

腓嚢胞線維症（嚢胞性線維症 CF）登録制度

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

共同研究者

山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）、中莖みゆき（名古屋大学大学院健康栄養医学）
成瀬 達（みよし市民病院）、吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）
下瀬川徹、正宗 淳、菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

CF 登録制度のメンバー

【研究要旨】

腓嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）の診断と治療に関する情報を主治医と研究者の間で共有することを目的として、2012年度に登録制度を立ち上げ、ウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を作成した。登録制度には、CF の診療にあたる主治医（現在、25名の患者を受け持つ23名）、診断あるいは治療に関する助言のできる相談医、汗試験あるいは遺伝子診断を提供できる協力施設、栄養学の専門家、原因分子 CFTR の専門家などが参加している。2013年度より、東北大学と名古屋大学の倫理委員会の承認を得て、この制度を利用して、患者の病状の変化を1年毎に調査することとした。初回調査では、2012年以降に亡くなった患者を含めて、23例（男性11例、女性12例）の調査個人票が得られた。年齢の中央値は9歳であった。診断基準の項目である汗中 Cl^- 濃度の高値、腓外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴は、それぞれ、21例（ほかの2例は境界域）、18例、21例、8例、3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル中、30アレルに CF 原因遺伝子変異が検出された。

A. 研究目的

腓嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl^- チャネルは全身の上皮膜細胞に発現し、機能不全の程度により、腓、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため、多彩な病態を示す。CF は欧米人に多いが、日本を含めアジアでは極めて稀である。

厚生労働省の難治性腓疾患に関する調査研究班は、5年毎に CF の全国疫学調査を実施し、拾い上げられた症例の臨床経過を調査した。調査により、1年間の受療患者は15～20人、臨床経過は白人の CF と似ているが乳幼児期までに死亡する超重症例が多い、入退院を繰り返し生活の質と予後が悪く平均生存期間は20歳に満たないなど、わが国の CF の実態が明らかにな

った¹⁾。これに加えて、大きな問題は、欧米で標準的に使われている治療薬が国内で販売されていない、遺伝子診断 (CFTR 遺伝子解析) と機能診断 (汗中 Cl^- 濃度測定による CFTR 機能の評価) の体制が整っていない、主治医となった医師が参考にできる情報が国内にほとんど無いことであった。

CF の基本薬 (プルモザイム[®]: ドルナーゼアルファ、トービー[®]: トブラマイシン吸入薬、リパクレオン[®]: 高力価脂肪分解酵素) については、国内での治験が行われていないが、厚生労働省が海外でのデータを基に発売を許可し、2012年度中に3剤ともに使えるようになった²⁾。遺伝子診断の体制は整い、日本人あるいはアジア人種に特有の CFTR 遺伝子変異が検出されている^{3,4)}。機能診断についても、欧米で用いられている標準機器の輸入と使用が2012年度に承認され、指先からの精神性発汗の Cl^- 濃度を測定する簡易法⁵⁾ と併せて、国内

の3施設で機能診断が可能になった。また、当研究班では、CFの診療に関する情報を共有することを目的として、2012年にCF登録制度を立ち上げ、ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開設した⁶⁾。現在、CF患者を受け持つ主治医(23名)、診療の助言ができる相談医(12名)、遺伝子診断および機能診断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。そして、2013年度より、CF登録制度に参加している医師が受け持つCF患者の臨床経過を1年毎に追ひ、新規承認薬の効果と副作用を検証することとした。

B. 研究方法

1. CF登録制度の事務局を、名古屋大学総合保健体育科学センター大学院医学系研究科健康栄養医学研究室に置いた。
2. 主治医登録は、2009年の全国疫学調査に協力いただいた主治医、および事務局が汗中Cl⁻濃度測定あるいはCFTR遺伝子解析の依頼を受けた主治医に依頼した。また、プルモザイム[®]、トービイ[®]、リパクレオン[®]を販売する製薬会社に、これらの薬を処方した主治医に対して事務局へ連絡するように伝達を依頼した。
3. CF登録制度に登録されている主治医宛に、研究計画書、患者への説明書及び同意書、調査個人票(資料1)を送付し、回収された23症例の調査個人票を解析した。

