

## 嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立

研究報告者 吉村邦彦 三井記念病院呼吸器内科 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)

### 【研究要旨】

嚢胞性線維症(CF)の肺病変はほぼ全例の患者において臨床経過中に出現し、死因の大半を占める。肺病変は生後、CFTRの産生量/機能異常に基づき順次形成され、粘稠痰の産生や病原微生物の気道への生着と感染の成立に伴い徐々に進行し重症化する。肺病変の重症度は、欧米では6歳以上の小児・成人例において対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)により正常、軽症、中等症、重症の4段階に分類されるが、6歳未満の乳幼児など呼吸機能検査が困難な例では、画像所見によるスコア化が一般的に行われている。これまでに報告した胸部X線でのBrasfield, Wisconsin, 胸部HRCTでのBrodyスコア化システムが代表的であるが、本邦のCF患者に応用可能で再現性の高い画像評価基準設定を含め、新たにその他の検査所見を加味した重症度判定を提唱したい。

### 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>1-3)</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く<sup>2)</sup>、わが国のCF症例に関して、臨床診断例の総数は約120-130例前後になると推定される<sup>4)</sup>。

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、大半の症例が呼吸不全で不幸な転帰を迎えている<sup>1)</sup>。しかしながら、わが国でのCF症例での呼吸器病変を検討し、その重症度を検討した報告はほとんどないのが現状である。本研究では2013年度より始まったCF症例登録制度で集積された国内の複数施設からのCFの確診例および疑い例を参考に、わが国のCF症例にみられる肺病変の重症度の評価基準を策定することを目標として研究を進めてきた。

### B. 研究方法(倫理面への配慮)

CFの重症度を規定するさまざまな臨床的指

標について、欧米での実情を主に文献から検索し検討する。とくに肺病変に関しては、臨床的指標として、肺機能、画像所見、慢性気道感染症の起炎菌、肺性心、呼吸不全、肺移植の適応など、さまざまな観点が挙げられる<sup>5)</sup>が、これらをもとにわが国のCFの実情に合わせた肺病変の重症度判定を設定する。この際、CF患者登録制度にこれまで登録された生存例につき、重症度の判定が妥当であるか否かの検討を合わせて行うこととする。

倫理面への配慮：登録制度に登録された患者の個人情報には性別、年齢以外は匿名として、個人情報を特定できない配慮を行う。

### C. 研究結果

欧米でのCF症例の重症度判定において、6歳以上の小児や成人では、肺機能のなかで「対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>: 1秒量実測値/1秒量予測値x100)」が通常用いられている<sup>6)</sup>。%FEV<sub>1</sub>による重症度分類では、正常:>90%、軽症:70-89%、中等症:40-69%、重症:<40%と定義される。しかしながら、とくに6歳未満の乳幼児では肺機能検査そのものの施行が難しく、また治療法の進歩により、近年の6歳CF患児では大半が%FEV<sub>1</sub>は正常範囲に留まるため<sup>6)</sup>、

この年齢未満の乳幼児ではとりわけ代替の重症度評価システムが必要である。

重症度評価に関しては歴史的に多くのスコア化システムがあり、実地臨床で用いられている判定法も少なくない<sup>7)</sup>。昨年度報告したように、胸部単純 X 線に関しては、Brasfield score, Wisconsin score が頻用されており、とくに近年では後者を用いての研究が多くみられる。Brasfield score は air trapping, linear markings, nodular cystic lesions, large lesions, general severity の 5 項目、Wisconsin score も hyperinflation or air trapping, peribronchial thickening, bronchiectasis, definite opacities, atelectasis の 5 項目に関して、スコア化したものである<sup>8,9)</sup>。

一方、CT スキャンによる胸部画像検査は、胸部 X 線に比してより詳細な所見の評価が可能であり、最も使用頻度が高い Brody scoring system では、HRCT 画像をもとに、bronchiectasis, mucous plugging, peribronchial thickening, parenchymal, hyperinflation の 5 項目に関して、分布と程度をスコア化している<sup>10)</sup>。胸部 CT は肺機能検査で確認できない初期の異常を検出するのに優れており、air trapping, peribronchial thickening は 1 歳児から高率に

検出可能であり、一方 bronchiectasis は 3 歳あたりから高率に認められるようになる<sup>11)</sup>。

しかしながら、胸部単純 X 線、胸部 CT と放射線を用いる検査であり、特に後者では乳幼児に対する放射線被曝が問題になる。これに対して、近年核磁気共鳴(MRI)を用いた評価が安定期、増悪時の乳幼児 CF 患者において肺の構造変化と血流を評価する優れたモダリティであり、CT と同様に bronchial wall thickening/bronchiectasis, mucous plugging, perfusion deficits を評価し、morphology score, perfusion score, global score を算出することで、X 線画像での重症度スコアと良好に相関すると報告された<sup>12)</sup>。

また、肺病変の重症度判定において必須項目の一つが慢性下気道感染症の起炎菌である。特に緑膿菌 *P. aeruginosa* (主に mucoid 型) の持続感染が経過中の重症化因子 / 予後不良因子であり、喀痰培養での *P. aeruginosa* 検出の有無を考慮した重症度判定が求められる<sup>13)</sup>。

さらに、呼吸機能判定基準として欠かせないのが、動脈血の酸素分圧である。わが国の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きを参照にした重症度判定基準も参考として小児の患者にも評価基準として用いるべきであろう<sup>14)</sup>。

表 1. 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 <sub>2</sub> ; torr)	胸部画像スコア <sup>1)</sup>		
	0 ~ 1	2 ~ 3	4 ~ 5
80以上	I <sup>2)</sup>	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。

以上の議論を踏まえて、今年度以下の重症度判定の基準を提唱したい(表1)。

#### D. 考察

わが国のCF症例における肺病変の重症度評価では、これまでの当研究班研究報告にも記したように、それぞれの症例での呼吸器病態の評価は施設毎での検討にとどまり、肺機能、画像検査とも客観的な詳細データを得るには至っていない<sup>15)</sup>。基本的に、重症度を判定する基準が明確でなかったことがその主たる理由と考えられる。一般に、6歳以上の小児あるいは青年・成人例については呼吸機能%FEV1による重症度判定が可能ではあるものの、必要十分な検査施行とデータ集積が行われているとは言い難い現状であった。

一方、6歳未満の乳幼児においては肺機能検査が現実的に困難であるため、代替システムが必要であり、まず、画像検査がその最右翼となる。CF患児にみられる胸部画像所見として、気管支拡張、粘液栓、気管支壁肥厚、過膨張、浸潤影、無気肺、嚢胞などがあげられ、欧米では胸部X線検査、CTスキャンの判定には限界があるため、より簡便で、再現性の高い総合的な重症度評価システムの構築が求められていた。いずれも諸所見をスコア化して、その総スコアで重症度を評価している<sup>8-11, 15)</sup>。胸部単純X線ではBrasfield scoring systemとWisconsin scoring systemが代表的であり、胸部ではBrody scoring systemが専ら用いられているが、いずれも評価項目や部位などが多岐にわたりきわめて複雑であるのみならず、わが国で統一したHRCT撮影様式が設定されていないこと、乳幼児における放射線被曝の危険性、医療費などが大きな問題であった。上記に挙げた複数の画像評価システムでは、その煩雑さから現実的に主治医レベルでの判定には限界があるため、より簡便で、再現性の高い総合的な重症度評価システムの構築が求められていた。

放射線被曝の問題を回避する方法として、胸部CTに代わりMRIを用いる方法の導入があり<sup>12)</sup>、また実際の呼吸器病態に基づく低酸素状態を直接測定するためのPaO<sub>2</sub>の重要性を考慮す

る必要がある。さらに、CFの進行に従って緑膿菌が下気道に定着し慢性感染症の起炎菌となると、重症度は一段と増すため緑膿菌の検出の有無が重症度を判定する際にも必須である<sup>13)</sup>。今年度は、これらを総合的に評価するために、低酸素の程度、画像所見、緑膿菌の有無を元に、重症度をIからIVまで(I：正常、II：軽症、III：中等症、IV：重症)判定する基準を策定した。今後、実際のCF患児での評価を行い、その妥当性と有用性を検証したい。

#### E. 結論

わが国のCF症例における肺病変の重症度評価は、6歳以上の施行可能症例では呼吸機能(主に%FEV1)を用い、6歳未満の乳幼児では低酸素状態、画像所見、緑膿菌の有無を元に、重症度をI：正常、II：軽症、III：中等症、IV：重症まで判定する基準を策定した。

#### 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. 吉村邦彦, 江島美保. のう胞性線維症におけるトランスレーショナルリサーチ. 呼吸器内科, 21(6) : 565-574, 2012.
3. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
4. 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.
5. Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, Boucher RC, Cutting GR, Engelhardt JF, Guggino WB, Karp CL, Knowles MR, Kolls JK, LiPuma JJ, Lynch S, McCray PB Jr, Rubenstein RC, Singh PK, Sorscher E, Welsh M. Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI

- workshop report. Am J Respir Crit Care Med, 185: 887-892, 2012.
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012 Annual Data Report. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf>
  7. Santos CIDS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Clinical analysis of scoring systems used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art. [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30n3/en\\_v30n3a16.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30n3/en_v30n3a16.pdf)
  8. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatrics, 63: 24-29, 1979.
  9. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, Farrell PM. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. Pediatrics, 91: 488-495, 1993.
  10. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr, 145: 32-38, 2004.
  11. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, Gangell CL, De Klerk N, Linnane B, Ranganathan S, Robinson P, Robertson C, Sly PD; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF) . Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr, 155:623-628, 2009
  12. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, Ley S, Sumkauskaitė M, Biederer J, Kauczor HU, Eichinger M, Mall MA. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 189: 956-965, 2014.
  13. Lenney W. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis is potentially serious, and more than merely a marker for disease severity. Paediatr Respir Rev, 16 Suppl 1:35-36, 2015.
  14. 難病情報センター：特発性間質性肺炎 診断・治療指針, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/302>.
  15. 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達. 嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性瘰疾患に関する調査研究. 平成26年度 総括・分担研究報告書, p74-79, 2015.

## G 研究発表

### 1. 論文発表

1. 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達. 嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性瘰疾患に関する調査研究. 平成26年度 総括・分担研究報告書, p74-79, 2015.
2. 成瀬 達, 近藤啓彰, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 竹山宜典. 瘰嚢胞線維症(嚢胞性線維症:CF)の新規承認薬と診断法の現況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性瘰疾患に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p57-63, 2015
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 竹山宜典. 瘰嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針の作成. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性瘰疾患に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p64-70, 2015.

4. 成瀬 達, 藤木理代, 北川元二, 石黒 洋, 近藤志保, 吉村邦彦, 竹山宜典. 嚢胞性線維症患者の栄養評価. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性哮喘患者に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p71-73, 2015.
  5. 石黒 洋, 成瀬 達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 竹山宜典. 第5回嚢胞性線維症全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性哮喘患者に関する調査研究. 平成26年度総括・分担研究報告書, p80-83, 2015.
  6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 掛江直子, 神田康司, 藤木理代, 北川元二, 竹山宜典. 登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性哮喘患者に関する調査研究. 平成26年度総合研究報告書, p84-87, 2015.
  7. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 伊藤康友, 相馬義郎, 洪 繁, 藤木理代, 北川元二, 近藤志保, 吉村邦彦, 成瀬 達. アジア型変異CFTRの発現と機能の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性哮喘患者に関する調査研究. 平成26年度 総合研究報告書, p91-96, 2015.
  8. 鈴木幹三, 太田千晴, 宮下修行, 青島正大, 吉村邦彦, 中森祥隆. 高齢者の呼吸器感染症予防－インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの併用接種向上への取り組みとその効果. 染と抗菌薬, 18(3) : 271-278, 2015.
  9. Fukushima K, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Ohmichi M, Ishida T, Yoshimura K, Sawai T, Takayanagi N, Nakahama C, Kakugawa T, Izumikawa K, Aoki N, Nishioka Y, Kosaka O, Kohno S. Utility of a Sputum Antigen Detection Test in Pneumococcal Pneumonia and Lower Respiratory Infectious Disease in Adults. Intern Med, 54(22) : 2843-2850, 2015.
  2. 学会・研究会発表
    1. 吉村邦彦. 呼吸器病変の重症度判定基準. 嚢胞性線維症情報交換会, 2015年7月11日, 名古屋.
    2. Yoshimura K, Ito T, Ejima M, Kozawa S, Aono H. Unexpected hair growth induced by gefitinib treatment in two patients with EGFR gene mutation-positive adenocarcinoma of the lung. European Respiratory Society International Congress, September 26-30, 2015, Amsterdam, Netherlands.
    3. 伊藤貴文, 青野ひろみ, 武村民子, 吉村邦彦. 羽毛入りソファで発症した鳥関連過敏性肺炎の1例. 第92回間質性肺疾患研究会, 2015年10月30日, 東京.
    4. 市川雅大, 伊藤貴文, 青野ひろみ, 福田穂積, 衣袋健司, 南村圭亮, 小林 隆. 多発性肺動脈奇形を伴ったSMAD4遺伝子変異陽性の若年性ポリポーシス / 遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 第217回日本呼吸器学会関東地方会, 2015年11月21日, 東京.
- 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