

有無を調べれば、患者の遺伝子変異が同定できなくても 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。乳幼児の CF 患者の PI の診断には、便中エラスターゼの測定が有用であり^{6,7,9)}、欧米のガイドラインでも推奨されている⁸⁾。便中エラスターゼが200 $\mu\text{g/g}$ 以下であれば、PIと診断できる。今回の追跡調査でも、前回の調査⁹⁾と同様に、約70%の CF 患者が PI であった。今回の調査でも PI と PS の患者で便中エラスターゼのレベルは大きく異なり、判定に難渋する患者はいなかった(図1)。また、約1年半の間隔を空けて再検した結果も、前回と同様な値を示した(図2)。従って、今回の検討ではなかったが、基準値(200 $\mu\text{g/g}$)レベルの値を示す CF 患者以外は、1回の測定で確実に

PI の診断が可能と思われる。このことは、PI の CF 患者は CFTR 機能がほとんどないことを反映していると考えられる。

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。患者の年齢と PI の関係(図1)を見れば分かるように、便中エラスターゼにより PI を生後1年で確実に診断可能である。PI は栄養障害の最大の原因である。早期に診断して酵素補充療法を開始できれば、CF 患者の重症度を確実に下げることが可能である。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¹⁹⁾。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申請されており(2013年)、で

表4 CF 患者の年齢と重症度判定基準における便中エラスターゼの役割

年齢	6歳未満	18歳未満	成人
膵外分泌不全(PI)	便中エラスターゼ		
栄養障害	% BMI		BMI
呼吸障害	% FEV1		

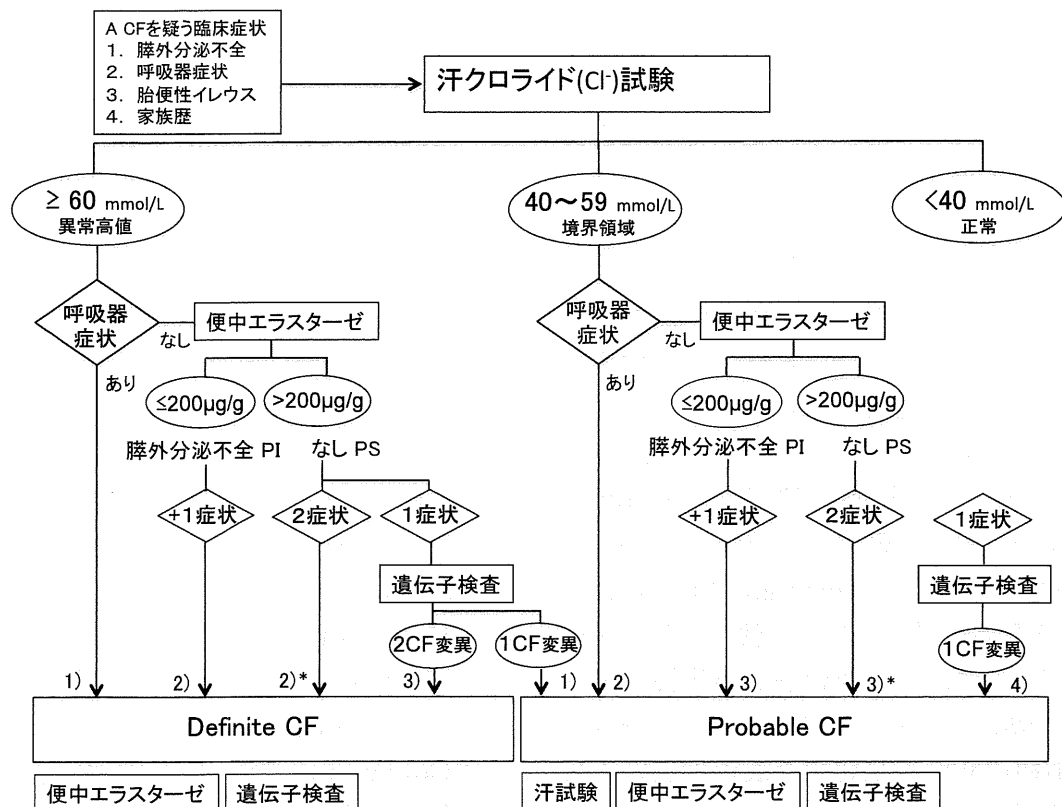


図3 汗中 Cl⁻ 濃度と便中エラスターゼの測定による CF の診断アルゴリズム

きるだけ早く承認されることが望まれる。

表4に今回の重症度判定基準と患者の年齢の関係を示す。今回の判定基準では、6歳未満の呼吸障害を肺機能で判定できないことにある。将来、CTなど画像診断の基準によりこの空白を埋める必要がある²⁾。肺障害はCF患者の予後を決める最大の因子である。しかし、CFTRの機能障害と肺障害の関係は、膵外分泌障害ほど単純ではない。CFTRの機能が失われると気道液層の水分が減少し粘稠性が増す。粘稠な分泌液のため粘液線毛クリアランスが障害されると、末梢の気道や気管支腺が閉塞する。貯留した粘液に黄色ブドウ球菌や緑膿菌が定着すると持続性感染が生じる。気道粘膜に浸潤した多量の炎症細胞は、粘液分泌が増加させる。死滅した好中球からは粘稠性が極めて高い多量のDNAが放出され、分泌液の粘稠性を更に高める。PIのCF患者の気道の障害は出生後から始まり、肺機能検査が可能となる6歳ごろには、気管支拡張症などの肺障害が顕在化する。ドルナーゼアルファやトブラマイシンの吸入療法は、この病態の進行を遅らせる²⁰⁾。便中エラスターゼの測定は重症化可能性の高いPI患者を肺障害の早期の段階で検出して、早期に理学療法や吸入療法を開始するために有用であると考えられる。図3に、今回の診断基準に従った、汗中Cl⁻濃度と便中エラスターゼの測定によるCFの診断アルゴリズムを示す。

E. 結論

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。便中エラスターゼにより膵外分泌不全(Pancreatic Insufficiency: PI)の患者12名(67%)、膵外分泌の保たれる患者(Pancreatic Sufficiency: PS)6名を容易に鑑別できた。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る。汗試験と便中エラスターゼによるCFとPIの早期診断が重症化の進展の抑制と予後の改善に重要である。

F. 参考文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性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.
2. 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. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書2015: 74-79.
3. 成瀬達, 藤木理代, 北川元二, 石黒洋, 山本明子, 中壘みゆき, 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. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書2015: 71-73.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 石黒 洋, 成瀬 達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 山本明子. 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(難治性疾患政策研究事業)平成26年度 総括・分担研究報告書2015 : 80-83.
11. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 正宗淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書2013 : 225-247.
12. 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23年度~25年度 総合研究報告書2014 : 322-329.
13. 石黒 洋, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 成瀬 達. わが国の Cystic Fibrosis 患者における CFTR 遺伝子変異の特徴. 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 : 350-355.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 成瀬 達, 近藤啓彰, 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, 竹山宜典. 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. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)平成26年度 総括・分担研究報告書2015 : 57-63.
18. 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 : e80-85.
19. 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.
20. 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.

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。

東北大学大学院発生・発達医学 小児病態学 坂本 修，自治医科大学 移植外科 眞田 幸弘，国立病院機構 宇都宮病院 小児科 影山さち子，筑波メディカルセンター 小児科 今井博則，順天堂大学医学部 呼吸器内科 朝尾哲彦，日本医科大学武蔵小杉病院 呼吸器内科 白杵二郎，神奈川県立こども医療センター 総合診療科 田上幸治，金沢大学 小児科 東馬智子，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，磐田市立総合病院 小児科 遠藤 彰，協仁会小松病院 小児科 原田佳明，兵庫県立塚口病院 小児科 / 小児救急集中治療科 高原賢守，高松赤十字病院 小児科 清水真樹，市原朋子，愛媛県立今治病院 小児科 村上至孝，北九州総合病院 内科 木原康之，小倉医療センター 呼吸器内科 日高孝子，国立病院機構別府医療センター 小児科 佐藤大祐，佐世保市立総合病院 呼吸器内科 福田雄一，鹿児島大学医学部 小児科 丸山慎介，柳元孝介。

嚢胞性線維症の主治医ならびに患者の皆様へのアンケート調査お願い

この度は、第5回嚢胞性線維症全国調査にご協力いただきありがとうございます。
今回の全国調査に付帯して、以下の3つの調査にご協力をお願いします。

1) 嚢胞性線維症の就学状況に関する調査

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2011年に高力価のリパーゼ製剤が、2012年に気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファが、2013年に緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法が発売されました。今後、本症を早期に診断して、これらの薬剤を的確に使用することにより、患者さんの予後が改善することが、期待されております。前回の調査では、平均生存期間は約19年でしたが、今後は高等教育を受け、社会生活を営むことも夢ではない時代が訪れると思われれます。しかし、日々の呼吸や栄養の管理に時間を取られ、義務教育を受けることも難しい患者さんがおられることも事実です。そこで、患者さんの就学状況を把握して、少しでも十分な教育を受けるための対策に役立てたいと思います。

夏休みや冬休みなどを除いて、年間10ヶ月通学するとして、およそ何ヶ月通学できたか、学年ごとにマークしてください。病状の悪化による入院があれば、回数を記入してください。高等教育では出席日数不足で留年した場合、総在学年数で示してください(例:2年生を2回の場合、3年を消して2年とし、4年目は3年としてください)

2) 嚢胞性線維症患者家族の腭疾患の罹患状況調査

CFTR遺伝子変異の保因者は、慢性腭炎や慢性気管支炎、男性不妊症などのリスクが高まるとされていますが、日本人では調査がありません。今回は、保因者である家族や親戚の腭疾患の罹患状況を調査するものです。

3) 便中エラスターゼによる腭外分泌機能の経過観察

患者さんの腭外分泌機能の経年変化を便中エラスターゼの測定により調査したいと思っております。腭外分泌不全のない患者さんも、病気の進行と共に腭外分泌機能が低下することがあります。添付の説明書に従い、便を送付いただくと幸いです。採取容器とレターパックを患者さんにお渡しいただき、自宅から郵送していただいても結構です。

お忙しい所、誠に恐れ入りますが、ご協力のほどよろしく願いいたします。

平成27年6月

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

難治性腭疾患に関する調査研究

研究代表者 竹山宜典

分担研究者 成瀬 達、石黒 洋

「嚢胞性線維症の診療の手引き」の改訂

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

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), 洪 繁(慶應義塾大学医学部・システム医学)

相馬義郎(慶應義塾大学医学部・薬理学), 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】

嚢胞性線維症(CF)患者の診療のために「腓嚢胞線維症の診療の手引き」を出版(2008年)後7年が経過した。この手引きは主治医からは好評を得たが、1)新薬として高力価のリパーゼ製剤(2011年)、ドルナーゼアルファ(2012年)、トブラマイシンの吸入療法(2013年)が承認されたこと、2)嚢胞性線維症登録制度が発足したこと(2012年)、3)CFが難病に指定されたこと(2015年)を受け、改訂の必要がある。本年度は改訂項目につき2回の会議(6月、7月)で検討した。研究協力者や主治医の意見を取り入れて、「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)を作成した。分担者に原稿の執筆を依頼した。今年度末までに原稿を集め、校正の上、次年度に出版を予定している。

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¹⁾。欧米の白人では出生3,500人に1人と、CFは最も頻度の高い遺伝疾患であるが²⁾、わが国では極めて稀な疾患である。本研究班による過去4回の全国調査から、CFの発症頻度は出生59万人に1人と推計されている^{3,4)}。厚生労働省の平成26年(2014年)人口動態統計(確定数)の概況によれば、最近10年間の年間出生は約100万人である。新たな患者は年間2名以下であるので、千人の小児科医の中で1名が、一生の間に1人の患者を診る頻度である。この疾患に遭遇した主治医は、診断や治療に対応できる国内の医療施設を探し、国内外の文献を検索しながら手探りで治療を始める必要があった。

この状況を打開するためには、CFを早期に診断し、治療を開始できる環境を作ることが必要であった。そこで、難治性腓疾患に関する調査研究班(研究代表者:大槻 眞)では、CFの成

因と病態から診断と治療まで、一読しただけで理解できることを意図した「腓嚢胞線維症の診療の手引き」⁵⁾を出版(2008年)した。この手引きの出版には、研究班の班員だけでなく呼吸器や栄養学の専門家、患者の主治医やCF家族の会の協力を得た。保険診療では認められていないCFの診断法を具体的に記述した。また、欧米の教科書に掲載され、ガイドラインで強く推奨されている未承認薬についても紹介した。

出版後7年が経過し、わが国のCFを取り巻く環境は大きく進展した。第1は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年)⁶⁾の検討結果を受けて、CFの治療薬として、1)腓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)が承認されたことである⁷⁾。第2は、当研究班(研究代表者:下瀬川徹)により嚢胞性線維症登録制度(2012年)が発足したことである⁸⁾。この制度により、CFの診断および治療に関して全国の主治医が研究班と情報を共有できることになった。第3は、2015年7

月1日にCFが難病に指定されたことである。小児慢性特定疾患治療研究事業によるCFの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。同時に小児慢性特定疾患治療研究事業では「嚢胞性線維症」、難治性膝疾患では「膝嚢胞線維症」と別の名前であったが、「嚢胞性線維症」に統一された。

これら国内の状況を踏まえ、今回、研究班(研究代表者：竹山宜典)では嚢胞性線維症診療の手引きを改訂することにした。改訂2版でも初版の意図を踏襲し、CF患者を診るために必要なCFTR遺伝子とその分子病態などの基礎的知識から、実際の診断法と治療法までを分かり易く、原則、見開き2ページで示すこととした。また欧米の最新の研究や臨床成果や、わが国では未承認であっても欧米のガイドラインに取り入れられている診断法や治療法は、紹介することとした。今年度は、改訂を要する項目を検討の上、執筆者を選定し、原稿の執筆を依頼した。年度末までに校正を終え、次年度に出版する計画である。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性膝疾患に関する調査研究班平成27年度 研究打ち合わせ会(2015年6月22日)にて、「膝嚢胞線維症の診療の手引き」(初版)を改訂して、「嚢胞性線維症の診療の手引き」(改訂2版)を作成することを提案した。主な改訂点を示して、研究班の意見を求めた。平成27年度 嚢胞性線維症情報交換会(2015年7月11日、名古屋大学野依記念学術交流館)にて分担研究者、CF患者の主治医ならびに患者家族に診療の手引きの改訂案を示して、意見を求め、分担執筆を依頼した。9月に改訂版の執筆者と項目の素案を研究代表者、研究分担者ならびに研究協力者に送付し、意見を求めた。10月に最終案をまとめ、分担者に執筆を依頼した。(倫理面への配慮)

「嚢胞性線維症診療の手引き」は、教科書、ガイドライン、文献などに基づくものであり、出典について適切な引用をすれば倫理上の問題はない。主治医からのアドバイスについては、患

者のレントゲン写真などの臨床データが使用されることがある。この場合には学術雑誌の症例報告の投稿規定に準じて、個人を同定する情報が含まれていないことを編集者が確認する。

C. 研究結果

(1) 改訂を必要とする項目

平成27年度 研究打ち合わせ会(2015年6月22日)および平成27年度 嚢胞性線維症情報交換会(2015年7月11日)で示した主な改訂項目を以下に示す(表1)。

1. 現行の診療の手引きの名称は、病理所見からこの病気を最初に命名した Dorothy Hansine Anderson (1901-1963) に従い、Cystic Fibrosis of the Pancreas⁹⁾「膝嚢胞線維症」となっている。今回、難病指定を機会に、膝を省いた国際的な名称 Cystic Fibrosis (CF) 嚢胞性線維症に変更する。
2. 診断基準が改訂された。古典的な definite CF だけでなく、肺障害が現れる前の状態や非典型例も重症例は probable として診断することになった。
3. 診断に必須の汗試験において、小児の汗中 CF 濃度の基準値が加えられた。
4. 診断基準に遺伝子診断が加えられた。日本人の CFTR 遺伝子変異の詳細が解明されてきた。遺伝子診断が基準に取り入れられたため、遺伝子検査のガイドラインやカウンセリングの項目を充実させる。
5. 膝外分泌不全の診断法として、便中エラスターゼが加えられた。
6. 新たな個人調査票が示され、公費負担の手続きや基準などが改訂された。
7. 重症度は呼吸器異常と栄養障害の程度で判定される。重症度分類 stage-3以上が公的助成を受ける基準となった。
8. 鑑別診断として、びまん性汎細気管支炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群を個人調査票に記載する必要がある。これらの疾患について概要と鑑別点を記載する。
9. 3つの新薬が承認されたので、気道の感染症と膝外分泌不全の治療法を改訂する。

表1 「嚢胞性線維症の診療の手引き」の主な改訂予定項目

主な改訂予定項目	
<p><u>嚢胞性線維症とは</u> 疫学(第2-5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 <u>嚢胞性線維症の診断基準</u> 診断</p> <p>A. <u>汗中クロール濃度の異常</u> ピロカルピンイオン導入法 指先クロール試験</p> <p>B. <u>腩外分泌不全</u></p> <p>C. <u>呼吸器症状</u></p> <p>D. <u>細菌学的特徴</u></p> <p>E. <u>遺伝子診断</u></p> <p>F. <u>メコニウムイレウス</u></p>	<p><u>重症度分類</u> <u>臨床経過と予後</u> 非定型的CF(CFTR関連疾患) 慢性膵炎 び慢性汎細気管支炎 先天性両側精管欠損症 <u>治療(治療薬の開発状況の紹介)</u> 1) <u>肺感染症の治療</u> 2) <u>栄養管理と膵外分泌不全の治療</u> まとめ 患者さんへの説明 <u>遺伝子カウンセリング</u> 有用な情報 <u>CF登録制度</u> <u>CF家族会、海外の情報</u> <u>難病ホームページ</u></p>

表2 「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)

序	竹山宜典	近畿大学(外科 肝胆膵部門)
嚢胞性線維症登録制度の設立	下瀬川徹	東北大学(消化器病態学)
第1版の序	大槻 真	産業医科大学
嚢胞性線維症とは	成瀬 達	みよし市民病院
嚢胞性線維症の疫学	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
全国疫学調査から		
CFTRとその機能	洪 繁	慶應義塾大学(システム医学)
嚢胞性線維症の病態生理		
A. 肺病変	山本明子	名古屋大学(健康栄養医学)
B. 膵臓病変	山本明子	名古屋大学(健康栄養医学)
C. 汗のクロール濃度の上昇	成瀬 達	みよし市民病院
日本人のCFTR 遺伝子変異	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
登録制度のデータ解析	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
嚢胞性線維症の診断基準		
A. 新しい診断基準	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
B. 診断から治療への流れ	成瀬 達	みよし市民病院
診断		
A. 汗中クロール濃度の異常	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
ピロカルピンイオン導入法	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
指先クロール試験	・石黒 洋	
B. 膵外分泌不全	成瀬 達	みよし市民病院
C. 呼吸器症状	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
D. 細菌学的特徴	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
E. 胆汁うっ滞性肝硬変	伊藤孝一	名古屋市立大学(小児科)
F. メコニウムイレウス	廣田昌彦	熊本地域医療センター(外科)
G. 遺伝子診断 全体	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
非コード領域の解析	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)

重・症度分類

A. 呼吸器異常	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
B. 栄養障害	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
医療費助成：臨床調査個人票	成瀬 達	みよし市民病院
臨床経過と予後	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
非定型的CF		
A. 慢性肺炎	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
B. びまん性汎細気管支炎	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
C. 先天性両側性輸精管形成不全	安斎千恵子 ・吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)

鑑別診断

A. びまん性汎細気管支炎	白杵二郎	日本医科大学 武蔵小杉病院 呼吸器内科
B. 原発性線毛機能不全	竹内万彦	三重大学(耳鼻咽喉・頭頸部外科)
C. シュバツハマン・ダイヤモンド症候群	小島勢二 正宗 淳	名古屋大学(小児科) 東北大学(消化器病態学)
D. 若年性肺炎		

治療法

A. 概要：診断から治療への流れ	成瀬 達	みよし市民病院
1) 呼吸器の治療		
プルモザイム吸入療法	坂本 修	東北大学(小児科)
トブラマイシン吸入療法	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
肺感染症の治療	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
肺理学療法	伊藤 理	名古屋大学(呼吸器内科, リハビリテーション部)
実技	玉木 彰	兵庫医療大学(理学療法学)
2) 腺外分泌不全の治療	石黒 洋 ・近藤孝晴	名古屋大学(健康栄養医学)
3) 栄養管理	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
4) 肝硬変の治療	鈴木達也	藤田保健衛生大学(小児外科)
B. 現況：第5回全国疫学調査から	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
C. 特殊な治療 肺移植	東馬智子	金沢大学(小児科)
D. 新しい治療薬の開発(遺伝子治療を含めて)	相馬義郎	慶應大学(薬理学)

患者さんへの説明

遺伝子カウンセリング	井原健二	大分大学(小児科)
遺伝子検査に関するガイドライン	井原健二	大分大学(小児科)
子どもへの接し方	足立智昭	宮城学院女子大学(発達臨床学科)

有用な情報

CF登録制度	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
CF家族会	諏訪美和	CF家族会代表
難病情報センター	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
海外の情報	足立智昭	宮城学院女子大学(発達臨床学科)

「主治医からのアドバイス」

-1 増悪する咳嗽	野村史郎	名古屋第一赤十字病院(呼吸器内科)
-2 低コレステロール血症	遠藤 彰	磐田市立総合病院(小児科)
-3 胎便性腸閉塞	連 利博	茨城県立こども病院(小児外科)
-4 長期フォロー中の治療経過	大浦敏博 ・坂本修	東北大学(小児科)
-5 栄養困難例	遠藤 彰	磐田市立総合病院(小児科)
-6 CFの鑑別から治療まで	村上至孝	愛媛県立今治病院(小児科)
-7 良好な予後に向けた治療	東馬智子	金沢大学(小児科)
-8 早期診断のポイント	神田康司	名古屋第一赤十字病院(小児科) ・矢野聡子
-9 早期診断のポイント	坂本 修	東北大学(小児科)
-10 早期診断のポイント	丸山慎介 ・柳元孝介	鹿児島大学(小児科)

謝辞

成瀬 達 / 石黒 洋 みよし市民病院 / 名古屋大学

- 10 日本人の CF 患者に多い胆汁性肝硬変の項目を設ける。
11. 肺移植を受ける患者が増える傾向にあり、移植医療の項目を追加する。
12. 米国では分子治療薬の開発が進んでいる。遺伝子治療を含め記載する。
13. CF 登録制度が発足したので、項目を設ける。
14. CF 家族会の会員情報を更新する。
15. 海外の情報を更新する。
16. CF の子どもへの接し方について項目を設ける。
17. 新たな CF 登録主治医に「主治医からのアドバイス」の執筆を依頼する。

(2) 「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂 2 版 (執筆項目案)

改訂 2 版の執筆項目と執筆予定者を表 2 に示す。

D. 考察

CF は遺伝子変異と表現型(病態)が複雑で多彩なので、「診療の手引き」では初読者にも分かり易く解説する必要がある。2015年までに報告された CFTR 遺伝子変異と多型は2,000を超え¹⁰⁾、その結果により生じる CFTR タンパクの機能は、完全に失われる場合からほぼ正常まで多様である。日本人の CFTR 遺伝子変異は白人とは異なる¹¹⁾。全27エクソン部のシーケンス解析のみで、病的変異が同定とは限らない。例えば、日本人に最も多い dele16-17b 変異のように1つのアレルに大きな欠失があっても、他方のアレルが正常であれば、シーケンス解析では変異を検出できない¹²⁾。プロモーター領域やイントロン部の異常により十分な CFTR タンパクが発現されないことが原因であることもしばしばある。また変異が発見されても、病原性があるか否かを確かめるのは容易ではない¹³⁾。今回の CF の診断基準では遺伝子診断が取り入れられている。しかし、遺伝子診断は万能ではなく、CF の診断の基本は臨床症状と汗試験における Cl⁻ 濃度の異常高値である¹⁴⁾。

CFTR は全身の外分泌腺に発現しているク

ロライドイオン(Cl⁻) / 重炭酸イオン(HCO₃⁻)チャンネルである。CFTR チャンネルの機能が障害されると、外分泌腺は Cl⁻ 輸送に伴う水分分泌ができなくなる。このため分泌液は極めて粘稠になり、管腔の閉塞による様々な症状を生じる。主に冒されるのは消化器と呼吸器である。消化器では胎便性イレウス、膵嚢胞線維症、胆汁のうっ滞による肝硬変がおきる。下気道の閉塞による慢性の咳と痰、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。膵嚢胞線維症による膵外分泌不全を合併すれば、脂肪の吸収と栄養障害により発育障害がおきる。CF では呼吸器、消化器、耳鼻咽喉科、感染症、栄養学、理学療法など様々な分野の専門家が、チームとして対応する必要がある。

各臓器における病変の進行は、同じ遺伝型でも多様である。膵外分泌不全を伴う重症型(古典的 CF)では、1歳頃までに典型的な症状が出現する。しかし、同じ遺伝子変異でも5、6歳まで典型的な症状が揃わないこともある。また、呼吸器症状のみで、喘息や他の呼吸器疾患との鑑別が困難な症例もある。多くの患者は肺感染症により呼吸不全となり、平均生存期間は約19年と予後不良の疾患である³⁾。一方、米国では出生時の CF スクリーニング試験が各州で義務化されており、生後6ヶ月までに診断される患者が多い¹⁵⁾。その結果、今日では生命予後の中央値は40歳に達しようとしている。

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」⁵⁾を出版した時(2008年)には、欧米では10年以上前から使用されていた治療薬が、わが国では治験ができないうえに未承認であった。今回、3つの治療薬が承認され、CF の治療は大きく改善される。また CF 登録制度⁸⁾の発足により、汗試験、遺伝子診断、膵外分泌不全の診断に関する問い合わせや、検査依頼は増えている。研究班と主治医との情報の共有や連携は、これまで以上に改善されてきた。また本年度より嚢胞性線維症情報交換会が開催されることになり、患者の家族も出席して、専門家に直接質問する機会ができた。わが国の CF 患者の生命予後も欧米の値に近づくことが期待されている。CF を早期に診断して、早期に治療を開始することが、これまでで以

上に重要である。

この7年間でCFの治療に関しては大きな進歩があった。今回、CFが難病に指定されたことにより、小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費の公的助成が、成人でも継続されることになった。しかし、CFの診断に関しては問題が残っている。診断に最も重要な汗のCl⁻濃度の測定装置は、保険診療では承認されていない。また、CFの重症度の判定に有用な便中エラスターゼ^{16,17)}が認められていないのは、先進国ではわが国だけである。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(日本膵臓学会)し厚生労働省でヒアリング(2013年)を受けたが、現在も未承認である。CFTR遺伝子診断は高額であるが、わが国では大学の研究室が費用を負担している。

CFは日本人では極めて稀なため、邦文での情報は乏しい。初版では、一読しただけで主治医がCFの全てを理解できることを意図した。今回の改訂2版でもこの方針を継承する。最近、Ivacaftor (VX-770)という薬が開発され、白人のCFTR遺伝子変異の4%を占めるG551D変異の患者の肺機能を改善した¹⁴⁾。この薬は2012年に承認され、北米とヨーロッパで販売されている。今後、開発される新薬は、個々の遺伝子変異に特異的な薬になる。将来、日本人の患者の遺伝子変異に効く薬が開発される可能性がある。こうした可能性を信じて、全国の患者が現時点で最も良い治療を受けることができる「診療の手引き」にしたい。

E. 結論

CF患者の診療のために「膵嚢胞線維症の診療の手引き」を出版して7年が経過した。3つの新薬の製造販売が承認され、嚢胞性線維症登録制度が発足し、CFが難病に指定された機会に、「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)を作成し、分担者に原稿の執筆を依頼した。今年度末までに校正を終え、次年度に出版を予定している。

F. 参考文献

1. 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) : 1066-1073.
2. Egan M. Cystic Fibrosis. In Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Ed. Kliegman RM. et al (ed) , Elsevier Saunders, 2011. ch.395, pp.1481-1497.
3. 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.
4. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中荃みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. 日本消化器病学会雑誌 122; 2015: A406.
5. 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.
6. 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>)
7. 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23年度~25年度 総合研究報告書2014: 322-329.
8. 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.

9. Andersen, D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease". *Am J Dis Child* 1938;56: 344-399.
10. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>)
11. 石黒 洋, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 成瀬 達. わが国のCystic Fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異の特徴. 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~25年度総合研究報告書2014: 350-355.
12. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet.* 2012;57:427-433.
13. Kondo S, Fujiki K, Ko SB, Yamamoto A, Nakakuki M, Ito Y, Shcheynikov N, Kitagawa M, Naruse S, Ishiguro H. Functional characteristics of L1156F-CFTR associated with alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 ;309:G260-269.
14. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns

through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153:S4-S14.

15. 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.
16. 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.
17. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 嚢胞性線維症(嚢胞性線維症 CF)の膵外分泌機能. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭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

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5回嚢胞性線維症全国疫学調査(一次調査の集計)

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)
竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

【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。一次調査により、565科(回収率85.3%)から過去1年で18名、過去10年間で24名の患者報告を受けた。CF登録制度事務局で把握している症例を推計数に加算した結果、2014年中の患者数は37名、過去10年間の患者数は47名程度と考えられた。

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、気道、膵、消化管、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。

CFは、ヨーロッパ人種では最も多い遺伝性疾患である(出生約3,000人に1人)が、日本人を含むアジア人種では稀である。日本における発症頻度については、今泉が1969年～80年の人口動態統計資料を用い出生1,000,000対3.1¹⁾、山城らは1980年以降出生350,000対1²⁾、成瀬らは1990年～2009年に生まれた患者数(39人)から、出生590,000対1と報告している³⁾。

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は、1994年⁴⁾、1999年⁵⁾、2004年⁶⁾、2009年⁷⁾と、5年毎に過去4回のCF全国疫学調査を行ってきた。これらの疫学調査からは、わが国のCF

の受療頻度は150～200万人に1人と推計されている。今回は、第5回CF全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査期間を2014年1年間および過去10年間とした。
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)を問い合わせた。調査は郵送法で行い、依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月中旬に再依頼した。
3. 二次調査としては、2015年6月に、①一次調査で「症例有り」と回答された施設、②CF登録制度で事務局(名古屋大学健康栄養医学研究室)が症例を把握している施設に(追跡調査)、個人調査票と患者への説明書および同意書を郵送した。
4. 受療患者数の推計は、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版⁸⁾に従った。追跡調査による患者数を、重複を除いたうえで推計数に合算した。

(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ため、個人調査票に、患者の生年月、診療施設、診療科、主治医名の記載欄を設けた。匿名化は各医療施設で行われる(連結可能匿名化)ようにした。
3. 個人調査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こととした。
4. 今までに遺伝子診断が施行されておらず、患者(あるいは代諾者)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こととした。「腭嚢胞線維症および関連疾患におけるCFTR遺伝子解析」として、名古屋大学医学部生命倫理委員会にて承認済(650-3, 平成25年8月21日承認)である。

C. 研究結果

1. 一次調査では、565科(回収率85.3%)から過去1年間で18名(男8, 女10), 過去10年間で24名(男11, 女13)の患者報告を受けた(表1)。調査を依頼した施設を受診した2014年1年間の受療患者数は21名(95%信頼区間: 17~25), 2005~2014年10年間の受療患者数は28名(95%信頼区間: 22~34)と推計された。
2. 一次調査および追跡調査(CF登録制度で事務局が把握している症例)によって確認さ

表1 嚢胞性線維症受療患者の報告状況(一次調査)
(2014年1年間、ならびに2005~2014年10年間)

	対象施設数	返送施設数	回収率(%)	報告患者数	
				1年	10年
400床~499床	219	185	84.5	5	5
500床~	240	207	86.3	6	9
小児専門病院	72	54	75.0	0	0
大学病院	131	119	90.8	7	10
計	662	565	85.3	18	24

れた2014年1年間および2005~2014年10年間のCF患者を図1および図2に示した。一次調査からの推計値に、追跡調査から確認された症例を加えると、2014年中の患者は37名(95%信頼区間: 33~41), 過去10年間の患者数は47名(95%信頼区間: 41~53)と推計された。

D. 考察

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班が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名的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。今回の第5回CF全国疫学調査で回答のあった2014年1年間の受療患者18名のうち、CF登録制度事務局で把握していなかった症例は2名のみであった(図1)。今回、新規に確認された患者と主治医にはCF登

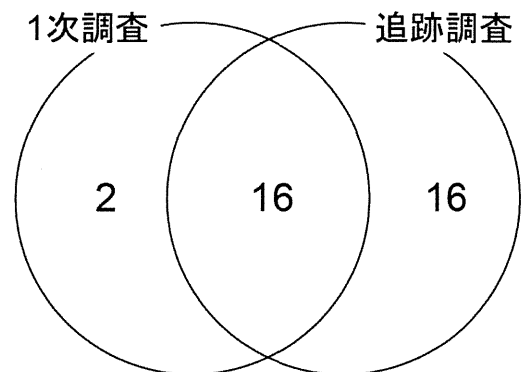


図1 2014年1年間の嚢胞性線維症患者

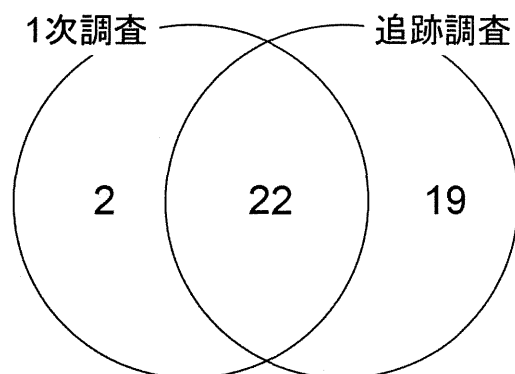


図2 2005年~2014年10年間の嚢胞性線維症患者

録制度への参加を依頼した。

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。また、過去5年間の症例報告(論文発表および学会発表)をPubMedと医学中央雑誌を用いて検索したところ、新規症例の報告は無かった。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、2014年中の患者数は37名、過去10年間の患者数は47名程度と推計された。

F. 参考文献

1. Imai zumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161-168.
2. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 544-547.
3. Naruse S, Ishiguro H, Yamamoto A, Kondo S, Nakakuki M, Hoshino M, Fujiki K, Kitagawa M, Yoshimura K, Shimosegawa T. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japan. *Pancreas* 2014; 43: 1395 (abstract).
4. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 川村 孝, 永井正規, 玉腰暁子, 橋本修二, 大野良之, 中村好一. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 2006年8月

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:

第5回嚢胞性線維症全国疫学調査にご協力いただきました患者の皆さんならびに担当医の先生方に深謝いたします。

北海道医療センター小児科, 福岡市立こども病院・感染症センター小児科, 北海道大学病院小児科, 札幌医科大学附属病院小児科, 市立旭川病院小児科, 岩見沢市立総合病院小児科, 市立釧路総合病院小児科, 市立札幌病院小児科, 砂川市立病院小児科, あいち小児保健医療総合センター小児科, 市立函館病院小児科, 旭川赤十字病院小児科, 釧路赤十字病院小児科, 旭川厚生病院小児科, 帯広厚生病院小児科, 札幌厚生病院小児科, 札幌医療センター小児科, 母恋日鋼記念病院小児科, 函館厚生院函館五稜郭病院小児科, 函館厚生院函館中央病院小児科, 弘前大学医学部附属病院小児科, 青森労災病院小

児科，青森県立中央病院小児科，青森市民病院小児科，つがる総合病院小児科，八戸市立市民病院小児科，下北医療センターむつ総合病院小児科，八戸赤十字病院小児科，岩手県立大船渡病院小児科，岩手県立中部病院小児科，盛岡赤十字病院小児科，岩手医科大学附属病院小児科，仙台医療センター小児科，仙台西多賀病院小児科，旭川医科大学病院小児科，東北労災病院小児科，気仙沼市立病院小児科，仙台市立病院小児科，大崎市民病院小児科，石巻赤十字病院小児科，仙台赤十字病院小児科，仙台病院小児科，秋田大学医学部附属病院小児科，市立秋田総合病院小児科，大館市立総合病院小児科，秋田赤十字病院小児科，秋田厚生医療センター小児科，大曲厚生医療センター小児科，平鹿総合病院小児科，山本組合総合病院小児科，由利組合総合病院小児科，中通総合病院小児科，山形大学医学部附属病院小児科，山形県立新庄病院小児科，日本海総合病院小児科，山形県立中央病院小児科，鶴岡市立荘内病院小児科，山形市立病院済生館小児科，米沢市立病院小児科，山形済生病院小児科，公立置賜総合病院小児科，いわき市立総合磐城共立病院小児科，白河厚生総合病院小児科，会津中央病院小児科，太田総合病院附属太田西ノ内病院小児科，大原総合病院小児科，竹田総合病院小児科，脳神経疾患研究所附属総合南東北病院小児科，星総合病院小児科，名寄市立総合病院小児科，水戸赤十字病院小児科，水戸済生会総合病院小児科，J Aとりで総合医療センター小児科，東北大学病院小児科，牛久愛和総合病院小児科，筑波記念会筑波総合クリニック小児科，宮本病院小児科，(株)日立製作所日立総合病院小児科，栃木医療センター小児科，宇都宮病院小児科，足利赤十字病院小児科，芳賀赤十字病院小児科，上都賀総合病院小児科，佐野厚生総合病院小児科，とちぎメディカルセンター下都賀総合病院小児科，自治医科大学附属病院小児科，獨協医科大学病院小児科，高崎総合医療センター小児科，群馬大学医学部附属病院小児科，伊勢崎市民病院小児科，桐生厚生総合病院小児科，前橋赤十字病院小児科，太田記念病院小児科，東埼玉病院小児科，防衛医科大学校病院小児科，さいた

ま市立病院小児科，川口市立医療センター小児科，越谷市立病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，深谷赤十字病院小児科，川口総合病院小児科，埼玉メディカルセンター小児科，上尾中央総合病院小児科，行田総合病院小児科，戸田中央総合病院小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院小児科，自治医科大学附属さいたま医療センター小児科，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉協同病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，下志津病院小児科，千葉東病院小児科，千葉医療センター小児科，千葉大学医学部附属病院小児科，国保旭中央病院小児科，君津中央病院小児科，船橋市立医療センター小児科，松戸市立病院小児科，成田赤十字病院小児科，船橋中央病院小児科，亀田総合病院小児科，成田病院小児科，順天堂大学医学部附属浦安病院小児科，帝京大学ちば総合医療センター小児科，東京歯科大学市川総合病院小児科，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科，東邦大学医療センター佐倉病院小児科，日本医科大学千葉北総病院小児科，千葉西総合病院小児科，習志野病院小児科，聖隷佐倉市民病院小児科，国立成育医療研究センター小児科，国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科，国立国際医療研究センター病院小児科，国立精神・神経医療研究センター病院小児科，災害医療センター小児科，東京医療センター小児科，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，東京大学医学部附属病院小児科，東京通信病院小児科，東京労災病院小児科，東京都保健医療公社荏原病院小児科，東京都立大塚病院小児科，東京都立駒込病院小児科，東京都立広尾病院小児科，東京都立墨東病院小児科，公立昭和病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，武蔵野赤十字病院小児科，東京都済生会中央病院小児科，東京新宿メディカルセンター小児科，立川病院小児科，関東中央病院小児科，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科，聖路加国際病院小児科，東京警察病院小児科，板橋中央総合病院小児科，杏林大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科，昭和大学病院小児科，日本大学病院小児科，帝京大学医学

部附属病院小児科，東京医科大学八王子医療センター小児科，東京医科大学病院小児科，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科，東京慈恵会医科大学附属病院小児科，東京女子医科大学病院小児科，東京女子医科大学東医療センター小児科，東邦大学医療センター大森病院小児科，日本医科大学多摩永山病院小児科，日本医科大学付属病院小児科，日本大学医学部附属板橋病院小児科，江戸川病院小児科，三井記念病院小児科，N T T東日本関東病院小児科，J R東京総合病院小児科，東京臨海病院小児科，東海大学医学部付属八王子病院小児科，相模原病院小児科，横須賀市立うわまち病院小児科，横浜医療センター小児科，横浜労災病院小児科，小田原市立病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，茅ヶ崎市立病院小児科，平塚市民病院小児科，藤沢市民病院小児科，大和市立病院小児科，横浜市立市民病院小児科，横浜市立大学附属病院小児科，横浜市南部病院小児科，伊勢原協同病院小児科，相模原協同病院小児科，平塚共済病院小児科，横須賀共済病院小児科，横浜栄共済病院小児科，横浜南共済病院小児科，ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院小児科，湘南鎌倉総合病院小児科，昭和大学藤が丘病院小児科，聖マリアンナ医科大学病院小児科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科，帝京大学医学部附属溝口病院小児科，東海大学医学部附属病院小児科，昭和大学横浜市北部病院こどもセンター，横浜市立みなと赤十字病院小児科，さいがた医療センター小児神経科，西新潟中央病院小児科，新潟大学医歯学総合病院小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立新発田病院小児科，新潟県立中央病院小児科，長岡赤十字病院小児科，済生会新潟第二病院小児科，長岡中央総合病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，新潟医療センター小児科，富山大学附属病院小児科，富山県立中央病院小児科，黒部市民病院小児科，高岡市民病院小児科，市立砺波総合病院小児科，富山市民病院小児科，富山赤十字病院小児科，高岡病院小児科，筑波メディカルセンター病院小児科，金沢大学附属病院小児科，石川県立中央病院小児科，能登総合病

院小児科，恵寿総合病院小児科，金沢医科大学病院小児科，浅ノ川総合病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，磐田市立総合病院小児科，杉田玄白記念公立小浜病院小児科，福井赤十字病院小児科，福井県済生会病院小児科，山梨大学医学部附属病院小児科，山梨県立中央病院小児科，甲府市立甲府病院小児科，山梨厚生病院小児科，信州上田医療センター小児科，信州大学医学部附属病院小児科，飯田市立病院小児科，長野市民病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，長野赤十字病院小児科，佐久総合病院小児科，篠ノ井総合病院小児科，北信総合病院小児科，相澤病院小児科，佐久総合病院佐久医療センター小児科，長良医療センター小児科，岐阜大学医学部附属病院小児科，岐阜県総合医療センター小児科，岐阜県立多治見病院小児科，大垣市民病院小児科，岐阜市民病院小児科，高山赤十字病院小児科，木沢記念病院小児科，松波総合病院小児科，静岡てんかん・神経医療センター，浜松医科大学医学部附属病院小児科，静岡県立総合病院小児科，名古屋市立西部医療センター小児科，中東遠総合医療センター小児科，浜松医療センター小児科，静岡市立静岡病院小児科，静岡市立清水病院小児科，沼津市立病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，焼津市立総合病院小児科，静岡赤十字病院小児科，静岡済生会総合病院小児科，遠州病院小児科，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科，聖隷浜松病院小児科，聖隷三方原病院小児科，静岡県立静岡がんセンター小児科，静岡徳洲会病院小児科，豊橋医療センター小児科，名古屋医療センター小児科，東名古屋病院小児科，名古屋大学医学部附属病院小児科，中部労災病院小児科，一宮市立市民病院小児科，岡崎市民病院小児科，春日井市民病院小児科，小牧市民病院小児科，名古屋市立大学病院小児科，公立陶生病院小児科，豊川市民病院小児科，豊橋市民病院小児科，名古屋第二赤十字病院小児科，西尾市民病院小児科，半田市立半田病院小児科，名古屋第一赤十字病院小児科，高松赤十字病院小児科，海南病院小児科，豊田厚生病院小児科，安城更生病院小児科，中京病院小児科，名古屋掖済会病院小児科，刈谷豊田総合病院小児科，大

同病院小児科，名古屋記念病院小児科，愛知医科大学病院小児科，藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科，藤田保健衛生大学病院小児科，トヨタ記念病院小児科，一宮西病院小児科，江南厚生病院小児科，三重中央医療センター小児科，三重大学医学部附属病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，市立四日市病院小児科，伊勢赤十字病院小児科，鈴鹿中央総合病院小児科，松阪中央総合病院小児科，近江八幡市立総合医療センター小児科，大津市民病院小児科，市立長浜病院小児科，彦根市立病院小児科，長浜赤十字病院小児科，草津総合病院小児科，京都医療センター小児科，舞鶴医療センター小児科，京都大学医学部附属病院小児科，京都府立医科大学附属病院小児科，京都市立病院小児科，公立南丹病院小児科，京都第一赤十字病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，宇治徳洲会病院小児科，第二岡本総合病院小児科，音羽病院小児科，京都桂病院小児科，大阪医療センター小児科，大阪南医療センター小児科，国立循環器病研究センター小児科，大阪大学医学部附属病院小児科，大阪労災病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，別府医療センター小児科，大阪市立大学医学部附属病院小児科，市立堺病院小児科，市立吹田市民病院小児科，市立豊中病院小児科，東大阪市立総合病院小児科，大阪赤十字病院小児科，高槻赤十字病院小児科，泉尾病院小児科，吹田病院小児科，中津病院小児科，大阪病院小児科，星ヶ丘医療センター小児科，大阪警察病院小児科，北野病院小児科，住友病院小児科，藍野病院小児科，高槻病院小児科，ベルランド総合病院小児科，八尾徳洲会総合病院小児科，大阪医科大学附属病院小児科，関西医科大学附属滝井病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科，枚方療育園小児科，淀川キリスト教病院小児科，近畿大学医学部堺病院小児科，関西医科大学附属枚方病院小児科，姫路医療センター小児科，神戸大学医学部附属病院小児科，関西労災病院小児科，兵庫県立尼崎病院小児科，兵庫県立淡路医療センター小児科，兵庫県立塚口病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，赤穂市

民病院小児科，市立伊丹病院小児科，神戸市立医療センター中央市民病院小児科，豊岡病院小児科，八鹿病院小児科，神戸中央病院小児科，近畿中央病院小児科，甲南病院小児科，西神戸医療センター小児科，第二協立病院小児科，北播磨総合医療センター小児科，奈良県総合医療センター小児科，天理よろづ相談所病院小児科，近畿大学医学部奈良病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科，日高総合病院小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，鳥取医療センター小児科，鳥取大学医学部附属病院小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取赤十字病院小児科，島根大学医学部附属病院小児科，島根県立中央病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，南岡山医療センター小児科，岡山大学病院小児科，岡山市立市民病院小児科，岡山赤十字病院小児科，川崎医科大学附属川崎病院小児科，倉敷中央病院小児科，川崎医科大学附属病院小児科，旭川荘療育・医療センター小児科，広島西医療センター小児科，賀茂精神医療センター精神科，呉医療センター小児科，東広島医療センター小児科，福山医療センター小児科，中国労災病院小児科，県立広島病院小児科，広島市立安佐市民病院小児科，福山市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，廣島総合病院小児科，関門医療センター小児科，山口大学医学部附属病院小児科，山口県立総合医療センター小児科，下関市立市民病院小児科，徳山中央病院小児科，徳島大学病院小児科，徳島赤十字病院小児科，香川大学医学部附属病院小児科，三豊総合病院小児科，鹿児島大学病院小児科，回生病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，宇和島市立宇和島病院小児科，松山赤十字病院小児科，松山市民病院小児科，住友別子病院小児科，高知病院小児科，高知大学医学部附属病院小児科，高知赤十字病院小児科，高知医療センター小児科，九州医療センター小児科，九州がんセンター小児科，小倉医療センター小児科，福岡東医療センター小児科，九州大学病院小児科，九州労災病院小児科，北九州市立医療センター小児科，北九州市立八幡病院小児科，福岡赤十字病院小児科，八幡総合病院小児科，九州病院小児科，浜

の町病院小児科，大手町病院小児科，福岡徳洲会病院小児科，久留米大学病院小児科，産業医科大学病院小児科，福岡大学病院小児科，麻生飯塚病院小児科，八幡病院小児科，嬉野医療センター小児科，肥前精神医療センター小児科（児童精神科），筑波大学附属病院小児科，長崎医療センター小児科，長崎大学病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，佐世保共済病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科，熊本労災病院小児科，熊本市立熊本市民病院小児科，水俣市立総合医療センター小児科，熊本赤十字病院小児科，桜十字病院小児科，金沢医療センター小児科，大分大学医学部附属病院小児科，大分県立病院小児科，アルメイダ病院小児科，宮崎大学医学部附属病院小児科，宮崎県立延岡病院小児科，宮崎県立宮崎病院小児科，南九州病院小児科，福井県立病院小児科，鹿児島県立大島病院小児科，鹿児島市立病院小児科，今給黎総合病院小児科，琉球病院内科，沖縄県立中部病院小児科，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター消化器内科・呼吸器内科，那覇市立病院小児科，北海道医療大学病院小児科，東京医科大学茨城医療センター小児科，国際医療福祉大学病院小児科，国際医療福祉大学塩谷病院小児科，北里大学メディカルセンター小児科，東京女子医科大学八千代医療センター小児科，北里大学北里研究所病院小児科，昭和大学江東豊洲病院小児科，東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科，東海大学医学部附属大磯病院小児科，日本医科大学武蔵小杉病院小児科，国際医療福祉大学熱海病院小児科，愛知学院大学歯学部附属病院小児科，京都府立医科大学附属北部医療センター小児科，関西医科大学香里病院小児科，兵庫医科大学ささやま医療センター小児科，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，久留米大学医療センター小児科，福岡歯科大学医科歯科総合病院小児科，福岡大学筑紫病院小児科，産業医科大学若松病院小児科，北海道立子ども総合医療・療育センター小児科，もりおかこども病院小児科，茨城県立こども病院小児科，群馬県立小児医療センター小児科，土屋小児病院小児科，千葉県こども病院小児科，太陽こども病院小児科，大阪市

立総合医療センター小児科，中野こども病院小児科，佐賀大学医学部附属病院小児科，大分こども病院小児科，鹿児島こども病院小児科，宮城県拓桃医療療育センター小児科，秋田県立医療療育センター小児科，福島県総合療育センター小児科，はんな・さわらび療育園小児科，中川の郷療育センター小児科，千葉市桜木園小児科，東京都立北療育医療センター小児科，東京都立東大和療育センター小児科，東京都立府中療育センター小児科，緑成会整育園小児科，東京都立東部療育センター小児科，ソレイユ川崎小児科，はまぐみ小児療育センター小児科，金沢こども医療福祉センター小児科，小松こども医療福祉センター小児科，福井県こども療育センター小児科，山梨県立あけぼの医療福祉センター小児科，小羊学園重症心身障害児施設つばさ静岡小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，京都市桃陽病院小児科，花ノ木医療福祉センター小児科，南大阪小児リハビリテーション病院小児科，四天王寺和らぎ苑小児科，堺市立重症心身障害者（児）支援センター小児科，にこにこハウス医療福祉センター小児科，重症児・者福祉医療施設鈴が峰小児科，原小児外科，ときわ呉小児科，鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科，愛媛県立子ども療育センター小児科，福岡県立粕屋新光園小児科，久山療育園重症児者医療療育センター内科，方城療育園小児科，佐賀整肢学園こども発達医療センター小児科，長崎県立こども医療福祉センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，はまゆう療育園小児科，宮崎県立こども療育センター小児科

嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査

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

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), 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回嚢胞性線維症の二次調査の副調査として、「嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査」を行い、患者家族の膵疾患の有無をアンケートにより調査した。26名の主治医に調査票を送付し、19名の患者(男性8名, 女性11名; 年齢の中央値10歳: 2~39歳)の回答があり、回収率は73%であった。CF患者の膵外分泌機能は、膵外分泌不全(PI)ありが13名, なし(PS)は6名であった。回答者全員において、嚢胞性線維症, 急性膵炎, 慢性膵炎および膵癌の家族歴を認めなかった。2例の患者(PI 1名, PS1名)で糖尿病の家族歴があったが、CFとの関連性は低いと考えられる。

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^{1,2)}。CFTRは全身の外分泌腺に発現しているクロライドイオン(Cl⁻)/重炭酸イオン(HCO₃⁻)チャネルである。膵臓では導管細胞のCFTRチャネルの機能が消失すると、HCO₃⁻と水の分泌ができなくなる。その結果、膵液量は減少し、管腔内は酸性となるため蛋白栓が形成され、小膵管の閉塞がおき、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)と呼ばれる病理像になる。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³⁾。この過程は、ほとんど無症状で進行する。

CFTRの機能が数パーセントでも残存すると、膵外分泌は保たれる(pancreatic sufficiency: PS)。これらの患者の一部では、再発性の膵炎や、膵石を伴う慢性膵炎を合併することが知られている。一方、慢性膵炎の患者のCFTR遺伝子を解析すると、一般人口に比べ高

頻度にCFTR遺伝子変異が認められた^{4,5)}。その後の研究で、CFTR遺伝子変異は膵炎の遺伝的リスクファクターと考えられている^{6,7)}。わが国の慢性膵炎においても、PIを生じない軽症型のCFTR遺伝子変異(Q1352H, R1453W, L1156F)の頻度が、一般人より高いことが分かってきた^{8,9)}。

CFはわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による過去4回の全国調査から、発症頻度は出生59万人に1人と推計されている^{10,11)}。しかし、これまでの日本人慢性膵炎患者の遺伝子検索では、CFの原因となる遺伝子変異は発見されていない^{6,7,12)}。そこで、日本人のCF原因遺伝子変異が膵炎の発症リスクと関連するかを検討するため、CF患者の家族歴を調べることにした。今回、第5回嚢胞性線維症の二次調査の副調査として、アンケートによる「嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査」を行い、患者家族の膵疾患の有無を調査した。

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)と調査用紙(資料2)を同封し、嚢胞性線維症(CF)登録制