(倫理面への配慮)

1. 個人情報の保護のための取り決め
 - 1) CFは稀少疾患であるため、注意をしないと個人が特定される恐れがある。事務局、主治医、相談医、および製薬会社は、登録制度を利用するにあたり、患者の個人情報を保護するため最大限の配慮をする。
 - 2) 調査研究において得られた情報の内、患者個人が特定される恐れのある情報は公開しない。調査結果は、患者個人が特定されない報告書または論文として公開す

る。

2. 利益相反に関する取り決め
 - 1) 事務局、主治医、相談医、および製薬会社は、登録制度を介して知り得た情報は患者のためにのみ用いる。
 - 2) 本登録制度で得られた内容を学会や論文に発表する時は利害関係を明示し、必要に応じて研究班の班長の了解を得る。
3. 症例調査は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(受付番号:2012-482)及び名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(受付番号:3445)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。

C. 研究結果

1. CF登録制度を立ち上げた。現在、主治医23名、汗試験を提供する3協力施設、CFTR遺伝子解析を提供する2協力施設、診療の助言をする相談医12名、栄養管理の専門家、原因分子CFTRの専門家などが参加している(図1)。
2. CF登録制度のウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開設した。難病情報センター、日本膵臓学会のウェブサイトからリンクされている。
3. 2012年以降に亡くなった患者を含めて、23例(男性11例、女性12例)の調査個人票が得られた(表1)。年齢の中央値は9歳、診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、膵外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴は、それぞれ、21例(ほかの2

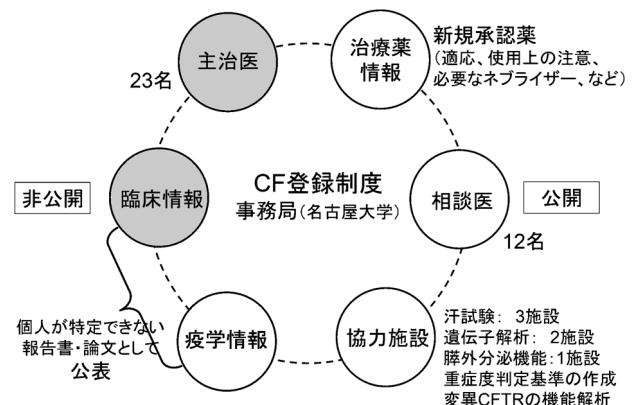


図1 膵囊胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度

表 1 症例の概要

年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	腠外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CFTR遺伝子変異	
1	8ヶ月で死亡	男	○	○	○	—	p.Q1042Tfs5X	F508del
2	1歳0ヶ月	男	○	○	—	—	Y563H	H1085R
3	2歳4ヶ月	男	○	○	—	○	R1066C	R1066C
4	3歳8ヶ月	女	○	未	○	—	L441P	H1085R
5	5歳	男	○	○	○	○	dele 16-17b	splicing defect of exon 1
6	5歳	女	○	○	○	—	F508del	182delT
7	5歳	女	○	○	○	○	M152R	—
8	6歳	女	○	○	○	○	G85R	(125C)
9	6歳	女	○	○	○	—	dele 16-17b	F508del
10	7歳	男	○	○	○	—	未	—
11	8歳	女	○	○	○	—	1609delCA	G542X
12	9歳	女	○	○	○	○	L441P	—
13	9歳	女	○	○	○	○	M152R	—
14	11歳	女	○	○	○	—	Y517H	1540del10
15	18歳	男	○	—	○	—	—	—
16	23歳	男	○	○	○	○	未	—
17	25歳	男	○	○	○	○	dele 16-17b	R75X
18	25歳	男	○	—	○	—	—	—
19	28歳で死亡	男	○	○	○	—	Q48R	—
20	30歳	男	△	—	○	○	T1220I	—
21	37歳	女	○	○	○	—	R347H	dele 16-17b
22	37歳	女	○	△	○	—	E267V	T663P
23	39歳	女	△	未	○	—	(TG12/12, M470V/V)	鼻粘膜CFTR転写体量の減少

△は境界域

例は境界域), 18例, 21例, 8例, 3例に見られた. CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル中, 30アレルに CF 原因遺伝子変異が検出された.

D. 考察

今後の CF 登録制度の運用としては, 各症例の病状の経過を1年毎に調査し新規承認薬の効果と副作用を調べる, 情報交換会を開催する, 重症度の判定基準を作成する, 必要であれば現行の CF の診断基準を見直す, 研究成果を公表する, などの活動を予定している. 現在の CF 登録制度のウェブサイトは医師や医学研究者を対象に作成されている. CF の診療には, 患者自身と家族, 看護師, 理学療法士, 栄養士などのスタッフの参加が不可欠である. 今後, 一般利用者向けのページ, 肺理学療法や栄養指導に関する情報のページなどを加えていく予定である.

現在, 米国の CF 患者の半数は30歳代後半まで生きる⁷⁾. 図2は, 当研究班が実施した過去4回(1994, 1999, 2004, 2009年)の全国調査で集計された症例に, その後に CF 登録制度事務局が把握した症例を合わせた計95例の生存曲線であるが, 平均生存期間は20.2年である. 男女

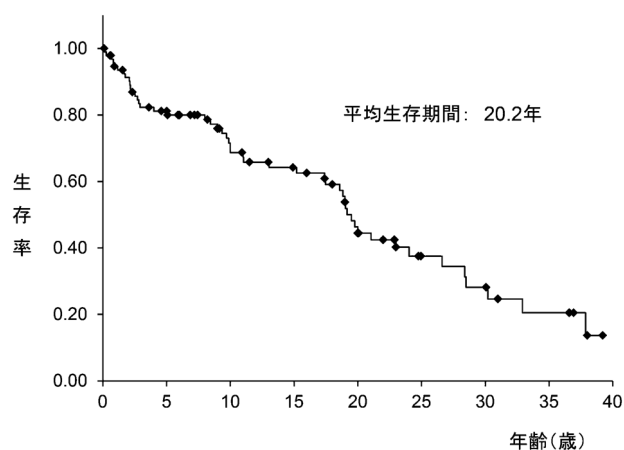


図 2 わが国の CF (95症例) の生存曲線

で比較すると, 女性の症例がより若年で死亡することが多い(図3). カナダの cystic fibrosis registry のデータ (http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011_FINALOnlineEN.pdf)でも, 女性患者の方がやや予後が悪い. また, 1988年5月以前に生まれた症例に比べて, 1988年6月以降に生まれた症例の方が生存期間が短い(図4). 実際, 登録制度を利用した今回の調査で個人票が得られた23例の年齢の中央値は9歳である(表1). 新生児期~幼児期に診断される症例が増えたこと及び重症の症例が多いことが理由としてあげら

