

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

総合研究報告書

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 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: 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。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”を発売した。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たす難病である。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/lhn/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国内で使えるようになった。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 α (プルモザイム ® 、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 ® 、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、新規承認薬の副作用調査に登録された患者数を把握している。

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り、小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置があるが、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実施を提供している。

現行の CF の重症度分類 (下表) 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) あるいはパーセンタイル 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、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

毎年6月頃に、各主治医に調査票を送り、臨床経過、検査値、治療について調査した。新規の症例については、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。

2. CF情報交換会

毎年1回、CF家族会と合同で、情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

調査の対象期間は2016年1月から2018年12月末までの3年間である。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®、エーザイ/EAファーマ/マイランEPD)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム®、中外製薬)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービ®、ノバルティス)の製造販売を行った3社である。電子メールにて2016年、2017年、および2018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)およびELISAキット(Pancreatic Elastase 1 Stool Test ELISA、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. CF患者の栄養状態と栄養ケアの検討

CF登録制度より、患者22名(8ヵ月~39歳、男性10人、女性12人)の身長、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、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討した。

9. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊

10. 食生活状況調査

CF情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。その内、4症例については3日間の食事調査(記録法)および、BDHQ(簡易型自記式食事歴法)を実施した。

(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書面で得て実施した。

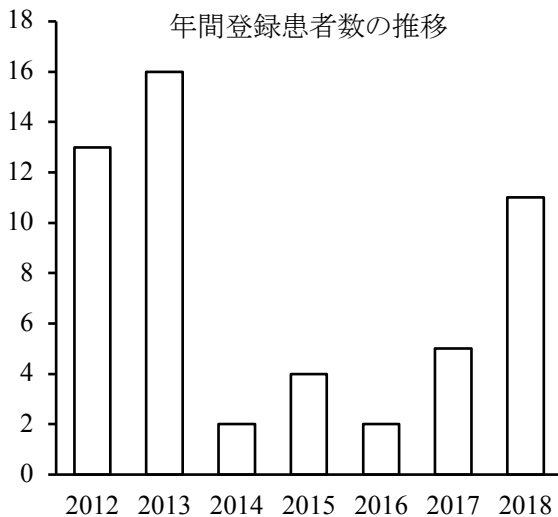
2. 新規承認薬の使用状況の調査は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。

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

2019年4月現在、45名の患者さんを受け持つ主治医がCF登録制度に参加している。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。



2007年以降、全国の医療機関から依頼されてCFの遺伝子診断を実施している。別図1にCF確診患者33名(全66アレル)から検出された27種類の病的CFTR遺伝子変異と位置を示す(下線はヨーロッパ型変異)。CFTRは多様性に富み2,000種類を超える変異と多型がある。日本人(あるいはアジア人)由来の45アレル中42アレルに16種類の病的変異が検出され、ヨーロッパ人種由来の21アレルには11種類の変異(下線)が検出された。日本人由来アレルから検出される変異は、ほとんどが非常に稀な変異であった。

2. CF 情報交換会

下表は各会の参加人数を示す。

	第1回	第2回	第3回	第4回

	2015年7月	2016年11月	2017年9月	2018年7月
	名古屋大学	名古屋大学	名古屋大学	名古屋大学
主治医	14	9	12	8
看護師	7	3	3	3
管理栄養士	7	7	5	7
検査技師	2			
理学療法士		1		
薬剤師	1		2	2
患者さんとご家族	13	11	10	10
相談医	3	1	4	2
登録制度事務局	3	5	4	2
その他		2	2	7
合計	50	39	42	41

CF 家族会や主治医を含む医療関係者の意見を参考にトピックスと講演者を選んだ。

年度	トピックス
2015	CF 患者の保護者の経験
2016	栄養ケア、呼吸理学療法の実践
2017	CF 患者の経験
2018	病气入院児の学習保障・学習空白・進学について

2017年の会の様子は朝日新聞に掲載された。

Cl⁻濃度が60 mM以上でCF確定であった。患者の居住地は愛知県が1名、県外が14名(東北1名、関東4名、東海1名、近畿2名、九州6名)であった。呼吸不全などにより来院が困難な1名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。患者および健康人の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法(計30回)による副作用は認めなかった。

