

診断基準

腭嚢胞線維症は、全身の外分泌腺機能不全に基づく疾患であり、その特徴は、①腭と気道の粘液分泌腺に極めて粘稠な分泌液が産出され、腭管や気道を閉塞する、②汗中へ過剰の電解質が失われる、ことにある。

以下のa.発汗試験の異常に加え、残り(b、c、d)の3項目中2項目以上を満たすものを腭嚢胞線維症と診断する。

a. 発汗試験の異常

ピロカルピンイオン導入法による汗試験で、60 mEq/L以上の汗中Cl⁻濃度の高値が持続する。

b. 腭外分泌不全

大量頻回の悪臭を伴う脂肪便を伴うか、またはPFD試験(BT-PABA試験)における尿中PABA排泄率や便中キモトリプシン活性の低下がある。

c. 呼吸器症状

気道外分泌の異常のため、肺炎、気管支炎、無気肺を繰り返し、気管支拡張症、肺性心、趾末端の肥大や樽状胸郭などが出現する。

d. その他

生後まもなく胎便性イレウスを起こすか、腭嚢胞線維症の家族歴がある。

(小川ら 厚生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11年度研究報告書)

| [ホームページトップへ](#) |

腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症)登録制度

目的:

腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症)患者の生活の質(QOL)と生命予後を改善することを目的として、主治医に最新の診断と治療に関する情報を提供するために腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症)登録制度(仮称)を設ける。

事務局:

難治性腓疾患に関する調査研究班に、腓嚢胞線維症(嚢胞性線維症、以下CF)登録制度の事務局(名古屋大学健康栄養医学)を置く。事務局は、CFに関する下記の情報の登録業務と登録された情報の管理と提供を行う。

登録内容:

- 1) 患者の主治医(一般には非公開)
 - 2) CFの診断および治療に関する情報提供と助言のできる相談医*(公開)
 - 3) CFの診断(汗中Cl⁻濃度の測定、遺伝子診断など)ができる協力施設(公開)
 - 4) CFの治療法(新規に認可された薬剤の情報を含む)(公開)
 - 5) 研究班の全国疫学調査のデータ(研究班の報告書または論文として公開)
 - 6) 研究班の調査研究で得られた臨床データ(研究班の報告書または論文として公開)
 - 7) 登録内容は、毎年更新する。
- * 患者の主治医としては非公開でも、相談医として登録申請があれば公開する

登録方法:

1. 主治医の登録

- 1) 患者の個人情報を守るため、患者に代わって主治医を登録する。
- 2) CFを疑う症例を発見した主治医は、事務局に主治医登録申請書を提出する。
- 3) 事務局は申請内容(CFの診断根拠、重複申請の有無など)を確認の上、主治医を登録する。
- 4) 研究班の班長は、登録された主治医に研究班のCFに関する臨床研究に参加を依頼する。
- 5) 登録された主治医の名前は、原則、公開しない。ただし、班の研究に参加した場合、研究分担者もしくは協力者として名簿および報告書に掲載されることがある。
- 6) 年度の途中で主治医が交代する時は、主治医の交代を事務局に届ける。

2. 相談医の登録

- 1) CFの診断治療に経験を有する医師は、相談医として登録し、その名前を公開する。
- 2) 主治医登録した医師は、相談医としても登録することができる。この場合、氏名は公開される。
- 3) 転勤などで移動した相談医は、移動届けを事務局に提出する。

3. 協力施設の登録

- 1) 主治医および相談医は、所属施設がCFの診断と治療に協力できる場合、施設名と協力可能な事項を事務局に登録する。
- 2) 事務局は協力可能な具体的内容(汗中Cl⁻濃度の測定、遺伝子診断など)を公開する。

4. CFの診断および治療情報の登録

- 1) CFの診断機器または治療薬を開発販売する企業は、事務局に登録する。
- 2) 登録した企業は、新たな製品の情報や副作用情報があれば、事務局に通知する。
- 3) 事務局は、その情報を登録した主治医および相談医に伝える。

登録制度の周知:

- 1) すでに疫学調査などで当研究班に協力していただいているCF患者の主治医に、事務局から登録を依頼する。
- 2) 難病情報センター(難病医学研究財団)、小児慢性特定疾患治療研究事業(厚生労働省)などのホームページに本登録制度と連絡先(事務局)を紹介する。
- 3) 全国の医療機関に本登録制度を周知する。

個人情報の保護:

- 1) CFは稀少疾患であるため、注意をしないと個人が特定される恐れがある。事務局、主治医、相談医および企業は、登録制度を利用するにあたり、患者の個人情報を保護するため最大限の

配慮をする。

- 2) 全国疫学調査の個人票など研究班の調査研究において得られた情報の内、患者個人が特定される恐れのある情報は公開しない。調査結果は、患者個人が特定されない研究班の報告書または論文として公開する。
- 3) 事務局には患者の重複などを確認するために、必要最小限の個人情報とを保管するが、個人情報保護のために情報管理者を置く。

利益相反:

- 1) 事務局、主治医、相談医および企業は、登録制度を介して知り得た情報は患者のためにのみ用いる。
- 2) 本登録制度で得られた内容を学会や論文に発表する時は利害関係を明示し、必要に応じて研究班の班長の了解を得る。

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

主任研究者 下瀬川 徹（東北大学消化器病態学）

担当 成瀬 達（みよし市民病院）

吉村邦彦（大森赤十字病院呼吸器内科）

石黒 洋（名古屋大学健康栄養医学）

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症）登録制度、疫学調査事務局

〒464-8601 名古屋市千種区不老町E5-2 (130)

名古屋大学総合保健体育科学センター 健康栄養医学

石黒 洋

TEL/FAX: 052-744-2183

E-mail: ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

| [ホームページトップへ](#) |

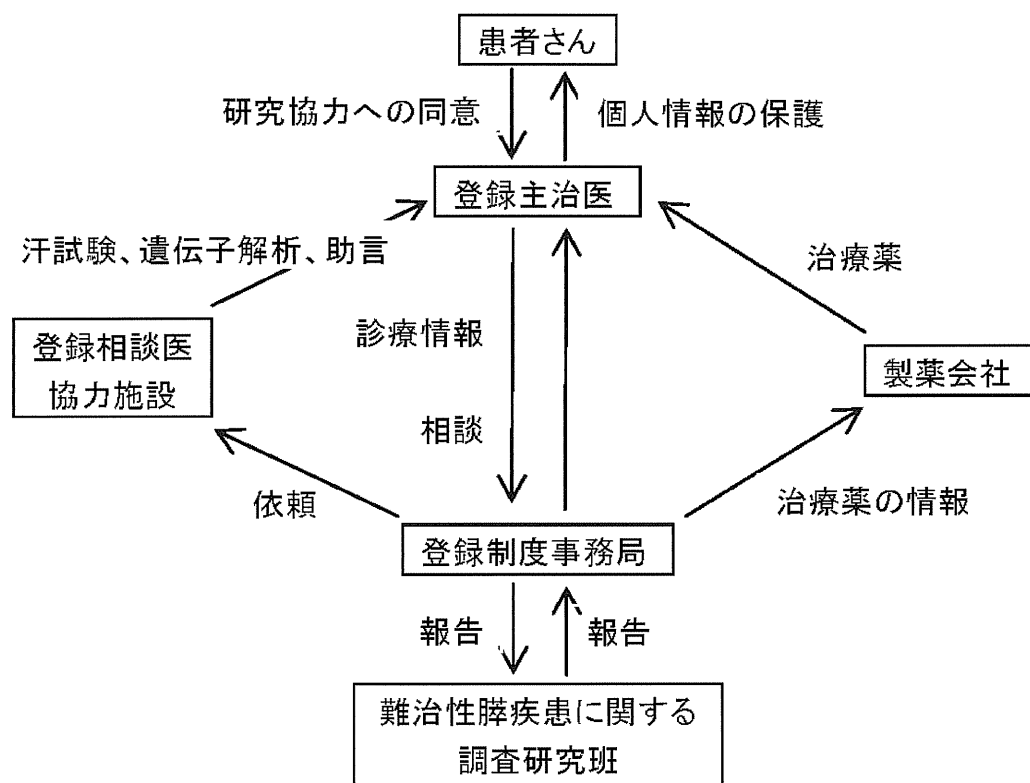
登録制度の流れ

1. 患者さんの診療情報の登録について

- 1) 患者さんの個人情報を守るために、患者さん自身ではなく主治医の先生方がこの制度に参加する。主治医の情報は非公開。
- 2) 登録時には、診断基準を満たすかどうかを確認する。必要であれば、事務局から、汗試験、CFTR遺伝子解析ができる協力施設を紹介する。
- 3) 診療情報の登録の開始にあたっては、東北大学医学部および名古屋大学医学部の倫理委員会の承認を得る(申請中)。

2. 主治医への登録制度の周知および登録依頼について

- 1) 事務局より、疫学調査、文献検索などにより把握している主治医に登録を依頼する。
- 2) 全国の医療機関(小児科のある総合病院、小児専門病院)に本登録制度を周知する。腭嚢胞線維症の治療薬を販売する製薬会社に協力を依頼する。
- 3) 本ホームページへのリンクを、難病情報センター、小児慢性特定疾患治療研究事業、各学会に依頼する。



| [ホームページトップへ](#) |

登録制度名簿

下瀬川 徹

東北大学病院 病院長・教授
研究班班長
suizo@gastroente.med.tohoku.ac.jp

成瀬 達

みよし市民病院 院長
相談医・協力施設
snaruse@med.nagoya-u.ac.jp

吉村 邦彦

日本赤十字社大森赤十字病院 呼吸器内科 部長
相談医・協力施設
k-yoshimura@omori.jrc.or.jp

石黒 洋

名古屋大学総合保健体育科学センター 健康栄養医学 教授
登録制度事務局・協力施設
ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

正宗 淳

東北大学大学院 消化器病態学 准教授
研究班事務局
suizo@gastroente.med.tohoku.ac.jp

菊田 和宏

東北大学大学院 消化器病態学 非常勤講師
研究班事務局
suizo@gastroente.med.tohoku.ac.jp

山本 明子

名古屋大学総合保健体育科学センター 健康栄養医学 准教授
登録制度事務局・個人情報管理者
akikoy@htc.nagoya-u.ac.jp

慶長 直人

国立国際医療研究センター研究所 呼吸器疾患研究部 部長
協力施設 担当:呼吸器病変の重症度判定基準
keicho@ri.ncgm.go.jp

加藤 忠明

国立成育医療研究センター 成育政策科学研究部 非常勤研究員
協力施設 担当:小児慢性特定疾患との関係
takato@nch.go.jp

相馬 義郎

慶應義塾大学 薬理学 准教授
協力施設 担当:変異CFTRの機能解析
yoshiros@sannet.ne.jp

洪 繁

慶應義塾大学 システム医学 講師
協力施設 担当:変異CFTRの発現解析
kos@a6.keio.jp

藤木 理代

名古屋学芸大学 管理栄養学部 准教授
協力施設 担当: 栄養障害の重症度判定基準
kfujiki@nuas.ac.jp

坂本 修

東北大学大学院 発生・発達医学小児病態学 准教授
相談医
osakamoto-thk@umin.ac.jp

東馬 智子

金沢大学 小児科 助教
相談医
tomoko-t@staff.kanazawa-u.ac.jp

泉川 公一

長崎大学 感染免疫学(第二内科) 講師
相談医
koizumik@nagasaki-u.ac.jp

眞田 幸弘

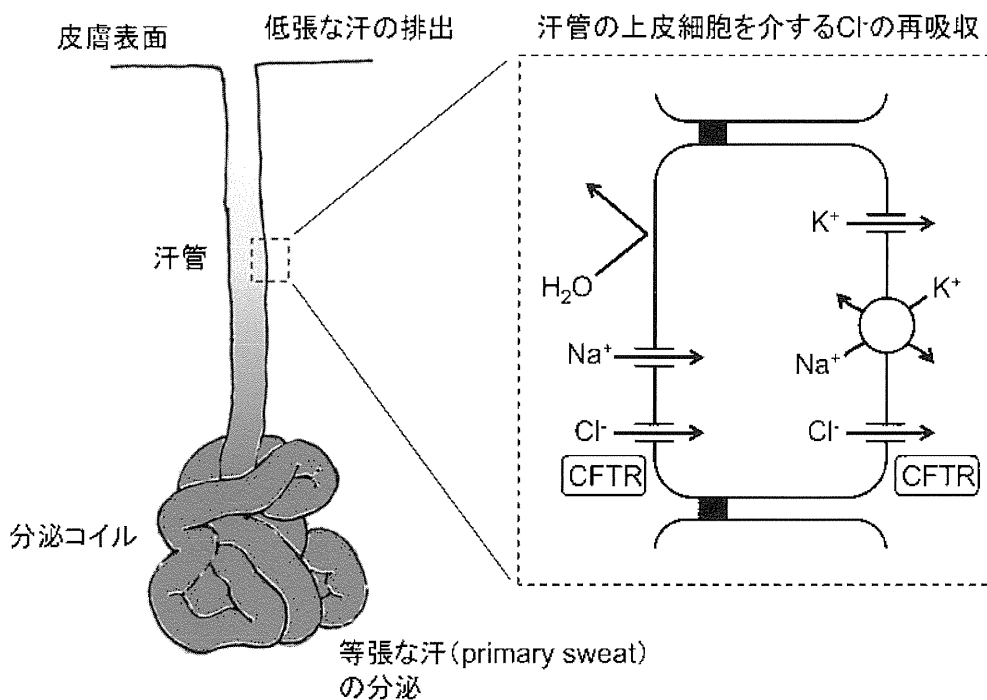
自治医科大学 移植外科 助教
相談医
yuki371@jichi.ac.jp

| [ホームページトップへ](#) |

汗試験

CFTR機能と汗中Cl⁻濃度

汗は、主に交感神経の刺激により、等張のprimary sweatとして汗腺(エクリン腺)の分泌コイルから分泌されます。このprimary sweatが汗腺の導管(汗管:sweat duct)を通過する間に、汗管の上皮細胞を介してCl⁻とNa⁺が再吸収されますが、水は再吸収されません。そのため、正常人の汗は低張(低浸透圧)でCl⁻濃度は30 mM以下となります。これは、発汗量が多い時にも、塩分を失わないようにする重要な機能です。発汗におけるNaClの再吸収に最も重要な役割を果たしているのが、腭嚢胞線維症の原因分子であるCFTR Cl⁻チャネルです。遺伝子変異によりCFTR機能が低下すると、汗中Cl⁻濃度は上昇します。40 mM未満が正常、40~60 mMが境界域、腭嚢胞線維症では60 mM以上の高値となります。境界域(40~60 mM)であった場合は、臨床症状、CFTR遺伝子変異の有無などから慎重に判断し、必要に応じて再検査します。正常人の汗中Cl⁻濃度は年齢とともに高くなります。生後6ヶ月未満の幼児では、30 mM未満が正常、30~60 mMが境界域、60 mM以上を異常高値とします。

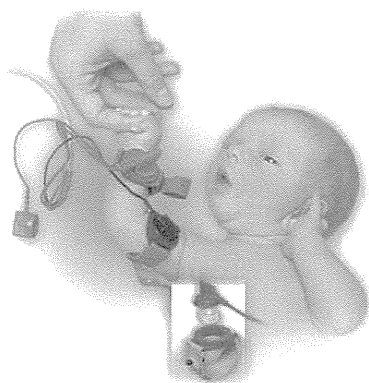


汗中Cl⁻濃度の測定

1. ピロカルピンイオン導入法

汗中Cl⁻濃度を正確に測定するためには、皮膚に排出された汗の水分が蒸発してしまわないように発汗量を正確に測定すること、Cl⁻含有量の正確な測定のために充分な量の発汗を促すことが重要です。欧米の標準法であるピロカルピンイオン導入法では、前腕に電極を二つ置いて微弱な電圧を与えることでピロカルピンイオンを皮下に浸透させて発汗を促し、濾紙などを用いて汗を採取します。正確な検査のためには75 mg以上(下記のMacroductシステムでは 15 μL以上)の汗を採取することが必要とされています。米国のガイドラインでは、サンプルのconductivity(伝導度)や浸透圧ではなく、Cl⁻濃度を直接測定するように推奨しています(Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. Farrell et al., Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 2008[リンク](#))。汗中Cl⁻濃度の測定は、日本では装置が未承認のためあまり普及していませんでしたが、本年(2012

年)、Wescor社製のMacroduct汗収集システム(下図)とSweat-Chek™汗伝導度アナライザー(<http://www.wescor.com/biomedical/cysticfibrosis/sweatchek.html>)が、一般医療機器(クラス I)として承認されました。Macroductシステムは、ピロカルピンイオンゲルを含んだディスクを使って安全に発汗を誘発できるように工夫されています。また、濾紙などを用いず、コイル状の汗収集器を使っており汗の採取量が確認できます。Sweat-Chek™では、Cl⁻濃度を直接測定する代わりに、サンプルのconductivityを測定し、NaCl濃度に換算しています。日本への輸入、販売は、フェニックスサイエンス株式会社(<http://www.phoenixsci.co.jp/>)が取り扱っています。



発汗の誘発

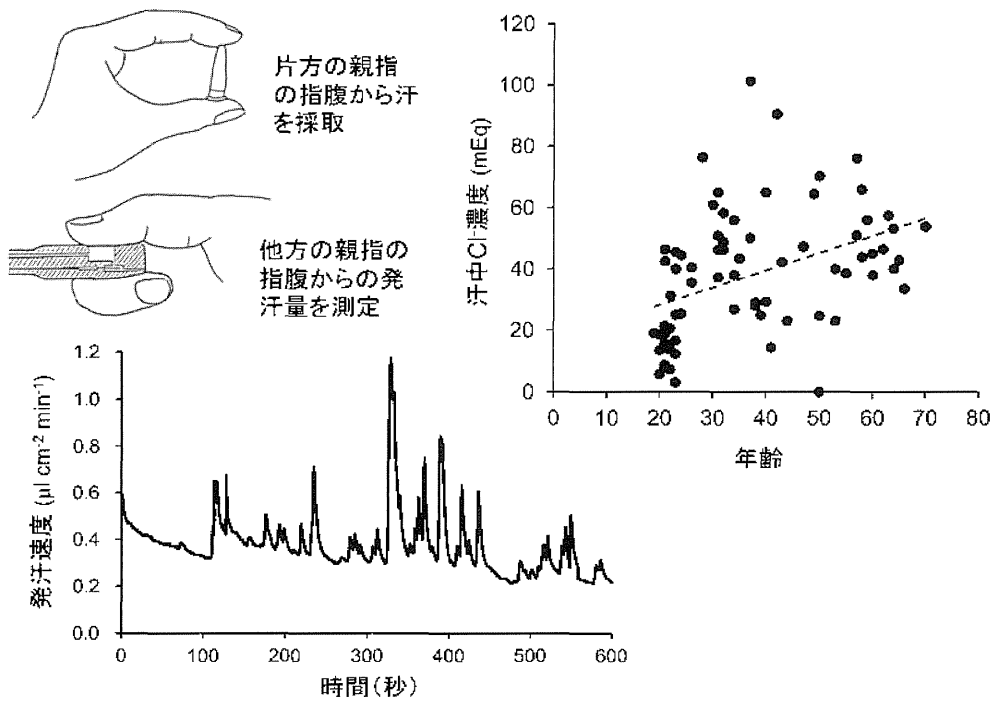


汗の採取

2. 指先汗Cl⁻試験

左右の指先(指腹)の同じ部位からの発汗量がほぼ等しいことを利用する簡便な方法があります(中壘ほか、[膀胱 2008リンク](#))。片側の親指の指腹からの自然発汗率をデジタル発汗計(Kenz Perspiro 201、スズケン)で測定し、対側の親指の指腹から採取した汗のCl⁻量を測定して、汗中Cl⁻濃度を求めます。Cl⁻量の測定には、高感度Cl⁻電極(あるいはキャピラリー電気泳動装置)を用います。

片方の手の親指と人差し指で、蒸留水(100 μ l)の入ったポリプロピレン製のチューブを、蒸留水が常に親指の指腹に接するようにして、10分間保持してもらい、指腹から蒸留水中に溶け出す汗を採取します。同時に、他方の手の親指指腹からの10分間の発汗量を測定します。幼児のように、手でチューブを安定して保持することが難しい場合は、足の親指の指腹を用いることができます。この方法は、微量の発汗(0.1 mgレベル)を簡単に正確に測定できる、自然発汗により測定できる、汗の採取が短時間(10分)で済む、被検者の負担が少ないので繰り返し測定できる、といった利点があります。



| [ホームページトップへ](#) |

CFTR遺伝子解析

腭嚢胞線維症の原因遺伝子であるCFTRは、27のエクソンをもつ全長約250 kbの遺伝子です。多くの変異と多型があり、現在、1,800種類以上が [Cystic Fibrosis Mutation Database](http://www.genet.sickkids.on.ca/app) (<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>)に登録されています。変異のタイプと頻度は、人種によって大きく異なります。

腭嚢胞線維症の発症が多い白人では、F508del(Δ F508)変異が約70%を占めています。このF508delを含む23種類の変異を検出できるスクリーニングキットを用いると、白人の患者さんにおける変異の検出率は85～88%です。

一方、日本人を含むアジア人種の腭嚢胞線維症患者では、F508delを始めとする白人タイプの変異が検出されることはほとんどありません。その代わりに、稀な変異、もしくは、これまでに報告の無い変異が大半を占めます。そのため、CFTRゲノムの全エクソンとその上下流のイントロン部を直接シーケンスする必要があります。また、ゲノムリアレンジメントを検出できるMultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 解析を行う必要があります。エクソン16～17bのゲノム欠損 (c.2908+1085_3367+260del7201) が日本人の患者で報告されています。(Nakakuki et al., J Hum Genet 2012 [リンク](#)) SALSA MLPA P091 CFTRキット (MRC-Holland, Amsterdam) が有用です ([リンク](#))。

ところが、以上のような詳細な解析を行っても、わが国の患者さんで腭嚢胞線維症の原因遺伝子変異が検出されるのは全アレルの約70%にとどまります。残りの約30%のアレルについては、プロモーター部や発現調節エレメントに存在する変異によりCFTR mRNAの発現が低下していることなどが予想されます。しかし、CFTR mRNAの定量は、研究段階です。

また、遺伝子変異が検出されても、CFTR機能が低下することが分かっていない遺伝子変異の場合は、腭嚢胞線維症の原因遺伝子変異とは限りませんので注意が必要です。腭嚢胞線維症の診断には、汗中Cl⁻濃度の高値 (CFTR機能の低下) を確かめることが必要であって、CFTR遺伝子解析は補助的役割 (汗試験ができない場合、汗中Cl⁻濃度が境界値の場合、など) を担います。

| [ホームページトップへ](#) |

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症)登録制度

主治医登録申請書

記入日: _____年 月 日

先生のお名前: _____

所属施設・診療科: _____

連絡先: 〒 _____

TEL: _____ FAX: _____ E-mail: _____

患者さんの年齢: _____歳 性別: 男 女

当てはまる項目にチェックをお願いします。

- 汗中 Cl⁻濃度 :異常高値 :正常値 :未施行
- 腓外分泌不全 :あり :なし :未施行
(脂肪便あるいは腓外分泌機能検査の低値)
- 呼吸器症状 :あり :なし
(繰り返す気道感染、気管支拡張症)
- 胎便性イレウス :あり :なし :不明
- 嚢胞性線維症の家族歴 :あり :なし
- CFTR 遺伝子変異 :あり :なし :未施行

お手数ですが、下記事務局まで郵送ください。

〒464-8601 名古屋市千種区不老町 E5-2 (130)

名古屋大学総合保健体育科学センター 健康栄養医学

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症)登録制度事務局

石黒 洋

TEL/FAX: 052-744-2183

E-mail: ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

治療薬に関する情報

プルモザイム® 一般名：ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)

気道内の膿性粘液中のDNAを分解することにより、喀痰を排出し易くします。肺機能を改善させ、気道感染を抑制します。吸入には、ジェット式ネブライザーを用いる必要があります。

[添付文書\(リンク\)](#) 問い合わせ先： 中外製薬

リパクレオン® 一般名： パンクレリパーゼ(豚の膵臓抽出物)

高用量のリパーゼのほか、アミラーゼとプロテアーゼを含みます。胃酸で失活しないように腸溶コーティングされています。小児の場合、健常な子供よりも30～50%多いカロリーを摂る必要があります。毎食直後にリパクレオン®を内服します。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格に近づくことを目指します。

[添付文書\(リンク\)](#) 問い合わせ先： アボットジャパン、エーザイ

トーバイ® 一般名： トブラマイシン(アミノグリコシド系抗生物質製剤)

嚢胞性線維症では緑膿菌の慢性感染が予後に大きく影響します。トーバイ®の吸入は、緑膿菌の感染増悪をコントロールし、呼吸機能の低下を防ぎます。

2013年1月に販売が始まります。1日2回28日間噴霧吸入し、その後28日間の休薬を1サイクルとして投与を繰り返します。十分な効果を得るための性能を備えたネブライザーとコンプレッサーを使う必要があります。詳しくは、下記の資料をご覧ください。

[添付文書\(リンク\)](#)

[インタビューフォーム\(リンク\)](#)

[使用上の注意解説\(リンク\)](#)

問い合わせ先： ノバルティスファーマ

| [ホームページトップへ](#) |

事務局使用欄		膵嚢胞線維症調査個人票（新規）		記載日 20__年__月__日	
(通し番号)		主治医氏名: _____		貴施設名: _____ 診療科: 1. 小児科 2. その他(_____)	
		所在地: _____			
(該当する番号を選択、またはご記入ください。)					
患者 生年月(西暦) ()年()月		性別 1. 男 2. 女		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)	
				人種的特徴	
医療費の公費負担		1. なし 2. あり [a.小児慢性特定疾患治療研究事業、 b.心身障害者医療費助成 c.その他()]3. 不明			
受療状況 (最近1年間)		1. 主に入院(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	
		0～5 歳		(月/年)	
		6～10 歳		(月/年)	
		11～15 歳		(月/年)	
		16～20 歳		(月/年)	
21 歳～		(月/年)			
初診医療機関		1. 貴施設 3. 不明		推定発症年月	
		2. 他施設()		年 月・ 不明	
診断した医療機関		1. 貴施設 3. 不明		貴施設初診年月	
		2. 他施設()		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、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 (あてはまる項目に○)		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	
	脂肪便	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	栄養不良	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	膵炎発作	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	便秘	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
呼吸器 症状	呼吸困難	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	繰り返す感染	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	副鼻腔炎	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	気管支拡張症	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	樽状胸郭	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
その他	低張性脱水	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	発汗過多	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	糖尿病	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	発育不全	a.あり b.なし c.不明		歳 月	
	()	a.あり b.なし c.不明		歳 月	

事務局使用欄		膵嚢胞線維症調査個人票（継続） 記載日 20__年__月__日 主治医氏名：_____ 貴施設名：_____ 診療科：1. 小児科 2. その他(_____) (通し番号) 所在地：_____	
(この1年間の病状について、該当する番号を選択、またはご記入ください。)			
患者 生年月(西暦) ()年()月	性別 1. 男 2. 女	家族内発症 1. なし 2. あり (続柄 a. 兄 b. 弟 c. 姉 d. 妹 g. その他)	
医療費の公費負担	1. なし 2. あり [a.小児慢性特定疾患治療研究事業、 b.心身障害者医療費助成 c.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		
現在の身長と体重 (.)cm (.)kg (測定日： 年 月)			
診断基準を満たす項目 (あてはまる項目に○)		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	現在の状況(1年前との比較)
消化器 症状	胎便性イレウス	a.あり b.なし c.不明	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
検査 所見	血液生化学検査	総蛋白(g/dL) アルブミン(g/dL) 総コレステロール(g/dL) 中性脂肪(g/dL) ヘモグロビン(g/dL) 25-OHビタミンD(ng/mL) (施行時年齢： 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。	
	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 Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢： 歳 ヶ月	
膵外分泌機能検査 (最新のデータをご記入ください。)	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. 便中膵酵素			
d. 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(施行時年齢: 歳 ヶ月) 2. 施行なし 3. 不明		
	(結果) a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA		
	c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e.その他()		
肺機能検査	FVC(L) %FVC(%) FEV 1.0(L) %FEV 1.0(%) 検査ができない場合: SpO ₂ (%) (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。		
胸部 X 線検査	所見: (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。		
胸部 CT 検査	所見: (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。		
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、投与ルート、量をお書きください。)	a. 抗菌薬 (吸入用トブラマイシン)	薬剤名: 投与法: 量: 薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)
		b. 去痰薬 (DNase)	薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)
		c. 気管支拡張薬	薬剤名: 量:
		d. 消化酵素剤 (高力価リパーゼ製剤)	薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)
		使用した薬物による副作用	薬剤名: 副作用:
	2. 在宅酸素療法		
	3. 栄養療法	a. 中心静脈 b. 経管栄養(種類: 、 kcal)	
	4. 理学療法		
	5. 手術(方法と年齢)	()歳	
	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	
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(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。)	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		

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性哮喘患者に関する調査研究班

膵嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況

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（名古屋大学総合保健体育科学センター）、山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター健康栄養医学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）
下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

今年度までに膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）の新しい治療薬として高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認されたので、主治医への情報提供に努めた。年末に市販開始後の使用状況を調査し、新薬の情報が患者に行き渡っていることが確認できた。新たに汗試験の診断装置の輸入販売が承認された。今後、CF の早期診断のための対策を進めるとともに、治療薬の効果の検証と適切な使用方法の研究を進める必要がある。これらの対策により生命予後の改善が予想されており、成人の CF を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に加えることが望ましい。

A. 研究目的

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾。CFTR は全身の外分泌腺におけるクロライドイオンの分泌ならびに水分分泌を調節している。CFTR 遺伝子変異により CFTR の機能が著しく障害されると、分泌液が極めて粘稠なるため、消化管、膵管や気管支線の導管が閉塞する。新生児では粘調な胎便により腸閉塞がおこる。膵導管は閉塞により嚢胞状に拡張し、膵外分泌不全となる。脂肪などの消化吸収障害が起きるため脂肪便が生じる。その結果、患者は栄養障害となる。気道では、反復する慢性気管支炎、細気管支炎や副鼻腔炎がおきる。肺感染症による呼吸不全のため、わが国の患者の平均生存期間は約19年である²⁾。

CF はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による全国調査では CF の発症頻度は150～200万人に1人、年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている²⁾。一方、欧米では CF は最も頻度の高い遺伝性疾患である。このため様々な治療法が開発されており、患者の

生存期間の期待値の中央値は37.4歳に達している³⁾。わが国に比べて生存期間が着実に長くなった理由として、米国では高力価のリパーゼ製剤により膵外分泌不全に起因する消化不良が著しく改善され、栄養状態が良くなったことがある。また、1994年には気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファが導入された結果、呼吸機能が改善されるようになった。更に、1997年にはトブラマイシンの定期的吸入療法が導入され、緑膿菌による気道感染症のコントロールが改善されたことなどが考えられている⁴⁾。

わが国でも医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁵⁾の検討結果を受けて、海外での治験の結果やわが国での使用例の治療成績などの調査に基づいて、製造販売申請を行うことが可能となった。ここでは平成24年度までに新たに承認された CF 治療薬の現況と研究班として CF 患者の診断と治療に貢献してきた活動状況を報告する。

B. 研究方法

調査の対象期間は平成24年4月から12月までの10ヶ月間である。対象は平成23年に販売

開始となったパンクレアチン製剤(リパクレオン[®], アボット ジャパン), 平成24年に販売承認になったドルナーゼアルファ(プルモザイム[®], 中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®], ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社と, CFの診断に必要な汗試験に必要な汗試験用イオン導入装置(Webster 汗誘発装置, Macroduct 汗収集システム, Sweat·CheckTM 汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出を行った1社(フェニックスサイエンス株式会社)である。面談および電子メールにて進捗状況を確認した。(倫理面への配慮)

本調査はみよし市民病院倫理委員会で承認されている。患者に関する調査内容は, 使用薬剤ごとの年齢, 性および主治医の所属施設名のみであるので患者の匿名性は守られている。また製薬会社を含めた研究班の会議(平成24年度膵臓膵嚢胞線維症に関する会議)に関しては, 東北大学利益相反マネージメント委員会により承認を受け, 会議の参加者は承認された実施条件を遵守することに同意している。

C. 研究結果

製造販売申請および審査状況(表1)

平成23年に高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン[®]), 平成24年に遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])とトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®])の製造販売が承認された。

新規承認薬の市販後の使用患者数

表2に新規承認薬の発売日と平成24年末の使用状況を示す。パンクレアチンおよびドルナーゼアルファは10名以上に使用され, 重篤な副作用報告はない。またトブラマイシン吸入用製剤は平成25年1月に発売開始された。

汗試験用イオン導入装置

膵嚢胞線維症の診断には, 汗中のクロライド濃度の異常高値を示すことが必須条件である⁶⁾。ピロカルピンイオン導入法が標準法であるが, これまで汗試験用イオン導入装置の輸入販売が承認されていないため診断が困難であった。今回, 研究班からの要請によりフェニックスサイエンス株式会社から医療機器製造販売届出(平成24年5月18日)が提出され, 国内での輸入販売が承認された。

平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議

新規CF治療薬の製造販売申請と承認の進捗状況に対応して, 難治性膵疾患に関する調査研究班の班長(下瀬川徹)が膵嚢胞線維症分担研究者および製薬会社の代表を招集し, 平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議(平成24年4月28日)を開催した。会議では新規および未承認薬の申請, 承認, 販売状況が報告され, (1)すべての患者に必要な薬を提供すること, (2)副作用に速やかに対応すること, (3)効果(予後)を検証することが検討された。これらの目的を達成するために患者の主治医を班員として受け入れたチームを結成し(統括者: 石黒 洋), 患者の個

表1 新規および未承認CF治療薬の承認状況

(2012.12.30)

治療薬	販売名	製造販売申請	承認日
パンクレアチン	リパクレオン	2010.12	2011.4.22
ドルナーゼ アルファ	プルモザイム	2011.07	2012.3.30
トブラマイシン吸入薬	トービイ	2011.08	2012.9.28

表2 新規CF治療薬の販売使用状況

(2013.01.09)

治療薬	販売名	発売日	使用患者数	副作用報告
パンクレアチン	リパクレオン	2011.8.31	11	0
ドルナーゼ アルファ	プルモザイム	2012.6.8	12	0
トブラマイシン吸入薬	トービイ	2013.1.9	0	0

人情報は研究班が責任をもって管理保護し、研究班と製薬会社の間で利益相反がおきないようにすることを決めた。

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁵⁾の結果を受けて、今年度までに高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認された。応募のなかったコリスチンを除いて申請のあった全ての薬が本年より使用可能となり、1997年の米国と同じ状況になった。今後の課題は、まず全てのCF患者に必要とされる薬を提供することである。難治性膵疾患に関する調査研究班としては、製薬会社の代表も参加した膵嚢胞線維症に関する会議を平成24年4月に開催し、患者への速やかな薬剤の情報提供を求めた。本症は年間生存罹患患者数が15名程度と極めて稀な疾患であることから、主治医も研究班に参加の上、本症の診断および治療に関する情報を共有してもらうことになった。この会議の結論をふまえて、主治医も参加した平成24年度膵嚢胞線維症登録制度に関する会議が7月に開催された。今後は主治医の登録制度を中心に患者および主治医への薬剤に関する情報提供を進める予定である。

今回の調査では市販後、リパクレオン[®]およびプルモザイム[®]は10名以上に使用されていた。平成24年末の段階で当研究班が把握しているCF症例は17例(死亡2例も含む)である。新規症例で適応があるか確認中の症例もあるので、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬の情報はほぼ行き渡っていると考えられる。

平成24年末までに報告のあった有害事象はCFそのものに起因した事象と推定されており、重篤な副作用はない。わが国では患者数が少なすぎて治験が行えないため、主として海外での治療成績と国内の少数の使用経験にて申請が承認された。第二の課題として副作用など有害事象が生じた時の対応がある。今回販売となった三薬はいずれも海外では安全性が確立した薬であるが、使用経験が少ないため不適切な使

用法などによる問題が起こる可能性も否定できない。副作用の問題は市販後の特定使用成績調査を行う製薬会社の責任ではあるが、研究班としても主治医と協力の上、独自に調査研究を進める予定である。

高力価のリパーゼ活性をもつ消化酵素製剤により、少量の内服で十分な消化が得られることになった。適切な栄養管理⁷⁾を行えば、全国疫学調査で報告された脂肪便や高度の成長障害や栄養障害⁸⁾は改善していくことが期待できる。また、ドルナーゼアルファは痰の粘稠性を改善することにより72%のCF患者に認められる呼吸困難の症状²⁾の改善と肺機能低下の進行を遅らせることが期待できる^{9~11)}。気道感染は約90%のCF患者に認められ、起因菌は黄色ブドウ球菌や緑膿菌が多い¹⁾。わが国のCFの死因の約60%は呼吸器感染であり²⁾、その制御の良否が患者の予後を左右する。平成25年より可能になったトブラマイシンの吸入療法では、高濃度のトブラマイシンを気道内に直接もたらすことにより緑膿菌感染の改善が期待できる^{10~13)}。

今後、これまでに承認された新薬が日本人のCF患者にどの程度の効果があるか検証していく必要がある。本研究班では平成24年7月に「膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の重症度ステージ分類の再評価」に関するプロジェクトを立ち上げた(図1)。CFは抜本的治療薬がない多臓器が障害される進行性疾患であるので、主治医を含め基礎研究(CFTR遺伝子と機能の研究、治療薬の開発研究)、難病政策(成人例への対策)、小児科学、消化器病学、呼吸器病学、感染症学、栄養学およびその他の関連領域(臓

CFは多臓器が障害される進行性疾患である

- CF研究会 (主治医)
- 難病政策 (成人例への対策)
- 基礎研究 (CFTR遺伝子と機能、治療薬)
- 小児科学
- 消化器病学
- 呼吸器病学
- 感染症学
- 栄養学
- その他の関連領域(臓器移植、不妊症)

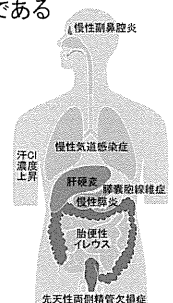


図1 複数の領域の専門家による膵嚢胞線維症(CF)調査項目と重症度分類の再評価

表3 CFにおける呼吸器障害と栄養障害の判定基準(追加項目案)

1. 呼吸障害
肺機能検査
胸部 X 線(CT 検査)
2. 栄養障害
身体測定：身長，体重，BMI
血液検査：総タンパク，アルブミン，ヘモグロビン， 総コレステロール，中性脂肪，ビタミン D

器移植，不妊症)の専門家による評価項目の見直しを行っている所である。新薬の効果判定のために肺機能，肺 CT，栄養状態など新しい評価項目(表3)を加えた改訂調査用紙を含めた「登録制度を利用した腭嚢胞線維症の調査研究」が東北大学の倫理委員会にて承認(平成25年1月17日)されたので，次年度より新薬の効果を検証していく予定である。

現在，18歳未満のCF患者は小児慢性特定疾患の対象であり，医療費の公費負担がある。今後，新たな治療により生存期間が延長することが期待されており，成人例が増加することが予想される。今回承認された標準的な治療を受ける場合，薬剤費だけで年間約700万円を要する。成人患者の自己負担額は年間約210万円に達すると予想される。この対策として，成人の腭嚢胞線維症を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に含めるように研究班班長から要望書(平成24年7月24日)を提出した。

CFを疑った主治医より研究班への最も多い相談は，CFTR 遺伝子診断と汗中のクロライド濃度の測定である。国際的にはピロカルピンイオン導入法が標準法であるが¹⁴⁾，これまで装置の輸入販売が承認されていないため診断が困難であった。私たちは代替法として自然発汗を利用した指先クロール試験を使用してきた^{15,16)}。しかし，この方法では微量のクロライド濃度を測定するために高感度のクロライド電極が必要なため¹⁷⁾，研究機関以外での施行は困難な状況が続いていた。この問題も平成24年5月に汗誘発装置，汗収集システムおよび汗伝導度アナライザーの輸入販売が認められて国内で測定可能となった。本年度に導入した施設はみよし市民病院だけであるが，今後，全国の小児医療専門施設に導入されることが期待さ

れる。そのためには汗のクロライド濃度の測定が保険診療の中で認められるようにする必要がある。

E. 結論

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となり，臨床的使用が順調に増えている。今後，これらの薬剤の効果の検証と適切な使用方法に関する研究を進める必要がある。CFの早期診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及を進める必要がある。これらの対策によりCF患者の生命予後の改善が予想されており，成人例に対して医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に加えることが望ましい。

F. 参考文献

1. 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. 腭嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞，成瀬 達編). アークメディア 2008.
2. 成瀬 達，石黒 洋，山本明子，吉村邦彦，辻一郎，栗山進一，正宗 淳，菊田和宏，下瀬川徹 第4回腭嚢胞線維症全国調査 二次調査の解析 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23年度総括・分担研究報告書 2012; 341-354.
3. What is the life expectancy for people who have CF in the United States? Cystic Fibrosis Foundation-Frequently Asked Questions (<http://www.cff.org/AboutCF/Faqs/>)
4. SM ロウ，JP クランシー，EJ ソーシャー 嚢胞性線維症に光，日本における嚢胞性線維症(石黒 洋，成瀬 達) 日経サイエンス 41; 2011: 88-95.
5. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 厚生労働省関係審議会議事録等その他(医薬食品局)(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>)
6. 成瀬 達. 腭嚢胞線維症の診断基準. 腭嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞，成瀬 達編). アークメディア 2008; 18-19.