

度事務局<sup>13)</sup>より CF 患者の主治医に郵送した。調査用紙には事務局により整理番号を記載し、個人が同定できないようにした。内容は主治医が患者もしくは家族の同意を得て聴取して記載し、二次調査と共に事務局に返送された。調査内容は膵疾患(嚢胞性線維症, 急性膵炎, 慢性膵炎, 糖尿病, 膵がん, その他の膵疾患)の有無である(資料2)。CF 登録制度事務局のから、データベース上の膵外分泌機能(PI か PS)を、整理番号との対応表として提供された。(倫理面への配慮)

CF 登録制度は名古屋大学に事務局があり、主治医が登録を行う。臨床データは個人情報とは切り離した状態で保存され、個人情報が漏洩する可能性はない。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(平成25年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(平成25年2月27日)において承認されている。本調査用紙は CF 登録制度事務局において整理番号を付与し、返送された調査用紙には患者の年齢と性以外の個人を同定できる情報はない。

## C. 研究結果

### (1) 調査対象

26名の主治医に調査票が送られ、2015年末時点で19名の回答があった(回収率73%)。患者は2歳から39歳(中央値10歳)の男性8名、女性11名であった。膵外分泌機能により患者を分類すると、PIは13名(男性:女性=6:5)、PSは6名(男性:女性=2:4)であった。

### (2) 膵疾患の家族歴

家族には CF 患者はいなかった。また、急性膵炎、慢性膵炎、膵癌と診断された患者もいなかった。2例で糖尿病の家族歴があった。1例は PS 患者で、父親、父方祖父と母方祖父に糖尿病を認めた。もう1例は PI 患者で、母方祖父が糖尿病であった。

## D. 考察

CF は常染色体劣性の遺伝性疾患である。第7染色体上にある CFTR 遺伝子の両方のアレルに CF の原因変異が存在した時に発症する<sup>1)</sup>。2015年末までに、2,006の CFTR 遺伝子変異・多

型が報告されている。<sup>14)</sup>白人の頻度の高い変異については、CFTR チャネルの機能が完全に消失し PI の CF を生じる変異や、CFTR 機能が一部残るため PS の CF になる変異が知られている<sup>6)</sup>。しかし、日本人の CFTR 変異は世界的には稀な変異であり、アミノ酸のコドンが終止コドンとなるナンセンス変異や複数のエクソン(16, 17a, 17b)が欠失する変異を除くと、その表現型への影響は不明な変異が多い<sup>12, 13)</sup>。

CFTR は cAMP 依存性の Cl<sup>-</sup> チャネル、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> チャネル機能以外に、他のイオンチャネルや輸送体と相互調節機能がある<sup>15, 16)</sup>。また組織により多様な機能をもち、2つのアレルの変異の組み合わせにより、組織毎に CFTR の機能は 0~100% の間で変動する。CFTR が膵炎のリスクを高める機序は不明である。CFTR 遺伝子変異の中には、Cl<sup>-</sup> チャネル機能は残るが、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> チャネルの機能が障害される変異がある<sup>17)</sup>。この変異では、CF ではなく膵炎、副鼻腔炎や男性不妊症のリスクが高まる。膵導管細胞における HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> チャネルの機能の低下と水分分泌の減少が、管腔内の酸性化による蛋白栓の形成とトリプシノーゲンの活性化をもたらす。ほとんどの膵炎は、PS 患者に合併する<sup>19)</sup>。965例の PI 患者には膵炎の合併はなかった。一方、PS の CF 患者110例の内、19例(17%)が膵炎発作を経験し、どの患者も少なくとも一つのアレルに軽症の CF 変異を認めた。つまり、膵炎の発症には膵腺房細胞の機能が残存することが必要である。PI 型の CFTR 変異では、導管細胞の分泌が失われるため導管が閉塞する。

その結果、腺房細胞も失われ、膵炎は発症しない。即ち、膵炎の発症には膵導管細胞障害と腺房細胞障害のバランスが重要であり、膵炎の発症リスクが最も高くなるのは、CFTR の機能が 30~40% の時だという<sup>8, 18)</sup>。日本人の慢性膵炎患者では、Q1352H または R1453W 変異があるアレルと、もう一方のアレルのエクソン9とイントロンの接合部の poly-T-(TG) n 多型および M470V 多型の組み合わせにより、CFTR の機能が 30~40% に低下することが知られている<sup>6)</sup>。

本研究はわが国の CF 患者の膵炎に関する最

初の調査である。今回、調査した患者の家族にはCFも急性膵炎や慢性膵炎の患者はいなかった。患者の両親はCF発症変異の保因者であり、父方および母方の祖父母の1人は保因者である。19名のCF患者の両親と祖父母、計76名が膵炎リスクの候補者である。英国ではCFの家族歴がある姻戚関係のない600人の夫婦で、1つのアレルにCFTR変異をもつ保因者の頻度は5.3%と報告されている<sup>4)</sup>。一方、134人の慢性膵炎患者の内、CFTR変異をもつ保因者は18名(13.4%)であり、保因者の頻度は対照群の約2.5倍であった。この報告から英国のCFの発症頻度を推定すると、およそ出生6,000人に1人である。わが国のCFの発症頻度はおよそ出生600,000人に1人<sup>20)</sup>と英国の1/100であり、CF遺伝子のアレル頻度は約0.5%と1/10である。一方、慢性膵炎の年間発病率は、人口10万人あたり14.0人(2011年)と推定されている<sup>21)</sup>。従って、膵炎の発症に関連するCFTR変異のアレル頻度は、一般人口で4.7%程度必要である。これまでに同定された膵炎関連のCFTR変異のアレル頻度の和は、健常人で4.4%(L1156Fが0.6%, Q1352Hが1.9%, R1453Wが1.9%)である。日本人では主としてこれらの変異がCFTR関連膵炎に関係していると推定される。今回の調査では、CFの原因となるCFTR遺伝子変異の膵炎リスクを検出するためには、標本数が不足していると思われる。

CFの初期には、ランゲルハンス島は比較的保たれる。CFに関連する糖尿病の有病率は、小児期は2%、思春期は19%、成人では40-50%と年齢とともに増加する<sup>22)</sup>。多くの患者はPIであり、膵外分泌障害が大きいほど、糖尿病の発症リスクは高まる<sup>23)</sup>。糖尿病を合併するPI患者は、BMIが低く、呼吸器の状態が不良で、死亡率は非合併例の3.5倍である<sup>22)</sup>。今回の調査では、2名のCFにおいて糖尿病の家族歴が報告された。3例はPS患者、1例はPI患者の家族であった。詳細は不明であるが、CFに関連する糖尿病の可能性は低い。

## E. 結論

わが国のCF患者家族の膵炎に関する最初の

調査を行った。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。

## 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.
3. 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.
4. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-652.
5. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-658.
6. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012 ;11:355-362.
7. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292-1302.
8. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR

- dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet.* 2004;41:e55.
9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  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. 石黒 洋, 近藤志保, 中荃みゆき, 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. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>)
  15. 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.
  16. Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, Luo X, Kim KH, Millen L, Goto H, Naruse S, Soyombo A, Thomas PJ, Muallem S. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nat Cell Biol.* 2004;6:343-350.
  17. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, Gelrud A, Anderson MA, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet.* 2014;10(7):e1004376.
  18. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011;140:153-161.
  19. Durno C1, 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.
  20. 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.
  21. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関

する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾  
患に関する調査研究」平成23年度～25年度  
総合研究報告書2014: 219-225.

22. Moran A1, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32:1626-31.
23. Soave D, Miller MR, Keenan K, Li W, Gong J, Ip W, Accurso F, Sun L, Rommens JM, Sontag M, Durie PR, Strug LJ. Evidence for a Causal Relationship Between Early Exocrine Pancreatic Disease and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Mendelian Randomization Study *Diabetes*. 2014; 63: 2114-2119.

#### 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膵疾患の罹患状況調査

CFTR遺伝子変異の保因者は、慢性膵炎や慢性気管支炎、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膵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膵外分泌機能の経過観察

患者さんの膵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います。膵外分泌不全のない患者さんも、病気の進行と共に膵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  
難治性膵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

平成 27 年度 嚢胞性線維症の患者家族における膵疾患の罹患状況調査

事務局整理番号 \_\_\_\_\_

嚢胞性線維症は CFTR 遺伝子変異により生じる遺伝性疾患です。私たちはお父さんとお母さんから、それぞれ一つずつ遺伝子をもらいます。嚢胞性線維症は 2 つの CFTR 遺伝子（対立遺伝子：アレルと呼びます）に病気の原因となる変異を伴う場合に発症します。患者さんの両親の一つのアレルは健常人と同じであり、他のアレルに原因変異を有します（保因者と呼びます）。通常、保因者は嚢胞性線維症にはなりません。

欧米の研究によれば、一部の保因者は膵臓の病気になりやすいことが知られています。しかし、日本人の患者さんの家族に、膵臓の病気になりやすい人がいるかどうかは、わかっていません。この調査は将来、この問題の対策をたてる必要があるかを知るために行うものです。ご協力をお願いします。

本調査に協力いただける場合には、以下の質問にお答えください。

本調査に協力 1 できる 2 できない

質問 1 家族ならびに親戚に膵臓が悪いと言われた方はいますか？

1 はい 2 いいえ (どちらかに○をつけてください)

質問 2 患者さんとの関係を教えてください (質問 1 に「はい」と答えた場合)

- |         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| a 父親    | b 母親    | c 兄弟姉妹    |
| d 父方の祖父 | e 父方の祖母 | f 父親の兄弟姉妹 |
| g 母方の祖父 | h 母方の祖母 | i 母親の兄弟姉妹 |

(いずれかに○をつけてください。複数を選択することができます)

質問 3 病名を知っていれば、教えてください

- |          |           |        |       |
|----------|-----------|--------|-------|
| a 嚢胞性線維症 | b 急性膵炎    | c 慢性膵炎 | d 糖尿病 |
| e 膵がん    | f その他 ( ) | d 不明   |       |

ありがとうございました

## 嚢胞性線維症患者の就学状況調査

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】

嚢胞性線維症(CF)患者の就学状況に関するわが国で最初の調査を行った。第5回嚢胞性線維症の二次調査の副調査として、26名の主治医に調査票を送付した。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。年長児(5歳)では63%の患者がほぼ1年間出席できたが，小学1年生になると皆出席は50%になり，2年生では38%，3年生では14%と低下した。多くの膵外分泌不全(PI)患者は，小学校高学年になると通学できない状態であった。一方，膵外分泌の保たれている(PS)患者は小学校高学年で6ヶ月，中学校でも4～7ヶ月出席できていた。高等教育では出席日数が進級の障害になり，単位制や放送教育などCFの病態に配慮した制度が必要であった。PIはCFの重症度と出席率の低下と密接に関連していた。CF患者の就学状況を改善するためには，3歳ごろまでにCFを診断し，PIの有無を判定し，治療を開始する必要がある。

### 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発現しているクロライドイオン(Cl<sup>-</sup>)/重炭酸イオン(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)チャネルである。CFTR チャネルの機能が障害されると，Cl<sup>-</sup>輸送に伴う水分分泌ができなくなる。消化器では分泌物が粘稠になり，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，胆汁のうっ滞による肝硬変がおきる。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年と予後不良の疾患である<sup>2)</sup>。

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回の全国調査では，CFの発症頻度は出生59万人に1人と推計されている<sup>2,3)</sup>。一方，欧米ではCFは最も頻度の高い遺伝性疾患であるので，精力的に治療法の開発が進

められている<sup>4)</sup>。しかし，わが国では治験が行えず，患者が治療薬の恩恵を受けれない状況が続いていた。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<sup>5)</sup>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)が製造販売を承認された<sup>6)</sup>。

これらの新薬による治療により，わが国の患者の生存期間も米国の値(中央値37.4歳)に近づくことが予想されている<sup>4)</sup>。また，2015年7月1日にCFが難病に指定され，小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費の公的支援が，成人になると受けられないという問題も解消された。今後，患者が高等教育を受け，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る。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いることも事実である。そこで，CF患者の就学状況を把握して，十分な教育を受けるた

めの対策に役立てる必要が生じる。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「嚢胞性線維症患者の就学状況調査」を行い、CF患者の現況を解析した。

## 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)登録制度事務局<sup>7)</sup>よりCF患者の主治医に郵送した。調査用紙には事務局により整理番号を記載し、個人が同定できないようにした。内容は主治医が患者もしくは家族の同意を得て聴取して記載し、二次調査と共に事務局に返送された。通学状況は、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、学年ごとに記録するようにした。入院があれば、学年毎に回数を記入した。高等教育では出席日数不足で留年した場合、総在学年数で示すこととした。また、膵外分泌不全の有無を登録制度事務局より整理番号毎に通知を受けた。

(倫理面への配慮)

CF登録制度は名古屋大学に事務局があり、主治医が登録を行う。臨床データは個人情報とは切り離した状態で保存され、個人情報が漏洩する可能性はない。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(平成25年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(平成25年2月27日)において承認されている。本調査用紙はCF登録制度事務局において整理番号を付与し、返送された調査用紙には患者の年齢と性以外の個人を同定できる情報はない。

## C. 研究結果

### (1) 調査数

26名 of 主治医に調査票が送られ、2015年末時点で19名の回答があった(回収率73%)。男性8名、女性11名であった。年齢は2歳から39歳(中央値10歳)であった(図1)。

### (2) 就学状況

就学状況は、未就園児は2名、保育園・幼稚園児は2名、小学生7名、中学生1名、高校生

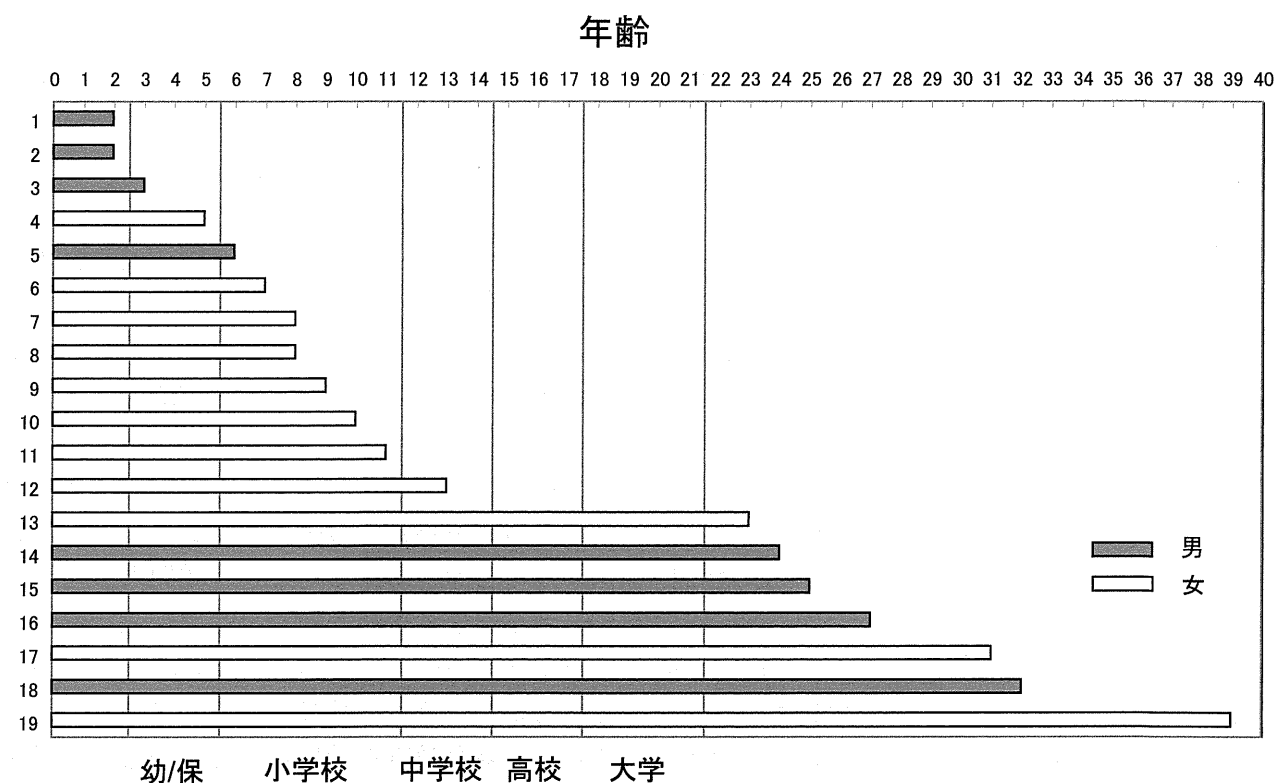


図1 CF患者の年齢分布(2015)



0名，大学生0名であった。高校以上の学歴の記載があったのは7名中4名で，高校卒業は4名，大学卒1名，短大卒1名，放送大学1名，専門学校1名であった。

### (3) 出席状況

幼稚園・保育園以上の出席状況を確認できたのは，12名(男性：女性 = 4：8，年齢3～39歳，中央値：9歳)で，内訳は，保育園2名，小学生6名，中学生1名，成人3名であった。年長児11名中，ほぼ出席は7名(64%)，出席率80%が1名，70%が1名，20%が1名，10%が1名であった(図2)

小学1年生では10名中，ほぼ出席は5名(50%)，出席率95%が1名，70%が1名，10%が3名であった。小学2年生では8名中，ほぼ出席は3名(38%)，出席率90%が2名，70%が1名，0%が2名であった。小学3年生では7名中，ほぼ出席は1名(14%)，出席率75%が1名，70%が2名，50%が1名，0%が2名であった。小学4年生では6名中，ほぼ出席は1名(17%)，出席率70%が2名，60%が1名，50%が1名，0%が1名であった。小学5年生では6名中，ほぼ出席は1名(17%)，出席率70%が

2名，10%が1名，0%が1名，在学中が1名であった。小学6年生では5名中，ほぼ出席は1名(20%)，出席率70%が2名，0%が2名であった。

中学1年生では4名中，ほぼ出席は1名(25%)，出席率70%が1名，50%が1名，0%が1名であった。中学2年生では4名中，ほぼ出席は1名(25%)，出席率70%が1名，40%が1名，0%が1名であった。中学3年生では3名中，ほぼ出席は1名(33%)，出席率70%が1名，50%が1名であった。

### (4) 膵外分泌機能

嚢胞性線維症登録制度事務局のデータベースによると，今回の調査回答者19名の内，膵外分泌不全のある患者(PI: pancreatic insufficiency)は13名(男性：女性 = 6：5)，膵外分泌不全のない患者(PS: pancreatic sufficiency)は6名(男性：女性 = 2：4)であった。PI患者の年齢は2歳～27歳(中央値：8歳)，PS患者の年齢は10歳～39歳(中央値：27.5歳)であった。出席状況が確認できた14名の内，PI患者は10名，PS患者は4名であった。PI患者は年長児では7名中4名がほぼ出席であった

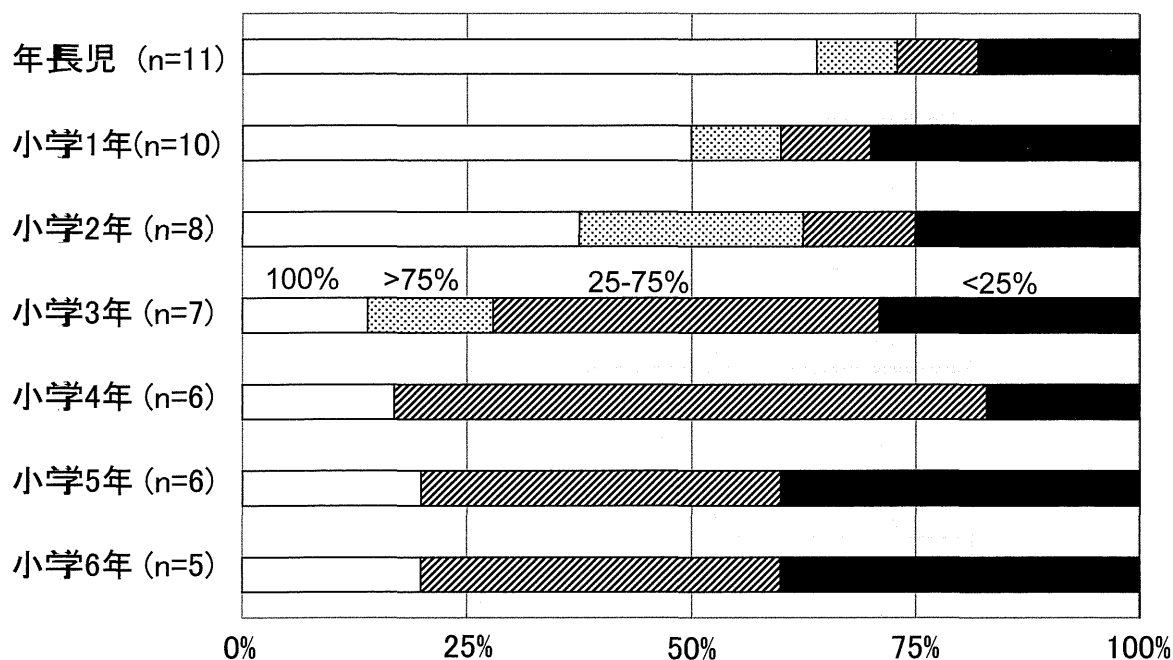


図2 CF患者の保育園・小学校の出席状況(2015)

学年毎に，ほぼ出席(100%)，95～76%出席(>75%)，25～75%出席，<25%出席の割合で示した。nは各学年の患者数。

年齢	学校	学年	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	保育									10.0		
2										10.0		
3	保育	年少	10.0		10.0	10.0		10.0		10.0		
4		年中	10.0		10.0	10.0		10.0	10.0			
5		年長	10.0	2.0	8.0	10.0	1.0	10.0	10.0			
6	小学	1	10.0	1.0	1.0	10.0	1.0	10.0				
7		2	9.0	0	0							
8		3	5.0	0								
9		4	5.0	0								
10		5	1.0									
11		6	0									
12	中学	1	0									
13		2	0									
14		3										

入院歴がある年

図3 腺外分泌不全のあるCF患者(PI)の出席状況(2015)  
各学年における毎年の出席月数を示した。CF患者数：10名。

年齢	学校	学年	1	2	3	4
1	保育					
2						
3	保育	年少			7.0	10.0
4		年中	10.0	10.0	7.0	10.0
5		年長	10.0	10.0	7.0	10.0
6	小学	1	10.0	10.0	7.0	9.5
7		2	10.0	10.0	7.0	9.0
8		3	7.0	10.0	7.0	7.5
9		4	7.0	10.0	7.0	6.0
10		5	7.0	10.0	7.0	
11		6	7.0	10.0	7.0	
12	中学	1	7.0	10.0	5.0	
13		2	7.0	10.0	4.0	
14		3	7.0	10.0	5.0	
15	高校	1	9.0	10.0	6.0	
16		2	9.0	10.0	6.0	
17		3	9.0	10.0	6.0	
18	大学	1	9.0	10.0	6.0	
19		2	中退	10.0		
20		3		10.0		
21		4		10.0		
22				10.0		
23				10.0		
24		10.0				

入院歴がある年

図4 腺外分泌不全のないCF患者(PS)の出席状況(2015)  
各学年における毎年の出席月数を示した。CF患者数：4名。

が、出席率80%が1名、20%が1名、10%が1名であった(図3)。また、小学1年生では6名中、ほぼ出席は3名(50%)、出席率10%が3名となり、小学2年生では4名中、ほぼ出席は1名、出席率90%が1名、0%が2名と出席できない患者が増えた。小学3年生では3名中、2名が出席できなくなり、1名も出席率は50%であった。この1名の出席率も4年生で50%、5年生で10%、6年生では0%となり、中学校には登校できていない。一方、PS患者4名では、小学校を通して60~100%であり、高校への進学を果たしていた(図4)。

### (5) 入院歴

入院歴は13名の患者(男性:女性 = 4:9, 年齢3~39歳, 中央値:9歳)で記載があった。小学校卒業までの延べ入院回数は、平均6.5回(0~32回, 中央値:3回)、大学卒業までの延べ入院回数は、平均7.9回(0~32回, 中央値:4回)であった。小学校卒業までの延べ入院回数は、PS患者(4名)では平均6.5回(0~22回, 中央値:3回)、PI患者(9名)では平均6.6回(0~32回, 中央値:3回)と両者には差を認めなかった(図3, 4)。

### (6) 職業歴

成人例7例中、6例(男性:女性 = 4:2, 年齢24~39歳, 中央値:29歳)で就職状況が把握できた。調査時点で就労していた患者は2名、過去に就労歴があった患者は2名、就労歴がなかった患者は2名であった。腓外分泌不全がなかった患者(4名)は就労歴があったが、腓外分泌不全のある患者は就労歴がなかった。

## D. 考察

本調査はCF患者の就学状況に関するわが国で最初の調査である。調査票を送付した26名の内、19名の回答があり、回収率は73%であった。男女比は8:11と女性が若干多いが、これまでの調査と同様の傾向であった。年齢は2歳から39歳(中央値10歳)であったが、成人例が7名(36.8%)と、成人例が増えている傾向を認めた。一方、13歳から23歳の年齢層(高校から大学

まで)はおらず(表1)、患者層が2極化している可能性が示唆された。

12名(63%)の患者では学年毎の出席状況の把握ができた。出席の状況は夏休み、冬休み、春休みを除いて年間10ヶ月とし、1月単位で記載してもらった。年間2週間未満の欠席はほぼ出席(100%)とした。保育園もしくは幼稚園の年長児(5歳頃)では63%がほぼ出席でき、73%の患者は75%以上の出席ができた。小学1年生になるとほぼ出席は50%の患者になり、2年生では38%、3年生では14%(1名)に低下した。この1名を除くと、高校を卒業できた患者でも年間出席月数は5~9ヶ月であった。高等学校を卒業した1名は、4年制(単位制)との注記があり、通常的高等学校では卒業に必要な出席日数を確保することは困難であったと推測される。大学卒業資格を得た患者1名は、放送大学を利用していた。高等学校以上の資格を得るためには、単位制、放送教育などのように、一般高校でもCFの病態を配慮した、柔軟な教育体制がとれる学校が必要と思われる。

腓外分泌不全(PI)の患者は、CFTRの機能がないたため重症の古典的CFになることが知られている<sup>8)</sup>。腓外分泌不全のない(PS)患者は、PIの患者に比べ、肺機能がよく、汗のCl<sup>-</sup>濃度は低く、生存期間が長い。本調査でも患者をPIとPSに分けて検討した。PI患者は卒園から小学校入学頃に通学することが困難となり、小学校の高学年ではほとんど出席できていなかった(図3)。一方、PS患者は小学校高学年で約6ヶ月(4~10ヶ月)、中学校でも4~7ヶ月出席できていた(図4)。成人例ではPI患者が2例に対し、PS患者は5名と2.5倍であった。全体ではPI患者は13名に対し、PS患者は6名と半分以下であった。即ち、PI患者はPS患者よりCFの進行が早く、より重症で、予後も不良であることを示している。

肺炎など下気道感染の急性の増悪は、入院が必要となるので通学に最も大きな障害である。小学校までの入院の頻度を比べてみると、PI患者とPS患者で平均値は6.6 vs. 6.5回、中央値3 vs. 3回と差はなかった。入院頻度に差がないにもかかわらず、PI患者がPS患者より出席率

が悪い理由として、PI患者では日常(非入院期)の状態がPS患者より悪いことが考えられる。また、PI患者は生存期間が短いので、入院回数が増えないことも理由として考えられる。PI患者よりは病態が良いが、1名のPS患者は高校と大学で4回の入院を経験していた。入院時期が夏休みや冬休みに重なっていたこともあり、結果としてほぼ出席できていた。しかし、大学を卒業後は3年間の自宅療養が必要であったとの記載があり、かなり苦労しながら卒業されたと推測される。

日本人のCFTR遺伝子変異は白人とは異なり、稀なタイプが多く、エクソン部の解析のみでは同定できないことが多い<sup>9,10)</sup>。しかし、PIになるか、PSになるかは、遺伝的に決まっている<sup>11)</sup>。つまり、汗のCl<sup>-</sup>濃度が高く、PIと診断できれば、遺伝子診断を待たずに、ほぼ確実に重症型の古典的CFと診断できる。今回の就学状況の調査によれば、CF患者の通園・通学に支障が生じる時期は、保育園から小学校の低学年である。従って、3歳までにCFを診断して、PIかPSかを判定の上、治療を開始することが重要と考えられる。

乳幼児期のPIの診断には、便中エラスターゼが有用である<sup>12,13)</sup>。少量の便(100mg)を採取すれば診断できるので、被験者の負担がなく、乳幼児に可能な唯一のPIの診断検査である。便中エラスターゼが200 $\mu$ g/g以下であれば、PIと診断できる。CF登録制度の患者では、約70%が腓外分泌不全であった<sup>14)</sup>。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)、ヒアリングは終了している。しかし、現時点(2015年末)では、便中エラスターゼの測定は承認されておらず、早期の承認が望まれる。

今回の調査時対象のCF患者は、個人輸入をしてきた患者を除けば、治療歴は高力価のリパーゼ製剤で4年、ドルナーゼアルファは3年、トブラマイシンの吸入療法は2年しかない。今後、これらの治療が乳幼児期から開始されれば、小学校の出席率が改善することが期待される。

## E. 結論

CF患者の就学状況に関するわが国で最初の調査を行った。26名の主治医に調査票を送り、19名の患者の回答があった(回収率73%)。CF患者は小学校に上がる頃から、病態の悪化により通学が困難になる。CFの病態は腓外分泌不全(PI)の有無と関連しており、多くのPI患者は小学校高学年になると通学できない。一方、PIのない患者(PS)は小学校高学年で6ヶ月、中学校でも4~7ヶ月出席できる。高等教育では単位制や放送教育などCFの病態に対応した制度が必要である。CF患者の就学状況を改善するためには、3歳ごろまでに診断し、PIかPSの判定を行い、治療を開始する必要がある。

## 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. 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.
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 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.
4. 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.
5. 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>)
6. 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.
7. 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.
  8. Corey M, Durie P, Moore D, Forstner G, Levison H. Familial concordance of pancreatic function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1989 ;115:274-277.
  9. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kon do 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.
  10. 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.
  11. Durno Cl, 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.
  12. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:172-176.
  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, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の膵外分泌機能. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成25年度 分担研究報告書2014 : 251-256

#### 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、慢性肺炎や慢性気管支炎、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膵外分泌機能の経過観察

患者さんの膵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。膵外分泌不全のない患者さんも、病気の進行と共に膵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  
難治性膵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

嚢胞性線維症の就学状況に関する調査(2015年)

整理番号

現在の年齢  歳 男 女

現在の学年に○年に<sup>修了学</sup>年<sub>に</sub>✓ 年間出席状況 (年10ヶ月としておよその出席月数に○)  休学有  入院有  入院回数/年

幼稚園(保育園) (該当する課程に○)  卒園

1年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
2年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
3年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回

小学校  卒業

1年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
2年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
3年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
4年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
5年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
6年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回

中学校  卒業

1年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
2年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
3年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回

高等学校(普通科・定時制・通信・高専・専門学校)  卒業  中退(年)

1年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
2年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
3年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
4年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回

大学(4/6年生・短期大学・通信/放送大学・専門学校)  卒業  中退(年)

1年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
2年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
3年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
4年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
5年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回
6年	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	回

就労(現在)  あり  なし (これまでに就労経験  あり  なし)  過去1年間に入院   回

## 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

相馬義郎, 余 盈君(慶應義塾大学医学部薬理学教室)

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)

洪 繁(慶應義塾大学医学部システム医学教室), 吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 神田康司(名古屋第二赤十字病院・小児科)

成瀬 達(みよし市民病院)

### 【研究要旨】

日本人で発見された病因性 CFTR 変異のうち11変異について、発現障害および機能障害を調べた。そのうち7種類は、蛋白は翻訳されるが成熟化に問題があり形質膜まで到達せず分解されてしまう(II型)障害および蛋白翻訳自体が認められない(I型)障害であると考えられた。また、形質膜に発現しているがチャネル機能が障害されている(III・IV型)障害の変異体2種類の他、野生型に匹敵するチャネル機能を保っている変異体2種類も認められた。II型変異体のいくつかについては genistein による活性増強が確認でき、これらの変異体を形質膜までリクルートできれば、形質膜上 CFTR 活性を治療領域まで増強できる可能性が示唆された。同じII型変異体のために開発された lumacaftor (VX-809) の日本人II型 CFTR 変異体への効果を調べることも有用であると考えられる。欧米において開発・使用されている CF 治療法の日本人 CF 患者への安全で効率的な適用のためには、日本人 CFTR 変異体の発現・機能研究は非常に重要である。

### A. 研究目的

嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis : CF) は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子<sup>1)</sup>の変異を原因として発症する常染色体劣性遺伝疾患である。この遺伝子産物である CFTR は全身の上皮膜細胞の細胞膜に発現して、陰イオンチャネルとして機能して Cl<sup>-</sup> や HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> などのイオン拡散透過路を形成するとともに他のイオン輸送体との機能的に相互作用を介して、上皮膜での水・イオン輸送において中心的な役割を果たしている<sup>2)</sup>。膵外分泌腺においては、強アルカリ性膵液の主要陰イオンである HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> の分泌を担っており、その機能障害により膵外分泌不全による消化不良・脂肪便を引き起こす<sup>3,4)</sup>。

白人種には、大規模な病因性 CF 変異 F508del の遺伝家系が存在し、白人種25人に1人の割合でヘテロの病因性変異を持ち、3000出生に1人の割合で CF 患者が生まれる<sup>3)</sup>。一方、白

人種に見られるような大規模な CF 変異系統がない、日本人を含めたアジア人には極めて稀な疾患である。しかし、少数ながら日本でも CF 患者が見つかっており、それらの原因変異が明らかにされている<sup>5)</sup>。

遺伝子変異に基づく CFTR 蛋白の機能異常は、1)CFTR 蛋白の翻訳障害(I型)、2)CFTR 蛋白の翻訳後の成熟過程の異常による形質膜表面での発現障害(II型)、3)チャネル開閉調節機能の障害(III型)、および4)チャネルポアにおける Cl<sup>-</sup> の透過性障害(IV型)等到大別される<sup>3)</sup>。最近、米国で、III型変異体に直接作用してチャネル機能を改善する薬剤 Ivacaftor (VX - 770)、およびに白人種で最も高頻度に見られる II 型変異体 F508del に直接作用して、成熟化を補助し形質膜での発現を改善する薬剤 Lumacaftor (VX-809) が開発され、FDA での認可を受けて、Kalydeco (Ivacaftor) および Orkambi (Lumacaftor /Ivacaftor 合剤)として販売・使用



表1 日本人病因性 CFTR 変異体の発現および機能障害

	ホールセル電流レベル		
	比較的大 (野生型レベル)	小	極小
成熟型	T633P, R347H	E267V, T1220I	M152R
未成熟型	Y517H	L441P, G85R*, G98R*, R1066C, T1086I*	

\* Genistein (25  $\mu$ M) による増強あり

されている<sup>6)</sup>。

日本人 CFTR 変異が、どのタイプの障害を引き起こすのかを調べることは、上記のような CFTR 機能障害の直接的是正による CF の根本的治療を目指すために、非常に重要な第一歩である。

## B. 研究方法(倫理面への配慮)

日本人 CFTR 変異体 cDNA を、Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞に導入し、変異 CFTR 蛋白発現を試みた<sup>7)</sup>。CFTR 蛋白の発現レベルはウエスタンブロッティングを用いて評価した。さらに、生成された CFTR 蛋白は、分子量の違いから、Golgi での糖鎖修飾を受ける前の未成熟型と、糖鎖修飾を受けて形質膜上に発現している成熟型に判別した。CFTR のチャネル機能評価のために、各 CFTR 変異体 cDNA を導入した CHO 細胞にホールセルクランプ法を適用して、形質膜上に発現している CFTR チャネルを通して流れた電流の測定をおこなった。未成熟型変異体の場合には、トランスフェクション後に低温(27°C)条件で培養することにより、形質膜での発現を促した。チャネル機能は、同量の cDNA をトランスフェクションした場合に得られた野生型 CFTR チャネルの電流レベルと比較することによって相対的に評価した。さらに、低活性 CFTR 変異体の活性増強薬 potentiator として知られている genistein の効果も調べた<sup>7)</sup>。

(倫理面への配慮)

本研究は、チャネル蛋白を強制発現させた培養細胞を用いた実験であり、特に倫理面への配慮が必要な研究は含まれていない。遺伝子組み換え実験はすべて慶應義塾大学の遺伝子組み換え実験に関する監査委員会に申請書を提出し、

認可を得たうえで実験を行なった。遺伝子組み換えベクターはすべてプラスミドであり、ウイルスベクターは使用していない。

## C. 研究結果

日本人で発見された病因性 CFTR 変異のうち11変異を、それによる発現障害および機能障害の程度にしたがって分類すると表1のようになった。

## D. 考察

日本で発見された病因性 CFTR 変異体 11 種類のうち、7種類は、生理的温度条件(37°C)下では、糖鎖修飾を受けていない未成熟型で、形質膜まで到達せず分解されてしまう II 型障害(G85R, G98R, L441P, Y517H, R1066C, T1086I)もしくは発現自体が認められない I 型障害(M152R)であると考えられた。また、形質膜に発現している成熟型変異体においては、電流量が小さくチャネル機能が障害されている III または IV 型障害(E257V, T1220I)の他、野生型に匹敵するチャネル機能を保っている変異体(T633P, R347H)も認められた。

形質膜上での機能発現がある程度は保たれていると考えられる T633P および R347H 変異による病態成立のメカニズムの解明は、重要かつ興味深い。CFTR が持つチャネル機能以外の、他のトランスポータの調節機能等の関与も考えられ、CHO 細胞以外の呼吸・膈管・消化管上皮系培養細胞でも実験をする必要がある。未成熟型変異体のいくつかについては、25 $\mu$ M genistein による活性増強効果が確認できた。未成熟型変異体を形質膜までリクルートできれば、genistein 等の活性増強効果によって形質膜上での変異 CFTR 活性を治療領域まで増強できる可能性が示唆された。同じ II 型変異体のた

めに開発された lumacaftor (VX - 809) の日本人未成熟型 CFTR 変異体への効果を調べることも有用であると考えられる。

## E. 結論

日本人で発見された病因性 CFTR 変異体の発現および機能を *in vitro* で調べることにより、欧米において開発・使用されている CF 治療法の日本人 CF 患者への安全で効率的な適用に役立てることができると期待される。

## 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, Drumm ML, Iannuzzi MC, Collins FS, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
2. Sohma Y, Hwang TC. Cystic Fibrosis and the CFTR anion channel. Eds. Zheng & Trudeau, *Handbook of Ion Channels*. CRC Press Taylor & Francis Books Inc. 2015; 627-648.
3. Cystic fibrosis mutation data base (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)
4. 吉村 邦彦, 安齋 千恵子. 日本人の CFTR 遺伝子変異 腭嚢胞線維症の診療の手引き. (大槻 眞, 成瀬 達) *アークメディア* 2008; 14-15.
5. 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; 367-370.
6. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2015; 9: 313-26.

7. Yu YC, Miki H, Nakamura Y, Hanyuda A, Matsuzaki Y, Abe Y, Yasui M, Tanaka K, Hwang TC, Bompadre SB, Sohma Y. Curcumin and genistein additively potentiate G551D-CFTR. *J. Cystic Fibrosis*. 2011; 10: 243-252.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  1. 相馬義郎, 余盈君, 中莖みゆき, 石黒 洋  
日本人由来の変異 CFTR チャネルの発現・機能とそれらの臨床像との関係  
Expression, function and phenotype of CFTR mutants found in Japanese CF patient  
第92回日本生理学会大会  
神戸コンベンションセンター(神戸国際会議場・神戸国際展示場)  
2015年3月21日(土) ~3月23日(月)

## 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

## Ⅱ. 自己免疫性膵炎

## 自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

### 共同研究者

内田一茂, 柳川雅人, 池宗真美, 池浦 司(関西医科大学内科学第三講座)  
新倉則和(信州大学医学部附属病院内視鏡センター), 糸井隆夫(東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野)  
伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科)), 乾 和郎(藤田保健衛生大学坂元種報徳會病院消化器内科)  
入澤篤志(福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座), 植木敏晴(福岡大学筑紫病院消化器内科)  
大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学), 神澤輝実(東京都立駒込病院内科)  
川 茂幸(信州大学医学部内科学第二講座), 菅野 敦(東北大学病院消化器内科)  
久津見弘(滋賀医科大学臨床研究開発センター), 窪田賢輔(横浜市立大学附属病院内視鏡センター肝胆膵消化器病学)  
洪 繁(慶應義塾大学医学部・システム医学), 阪上順一(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)  
塩見英之(神戸大学大学院医学研究科消化器内科), 清水京子(東京女子医科大学消化器内科)  
杉山政則(杏林大学医学部外科), 全 陽(神戸大学大学院医学研究科病理ネットワーク学)  
多田 稔(東京大学医学部附属病院消化器内科), 中沢貴宏(名古屋第二赤十字病院消化器内科)  
西野隆義(東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科), 西野博一(東京慈恵会医科大学第三病院消化器内科)  
西森 功(西 森 医 院), 能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科)  
浜野英明(信州大学医学部附属病院医療情報部内科兼務), 平野賢二(東京高輪病院消化器内科)  
廣岡芳樹(名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部), 正宗 淳(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)  
増田充弘(神戸大学大学院医学研究科消化器内科), 水野伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)  
山口幸二(藤元総合病院外科(内視鏡外科)), 吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)  
竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門), 光山俊行(伊賀市立上野総合市民病院)

### 【研究要旨】

2011年に国際コンセンサス診断基準を基に我が国でも自己免疫性膵炎臨床診断基準が改定された。今回我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査を行った。

### A. 研究目的

2011年に国際コンセンサス診断基準(ICDC)が作成されたことを受け我が国の自己免疫性膵炎は1型が多いこと実地臨床にて使いやすい診断基準をとすることを念頭に置いて自己免疫性膵炎臨床診断基準2011(JPS2011)の改定が行われた(表1)。JPS2011では、限局性膵腫大を呈する症例は逆行性内視鏡的膵管造影が必須でありMRCPによる膵管像は診断基準に含まれていないという膵管像の取り扱い、膵外病変が硬化性胆管炎、唾液腺線、後腹膜線維症にかざられていること、乳頭腫大・乳頭生検の取り扱い、超音波内視鏡下の膵生検・細胞診の位置付けが

表1 ICDCとJPS2011との比較

	ICDC	JPS2011
膵管像(ERP)	必ずしも必須ではない	限局型では必須
血液検査	IgG4	IgG4
組織学的所見	LPSP (組織のみで診断可)	LPSP (組織のみで診断可)
ステロイド反応性	含む	オプション
膵外病変	組織診断 上部または 上下部胆管狭窄(L1) 後腹膜線維症(L1) 涙腺・唾液腺対称性腫大 (L2) 腎臓(L2)	硬化性胆管炎 硬化性涙腺唾液腺炎 後腹膜線維症