

膵嚢胞線維症(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

近藤啓敏(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】

膵嚢胞線維症(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 ヶ月が経過したリパクレオン[®]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ー[®]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 例とトービー[®]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．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

膵嚢胞線維症(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，膵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)膵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⁾．難治性膵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「膵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、新たに膵嚢胞線維症(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膵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の膵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、乳幼児期の膵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で承認されている。平成24年度膵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け付けた。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

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 死亡による中止	0	4	2
その他(転院)	1	2	0
2014年末の患者数	1	0	0
副作用	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 μ g/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						
1	女	11歳	愛知	117	CF	来院
2	女	30歳	福岡	46	CF疑い	来院 派遣(酸素療法)
3	女	30歳	石川	47	CF疑い	派遣(酸素療法)
4	女	38歳	愛知	58	CF疑い	来院
5	女	38歳	愛媛	120	CF	
2014						
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

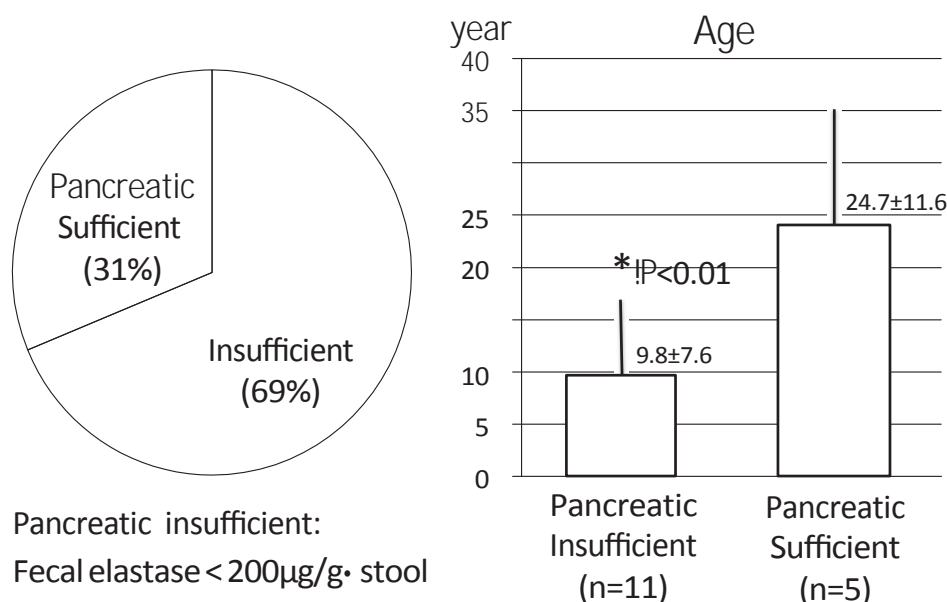


図1 CF登録患者(2014年)における膵外分泌機能と年齢

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ヶ月が経過したりパクレオン[®]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ビイ[®]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。トービイ[®]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[®]とトービイ[®]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

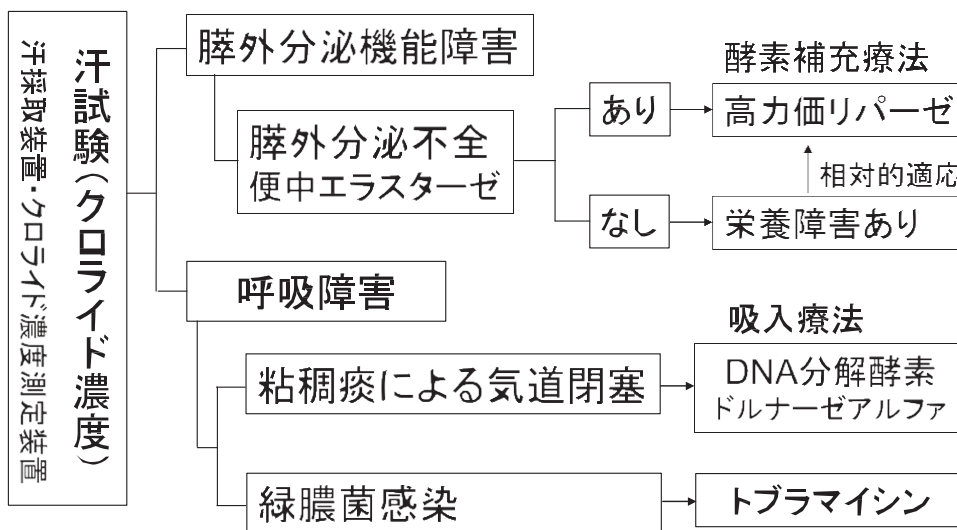


図2 CFの診断と新規治療薬

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200µg/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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
2. 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, 中荃みゆき, 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, 中荃みゆき, 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, 中荃みゆき, 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, 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;176:957-969.
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

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膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「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。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。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、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

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「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、<40 mmol/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。同時に難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)では、膵嚢胞線維症(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膵嚢胞線維症(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

「膵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。膵嚢胞線維症(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れた状態で保存され、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)「膵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と膵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。難治性膵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、膵外分泌不全、胎便

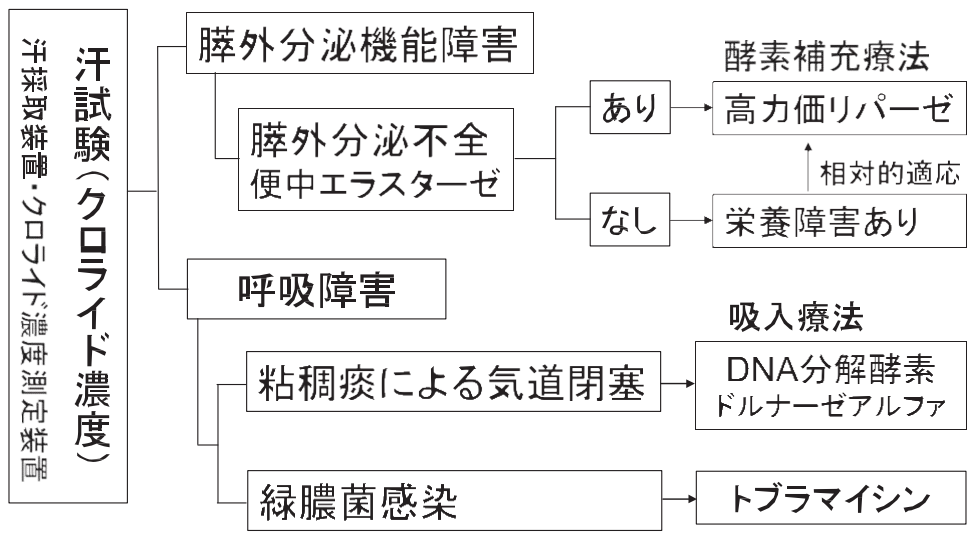


図1 CFの診断と新規治療薬

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 非典型的CF
A. 慢性膵炎 B. びまん性汎細気管支炎 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(ブルモザイム[®])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 難治性脳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し^{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 μ 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 クロライドチャネルによる水の分泌と，ナトリウムチャネル(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
膵外分泌不全	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。膵障害は膵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。膵外分泌不全(<200µg/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。新規承認薬の適応と使用基準を含めた膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「膵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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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.
- 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。

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>) 石黒洋, 山本明子, 中荃みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗淳, 菊田和宏, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013:225-247.
16. 黒洋, 山本明子, 中荃みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗淳, 菊田和宏, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013:225-247.
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, 中荃みゆき, 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. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の腭外分泌機能. 厚生労働科学研究

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

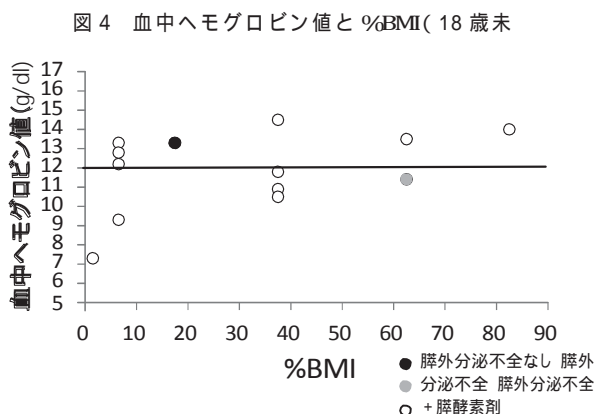
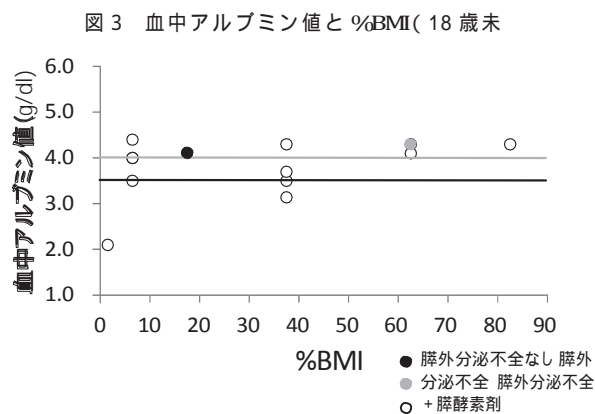
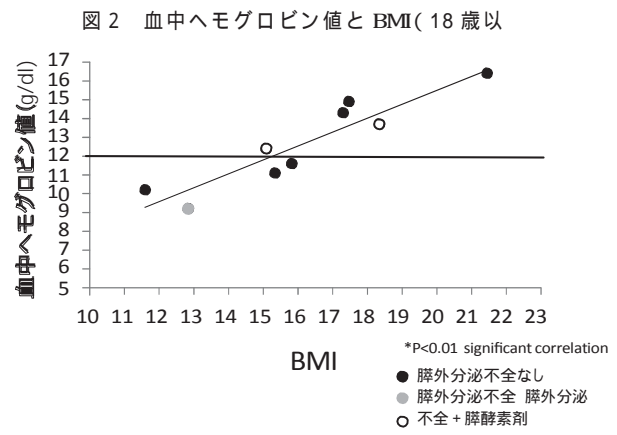
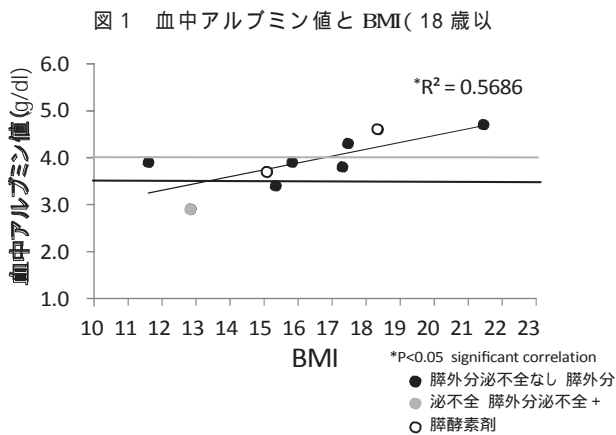
体格については、成長期(18歳未満)の患者13名において、%BMIが25パーセントイルを下回る者は6名(46%), 10パーセントイルを下回る者は5名(38%)であった。18歳以上の患者においては、BMIが18.5を下回る者は8名(89%), 16.0を下回る者は5名(56%)であった。

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



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1α(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1α(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。

表1 CF患者における栄養障害の重症度

	18歳未満	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

F. 参考文献

- 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
- 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.

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 Hui Chuan, 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探索し検討する。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。

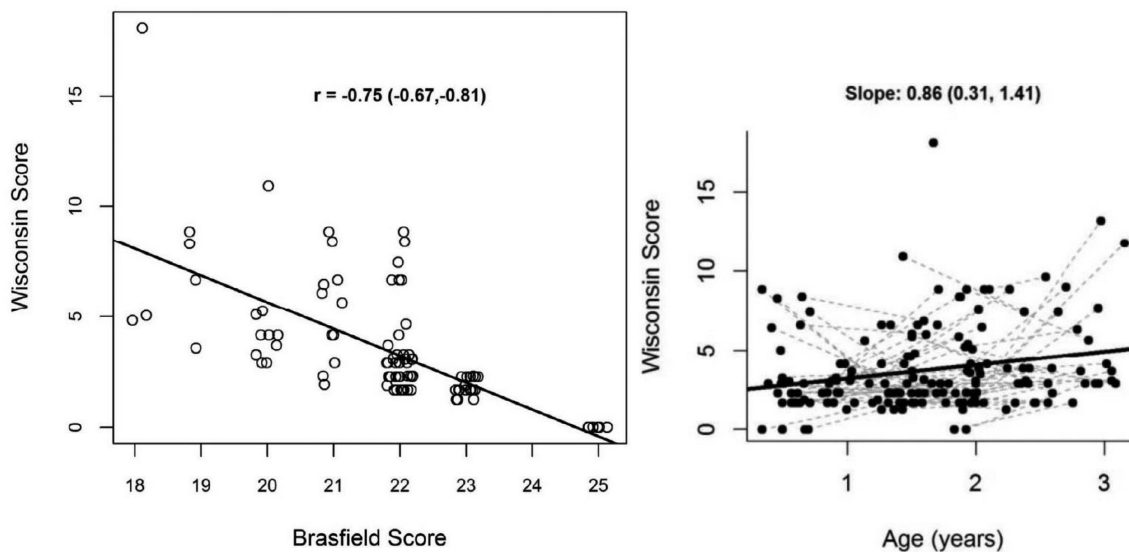
C. 研究結果

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×100)」が通常用いられる⁶。%FEV₁による重

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

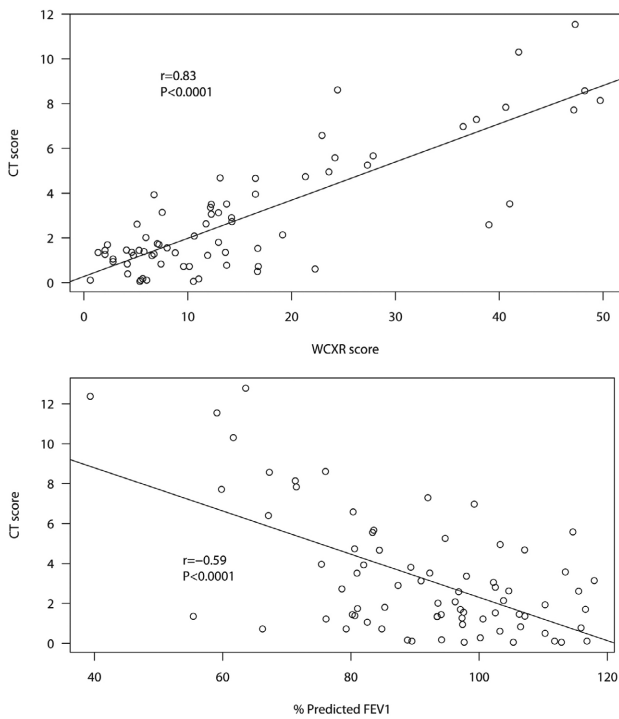


図2 Brody CT scoreと Wisconsin score および %FEV₁との相関

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、乳幼児においての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/>.
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/jbpneu/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. 吉村邦彦,

- 4) 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. 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

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⁻チャンネルである。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、膵、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膵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)。二次調査としては、一次調査で「症例有り」と回答した施設、CF登録制度で事務局が把握している施設、小児慢性特定疾患に症例を登録している施設、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)。調査
3. 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 難治性膵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-難治性膵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、わが国における囊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ご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

囊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

囊胞性線維症 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

囊胞性線維症	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 囊胞性線維症 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。「膵囊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膵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

膵臓線維症(膵臓線維症)調査個人票(新規)

通し番号 _____
 記載日 _____
 主治医氏名 _____
 施設名 _____
 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(西暦) 年 月 日

性別 _____

家族内発症 (続柄) _____

人種の特徴 _____

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)

過去の受療状況	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

診断した医療機関 ()

推定発症年月 年 月

着床後初診年月 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、発育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. 発汗試験の異常 _____

b. 肺外分泌不全 _____

c. 呼吸器症状 _____

d. その他(胎便性イレウス、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)
胎便性イレウス		歳 ヶ月	
腸閉塞		歳 ヶ月	
栄養不良		歳 ヶ月	
肺炎発作		歳 ヶ月	
便秘		歳 ヶ月	
腹水		歳 ヶ月	
腫瘍		歳 ヶ月	
食道あるいは胃静脈瘤		歳 ヶ月	
呼吸困難		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	
嚕状胸郭		歳 ヶ月	
低張性尿水		歳 ヶ月	
発汗過多		歳 ヶ月	
糖尿病		歳 ヶ月	
発育不全		歳 ヶ月	
その他		歳 ヶ月	

検査旅行時を旅行時年齢か旅行時年月日でご記入ください。

検査旅行時を旅行時年齢か旅行時年月日でご記入ください。	結果	単位	旅行時年齢	旅行時年月	旅行時年月	旅行時年月
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				
	旅行時年齢		歳	ヶ月	年	月
	25-OHビタミンD	pg/mL				
	旅行時年齢		歳	ヶ月	年	月
汗中電解質検査	方法					
	1. 1回目検査					
	結果	Cl- mEq/L				
		Na+ mEq/L				
	旅行時年齢		歳	ヶ月	年	月
	2. 2回目検査					

方法	結果	旅行時年齢	旅行時年月	旅行時年月	旅行時年月
肺外分泌機能検査 (最新のデータをご記入ください。)	便中脂肪測定 結果: _____	歳	ヶ月	年	月
	a. 便中脂肪測定	歳	ヶ月	年	月
	b. PFD試験(BT-PABA試験)	歳	ヶ月	年	月
	c. 便中腸肝素(エラスターゼなど)	歳	ヶ月	年	月
	d. 血中腸肝素測定(トリプファン活性など)	歳	ヶ月	年	月
喀痰培養検査 (最新のものの)	(結果) a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e. その他	歳	ヶ月	年	月
肺機能検査 (最新のデータをご記入ください。)	SVC % FVC L FEV1 L FEV1/FVC(%) % FEV1(5秒測) % 肺機能検査ができない場合 SpO2 % 条件: 動脈血ガス分析 PaO2 PaCO2	歳	ヶ月	年	月
胸部X線検査	所見: 旅行時年齢 歳 ヶ月 旅行時年月 年 月	歳	ヶ月	年	月
胸部CT検査	所見: 旅行時年齢 歳 ヶ月 旅行時年月 年 月	歳	ヶ月	年	月
遺伝子診断	旅行時年齢 歳 ヶ月 旅行時年月 年 月	歳	ヶ月	年	月
治療	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。) 2. 在宅薬療法(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: 創傷 創傷所見: 症例報告 (抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)				

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性難病に関する調査研究班

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、各自治体の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。

- ### 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
- 玉腰暁子. 膵臓線維症の疫学. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 膵臓線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 8-9.
 - 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回膵臓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.

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，M1303K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膵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、膵外分泌不全、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⁻チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し、機能不全の程度により、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膵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。

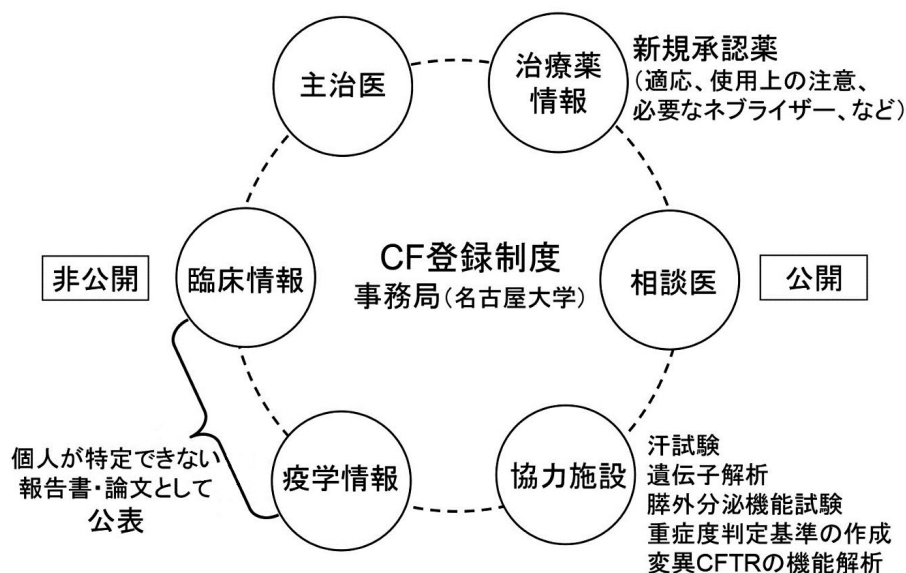


図1 嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度(2012年)

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公開し，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．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，膵外分泌機能不全，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．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，明らかな脂肪便や膵外分泌不全の有無)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膵外分泌不全(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	膵外分泌不全	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、腓外分泌不全の有無

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 (μ g/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	腓外分泌不全無し
18	24歳	男	E217G	(ND)	未	腓外分泌不全無し
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	腓外分泌不全無し
95	31歳	男	T122I	(ND)	40	腓外分泌不全無し
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

では腺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。

3. 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

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

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(難治性疾患等克服研究事業)「難治性腺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.
2. 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

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

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 野依記念学术交流館 104 名
参加者：(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 名古屋大学
中莖みゆき 総合保健体育科学センター 名古屋学芸大学管理栄
藤木理代 養学部 慶應義塾大学医学部システム医学 慶應義
洪 繁 塾大学医学部薬理学 東北大学大学院医学系研究科
相馬義郎 消化器病態学 日本赤十字社大森赤十字病院臨床研
正宗 淳 究部 近畿大学医学部外科学肝胆膵部門
吉村邦彦 みよし市民病院 公益財団法人
竹山宜典 難病医学研究財団
成瀬 達
遠藤弘良

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: トービー[®])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. 難治性膵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 “cfr2.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

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 dele16-17(8)，L441R(2)，dele2-3(1)，E217Q(1)，1540del1(1)，Y517H(1)，Q1042TfsX(1)，T1086I(1)の 8 種の変異と，欧米で報告例のある F508del(6)，R1066Q(2)，H1085R(2)，182delT(1)，R75X(1)，R347H(1)，1609delCA(1)，G542X(1)，Y563H(1)，S945I(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，膵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)

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 Mx3005R (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)

「膵嚢胞線維症および関連疾患における

表 1 CFTR遺伝子解析症例

症例	年齢	性別	アレル1変異	アレル2変異	汗中 [Cl ⁻] (mmol/l)	呼吸器症状	消化器症状	胎便性イレウス	家族歴
1	38	M	T1086I	dele16-17b	87.5	○	PS	—	○
2	2	F	1609delCA	G542X	156	○	PI	—	無し
3	0	M	dele16-17b	deletion / skipping defect of exon1 in the CFTR	122	○	PI	○	無し
4	19	M	R75X	dele16-17b	96	○	PI	○	無し
5	20	M	E217G	ND	69.6	○	PS	—	無し
6	1	F	dele16-17b	dele16-17b	238	○	?	○	無し
7	7	F	L441P	ND	114	○	PS	○	無し
8	3	F	182delT	deltaF508	59	○	PI	—	無し
9	5	F	deltaF508	dele16-17b	60	○	PI	—	無し
10	0	M	R1066C	R1066C	235	—	PI	○	無し
11	0	M	deltaF508	Q1042TfsX5	152	○	PI	—	無し
12	10	F	1540del10	Y517H	117	○	PI	○	無し
13	38	F	ND	ND	53.6	○	PS	—	無し
14	0	M	Y563H	H1085R	110	—	PI	—	無し
15	36	F	R347H	dele16-17b	60	○	PS	—	無し
16	3	F	L441P	H1085R	110	○	PI	—	無し
17	19	M	dele2-3	dele16-17b	83	○	PI	○	○
18	58	F	deltaF508	S945L	?(>60)	○	?	?	不明
19	1	M	deltaF508	deltaF508	106	○	PI	—	無し

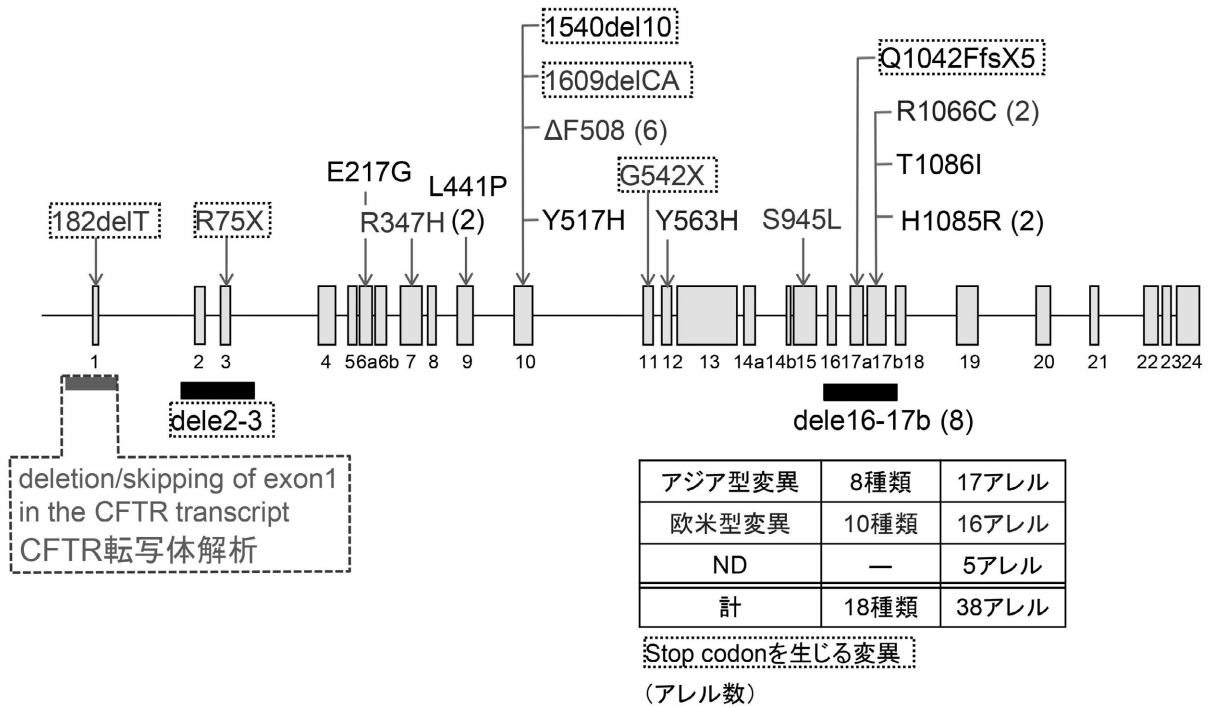


図 1 わが国の 嚢胞性線維症患者 19 名に検出された CF原因変

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(650-3,平成25年8月21日承認)である。

C. 研究結果

1. CFTR遺伝子の解析 アジア人/日本人由来

の CF アレルでは *dele* 16-17b の頻度が高いため、シーケンス解析と MLPA の両方を行う必要がある。表 1 に解析結果を示す。アジア人/日本人に特有な *dele* 16-17b³⁾, *dele* 2-3, E217G⁵⁾, L441P⁶⁾, 1540del10⁷⁾, Y517H, Q1042TfsX5, T1086I の 8 種、及び欧米で報告例のある 182delT⁸⁾, R75X⁹⁾, R347H¹⁰⁾, F508del¹¹⁾, 1609delCA¹²⁾, G542X¹³⁾, Y563H⁴⁾, S945L¹⁵⁾, R1066C¹⁶⁾, H1085R¹⁷⁾ の 10 種の CF 原因変異が検出された(図 1, 表 1)¹⁸⁾。そのうち 182delT, *dele* 2-3, R75X, 1540del10, 1609delCA, G542X, Q1042TfsX5 の 7 種はナンセンスコドンを生じる変異である。

dele 16-17b 変異が 8 アレルに検出され、6 症例はヘテロ接合体、1 症例はホモ接合体であった。7 症例の DNA サンプルを用いてフラグメントテスト(欠失領域を挟む PCR²⁾)を行い、得られた断片をシーケンスし、欠失領域が同一であることを確認した。

F508del(*delta*F508)変異が 6 アレルに検出され、4 症例がヘテロ接合体、1 症例がホモ接合体であった。

症例 17 の MLPA 解析で、*exon*2, *exon*3, *exon*16, *exon*17a, *exon*17b のピークが半減し

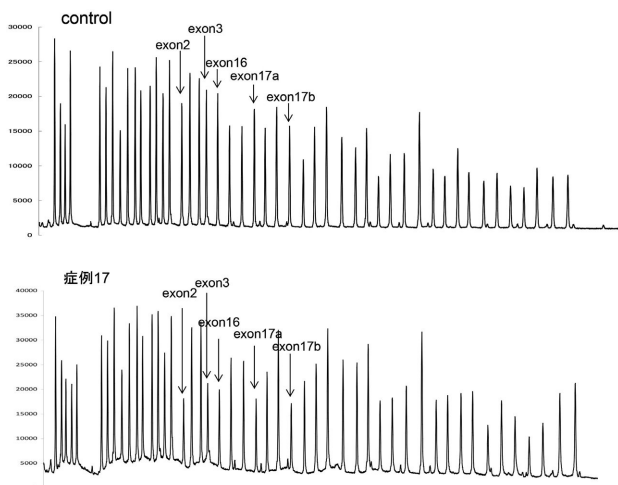


図 2 症例 17 の MLPA 波

ていた(図 2)。フラグメントテストにより *dele* 16-17b 変異(ヘテロ)の存在が確認されたため、もう一方のアレルに *dele* 2-3 変異があると推定された。

4 症例 5 アレルでは CF 原因変異が検出されなかった(表 1)。

2. 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

患者 DNA と健常人 DNA を用いて、*exon*1, *exon*2, *exon*3, *exon*4 上でプライマーを設計しリアルタイム PCR を行った。*exon*1 と *exon*4 の増幅曲線が重なる($Ct = \text{患者 } Ct \text{ 値} - \text{健常人 } Ct \text{ 値} = -0.3 \sim +0.5$)ように DNA 濃度を設定したところ、*exon*2 と *exon*3 のリアルタイム PCR では、 $Ct = 1.7 \sim 2.8$ であった(図 3(a))。

*exon*1 から *exon*2 までの間で、3kb ~ 5kb 程度の間隔で 8 か所のリアルタイム PCR を行ったところ、*exon*2 (c.53; g.24159) とその上流 2,080bp の間に欠失領域の 5' 端があると推測された。さらに、この領域内を 200bp ~ 500bp の間隔で 8 か所のリアルタイム PCR を行ったところ、g.23106 から g.23449 の間に欠失領域の 5' 端があると推測された。同様にして *exon*3 から *exon*4 までの間の 9 か所でリアルタイム PCR を行い、g.41233 から g.46818 の間に 3' 端があること、さらにこの範囲内の 9 か所でリアルタイム PCR を行ったところ、g.41233 から g.42506 の間に欠失領域の 3' 端があると推測された。

g.22939 から g.42746 までの PCR を行い得られた約 3.7kb の PCR 断片を TA クローニング

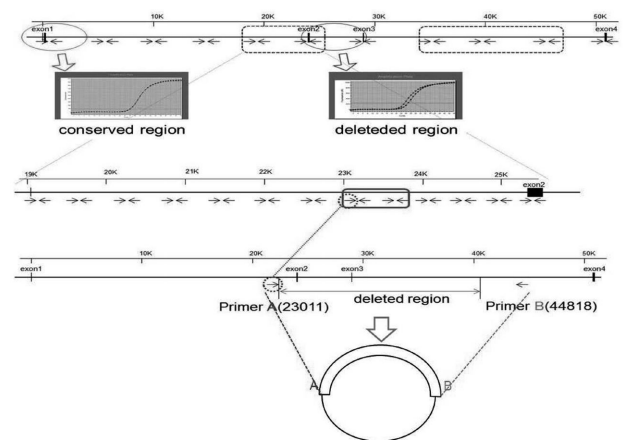


図 3(a) リアルタイム PCR を利用したヘテロに存在する欠失領域の決定方法

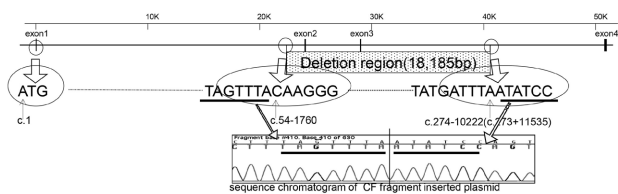


図 3 (b) dcl2-3 の欠失領域の同

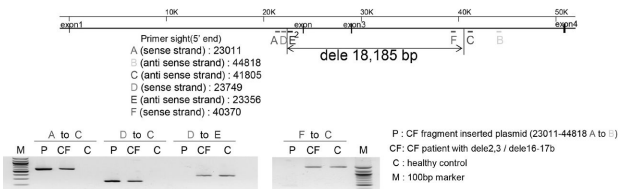


図 3 (c) 欠失領域の確認 PCR

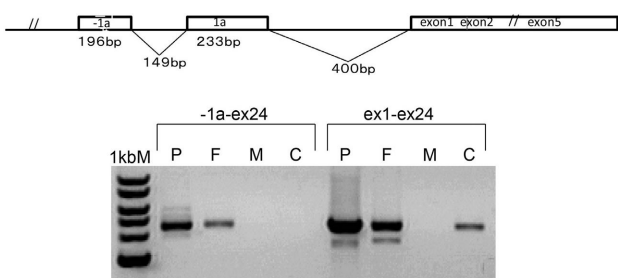
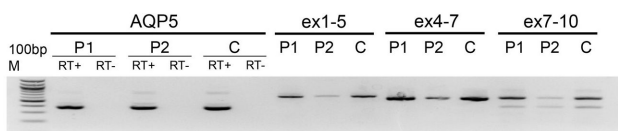


図 4 症例 7 における上流非翻訳領域内からの転写開始



P1: CFではない呼吸器疾患を示す患者
P2: 症例5の患者
C: 健康人

図 5 症例 5 の RT-PCR

表 2 exon1 を発現する転写体の割合

	AQP5	ex1-5	ex4-7	ex7-10 with ex9	ex7-10 skipping ex9	exon9 skipping rate
P1	1.0	0.48	1.22	0.66	0.11	0.20
P2	1.0	0.07	0.32	0.05	0.03	0.44
C	1.0	0.45	1.04	0.44	0.09	0.23

た結果, exon2 の上流 1,760bp 上流から exon3 の下流 11,535bp までの 18,185bp の欠失と同定された. c.54-1760_274-10222del18185 (c.54-1760_273+11535del18185) と記述される(図 3 (b)). 欠失クローンを組み込んだプラスミドと症例 17 の DNA サンプルを用いて PCR を行い, 同一の PCR 断片が得られることを確認した.

3. CFTR mRNA の解析

症例 3, 5, 7, 13 では, 片側アレルの変異あるいは両アレルの変異が不明である. 鼻粘膜スワブより抽出した CFTR 転写体の RT-PCR を行った. 症例 3 と症例 7 では, exon1 を欠損したトランスクリプトが検出された. 図 4 に示すように, 症例 7 (P) とその父親 (F) では, 5' 上流にある alternative exon (exon -1a)¹⁹⁾ を含み exon1 を欠く転写体が検出された.

症例 5 と症例 13 では, exon1-4 の PCR で, CFTR 転写体量が健康人の約 10% 程度に減少していた(図 5, 表 2)⁴⁾.

D. 考察

今年度は, わが国で 2 種類目の CFTR 遺伝子の欠失変異 dele 2-3 が同定された. 本症例(症例 17)は臨床症状から CF と診断され, 診断当時のシーケンス解析では原因変異が検出されなかったが, 今回 MLPA により両アレルに CF 原因遺伝子変異 (dele 2-3, dele 16-17b) が検出された. 当研究班にデータが蓄積されている症例の中には, シーケンス解析により CF 原因変異が検出されていない症例があるが, dele 16-17b あるいは dele 2-3 が存在する可能性が高い. 今回 dele 2-3 の欠失領域を決定した方法は, 他の遺伝子にも応用できる. 今回の解析中, 健康人の Ct 値が患者を上回る部分があり, プライマーが認識する部位に CFTR 機能に影響しない多型が存在すると推定される. 欠失領域を挟む PCR 断片が, クローニングサンプルと元のゲノム DNA で同一のものであることを確認する必要がある. 欧米にも, dele 2-3 変異 (legacy name: CFTRdele2,3; cDNA name: c.54-5940_273+10250del21kb) が報告されているが, 欠失の領域とサイズが異なる別の変異である²⁰⁾. dele2-3 変異があるとフレームシフトが起こり未成熟終止コドンが現れるため正常なタンパク合成が行われない.

片側アレルあるいは両アレルの変異が不明で呼吸器症状を主訴とする 3 症例に, CFTR 転写体レベルの異常が見つかった. そのうち 2 症例では, exon1 から始まる CFTR 転写体の量が健康人の 10% 程度に減少していた. 腺外分泌不

が無く汗中 Cl 濃度が境界領域であり，CFTR 関連疾患に相当すると考えられる．

E．結論

当研究室では，臨床症状と汗中 Cl 濃度高値から CF が疑われた患者の CFTR 遺伝子解析を行っている．今年度は，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．

F．参考文献

1. 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 難治性肺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.
2. 石黒 洋，中莖みゆき，山本明子，洪 繁，藤木理代，丸山真介，柳元孝介，伊藤 治，中島守夫，成瀬 達 日本人嚢胞性線維症 1 症例の 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 難治性肺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; 319-324.
3. 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: 427-433.
4. 石黒 洋，中莖みゆき，高戸葉月，山本明子，近藤志保，藤木理代，北川元二，洪 繁，成瀬 達 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 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014; 267-269.
5. Lee JH, Choi JH, Kim KH, Lee MG, et al. A haplotype-based molecular analysis

of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2321-32.

6. Gee HY, Kim CK, Kim KH, Lee MG, et al. The L441P mutation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its molecular pathogenic mechanisms in a Korean patient with cystic fibrosis. *J Korean med sci* 2010; 25: 166-71
7. Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR (ABCC7) gene mutations: M152R and 1540del10. *Hum Mutat* 2000; 15: 485.
8. Shackleton S, Hull J, Dear S, Seller A, Thomson A, Harris A. Identification of rare and novel mutations in the CFTR genes of CF patients in southern England. *Hum Mutat* 1994; 3: 141-51.
9. Will K, Dork T, Stuhmann M, Schmidtke J, et al. Transcript analysis of CFTR nonsense mutations in lymphocytes and nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients. *Hum Mutat* 1995; 5: 210-20.
10. Izumikawa K, Tomiyama Y, Ishimoto H, Sakamoto N, Imamura Y, Seki M, Sawai T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Yoshimura K, Kohno S. Unique mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene of three cases of cystic fibrosis in Nagasaki, Japan. *Intern Med* 2009; 48: 1327-31.
11. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922) : 1066-73.
12. Chillon M, Palacio A, Estivill X, et al. Identification of a frameshift mutation (1609delCA) in exon 10 of the CFTR gene

- in seven Spanish cystic fibrosis patients. Hum Mutat 1992; 1: 75-6.
13. Loirat F, Hazout S, Lucotte G. G542X as a probable Phoenician cystic fibrosis mutation. Hum Biol 1997; 69: 419-25.
 14. Křenková P, Piskáčková T, Macek M Jr, et.al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. J Cyst Fibros 2013; 12: 532-7.
 15. Feldmann D, Couderc R, Giroden E, et.al. CFTR genotypes in patient with normal or borderline sweat chloride levels. Hum Mutat 2003; Mutation in brief #654.
 16. Casals T, Pacheco P, Estivill X. et.al. Missense mutation R1066C in the second transmembrane domain of CFTR causes a severe cystic fibrosis phenotype: study of 19 heterozygous and 2 homozygous patients. Human Mutat 1997; 10: 387-92
 17. Yoshimura K, Kawazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. Clin Genet 1999; 56: 173.
 18. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on>.
 19. Lewandowska MA, Costa FF, Bischof JM, Williams SH, Soares MB, Harris A. Multiple mechanisms influence regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene promoter. Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 43: 334-41.
 20. Dork T, Macek M, Zielenski J, et.al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3 (21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. Hum Genet 2000; 106: 259-268

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