

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 日本赤十字社大森赤十字病院 学術統括・臨床研究部長

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に認められる必発病変であり、死因の大半を占める。肺病変の重症度は、欧米では対標準1秒量(%FEV₁)により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。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の評価基準設定を目指したい。

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⁻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^{1,2,3}。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²、わが国のCF症例に関してYamashiroら⁴の報告などから類推すると臨床診断例の総数は約120-130例前後になると推定される。

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、大半の症例が呼吸不全で不幸な転帰を迎えている¹。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元に、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する。

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⁵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、個人情報をも特定できない配慮を行う。

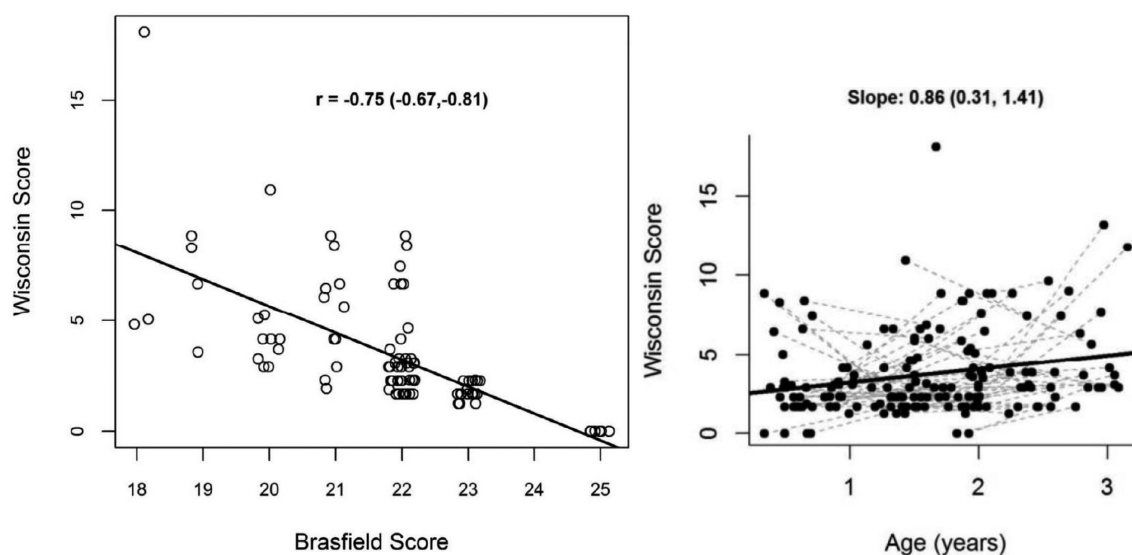
C. 研究結果

欧米でのCF症例の重症度判定には、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(%FEV₁: 1秒量実測値/1秒量予測値x100)」が通常用いられる⁶。%FEV₁による重症

表1 Cystic Fibrosis 重症度スコアリングシステム

SCORING SYSTEM	YEAR	EVALUATION	REFERENCE
1 Shwachman Score	1958	clinical	
2 Doershuk Score *	1964	clinical	6
3 Simplified Cystic Fibrosis Scale - SCS	1971	clinical	7
4 Taussig Score - NIH	1973	clinical	8
5 Chrispin Norman Score	1974	radiographic	17
6 Brasfield Score	1979	radiographic	10
7 Scintigraphic score	1980	scintigraphic	18
8 Huang Score	1981	clinical	19
9 CN Score *	1982	radiographic	22
10 SB Score *	1987	clinical	23
11 Nathanson Score	1991	tomographic	24
12 Bhalla Score	1991	tomographic	25
13 Wisconsin Score	1993	radiographic	26
14 Northern Score	1994	radiographic	27
15 Matouk Score*	1997	clinical	29
16 Kanga Score - CFCS	1999	clinical	12

(文献7より引用)



(文献10より引用)

図1 Brasfield score と Wisconsin score との相関

表2 胸部 CT 上で認められる所見と年齢別陽性率

Age	1st year of life	2nd year of life	3rd year of life	4th year of life	5th year of life	6th year of life
Number of patients by age group	47	13	7	11	11	7
Bronchiectasis, n (%)	4 (8.5%)	1 (7.7%)	2 (28.6%)	4 (36.4%)	7 (63.6%)	3 (42.9%)
Air trapping, n (%)	29 (61.7%)	6 (46.2%)	4 (57.1%)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	4 (57.1%)
Bronchial wall thickening, n (%)	17 (36.2%)	6 (46.2%)	5 (71.4%)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	5 (71.4%)

(文献12より引用)

度分類では、正常： $>90\%$ 、軽症： $70-89\%$ 、中等症： $40-69\%$ 、重症： $<40\%$ と定義されている。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 $\%FEV_1$ は正常範囲に留まるため⁶⁾、この年齢未満の乳幼児では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表1に示す様に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⁷⁾。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は過膨張(air trapping)、線状陰影(linear markings)、結節嚢胞性病変(nodular cystic lesions)、粗大病変(large lesions)、一般的重症所見(general severity)の5項目に関して0-4⁵⁾のスコアで評価し、25-(総スコア)で表記する。このため、スコアは最軽症で25、最重症で0となる⁸⁾。Wisconsin scoreは

過膨張(hyperinflation or air trapping)、気管支壁肥厚(peribronchial thickening)、気管支拡張(bronchiectasis)、実質陰影(definite opacities)、無気肺(atelectasis)の5項目に関して、分布、重症度などをスコア化したもので、最軽症0から最重症100までスコアは細分化される⁹⁾。両スコア化システムは有意に相関し、ともに幼少期1-3歳においても年齢とともに軽症から重症にシフトして行くことが報告されている(図1)¹⁰⁾。

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、これまで複数のスコア化システムが検討されてきたが、とくにBrody scoring systemが最も使用頻度が高い¹¹⁾。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、Stickら¹²⁾の示すように、過膨張(air trapping)、気管支壁の肥厚は1歳児から高率に検出可能である(表2)。これに対して気管支拡張(bronchiectasis)の所見は3歳あたりから高率に認められるように

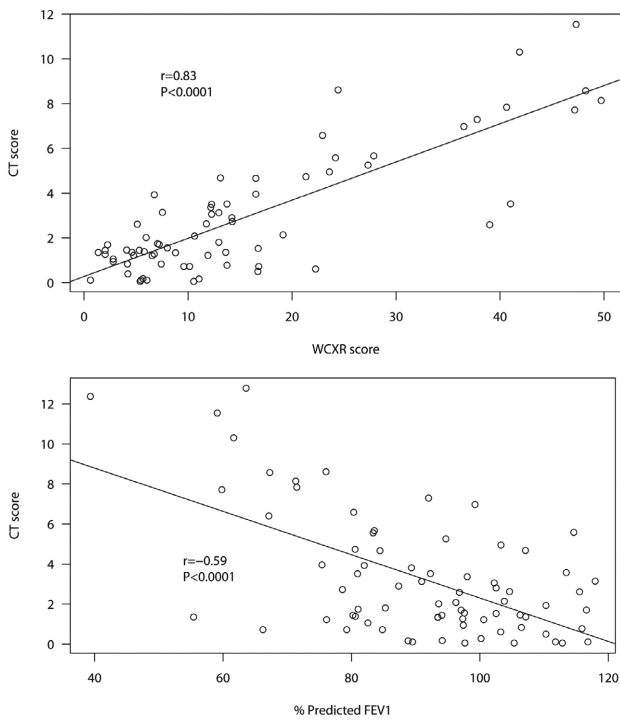


図2 Brody CT score と Wisconsin score および %FEV₁との相関

なる¹²⁾。最も良く用いられる Brody scoring system では、HRCT 画像をもとに、気管支拡張 (bronchiectasis)、粘液栓 (mucous plugging)、気管支壁肥厚 (peribronchial thickening)、実質陰影 (parenchymal)、過膨張 (hyperinflation) の5項目に関して、分布と程度をスコア化し、総スコアを最軽症0から最重症243までに細分している¹¹⁾。Brody score は胸部単純X線の Wisconsin score、および肺機能の %FEV₁にそれぞれきわめて良く相関する (図2)¹³⁾。

D. 考察

わが国の CF 症例における肺病変の重症度評価は漸く端緒についたところである。昨年度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らなかった。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。

ちなみに、FEV₁予測値は18歳から95歳までは日本呼吸器学会呼吸機能検査ガイドライン

(2004年度版)により、以下の式で得られる¹⁴⁾。

$$FEV_1(L) = 0.036 \times \text{身長(cm)} - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178(\text{男性})$$

$$FEV_1(L) = 0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.022 \times \text{年齢} - 0.005(\text{女性})$$

また、6歳から18歳までの幼児・未成年者に関しては日本小児呼吸器疾患学会基準値(2008年版)により、

$$FEV_1(L) = 3.347 - 0.1174 \times \text{年齢(歳)} + 0.00790 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 4.831 \times \text{身長(m)} + 2.977 \times \{\text{身長(m)}\}^2(\text{男児})$$

$$FEV_1(L) = 1.842 + 0.00161 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 3.354 \times \text{身長(m)} + 2.357 \times \{\text{身長(m)}\}^2(\text{女児})$$

