

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（順不同） 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（順不同） 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、59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（2019年からはNPO法人嚢胞性線維症支援ネットワークが参画）。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（患者レジストリ）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）と合同で、情報交換会を開催している。2019年6月にはNPO法人CF支援ネットワークが設立された。

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：トービイ®）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、トービイ®は2020年に終了した。

CF の診断には汗の Cl<sup>-</sup>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 2020 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

46 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 9 年目となるが 17 症例の調査票を回収できた。また、本年度は 3 名の CF 患者の *CFTR* 遺伝子解析を実施した。

### 2. CF 情報交換会

2020 年 8 月 22 日に名古屋大学鶴友会館において第 6 回 CF 情報交換会を開催した（オンライン併用によるハイブリッド形式）。

### 3. 汗試験

汗中の Cl<sup>-</sup>濃度はピロカルピンイオン導入法にて測定した。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た。

### 4. 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 PS あるいは PI の判定を行った。

（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

1994 年以降に事務局に登録された 130 例のうち海外で生まれた 7 例を除く 123 例の臨床的特徴は表 1 のようであった。

		全体 (123)	男性 (60)	女性 (63)
診断	確診例	109	53	56
	疑診例	14	7	7
汗中 Cl <sup>-</sup> 濃度	異常高値	99	51	48
	境界領域	6	2	4
	正常	4	1	3
膵外分泌不全		76	38	38
呼吸器症状		108	53	55
胎便性イレウス		44	20	24
家族歴		28	16	12
電解質異常		27	17	10
CF 原因遺伝 子変異数	2	41	17	24
	1	14	7	7
	0	21	12	9
	検査なし	34	19	15
CF 関連肝疾患		17	12	5
CF 関連糖尿病		8	5	3

表 1：日本の CF の特徴

登録されている 18 歳未満の患者の体格（図 1：パーセントイル BMI）は、30 名中 22 名の患者が標準的な体格（50 %ile）に達していなかった。

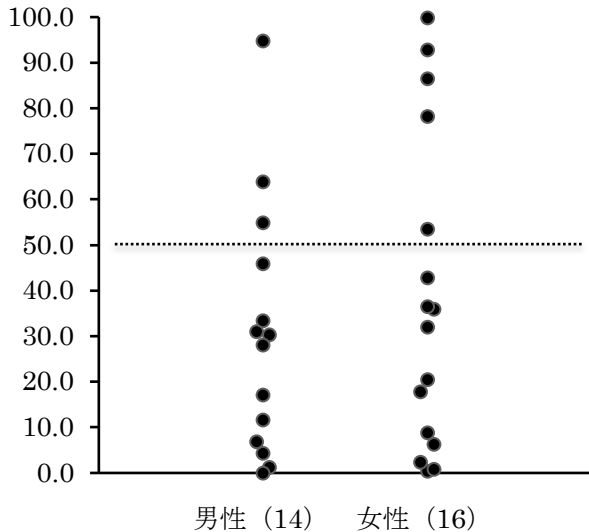


図1：18歳未満のCF患者の体格（%ile BMI）

## 2. CF情報交換会プログラム

13：00 開会の挨拶、日本の嚢胞性線維症の現状、  
トーバイ®について、新型コロナウイルス  
との付き合い方

石黒 洋 名古屋大学

13：20 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

13：40 在宅治療を選択したCF患者との関わりについて—  
全て生ききった18年の生涯—  
長谷伸一 あずき薬局

14：10 CF患者の食事調査

小澤祐加 名古屋大学

14：40 日本人CFTR変異体へのCFTR corrector  
Lumacaftor の効果について

相馬義郎 国際医療福祉大学

15：05 日本のCFに伴う肝障害について

山本明子 名古屋大学

15：25 全体討論

15：50 閉会の挨拶

竹山宜典 近畿大学医学部

## 3. 汗試験の施行状況

新型コロナウイルス感染症の流行による移動困難のため検査依頼は愛知県居住者のみであった（表2）。汗試験の結果で2例がCF確定であった。

症例	性別	年齢	居住県	汗クロライド濃度(mmol/L)		診断	対応
				右	左		
1	男	15	愛知	67	64	CF	来院
2	男	15	愛知	38	39	非CF	来院
3	女	8	愛知	101	109	CF	来院
4	男	3M	愛知	39	-	非CF	派遣
5	男	28	愛知	31	32	CF疑い	来院

表2：汗試験（みよし市民病院）

## 4. 便中膵エラスターゼ検査の施行状況

2017年度から迅速試験を導入して、72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。

2020年は全国から15名の検査依頼を受け（表3）、4例がPIであった。CF患者8名のうち3名がPIであった。CF以外では、膵無形成（症例10）で膵外分泌機能を認めなかった。

症例	性別	年齢	居住県	膵外分泌機能	診断
1	女	18	石川	PS	CF
2	男	15	愛知	PS	CF
3	女	1	石川	PS	CF
4	男	15	愛知	PS	喘息
5	女	8	愛知	PI	CF
6	女	15	愛知	PS	CF
7	女	25	沖縄	PS	トリソミー3q2
8	男	9	熊本	PI	CF
9	女	17M	石川	PS	CF
10	男	10M	岐阜	PI	1GATA6 遺伝子異常症・膵無形性
11	女	5D	東京	PS	胎便性イレウス
12	男	2	福井	PI	CF
13	女	6	福岡	PS	先天性好中球減少症
14	女	7	愛知	PS	輪状膵 膵萎縮
15	男	4	福岡	PS	Schwachman Diamond 症候群

表3：便中膵エラスターゼ（みよし市民病院）

#### D. 考察

2012年頃に日本国内で3種類のCFの基本治療薬（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：トービイ®）が使えるようになり、予後は改善してきている（図2）。しかし、欧米（平均生存期間：30～40年）と比べると依然として悪い。

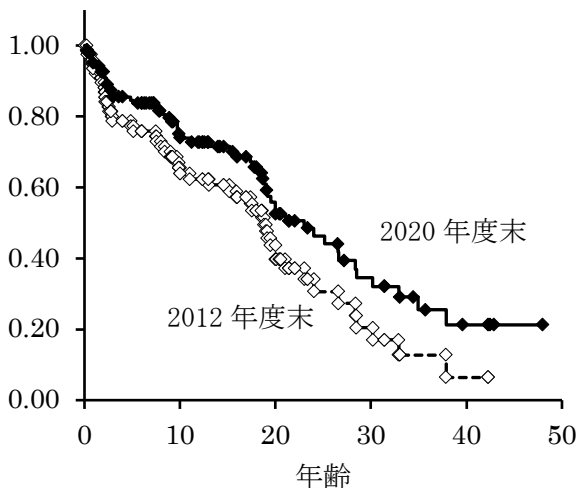


図2：CF患者の生存期間（2012年度末と2020年度末の比較）

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～）に全国から59名の患者を受け持つ主治医が参加している。

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、CF家族会と合同で（昨年度からはNPO法人CF支援ネットワークも参画）、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、新型コロナウイルスとの付き合い方、在宅医療、食事調査、基礎研究の進捗状況などの報告と意見交換を行った。今後も引き続いて開催し、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。これまでに、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ことが知られている。本調査研究でも、18歳未満の登録患者の70%以上が標準的な体格に達していなかった（図1）。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。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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 嚢胞性線維症 石黒 洋、相馬義郎、山本明子  
[増大特集]難病研究の進歩 生体の科学71：436-437；2020.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし