

難治性気道疾患分科会報告

研究分担者 長谷川好規（名古屋大学教授）

研究要旨

線毛機能不全症候群(PCD)は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCDの白人の有病率は、1万から3万人に1人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、本邦においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討については報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。このような背景のもとに、米国PCD財団による研究支援と患者支援に参加した。この視察をもとに、本邦におけるPCDの罹患率や患者数の把握を行なうこととして、H29年度に原発性線毛機能不全の一次全国調査症例集積と解析を行なった。本研究をEuropean Respiratory Society Congress 2018とthe 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology 2018にて報告した。また、本調査に基づき、二次調査による症例集積を開始した。

A. 研究目的

PCDは先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である(文献1, 2)。本邦の疫学研究はなされていないが、白人の有病率が1万から3万人に1人とされることから、本邦では1000~3000人と推察される。発病の機構は、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝であり、多くの遺伝子が報告されているが、我が国においてどのような頻度で見られるかの検討はなかった。H28年に医療機関に対してアンケート調査を実施して、PCD患者の実態調査をおこなった。その結果をもとに、症例集積の全国二次調査を行った。

B. 研究方法

平成28年に全国1823施設を対象に全国一次アンケート調査を行った結果を国際学会で報告するとともに、そのアンケート調査をもとに、全国二次調査の準備を行った。1次アンケートの中で二次調査の目的となる症例集積研究に協力できる施設に対して、改めて依頼を行い、各施設での症例集積の手続きを開始した。

C. 結果

C-1: 一次調査結果

一次調査の結果として、481施設から回答を得た(回答率26.4%)。確定診断が得られている症例を有している施設は51施設だった。症例は116例で、回答施設にアンケート時点で通院している症例は73例であった。確定診断の方法は、生検組織の電子顕微鏡検査が76例、纖毛運動評価が17例、鼻腔NO濃度評価が16例、その他が24例であった。遺伝子変異解析の実施症例は11例であった。

C-2: 二次調査協力施設

PCDの症例を有していた51施設の中で44施設に全国二次調査の症例集積の依頼を行い、協力の意向確認ができた。その結果、20施設から全国二次調査の

症例集積の協力の意向が得られた。

C-3: 各施設での倫理委員会申請手続き

現在、9施設において各施設の倫理委員会での承認を取得することができた。

C-4: 国際学会への報告

PCD全国一次調査の結果を、European Respiratory Society Congress 2018 Parisにてポスター発表で、The 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology 2018 Taipeiにてポスター発表を行うことができた。

D. 考察

PCDは希少疾患ながら、本邦においても全国二次調査を行い、PCDの臨床像を把握することが可能であることは確認できた。現在、症例集積が開始して順次症例の検討会を開催する計画である。

PCDの二次調査の目的として、確定診断の検査方法がどのように実施できたかを情報収集することにより、今後の診断体制確立における貴重な情報が得られると考えられる。実際に全国一次調査では、生検組織の電子顕微鏡検査によって診断されている症例は、65%(76/116例)にとどまり、検査の煩雑さと実施可能施設が限られていることが要因になっていると推察されている。

全国二次調査の中では、患者の同意のもと遺伝子検査を行う計画が含まれている。PCDの多くの症例が線毛運動に係る遺伝子変異による機能異常の疾患であるとされているが、全国一次調査では、遺伝子検査が実施されている症例は限定的であり(9.5%; 11/116例)、全国二次調査では、正確な診断を行うための課題を抽出する予定である。

一次アンケート調査の結果解析により、二次調査による症例集積を開始することができた。また、全国二次調査において症例を集積することで遺伝子診断の体制整備の課題を検討することとしている。

2017.09.007

E.文献

1. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016, 51: 115-132
2. A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2017, <https://doi.org/10.1016/j.anl>.

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：なし