

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（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二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）の予後を改善するためには、臨床データの集積、医療関係者・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（患者レジストリ）には、現在、全国の 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（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）。診断に必要な検査については、*CFTR* 遺伝子解析が 2022 年度から保険収載されることになった。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についても保険収載を要望していく。

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潜性（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きたす難病である。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、合同で活動している。

日本における CF の診療体制の問題点の 1 つは、診断に必要な *CFTR* 遺伝子解析、汗試験、便中膵エラスターゼがいずれも保険収載されていないことである。また、汗採取装置も承認されていない。

汗のクロライド濃度は、*CFTR* クロライドチャネ

ル機能を反映している。汗のクロライド濃度の異常高値は、CF の診断に必須の診断項目である。本検査は医薬品医療機器法上未承認のため、みよし市民病院では、全国の主治医の紹介にて来院された患者さんに無償で施行している。

CF において、*CFTR* 遺伝子変異により *CFTR* クロライドチャネル機能が完全に失われると膵液の分泌とアルカリ化が障害される。その結果、膵導管は粘稠な膵液と蛋白栓により嚢胞状に拡張し、腺房は萎縮し、小葉間および小葉内の線維化が進み、膵嚢胞線維症の病理象を示す。膵臓の酵素分泌が正常の10%未満となると、食物の消化ができず脂肪便など膵外分泌機能不全 (Pancreatic Insufficiency:PI) の症状をしめす。膵エラスターゼは安定な酵素であり、便中に排泄される。そこで便中の膵エラスターゼ濃度を測定することにより膵外分泌機能を間接的に評価することができる。便中膵エラスターゼ試験は、ヒト膵エラスターゼに特異的なモノクローナル抗体を用いて、便中の濃度を免疫学的測定する検査である。便を採取して膵エラスターゼの濃度を測定するだけで良いので、患者の負担はなく、乳児から成人まで簡単に施行できる。本検査は医薬品医療機器法上未承認のため、みよし市民病院において無償で施行している。

CF 登録制度（患者レジストリ登録）、全症例の経年調査、*CFTR* 遺伝子解析、汗試験、便中膵エラスターゼ測定など 2021 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

本年度は CF 登録制度を始めて 10 年目である。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た。

2. CF 患者の *CFTR* 遺伝子解析

1) CF が疑われた 12 名の患者の *CFTR* 遺伝子解析を実施した。*CFTR* 遺伝子の全 27 エクソン領域とその近傍（約 300~600bp）およびプロモーター領域約 1,100bp のシーケンスに加えて、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) によるゲノム・リアレンジメントの解析を実施した。

2) 2019 年度に同定した新規 copy number variant (cnv) である dele promoter について、欠失範囲を解析した。

3. 汗試験

汗中の Cl⁻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

全国の主治医から送付された便は、まず、イムノクロマトグラフィーを用いた迅速試験 (Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo 社) により、膵外分泌不全無し (pancreatic sufficient:PS) あるいは膵外分泌不全有り (pancreatic insufficient:PI) の判定を行い、結果は翌日までに主治医に報告した。後日、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法にて定量測定を行い、最終報告とした。

5. CF 情報交換会

2021 年 8 月 21 日に名古屋大学鶴友会館において第 7 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)。

6. オンライン相談

診断、治療方針、栄養指導、日本での診療体制などについて、主治医と保護者から問い合わせがあり、事務局がオンライン (Zoom) による相談に応じた。

7. 疾患別個票の修正と学会承認

重症度分類および膵外分泌不全の検査について、厚生労働省健康局難病対策課の指導を受けながら、修正した。また、同時に学会承認の準備を進めた。

(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 (2008-0650、2012-0310) 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

24 症例の調査票を回収した。また、2 名の患者の死亡の報告があった。

2. CF 患者の CFTR 遺伝子解析

1) 本年度新たに CF と診断された 6 症例の CFTR 遺伝子解析のデータを表 1 に示す。これまでに報告がない 3 種類の新規 (pathogenic) バリエント (dele 20、L812fsX、c. 1340-3C>G) が検出された。

年齢	性別	バリエント —1	バリエント —2	汗 Cl ⁻ (mM)	PS/PI
0.5	男	405+1G->A	dele 20	150	PI
1	女	L812fsX	dele 16-17b	150	PI
5	男	F508del	1949del184	未	PI
5	女	dele 16-17b	c. 1340-3C>G	未	PI
0.2	女	c. 2989-2A>G	c. 2989-2A>G	未	未
31	男	F508del	5T	未	PS

表 1 CF 患者に検出された CFTR バリエント

2) 新規 cnv である dele promoter について、欠失範囲を確定した。リアルタイム PCR により切断点のある範囲を狭めた後に、欠失領域を含む PCR を行い、PCR 断片を TA クローニングしシーケンスした。その結果、CFTR 遺伝子の exon1 とプロモーター部、さらに上流の ASZ1 遺伝子を含む約 138kb の欠失であることが分かった（論文発表 1）。

3. 汗試験

COVID-19 パンデミックの影響で 5 名の実施に留まった（表 2）。1 例は生後 41 日目の患者の検査依頼で当院の技師を派遣したが、発汗量が少なく汗を採取できなかった。検査できた 4 例の内、症例 4 は副鼻腔炎と気管支喘息があり CFTR 遺伝子にアミノ酸置換を伴うバリエント (p. Glu217Gly, p. Arg1453Trp) を認めたが、汗 Cl⁻濃度は正常範囲であり、CFTR 遺伝子関連疾患と思われた。

性別	年齢	居住 県	汗 Cl ⁻ (mmol/L)		診断	対応
			右	左		
男	8	愛知	45	46	CF、喘息、 ネフローゼ	来院

女	17	京都	24	27	慢性気道感染	来院
女	8	京都	32	35	気管支拡張症	来院
男	13	愛知	33	32	CFTR 関連疾患	来院

表 2 汗試験（みよし市民病院 2021 年度）

4. 便中膵エラスターゼ

全国から 14 名の検査依頼を受け、10 例が PI であった（表 3）。迅速試験で PS と判定したが、後日、ELISA 法による定量試験で PI と判定された症例は 3 例あった。その内 2 例は 150~200 μ g/g の領域にあり、定性試験の限界と思われた。この検査は便の郵送で済むためパンデミックの影響を受けなかった。

性別	年齢	居住 県	定性	定量	判定	診断
男	8	愛知	+	455	PS	喘息 ネフローゼ
女	2	石川	+	152	PI	CF 胎便性イレウス
男	5	長野	-	0	PI	CF、肝硬変
男	4	福岡	+	46	PI	Shwachman- Diamond
女	1	大阪	-	0	PI	胎便性イレウス
女	19	愛知	+	634	PS	MODY8 疑
女	1	宮城	-	0	PI	Shwachman- Diamond 疑
男	3	福井	+/-	2	PI	CF
男	0	北海道	+/-	0	PI	CF
男	9	神奈川	+	513	PS	脂肪便
女	5	大分	-	0	PI	CF
女	0	沖縄	-	4	PI	CF
男	1	宮城	+	490	PS	CF 疑
女	0	静岡	+	161	PI	超低出生体重、 イレウス

表 3 便中膵エラスターゼ（みよし市民病院 2021 年度）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

5. CF 情報交換会

プログラムは以下の通りである。53 名が参加した
（主治医 11、管理栄養士 3、患者さんご家族 10、
研究班員 6、事務局 6、その他 17）。

13 : 00 日本の嚢胞性線維症の現状

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

小澤祐加 名古屋大学

13 : 20 汗試験および便中膵エラスターゼ試験

成瀬 達 みよし市民病院

13 : 35 嚢胞性線維症の食事調査、食事相談、レシ
ピ紹介

小澤祐加 名古屋大学

藤木理代 名古屋学芸大学

14 : 00 世界から見た我が国の肺移植の現状と未来

芳川豊史 名古屋大学

15 : 05 当初 Hirshsprung 病類縁疾患と診断し、短
腸症候群として治療を受けていたが、呼吸
不全を契機に Cystic Fibrosis と診断した
乳児例

石川 淑 北海道立子ども総合医療・療育
センター

15 : 20 日本人 H1085R および L441P-CFTR 変異体
に対する Vertex 発現増強薬の効果について
清水正浩、大川詩織、松澤由佳、金子すず
な、深田侑希、直井佑太、成田和希、石塚
柊太、小川亜美、小川未裕、大塚悠花、黒
澤歩実、君島莉央、相馬光流、中尾香菜子、
相馬義郎 国際医療福祉大学

15 : 35 中学生～高校生、嚢胞性線維症、移植後の
新型コロナワクチン接種について

石黒 洋 名古屋大学

15 : 45 両親をドナーとして生体肺移植を施行した
嚢胞性線維症の 10 歳男児例

辻 百衣璃、手塚純一郎 福岡市立こども
病院

16 : 00 全体討論

16 : 10 閉会の挨拶

竹山宜典 近畿大学

6. オンライン相談

1) 4 月 9 日（金）20～21 時

13 歳女性の CF 患者さんの主治医から相談

「これまで消化器症状が主で、肺炎で入院するよう
なことはなかったが、最近咳がひどく息切れを起こ
すようになり、肺機能が落ちてきている。」

メンバー：主治医、同年代の CF 患者の診療経験の
ある小児科医（5 名）、肺理学療法 of 専門家、事務局
検討内容：肺内パーカッションベンチレーター（IPV）
の適応、肺移植実施施設への紹介のタイミング

2) 6 月 16 日（水）10～12 時

10 歳女性の CF 患者さんの保護者から相談

「体重が増えない（パーセンタイル BMI < 10）。比
較的元気で、体育の授業にも参加できている。」

メンバー：保護者、管理栄養士、事務局

検討内容：食事調査をもとにした相談

3) 7 月 4 日（日）21～23 時

0 歳の CF 男児（PS、F508del と R347H の複合ヘテロ
接合）の保護者（ドイツ人夫婦）から相談

「日本（横浜）に移住したいが、CF の医療体制は？」

メンバー：保護者、事務局

検討内容：横浜で CF の診療経験のある病院の紹介、
日本で使える治療薬の説明

4) 9 月 3 日（金）13～14 時

5 歳の CF 女児の主治医から相談（診断前）

「胎便性イレウス、直腸脱、乳幼児喘息、発育障害、
脂肪便、胸腹部 CT で気管支拡張症と肺萎縮」

メンバー：主治医と同院小児科医（2 名）、事務局
検討内容：CFTR 遺伝子解析と汗試験の進め方、治
療の進め方（リパクレオン®など）

5) 11 月 19 日（金）10～11 時

5 歳の CF 女児の保護者から相談（診断後）

「胎便性イレウス、直腸脱、乳幼児喘息、発育障害、
脂肪便、現在は痰が多いことを除けば元気だが、今
後が不安」

メンバー：保護者、事務局、管理栄養士

検討内容：CF についての全般的な説明、食事内容
の注意点

7. 疾患別個票の修正と学会承認

改訂のポイントを以下に示す。

1) 診断基準 B. 検査所見 2

BT-PABA 試験は膵外分泌障害の診断に有用であるが、膵外分泌不全 PI (膵外分泌機能がおおむね 15% 以下に高度に障害され膵消化酵素補充療法が必要な状態) の判定ができないうえ、6 時間の全尿の採取を必要とするため乳幼児では実施が難しい。膵外分泌不全 PI は便中膵エラスターゼで判定することとする。

2) 重症度分類

Stage-0~4 の分類を、以下のように Stage-0~3 と簡略化する。

Stage-0 呼吸器異常及び栄養（膵・肝臓）障害が無い

Stage-1 呼吸器異常が軽度又は栄養（膵・肝臓）障害が軽度

Stage-2 呼吸器異常が中等度又は栄養（膵・肝臓）障害が中等度

Stage-3 呼吸器異常が重度又は栄養（膵・肝臓）障害が重度

※呼吸器異常と栄養（膵・肝臓）障害の重症度が異なる場合、より重症度の高い障害で Stage を判断する。

※Stage-2 以上を医療費助成の対象とする。

3) 呼吸器異常の重症度判定（表 4）

現行は肺機能検査の%FEV₁ で分類するが 6 歳未満では肺機能検査の実施が難しいため、酸素飽和度 (SpO₂) または胸部画像所見 (CT、単純 X 線) でも判定できるようにする。酸素飽和度 (SpO₂) の基準は喘息急性増悪度のものと同じとする。胸部 CT のスコアは欧米で用いられている基準 (Brody, *J Thorac Imaging* 2006 ; Judge, *Chest* 2006) を簡略化したものを用いる。

