが、それまで、この調査の資料を保存してもよろしいですか？

はい いいえ

[16歳以上の場合]

本人氏名： _____

本人署名又は記名・押印： _____ (印)

住所： _____

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

[20歳未満の場合]

代諾者（親権者）氏名： _____

代諾者署名又は記名・押印： _____ (印)

代諾者（親権者）と本人との関係： _____

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

(主治医への説明文書)

研究課題名

腓胝胞線維症の全国疫学調査

厚生労働省難治性疾患克服研究事業(難治性腓胝疾患に関する調査研究班/特定疾患の疫学に関する研究班)として

先日は一次調査にご協力していただきまして有難うございます。別紙(一次はがきコピー)のようにご返事をいただきましたので、

貴施設より腓胝胞線維症の症例が報告されています。

(年 月 雑誌/学会 ページ)

大変貴重な症例です。是非私どもの症例調査にご協力いただきたく存じますので、

貴施設におきましては、1994/1999年の全国調査の際に(例)についてご協力いただいております。患者さんのその後の経過は、大変貴重なデータになりますので、

二次調査票、患者さんへの説明書、同意書を送らせていただきました。説明書にそって、患者さんに説明していただき、患者さんの同意が得られましたら、二次調査票に記入していただいて同意書の1枚目とともに下記まで郵送ください。

患者さんが未成年の場合は、親権者の同意が必要となります(但し、16歳以上の場合には本人からも同意を得る必要があります)。

患者さんが死亡されている場合には、匿名にさせていただき、個人情報としては、生年月、性別、死亡年月のみを記入してください。

数年後に追跡調査を予定しております。それまで今回の調査資料を保存してよいかどうかを、患者さんに同意書に記入していただくよう、説明をお願いします。

ご協力をよろしくお願いいたします。

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学/医学推計・判断学

「腓胝胞線維症の全国疫学調査」事務局

TEL: 052-744-2132 FAX: 052-744-2971

E-mail: taaa@med.nagoya-u.ac.jp

研究の概要

腭嚢胞線維症（CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）の遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患であり、大変多くの遺伝子変異と多型が報告されています。CFTRは、全身の上皮膜組織に存在するクロールチャンネルですので、機能不全の程度により、腭、消化管、気道、輸精管などに様々な障害が生ずるため、多彩な病態を示します。本症は、欧米白人種に高率に発症しますが、日本人には非常に稀な疾患（出生約174万人に1人）ですので、日本人における本症の病態、臨床経過などの実態は不明でした。厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は、1994年と1999年に、腭嚢胞線維症の全国調査を行ないました。その結果、約80%の患者が10歳以上であり長期生存例が増えていることがわかりました。本研究の実施責任者（成瀬）は、腭嚢胞線維症を担当する分担研究者として同調査研究班に所属しています。今回、厚生労働省の疫学班に所属する実施分担者（玉腰）と協力して、第3回の全国疫学調査を2005年に実施する計画を立案し、研究班に認められました。

研究の目的

この研究の目的は、わが国における腭嚢胞線維症の症例数を正確に把握し、その長期経過の全貌を明らかにすることです。わが国の腭嚢胞線維症患者におけるCFTR遺伝子変異は、白人と異なる稀なタイプがほとんどであることがわかっています。また、日本人の健常者のCFTR遺伝子多型は白人と大きく異なっており、日本人の腭嚢胞線維症の病態は白人とは異なる可能性があります。今までの全国調査でも長期生存例が増えていますので、特に軽症～中等症あるいは非定型の症例では、栄養管理と反復する気道感染に適切に対応することによって、予後だけでなく生活の質の向上がじゅうぶん期待できると思われれます。今回の調査では、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査します。この調査で長期経過を明らかにすることにより、的確な早期診断、気道感染対策、栄養管理の方法を提唱することができると思っています。

研究方法

1. 一次調査として、2005年1月に、全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、過去1年間および10年間の腭嚢胞線維症患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせる。
2. 二次調査としては、(1) 一次調査で「症例有り」と回答された施設、(2) 症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、(3) 前回（1999年）、前々回（1994年）の全国調査で症例の回答のあった施設へ、別紙の症例調査票と患者への説明書・同意書を配布する。
3. 調査結果を集計し、厚生労働省に報告する。（平成2006年3月頃の予定）
4. 調査に協力していただいた主治医、希望される患者さんに集計結果を郵送する。

次のページにこの調査研究の流れ図を示しました。

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

(調査書に“遺伝子診断を希望する”とされた場合には、この研究とは別になりますが当方で対応させていただきますので、後日連絡を差し上げます。)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科

