

用いた。 $p < 0.05$ を有意差有りとして判定した。肥満の各指標の PF 予測に対する有用性の検討は受信者動作特性曲線 (receiver operator characteristic curve: ROC 曲線) を用いて、ROC 曲線下の面積 (Area under the curve: AUC) を計測することにより至適 cut-off 値を決定した。統計解析ソフトは、SPSS II (SPSS Inc, Chicago, IL) を用いた。

C. 研究結果

44 症例 (男性 22 例, 女性 22 例) に対して膵頭十二指腸切除術が施行され, 平均年齢は 66.6 歳であった。疾患背景は, 膵癌が 43%, IPMN 及び IPMC が 16%, 胆管癌や乳頭部癌などその他の症例が 41% であった。(表)

PF 合併群は 8 例, 対照群は 36 例で, PF は全体の 18% に認められ, 一般に報告されている頻度と相応の結果であった。両群の年齢, 疾患背景に差はなく, 術前状態としては, Triglyceride 値の上昇, 内臓脂肪面積及び内臓脂肪割合高値症例において, PF 発生が多い結果であった。

上記より, 今回の検討では PF 発生の術前リスク因子として内臓脂肪高値と血清 triglyceride 高値が有用である可能性が示された。それらは同一のメタボリックシンドロームの病態を反映している可能性が考えられ, BMI では評価し得ない内臓脂肪型肥満の影響を推察する結果であった。内臓脂肪面積について ROC 曲線

を作成し (図 1), 至適 cut-off 値を求め, PF との関連を検討した。Cut-off 値 104 cm^2 以上の症例において, PF ($p = 0.015$) の発生も有意差をもって認められた。(図 2) また, データは示さないが内臓脂肪面積高値と手術時間など術中因子との関連は認められなかった。

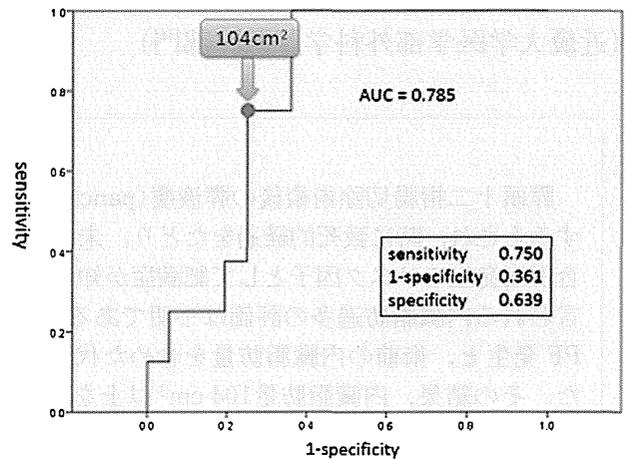


図 1 膵液漏発生予測における内臓脂肪面積の至適 cut-off 値 (ROC 解析)

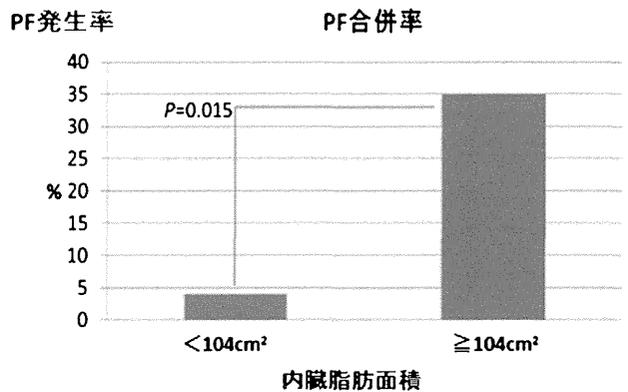


図 2 内臓脂肪面積による PF 合併率の差異

表 術前栄養指標・体脂肪量と膵液漏

パラメーター	全体 44例	PF あり 8 例 (18%)	PF なし 36 例 (82%)	P value
BMI	22.5 ± 3.0	24.1 ± 4.2	22.1 ± 2.7	0.235
血清 Alb (g/ml)	4.0 ± 0.7	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.7	0.604
血清 総コレステロール (mg/dl)	210 ± 42	215 ± 49	210 ± 42	0.915
血清 トリグリセリド (mg/dl)	148 ± 82	210 ± 85	134 ± 75	0.006
末梢血リンパ球数 (/mm ³)	1992 ± 834	2114 ± 994	1965 ± 808	0.584
HbA1c (%)	6.4 ± 1.1	6.8 ± 0.7	6.4 ± 1.2	0.316
糖尿病	10 (23%)	3 (38%)	7 (19%)	0.355
皮下脂肪面積 (cm ²)	135 ± 62	134 ± 42	132 ± 63	0.927
内臓脂肪面積 (cm ²)	97 ± 44	134 ± 42	89 ± 41	0.013
全体脂肪面積 (cm ²)	222 ± 55	272 ± 82	213 ± 69	0.187
内臓脂肪割合 (%)	43.0 ± 12.7	51.6 ± 8.9	41.0 ± 12.7	0.045

D. 考察

今回の検討で、術前のパラメーターでPF発生に有意に寄与していたのは、性別(男性)、血清トリグリセリド、内臓脂肪面積、内臓脂肪割合であり、一般的な栄養指標であるBMI、Alb、総コレステロール、リンパ球数、皮下脂肪面積、総脂肪面積には腓液漏発生の有無で有意差を認めなかった。

性別が有意な因子となっていることは、女性に皮下脂肪型肥満が多いのに対して、男性では内臓脂肪型肥満が多いいわゆるメタボリック症候群が多いことを反映した結果であると考えられる。

今回の検討では、BMIには有意差はなかったが、これまでの検討では外科手術術後の合併症の発生にBMIが予測因子となることとの報告が多くなされている。すなわち、Fujiiらや、Smithら、Oliveiraら、Gervazらを含めた多くの研究者により、BMIは術後合併症予測因子として報告されている¹⁻⁷⁾。ただしその多くは、結腸切除を対象としたものであり、さらに最近の報告の多くが鏡視下手術を対象としている。結腸手術などの下腹部の手術では、内臓脂肪というよりは、厚い皮下脂肪が操作の妨げになることが考えられる。

一方、腓手術の術後合併症と術前BMIの相関に関しては、支持する報告と支持しない報告に分かれているが、Williamsらは、BMIの増加が、単なる手術創の感染ではなく、腹腔内の重篤な合併症発生と相関し、それは手術時間と出血量の増加によるものと考察している⁸⁾。

