

嚢胞性線維症に関する研究

研究分担者：竹山宜典（近畿大学医学部外科・主任教授）、成瀬 達（みよし市民病院・事業管理者）、石黒 洋（名古屋大学総合保健体育科学センター・教授） 研究協力者：吉村邦彦（三井記念病院呼吸器内科・部長）、藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部・教授）、神田康司（名古屋第二赤十字病院小児アレルギー科・部長）、相馬義郎（国際医療福祉大学薬学部/基礎医学研究センター・教授）

研究要旨 嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）登録制度には、現在、40名の患者を受け持つ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集積された登録患者の臨床情報などをもとに、“嚢胞性線維症の診療の手引き [改訂 2 版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。今後も「嚢胞性線維症患者と家族の会」と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。CF 治療薬の高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼ α およびトブラシン吸入薬の市販後調査では、重篤な副作用報告はなかった。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、膵外分泌不全の判定に必要な便中膵エラスターゼ測定は、保険承認されていない。CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に治療を開始して肺病変の進行を防ぐ必要があるため、医療費助成の対象となるよう重症度分類の改訂を要望していく。

A. 研究目的

嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis: CF) は、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) を原因分子とする常染色体劣性遺伝性疾患である。乳児期に発症し、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来す難病である。CF はヨーロッパ人種に多くみられるが、日本を含むアジア人種では稀である。そのため、厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は、CF の診療に関する情報を共有することを目的として、2012 年に CF 登録制度を立ち上げた (www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html)。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。また、CF 患者の診療に携わる医療関係者、患者さんとその家族、事務局、基礎研究者の間の緊密な連携を保つために、2015 年より、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF 家族会) (<http://jcfm.jimdo.com/>) と合同で、情報交換会を開催している。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (2010 年) を受けて、3 種類の CF の治療薬が承認された。CF に伴う膵外分泌不全 (pancreatic insufficiency: PI) による消化吸収障害は、高力価のリパーゼ製剤 (リパクレオン ® 、2011 年承認) により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、細菌感染を繰り返す。白血球由来の DNA により粘稠となった感染性の気道分泌物は、DNA 分解酵素のドルナーゼアルファ (プルモザイム ® 、2012 年承認) により分解され、痰の咯出が改善される。トブラマイシンの定期的吸入療法 (トービー ® 、2013 年承認) により気道の緑膿菌感染の進展を抑制され、肺機能が改善される。「嚢胞性線維症に関する会議」(2012 年) において、①すべての患者に必要な薬を提供すること、②副作用に速やかに対応すること、③効果 (予後) の検証を目的として、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。

CF の診断には汗の Cl^- 濃度の測定が必須である。国際的な標準法はピロカルピンイオン導入法であり、小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置が開発されてから 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して、全国の主治医からの依頼検査を施行している。CF の膵の障害は胎生期に始まり、約 80% の患者は、幼児期に腺房細胞機能がほとんど失われ PI となる。約 20% の患者は膵外分泌機能が残存する (pancreatic sufficiency: PS)。その診断には、便中膵エラスターゼの測定が有用であり、欧米のガイドラインで推奨されている。本検査もわが国では未承認であるため、みよし市民病院にて測定のサービスを提供している。

現行の CF の重症度分類 (次ページの表) では、呼吸器異常を肺機能検査の % 予測 1 秒量で、栄養障害を BMI (18 歳以上) あるいはパーセントイル BMI (18 歳未満) で判定する。肺機能検査の施行が難しい 6

歳以下の患者をどう評価するか、比較的軽症だが遺伝子型から Stage-4 への進行が予想される患者が医療費助成の対象とならない、という問題がある。実態を反映しているか検討のうえ、必要であれば改訂していく必要がある。

Stage-0	呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器異常が重度

[呼吸器異常]

正常	>90%以上
軽度	70%~89%
中等度	40%~69%
重度	<40%

[栄養障害]

	18歳未満 (パーセントイル BMI)	18歳以上 (BMI)
正常	>50	>22
軽度	25~49	18.5~21.9
中等度	10~24	16~18.4
重度	<10	<16

留意事項

- Stage-3 以上を医療費助成の対象とする。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

診療ガイドラインについては、難治性膵疾患に関する調査研究班が、2008 年に“膵嚢胞線維症の診療の手引き”を発刊した。その後、CF 治療薬が日本でも使えるようになり、日本人 CF 患者に特有の CFTR 遺伝子変異が明らかになり、診断される患者さんが徐々に増えてきたため、今年度、改訂版を作成した。また、CF 患者の多くは PI であり脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈しているため、適切な栄養管理を行うことは予後に関わる。日本の CF 患者の栄養状態および栄養管理状況を把握するとともに、適切な栄養管理法を確立し、広く医療現場に普及させるため、“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を作成した。

B. 研究方法

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子

解析

各主治医に調査票を送り、最近 1 年間の臨床経過、検査値、治療について調査した。本年度は、5 年目となる。また、本年度は、7 名の CF 患者の CFTR 遺伝子解析を実施した。

2. CF 情報交換会

2017 年 9 月 2 日に名古屋大学野依記念学術交流館において、第 3 回 CF 情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

対象期間は 2017 年 1 月から 2017 年 12 月末までの 1 年間とした。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®、エーザイ株式会社/EA ファーマ株式会社)、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(トービー®、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 2017 年 12 月末時点の登録患者数を確認した。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

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、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。便中膵エラスターゼはモノクローナル抗体を用いた迅速試験(Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社)により測定した。

5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

CF 登録制度のデータを用いて妥当性を検討した。

6. 重症度分類基準の改訂案の作成

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂 2 版]”の発刊

8. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊

(倫理面への配慮)

CF 登録制度を利用した症例調査および CFTR 遺伝子解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(2012-0310-2、650-3)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。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。「膵嚢胞線維症に関する会議(2012 年)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. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

現在は、40名の患者さんを受け持つ主治医が参加している。本年度は、7名のCF患者のCFTR遺伝子解析(全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析)を実施した。

年齢	性別	CFTR 遺伝子変異-1	CFTR 遺伝子変異-2	汗中 Cl ⁻ (mM)	腠外分泌機能
0	女	F508del	F508del	未	PI
0	女	Q1352H	L1156F	未	PS
1	男	N1303K	Q1352X	未	PI
1	女	dele 16-17b	dele ?-intron 1	126	PI
4	男	F508del	F508del	97	PI
11	男	dele 16-17b	dele ?-intron 1	120	PI
16	男	鼻粘膜 CFTR mRNA の減少		63	PS

2. CF 情報交換会プログラム

- 13:00 開会の挨拶、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
- 13:15 症例報告
川瀬真弓 北九州総合病院
- 13:30 汗試験と腠外分泌機能検査
成瀬 達 みよし市民病院
- 13:45 ある嚢胞性線維症患者さんの食事の実際
- 13:55 嚢胞性線維症の栄養評価
藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:10 腸内フローラと栄養ケア
黒川有美子 高松赤十字病院
- 14:30 移植してから6年9ヶ月
足立明弘
- 14:50 わが国の変異 CFTR に対する分子治療薬の可能性
相馬義郎 国際医療福祉大学
- 15:05 休憩
- 15:15 小グループ(主治医、栄養士、メディカルスタッフ、家族会)に分かれての意見交換
栄養ケアの実際
甲村亮二 名古屋第二赤十字病院

- 15:40 各グループからの報告、全体討論
- 15:55 閉会の挨拶
竹山宜典 近畿大学
- 16:00 閉会
意見交換会“画像診断による呼吸器病変の重症度判定基準”
吉村邦彦 三井記念病院

参加者は、42名(主治医12名、看護師3名、管理栄養士5名、薬剤師2名、患者さんとご家族10名、相談医4名、登録制度事務局4名、その他2名)であった。当日の様子は、朝日新聞に掲載された(<https://www.asahi.com/articles/ASKCG0BTMKCFU BQU01D.html>)。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数

2017年のCF新規治療薬の登録患者数			
治療薬	リパクレオン®	プルモザイム®	トービイン®
発売日	2011/8/31	2012/6/8	2013/1/9
調査時期	2017/12/31	2017/12/31	2017/12/31
新規登録患者数	2	6	2
前年度から継続	17	19	9
中止/中断	0	3	0
死亡による中止	1	2	0
その他(転院)	1	0	2
調査時点の患者数	17	22	11
副作用	0	1	0
有害事象	20	26	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			

リパクレオン®は2017年12月末時点で17例に使用されていた。2017年の新規登録患者は2例であった。中断例はなかったが、死亡1例、転院など1例があり、服用中の患者数には変化がなかった。有害事象は20件の報告があったが重篤な副作用の報告はなかった。

プルモザイム®は2017年12月末時点で22例に使用されていた。中止は3例あり、その理由は死亡2例、副作用1例であった。副作用は2012年から累積7件(発声障害、呼吸困難、咯血、発熱、発熱、口腔

咽頭痛、上室性徐脈)あったが、すべて非重篤であった。また、本剤の輸入販売会社から輸入価格が薬価を上回っているとの情報提供があった。本剤を長期的に患者に提供するためには、対策が必要な課題である。

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2017年12月末時点で11名に使用された。新規登録は2例、中止が0例であった。有害事象の報告はなかった。

4. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

みよし市民病院では、2013～2017年までの5年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者25名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院が困難な患者については、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(計84回)による副作用は認めなかった。2017年度は7名に汗試験を施行し、5名が異常高値、1名が境界を示し、6名がCF確定と診断された。米国では2017年に嚢胞性線維症の診断ガイドラインが改定された(Farrell, J Pediatr 2017)。新しいガイドラインでは、汗のCl⁻濃度の境界値の値が30-59 mmol/Lに改定された。日本人は白人に比べてCFTR Cl⁻チャンネルの機能が下がる多型が多い(Fujiki, J Med Genet 2004)。また、指先クロライド試験の結果では、境界値を40 mmol/Lから30 mmol/Lに下げると、健常人でも境界領域と判定される割合が50%を超えることが予想される(Naruse, Pancreas 2004)。今後、わが国の基準を改定する必要があるのか、検討の必要がある。

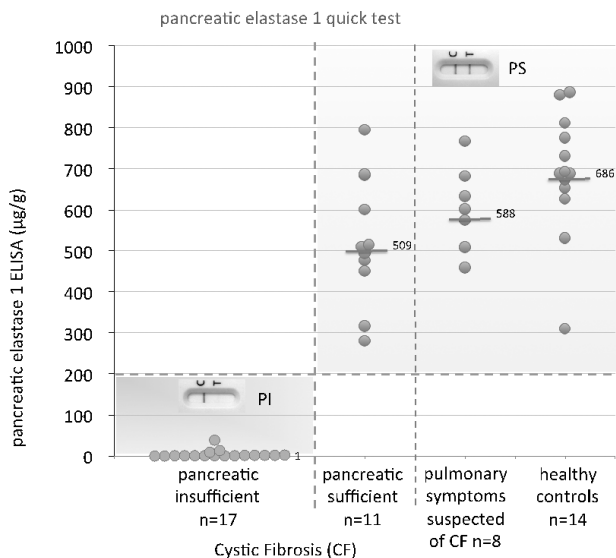
性別	年齢	居住県	Cl ⁻ (mmol/L)		診断	対応
			右	左		
男	5	神奈川県	38	32	CF疑い	来院
男	15	秋田	63	63	CF	来院
男	10	福岡	120	120	CF	来院
男	29	福岡	55	53	CF	派遣(酸素療法)
女	5	大分	126	131	CF	派遣
女	1	福岡	119	119	CF	派遣
男	11	東京	123	88	CF	来院

CF登録制度に基づき、みよし市民病院は便中膵エラスターゼ測定依頼を受けている。これまで便中膵エラスターゼ濃度はELISA法により測定してきた(Naruse, J Gastroenterol 2006)が、この方法の問題としては、測定に2日間要すること、1検体の測定でも

標準曲線の作成や測定間の変動を把握するための標準検体が必要なことがある。測定費用を考慮すると検体がある程度集まった時点でまとめて測定することとなり、結果を早く知りたいという患者と主治医の要望に応えることができなかった。最近、膵エラスターゼ濃度を迅速に測定するキットが開発され、CFの膵外分泌機能の迅速診断に有用であると報告された(Walkowiak, J Cyst Fibros 2016)。そこで、本年度から、迅速試験により膵外分泌不全の有無を判定し、主治医に2日以内に結果を報告している。迅速試験の判定結果は、後日、ELISAによる定量試験で確認した。本年度は11例の測定依頼を受け、5例がPI、6例がPSと判定された。

性別	年齢	居住県	膵外分泌機能
男	15歳	秋田	PS
女	6歳	神奈川県	PS
女	5歳	大分	PI
女	2ヶ月	大分	PI
女	1ヶ月	千葉県	PS
女	1ヶ月	兵庫県	PS
男	10歳	福岡	PI
女	1歳	福岡	PI
男	7ヶ月	東京	PI
女	9ヶ月	北海道	PS
女	4ヶ月	愛知	PS

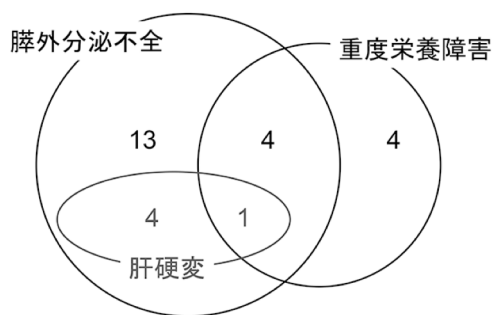
わが国のCF患者(n=28)、CF疑い患者(n=8)および健常児(n=14)において便中膵エラスターゼ濃度を迅速試験により測定し、ELISA法による定量値による判定と比較した(成瀬, 膵臓 2017)。PIを伴うCF患者(n=17、男性10名、年齢の中央値6.2:範囲0.7-25.3歳)の迅速試験は全て陽性であり、定量試験の中央値は0.8(0-38.6) μg/gであった(下図)。一方、PSの患者(n=11、男性7名、年齢25.5:8.9-37.1歳)では、迅速試験は全て陰性であり、定量試験は510(280-795) μg/gであった。CF疑い患者(男性5名、年齢6.6:0.2-39歳)は全て陰性、定量値は588(458-766) μg/gであった。健常児(男性9名、年齢中央値7.8:範囲0.1-18.3歳)の定性試験は全て陰性、定量値は686(309-883) μg/gであった。以上の結果から、迅速試験により本症の膵外分泌不全の判定が可能と判断した。



5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討
 CF 登録制度で臨床症状が把握されている 36 例のうち、Definite は 31 例、Probable は 5 症例。Definite のうち、遺伝子型から CFTR 機能がほぼ喪失していると推定されるのが 21 例、CFTR 機能が残存していると推定されるのが 10 例。CFTR 機能喪失例は、Stage-1 から 4 までほぼ均等に分布していた(下表)。

	Definite CF		Probable CF
	CFTR 機能 ほぼ喪失	CFTR 機能 残存	
Stage-0	0	0	0
Stage-1	5	0	0
Stage-2	5	1	0
Stage-3	5	5	3
Stage-4	6	4	2

PI(判定は、便中エラスターゼ、脂肪便、CTでの膵萎縮)を伴うのは 22/36 例(下図)。22 例のうち重度栄養障害(Stage-3 相当)は 5 例のみで、ほとんどの患者さんがリパクレオン®を服用しているためかと思われる。一方、PS の患者でも 4 例に重度栄養障害が見られ、強い呼吸器症状による消耗に起因する。



(いずれも当てはまらない: 10)

6. 重症度分類基準の改訂案

Stage-0	呼吸器障害および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器障害が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器障害が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器障害が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器障害が重度

ただし、CFTR 遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実に Stage-4 へ進行していくことが分かっているため、Stage にかかわらず医療費助成の対象とする。

[呼吸器障害]

	肺機能 (%FEV1)	酸素飽和度 SpO ₂ (大気下)	胸部画像所見
正常	≥90%	≥96%	所見無し
軽度	70%~89%		1~2 項目有り
中等度	40%~69%	91~95%	3~4 項目有り
重度	<40%	≤90%	5 項目有り

注 1: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を 1 段階上げる。

注 2: 複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。

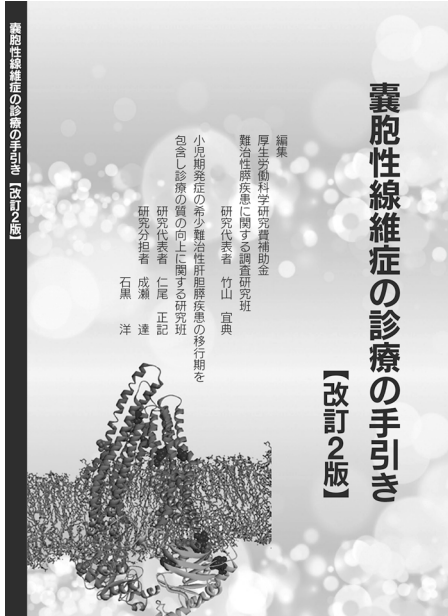
- 6 歳以上の小児ないし成人では、肺機能検査の%予測 1 秒量(%FEV1)に基づいて判定する。
- 6 歳未満の乳幼児や 6 歳以上でも肺機能検査を施行できない場合は、大気下の酸素飽和度(SpO₂)または CT での胸部画像所見(CT の施行が困難な場合は胸部単純 X 線)で判定する。
- 標準 1 秒量(FEV1 予測値)は、日本呼吸器学会あるいは日本小児呼吸器疾患学会の計算式を用いて、性別、身長、年齢によって算出する。
- 胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質影の 5 項目とする。

[栄養障害]

	体格		膵外分泌不全	肝障害
	18 歳未満 (パーセントイル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	>50	>22	—	—
軽度	25~49	18.5~21.9	—	—
中等度	10~24	16~18.4	—	胆汁うっ滞型肝機能障害

重度	<10	<16	有り	肝硬変
複数のデータがある場合は、最も重いもので判定する。				

7. “嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”



8. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊
管理栄養士が病態に応じた栄養ケアを行うことができるよう、疾病の成り立ち、診断基準、病態、栄養アセスメント法、栄養障害と重症度判定、栄養管理法、栄養ケアの実践例などを示した。

目次

1、嚢胞性線維症とは	5
2、診断基準	7
3、病態	9
4、栄養ケア	
4-1、栄養アセスメント	10
4-2、栄養障害と重症度判定	10
4-3、栄養管理	13
4-4、合併症と栄養管理	13
5、栄養状態の現状	16
6、米国における栄養ケア	19
7、栄養ケアの実践例	
症例報告①	22
症例報告②	24
8、CF情報交換会	35
巻末資料（年齢、性別 BMI パーセントイル表）	39

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)	骨量、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)

CF 患者の栄養管理	
膵消化酵素補充剤* (リパクレオン等)	毎食後(間食を含む)服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。
エネルギー量	基準値の 1.3~1.5 倍摂取する。
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)などを活用する。必須脂肪酸が不足しないように留意する。
脂溶性ビタミン	ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K を基準値の 1.3~1.5 倍摂取する。
*膵外分泌不全がない場合、BMI および血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する。	

米国における栄養指針(以下表)も掲載した。主治医および主な医療機関に配布予定である。

米国における CF の栄養アセスメント				
	診断時	3ヶ月ごと (2歳まで)	3ヶ月ごと	毎年
頭囲	○	○		
体重	○	○	○	
身長	○	○	○	
上腕周囲長	○			○
上腕三頭筋部皮下脂肪厚	○			○
上腕筋面積	○			○
思春期発育状況(女)				9歳から
思春期発育状況(男)				10歳から
食事調査(24時間思い出し法)				○
栄養補助食品				○
栄養指導		○	○	○

米国における CF の栄養状態の評価とケア					
栄養状態	身長	%理想体重	身長・体重曲線パーセントイル (0~2歳まで)	BMIパーセントイル (2~20歳まで)	ケア
許容範囲	正常	90%以上	25パーセントイル以上	25パーセントイル以上	経過観察と通常のケア
リスクあり	非正常	90%以上	10~25パーセントイル	10~25パーセントイル	臨床検査と栄養ケア
栄養障害	5パーセントイル未満	90パーセントイル未満	10パーセントイル未満	10パーセントイル未満	要治療
*5歳以下で3ヶ月以上増加しないまたは5歳以上で6ヶ月以上増加しない					

米国における CF の栄養評価(血液検査等)				
	診断時	毎年	その他	項目
βカロテン			医師の指示時	βカロテン
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
ビタミン K	○		肝疾患を持ち、咯血、吐血がある場合	PIVKA-II または prothromin time
必須脂肪酸			体重増加不良	Triene, Tetraene
カルシウム / 骨密度			8歳以上のリスク者	カルシウム、リン、Ionized PTH, DEXA
鉄	○	○	食欲不振症	ヘモグロビン、ヘマトクリット値
亜鉛			成長不良	(血液検査値)

				に反映しにくい)
ナトリウム			脱水時	ナトリウム、随時尿中 Na 濃度 (body sodium depletion)
タンパク質	○	○	低栄養	アルブミン

米国における CF の栄養ケア(脂溶性ビタミン)				
	Individual vitamin daily supplementation			
	Vitamin A (IU)	Vitamin E (IU)	Vitamin D (IU)	Vitamin K (mg)
0-12 months	1500	40-50	400	0.3-0.5*
1-3 years	5000	80-150	400-800	0.3-0.5*
4-8 years	5,000-10,000	100-200	400-800	0.3-0.5*
>8 years	10,000	200-400	400-800	0.3-0.5*

米国における CF の栄養ケア			
	2歳未満	2~20歳	20歳以上
摂取エネルギー(同年齢の基準値に対する値)	未検証	110~200%	110~200%
体重増加に対する介入の必要性	2~12歳までは必要		—
栄養補助食品の必要性(経口および経腸)	未検証	推奨	推奨
膵外分泌不全患者への膵酵素剤の使用	推奨	推奨	推奨

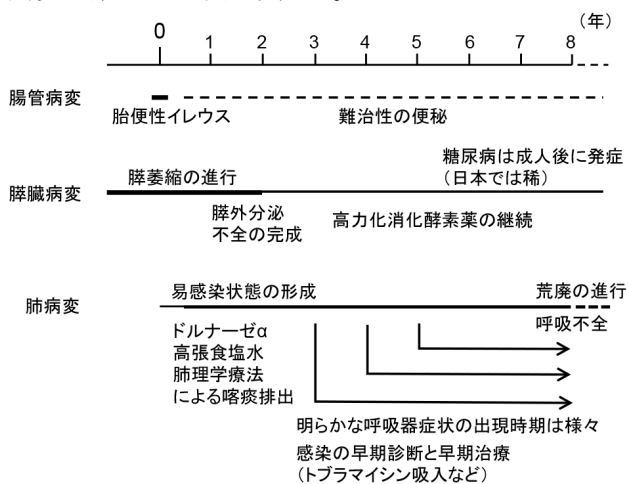
D. 考察

稀な疾患である CF の診療体制を構築し予後を改善していくためには、①臨床データの集積、②患者とその家族を含めた情報交換、③一般診療医への啓発が必要である。①臨床データの集積については、現在、CF 登録制度(2012年~)に 40名の患者を受け持つ主治医が参加しており、毎年 6名程度の患者が新規に診断されている。②患者とその家族を含めた情報交換については、2015年から毎年、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF 家族会)と合同で、主治医、看護師、管理栄養士、薬剤師、相談医、基礎研究者による情報交換会を開催している。③一般診療

医への啓発については、今年度、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。全国の小児専門病院、特定機能病院、大学病院、総合病院の小児科に配布する予定である。

CFの治療については、2011～2013年に、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わが国で承認され、CFの基本治療薬が使える状況になった。その後の副作用調査では重篤なものは報告されていない。一方、CFの診断については、汗のCl濃度測定に必要なピロカルピンイオン導入法による汗採取装置(米国Wescor社製)、膵外分泌機能不全の判定に必要な便中膵エラスターゼの測定はいずれも保険収載されていない。

次ページの図は、CFの主な病変(腸管、膵臓、肺)の出現時期のシェーマである。胎便性イレウス(メコニウムイレウス)は、3人に1人の割合で出生直後に起こり、その後は、難治性の便秘が続く症例が多い。膵臓については、膵液中への水とHCO₃⁻の分泌が失われるため、膵管が酸性の分泌物で閉塞し、膵臓の萎縮が胎生期から始まる。5人に4人の割合で2歳頃にPIの状態となり、膵酵素補充療法が継続される。肺病変は必発である。出生後早期に易感染状態が形成される(粘稠な分泌物の貯留による)が、明らかな呼吸器症状の出現時期は患者により様々である。細菌感染を契機として、これを繰り返す(特に緑膿菌感染)ことにより、肺組織の荒廃・呼吸不全が進行する。同一のCFTR遺伝子型を持つ同胞間でも、呼吸器症状の出現時期や重症度が異なる。



肺病変に対する治療としては、CFと診断され易感染状態が形成されていることが分かり次第、できるだけ早く、ドルナーゼαや高張食塩水の吸入と肺理学療法により喀痰の排出を促す。そして、呼吸器感染の早期診断と早期治療(緑膿菌感染が判明した場合はトブラマイシンの吸入)が重要である。

以上のように、明らかな呼吸器症状が出現する前にCFを診断して治療を始め、呼吸器感染を繰り返すようになっていなくても、できるだけ肺病変の進行を遅らせる必要がある。そのためには、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される症例については、呼吸器症状が軽度であっても、医療費助成の対象とすることが望ましい。現行の重症度分類を基準とすると、CFTR遺伝子型からCFTR機能がほぼ喪失していると推定される21症例のうち、医療費助成の対象となるStage-3以上の症例は11例であった。“CFTR遺伝子の両アレルに重度の遺伝子変異がある患者は、早期に適切な治療を開始しないと確実にStage-4へ進行していくことが分かっているため、Stageにかかわらず医療費助成の対象とする”よう重症度分類の改訂を要望していきたい。

重症度分類のもう1つの因子は栄養障害であるが、現行の重症度分類ではBMIで評価される。BMIは治療の影響をうけるため、膵外分泌不全と肝硬変で判定する方が合理的である。肝硬変は確立された検査法がある。膵外分泌不全の判定には便中エラスターゼが最も有用であるため、保険収載を要望していきたい。

E. 結論

CFの診療体制を構築し予後を改善していくためには、臨床データの集積、患者とその家族を含めた情報交換、一般診療医への啓発が必要である。本年度は、患者さんとその家族および主治医の皆さんのご協力によってCF登録制度に集積された臨床データなどを元にして、“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂2版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。全国の小児科に配布してCFの啓発を進める。また、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF家族会)と合同の情報交換会を継続して開催し、医療ニーズに答えていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし