

## わが国の嚢胞性線維症患者の胸部画像所見に関する検討

研究報告者 吉村邦彦 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科 部長

### 共同研究者

石黒 洋（名古屋大学総合保健体育科学センター）、成瀬 達（みよし市民病院）  
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

### 【研究要旨】

近年、わが国における嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)症例の蓄積により、日本人のCFの病態が明らかにされつつある。2013年度より始まったCF症例登録制度に国内の複数施設から登録されたCF症例(確診例および疑い例含む)の胸部画像に関して検討し、欧米Caucasian CF症例との異同を評価した。登録された18症例のうち、CT画像が確認できる13例につき検討を行った。症例の年齢は3歳から36歳とかなりの幅があり、罹病期間に相関して画像所見にも差異が認められた。典型的な画像所見は小葉中心性に散布する小粒状影、管状ないし嚢状の気管支拡張所見、斑状の濃度上昇、無気肺所見、などであった。分布は上葉～下葉に至るまでほぼ肺内全域に両側性、びまん性に広がっていた。わが国のCFに認められる胸部画像所見は、これまでの成書に記載された欧米のCF症例の画像所見ときわめて類似した特徴を有していた。

### A. 研究目的

嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は肺、膵臓、消化管などの全身の外分泌管腔臓器を冒す常染色体劣性遺伝性疾患であり、多機能蛋白であるcAMP依存性Cl<sup>-</sup>イオンチャネルCFTRをコードする遺伝子の突然変異に起因する<sup>1-5)</sup>。CFは欧米白人種にきわめて高率に発症する疾患であるが、一方日本人をはじめとする東洋人種におけるCFの発症頻度はきわめて低いと考えられている<sup>3)</sup>。わが国のCF症例に関しては昭和57年からの厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班による全国調査から29例の確診例が報告され、その後Yamashiroらはわが国で報告された文献上の約120例のCF臨床診断例をまとめ、発症頻度を出生35万人あたり1人程度と推定した<sup>6)</sup>。これはハワイ在住の東洋人でのCF発症頻度である「出生9万人以上あたり1人」と矛盾しないため<sup>7)</sup>、わが国ではおよそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えてよいと思われる。

CFは様々な臓器障害を呈するが、呼吸器病変は最も予後を左右する病態であり、かつ大半の症例が現在でも呼吸不全で不幸な転帰を迎え

ている<sup>1)</sup>。このような背景の中で、わが国でのCF症例での呼吸器病変を検討した報告はほとんどないのが現状である。当厚労省研究班の活動の一環として2013年度より始まったCF症例登録制度では、国内の複数施設から確診例および疑い例を含むCF症例がかなりの数で登録された。今年度はこれらの症例における胸部画像の特徴に関して検討し、欧米Caucasian CF症例との異同を評価した。

### B. 研究方法

登録された生存例16症例、死亡例2例の計18例のCF症例のうち、CT画像が複数断面で確認できる13例につき検討を行った。胸部CTで検出できる病変を、気管支拡張(管状、嚢状を含む)、小葉中心性粒状影、斑状影、無気肺、嚢胞性変化に分類してその有無を確認した。また、気道病変の成因に密接にかかわる緑膿菌感染の有無に関しても、症例カードから情報の得られる範囲内で検討した。

倫理面への配慮：患者情報は性別、年齢以外に匿名として、個人情報特定できない配慮を行った。

表 1 わが国の CF 登録症例の胸部画像所見

症例番号	性別	年齢	緑膿菌気道感染	胸部 Xp	胸部 CT				
					気管支拡張	小葉中心性粒状影	斑状影	無気肺	嚢胞性変化
A1	M	24	+	円形無気肺	-	-	-	+	-
A2	F	36	+	過膨張, 開胸術後	+	+	-	-	+
A3	M	29	+						
A4	M	23			+	+	+	-	-
A6	F	5	-		-	+	+	+	-
A7	M	4	+						
A8	M	17		浸潤影, 気管支拡張	+	+	+	-	+
A9	F	5	-						
A10	F	8	-		+	-	-	-	-
A11	F	6	-	浸潤影, 気管支拡張					
A12	M	1							
A13	F	5	-	斑状影, 気管支拡張	+	+	+	-	-
A14	F	9	-		+	-	-	-	-
A15	F	10			+	+	+	-	-
A16	M	25	+		+	-	+	+	-
A17	F	7	-		+	+	+	-	-
B1	M	1	+	斑状影, 気管支拡張	+	-	+	+	-
B2	M	34	+	気管支拡張, 嚢胞	+	-	+	-	+

(A : 登録時生存例, B : 登録時死亡例)

### C. 研究結果

症例番号の A1~17は調査登録時で生存例, B1~2は死亡例である。胸部単純 X 線写真のある症例ではその所見も加えた。さらに, 胸部 CT 所見に関しては, 上記所見の有無を記載するとともに, 定量ないし半定量的な評価については今回は行わなかった。

その結果は表 1 に示す通りである。胸部所見は基本的に患者の年齢, 罹病期間, 気道感染症起炎菌における緑膿菌の関与, などによって概ね共通の所見を呈していた。胸部 X 線写真では気管支の透亮像を伴う浸潤影, 気管支の拡張像が半数以上の症例で認められた。胸部 CT では嚢状ないし管状の気管支拡張が胸部 CT の評価可能な 13 例中 11 例 (84.6%) に, 斑状影が 8 例 (61.5%), 小葉中心性粒状影が 7 例 (53.8%), 無気肺 5 例 (38.5%), 嚢胞性変化 3 例 (23.1%) に認められた。気管支拡張, 嚢胞性変化は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造改変と考えられ, 緑膿菌の持続的気道感染のある症例は画像で確認できる気管支の構造改変に

加え, 患者年齢も多くが高く, CF 発症からの経過の長さが, 画像所見, 難治性緑膿菌気道感染の成立に密接に関わることが推察された。

主な画像所見を典型例で提示すると, 症例 A8 は 17 歳男性で, 胸部 X 線検査では両肺中下肺野に斑状の浸潤影と下肺野に管状の気管支拡張所見が認められ, 胸部 CT では左右肺に斑状に広がる小浸潤影, 小葉中心性の小粒状影, 気管支拡張, 上葉の一部に嚢胞形成が認められる (図 1)。症例 A17 は 7 歳の女兒で, 胸部単純 CT では右肺優位で, 斑状影, 小葉中心性の小粒状影, 嚢状・管状の気管支拡張所見が認められる (図 2)。

### D. 考察

今回登録されたわが国の CF 症例は小児から成人まで年齢構成では幅広く分布していた。画像データで観察可能な病変は, 小気管支や細気管支を中心にした炎症所見を表わす小葉中心性の小粒状影, 炎症反復の結果生じた管状や嚢状の気管支拡張所見, 気管支肺炎を表わす斑状



図 1

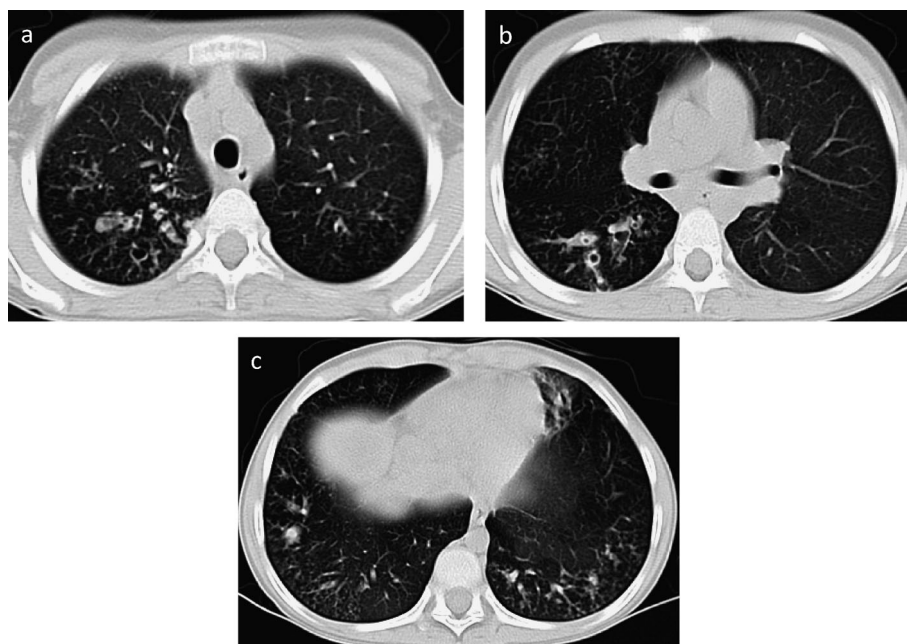


図 2

影，肺胞の破壊と気腔拡大を表わす嚢胞性変化，などと記載することができる．とくに，気管支拡張所見は気道病変の罹病期間の長さを反映する構造改変と考えられ，年齢が比較的高く，CF としても罹病期間の長い症例に認められている．また，緑膿菌の喀痰からの持続検出は同様に罹病期間，重症度に相関しており，気管支拡張や嚢胞などの colonization しやすい形態的環境が関与しているものと考えられる．

一方，肺炎を示唆する浸潤影のうち，比較的

小範囲の斑状影は，気道病態に加えて肺実質の感染症である気管支肺炎の存在を意味しており，時に増悪して入院治療を要する際に，比較的高頻度に検出されることが伺われた．

これらの所見は，従来欧米人の小児や成人の CF 患者で認められる画像所見として成書に記載された報告にきわめて酷似しており，今後 CF が疑われる症例では画像所見からも CF 診断へのアプローチが可能であることを示唆している<sup>8,9)</sup>．

## E. 結論

CF 症例登録制度に国内の複数施設から登録された CF 症例のうち、胸部画像に関して解析可能例において欧米 Caucasian CF 症例との類似性を確認した。

## F. 参考文献

1. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, p3799-p3876, 1995.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256: 774-779, 1992.
3. 吉村邦彦. 日本における嚢胞線維症. *呼吸*, 30 (6): 535-545, 2011.
4. Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: S47-S53, 1995.
5. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
6. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 24: 544-547, 1997.
7. 吉村邦彦, 江島美保. XV 膜輸送系の異常: 嚢胞性線維症. 先天性代謝異常症候群 (第 2 版) 下. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20: 821-830, 2012.
8. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, Yankaskas BC, Johnson RC, Leigh MW. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 943-950, 2007.
9. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc*, 4: 310-315, 2007.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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. 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 難治性疾患克服研究事業 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 225-247.
- 2) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 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 難治性疾患克服研究事業 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 248-252.
- 3) 吉村邦彦, 安斎千恵子. 嚢胞性線維症に対する新たな薬物療法. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性嚢胞性線維症に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 255-258.
- 4) 吉村邦彦. cystic fibrosis と鼻副鼻腔病変. *JOHNS* 2013; 29(5): 871-875.

### 2. 学会発表 該当なし

## 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