しかし、今回の結果では、BMIはPF発生に関与せず内臓脂肪量増加が関与するという結果であった。その機序として、炎症反応の修飾の関与の可能性も考慮すべきである。今回の我々の内臓脂肪面積のカットオフ値 104 cm^2 は、内臓脂肪型肥満の定義である内臓脂肪面積 100 cm^2 以上とほぼ一致した結果であり¹⁴⁾、いわゆるメタボリック症候群が惹起されていると考えられるべきである。内臓脂肪型肥満では脂肪細胞とマクロファージの相互作用により常に慢性炎症反応が励起されていると考えられるが、内臓脂肪過多はマクロファージ反応をはじめとする局

所の炎症反応を促進して、吻合部の治癒過程に影響した可能性がある。今後、ドレーン排液中の炎症マーカーなどの測定を行って、詳細な解析を行う予定である。また、今回の解析では、術前血清トリグリセリド値も、PF予測因子として有用である可能性が示された。しかし、血清トリグリセリドはコレステロールとは異なり、測定前の食事に大きく影響を受ける指標である。これを、PF予測指標として良いかは、その測定条件などの詳細な検討が必要であると考えている。

E. 結論

内臓脂肪面積の増加が、腓頭十二指腸切除後のPF発生を予測しえることが示され、術前の手術リスクを判定するうえで有用な情報になると考えられた。

F. 参考文献

1. Bardou, M., A. N. Barkun, and M. Martel, Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013; 62(6): 933-947.
2. Kartheuser, A. H., et al., Waist circumference and waist/hip ratio are better predictive risk factors for mortality and morbidity after colorectal surgery than body mass index and body surface area. *Ann Surg*, 2013; 258(5): 722-30.
3. Yanquez, F. J., et al., Synergistic effect of age and body mass index on mortality and morbidity in general surgery. *Journal of Surgical Research*, 2013; 184(1): 89-100.
4. Bhayani, N. H., et al., Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery: A National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) analysis. *Surgery*, 2012; 152(2): 218-226.
5. Amri, R., et al., Obesity, outcomes and quality of care: body mass index increases the risk of wound-related complications in colon cancer surgery. *The American Journal of Surgery*, 2013.
6. Khavanin, N., et al., The influence of BMI on perioperative morbidity following abdominal

- hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208 (6): 449 e1-6.
7. Svatek, R. S., et al., Age and Body Mass Index Are Independent Risk Factors for the Development of Postoperative Paralytic Ileus After Radical Cystectomy. *Urology*, 2010; 76(6): 1419-1424.
8. Williams, T. K., et al., Impact of Obesity on Perioperative Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009; 208(2): 210-217.
9. Muscari, F., et al., Risk factors for mortality and intra - abdominal complications after pancreaticoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery*, 2006; 139(5): 591-8.
10. Ho Kyoung Hwang¹, J. S. P., Chan-il Park², Jae Keun Kim¹, Dong Sup Yoon¹, Y. U. C. o. M. Departments of ¹Surgery and ²Pathology, and S. K. Seoul, The Impact of Body Mass Index on Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy in Asian Patients on the Basis of Asia-Pacific Perspective of Body Mass Index. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011 Nov 10; 12(6): 586-592.
11. Roger Noun¹, E. R., Claude Ghorra², Thierry Yazbeck¹, Cyril Tohme¹, et al., The Impact of Obesity on Surgical Outcome after Pancreaticoduodenectomy. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9(4): 468-476.
12. Gaujoux, S., et al., Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 2010; 148(1): 15-23.
13. Bassi, C., et al., Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005; 138(1): 8-13.
14. 日本肥満学会編. 肥満症の診断基準. 肥満症診断基準ガイドライン2011. 肥満研究 2011 ; 17 (臨時増刊号) : 9-28.

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

慢性膵炎合併膵癌における DNA メチル化異常の解析

研究報告者 杉山政則 杏林大学医学部外科 教授

共同研究者

中里徹矢，鈴木 裕（杏林大学医学部外科）

【研究要旨】

【背景】慢性膵炎の発癌に関連する遺伝子異常は明らかでない。また，DNA のメチル化異常が発癌に関与するとされる。【目的】慢性膵炎合併膵癌と膵癌，慢性膵炎における各種遺伝子のメチル化異常を解析し差異を明らかにする。【対象と方法】慢性膵炎 4 例，膵癌 40 例，慢性膵炎合併膵癌 4 例の切除例を対象に，MGMT, reprim, p16 各遺伝子について methylation specific PCR (MSP) 法を行った。【結果】MGMT のメチル化は膵癌 16% に認めたが，慢性膵炎合併膵癌例，慢性膵炎例では 0% であった。reprim のメチル化は膵癌 95%，慢性膵炎合併膵癌 100%，慢性膵炎 20% に認めた。P16 では膵癌 5%，慢性膵炎合併膵癌 25%，慢性膵炎 0% にメチル化を認めた。reprim で慢性膵炎に比較し膵癌，慢性膵癌合併膵癌で有意にメチル化頻度が高い結果であった。【結語】reprim のメチル化は慢性膵炎と比較し膵癌，慢性膵炎合併膵癌で有意に頻度が高く，癌の進展への関連が示唆された。今後も検討項目を追加する予定である。

A. 研究目的

膵癌は未だに難治性の癌として知られている。分子生物学的手法により発癌のメカニズムや治療法について多くの研究がなされているが明らかにはされていない。また，慢性膵炎は膵癌のリスクファクターとして知られているが，そのメカニズムや関連遺伝子など未だ不明な点が多い。一方では，多くの遺伝子のプロモーター領域のメチル化が蛋白発現抑制に関わり，炎症や発癌，癌の進展に関与するとされる。本研究は慢性膵炎合併膵癌，慢性膵炎，通常型膵癌を対象として，DNA メチル化状態を解析する事によりそれぞれの差を明らかにし，慢性膵炎の発癌に関わる遺伝子異常を探索する事を目的とする。

B. 研究方法

慢性膵炎合併膵癌，慢性膵炎，通常型膵癌における DNA メチル化解析のために以下の①，②および③の方法により解析を行う。

① 慢性膵炎合併膵癌，慢性膵炎，通常型膵癌例の抽出

手術により切除された症例で，病理学的に確

定診断が為された症例を抽出する（平成 23 年度）。

② 慢性膵炎合併膵癌，慢性膵炎，通常型膵癌例の DNA メチル化解析

病理学の専門家により対象症例のホルマリン固定パラフィン切片のプレパラートを作成し，細胞を分離，DNA を抽出する。

DNA のメチル化解析は MSP (methylation specific PCR) 法により行う。これらの方法により膵癌に高頻度に発現する既知の遺伝子群 (MGMT, reprim, p16, ASPP1, ASPP2, RASSF2A) を解析する（平成 23, 24 年度）。

③ 各群で差を認めた遺伝子について，蛋白発現を免疫染色で評価する（平成 25 年度）。

（倫理面の配慮）

本研究は平成 23 年 7 月 25 日に杏林大学医学部倫理委員会において「膵腫瘍に関する臨床病理学のおよび分子生物学的研究」として承認された。研究対象患者には説明の上同意を得る。また，個人情報保護に努める。

C. 研究結果

- ① 杏林大学病院および関連病院で切除された膵手術症例の中から、膵癌40例、慢性膵炎合併膵癌4例、慢性膵炎4例を抽出した。
- ② MGMT, reprim, p16, ASPP1, ASPP2, RASSF2A の各癌抑制遺伝子について MSP を行った。MGMT は膵癌5例(13%)にメチル化を認めた。慢性膵炎合併膵癌、慢性膵炎例ではメチル化を認めなかった。reprim では膵癌34例(85%)、慢性膵炎合併膵癌4例(100%)、慢性膵炎1例(25%)にメチル化を認めた。慢性膵炎と比較し膵癌($p=0.005$)、慢性膵炎合併膵癌($p=0.048$)で有意にメチル化頻度が高かった。P16では膵癌2例(5%)、慢性膵炎合併膵癌1例(25%)、慢性膵炎0例(0%)であった。ASPP1, ASPP2, RASSF2A はいずれも MSP ではメチル化が検出されなかった。
- ③ Reprim 蛋白発現の評価を目的に免疫染色を行った。膵癌11例(28%)、慢性膵炎合併膵癌4例(100%)、慢性膵炎4例(80%)で reprim の発現を認めた。慢性膵炎では膵癌と比較し reprim 蛋白発現の頻度が高かった($p=0.019$)。

D. 考察

DNA のメチル化による蛋白発現抑制は遺伝子の変異や欠失等と異なる。いわゆる epigenetics な異常としての DNA メチル化は、主に癌抑制遺伝子のプロモーター領域がメチル化修飾を受けることによりその発現が抑制されている。膵癌を対象とした網羅的なメチル化解析はこれまでに報告されている¹⁻³⁾。しかし、それらで抽出された各種遺伝子の機能解析や臨床病理学的因子との関連については明らかにされていない。

MGMT は DNA 修復酵素であり正常細胞に発現している。膵癌での頻度は 0~13% との報告がある。今回の検討では膵癌で13%であった。慢性膵炎合併膵癌と慢性膵炎との比較では差が見られなかった。膵癌の多段階発癌モデル

では早期から異常が見られる p16 遺伝子でも各対象間で差は見られなかった。膵癌における p16 のメチル化頻度は14~18% と報告されているが、今回の検討ではより低い結果であった。

reprim は p53 に関連する遺伝子で、cell cycle G2 phase の停止に関わる。膵癌におけるメチル化頻度は高く、60-86% と報告されている^{2,4)}。今回の検討では膵癌では85%、慢性膵炎合併膵癌で100% と高頻度にメチル化を認めた。一方で慢性膵炎では20% であり、膵癌、慢性膵炎合併膵癌と差が認められた。また、reprim 蛋白の免疫染色結果でも膵癌と比べて慢性膵炎例で reprim 蛋白の発現が有意に高く、慢性膵炎では reprim 遺伝子が抑制されていない(メチル化されていない)と考えられた。このことから reprim 遺伝子プロモーター領域のメチル化による reprim 蛋白発現抑制は膵癌における発癌あるいは癌の進展に関連することが示唆される。しかし、膵癌と慢性膵炎合併膵癌の間には差が見られず、慢性膵炎合併膵癌に特有な遺伝子異常ではなかった。

E. 結論

reprim のメチル化は慢性膵炎と比較し膵癌、慢性膵炎合併膵癌で有意に頻度が高く、発癌や癌の進展への関連が示唆された。慢性膵炎合併膵癌と膵癌での差は明らかでなく、さらなる検討が必要と考える。

F. 参考文献

1. Ueki T, Toyama M, Sohn T, Yeo CY, Issa JP, Hruban RH, Goggins M: Hypermethylation of multiple genes in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer research*. 2000; 60: 1835-1839.
2. Sato N, Fukushima N, Maitra A, Matsubayashi H, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Goggins M: Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer research*. 2003; 63: 3735-3742.
3. Omura N, Li CP, Li A, Hong SM, Walter K, Jimeno A, Hidalgo M, Goggins M: Genome-wide profiling of methylated promoters in pan-

creatic adenocarcinoma, *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(7): 1146-1156.

4. Sato N, Fukushima N, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Yeo CJ, Goggins M: Aberrant methylation of Repeimo correlates with genetic instability and predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer.* 2006; 107(2); 201-257.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 中里徹矢, 鈴木 裕, 横山政明, 阿部展次, 正木忠彦, 森 俊幸, 杉山政則: 慢性膵炎合併膵癌における DNA メチル化異常の解析. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月25-26日

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

Ⅲ. 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

CF 登録制度を利用した腭嚢胞線維症の実態調査

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

共同研究者

山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）、中莖みゆき（名古屋大学大学院健康栄養医学）
成瀬 達（みよし市民病院）、藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
洪 繁（慶應義塾大学医学部システム医学）、相馬義郎（慶應義塾大学医学部薬理学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、慶長直人（公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部）
掛江直子（国立成育医療研究センター研究所成育保健政策科学研究室）
下瀬川徹，正宗 淳，菊田和宏（東北大学病院消化器内科）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）、泉川公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器病態制御学）
市原朋子（高松赤十字病院小児科）、伊藤孝一（名古屋市立大学病院分べん・成育先端医療センター）
今井博則（筑波メディカルセンター小児科）、臼杵二郎（日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科）
遠藤 彰（磐田市立総合病院小児科）、影山さち子（国立病院機構宇都宮病院小児科）
川北理恵（大阪市立総合医療センター小児代謝内分泌内科）、神田康司（名古屋第二赤十字病院小児科）
坂本 修（東北大学大学院発生・発達医学小児病態学）、佐藤陽子（名古屋市立西部医療センター小児外科）
眞田幸弘（自治医科大学移植外科）、高戸葉月（金沢大学付属病院呼吸器内科・細胞移植学）
高原賢守（兵庫県立塚口病院小児科）、田上幸治（神奈川県立こども医療センター総合診療科）
東馬智子（金沢大学附属病院小児科）、日高孝子（国立病院機構小倉医療センター呼吸器内科）
福田雄一（佐世保市立総合病院呼吸器内科）、村上至孝（愛媛県立今治病院小児科）
柳元孝介（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

【研究要旨】

2012年度に立ち上げた腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）登録制度には、現在、25名の患者を受け持つ23名の主治医が参加している。東北大学と名古屋大学の倫理委員会の承認を得て、この制度を利用して、患者の病状の変化を1年毎に調査することとした。本年度は初回調査であり、2012年以降に死亡した患者を含めて、23例（男性11例，女性12例）の調査個人票が得られた。年齢の中央値は9歳であった。診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値，腭外分泌機能不全，呼吸器症状，胎便性イレウス，家族歴は，それぞれ，21例（ほかの2例は境界域），18例，21例，8例，3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル中，30アレルにCF原因遺伝子変異が検出された。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 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。CFTR Cl⁻チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し，機能不全の程度により，腭，消化管，気道粘膜，輸精管，汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため，多彩な病態を示す。CFは欧

米人に多いが，日本を含めアジアでは極めて稀である。

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は，5年毎にCFの全国疫学調査を実施し，拾い上げられた症例の臨床経過を調査した。調査により，1年間の受療患者は15～20人，臨床経過は白人のCFと似ているが乳幼児期までに死亡する超重症例が多い，入退院を繰り返し生活の質と予後が悪く平均生存期間は20歳に満

たないなど、わが国のCFの実態が明らかになった¹⁾。これに加えて、大きな問題は、欧米で標準的に使われている治療薬が国内で販売されていない、遺伝子診断(CFTR 遺伝子解析)と機能診断(汗中Cl⁻濃度測定によるCFTR機能の評価)の体制が整っていない、主治医となった医師が参考にできる情報が国内にほとんど無いことであった。

CFの基本薬(プルモザイム[®]:ドルナーゼアルファ, トーバイ[®]:トブラマイシン吸入薬, リパクレオン[®]:高力価脂肪分解酵素)については、国内での治験が行われていないが、厚生労働省が海外でのデータを基に発売を許可し、2012年度中に3剤ともに使えるようになった²⁾。遺伝子診断の体制は整い、日本人あるいはアジア人種に特有のCFTR遺伝子変異が検出されている^{3,4)}。機能診断についても、欧米で用いられている標準機器の輸入と使用が2012年度に承認され、指先からの精神性発汗のCl⁻濃度を測定する簡易法⁵⁾と併せて、国内の3施設で機能診断が可能になった。また、当研究班では、CFの診療に関する情報を共有することを目的として、2012年にCF登録制度を立ち上げ、ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開

設した⁶⁾。現在、CF患者を受け持つ主治医(23名)、診療の助言ができる相談医(12名)、遺伝子診断および機能診断を提供する協力施設、栄養学の専門家、基礎研究者などが参加している。そして、本年度より、CF登録制度に参加している医師が受け持つCF患者の臨床経過を1年毎に追い、新規承認薬の効果と副作用を検証することとした。

B. 研究方法

1. CF登録制度に登録されている主治医宛に、研究計画書、患者への説明書及び同意書、調査個人票を送付した。
2. 回収された23症例の調査個人票を解析した。

(倫理面への配慮)

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(受付番号:2012-482)及び名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(受付番号:3445)の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面で得て実施した。

C. 研究結果

1. 2012年以降に死亡した患者2例を含め

表1 症例の概要

年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	膝外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CFTR遺伝子変異	
1	8ヶ月で死亡	男	○	○	○	—	p.Q1042Tfs5X	F508del
2	1歳0ヶ月	男	○	○	—	—	Y563H	H1085R
3	2歳4ヶ月	男	○	○	—	○	R1066C	R1066C
4	3歳8ヶ月	女	○	未	○	—	L441P	H1085R
5	5歳	男	○	○	○	○	dele 16-17b	splicing defect of exon 1
6	5歳	女	○	○	○	—	F508del	182delT
7	5歳	女	○	○	○	○	M152R	—
8	6歳	女	○	○	○	○	G85R	(125C)
9	6歳	女	○	○	○	—	dele 16-17b	F508del
10	7歳	男	○	○	○	—	未	—
11	8歳	女	○	○	○	—	1609delCA	G542X
12	9歳	女	○	○	○	○	L441P	—
13	9歳	女	○	○	○	○	M152R	—
14	11歳	女	○	○	○	—	Y517H	1540del10
15	18歳	男	○	—	○	—	—	—
16	23歳	男	○	○	○	○	未	—
17	25歳	男	○	○	○	○	dele 16-17b	R75X
18	25歳	男	○	—	○	—	—	—
19	28歳で死亡	男	○	○	○	—	Q48R	—
20	30歳	男	△	—	○	○	T1220I	—
21	37歳	女	○	○	○	—	R347H	dele 16-17b
22	37歳	女	○	△	○	—	E267V	T663P
23	39歳	女	△	未	○	—	(TG12/12, M470V/V)	鼻粘膜CFTR転写体量の減少

△は境界域

て、23例(男性11例, 女性12例)の調査個人票が得られた(表1)。年齢の中央値は9歳, 診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値, 膵外分泌機能不全, 呼吸器

症状, 胎便性イレウス, 家族歴は, それぞれ, 21例(ほかの2例は境界域), 18例, 21例, 8例, 3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル

表2 医療費の公費負担と最近1年間の受療状況

	年齢	性別	医療費の公費負担	最近1年間の受療状況	現在の状況 (診断時と比較)
1	8ヶ月で死亡	男	○	主に入院	死亡
2	1歳0ヶ月	男		主に通院	不変
3	2歳4ヶ月	男	—	主に通院	改善
4	3歳8ヶ月	女	—	入院と通院	悪化
5	5歳	男	○	主に通院	不変
6	5歳	女	—	主に通院	改善
7	5歳	女	○	主に通院	改善
8	6歳	女	○	主に通院	改善
9	6歳	女	○	肺炎で2度入院(計2週間)	不変
10	7歳	男	○	入院と通院	悪化
11	8歳	女	○	主に通院	改善
12	9歳	女	○	主に通院	不変
13	9歳	女	○	主に通院	改善
14	11歳	女	○	主に通院	不変
15	18歳	男	○	主に入院	不変
16	23歳	男	○	主に通院	不変
17	25歳	男		主に通院	改善
18	25歳	男	—	主に通院	悪化
19	28歳で死亡	男	—	主に入院	死亡
20	30歳	男	—	主に通院	悪化
21	37歳	女	—	主に通院	不変
22	37歳	女	○心身障害者医療費助成	主に通院	改善
23	39歳	女	○心身障害者医療費助成	入院と通院	不変

空欄は不明

表3 消化器症状の有無と消化酵素剤内服の状況

	年齢	性別	胎便性 イレウス	脂肪便	栄養不良	膵炎発作	便秘	膵外分泌機能検査	消化酵素剤内服
1	8ヶ月で死亡	男	—	○	○	—	—	便中脂肪+	リパクレオン
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	—
3	2歳4ヶ月	男	○	○	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
4	3歳8ヶ月	女	—	—	○	—	—	未	リパクレオン
5	5歳	男	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
6	5歳	女	—	○	○	—	—	PFD試験 低値	リパクレオン
7	5歳	女	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	パンクレアチン
8	6歳	女	○	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
9	6歳	女	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
10	7歳	男	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
11	8歳	女	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
12	9歳	女	○	○	○	—	—	便中脂肪+	リパクレオン
13	9歳	女	○	○	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
14	11歳	女	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
15	18歳	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ 正常	—
16	23歳	男	○	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
17	25歳	男	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
18	25歳	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ 正常	—
19	28歳で死亡	男	—	—	○	—	—	PFD試験 低値	—
20	30歳	男	—	—	○	—	—	未	—
21	37歳	女	—	—	—	—	—	未	—
22	37歳	女	—	—	○	○	—	便中エラスターゼ 境界域	リパクレオン
23	39歳	女	—	—	—	—	—	未	—

空欄は不明

中、30アレルに CF 原因遺伝子変異が検出された。

- 小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費補助の対象は18歳未満(引き続き治療が必要であると認められる場合は、20

歳未満)であるが、成人患者8例のうち心身障害者医療費助成などの補助を受けていたのは3例であった(表2)。

- 腓外分泌機能不全(主に便中エラスターゼによる判定、文献7)による栄養不良

表4 呼吸器症状の有無と去痰薬、抗菌薬使用の状況

	年齢	性別	呼吸困難	繰り返す感染	副鼻腔炎	気管支拡張症	樽状胸部	喀痰緑膿菌	去痰薬	抗菌薬
1	8ヶ月で死亡	男	○	○	—	○	—	○	ブルモザイム	—
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	—	—	—
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	—	—	—	—
4	3歳8ヶ月	女	○	○	○	○	—	○	ブルモザイム	トービイ
5	5歳	男	○	○	○	○	—	○	高張食塩水	クラリスロマイシン
6	5歳	女	—	—	—	—	—	—	(←気管支炎症状は有り)	—
7	5歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	トービイ
8	6歳	女	—	○	○	—	—	—	ブルモザイム	エリスロシン
9	6歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	—
10	7歳	男	○	○	○	○	○	○	ブルモザイム	クラリスロマイシン
11	8歳	女	○	○	—	○	—	—	ブルモザイム	クラリスロマイシン
12	9歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	—
13	9歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	トービイ
14	11歳	女	○	○	○	—	—	—	ブルモザイム	—
15	18歳	男	○	○	—	○	○	—	ブルモザイム	—
16	23歳	男	—	○	—	—	○	—	ムコダイン	クラリスロマイシン パクタ
17	25歳	男	○	○	○	○	○	○	—	—
18	25歳	男	○	○	○	○	—	○	—	—
19	28歳で死亡	男	—	○	○	○	○	○	—	—
20	30歳	男	—	○	○	○	—	○	—	トービイ
21	37歳	女	—	○	○	○	—	—	高張食塩水	クラリスロマイシン
22	37歳	女	○	○	○	○	○	○	—	—
23	39歳	女	○	○	○	○	—	○	ブルモザイム	クラリスロマイシン

空欄は不明

表5 その他の症状

	年齢	性別	低張性脱水	発汗過多	糖尿病	発育不全	その他
1	8ヶ月で死亡	男	—	—	—	○	胆汁うっ滞型肝硬変
2	1歳0ヶ月	男	○	○	—	—	—
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	—
4	3歳8ヶ月	女	—	—	—	○	—
5	5歳	男	—	○	—	○	胆汁うっ滞型肝機能障害
6	5歳	女	—	—	—	—	—
7	5歳	女	—	○	—	○	—
8	6歳	女	○	○	—	○	—
9	6歳	女	—	—	—	○	—
10	7歳	男	○	○	—	○	—
11	8歳	女	—	○	—	○	肝障害
12	9歳	女	○	—	—	○	—
13	9歳	女	—	○	—	—	—
14	11歳	女	○	—	—	○	肝硬変
15	18歳	男	—	—	—	—	—
16	23歳	男	—	—	—	○	肝移植
17	25歳	男	○	—	—	○	脳死肝移植
18	25歳	男	—	—	—	—	—
19	28歳で死亡	男	○	—	—	—	精管欠損
20	30歳	男	—	—	—	—	—
21	37歳	女	○	○	—	—	—
22	37歳	女	—	○	—	—	—
23	39歳	女	—	—	—	—	—

空欄は不明

が15例に見られ、多くの患者がリパクレオン®を内服していた(表3).

4. 副鼻腔炎が16例、気管支拡張症が17例に見られた(表4). プルモザイム®は、20歳以下の15例中11例、成人8例中1例に使用されていた. トービイ®は、4例に使用されていた.

5. 低張性脱水あるいは発汗過多は、13例に見られた(表5). CFの後期合併症である糖尿病の発症は無かった. 胆汁うっ滞型肝障害が6例に見られた.

6. 血液検査では、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンが多く、の症例で低値を示していた(表6).

表6 血液生化学検査

	年齢	性別	総蛋白 (g/dL)	アルブミン (g/dL)	総コレステロール (mg/dL)	中性脂肪 (mg/dL)	ヘモグロビン (g/dL)
1	8ヶ月で死亡	男	6.3	2.1			7.3
2	1歳0ヶ月	男	6.3	4.3	123	160	11.4
3	2歳4ヶ月	男	7.2	4.3	86	33	14.0
4	3歳8ヶ月	女	7.8	3.5	126	71	12.2
5	5歳	男	7.0	3.5	101	67	11.8
6	5歳	女	6.9	4.3	147	36	14.5
7	5歳	女	7.7	4.0	123	43	13.3
8	6歳	女	7.5	4.1	101	36	13.5
9	6歳	女	9.4	3.1	94		10.9
10	7歳	男	7.6	3.5	169	93	8.3
11	8歳	女	7.9	3.7	114	70	10.5
12	9歳	女	9.1	4.1	123		13.3
13	9歳	女		4.4	123	72	12.8
14	11歳	女	9.1	4.0	173	46	9.3
15	18歳	男	7.5	4.7	128	115	16.4
16	23歳	男	9.3	3.7	219	54	12.4
17	25歳	男	7.1	4.6	110	122	13.7
18	25歳	男	8.4	3.8	105	34	14.3
19	28歳で死亡	男	6.2	2.9	119	79	9.2
20	30歳	男	8.1	4.3	158	58	14.9
21	37歳	女	7.5	3.9	249	90	11.6
22	37歳	女	6.2	3.9	191	139	10.2
23	39歳	女	7.2	3.4	191	68	11.1

空欄は不明

表7 肺機能検査

	年齢	性別	%VC	FVC	FEV ₁	FEV ₁ % (1秒率)	%FEV ₁ (%予測1秒量)	SpO ₂ (%)	(条件)	PaO ₂ /PaCO ₂	(条件)
1	8ヶ月で死亡	男						90~98	FiO ₂ 0.4~0.5		
2	1歳0ヶ月	男									
3	2歳4ヶ月	男									
4	3歳8ヶ月	女						94	room air		
5	5歳	男									
6	5歳	女	150	0.8	0.61	76.3	30.7				
7	5歳	女						90	room air	—/37.4	room air 静脈血
8	6歳	女						98	room air		
9	6歳	女						97	room air		
10	7歳	男						93~96	room air		
11	8歳	女	110.7	1.27	0.89	77.6	40.8				
12	9歳	女	71.8	0.83	0.57	68.7	24.3	96	room air		
13	9歳	女						98	room air		
14	11歳	女	68.8	1.18	0.8	67.8	31.0				
15	18歳	男						88~93	room air~経鼻1L		
16	23歳	男									
17	25歳	男	66.5	2.87	2.36	83.6	62.2				
18	25歳	男	63.2	3.07	1.5	50.6	32.1				
19	28歳で死亡	男	18.8	0.7	0.7	100	18.2				
20	30歳	男	90.2	3.85	2.62	68	64.3			93.6/38.9	room air
21	37歳	女	51.6	1.84	1.39	75.7	51.9				
22	37歳	女	48	1.34	1.21	90.3	47.1				
23	39歳	女						95	経鼻4L		

表8 薬物の副作用, 在宅酸素療法, 栄養療法, 理学療法, 手術療法

年齢	性別	使用した薬物 による副作用	在宅酸素療法	栄養療法		理学療法	手術(年齢)	
				中心静脈	経管栄養			
1	8ヶ月で死亡	男	—	—	○	○	—	
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	人工肛門造設術(0歳)	
4	3歳8ヶ月	女	—	夜間 1L/分	—	—	—	
5	5歳	男	—	—	—	—	小腸切除、人工肛門造設(0歳)	
6	5歳	女	—	—	—	—	—	
7	5歳	女	—	夜間 0.5L/分	—	800 kcal	○	胎便イレウス(0歳)
8	6歳	女	—	—	—	—	—	
9	6歳	女	—	—	—	—	—	
10	7歳	男	—	1L/分	○	—	○	—
11	8歳	女	—	夜間酸素飽和度低下 時に間欠的に使用	—	—	—	—
12	9歳	女	—	—	—	—	○	人工肛門造設術(0歳)
13	9歳	女	—	—	—	—	○	胎便性イレウス(0歳)
14	11歳	女	—	—	—	—	○	—
15	18歳	男	—	外泊中に使用	—	—	—	—
16	23歳	男	—	—	—	—	—	生体部分肝移植(15歳)
17	25歳	男	—	—	—	—	—	回腸切除(0歳) 脳死肝移植(22歳8ヶ月)
18	25歳	男	—	—	—	—	—	—
19	28歳で死亡	男	—	—	—	—	—	生体肺移植(25歳)
20	30歳	男	—	—	—	—	—	副鼻腔手術(16、20)歳
21	37歳	女	—	—	—	—	—	—
22	37歳	女	—	—	—	—	—	両側生体肺移植(26歳)
23	39歳	女	—	在宅人工呼吸	—	—	—	—

- CFの呼吸器病変の重症度は、%予測1秒量(%FEV₁) = FEV₁ 実測値 ÷ FEV₁ 予測値(性, 年齢, 身長から求める) × 100で評価する⁸⁾。呼吸機能検査が行われた10症例のうち(表7), %FEV₁が40%以下(重症)が5例, 40~70%(中等症)が5例と, 重症例が多く軽症例は無かった。
- 新規承認薬による重篤な副作用は見られなかった(表8)。肺理学療法が7例に行われていた。

D. 考察

CFの膵外分泌機能低下, 肝障害の合併, 呼吸器病変の重症度を日本と欧米で比較すると, 膵外分泌機能不全(pancreatic insufficiency)を呈する患者の割合は, 今回の調査では86%であり, カナダのcystic fibrosis registryの2011 Annual Reportのデータ(<http://www.cystic-fibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011FINALOnlineEN.pdf>)でも86%と同じ割合である。肝障害の合併は, 米国Cystic Fibrosis Foundationのデータ(<http://www.cff.org/livingwithcf/qualityimprovement/>)

patientregistryreport/)では約10%であるのに対し, 今回の調査では23例中6例(26%)であり6例中2例では肝移植を受けていた。%FEV₁で評価する呼吸器病変の重症度については, 今回の調査では肺機能検査が施行された10例全てが中等症以上であったのに対し, カナダのデータでは, 6~17歳で中等症以上が18%, 18歳以上で中等症以上が57%程度であった。日本のCF患者では, 呼吸器病変と肝障害の重症例が多く, 今後, 特に呼吸器病変については新規承認薬の効果を追跡していく必要がある。

E. 結論

本年度から, CF登録制度を利用した症例調査を開始し, 事務局で把握している27症例(2012年度以降に死亡した2例を含む)のうち23症例の調査個人票を回収した。日本のCF患者は呼吸器病変と肝障害の重症例が多かった。

F. 参考文献

- 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回膵嚢胞性線維症全国疫学調査 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)「難治性膵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.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹 膵嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 248-252.
 3. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2012, 57: 427-33.
 4. Ishiguro H, Nakakuki M, Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura K, Shimosegawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. *Pediatr Pulmonol* 2013; Suppl 36: 375-376 (abstract).
 5. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-85.
 6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 菊田和宏, 正宗 淳, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直之, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 清水真樹, 少路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 225-247.
 7. 成瀬 達, 星野三生子, 若月 準, 伊藤 治, 中島守男, 木村 純, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二 便中エラストアーゼによる乳幼児の膵外分泌不全の診断 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 259-263.
 8. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-9.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表
 - 1) Ishiguro H, Nakakuki M, Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura S, Shimosegawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. The 27th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Salt Lake City. 2013.10.
- 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

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）の新規承認薬の現況（共同研究）

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

柴田時宗，近藤啓彰（みよし市民病院）

石黒 洋，山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）

吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）

下瀬川徹，正宗 淳（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

今年度までに腭嚢胞線維症（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。CF 登録制度のもとで主治医への情報提供に努めた。平成25年5月と11月に市販開始後の使用状況を調査し，新薬が必要とする患者に行き渡っていることが確認できた。平成24年に輸入販売が承認された汗試験の診断装置の病院への導入実績は，これまでに1台と進んでいなかった。今後，CF の早期診断のためには汗試験が保険診療で認められる必要がある。治療薬の効果の検証と適切な使用方法の研究を進めている途中であるが，これらの対策により生命予後の改善が予想されている。今回，医療費負担が高額なため新薬を中止した2例が報告されており，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

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では，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¹⁾。本症は 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²⁾。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細胞が閉塞する。その結果，胎便性イレウス，膵外分泌不全による消化吸収障害と栄養障害となり，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¹⁾。

欧米では CF は最も頻度の高い遺伝疾患であ

るため，各種治療法が開発されてきた³⁾。わが国では患者数が少ないので治験が施行できず，これらの治療法を活用できなかった。しかし，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁴⁾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く製造販売申請が可能となった。その結果，2011年8月に膵外分泌不全に起因する消化不良を改善する高力価のリパーゼ製剤が，2012年6月に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，2013年1月に緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法が発売となった。今後，これらの新薬によりわが国の CF 患者の生存期間が米国の値（中央値は37.4歳）⁵⁾に達することが期待されている³⁾。

CF の診断には，汗試験を施行して，汗中のクロライドイオン濃度を測定することにより，CFTR 機能を評価する必要がある⁶⁾。国際的にはピロカルピンイオン導入法⁷⁾により汗を採取して，汗のクロライドイオン濃度を測定するこ

とになっている。この標準法に従った汗の採取装置とクロライドイオン濃度を測定する装置が2012年5月に輸入販売承認された。本年度は、これまでに承認されたCF治療薬および診断装置の現況を調査して問題点を明らかにした。

B. 研究方法

調査の対象期間は平成25年1月から11月までの11ヶ月間である。対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン®、アボット ジャパン)、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、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・Check™ 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平成25年5月末と11月末に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。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て開催された平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において、調査対象となった製薬会社の同意を得た。

C. 研究結果

(1) 新薬の発売状況(表1)

現在、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®)、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

表1 新規および未承認CF治療薬の承認状況
(2013.11.30)

治療薬	販売名	承認日	発売日
パンクレアチン	リパクレオン	2011.4.22	2011.8.31
ドルナーゼアルファ	プルモザイム	2012.3.30	2012.6.8
トブラマイシン吸入薬	トービイ	2012.9.28	2013.1.9

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ている。

(2) 新規承認薬の市販後の使用患者数(表2)

表2に新規承認薬の発売日と平成25年11月末の使用状況を示す。高力価のパンクレアチンは12名に使用され、患者の死亡により1名が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、医療費負担が大きいため成人2例において使用中止となっていた。副作用報告が1例あるが、原疾患に起因するものと推定された。トブラマイシン吸入用薬は8名に使用された。3名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1名、医療費負担の大きいことが1名、病状の悪化による入院が1名であり、副作用によるものはなかった。副作用は吸入後の喉の痛み1例、フェイスマスク使用時の口唇の周囲炎が1例あったが、吸入法により改善した。

(3) 汗試験の施行状況(表3)

CFの診断には、汗のクロライド濃度が異常高値であることを示す汗試験が必要である⁶⁾。汗試験はピロカルピンイオン導入法が国際的標準法であるが、これまで検査装置はわが国では販売されていなかった。研究班からの要請によ

表2 新規CF治療薬の販売使用状況
(2013.11.30)

治療薬	販売名	登録患者数	中止数	副作用報告
パンクレアチン	リパクレオン	12	1(死亡)	0
ドルナーゼアルファ	プルモザイム	17	2	1
トブラマイシン吸入薬	トービイ	8	3	2

表3 2013年度の汗試験(みよし市民病院)

患者年齢	性	出身	クロライド mmol/L*	診断	対応
11歳	女	愛知	117	CF	来院
30歳	女	福岡	46	CF 疑い	来院
38歳	女	石川	47	CF 疑い	派遣(酸素療法中)
1歳	女	愛知	58	CF 疑い	派遣(酸素療法中)
3歳	女	愛媛	120	CF	来院

* 異常高値 > 60 mmol, 境界 40-60 mmol/L, 正常 < 40 mmol/L

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が提出され、国内での輸入販売が承認された(平成24年5月18日)。平成25年11月末までに2台が販売されたが、医療機関での購入は当院の1台であった。表3に2013年度みよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。5名の紹介を受け、2名の汗中クロライド濃度が60 mmol/L以上でCF 確診、3名が境界領域の値(40-60 mmol/L)を示した。出身地は愛知県が2名であったが、石川、愛媛、福岡からの依頼もあった。呼吸不全のため酸素吸入療法を受けている2名は、当院から検査技師を派遣して施行した。

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⁴⁾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³⁾になった。販売後の最初の課題は、全てのCF患者に必要とされる薬を提供することである。難治性腭疾患に関する調査研究班では、新薬を製造販売する製薬会社の代表も参加した腭嚢胞線維症に関する会議を平成24年4月に開催した。その場で各社にすべての患者に必要な薬を提供することと、副作用に速やかに対応することを依頼した。本調査は、この会議の合意を基に各社の協力を得て行ったものである。

市販後27ヶ月が経過した(平成25年11月末)リパクレオン[®]は12例に使用された。本剤は腭外分泌不全に適応があり、呼吸器症状と腭外分泌不全を伴う古典的CF症例が少なくとも12例いると推定できる。この内1名は病気の悪化により死亡した。市販後16ヶ月が経過したブルモザイム[®]は17例に使用されていた。市販後11ヶ月が経過したトービイ[®]は8例で使用開始となっていた。腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度⁸⁾の登録患者の内、平成25年11月時点で便中エラスターゼ測定に関して主治医から返答のあった症例は17例であった。従っ

て、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬はほぼ行き渡っていると考えられる。

現在市販されている三薬は、いずれも海外では安全性が確立した薬である。しかし、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おきる可能性も否定できない。平成25年11月末までに有害事象報告は3件であったが、重篤な副作用はなかった。トブラマイシン吸入薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)は、予期された副作用であり、使用法の変更により改善された。尚、CF登録制度からの情報で、市販後副作用調査の契約がなされていない症例があることが判明したので、CF登録制度事務局より主治医に協力を要請した。

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⁹⁾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¹⁰⁾は改善していくことが期待できる。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¹⁾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^{11~15)}。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²⁾。わが国のCFの死因の約60%は呼吸器感染であり¹⁾、その制御の良否が患者の予後を左右する。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^{12~15)}。

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。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(臓器移植、不妊症)の専門家により評価項目の見直しを行った。肺機能、肺CT、栄養状態など新しい評価項目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、本年度より新薬の効果を検証する調査研究を開始された。

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。今回の調査でも、成人例においてドルナーゼアルファは2例、トブラマイシン吸入用薬は1名において医療費負担が大きいため使用中止となっていた。今回承認された新薬を含む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。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)を提出されている。

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⁷⁾、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。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。これまでに汗試験を導入した医療機関はみよし市民病院だけであり、平成25年度には5名の施行依頼があった。この内、2例が汗試験によりCFと確診された。他の3例では汗中クロライド濃度は診断基準上、境界領域にあり、今後、遺伝子検査や臨床症状の経過から診断を進めることとなった。愛知だけでなく、石川、愛媛、福岡など当院から遠隔県に在住の患者もいた。呼吸状態が悪く酸素吸入療法を必要とするため、当院の技師を派遣した症例も2例あり、今後、全国の小児医療専門施設に汗試験装置が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り、現在、準備を進めている所である。

E. 結論

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と汗試験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。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。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予定である。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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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>)
5. 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/>)
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.
7. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 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: 20-21.
8. 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 成瀬 達,

吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度. 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24年度総括・分担研究報告書 2013: 225-247.

9. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 832-9.
10. 石黒 洋, 成瀬 達, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 菊田和宏, 下瀬川徹. 腭嚢胞線維症患者の栄養障害の実態と治療の現況. 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: 359-364.
11. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001; 139: 813-20.
12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 957-69.
13. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European

consensus. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 295-315.

14. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med.* 1999; 340: 23-30.
15. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121: 55-63.

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

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）の膵外分泌機能（共同研究）

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

星野三生子（みよし市民病院小児科）
柴田時宗，伊藤 治（みよし市民病院消化器科）
近藤志保，中莖みゆき（名古屋大学大学院健康栄養医学）
石黒 洋，山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）
北川元二，藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）
下瀬川徹，正宗 淳（東北大学病院消化器内科）
CF 登録制度のメンバー

【研究要旨】

便中エラスターゼは被験者の負担がないため、乳幼児でも測定可能な膵外分泌機能検査である。欧米では膵嚢胞線維症(CF)の膵外分泌不全(PI)の診断に用いられている。本法により日本人のCF患者の膵外分泌機能を評価するため、1～6歳の健常な保育園児110名とCF患者16名における便中エラスターゼをELISA法により測定した。健常児の便中エラスターゼの中央値は556 $\mu\text{g/g}$ (最大値784～最小値174)、平均値は532 $\mu\text{g/g}$ 、平均値-2SDの値は207 $\mu\text{g/g}$ であった。欧米人と同じ基準値(>200 $\mu\text{g/g}$)で異常低値を示した健常児は1名のみであった。PI患者11名の便中エラスターゼ(中央値25 $\mu\text{g/g}$ ：範囲16～75)が全て基準値以下であり、膵外分泌能が保持された5名のPS患者は全て基準値以上(804 $\mu\text{g/g}$ ：239～852)であった。便中エラスターゼはCFに伴う膵外分泌不全の早期診断に有用である。

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遺伝子変異によりCFTRの機能が障害されると、粘稠な分泌液のため消化管をはじめ膵臓の導管や気管支の閉塞が閉塞する。その結果、胎便性イレウス、膵外分泌不全による消化吸収障害と栄養障害となり、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の診断には膵外分泌機能の評価が必要である。CFは膵外分泌不全の有無によりPancreatic Insufficient (PI)とPancreatic

sufficient (PS)に分類される。一般にPIの患者はPSに比べチャネル機能が著しく低下(1%未満)するCFTR遺伝子変異を伴っており、生命予後も不良である^{3～5)}。わが国のCFの診断基準では、膵外分泌不全は、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ことをもって診断することとなっている⁶⁾。しかし、便中キモトリプシン活性は検査試薬の販売が中止となった。また、PFD試験では検査薬を内服後、6時間にわたり蓄尿する必要があるため6歳以下の幼児に施行することは容易ではない。

膵腺房細胞から分泌されるエラスターゼは比較的安定な酵素である。消化管内で完全に分解されることはなく便中に排泄される⁷⁾。従って、便中のエラスターゼの濃度は膵外分泌機能