

嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部), 吉村邦彦(三井記念病院呼吸器内科)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

【研究要旨】

第5回嚢胞性線維症の二次調査の副調査として、「嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査」を行い、患者家族の膵疾患の有無をアンケートにより調査した。26名の主治医に調査票を送付し、19名の患者(男性8名, 女性11名; 年齢の中央値10歳: 2~39歳)の回答があり、回収率は73%であった。CF患者の膵外分泌機能は、膵外分泌不全(PI)ありが13名, なし(PS)は6名であった。回答者全員において、嚢胞性線維症, 急性膵炎, 慢性膵炎および膵癌の家族歴を認めなかった。2例の患者(PI 1名, PS1名)で糖尿病の家族歴があったが、CFとの関連性は低いと考えられる。

A. 研究目的

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (CF)は cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)と命名されたクロライドイオンチャネル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^{1,2)}。CFTRは全身の外分泌腺に発現しているクロライドイオン(Cl⁻)/重炭酸イオン(HCO₃⁻)チャネルである。膵臓では導管細胞のCFTRチャネルの機能が消失すると、HCO₃⁻と水の分泌ができなくなる。その結果、膵液量は減少し、管腔内は酸性となるため蛋白栓が形成され、小膵管の閉塞がおき、腺房細胞は徐々に失われ、炎症と線維化が進行し、膵嚢胞性線維症(cystic fibrosis of the pancreas)と呼ばれる病理像になる。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、膵外分泌不全(pancreatic insufficiency: PI)となる³⁾。この過程は、ほとんど無症状で進行する。

CFTRの機能が数パーセントでも残存すると、膵外分泌は保たれる(pancreatic sufficiency: PS)。これらの患者の一部では、再発性の膵炎や、膵石を伴う慢性膵炎を合併することが知られている。一方、慢性膵炎の患者のCFTR遺伝子を解析すると、一般人口に比べ高

頻度にCFTR遺伝子変異が認められた^{4,5)}。その後の研究で、CFTR遺伝子変異は膵炎の遺伝的リスクファクターと考えられている^{6,7)}。わが国の慢性膵炎においても、PIを生じない軽症型のCFTR遺伝子変異(Q1352H, R1453W, L1156F)の頻度が、一般人より高いことが分かってきた^{8,9)}。

CFはわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による過去4回の全国調査から、発症頻度は出生59万人に1人と推計されている^{10,11)}。しかし、これまでの日本人慢性膵炎患者の遺伝子検索では、CFの原因となる遺伝子変異は見られていない^{6,7,12)}。そこで、日本人のCF原因遺伝子変異が膵炎の発症リスクと関連するかを検討するため、CF患者の家族歴を調べることにした。今回、第5回嚢胞性線維症の二次調査の副調査として、アンケートによる「嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査」を行い、患者家族の膵疾患の有無を調査した。

B. 研究方法

第5回嚢胞性線維症の二次調査に、調査の目的を記載した調査依頼書(資料1)と調査用紙(資料2)を同封し、嚢胞性線維症(CF)登録制

度事務局¹³⁾より CF 患者の主治医に郵送した。調査用紙には事務局により整理番号を記載し、個人が同定できないようにした。内容は主治医が患者もしくは家族の同意を得て聴取して記載し、二次調査と共に事務局に返送された。調査内容は膵疾患(嚢胞性線維症, 急性膵炎, 慢性膵炎, 糖尿病, 膵がん, その他の膵疾患)の有無である(資料2)。CF 登録制度事務局のから、データベース上の膵外分泌機能(PI か PS)を、整理番号との対応表として提供された。

(倫理面への配慮)

CF 登録制度は名古屋大学に事務局があり、主治医が登録を行う。臨床データは個人情報とは切り離れた状態で保存され、個人情報が漏洩する可能性はない。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(平成25年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(平成25年2月27日)において承認されている。本調査用紙は CF 登録制度事務局において整理番号を付与し、返送された調査用紙には患者の年齢と性以外の個人を同定できる情報はない。

C. 研究結果

(1) 調査対象

26名の主治医に調査票が送られ、2015年末時点で19名の回答があった(回収率73%)。患者は2歳から39歳(中央値10歳)の男性8名、女性11名であった。膵外分泌機能により患者を分類すると、PIは13名(男性:女性=6:5)、PSは6名(男性:女性=2:4)であった。

(2) 膵疾患の家族歴

家族には CF 患者はいなかった。また、急性膵炎、慢性膵炎、膵癌と診断された患者もいなかった。2例で糖尿病の家族歴があった。1例は PS 患者で、父親、父方祖父と母方祖父に糖尿病を認めた。もう1例は PI 患者で、母方祖父が糖尿病であった。

D. 考察

CF は常染色体劣性の遺伝性疾患である。第7染色体上にある CFTR 遺伝子の両方のアレルに CF の原因変異が存在した時に発症する¹⁾。2015年末までに、2,006の CFTR 遺伝子変異・多

型が報告されている。¹⁴⁾白人の頻度の高い変異については、CFTR チャネルの機能が完全に消失し PI の CF を生じる変異や、CFTR 機能が一部残るため PS の CF になる変異が知られている⁶⁾。しかし、日本人の CFTR 変異は世界的には稀な変異であり、アミノ酸のコドンが終止コドンとなるナンセンス変異や複数のエクソン(16, 17a, 17b)が欠失する変異を除くと、その表現型への影響は不明な変異が多い^{12, 13)}。

CFTR は cAMP 依存性の Cl⁻ チャネル、HCO₃⁻ チャネル機能以外に、他のイオンチャネルや輸送体と相互調節機能がある^{15, 16)}。また組織により多様な機能をもち、2つのアレルの変異の組み合わせにより、組織毎に CFTR の機能は 0~100% の間で変動する。CFTR が膵炎のリスクを高める機序は不明である。CFTR 遺伝子変異の中には、Cl⁻ チャネル機能は残るが、HCO₃⁻ チャネルの機能が障害される変異がある¹⁷⁾。この変異では、CF ではなく膵炎、副鼻腔炎や男性不妊症のリスクが高まる。膵導管細胞における HCO₃⁻ チャネルの機能の低下と水分分泌の減少が、管腔内の酸性化による蛋白栓の形成とトリプシノーゲンの活性化をもたらす。ほとんどの膵炎は、PS 患者に合併する¹⁹⁾。965例の PI 患者には膵炎の合併はなかった。一方、PS の CF 患者110例の内、19例(17%)が膵炎発作を経験し、どの患者も少なくとも一つのアレルに軽症の CF 変異を認めた。つまり、膵炎の発症には膵腺房細胞の機能が残存することが必要である。PI 型の CFTR 変異では、導管細胞の分泌が失われるため導管が閉塞する。

その結果、腺房細胞も失われ、膵炎は発症しない。即ち、膵炎の発症には膵導管細胞障害と腺房細胞障害のバランスが重要であり、膵炎の発症リスクが最も高くなるのは、CFTR の機能が 30 ~ 40% の時だという^{8, 18)}。日本人の慢性膵炎患者では、Q1352H または R1453W 変異があるアレルと、もう一方のアレルのエクソン9とイントロンの接合部の poly-T-(TG) n 多型および M470V 多型の組み合わせにより、CFTR の機能が 30 ~ 40% に低下することが知られている⁶⁾。

本研究はわが国の CF 患者の膵炎に関する最

初の調査である。今回、調査した患者の家族にはCFも急性膵炎や慢性膵炎の患者はいなかった。患者の両親はCF発症変異の保因者であり、父方および母方の祖父母の1人は保因者である。19名のCF患者の両親と祖父母、計76名が膵炎リスクの候補者である。英国ではCFの家族歴がある姻戚関係のない600人の夫婦で、1つのアレルにCFTR変異をもつ保因者の頻度は5.3%と報告されている⁴⁾。一方、134人の慢性膵炎患者の内、CFTR変異をもつ保因者は18名(13.4%)であり、保因者の頻度は対照群の約2.5倍であった。この報告から英国のCFの発症頻度を推定すると、およそ出生6,000人に1人である。わが国のCFの発症頻度はおよそ出生600,000人に1人²⁰⁾と英国の1/100であり、CF遺伝子のアレル頻度は約0.5%と1/10である。一方、慢性膵炎の年間発症率は、人口10万人あたり14.0人(2011年)と推定されている²¹⁾。従って、膵炎の発症に関連するCFTR変異のアレル頻度は、一般人口で4.7%程度必要である。これまでに同定された膵炎関連のCFTR変異のアレル頻度の和は、健常人で4.4%(L1156Fが0.6%, Q1352Hが1.9%, R1453Wが1.9%)である。日本人では主としてこれらの変異がCFTR関連膵炎に関係していると推定される。今回の調査では、CFの原因となるCFTR遺伝子変異の膵炎リスクを検出するためには、標本数が不足していると思われる。

CFの初期には、ランゲルハンス島は比較的保たれる。CFに関連する糖尿病の有病率は、小児期は2%、思春期は19%、成人では40-50%と年齢とともに増加する²²⁾。多くの患者はPIであり、膵外分泌障害が大きいほど、糖尿病の発症リスクは高まる²³⁾。糖尿病を合併するPI患者は、BMIが低く、呼吸器の状態が不良で、死亡率は非合併例の3.5倍である²²⁾。今回の調査では、2名のCFにおいて糖尿病の家族歴が報告された。3例はPS患者、1例はPI患者の家族であった。詳細は不明であるが、CFに関連する糖尿病の可能性は低い。

E. 結論

わが国のCF患者家族の膵炎に関する最初の

調査を行った。嚢胞性線維症、急性膵炎、慢性膵炎および膵癌の家族歴を認めなかった。2例の患者で糖尿病の家族歴があったが、CFとの関連性は低いと考えられる。

F. 参考文献

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA". *Science*. 1989;245 (4922) : 1066-1073.
2. 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班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.
3. Imrie JR, Fagan DG, Sturgess JM. Quantitative evaluation of the development of the exocrine pancreas in cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol*. 1979 ;95:697-708.
4. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-652.
5. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-658.
6. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012 ;11:355-362.
7. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292-1302.
8. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR

- dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet.* 2004;41:e55.
9. Kondo S, Fujiki K, Ko SB, Yamamoto A, Nakakuki M, Ito Y, Shcheynikov N, Kitagawa M, Naruse S, Ishiguro H. Functional characteristics of L1156F-CFTR associated with alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 ;309:G260-269.
 10. 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回膵嚢胞線維症全国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.
 11. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中荃みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. *日本消化器病学会雑誌* 122; 2015:A406.
 12. 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;57:427-433.
 13. 石黒 洋, 近藤志保, 中荃みゆき, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 成瀬 達. わが国のCystic Fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異の特徴. 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~25年度総合研究報告書2014: 350-355.
 14. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>)
 15. Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, Ko SB, Goto H, Case RM, Kondo T, Yamamoto A. CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *J Gen Physiol.* 2009 ;133:315-326.
 16. Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, Luo X, Kim KH, Millen L, Goto H, Naruse S, Soyombo A, Thomas PJ, Muallem S. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nat Cell Biol.* 2004;6:343-350.
 17. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, Gelrud A, Anderson MA, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet.* 2014;10(7) :e1004376.
 18. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011;140:153-161.
 19. Durno C1, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002;123:1857-1864.
 20. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中荃みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. *日本消化器病学会雑誌* 122; 2015:A406.
 21. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関

する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)「難治性膝疾
患に関する調査研究」平成23年度~25年度
総合研究報告書2014: 219-225.

22. Moran A1, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32:1626-31.
23. Soave D, Miller MR, Keenan K, Li W, Gong J, Ip W, Accurso F, Sun L, Rommens JM, Sontag M, Durie PR, Strug LJ. Evidence for a Causal Relationship Between Early Exocrine Pancreatic Disease and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Mendelian Randomization Study *Diabetes*. 2014; 63: 2114-2119.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

嚢胞性線維症の主治医ならびに患者の皆様へのアンケート調査お願い

この度は、第5回嚢胞性線維症全国調査にご協力いただきありがとうございます。
今回の全国調査に付帯して、以下の3つの調査にご協力をお願いします。

1) 嚢胞性線維症の就学状況に関する調査

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2011年に高力価のリパーゼ製剤が、2012年に気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファが、2013年に緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法が発売されました。今後、本症を早期に診断して、これらの薬剤を的確に使用することにより、患者さんの予後が改善することが、期待されております。前回の調査では、平均生存期間は約19年でしたが、今後は高等教育を受け、社会生活を営むことも夢ではない時代が訪れると思われます。しかし、日々の呼吸や栄養の管理に時間を取られ、義務教育を受けることも難しい患者さんがおられることも事実です。そこで、患者さんの就学状況を把握して、少しでも十分な教育を受けるための対策に役立てたいと思います。

夏休みや冬休みなどを除いて、年間10ヶ月通学するとして、およそ何ヶ月通学できたか、学年ごとにマークしてください。病状の悪化による入院があれば、回数を記入してください。高等教育では出席日数不足で留年した場合、総在学年数で示してください(例:2年生を2回の場合、3年を消して2年とし、4年目は3年としてください)

2) 嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査

CFTR 遺伝子変異の保因者は、慢性膵炎や慢性気管支炎、男性不妊症などのリスクが高まるとされていますが、日本人では調査がありません。今回は、保因者である家族や親戚の膵疾患の罹患状況を調査するものです。

3) 便中エラスターゼによる膵外分泌機能の経過観察

患者さんの膵外分泌機能の経年変化を便中エラスターゼの測定により調査したいと思います。膵外分泌不全のない患者さんも、病気の進行と共に膵外分泌機能が低下することがあります。添付の説明書に従い、便を送付いただくと幸いです。採取容器とレターパックを患者さんにお渡しいただき、自宅から郵送していただいても結構です。

お忙しい所、誠に恐れ入りますが、ご協力のほどよろしく願いいたします。

平成27年6月

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
研究代表者 竹山宜典
分担研究者 成瀬 達、石黒 洋

平成 27 年度 嚢胞性線維症の患者家族における膵疾患の罹患状況調査

事務局整理番号 _____

嚢胞性線維症は CFTR 遺伝子変異により生じる遺伝性疾患です。私たちはお父さんとお母さんから、それぞれ一つずつ遺伝子をもらいます。嚢胞性線維症は 2 つの CFTR 遺伝子（対立遺伝子：アレルと呼びます）に病気の原因となる変異を伴う場合に発症します。患者さんの両親の一つのアレルは健常人と同じであり、他のアレルに原因変異を有します（保因者と呼びます）。通常、保因者は嚢胞性線維症にはなりません。

欧米の研究によれば、一部の保因者は膵臓の病気になりやすいことが知られています。しかし、日本人の患者さんの家族に、膵臓の病気になりやすい人がいるかどうかは、わかっていません。この調査は将来、この問題の対策をたてる必要があるかを知るために行うものです。ご協力をお願いします。

本調査に協力いただける場合には、以下の質問にお答えください。

本調査に協力 1 できる 2 できない

質問 1 家族ならびに親戚に膵臓が悪いと言われた方はいますか？

1 はい 2 いいえ (どちらかに○をつけてください)

質問 2 患者さんとの関係を教えてください (質問 1 に「はい」と答えた場合)

- | | | |
|---------|---------|-----------|
| a 父親 | b 母親 | c 兄弟姉妹 |
| d 父方の祖父 | e 父方の祖母 | f 父親の兄弟姉妹 |
| g 母方の祖父 | h 母方の祖母 | i 母親の兄弟姉妹 |

(いずれかに○をつけてください。複数を選択することができます)

質問 3 病名を知っていれば、教えてください

- | | | | |
|----------|-----------|--------|-------|
| a 嚢胞性線維症 | b 急性膵炎 | c 慢性膵炎 | d 糖尿病 |
| e 膵がん | f その他 () | d 不明 | |

ありがとうございました