

を反映する⁸⁾。日本人の健常人および慢性膵炎や自己免疫性膵炎により高度の膵外分泌機能低下(セクレチン試験において液量, 最高重炭酸塩濃度および総アミラーゼ排出量が低下)を有する患者における便中エラスターゼ試験の感度は, 基準値を $>200 \mu\text{g/g}$ と設定すると, 72.2%, 特異度は90.2%である⁹⁾。本法では, 軽度ないしは中等度の膵外分泌障害の診断はできないが, 高度の膵外分泌障害の診断には有用である。

便中エラスターゼの測定は被験者の負担が全くない。乳幼児でも測定が可能であるので, 欧米ではCFの膵外分泌不全の診断に用いられている^{10,11)}。しかし, 日本人の幼児の便中エラスターゼ濃度については限られた情報しかなく⁹⁾, 欧米や成人の基準値をそのまま用いて良いかは不明である。そこで昨年度, みよし市の保護者の同意のもとに健康な幼児の便を採取してエラスターゼ濃度をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法^{9,12)}により測定し, 小児における基準値を検討した¹³⁾。本年度は膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度¹⁴⁾の主治医の協力を得て, CF患者の便中エラスターゼ濃度を測定し, その有用性について検討を行った。

B. 研究方法

対象はCF登録制度の登録患者20名とした。主治医に調査への同意と便の採取を依頼した。主治医への依頼書には研究の説明書, 採便容器, 採便方法説明書および検体の返送用封筒を同封した。患者の匿名性を守るため検体容器には番号のみを記載し, 入手情報は採取時の年齢, 性, 身長, 体重とした。便を採取後, 患者が検体を直接発送できるように受取人払いクール宅急便としたが, 送り主名および住所は主治医とその所属施設とした。検体が到着後, 測定まで -20°C で保存した。

16名のCF患者(男性8名, 女性8名)の検体を受領した。比較対象は, みよし市の1歳から6歳までの健常園児110名(男64名, 女46名)とした。便中エラスターゼの測定には BIOSERV Diagnostics 社 の Pancreatic

Elastase ELISA キット(SK15)^{9,12)}を用いた。測定は対で行い, 結果はその平均値で示した。

(倫理面への配慮)

本研究はみよし市民病院倫理委員会の承認を受けた(2012年8月6日, 24み病第243号)。本研究への協力は, 主治医が患者の来院時に説明することにより了解を得た。本調査は通常の排便後に少量の便を採取するだけなので, 身体への影響はない。また治療薬の中断など, 特別の配慮は必要でない。患者の匿名性を守るため検体容器には番号のみを記載し, 取得情報は採取時の年齢, 性, 身長, 体重とし, 送り主は主治医とした。測定結果は主治医に通知し, 主治医から患者に報告したので, 提供者の匿名性は守られている。

C. 研究結果

(1) CF患者の背景

16名のCF患者の平均年齢は14.4歳(中央値: 9.1歳, 0.7~37.1歳), 男女比は1:1であった。この内, 臨床所見から主治医が膵外分泌不全を疑った患者(PI)は11名(男性5名, 女性6名), 膵外分泌が正常と推定した患者(PS)は5名(男性3名, 女性2名)であった。

PI患者の平均年齢9.8歳(中央値: 7.2歳, 0.7~25.3歳)は, PS患者の平均年齢24.7歳(中央値: 25.5歳, 8.9~37.1歳)より低かった。

(2) 健康幼児の便中エラスターゼの分布

表1にみよし市の保育園児の便中エラスターゼの分布を示す。110名の幼児の中央値は $556 \mu\text{g/g}$ (最大値784~最小値174)であった。

表1 みよし市の保育園児(1~6歳)の便中エラスターゼ濃度($\mu\text{g/g}$)

健康児	全体	男	女
N	110	64	46
最大	784	903	853
中央値	556	556	567
最小	174	238	174
平均値	532	527	540
SD	163	155	174
平均-2SD	207	217	191
平均+2SD	858	837	889

男児(n=64)の中央値556 $\mu\text{g/g}$ は, 女児(n=46)の値567 $\mu\text{g/g}$ と差はなかった. 幼児全体の平均値は532 $\mu\text{g/g}$ であり, 平均値-2SDの値は207 $\mu\text{g/g}$ であった.

(2) CF患者の便中エラスターゼ

図1にCF患者の便中エラスターゼの分布を示す. 16名のCF患者の中央値は21 $\mu\text{g/g}$ (最大値852~最小値16)であった. 便中エラスターゼの基準値(200 $\mu\text{g/g}$)により, PI患者とPS患者は明確に区別された. PI患者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ったのに対し, PS患者は全て

基準値以上(804 $\mu\text{g/g}$: 239~852)であった.

(3) CF患者の年齢と便中エラスターゼ

図2は患者の年齢と便中エラスターゼの関係を示す. PI患者の便中エラスターゼは, 1歳未満児1名が75 $\mu\text{g/g}$ であったが, 他の患者は全て25 $\mu\text{g/g}$ 以下であった. PI患者の中で最年長の患者は肺移植を受けていた. 一方, 8歳から34歳までのPS患者は健常範囲の値を示した. 肺移植を受けた最年長のPS患者は基準値をわずかに越えていた(239 $\mu\text{g/g}$)が, 消化酵素の補充療法が必要になっていた.

(4) CF患者の膵外分泌機能とBMI

CF患者のBody Mass Index (BMI)は平均 15.6 ± 2.4 (SD)と低値であった. PI患者(中央値: 15.3, 12.8~18.8)とPS患者(中央値: 16.6, 12.2~21.2)には有意差はなく, BMI > 18.5の患者は2例であった.

D. 考察

CFを起こすCFTR遺伝子変異は5つのクラスに分類されている¹⁵⁾. クラスI変異では変異によって生じた終止コドンや欠失などにより完全なチャンネルタンパク質が合成されないため, 上皮膜細胞にCFTRチャンネルが発現しない. クラスII変異ではチャンネルタンパク質は合成されるが, 細胞膜に移行しないためチャンネル機能が失われる. クラスIII変異では, チャンネルの開閉を調節する部位が変異により機能を発現できず, チャンネルの開閉ができない. これらの変異が両アレルに存在すると, CFTR機能は1%以下となりCFを発症する^{4,5,15)}. 膵外分泌不全(PI)を伴う古典的CF患者のCFTR遺伝子変異は, クラスI, II, IIIに属することが知られている³⁾. 一方, チャンネルタンパク質が膜に発現するが, Cl^- や HCO_3^- のイオン透過性が悪くなるクラスIV変異や, チャンネルタンパク質の発現量が低下するクラスV変異ではCFTR機能が5%程度残存する. このため膵外分泌機能がある程度保たれる(PS)ので, 非古典的CFもしくは慢性膵炎や先天性両側精管欠損症などCF関連疾患を伴う^{4,5,15)}. 従って, CFの診断において膵外分泌不全の診断は, 重症度や予後の判定と治療の選択の為に重要である.

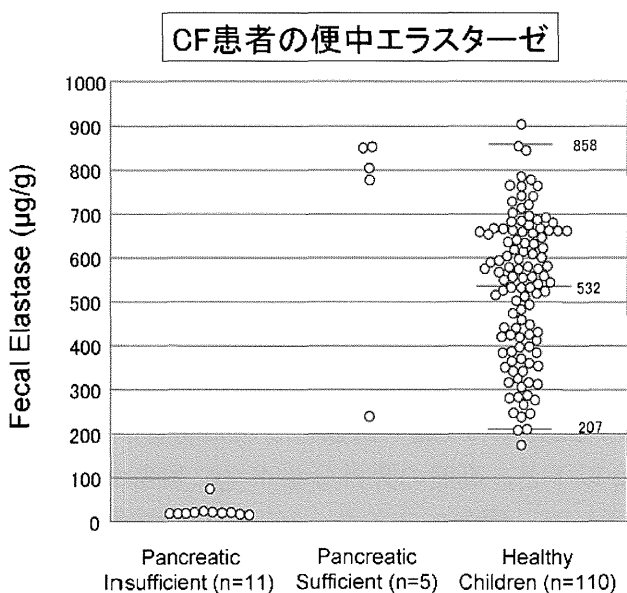


図1 CF患者の便中エラスターゼ濃度. 臨床的に膵外分泌不全のある患者(Pancreatic Insufficient)とない患者(Pancreatic Sufficient)の比較. 健常児はみよし市の1歳から6歳までの保育園児. 基準値(200 $\mu\text{g/g}$)以下の値を膵外分泌不全と診断する.

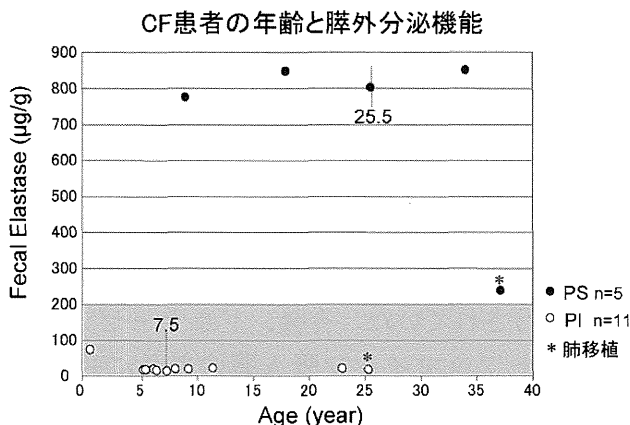
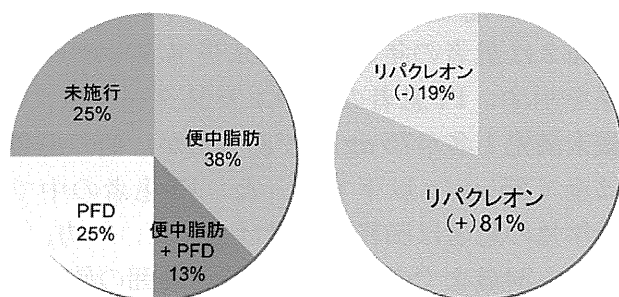


図2 CF患者の年齢と便中エラスターゼ濃度. 膵外分泌不全のある患者(○PI)とない患者(●PS). *肺移植を受けた患者. 破線の数字は両群の患者年齢の中央値. 便中エラスターゼ<200 $\mu\text{g/g}$ を膵外分泌不全と診断する.

CF患者における膵外分泌機能の評価法



登録CF患者(生存例 n=16) 2013年5月20日

図3 CF登録患者における膵外分泌機能の評価法

図3は膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度¹⁴⁾に登録された患者の膵外分泌能の評価法を示したものである。2013年5月時点で確認された生存患者16例の内、8例が便の検鏡にて脂肪便が確認されていた。PFD試験による膵外分泌機能の評価は6例(38%)と、未施行4例を含め約60%の症例において定量的評価がされていない現況が明らかとなった。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ことも一因であると推定される。

便中エラスターゼでは、軽度ないしは中等度の膵外分泌障害の診断はできない。しかし、高度の膵外分泌不全は確実に診断できるので^{8,9)}、欧米ではCFの膵外分泌不全の診断や経過観察に用いられている^{10,11)}。現在、日本人の健常小児の便中エラスターゼの基準値はない。そこで昨年度は、みよし市の保育園の協力を得て、3歳から6歳の幼児103名の便中エラスターゼ濃度を測定した¹³⁾。3歳児以上の便中エラスターゼ濃度の中央値(544 $\mu\text{g/g}$)は日本人の健常成人の値(578 $\mu\text{g/g}$)に相当していた⁹⁾。身長、体重(図4)、BMIいずれも便中エラスターゼと有意の相関関係を認めなかったため、この年齢層では成人と同等の膵外分泌能があると推定される。本年度は1歳児のデータを追加して110名とした。その中央値は556 $\mu\text{g/g}$ (最大値784~最小値174)であった。幼児全体の平均値は532 $\mu\text{g/g}$ であり、平均値-2SDの値は207 $\mu\text{g/g}$ であった。これより低い

値を示した幼児は2名(174と207 $\mu\text{g/g}$)であった。検査マニュアルの判定基準では、便中エラスターゼ<100 $\mu\text{g/g}$ が高度の膵外分泌不全、100-200 $\mu\text{g/g}$ は中等度の膵外分泌不全、正常は>200 $\mu\text{g/g}$ としている。成人や欧米人の基準値(>200 $\mu\text{g/g}$)を正常の膵外分泌機能の下限とした場合、異常低値を示した幼児は1名であった。従って、日本人乳幼児においても、この基準値(>200 $\mu\text{g/g}$)は妥当と考えられる。本法は擬陽性が少なく、特異度の高い検査であるが、乳幼児では便の水分含量が多いので見かけ上の低値となることがある。異常低値が観察された場合には1年後に再検して、原因が外分泌不全であるか、それとも希釈効果によるものであるか確認する必要がある。

本研究は、わが国のCF患者の膵外分泌機能に関する最初の調査である。16名のCF患者は、便中エラスターゼの値によりPI患者とPS患者に明快に分類することができた。クラスI、II、III変異をもつ患者は出生時に膵病変(膵嚢胞線維症)を発症しており、膵外分泌不全を合併する³⁾。今回の結果はこれを裏付けるものであり、0.7歳~11歳の9名の患者が100 $\mu\text{g/g}$ 以下と、高度の膵外分泌不全に相当する値を示した。便中エラスターゼは少量の採便で簡単に膵外分泌不全が診断できるので、乳児期の古典的CFの診断に有用な検査法であるといえる。

欧米では約25%のCF患者は膵外分泌不全を伴わないPS患者である¹⁶⁾。しかし、ほとんどのPS患者が経過と共に膵外分泌不全を発症することが知られている。今回の調査では、PS患者は5例(31%)であった。これらの症例では30歳台まで膵外分泌機能は保たれていた。しかし、肺移植を受けた最長齢のPS患者では、便中エラスターゼが239 $\mu\text{g/g}$ と正常の下限値付近まで低下していた。臨床的にも膵外分泌機能の低下に伴う症状があり、膵酵素補充療法が施行されていた。今後、ドルナーゼアルルファやトブラマイシン吸入薬の普及に伴い、CF患者の予後の改善が期待されている。CFTRチャンネル機能が低下は慢性膵炎のリスク因子でもあり、時間の経過と共に膵外分泌機能の低下が進行する例が存在する。便中エラス

ターゼは、PS患者における膵外分泌の経過観察にも有用であると思われる。

閉塞性呼吸障害や繰り返す気道感染に伴う咳のため、CF患者ではエネルギー消費が大きい。膵嚢胞線維症全国疫学調査の二次調査の解析では、ほぼ全例が発育や栄養障害を示していた¹⁷⁾。18歳以上に達した成人10例におけるBMIの中央値は15.9(13.5~18.5)と9名がBMI<18.5であった。今回の調査では、PI患者(中央値:15.3)とPS患者(中央値:16.6)のBMIには有意差はなかった。BMI>18.5の患者は2例のみであり、膵外分泌不全の有無にかかわらず、低体重の患者が多かった。BMIは患者の予後と密接に関連しており、BMIの低い患者は予後不良である。このため間食を含め、頻回の食事摂取が推奨されている¹⁷⁾。特に、PIを伴うCFでは、食事の度に消化酵素を補充しないと多量の脂肪便が生じる¹⁾。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の結果を受けて高力価の消化酵素薬が承認されたので、少量の内服で十分な消化を得ることが可能になっている¹⁹⁾。今後、便中エラスターゼを測定することにより早期に膵外分泌不全の診断を行い、十分な消化酵素補充療法を行うことによりCF患者の日常生活の質(QOL)および栄養状態の改善が期待される。

E. 結論

便中エラスターゼを測定することにより、日本人のCF患者における膵外分泌不全の有無を診断した。欧米人のCF患者と同じ基準値>200 μg/gで、膵外分泌不全のある患者(PI)とない患者(PS)を簡単に鑑別できた。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。

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 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵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回膵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.

3. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, Durie P. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178-84.
4. Role of CFTR in airway disease. Pilewski JM, Frizzell RA. *Physiol Rev.* 1999; 79 (Suppl 1): S215-55.
5. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 511-26.
6. 成瀬 達. 膵嚢胞線維症の診断基準. 膵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. Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D. Elastase I and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989; 22: 85-9.
8. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42: 222-6.
9. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 901-8.
10. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 172-6.
11. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridaki C, Fotoulaki M, Strzykala K, Balassopoulou A, et al. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 474-8.
12. Hahn JU, Bochnig S, Kerner W, Koenig H, Sporleder B, Lankisch PG, et al. A new fecal elastase 1 test using polyclonal antibodies for the detection of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 2005; 30: 189-91.
 13. 成瀬 達, 星野三生子, 若月 準, 伊藤 治, 中島 守, 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. 便中エラスタ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.
 14. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 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. 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.
 15. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Ann Rev Genet* 1995; 29: 777-807.
 16. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-S14.
 17. 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.
 18. 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. 膵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: 359-364.
 19. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 石黒 洋. 便中エラスターゼによる小児の膵外分泌不全の診断. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月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

膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の栄養状態の評価

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

藤木理代，北川元二（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）

石黒 洋，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，近藤志保（名古屋大学大学院健康栄養医学）

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】

CF 患者の多くは膵酵素の分泌不全により脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈している。本研究では CF 患者18名(3 ヶ月～37歳)の栄養状態を評価した。体格については、成長期(18歳未満)の患者11名全員において、身長が身体発育曲線の10パーセンタイルを下回り、体重は25パーセンタイルを下回っていた。また、18歳以上の患者7名の BMI は 16.3 ± 3.4 であった。生化学検査値については、血清アルブミン値が低値(3.5 g/dl 以下)の者は21.1%(4/19名)、ヘモグロビン値が低値(12 g/dl 未満)の者は21.1%(4/19名)であった。患者1名(11歳)の食事調査および栄養相談を開始した。

A. 研究目的

膵嚢胞線維症(CF; cystic fibrosis)は、乳児期から発症し、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来す遺伝性の難治性疾患である。CF 患者の多くは、膵酵素の分泌不全により、脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈している。そのため、適切な栄養管理を行うことは、

患者の予後に係わる。CF は欧米では多くみられる疾患だが、日本を含むアジア人種では非常に稀で、我が国における CF 患者の食事療法は十分に確立されていない。そこで本研究では、日本の CF 患者の栄養状態および栄養管理状況を把握するとともに、適切な栄養管理法の確立を目指す。

表 1 CF 患者の栄養評価

ID	年齢	性別	身長 cm	体重 kg	BMI	膵外分泌異常	アルブミン g/dL	ヘモグロビン g/dL
B1	3 ヶ月	男	54.4	3.3	11.2	あり	2.1	7.3
A12	2	男	73.0	9.1	17.1	あり	4.3	14.0
A7	5	男	98.8	14.3	14.6	あり	3.5	11.8
A9	5	女	99.7	14.8	14.9	あり	4.3	14.5
A13	5	女	97.4	12.6	13.2	あり	4.0	13.3
A6	6	女	104.5	16.8	15.4	不明	4.1	13.5
A11	6	女	102.8	16.0	15.1	あり	3.1	10.9
A17	8	女	108.9	18.0	15.2	あり	3.7	10.5
A10	9	女	115.8	19.9	14.8	脂肪便	4.1	13.3
A14	9	女	124.5	22.1	14.3	あり	4.4	12.8
A15	11	女	128.0	24.0	14.6	あり	4.0	9.3
A8	18	男	157.5	53.2	21.4	不明	4.7	16.4
A4	23	男	140.1	29.6	15.1	不明	3.7	12.4
A1	25	男	157.5	45.5	18.3	あり	4.6	13.7
A16	25	男	182.0	57.3	17.3	なし	3.8	14.3
A3	29	男	161.3	33.4	12.8	あり	2.9	9.2
C2	30	男	169.2	50.0	17.5	不明	4.3	14.9
B2	33	男	不明	不明	不明	不明	2.6	10.0
A2	37	女	154.0	27.5	11.6	なし	3.9	10.2

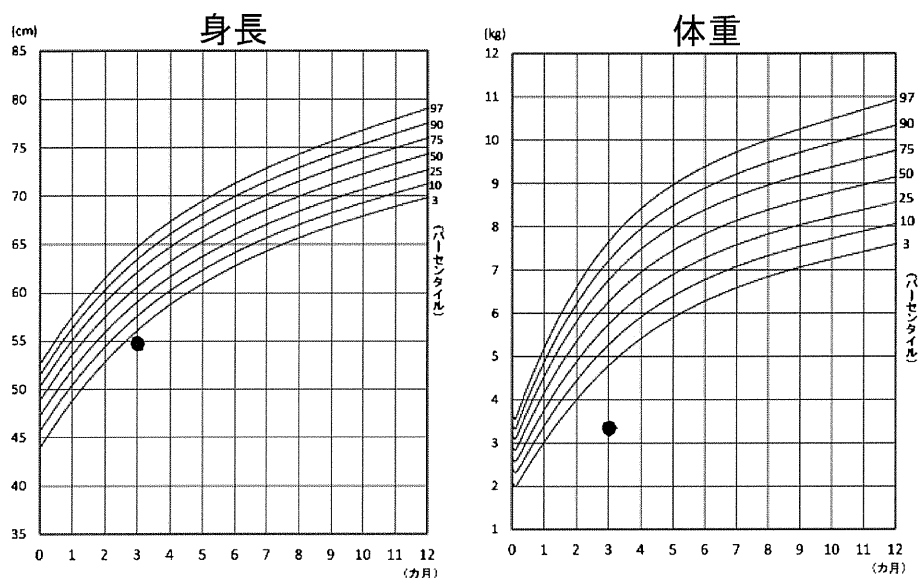


図 1-a 身体発育曲線：乳幼児期(男児)
●3ヶ月(ID：B1)

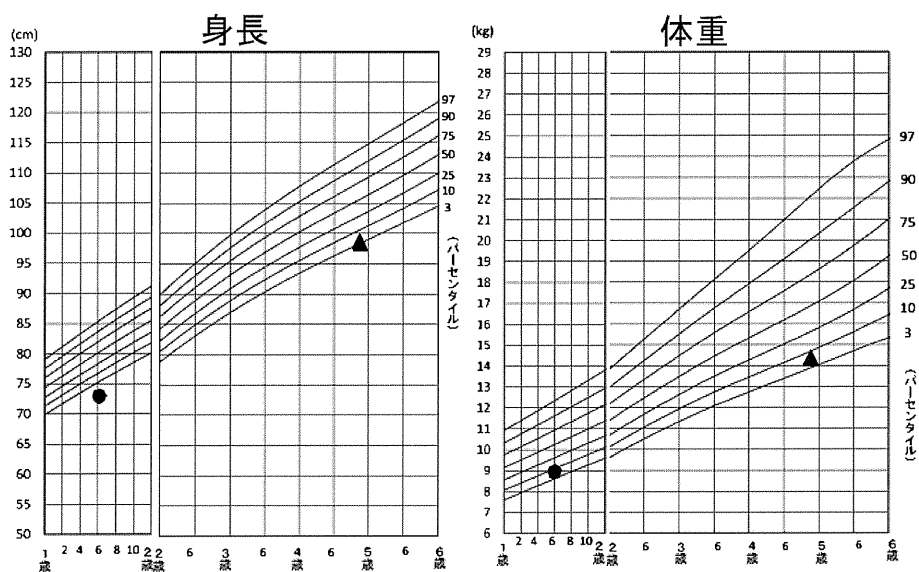


図 1-b 身体発育曲線：幼児期(男児)
●1歳6ヵ月(ID：A12) ▲4歳8ヵ月(ID：A7)

B. 研究方法

CF登録制度に登録されている患者19名(3ヵ月～37歳，男性10人，女性9人)を対象とした．主治医より集められた個人票の項目のうち，身長，体重，膵外分泌機能，血中アルブミン値，血中ヘモグロビン値について解析した．

C. 研究結果

CF患者の栄養評価を表1に示す．体型については，成長期(18歳未満)の患者11名の身長および体重を，身体発育曲線を用いて評価した．その結果，身長は10パーセントイルを下

回り，体重は25パーセントイルを下回っていた(図1a-d)．18歳以上の患者7名については，BMIが 16.3 ± 3.4 で，適正值(18.5～25.0)の範囲内にある者は1名のみであった(図2)．

血中アルブミン値が低値(3.5 g/dl以下)の者は21.1%(4/19名)，血中ヘモグロビン値が低値(12 g/dl未満)の者は42.1%(8/19名)であった．

D. 考察

本研究では我が国のCF患者の栄養評価を行った．その結果，成長期のCF患者では同世代

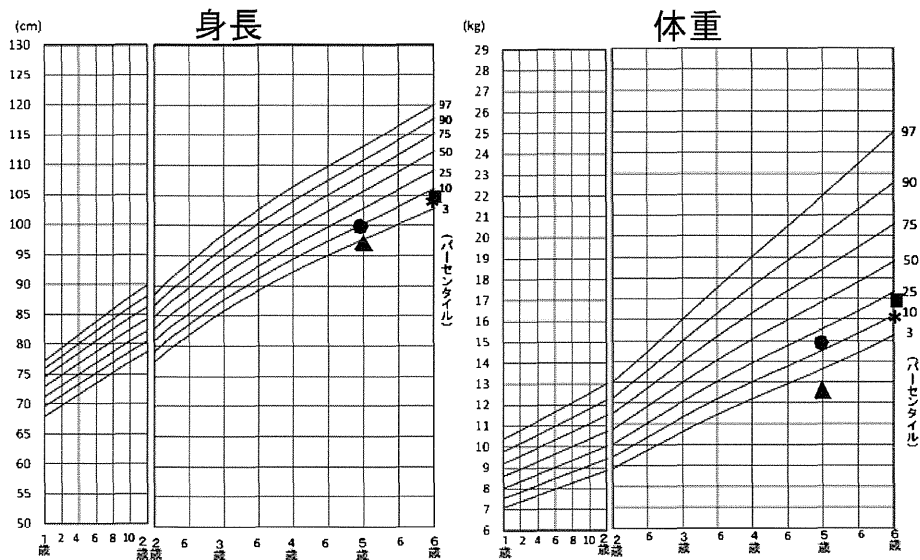


図 1-c 身体発育曲線：幼児期(女児)
 ●4歳10ヵ月(ID:A9) ▲4歳11ヵ月(ID:A13) ■6歳1ヵ月(ID:A6) *6歳(ID:A11)

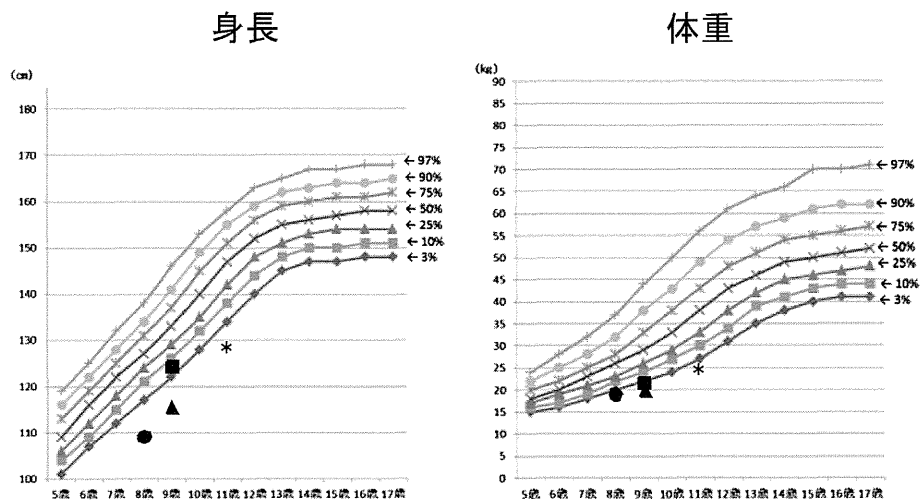


図 1-d 身体発育曲線：学童期(女児)
 ●8歳(ID:A17) ▲9歳(ID:A10) ■9歳(ID:A14) *11歳(ID:A15)

の者に比べ身長および体重が低値であり成長不良が見られた。このことは特に身長で顕著であった。発育期には種々の栄養素を必要とするが、中でもビタミンDは骨の発育に重要である。しかし、脂質の消化吸収能力が低下しているCF患者では、ビタミンDのような脂溶性ビタミンは不足しがちな栄養素となる。欧米では、CF患者の成長や健康維持のために、ビタミンDの積極的な摂取を推奨している^{1,2)}。我が国でも今後CF患者の血中貯蔵型ビタミンD(25(OH)D)および活性型ビタミンD(1,25(OH)2D)を測定し、ビタミンDの不足の状況を調査し、摂取の推奨を行う必要がある。

BMIについては、ほとんどの患者において

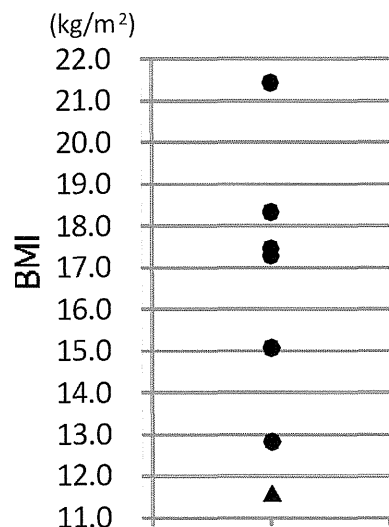


図 2 CF患者(18歳以上)のBMI
 ●男性 ▲女性

低値であった。アメリカ栄養士会は、CF患者のBMIと肺機能との相関を示し、適切な食事指導によるBMIの上昇の必要性を述べている³⁾。我が国におけるCF患者の栄養管理法はまだ確立されていない。今後、患者の食事調査を行い栄養摂取状況を把握するとともに、患者および家族への食事指導法を確立する必要がある。

E. 結論

我が国のCF患者において成長不良およびBMIの低値が認められた。今後適切な栄養ケアを行う必要がある。

F. 参考文献

1. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS, European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun; 10 Suppl 2: S16-23.
2. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V, Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr*. 2011 May; 2(3): 244-53.
3. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. 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 May; 108(5): 832-9.

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

Ⅲ. 膵嚢胞線維症
2) 各個研究プロジェクト

わが国の嚢胞性線維症患者の胸部画像所見に関する検討

研究報告者 吉村邦彦 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科 部長

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）、成瀬 達（みよし市民病院）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

近年、わが国における嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)症例の蓄積により、日本人のCFの病態が明らかにされつつある。2013年度より始まったCF症例登録制度に国内の複数施設から登録されたCF症例(確診例および疑い例含む)の胸部画像に関して検討し、欧米Caucasian CF症例との異同を評価した。登録された18症例のうち、CT画像が確認できる13例につき検討を行った。症例の年齢は3歳から36歳とかなりの幅があり、罹病期間に相関して画像所見にも差異が認められた。典型的な画像所見は小葉中心性に散布する小粒状影、管状ないし嚢状の気管支拡張所見、斑状の濃度上昇、無気肺所見、などであった。分布は上葉～下葉に至るまではほぼ肺内全域に両側性、びまん性に広がっていた。わが国のCFに認められる胸部画像所見は、これまでの成書に記載された欧米のCF症例の画像所見ときわめて類似した特徴を有していた。

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外分泌管腔臓器を冒す常染色体劣性遺伝性疾患であり、多機能蛋白であるcAMP依存性Cl⁻イオンチャネルCFTRをコードする遺伝子の突然変異に起因する^{1~5)}。

CFは欧米白人種にきわめて高率に発症する疾患であるが、一方日本人をはじめとする東洋人種におけるCFの発症頻度はきわめて低いと考えられている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から29例の確診例が報告され、その後Yamashiroらはわが国で報告された文献上の約120例のCF臨床診断例をまとめ、発症頻度を出生35万人あたり1人程度と推定した⁶⁾。これはハワイ在住の東洋人でのCF発症頻度である「出生9万人以上あたり1人」と矛盾しないため⁷⁾、わが国ではおよそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えるとよいと思われる。

CFは様々な臓器障害を呈するが、呼吸器病変は最も予後を左右する病態であり、かつ大半の症例が現在でも呼吸不全で不幸な転帰を迎え

ている¹⁾。この様な背景の中で、わが国でのCF症例での呼吸器病変を検討した報告はほとんどないのが現状である。当厚労省研究班の活動の一環として2013年度より始まったCF症例登録制度では、国内の複数施設から確診例および疑い例を含むCF症例がかなりの数で登録された。今年度はこれらの症例における胸部画像の特徴に関して検討し、欧米Caucasian CF症例との異同を評価した。

B. 研究方法

登録された生存例16症例、死亡例2例の計18例のCF症例のうち、CT画像が複数断面で確認できる13例につき検討を行った。胸部CTで検出できる病変を、気管支拡張(管状、嚢状を含む)、小葉中心性粒状影、斑状影、無気肺、嚢胞性変化に分類してその有無を確認した。また、気道病変の成因に密接にかかわる緑膿菌感染の有無に関しても、症例カードから情報の得られる範囲内で検討した。

倫理面への配慮：患者情報は性別、年齢以外匿名として、個人情報特定できない配慮を行った。

表 1 わが国の CF 登録症例の胸部画像所見

症例番号	性別	年齢	緑膿菌気道感染	胸部 Xp	胸部 CT				
					気管支拡張	小葉中心性粒状影	斑状影	無気肺	嚢胞性変化
A1	M	24	+	円形無気肺	-	-	-	+	-
A2	F	36	+	過膨張, 開胸術後	+	+	-	-	+
A3	M	29	+						
A4	M	23			+	+	+	-	-
A6	F	5	-		-	+	+	+	-
A7	M	4	+						
A8	M	17		浸潤影, 気管支拡張	+	+	+	-	+
A9	F	5	-						
A10	F	8	-		+	-	-	-	-
A11	F	6	-	浸潤影, 気管支拡張					
A12	M	1							
A13	F	5	-	斑状影, 気管支拡張	+	+	+	-	-
A14	F	9	-		+	-	-	-	-
A15	F	10			+	+	+	-	-
A16	M	25	+		+	-	+	+	-
A17	F	7	-		+	+	+	-	-
B1	M	1	+	斑状影, 気管支拡張	+	-	+	+	-
B2	M	34	+	気管支拡張, 嚢胞	+	-	+	-	+

(A: 登録時生存例, B: 登録時死亡例)

C. 研究結果

症例番号の A1~17は調査登録時で生存例, B1~2は死亡例である。胸部単純 X 線写真のある症例ではその所見も加えた。さらに, 胸部 CT 所見に関しては, 上記所見の有無を記載するとともに, 定量ないし半定量的な評価については今回は行わなかった。

その結果は表 1 に示す通りである。胸部所見は基本的に患者の年齢, 罹病期間, 気道感染症起炎菌における緑膿菌の関与, などによって概ね共通の所見を呈していた。胸部 X 線写真では気管支の透亮像を伴う浸潤影, 気管支の拡張像が半数以上の症例で認められた。胸部 CT では嚢状ないし管状の気管支拡張が胸部 CT の評価可能な 13 例中 11 例 (84.6%) に, 斑状影が 8 例 (61.5%), 小葉中心性粒状影が 7 例 (53.8%), 無気肺 5 例 (38.5%), 嚢胞性変化 3 例 (23.1%) に認められた。気管支拡張, 嚢胞性変化は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造改変と考えられ, 緑膿菌の持続的気道感染のある症例は画像で確認できる気管支の構造改変に

加え, 患者年齢も多くが高く, CF 発症からの経過の長さが, 画像所見, 難治性緑膿菌気道感染の成立に密接に関わることが推察された。

主な画像所見を典型例で提示すると, 症例 A8 は 17 歳男性で, 胸部 X 線検査では両肺中下肺野に斑状の浸潤影と下肺野に管状の気管支拡張所見が認められ, 胸部 CT では左右肺に斑状に広がる小浸潤影, 小葉中心性の小粒状影, 気管支拡張, 上葉の一部に嚢胞形成が認められる (図 1)。症例 A17 は 7 歳の女兒で, 胸部単純 CT では右肺優位で, 斑状影, 小葉中心性の小粒状影, 嚢状・管状の気管支拡張所見が認められる (図 2)。

D. 考察

今回登録されたわが国の CF 症例は小児から成人まで年齢構成では幅広く分布していた。画像データで観察可能な病変は, 小気管支や細気管支を中心とした炎症所見を表わす小葉中心性の小粒状影, 炎症反復の結果生じた管状や嚢状の気管支拡張所見, 気管支肺炎を表わす斑状

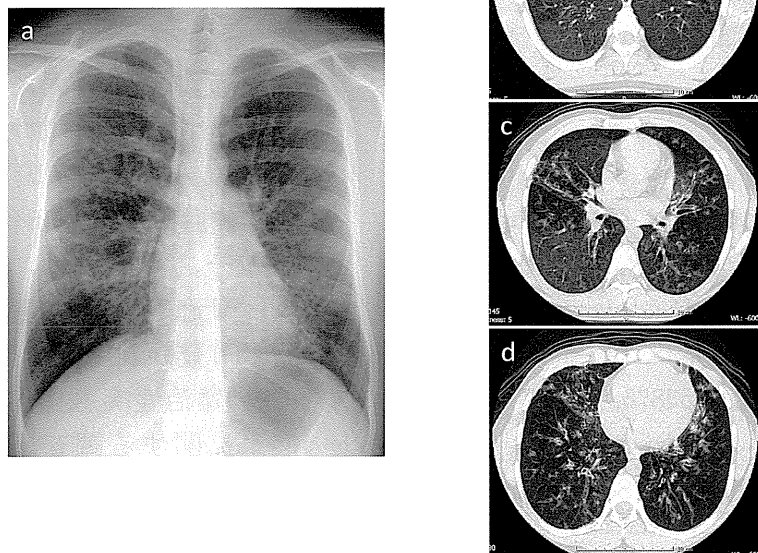


図 1

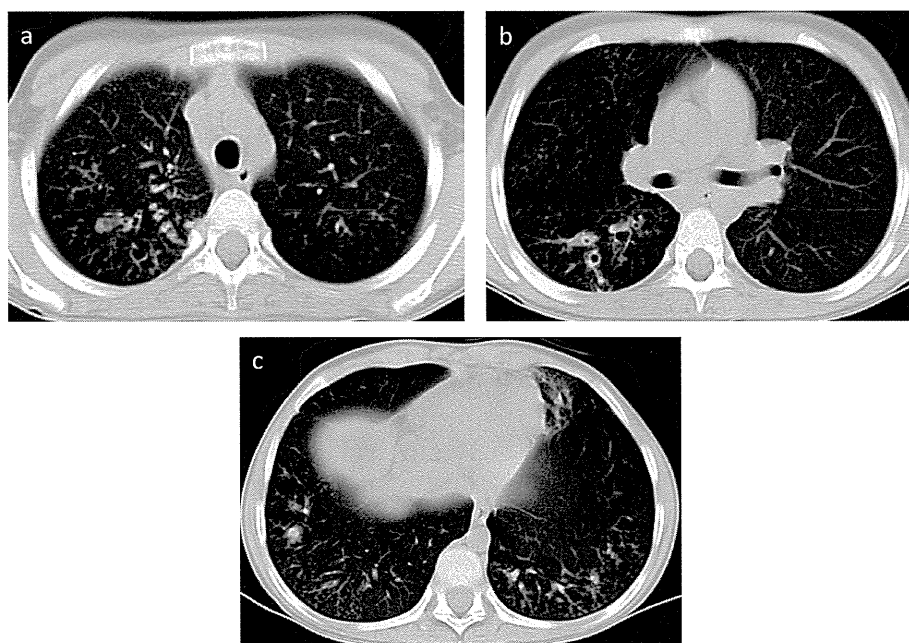


図 2

影，肺胞の破壊と気腔拡大を表わす嚢胞性変化，などと記載することができる．とくに，気管支拡張所見は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造改変と考えられ，年齢が比較的高く，CF としても罹病期間の長い症例に認められている．また，緑膿菌の喀痰からの持続検出は同様に罹病期間，重症度に相関しており，気管支拡張や嚢胞などの colonization しやすい形態的環境が関与しているものと考えられる．

一方，肺炎を示唆する浸潤影のうち，比較的

小範囲の斑状影は，気道病態に加えて肺実質の感染症である気管支肺炎の存在を意味しており，時に増悪して入院治療を要する際に，比較的高頻度に検出されることが伺われた．

これらの所見は，従来欧米人の小児や成人の CF 患者で認められる画像所見として成書に記載された報告にきわめて酷似しており，今後 CF が疑われる症例では画像所見からも CF 診断へのアプローチが可能であることを示唆している^{8,9)}．

E. 結論

CF 症例登録制度に国内の複数施設から登録された CF 症例のうち、胸部画像に関して解析可能例において欧米 Caucasian CF 症例との類似性を確認した。

F. 参考文献

1. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, p3799–p3876, 1995.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256: 774–779, 1992.
3. 吉村邦彦. 日本における嚢胞線維症. *呼吸*, 30 (6): 535–545, 2011.
4. Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: S47–S53, 1995.
5. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
6. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 24: 544–547, 1997.
7. 吉村邦彦, 江島美保. XV 膜輸送系の異常: 嚢胞性線維症. 先天性代謝異常症候群(第2版) 下. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20: 821–830, 2012.
8. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, Yankaskas BC, Johnson RC, Leigh MW. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 943–950, 2007.
9. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc*, 4: 310–315, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 嚢胞性線維症(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 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 225–247.
- 2) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 嚢胞性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 難治性疾患克服研究事業 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 248–252.
- 3) 吉村邦彦, 安斎千恵子. 嚢胞性線維症に対する新たな薬物療法. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 255–258.
- 4) 吉村邦彦. cystic fibrosis と鼻副鼻腔病変. *JOHNS* 2013; 29(5): 871–875.

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

鼻粘膜 CFTR 転写体の発現低下を確認した気管支拡張症の 1 成人例

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

中茎みゆき, 近藤志保 (名古屋大学大学院健康栄養医学)

高戸葉月 (金沢大学附属病院呼吸器内科), 山本明子 (名古屋大学総合保健体育科学センター)

藤木理代, 北川元二 (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)

成瀬 達, 近藤 啓 (みよし市民病院)

【研究要旨】

患者は気管支拡張症を呈する38歳女性。血液より抽出した DNA を用いて, *CFTR* 遺伝子の27エクソン部, プロモーター部の上下流の直接シーケンス法および MLPA 法による遺伝子解析を行ったが, CF 原因変異は検出されなかった。鼻粘膜スワブを用いて *CFTR* 転写体解析を行ったところ, 全長の保存されている *CFTR* 転写体量が健常人の約10%に減少していることが示された。この患者の汗中 Cl^- 濃度は境界領域(53.6 mM)であった。

A. 研究目的

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。現時点で1,900以上の *CFTR* 遺伝子変異・多型が報告されている¹⁾。両方のアレルに重度の変異があり CFTR 機能が95%以上失われると, 繰り返す呼吸器感染, 膵外分泌機能不全, 胎便性イレウスなどを伴う典型的(古典的)CF を発症する。一方, 変異の組み合わせにより CFTR 機能がある程度残存すると, 副鼻腔炎, びまん性汎細気管支炎, 慢性膵炎, 先天性両側輸精管欠損症など単一臓器のみが障害される非古典的 CF あるいは *CFTR* 遺伝子関連疾患を発症する²⁾。

今年度は, 気管支拡張症を呈する38歳女性の *CFTR* 遺伝子及び *CFTR* 機能を解析した。

B. 研究方法

1. 症例の概要

19歳頃に気管支拡張症を指摘され, びまん性汎細気管支炎と診断された。マクロライド療法が奏功せず, 緑膿菌感染を繰り返し, 徐々に呼吸機能が悪化, 現在は, 在宅人工呼吸器を導

入し, 外出時は酸素吸入を行っている。明らかな消化器症状は見られない。

2. シーケンス解析

末梢血より DNA を抽出し, *CFTR* 全27エクソンとその上下流数百 bp 及びプロモーター部(5'上流約1,000 bp まで)の塩基配列を直接シーケンスした。

3. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)解析

MLPA は, 目的遺伝子上での数エクソンに渉るような欠損や重複などの genomic rearrangement を定量的に検出する解析方法である。ゲノム DNA を, SALSA P091-C1 *CFTR* MLPA キット(MRC Holland)を用いて解析した(詳細は, 2012年度の報告書参照)³⁾。

4. *CFTR* mRNA の解析

鼻粘膜拭い液より mRNA を抽出し, *CFTR* の複数のエクソンをまたぐように RT-PCR を行った。

5. 汗中 Cl^- 濃度測定

Wescor 社製 Macroduct 汗収集システム⁴⁾を使用したピロカルピン導入法にて実施した。 Cl^- 濃度測定には Sweat-ChekTM 汗電導度アナライザー⁴⁾及び高感度 Cl^- 電極⁵⁾を使用した。

(倫理面への配慮)

「腭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審査委員会にて承認済(650, 平成20年9月11日承認)である。

C. 研究結果

1. ゲノム遺伝子のシーケンス解析

明らかな CF 原因変異は検出されなかった。多型のタイプは, TG12-T7/TG12-T7 (intron 8 の TG repeat-poly T), V/V470(exon 10), I/V556(exon 11)であった。

2. MLPA 解析

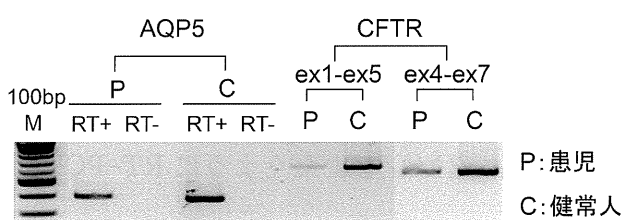
genomic rearrangement は認められなかった。

3. CFTR 転写体の解析

図1に CFTR 転写体の RT-PCR 結果を示す。アガロース電気泳動後の PCR 産物のバンドの濃さをデンシトメーターで読み取り定量化した。患者と健常人サンプルの RNA 回収量の差を, AQP5 の発現量を指標として補正した。exon 4-7 の PCR では, 患者の CFTR 転写体量が健常人の約50%に減少していた。exon 1-5 の PCR では, 患者の CFTR 転写体量が健常人の約10%に減少していた。解析を3回繰り返したが, いずれも同様の結果が得られた。

4. 汗中 Cl⁻ 濃度測定

汗の採取量は 35 μ L であった。Sweat-ChekTM 汗電導度アナライザーで測定, 換算した Cl⁻ 濃度は 47 mM, 高感度 Cl⁻ 電極で測定した Cl⁻ 濃度は 53.6 mM であり, 境界域であった。



	patient	control	patient/control
AQP5	1.00	1.00	1.00
CFTR ex1-ex5	0.08	0.69	0.12
CFTR ex4-ex7	0.56	1.10	0.51

図1 鼻粘膜スワブから抽出した転写体の RT-PCR

D. 考察

CFTR 遺伝子解析として, 直接シーケンスと MLPA を行ったが, 患者に CF 原因変異は検出されなかった。患者は I556V 多型(ヘテロ)を有しているが, 当研究室のデータでは I556V 多型は健常人162人中11人に見られ, CF あるいは CFTR 関連疾患との関連は無いと考えられる。

intron 8 の TG repeat は repeat 回数が多い方が exon 9 をスキップしやすく, 470V 型の CFTR 機能は470M 型より低い⁶⁾と報告されている。患者の多型は, 12/12(TG), V/V470であった。両アレルに TG12-470V を持つ日本人は稀であり, この遺伝子型が CFTR 発現に与える影響は分かっていない。

この患者の CFTR 発現レベルが, CF あるいは CFTR 関連疾患を引き起こすほどに低下しているかどうかを検討するために鼻粘膜の CFTR 転写体を解析した。CFTR の発現量を評価するために, AQP5 を内部基準として CFTR 転写体量を解析した。exon 1 から始まる CFTR 転写体については, 患者の転写体量が健常人の10%程度に減少していた。一方, exon 4 から始まる CFTR 転写体については, 患者の転写体量が健常人の50%程度に減少していた。この結果は, 患者では両アレルともにスプライシング異常など何らかの転写異常が起こっており, 結果として exon1 を持つ CFTR mRNA の発現量が正常の10%程度まで減少していることを示している。今回観察された mRNA 発現量低下が TG12-470V 遺伝子型による exon 9 のスキップと関連があるか, あるいは TG12-470V 遺伝子型とリンクした別の変異により引き起こされているのかは不明である。

我々は, 以前, 片側アレルに dele16-17b 変異を持つ日本人 CF 患児において, もう一方のアレル由来の CFTR mRNA が exon 1 を欠損していたと報告した^{7,8)}。この患児では, exon 16-17b を含む転写体に exon 1 上の primer に反応するものは検出されなかった。今回の女性患者では, 10%程度ではあるが exon 1 上の primer に反応する転写体が存在するため, CFTR 遺伝子異常のタイプは異なると考えら

れる。

今回の女性患者に発現している exon 1 を持つ CFTR 転写体(健常人の10%)の一部は exon 9 をスキップしていると推定されるため、鼻粘膜における正常な CFTR タンパクの発現量は 10%よりさらに低く、残存している CFTR 機能も10%以下であると推定される。CFTR 機能低下(汗中 Cl⁻ 濃度)は境界域であり、明らかな膵外分泌機能不全は見られない。この患者の病態は、膵外分泌機能が保たれる(pancreatic sufficient)比較的軽症の CF あるいは CFTR 関連疾患に相当すると考えられる。

わが国の CF では、全エクソンとその上下流の直接シーケンス及び MLPA 解析を行っても、約16%のアレルには CF 原因遺伝子変異が検出されない。このような症例では、鼻粘膜スワブの CFTR 転写体解析を行う必要があると考えられる。

E. 結論

気管支拡張症を呈した 38 歳女性患者の CFTR 遺伝子解析及び CFTR 機能解析を行った。ゲノム解析では CF 原因遺伝子変異は検出されなかったが、鼻粘膜スワブ中の全長 CFTR 転写体量が健常人の10%程度に減少していた。汗中 Cl⁻ 濃度は境界域であった。比較的軽症の CF あるいは CFTR 関連疾患に相当する病態と考えられる。

F. 参考文献

1. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on>.
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 大槻 眞, 成瀬 達, 編 膵嚢胞線維症の診療の手引き アークメディア(東京)2008
3. 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 近藤志保, 藤木理代, 北川元二, 洪 繁, 成瀬 達. わが国の Cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子解析 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;

367-370.

4. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 膵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; 12-21.
5. Naruse S, Ishiguro H, Shirota K, Nakakuki M, Yamamoto A, Kondo T. Sweat chloride measurement with a highly sensitive electrode. *Pancreas*. 2006; 33: 100.
6. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, et al. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet*. 2004; 41: e55.
7. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko S, 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(7): 427-433.
8. 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 近藤志保, 藤木理代, 北川元治, 洪 繁, 成瀬 達. わが国の Cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子変異の特徴 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24年度総括・分担研究報告書 2013; 264-268.

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

Ⅳ. 自己免疫性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

自己免疫性膵炎の実態調査（第3回全国調査）二次調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

菅野 敦，正宗 淳（東北大学病院消化器内科）

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）

川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），西森 功（西 森 医 院）

辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

2011年の自己免疫性膵炎（AIP）受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査一次調査の結果から、AIP の症例ありと回答のあった356施設を対象に二次調査を行った。185施設から、男性703例女性217例、不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例、継続療養患者は699例、不明9例、平均年齢66.3±11.0歳であった。画像所見において、膵全体の腫大を呈した症例は52.6%と約半数であり、2/3の腫大を呈する segmental type の症例は27.6%、1/3未満の腫大を呈する focal type の症例は17.7%であった。血清学的項目では、高 IgG4 血症が全体の83.4%と高い陽性率を示したが、抗核抗体（33.5%）、高 IgG 血症（56.4%）、リウマチ因子（21.7%）などの陽性率は低かった。AIP 全体の45.4%で膵臓の組織学的検討が行われており、そのうち63.8%の症例で EUS-FNA が施行されていた。ステロイドは全体の81.3%の症例に投与されており、その効果は良好であった。再燃は22.2%の症例に認められ、大部分の症例でステロイドの増量により治療されていた。これらの結果が、AIP の診断や病態解明、治療指針へ応用されることが期待される。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（Autoimmune pancreatitis: AIP）は、1995年に初めて報告された疾患概念であるが¹⁾、現在でもなお、疫学、病態、治療法などの実態について不明な点が多い。2011年に国際コンセンサス診断基準（International Consensus Diagnostic Criteria, ICDC）が公表されたことを受け²⁾、日本の AIP 臨床診断基準が改訂された³⁾。新たな診断基準に基づいて診断された AIP の実態を調査するため、第3回 AIP 全国疫学調査を行った。2011年の受療者を対象とした一次調査の結果から、AIP の推計年間受療者数は5,745人（95%信頼区間：5,325-6,164人）、年間罹患患者は1,801人（95%信頼区間：1,597-2,018人）で、推計年間受療者数は第2回調査と比較し、2.1倍に増加していた。今年度は、AIP の臨床像を明らかにするために、二次調査を実施した。

B. 研究方法

1. 二次調査

一次調査で AIP 症例ありと回答のあった356施設を対象に二次調査を行った。調査票は、臨床診断基準2011における診断項目の調査を中心に作成した（図1）。2013年1月に調査票を発送し、2013年6月末日を回収期限とした。同日までに未回答の施設については、再度協力依頼の手紙を送付し、最終的に2013年9月末日を回答期限とした。

（倫理面への配慮）

本研究は研究代表者の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け（承認番号：2012-313）、「疫学研究に関する倫理指針（平成20年文部科学省・厚生労働省告示第1号）」に従い施行した。

資料 2

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
難治性膵疾患に関する調査研究(下瀬川班)

「自己免疫性膵炎全国調査」二次調査票

貴施設からご返答いただきました自己免疫性膵炎患者さん用の二次調査票をお送りします。2011年に受療しました自己免疫性膵炎症例を自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に従って記載ください。尚、本調査票における新規とは 2011 年の 1 年間に新たに発症し診断された自己免疫性膵炎症例とし、継続とは 2011 年以前に診断され、継続診療または経過観察された症例と致します。

1. 症例登録

新規・継続 (新規・継続)

施設名・診療科 () 記載者 ()

記載年月日 (年 月 日)

施設症例番号 ()

年齢 () 性別 (男性・女性) 体重 () kg 身長 () cm

生年月日 (年 月 日)

初診時年月日 (年 月 日) 確定診断日 (年 月 日)

初診時症状 (腹痛 黄疸 肝機能障害 なし その他 ())

家族歴 (なし 急性膵炎 慢性膵炎 膵癌 糖尿病 肝疾患 腎疾患 呼吸器疾患 心疾患
神経疾患 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎 クローン病 その他) その他 ())

既往歴 (なし 急性膵炎 慢性膵炎 膵癌 糖尿病 肝疾患 腎疾患 呼吸器疾患 心疾患
神経疾患 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎 クローン病 その他) その他 ())

糖尿病 (有 無 有の場合 治療歴 食事療法のみ 内服薬のみ インスリン)

アレルギー疾患の既往歴 (アレルギー性鼻炎 気管支喘息 アトピー性皮膚炎 類天疱瘡 その他 ())

飲酒歴 (有 無 不明)

有の場合 アルコール摂取頻度 毎日 週 3-5 日 週 1-2 日 たまに () 歳～ () 歳まで)

アルコールの種類 ビール 日本酒 焼酎 ウイスキー ワイン

一日あたりの飲酒量 エタノール換算 <20g/日 20～50 g/日 50～80g/日 80g/日 <

喫煙歴 (現在喫煙中 禁煙中 非喫煙 喫煙本数 本/日 () 歳～ () 歳まで)

図 1

C. 研究結果

1. 二次調査結果

1) 患者内訳

356施設中187施設(52.5%)から回答を得た。男性703例、女性217例、不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例、継続療養患者は699例、不明9例であった。平均年齢は66.3 ± 11.5歳で、年齢分布は60-69歳と70-75歳が中心であった(図2)。以下、項目毎の結果を報告する。回答により記載されていない項目もあるため、項目によって対象症例数が異なる点をあらかじめお断りしておく。

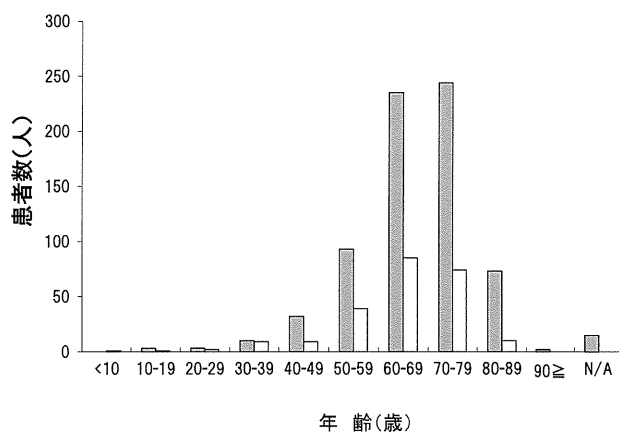


図 2