

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

本部会の目的は、難治性気道疾患における臨床課題を明らかにして、その分析を市民への理解と啓発、診断・治療の推進につなげるものである。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。本邦におけるPCDの罹患率や患者数の把握が必要であり、PCDの全国調査が必要であると考えた。また、集積した症例の臨床像を明らかにして、PCDの遺伝子診断方法の確立を目指すうえでの基盤構築が必要であると考えられた。

A. 研究目的

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。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い。本年度は、医療機関に対してアンケート調査を実施して、PCD患者の実態調査を主目的とした。

B. 研究方法

長谷川らは、PCD一次症例調査を踏まえた二次調査を行った。名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て（承認番号：2018-0080）、二次症例調査への参加協力同意施設への研究計画書の送付、依頼を行い、施設承認を進めた。PCD症例を集積して臨床上的特徴を抽出することとした。

C. 結果

・PCDの全国調査（担当：橋本直純 名古屋大学大学院医学研究科呼吸器内科准教授）

1. PCD一次症例調査

1-1) 全国1823施設にアンケートを郵送して、平成28年11月24日時点で438施設から回答を得た(24.0%)。

1-2) その内、2次調査への協力可能とする回答は54施設から得られた。

1-3) PCDの確定診断に至ったとする回答が得られたのは、40施設であった。

1-4) PCDの確定診断に至った症例は、96名であった。

1-4-a) 現在通院されている症例は61名であった。

1-4-b) 過去に診療した症例は35名であった。

1-5) 臨床的にカルタゲナー症候群を経験したとする回

答が得られたのは21施設であった。

2. PCD二次調査

2-1) 症例集積状況

二次調査への協力施設として、成果報告会の時点で7施設から症例提示がなされて、合計9症例の臨床情報・画像提供が集積された。各施設IRB審査完了2施設があり、報告会后に2例の症例が新たに追加された。各施設IRB審査審議中は2施設であった。結果として、本報告書の提出時点で11例の症例集積ができた。

2-2) 症例分析

2-2-a) 診断方法：臨床診断でPCDとした症例は9例であった。その実施場所はすべて自施設での診断であった。

2-2-b) 診断に用いた検査方法：透過型電子顕微鏡検査の実施できたのは7例であった。鼻腔NO検査が行われた症例は、3症例であった。遺伝子検査が実施できたのは3症例であり、いずれも鼻腔NO検査が行えた症例であった。高頻度ビデオ顕微鏡解析が行えた症例はなかった。

2-2-c) 臨床像の特徴：上気道・下気道症状を認めたのは全例(9例)であった。内蔵逆位もしくは臓器位置異常を認めたのは4例であった。慢性副鼻腔炎を認めたのは8例であった。胸部CTは全例に行われていたが、慢性下気道症状で観察される、小粒状陰影、斑状陰影、一部気管支拡張像を認めるがPCD特異的な所見とは結論付けることが困難であった。

D. 考察

PCDに共通する臨床像として繰り返す上気道・下気道症状を伴っていることであった。内蔵逆位もしくは臓器位置異常を認めたのは約50%であったことから、慢性の上気道・下気道症状を伴う疾患の鑑別にPCDを含めることが発見の第一になると考えられた。

一方、PCD の診断方法は透過型電子顕微鏡検査で行われることが多く、遺伝子検査、鼻腔 NO 検査、高頻度ビデオ顕微鏡解析が組み合わされて行うことが推奨されているが(文献1)、透過型電子顕微鏡検査で行われることが多く、遺伝子検査、鼻腔 NO 検査、高頻度ビデオ顕微鏡解析などを行われる症例は限られていた。遺伝子検査は1施設でのみ実施されており、症例診断で行える環境を整えることが重要であると考えられた(文献2)。また、PCD 診断がなされた場合自施設で実施されており、統一した診断基準をもって行うことが困難な実態が把握された。

難治性気道疾患分科会は本邦で初めて PCD 全国調査を行った。今後 PCD の症例を継続的に把握して、遺伝子検査を含めた適切な診断手順を確立していくことにつなげることが重要であると考えに至った。

最後に、本報告の二次調査に症例提示いただきました国立病院機構三重病院増田佐和子先生、京都大学医学部附属病院半田智宏先生、長崎大学医学部附属病院坂本憲穂先生、福島県立医科大医学部附属病院鈴木康仁先生、聖隷浜松病院中村秀範先生、名古屋大学医学部附属病院鈴木淳先生に感謝申し上げます。

#### E. 文献

1. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ et al: Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations

based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016, 51(2):115-132.

2. Takeuchi K, Kitano M, Kiyotoshi H, Ikegami K, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K: A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2017

#### 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

1) Hashimoto N, Hasegawa Y, Keicho N, Takeuchi K, Takase M, Hijikata M, Homma S, Inase N. The nation-wide survey of primary ciliary dyskinesia in Japan. *European Respiratory Society Annual Congress 2018, Paris, France.* 2018 Sep.

2) Hashimoto N, Hasegawa Y, Keicho N, Takeuchi K, Takase M, Hijikata M, Homma S, Inase N. Primary ciliary dyskinesia in Japan. *23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Taipei, Taiwan.* 2018 Dec.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：なし