と予測値が得られる¹⁵⁾。

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、それに代わるシステムが必要であり、画像検査がその最右翼である。CF患者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るが、胸部X線検査、CTスキャンのいずれも上記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。胸部単純X線では Brasfield scoring system と Wisconsin scoring system が代表的であり、最近では後者が呼吸機能 %FEV₁、および胸部CTスコアとも良好に相関するとの報告がなされている¹³⁾。一方、胸部CTは胸部単純X線検査で十分評価できない小粒状影、気管支拡張などの評価に威力を発揮する。前述のように、過膨張 (air trapping)、気管支壁肥厚所見は肺機能上の異常が認められる以前の1歳児から高率に検出可能である (表2)。胸部CTスコアとしては、最近では専ら Brody scoring system が専ら用いられているが、同システムは最重症の総スコアが243となり、評価項目、部位などが多岐にわたり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。また、乳幼児においての放射線被曝の危険性、医療費も無視できないところである。さらに、画像読影と評価が複雑であり、主治医レベルでの判定には限界があるため、客観的スコア化には放射線科医の参画が必要と考えられる。この意味では胸部X線の方が被曝量も少なく簡便で

あり, Wisconsin score が Brody score と高い相関を示したとする前述の Sanders ら¹³⁾の報告からも, 胸部X線検査での評価が優先されるべきであると考えられる。

何れにせよ, 画像所見の評価にはその標準化と, 判定に放射線科医の参画を含めた集学的な取り組みが求められる。

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胸部X線検査, あるいは胸部CTスキヤンの所見をもとになされるべきであると考えられるが, 評価の標準化を含め, 集学的な取り組みが必要である。

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
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. Rosenfeld M, Farrell PM, Kloster M, Swanson JO, Vu T, Brumback L, Acton JD, Castile RG, Colin AA, Conrad CK, Hart MA, Kerby GS, Hiatt PW, Mogayzel PJ, Johnson RC, Davis SD. Association of lung function, chest radiographs and clinical features in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 42:1545-1552, 2013.
11. 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.
12. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 184: 816-821, 2011.
13. 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.

14. 高瀬真人, 坂田 宏, 鹿田昌宏, 多田羅勝義, 福島崇義, 宮川知士. 日本人小児におけるスパイログラム基準値の作成 (最終報告). *日本小児呼吸器疾患学会雑誌*, 19(2): 164-176, 2008.
15. 呼吸機能検査ガイドライン —スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能—, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会「呼吸機能検査ガイドライン」作成委員会, 株式会社メディカルレビュー社, 2004.

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, 藤木理代, 洪 繁, 相馬義郎, 吉村邦彦, 慶長直人, 掛江直子, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 新井勝大, 泉川公一, 市原朋子, 伊藤孝一, 今井博則, 白杵二郎, 遠藤 彰, 影山さち子, 川北理恵, 神田康司, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 高戸葉月, 高原賢守, 田上幸治, 東馬智子, 日高孝子, 福田雄一, 村上至孝, 柳元孝介. CF登録制度を利用した腭嚢胞線維症の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p239-245, 2014.
- 2) 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p246-250, 2014.
- 3) 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤 治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明

子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, CF登録制度のメンバー. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の腭外分泌機能(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p251-256, 2014.

- 4) 吉村邦彦, 石黒 洋, 成瀬 達, 下瀬川 徹. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成25年度総括・分担研究報告書, p263-266, 2014.
- 5) 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, 菊田和宏. 腭嚢胞線維症(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 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成23～25年度 総合研究報告書, p315-319, 2014.
- 6) 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成23～25年度 総合研究報告書, p322-328, 2014.
- 7) 成瀬 達, 星野三生子, 伊藤 治, 濱田広幸, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 吉村邦彦, 下瀬川 徹, 正宗 淳, CF登録制度のメンバー. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の腭外分泌機能(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成23～25年度 総合研究報告書, p330-336, 2014.
- 8) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 石黒 洋, 成瀬 達, 下瀬川 徹. わが国の嚢胞性線維症(cystic fibrosis)患者の病態解析と新規治療の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究. 平成23～25年度 総合研究報告書, p343-349, 2014.

- 9) 吉村邦彦. 慢性気道感染症. medicina, 51
(10) : 1884-1887, 2014.

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