

図1 血中アルブミン値とBMI (18歳以上)

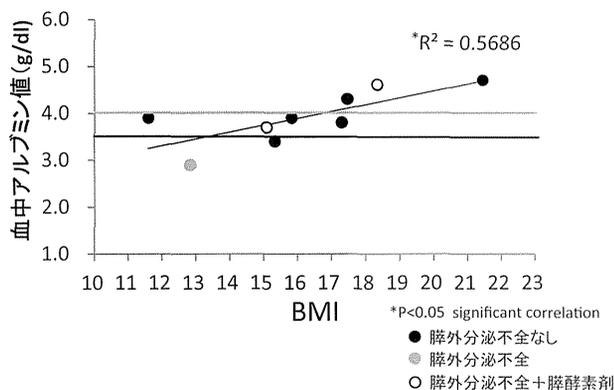


図2 血中ヘモグロビン値とBMI (18歳以上)

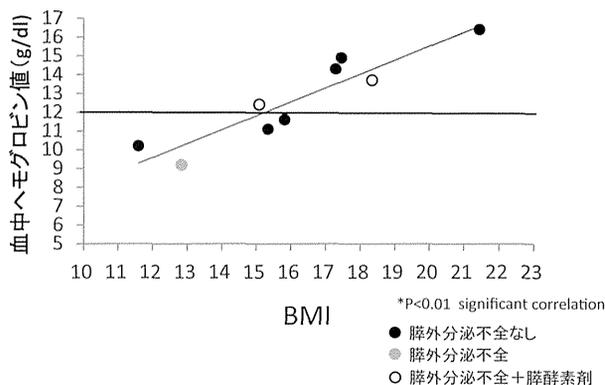


図3 血中アルブミン値と%BMI (18歳未満)

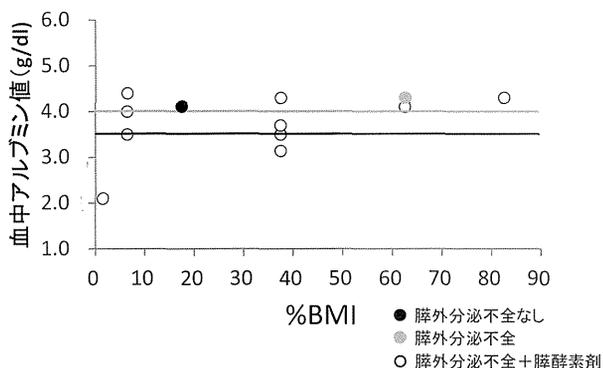
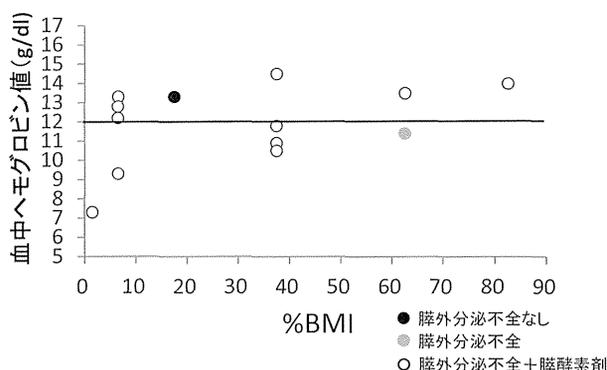


図4 血中ヘモグロビン値と%BMI (18歳未満)



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、BMIについてはほとんどの患者において低値であった。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、特にBMIが16(小児においては10パーセントイル)を下回る者において顕著に低値であったことから、病態の重症度判定にはおけるBMIの目安を表1のように評価した。

膵外分泌不全を有する者は低栄養状態を呈しやすいが、膵酵素剤を服用することで改善が期待できる。膵酵素剤の適切な使用を含めた食事指導を実施することが必要である。

我が国における小児の体格判定には、カウプ

指数(乳幼児期)、ローレル指数(学童期)、肥満度、発育パーセントイル曲線が用いられている。しかし、これらは年齢や性別により基準値が異なるため、欧米では%BMIや%IBW (percentage of ideal body weight)が広く用いられている^{3,4)}。そこで本研究では小児の体格を%BMIで評価したが今後さらに検討が必要である。

E. 結論

我が国のCF患者においてBMIの低値が認められた。特にBMIが16(小児においては10パーセントイル)を下回る者の栄養状態が不良であった。

F. 参考文献

1. 膵嚢胞線維症の診断の手き, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 2008
2. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical

表1 CF患者における栄養障害の重症度

	18歳未満 %BMI	18歳以上 BMI
軽度	25%以上	18.5以上
中等度	10%以上25%未満	16以上18.5未満
重度	10%未満	16未満

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.

3. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度, 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平成24年度総括・分担研究報告書 2013; 225-247
4. J Lai HuiChuan, M Shoff Suzanne. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr. 2008; 88(1): 161-166.

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

嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立

研究報告者 吉村邦彦 日本赤十字社大森赤十字病院 学術統括・臨床研究部長

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)

【研究要旨】

嚢胞性線維症(CF)の肺病変はほぼ全例に認められる必発病変であり、死因の大半を占める。肺病変の重症度は、欧米では対標準1秒量(%FEV₁)により4段階に分類されるが、6歳未満の乳幼児など呼吸機能検査が困難な例では、画像所見によるスコア化が一般的に行われている。胸部X線でのBrasfield, Wisconsin, 胸部HRCTでのBrodyスコア化システムが代表的であるが、本邦のCF患者に応用可能で再現性の高い画像の評価基準設定を目指したい。

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^{1,2,3}。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く²、わが国のCF症例に関してYamashiroら⁴の報告などから類推すると臨床診断例の総数は約120-130例前後になると推定される。

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、大半の症例が呼吸不全で不幸な転帰を迎えている¹。しかしながら、わが国でのCF症例での呼吸器病変を検討し、その重症度を検討した報告はほとんどないのが現状である。本研究では2013年度より始まったCF症例登録制度で集積された国内の複数施設からのCFの確診例および疑い例を元に、わが国のCF症例にみられる肺病変の重症度の評価基準を策定することを目標とする。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

CFの重症度を規定するさまざまな臨床的指標について、欧米での実情を主に文献から検索し検討する。とくに肺病変に関しては、臨床的

指標として、肺機能、画像所見、慢性気道感染症の起炎菌、肺性心、呼吸不全、肺移植の適応など、さまざまな観点が挙げられる⁵が、これらをもとにわが国のCFの実情に合わせた肺病変の重症度判定を設定する。この際、CF患者登録制度にこれまで登録された生存例につき、重症度の判定が妥当であるか否かの検討を合わせて行うこととする。

倫理面への配慮：登録制度に登録された患者の個人情報には性別、年齢以外は匿名として、個人情報を特定できない配慮を行う。

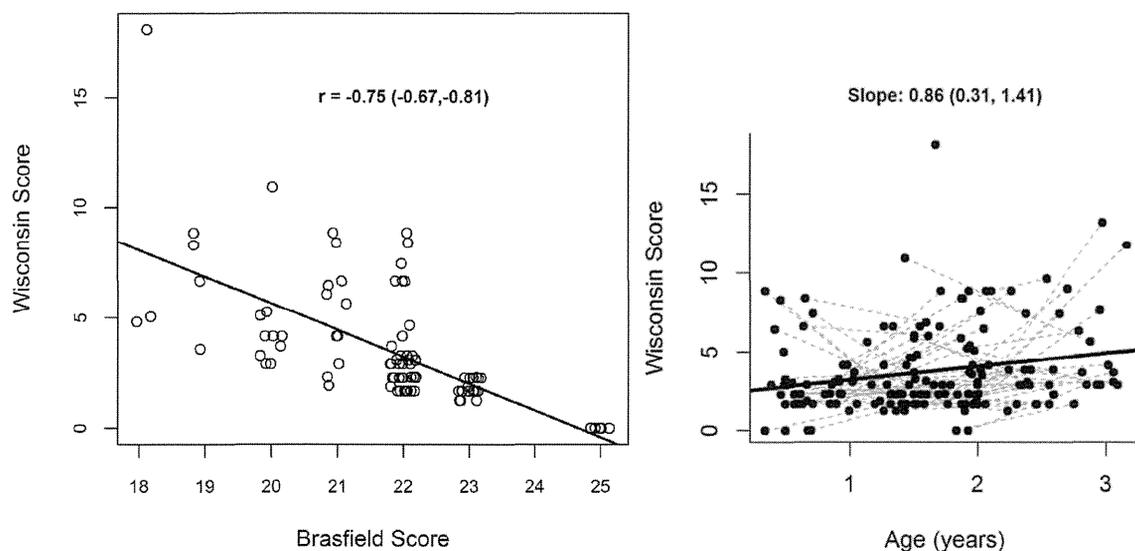
C. 研究結果

欧米でのCF症例の重症度判定には、6歳以上の小児や成人では肺機能のなかで「対標準1秒量(%FEV₁：1秒量実測値/1秒量予測値x100)」が通常用いられる⁶。%FEV₁による重症

表1 Cystic Fibrosis 重症度スコアリングシステム

	SCORING SYSTEM	YEAR	EVALUATION	REFERENCE
1	Shwachman Score	1958	clinical	
2	Doershuk Score *	1964	clinical	6
3	Simplified Cystic Fibrosis Scale - SCS	1971	clinical	7
4	Taussig Score - NIH	1973	clinical	8
5	Chrispin Norman Score	1974	radiographic	17
6	Brasfield Score	1979	radiographic	10
7	Scintigraphic score	1980	scintigraphic	18
8	Huang Score	1981	clinical	19
9	CN Score *	1982	radiographic	22
10	SB Score *	1987	clinical	23
11	Nathanson Score	1991	tomographic	24
12	Bhalla Score	1991	tomographic	25
13	Wisconsin Score	1993	radiographic	26
14	Northern Score	1994	radiographic	27
15	Matouk Score*	1997	clinical	29
16	Kanga Score - CFCS	1999	clinical	12

(文献7より引用)



(文献10より引用)

図1 Brasfield score と Wisconsin score との相関

表2 胸部 CT 上で認められる所見と年齢別陽性率

Age	1st year of life	2nd year of life	3rd year of life	4th year of life	5th year of life	6th year of life
Number of patients by age group	47	13	7	11	11	7
Bronchiectasis, n (%)	4 (8.5%)	1 (7.7%)	2 (28.6%)	4 (36.4%)	7 (63.6%)	3 (42.9%)
Air trapping, n (%)	29 (61.7%)	6 (46.2%)	4 (57.1%)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	4 (57.1%)
Bronchial wall thickening, n (%)	17 (36.2%)	6 (46.2%)	5 (71.4%)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	5 (71.4%)

(文献12より引用)

度分類では、正常：>90%，軽症：70-89%，中等症：40-69%，重症：< 40%と定義されている。しかしながら、とくに6歳未満の乳幼児では肺機能検査そのものの施行が難しく、また治療法の進歩により近年の6歳CF患児では%FEV₁は正常範囲に留まるため⁶⁾、この年齢未満の乳幼児では代替の重症度評価システムが必要である。

重症度評価に関しては表1に示す様に歴史的に多くのスコア化システムがあり、実地臨床で用いられている判定法も少なくない⁷⁾。胸部単純X線に関しては、Brasfield score, Wisconsin scoreが頻用されており、とくに近年では後者を用いての研究が多くみられる。Brasfield scoreは過膨張(air trapping)、線状陰影(linear markings)、結節嚢胞性病変(nodular cystic lesions)、粗大病変(large lesions)、一般的重症所見(general severity)の5項目に関して0-4⁵⁾のスコアで評価し、25-(総スコア)で表記する。このため、スコアは最軽症で25、最重症で0となる⁸⁾。Wisconsin scoreは

過膨張(hyperinflation or air trapping)、気管支壁肥厚(peribronchial thickening)、気管支拡張(bronchiectasis)、実質陰影(definite opacities)、無気肺(atelectasis)の5項目に関して、分布、重症度などをスコア化したもので、最軽症0から最重症100までスコアは細分化される⁹⁾。両スコア化システムは有意に相関し、ともに幼少期1~3歳においても年齢とともに軽症から重症にシフトして行くことが報告されている(図1)¹⁰⁾。

一方、CTスキャンによる胸部画像検査は、胸部X線に比してより詳細な所見の評価が可能であり、これまで複数のスコア化システムが検討されてきたが、とくにBrody scoring systemが最も使用頻度が高い¹¹⁾。胸部CTは肺機能検査で確認できない初期の異常を検出するのに優れており、Stickら¹²⁾の示すように、過膨張(air trapping)、気管支壁の肥厚は1歳児から高率に検出可能である(表2)。これに対して気管支拡張(bronchiectasis)の所見は3歳あたりから高率に認められるように

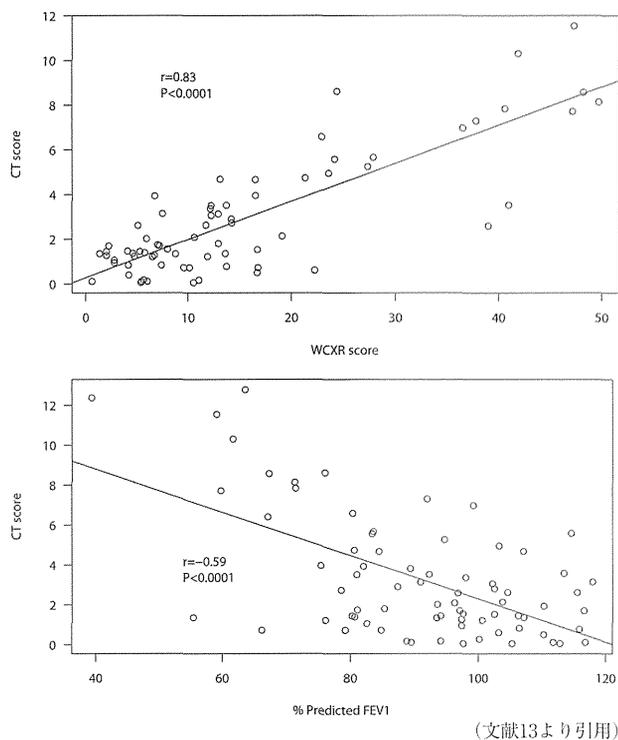


図2 Brody CT score と Wisconsin score および %FEV₁との相関

なる¹²⁾。最も良く用いられる Brody scoring system では、HRCT 画像をもとに、気管支拡張 (bronchiectasis)、粘液栓 (mucous plugging)、気管支壁肥厚 (peribronchial thickening)、実質陰影 (parenchymal)、過膨張 (hyperinflation) の5項目に関して、分布と程度をスコア化し、総スコアを最軽症0から最重症243までに細分している¹¹⁾。Brody score は胸部単純X線の Wisconsin score、および肺機能の %FEV₁にそれぞれきわめて良く相関する(図2)¹³⁾。

D. 考察

わが国のCF症例における肺病変の重症度評価は漸く端緒についたところである。昨年度の当研究班研究報告にも記したように、それぞれの症例での呼吸器病態の評価は施設毎での検討にとどまり、肺機能、画像検査とも客観的な詳細データを得るには至らなかった。6歳以上の小児あるいは青年・成人例については呼吸機能 %FEV₁による重症度判定が可能ではあるものの、必要十分な検査施行とデータ集積が行われているとは言い難い。

ちなみに、FEV₁予測値は18歳から95歳までは日本呼吸器学会呼吸機能検査ガイドライン

(2004年度版)により、以下の式で得られる¹⁴⁾。

$FEV_1(L) = 0.036 \times \text{身長(cm)} - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178(\text{男性})$

$FEV_1(L) = 0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.022 \times \text{年齢} - 0.005(\text{女性})$

また、6歳から18歳までの幼児・未成年者に関しては日本小児呼吸器疾患学会基準値(2008年版)により、

$FEV_1(L) = 3.347 - 0.1174 \times \text{年齢(歳)} + 0.00790 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 4.831 \times \text{身長(m)} + 2.977 \times \{\text{身長(m)}\}^2(\text{男児})$

$FEV_1(L) = 1.842 + 0.00161 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 3.354 \times \text{身長(m)} + 2.357 \times \{\text{身長(m)}\}^2(\text{女児})$ と予測値が得られる¹⁵⁾。

一方、6歳未満の乳幼児においては肺機能検査が現実的に困難であるため、それに代わるシステムが必要であり、画像検査がその最右翼である。CF患者にみられる胸部画像所見として、気管支拡張、粘液栓、気管支壁肥厚、過膨張、浸潤影、無気肺、嚢胞などがあげられるが、胸部X線検査、CTスキャンのいずれも上記諸所見をスコア化して、その総スコアで重症度を評価している。胸部単純X線ではBrasfield scoring system と Wisconsin scoring system が代表的であり、最近では後者が呼吸機能 %FEV₁、および胸部CTスコアとも良好に相関するとの報告がなされている¹³⁾。一方、胸部CTは胸部単純X線検査で十分評価できない小粒状影、気管支拡張などの評価に威力を発揮する。前述のように、過膨張 (air trapping)、気管支壁肥厚所見は肺機能上の異常が認められる以前の1歳児から高率に検出可能である(表2)。胸部CTスコアとしては、最近では専ら Brody scoring system が専ら用いられているが、同システムは最重症の総スコアが243となり、評価項目、部位などが多岐にわたり複雑であるのみならず、わが国で統一したHRCT撮影様式が設定されていない。また、乳幼児における放射線被曝の危険性、医療費も無視できないところである。さらに、画像読影と評価が複雑であり、主治医レベルでの判定には限界があるため、客観的スコア化には放射線科医の参画が必要と考えられる。この意味では胸部X線の方が被曝量も少なく簡便で

あり, Wisconsin score が Brody score と高い相関を示したとする前述の Sanders ら¹³⁾の報告からも, 胸部X線検査での評価が優先されるべきであると考えられる。

何れにせよ, 画像所見の評価にはその標準化と, 判定に放射線科医の参画を含めた集学的な取り組みが求められる。

E. 結論

わが国の CF 症例における肺病変の重症度評価は, 6 歳以上の施行可能症例では呼吸機能(主に %FEV₁)を用い, 6 歳未満の乳幼児では胸部X線検査, あるいは胸部 CT スキャンの所見をもとになされるべきであると考えられるが, 評価の標準化を含め, 集学的な取り組みが必要である。

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. 吉村邦彦, 江島美保. のう胞性線維症におけるトランスレーショナルリサーチ. *呼吸器内科*, 21(6) : 565-574, 2012.
3. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. [http:// www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/).
4. 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.
5. Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, Boucher RC, Cutting GR, Engelhardt JF, Guggino WB, Karp CL, Knowles MR, Kolls JK, LiPuma JJ, Lynch S, McCray PB Jr, Rubenstein RC, Singh PK, Sorscher E, Welsh M. Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*, 185: 887-892, 2012.
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012 Annual Data Report. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf>
7. Santos CIDS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Clinical analysis of scoring systems used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art. http://www.scielo.br/pdf/jbnpneu/v30n3/en_v30n3a16.pdf
8. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics*, 63: 24-29, 1979.
9. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, Farrell PM. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics*, 91: 488-495, 1993.
10. Rosenfeld M, Farrell PM, Kloster M, Swanson JO, Vu T, Brumback L, Acton JD, Castile RG, Colin AA, Conrad CK, Hart MA, Kerby GS, Hiatt PW, Mogayzel PJ, Johnson RC, Davis SD. Association of lung function, chest radiographs and clinical features in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 42:1545-1552, 2013.
11. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*, 145: 32-38, 2004.
12. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 184: 816-821, 2011.
13. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt

LW, Gangell CL, De Klerk N, Linnane B, Ranganathan S, Robinson P, Robertson C, Sly PD; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr, 155:623-628, 2009.

14. 高瀬真人, 坂田 宏, 鹿田昌宏, 多田羅勝義, 福島崇義, 宮川知士. 日本人小児におけるスパイログラム基準値の作成 (最終報告). 日本小児呼吸器疾患学会雑誌, 19(2): 164-176, 2008.
15. 呼吸機能検査ガイドライン —スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能—, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会「呼吸機能検査ガイドライン」作成委員会, 株式会社メディカルレビュー社, 2004.

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, 藤木理代, 洪 繁, 相馬義郎, 吉村邦彦, 慶長直人, 掛江直子, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 新井勝大, 泉川公一, 市原朋子, 伊藤孝一, 今井博則, 臼杵二郎, 遠藤 彰, 影山さち子, 川北理恵, 神田康司, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 高戸葉月, 高原賢守, 田上幸治, 東馬智子, 日高孝子, 福田雄一, 村上至孝, 柳元孝介. CF登録制度を利用した腭嚢胞線維症の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p239-245, 2014.
- 2) 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳. 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). 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25年度総括・分担研究報告書, p246-250, 2014.
- 3) 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, 下瀬川 徹, 正宗 淳, CF登録制度のメンバー. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の腭外分泌機能(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 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p251-256, 2014.

- 4) 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達, 下瀬川 徹. 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. 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25年度総括・分担研究報告書, p263-266, 2014.
- 5) 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 菊田和宏. 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23～25年度 総合研究報告書, p315-319, 2014.
- 6) 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳. 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). 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23～25年度 総合研究報告書, p322-328, 2014.
- 7) 成瀬 達, 星野三生子, 伊藤 治, 濱田広幸, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, CF登録制度のメンバー. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の腭外分泌機能(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 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成23～25年度 総合研究報告書, p330-336, 2014.
- 8) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 石黒 洋, 成瀬 達, 下瀬川 徹. わが国の嚢胞性線維症(cystic fibrosis)患者の病態解析と新規治療の検討. 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23～25年度 総合研究報告書, p343-349, 2014.

- 9) 吉村邦彦. 慢性気道感染症. medicina, 51
(10) : 1884-1887, 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

第5回嚢胞性線維症全国疫学調査

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

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臨床研究部)
掛江直子(国立成育医療研究センター研究所 社会・臨床研究センター), 神田康司(名古屋第二赤十字病院小児科)
山本明子(名古屋大学総合保健体育科学センター)

【研究要旨】

名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、第5回嚢胞性線維症(CF)全国疫学調査を開始した。一次調査として、400床以上の一般病院あるいは大学病院の小児科および小児専門病院(合計662施設)を対象として、2014年1月1日～12月31日の1年間および2005年～2014年の10年の受療患者数(死亡例も含む)を問い合わせた。二次調査としては、症例有りとは回答された施設へ、症例調査票、患者への説明書と同意書、主治医への説明文書を送付する。併せて、CF登録制度で把握している症例、小児慢性特定疾患登録症例、文献上で報告されている症例の調査を実施する。

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。白人では最も多い遺伝性疾患であるが、日本人を含むアジア人種では稀であり、わが国の頻度は150～200万人に1人である^{1,2)}。CFTRは全身の上皮膜組織に発現するCl⁻チャネルである。CFは汗のCl⁻濃度の高値を特徴とし、CFTRの機能不全の程度により、肺、消化管、気道、輸精管などに様々な障害が生じ多彩な病態を示す。典型的な症例では、生直後に胎便性イレウスを起こし、膵臓が委縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来とし、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。

厚生労働省の難治性膝疾患に関する調査研究班は、1994年³⁾、1999年⁴⁾、2004年⁵⁾、2009年²⁾と、5年毎に過去4回のCF全国疫学調査を行ってきた。今年度は、第5回CF全国疫学調査を開始した。

B. 研究方法

1. 調査期間を2014年1年間および過去10年間とする。
2. 一次調査として、2015年1月に、全国の大

学病院と病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、過去1年間および10年間のCF患者の有無と症例数(死亡例も含む)を問い合わせる(手紙：資料1；返信用ハガキ：図1)。

3. 二次調査としては、①一次調査で「症例有り」と回答した施設、②CF登録制度で事務局が把握している施設、③小児慢性特定疾患に症例を登録している施設、④過去5年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設に調査個人票(資料2)と患者への説明書および同意書を配布する。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は、名古屋大学医学部生命倫理委員会(受付番号4992、2014年10月9日承認)で承認された。
2. CFは稀少であり、調査に当たっては重複をできるかぎり避ける必要がある。調査個人票に、患者の生年月、診療施設、診療科、主治医名の記載欄を設ける。匿名化は各医療施設で行われる(連結可能匿名化)。
3. 調査個人票内の遺伝子診断の項目については、患者(あるいは代諾者)がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に、主治医が結果を調査票に記入する。

2015年 1月

当該診療科部長殿

厚生労働省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
研究代表者 竹山宜典(近畿大学医学部外科)
調査担当 石黒 洋(名古屋大学健康栄養医学)

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

このたび、厚生労働省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では、厚生労働省からの要請を受け、わが国における嚢胞性線維症の実態を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮に存じますが、同封の葉書に過去1年間(2014年1月1日～2014年12月31日)および過去10年間(2005年1月1日～2014年12月31日、過去1年間と重複する場合も再掲)の貴診療科における該当疾患患者数(新患、再来を含む)をご記入の上、2015年2月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

ご参考までに、現行(平成13年)の診断基準と現在改訂作業中の診断基準(案)を同封いたします。

なお、該当患者がない場合も、患者数推計のために「1. なし」に○をつけ、ご返送いただきますようお願い申し上げます。該当患者ありの場合には、後日個人票を送らせていただきますのであわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

この件に附しまして不明の点がございましたら下記宛お問い合わせください。なお、本調査は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、実施しています。承認通知のコピーを同封いたします。

何卒、よろしくご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

嚢胞性線維症の全国疫学調査事務局：
〒464-8601 名古屋市千種区不老町 E5-2 (130)
名古屋大学総合保健体育科学センター
健康栄養医学 石黒 洋
TEL: 052-789-3962 FAX: 052-789-3957
E-mail: ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

嚢胞性線維症 有病者全国一次調査用紙

貴施設名: _____

診療科: _____

記載医師御氏名: _____

記載年月日: 2015年 ____月 ____日

嚢胞性線維症	1. なし	2. 過去1年間	2. 過去10年間
		男 ____例 女 ____例	男 ____例 女 ____例

記入上の注意事項

- 貴診療科における上記疾患の患者について、過去1年間(2014年1月1日～2014年12月31日)ならびに、過去10年間(2005年1月1日～2014年12月31日、過去1年間と重複する場合も再掲)の数をご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について第二次調査を行いますのでご協力下さい。
- 貴施設名、診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。
- 記入していただいたところに、同封のシールをお貼りください。

2015年2月末日までにご返送いただければ幸いです

図 1 嚢胞性線維症 有病者全国一次調査用紙

表 1 一次調査対象施設数

400床～499床	219
500床～	241
小児専門病院	72
大学病院	130
計	662

4. 今までに遺伝子診断が施行されておらず、患者が遺伝子診断を希望する場合には、本研究とは別に対応する。「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委員会にて承認済(650-3, 平成25年8月21日承認)である。

C. 研究結果

- 2015年1月に、一次調査票を662施設(表1)に郵送した。
- 2015年3月初旬に督促状を送る予定である。

D. 考察

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班では、5年毎にCF全国疫学調査を行ってきた。その結果、1999年、2004年、2009年それぞれ1年間の受療患者数は、15名、13名、15名と推計された^{1,2)}。一方、当研究班が2012年度に立ち上げたCF登録制度(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)には、現在、27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している。27症例中、定型的CFあるいは確診例は21例、非定型的あるいは疑診例は6例であるが、疫学調査の結果よりもやや多い。今回の第5回の全国疫学調査では、あらためて受療患者数を推計するとともに、新規に確認された患者と主治医にCF登録制度への参加を促す。

資料2 調査個人票

亜急性線維症(腓膵線維症)調査個人票(新規)

通し番号 _____
 記載日 _____
 主治医氏名 _____
 責任医氏名 _____
 診療科 () _____
 所在地 _____

(該当する番号を選択、またはご記入ください。)
 患者 生年月日(西暦) 年 月 日
 性別 _____
 家族内発症 _____
 (続柄) _____
 人種約物種 _____
 医療費の公費負担 _____
 2. ありの場合
 c. その他の場合

受療状況(最近1年間)

年齢	入院期間	主な入院理由、症状
0~5歳	ヶ月/年	
6~10歳	ヶ月/年	
11~15歳	ヶ月/年	
16~20歳	ヶ月/年	
21歳~	ヶ月/年	

初診医療機関 _____
 診察した医療機関 () _____
 推定発症年月 年 月
 責任医初診年月 年 月
 診断年月 年 月
 出生時の身長と体重 cm kg
 現在の身長と体重 cm kg
 (測定日) 年 月

母子手帳の成長曲線など、発症の経過がわかる資料がありましたら、コピーを添付していただければ有難く存じます。

診断基準を満たす項目 a. 発汗経路の異常 _____
 b. 器外分泌不全 _____
 c. 呼吸器症状 _____
 d. その他(慢性性ウイルス、あるいは家族歴) _____

症状	有無	初発年齢	現在の状況(発症時と比較)
消化器症状		歳 ヶ月	
胎便性ウイルス		歳 ヶ月	
腹痛		歳 ヶ月	
栄養不良		歳 ヶ月	
腸炎発作		歳 ヶ月	
便秘		歳 ヶ月	
嘔吐		歳 ヶ月	
腹痛		歳 ヶ月	
食道あるいは胃静脈瘤		歳 ヶ月	
呼吸器症状		歳 ヶ月	
繰り返す感染		歳 ヶ月	
副鼻腔炎		歳 ヶ月	
気管支拡張症		歳 ヶ月	
嚥下困難		歳 ヶ月	
発汗過多		歳 ヶ月	
その他		歳 ヶ月	
()		歳 ヶ月	

検査実施時を施行時年齢か施行時年月日でご記入ください。

血液生化学検査	総蛋白	g/dL			
	アルブミン	g/dL			
	総コレステロール	mg/dL			
	中性脂肪	mg/dL			
	ヘモグロビン	g/dL			
	AST	IU/L			
	ALT	IU/L			
	γ-GTP	IU/L			
施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
25-OHビタミンD	ng/mL				
施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月

汗中電解質検査

1回目検査	方法	
	結果	Cl ⁻ mEq/L
		Na ⁺ mEq/L
施行時年齢	歳	ヶ月
施行時年月	年	月
2回目検査		

一次調査の対象施設は、過去3回の調査と同じく、大学病院と病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院とした。現在、CF登録制度で事務局が把握している27名の患者のうち23名が通院する施設をカバーする。副次調査としては、他に、小児慢性特定疾患(小慢)事業に症例を登録している施設を対象とする。しかし、小学生~中学生までの医療費は、各自自治体を実施する制度で助成されるために、小慢事業に登録していない患者が多い。また、過去5年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設を二次調査の対象に含めるが、PubMedと医学中央雑誌を検索したところ現時点では新規症例の報告はない。CF登録制度が機能しているためと思われる。

方法	結果	Cl ⁻ mEq/L	Na ⁺ mEq/L	施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
器外分泌機能検査									
最新のデータをご記入ください。									
a. 便中脂肪測定	結果:			施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
b. FFD試験(DT-PABA試験)	結果:			施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
c. 便中脂肪酸(エラストラーゼなど)	結果:			施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
d. 血中脂肪酸測定(トリプシン活性など)	結果:			施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
尿培養検査(菌名のみの)	(結果)			施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月
	a. Staphylococcus aureus (MSSA)								
	b. MRSA								
	c. Pseudomonas aeruginosa								
	d. Haemophilus influenzae								
	e. その他								
肺機能検査									
最新のデータをご記入ください。									
SVG	%								
FVC	%								
FEV1	%								
FEV1/FVC(1秒率)	%								
MFV1(1秒率)	%								
肺機能検査ができない場合	SpO ₂	%	条件						
胸膈造影検査	施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月			
造影									
最新のデータをご記入ください。できれば電子データをお送りください。CDを無料しました。									
胸部CT検査	施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月			
造影									
最新のデータをご記入ください。できれば電子データをお送りください。CDを無料しました。									
遺伝子診断	施行時年齢	歳	ヶ月	施行時年月	年	月			
結果									
未施行の場合:遺伝子診断を希望する 1. はい 2. いいえ									
1. 現在の薬物療法(薬剤名、投与ルート、量をお書きください。)	a. 抗菌薬	薬剤名	投与方法	量					
	(1-βイブ)	投薬開始時期	年	月	量				
		投与量を変更した場合、以下にお書きください。							
		変更した時期①	年	月	量				
		変更した時期②	年	月	量				
		中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。							
		理由	年	月					
	b. 去痰薬	薬剤名	投与方法	量					
	(ブルモザイム®)	投薬開始時期	年	月	量				
		投与量を変更した場合、以下にお書きください。							
		変更した時期①	年	月	量				
		変更した時期②	年	月	量				
		中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。							
		理由	年	月					
	c. 気管支拡張薬	薬剤名	投与方法	量					
	d. 消化酵素剤	薬剤名	投与方法	量					
	(リパケレオン®)	投薬開始時期	年	月	量				
		投与量を変更した場合、以下にお書きください。							
		変更した時期①	年	月	量				
		変更した時期②	年	月	量				
		中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。							
		理由	年	月					
2. 在宅療養療法(現在)									
3. 栄養療法(現在)									
4. 理学療法(現在)									
5. 手術(方法と年齢)									
現在の状況(診断時と比較)	最終受診日	年	月	日					
	死亡の場合	死亡年月日	年	月	日	死因			
	副検査	副検査名							
症例報告(身体もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)	学会発表	学会名	第	回	年				
	紙上発表	雑誌名			年				
	雑誌名				年				

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性疾患に関する調査研究班

E. 結論

第5回CF全国疫学調査により、わが国におけるCFの実態と動向が判明し、診断と治療ならびに今後の対策に有益な情報が得られると考えられる。

F. 参考文献

1. 玉腰暁子. 腓膵線維症の疫学. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 腓膵線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 8-9.
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回腓膵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)「難治性腓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. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
4. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 腭嚢胞線維症全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性腭疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
5. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成17年度～19年度総合研究報告書 2008: 205-215.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査

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, 中莖みゆき(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), 吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部)

掛江直子(国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センター), 神田康司(名古屋第二赤十字病院小児科)

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)

洪 繁(慶應義塾大学医学部システム医学講座)

【研究要旨】

厚生労働省の難治性膝疾患に関する調査研究班が、2012年度に立ち上げた嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度には、現在、27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している。名古屋大学医学部生命倫理審査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年毎に調査している。2年目の今年度は、26例(男性12例、女性14例)の個人調査票が得られた。年齢の中央値は11歳であった。診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、腺外分泌不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴は、それぞれ、21例、17例、24例、9例、4例に見られた。

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。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、腺、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はヨーロッパ人に多いが、日本を含めアジア人では極めて稀である。

厚生労働省の難治性膝疾患に関する調査研究班は、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¹⁾、ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開設した。名

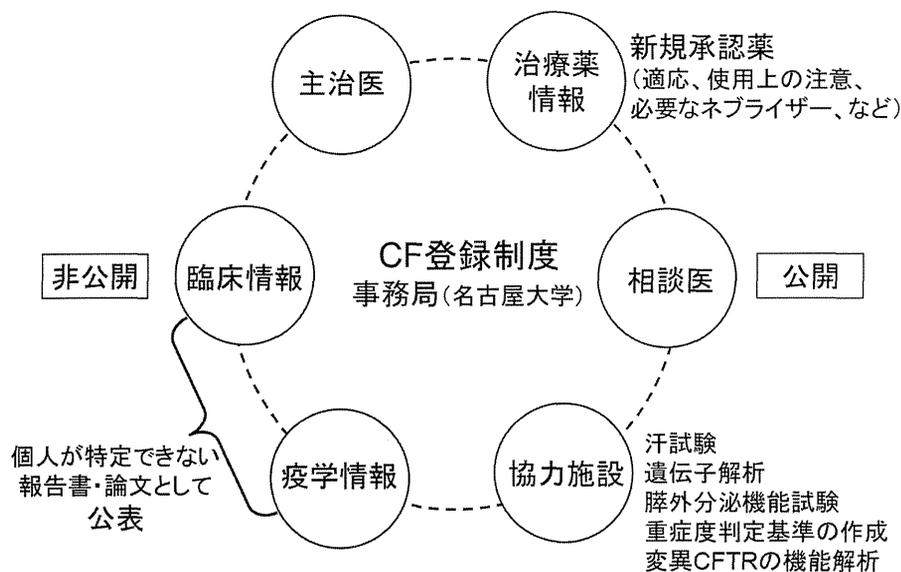


図1 嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度(2012年～)

古屋大学に事務局を置き、CF患者を受け持つ主治医、診療の助言ができる相談医、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、治療薬情報をウェブサイトに掲載し、臨床情報と疫学調査を解析して個人が特定できない形で公表している(図1)。昨年度より、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年毎に追跡している。

B. 研究方法

1. CF登録制度に登録されている主治医(27名の患者を受け持つ24名)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26症例の調査個人票を解析した。26症例のうち、24症例は2年目、2症例は1年目の調査である。

(倫理面への配慮)

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. 26例(男性12例, 女性14例, 年齢の中央値は11歳)の調査個人票が得られた(表1)。うち、1症例が34歳で死亡、1症例が両親の母国に帰国された。表1に、診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、腓外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴、CF原因*CFTR*遺伝子変異、胆汁うっ滞型肝硬変、代謝性アルカローシスの有無や数をまとめた。幼児の2症例は、消化器症状や代謝性アルカローシス(汗へのNaClの喪失による)を主症状とし、呼吸器症状は表れていない。
2. 表2に、CF原因*CFTR*遺伝子変異、汗中Cl⁻濃度、便中エラスターゼ(もしくは、明らかな脂肪便や腓外分泌不全の有無)を示す。CF原因遺伝子変異は、解析した48アレル中37アレルに検出された。汗中Cl⁻濃度は、20症例が異常高値(>60 mM)、4症例が境界域(40~60 mM)、1症例が正常(<40 mM)であった。幼児~若年の患者のほとんどは腓外分泌不全(便中エラスターゼ<200 μg/g)を伴っていたが、成人患者

表1 症例の概要

ID	年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	腓外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CF原因遺伝子変異	胆汁うっ滞型肝硬変	代謝性アルカローシス
102	1歳7ヶ月	男	○	○	○	—	—	2	—	○
92	2歳1ヶ月	男	○	○	—	—	—	2	—	○
85	3歳4ヶ月	男	○	○	—	○	—	2	—	—
97	4歳8ヶ月	女	○	○	○	—	—	2	—	—
67	6歳	男	○	○	○	○	—	2	○	—
83	6歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
86	6歳	女	○	○	○	○	○	1	—	—
60	7歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
84	7歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
90	8歳	男	○	○	○	—	—	未	—	○
61	9歳	女	○	○	○	—	—	2	○	—
52	9歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
87	10歳	女	○	○	○	○	○	2	—	—
88	12歳	女	○	○	○	—	—	2	○	○
100	20歳	男	○	○	○	○	○	2	—	—
98	22歳	女	△	△	○	—	—	2	—	—
18	24歳	男	△	—	○	—	—	1	—	—
17	24歳	男	○	○	○	○	—	未	○	—
14	26歳	男	○	○	○	○	—	2	○	○
89	26歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
101	30歳	女	—	—	○	—	—	1	—	—
95	31歳	男	△	—	○	—	○	1	—	—
99	35歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
91	37歳	女	○	—	○	—	—	2	—	○
3	38歳	女	○	△	○	—	—	2	—	—
96	40歳	女	△	—	○	—	—	—	—	—

△は境界域

表2 CFTR 遺伝子変異、汗中 Cl⁻ 濃度、膵外分泌不全の有無

ID	年齢	性別	CFTR遺伝子 変異-1	CFTR遺伝子 変異-2	汗中Cl ⁻ (mM)	便中エラスターゼ (μg/g)
102	1歳7ヶ月	男	F508del	F508del	97	0.2
92	2歳1ヶ月	男	Y563H	H1085R	110	75
85	3歳4ヶ月	男	R1066C	R1066C	>150	未(脂肪便有り)
97	4歳8ヶ月	女	L441P	H1085R	110	51
67	6歳	男	dele 16-17b	deletion/skipping of exon 1 in the CFTR transcript	122	18
83	6歳	女	F508del	182delT	59	未(脂肪便有り)
86	6歳	女	M152R	(ND)	>150	19
60	7歳	女	G85R	(ND)	108	21
84	7歳	女	dele 16-17b	F508del	60	17
90	8歳	男	未	未	>150	16
61	9歳	女	1609delCA	G542X	>150	20
52	9歳	女	L441P	(ND)	114	777
87	10歳	女	M152R	(ND)	>150	20
88	12歳	女	1540del10	Y517H	117	24
100	20歳	男	dele 16-17b	dele 2,3	83	未(脂肪便有り)
98	22歳	女	Q98R	Q98R	55	膵外分泌不全無し
18	24歳	男	E217G	(ND)	未	膵外分泌不全無し
17	24歳	男	未	未	80	22
14	26歳	男	dele 16-17b	R75X	96	19
89	26歳	男	(ND)	(ND)	112	804
101	30歳	女	1328C>T	(ND)	27	膵外分泌不全無し
95	31歳	男	T122I	(ND)	40	膵外分泌不全無し
99	35歳	男	(ND)	(ND)	70-80	852
91	37歳	女	dele 16-17b	R347H	60	910
3	38歳	女	E267V	T663P	123	239
96	40歳	女	(鼻粘膜CFTR転写体量の減少)		47	625

表3 肺機能検査

ID	年齢	性別	%VC	FVC	FEV ₁	FEV ₁ % (1秒率)	%FEV ₁ (%予測1秒量)	SpO ₂		動脈血ガス分析		
								(%)	(条件)	PaO ₂	PaCO ₂	(条件)
102	1歳7ヶ月	男						96.0	room air	78.5	30.5	room air
92	2歳1ヶ月	男						100.0	room air			
85	3歳4ヶ月	男										
97	4歳8ヶ月	女						100.0	room air			
67	6歳	男		0.65	0.64	97.7	26.9					
83	6歳	女	150.0	0.80	0.61	76.3	90.8					
86	6歳	女						90.0	room air		40.2	静脈血
60	7歳	女										
84	7歳	女						96.0	room air			
90	8歳	男						95.0	room air			
61	9歳	女	97.0	1.44	0.94	65.3	72.5	99.0	room air			
52	9歳	女	54.9	0.77	0.51	66.2	73.8	91.0	room air			
87	10歳	女						98.0	room air			
88	12歳	女	75.1	1.39	1.03	83.3	39.5					
100	20歳	男	82.2	3.32	2.59	92.5	84.3					
98	22歳	女	69.9	1.94	1.50	77.3	49.8	94.0	room air			
18	24歳	男						89.0	room air	61.6	42.7	room air
17	24歳	男								84.7	41.0	room air
14	26歳	男										
89	26歳	男	54.3	2.44	1.18	48.4	26.0					
101	30歳	女	37.1	1.08	0.73	67.4	28.2					
95	31歳	男	91.6	3.75	2.51	66.9	65.9			77.3	40.5	room air
99	35歳	男	36.6	0.90	0.90	100.0	22.3					
91	37歳	女	51.3	1.69	1.19	70.7	44.4	100.0	room air			
3	38歳	女	50.0	1.39	1.18	84.9	45.9					
96	40歳	女						96.0	O ₂ 4L	93.2	67.0	O ₂ 4L

では腭外分泌機能不全を伴わない症例が多かった。

- 表3に、肺機能検査の結果を示す。欧米では、一般的に、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で評価される²⁾。肺機能検査が施行可能とされている6歳以上の22症例のうち、13症例に検査が施行されていた。うち、%FEV₁が40%以下(重症)が5例、40~70%(中等症)が4例、70%以上(軽症)が4例であった。

D. 考察

CF登録制度が立ち上げられて2年が経過した。登録制度に参加している主治医の協力を得て、毎年5月頃に、各症例の前年度の臨床経過、検査所見、治療薬の変更点などを調査している。2011年以降に国内で発売となったCFの基本薬(ドルナーゼアルファ：プルモザイム[®]、パンクレリパーゼ：リパクレオン[®]、トブラマイシン吸入剤：トービイ[®])の投与開始時期、投与量とその変更の有無を調査しているので、来年度以降に、治療薬の効果(栄養状態や肺機能の改善効果)などを解析する予定である。

また、PubMedと医学中央雑誌を検索したところ現時点では事務局が把握していない新規症例の報告はない。CF登録制度が周知され機能しているためと思われるが、今後も、全国疫学調査からの拾い上げ、小児慢性特定疾患事務局との連携により、できるだけ多くの症例を登録しCFの診療に関わる医療関係者の連携に役立てたい。

また、今年度は、CF登録制度のメンバーが中心となって、下瀬川徹教授を実行委員長とし、難病医学研究財団の助成による国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－“Cystic fibrosis in Asia from basics to clinics”」を開催した。来年度以降は、CF患者さんのご家族、CFの診療に関わる医療従事者(主治医、看護師、栄養士、理学療法士、遺伝カウンセラー、など)、基礎研究者、製薬メーカーが一同に会する会議を開き、密な情報交換をした

いと考えている。

E. 結論

本年度は、CF登録制度を利用した症例調査の2年目になる。得られた26例の個人調査票の解析を行った。

F. 参考文献

- 石黒 洋, 山本明子, 中壘みゆき, 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(難治性疾患等克服研究事業)「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.
- 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

- 論文発表 該当なし
- 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- 特許取得 該当なし
- 実用新案登録 該当なし
- その他 該当なし

開催報告

国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－」 “Cystic fibrosis in Asia from basics to clinics”

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

開催期間：平成26年9月29日(月)～9月30日(火)
会場：名古屋大学 野依記念学術交流館
参加者：104名(国外7ヶ国から23名, 国内81名)
口演：29題
ポスター発表：20題
主催：公益財団法人 難病医学研究財団
アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－ 実行委員会
後援：厚生労働省
共催：名古屋大学総合保健体育科学センター
実行委員会：下瀬川 徹 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学 (委員長)
石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター (事務局)
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
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
正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
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
成瀬 達 みよし市民病院
遠藤弘良 公益財団法人難病医学研究財団

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タンパクは粘膜上皮細胞の主要なアニオンチャンネルであり, 両方のアレルに遺伝子変異があつてCFTR機能が5%以下に低下すると, CFを発症する。気道内液, 腸管内液, 膵液など全身の分泌液/粘液が著しく粘稠となり, 管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では, 胎便性イレウスを起こし, 膵臓が萎縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来たし, 呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中のCl⁻濃度の高値は, CFに特徴的な所見であり, 診断に用いられる。

CFはヨーロッパ人に多く, 日本を含むアジア人種では極めて稀な疾患であり, 主治医となった医師が参考にできる情報が最近まで国内にほとんど無く, 基本的な治療薬が承認されていなかった。厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は, 1994年以降5年毎に疫学調査を実施して受療患者数を把握するとともに, 診断体制を整え, 2012年には主治医を含む医療関係者, 患者と家族, 研究者, 製薬会社の間で診療に関する情報を共有するCF登録制度(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を立ち上げた。その間, 家族会をはじめとする各方面の尽力により,

CFの基本薬(ドルナーゼアルファ：プルモザイム[®]，パンクレリパーゼ：リパクレオン[®]，トブラマイシン吸入剤：トーバイ[®])が，国内で使えるようになった。

このように，現在，わが国では，CFの診療体制がようやく整いつつあり，CFとCFTRに関する長い研究の歴史がある欧米から専門家を招いて，アジアにおけるCFの診療と研究の方向性に関する意見交換を行うのに良いタイミングと考え，本国際シンポジウムを企画したところ，難病医学研究財団から助成を受けて開催することができた。

トピックスとしては，アジアにおけるCFの疫学と病態，CFの栄養状態の評価と栄養管理，アジア型CFTR遺伝子変異の特徴と変異CFTRの生物学，CFTRの発現調節，アジアにおけるCFTR関連疾患を選び，18名の海外のopinion leaderから個別化医療，チーム医療，肺理学療法まで幅広い内容を含む口演を聴くことができた。また，国内でCFの診療にあたっている主治医から13演題(14症例)の症例報告(ポスター発表)をしていただいた。国内でこれほど多くの主治医が集まり症例呈示が一度にされたことはなく，基礎研究者を交えて診療における課題を共有することができただけでなく，欧米のopinion leaderの意見を聞く貴重な機会となった。以下に，特に論点となった事項について述べる。

全国疫学調査により，日本におけるCFの受療頻度は約150万人に1人と推計されており，また，現在，CF登録制度事務局が把握している国内のCF患者は約30名である。難治性哮喘疾患に関する調査研究班には，現在までに約100症例のデータが蓄積されており，平均生存期間は約20年と欧米(30~40年)に比べて予後不良である。軽症例が見逃されている可能性があるため，きわめて稀な疾患であるCFを効率よく早期に診断するスクリーニングの手法について話し合った。CFの発症頻度が高い(出生約3000人に1人)欧米では，乳幼児期に血中トリプシン免疫活性を測定し，高値例に対してCFTR遺伝子解析や汗中Cl⁻濃度を測定し，早期診断につながっている。日本でも検討すべきである。

CFTR遺伝子は多様性に富み1,900種類以上の遺伝子変異が報告されており，人種によって変異のスペクトルが異なる。日本と韓国のCF症例のCFTR遺伝子解析の結果が報告され，アジア人種由来のCFアレルに見られるCFTR遺伝子変異はアジア人種特有のものであり，ヨーロッパ人のCFに見られる変異が検出されることはない事が明らかになった。当研究班では，Johns Hopkins大学の研究グループが中心となって運営している遺伝型表現型連関のデータベース“cftr2.org”へのデータ提供を始めている。また，欧米では，変異CFTRの特徴(クラス分類)に応じて，分子治療薬(CFTR corrector, potentiator)を用いた個別化医療が行われている。日本人特有の変異CFTRの生物学的特徴についての進捗状況が報告され，将来の個別化医療の見通しについて話し合った。

CFの診療では，栄養管理，肺理学療法，遺伝カウンセリングを含むチーム医療が必要であり，わが国でも早急に専門チームを作る必要があるが，少ない患者数を考えると，まず国内に1ヶ所CFセンターを設けるのが現実的である。オーストラリアは，CFの頻度は高いが，国土が広いために，1つのCFセンターが広範囲の地域の患者を担当している。Brisbaneにおけるチーム医療の現状，MelbourneのAlfred病院で行われている最新の肺理学療法についての口演が行われ，専門家チームの構築と技量向上についての具体的な方策について貴重な情報を得ることができた。

CFの確定診断には，原則として，汗中のCl⁻濃度の高値によりCFTR機能障害を確かめる必要があるが，欧米で標準的に使われている汗試験用の装置が日本では普及していないため，CFTR遺伝子解析に頼らざるを得ない場合がある。全エクソンとその近傍のイントロン部のシーケンスとゲノムリアレンジメントの解析を行っても，日本人由来のCFアレルの約15%には遺伝子変異が検出されない。このようなケースでは，鼻粘膜スワブのCFTR mRNA発現量が低下しておりCFの補助診断になりうると報告された。プロモーター部に変異があると推定され，発現低下のメカニズムを解明すれば治療につながる。米国では，CFTR遺伝子の転写調節部位と各種転写因子による調

節ネットワークの研究が始まっている.

アジアにおける嚢胞性線維症 HP :

<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/symposium.html>

アジア型変異 CFTR の発現と機能の解析

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, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)

伊藤康友(名古屋大学医学研究科医学教育研究支援センター分析機器部門), 相馬義郎(慶應義塾大学医学部 薬理学教室)

洪 繁(慶應義塾大学医学部システム医学講座), 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), 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), 成瀬 達(みよし市民病院)

【研究要旨】

当研究室では、これまでに、臨床症状と汗中 Cl⁻ 濃度高値から cystic fibrosis(CF)が疑われた19名の CFTR 遺伝子解析を行った。27エクソン部とその上下流のシーケンス、フラグメント解析(MLPA)、鼻粘膜 CFTR 転写体の解析を行った。シーケンス解析と MLPA により、33アレルに CF 原因変異が検出された。アジア人に特有な dele16-17b(8), L441P(2), dele 2-3(1), E217G(1), 1540del10(1), Y517H(1), Q1042TfsX5(1), T1086I(1)の8種の変異と、欧米で報告例のある F508del(6), R1066C(2), H1085R(2), 182delT(1), R75X(1), R347H(1), 1609delCA(1), G542X(1), Y563H(1), S945L(1)の10種の CF 原因変異が検出された(括弧内はアレル数)。うち7種はナンセンスコドンを生じる変異である。今年度は、新たに、exon2から exon3にかけての18kb にわたる欠失変異(dele 2-3)を同定した。ゲノム解析で変異が検出されなかったアレルを持つ患者4名の鼻粘膜 swab から抽出した CFTR 転写体を解析し、2例で exon1 のスキップが見られた。他の2例では発現量が健常人の10%程度に低下しており、隣外分泌不全が無く汗中 Cl⁻ 濃度が境界領域の症例であった。

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。本研究では、2007年以降、臨床症状と汗中 Cl⁻ 濃度の高値により CF が疑われた19名(表1)の患者の CFTR 遺伝子解析を行ってきた。

B. 研究方法

1. CFTR 遺伝子のシーケンス解析

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1,000bp まで)をシーケンス解析した。

2. フラグメント解析 (Multiplex ligation-dependent probe amplification : MLPA)

MLPA は、数エクソンにわたる欠損や重複などの genomic rearrangement を定量的に検出

する解析方法である。SALSA P091-C1 CFTR MLPA キット(MRC Holland)を用いた(詳細は2012年度の報告書参照)¹⁾。

3. 片側アレルに存在する dele 2-3 変異(症例17)のゲノム上の欠失領域の決定

得られる PCR 断片のサイズが100 ~ 280bp になるようにプライマーを設計し、リアルタイム PCR を行った。試薬は SYBR Premix Ex Taq™(Perfect Real Time, TaKaRa 社製), PCR 装置は Mx3005P(Agilent 社)を用いた。

4. CFTR mRNA の解析

鼻粘膜拭い液より mRNA を抽出し、CFTR の複数の exon をまたぐように RT-PCR を行った²⁾³⁾⁴⁾。電気泳動後のゲルをデンシトメーター(LAS4010, GE Health care 社製)で読み取り、発現量を比較した。

(倫理面への配慮)

「嚢胞性線維症および関連疾患における