性別	年齢	居住県	汗中 Cl ⁻ (mM)		診断	対応
			右	左		
2016年						
女	5	大阪	25	25	非CF	来院
男	4	神奈川	26	30	非CF	来院
女	4	大阪	—	31	非CF	来院
2017年						
男	5	神奈川	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
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
2018年						
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

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付けている。ELISA法は測定に時間を要するので、2017年度からは、モノクローナル抗体を用いた迅速試験により膵外分泌不全の有無(PSあるいはPI)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。2017年~2018年度は27例の測定依頼を受け、11例がPI、16例がPSと判定された(下表)。便中膵エラスターゼ試験は、侵襲がなく検体送付のみで判定が可能のため、全国からの依頼があった。患者の居住地は愛知県が3名、県外が24名(北海道1名、東北2名、信越1名、関東10名、東海1名、近畿1名、四国1名、九州6名、沖縄1名)であった。

難病「**嚢胞性線維症**」知って

肺などの機能が低下する難病の嚢胞性線維症(CF)。早期発見すれば悪化を防ぐことができるが、ぜんそくに症状が似ているため、診断が遅れることも多い。医師らが「潜在的な患者が全国にいる。存在を知ってほしい」と呼びかけている。

ぜんそく似た症状 医師らが呼びかけ

腸管をふさぎ、呼吸器の感染症を繰り返したり、消化不良を起こしたりする遺伝性の病気だ。2015年に難病指定された。患者は欧州で3千人に1人と比較的多いが、日本では60万人に1人といわれる。平均寿命は20歳とされるが、早期に治療を始めれば、良好な状態を長く保てるかもしれない。

センターの石黒洋教授によると、症例が少ないため、初期判断が遅れることも多いという。石黒教授は「気道感染症を繰り返して、治療を受けても悪化の一途をたどるなどの症状がある場合は、疑ってみてほしい」と呼びかけている。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数
高力価パングレアチン製剤(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(別表1)。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。

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼ: プルモザイム®は2018年12月末時点で26名が使用していた(別表2)。副作用の新たな報告はなく、これまで累積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)あったが、すべて非重篤であった。2017年度に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が、しばらくは現行どおり継続することで合意された。

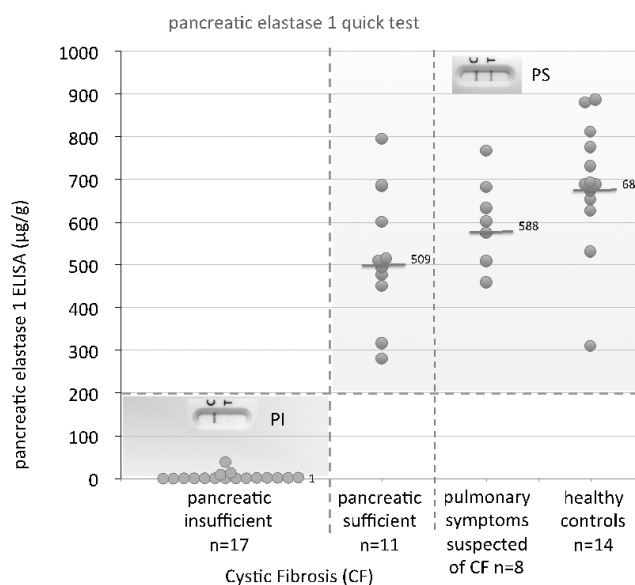
トブラマイシン吸入用製剤(トービー®)は2018年12月末時点で11名に使用されていた(別表3)。新規登録は2例、中止が0例、転院が2例であった。有害事象の報告はなかった。

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、2016年~2018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(下表)。この内、11名(73%)は汗の

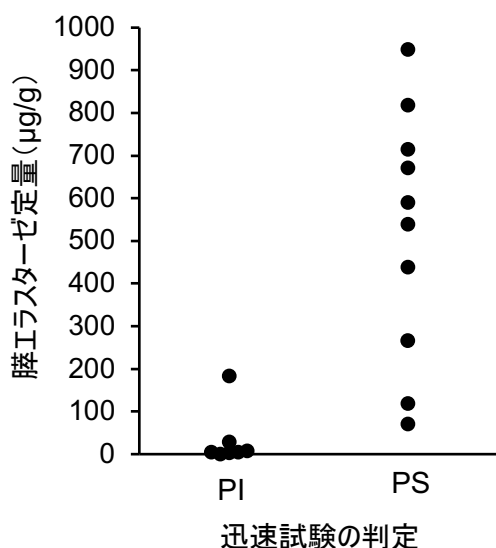
性別	年齢	居住県	膵外分泌機能
2017 年度			
男	15 歳	秋田	PS
女	6 歳	神奈川	PS
女	5 歳	大分	PI
女	2 ヶ月	大分	PI
女	1 ヶ月	千葉	PS
女	1 ヶ月	兵庫	PS
男	10 歳	福岡	PI
女	1 歳	福岡	PI
男	7 ヶ月	東京	PI
女	9 ヶ月	北海道	PS
女	4 ヶ月	愛知	PS
2018 年			
女	2 ヶ月	愛知	PS
男	9 ヶ月	東京	PS
男	11 歳	東京	PS
男	2 歳	沖縄	PI
男	1 歳	宮崎	PS
女	19 日	東京	PI
男	12 歳	青森	PS
女	6 ヶ月	愛知	PI
男	6 ヶ月	徳島	PS
女	15 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

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 *et al.*, *J Gastroenterol* 2006)。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ならびに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 患者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 *et al.*, *J Cyst Fibros* 2016)。そこで、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 (成瀬ら、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) $\mu\text{g/g}$ であった (下

図)。一方、膵外分泌が保たれる PS 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) $\mu\text{g/g}$ 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) $\mu\text{g/g}$ であった。健常児 (男性 9 名、年齢 7.8; 0.1-18.3 歳) の定性試験は全て陰性、定量値は 686 (309-883) $\mu\text{g/g}$ 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された。



下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 \pm SD、中央値: 5.1) $\mu\text{g/g}$ と PI の判定基準 (< 200 $\mu\text{g/g}$) 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 $\mu\text{g/g}$ 、120 $\mu\text{g/g}$ と定量試験では PI であった。迅速試験では、100~200 $\mu\text{g/g}$ の境界では、判定を誤る可能性があるが、膵外分泌機能がほとんど失われた古典的 CF 症例を誤って判定することはなかった。

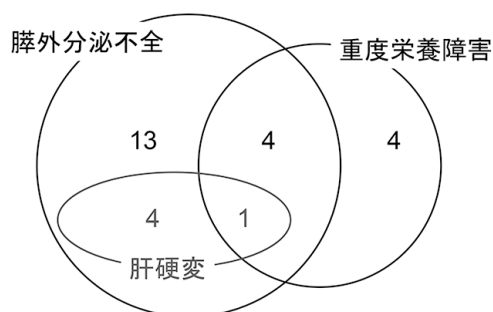


5. 現行の重症度分類基準の妥当性の検討

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。

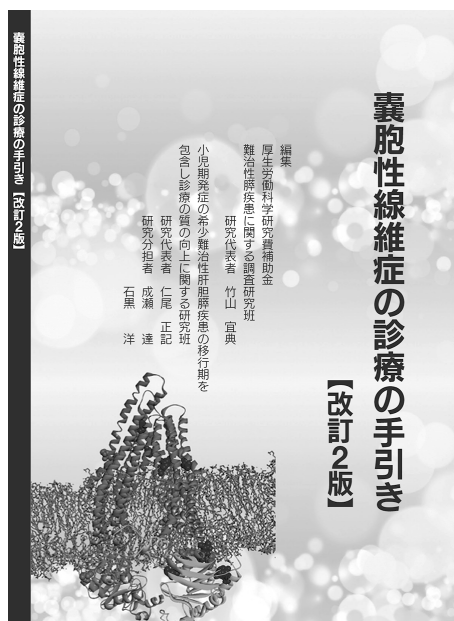
- ・6 歳以上の小児ないし成人では、肺機能検査の%予測 1 秒量(%FEV1)に基づいて判定する。
- ・6 歳未満の乳幼児や 6 歳以上でも肺機能検査を施行できない場合は、大気下の酸素飽和度(SpO₂)または CT での胸部画像所見(CT の施行が困難な場合は胸部単純 X 線)で判定する。
- ・標準 1 秒量(FEV1 予測値)は、日本呼吸器学会あるいは日本小児呼吸器疾患学会の計算式を用いて、性別、身長、年齢によって算出する。
- ・胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質影の 5 項目とする。

[栄養障害]

	体格		膵外 分泌 不全	肝障害
	18 歳未満 (パーセン タイル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	>50	>22	—	—
軽	25~49	18.5~21.9	—	—

度				
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. CF 患者の栄養状態と栄養ケアの検討
18歳以上の患者9名のうち、BMI (Body Mass Index) が18.5未満の者は8名(89%)であった。血中アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p<0.05$)を示し、特にBMIが16未満の者で顕著に低値であった。PIの患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。ヘモグロビン値においても同様の結果であった。総コレステロール値と中性脂肪値は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パーセントイル未満の者が10名(77%)であった。BMIが10パーセント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。PI患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®等の膵消化酵素剤を、間食を含む毎食後、食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。栄養アセスメント結果をモニターしながら、栄養を付加する(下表)。中鎖脂肪酸(MCTオイル)や脂質の少ない成分栄養剤(エレンタールなど)といった膵消化酵素に依らない栄養補給法も活用する。PIでない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、栄養状態に応じて栄養量を付加する。また、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。エネルギーや糖質制限については、低栄養状態の患者が多く、脂質の消化吸収能力も低いいため、過度な制限にならないように留意する。塩分摂取量については、患者の約8割が汗腺の機能低下により汗への塩分損失が高いことを考慮する必要がある。

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 患者のケア	
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。	

9. “嚢胞性線維症患者の栄養ケア”の発刊
CF 患者の栄養指針として「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」を刊行した (ISBN 978-4-909602-01-5)。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、栄養管理法を示した。また、栄養ケアの実践例や、米国における栄養指針も掲載した。

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

1(巻末資料 (年齢、性別 BMI パーセンタイル表) 39

CF 情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、「脂肪を摂ると脂肪便が出る。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」、「好き嫌が多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」、「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」、「便の匂いが強く気になる。」などの報告があった。

食事調査結果(資料:表 4、5)では、身長が標準よりも低い症例1と症例2で、カルシウムの摂取不足が顕著であった。低栄養状態が見られる症例2については、鉄およびビタミン K の摂取不足が顕著であった。4症例とも膵酵素剤を処方されており、比較的食事は確保できているが、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。

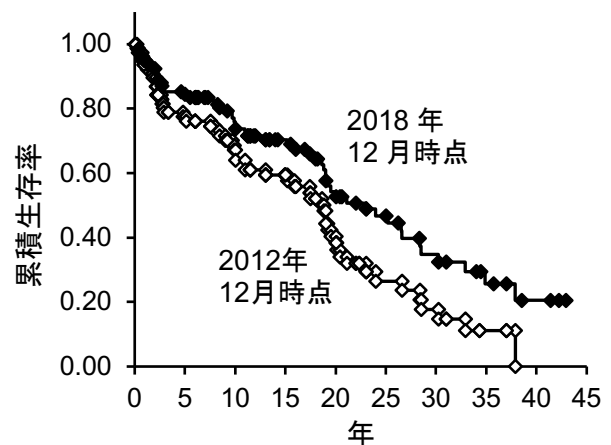
D. 考察

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 45 名の患者を受け持つ主治医が参加しており、啓発活動により、新規に診断される患者が増えている。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

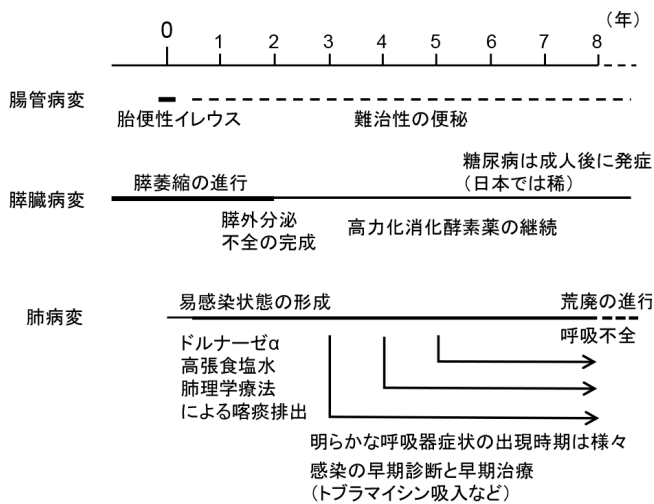
礎研究者による情報交換会を開催している。③一般診療医への啓発については、2017 年度に“嚢胞性線維症の診療の手引き[改訂 2 版]”と“嚢胞性線維症患者の栄養ケア”を発刊した。

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。

CF 登録制度事務局には、1994 年以降現在までの 122 症例のデータが蓄積している。2018 年 12 月時点の生存期間の中央値は 23.0 年である(下図)。CF の基本治療薬(高力価リパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬)が日本で使えるようになった 2012 年 12 月時点の生存期間の中央値は 18.8 年であり、生命予後は改善してきている。



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っても、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。

重症度判定(分類)基準については、「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究班」の均霑分科会(指定難病の重症度分類を見直す)から、疾患による重症度(助成対象)の不公平を是正し、煩雑な判定作業を避けるために、重症度分類の均霑化と簡素化を目指すべきである提案されている。主治医の意見をまと

めたうえで意見交換をする必要がある。

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。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。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

- 1) Ethnicity impacts the cystic fibrosis diagnosis: A note of caution. Bosch B, Bilton D, Sosnay P, Raraigh KS, Mak DY, Ishiguro H, Gulmans V, Thomas M, Cuppens H, Amaral M, De Boeck K. *J Cyst Fibros* 16: 488-491, 2017.
- 2) Characterization of Δ(G970-T1122)-CFTR, the most frequent CFTR mutant identified in Japanese cystic fibrosis patients. Wakabayashi-Nakao K, Yu Y, Nakakuki M, Hwang TC, Ishiguro H, Sohma Y. *J Physiol Sci* 69: 103-112, 2019.
- 3) Screening for regulatory variants in 460kb encompassing the CFTR locus in cystic fibrosis patients. Kerschner JL, Ghosh S, Paranjapye A, Cosme WR, Audrézet MP, Nakakuki M, Ishiguro H, Férec C, Rommens J, Harris A. *J Mol Diagn* 21: 70-80, 2019.

2. 学会発表

- 1) Nationwide epidemiological survey of cystic fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Fujiki K, Naruse S, Ishiguro H. 第47回日本膵臓学会大会 The 20th meeting of the International Association of Pancreatology The 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association 合同会議(仙台)2016.8.
- 2) Exocrine pancreatic function in Japanese patients with cystic fibrosis. Naruse S, Kondo S, Fujiki K, Yamamoto A, Nakakuki M, Shimosegawa T, Takeyama Y, Ishiguro H. 第47回日本膵臓学会大会 The 20th meeting of the International Association of Pancreatology The 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association 合同会議(仙台)2016.8.
- 3) Cystic fibrosis, CFTR mutations, and CFTR-related pancreatitis in Japanese. Ishiguro

H. Symposium "Physiology and pathophysiology of CFTR in Asia: Asian CF and CFTR-mediated non-CF disease" International Conference of Physiological Sciences 2016(Beijing) 2016.9.

- 4) 嚢胞性線維症における膵外分泌機能の追跡調査 成瀬 達、伊藤治、濱田広幸、上野泰明、石黒 洋、山本明子、竹山宣典 第58回日本消化器病学会大会 DDW-Japan 2016(神戸) 2016.11.
- 5) 便中膵エラスターゼ迅速試験による嚢胞性線維症の膵外分泌不全の診断 成瀬 達、近藤志保、藤木理代、中莖みゆき、山本明子、石黒 洋 第48回日本膵臓学会大会(京都)2017.7.
- 6) 嚢胞性線維症患者の栄養状態と栄養ケア 藤木理代、石黒 洋、山本明子、中莖みゆき、近藤志保、竹山宣典、成瀬 達 第49回日本膵臓学会大会(和歌山)2018.6.
- 7) 嚢胞性線維症の重症度判定基準改訂の提案 石黒洋、山本明子、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、成瀬 達、竹山宣典 第49回日本膵臓学会大会(和歌山)2018.6.
- 8) Clinical characteristics, prognosis, and *CFTR* mutations of cystic fibrosis in Japan. Ishiguro H, Yamamoto A, Fujiki K, Nakakuki M, Taniguchi I, Kozawa Y, Sohma Y, Naruse S, Takeyama Y. 49th Annual Meeting of American Pancreatic Association (Miami) 2018.11
- 9) *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)2019.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし