

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

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・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（社会福祉法人 賛育
会病院・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 稀な疾患である嚢胞性線維症（cystic fibrosis: 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。CF 登録制度には、現在、45 名の患者を受け持つ主治医が参加している。2015 年より“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ている。CF では気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって栄養状態が悪化することが多く、栄養状態が良好になると肺機能が改善する。今後、個々の栄養素の充足率を高めるための栄養教育を行い、栄養状態を改善していく必要がある。CF 治療薬の高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼ およびトブラシン吸入薬については、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、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。

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。2012 年に始まった CF 登録制度（www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/1hn/cftr.html）は、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、便中膵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（ブルモザイム®、2012 年承認）により分解され、痰の喀出が改善される。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。製造販売企業の協力を得て、副作用調査を行っている。

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るが、日本では未承認である。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。

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

45名の登録患者の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7年目となるが、33症例の調査票を回収できた。また、本年度は、11名のCF患者のCFTR遺伝子解析を実施した。

2. CF 情報交換会

2018年7月28日に名古屋大学野依記念学術交流館において、第4回CF情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の使用状況

製造販売企業の協力により、副作用調査に登録された患者数を把握した。

4. 汗試験

汗中の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・CheckTM 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。

5. 便中膵エラスターゼ

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。

6. 食生活状況調査

CF患者4症例（資料別表1）の食生活状況を、3日間の食事記録およびBDHQ（簡易型自記式食事歴法）により調査した。

（倫理面への配慮）

1. 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、2008-0650-2）の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を文面で得て実施した。

2. 新規承認薬の使用状況の調査は、みよし市民病院倫理委員会承認されている。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。

3. 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。

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

下表に、本年度解析した11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）結果を示す。

年齢	性別	CFTR 遺伝子変異-1	CFTR 遺伝子変異-2	汗中 Cl ⁻ (mM)	膵外分泌機能
0	女	F508del	F508del	未	PI
0	女			98	PI
1	女	F508del	F508del	未	PI
2	男	c.2989-2 A>G	c.2989-2 A>G	未	PI
6	女	H1085R	dele 16-17b	131	PI
7	男	G85R	S1231P	未	PI
11	男	G934S	N.D.	106	PS
14	女	-790T9/8	N.D.	143	PS
15	女	R352W	L1156F	63	PS
18	女	Q1352H	N.D.	74	PS
34	男	c.869+11 C>T	F508del	未	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
- 13:10 症例報告
深澤光晴 別府医療センター
- 13:25 汗試験と膵外分泌機能検査
成瀬 達 みよし市民病院
- 13:40 嚢胞性線維症の消化酵素補充療法
洪 繁 慶應義塾大学
- 14:10 肺移植前後の栄養状態と栄養ケアの実際
甲村亮二 名古屋第二赤十字病院
- 14:30 欧米における栄養ケアの実際
藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:40 休憩
- 14:50 私と病気を振り返る～私と院内学級～
坂本千夏 NPO 法人トベック
- 15:10 病気入院児の学習保障・学習空白・進学について
山本純士 大府特別支援学校
- 16:10 全体討論
- 16:25 閉会の挨拶
竹山宜典 近畿大学
- 16:30 閉会

参加者は、41名（主治医8名、看護師3名、管理栄養士7名、薬剤師2名、患者さんとお家族10名、研究班班員2名、登録制度事務局2名、その他7名）であった。

3. 新規承認薬の使用状況

リパクレオン®の特定使用成績調査は2018年3月31日で終了した。この時点で17名が服用を継続していた。新規登録患者は1例、死亡1例であった。有害事象は2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2018年12月末時点で26名が使用していた。副作用の新たな報告はなく、これまでの累積4例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）は、すべて非重篤であった。トブラマイシン吸入用製剤（トービイ®）は2018年12月末時点で11名に使用されていた。新規登録は2例、中止が0例、転院が2例であった。有害事象の報告はなかった。

治療薬	リパクレオン®	プルモザイム®	トービイ®
発売日	2011/8/31	2012/6/8	2013/1/9
調査時期	2018/3/31*	2018/12/31	2018/12/31
新規登録患者数	1	2	2
前年度から継続	17	24	9
中止 / 中断	0	0	0
死亡による中止	1	0	0
その他（転院）	0	2	2
調査時点の患者数	17	26	11
副作用	0	0	0
有害事象	2	7	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

* 2018/3/31 調査終了

4. 汗試験の施行状況

全国から5名の検査依頼を受けた。呼吸不全などにより来院困難な3例については、技師を派遣して検査を施行した。全員が汗試験の結果でCF確定であった。診断年齢の中央値は5（0.5～15）歳であった。

性別	年齢	居住県	汗中Cl ⁻ (mM)		診断	対応
			右	左		
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
女	0.5	愛知	102	98	CF	来院
女	15	岐阜	65	60	CF	派遣

異常高値： 60 mM、境界領域：40～59 mM

5. 便中臍エラストーゼ

2017年度から迅速試験を導入して、検体到着から48時間以内に主治医に結果を報告できる体制を取っている。2018年は全国から16名（17サンプル）の検査依頼を受けた。男性9名、女性7名であった。6例に臍外分泌不全（PI：定量試験の200 μg/g未満に相当）を認めた。重症型の古典的CFに伴う臍外分泌不全は、便中に臍エラストーゼがほとんど検出できない状態になる。これら6例はCFの可能性が非常に高いので、汗試験および遺伝子検査による確認を主治医に勧めた。

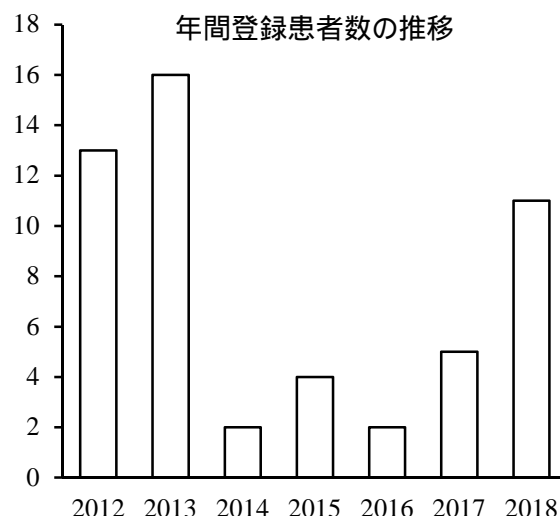
性別	年齢	居住県	臍外分泌機能
女	2ヶ月	愛知	PS
男	9ヶ月	東京	PS
男	11歳	東京	PS
男	2歳	沖縄	PI
男	1歳	宮崎	PS
女	19日	東京	PI
男	12歳	青森	PS
女	6ヶ月	愛知	PI
男	6ヶ月	徳島	PS
女	15歳	岐阜	PS
男	7歳	福岡	PI
男	1ヶ月	神奈川	PS
女	15歳	神奈川	PS
女	1歳	神奈川	PI
女	6ヶ月	東京	PI
男	1歳	新潟	PS
女	1歳	金沢	PI

次ページの図は、同一検体の迅速試験による判定結果とELISA法による定量試験の値を比較したものである。迅速試験にてPIと判定された7検体は、定量試験でも33.5±66.6（平均値±SD、中央値：5.1）μg/gとPIの判定基準（<200 μg/g）を満たした。一方、迅速試験にてPSと判定された10検体中2検体は、それぞれ71 μg/g、120 μg/gと定量試験ではPIであった。迅速試験では100～200 μg/gの境界では、判定を誤る可能性が

Figure 1: Scatter plot showing the relationship between the rapid test result (PI or PS) and the quantified amount of phthalate ester (μg/g). The y-axis represents the quantified amount (μg/g) from 0 to 1000. The x-axis represents the rapid test result (PI or PS). Data points for PI are clustered near 0, while data points for PS are widely distributed, ranging from approximately 60 to 950 μg/g.

資料・別表 2 に、食事バランスおよび CF 患者で不足しやすい栄養素についてまとめた。4 症例とも膵消化酵素剤が処方されており、比較的食事は確保できているが、身長が標準よりも低い症例 1 および症例 2 ではカルシウムの摂取不足が顕著であった。低栄養状態の症例 2 では、鉄およびビタミン K の摂取不足が顕著であった。

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、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。臨床データの集積については、現在、CF 登録制度（2012 年～）に 45 名の患者を受け持つ主治医が参加している。下図は年間登録患者数の推移を示すが、2012 年と 2013 年に事務局が把握していた患者の登録が済み、その後は毎年 2～5 名の患者が新規に診断・登録されていたが、2018 年は 11 名の患者が登録された。啓発活動により、診断例が急速に増えている。



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。今年度は、病児教育をトピックスとした講演を企画した。今後も引き続いて開催し、医療ニーズに答えていきたい。

CF では、気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化することが多い。腸溶性の消化酵素製剤を十分に補充して、小児の場合、健常な子供よりも 30 ~ 50% 多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格 (BMI : 50 パーセンタイル) に近づくことを目指す。また、CF では脂溶性ビタミンなどが欠乏することが多いため、今年度は 4 名の患者の食事調査を行った。今後、個々の栄養素の充足率を高めるための栄養教育を行い、栄養状態を改善していく必要がある。

CFの診療体制を構築し予後を改善していくためには、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。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。

なし

1. 論文発表
なし

CFTR function and CFTR mutations of cystic

fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A,
Nakakuki M, Fujiki K, Kondo S, Taniguchi I,
Naruse S, Ishiguro H. 9th Congress of
Federation of the Asian and Oceanian
Physiological Societies、第96回日本生理学会
大会 合同会議（神戸）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし