

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

嚢胞性線維症に関する研究

研究分担者:竹山宜典(近畿大学医学部肝胆膵外科学・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(社会福祉法人東京有隣会有隣病院・診療部長)、藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科・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)、伊藤孝一(名古屋市立大学小児科・助教)

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、50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などを来す難病である。CFはヨーロッパ人種に多くみられるが、日本を含む東アジアでは稀である。

2012年に始まったCF登録制度(www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lnh/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、診療の助言をする相談医、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、様々な情報を個人が特定できない形でウェブサイト公開している。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。2019年6月には、有志により、特定非営利活動法人嚢胞性線維症支援ネットワーク(NPO法人CF支援ネットワーク)を設立し、名古屋市スポーツ市民局市民活動推進センターの指導のもとに活動を始めた。

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(高力価リパーゼ製剤:リパクレオン®;ドルナーゼアルファ吸入薬:プルモザイム®;トブラマイシン吸入薬:トービー®)が承認された。製造販売企業の協力を得て実施してきた副作用調査(特定使用成績調査)は、リパクレオン®は2018年、プルモザイム®は2019年で終了し、トービー®は2020年に終了する。

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により検査を施行している。また、膵外分泌機能不全の有無(pancreatic sufficiency:PSあるいはpancreatic insufficiency:PI)の判定には、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。

CF登録制度(レジストリ登録)および全症例の経年調査を中心とした2019年度の活動について報告する。

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

50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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

た。本年度は8年目となるが、29症例の調査票を回収できた。また、本年度は、4名のCF患者のCFTR遺伝子解析を実施した。

2. CF情報交換会

2019年11月30日に名古屋大学鶴友会館において、第5回CF情報交換会を開催した。

3. ドルナーゼアルファの使用開始年齢調査

CF登録制度のデータを用いて、ドルナーゼアルファを使用している30症例について解析した。

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

レジストリに登録されており食事調査の協力が得られたCF患者を対象として、3日間の食事記録および簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)による食事調査を行った。

(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. 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4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(表1)。

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
26	男	F508del	—	—	高値 PI
47	女	—	—	—	66 PS
0	女	dele 16-17b	H1085R	—	113 PS
13	女	dele 16-17b	R347H	—	— PI

26	男	F508del	—	高値	PI
47	女	—	—	66	PS
0	女	dele 16-17b	H1085R	113	PS
13	女	dele 16-17b	R347H	—	PI

表1:2019年度に診断されたCF症例のCFTR遺伝子解析

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 NPO 法人嚢胞性線維症支援ネットワークの紹介
小澤祐加 名古屋大学
- 13:20 嚢胞性線維症患者と家族の会について
家族会代表
- 13:30 汗試験、膵外分泌機能検査、治療の現状
成瀬 達 みよし市民病院
- 13:45 Hirschsprung 類縁疾患が疑われ、診断に苦慮した嚢胞性線維症の一例
三谷裕介 金沢大学
- 14:05 嚢胞性線維症と腸内細菌の関係
藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:15 嚢胞性線維症患者の腸内細菌叢解析
福安智哉 名古屋大学
- 14:25 休憩
- 14:35 ジュニスチン-クルクミン併用療法 基礎研究から臨床応用へ
相馬義郎 国際医療福祉大学
- 15:00 呼吸器病変の病態把握と治療
吉村邦彦 東京有隣会有隣病院
- 15:15 偽性 Bartter 症候群を契機に診断された嚢胞性線維症の乳児例
伊藤孝一 名古屋市立大学
- 15:35 全体討論
- 15:55 閉会の挨拶
竹山宜典 近畿大学
- 16:00 閉会

参加者は、54名(主治医14名、看護師1名、管理栄養士5名、薬剤師1名、患者さんとご家族16名、研究班班員4名、登録制度事務局2名、その他11名)であった。

3. ドルナーゼアルファの使用開始年齢調査(図1)

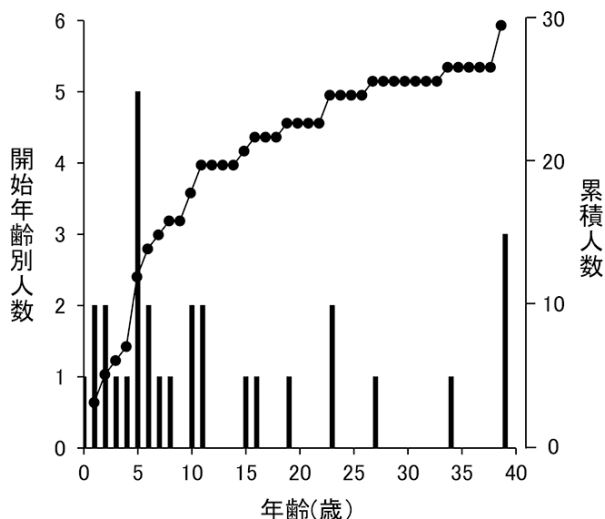


図1:ドルナーゼアルファの使用開始年齢

CF登録制度による2012年から2018年までの集計(全30例)では、ドルナーゼアルファ(プルモザイム®)の開始年齢は5歳が最も多かった(5例)。呼吸器症状の改善を目的として5歳未満に開始した症例が7例あった。成人後に診断され、本剤を開始した症例も7例あった。

4. 汗試験の施行状況

全国から12名の検査依頼を受けた(表2)。呼吸不全などにより来院困難な2例については、みよし市民病院から検査技師を派遣して施行した。汗試験の結果、6名(男性1名、女性5名)がCF確定であった。診断年齢の中央値は14.5歳(3ヶ月~47歳)であった。

性別	年齢	居住県	汗中 CF (mM)		診断	対応
			右	左		
女	47	神奈川	64	67	CF	来院
女	0	石川	109	116	CF	派遣
女	11	愛知	33	32	非CF	来院
男	4	広島	22	24	非CF	来院
男	2	神奈川	36	—	非CF	来院
女	5	愛知	28	27	非CF	来院
女	14	神奈川	105	97	CF	来院
女	18	奈良	64	64	CF	来院
男	1	石川	35	32	非CF	派遣
男	15	愛知	67	64	CF	来院

男	15	愛知	38	39	非CF	来院
女	8	愛知	101	109	CF	来院

(異常高値: ≥ 60 mM、境界領域: 40~59 mM)

表2:2019年度に実施した汗試験

5. 便中膵エラスターゼ

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。2019年度は全国から16名(男性7名、女性9)の検査依頼を受けた(下表)。3例に膵外分泌不全(Pancreatic Insufficiency:PI)を認めた。遺伝子解析または汗試験にてCFと診断された7症例のうち、3例はPIであったが、4名では膵外分泌機能が保たれて(Pancreatic Sufficient:PS)いた。

性別	年齢	居住県	膵外分泌機能	診断
女	1ヵ月	石川	PI/PS	CF
男	7	熊本	PI	CF
女	13	神奈川	PS	CF
女	47	神奈川	PS	CF
男	4	宮城	PS	CF疑
女	11	愛知	PS	CF疑
女	1	福岡	PS	非CF
男	4	広島	PS	非CF
女	13	沖縄	PS	CF疑
男	12	愛知	PS	非CF
女	5	愛知	PS	非CF
男	11ヵ月	沖縄	PS	CF疑
女	18	奈良	PS	CF
男	15	愛知	PS	CF
男	15	愛知	PS	非CF
女	8	愛知	PI	CF

表3:2019年度に実施した便中膵エラスターゼ測定

6. 食生活状況調査

下表に13歳女性のCF患者のBDHQの結果を示す。エネルギー摂取が日本人の食事摂取基準の推定エネルギー必要量に達していなかった。

	実測値	充足率
エネルギー(kcal)	1,934	62
たんぱく質(g)	77	140
脂質(%)	22.3	目標量内
炭水化物(%)	59.5	目標量内
食物繊維(g)	13	81
カリウム(mg)	2,238	102
カルシウム(mg)	321	40
鉄(mg)	8	80
ビタミンD(mg)	5.3	96

ビタミン K(mg)	209	139
ビタミン B1(mg)	1.4	108
ビタミン B2(mg)	1.2	87
ビタミン B12(mg)	17.2	747
ビタミン葉酸(μg)	430	187
ビタミン C(mg)	82	87
食塩(g)	6.7	目標量内
BMI パーセントイル	34.5	—

表 4:CF 患者の BDHQ 解析例

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、医療関係者、基礎研究者を含めた情報交換、③一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 50 名の患者を受け持つ主治医が参加している。啓発活動により診断例が増えている。

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、6 月に設立した NPO 法人 CF 支援ネットワークの紹介、最近診断された CF 症例の提示、基礎研究の進捗状況などの報告と意見交換を行った。今後も引き続き開催し、医療ニーズに答えていきたい。

基礎研究としては、日本人型(東アジア型)CFTR バリエーションに対する分子治療薬の効果を引き続き解析していく。現在までに 22 種類の日本人型 CFTR バリエーションについてクラス分類を行った。CFTR 蛋白の成熟化(グリコシル化)障害のため細胞膜に達しないクラス II バリエーションについては、半数が VX-809(CFTR corrector)に反応することが分かった。

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、健全な子供よりも 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 パーセントイル)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。今後も食事調査を進め、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。

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。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) 嚢胞性線維症に伴う膵外分泌機能不全 石黒洋、藤木理代、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、谷口いつか、成瀬 達、山本明子 胆と膵 40:1299-1302;2019.

2. 学会発表

- 1) 偽性 Bartter 症候群を契機に診断された嚢胞性線維症の日本人乳児例 郡 温子、伊藤孝一、堀いくみ、田中達之、青山幸平、戸川貴夫、齋藤伸治 第 122 回日本小児科学会学術集会(金沢)
- 2) 嚢胞性線維症患者の病態と栄養ケア 藤木理代、石黒 洋、山本明子、竹山宜典、成瀬 達 第 105 回日本消化器病学会総会(金沢)
- 3) 日本における嚢胞性線維症患者の膵外分泌機能、栄養状態および膵酵素補充療法の現状 小澤祐加、山本明子、中莖みゆき、谷口いつか、藤木理代、近藤志保、成瀬 達、竹山宜典、石黒 洋 第 50 回日本膵臓学会大会(東京)
- 4) わが国の嚢胞性線維症(CF)の発症頻度—CF 登録制度からの推定値— 成瀬 達、石黒洋、山本明子、中莖みゆき、小澤祐加、谷口いつか、竹山宜典 第 50 回日本膵臓学会大会(東京)
- 5) 日本における嚢胞性線維症患者の CFTR 遺伝子変異 中莖みゆき、藤木理代、山本明子、山口 誠、谷口いつか、小澤祐加、野村奈央、福安智哉、Liu Libin、樋口万祐子、丹羽永理奈、成瀬 達、石黒 洋 第 43 回全日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第 26 回日本遺伝子診療学会大会合同学術集会(北海道)
- 6) Pancreatic presentation and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. Ishiguro H. 50th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society (Maui, Hawaii)
- 7) Incidence of cystic fibrosis in Japanese. Naruse S, Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Ozawa Y, Taniguchi I, Kondo S, Fujiki K, Futakuchi S, Takeyama Y. 50th anniversary meeting of

American Pancreatic Association and Japan
Pancreas Society (Maui, Hawaii)

- 8) Genetics and pancreatic exocrine status of cystic fibrosis patients in Japan. Kondo S, Fujiki K, Nakakuki M, Yamamoto A, Kozawa Y, Takeyama Y, Naruse S, Ishiguro H. 50th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society (Maui, Hawaii)
- 9) Comparison of pancreatic exocrine status between patients with cystic fibrosis in pediatric and adult age in Japan. Fujiki K, Kondo S, Nakakuki M, Kozawa Y, Yamamoto A, Takeyama Y, Naruse S, Ishiguro H. 50th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society (Maui, Hawaii)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし