

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

嚢胞性線維症に関する研究

研究分担者 竹山宜典(近畿大学医学部外科学教室・主任教授)
成瀬 達(みよし市民病院・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 吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科・部長)
藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部・教授)

研究要旨 嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度には、現在、27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している。名古屋大学医学部生命倫理審査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年毎に調査している。集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。CFの治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の調査では、重篤な副作用報告はなかった。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装置は、みよし市民病院でのみ稼働している。便中アスタチン酵素は乳幼児の膵外分泌不全の診断に有用であるが、保険承認されていない。栄養状態については、18歳以上の患者では、血中アルブミン値およびヘモグロビン値がBMIと有意な正の相関を示した。成長期(18歳未満)の患者ではBMIが10パーセント未満の者で、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。患者は、食欲が低下しやすく、偏食も多い状況であった。栄養アセスメント結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の1.3~1.5倍摂取し、脂溶性ビタミンを積極的に摂取し、中鎖脂肪酸や成分栄養剤なども活用していく必要がある。

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を来す難病である。CFはヨーロッパ人種に多くみられる疾患であるが、日本を含むアジア人種では非常に稀である。

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は、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た(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/1hn/cftr.html>)。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、診療の助言ができる相談医、遺伝子診断(CFTR遺伝子解析)および機能診断(汗試験、便中アスタチン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、治療薬情報をウェブサイト公開し、臨床情報と疫学調査を解析して個人が特定できない形で公表している。登録制度に参加している医師が受け持つ患者の臨床経過を1年毎に追跡している。また、CFの診療体制を充実させていくためには、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が必要である。そこで、昨年より、「嚢胞性線維症患者と家族の会」(CF家族会)(<http://jcfm.jimdo.com/>)と合同で、情報交換会を開催している。この数年間に集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。

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種のCFの治療薬が承認された。CFに伴う膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)による消化吸収障害は、高力価のリパーゼ製剤(2011年承認)により改善が可能になった。CFでは粘稠な分泌液により下気道が閉塞し、黄色ブドウ球菌などによる細菌感染を繰り返す。白血球由来のDNAにより粘稠となった感染性の気道分泌物は、DNA分解酵素のドルナーゼアルファ(2012年承認)により分解され、痰の喀出が改善される。トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年承認)により気道の緑膿菌感染の進展を抑制され、肺機能が改善される。難治性膵疾患に関する調査研究班では、1)すべての患者に必要な薬を提供すること、2)副作用に速やかに対応すること、3)効果(予後)の検証を目的とし、「膵嚢胞線維症に関する会議」を開催した(2012年。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業

の協力が得られることになった。この調査研究は、本年度から当研究班において継続することとなった。

CFの肺病変に緑膿菌が感染すると治療に難渋する。欧米のガイドラインではアジスロマイシンの長期投与が推奨されている。わが国では、従来から、びまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎などにマクロライド少量長期投与が行われている。わが国のCF症例に対するマクロライド療法の現状を調べる。

CFの診断基準では汗のCl⁻濃度の測定は、必須項目である。汗のCl⁻濃度の測定は国際的に決められており、ピロカルピンイオン導入法が標準法である。小児でも簡単かつ安全に汗の採取ができる装置が開発されてから30年が経過したが、わが国では未承認である。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検査を施行しており、この4年間の実績を報告する。また、CFの膵の障害は胎生期に始まり、幼児期に腺房細胞機能はほとんど失われPIとなる。その診断には、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。便中膵エラスターゼもわが国では未承認の検査であるため、みよし市民病院にて測定のサービスを提供してきたので、現況を報告する。

CF患者の多くはPIであり脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈しているため、適切な栄養管理を行うことは予後に関わる。しかし、日本におけるCF患者の食事療法は十分に確立されていない。日本のCF患者の栄養状態および栄養管理状況を把握するとともに、適切な栄養管理法を確立し、広く医療現場に普及させる必要がある。また、CFの重症度分類には、膵外分泌機能・栄養障害とともに、肺病変の基準が必要である。現在の臨床調査個人票では%予測1秒量を用いているが、6歳未満では肺機能検査の施行が難しいため、基準を改訂する必要がある。

B. 研究方法

1. CF登録制度を利用した症例調査とCFTR遺伝子解析

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、4年目となる。

2. CF情報交換会

2016年11月5日に名古屋大学野依記念学術交流館において、第2回CF情報交換会を開催した。

3. 新規承認薬の市販後調査

調査の対象期間は2014年12月から2016年12月

末の2年間、対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン®、エーザイ/EAファーマ)、ドルナーゼアルファ(ブルモザイム®、中外製薬)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービ®、ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社である。2016年12月末時点の登録患者数を確認した。

4. CF患者に対するマクロライド療法登録患者における使用状況を調べた。

5. 汗試験と便中膵エラスターゼの施行状況

汗中のCl⁻濃度は、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て、ピロカルピンイオン導入法にて測定した。便中エラスターゼはELISA法(Pancreatic Elastase 1 Stool Test、ScheBo社)により測定した。

6. CF患者の栄養状態

CF登録制度より、患者22名(8ヵ月~39歳、男性10人、女性12人)の身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討した。

7. CF患者の食事摂取状況

CF情報交換会において、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。

8. CFの重症度分類基準の改訂

乳幼児(6歳未満)の肺病変の重症度判定基準(案)を作成した。

(倫理面への配慮)

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(受付番号:3445、650-3)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。新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。平成24年度膵嚢胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。調査内容は、登録患者数と重篤な副作用のみであるので、患者の匿名性は守られている。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。便中エラスターゼの測定は匿名化

されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

C. 研究結果

1. CF 登録制度を利用した症例調査と CFTR 遺伝子解析

2015年7月以降に、3名の患者さんが新たに診断された。現在は、27名の患者さん(男性12名、女性15名)を受け持つ主治医が参加している。表1は、この3名を含めて、当研究室で、全 exon シーケンスとゲノム・リアレンジメント解析を施行した Definite の19例の解析結果を示す。CFTR 遺伝子変異は、人種によって変異のスペクトルが異なる。今後、アジア型の CFTR 遺伝子変異の性質(治療薬への反応性など)を解析していく。

アレルの由来	変異-1	変異-2
日本/日本	dele 16-17b	検出されず*
日本/日本	dele 16-17b	T1086I
日本/日本	dele 16-17b	R75X
日本/日本	dele 16-17b	dele 16-17b
日本/ヨーロッパ	dele 16-17b	F508del
日本/日本	dele 16-17b	R347H
日本/日本	dele 16-17b	dele 2,3
日本/日本	L441P	検出されず
日本/ヨーロッパ	Q1042TfsX5	F508del
日本/日本	1540del10	Y517H
日本/日本	Y563H	H1085R
日本/日本	L441P	H1085R
南米/南米	1609delCA	G542X
ヨーロッパ/ヨーロッパ	F508del	182delT
東南アジア/東南アジア	R1066C	R1066C
南アジア/南アジア	F508del	F508del
日本/日本	dele 16-17b	dele 16-17b
日本/日本	dele 16-17b	c.744-3C>G
日本/日本	dele 16-17b	dele 16-17b

* : deletion/skipping of exon 1 in the CFTR transcript (鼻粘膜スワブの解析)

2. CF 情報交換会プログラム

- 14:00 開会の挨拶、わが国の嚢胞性線維症の現状(事務局からの報告)
石黒 洋 名古屋大学・健康栄養医学
- 14:10 症例報告
星 雄介 宮城県立こども病院
- 14:25 嚢胞性線維症の栄養評価

- 藤木理代 名古屋学芸大学
- 14:35 嚢胞性線維症栄養ケアへの活用の可能性~プロバイオティクス・プレバイオティクス、MCTなど~
黒川有美子 高松赤十字病院・栄養課
- 15:00 嚢胞性線維症患者の栄養ケアの実際
甲村亮二 名古屋第二赤十字病院
- 15:25 汗試験と腓外分泌機能検査
成瀬 達 みよし市民病院
- 15:35 呼吸器病変の重症度診断と治療
吉村邦彦 三井記念病院・呼吸器内科
- 15:50 休憩
- 16:00 小グループに分かれての意見交換
- 16:20 各グループからの報告、全体討論
- 16:40 嚢胞性線維症に対する呼吸理学療法
玉木 彰 兵庫医療大学・医療科学
- 17:20 事務局からのお知らせ、閉会
石黒 洋 名古屋大学・健康栄養医学

参加者は、39名(主治医9名、看護師3名、管理栄養士7名、理学療法士1名、患者さんのご家族11名、相談医1名、登録制度事務局5名、その他2名)であった。

3. 新規承認薬の市販後調査の登録患者数(表2-4) 高力価パネクレアチン製剤(リパクレオン®)は2016年12月末時点で17例に使用されていた。2016年の新規登録患者は2例、中止例はなかった。有害事象は3件あったが重篤な副作用の報告はなかった。

治療薬 発売日	リパクレオン		
	2014/12/	2015/12/	2016/12/
調査時期	31	31	31
新規登録患者数	6	3	2
前調査から継続	10	14	15
中止・中断	0	0	0
死亡による中止	1	1	0
その他(転院)	1	1	0
調査時点の患者数	14	15	17
副作用	0	0	0
有害事象	2	10	3
CFに起因する事象	0	17	43

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(ブルモザイム®)は2016年12月末時点で19例に使用されていた。

中止は5例あり、その理由は副作用1例、肺移植1例、転院1例、個人輸入1例、不明1例であった。副作用の喀血はCFに多い合併症であるが、因果関係が否定できないため主治医から報告されたものであった。

表3 プルモザイム®の登録患者数

治療薬 発売日	プルモザイム		
	2012/6/8		
調査時期	2014/12/3	2015/11/3	2016/12/3
新規登録患者数	5	3*	6**
前調査から継続	17	15	14***
中止・中断	4	2	5
症状改善			
効果なし(効果不明)			
死亡による中止	2		
副作用			1
肺移植			1
転院	0		1
個人輸入			1
不明		2	1
調査時点の患者数	17	18	19***
副作用	0	3†	3†
有害事象		58†	105†
CFに起因する事象	0		

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

* 経済的理由で中止した1例が再登録

** 登録後中止(理由:個人輸入)の1例を含む

***調査終了時継続(8例)を含む

† 累積数

トブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)は2016年12月末時点で9名に使用された。新規登録は1例、中止が1例であった。有害事象の報告は1例あったが、現在も継続中であった。

表4 トービイ®の登録患者数

治療薬 発売日	トービイ		
	2013/1/9		
調査時期	2014/12/3	2015/12/3	2016/12/3
新規登録患者数	2	2	1
前調査から継続	10	9	9
中止・中断	2	1	1
死亡による中止	0	0	0
その他(転院)	0	1	0

調査時点の患者数	10	11	9
副作用	0	0	0
有害事象		1	1
CFに起因する事象	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上一致しないことがある

4. CF患者に対するマクロライド療法

登録患者32例中、アジスロマイシン(AZM)は2例、クラリスロマイシン(CAM)は14例、エリスロマイシン(EM)は2例に用いられていた。

5. 汗試験の施行状況(表5)

みよし市民病院では、2013年~2016年までの4年間に、全国の医療機関よりCF疑いの患者18名の検査依頼を受けた。この内、5名は汗のCl⁻濃度が60 mmol/L以上でCF確定であった。3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者の居住地は愛知県が4名、県外が14名(東北2名、関東2名、北陸3名、近畿3名、四国1名、九州3名)であった。呼吸不全などにより来院が困難な7名は、当院の検査技師を依頼施設に派遣して施行した。患者および健常人の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法(計52回)による副作用は認めなかった。

表5 2013-2016年度の汗試験(みよし市民病院)

	患者性	年齢	クロライド mmol/L	診断	対応
2013年					
1	女	11歳	117	CF	来院
2	女	30歳	46	CF疑い	来院
3	女	38歳	47	CF疑い	派遣(酸素療法)
4	女	1歳	58	CF疑い	派遣(酸素療法)
5	女	3歳	120	CF	来院
2014年					
6	男	2ヶ月	採取できず	胎便性イレウス	派遣(NICU)
7	男	1歳	26	非CF	派遣(入院中)
8	男	3歳	25	CF保因者	来院
9	女	10歳	30	再発性肺炎	来院
2015年					
10	男	1歳	110	CF	派遣(入院中)

11	男	23 歳	88	CF	来院(酸素療法)
12	女	53 歳	38	非 CF	派遣(酸素療法)
13	男	24 歳	68	CF	派遣(入院中)
14	女	19 歳	28	非 CF	来院
15	女	12 歳	30	非 CF	来院
2016 年					
16	女	5 歳	25	非 CF	来院
17	男	4 歳	28	非 CF	来院
18	女	4 歳	31	非 CF	来院

6. 便中膵エラスターゼの施行状況

CF 登録制度に基づき、みよし市民病院に測定依頼を受けた CF 患者 (n=28) および CF 疑い患者 (n=8) において便中膵エラスターゼ濃度を測定した。PI を伴う CF 患者 (n=17、男性 10 名、女性 7 名、年齢の中央値 6.2 歳、範囲 0.7-25.3 歳) の便中膵エラスターゼの中央値は 0.8 (0-38.6) $\mu\text{g/g}$ であった。膵外分泌の保たれる (pancreatic sufficiency: PS) 患者 (n=11、男性 7 名、女性 4 名、年齢 25.5、8.9-37.1 歳) の便中膵エラスターゼは 510 (280-795) $\mu\text{g/g}$ であった。CF 疑いで汗試験を施行した患者 (男性 5 名、女性 3 名、年齢 6.6、0.2-39 歳) の便中膵エラスターゼは 579 (458-681) $\mu\text{g/g}$ であった。

7. CF 患者の栄養状態

18 歳以上の患者 9 名のうち、BMI (Body Mass Index) が 18.5 未満の者は 8 名 (89%) であった。血中アルブミン値は BMI と有意な正の相関 ($p < 0.05$) を示し、特に BMI が 16 未満の者で顕著に低値であった。PI の患者でも、膵消化酵素補充療法を行っている者のアルブミン値は正常であった。ヘモグロビン値においても同様の結果であった。総コレステロール値と中性脂肪値は BMI との相関が認められなかった。成長期 (18 歳未満) の患者 13 名では、BMI が 50 パーセンタイル未満の者は 10 名 (77%) であった。BMI が 10 パーセンタイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

8. CF 患者の食事摂取状況

「脂肪を摂ると脂肪便が出てしまう。膵消化酵素剤を服用しても改善しない。」、「好き嫌いが多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない。」、「肺の移植手術の後、食欲が亢進し急激に体重が増加した。これまでは沢山食べることを努力してきたが、今はむしろ制限しなければならず戸惑っている。」、「便の匂いが強く気になる。」などの状況で

あった。

9. CF の重症度分類基準の改訂

乳幼児 (6 歳未満) の肺病変の重症度を判定するために、表 6 のような案を作成した。

表 6 6 歳未満の乳幼児の重症度判定基準(案)

大気下酸素分圧 (PaO ₂ : torr)	胸部画像スコア ¹		
	0 ~ 1	2 ~ 3	4 ~ 5
80 以上	I ²	II	II
70 以上 80 未満	II	II	III
60 以上 70 未満	III	III	IV
60 未満	IV	IV	IV

註:

- 胸部画像スコア
 - 可能であれば胸部 CT ないし MRI; 止むを得ない場合は胸部単純 X 線
 - 肺内のいずれかの部位における以下の 5 項目の所見の有無でポイント合計
(なし: ポイント 0、あり: ポイント 1)
 - 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)
- 重症度
 - I: 正常
 - II: 軽症
 - III: 中等症
 - IV: 重症
- 緑膿菌下気道感染症がある場合は重症度を一段上げる。

D. 考察

高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国は 1997 年の米国と同じ状況である。2016 年末までに市販後 64 ヶ月が経過したリパクレオン®は 17 例に、市販後 33 ヶ月が経過したプルモザイム®は 19 例に、市販後 35 ヶ月が経過したトービイ®は 9 例で使用されていた。重篤な副作用報告はなかったが、ドルナーゼアルファで咯血を理由に投与が中止されていた。これまでに、トブラマイシン吸入薬による喉頭痛 (1 例) およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎 (1 例)、ドルナーゼアルファによる発声障害が報告されたが、吸入を中止する必要はなかった。

汗の Cl⁻濃度の測定は、CF の診断には必須である。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置

は、米国の Wescor 社の製品である。この 4 年間にみよし市民病院に 18 例の検査依頼があった。5 例が汗試験により CF と確診された。3 名は境界領域であったが、1 名は肺移植を受けた。愛知県(4 例)だけでなく、東北、北陸、近畿、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(11 例)も多かった。入院中もしくは呼吸不全などにより来院が困難な 7 名は、当院の検査技師を派遣して施行した。汗試験は保険診療で認められていないため、費用は全て病院負担である。

2014 年の FDA の見解では、CF の診断のためのイオン導入法は安全性と効果について十分な科学的根拠があり、class II に分類されている。55 年前より発汗刺激はピロカルピンイオン導入法により行われている。Wescor 社の装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5 mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。Wescor 社のマニュアルによれば、有害事象の発生頻度は 1/50,000 以下とされている。1986 年に発売以来、FDA に 3 件の軽度の皮膚火傷が報告されている。当院でこれまでに 52 回施行した汗試験では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。

CF は、PI (古典的 CF) と PS に分類される。便中膵エラスターゼを測定して 200 $\mu\text{g/g}$ 以下であれば、PI である。みよし市民病院に検査依頼のあった CF 患者 28 例のうち、PI 患者は 17 例(61%)、PS 患者は 11 例であった。一方、汗試験の結果、CF 確診に至らなかった 8 例は、全て PS であった。PI 患者の便中膵エラスターゼの濃度分布(0~39 $\mu\text{g/g}$)は、PS 患者(280~795 $\mu\text{g/g}$)と重なることはなかった。便中膵エラスターゼは、CF 患者における PI の診断に有用と考えられる。便中エラスターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され、ヒアリングは終了(2013 年)しているが、現時点(2016 年末)では承認されていない。

CF 患者の栄養評価を行ったところ、約 8 割の患者において BMI が低値であった。血中アルブミン値とヘモグロビン値は BMI と有意な正の相関を示し、BMI が 16 未満の者において顕著に低値であった。小児については、通常体格判定に用いられるカウプ指数、ローレル指数の基準値が年齢により異なるため、BMI パーセントイルを用いて評価した。その結果、10 パーセントイル未満の者において顕著に低栄養状態であった。臨床調査個人票では、CF 患者における栄養障害の重症度を表 7 のようになっている。但し、腹水がある場合は、BMI が過大評価されるため留意する必要がある。

表 7 CF 患者における栄養障害の重症度

	18 歳未満	18 歳以上
	BMI パーセントイル	BMI
正常	50 以上	22 以上
軽度	25 以上 50 未満	18.5 以上 22 未満
中等度	10 以上 25 未満	16 以上 18.5 未満
重度	10 未満	16 未満

PI 患者は低栄養状態を呈しやすい。特に脂質の消化不良、脂溶性ビタミンの吸収不良が起きる。これは膵消化酵素剤を服用することで改善が期待できる。リパクレオン®等の膵消化酵素剤を毎食後(間食を含む)食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。栄養付加量については、栄養アセスメント(表 8)結果をモニターしながら、エネルギーを基準値の 1.3~1.5 倍とし、脂溶性ビタミンを積極的に摂取する。中鎖脂肪酸(MCT オイル)や成分栄養剤(エレンタール)など膵消化酵素に依らない栄養補給法も活用する(表 9)。PI でない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、栄養アセスメント結果をモニターしながら栄養量を付加する。また、合併症として、胆汁うっ滞型肝硬変や糖尿病を伴うことがある。塩分制限は、患者の約 8 割は汗腺の機能低下により汗への塩分損失が高いことを考慮する必要がある。エネルギーや糖質制限は、低栄養状態の患者が多く、脂質の消化吸収能力も低いいため、過度な制限にならないように留意する。

表 8 CF 患者の栄養アセスメント項目

必須	身長、体重、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン)、食事調査
推奨 (PI の場合)	血中脂溶性ビタミン: ビタミン A(レチノール)、ビタミン D(25-OH-D)、ビタミン E(α トコフェロール)、骨量

表 9 CF 患者の栄養管理(PI の場合)

膵消化酵素剤	毎食後(間食を含む)服用。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用。
エネルギー量	基準値の 1.3~1.5 倍
脂質	補充には中鎖脂肪酸(MCT オイル)や成分栄養剤(エレンタール)などを活用。必須脂肪酸が不足しないように留意。
脂溶性ビタミン	ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E の積極的摂取。

本研究で、患者が便の匂いを気にしていることがわかった。CF 患者の腸管内は、pH の変化、抗生物質、炎症などの影響により、腸内フローラに変化が生じることが報告されている。腸内細菌は、栄養素の生合成、感染防御など人体の健康維持を

担っている。そのため、腸内細菌叢を整えることは、患者の病状の軽減および改善、QOL（生活の質）の向上につながる。今後プロバイオティクスの摂取による改善について検討することも必要である。

現在のCF臨床調査個人票では、膵外分泌機能・栄養障害と肺病変の程度を基準として、重症度分類される。肺病変の評価には%予測1秒量を用いているが、6歳未満では肺機能検査の施行が難しいため、表5のような案を作成した。今後、臨床データを用いて妥当性を検証していく。

E. 結論

CFの標準的治療薬の普及が進んでおり、これまでに重篤な副作用報告はない。新規治療薬の有効な活用により、CF患者の生命予後を改善することがある。CFの早期診断と早期治療のためには、汗のCl⁻濃度と便中エラスターゼの測定が保険適用となり、全国の医療機関で測定可能になることが必要である。我が国のCF患者の約8割は低栄養状態である。栄養管理として、膵消化酵素剤の適切な服用と、エネルギーの付加、脂溶性ビタミンの積極的な摂取を行うことが必要である。CF登録制度によって、この数年間に集まった情報をもとに、診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの策定を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし