

- 1986 ;32:1375-1378.
9. Hammond KB1, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994;124:255-260.
  10. Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, Ko SB, Goto H, Case RM, Kondo T, Yamamoto A. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *J Gen Physiol*. 2009 ;133:315-326.
  11. Imrie JR, Fagan DG, Sturgess JM. Quantitative evaluation of the development of the exocrine pancreas in cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol*. 1979 ;95:697-708.
  12. Daftary AI, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006 ;5:71-76.
  13. 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.
  14. 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. 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23年度~25年度 総合研究報告書2014 : 330-336.
  15. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 2011.
  16. 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>)
  17. 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.
  18. 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.
  19. 成瀬 達, 柴田時宗, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川徹, 正宗 淳. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度~25年度 総合研究報告書2014 : 322-329.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Durno CI, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002;123:1857-1864.

## 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

謝辞：本調査にご協力いただいた下記の CF 登録制度の先生方に深謝します。

金沢大学小児科 東馬智子，協仁会小松病院小児科 原田佳明，高松赤十字病院小児科 清水真樹，鹿児島大学医学部小児科 丸山慎介，名古屋第二赤十字病院小児科 神田康司，矢野聡子，名古屋市立西部医療センター小児外科 佐藤陽子，筑波メディカルセンター小児科 今井博則，磐田市立総合病院小児科 遠藤 彰，神奈川県立こども医療センター総合診療科 田上幸治，愛媛県立今治病院小児科 村上至孝，日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科 白杵二郎，国立病院機構別府医療センター小児科 佐藤大祐。

## 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(三井記念病院呼吸器内科)

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)

洪 繁(慶應義塾大学医学部・システム医学)

### 【研究要旨】

厚生労働省の難治性肺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。今年度は、得られた3年分の個人調査票から、重症度の指標となる年間の入院期間の解析を行った。

### 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。CFTR Cl<sup>-</sup>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、気道粘膜、膵、消化管、輸精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はヨーロッパ人種に多いが、日本を含めアジア人種では極めて稀である。

厚生労働省の難治性肺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<sup>(1)</sup>、ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~is/higuro/lhn/cftr.html>)を開設した。名古屋大学健康栄養医学研究室に事務局を置き、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(CFTR遺伝子解析)および機能診断(汗試験、便中エラスターゼ測定による膵外分泌機能の把握)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。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

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、個人調査票を送付し、回収された個人調査票を解析した。(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. 難治性肺疾患に関する調査研究班には、現在CF登録制度に登録されている27名の患者を含めて、1994年から現在までに、102例(男性51例、女性51例)のCF患者のデータが蓄積されており、平均生存期間は21.8年である。男性患者では22.7年、女性患者では20.7年であった(図1)。ヨーロッパ人種と同様に、女性患者の方がより予後が悪い傾向が見られたが、有意差は無かった。
2. 2013年、2014年、2015年(今年度)の個人調査票から、年間のおおよその入院期間(0~12ヵ月/年)のデータが記入されていた

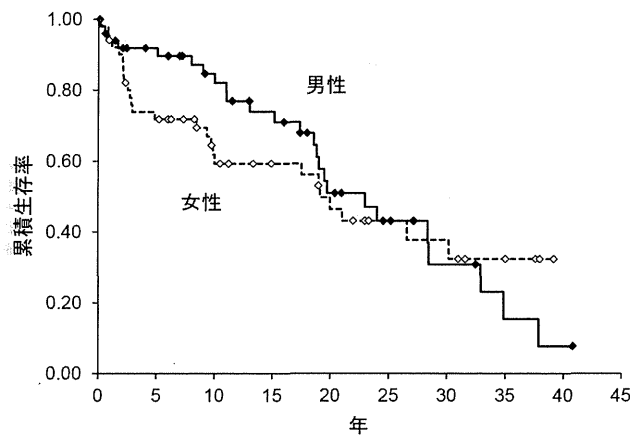


図1 わが国の嚢胞性線維症の予後

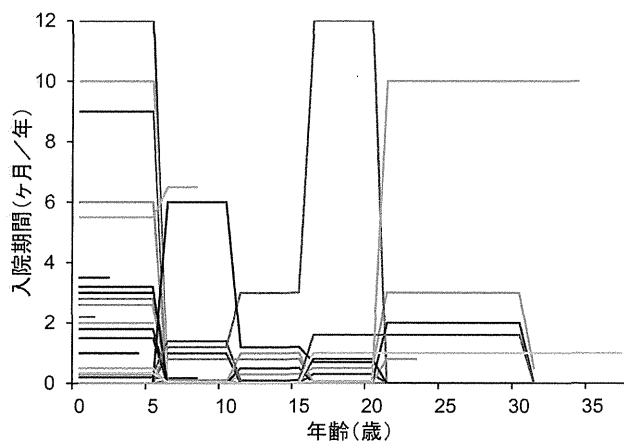


図2 わが国のわが国の嚢胞性線維症の入院期間

25例について、経過を図2に示した。年間の入院期間は、重症度のおおよその指標となると思われる。生後～5歳までの年間入院期間は症例により様々であったが、ほとんどの症例が主に気道感染症のために入院を繰り返していた。

#### D. 考察

CF登録制度が立ち上げられて3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5～6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<sup>®</sup>、パンクレリパーゼ：リパクレオン<sup>®</sup>、トブラマイシン吸入剤：トーベイ<sup>®</sup>)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、今後、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の診療を担当する医療従事者、CF患者の家族、研究班、CFTRの基礎研究者、CF登録制度事務局の意見交換を目的として、第1回嚢胞性線維症情報交換会を開催した。主治医12名、看護師7名、栄養士7名、検査技師2名、患者家族11名、研究班班員3名、登録制度事務局5名の合計47名が参加した。今後も毎年「嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis)患者と家族の会」(<http://jcf.jimdo.com/> 家族会/)と連携して、情報交換会を定期的で開催して緊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3年目になる。得られた3年分の個人調査票から、重症度の指標となる年間の入院期間の解析を行った。

#### 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)「難治性嚢疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書2013: 225-247.

#### 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

## 第1回嚢胞性線維症情報交換会開催報告

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

### 共同研究者

山本明子(名古屋大学総合保健体育科学センター), 成瀬 達(みよし市民病院)  
吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科), 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), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)の診療を担当する医療従事者, CF患者の家族, 研究班, CFTRの基礎研究者, CF登録制度事務局の意見交換を目的として, 第1回嚢胞性線維症情報交換会を開催した. 主治医12名, 看護師7名, 栄養士7名, 検査技師2名, 患者家族11名, 研究班班員3名, 登録制度事務局5名の合計47名が参加した. 事務局からの現状報告, 症例提示, 講演, グループディスカッションが行われた. 今後も定期的に開催することが重要である.

### 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. CFはヨーロッパ人種に多いが, 日本では極めて稀であり, 厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班による5年毎の全国疫学調査によっては, 実態が把握されていた<sup>1)</sup>.

一方, 2001年に「嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis)患者と家族の会」(<http://jcfm.jimdo.com/>) (CF家族会)が設立され, 2009年からの精力的な国会請願活動により, 2011年以降CFの基本薬(ドルナーゼアルファ: プルモザイム<sup>®</sup>, パンクレリパーゼ: リパクレオン<sup>®</sup>, トブラマイシン吸入剤: トーベイ<sup>®</sup>)に国内で発売となった. また, 日本人のCF患者の原因となるCFTR遺伝子変異が, ヨーロッパ人種のCF患者に見られる変異とは全く異なることが分かってきた<sup>2, 3)</sup>. そこで, 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(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を立ち上げた<sup>4)</sup>. 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(CFTR遺伝子解析)および機能診断(汗試験, 便中エラスターゼ測定に

よる膵外分泌機能の把握)を提供する協力施設, 栄養学の専門家, 基礎研究者などが参加している.

今後, わが国におけるCFの診療体制を充実させていくためには, 医療関係者, CF家族会, 事務局, 基礎研究者の間の緊密な連携が必要である.

### B. 研究方法

1. CFの診療を担当する医療従事者, CF患者の家族, 研究班, CFTRの基礎研究者, CF登録制度事務局の意見交換を目的として, 第1回嚢胞性線維症情報交換会を, 2014年7月11日(土)13:00~16:00, 名古屋大学野依記念学術交流館に於いて開催した.
2. 主治医12名, 看護師7名, 栄養士7名, 検査技師2名, 患者家族11名, 研究班班員3名, 登録制度事務局5名の合計47名が参加した.
3. プログラムを資料1に示す.

## 嚢胞性線維症情報交換会 プログラム

日時: 7月11日(土) 13:00~16:00

場所: 名古屋大学野依記念学術交流館(東山キャンパス)

- 13:00 開会の挨拶  
竹山宜典 難治性哮喘に関する調査研究班 研究代表者  
近畿大学医学部外科
- 13:10 わが国の嚢胞性線維症の現状(事務局からの報告)  
石黒 洋 名古屋大学健康栄養医学
- 13:20 症例報告-1  
矢野聡子 名古屋第二赤十字病院小児科
- 13:30 症例報告-2  
北林 耐 国際医療福祉大学三田病院小児科
- 13:40 呼吸器病変の重症度判定基準の作成  
吉村邦彦 三井記念病院呼吸器内科
- 13:50 「診療の手引き」の改訂  
成瀬 達 みよし市民病院
- 14:00 講演-1 「CF 児の療育を振り返る:その出生から肺移植まで」  
足立智昭 宮城学院女子大学
- 14:30 休憩
- 14:40 講演-2 「嚢胞性線維症の栄養評価と食事療法の実際」  
藤木理代 名古屋学芸大学管理栄養学部
- 15:00 小グループに分かれての意見交換
- 15:30 各グループからの報告、全体討論
- 15:50 事務局からのお知らせ
- 16:00 閉会

## C. 研究結果

1. 第一部では、CF登録制度事務局(名古屋大学健康栄養医学研究室)からの登録と診療の現状報告に引き続いて、幼児と成人の症例の紹介、懸案となっている「呼吸器病変の重症度判定基準」の作成、「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年刊行)改訂の準備状況について報告された。現在の重症度判定には肺機能検査が必要であるが、乳幼児に施行するのは難しいので、画像所見による基準を作成する必要がある。改訂版「嚢胞性線維症の手引き」には、臨床症状、汗試験、便中エラストラーゼ検査、遺伝子検査による Definite CF と Probable CF の診断アルゴリズム、腭外分泌不全、粘稠痰による気道閉塞、緑膿菌感染の有無による診療の流れが解説される予定である。
2. 第二部では、足立智昭氏(宮城学院女子大学)より「CF児の療育を振り返る－その出生から肺移植まで－」の講演、藤木理代氏(名古屋学芸大学管理栄養学部)より「嚢胞性線維症の栄養評価と食事療法の実際」の講演をしていただいた。CFでは、BMIの低値と呼吸機能の悪化が関連するため、50パーセントイルBMIを目指す必要がある。また、脂溶性ビタミン、骨の形成に必要な要素を摂取する必要性が報告された。
3. 第三部では、小グループに分かれての意見交換、各グループからの報告、全体討論が行われた。栄養を十分摂るにはどうしたらよいか、薬の服用の仕方についての注意点、学校との連携、子どもに病気を告げるタイミングなどについて意見が交わされた。また、患者家族に向けた分かりやすい情報を発信してほしいという要望が、事務局に寄せられた。

## D. 考察

本年度、小児慢性特定疾病に加え、CFが指定難病となり(平成27年7月1日施行)、成人の患者が医療費助成の対象となった。しかし、CFの診断に必須である汗試験、腭外分泌機能不全を簡便に正確に評価できる便中エラストラーゼ検

査が、いずれも保険診療で実施できないという問題がある。また、わが国では患者数がとても少ないので、患者と家族、医療従事者は、現在行っている治療(食事指導、肺理学療法を含む)が適切かどうか不安を抱えている。今回のような情報交換会を定期的に開催することが重要である。

## E. 結論

第1回嚢胞性線維症情報交換会を開催し、CFの診療を担当する医療従事者、CF患者の家族、研究班、CFTRの基礎研究者、CF登録制度事務局の間で意見交換を行った。

## F. 参考文献

1. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹. 第4回腭嚢胞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)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書2012: 341-354.
2. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 57: 427-33, 2012.
3. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 藤木理代, 近藤志保, 洪 繁, 成瀬 達 嚢胞性線維症: 名前は聞いたことがあるけれど小児科診療7: 913-919, 2015.
4. 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 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(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膝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.

## 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

## 嚢胞性線維症の栄養調査と指針の作成

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 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(三井記念病院呼吸器内科)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【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。

18歳以上の患者の89%は、BMIが18.5未満であった。BMIとアルブミン値およびヘモグロビン値は有意な正の相関( $p<0.05$ )を示し、特にBMI16未満の者で顕著に低値であった。成長期(18歳未満)の患者ではBMIが10パーセントイル未満の者で、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。したがってCF患者の栄養障害の重症度判定にはBMIを用いる。

栄養管理法は、膵消化酵素補充剤を毎食後、食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。栄養付加量は、栄養アセスメント結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の1.3～1.5倍とし、脂溶性ビタミンを積極的に摂取する。中鎖脂肪酸や成分栄養剤なども活用する。膵外分泌不全がない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し栄養量を付加する。

### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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。本研究では、日本のCF患者の栄養状態を把握するとともに、病態の重症度判定や栄養管理法を検討する。

### B. 研究方法(倫理面への配慮)

CF登録制度により主治医から集められた患者22名(8ヵ月～39歳、男性10人、女性12人)の個人票から、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、中性脂肪値について解析し、栄養状態お

よび栄養管理法を検討した。

### C. 研究結果

18歳以上の患者9名のうち、BMI18.5未満の者は8名(89%)であった。アルブミン値はBMIと有意な正の相関( $p<0.05$ )を示し、特にBMI16未満の者で顕著に低値であった。膵外分泌不全を有する者でも、膵消化酵素補充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値はBMIとの相関が認められなかった。

成長期(18歳未満)の患者13名では、BMIが50パーセントイル未満の者は10名(77%)であった。BMIが10パーセントイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった(図3、図4)。

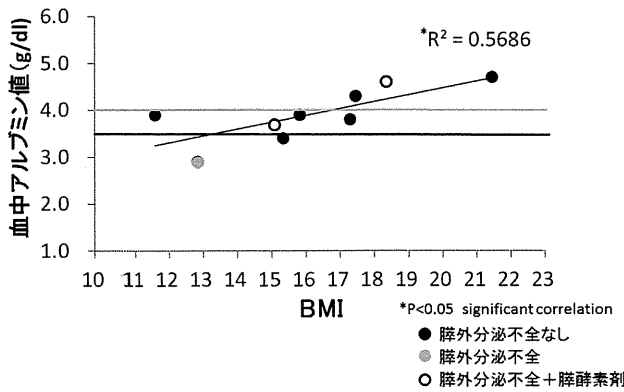


図1 血中アルブミン値とBMI(18歳以上)

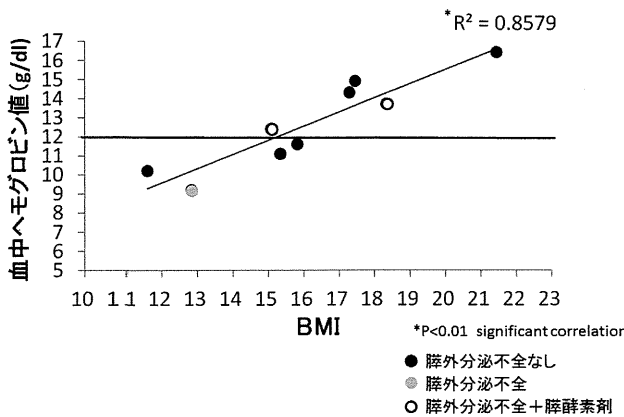


図2 血中ヘモグロビン値とBMI(18歳以上)

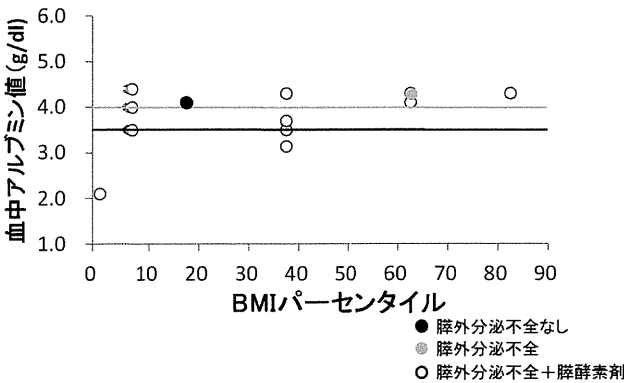


図3 血中アルブミン値とBMI(18歳未満)

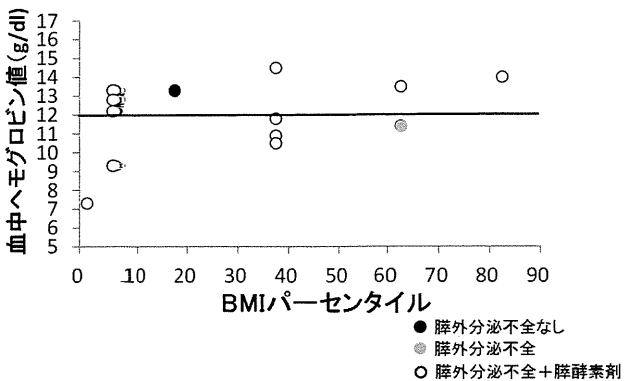


図4 血中ヘモグロビン値とBMI(18歳未満)

## 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、ほとんどの患者においてBMIが低値であった。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示し、BMI16未満の者において顕著に低値であった。

小児については、通常体格判定に用いられるカウプ指数、ローレル指数の基準値が年齢により異なるため、BMIパーセンタイル<sup>4)</sup>を用いて評価した。その結果、10パーセンタイル未満の者において顕著に低栄養状態であった。したがって、CF患者における栄養障害の重症度を表1のように示す。但し、腹水がある場合は、BMIが過大評価されるため留意する必要がある。

膵外分泌不全を有する者は低栄養状態を呈しやすい。特に脂質の消化不良、脂溶性ビタミンの吸収不良が起きる。これは膵消化酵素補充剤を服用することで改善が期待できる。リパクレオン等の膵消化酵素補充剤を毎食後(間食を含む)、食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。

栄養付加量については、栄養アセスメント(表2)結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の1.3~1.5倍とし、脂溶性ビタミンを積極的に摂取する。中鎖脂肪酸(MCTオイル)や成分栄養剤(エレンタール)など膵消化酵素に依らない栄養補給法も活用する(表3)。膵外分泌不全がない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、栄養アセスメント結果をモニターしながら栄養量を付加する。

合併症として、胆汁うっ滞型肝硬変や糖尿病を伴うことがある<sup>3,5)</sup>。塩分制限は、患者の約8割は汗腺の機能低下により汗への塩分損失が高い<sup>3)</sup>ことを考慮する必要がある。エネルギーや糖質制限は、低栄養状態の患者が多く、脂質の

表1 CF患者における栄養障害の重症度

	18歳未満 BMI パーセンタイル	18歳以上 BMI
正常	50以上	22以上
軽度	25以上50未満	18.5以上22%未満
中等度	10以上25未満	16以上18.5未満
重度	10未満	16未満

表2 CF患者の栄養アセスメント項目

必須	身長、体重、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン)、食事調査
推奨 (腺外分泌不全の場合)	血中脂溶性ビタミン濃度: ビタミンA(レチノール)、ビタミンD(25-OH-D)、ビタミンE(αトコフェロール)、骨量

表3 CF患者の栄養管理(腺外分泌不全がある場合)

膵消化酵素補充剤 (リパクレオン等)	毎食後(間食を含む)服用。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用。
エネルギー量	基準値の1.3~1.5倍
脂質	補充には中鎖脂肪酸(MCTオイル)や成分栄養剤(エレンタール)などを活用。必須脂肪酸が不足しないように留意。
脂溶性ビタミン	ビタミンA、ビタミンD、ビタミンEの積極的摂取。

消化吸収能力も低いいため、過度な制限にならないように留意する。

### E. 結論

我が国のCF患者における栄養障害の重症度判定にはBMIを用いる。栄養管理は、膵消化酵素補充剤の適切な服用と、エネルギーの付加、脂溶性ビタミンの積極的な摂取を行う。

### F. 参考文献

- 膵嚢胞性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.
- 石黒洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 藤木理代, 北川元二, 洪繁, 登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査, 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26年度総括・

分担研究報告書 2015; 84-87

- 乳幼児身体発育評価マニュアル 平成23年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「乳幼児身体発育調査の統計学的解析とその手法及び利活用に関する研究」
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2014 Annual Data Report, Bethesda, Maryland, Cystic Fibrosis Foundation

### G. 研究発表

- 論文発表
  - 石黒洋, 山本明子, 中莖みゆき, 藤木理代, 近藤志保, 洪繁, 成瀬達, 嚢胞性線維症: 名前は聞いたことがあるけれど, 小児科診療, 2015年, 78(7)913-919
- 学会発表
  - 藤木理代, 「栄養評価と食事療法の実際 - 小児CF患者の栄養ケア -」, 嚢胞性線維症情報交換会(名古屋)2015年7月11日

### H. 知的財産権の出願・登録状況(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

## 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 三井記念病院呼吸器内科 部長

共同研究者

石黒 洋(名古屋大学総合保健体育科学センター), 成瀬 達(みよし市民病院)

### 【研究要旨】

嚢胞性線維症(CF)の肺病変はほぼ全例の患者において臨床経過中に出現し、死因の大半を占める。肺病変は生後、CFTRの産生量/機能異常に基づき順次形成され、粘稠痰の産生や病原微生物の気道への生着と感染の成立に伴い徐々に進行し重症化する。肺病変の重症度は、欧米では6歳以上の小児・成人例において対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)により正常、軽症、中等症、重症の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。これまでに報告した胸部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評価基準設定を含め、新たにその他の検査所見を加味した重症度判定を提唱したい。

### 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<sup>-</sup>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<sup>1-3)</sup>。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<sup>2)</sup>、わが国のCF症例に関して、臨床診断例の総数は約120-130例前後になると推定される<sup>4)</sup>。

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<sup>1)</sup>。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参考に、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べく研究を進めてきた。

### 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<sup>5)</sup>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、個人情報をもとに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おいて、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(%FEV<sub>1</sub>: 1秒量実測値/1秒量子測値×100)」が通常用いられている<sup>6)</sup>。%FEV<sub>1</sub>による重症度分類では、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患児では大半が%FEV<sub>1</sub>は正常範囲に留まるため<sup>6)</sup>、

この年齢未満の乳幼児ではとりわけ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<sup>7)</sup>。昨年度報告したように、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 air trapping, linear markings, nodular cystic lesions, large lesions, general severity の 5 項目, Wisconsin score も hyperinflation or air trapping, peribronchial thickening, bronchiectasis, definite opacities, atelectasis の 5 項目に関して、スコア化したものである<sup>8,9)</sup>。

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、最も使用頻度が高い Brody scoring system では、HRCT 画像をもとに、bronchiectasis, mucous plugging, peribronchial thickening, parenchymal, hyperinflation の 5 項目に関して、分布と程度をスコア化している<sup>10)</sup>。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、air trapping, peribronchial thickening は 1 歳児から高率に

検出可能であり、一方 bronchiectasis は 3 歳あたりから高率に認められるようになる<sup>11)</sup>。

しかしながら、胸部単純 X 線、胸部 CT とともに放射線を用いる検査であり、特に後者では乳幼児に対する放射線被曝が問題になる。これに対して、近年核磁気共鳴 (MRI) を用いた評価が安定期、増悪時の乳幼児 CF 患者において肺の構造変化と血流を評価する優れたモダリティであり、CT と同様に bronchial wall thickening/bronchiectasis, mucous plugging, perfusion deficits を評価し、morphology score, perfusion score, global score を算出することで、X 線画像での重症度スコアと良好に相関すると報告された<sup>12)</sup>。

また、肺病変の重症度判定において必須項目の一つが慢性下気道感染症の起炎菌である。特に緑膿菌 *P. aeruginosa* (主に mucoid 型) の持続感染が経過中の重症化因子 / 予後不良因子であり、喀痰培養での *P. aeruginosa* 検出の有無を考慮した重症度判定が求められる<sup>13)</sup>。

さらに、呼吸機能判定基準として欠かせないのが、動脈血の酸素分圧である。わが国の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きを参照にした重症度判定基準も参考として小児の患者にも評価基準として用いるべきであろう<sup>14)</sup>。

表 1. 6 歳未満の乳幼児の重症度判定基準(案)

大気下酸素分圧 (PaO <sub>2</sub> ; torr)	胸部画像スコア <sup>1)</sup>		
	0 ~ 1	2 ~ 3	4 ~ 5
80以上	I <sup>2)</sup>	II	II
70以上80未満	II	II	III
60以上70未満	III	III	IV
60未満	IV	IV	IV

註：

- 胸部画像スコア；可能であれば胸部 CT ないし MRI；止むを得ない場合は胸部単純 X 線肺内のいずれかの部位における以下の 5 項目の所見の有無でポイント合計 (なし：ポイント 0, あり：ポイント 1)
  - 気管支拡張
  - 気管支壁肥厚
  - 粘液栓
  - 肺過膨張
  - 肺実質陰影(嚢胞, 無気肺, 肺炎)
- 重症度
  - I：正常
  - II：軽症
  - III：中等症
  - IV：重症
- 緑膿菌下気道感染症がある場合は重症度を一段上げる。

以上の議論を踏まえて、今年度以下の重症度判定の基準を提唱したい(表1)。

#### D. 考察

わが国のCF症例における肺病変の重症度評価では、これまで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っていない<sup>15)</sup>。基本的に、重症度を判定する基準が明確でなかったことがその主たる理由と考えられる。一般に、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現状であった。

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、代替システムが必要であり、まず、画像検査がその最右翼となる。CF患児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、欧米では胸部X線検査、CTスキャンの判定には限界があるため、より簡便で、再現性の高い総合的な重症度評価システムの構築が求められていた。いずれも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<sup>8-11, 15)</sup>。胸部単純X線ではBrasfield scoring systemとWisconsin scoring systemが代表的であり、胸部ではBrody scoring systemが専ら用いられているが、いずれも評価項目や部位などが多岐にわたりきわめて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こと、乳幼児における放射線被曝の危険性、医療費などが大きな問題であった。上記に挙げた複数の画像評価システムでは、その煩雑さから現実的に主治医レベルでの判定には限界があるため、より簡便で、再現性の高い総合的な重症度評価システムの構築が求められていた。

放射線被曝の問題を回避する方法として、胸部CTに代わりMRIを用いる方法の導入があり<sup>12)</sup>、また実際の呼吸器病態に基づく低酸素状態を直接測定するためのPaO<sub>2</sub>の重要性を考慮す

る必要がある。さらに、CFの進行に従って緑膿菌が下気道に定着し慢性感染症の起炎菌となると、重症度は一段と増すため緑膿菌の検出の有無が重症度を判定する際にも必須である<sup>13)</sup>。今年度は、これらを総合的に評価するために、低酸素の程度、画像所見、緑膿菌の有無を元に、重症度をIからIVまで(I:正常, II:軽症, III:中等症, IV:重症)判定する基準を策定した。今後、実際のCF患児での評価を行い、その妥当性と有用性を検証したい。

#### 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低酸素状態、画像所見、緑膿菌の有無を元に、重症度をI:正常, II:軽症, III:中等症, IV:重症まで判定する基準を策定した。

#### F. 参考文献

1. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, p3799-p3876, 1995.
2. 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](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. 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.
  11. 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
  12. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, Ley S, Sumkauskaite M, Biederer J, Kauczor HU, Eichinger M, Mall MA. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 189: 956-965, 2014.
  13. Lenney W. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis is potentially serious, and more than merely a marker for disease severity. Paediatr Respir Rev, 16 Suppl 1:35-36, 2015.
  14. 難病情報センター：特発性間質性肺炎 診断・治療指針, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/302>.
  15. 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膝疾患に関する調査研究. 平成26年度 総括・分担研究報告書, p74-79, 2015.

## G 研究発表

### 1. 論文発表

1. 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膝疾患に関する調査研究. 平成26年度 総括・分担研究報告書, p74-79, 2015.
2. 成瀬 達, 近藤啓彰, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 竹山宜典. 膝嚢胞線維症(嚢胞性線維症:CF)の新規承認薬と診断法の現況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膝疾患に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p57-63, 2015
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 竹山宜典. 膝嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針の作成. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膝疾患に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p64-70, 2015.



4. 成瀬 達, 藤木理代, 北川元二, 石黒 洋, 近藤志保, 吉村邦彦, 竹山宜典. 嚢胞性線維症患者の栄養評価. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p71-73, 2015.
5. 石黒 洋, 成瀬 達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 竹山宜典. 第5回嚢胞性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26年度総括・分担研究報告書, p80-83, 2015.
6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 藤木理代, 北川元二, 竹山宜典. 登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査. 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26年度総合研究報告書, p84-87, 2015.
7. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 伊藤康友, 相馬義郎, 洪 繁, 藤木理代, 北川元二, 近藤志保, 吉村邦彦, 成瀬 達. アジア型変異CFTRの発現と機能の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成26年度 総合研究報告書, p91-96, 2015.
8. 鈴木幹三, 太田千晴, 宮下修行, 青島正大, 吉村邦彦, 中森祥隆. 高齢者の呼吸器感染症予防-インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの併用接種向上への取り組みとその効果. 染と抗菌薬, 18(3) : 271-278, 2015.
9. Fukushima K, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Ohmichi M, Ishida T, Yoshimura K, Sawai T, Takayanagi N, Nakahama C, Kakugawa T, Izumikawa K, Aoki N, Nishioka Y, Kosaka O, Kohno S. Utility of a Sputum Antigen Detection Test in Pneumococcal Pneumonia and Lower Respiratory Infectious Disease in Adults. Intern Med, 54(22) : 2843-2850, 2015.
2. 学会・研究会発表
  1. 吉村邦彦. 呼吸器病変の重症度判定基準. 嚢胞性線維症情報交換会, 2015年7月11日, 名古屋.
  2. Yoshimura K, Ito T, Ejima M, Kozawa S, Aono H. Unexpected hair growth induced by gefitinib treatment in two patients with EGFR gene mutation-positive adenocarcinoma of the lung. European Respiratory Society International Congress, September 26-30, 2015, Amsterdam, Netherlands.
  3. 伊藤貴文, 青野ひろみ, 武村民子, 吉村邦彦. 羽毛入りソファで発症した鳥関連過敏性肺炎の1例. 第92回間質性肺疾患研究会, 2015年10月30日, 東京.
  4. 市川雅大, 伊藤貴文, 青野ひろみ, 福田穂積, 衣袋健司, 南村圭亮, 小林 隆. 多発性肺動脈奇形を伴ったSMAD4遺伝子変異陽性の若年性ポリポーシス / 遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 第217回日本呼吸器学会関東地方会, 2015年11月21日, 東京.
- 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

## 汗試験と便中エラスターゼによる嚢胞性線維症の診療指針

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

近藤啓彰(みよし市民病院)

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)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 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(三井記念病院呼吸器内科), 竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

第5回嚢胞性線維症(CF)全国疫学調査の二次調査において, CF患者(男性7名, 女性10名, 年齢: 1歳~39歳)の便中エラスターゼの経過観察と再現性について検討した. 便中エラスターゼが $200 \mu\text{g/g}$ 以下の膵外分泌不全(Pancreatic Insufficiency: PI)患者は12名(67%), 膵外分泌の保たれる患者(Pancreatic Sufficiency: PS)は6名であった. PI患者の平均年齢(7.3歳)は, PS患者(27.3歳)より若かった. 便中エラスターゼは, PI患者で $2 \pm 4$  (mean  $\pm$  SD; range: 0~13)  $\mu\text{g/g}$ , PS患者は $566 \pm 140$  (range: 319~686)  $\mu\text{g/g}$ であった. 平均1.6年の間隔で, 12名の患者で便中エラスターゼを再検できた. 前回PIであった10名( $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/g}$ )は, 今回もPI( $0 \sim 13.5 \mu\text{g/g}$ )であった. 前回PSであった患者2名(280, 450  $\mu\text{g/g}$ )は, 今回もPS(320, 613  $\mu\text{g/g}$ )であった. 便中エラスターゼによるPIの診断は, 簡便性と再現性に優れていた. 汗試験と便中エラスターゼによるCFの診断とPIの診断を早期につけ, 新規に承認された酵素補充療法と吸入療法につなげ, 重症化の進展を抑えることが予後の改善に重要であると考えられる.

### A. 研究目的

嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis: 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<sup>1)</sup>. CFTRは全身の外分泌腺におけるクロライドイオン(Cl<sup>-</sup>)ならびに水輸送を調節している. CFTRの機能が消失すると, 消化管や気道の水分分泌が低下する. 膵導管, 胆管や細気管支などの管腔が粘稠な分泌液で閉塞するため, 全身の外分泌腺が障害される. その結果, 消化器(胎便性イレウス, 嚢胞性線維症, 胆汁性肝硬変), 呼吸器(慢性気道感染, 気管支拡張症, 呼吸不全)や発育・栄養障害など多彩な症状を示す.

2015年7月1日にCFが難病に指定され, 診断基準が公表された. 症状からCFを疑った場合には, CFTRの機能障害の有無を測定するために, 汗中のCl<sup>-</sup>濃度を測定する. 汗中のCl<sup>-</sup>濃度は正常では40mmol/L未満であるが, CFで

は血中Cl<sup>-</sup>濃度に近い値(~110 mmol/L)となる. 汗のCl<sup>-</sup>濃度が60 mmol/L以上であれば, CFTR Cl<sup>-</sup>チャネルの機能は高度に障害されており, CFと診断できる.

典型的な症状と汗試験によりCFと診断後, 重症度を判定することが必要である. 今回の改訂基準では, 呼吸障害と栄養障害とを評価して表1に従って分類する. Stage 3以上が公費助成の対象となる. 呼吸器障害は肺機能検査で評価する. %1秒量(%FEV1 = FEV1実測値 ÷ FEV1予測値 × 100)が90%未満であれば, 障害ありと判定し, 軽症, 中等症, 重症に分類する(表2)<sup>2)</sup>. 栄養障害はBody Mass Index (BMI)で評価し, 正常, 軽度, 中等度, 重度に分類する(表3)<sup>3)</sup>. 成長期(18歳未満)の患者では, パーセントイル%BMIで判定する. この重症度分類では, 肺機能の測定が困難な6歳未満の患者が判定不能となることが問題点として残っている.

表1 嚢胞性線維症(CF)の重症度分類

Stage	呼吸器異常		栄養障害
0	なし		なし
1	なし		軽度
2	軽度	または	中等度
3	中等度	または	重度
4	重度		

表2 呼吸器異常の重症度分類

重症度	% FEV1
正常	≥90%
軽症	70%～89%
中等症	40%～69%
重症	<40%

注： 6歳以上の症例に適用する

表3 栄養障害の重症度分類

重症度	% BMI (18歳未満)	BMI (18歳以上)
正常	≥50%	≥22
軽度	25%～49%	18.5～21.9
中等症	10%～24%	16～18.4
重症	<10%	<16

CFTR の機能が失われると、膵液量は減少し、管腔内に蛋白栓が形成され、小膵管が閉塞する。腺房細胞は徐々に失われ、炎症と線維化が進行し、膵嚢胞性線維症(cystic fibrosis of the pancreas)となる。膵の障害は胎生期に始まり、幼児期に腺房細胞機能はほとんど失われ、膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)となる<sup>4)</sup>。その結果、脂肪の消化と吸収が障害され脂肪便が出現し、栄養障害と発育が障害される。一方、肺障害は出生後より始まり、その進行には個人差がある。6歳未満の症例に関しては、肺機能検査を正確に行うことは、困難である。胸部単純レントゲンや胸部CTなどの画像所見による判定が試みられているが、現時点では確定的なものはない<sup>2)</sup>。

白人のCFTR遺伝子では頻度の高い遺伝子変異と膵外分泌機能の関係が明らかになっている<sup>5)</sup>。CFTRの機能がほとんど失われる遺伝子変異は、膵外分泌不全(PI)を伴う。従って、PIの有無を調べれば、患者の遺伝子変異が同定で

きなくともCFTRの機能が喪失しているか、残存しているかが判定できる。便中エラスターゼは乳幼児のPIを簡便に診断できる方法であり<sup>6,7)</sup>、欧米のガイドラインで推奨されている<sup>8)</sup>。本研究班では、CF患者および健康児の便中エラスターゼを測定して、CFのPIを確実に診断できることを報告してきた<sup>9)</sup>。本研究では、第5回嚢胞性線維症全国疫学調査<sup>10)</sup>の二次調査において、主治医に便中エラスターゼの経過観察調査の協力を依頼し、同時にその再現性についても検討した。

## B. 研究方法

第5回嚢胞性線維症の二次調査に、調査の目的を記載した調査依頼書(資料1)と便中エラスターゼの採取容器および返送用のレターパックを同封し、嚢胞性線維症(CF)登録制度事務局<sup>11)</sup>よりCF患者の主治医に郵送した。採便容器には整理番号を付し、採取日、年齢、性、身長と体重以外には、個人が同定できないようにした。主治医が患者もしくは家族の同意を得て依頼し、採取したサンプルはみよし市民病院検査室に返送された。便中エラスターゼはELISA法(Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo社)により測定した<sup>6)</sup>。前回の調査(2012年)<sup>9)</sup>の凍結保存検体と今回、送付された検体を測定した。

(倫理面への配慮)

便中エラスターゼの測定研究は、みよし市民病院倫理委員会の承認を受けた(2012年8月6日、24み病第243号)。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。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(2013年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(2013年2月27日)において承認された。第5回嚢胞性線維症全国疫学調査は名古屋大学医学部生命倫理委員会(2014年10月9日、受付番号4992)で承認された。

## C. 研究結果

### (1) CF 患者

年齢1歳～39歳まで18名のCF患者(男性7名, 女性10名)から検体の送付があり, 便中エラスターゼを測定した.

### (2) 便中エラスターゼによる膵外分泌機能

便中エラスターゼが $200 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下の膵外分泌不全(PI)の患者は男性5名, 女性7名, 計12名(67%)であった. 膵外分泌の保たれる患者(pancreatic sufficiency: PS)は, 男性3名, 女性3名, 計6名であった. PI患者の平均年齢(7.3歳)は, PS患者(27.3歳)より若かった(図1). 便中エラスターゼは, PI患者で $2 \pm 4$  (mean  $\pm$  SD; range: 0~13)  $\mu\text{g}/\text{g}$ , PS患者は $566 \pm 140$  (range: 319~686)  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった.

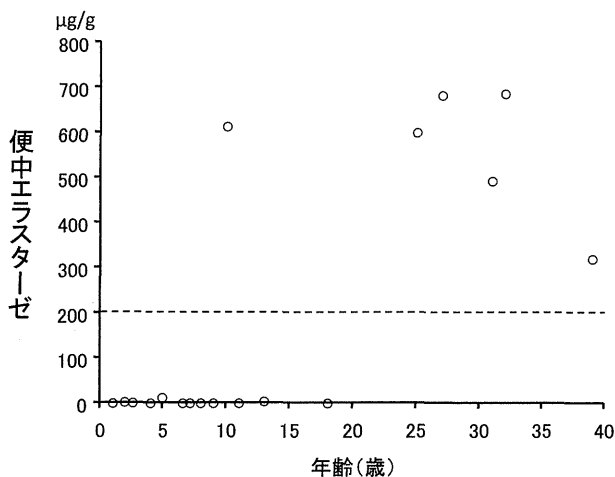


図1 CF患者(n=18)の年齢と便中エラスターゼ.

### (3) 便中エラスターゼの再現性

前回の調査(2012年)およびその後の追加で測定依頼を受けたCF患者計20名の中で, 今回測定できたのは12名(男性3名, 女性9名)であった. 平均測定間隔は1.6年(中央値1.75年, 範囲0.4~2.7年)であった. 前回PIであった10名(0.1~12.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ )は, 今回もPI(0~13.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ )であった(図2). また, 前回PSであった患者2名(280, 450  $\mu\text{g}/\text{g}$ )は, 今回もPS(320, 613  $\mu\text{g}/\text{g}$ )であった.

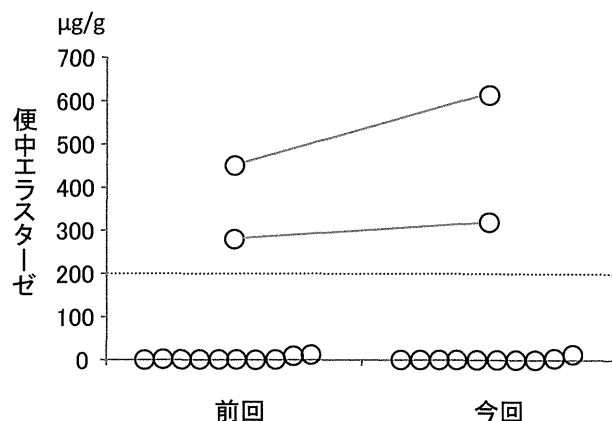


図2 同一のCF患者(n=12)における前回の調査(2012年)と今回の調査(2015年)の便中エラスターゼ値. 2回の調査の平均測定間隔は1.6年.

## D. 考察

CFが難病に指定され, 小児慢性特定疾患治療研究事業医療費の公的助成が成人になっても難病として継続されることになった. 1)膵外分泌不全に対し高力価のリパーゼ製剤(2011年), 2)気管支分泌物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)が承認されたことに続いて<sup>12)</sup>, CF患者にとって朗報である. 公表された診断基準では, CFの診断基準と重症度判定基準が示されている. これまでの診断基準に加え, 新たに遺伝子診断が加わった. しかし, 日本人のCFTR遺伝子変異の表現型については不明な点も多く<sup>13)</sup>, 臨床症状と汗の $\text{Cl}^-$ 濃度の異常高値で診断することが基本である<sup>8)</sup>. 汗の $\text{Cl}^-$ 濃度の測定は, 国際的にはピロカルピンイオン導入法<sup>14,15)</sup>で行うことになっている<sup>8)</sup>. しかし, わが国では汗試験用イオン導入装置<sup>16)</sup>の輸入販売承認を得ることが困難な状況が続いている. 現在, ピロカルピンイオン導入法を施行できるのはみよし市民病院施設だけであり<sup>17)</sup>, 指先クロライド試験<sup>18)</sup>など各種代替法に頼らざるを得ない状況にある.

CFTRの機能がほとんど失われる遺伝子変異は, 膵外分泌不全(PI)を伴う<sup>5)</sup>. PIを伴う古典的CFは重症例が多い. 日本人のCFTR遺伝子変異は稀な変異であり, エクソン部の解析だけで解明することは困難である<sup>13)</sup>. しかし, PIの