

慢性膵炎合併膵癌と差が認められた。また，reprimo 蛋白の免疫染色結果でも膵癌と比べて慢性膵炎例で reprimo 蛋白の発現が有意に高く，慢性膵炎では reprimo 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 reprimo 遺伝子プロモーター領域のメチル化による reprimo 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

reprimo 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違は明らかでなく，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 pancreatic 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

腓膵胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度

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）、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，菊田和宏（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】

腓膵胞線維症(嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF)の診断と治療に関する情報を主治医と研究者の間で共有することを目的として、2012年度に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>)を作成した。登録制度には、CFの診療にあたる主治医(現在、25名の患者を受け持つ23名)、診断あるいは治療に関する助言のできる相談医、汗試験あるいは遺伝子診断を提供できる協力施設、栄養学の専門家、原因分子CFTRの専門家などが参加している。2013年度より、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。初回調査では、2012年以降に亡くなった患者を含めて、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、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

腓膵胞線維症(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、膵、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腓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、トービイ®: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、2013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登録制度の事務局を、名古屋大学総合保健体育科学センター大学院医学系研究科健康栄養医学研究室に置いた。
2. 主治医登録は、2009年の全国疫学調査に協力いただいた主治医、および事務局が汗中Cl⁻濃度測定あるいはCFTR遺伝子解析の依頼を受けた主治医に依頼した。また、プルモザイム[®]、トービイ[®]、リパクレオン[®]を販売する製薬会社に、これらの薬を処方した主治医に対して事務局へ連絡するように伝達を依頼した。
3. 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(資料1)を送付し、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)

1. 個人情報の保護のための取り決め
 - 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、および製薬会社は、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) 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報告書または論文として公開す

る。

2. 利益相反に関する取り決め
 - 1) 事務局、主治医、相談医、および製薬会社は、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。
3. 症例調査は、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. CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医23名、汗試験を提供する3協力施設、CFTR遺伝子解析を提供する2協力施設、診療の助言をする相談医12名、栄養管理の専門家、原因分子CFTRの専門家などが参加している(図1)。
2. CF登録制度のウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開設した。難病情報センター、日本脾臓学会のウェブサイトからリンクされている。
3. 2012年以降に亡くなった患者を含めて、23例(男性11例、女性12例)の調査個人票が得られた(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、脾外分泌機能不全、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

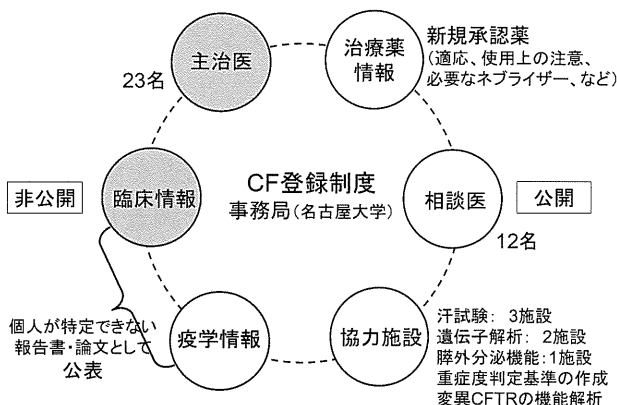


図1 脾嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度

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

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.

D. 考察

今後の CF 登録制度の運用としては, 各症例の病状の経過を1年毎に調査し新規承認薬の効果と副作用を調べる, 情報交換会を開催する, 重症度の判定基準を作成する, 必要であれば現行の CF の診断基準を見直す, 研究成果を公表する, などの活動を予定している. 現在の CF 登録制度のウェブサイトは医師や医学研究者を対象に作成されている. CF の診療には, 患者自身と家族, 看護師, 理学療法士, 栄養士などのスタッフの参加が不可欠である. 今後, 一般利用者向けのページ, 肺理学療法や栄養指導に関する情報のページなどを加えていく予定である.

現在, 米国の CF 患者の半数は30歳代後半まで生きる⁷⁾. 図2は, 当研究班が実施した過去4回(1994, 1999, 2004, 2009年)の全国調査で集計された症例に, その後に CF 登録制度事務局が把握した症例を合わせた計95例の生存曲線であるが, 平均生存期間は20.2年である. 男女

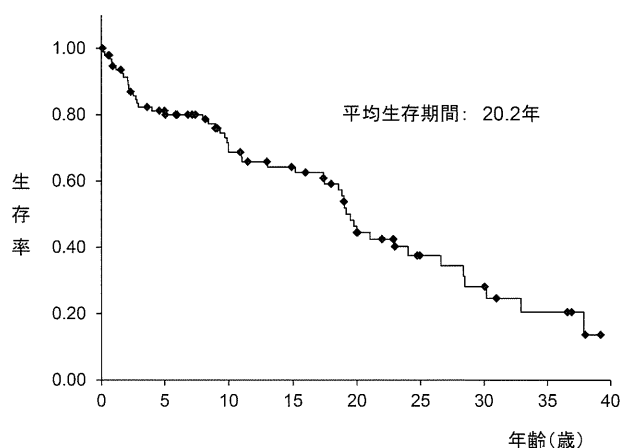


図2 わが国のCF(95症例)の生存曲線

で比較すると, 女性の症例がより若年で死亡することが多い(図3). カナダの cystic fibrosis registry のデータ (http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011_FINALOnlineEN.pdf)でも, 女性患者の方がやや予後が悪い. また, 1988年5月以前に生まれた症例に比べて, 1988年6月以降に生まれた症例の方が生存期間が短い(図4). 実際, 登録制度を利用した今回の調査で個人票が得られた23例の年齢の中央値は9歳である(表1). 新生児期~幼児期に診断される症例が増えたこと及び重症の症例が多いことが理由としてあげら

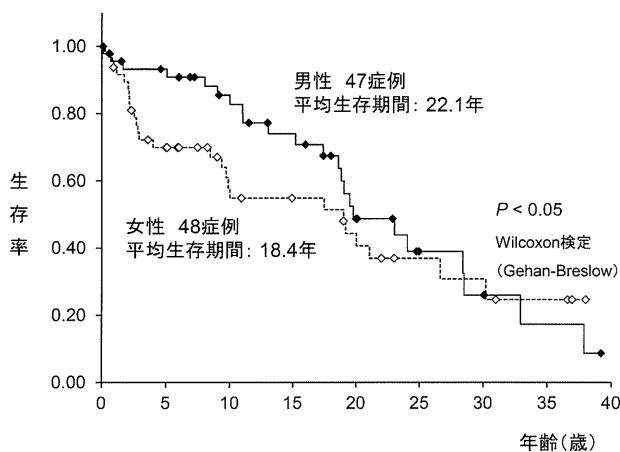


図3 わが国のCFの生存曲線：男女の比較

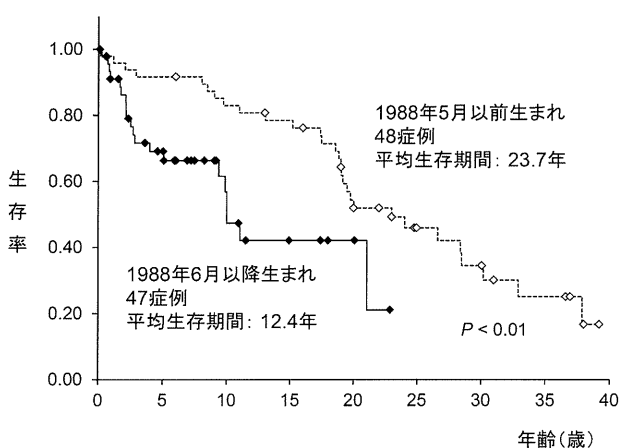


図4 わが国のCFの生存曲線：年代による比較

れるが、わが国のCF患者の予後が欧米に比べて悪いことが再確認された。今後の調査を通して、新規承認薬の効果を検証する。

E. 結論

CFは、わが国では稀な疾患であるため診療に必要な情報が限られていた。CFの診療に関する情報を主治医と研究者の間で共有するために、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。今後、この制度を利用して、新規承認薬の効果と副作用を調査し、重症度の判定基準を作成する予定である。

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, 中茎みゆき, 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. 石黒 洋, 成瀬 達 嚢胞性線維症に光(海外文献和訳), 日本における嚢胞性線維症 日経サイエンス 41; 2011: 88-95.

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, Shimosogawa 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】

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。平成24年4月開催の腭嚢胞線維症に関する会議での議論をふまえ，腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）登録制度を新設した。この制度のもとで主治医へのCFの診断と治療薬の情報提供に努めた。平成23年4月から平成25年11月までの32ヶ月間，新薬の使用状況と副作用を調査し，新薬が必要とする患者に行き渡っていることを確認した。3件の副作用報告があったが，喉頭痛など吸入療法では予期された副作用であり，経過とともに消失した。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1台であった。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。今後CFの早期診断と新薬の普及により患者の生命予後の改善が予想される。今回，医療費負担が高額なため新薬を中止した2例の報告があったので，成人例における経済負担の軽減対策が必要と考えられた。

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⁾。

一方，欧米ではCFは最も頻度の高い遺伝性疾患であるため，各種治療法が開発されてきた³⁾。その結果，米国のCF患者の生存期間の中央値は37.4歳に達している⁴⁾。わが国では患者数が少ないので治験が施行できず，これらの治療法を利用できなかった。しかし，平成22年度の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2倍に延び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の異常高値（CFTRチャ

ネル機能の異常)を示す必要がある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。ここでは平成23年度から平成25年度に難治性膵疾患に関する調査研究班(研究班)が行った新規に承認されたCF治療薬および診断装置に関する調査活動の概要と、現時点での問題点を述べる。

B. 研究方法

調査の対象期間は平成23年4月から平成25年11月までの32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・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。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に平成25年11月末の新規承認薬の使用状況を示す。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)

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

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

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確定、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、平成22年5月に厚生労働省から膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の治療薬を開発する企業の募集および開発要請が行われた。その結果、平成23年度から24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使用可能となり、1997年の米国と同じ状況³⁾になった。高力価のパンクレアチン製剤が最初に承認された平成22年8月時点の課題は、どのようにして全てのCF患者に必要なとされる薬を提供することであった。難治性膵疾患に関する調査研究班では、開発要請が行われた時点で平成22年度に施行した第4回膵嚢胞線維症全国調査¹⁾に基づき、CF患者の主治医に連絡を取り、未承認薬の使用状況に関する調査を行った⁸⁾。30症例の主治医に未承認のCF治療薬の使用経験についてアンケートを送付し、11症例の主治医から回答を得た。同時に今後の承認に必要な調査および治験には6~7名の患者から協力可能との返答を得た。パンクレアチン製剤(リパクレオン[®])の製造販

売承認の条件に全例の副作用調査があったので、研究班から主治医に連絡を取った(図1)。主治医が本剤の適応ありと判断した患者については、主治医の了解の基に、主治医名を製薬会社に通知した。その後、製薬会社から主治医に副作用調査の説明後、所属施設と副作用調査の契約がかわされた。

平成24年3月にドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])が承認され、1)すべてのCF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)を検証することが緊急の課題となった。そこで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た後、下瀬川班長により製薬会社の担当者を含めた研究班の会議(平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議)が平成24年4月29日に開催された⁹⁾。この会議では、上記1)~3)の目標を達成するために、研究班と製薬会社における(1)患者情報の共有のありかた、(2)患者の個人情報の保護、および(3)利益相反について話合われた(資料1)。その結果、患者の個人情報の保護ならびに治療薬の評価における利益相反を避ける必要があることが認識された。そこで新たに膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度¹⁰⁾を設けることになった。この制度に登録した主治医は研究班の調査研究に参加して、CF患者の診

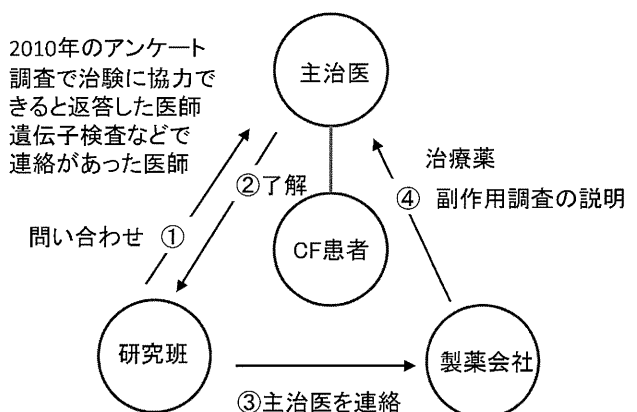


図1 これまでの主治医情報の流れ。2010年時点で研究班が把握していた①CF患者の主治医に連絡を取り、②主治医が治療薬の適応ありと判断し、副作用調査に協力可能と返答があった症例について、③研究班から主治医名を製薬会社に通知。その後、④製薬会社が副作用調査に関する契約を所属施設と締結。①から④の情報の流れの中で主治医名以外の患者情報は伏せられている。

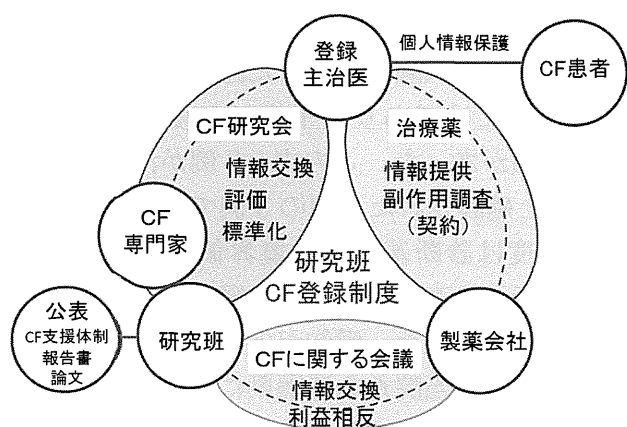


図2 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度。主治医はCF患者の主治医であることを事務局に登録する。主治医は研究班の調査研究に参加し、CFの診断と治療に必要な情報を共有する。研究班はCFの専門家と主治医の協力のもとに治療薬の評価を行う。CFに関する会議は新薬情報、重大な副作用情報、利益相反に関わる問題などが生じた時に開催する。

断と治療に関する情報を共有することになった。

図3にCF登録制度における情報の流れを示す。研究班(登録制度事務局)はすべてのCF患者に必要な薬を提供する窓口として、治療薬の情報を登録主治医に提供する。主治医は患者に治療薬の適応があると判断した場合に製薬会社に連絡することとし、この過程には研究班は関与しない。尚、すべてのCF患者に治療薬が提供されていることを確認するため、製薬会社に使用患者数や副作用報告などを研究班へ提供していただく。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ー®は8例で使用開始となっていた。CF登録制度の登録患者の内、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

CF登録制度における治療薬に関する情報の流れ

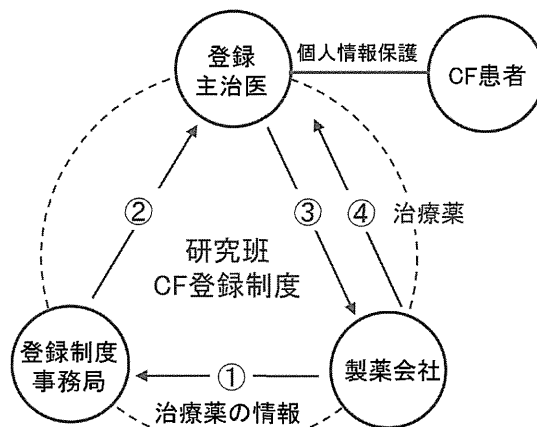


図3 CF登録制度における治療薬に関する情報の流れ。①製薬会社は治療薬の情報をCF登録制度の事務局に提供する。②事務局は情報を主治医に伝達する。③主治医が治療薬の適応ありと判断すれば製薬会社に連絡する。その後、④製薬会社が副作用調査に関する契約を所属施設と締結。①から④の情報の流れの中で、患者情報が主治医以外に漏れることはない。また③④の情報の流れの中で、研究班が製薬会社と接することはない。製薬会社は①の流れの中で、使用患者数や副作用状況など可能な範囲で研究班に情報提供を行う。

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¹¹⁾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¹²⁾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¹³⁻¹⁵⁾。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¹⁴⁻¹⁷⁾。

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嚥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。今後、CF登録制度(図2)の中で評価が行われる予定である。

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。成人の腭嚥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

平成25年1月までに市販開始となった腭嚥胞線維症(嚥胞性線維症CF)の治療薬(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マイシン吸入薬)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と、重篤な副作用の発生がないことが確認できた。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、CFの早期診断とこれらの治療薬の普及により患者の生命予後の改善が予想される。特に成人例では医療費負担が増すことが確実であるので、その軽減対策が必要である。

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回腭嚥胞線維症全国調査 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. 腭嚥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. 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/>)
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. 嚢胞性線維症の診断基準. 嚢胞性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. 嚢胞性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. 成瀬 達, 石黒 洋, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 下瀬川徹, 菊田和宏. 嚢胞性線維症の未承認薬の使用状況. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性嚢疾患に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書2011: 305-311.
9. 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 (共同研究). 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.
10. 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. 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.
11. 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.
12. 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. 嚢胞性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) 「難治性嚢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.
13. 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.
14. 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.
15. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring 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.
16. 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.
17. 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

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班

平成 24 年度 膵嚢胞線維症に関する会議

日時:平成 24 年 4 月 28 日(土)13:00～(2 時間程度)

場所:東京ステーションコンファレンス 4 階 401 会議室

参加予定者:14 名(別紙参照)

資料: ①平成 20～22 年度研究報告書 膵嚢胞線維症の未承認薬使用状況(p.424-430)

②平成 23 年度研究報告書 第 4 回膵嚢胞線維症全国調査 二次調査の解析(p.341-354)

③ // 膵嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況(p.355-358)

1. 班長挨拶
2. 自己紹介
3. 討議事項
 - (1) 本会の目的
 - ・すべての患者に必要な薬を提供すること
 - ・副作用に速やかに対応すること
 - ・効果(予後)を検証すること
 - (2) 患者情報の共有のありかたについて
 - (3) 患者の個人情報の保護について
 - (4) 利益相反について
 - (5) 今後の運営方法について
4. 今後の会議日程について
5. その他

なお、各社のご出席者様には、承認後の市販後副作用調査をふまえて、簡単な現況報告、相互協力可能(不可能)な範囲、情報共有方法など今後の希望などについて述べて頂くことになるかと存じます。

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）

伊藤 治，濱田広幸，柴田時宗（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）

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）

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、膵外分泌機能が保持された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ン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

比べチャン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. そこで平成24年度には, 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⁾. 平成25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: 健康乳幼児. みよし市天王保育園および明知保育園の1歳から6歳までの園児で, 文書にて保護者の同意を得た健常園児110名(男64名, 女46名)を対象とした. 検体は保育園で毎朝回収後 4°C で保管し, みよし市訪問看護テーションのスタッフが午前中に回収して, 測定まで -20°C で保存した. CF 患者. CF 登録制度の登録主治医20名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同定番号のみを記載し, 入手情報は採取時の年齢, 性, 身長, 体重とした. 患者が検体を直接みよし市民病院に発送できるように受取人払いクール宅急便としたが, 送り主および住所は主治医とその所属施設とした. CF 患者16名(男性8名, 女性8名)の検体を受領し, 測定まで -20°C で保存した.

Standard Curve of ELISA

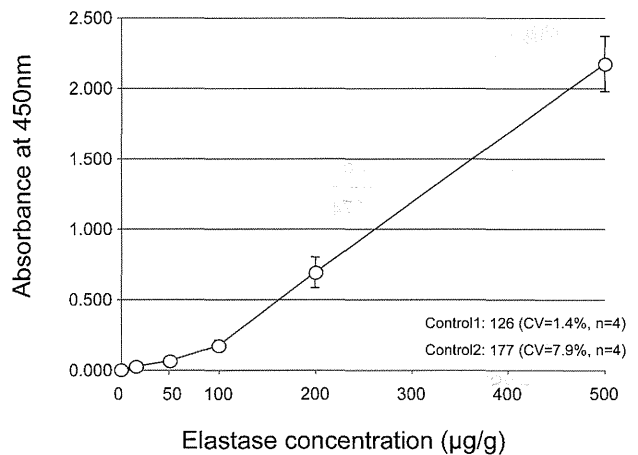


図1 便エラスターゼ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法の標準曲線.

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. 図1に標準曲線を示す. 標準検体1 ($126 \mu\text{g/g}$) および標準検体2 ($177 \mu\text{g/g}$) の CV はそれぞれ1.4%および7.9% ($n=4$)であった. 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). 本研究に協力された保育園長に研究内容を文書および口頭で説明し, 了解を得た. 次に園長から保護者に口頭にて説明を行い, 文書にて同意を示された保護者にのみ, 検体採取を依頼した. CF 患者の本研究への協力は, 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) 健康幼児の便中エラスターゼの分布

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

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。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。

(3) 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。

(4) 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

CF患者の便中エラスターゼ

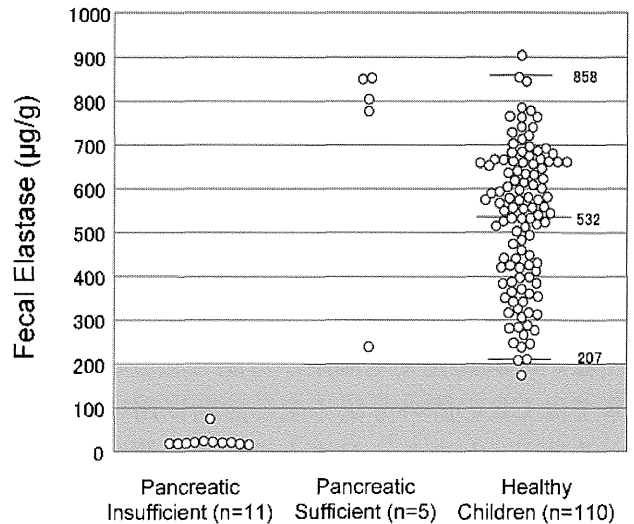


図 2 CF 患者の便中エラスターゼ濃度。臨床的に膵外分泌不全のある患者 (Pancreatic Insufficient) とない患者 (Pancreatic Sufficient) の比較。健康児はみよし市の1歳から6歳までの保育園児。基準値 ($200 \mu\text{g/g}$) 以下の値を膵外分泌不全と診断する。

CF患者の年齢と膵外分泌機能

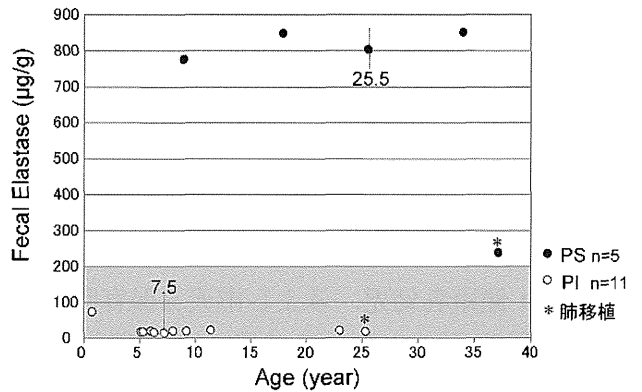


図 3 CF 患者の年齢と便中エラスターゼ濃度。膵外分泌不全のある患者 (PI) とない患者 (PS)。* 肺移植を受けた患者。破線の数字は両群の患者年齢の中央値。便中エラスターゼ $< 200 \mu\text{g/g}$ を膵外分泌不全と診断する。

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。

(5) 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、 $\text{BMI} >$