Ⅰ．嚢胞性線維症

嚢胞性線維症の新規承認薬と未承認検査の使用状況の調査

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
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）
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 Cystic Fibrosis（CF）の治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤，ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の使用状況（2014年12月から2015年11月末）を調査した．2015年末までに市販後52ヶ月が経過したリパクレオン®は15例に，市販後21ヶ月が経過したプルモザイム®は18例に，市販後23ヶ月が経過したトービイ®は11例で使用された．新薬の CF 患者への普及が進んでおり，重篤な副作用報告はないことが確認できた．昨年，経済的な理由でプルモザイム®を中止した１例は，再開となっていた．一方，CF の診断に必要なピロカルピンイオン導入法による汗試験装置は，みよし市民病院でのみ稼働している．これまでに15例の検査依頼があり，５例が汗試験で CF と確診された．患者の居住地は愛知県が４例，東北２例，北陸３例，近畿１例，四国１例，九州３例であった．呼吸状態の悪い７例の患者では，技師を派遣して測定した．膵外分泌不全を伴う CF は重症患者が多く，乳幼児期からの治療が必要である．乳幼児期の膵外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である．CF 患者の生命予後の改善は，診断に必要な汗のクロライドイオン濃度と便中エラスターゼ測定が保険適用となり，全国の医療機関で可能になることが必要である．

A．研究目的

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis（CF）わが国では極めて稀な疾患である．本研究班による第４回全国調査では，CF の発症頻度は出生59万人に１人，年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている[1,2]．本症は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）と命名されたクロライドイオン（Cl^-）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[3]．予後は不良で，患者の平均生存期間は約19年である[1]．CF 患者の生命予後の改善は，本研究班が取り組んでいる重要な課題である．

汗の Cl^- 濃度の測定は，CF の診断には必須である[4,5]．CFTR は全身の外分泌腺における Cl^- 分泌と水分泌を調節している[5]．CF の汗腺では CFTR を介する Cl^- の再吸収が障害されるために，汗中の Cl^- 濃度が上昇する．汗の Cl^- 濃度の測定は国際的に決められており，ピロカルピンイオン導入法[4-7]が標準法である．小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置[8,9]が開発されてから30年が経過したが，わが国では未承認である．みよし市民病院に本装置を導入後，３年間の実績を報告する．

膵導管細胞では CFTR は重炭酸イオン（HCO_3^-）チャネルとして働く[10]．CFTR の機能が失われると，導管細胞は HCO_3^- と水の分泌ができない．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）と呼ばれる病理像が完成する．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[11]．便中エラスターゼを測定すれば，採便だけで PI の診断が可能であ

る．本検査は乳幼児期における CF の膵外分泌機能の診断に有用であり[12,13]，欧米のガイドラインで推奨されている[4,15]．研究班では，便中エラスターゼの測定による CF 患者の膵外分泌機能を評価してきたが[14]，わが国では未承認である．本年度は，第５回嚢胞線維症の二次調査の副調査として，26名の主治医に再調査の協力を依頼した．

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010年）[16]を受けて３つの新薬が承認され，CF の治療は大きく改善された．膵外分泌不全になると，消化吸収障害と栄養障害がおきる．乳幼児期に PI と診断したら高力価のリパーゼ製剤（2011年承認）を用いて，脂溶性ビタミン不足や発育障害の改善が可能になった．CF では粘稠な分泌液により下気道が閉塞し，黄色ブドウ球菌などによる細菌感染を繰り返す．感染性の気道分泌物は，白血球由来の多量の DNA により，更に粘稠となる．ドルナーゼアルファ（2012年承認）はこの DNA を分解するので，痰の喀出が改善される[17]．緑膿菌感染を合併し，コロニーが形成されると感染のコントロールが困難になる．トブラマイシンの定期的吸入療法（2013年承認）は，気道の緑膿菌感染の進展を抑制することにより，肺機能の改善が期待できる[18]．

難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者：下瀬川徹）では，１）すべての患者に必要な薬を提供すること，２）副作用に速やかに対応すること，３）（予後）効果の検証を目的とし，「膵嚢胞線維症に関する会議」を開催した（2012年）[19]．この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について，製造販売企業の協力が得られることになった．本年度も各社の協力が得て，新薬の登録状況を報告する．

B．研究方法

調査の対象期間は2014年12月から2015年11月末までの１年間である．対象はパンクレアチン製剤（リパクレオン®，エーザイ株式会社）ドル，ナーゼアルファ（プルモザイム®，中外製薬株式会社）およびトブラマイシン吸入用製剤（トービイ®，ノバルティスファーマ）の製造販売を行った３社である．電子メールにて2014年12月，2015年５月および11月末時点の登録患者数を確認した．汗中のクロライドイオン（Cl$^-$）濃度は，汗試験用イオン導入装置（Webster 汗誘発装置3700），Macroduct 汗収集システム，Sweat・Check™ 汗伝導度アナライザーを用いて[9]，ピロカルピンイオン導入法にて測定した．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[12]．

（倫理面への配慮）

新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は，みよし市民病院倫理委員会で承認されている．平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において，新規承認薬の登録状況の調査について，対象となる製薬会社の同意を得た．調査内容は，登録患者数と重篤な副作用のみであるので，患者の匿名性は守られている．汗試験の他の医療機関からの依頼は，みよし市民病院地域医療連携室にて受付けた．主治医ならびに当院の医師が検査の目的，意義，内容，副作用につき，十分に説明して施行した．汗試験の結果は患者および主治医に報告した．便中エラスターゼの測定は匿名化されており，測定結果は主治医から患者に報告した．

C．研究結果

(1) 新規承認薬の市販後調査の登録患者数（表１）

高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤（リパクレオン®）は2015年11月末時点で15例に使用されていた．2015年の新規登録患者は３例，患者の死亡は１例，転院により１例が中止となった．重篤な副作用の報告はなかった．

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ（プルモザイム®）は2015年11月末時点で18例に使用されていた．中止は２例あり，理由は肺移植１例，症状軽減が１例であった．昨年，経済的理由によって中止した１例が，今回，再登録されていた．これまでに副作用の報告は３例あった．発声障害１例，呼吸困難１例，発熱１例であり，いずれも既知の副作用で非重篤であった．

表１　2015年の CF 新規治療薬（ リパクレオン）の登録患者数

治療薬	リパクレオン		
発売日	2011.8.31		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	6	2	1
前調査から継続	10	14	14
中止・中断	0	0	0
死亡による中止	1	1	0
その他（転院）	1	1	0
調査時点のの患者数	14	14	15
副作用	0	0	0
有害事象	2	10	0
CF に起因する事象	0	16	1

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

表2　2015年の CF 新規治療薬（プルモザイム）の登録患者数

治療薬	プルモザイム		
発売日	2012.6.8		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	5	1	3*
前調査から継続	17	15	15
中止・中断	4	2	0
死亡による中止	2	0	0
その他（転院）	0	0	0
調査時点のの患者数	17	16	18
副作用	0	1	3†
有害事象			58 †
CF に起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある
* 経済的理由で中止した１例が再登録
† 累積数

表3　2015年の CF 新規治療薬（トービイ）の登録患者数

治療薬	トービイ		
発売日	2013.1.9		
調査時期	2014.12.31	2015.05.30	2015.11.30
新規登録患者数	2	0	2
前調査から継続	10	9	9
中止・中断	2	1	0
死亡による中止	0	0	0
その他（転院）	0	0	1
調査時点のの患者数	10	9	11
副作用	0	0	0
有害事象			1
CF に起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）は2015年11月末時点で11名に使用された．２例が新規登録され，2014年以降，１名が中止となった．有害事象の報告は１例あったが，現在も継続中であった．

(2) 汗試験の施行状況（表３）

表４にみよし市民病院における汗試験の施行状況を示す．2013年～2015年までの３年間に，全国の医療機関より CF 疑いの患者15名の検査依頼を受けた．この内，５名は汗のクロライド濃度が60mmol/L 以上で CF 確診であった．３名は境界領域（40-60 mmol/L）であったが，１名はその後，肺移植を受けた．患者の居住地は愛知県が４名，県外が11名（東北２名，北陸３名，近畿１名，四国１名，九州３名）であった．呼吸不全などにより来院が困難な７名は，当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した．

患者および健常人（計53名）の皮膚において，発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった．

(3) 便中エラスターゼの施行状況

CF 登録制度の主治医の協力を得て，17名 CF 患者（男性７名，女性10名）の便中エラスターゼを測定した．便中エラスターゼが200μg/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（71%）であった．膵外分泌の保たれる患者（pancreatic sufficiency: PS）は，男性２名，女性３名，計５名であった．PI 患者の平均年齢（6.5歳）は，PS 患者（27.6歳）より若かった．便中エラスターゼは，PI 患者で3±5（mean ± SD; range: 0 13）μg/g，PS 患者は542±142（range: 319 686）μg/g と，両者が重なることはなかった．

D．考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議[16]の結果を受けて，高力価のリパーゼ製剤，ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され，わが国も1997年の米国[20]と同じ状況になった．市販後52ヶ月が経過したリパクレオン®は15例に投与されていた．市販後21ヶ月が経過したプルモザイム®は18例に使用されていた．市販後23ヶ月が経過した

表４　2013-2015年度の汗試験（みよし市民病院）

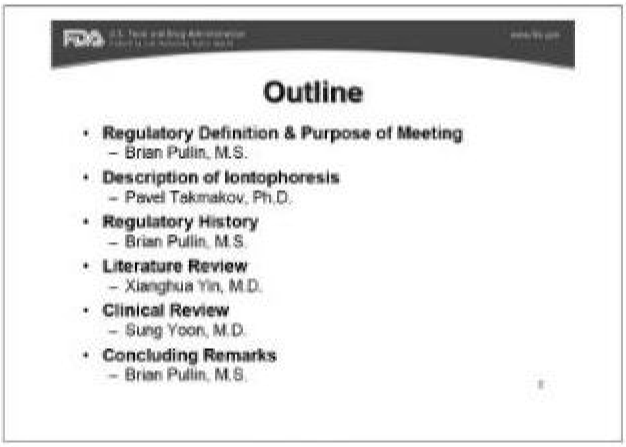
患者 性	年齢	居住県	クロライド mmol/L ＊	診断	対応
2013年					
女	11 歳	愛知	117	CF	来院
女	30 歳	福岡	46	CF 疑い	来院
女	38 歳	石川	47	CF 疑い	派遣（酸素療法）
女	1 歳	愛知	58	CF 疑い	派遣（酸素療法）
女	3 歳	愛媛	120	CF	来院
2014年					
男	2 ヶ月	熊本	採取できず	胎便性イレウス	派遣（NICU）
男	1歳	愛知	26	非 CF	派遣（入院中）
男	3歳	宮城	25	CF 保因者	来院
女	10歳	福島	30	再発性膵炎	来院
2015年					
男	1歳	愛知	110	CF	派遣（入院中）
男	23歳	福岡	88	CF	来院（酸素療法）
女	53歳	石川	38	非 CF	派遣（酸素療法）
男	24歳	大阪	68	CF	派遣（入院中）
女	19歳	山梨	28	非 CF	来院
女	12歳	石川	30	非 CF	来院

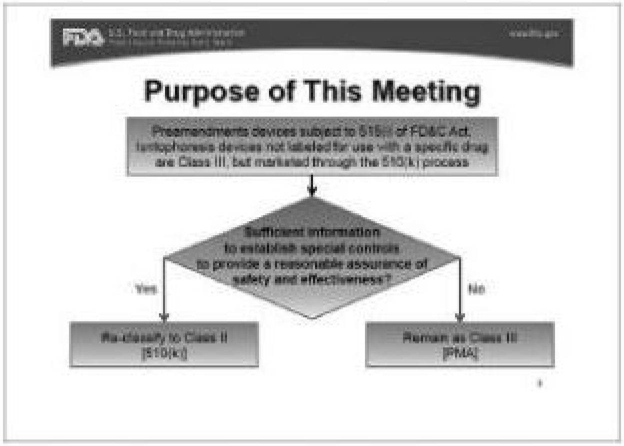
トービイ® は11例で使用された．使用開始時期と副作用調査登録時期にずれがあるが，必要な患者には新薬が投与されていると考えられる．

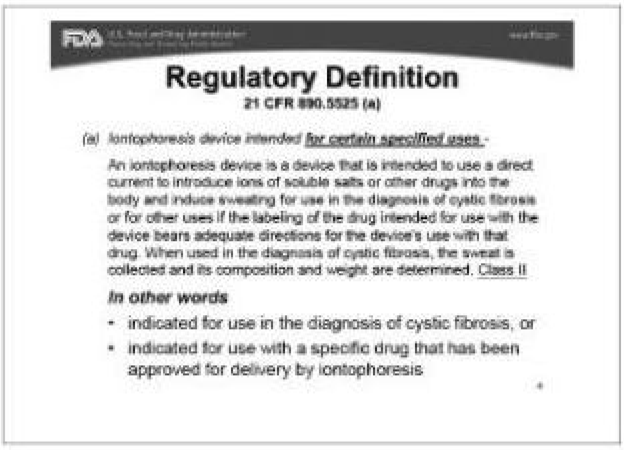
薬剤に起因する重篤な副作用や，副作用による投与中止はなかった．今回の調査ではドルナーゼアルファで発声障害が報告されたが，吸入を中止する必要はなかった．2013年にトブラマイシン吸入用薬による喉頭痛（１例）およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎（１例）の報告があった[13]．その後は使用法の改善により副作用は生じていない．死亡による中止は，2015年５月までにリパクレオンで１例，トービイで１例あったが，同一症例かどうかは不明である．前年度，経済的に困難なためプルモザイムが中止となった１例は，今年度，再開されていた．詳細は不明であるが，CF が難病に指定された影響かもしれない．

汗の Cl^- 濃度の測定は， の診断には必須でCF ある[4,5]．この３年間にみよし市民病院に15例の検査依頼があった．５例が汗試験により CF と確診された．３名は境界領域であったが，１名は肺移植を受けた．愛知県（４例）だけでなく，東北，北陸，近畿，四国，九州の遠隔県の医療施設からの依頼（11例）も多かった．入院中もしくは呼吸不全などにより来院が困難な７名は，当院の検査技師を派遣して施行した．汗試験は保険診療で認められていないため，費用は全て病院負担となった．在宅酸素療法中の１例は九州からの来院であったが，帰路の酸素は不足するためサポート業者に依頼する必要があった．ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置は，米国の Wescor 社の製品である．当初，フェニックスサイエンス株式会社からＦＤＡ（アメリカ食品医薬品局）の医療機器分類で class I として輸入販売申請がなされた．しかし，医薬品医療機器総合機構から class II であるとの指摘を受け，国内での販売ができない状態である．2014年の FDA の見解では，CF の診断のためのイオン導入法は安全性と効果について十分な科学的根拠があり，class II であるとされている（資料１）．汗試験は，１）発汗刺激，２）汗の収集，３）汗の分析（クロライドイオン濃度の測

資料１







定）の３段階より成る．発汗刺激は55年前よりピロカルピンイオン導入法により行われている[7]．Wescor 社の装置では乾電池を使用し，マイクロプロセッサー制御により微量の通電（1.5 mA）を行い，ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す．1986年に発売以来，Wescor 社から FDA に有害事象として３件の軽度の皮膚火傷が報告されている．Wescor 社のマニュアルによれば，発生頻度は1/50,000以下とされている．当院でこれまでに汗試験を施行した被験者53名（年齢：２ヶ月～ 60歳）では，検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった．今後，どのような基準を満たせば製品の輸入販売が許可されるか，検討中である．

CF は PI を伴う古典的 CF と伴わない CF に分類できる[22]．今回の調査では，日本の CF 患者の約70% は古典的 CF であった．PI 患者は CFTR 遺伝子変異により CFTR 機能は１%以下である．若年発症の重症例が多く，本調査では PI 患者の平均年齢（6.5歳）は，PS 患者（27.6歳）より若かった．また，今回行われた「嚢胞性線維症患者の就学状況調査」でも，PI の患者は小学校の低学年から通学が困難となることが明らかになった．便中エラスターゼを測定して200μg/g 以下であれば，PI と診断できる[12-14]．今回の測定では，PI 患者の便中エラスターゼの濃度分布は 0 13 μg /g と，PS 患者（319 686 μg /g）と重なることはなかった．この結果は前回の調査[14]と同じであり，CF 患者における便中エラスターゼは，再現性の高い検査と考えられる．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（20015年末）では承認されておらず，早期の承認が望まれる．

E．結論

CF の標準的治療薬の普及が進んでおり，これまでに重篤な副作用報告はない．新規治療薬の有効な活用により，CF 患者の生命予後を改善することが重要な課題である．CF の早期診断と早期治療のためには，汗のクロライドイオン濃度と便中エラスターゼの測定が保険適用となり，全国の医療機関で測定可能になることが必要である．

F．参考文献

1. 成瀬　達，石黒　洋，山本明子，吉村邦彦，辻　一郎，栗山進一正宗　淳，菊田和宏，下瀬川　徹　第４回膵嚢胞線維症全国調査　二次調査の解析　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書2012: 341-354.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
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. 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.
7. 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.
8. Cole DE, Boucher MJ. Use of a new sample-collection device（Macroduct）in anion analysis of human sweat. Clin Chem.

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 A1, 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 C1, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genoty pe 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膵疾患に関する調査研究班が，2012年度に立ち上げた嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）登録制度には，現在，27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している．名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て，この制度を利用して，患者の病状の変化を１年毎に調査している．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 (　　　) の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である．CFTR Cl- チャネルは全身の上皮膜細胞に発現し，機能不全の程度により，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．はヨーロッパ人種に多いが，CF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膵疾患に関する調査研究班は，の診療に関する情報を共有することをCF目的として，2012年に CF 登録制度を立ち上げ(1)，ウェブサイト（http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/ ishiguro/lhn/cftr.html）を開設した．名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. 難治性膵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） CF 患者のデータのが蓄積されており，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

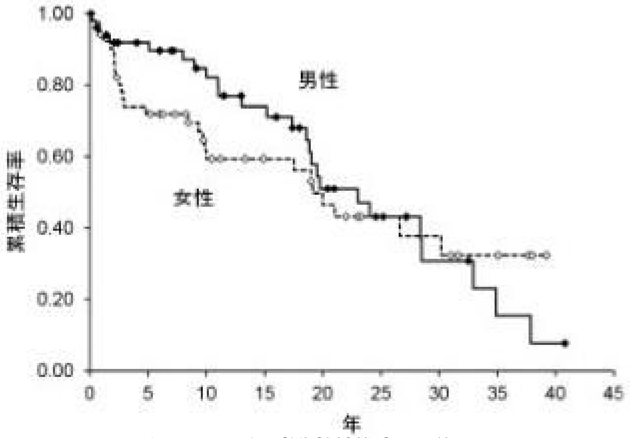


図１　わが国の嚢胞性線維症の予後

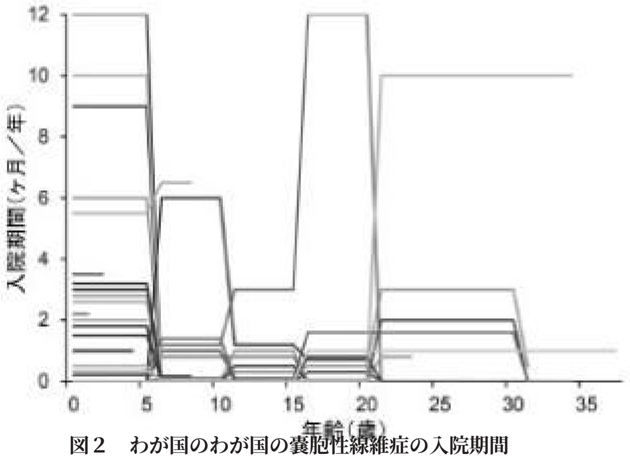


図２　わが国のわが国の嚢胞性線維症の入院期間

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®，パンクレリパーゼ：リパクレオン®，トブラマイシン吸入剤：トービイ®）の投与開始時期，投与量とその変更の有無を調査しているので，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://jcfn.jimdo.com/ 家族会 /）と連携して，情報交換会を定期的に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　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（難治性疾患等克服研究事業）「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.

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，

(　　　) 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[1]．

一方，2001年に嚢胞性線維症「（Cystic Fibrosis）患者と家族の会」（http://jcfn.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®，パンクレリパーゼ：リパクレオン®，トブラマイシン吸入剤：トービイ®）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[2, 3]．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[4]．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，患者CF 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　難治性膵疾患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，「膵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，便中エラスターゼ検査，遺伝子検査による Definite CF と Probable CF の診断アルゴリズム，膵外分泌不全，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）「CF 児の療育を振り返る－その出より生から肺移植まで－」の講演，藤木理代氏（名古屋学芸大学管理栄養学部）「嚢胞より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 パーセンタイル 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，膵外分泌機能不全を簡便に正確に評価できる便中エラスターゼ検査が，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回膵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.
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. 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　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（難治性疾患等克服研究事業）「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.

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パーセンタイル未満の者で，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） 乳児期は，から発症し，腸閉塞，栄養不良，繰り返す呼吸器感染を来たす遺伝性の難治性疾患である[1)]．CF 患者の多くは，膵酵素の分泌不全により，脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈している．そのため，適切な栄養管理を行うことは，患者の予後に係わる[2)]．CF は欧米では多くみられる疾患だが，日本を含むアジア人種では非常に稀で[3)] 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パーセンタイル未満の者は10名（77%）であった．BMI が10パーセンタ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）．

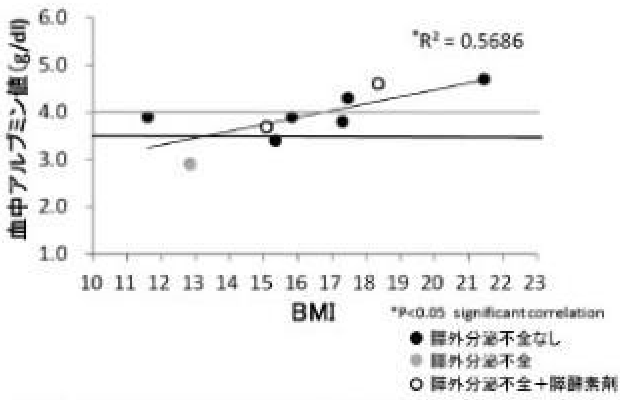


図1 血中アルブミン値とBMI（18歳以上）

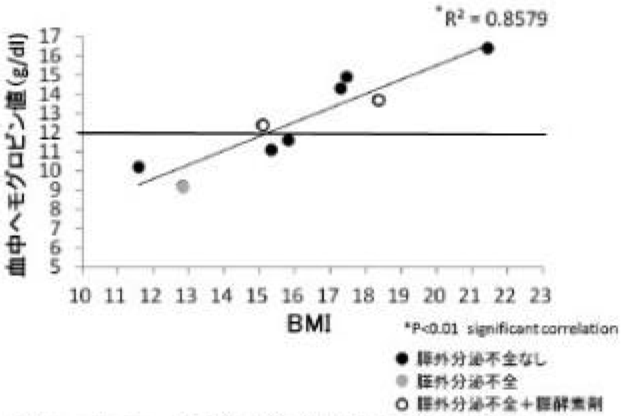


図2 血中ヘモグロビン値とBMI（18歳以上）

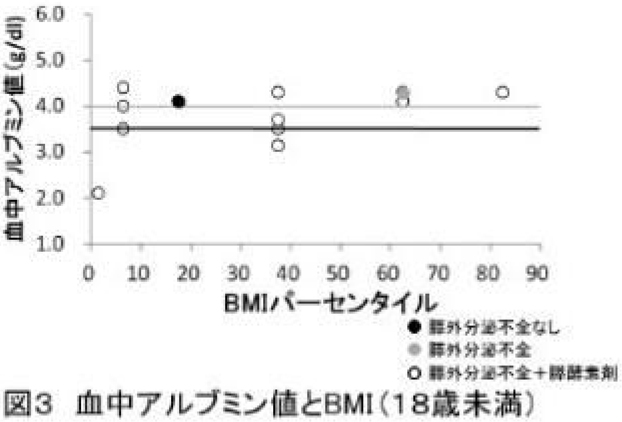


図3 血中アルブミン値とBMI（18歳未満）

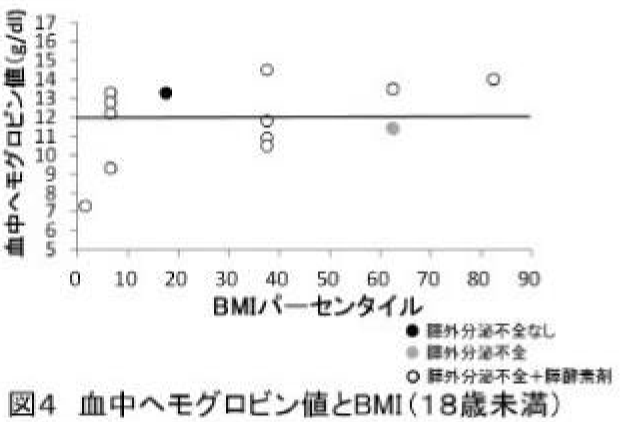


図4 血中ヘモグロビン値とBMI（18歳未満）

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4) 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， 患者における栄養障害の重症度を表CF 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3, 5)．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3) 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 (膵外分泌不全の場合)	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(膵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.

1. 膵嚢胞線維症の診断の手き，厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 2008
2. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008 May;108（5）:832-9.
3. 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
4. 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」
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2014 Annual Data Report, Bethesda, Maryland, Cystic Fibrosis Foundation

G．研究発表

１. 論文発表

1） 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

２． 学会発表

1） 藤木理代，「栄養評価と食事療法の実際－小児 CF 患者の栄養ケアー」 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．）

1．特許取得 該当なし
2．実用新案登録 該当なし
3．その他 該当なし

嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立

研究報告者　吉村邦彦　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 $_1$）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- イオンチャネル CFTR をコードする遺伝子の突然変異に起因する[1-3]．CF は欧米白人種にきわめて高率に発症する疾患であるが，一方日本人をはじめとする東洋人種における CF の発症頻度はきわめて低く[2] わ，が国の CF 症例に関して，臨床診断例の総数は約120-130例前後になると推定される[4]．

CF は様々な臓器障害を呈するが，呼吸器病変は最も予後を左右する病態であり，大半の症例が呼吸不全で不幸な転帰を迎えている[1]．しかしながら，わが国での CF 症例での呼吸器病変を検討し，その重症度を検討した報告はほとんどないのが現状である．本研究では2013年度より始まった CF 症例登録制度で集積された国内の複数施設からの CF の確診例および疑い例を参考に，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して研究を進めてきた．

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[5] が，これらをもとにわが国の CF の実情に合わせた肺病変の重症度判定を設定する．この際， 患者登CF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は性別，年齢以外は匿名として，個人情報を特定できない配慮を行う．

C．研究結果

欧米での CF 症例の重症度判定において，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（%FEV1: １秒量実測値 / １秒量予測値ｘ100） が通常用いられている[6]」．%FEV1 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 %FEV1は正常範囲に留まるため[6]，

この年齢未満の乳幼児では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[7)]．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[8, 9)]．

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[10)]．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， trapping,air 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[11)]．

しかしながら，胸部単純 X 線，胸部 CT とも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爆が問題になる．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， 線画像X での重症度スコアと良好に相関すると報告された[12)]．

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 （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 検出の有無を考慮した重症度判定が求められる[13)]．

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[14)]．

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（PaO2; torr）	胸部画像スコア[1]		
	0　1	2　3	4　5
80以上	I[2]	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：

１．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）

２．重症度
Ⅰ：正常
Ⅱ：軽症
Ⅲ：中等症
Ⅳ：重症

３．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[15]．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． 患児にみられる胸部画像所見として，CF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[8-11, 15]．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，乳幼児においての放射線被爆の危険性，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．

放射線被爆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[12]，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 PaO2の重要性を考慮する必要がある．さらに， の進行に従って緑膿CF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[13]．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， ：軽症， ：中等症， :ⅡⅢⅣ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. : Scr Ⅳ er CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. , 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.
:
2012- -
-
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.
: 30 3
30 3 16
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, 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, 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．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, 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．膵嚢胞線維症（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, 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，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，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 難治性膵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， 繁，洪藤木理代，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 難治性膵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-posit Ⅳ e 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．羽毛入りソファー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，患者CF（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 μg /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） PS 患者は，（27.3歳）より若かった．便中エラスターゼは，PI 患者で2±4（mean ± SD; range: 0～13）μg/g，PS 患者は566±140 range: 319～686）（μg/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（0.1～12.5 μg/g） 今回も PIは，（0～13.5 μg/g）であった．前回 PS であった患者２名（280, 450 μg/g）は，今回も PS 320, 613 μg/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） cysticは fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である[1)]．CFTR は全身の外分泌腺におけるクロライドイオン $^{-}$）（Cl 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^- 濃度を測定する．汗中の Cl^- 濃度は正常では40mmol/L 未満であるが，CF では血中 Cl^- 濃度に近い値（～ 110 mmol/L）となる．汗の Cl^- 濃度が60 mmol/L 以上であれば，CFTR Cl^- 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[2)]（表２）．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[3)]する（表３）．成長期（18歳未満）の患者では，パーセンタイル% 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[4]．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[2]．

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[5]．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．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[6, 7]，欧米のガイドラインで推奨されている[8]．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[9]．本研究では，第５回嚢胞性線維症全国疫学調査[10] 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[11] 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，　身長と体性，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）[9] により測定した[6]．前回の調査（2012年）　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 μg /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 ） り 若 か っ たよ（図１）．便中エラスターゼは，PI 患者で2±4（mean ± SD; range: 0～13）μg/g，PS 患者は566±140 range: 319～686）（μg/g であった.

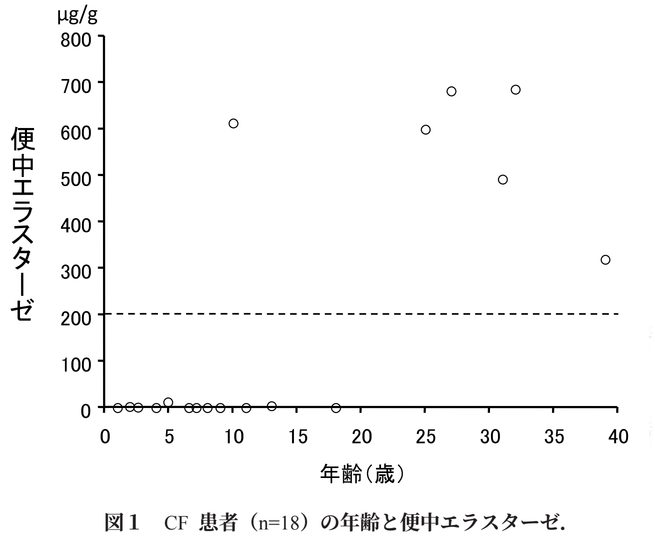


図１　CF 患者（n=18）の年齢と便中エラスターゼ.

(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 μg/g）は， 今 回 も PI（0～13.5 μg/g）であった（図２）．また，前回 PS であった患者２名（280, 450 μg/g）は，今回も PS 320, 613 μg/（g）であった.

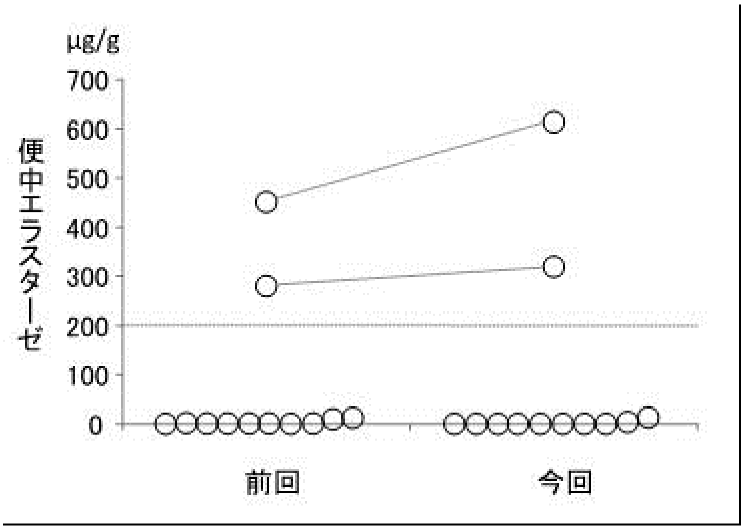


図２　同一の CF 患者（n=12）における前回の調査（2012年）と今回の調査（2015年）の便中エラスターゼ値．２回の調査の平均測定間隔は1.6年.

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[12] 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[13]，臨床症状と汗の Cl- 濃度の異常高値で診断することが基本である[8]．汗の Cl- 濃度の測定は，国際的にはピロカルピンイオン導入法[14,15]で行うことになっている[8]．しかし，わが国では汗試験用イオン導入装置[16]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[17]，指先クロライド試験[18]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[5]．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[13]．しかし，PI の

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 μg/g 以下であれば，　と診断できる．今回の追跡調査でも，PI 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，今回の検討ではいなかったが，基準値（200 μg/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，　のPI 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，　患者の重症度を確実に下げることが可能CFである．　の予後は栄養状態と密接に関連してCF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	

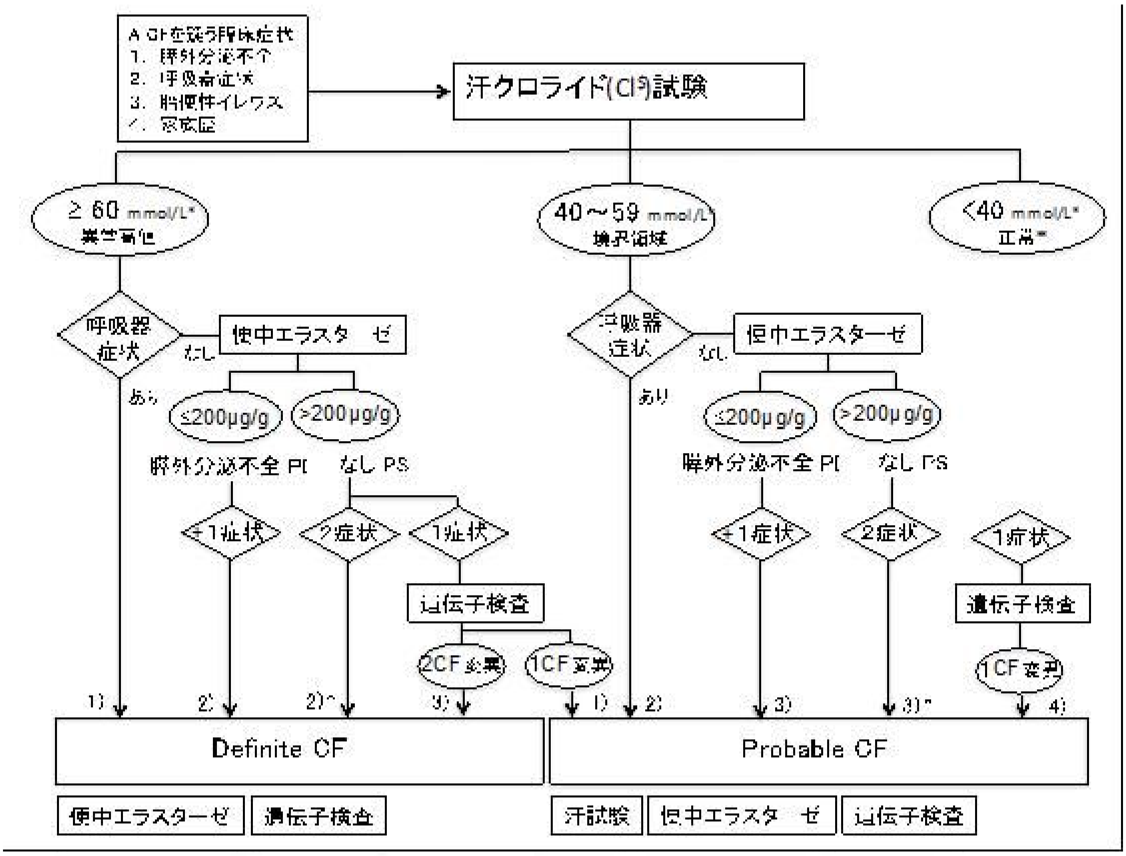


図３　汗中 Cl- 濃度と便中エラスターゼの測定による CF の診断アルゴリズム

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） 患 者12名（67 %） 膵 外の，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，中莖みゆき，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： 7 1-7 3.
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 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.
6. Daftary A1, 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．

資料１

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、便を送付いただけると幸いです。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お願いいたします。

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「膵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，新薬として高力価のリパーゼ製剤1）（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） cysticは 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，難治性膵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「膵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）[5]の検討結果を受けて，CF の治療薬として，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」，難治性膵疾患では「膵嚢胞線維症」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　難治性膵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，「膵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， 患者の主治医ならびに患者家族にCF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 Pancreas[9]「膵嚢胞線維症」となっている．今回，難病指定を機会に，膵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 Cl^- 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. 膵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，シュバッハマン・ダイア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，気道の感染症と膵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

嚢胞性線維症とは
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
嚢胞性線維症の診断基準
診断
A. 汗中クロール濃度の異常
　ピロカルピンイオン導入法
　指先クロール試験
B. 膵外分泌不全
C. 呼吸器症状
D. 細菌学的特徴
E. 遺伝子診断
F. メコニウムイレウス

重症度分類
臨床経過と予後
非定型的CF（CFTR関連疾患）
　慢性膵炎
　び漫性汎細気管支炎
　先天性両側精管欠損症
治療　（治療薬の開発状況の紹介）
1）肺感染症の治療
2）栄養管理と膵外分泌不全の治療
まとめ
患者さんへの説明
遺伝子カウンセリング
有用な情報
　CF登録制度
　CF家族会、海外の情報
　難病ホームページ

表２　「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　眞	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		
ピロカルピンイオン導入法		
指先クロール試験	吉村邦彦	三井記念病院（呼吸器内科）
	中莖みゆき ・石黒　洋	名古屋大学（健康栄養医学）
	成瀬　達	みよし市民病院
B．膵外分泌不全	吉村邦彦	三井記念病院（呼吸器内科）
C．呼吸器症状	石黒　洋	名古屋大学　（健康栄養医学）
D．細菌学的特徴	伊藤孝一	名古屋市立大学（小児科）
E．胆汁うっ滞性肝硬変	廣田昌彦	熊本地域医療センター（外科）
F．メコニウムイレウス	中莖みゆき	名古屋大学（健康栄養医学）
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		

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．慢性膵炎
B．びまん性汎細気管支炎　藤木理代　名古屋学芸大学（管理栄養学部）
C．先天性両側性輸精管形成不全　吉村邦彦　三井記念病院（呼吸器内科）
安斎千恵子　三井記念病院　（呼吸器内科）
・吉村邦彦

鑑別診断
A．びまん性汎細気管支炎
臼杵二郎　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．シュバッハマン・ダイアモンド症候群
小島勢二　名古屋大学（小児科）
D. 若年性膵炎　正宗　淳　東北大学（消化器病態学）

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）　膵外分泌不全の治療
石黒　洋　名古屋大学（健康栄養医学）
・近藤孝晴
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　東北大学（小児科）
・坂本修
（小児科）遠藤　彰　磐田市立総合病院
-5　栄養困難例　村上至孝　愛媛県立今治病院（小児科）
-6　CF の鑑別から治療まで　東馬智子　金沢大学（小児科）
-7　良好な予後に向けた治療　神田康司　名古屋第に赤十字病院（小児科）　・矢野聡子
-8　早期診断のポイント　坂本　修　東北大学（小児科）
-9　早期診断のポイント　丸山慎介　鹿児島大学（小児科）
-10　早期診断のポイント
・柳元孝介

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 -）/ 重炭酸イオン（Cl（HCO_3^-）チャネルである．CFTR チャ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.

[5)]「膵嚢胞線維症の診療の手引き」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ために未承認であった．今回，３つの治療薬が承認され，の治療は大きく改善される．まCF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）し厚労省でヒアリング（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） い う 薬 が 開 発 さとれ，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，中莖みゆき，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.

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.

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．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

第５回囊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回囊胞性線維症（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

囊胞性線維症（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たし，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3.1[1)]，山城らは1980年以降出生350,000対1[2)]，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，② CF 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．「膵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．

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 〜 2016年10年間）

	対象施設数	返送施設数	回収率（%）	報告患者数 1年	報告患者数 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

D．考察

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班が2012年度に立ち上げた CF 登録制度（http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/ ishiguro/lhn/cftr.html）には，現在，27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している．27症例中，定型的 CF あるいは確診例は21例，非定型的あるいは疑診例は６例である．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， 登録制度事務局で把握してCF 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

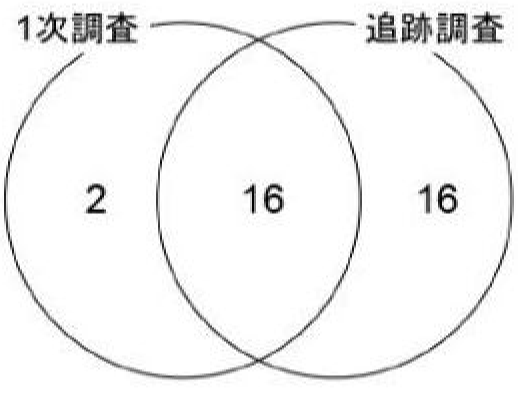


図１　2014年１年間の嚢胞性線維症患者

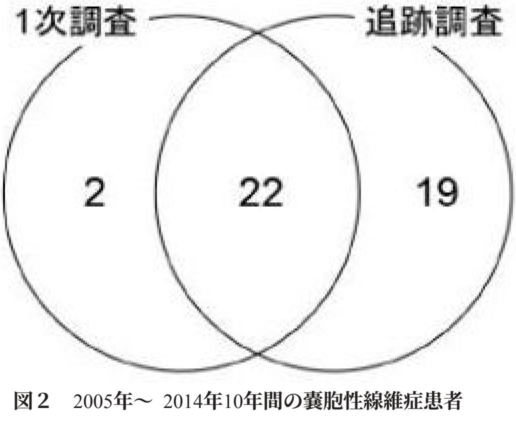


図２　2005年〜 2014年10年間の嚢胞性線維症患者

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. Imaizumi 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．本邦における膵嚢胞線維症（Cystic fibrosis）の遺伝子診断，N1303K の変異解析．厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班　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．膵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「難治性膵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回膵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）「難治性膵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回膵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.
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，太田綜合病院附属太田西ノ内病院小児科，大原綜合病院小児科，竹田綜合病院小児科，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，ＪＡ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，㈱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，東京逓信病院小児科，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付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，杏林大学医学部付属病院小児科，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，ＮＴＴ東日本関東病院小児科，ＪＲ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，東海大学医学部付属病院小児科，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，長岡中央綜合病院小児科，立川メディカルセンター立川綜合病院小児科，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内科，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德曾病院小児科，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，東海大学医学部付属大磯病院小児科，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） cysticは 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（HCO_3^-）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，HCO_3^- 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， を生じない軽症型のPI 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とした．今回，第５回嚢胞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

度事務局[13]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[1]．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．[14]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[6]．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[12, 13]．

CFTR は cAMP 依存性の Cl^- チャネル，HCO_3^- 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[15, 16]．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^- チャネル機能は残るが，HCO_3^- チャネルの機能が障害される変異がある[17]．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_3^- チャネルの機能の低下と水分泌の減少が，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[19]．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[8, 18]．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[6]．

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[4)]．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[20)] 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[21)]．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． に関連する糖尿病の有病率は，CF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[22)]．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[23)]．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[22)]．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，中莖みゆき，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. 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，中莖みゆき，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

資料１

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、便を送付いただけると幸いです。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お願いいたします。

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

資料２

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） cysticは fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である[1)]．CFTR は全身の外分泌腺に発現しているクロライドイオン（Cl^-）/重炭酸イオン（HCO_3^-）チャネルである．CFTR チャネルの機能が障害されると，Cl^-輸送に伴う水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[2)]．

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[2, 3)]．一方，欧米では CF は最も頻度の高い遺伝疾患であるので，精力的に治療法の開発が進められている[4)]．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ら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[5)]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[6)]．

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[4)]．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[7] 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%）．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

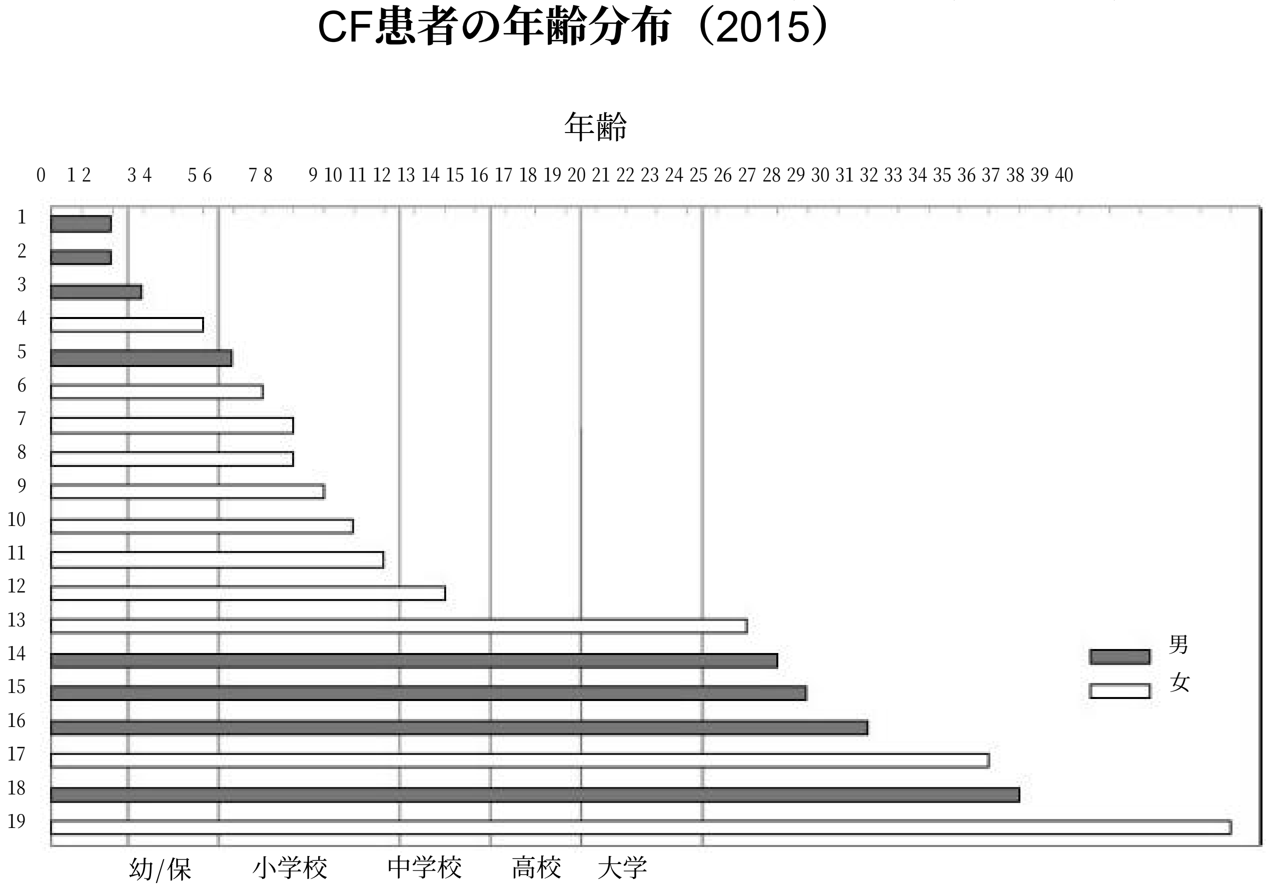


図１　CF 患者の年齢分布（2015）

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

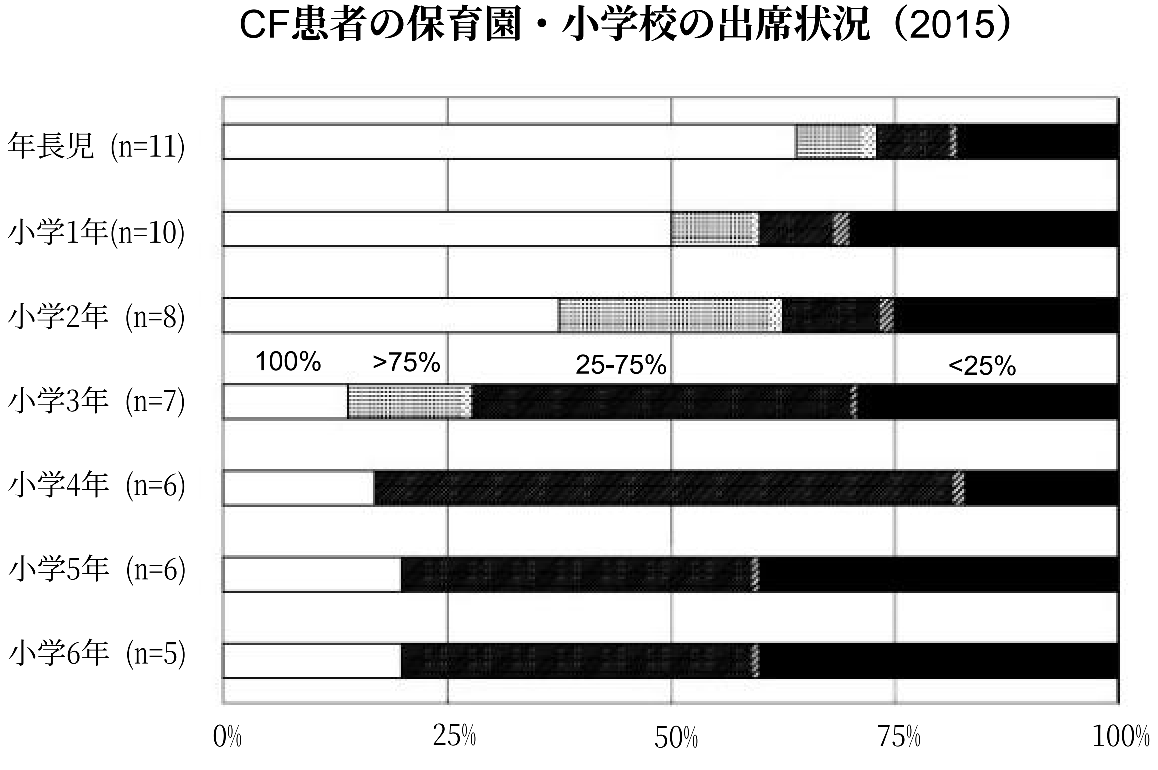


図２　CF 患者の保育園・小学校の出席状況（2015）
学年毎に，ほぼ出席（100%），95 76% 出席（>75%），25 75% 出席，<25% 出席の割合で示した．n は各学年の患者数．

膵外分泌不全のあるCF患者（PI）の出席状況（2015）

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	幼稚	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

[illegible]
各学年における毎年の出席月数を示した．CF 患者数：10名．

図4

膵外分泌不全のないCF患者（PS）の出席状況（2015）

年齢	学校	学年	1	2	3	4
1	保育					
2						
3	保育	年少			7.0	10.0
4	幼稚	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　膵外分泌不全のない 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．膵外分泌不全がなかった患者（４名）は就労歴があったが，膵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，通常の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．

膵外分泌不全（PI）の患者は，CFTR の機能がないため重症の古典的 CF になることが知られている[8]．膵外分泌不全のない（PS）患者は，PI の患者に比べ，肺機能がよく，汗の Cl- 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，患者は小学校高学年で約６ヶPS 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，患PI 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，患者では日常PI（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[9, 10)]．しかし，PIになるか，になるかは，遺伝的に決まっていPSる[11)]．つまり，汗のCl^-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[12, 13)]．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200μg/g 以下であれば，と診PI断できる．CF登録制度の患者では，約70%が膵外分泌不全であった[14)]．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（20015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の病態は膵外分泌不全（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，のPI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, 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.
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 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.
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

資料１

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、便を送付いただけると幸いです。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お願いいたします。

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

資料2

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

修了学
現在の学年に○　年に✔　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 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
2年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
3年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回

小学校　　□ 卒業

1年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
2年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
3年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
4年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
5年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
6年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回

中学校　　□ 卒業

1年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
2年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
3年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 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 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
2年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
3年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
4年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 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 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
2年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
3年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
4年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
5年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回
6年 □ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 □ □ [　] 回

過去1年間に入院

就労 (現在)　□ あり　□ なし（これまでに就労経験　□ あり　□ なし　)　　□ [　] 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

囊胞性線維症（Cystic Fibrosis : CF）は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR）（遺伝子[1]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^- や HCO_3^- 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[2]．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_3^- 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[3,4]．

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[3]．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[5]．

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） CFTR，2）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） チャネル開閉調節機，3）能の障害（Ⅲ型），および4）チャネルポアにおける Cl^- の透過性障害（Ⅳ型）等に大別される[3]．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みられる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） 開発され，FDA での認可を受がけて，Kalydeco（Ivacaftor） よび Orkambiお（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	
未成熟型	Y517H	. L441P, G85R*, G98R*, R1066C, T1086I*	M152R

* Genistein（25 μM）による増強あり

されている[6)]．

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[7)]．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， CFTR 変異体 cDNA各を導入した 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 チャネルを通っ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℃）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ｃ DNA 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[7)]．

（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℃）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・膵管・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，25μM 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，安斎 千恵子．日本人の CFTR 遺伝子変異 膵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; 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