

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 近畿大学病院）  
成瀬 達（みよし市民病院）  
石黒 洋（名古屋大学 総合保健体育科学センター）  
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）  
藤木理代（名古屋学芸大学 管理栄養学部）  
伊藤健太（あいち小児保健医療総合センター 総合診療部）  
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）  
伊藤孝一（名古屋市立大学医学部附属東部医療センター小児科）  
山本明子（名古屋大学 総合保健体育科学センター）

**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、診断に必要な検査体制の充実、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 51 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 CF 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、検出されたバリエーションの病原性について名古屋大学健康栄養医学研究室がコメントする体制となっている。汗試験と便中膵エラスターゼ試験はみよし市民病院で受けることができるが保険収載されていない。

### A. 研究目的

嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis : CF）は、CF Transmembrane conductance Regulator（CFTR）というクロライドイオン（Cl<sup>-</sup>）チャンネルを原因分子とする常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患である。日本では出生 100 万人に 2 人程度と極めて稀な疾患である。乳児期に発症することが多く、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染などをきたし、生存期間の中央値は男性 26.5 歳、女性 21.1 歳と予後不良の難病である。2011～2013 年にドルナーゼアルファ、トブラマイシン吸入薬、高力価リパーゼ製剤が承認され、早期に治療を開始することにより予後が改善してきている。しかし、欧米（平均生存期間は 40 歳前後）に比べて予後は悪く、日本

型 CFTR バリエーションの分子治療薬（CFTR modulator）への感受性を検討する必要がある。

CFTR 遺伝子解析が 2022 年度から保険収載された。かずさ DNA 研究所が次世代シーケンサーを用いて解析し、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する体制となっている。一方、診断に必要な汗試験、便中膵エラスターゼ測定は保険収載されていない。みよし市民病院では、全国の患者さんの主治医からの紹介を受けて、汗試験と便中膵エラスターゼ試験を無償で施行し、早期診断を支援している。

CF では CFTR 遺伝子バリエーションにより CFTR Cl<sup>-</sup>チャンネル機能が喪失し、汗腺における汗の Cl<sup>-</sup>

の再吸収が障害され「塩辛い汗」になる。CFの診断は、汗を採取してCl<sup>-</sup>濃度を測定して、一定以上の濃度（>60 mmol/L）であることを確認することが国際的に定められている。また、この病気では、膵臓の導管が粘稠な膵液により嚢胞状に拡張し、腺房は萎縮して線維化が進み、膵嚢胞線維症となる。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となる。膵エラスターゼは安定な膵酵素であり、便を採取して濃度を測定するだけで膵外分泌機能不全の判定ができるので、患者さんの負担はなく乳児から成人まで簡単に施行できる。

日本のCF診療の課題の1つに栄養状態の改善がある。多くの患者が高力価パンクレリパーゼ腸溶剤を服用しているにもかかわらず栄養状態が不良であり、こうした患者では頑固な便秘や腹部膨満などの消化器症状のため十分な食事を摂取できていない。CF患者では腸内フローラが乱れているという欧米からの報告があるが、腸内フローラは人種や食習慣の影響を受けやすいため、日本の患者の腸内フローラの解析および食事調査を行っている。

本稿では、CF登録制度（患者レジストリ登録）による全症例の経年調査、CFTR遺伝子解析、汗試験、便中膵エラスターゼ測定の結果などを中心に2023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

極めて稀な疾患であるCFに関する医療情報を主治医の間で共有するために、2012年にCF登録制度（患者レジストリ：事務局は名古屋大学健康栄養医学研究室）が始まった。本年度はCF登録制度を始めて12年目である。40名の登録患者（男性17名、女性23名）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. CFTR遺伝子解析

かずさDNA研究所で実施されたCFTR遺伝子解析の結果について、遺伝学的検査報告書作成

支援業務を行った。また、主治医の希望により、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。

### 3. 汗試験

ピロカルピンイオン導入法（Webster汗誘発装置3700、Macroduct汗収集システム）によって汗を採取し、Cl<sup>-</sup>濃度を測定した（Sweat・Check<sup>TM</sup>汗伝導度アナライザー）。汗試験と便中膵エラスターゼ迅速試験（下記）はみよし市民病院（成瀬達、二口祥子、近藤啓彰、尾崎真代）で実施した。

### 4. 便中膵エラスターゼ試験

送付された便は、まず、イムノクロマトグラフィを用いた迅速試験（Pancreas Elastase 1 Quick、ScheBo社、基準値は200 µg/g）により、膵外分泌機能不全無し（pancreatic sufficient：PS）あるいは膵外分泌機能不全有り（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。定量測定は名古屋女子大学健康科学部（近藤志保）と共同で実施した。

### 5. CF患者の腸内細菌叢

昨年度に引き続いて、三重短期大学食物栄養学科（福安智哉）、岐阜大学応用生物科学部（中村浩平）との共同で、CF患者の便から抽出した16S rRNA遺伝子のv3-v4領域のデータをmothur（ver1.41）とR（ver3.6.1）を用いて解析した。

### 6. CF情報交換会

CFの診療に携わる医療関係者、患者さんとその家族、基礎研究者の連携を保つために、2015年より“嚢胞性線維症患者と家族の会”と合同で情報交換会を毎年開催している。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。

2023年8月19日に名古屋大学鶴舞キャンパス鶴友会館会議室において第9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）。

### 7. オンライン相談

2021年度から患者の保護者や主治医の要望に応じてオンライン相談を実施している。

### 8. 日本型 CFTR バリエーションの分子病態

培養細胞に Q98R-CFTR を安定発現させ、CFTR modulator が Q98R-CFTR の細胞膜への発現を増強させるかどうかを解析した。

（倫理面への配慮）

1. CF 登録制度を利用した症例調査、CFTR 遺伝子解析および腸内細菌叢の解析は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会（2008-0650-3、2012-0310-3、2022-0001）の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を文面で得て実施した。
2. 全国の医療機関からの汗試験の依頼は、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

17 症例の調査票を回収した。また、5 名の患者を新たに登録した。

### 2. CFTR 遺伝子解析

2023 年度は 18 症例に医療保険による CFTR 遺伝子解析が実施され、初年度 2022 年度の 7 症例より増加した。

3 症例は両アレルに CF-causing バリエーションが検出され CF (definite) と診断された。

7 症例は片アレルのみに病原性のあるバリエーションが検出された。CFTR の軽度の機能低下が病態に関わっている可能性があり、一部の症例は CF (probable) と診断される。

### 3. 汗試験

4 例に汗試験を施行した（表 1）。来院が困難な 1 例については、みよし市民病院の検査技師を派遣して検査を行なった。汗試験の結果、CF と診断されたのは 2 例であった。

症例	性別	年齢	居住県	汗[Cl <sup>-</sup> ] (mmol/L)		診断	対応
				右	左		
1	女	44	神奈川県	24	27	気管支拡張症	来院
2	女	10	愛知県	45	46	びまん性汎細気管支炎	来院
3	男	6	京都府	74	-	CF	派遣
4	男	47	福岡県	87	85	CF	来院

表 1. 汗試験（みよし市民病院 2023 年度）

症例 2（びまん性汎細気管支炎）は境界領域であったため経過観察となった。

症例 4 は副鼻腔気管支症候群として少量マクロライド療法を続けていたが、効果に乏しく喀痰から黄色ブドウ球菌が検出されていた。汗 Cl<sup>-</sup>濃度は 87（左腕）、85（右腕）mmol/L と異常高値を示し CF と診断された。便中膵エラスターゼは正常であった。このような症例では CF が鑑別診断に上がりやすく、47 歳と遅い年齢での診断となった。

### 4. 便中膵エラスターゼ試験

10 例に施行した（表 2）。来院を要せず便検体の郵送で済むため、岩手県から沖縄県を含む広範な地域の依頼に応えることが可能であった。

性別	年齢	居住県	定性	定量 (μg/g)	判定	診断
男	5M	岩手	-	100	PI	CF
女	1	広島	-	2	PI	CF・ターナー症候群
男	1M	大阪	+	479	PS	脂肪便未熟児
男	6M	沖縄	-	0	PI	CF
女	9	福井	+	848	PI	びまん性細気管支炎
男	6	福岡	+	41	PI	Schwachman Diamond 症候群
女	4	石川	+	104	PI	CF

						(経過観察)
女	9	福岡	±	7	PI	CF
女	46	福岡	+	792	PS	CF
女	9	神奈川	-	0	PI	CF

表 2. 便中脛エラスターゼ試験（2023 年度）

CF の診断を受けた 7 例のうち PI は 6 例、PS は 1 例であった。CF 以外で PI であったのは Schwachman Diamond 症候群 1 例であった。

### 5. CF 患者の腸内細菌叢

CF 患者 14 名および健常者 25 名を対象として解析した。図 1 に LEfSe 解析の結果を示す。

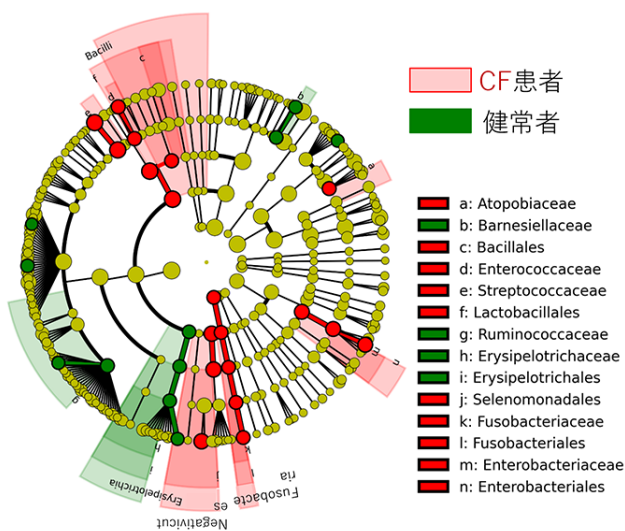


図 1. CF 患者の腸内細菌叢のクラドグラム図

CF 患者では、有機酸を産生する Lactobacillales、短鎖脂肪酸を産生する Ruminococcaceae、Butyricoccus、Lachnospiraceae、潰瘍性大腸炎や大腸がんに関連する Fusobacterium、大腸がんやうつ病に関連する Alistipes といった菌種が少ないことを示している。

### 6. CF 情報交換会

2023 年度（第 9 回）は 48 名が参加した（主治医 11 名、管理栄養士 7 名、薬剤師 2 名、患者さんご家族 11 名、研究班員 3 名、事務局 4 名、その他 6 名、NPO 4 名）。2023 年度は“子どもアドボカシー”をトピックとした。プログラムは以下の通りである。

- 13 : 00 日本の嚢胞性線維症の現状  
小澤祐加 名古屋大学健康栄養医学
- 13 : 15 NPO 法人 CF 支援ネットワークの報告  
福井佐和、小澤祐加
- 13 : 25 CF 関連肝疾患の兄妹例  
新垣洋平 那覇市立病院小児科
- 13 : 45 鼻粘膜 CFTR トランスクリプトの解析  
中莖みゆき 名古屋大学健康栄養医学
- 14 : 00 症例提示  
永井悠史 長野県立こども病院
- 14 : 30 自分のことは自分で決める  
—権利擁護（アドボカシー）を考える—  
中澤未美子 山形大学学術研究院
- 14 : 55 米国における子どもアドボカシー  
伊藤健太  
あいち小児保健医療総合センター
- 15 : 25 日本人 Q98R-CFTR 変異体への白人型 CF 治療薬の効果  
高橋柚妃、中島乃愛、齋藤佑香、小林可奈、植松咲貴、有泉咲良、小林 結、尾崎若菜、諏訪慶光、谷口 舞、君島莉央、相馬光流、中尾香菜子、中川 大、古田忠臣、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、中部大学応用生物学部 応用生物化学科、東京工業大学生命理工学院
- 15 : 55 閉会の挨拶  
竹山宜典 大阪暁明館病院外科

### 7. オンライン相談

- 1) CF 兄妹例の保護者から、兄（7 歳）の食道静脈瘤について今後の経過や将来の肝移植の可能性などについて相談を受けた。
- 2) CF 疑いの双子（7 歳男児）の保護者（日本在住の米異国人）から、診断の過程や CF だった場合の治療薬などについて相談を受けた。
- 3) 先天性両側精管欠損があり CFTR 遺伝子解析を受けた 1 歳男児の保護者から、検出された CFTR バリエント（片アレルに p.Ile556Val : CF-causing ではない軽症のバリエント）の健康への影響について相談を受けた。

## 8. 日本型 CFTR バリエントの分子病態

Q98R-CFTR は CFTR corrector（Lumacaftor、Tezacaftor、Elexacaftor：Vertex 社）の投与によって、細胞膜上での発現が有意に増強された。Vertex corrector が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性を強く示唆している。

### 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診断に必要な検査体制の充実、③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、④一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 51 名の患者を受け持つ主治医が参加している。

CF は予後が悪い難病であり、早期に診断して適切な治療と生活指導を行う必要がある。2023 年度は 47 歳になって診断できた 1 例があり、汗試験が手軽に施行できる診療体制が必要である。栄養状態の把握と重症度の推測に便中膵エラスターゼ試験が有用である。これらの検査が保険収載されるまで、みよし市民病院は、全国の患者さんに両試験を提供して、患者さんの予後改善に寄与していく。

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“子どもアドボカシー”をトピックとして講演を企画した。今後も引き続いて開催してニーズに答えていく。

欧米では、基本的な対症療法に加えて、根本的な治療として CFTR modulator の内服治療が行われている。米国では 10 歳以上の患者の 80% が使用している。クラス II バリエントに対しては CFTR corrector（細胞膜に移行させる）、クラス III バリエントに対しては CFTR potentiator（チャンネルを開口させる）が用いられる。日本の CF

の予後を改善するためには CFTR modulator の導入が必要であり、日本型 CFTR バリエントの分子病態（クラス分類など）および CFTR modulator への反応性の解析を続けていく予定である。

### 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、診断に必要な検査体制の充実、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. 研究発表

#### 1. 論文発表

Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, Fujiki K, Kondo S, Okada T, Fukuyasu T, Yamaguchi M, Taniguchi I, Nomura N, Liu L, Higuchi M, Niwa E, Sohma Y, Naruse S, Takeyama Y, Ishiguro H. *J Hum Genet* 2023, 68 (10): 671-680.

#### 2. 学会発表

嚢胞性線維症患者と家族への多職種による医療支援 ワークショップ「膵疾患患者・家族へのチーム医療による支援」 小澤祐加、藤木理代、山本明子、中莖みゆき、近藤志保、福安智哉、山口 誠、谷口いつか、野村奈央、樋口万佑子、丹羽永理奈、成瀬 達、竹山宜典、石黒洋 第54回日本膵臓学会大会（福岡）2023.7.

### 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