

た^{12~14}). その中で、全身のリンパ節腫脹をきたす IgG4 関連疾患患者では、血清 IgG, IgG4 値が極めて高値であることが明らかとなった。そこで、リンパ節病変の有無あるいはその広がり IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値と関連、相関するのか、自験例を用いた検討を行った(検討 2)。

本邦において IDCP は少ないと考えられており¹⁵、平成21年度より当研究班において、その実態を明らかにするための多施設共同研究が行われた。それに先立ち、当院における IDCP 症例を用いて、病理組織像の再検討(検討 3)を行った。

B. 研究方法

検討 1：LPSP 15例、IDCP 2例、膵管癌 7例の切除組織を用いた。代表的なパラフィンブロックを用いて CD163, α -smooth muscle actin (ASMA), IgG4 の免疫染色を施行し、組織形態との比較検討を行った。

検討 2：IgG4 関連病変と診断された患者の中で、CT, MRI あるいは FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 症例を対象とした。内訳は AIP 16例、IgG4 関連リンパ節症 3例、硬化性唾液腺炎 2例、肺炎症性偽腫瘍 1例、間質性肺炎 1例、間質性腎炎 1例(重複症例あり)である。AIP の診断は本邦の診断基準¹⁶を満たすものとし、その他の症例は組織学的に IgG4 関連病変であると確定したもののみを対象とした。

リンパ節領域は悪性リンパ腫の Ann Arbor 病期分類に準拠し、CT, MRI あるいは FDG-PET にてそれぞれの領域におけるリンパ節腫大の有無を判定した。1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした。血清 IgG, IgG4 値は画像検査と同時期のものを採用した。それぞれの領域ごとにリンパ節腫大あり、なしの群で IgG, IgG4 値を比較し、さらにリンパ節腫大のみられた領域数と IgG, IgG4 値の相関を検討した。

検討 3：切除膵の病理学的検索で IDCP と診断された 2 症例につき、その臨床像と病理組織像の再検討を行った。

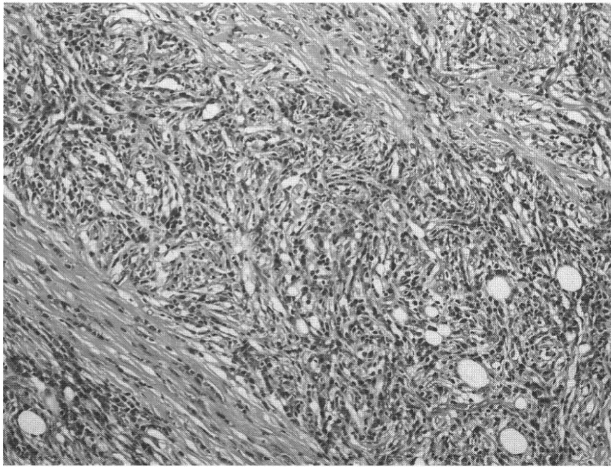
(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科および血液内科内で、個人情報の保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。検討 1, 3 については、倉敷中央病院臨床研究審査委員会にて承認された(臨床研究申込番号第461, 544号)。

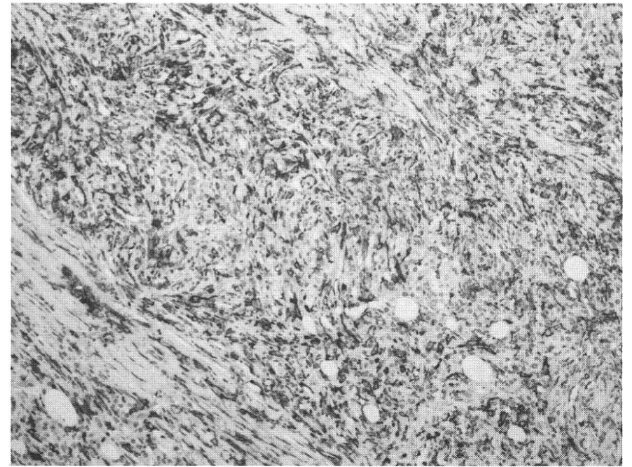
C. 研究結果

検討 1：LPSP においては、膵周囲脂肪組織、小葉内、膵管上皮周囲にみられる炎症巣に一致して、多数の CD163⁺ 紡錘形マクロファージが同定された。膵周囲脂肪組織において、CD163⁺ 紡錘形マクロファージは storiform fibrosis に一致して集簇性に増生し、storiform fibrosis の主要な構成成分と考えられた(図 1)。ASMA⁺ 線維芽細胞は CD163⁺ 紡錘形マクロファージと混在し、線維化をきたした storiform fibrosis においては CD163⁺ 紡錘形マクロファージの比率は減少していた。LPSP の小葉病変の特徴は、腺房細胞が減少しているにもかかわらず小葉構造の萎縮が乏しいことであるが、小葉内では残存する腺房の間に、CD163⁺ 紡錘形マクロファージが増生していた。小葉内に時にみられる、淡好酸性の均一な背景は、CD163⁺ 紡錘形マクロファージによるものであることが明らかとなった。小葉間膵管の上皮周囲にみられる炎症巣にも、多数の CD163⁺ 紡錘形マクロファージが観察された。一見して肥厚した“膵管壁”のように見える、境界の明瞭な炎症性病変で特に顕著であったが、上皮直下に帯状にみられる炎症細胞浸潤巣においても、CD163⁺ 紡錘形マクロファージが増生していた。炎症の部位にかかわらず、IgG4⁺ 形質細胞の分布は、CD163⁺ 紡錘形マクロファージの集簇巣に一致して認められた。

IDCP や膵管癌においては、CD163⁺ 紡錘形マクロファージは小葉辺縁に小集簇巣を形成して、あるいは線維化巣内に散在性に認められた(図 2)。LPSP と比較すると、その絶対数は明

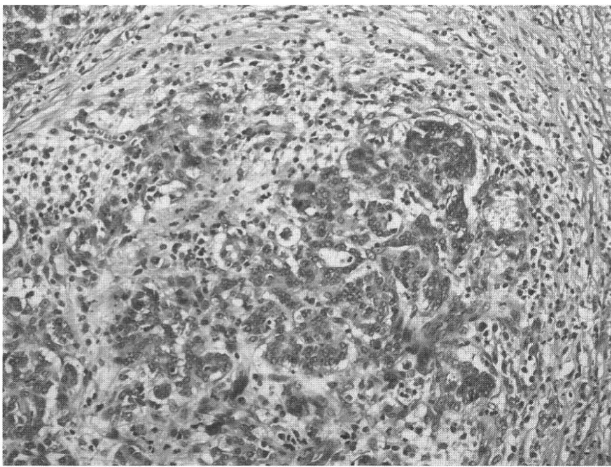


(a)

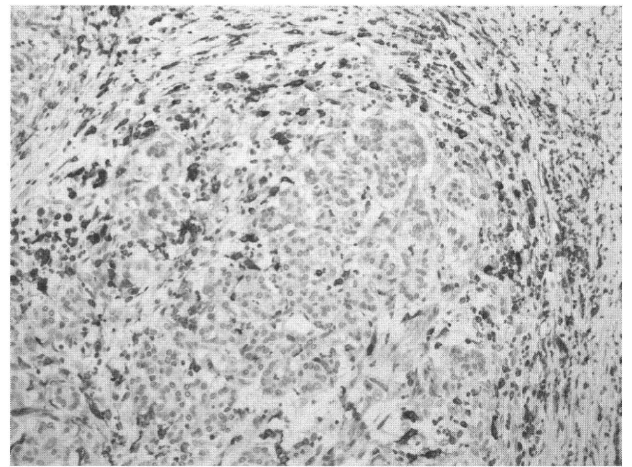


(b)

図1 LPSPにみられる storiform fibrosis. (a)H & E 染色. (b)CD163免疫染色.



(a)



(b)

図2 IDCPにおけるCD163の発現. 小葉辺縁の, storiform fibrosisの像がみられない炎症巣(a; H & E 染色)に, CD163+ マクロファージを認める(b; CD163免疫染色).

らかに少なかった.

検討2: 1領域から8領域にリンパ節腫大がみられ, 13症例では3領域以上にリンパ節腫大を認めた. IgGは全例で検索され, 分布は1,500~7,953(中間値2,432) mg/dlで, 17例は1,800 mg/dl以上の高値を示した. IgG4は19例で検索され, 分布は67.7~4,140(中間値436) mg/dlで, 17例では135 mg/dl以上の高値であった.

領域ごとに検討すると, IgGについては頸部, 腋窩, 脾門部, 傍大動脈, 腸骨, 鼠径リンパ節の腫大がみられた群で, IgG4については腋窩, 傍大動脈, 腸骨, 鼠径リンパ節の腫大がみられた群で有意により高値であった(表1).

リンパ節腫大のみられた領域数と血清IgG

値およびIgG4値の相関は図3に示す通りである. IgG値の相関係数は0.80($P < 0.001$), IgG4値の相関係数は0.81($P = 0.004$)で, いずれも有意な相関がみられた.

検討3: 症例1は30才男性. アルコールは機会飲酒. 1ヶ月前に上腹部痛で来院し, 急性膵炎と診断されていた. 上腹部痛が再発し, 再来. 膵酵素の上昇(アミラーゼ242 IU/l, リパーゼ735 IU/l)を認めた. ガンマグロブリンの上昇はみられなかった. 画像検査にて膵頭部に17 mm大の乏血性腫瘤, 同部に一致する膵管の閉塞と拡張あり, 膵癌が疑われ, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術が施行された. 切除された膵頭部はびまん性に腫大していた. 組織学的には小葉間膵管に好中球, リンパ球, 形質細胞

表 1 領域別リンパ節腫大の有無と血清 IgG, IgG4 値の比較

	腫大症例数 (総数: 21)	血清 IgG (mg/dl)			血清 IgG4 (mg/dl)		
		腫大有	腫大無	P 値	腫大有	腫大無	P 値
頸部	10	4542 ± 2524	2189 ± 572	0.031	1563 ± 1565	741 ± 1043	NS
縦隔	17	3392 ± 2121	2960 ± 2383	NS	1338 ± 1450	351 ± 154	NS
肺門	6	3040 ± 2181	3417 ± 2158	NS	1393 ± 1847	1060 ± 1253	NS
腋窩	4	5869 ± 2067	2707 ± 1667	0.008	2305 ± 1152	817 ± 1242	0.017
脾門部	5	5086 ± 2484	2754 ± 1717	0.018	1700 ± 1502	927 ± 1281	NS
傍大動脈	6	6195 ± 1783	2155 ± 520	0.001	2158 ± 1609	656 ± 930	0.009
腸間膜	10	3462 ± 2659	3171 ± 1599	NS	1037 ± 1535	1234 ± 1182	NS
腸骨	5	5333 ± 2385	2677 ± 1633	0.009	3010 ± 1210	629 ± 857	0.015
鼠径・大腿	3	6755 ± 1216	2732 ± 1620	0.013	2600 ± 1212	855 ± 1209	0.029

NS: not significant

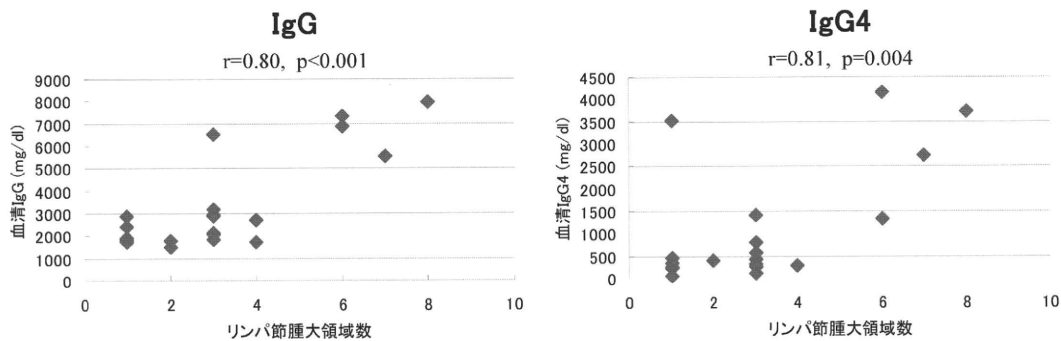
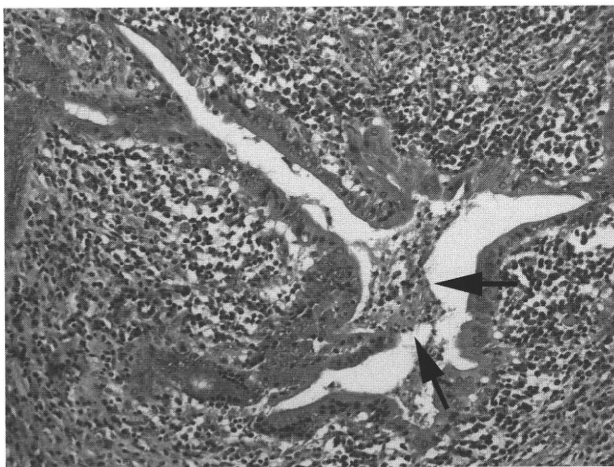
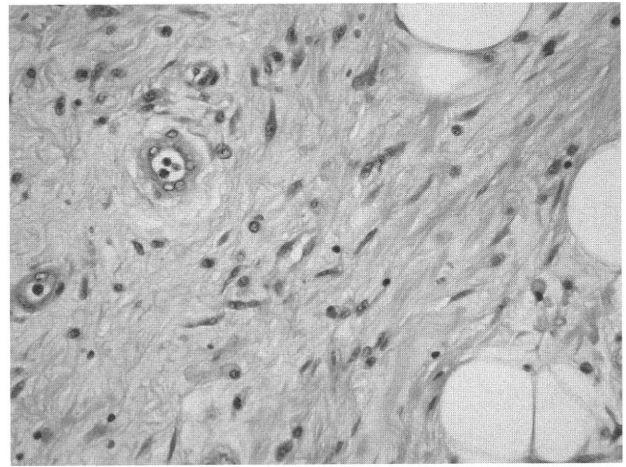


図 3 リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG, IgG4 値の相関。



(a)



(b)

図 4 (a)小葉間腺管の上皮内に好中球浸潤を認める(矢印). 上皮の周囲にはリンパ球, 形質細胞が帯状に浸潤している. (b)小葉間に形成された線維化巣. 核の腫大した線維芽細胞が目立つ.

の浸潤があり, 好中球は上皮内, 内腔に浸潤し, いわゆる granulocytic epithelial lesion (GEL)を形成していた(図 4a). 小葉は腺房細胞が破壊され, 萎縮をきたしていた. 小葉内腺管には好中球浸潤が目立ち, 小葉間質にも好中球と共にリンパ球, 形質細胞の浸潤がみられた. 一部では微小膿瘍も形成されていた. 小葉

間は線維性であったが, 淡く均質に染色され, 腫大した線維芽細胞の増生を伴う線維組織であった(図 4b).

症例 2 は 76 歳女性. 飲酒歴なし. 腹痛を主訴に来院し, 脾鉤部にわずかに造影される 2 cm 大の腫瘤を指摘された. 脾酵素, ガンマグロブリンの上昇はみられなかった. 脾癌が疑わ

れ、幽門輪温存腓頭十二指腸切除術が施行された。切除腓は脂肪浸潤が著明で、鉤部に白色線維性の1.5 cm 大の結節が認められた。結節部の腓実質は組織学的に、腺房細胞の著しい脱落と小葉構造の消失をきたし、線維組織に置換されていた。小葉間および小葉内腓管の上皮下にはリンパ球、形質細胞の浸潤が帯状に認められ、その外側を線維組織が取り囲んでいた。腓管の一部は囊胞状に拡張していた。GELは全体に乏しいものの、拡張した腓管の一部や小葉内腓管の一部に好中球浸潤がみられた。病変内の線維性組織は症例1と同様、弱好酸性均質で、腫大した線維芽細胞の増生が認められた。

D. 考察

LPSPに關与する炎症細胞として、IgG4陽性形質細胞やTリンパ球については、今まで多くの報告がなされてきた。しかしながら、マクロファージの病変への關与はあまり検討されておらず、記載はされていても、組織像との關係については触れられていない¹⁷⁾。私たちが検討に用いたCD163は、単球・マクロファージに特異的に発現していると考えられており、近年ではヘモグロビン/ハプトグロビン複合体の受容体(スカベンジャー受容体)であることが明らかにされている¹⁸⁾。LPSPにみられたCD163陽性細胞は、紡錘形で形態学的に間質由来の細胞に類似しているものの、CD163の特異性を考慮すると、マクロファージと結論することが妥当と考えられる。私たちはさらに一部の症例で、CD163⁺紡錘形細胞がCD45陽性であることを観察しており、この点からも間質由来の細胞とは異なることが支持される。興味深いことに、CD163はTh2反応と関連したM2マクロファージのマーカーと考えられており¹⁹⁾、LPSPではTh2反応が亢進していることを考えると興味深い結果である。

従来、storiform fibrosisを形成する細胞の由来は不明であったが、私たちの検討から、その主要成分はCD163⁺紡錘形マクロファージであると推察される。Storiform fibrosisの定義は、おそらくAIPの病理を専門とする病理医の間でも異なることが予想され、それを定義し

ていく上でもCD163の免疫染色は有用と期待される。また、腺房細胞が破壊されているにもかかわらず小葉の萎縮が起こらないこと、腓管上皮周囲にあたかも壁の肥厚を思わせるような、境界明瞭な炎症巣が形成されることもLPSPの特徴であるが、これもCD163⁺紡錘形マクロファージの増生によるものであることが明らかとなった。このような所見は、IDCPや腓管癌では認められず、今後LPSPの病理診断、特に生検診断の上で、CD163の免疫染色が有用なツールとして期待される。

AIPおよびその関連病変にリンパ節腫脹を合併することは以前から指摘されている。Kamisawaらは25例のAIP患者の検討で、4例に頸部リンパ節腫脹が、開腹術の行われた8例のうち5例に腹部リンパ節腫脹が認められたと報告し²⁰⁾、Hamanoらは、AIP患者の約80%に肺門リンパ節腫脹が認められたと報告している^{21,22)}。今回、広くIgG4関連疾患を対象とした検討で、IgGは頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。HamanoらはAIP患者において、肺門リンパ節腫脹の存在と血清IgG4値上昇の関連を報告しているが、今回の検討ではそれを確認することはできなかった。その理由として、自験例では肺門部リンパ節腫脹をターゲットとした詳細な検索がなされていないことや、当地ではイ草染土肺に伴う肺門リンパ節腫大を有する患者が多く、IgG4関連病変ではないリンパ節腫脹が腫大あり群に含められた可能性が考えられる。今後はより精度の高い診断基準、検出法の検討が病変を評価していく上で重要と考えられる。

HamanoらはAIPの腓外病変の数と血清IgG4値が相関し、病変の活動性を反映する所見と報告している²¹⁾。今回の検討で、リンパ節腫大が広範囲にみられた症例ほど血清IgG、IgG4値が高値であることが明らかとなり、リンパ節病変の広がりや活動性を反映するもう一つの指標となりうることが示唆された。

IDCPの病理学的特徴は、外分泌系を中心と

した好中球を含む炎症細胞浸潤である²⁾。小葉間膵管においてはLPSP同様、上皮のまわりに炎症細胞浸潤がみられるが、上皮が正常であるLPSPとは異なり、上皮細胞自体の炎症性変化、すなわち上皮内、管腔内への好中球浸潤や上皮の再生性変化が認められる。これらの変化により、腺腔は不規則に蛇行してみえる。また、LPSPにみられる一見膵管壁の肥厚を思わせるような炎症所見はなく、リンパ球、形質細胞は上皮下に帯状に浸潤する。時には膵管全体がリンパ球、形質細胞の浸潤に包み込まれるようにみえることもある。膵管を中心とする炎症は小葉内膵管にもみられ、さらに炎症細胞浸潤は腺房細胞間にも広がる。腺房細胞はさまざまな程度に障害されているが、アルコール性膵炎と比較するとその程度は軽度である。LPSPの特徴である閉塞性静脈炎は稀で、静脈周囲にリンパ球の集簇を認めることはあるが、静脈の閉塞や線維化、形質細胞浸潤をきたすことは少ない。

今回の私たちの検討で、IDCPにみられる線維化巣は慢性アルコール性膵炎にみられるような好酸性の強い、細胞成分の乏しい線維化とは異なり、弱好酸性均一で、腫大した線維芽細胞の増生を伴うことが明らかとなった。腫大した線維芽細胞は慢性炎症においては少なく、むしろ急性炎症でよくみられる所見である。症例1は急性膵炎にて発症しており、この所見を裏付ける経過と考えられる。また、症例1はびまん性の膵腫大、症例2は限局性病変を呈し、症例2では嚢胞状に拡張した小葉間膵管が散見されるなど、その組織像には違いもみられた。IDCPが単一の疾患概念か、今後の検討が必要である。

E. 結論

LPSPにおいてはCD163⁺紡錘形マクロファージの増生が顕著で、storiform fibrosis、小葉病変、膵管上皮周囲の炎症など、特徴的な病理所見の形成に関与している。この所見はIDCPや膵管癌では認められず、CD163の免疫染色は今後、LPSPを診断する上での有用なツールとして期待される。IgG4関連疾患で

は、特定の領域のリンパ節腫大、さらにリンパ節腫大のみられた領域数が、血清IgG、IgG4値と強い関連、相関を示し、IgG4関連疾患の活動性を反映する所見であることが示唆された。リンパ節腫大により治療効果、治療介入の必要性が判定できる可能性があり、IgG4関連疾患の患者においてはリンパ節病変の有無を検索することが有用である。2症例のIDCPの病理学的検討から、IDCPの少なくとも一部は急性炎症である可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
2. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.
3. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-268.
4. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563.
5. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-2310.
6. Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*

- 2010; 39: 549–554.
7. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
 8. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403–1404.
 9. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23–28.
 10. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chita T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573–581.
 11. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538–1546.
 12. 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 津嘉山朝達: IgG4 関連リンパ節病変の病理学的検討. 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 平成18年度総括・分担研究報告書 2007; 241–244.
 13. Cheuk W, Yuen HKL, Chu SYY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671–681.
 14. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, Mizobuchi K, Fujihara M, Kuraoka K, Nakai T, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Nishikawa Y, Yoshino T. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009; 22: 589–599.
 15. Mino-Kenudson M, Smyrk TC, Deshpande V, Fujisawa M, Shimizu M, Uehara T, Nakazawa T, Kobashi Y, Lauwers GY, Notohara K. Autoimmune pancreatitis: West vs. East. *Mod Pathol* 2008; 21(suppl 1): 312A (abstract).
 16. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–631.
 17. Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 986–995.
 18. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001; 409: 198–201.
 19. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes* 2007; 31: 1420–1428.
 20. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904–907.
 21. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197–1205.
 22. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20–25.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤原弥生, 能登原憲司, 伊藤 健, 森田 怜子, 前田 猛, 大西達人, 水谷知里, 松山文男, 上田恭典, 内野かおり, 和仁 洋治, 津嘉山朝達, 内山達樹, 島津 裕, 佐藤貴之, 佐藤亜紀. IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹の程度と相関する. 第70回日本血液学会. 京都. 2008年10月.
- 2) 能登原憲司. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)における CD163 陽性紡錘型細胞の増生. 第51回日本消化器病学会大会. 京都. 2009年10月.
- 3) Notohara K. Proliferation of CD163+ spindle-shaped macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. The 40th anniversary Meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. Honolulu, HI, U.S.A. November 4-7, 2009.
- 4) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Proliferation of CD163+ spindle-shaped macrophages in IgG4-related sclerosing disease: analysis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis and sclerosing sialadenitis. 99th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington, DC, U.S.A. March 20-26, 2010.
- 5) Notohara K, Zhang L, Miyabe K, Nakamoto S, Nakazawa T. Distinction of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis from other mass-forming inflammatory diseases by CD163 and α -smooth muscle actin immunohistochemistry. 100th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, TX, U.S.A. February 26-March 4, 2011.

H. 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. 瘳嚢胞線維症
1) 共同研究プロジェクト

第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋，山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学），吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）
辻 一郎，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学），下瀬川徹，菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2009年1年間および過去10年間の腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)患者に関する第4回全国疫学調査を実施した。病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院(計688施設)に対する一次調査により、563科(回収率81.8%)から過去1年で11名、過去10年間で23名の患者報告を受けた。文献検索および過去の全国調査から確認した症例に対する副次調査を行い、推計数に加算した結果、2009年中の患者数は15名、過去10年間の患者数は44名程度と考えられた。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)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る。白人では最も多い遺伝性疾患であるが、日本人を含むアジア人種では稀であり、わが国の発症率は出生150~200万人に1人である^{1~3)}。CFTRは、全身の上皮膜組織に発現するCl⁻チャネルである。従って、腭嚢胞線維症は汗のCl⁻濃度の上昇を特徴とし、CFTRの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じ多彩な病態を示す。重症例では、出生直後から胎便性イレウス、重篤な気道感染症、消化吸収不良を起こし予後不良である。

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は、1994年⁴⁾、1999年⁵⁾、2004年²⁾と、5年毎に過去3回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行ってきた。2004年の全国調査における臨床経過調査では、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し15~20歳で死亡する長期生存例が増えており、その対策が必要であることが明らかとなった。日本人の腭嚢胞線維症の患者数を正確に把握し、病態、長期経過を明らかにして診断・治療指針を作成することを目的として、腭嚢胞線維症の第4回全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査期間を2009年1年間および過去10年間とした。
2. 一次調査として、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)を問い合わせた。調査は郵送法で行い、2010年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票(図1)を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月中旬に再依頼した。
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過去5年間に症例報告(論文発表および学会発表)がされている施設、③前回(2004年)の全国調査で症例が報告された施設および事務局(名古屋大学健康栄養医学)に症例が紹介された施設へ、調査個人票(資料1)と患者への説明書および同意書(資料2)を配布した。
4. 受療患者数の推計は、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版(6)に従った。文献検索および追跡調査による患者数を、重複を除いたうえで、推計数に合算した。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は、東北大学医学部・医学系研究科

倫理委員会(2008-312, 2008年11月17日承認), 名古屋大学医学部生命倫理委員会(728, 2009年2月27日承認), およびみよし市民病院倫理委員会(2010-1, 2010年1月4日承認)で承認された。

2. 腓嚢胞線維症は稀少であり, 調査に当たっては重複と調査漏れをできるかぎり避ける必要がある。調査個人票には, 患者名のイニシャル, 生年月日, カルテ番号を用いた。事務局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)を行い, 症例の対応表を保管した。
3. 前回(2004年)の第3回全国疫学調査では, 名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学の内藤真理子助手が個人情報管理者であった。患者が調査後の資料の保管に同意していた場合には, 個人情報管理者(内藤真理子)が症例の対応表を, 共同研究者(石黒 洋)が個人情報除かれた調査個人票を, 保管していた。今回の調査では, 個人情報管理者が変更になる(名古屋大学大学院健康・スポーツ医学, 小池晃彦准教授)。

追跡調査をするために, 前回調査時の症例対応表が移管された。

4. 調査個人票内の遺伝子診断の項目については, 患者(あるいは代諾者)がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に, 主治医が結果を調査票に記入することとした。
5. 今までに遺伝子診断が施行されておらず, 患者が遺伝子診断を希望する場合には, 本研究とは別に対応することとした。「腓嚢胞線維症および関連疾患におけるCFTR遺伝子解析」として, 名古屋大学医学部生命倫理委員会にて承認済(650, 平成20年9月11日承認)である。

C. 研究結果

1. 一次調査では, 563科(回収率81.8%)から過去1年間で11名(男8女3), 過去10年間で23名(男14女9)の患者報告を受けた(表1)。調査を依頼した施設を受診した2009年1年間の受療患者数は13名(95%信頼区間: 10~16), 2000~2009年10年間の受療患者数は28名(95%信頼区間: 23~33)と推計された。
2. 一次調査, 文献検索, 追跡調査(2004年の全国調査などにより事務局が把握した症例)によって確認された2009年1年間および2000~2009年10年間の腓嚢胞線維症患者を図2および図3に示した。一次調査からの推計値に, 文献検索および追跡調査から確認された症例を加えると, 2009年中の患者は15名(95%信頼区間: 12~18), 過去10年間の患者数は44名(95%信頼区間:

嚢胞性線維症 有病者全国一次調査用紙

貴施設名: _____

診療科: _____

記載医師御氏名: _____

記載年月日: 2010年__月__日

嚢胞性線維症	1. なし	2. 過去1年間	2. 過去10年間
		男__例 女__例	男__例 女__例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における上記疾患の患者について, 過去1年間(2009年1月1日~2009年12月31日)ならびに, 過去10年間(2000年1月1日~2009年12月31日, 過去1年間と重複する場合も再掲)の数をご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので, 該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ, ご返送下さい。
3. 後日, 各症例について第二次調査を行いますのでご協力下さい。
4. 貴施設名, 診療科名に誤りがありましたら, お手数ですがご訂正をお願いします。
5. 記入していただいたところに, 同封のシールをお貼りください。

2010年2月末日までにご返送いただければ幸いです

図1

表1 腓嚢胞線維症受療患者の報告状況(1次調査)
2009年1年間, ならびに2000~2009年10年間

	対象施設数	返送施設数	回収率(%)	報告患者数	
				1年	10年
400床~499床	212	167	78.8	1	3
500床~	267	218	81.6	2	5
特別階層*	85	74	87.1	2	4
大学病院	124	104	83.9	6	11
計	688	563	81.8	11	23

* 小児専門病院など当疾患を診療する可能性が高いと考えられた病院

男女比 8:3(1年間) 14:9(10年間)

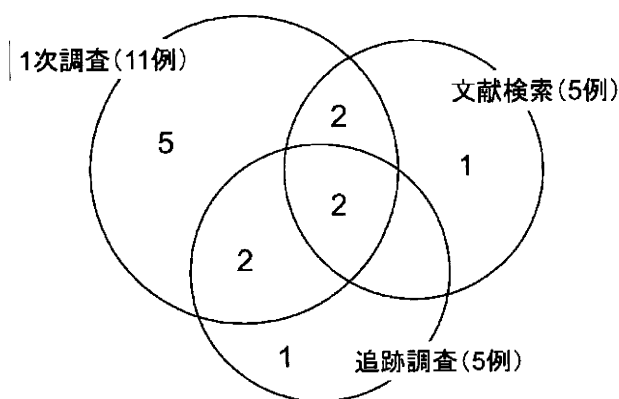


図2 2009年1年間の膵嚢胞線維症患者

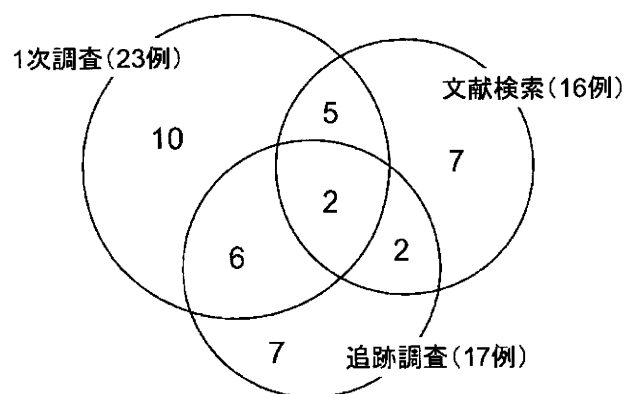


図3 2000年～2009年10年間の膵嚢胞線維症患者

39～49)と推計された。

- 過去10年間の患者から、前回(2004年)の調査時点で死亡が確認されていた症例を除く30症例を二次調査の対象とした。平成22年11月30日時点で15例の二次調査票が得られた。

D. 考察

膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の第4回全国疫学調査を実施した。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を対象施設とした。本症は非常に稀な疾患であるため、数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。そのため、前回(2004年)の調査で集められた症例の追跡調査、文献報告(原著論文、会議録)症例の調査を併せて実施した。事務局(名古屋大学健康栄養医学)に紹介された症例も調査対象に加えた。

厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班による集計(第1回全国疫学調査)では、昭和57年以降

平成6年度までに29例(男14例、女15例)の症例が集積された⁴⁾。第2回調査(1999年)では1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間:12～18)⁵⁾、第3回調査(2004年)では13人(95%信頼区間:12～16)²⁾と推計された。今回の第4回調査(2009年)では15人(95%信頼区間:12～18)であり、患者数は変わっていないと考えられる。

前回(2004年)の調査では男女比はほぼ1:1であった。しかし、今回の調査で確認された2009年1年間および2000～2009年10年間の膵嚢胞線維症患者の男女比は、9:4及び24:13と男が多かった。Imaizumi⁷⁾は、人口動態統計を解析し1969～1992年の膵嚢胞線維症による死亡率は、20歳以下の人口1,000,000人につき、男0.15女0.10と報告している。白人では罹患率に性差はないとされているが、やや男性に多い(54.6%)とする報告も見られる⁸⁾。

栄養管理と気道感染に対する早期対処の確立により、欧米における嚢胞性線維症の予後は著明に改善した。英国では、1990～1994年に生まれた患者の95.2%が15歳まで生存した⁹⁾。わが国においても予後の改善が見られており、2004年全国疫学調査の臨床経過調査(17症例)では、生存期間の中央値は18歳(2歳～36歳:生存中)であった^{2,10)}。今後、生命予後をさらに改善し、生活の質を向上させるためには、早期に診断し早期に適切な治療を始める必要がある。診断に関しては、汗のCl⁻濃度を測定する方法が普及していない、遺伝子検索に多くの労力と費用がかかる、という問題がある。また、治療に関しては、成人例が医療費の補助を受けることができない、欧米で嚢胞性線維症に有効というエビデンスのある治療薬がわが国の保健診療で認可されていない、という問題がある。今回の2009年調査でも、2004年調査と同様に、症例数の把握とともに、診断方法、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。調査結果をふまえて、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班2008年)を改訂する予定である。

E. 結論

第4回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行った。2009年中の患者数は15名、過去10年間の患者数は44名程度と推計された。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 腭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)「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成15年度研究報告書2004: 231-235.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成17年度～19年度総合研究報告書2008: 205-215.
3. 玉腰暁子. 腭嚢胞線維症の疫学. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 腭嚢胞線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 8-9.
4. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
5. 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. 腭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「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
6. 川村 孝, 永井正規, 玉腰暁子, 橋本修二, 大野良之, 中村好一. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 2006年8月
7. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161-168.
8. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583-90.
9. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI dis-

ease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56: 1153-63.

10. 石黒 洋. 臨床経過と予後. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 腭嚢胞線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 42-43.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

謝辞:

第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査にご協力いただきました患者さまならびに先生方に深謝致します。

榎日立製作所日立総合病院小児科, JA 愛知厚生連安城更生病院小児科, JA 愛知厚生連海南病院小児科, 愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科, JA 愛知厚生連豊田厚生病院小児科, JA 茨城県厚生連・総合病院取手協同病院小児科, JA 広島県厚生連尾道総合病院小児科, JA 広島県厚生連廣島総合病院小児科, JA 佐野厚生連佐野厚生総合病院小児科, JA 三重厚生連松阪中央総合病院小児科, JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院小児科, JA 秋田県厚生連秋田組合総合病院小児科, JA 秋田県厚生連平鹿総合病院小児科, JA 秋田県厚生連由利組合総合病院小児科, JA 上都賀厚生連上都賀総合病院小児科, JA 新潟厚生連佐渡総合病院小児科, JA 新潟厚生連長岡中央総合病院小児科, JA 神奈川県厚生連伊勢原協同病院小児科, JA 神奈川県厚生連相模原協同病院小児科, JA 長野厚生連佐久総合病院小児科, JA 長野厚生連篠ノ井総合病院小児科, JA 長野厚生連北信総合病院小児科, JA 富山厚生連高岡病院小児科, JA 福島県厚生連白河厚生総合病院小児科, JA 北海道厚生連札幌厚生病院小児科, JA 北海道厚生連帯広厚生病院小児科, NTT 東日本関東

病院小児科，いわき市立総合磐城共立病院小児科，カレスアライアンス日鋼記念病院小児科，さいたま市立病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，さぬき市民病院小児科，ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院小児科，トヨタ記念病院小児科，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，旭川医科大学病院小児科，旭川赤十字病院小児科，伊勢崎市民病院小児科，一宮市立市民病院小児科，茨城県立中央病院小児科，宇和島市立宇和島病院小児科，永頼会松山市民病院小児科，越谷市立病院小児科，横須賀市立市民病院小児科，横浜市立みなと赤十字病院小児科，横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科，王子総合病院小児科，岡崎市民病院小児科，沖縄県立中部病院小児科，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科，沖縄徳洲会静岡徳洲会病院小児科，温知会会津中央病院小児科，下関市立中央病院小児科，茅ヶ崎市立病院小児科，関西医科大学附属滝井病院小児科，関西医科大学附属枚方病院小児科，関西電力病院小児科，岩見沢市立総合病院小児科，岩手医科大学附属病院小児科，岩手県立宮古病院小児科，岩手県立大船渡病院小児科，岐阜県総合医療センター小児科，岐阜県立多治見病院小児科，岐阜大学医学部附属病院小児科，気仙沼市立病院小児科，宮崎県立延岡病院小児科，宮崎県立宮崎病院小児科，宮崎大学医学部附属病院小児科，京都市立病院小児科，京都社会事業財団京都桂病院小児科，京都大学医学部附属病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，桐生厚生総合病院小児科，近畿大学医学部奈良病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科，近江八幡市立総合医療センター小児科，金沢医科大学病院小児科，金沢大学医学部附属病院小児科，九州厚生年金病院小児科，九州大学病院小児科，熊本赤十字病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科，群馬大学医学部附属病院小児科，健和会大手町病院小児科，県立広島病院小児科，公立置賜総合病院小児科，公立陶生病院小児科，公立南丹病院小児科，公立能登総合病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，公立豊岡病院組合立豊岡病院小児

科，厚生会木沢記念病院小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，弘前大学医学部附属病院小児科，恒昭会藍野病院小児科，甲府市立甲府病院小児科，香川県立中央病院小児科，高岡市民病院小児科，高松市民病院小児科，高松赤十字病院小児科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター小児科，高知赤十字病院小児科，高槻赤十字病院小児科，高邦会高木病院小児科，国家公務員共済組合横須賀共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜栄共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜南共済病院小児科，国家公務員共済組合虎の門病院小児科，国家公務員共済組合呉共済病院小児科，国家公務員共済組合浜の町病院小児科，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科，国保松戸市立病院小児科，国保直営総合病院君津中央病院小児科，国民健康保険日高総合病院小児科，国立循環器病センター小児科，国立成育医療センター小児科，国立病院機構さいがた病院小児科，国立病院機構愛媛病院小児科，国立病院機構茨城東病院小児科，国立病院機構宇多野病院小児科，国立病院機構宇都宮病院小児科，国立病院機構横浜医療センター小児科，国立病院機構下志津病院小児科，国立病院機構関門医療センター小児科，国立病院機構嬉野医療センター小児科，国立病院機構宮城病院小児科，国立病院機構金沢医療センター小児科，国立病院機構九州がんセンター小児科，国立病院機構九州医療センター小児科，国立病院機構熊本再春荘病院，国立病院機構呉医療センター小児科，国立病院機構広島西医療センター小児科，国立病院機構香川小児病院小児科，国立病院機構災害医療センター小児科，国立病院機構山陽病院小児科，国立病院機構小倉病院小児科，国立病院機構松江病院小児科，国立病院機構水戸医療センター小児科，国立病院機構西新潟中央病院小児科，国立病院機構西多賀病院小児科，国立病院機構西別府病院小児科，国立病院機構静岡医療センター小児科，国立病院機構仙台医療センター小児科，国立病院機構千葉医療センター小児科，国立病院機構相模原病院小児科，国立病院機構大阪医療センター小児科，国立病院機構大阪南医療センター

小児科，国立病院機構長崎医療センター小児科，国立病院機構長野病院小児科，国立病院機構長良医療センター小児科，国立病院機構鳥取医療センター小児科，国立病院機構刀根山病院小児神経内科，国立病院機構東京医療センター小児科，国立病院機構東広島医療センター小児科，国立病院機構東佐賀病院小児科，国立病院機構東埼玉病院小児科，国立病院機構栃木病院小児科，国立病院機構南九州病院小児科，国立病院機構肥前精神医療センター小児科(精神科)，国立病院機構姫路医療センター小児科，国立病院機構舞鶴医療センター小児科，国立病院機構福岡東医療センター小児科，国立病院機構福島病院小児科，国立病院機構兵庫中央病院小児科，国立病院機構別府医療センター小児科，国立病院機構名古屋医療センター小児科，国立病院機構琉球病院小児科，佐賀県立病院好生館小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，砂川市立病院小児科，済生会横浜市東部病院小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会山形済生病院小児科，済生会松阪総合病院小児科，済生会新潟第二病院小児科，堺市立堺病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉県済生会川口総合病院小児科，埼玉社会保険病院小児科，札幌医科大学附属病院小児科，三井記念病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，三重大学医学部附属病院小児科，三豊総合病院小児科，山形県立新庄病院小児科，山形県立中央病院小児科，山形市立病院済生館小児科，山形大学医学部附属病院小児科，山口県立総合医療センター小児科，山口大学医学部附属病院小児科，産業医科大学病院小児科，市立旭川病院小児科，市立伊勢総合病院小児科，市立伊丹病院小児科，市立札幌病院小児科，市立四日市病院小児科，市立秋田総合病院小児科，市立長浜病院小児科，市立砺波総合病院小児科，市立島田市民病院小児科，市立函館病院小児科，私学共済事業団東京臨海病院小児科，慈泉会相澤病院小児科，自衛隊中央病院小児科，東京警察病院小児科，鹿児島市立病院小児科，鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科，社会保険中京病院小児科，社会保

険徳山中央病院小児科，社会保険中央総合病院小児科，秋田赤十字病院小児科，秋田大学医学部附属病院小児科，住友病院小児科，春日井市民病院小児科，駿河台日本大学病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科，順天堂大学医学部附属練馬病院小児科，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科，小樽市立小樽病院小児科，小田原市立病院小児科，小牧市民病院小児科，昭和会今給黎総合病院小児科，昭和大学横浜市北部病院小児科，昭和大学藤が丘病院小児科，昭和大学病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，松山赤十字病院小児科，沼津市立病院小児科，常仁会牛久愛和総合病院小児科，信州大学医学部附属病院小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立中央病院小児科，新潟市民病院小児科，新潟大学医歯学総合病院小児科，神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，神戸市立医療センター中央市民病院小児科，神戸大学医学部附属病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，吹田市民病院小児科，水戸済生会総合病院小児科，水戸赤十字病院小児科，成田赤十字病院小児科，星ヶ丘厚生年金病院小児科，星総合病院小児科，生長会ベルランド総合病院小児科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科，聖隷佐倉市民病院小児科，聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院小児科，聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院小児科，聖路加国際病院小児科，西尾市民病院小児科，誠光会草津総合病院小児科，青森県立中央病院小児科，青森市民病院小児科，青梅市立総合病院小児科，静岡県立総合病院小児科，静岡済生会総合病院小児科，静岡市立清水病院小児科，静岡市立静岡病院小児科，静岡赤十字病院小児科，石川県立中央病院小児科，仙台市立病院小児科，仙台赤十字病院小児科，千葉県済生会習志野病院小児科，千葉大学医学部附属病院小児科，川口市立医療センター小児科，川崎医科大学附属川崎病院小児科，川崎医科大学附属病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，浅ノ川浅ノ川総合病院小児科，船橋市立医療センター小児科，前橋赤十字病院小児科，蘇西厚生会松波総合病院小児

科，倉敷中央病院小児科，壮幸会行田総合病院小児科，総合病院岡山赤十字病院小児科，総合病院釧路赤十字病院小児科，総合病院国保旭中央病院小児科，総合病院高山赤十字病院小児科，総合病院山口赤十字病院小児科，足利赤十字病院小児科，太田総合病院附属太田西ノ内病院小児科，袋井市立袋井市民病院小児科，大館市立総合病院小児科，大原総合病院小児科，大阪医科大学附属病院小児科，大阪厚生年金病院小児科，大阪市立大学医学部附属病院小児科，大阪大学医学部附属病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，大阪府済生会吹田病院小児科，大阪府済生会泉尾病院小児科，大阪府済生会中津病院小児科，大阪府済生会野江病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，大阪府立精神医療センター松心園児童精神科，大崎市民病院小児科，大樹会総合病院回生病院小児科，大津市民病院小児科，大分県立病院小児科，大分大学医学部附属病院小児科，大和市立病院小児科，筑波メディカルセンター病院小児科，筑波記念会筑波記念病院小児科，長崎大学病院小児科，長野赤十字病院小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取赤十字病院小児科，鳥取大学医学部附属病院小児科，津山慈風会津山中央病院小児科，津島市民病院小児科，鶴岡市立荘内病院小児科，帝京大学ちば総合医療センター小児科，帝京大学医学部附属溝口病院小児科，帝京大学医学部附属病院小児科，鉄蕉会亀田総合病院小児科，天理よろづ相談所病院小児科，島根県立中央病院小児科，島根大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属病院小児科，東海大学八王子病院小児科，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，東京医科大学八王子医療センター小児科，東京医科大学茨城医療センター小児科，東京厚生年金病院小児科，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科，東京慈恵会医科大学附属病院小児科，東京大学医学部附属病院小児科，東京都済生会中央病院小児科，東京都立駒込病院小児科，東京都立広尾病院小児科，東京都立大塚病院小児科，東京都立豊島病院小児科，東光会戸田中央総合病院

小児科，東大阪市立総合病院小児科，東邦大学医療センター大橋病院小児科，東邦大学医療センター大森病院小児科，董仙会恵寿総合病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，藤田保健衛生大学病院小児科，徳洲会八尾徳洲会総合病院小児科，徳洲会福岡徳洲会病院小児科，徳島赤十字病院小児科，徳島大学病院小児科，那覇市立病院小児科，日本医科大学多摩永山病院小児科，日本医科大学千葉北総病院小児科，日本医科大学付属病院小児科，日本海員掖済会名古屋掖済会病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，日本大学医学部附属板橋病院小児科，日本郵政東京逓信病院小児科，函館厚生院函館五稜郭病院小児科，函館厚生院函館中央病院小児科，飯田市立病院小児科，磐田市立総合病院小児科，彦根市立病院小児科，姫路赤十字病院小児科，富山県立中央病院小児科，富山赤十字病院小児科，富山大学附属病院小児科，武蔵野赤十字病院小児科，福井県済生会病院小児科，福井赤十字病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，福岡大学病院小児科，福山市民病院小児科，福島県立医科大学附属病院小児科，兵庫医科大学病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，兵庫県立淡路病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，平塚市民病院小児科，米沢市立病院小児科，芳賀赤十字病院小児科，豊橋市民病院小児科，豊川市民病院小児科，豊中市立豊中病院小児科，鳳生会成田病院小児科，北海道大学病院小児科，北九州市立八幡病院小児科，北里研究所メディカルセンター病院小児科，北里大学病院小児科，麻生飯塚病院小児科，枚方療育園小児科，名古屋市立大学病院小児科，名古屋大学医学部附属病院小児科，名古屋第一赤十字病院小児科，名古屋第二赤十字病院小児科，名鉄病院小児科，明芳会横浜旭中央総合病院小児科，明芳会板橋中央総合病院小児科，明和会中通総合病院小児科，木下会千葉西総合病院小児科，淀川キリスト教病院小児科，洛和会音羽病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，琉球大学医学部附属病院小児科，労働者健康福祉機構岡山労災病院小児科，労働者健康福祉機構関西労災病院小児科，労働者健康

福祉機構関東労災病院小児科，労働者健康福祉機構九州労災病院小児科，労働者健康福祉機構釧路労災病院小児科，労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科，労働者健康福祉機構中国労災病院小児科，労働者健康福祉機構中部労災病院小児科，労働者健康福祉機構東北労災病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科，獨協医科大学越谷病院小児科，獨協医科大学病院小児科，盡誠会宮本病院小児科，茨城県立医療大学付属病院小児科，関西医科大学附属男山病院小児科，久留米大学医療センター小児科，近畿大学医学部堺病院小児科，国際医療福祉大学三田病院小児科，国際医療福祉大学熱海病院小児科，昭和大学附属豊洲病院小児科，東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科，東京女子医科大学附属八千代医療センター小児科，東邦大学医療センター佐倉病院小児科，日本医科大学武蔵小杉病院小児科，日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科，福岡大学筑紫病院小児科，北海道医療大学病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，あいち小児保健医療総合センター小児外科，栄寿会古賀小児科内科病院小児科，沖縄小児発達センター小児科，岩手愛児会もりおかこども病院小児科，宮城県立こども病院小児科，埼玉県立小児医療センター小児科，小児愛育協会附属愛育病院小児科，人天会鹿児島こども病院小児科，静岡県立こども病院小児外科，大日会太陽こども病院小児科，土屋小児病院小児科，藤本育成会大分こども病院小児科，たちばな会重症心身障害児(者)施設オレンジ学園小児科，ともえ会重症心身障害児施設子鹿学園小児科，はまぐみ小児療育センター小児科，ひのみね学園・ひのみね療育園小児科，ゆうかり学園ゆうかり医療療育センター小児科，ロザリオの聖母会聖母療育園小児科，わかば療育園小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園小児科，茨城県立こども福祉医療センター小児科，沖縄県社会福祉事業団沖縄療育園小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科，五和会重症心身障害児施設名護療育園小

児科，広島県立障害者リハビリテーションセンター医療センター小児科，高知県立療育福祉センター小児科，高邦福祉会柳川療育センター小児科，国立身体障害者リハビリテーションセンター病院小児科，埼玉療育友の会埼玉療育園小児科，三篠会重症心身障害児施設ソレイユ川崎小児科，三篠会重症心身障害児施設鈴が峰小児科，山形県立総合療育訓練センター小児科，志友会芦北学園発達医療センター小児科，志友会江津湖療育園発達医療センター小児科，慈永会重症心身障害児(者)施設はまゆう療育園小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，重症心身障害児施設はんな・さわらび療育園小児科，重症心身障害児施設久山療育園小児科，重症心身障害児施設四天王寺和らぎ苑小児科，重症心身障害児施設千葉市桜木園小児科，松原愛育会石川療育センター小児科，新生会みちのく療育園小児科，大阪府立母子保健総合医療センター小児科，長崎県立こども医療福祉センター小児科，鳥取県立総合療育センター小児科，鶴風会東京小児療育病院・みどり愛育園小児科，東京都立東大和療育センター小児科，東京都立府中療育センター小児科，東京都立北療育医療センター小児科，東京都立東部療育センター小児科，福井県こども療育センター小児科，福島県総合療育センター小児科，母子愛育会総合母子保健センター愛育病院小児科，方城福祉会重症心身障害児(者)施設方城療育園小児科，北海道療育園美幌療育病院，北九州市立総合療育センター小児科，明和会ペリネイト母と子の病院小児科，陽光福祉会エコー療育園小児科，和歌山つくし医療福祉センター小児科。

事務局使用欄

膵嚢胞線維症全国疫学調査個人票

記載日 2010年__月__日

(通し番号)

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				
前回までの調査の登録	1. なし 2. 2004年調査 3. 1999年調査 4. 1994年調査 5. 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		3. 不明		推定発症年月	年 月・不明
	2. 他施設()				貴施設初診年月	年 月・不明
診断した医療機関	1. 貴施設		3. 不明		診断年月	年 月・不明
	2. 他施設()					
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 ()		
	腓外分泌機能検査	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		
		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				
d. セクレチン試験				
e. 血中膵酵素測定 (トリプシン活性など)				
喀痰培養検査	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

(名大医倫理書式 2 - 3 : 分子疫学研究説明書)

患者の皆様への説明書

— 腓膵線維症の全国疫学調査 —

1. 研究機関名、研究者の氏名等

研究題目	腓膵線維症の全国疫学調査
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学 (総合保健体育科学センター)
研究責任者氏名・職名	石黒 洋・准教授
個人情報管理者	名古屋大学大学院医学系研究科健康・スポーツ医学 (総合保健体育科学センター) 小池晃彦・准教授
個人情報の項目とその利用目的	姓名のイニシャル、性別、生年月日、受療した施設の名称とその施設でのカルテ番号、住所の都道府県名 腓膵線維症は非常に稀な病気ですので、重複がないかどうかを確認する必要があります。また、前回(2004年)の調査に協力していただき資料の保存に同意された患者さんについては、前回の調査結果と比較することが重要です。
共同研究機関名	三好町民病院 東北大学消化器病態学 東北大学公衆衛生学 国家共済虎の門病院呼吸器センター内科 患者の皆さんが受療している病院
共同して利用する者の範囲	名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学・助教・山本明子 三好町民病院・院長・成瀬 達 東北大学消化器病態学・教授・下瀬川 徹、医員・菊田和宏 東北大学公衆衛生学・教授・辻 一郎、准教授・栗山進一 国家共済虎の門病院呼吸器センター内科・部長・吉村邦彦 患者の皆さんの主治医
共同して使用される個人情報の項目	個人情報は、データの解析に関わらない個人情報管理者が管理します。研究責任者と共同研究者は、個人情報を利用しません。

共同して利用する者の利用目的	個人情報を利用しません。
第三者への提供の有無 (ある場合はその内容)	ありません。
対象とする疾患名	腭嚢胞線維症
調べる遺伝子名	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

2. 当該研究の目的、意義、研究協力の理由および方法、期間、開示

遺伝子について

遺伝子は、からだの中でいろいろな働きをするタンパク質の構造と機能を決める情報です。遺伝子情報には、ほとんどの人で同じ部分と、人によって異なる部分があります。遺伝子情報は、父親に由来するものと母親に由来するものが一對となっています。ある遺伝子について、父方・母方の両方に変異があると、対応するタンパク質が作られないか働きがかなり弱くなり、特定の病気に罹る場合があります。

この研究における遺伝子 (CFTR) と病気の関係

CFTR 遺伝子は、気管支や腸など体中のいろいろな管腔臓器で塩素イオンを輸送するタンパク質を作ります。CFTR 遺伝子には、さまざまな程度にこの塩素イオン輸送システムが不調となるタイプ (遺伝子変異) があります。父方・母方の両方の遺伝子に変異があり塩素イオンの輸送機能が 5%以下になると、管腔の中の液体がネバネバになって詰まりやすくなります。これが、腭嚢胞線維症という病気です。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、などの状態が色々な組み合わせで起こってきます。

研究の目的と意義

腭嚢胞線維症は日本人には非常に稀な病気です。この研究は、腭嚢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。

腭嚢胞線維症は、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、日本人の腭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。厚生労働省の調査研究班は、1994年、1999年、2004年と5年毎に、腭嚢胞線維症の全国調査を行い、出生150~200万人に1人の割合で病気が起こること、次のページの図にありますように、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。