病態修復内科学 成瀬 達

TEL: 052-744-2170 FAX: 052-744-2179

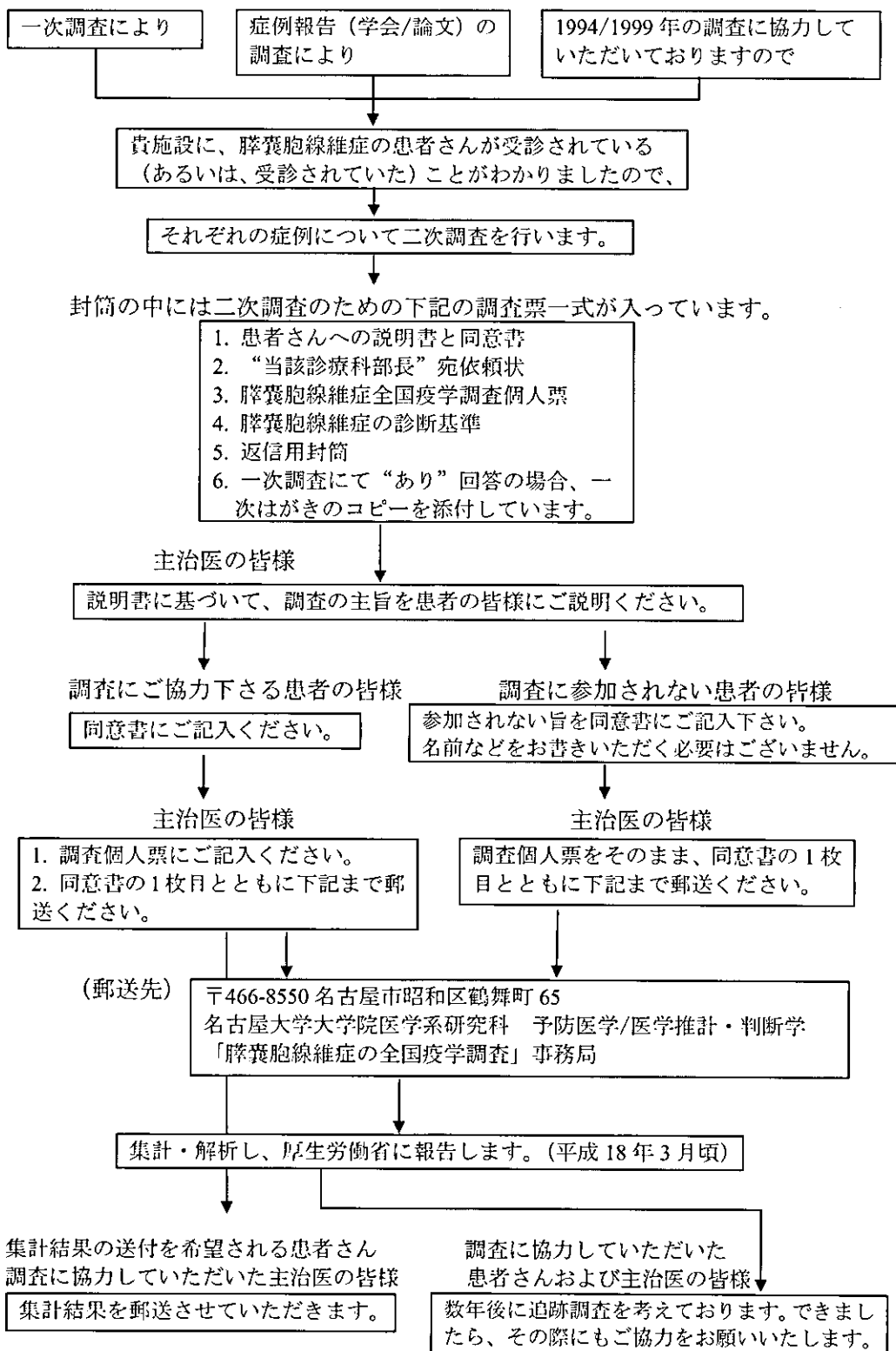
E-mail: snaruse@med.nagoya-u.ac.jp

予防医学/医学推計・判断学 玉腰暁子

TEL: 052-744-2132 FAX: 052-744-2971

E-mail: tamaa@med.nagoya-u.ac.jp

「膵嚢胞線維症全国疫学調査の流れ図」



Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 511-526.

3. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. J Pediatr Gastr Nutr 1997; 24: 544-547.
4. 吉村邦彦. 呼吸器疾患の分子疫学—のう胞性線維症. 日本内科学会雑誌 2003; 92: 1198-1205.
5. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994; 20-23.
6. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 膵嚢胞線維症全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001; 92-95.
7. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 膵嚢胞線維症の診断基準と疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成15年度研究報告書 2004; 231-235.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SBH, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, and Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. Pancreas 2004; 28: e80-85.
- 2) Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. J Med Genet 2004; 41: e55.
- 3) Naruse S. Do CFTR gene polymorphisms determine the susceptibility to alcoholic chronic pancre-

atitis? Int Med 2004; 43: 1093-1094.

2. 学会発表

- 1) 藤木理代, 石黒 洋, 中莖みゆき, 近藤孝晴, 成瀬 達. 日本人のCFTR遺伝子多型の特徴と慢性膵炎. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 2004年10月14日

I. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IV. 腭囊胞線維症

2) 各個研究

日本人嚢胞性線維症症例のCFTR 遺伝子変異解析

研究報告者 吉村邦彦 国家共済虎の門病院呼吸器センター内科 部長

共同研究者

安斎千恵子（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）， 衛藤義勝（東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部門）

【研究要旨】

高率に肺外分機能障害を伴う嚢胞性線維症（cystic fibrosis, CF）は、従来はわが国では稀な疾患と考えられていたが、CFの実態とその原因遺伝子CFTRの変異様相は、次第に明らかにされつつある。PCR-SSCP解析と直接塩基配列解析を用いた遺伝子変異の検出などにより、これまですでにわが国のCFの20例近くの症例においてその遺伝子変異が確認された。この中でわれわれが解析し得た症例はこれまで16例に及ぶ。日本人のCF患者におけるCFTR遺伝子変異は、これまで世界的に報告のない新規の変異か、世界的にもかなり稀なものが大半を占め、欧米人のCFTR変異スペクトラムと明らかに様相を異にしている。今後も日本人CF症例をさらにできる限り多く集積・解析し、原因となるCFTR遺伝子の病的変異の種類や頻度を明らかにしたうえで、日本独自の遺伝子変異スクリーニング体制を確立しなければならない。

A. 研究目的

嚢胞性線維症（cystic fibrosis, CF）は肺、膵臓、消化管などの全身の管腔臓器を冒す常染色体劣性遺伝性疾患であり、cAMP依存性Cl⁻イオンチャンネルCFTRをコードする遺伝子の突然変異に起因する¹⁻³⁾。CFは欧米白人種に高率に発症するが、一方日本人を含む東洋人種におけるCFの発症頻度は極めて低いとこれまで考えられていた³⁾。わが国のCF症例に関しては昭和57年からの厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班による全国調査の結果、29例の確定例が報告されているが⁶⁾、Yamashiroら⁷⁾の報告によるとわが国ではこれまでに文献的に約120例のCF臨床診断例が記載され、発症頻度も出生35万人あたり1人程度と推定された。これはハワイ在住の東洋人でのCF発症頻度（出生9万人以上あたり1人）と概ね矛盾しないため⁸⁾、これらを勘案するとおよそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えられる。これらの患者におけるCFTR遺伝子変異解析に関して、過去にはDNA検体の得られた患者でのΔF508など欧米で頻度の高い数種の変異検索、ないしは限られたエクソンでのPCR増幅-single strand conformation polymorphism（SSCP）解析などが検討されたのみであり、有意なCFTR

遺伝子異常は確認されないまま、その変異状況は長い間不明であった^{3,6)}。その後の解析から明らかになるように、この主要な理由はわが国のCF患者におけるCFTR変異が欧米のそれらと比較した場合に、変異の頻度もさることながら、スペクトラムが全く異なっているためであった。しかしながら、このような経緯の中、数年前からようやくわが国でのCFTR変異の状況が明らかにされてきている^{3,6)}。筆者らはPCR-SSCP法、直接シーケンス法などによる27エクソンすべての変異検出体制を確立し、当研究班によるわが国での全国調査で集積された症例などを中心に複数のCF確定例ないし疑診例のCFTR遺伝子変異検索を進めてきた^{3,6)}。この結果、これまでに合計16例のCF症例において遺伝子変異を直接確認し得た。欧米でも極めて稀な変異や、これまで全世界のCF Mutation Database（CFMD）に登録記載のないCFTR変異が大半を占めている^{9,10)}。

B. 研究方法

今年度は2例の女性CF患者におけるCFTR遺伝子変異を解析したが、うち1例を提示する。

症例は解析時24歳の女性で、両親の血族結婚