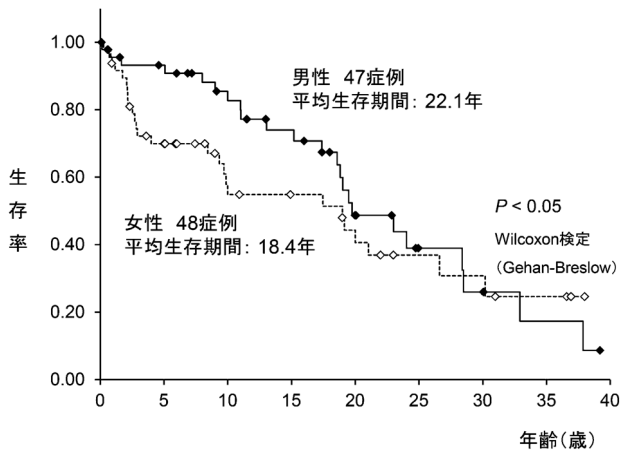


図3 わが国のCFの生存曲線：男女の比較

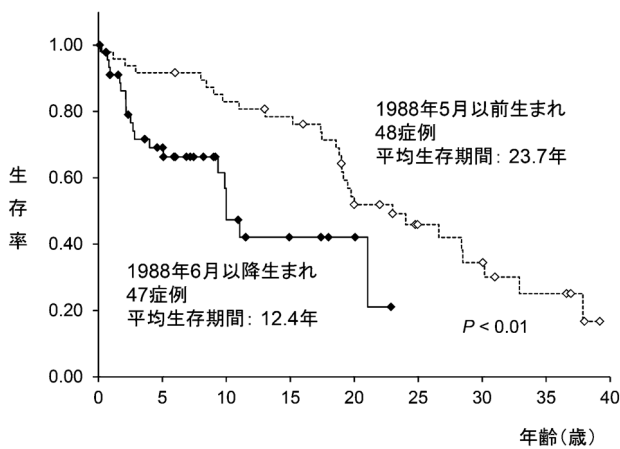


図4 わが国のCFの生存曲線：年代による比較

れるが、わが国のCF患者の予後が欧米に比べて悪いことが再確認された。今後の調査を通して、新規承認薬の効果を検証する。

E. 結論

CFは、わが国では稀な疾患であるため診療に必要な情報が限られていた。CFの診療に関する情報を主治医と研究者の間で共有するために、CF登録制度を立ち上げ、ウェブサイト (<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>) を開設した。今後、この制度を利用して、新規承認薬の効果と副作用を調査し、重症度の判定基準を作成する予定である。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川徹 第4回膵嚢胞性線維症全国疫学調査 二次

調査の解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書 2012: 341-354.

2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹 膵嚢胞線維症の新規および未承認薬の現況 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 248-252.
3. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2012, 57: 427-33.
4. Ishiguro H, Nakakuki M, Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura K, Shimosegawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. *Pediatr Pulmonol* 2013, Suppl 36: 375-376 (abstract).
5. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004, 28: e80-85.
6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 菊田和宏, 正宗 淳, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直之, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 清水真樹, 少路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 225-247.

7. 石黒 洋, 成瀬 達 嚢胞性線維症に光(海外文献和訳), 日本における嚢胞性線維症 日経サイエンス 41; 2011: 88-95.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Ishiguro H, Nakakuki M , Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura S, Shimo-segawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. The 27th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Salt Lake City. 2013.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

事務局使用欄 (通し番号)	腓嚢胞線維症調査個人票（新規）	記載日 20____年__月__日
主治医氏名: _____		
貴施設名: _____ 診療科: 1. 小児科 2. その他(_____)		
所在地: _____		

(該当する番号を選択、またはご記入ください。)

患者 生年月(西暦) (_____)年(_____)月	性別 1. 男 2. 女	家族内発症 1. なし 2. あり (続柄 a.父 b.母 c.兄 d.弟 e.姉 f.妹 g.その他)	
医療費の公費負担		人種的特徴	
1. なし 2. あり [a.小児慢性特定疾患治療研究事業、 b.心身障害者医療費助成 c.その他(_____)]3. 不明			
受療状況 (最近1年間)	1. 主に入院(_____ 月/年) 2. 主に通院(_____ 回/月) 3. 入院と通院 4. 転院(転院先 _____) 5. 死亡(_____ 年 月) 6. 不明		
過去の受療状況	年齢	入院期間	主な入院理由、症状
	0～5 歳	(_____ 月/年)	
	6～10 歳	(_____ 月/年)	
	11～15 歳	(_____ 月/年)	
	16～20 歳	(_____ 月/年)	
	21 歳～	(_____ 月/年)	
初診医療機関	1. 貴施設 3. 不明 2. 他施設(_____)		推定発症年月 年 月・ 不明
診断した医療機関	1. 貴施設 3. 不明 2. 他施設(_____)		貴施設初診年月 年 月・ 不明
出生時の身長と体重(.)cm (.)kg		母子手帳の成長曲線など、発育の経過 がわかる資料がありましたら、コピーを添 付していただければ有難く存じます。	
現在の身長と体重 (.)cm (.)kg			
診断基準を満たす項目 (あてはまる項目に○)		a. 発汗試験の異常 b. 腓外分泌不全 c. 呼吸器症状 d. その他(胎便性イレウス、家族歴)	
症状	有無	初発年齢	現在の状況(発症時と比較)
消 胎便性イレウス	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
化 脂肪便	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
器 栄養不良	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
症 腓炎発作	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
状 便秘	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
呼 呼吸困難	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
吸 繰り返す感染	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
器 副鼻腔炎	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
症 気管支拡張症	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
状 樽状胸郭	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
そ 低張性脱水	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
の 発汗過多	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
他 糖尿病	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
発育不全	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
(_____)	a.あり b.なし c.不明	歳 月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明

検査所見	血液生化学検査	総蛋白(g/dL) アルブミン(g/dL) 総コレステロール(g/dL) 中性脂肪(g/dL) ヘモグロビン(g/dL) 25-OHビタミン D(ng/mL) (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。		
	汗中電解質検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明		
		方法:a. ピロカルピンイオン導入法 b. その他() 結果 Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢: 歳 ヶ月		
	膵外分泌機能検査 (最新のデータをご記入ください。)	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明		施行時年齢: 歳 ヶ月
		方法:施行項目に○		結果:
		a. 便中脂肪測定		
		b. PFD 試験(BT-PABA 試験)		
	膵外分泌機能検査 (最新のデータをご記入ください。)	c. 便中膵酵素		
		d. 血中膵酵素測定(トリプシン活性など)		
		1. 施行あり(施行時年齢: 歳 ヶ月) 2. 施行なし 3. 不明		
(結果)a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e.その他()				
肺機能検査	FVC(L) %FVC(%) FEV 1.0(L) %FEV 1.0(%) 検査ができない場合: SpO ₂ (%) (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。			
胸部 X 線検査	所見: (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。			
胸部 CT 検査	所見: (施行時年齢: 歳 ヶ月) 最新のデータをご記入ください。			
遺伝子診断	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明 (施行時年齢: 歳 ヶ月)		未施行の場合:遺伝子診断を 1. 希望する 2. 希望しない	
治療	1. 薬物療法 (薬剤名、投与ルート、量をお書きください。)		a. 抗菌薬 (吸入用トブラマイシン) 薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)	
			b. 去痰薬 (DNase) 薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)	
			c. 気管支拡張薬 薬剤名: 量:	
			d. 消化酵素剤 (高力価リパーゼ製剤) 薬剤名: 投与法: 量: (薬剤名: 投与法: 量:)	
			使用した薬物による副作用 薬剤名: 副作用:	
	2. 在宅酸素療法			
	3. 栄養療法		a. 中心静脈 b. 経管栄養(種類: , kcal)	
4. 理学療法				
5. 手術(方法と年齢)		()歳		
現在の状況 (診断時と比較)	1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡		最終受診日 年 月 日	
	死亡の場合 死亡年月日: 年 月 日 死因:() 剖検: 1. あり 2. なし 3. 不明 剖検所見:			
症例報告(抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)	学会発表: a. あり b. なし c. 不明			
	学会名: 第()回 ()年			
	紙上発表: a. あり b. なし c. 不明 雑誌名: ()年()巻(~)頁			

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班