	%FEV ₁	SpO ₂ (室内気)	胸部画像所見
正常	90%以上	>95%	所見無し
軽度	70%以上 90%未満		1~2 項目有り
中等度	40%以上 70%未満	91%以上 95%以下	3~4 項目有り
重度	40%未満	<91%	5 項目有り

注：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。

※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、肺実質陰影（嚢胞、無気肺、肺炎）の 5 項目とする。

表 4 呼吸器病変の重症度分類（案）

4) 栄養障害の重症度判定（表 5）

現行は BMI で分類するが、膵消化酵素補充療法によって改善しうるため、膵（外分泌）障害または肝障害でも判定できるようにする。

	体格		膵障害	肝障害
	18 歳未満 %ile BMI	18 歳以上 BMI		
正常	50 以上	22 以上	—	—
軽度	25 以上 50 未満	18.5 以上 22 未満	膵外分泌障害	胆汁うっ滞型 肝機能障害 ~肝硬変 (Child-Pugh A)
中等度	10 以上 25 未満	16 以上 18.5 未満	膵外分泌不全	肝硬変 (Child-Pugh B)
重度	10 未満	16 未満	膵外分泌不全	肝硬変 (Child-Pugh C) 又は 食道静脈瘤破裂

表 5 栄養障害の重症度分類（案）

学会承認については、日本小児呼吸器学会および日本小児栄養消化器肝臓学会と協議している。

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、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 50 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年度から毎年、CF家族会と合同で（2019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、日本における肺移植の現状についての講演を企画し、食事調査・食事相談・レシピ紹介、中学生～高校生・嚥食性線維症・移植後の新型コロナワクチン接種について情報提供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。また、本年度は、主治医や保護者を対象としたオンライン相談を5回実施した。

診断に必要な検査の保険収載については、CFTR遺伝子解析が2022年度から保険収載されることになった。今後は、遺伝子解析はかずさDNA研究所で実施され、検出されたバリエーションの病原性などについて名古屋大学健康栄養医学研究室がコメント（遺伝学的検査報告書作成支援業務）する体制となる。必要に応じて、当研究室が追加解析したり、主治医から臨床情報を提供いただいて汗検査や便中膵エラスターゼ検査を案内することになる。

疾患別個票の学会承認について各学会（日本小児呼吸器学会、日本小児栄養消化器肝臓学会）と協議する一方で、厚生労働省健康局難病対策課の指導を受けながら個票の修正を進めた。特に重症度判定について、呼吸機能検査の実施が困難な乳幼児や小児を対象とした基準を作成した。この年齢の患者は、難病ではなく小児慢性特定疾病の手続きで医療・社会的補助を受けるのが原則だが、臨床の実状に即したものに修正することとした。

E. 結論

CFの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。また、診療体制を確立するために、汗検査と便中膵エラスターゼ検査の保険収載を要望していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Japanese siblings of cystic fibrosis with a novel large heterozygous deletion in the CFTR gene. Kawase M, Ogawa M, Hoshina T, Kojiro M, Nakakuki M, Naruse S, Ishiguro H, Kusuhara K. Front Pediatr 2022, 9: 800095.
- 2) Focal biliary cirrhosisと門脈圧亢進症をともなう嚥食性線維症の1例 山本明子、伊藤孝一、成瀬 達、服部日出雄、中莖みゆき、藤木理代、石黒 洋 日消誌 2021, 118: 686-697.
- 3) 嚥食性線維症 石黒 洋、中莖みゆき、小澤祐加、山本明子 膵臓症候群 日本臨床 2021: 57-61.
- 4) 膵嚥食性線維症（嚥食性線維症） 成瀬 達、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、小澤祐加、山本明子、石黒 洋 胆と膵 2021, 42: 937-941.

2. 学会発表

- 1) 日本の嚥食性線維症患者のCFTRバリエーションと膵外分泌機能 パネルディスカッション「膵内外分泌機能障害の診断と治療」 山本明子、中莖みゆき、成瀬 達、小澤祐加、藤木理代、近藤志保、竹山宜典、石黒 洋 第51回日本膵臓学会大会（東京）2021.9.
- 2) 嚥食性線維症患者の腸内細菌叢解析 福安智哉、藤木理代、中村浩平、鈴木 徹、成瀬 達、山本明子、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、石黒 洋 第52回日本膵臓学会大会（東京）2021.9.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし