

- 辻 一郎. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成25年度総括・分担研究報告書 2014; 51-56
10. 武田和憲, 下瀬川 徹, 伊藤鉄英 他. 急性膵炎重症化早期予知としての perfusion CT の有用性. 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25年度総括・分担研究報告書 pp.90-93, 2014.
 11. 武田和憲, 大槻 眞, 片岡慶正 他: 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案. 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17年度総括・分担研究報告書 pp27-34,2006.
 12. Bize PE, Platon A, Becker CD et al. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:114-8.
 13. Tsuji Y, Watanabe Y, Matsueda K et al. Usefulness of perfusion computed tomography for early detection of pancreatic ischemia in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1506-8.
 14. Tsuji Y, Yamamoto Y, Yazumi S et al. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stage of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1484-92.
 15. 武田和憲, 木村憲治, 佐藤明弘: perfusion CT による急性壊死性膵炎の診断. *膵臓* 2007;22:547-55.
 16. Babu RY, Gupta R, Kang M, et al. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg.* 2013; 257: 737-50.
 17. 飯澤祐介, 安積良紀, 伊佐地秀司:【急性膵炎の診断と治療:新しい動向】医療資源投入量からみた急性膵炎重症度の再評価. *膵臓* 2014; 29(2) : 163-170
 18. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 (第3版). 東京, 金原出版, 2010.
 19. Bai T, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:705-707.
 20. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:261-270
 21. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, et al. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013; 45:627-34.
1. 論文発表
 1. Aso A, Igarashi H, Matsui N, et al. Large area of walled-off pancreatic necrosis successfully treated by endoscopic necrosectomy using a grasping-type scissors forceps. *Dig Endosc.* 2014; 26 (3) :474-477.
 2. Fujishima S, Gando S, Mayumi T, et al. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *J Infect Chemother.*2014;20 (2) :115-120.
 3. Ogura H, Gando S, Mayumi T, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *J Infect Chemother.*2014;20(3) :157-162.
 4. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, et al. Age-related differences in outcomes and etiologies of acute abdominal pain based on a national administrative database.

- Tohoku J Exp Med.2014;233(1) .
5. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, et al. Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2014;43(8) :1201-1207.
 6. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(8) :1244-1248.
 7. 藤永 和寿, 飯澤 祐介, 伊佐地秀司 他. 【膵炎に対する低侵襲的治療の進歩】急性膵炎の経皮的治療 Step-up approach法の1st stepとしての役割. *胆・膵* 2014; 35: 405-411.
 8. 藤永 和寿, 飯澤 祐介, 伊佐地秀司 他. 急性膵炎の診断と治療：新しい動向【医療資源投入量からみた急性膵炎重症度の再評価. *膵臓* 2014; 29: 163-170.
 9. 伊佐地 秀司, 種村 彰洋, 安積 良紀. 【急性膵炎の診断と治療：新しい動向】急性膵炎におけるWONの概念とは. *膵臓* 2014; 29:202-209.
 10. 伊佐地 秀司. 膵膿瘍とWON(被包化壊死). *肝胆膵治療研究会誌* 2014; 12: 86-90.
 11. 下瀬川 徹, 糸井 隆夫, 佐田 尚宏, 他, 厚生労働省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. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014; 29: 777-818.
 12. 奥田 善大, 藤永 和寿, 種村 彰洋, 他【膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～】膵炎の治療 膵炎に対する手術適応と手技. *胆と膵* 2014; 35: 1085-1092.
 13. 藤森尚, 五十嵐久人, 伊藤鉄英 他. ウイルス性急性膵炎. *胆と膵* 2014;35(特大号) :1165-1169.
 14. 李倫學, 肱岡真之, 伊藤鉄英 他. 虚血性膵炎. *胆と膵* 2014;35(特大号) :1181-1185.
 15. 下瀬川徹, 糸井隆夫, 佐田尚宏 他. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014;29:775-818.
 16. 下瀬川徹. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. *膵臓* 2014;29:777-818.
 17. 佐田尚宏. 特集：急性膵炎の診断と治療：新しい動向. 感染を合併したWON(Walled-off necrosis)の治療. 外科的アプローチ. *膵臓* 2014;29:233-228.
 18. 佐田尚宏. 特集：膵炎に対する低侵襲治療の進歩. 急性膵炎の治療方針. *胆と膵*. 2014;35:399-404.
 19. 佐田尚宏. 【膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～】膵炎各論 アルコール性膵炎. *胆と膵*. 2014; 3:1125-1129.
 20. 佐田尚宏【感染症診療 update】 (II章) 主要な臓器感染症 腹腔内感染症重症急性膵炎(膵壊死部感染). *日本医師会雑誌*. 2014;143:S166-S168.
 21. 向井俊太郎. 特集：急性膵炎の診断と治療：新しい動向. 感染を合併したWON(Walled-off necrosis)の治療. 内視鏡的アプローチ. *膵臓* 2014;29:210-222.
 22. 武田和憲. 急性膵炎における手術の役割と適応. *胆と膵* .2014;35:421-428.
 23. 武田和憲. 膵臓疾患. 最新消化器看護. 2014;19:24-31.
 24. 竹山宜典. 重症急性膵炎術後に必要な診療・治療. *肝胆膵* 2014;69(1) :7-11.
 25. 竹山宜典. 基礎：重症膵炎とBacterial translocation. *G.I.Research*.2014;22(4) :25(329) -29(333).
 26. 竹山宜典. 急性膵炎の重症化機序. *胆と膵* .2014;35(10) :1021-1028.
 27. 菊田和宏, 正宗淳, 下瀬川徹. 全国調査からみた急性膵炎における耐糖能障害. *消化と吸収* 2014;36:253-256.
 28. 菊田和宏, 正宗淳, 濱田晋, 下瀬川徹. 我が国の急性膵炎の予後. *膵臓* 2014;29:151-156.
 29. 真弓俊彦, 遠藤 武尊, 山田 晋司 他. 肝・胆道感染症ガイドライン. *感染症道場* 2014; 3(1) :34-39.
 30. 真弓俊彦. 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013. *診療ガイドライン*

Manual on Research Evidence & Clinical Experience UP-TO-DATE 2014:52-56.

31. 真弓俊彦. 急性胆管炎, 胆嚢炎の診療指針. 救急・集中治療最新ガイドライン2014-15 2014;316-320.
32. 桐山勢生, 高田忠敏, 吉田雅博 他. TG13: 多施設共同研究からの新診断基準(何が旧来の診断基準をかえさせたのか?). 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34(3):621-625.
33. 横江正道, 桐山勢生, 真弓俊彦 他. TG13: 重症度判定基準のポイント(臨床現場との乖離をいかに埋めるか?). 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34(3):627-632.
34. 岡本好司, 真弓俊彦, 三浦文彦 他. TG13: Management Bundle と今後のガイドライン評価計画. 日本腹部救急医学会雑誌 2014;34(3):671-676.
35. 真弓俊彦, 遠藤武尊, 染谷一貴 他. 急性膵炎の診断と重症度判定. 膵臓 2014;29(2) 157-162.
36. 真弓俊彦, 染谷一貴, 大坪広樹 他. 腹部急性胆管炎・胆嚢炎診療 ガイドライン 2013. EMERGENCY CARE(1349-6557). 2014;77-81.
37. 横江正道, 真弓俊彦, 竹山宜典. 急性膵炎における経腸栄養の重要性 -全国アンケート調査の結果から-. 膵臓2014;29(2):196-201.
38. 真弓俊彦, 山口優子, 高橋直樹 他. 高齢者福祉施設における急変対応の現状. CURRENT THERAPY.2014;32(8):728-731.
39. 真弓俊彦, 染谷一貴, 山口優子 他. 膵炎の概要と分類 急性膵炎の診断基準, 重症度判定, 初期診療の留意点 ~Pancreatitis bundles~. 胆と膵. 2014; 35: 1015-1020.
40. 真弓俊彦, 染谷一貴, 山口優子 他. 急性膵炎診療ガイドライン 2010年第3版改訂の重要ポイント. 肝胆膵. 2014; 696: 1097-1102.
41. 湯原宏樹, 川口義明, 峯徹哉. 蛋白分解酵

素阻害剤3剤とNSAIDsのERCP後膵炎予防効果に関するメタ解析. 日本消化器内視鏡学会. 2014; 56(1.1):971.

42. 川口義明, 中郡聡夫, 峯徹哉. 閉塞性慢性膵炎に対する内視鏡治療と外科治療の現状. 日本消化器内視鏡学会. 2014; 56(1.1):931.
43. 阪上順一, 片岡慶正, 保田宏明 他. 血流から見た急性膵炎の初期病態: USによる検討. 膵臓 2014;29(2):171-177. 峯 徹哉. ERCP 後膵炎の病態と対策. 日本消化器内視鏡学会. 2014;56(1.1):970.
44. 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実 他. ERCP 後膵炎の予防について. 肝胆膵 2014;69(6):1103-1108.

G. 結論

本研究は、嚢胞性線維症、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎という難治性膵疾患の治療成績の向上を目指すもので、それには現時点でのこれらの疾患の実態調査に基づいた疫学的事実を把握するとともに、その疾患固有の遺伝的、社会的背景を把握することが重要である。本年度は、これまでの本研究班の研究を継続するとともに、新たな試みとして、患者および患者家族と研究者との円滑なコミュニケーションを図るために患者会開催などの相方向的啓発活動を開始した。さらにこれらの疾患治療における医療資源の有効活用と治療の均霑化を目的としたチーム医療の導入の試みを開始した。本研究は単年度の研究ではあるが、これらの研究はまだその緒に就いたばかりであり、今後も継続して研究者の意思を統一し資源と努力を傾注する必要があると考えられた。

1. 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

分担研究報告

I . 囊胞性線維症

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症：CF）の新規承認薬と診断法の現況

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

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)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)、北川元二(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科)

吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部)、下瀬川徹(東北大学病院)

正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)、竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症CF）の治療薬として新規承認された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市販開始後の使用状況を調査した。2014年末までに市販後40ヶ月が経過したりパクレオン[®]は15例に、市販後19ヶ月が経過したプルモザイム[®]は23例に、市販後11ヶ月が経過したトービイ[®]は15例で使用された。新薬が必要とする患者に行き渡っていることと、大きな副作用がないことが確認できた。しかし、経済的な理由での中止例がプルモザイム[®]に1例とトービイ[®]に1例あり、成人例で治療費の負担が大きいことが示唆された。一方、CFの診断に必要な汗試験装置は、輸入販売承認後31ヶ月が経過したが、採用は一施設のみであった。これまでに9例の検査依頼があり、2例がCFと確診された。患者の居住地は愛知県が3例、東北2例、北陸1例、四国1例、九州2例であり、遠路通院するか、呼吸状態の悪い患者では技師を派遣することで対応した。腭外分泌不全を伴うCFは重症患者が多く、乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の腭外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CFの早期診断と新規治療薬の有効な活用には、汗のクロライド濃度と便中エラスターゼの保険適用が課題である。

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の機能が障害されると、粘稠な分泌物により胎便性イレウス、腭外分泌不全による消化吸収障害と栄養障害がおきる。気道は閉塞し、反復する細菌感染による慢性気管支炎、気管支拡張症や副鼻腔炎がおきる。多くは肺感染症による呼吸不全となり、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ので、精力的に治療法の開発が進められている³⁾。2010年の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、CFの新規治療薬として、1)腭外分泌不全に対し高力価のリパーゼ製剤(2011年)、2)気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファ(2012年)、3)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(2013年)が製造販売承認となった。これらの新薬によりわが国の患者の生存期間も米国の値(中央値37.4歳)⁵⁾に近づくことが期待される³⁾。難治性腭疾患に関する調査研究班(下瀬川班)では、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)を検証するために、2012年に「腭嚢胞線維症に関する会議」を

開催した。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業の協力を得ることになった。また、新たに腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度⁶⁾を設置して、CF患者の実態、病態ならびに新規承認薬の効果と患者の予後を独自に検証することになった。

一方、CFの診断には汗のクロライドイオン濃度を測定する必要がある⁷⁾。このために必要な汗試験は、ピロカルピンイオン導入法^{8,9)}が国際的標準法である。この基準に従った汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、わが国でも2012年5月に輸入販売が承認された。しかし、わが国の保険診療に採用されていないため、汗試験ができる施設は限られている。またCFの治療では乳幼児期に腭外分泌不全を診断して、酵素補充療法を開始する必要がある。海外ではCFの腭外分泌不全の診断には便中エラスターゼが用いられている^{10,11)}。本研究班ではCF患者の便中エラスターゼを測定し、乳幼児期の腭外分泌不全の診断に有用であることを確認した¹²⁾。本年度は、これまでに承認されたCF治療薬および診断法の現況を調査して、その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26年1月から12月末までの1年間である。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/エーザイ株式会社)、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平成26年5月末、11月末および平成27年1月に進捗状況を確認した。便中エラスターゼはELISA法により測定した¹²⁾。

(倫理面への配慮)

新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会承認されている。平成24年度腭嚢胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。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。他の医療機関からの汗試験の依頼は、地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。便中エラスターゼの測定は匿名化されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

C. 研究結果

(1) 新規承認薬の市販後調査の登録患者数(表1)

平成26年まで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[®])、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。表1に平成26年末の新規承認薬の副作用調査の登録状況を示す。高力価のパンクレアチンは14名に使用され、患者の死亡により1例、転院により1例が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、患者の死亡による中止が2例、経済的理由による中止が1例(成人)であった。トブラマイシン吸入用薬は10名に使用された。2名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1例、肺移植が1名であった。いずれの薬も副作用報告はなかった。

表1 2014年のCF新規治療薬の登録患者数

治療薬 発売日	リパクレオン 2011.8.31	プルモザイム 2012.6.8	トービイ 2013.1.9
新規登録患者数	6	5	2
2013年から継続	10	17	10
中止・中断	0	4	2
死亡による中止	1	2	0
その他(転院)	1	0	0
2014年末の患者数	14	17	10
副作用	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上、一致しないことがある。

(2) 汗試験の施行状況(表2)

ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、2012年5月18日に輸入販売が承認された。これまでに2台が販売されたが、医療機関は当院のみであった。表2にみよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。2012年に装置を導入以降、全国の医療機関より9名の検査依頼を受けた。この内、2名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF 確診であった。3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者の居住地は愛知県が3名、県外が6名(東北2名、北陸1名、四国1名、九州2名)であった。呼吸不全などにより来院が困難

な3名は、依頼施設に当院の検査技師を派遣して施行した。

患者および健常人(計38名)の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった。

(3) 便中エラスターゼの施行状況(図1)

CF 登録制度の主治医の協力を得て、16名 CF 患者の膵外分泌機能便中エラスターゼにより判定した。便中エラスターゼが200 μg/g 以下の膵外分泌不全の患者は11名(69%)であった。膵外分泌不全の患者の平均年齢(9.8歳)は、膵外分泌不全のない患者(24.7歳)より有意(P<0.01)に若かった。

表2 2013-2014年の汗試験(みよし市民病院)

患者	性	年齢	居住県	クロライド濃度 mmol/L *	診断	対応
2013年						
1	女	11歳	愛知	117	CF	来院
2	女	30歳	福岡	46	CF 疑い	来院
3	女	38歳	石川	47	CF 疑い	派遣(酸素療法)
4	女	1歳	愛知	58	CF 疑い	派遣(酸素療法)
5	女	3歳	愛媛	120	CF	来院
2014年						
6	男	2ヶ月	熊本	採取できず	胎便性イレウス	派遣(NICU)
7	男	1歳	愛知	26	非 CF	派遣(入院中)
8	男	3歳	宮城	25	CF 遺伝子保因者	来院
9	女	10歳	福島	30	再発性膵炎	来院

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

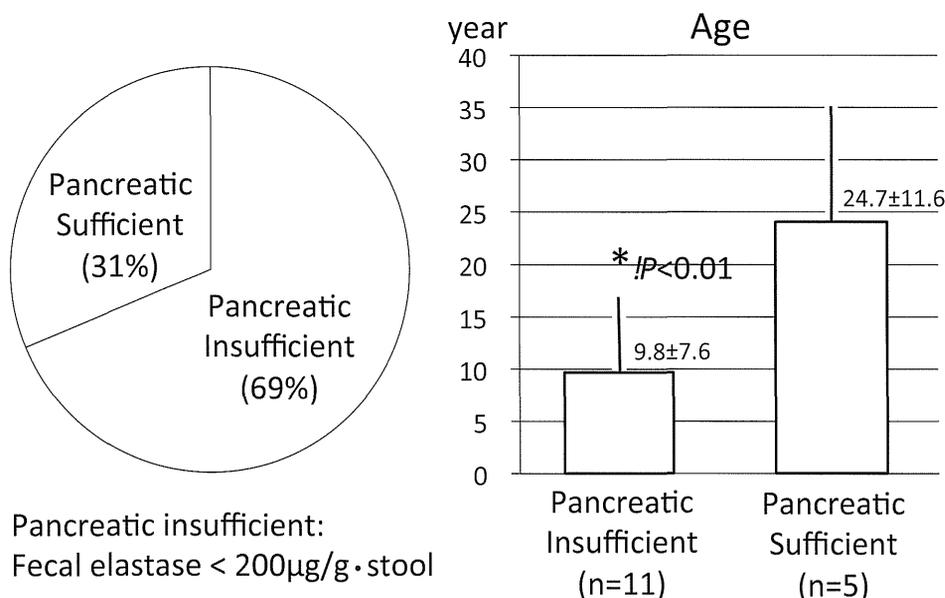


図1 CF 登録患者(2014年)における膵外分泌機能と年齢

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、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、わが国も1997年の米国³⁾と同じ状況になった。今回の使用状況調査は、腭嚢胞線維症に関する会議(2012年4月)での合意を基に各社の協力を得て行った。市販後40ヶ月が経過したリパクレオン[®]はこれまでに15例に投与された。市販後19ヶ月が経過したプルモザイム[®]は23例に使用されていた。市販後11ヶ月が経過したトーベイ[®]は15例で使用された。2014年末までにCF登録制度⁶⁾に登録された患者数は25例であった。副作用調査の登録には医療機関との契約が必要なため、使用開始時期と副作用調査登録時期にはずれがある。また、服薬開始前の乳幼児期の死亡例もあり、CF登録制度と副作用登録患者数は一致しない。今回の調査では、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬が投与され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。今回の調査では薬剤に起因する副作用報告ならびに副作用による中止はなかった。2013年にはトブラマイシン吸入用薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)の報告があった¹³⁾。その後は使用法の改善により副作用は生じていないと思われる。

リパクレオン[®]の使用は腭外分泌不全を伴う古典的CF、もしくは肺病変が主体であっても進行した症例が多い。今回の調査でも中止は2例あったが、その理由は死亡(1例)および海外への転院(1例)であった。プルモザイム[®]の中止理由は、死亡(2例)、効果が明らかでない(2例)、経済的に困難(1例)、および海外への転院(1例)であった。トーベイ[®]の中止理由は、症状の改善(2例)、肺移植(1例)、および経済的に困難(1例)であった。

高力価のリパーゼ活性をもつ消化酵素製剤と適切な栄養管理¹⁴⁾による成長障害や栄養障害¹⁵⁾の改善、ドルナーゼアルファによる肺機能低下の抑制¹⁶⁻¹⁸⁾、トブラマイシンの吸入療法による

緑膿菌感染の改善¹⁸⁻²⁰⁾により、日本人のCF患者の生存期間が延長することが期待される。本研究班では、「登録制度を利用した腭嚢胞線維症の調査研究」により効果の検証を進めている。今回の調査では成人例において、プルモザイム[®]とトーベイ[®]各1例において経済的理由による中止が報告された。新規承認薬を含む標準的な治療が必要な重症成人例では、薬剤費だけで年間約700万円(3割の自己負担額は年間約210万円)に達する。高額医療費の減免があるとはいえ、就労も困難な状況を考えると、家族の負担は極めて大きい。

CFの診断には、汗のクロライド濃度を測定するための汗試験が必須である⁷⁾。CFを疑った主治医からの研究班への最も多い相談は、CFTR遺伝子診断と汗のクロライド濃度の測定である。国際的標準法に従ったピロカルピンイオン導入法の汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置の輸入販売が認められて31ヶ月が経過したが、装置を導入した医療機関はみよし市民病院だけである。これまでに9例の検査依頼があり、2例が汗試験によりCFと確診された。愛知県(3例)だけでなく、東北、北陸、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(6例)も多かった。また、肺機能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3例あった。

汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測定)の3段階より成る。発汗刺激は55年前よりピロカルピンイオン導入法により行われている⁹⁾。本装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。本法の副作用として軽度の皮膚火傷があるが、その頻度は1/50,000以下と報告されている。当院の2ヶ月から60歳までの被験者38名では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。今後、全国の小児医療専門施設で本装置汗による試験を行うためには、この検査が保険診療で認められる必要がある。本装置で使用する0.5%ピロカルピン含有寒天ゲルは、米国食品医薬品(FDA)では医薬品としての申請は不要で

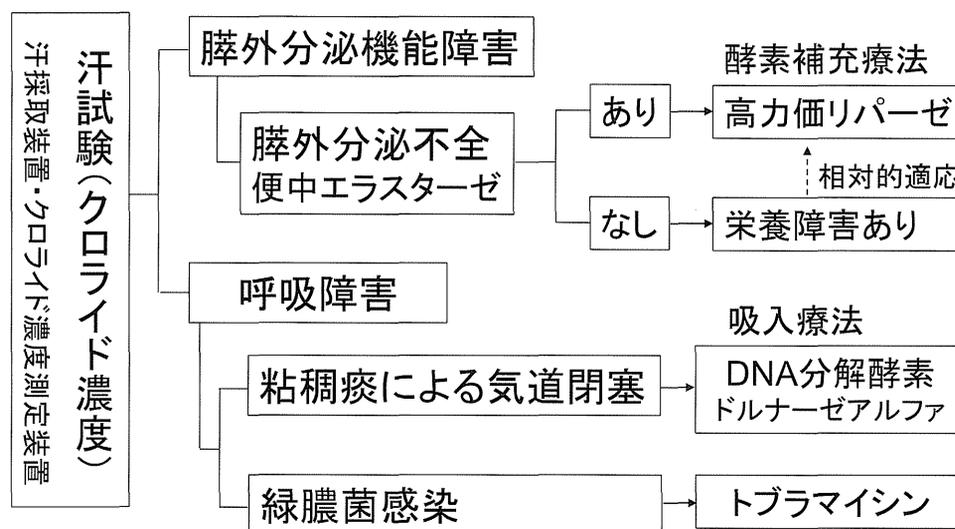


図2 CFの診断と新規治療薬

ある。わが国でも同じ扱いが可能か、医療機器製造販売届出を行ったフェニックスサイエンス株式会社が医薬品医療機器総合機構に相談中であるが(2014年3月)、現時点では回答がない。

CFは膵外分泌不全を伴う古典的CFと伴わない非古典的CFに分類される。今回の調査では、日本のCF患者の約70%は古典的CFであった。これらの患者はCFTR遺伝子変異によりCFTR機能は1%以下となるため、若年発症の重症例が多い。今回の調査でも、膵外分泌不全を伴う患者の年齢は若かった。CFTRの機能は膵外分泌に反映されるため²¹⁾、乳幼児期の膵外分泌機能の診断が有用である。便中エラスターゼにより膵外分泌不全の診断は容易である²²⁾。この検査は被験者の負担がなく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推奨されている^{10,11)}。便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され、ヒアリング(2013年12月18日)が終わっている。

図2に今回の調査対象となった新規承認薬と診断装置のCFの診断と治療の中での位置付けを示す。消化器と呼吸器症状や家族歴により本症を疑った場合、まず汗試験を施行する。汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFと診断できる。CFの重症度は膵外分泌不全の有無で判断できる。便中エラスターゼを測定して200 μg/g以下であれば、膵外分泌不全と診断で

きる。膵外分泌不全があれば、高力価のリパーゼによる酵素補充療法が必要である。汗のクロライド濃度が境界領域(40-60 mmol/L)であると、CFTRの機能が5%程度ある。この場合、膵外分泌機能は保たれる。しかし、膵外分泌障害はあるので、栄養障害があれば酵素補充療法の適応となる。汗のクロライド濃度が異常高値または境界領域の患者では、粘稠痰による気道閉塞があれば、ドルナーゼアルファによる吸入療法を行う。喀痰培養により緑膿菌感染が確認された場合には、トブラマイシンの吸入療法が有効である。CFの新規治療薬の有効な活用には、汗のクロライド濃度の測定と便中エラスターゼの測定が保険収載されることが望ましい。

E. 結論

わが国でもCFの標準的治療薬が使用可能となり、普及が進んでいる。今の所、大きな副作用報告はない。一方、CFの診断に必要な汗試験装置の普及は一施設のみで、全く進展していない。全国の患者が汗試験のために遠路通院するか、呼吸状態の悪い患者では技師を派遣することで対応中である。膵外分泌不全を伴うCFは重症患者が多く、乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の膵外分泌不全の診断には便中エラスターゼの測定が有用である。便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CFの新規治療薬の有効な活用には、汗の

クロライド濃度の測定と便中エラスターゼの測定が保険診療で認められることが望ましい。

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.
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. 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.
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. 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.
7. 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.
8. 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: 20-21.
9. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23: 545-549.
10. Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
11. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 2011.
12. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の膵外分泌機能. 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25年度分担研究報告書2014: 251-256.
13. 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 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25年度分担研究報告書2014: 246-250.
14. 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;108:832-839.
15. 成瀬 達, 藤木理代, 北川元二, 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤志保, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症

- CF)の栄養状態の評価. 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25年度分担研究報告書2014: 257-260.
16. 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;139:813-820.
 17. 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, Sadosky A, 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;176:957-969.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:55-63.
 21. 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;50:1178-1184.
 22. 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;41:901-908.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表
 - 1) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 柴田時宗, 伊藤 治, 濱田広幸, 木村純, 北川元二, 下瀬川徹. 便中エラスターゼによる膵嚢胞線維症(CF)の膵外分泌機能の評価. 第100回日本消化器病学会総会(東京), 2014年4月26日
 - 2) S. Naruse, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S Kondo, M. Nakakuki, M. Hoshino, K. Fujiki, M. Kitagawa, K. Yoshimura, & T. Shimosegawa. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japanese. 2014 APA/JPS Meeting (Hawaii), November 8, 2014
- 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

腓膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症）の治療指針の作成

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋，山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター），
藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科），北川元二（名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部），下瀬川徹（東北大学病院）
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野），竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）

【研究要旨】

わが国でも腓膵嚢胞線維症（CF）の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となった。これら新規承認薬の適応と使用基準を含めた腓膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症）の治療指針を作成し、「腓膵嚢胞線維症の診療の手引き」（2008年）を改訂する予定である。CFに特徴的な臨床症状を認めれば、ピロカルピンイオン導入法による汗試験を行う。汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFと診断する。腓膵外分泌不全の診断には、便中エラスターゼが有用である。腓膵外分泌不全を伴う古典的CFは重症例が多く、高力価のリパーゼ製剤による治療が必要である。粘稠痰による気道閉塞にはドルナーゼアルファの、緑膿菌感染にはトブラマイシンの吸入療法を併用する。栄養障害の判定には、18歳未満の患者では%BMI（Body Mass Index）を用い、18歳以上の患者ではBMIを用いる。6歳以上の患者の肺機能の評価には、%1秒量（%FEV₁）を用いる。6歳未満の患者の肺障害の基準は検討中である。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準になるように、今後CF登録制度の患者で検証を進める。

A. 研究目的

腓膵嚢胞線維症（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の機能が消失すると、消化管や気道の分泌液が極めて粘稠となる。その結果、全身の上皮膜組織が障害され、消化器、栄養、呼吸器など多彩な症状を示す。CFはわが国では極めて稀な疾患であり、第4回腓膵嚢胞線維症全国調査（2009年）では発症頻度は150～200万人に1人と推定されている²⁾。本症の診断は容易ではなく、乳幼児期にCFと診断されずに死亡する患者もいる。難治性腓膵疾患に関する調査研究班（大槻班）ではCFを疑う患者に遭遇した主治医のために「腓膵嚢胞線維症の診療の手引き」（2008年）を出版した。

CFの診断^{3,4)}には汗試験を行う必要がある。

汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFTRクロライドイオンチャネルは高度に障害されており、CFと診断する。クロライド濃度が40-59 mmol/Lの時は境界領域、<40mmol/Lの時は正常と判定する。汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析（クロライドイオン濃度の測定）より成る。発汗刺激はピロカルピンイオン導入法が国際的な標準法である⁴⁻⁶⁾。「診療の手引き2008」ではこの装置を紹介したが、当時はその輸入販売が承認されておらず、指先汗試験⁷⁾などの代替法により測定する以外に方法はなかった。

CFでは乳幼児期から腓膵外分泌不全となるため、消化吸収と栄養障害により発育が障害される。治療には消化酵素の大量補充療法が必要である。欧州では小児でも服用が可能な高力価のパンクレアチン製剤が開発され、1995年から販売された。CF患者の気道分泌物の粘稠性には、白血球由来の多量のDNAが関与している。粘稠痰を改善する遺伝子組み換え型ヒトデオキシ

リボヌクレアーゼ(ドルナーゼアルファ)⁸⁾が開発(1990年)・市販(1994年)され、患者の呼吸器機能が改善するようになった⁹⁾。CF患者の気道では黄色ブドウ球菌や緑膿菌の持続感染が大きな問題であり、トブラマイシンの吸入療法の導入(1997年)により、効果的に感染の管理が可能となった^{10,11)}。その結果、CF患者の寿命は20歳代から30歳代まで延び¹²⁾、これらの吸入療法はCFの治療ガイドラインでも推奨(推奨度A)されている^{13,14)}。しかし、全国調査の結果でも年間生存罹患患者数は15名程度と患者が少ないため、治験が行えなかった。このため「診療の手引き2008」ではこれらの治療法を紹介したが、一部の患者が個人輸入により治療を受ける状況が続いた。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁵⁾(2010年)を受けて、CFの新規治療薬として、1)高力価のリパーゼ製剤(2011年)、2)ドルナーゼアルファ(2012年)、3)トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年)が製造販売承認となった。これらの治療を行うためにはCFの診断ができることが必要である。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(2012年)がされ、わが国でも欧米と同じ汗試験が可能となった。同時に難治性腭疾患に関する調査研究班(下瀬川班)では、腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度を設立して(2012年)、CF患者の主治医を登録して、新規承認薬の啓蒙と共にわが国のCFの実態、病態ならびに新規承認薬の効果と患者の予後を検証することになった¹⁶⁾。

新規承認薬の適応と使用基準を含めた腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「診療の手引き2008」を改訂する。本研究では、本年度は栄養障害の評価基準(担当：藤木理代)および肺病変における重症度の評価基準(担当：吉村邦彦)の作成を行う計画である。

B. 研究方法

「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を基本に、パンクレアチン製剤(リパクレオン[®])、ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])お

よびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®])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)に関連した改訂項目を選んだ。CF患者が多い欧米の治療指針を参考に、登録制度を利用して日本人のCF患者の病態にあった新規承認薬に対応した治療指針の作成を目指す。研究班の班員と登録制度の主治医で改訂(案)を作成する。

(倫理面への配慮)

文献上検索する世界各国の嚢胞性線維症のガイドラインには個人情報に含まれない。腭嚢胞線維症(CF)登録制度は名古屋大学に事務局があり、主治医が登録を行う。臨床データは個人情報とは切り離した状態で保存され、個人情報が漏洩する可能性はない。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(平成25年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(平成25年2月27日)において承認されている。

C. 研究結果

(1) 「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)(表1)

表1に「診療の手引き2008年」で改訂が必要な主な項目を示す。今回は新規承認薬の日本への導入に伴う肺感染症と栄養管理が大きな変更点になる。CFと腭外分泌不全の診断から治療への流れ(図1)も今回の改訂では明示する。

(2) 新規吸入薬によるCFの肺機能の管理(表2)

CFにおける肺の病態は、気道液の水分の欠乏による粘液線毛クリアランスの障害と、その結果生じる慢性の細菌感染である。治療の基本は、気道の閉塞をもたらす分泌液を除去する気道クリアランスと慢性気道感染症のコントロールである。

(3) CFの重症度の評価(表3)

新規承認薬の治療指針とその評価を進めるためには、重症度など病態の評価が必要である。難治性腭疾患に関する調査研究班(小川班)ではCFの重症度ステージ分類(2002年)に影響を及ぼす病態として呼吸器異常、腭外分泌不全、胎便

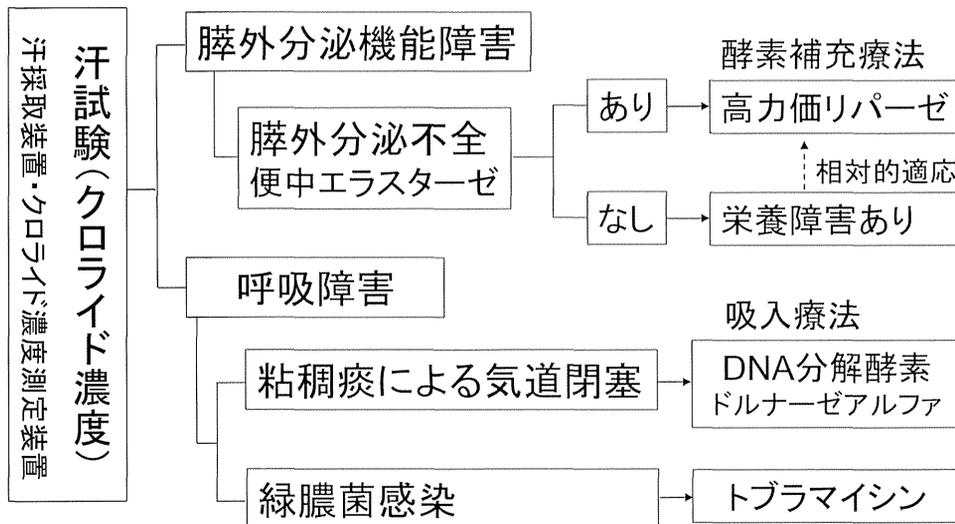


図1 CFの診断と新規治療薬

表1 「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)の主な改訂項目(下線)

膵嚢胞線維症とは
疫学(第2-4回全国疫学調査)
CFTRとその機能
病態生理
日本人のCFTR 遺伝子変異
膵嚢胞線維症の診断基準
診断 A. 汗中クロール濃度の異常
ピロカルピンイオン導入法
指先クロール試験
B. 膵外分泌不全
C. 呼吸器症状
D. 細菌学的特徴
E. 遺伝子診断
F. メコニウムイレウス

重症度分類
臨床経過と予後
非定型的CF
A. 慢性膵炎
B. び慢性汎細気管支炎
C. 先天性両側精管欠損症

治療 1) 肺感染症の治療
2) 栄養管理と膵外分泌不全の治療

患者さんへの説明
遺伝子カウンセリング
有用な情報
CF登録制度
CF家族会、海外の情報
難病ホームページ

表2 新規治療薬によるCFの肺の管理と治療

A. 気道のクリアランス

- 1 気管支拡張薬: β_2 アドレナリン受容体作動薬の吸入療法(推奨度B).
- 2 高張食塩水: 6~7%食塩水の吸入療法により気道液の水分含量が増加するため、粘液線毛クリアランスが改善する(推奨度B).
- 3 DNA分解酵素: ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])の吸入療法により気道分泌液のDNAが分解されると、粘稠性が低下する(推奨度A).
- 4 理学療法: 気管支の末梢側が上になるような体位を取り、胸部を連続的にタップすることにより、気道から分泌液を物理的に取り除く.

B. 慢性気道感染症のコントロール

- 1 トブラマイシン: トブラマイシン吸入薬(トービー[®])の吸入療法により緑膿菌感染をコントロールして、肺機能障害の進行を遅らせる(推奨度A).

表3 CFの重症度の評価

CFの重症度ステージ分類に影響を及ぼす病態

1. 呼吸器異常(無、軽、中、重)
2. 膵外分泌不全(無、軽、中、重)
3. 胎便性イレウス
4. 汗中電解質異常
5. その他の合併症(膵炎、糖尿病、肝障害、腸閉塞)

日本人CFの重症度Stage分類案

S-0 呼吸器異常および栄養障害が無い
S-1 呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
S-2 呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
S-3 呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
S-4 呼吸器異常が重度

山城ら 厚生省特定疾患対策研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書

性イレウス、汗中電解質異常およびその他の合併症(膵炎、糖尿病、肝障害、腸閉塞)が挙げられている(表3)。その上で、CFの重症度 Stage 分類は呼吸器異常と栄養障害の程度の組み合わせで判定することになっているが、呼吸器異常と栄養障害の定義がない。

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¹⁵⁾の結果を受けて、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、わが国も1997年の米国¹²⁾と同じ状況になった。今後、適切な栄養管理により成長障害や栄養障害が改善し¹⁷⁾、ドルナーゼアルファやトブラマイシンの吸入療法による肺機能と緑膿菌感染の改善^{9,10-14)}、日本人のCF患者の生存期間が延長することが期待される。

CFの診断には、CFTRクロライドチャンネルの異常を臨床的に捉えることができる汗試験が必須である^{3,4)}。汗試験における発汗刺激と汗の収集は、今回、製造販売が承認された装置により簡便にできるようになった。2012年に製造販売が承認されてから2年半が経過したが、販売実績は今の所1台と普及が課題である。新たな診療指針には、発汗刺激はピロカルピンイオン導入法によると記載すべきであるが、汗試験が保険診療で認められていないため普及が遅れていることが問題である。

CFは膵外分泌不全を伴う古典的CFはCFTR機能が1%以下であるため、重症例が多い。乳幼児期の膵外分泌不全の診断には、便中エラスターゼが有用である⁴⁾。少量の便(100mg)を採取すれば診断できるので、被験者の負担がない検査である。CF登録制度の患者では、約70%が膵外分泌不全であった¹⁸⁾。便中エラスターゼが200 $\mu\text{g/g}$ 以下であれば、膵外分泌不全と診断できる。膵外分泌不全があれば、高力価のリパーゼによる酵素補充療法の適応である(図1)。便中エラスターゼでは中等度の膵外分泌障害は診断できない¹⁹⁾。便中エラスターゼは「診療の手引き2008」では、乳幼児に可能な膵外分泌機能検査として紹介した。便中エラス

ターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され(2013年)、ヒアリングが終わっている。採用され次第、診療指針に盛り込む予定である。

CFの予後は栄養状態と密接に関連しており、栄養状態が良いと予後も良い¹⁷⁾。CF患者は慢性の咳や気道の細菌感染症によりエネルギー消費が大きい。このため健常人の標準より110~200%のカロリー摂取が推奨されている(推奨度B)。多量の食事摂取が必要なCF患者では、膵外分泌障害は中等度であっても発育・栄養障害を認めれば、高力価のリパーゼの適応がある。

CFで最も重要な課題は、死因の9割を占める肺病変である。気道液の厚さはCFTRクロライドチャンネルによる水の分泌と、ナトリウムチャンネル(ENaC)による水の吸収により調節されている。CFではCFTRの機能低下による水分分泌の低下と、ENaCの活性上昇により水の吸収が亢進するため、気道液の水分量が減り、粘液の分泌が増加する。6~7%高張食塩水の吸入療法により気道液の水分含量が増加するため、粘液線毛クリアランスが改善する(推奨度B)¹³⁾。

CFの緑膿菌感染は小児期から思春期に始まる。CF患者では緑膿菌は特徴的なムコイド型となり、気道上皮にマイクロコロニーを形成し、粘液線毛クリアランスにより除去されない。ムコイド型の緑膿菌はアルギネイトを分泌し、抗生剤や白血球による攻撃に抵抗性をもつ。その結果、多量の炎症細胞が気道粘膜に浸潤する。好中球より放出されたエラスターゼは、粘液腺の過形成を促し、気道粘膜を障害して気管支拡張症を起こす。死滅した多量の好中球からは、粘稠性が高いDNAが多量に放出される。ドルナーゼアルファはDNAを分解することにより気道の分泌液の粘稠度を下げ、気道分泌液の排出を容易にする。本剤の長期連日の吸入療法はCFにおける肺機能低下の進行を遅らせ、重度の気道機能の増悪を減らす(推奨度A)^{13,14)}。持続性の緑膿菌感染が存在する場合、トブラマイシンの吸入療法が推奨されている(推奨度

表4 年齢とCF重症度の判定基準

年齢	6歳未満	18歳未満	成人
腭外分泌不全	便中エラスターゼ		
栄養障害	%BMI		BMI
呼吸障害	%FEV ₁		

A)^{13,14)} トブラマイシンの吸入療法は肺機能を改善させ、緑膿菌量を減少させ、入院のリスクを減らし、かつ体重増加をもたらす。

吸入療法は毎日、朝と就寝前に行うことが望ましい。気管支拡張薬を吸入後、高張食塩水またはドルナーゼアルファの吸入を行う。次に、理学療法により気管支表面に粘り着いた分泌液を振動刺激で揺り動かし、咳と共に喀出する。時間を要するので、表2に示した順序で病状に合わせて取捨選択する。トブラマイシンの吸入療法は気道のクリアランスが得られた状態で行う。思春期になると、煩わしさから吸入療法や理学療法を中断する患者が多いことが問題となる。

CFは全身の上皮膜組織が侵される進行性の疾患である。同一の遺伝子変異を有しても、患者や臓器により障害の進行速度は異なる。このため病態は複雑であり、重症度など病態の評価は単純ではない。現在、研究班ではCF登録制度の患者を対象にして、「CF患者の栄養評価」(担当：藤木理代)と「CFの肺病変における重症度の評価基準」(担当：吉村邦彦)を進めている。詳細はそれぞれの報告書に譲るが、一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を両立する基準の作成は容易ではない。腭障害は腭外分泌不全の有無を、便中エラスターゼを基準に判定する。腭外分泌不全(<200 μg/g)があればCFTR機能は1%以下であり、古典的な経過を取ることが予想できる。栄養障害¹⁷⁾は18歳未満の患者では%BMI (Body Mass Index)で10パーセント以下、18歳以上の患者ではBMI<16で判定する。肺機能の評価には%1秒量(%FEV₁)を用いる¹³⁾。%1秒量が90%以上を正常、70-89%を軽症、40-69%を中等症、40%以下を重症とする。肺機能検査は6歳以下では施行困難である。

E. 結論

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となった。新規承認薬の適応と使用基準を含めた腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を改訂する。CFの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。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準を作成し、CF登録制度の患者で検証を進める。

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. 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.
4. Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
5. 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.

6. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23 : 545-549.
7. 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 ;e80-5.
8. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9188-9192.
9. 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.
10. 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.
11. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:55-63.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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>)
16. 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. 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.
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. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 嚢胞性線維症(嚢胞性線維症 CF)の膵外分泌機能. 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25年度分担研究報告書2014：251-256

19. 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;41:901-908.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 柴田時宗, 伊藤 治, 濱田広幸, 木村純, 北川元二, 下瀬川徹. 便中エラスターゼによる膵嚢胞線維症(CF)の膵外分泌機能の評価. 第100回日本消化器病学会総会(東京), 2014年4月26日
 - 2) S. Naruse, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S Kondo, M. Nakakuki, M. Hoshino, K. Fujiki, M. Kitagawa, K. Yoshimura, & T. Shimosegawa. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japanese. 2014 APA/JPS Meeting (Hawaii), November 8, 2014

I. 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

嚢胞性線維症患者の栄養評価

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(名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科), 北川元二(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科)
石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)
近藤志保(名古屋女子大学家政学部食物栄養学科), 吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部)
竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【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22名(8ヵ月～39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)の患者で%BMIが25パーセントイルを下回る者は6名(46%)、18歳以上の患者でBMIが18.5を下回る者は8名(89%)であった。血清アルブミン値が3.5g/dl以下の者は18.2%、4.0g/dl以下の者は50.0%、ヘモグロビン値が低値(12g/dl未満)の者は45.5%であった。アルブミン値とヘモグロビン値はBMIと有意な正の相関を持ち、BMIが16を下回る者において顕著に低値であった。

A. 研究目的

嚢胞性線維症(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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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、病態の重症度判定や治療効果の判定における栄養評価の位置づけを検討する。

B. 研究方法

CF登録制度に登録されている患者22名(8ヵ月～39歳, 男性10人, 女性12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、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪について解析した。

C. 研究結果

体格については、成長期(18歳未満)の患者13名において、%BMIが25パーセントイルを下回る者は6名(46%)、10パーセントイルを下回る者は5名(38%)であった。18歳以上の患者においては、BMIが18.5を下回る者は8名(89%)、16.0を下回る者は5名(56%)であった。

血清アルブミン値が3.5g/dl以下の者は全体の18.2%、4.0g/dl以下の者は50.0%、ヘモグロビン値が低値(12g/dl未満)の者は45.5%であった。

18歳以上の患者において、アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p < 0.05$)を持ち、BMIが16を下回る者において顕著に低値であった。膵外分泌不全を有する者でも、膵酵素剤を使用している者のアルブミン値は正常であった(図1)。ヘモグロビン値においても同様の結果であった(図2)。総コレステロール値および中性脂肪はBMIとの相関が認められなかった。

18歳未満の患者においては、%BMIが10パーセントイルを下回る者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった(図3, 4)。