

囊胞性線維症の診療の手引き

【改訂2版】

編集

厚生労働科学研究費補助金

難治性腭疾患に関する調査研究班

研究代表者 竹山 宜典

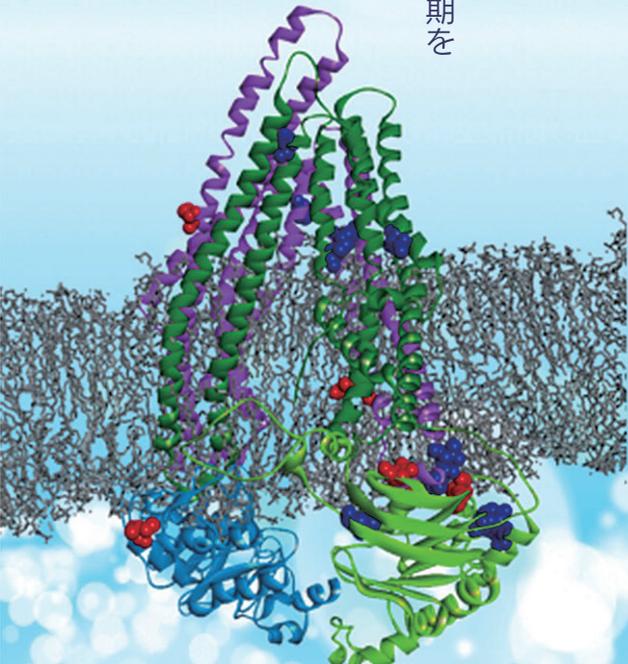
小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を

包含し診療の質の向上に関する研究班

研究代表者 仁尾 正記

研究分担者 成瀬 達

石黒 洋



表紙のイラスト：CFTRの分子モデルと日本人の変異
(伊藤康友 名古屋大学医学教育研究支援センター)

嚢胞性線維症の診療の手引き

【改訂2版】

編 集

厚生労働科学研究費補助金

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者 竹山 宜典

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班

研究代表者 仁尾 正記

研究分担者 成瀬 達

石黒 洋

序

嚢胞性線維症，(cystic fibrosis : CF) は，かつては膵臓の病理所見に由来して“膵嚢胞線維症”ともいわれたが，現在は一般的に“嚢胞性線維症”と呼ばれる．国内では，これまでも小児慢性特定疾患として指定されてきたが，2015年度からは成人例も重症例は特定疾患に指定されている．

本疾患は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子異常を原因とする常染色体性劣性の遺伝性疾患である．白人に高頻度で見られ，欧米白人では2500人に一人発病し，患者数は30,000人にも達するのに対し，アジア人種における頻度は低く，我が国では150-200万人に一人の頻度で，現在35名の患者が登録されて治療を受けている．CFTRの機能低下により全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり，管腔が閉塞して易感染性となる．典型例では，新生児期に胎便性イレウスを起こし，膵臓が萎縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来とし，呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる．多くが乳児期に発症し，以前は学童期までに呼吸器感染症で死亡する例が多かったが，最近の治療法の進歩により成人に達する症例も増加してきた．

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「難治性膵疾患に関する研究班」では，これまで，本疾患を難治性膵疾患として疫学調査を実施するとともに，診断治療法の普及改善に努めてきた．その一環として，2008年には「膵嚢胞線維症の診療の手引き」が出版されている．その後10年を経過して，気道内膿性粘液の分解薬であるドルナーゼアルファ吸入液，トブラマイシン吸入薬，高力価消化酵素薬が本邦でも利用可能となり，治療法が大きく改善したこと，本疾患の重症例が成人例でも特定疾患に指定されたことなど，治療現場での実情が大きく変化した．そこで，このたび「嚢胞性線維症：診療の手引き」として改訂することとなった．

嚢胞性線維症は、日本人では非常に稀な疾患であるが、グローバル化に伴い我が国でも診療する機会が増加すると考えられる。本書が、希少疾患である本疾患の診療の羅針盤となれば幸いである。

2018年1月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
主任研究者 竹山 宜典

序

「腓膵胞性線維症の診療の手引き」は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性腓疾患に関する研究班」の作業の一環として平成20年に出版されました。その出版から10年を経て、このたび「囊胞性線維症の診療の手引き」【改訂第二版】の発刊を迎えるにあたりご挨拶申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「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」は、平成26-27年度の「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」を引き継ぐ形で平成28年度より始まったもので、当初小児医療者が中心の研究班でしたが、トランジションがキーワードとして加わり、多くの成人診療科の先生方にも参画していただく形で作業を進めてまいりました。囊胞性線維症にも平成28年度に本研究班に加わって頂きました。希少難治性疾患を専門とする医療者・研究者が結集して各疾患の調査研究を行うことで、それぞれの疾患の診療における合意を形成するとともに医療者および患者さん向けの情報を発信し、移行期医療を含む診療の標準化を図り、さらにその水準を高めていくことが本研究班の使命と考えております。

囊胞性線維症は欧米で比較的頻度の高い疾患ですが、わが国ではきわめて希です。私自身、ずいぶん以前に初めてこの疾患を経験した際、呼吸器症状が遷延する中なかなか診断がつかなかったことが胸に深くつき刺さる記憶として残っています。難治性希少疾患の患者さんの多くが最高水準の診療を受けるためには、医療者の専門性を高めるとともに設備や人的資源の整った専門施設に患者さんを集約化することなども必要となりますが、それ以前に、一般医療者がこの疾患を知っていて、早期に診断し、あるいはその可能性を

疑って、いかに迅速に専門施設に紹介するかが患者さんのその後の経過を大きく左右します。そのための情報提供がこの手引きの主たる役割のひとつです。また、すべての患者さんが高度専門医療施設で継続的な診療を受けることが、実地臨床上現実的でない場面も少なくありません。病状が安定した患者さんでは、それぞれの地元の施設で経過観察が行われる方がむしろ一般的かと思われます。そのような場合にこそこの手引きを大いに活用していただけるものと期待しております。

このたびの「嚢胞性線維症の診療の手引き」【改訂第二版】がより多くの医療者に活用され、難病に苦しむ患者さんとそのご家族の助けともなればこれに勝る喜びはありません。

最後に本手引きの作成に携わられた多くの先生方のご尽力に深く感謝いたします。

2018年1月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「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」
研究代表者 仁尾 正記

嚢胞性線維症登録制度の設立

嚢胞性線維症は、わが国では非常に稀な疾患であるため、患者さんご家族、主治医をはじめとする医療関係者が参考にできる情報は限られていた。そこで、「難治性腭疾患に関する研究班」では、本疾患の診断が可能な国内の施設において、患者さんの臨床経過の特徴、治療法の有効性と副作用などの情報を共有し、また、新たに使用可能となった治療薬が全ての患者さんにいきわたるようにするために、2012年に、嚢胞性線維症登録制度を設立した。名古屋大学健康栄養医学研究室に事務局を置き、日本膵臓学会のウェブサイトからリンクさせた。2017年11月現在、35名の患者さんを受け持つ主治医が本制度に参加しており、わが国のほとんどの患者さんの情報を把握していると思われる。今後、“嚢胞性線維症患者と家族の会”との連携による1人1人の病状に合ったチーム医療の実現、基礎研究者との連携による分子治療薬を用いた個別化医療の実現を期待する。

2018年1月

日本消化器病学会理事長

下瀬川 徹

第 1 版の序

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研究班」では、難治性膵疾患として、「重症急性膵炎」、「慢性膵炎」、「膵嚢胞線維症」の三疾患を対象とし、患者数の推計、予後・転帰、病態・原因の解明、診断と治療に関する共同研究を行ってきた。当研究班が 2004 年に実施した膵嚢胞線維症の全国調査の結果、日本全国で 13 人程度、過去 10 年間の患者数は 38 人程度と推計される日本人では非常に稀な疾患であるが、白人では 2,500 人に 1 人程度と推計されている

ほとんどが新生児期、乳児期に発症し、肺炎や気管支炎を繰り返すようになるし、膵臓の外分泌腺障害（消化吸収障害）のため大量頻回の悪臭を伴う脂肪便、栄養発育障害もみられる。平均 7～8 歳で呼吸器感染症で死亡することが多い病気であったが、最近では呼吸器感染症の治療法の進歩、および病態の解明による適切な輸液、栄養管理によって改善し、成人に達する患者もみられるようになっている。

膵嚢胞線維症は日本人では非常に稀な疾患であるが、白人では比較的多く、今後国際結婚の増加に伴い、日本でも本疾患が増加すると考えられる。「難治性水疾患に関する調査研究班」では、多くの臨床家に本疾患を認識し、診断と治療の一助となるように本書を作成した。

2008 年 2 月

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
主任研究者 大槻 眞

執筆者一覧 (執筆順, 敬称略)

- 竹山 宜典 (近畿大学)
仁尾 正記 (東北大学)
下瀬川 徹 (東北大学)
大槻 眞 (産業医科大学)
成瀬 達 (みよし市民病院)
石黒 洋 (名古屋大学)
小澤 祐加 (名古屋大学)
谷口いつか (名古屋大学)
玉腰 暁子 (北海道大学)
洪 繁 (慶應義塾大学)
山本 明子 (名古屋大学)
吉村 邦彦 (三井記念病院)
中莖みゆき (名古屋大学)
伊藤 孝一 (名古屋市立大学)
廣田 昌彦 (熊本地域医療センター)
藤木 理代 (名古屋学芸大学)
臼杵 二郎 (東京臨海病院)
竹内 万彦 (三重大学)
小島 大英 (名古屋大学)
小島 勢二 (名古屋大学)
菊田 和宏 (東北大学)
正宗 淳 (東北大学)
坂本 修 (東北大学)
伊藤 理 (愛知医科大学)
玉木 彰 (兵庫医療大学)
近藤 孝晴 (中部大学)
鈴木 達也 (藤田保健衛生大学)
東馬 智子 (金沢大学)
相馬 義郎 (国際医療福祉大学)
井原 健二 (大分大学)
足立 智昭 (宮城学院女子大学)
田中 一大 (名古屋大学)
横山 俊彦 (名古屋第一赤十字病院)
野村 史郎 (名古屋第一赤十字病院)
遠藤 彰 (磐田市立総合病院)
連 利博 (霧島市立医師会医療センター)
大浦 敏博 (東北大学)
村上 至孝 (愛媛県立今治病院)
神田 康司 (名古屋第二赤十字病院)
深谷 聡子 (名古屋第二赤十字病院)
丸山 慎介 (鹿児島大学)
柳元 孝介 (鹿児島大学)
伊藤 康友 (名古屋大学)

目次

序	竹山 宜典
序	仁尾 正記
嚢胞性線維症登録制度の設立	下瀬川 徹
第1版の序	大槻 眞
嚢胞性線維症とは	1
嚢胞性線維症の疫学（全国疫学調査から）	3
CFTR とその機能	5
嚢胞性線維症の病態生理	
A. 肺病変	7
B. 膵臓病変	11
C. 汗のクロール濃度の上昇	11
日本人の CFTR 遺伝子変異	13
登録症例の解析	15
嚢胞性線維症の診断基準	19
診 断	
A. 汗中クロール濃度の異常	21
• ピロカルピンイオン導入法	21
• 指先クロール試験	23
B. 膵外分泌不全	25
C. 呼吸器症状	27
D. 細菌学的特徴	29
E. 胆汁うっ滞性肝硬変	31
F. メコニウムイレウス	33
G. 遺伝子診断	35
• 全体	35
• 非コード領域の解析による遺伝子診断	37
重症度分類	
A. 呼吸器病変	41
B. 栄養障害	43
調査票（書き方と注意点）	45
臨床経過と予後	51
非定型的 CF	
A. 慢性膵炎	53
B. びまん性汎細気管支炎	55
C. 先天性両側精管欠損症	57
鑑別診断	
A. びまん性汎細気管支炎	59
B. 原発性線毛運動不全症	61
C. シュバツハマン・ダイヤモンド症候群	63
D. 若年性膵炎	65

治療法

A. 概要	67
1) 呼吸器の治療	69
• ドルナーゼアルファ(プルモザイム [®] 吸入液)吸入療法	69
• トブラマイシン吸入療法(TOBI [®])	71
• 肺感染症の治療	73
• 肺理学療法	75
• 排痰手技(器具)	77
2) 膵外分泌不全の治療	79
3) 栄養管理	81
4) 肝硬変の治療	83
B. 現況(第5回全国疫学調査から)	85
C. 特殊な治療	87
• 肺移植	87
• 新しい治療薬の開発	89

患者さんへの説明

A. 遺伝カウンセリング	91
B. 遺伝子検査に関するガイドライン	91
C. 子どもへの接し方	93

有用な情報

A. CF登録制度	95
B. CF家族会	97
C. 難病情報センター	98
D. 海外の情報	99

主治医からのアドバイス(1~9)

1. 嚢胞性線維症の典型的な経過	101
2. 嚢胞性線維症患児の乳児期・幼児期における成長障害に対する治療の工夫	105
3. 胎便性イレウスで発症した新生児嚢胞性線維症の診断	109
4. 長期間フォロー中の嚢胞性線維症患者の治療経過	111
5. CFの鑑別から治療まで	113
6. 良好な予後に向けた治療	115
7. 生後6ヶ月より気道感染・喘鳴を繰り返した1歳男児例	117
8. 早期診断のポイント:発症時に電解質異常を呈した症例	121
9. 繰り返す喘鳴、呼吸器感染が契機となって診断した Cystic fibrosisの症例	123

嚢胞性線維症とは

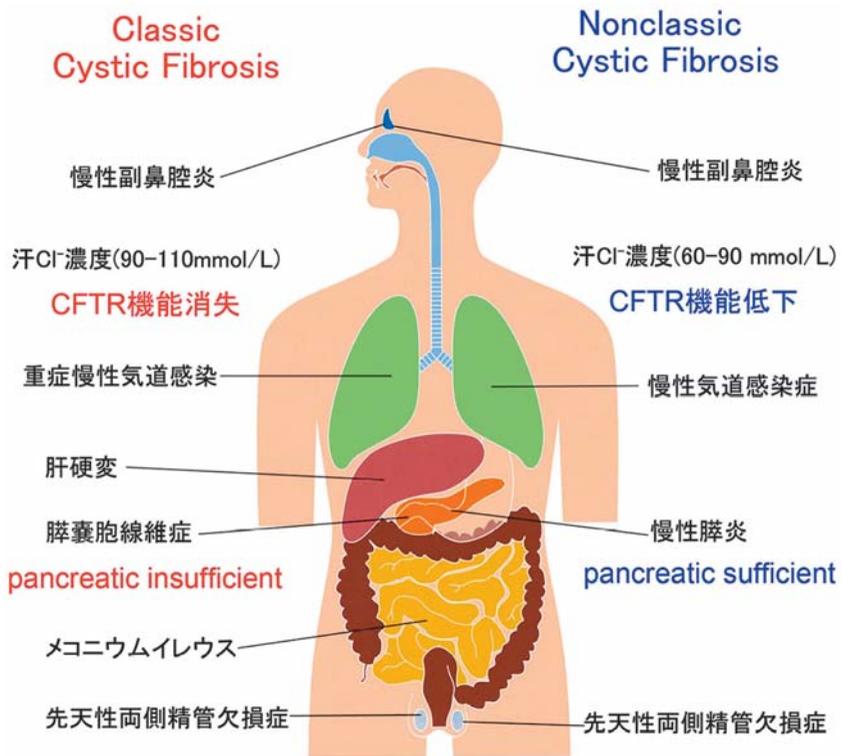
嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis: CF) は *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* 遺伝子変異を原因とする、日本人では極めて稀な遺伝性疾患である。CFTRはクロライド(塩化物)イオン(Cl⁻)チャンネルとして、上皮膜細胞におけるCl⁻と水の輸送を調節している。本症は劣性遺伝する。両親から2つの変異遺伝子を受け継ぎCFTRの機能が失われると、全身の上皮膜機能が障害される。その結果、消化管、膵管、胆管や気道の分泌液が極めて粘稠となり、メコニウムイレウス、膵外分泌不全による脂肪便と栄養障害、肝硬変、気道および副鼻腔の難治性の感染症、両側輸精管欠損症による男性不妊症を生じる。CFTRを介したCl⁻の再吸収障害のため、汗のCl⁻濃度が高くなるのがCFの診断の決め手となる。

これまでに二千を超えるCFTR遺伝子変異・多型が報告されている。その組み合わせによりCFTR機能は様々なレベルとなる。CFTR機能が完全に消失すると古典的(classic)CFとなる。CFTR機能が部分的に残ると、膵外分泌機能は保たれ、汗のCl⁻濃度は高値、境界値または正常値を示す。この場合、慢性副鼻腔炎、遅発性の気道感染症、慢性膵炎、先天性両側輸精管欠損症など非古典的(nonclassic)CFと呼ばれる非定型的病像を示す。また、少なくとも1つのCFTR遺伝子変異を保有し、診断基準を満たさない症例や、単一臓器のみが障害される症例は、CFTR遺伝子関連疾患と考えられている。

CFは予後不良の疾患であり、平均余命は未だに30歳を越えない。表現型では膵外分泌不全の有無、即ちCFTR機能の有無がCFの重症度を決定している。しかし最終的に予後を決めるのは気道感染症による呼吸不全であり、本症を早期に診断し感染症の適切なコントロールを行うことが重要である。

(成瀬 達)

1. Riordan JR, et al. Science 1989; 245: 1066.
2. Anderson, DH. Am J Dis Child 1938; 56: 344.
3. Knowles MR, Durie PR. N Engl J Med. 2002; 347: 439.



名称について：Anderson（1938）は遺伝的性の脂肪便，メコニウムイレウス，肺感染症を示す乳幼児が膵に共通の病変 cystic fibrosis of the pancreas（膵嚢胞線維症）をもつこと指摘した²⁾。その後，粘液の異常が病気の本体であるとして mucoviscidosis と呼ばれたこともあった。1989年に原因遺伝子が同定され CFTR と命名されて以降¹⁾，国際的には cystic fibrosis（嚢胞性線維症）と呼ばれている³⁾。わが国では「膵嚢胞線維症」として難病に登録されてきたが，今回（2015年），嚢胞性線維症に統一された。

■ 嚢胞性線維症の疫学

【全国疫学調査から】

ある疾患の対策の必要性を検討するためには、その疾患の有病率・発生率を知ることが必要である。嚢胞性線維症の頻度は人種によって大きく異なり、ヨーロッパ人では出生約3,000人に1人とされるが、日本を含む東アジアでは非常に稀である。日本における発症頻度については、今泉¹⁾が1969年～80年の人口動態統計資料を用い出生1,000,000対3.1、山城ら²⁾は、1980年以降出生350,000対1と報告している。また、厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班には、1994年以降現在までに110症例(男性56例、女性54例)のデータが蓄積されている。成瀬ら³⁾は、1990年～2009年に生まれた患者数(39人)から、出生590,000対1と報告している。

研究班は、1994年から5年毎に過去5回の全国疫学調査が行われている。表1に、第5回(2014年)調査の結果を示す。調査は、全国の大学病院と病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院を対象に行われた。2014年1年間の受療患者として18名(男8、女10)、2005～2014年の10年間の受療患者として24名(男11、女13)が報告された。表2は過去5回の調査結果であるが、受療患者数は概ね変わらない。

第5回調査の報告患者数と回収率からの推計値に、登録制度事務局で把握している症例を加算した結果、2014年中の患者数は37名、過去10年間の患者数は47名程度と推計された。また、2014年の報告患者18名のうち、登録制度事務局で把握していなかった症例は2名のみであり、症例報告(論文発表および学会発表)をPubMedと医学中央雑誌を用いて検索したところ、新規症例の報告は無かった。登録制度が機能しているためと考えられる。

(石黒 洋, 小澤 祐加, 谷口いつか, 玉腰 暁子)

1. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969–1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161–8.
2. Yamashiro Y, et al. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997; 24: 544–7.
3. Naruse S, et al. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japan. *Pancreas* 2014; 43: 1395 (abstract).

表1. 第5回(2014年)調査 受療患者報告状況
(2014年1年間, ならびに2005~2014年10年間)

	対象	返送	回収率	報告患者数	
				1年	10年
400~499床	219	185	84.5	5	5
500床~	240	207	86.3	6	9
小児専門病院	72	54	75.0	0	0
大学病院	131	119	90.8	7	10
計	662	565	85.3	18	24

表2. 第1~5回調査 受療患者報告状況

		回収率	報告患者数	
			1年	10年
第1回	1994年(松野班)	64.9%	7	—
第2回	1999年(小川班)	86.0%	15	21
第3回	2004年(大槻班)	80.3%	7	16
第4回	2009年(下瀬川班)	81.8%	11	23
第5回	2014年(竹山班)	85.3%	18	24

CFTRとその機能

嚢胞性線維症 (CF) の原因遺伝子である CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) は、全身の上皮 (肺, 気管支, 消化管, 胆管, 輸精管, 汗腺など) の管腔膜に存在する cyclic AMP 依存性のクロライド (Cl^-) チャンネルである。昔から CF 患児の汗は“塩辛い“ことが知られていたが, 病気の本体はごく最近まで不明であった。1983年にQuintonは, CF患者の汗腺の導管では Cl^- 透過性が低下していることを発見し, CFの原因遺伝子が細胞膜のイオン透過性に関与している可能性を報告した¹⁾。1989年には, ポジショナルクローニングの手法を用いてCFTRが同定された²⁾。ヒトでは1480アミノ酸残基より構成され, ABCトランスポーターの一つである。2年後の1991年に, AndersonらはCFTR自身がcAMP依存性のクロライドチャンネルであることを発見した。

膵臓では, CFTRは細い膵管の導管細胞の管腔膜, つまりイオン及び水輸送がもっとも盛んに行われている部位にのみ発現している (図1)。CFTRは肺胞上皮や消化管上皮など他の上皮細胞でも, イオン輸送の活発な限られた部位にのみ特異的に発現している。CFTR発現細胞は, 活性化 (消化管, 膵などでは食餌摂取刺激) されると, Aキナーゼ経路が活性化される。CFTRのRドメインはAキナーゼによりリン酸化され, その結果CFTRチャンネルのポアが開口, 細胞内から管腔内に Cl^- が分泌される。

膵導管細胞を含むCFTR発現細胞には様々なSLC26 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送体蛋白が発現しており, CFTRのチャンネルポアを通して管腔内に分泌された Cl^- は, SLC26輸送体の働きにより細胞内に再度取り込まれると考えられている³⁾。ヒトの上皮細胞 (肺胞や消化管, 膵導管細胞など) は, Cl^- ではなく HCO_3^- の分泌 (つまりアルカリ液分泌) を特徴とするが, SLC26は取り込んだ Cl^- と交換に HCO_3^- を管腔内に分泌する。ヒトの培養細胞を用いた実験系で, CFTRとSLC26輸送体は物理的に共同して働いていることが報告されており, CFTRとSLC26輸送体の機能的連関が, ヒト上皮細胞からのアルカリ分泌機構であると考えられている (図2)。

(洪 繁)

1. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983; 301: 421-2.
2. Riordan JR, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245: 1066-73.
3. Ko SB, et al. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO_3^- transport in cystic fibrosis. *EMBO J*. 2002; 21: 5662-72.

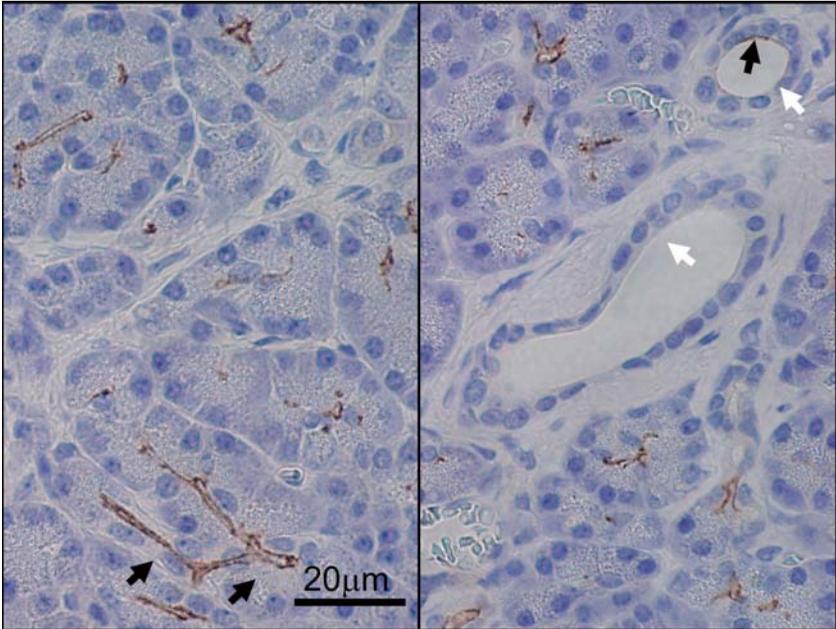


図1. ヒト膵導管細胞におけるCFTRチャネルの局在

CFTRは細い導管の管腔膜に発現し(黒矢印),
太い膵管には発現していない(白矢印).

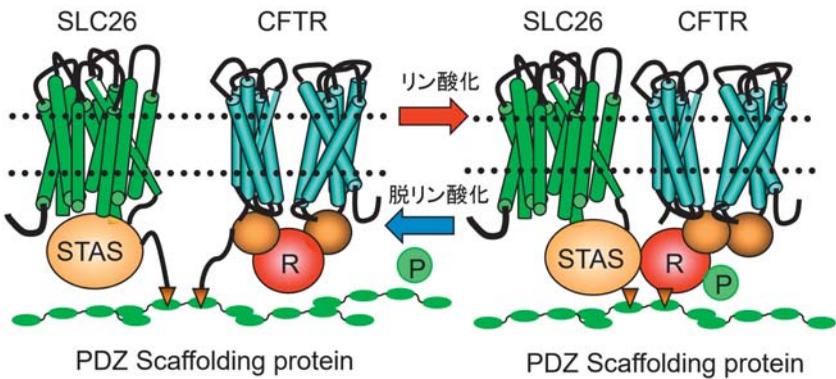


図2. 上皮細胞管腔膜におけるCFTRとSLC26輸送体の機能連関

SLC26とCFTRはCFTRのRドメインのリン酸化依存的に機能連関を行っている.

囊胞性線維症の病態生理

A. 肺病変

ヒトの気道上皮細胞は、薄い気道液 (airway surface liquid; ASL) の層に覆われている。ASLは多くの抗菌物質を含み、粘液線毛輸送系において生体防御機構の重要な役割を担っている。ASLは2層構造をなし、上層が粘液層 (mucus layer) であり、外界より吸入された細菌や粒子を捕らえる役割を果たしている¹⁾。下層は線毛周囲の水分からなる periciliary liquid layer (PCL) であり、気道粘液線毛クリアランス (mucociliary clearance) を効果的に行う役割を果たす。繊毛上皮細胞では、ENaC (上皮性Na⁺チャンネル)がASLからNa⁺を再吸収することにより、ASLの層の深さを一定にする。ENaCの働きはCFTRによって抑制されている。囊胞性線維症患者ではCFTRの機能異常により、Cl⁻分泌が減少し、ENaCは活性化されNa⁺の再吸収が促進される。PCLは減少し、結果として、線毛周囲のASLの粘性は増す(図1)。一方、中枢気道領域に多く分布する気管支腺では、末梢側に存在する漿液腺性上皮細胞にCFTRが多く発現し水分を分泌している。CFTRの機能異常により、水分が減少し、ASLの層の深さは減少し、粘性は増す(図1)。このようにして、気道粘液線毛クリアランス (mucociliary clearance) が損なわれると、細菌はこの粘性の高い粘液に捕らえられ、慢性的な感染が生じることになる²⁾。

近年の知見では、HCO₃⁻が、このASLのムチンの粘性に大いに影響をあたえていると報告されている³⁾。ゲルを形成しているムチンは細胞内顆粒の中では、圧縮された大きな分子として、高濃度のCa²⁺やH⁺と一緒に存在している。これらの陽イオンは、ムチンが帯びている陰イオンが互いに反発しあい、分子が広がることを防いで、ムチンの構造をコンパクトに保っている。正常の状態では、顆粒が開口分泌されると細胞外にはHCO₃⁻が存在するため、Ca²⁺やH⁺はHCO₃⁻と反応し、CaHCO₃/CaCO₃やH₂CO₃となり、これらの陽イオンはムチンから離れる。残された陰イオンを帯びているムチンは、陰イオン同士の反発力によって、分子は広がり、開口分泌されるやいなや広範囲に拡散することができる。一方、囊胞性線維症では、顆粒が開口分泌されても細胞外にはHCO₃⁻が存在しないため、ムチン分子からCa²⁺の除去ができず、正常なムチン分子の広がりや拡散が妨げられるため、粘性が増すことになる(図2)。

(山本 明子)

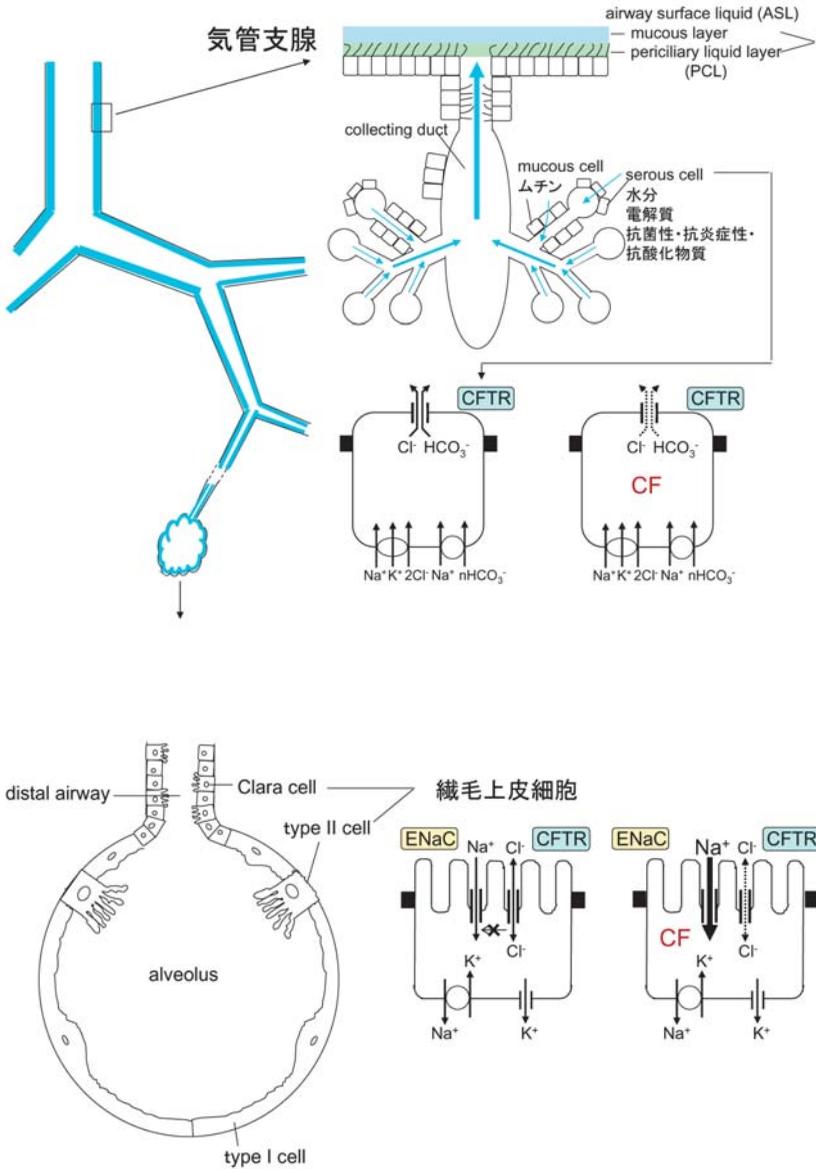


図1. 気道液 (ASL) におけるCFTRの役割

1. Inglis SK and Wilson SM. Cystic fibrosis and airway submucosal glands. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 279-84.
2. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 3-5.
3. Garcia MAS, Yang N and Quinton PM. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613-2622.

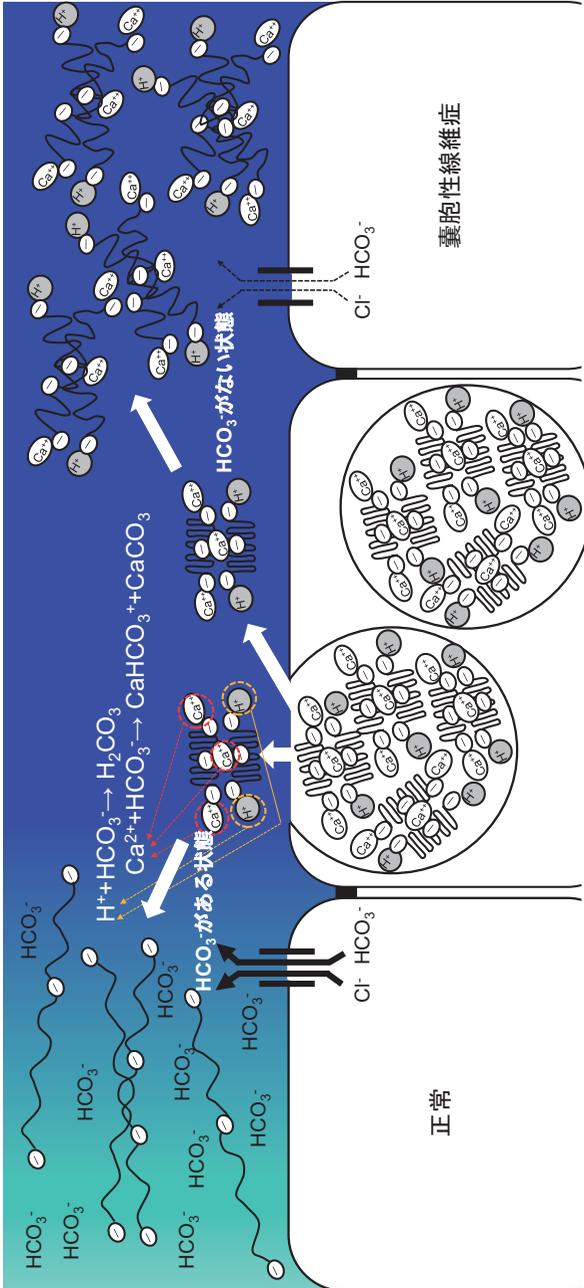


図2. ムチンの拡散における HCO_3^- の役割

B. 膵臓病変

膵導管細胞を介する HCO_3^- の輸送は基底側膜を介する細胞内への取り込みと、細胞内から管腔膜を介する分泌からなり、両者ともにCFTRに依存している。嚢胞性線維症ではCFTRが機能低下し、膵導管細胞を介する HCO_3^- と水の輸送が障害される。そのため、膵腺房細胞から分泌された消化酵素液のアルカリ化や希釈ができないため、膵液中の酵素(蛋白)は析出し蛋白栓を形成し、管腔内の膵液は過度に粘稠となる。小膵管は蛋白栓で閉塞し、その末梢は嚢胞状に拡張する。

(山本 明子)

C. 汗のクロール濃度の上昇

汗はエクリン汗腺のコイル状になった分泌部で生成される。この時、汗の Na^+ と Cl^- 濃度は血液とほぼ同じである(図2)。生成された汗は、立方状の重層上皮細胞におおわれた導管を通して皮膚に分泌される。上皮細胞の管腔面にはナトリウムチャンネル(ENaC)とCFTRが発現しており¹⁾、 Na^+ はENaCを、 Cl^- はCFTRを通して再吸収される。CFTRが正常であれば、汗の Cl^- 濃度は40 mmol/L以下となる。しかし、嚢胞性線維症(CF)ではCFTRの機能が失われるため60mmol/L以上の塩辛い汗が分泌される。CFの患者が夏の暑さに弱く、電解質喪失による脱水になりやすいのはこのためである²⁾。

(成瀬 達)

1. Class A, et al. Applicability of different antibodies for immunohistochemical localization of CFTR in sweat glands from healthy controls and from patients with cystic fibrosis. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 831-7.
2. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; 79 (1 Suppl): S3-22.

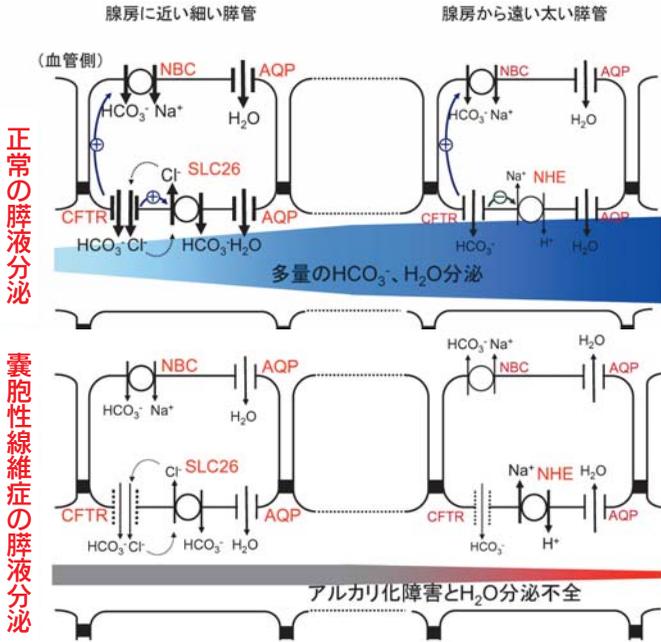


図1. 正常および嚢胞性線維症における膵液分泌

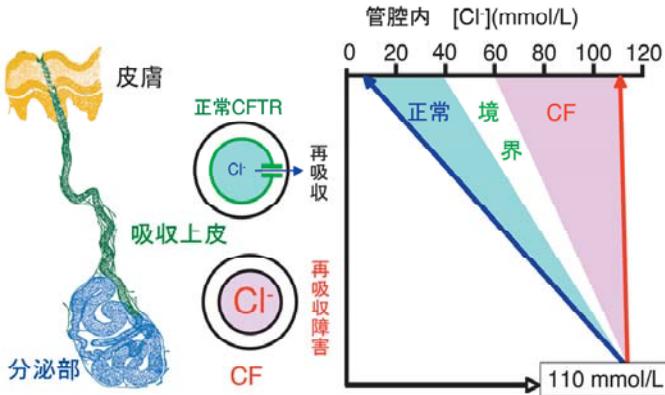


図2. 汗腺のCl⁻分泌と再吸収

分泌部で分泌された汗のCl⁻濃度は血液とほぼ同じ110 mmol/Lである。Cl⁻はCFTRを介して再吸収され、皮膚では40 mmol/L以下となる。CFではこの再吸収障害のため汗のCl⁻濃度は60 mmol/L以上の異常高値を示す。

日本人のCFTR遺伝子変異

嚢胞性線維症(CF)の原因であるCFTR遺伝子は、第7染色体上(7q31)に局在し、27のエクソンをもつ全長250kbの遺伝子である。CFTR遺伝子は多型性に富み、臨床的にCFを発症しない塩基多型も多数認められるほか、CF患者にみられる病的変異はきわめて多種多様であり、現在2,000種を超える変異がCF Mutation Database (CFTR1, CFTR2)に登録されている。このような遺伝子変異に基づくCFTR蛋白の機能異常は、1) mRNAの転写や安定性の障害や、中途に生じた翻訳停止コドンのためのCFTR蛋白の産生障害、2) 翻訳後のCFTR蛋白成熟過程の異常による細胞膜表面での発現の障害、3) ATP結合とチャネル調節機能の障害、4) Cl⁻の透過性障害、5) スプライシング異常による正常蛋白の減少、に大別される。

欧米のCF患者において最も頻度の高い代表的変異は、エクソン10(11)における3塩基欠失のため508番目のフェニルアラニン残基1個がin-frameで欠落するΔF508(p.Phe508del)変異である。これは約56,000年前のヨーロッパに変異の起源を有し、世界的に全CF患者の染色体の約70%に認められる変異である。これに対し、それ以外の大多数の変異の頻度はたかだか2-3%にとどまっている。

一方、わが国ではCFはこれまで稀な疾患と考えられていたが、厚生労働省難治性稀疾患研究班による研究成果などにより、その臨床的実態と原因遺伝子CFTRの変異様相が明らかにされつつある。これまで、わが国における数十例のCF患者においてその遺伝子変異が確認された。この中で我々が解析し得た合計27例の検討では、日本人のCF患者におけるCFTR遺伝子変異は、国際的CF Mutation Databaseにもこれまで報告のない新規の変異、もしくは世界的にもかなり稀なものが大半を占め、欧米人のCFTR変異スペクトラムと明らかに様相を異にしている。さらに、複数の症例において同一の遺伝子変異が共通に検出されてきており、名古屋大学のグループの解析でも最も頻度の高い変異はエクソン16, 17a, 17bが広範囲に欠失するCFTRdele16-17bである(表1)。わが国のCF症例の約2/3はCFTRアレルのいずれにも異常を認める同一変異のホモ接合体か、あるいは複合ヘテロ接合体であり、残りの症例は、検索しえた範囲では一方のCFTRアレルの異常のみが確認できるヘテロ接合体である。

以上のように、わが国のCF患者においては、欧米人用のスクリーニングシステムを用いても変異は検出されないため、まずわが国のCF症例での

表1. わが国のCF 27症例のCFTR遺伝子変異のアリル頻度

dele16-17b	6
T1086I	4
Q98R	3
M152R	3
L441P	3
1540del10	3
E217G	2
R347H	2
H1085R	2
Q1352H	2
460insAT	1
R75X	1
G85R	1
E267V	1
ΔF508	1
L548Q	1
I556V	1
L571S	1
T663P	1
2848delA	1
D924N	1
V1318I	1
R1453W	1
5T	1
125C	14

(ホモ接合体 8例, 複合ヘテロ接合体 8例, ヘテロ接合体 11例)

CFTR遺伝子異常を出来る限り多く解析し、病的変異の種類や頻度を明らかにしたうえで、わが国独自のスクリーニング体制を確立する必要がある。

(吉村 邦彦)

1. 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.
2. Cystic fibrosis mutation data base (CFTR1, CFTR2): <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, http://www.cftr2.org/files/CFTR2_13August2015.pdf
3. Nakakuki M, et al. 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.

【登録症例の解析】

当研究室は、厚生労働省難治性膝疾患研究班の一員及びCF登録制度事務局として、2007年以降CFの鑑別が必要とされた患者52名とその家族、合計141名のCFTR遺伝子解析を実施してきた。症状や遺伝子解析結果から25症例がCF確診であった(表1)。

CF患者25名50アレル中、遺伝子変異を特定できたのは45アレルである。5アレルでは変異は特定されず、CFTR転写体発現量の減少や異常を確認するにとどまっている。

11アレルでフレームシフト変異またはナンセンス変異(182delT, dele2-3, R75X, E474X, c.744-3C>G, 1540del10, 1609delCA, G542X, Q1042fs, I1315fs)が認められた。これらの変異ではCFTR mRNAの読み枠の途中で終止コドンが現れることになる。この場合、ナンセンス変異依存mRNA分解機構(Nonsense-mediated mRNA decay: NMD)によりスプライシング後のmRNAが選択的に分解されるため、異常なCFTR蛋白は産生されない。前項で説明されているCFTR蛋白機能異常の1に相当し、明らかにCF原因変異である。

日本人型変異31アレル中、dele16-17b変異が13アレルを占め、日本人で最も多いCF原因変異となっている(表2)。そのうち11アレルのdele16-17b変異が125C多型とリンクしていた。

日本人型ではないCFTR遺伝子変異が14アレルに検出され、わが国でCF治療を必要とするのは日本人だけではないことが窺われる。

変異の検出法の開発や遺伝子変異についての理解が進むにつれエクソンの呼び方や遺伝子変異の命名法が変わってきている。(表2, 図1)

(中莖 みゆき)

1. Maquat LE: Curr Biol. 2002; 12: 196-197.
2. Nakakuki M, et al. J Hum Genet. 2012; 57: 427-433.

表1. 当研究室で確認されたCF症例のCFTR遺伝子変異と臨床的特徴

	年齢	性別	両親の母国	アレル1 変異	アレル2変異	汗中 Cl ⁻ 濃度 (mmol/L)	呼吸器 症状	膵外分泌 機能不全	胎便性 イレウス	
1	38	M	日本/日本	T1086I	dele16-17b	87.5	○	—	—	死亡
2	2	F	南アメリカ/南アメリカ	1609delCA	G542X	156	○	○	—	
3	0	M	日本/日本	dele16-17b	ND *	122	○	○	○	
4	19	M	日本/日本	R75X	dele16-17b	96	○	○	○	
5	20	M	日本/日本	E217G	ND **	69.6	○	—	—	
6	1	F	日本/日本	dele16-17b	dele16-17b	238	○	○	○	死亡
7	7	F	日本/日本	L441P	ND	114	○	—	○	
8	3	F	東ヨーロッパ/東ヨーロッパ	182delT	F508del	59	○	○	—	
9	5	F	ヨーロッパ/日本	F508del	dele16-17b	60	○	○	—	
10	0	M	東南アジア/東南アジア	R1066C	R1066C	235	—	○	○	
11	10	F	ヨーロッパ/ 日本	F508del	Q1042fs	152	○	○	—	死亡
12	0	M	日本/日本	1540del10	Y517H	117	○	○	○	
13	0	M	日本/日本	Y563H	H1085R	110	—	○	—	
14	36	F	日本/日本	R347H	dele16-17b	60	○	—	—	
15	3	F	日本/日本	L441P	H1085R	110	○	○	—	
16	19	M	日本/日本	dele2-3	dele16-17b	83	○	○	○	
17	58	F	ヨーロッパ/ヨーロッパ	F508del	S945L	>60	○	不明	不明	
18	1	M	南アジア/南アジア	F508del	F508del	106	○	○	—	
19	30	F	日本/日本	R75X	R347H	27	○	—	—	
20	0	M	日本/日本	dele16-17b	dele16-17b	110	○	○	—	
21	23	M	日本/日本	ND	ND	88	○	—	○	
22	25	M	日本/日本	L441P	L441P	80	○	○	○	
23	0	M	南アジア/南アジア	E474X	I1315fs	未	○	○	—	死亡
24	5	M	日本/日本	c.744-3C>G	dele16-17b	122	—	○	○	
25	4	F	日本/日本	dele16-17b	dele16-17b	未	○	—	—	

* エクソン上に変異はないがexon1を欠いたCFTR転写体が確認された。

** プロモーター部やエクソン上の変異は検出されないがCFTR転写体量の低下が確認された。

表2. 検出変異とその名称について

	変異の表示方法			アレル数
	legacy name	protein name	cDNA name	
日本人型 変異 (アレル数 31)	dele16-17a-17b (dele16-17b) ⁽¹⁾		c.2908+1085_3367 +260del7201 ⁽³⁾	13
	(L441P) ⁽¹⁾	p.Leu441pro	c.1322T>C	4
	R75X	p.Arg75X	c.223C>T	2
	R347H	p.Arg347His ⁽⁴⁾	c.1040G>A	2
	H1085R	p.His1085Arg	c.3254A>G	2
	(dele2-3) ⁽¹⁾		c.54-1760_274 -10222del18185 ⁽⁵⁾	1
	E217G	p.Glu217Gly	c.650A>G	1
			c.744-3C>G	1
	1540del10 ⁽²⁾	p.Met470GlufsX54 ⁽⁶⁾	c.1408_1447del ATGATTATGG ⁽²⁾	1
	(Y517H) ⁽¹⁾	p.Tyr517His	c.1549T>C	1
	(Y563H) ⁽¹⁾	p.Tyr563His	c.1687T>C	1
	(Q1042fs) ⁽¹⁾	p.Glu1042fs ⁽⁶⁾	c.3123_3124insA	1
T1086I	p.Thr1086Ile	c.3257C>T	1	
非日本人型 変異 (アレル数 14)	deltaF508	p.Phe508del	c.1521_1523delCTT	6
	R1066C	p.Arg1066Cys	c.3196C>T	2
	182delT ⁽²⁾	p.Phe17SerfsX8 ⁽⁶⁾	c.50delT ⁽²⁾	1
	(E474X) ⁽¹⁾	p.Glu474Ter ⁽⁷⁾	c.1420G>T	1
	1609delCA ⁽²⁾	p.Gln493ValfsX10 ⁽⁶⁾	c.1477_1478delCA ⁽²⁾	1
	G542X	p.Gly542X	c.1624G>T	1
	S945L	p.Ser945Leu	c.2834C>T	1
	(I1315fs) ⁽¹⁾	p.Ile1315fs ⁽⁶⁾	c.3944_3951del TATGGAAA	1

(1) ()のついたlegacy nameは変異名としては登録されていない。

(2) 以前はCFTR遺伝子の転写開始点をスクレオチドの1と数えたが現在は翻訳開始のMetのAをc.1として数える。

(3) c.2098はcDNA上でのexon15の最後の塩基の位置であり、3367はcDNA上でのexon17bの最後の塩基の位置である。exon15の下流1085番目からexon17bの下流260番目までの7201bp塩基がゲノム上で欠失していることを示している。

(4) 典型的なミスセンス変異の例である。1410番目のG(グアニン)がA(アデニン)に塩基置換したことでCFTR蛋白の347番目のアミノ酸アルギニンがヒスチジンに置換していることを示す。

(5) exon2の上流1760bpからexon4の上流10222bpまでの18185bpがゲノム上で欠失していることを示す。

(6) 塩基の欠損や挿入により、フレームシフトが起こった変異。読み枠がずれ終止コドンが現れることになる。実際には蛋白は作られない。以前は変異位置のアミノ酸と何番目に終止コドンが現れるかを示したが最近ではfsとだけ記すことが多い。

(7) 最新の命名法ではナンセンス変異をXではなくTerと記す。

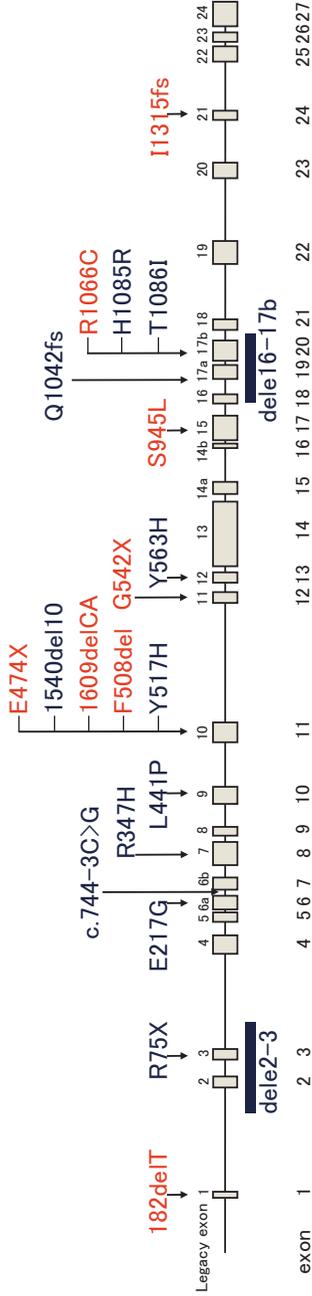


図1. わが国のCF患者25名に検出されたCF原因変異

日本人型アレルに存在する変異名を青字で、非日本人型アレル変異名を赤字で示す。

嚢胞性線維症の診断基準

嚢胞性線維症(cystic fibrosis)の古典的の症状は、(1)生後まもなく発症する胎便性(メコニウム)イレウス(30~40%に出現)、(2)乳幼児期、特に離乳期より進行する大量、頻回、悪臭を伴う脂肪便(膵外分泌機能不全、約85%)、(3)発育障害、(4)慢性的な呼吸器感染症(生後1年以内に約50%が発症し、重症の感染にもかかわらず痰が喀出困難、学童期までにはほぼ全例が発症)である。これらの症状は本症に特異的でないため、診断には汗中Cl⁻濃度の異常高値を確認する必要がある。汗試験は、原則として、ピロカルピンイオン導入法で行うが、簡便法(指先クロライド試験)で代用できる。膵外分泌機能不全は、便中脂肪、便中エラスターゼ、BT-PABA試験などにより判定する。わが国の診断基準を表に示す。

嚢胞性線維症の臨床症状は多様であり、汗中Cl⁻濃度が境界領域もしくは正常である例が数%存在する。この場合には、CFTR遺伝子解析により診断する。新生児で汗試験が難しい場合、単一臓器の障害(慢性膵炎、先天性両側精管欠損、びまん性気管支拡張症)の場合にも遺伝子診断が有用である。病的なCFTR変異が2つのアレルに存在した場合にはCF(Definite)と診断できる。CFTR遺伝子変異のスペクトルは人種によって大きく異なり、日本人由来のCFアレルの検査には、ヨーロッパ人種用の検出キットは役に立たない。全エクソン領域とその近傍のシーケンスとゲノムリアレンジメントの有無の解析が必要である¹⁾。

(石黒 洋, 成瀬 達)

1. Nakakuki M, et al. 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: 427-33.

【診断基準】

臨床症状，汗試験，*CFTR* 遺伝子検査により診断する。

A. 主要な症候

1. 膵外分泌不全
2. 呼吸器症状(感染を繰り返し，気管支拡張症，呼吸不全をきたす。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする。)
3. 胎便性イレウス
4. 家族歴
5. 胆汁うっ滞型肝硬変
6. 先天性両側精管欠損による男性不妊
7. 汗への塩分喪失による代謝性アルカローシス

B. 検査所見 汗中塩化物イオン(Cl⁻)濃度

異常高値：60 mmol/L 以上

境界領域：40～59 mmol/L (生後6ヶ月未満では30～59 mmol/L)

正 常：39 mmol/L 以下 (生後6ヶ月未満では29 mmol/L 以下)

C. 遺伝学的検査 *CFTR* 遺伝子解析

【診断カテゴリー】

Definite：下記のいずれか

- 汗中Cl⁻濃度の異常高値に加え，特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 汗中Cl⁻濃度の異常高値に加え，膵外分泌不全，胎便性イレウス，家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 臨床症状のうちいずれか1つを示し，2つの病的な*CFTR*変異が確認されたもの

Probable：下記のいずれか

- 汗中Cl⁻濃度の異常高値に加え，膵外分泌不全，胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの
- 汗中Cl⁻濃度が境界領域であり，特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 汗中Cl⁻濃度が境界領域であり，膵外分泌不全，胎便性イレウス，家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 臨床症状のうちいずれか1つを示し，1つの病的な*CFTR*変異が確認されたもの

Definite, Probableいずれも嚢胞性線維症と診断する。

A. 汗中クロール濃度の異常

■ピロカルピンイオン導入法

全身の外分泌臓器の疾患である嚢胞性腺維症 (cystic fibrosis, CF) では、皮膚の汗腺の機能も障害され、この結果汗中の電解質に異常が生じる。歴史的には1953年に di Sant'Agnesse らが、CF患者の汗中の Na^+ と Cl^- 濃度が異常高値であることを最初に報告している。CFの臨床診断基準では、CFの家族歴があり、呼吸器病変あるいは膵臓や消化管病変を呈する患者で、汗中の Cl^- 濃度が60 mEq/L以上を示すこととされている。1989年に明らかにされたCFの病因分子cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) はcAMP依存性 Cl^- チャンネルであり、CFはCFTRをコードする遺伝子の異常で発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。

したがって、CFを疑う場合、汗中の電解質濃度の測定が必須である。標準的に用いられる汗中 Cl^- 濃度測定方法は、イオン導入法 (iontophoretic sweat test) と呼ばれる。

まず、腕か下肢の小範囲の皮膚に発汗を促す無色無臭の化学物質 (ピロカルピン) を塗布し、その後その部位に発汗刺激のための微弱電流 (1.5 mA程度) を通電するために電極を貼り付ける。通電は5分行われ、この間くすぐったい様な感覚、あるいは温熱感を感じる。痛みはないが、乳幼児の場合はぐずったり、嫌がることもあるかも知れない。ついで、刺激された皮膚の部分をついて綺麗にし、汗を約30分間かけてフィルター紙、ガーゼ、あるいはプラスチックコイルに集める。採取された汗は、検査室で電解質濃度を測定する。

これらの検査には特別な準備は不要であるが、欧米でも通常はCF検査センターで行われている。発汗刺激後の汗の採取は手早く行う必要があり、時間がかかると水分が蒸発して、実際以上に電解質濃度が濃く判定される危険性がある。装置としては米国 Wescor 社の Macroduct system (図) が有用である。この装置は Webster Sweat Inducer, Macroduct Sweat Collector, および Sweat-Chek Analyzer からなり、ピロカルピン入りの Pilogel を両電極と皮膚面間にあてがった状態で通電刺激を行い、その後に円盤型プラスチックコイルの Macroduct Sweat Collector を刺激面に密着させ、汗の採取を行なうものである。採取された汗を用いて Sweat-Chek Analyzer でそのコンダクティビティを測定することができる。得られたコンダクティビティ値から Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度を換算式で求める。さらに、同一の検体を用いて通常の生化学



図1. 汗の電解質濃度測定装置
(Wescor社製 Macroduct Sweat Collection System)

的検査法で定量的に電解質濃度を測定する。

なお、汗中の電解質濃度の測定に関しては、米国のCF Foundationの2007年のガイドラインでは、イオン選択的電極を用いた自動測定法を含む定量的な測定方法を推奨しており、Wescor社のSweat-Chek Analyzerによるコンダクティビティの測定法はスクリーニングの目的に限るとしている。

汗中電解質濃度は以下の通りであり異常の場合はCFの可能性を示唆する。

	Na ⁺	Cl ⁻
正常	60 mEq/L未満	40 mEq/L未満
異常	90 mEq/L以上	60 mEq/L以上
境界値	60-90 mEq/L	40-60 mEq/L

(吉村 邦彦)

1. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa. WB Saunders; 2011.
2. LeGrys VA, et al. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr 2007; 151: 85-9.

■ 指先クロール試験

嚢胞性線維症(CF)の診断には、CFTR遺伝子変異の検出が有用である。しかし、CF患者の遺伝子変異は極めて多様であり、全エクソン解析、フラグメント解析を実施してもなお検出されない変異がある。あるいは、ゲノム上で塩基置換が検出されてもCFTR機能にあまり影響がなく、疾患原因とはならない場合もある。そのためCFが疑われた患者の汗中Cl⁻濃度を測定して、CFTR機能を評価する必要がある。

前項のピロカルピンイオン導入法に加え、当教室では指先クロール試験によるCl⁻濃度測定法を開発した。指先クロール試験¹⁾(図1)は、左右の同部位の指先からの発汗量がほぼ等しいことを利用して、片方の拇指球からの自然発汗量をデジタル発汗計(Kenz Perspiro, スズケン)で測定し、対側の拇指球から採取した汗に含まれるCl⁻量をキャピラリー電気泳動¹⁾あるいは高感度Cl⁻電極²⁾により測定し、汗中Cl⁻濃度を求める方法である³⁾。

図2に、当教室で行った指先クロライド試験による健康正常人の汗中Cl⁻濃度の分布を示す。40~50 mEq/Lにピークがある。白人(Caucasian)の正常人を対象としたピロカルピンイオン導入法の結果(40 mEq/L以下が正常、60 mEq/L以上でCFと診断する)より、やや高い。

指先クロライド試験は、自然発汗により測定が可能、汗の採取が1サイクル10分と短時間で済む、測定が簡単、被検者の負担が少ないので繰り返して測定できる、といった利点がある。当教室での汗テスト実施時は、一時間程度で左右交互に2回から3回繰り返して測定している。一方で、新生児や乳児では指先での保持が難しく、汗の採取や発汗量の測定が困難である、といった欠点がある。そこで2歳のCF患児と3歳の同胞で足の親指から汗を採取することにより患児のCFの診断を確定した(表1)。

いずれの採取法でも、直前に採取部をよく洗い脱イオン水でリンスするなど、皮膚表面の塩分をできる限り除いておくことが重要である。

(中莖 みゆき, 石黒 洋)

1. Naruse S, et al. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2004; 28: e80-5.
2. Naruse S, et al. Sweat chloride measurement with a highly sensitive electrode. *Pancreas*. 2006; 33: 100.
3. 中莖みゆき 他：汗中クロライド濃度の簡便な測定法の開発. *膵臓* 2008; 23: 486-493.

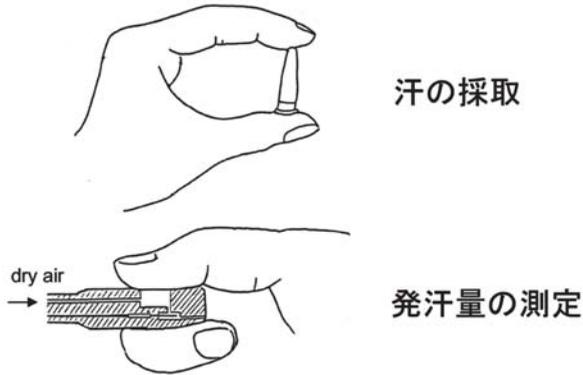


図1. 指先クロライド試験(文献1より改変して転載)

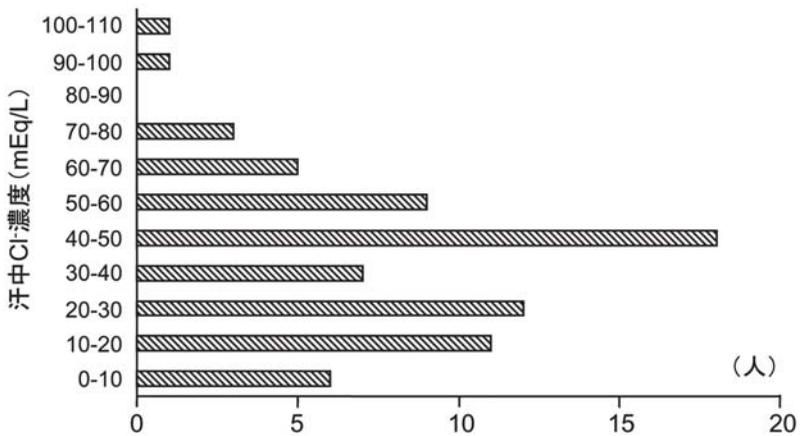


図2. 指先クロライド試験による健康正常人の汗中Cl⁻濃度の分布

表1. 汗採取部位によるCF患児と健康人の汗中Cl⁻濃度の比較

汗の採取部位		左発汗量 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{min}^{-1}$)	右発汗量 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{min}^{-1}$)	平均汗中Cl ⁻ 濃度 (mM)
患児	足親指	149	107	156.4
姉	足親指	258	289	23.4
母親	手親指	204	319	34.1

B. 膵外分泌不全

遺伝子変異によりCFTRの機能が消失すると、膵導管細胞は水と HCO_3^- の分泌ができない。膵液は極めて粘稠となり、導管内にうっ滞する。小葉内導管は徐々に嚢胞様に拡張し、小葉間および小葉内の線維化がおき、膵嚢胞線維症(Cystic Fibrosis of the pancreas)と呼ばれる病像(図1)が生じる。膵腺房細胞も萎縮、減少するため、膵酵素分泌不全となり脂肪便が生じる。CFTRの機能が一部(~5%)でも保たれると、膵外分泌不全は生じない。この場合、発症が遅れたり、より穏やか症状を呈する非定型的CFとなる。従って、膵外分泌不全の有り(pancreatic insufficient: PI)無し(pancreatic sufficient: PS)は、本症の重症度や予後の判定に有用である。

◎主な診断法

1. **脂肪便**：離乳期より進行する大量、頻回の悪臭を伴う脂肪便があれば、膵外分泌不全を疑い、下記の検査で確認する。
2. **便中膵酵素**：便中エラスターゼ濃度の低下(<200 $\mu\text{g/g}$)は膵外分泌不全の最も信頼できる簡便な検査である²⁾。膵酵素補充療法を行っていても判定できるが、わが国ではまだ承認されていない。小児慢性特定疾病の診断基準にある便中キモトリプシンは、測定キットが製造となり施行できない。
3. **BT-PABA試験**：現在、施行可能な唯一の膵外分泌機能検査法である。合成基質BT-PABAがキモトリプシンにより分解され、PABAが尿中に排泄されることを利用した検査である。6時間の全尿の採取が必要であり、乳幼児では施行が困難である。
4. **血中トリプシノーゲン**：膵液の流出抵抗の増大は血中トリプシノーゲンの上昇をきたす。乳幼児のスクリーニングに用いられている。

(成瀬 達)

1. Bodian M. Fibrocystic Disease of the Pancreas. William Heinemann, London, 1952.
2. Naruse S, et al. J Gastroenterol. 2006;41:901-8.
3. 成瀬 達. 図録消化器病シリーズ14膵炎・膵がん. メジカルビュー社, p.101-120, 2001.

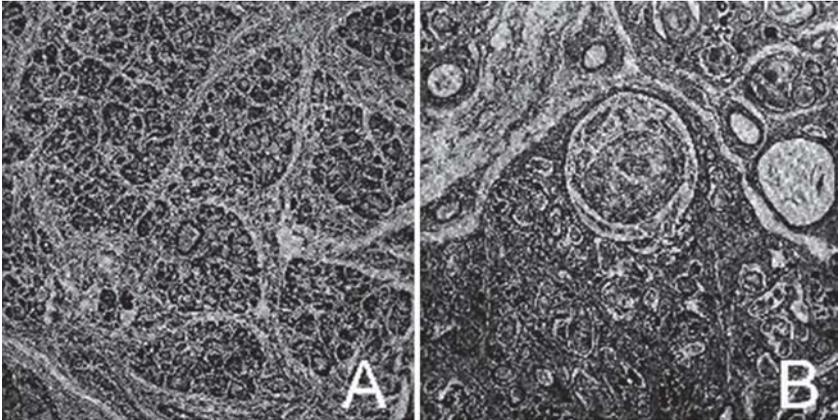


図1. 嚢胞性線維症の膵病理

- A. 生後6日. 膵腺房ならびに導管腔の拡張と小葉内および小葉間線維化を認める.
 B. 生後14ヶ月. 著明な導管腔の拡張と小嚢胞形成. 腺房の萎縮と中等度の線維化を認める. (文献1より引用)

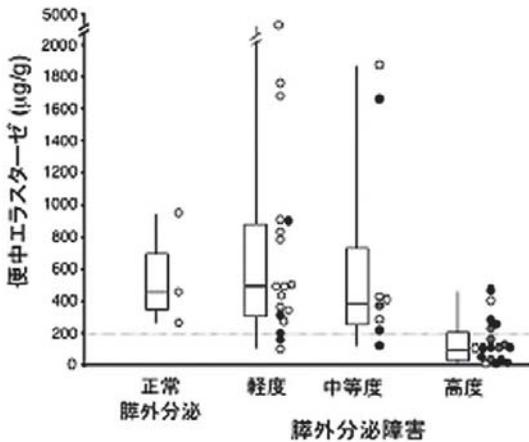


図2. 膵外分泌不全と便中エラスターゼ
 膵外分泌不全が進行すると便中エラスターゼは異常低値を示す(感度72%, 特異度90%). (文献2より引用)

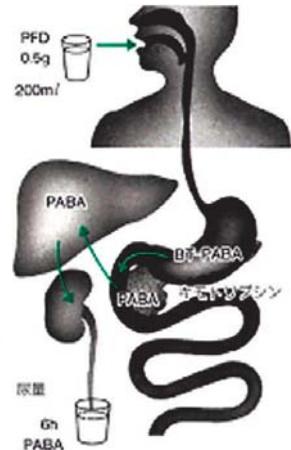


図3. BT-PABA試験の原理
 BT-PABAを服用後, 6時間採尿. 尿中PABAの回収率(正常>70%)より膵外分泌機能を判定する. (文献3より引用)

C. 呼吸器症状

咳嗽，粘稠な膿性痰の咯出，呼吸困難などの呼吸器系症状はほぼ全例のCF患者に認められ，全CF症例の約95%が肺病変により死亡する．呼吸器病変は，早期には細い気管支や細気管支領域での粘液の貯留，塞栓として形成される．次いで病原細菌（とくにムコイド型の緑膿菌と黄色ブドウ球菌）が粘液の貯留している気道に定着すると，持続性の感染や炎症が成立する．ただし，気道病変は出生後に生ずるものであり，明らかに過分泌や気道分泌物の貯留が先行し，感染の成立は二次的な病態であると考えられている．

病変の進行とともに，気管支および細気管支病変は顕著となり，気管支腺の過形成や杯細胞の増生が認められるようになる（図1）．気道上皮細胞はとくに好中球やマクロファージなどの炎症性細胞から産生放出されるプロテアーゼやオキシダント，細菌由来の毒素やプロテアーゼなどで傷害を受ける．一方，プロテアーゼの作用で杯細胞の過形成が促進されることが知られている．さらに，これら炎症性細胞と気道上皮自身の産生するIL-8などのサイトカインにより，炎症細胞の局所への遊走がより増強され，一層気道の炎症が悪化し，絶えることなく悪循環が繰り返される．その結果，気管支拡張，肺高血圧や肺性心を伴った呼吸不全をきたし（図2），多くが死に至る．

また，CFでは鼻粘膜上皮細胞においても肺と同様のCl⁻イオン分泌障害を呈している．その結果，ほぼ全例のCF患者において慢性副鼻腔炎を合併する．とくに，生後8ヶ月を過ぎたCF患者の90-100%に，X線写真上で副鼻腔全体の不透明化が認められる．副鼻腔炎や鼻ポリープの自覚症状は5-14歳の間に最も出やすく，成人では症状は少ない．

（吉村 邦彦）

1. Welsh MJ, et al. Cystic fibrosis. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 8th ed. (McGraw-Hill). 2000, p5121-88.
2. 吉村邦彦. 日本における嚢胞性線維症. 呼吸, 30(6): 535-545, 2011.
3. 吉村邦彦. cystic fibrosis と鼻副鼻腔病変. JOHNS, 29(5): 871-875, 2013.

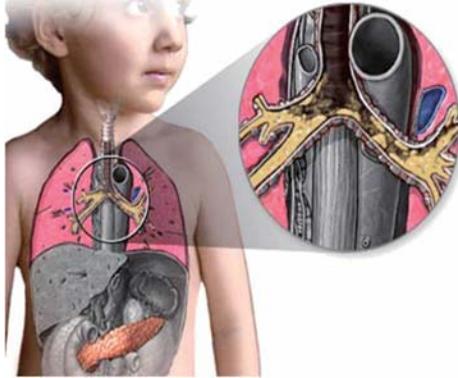


図1. 気道内に粘稠な分泌物が貯留し、細菌の二次的感染がおこる。
(<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18135.htm>)

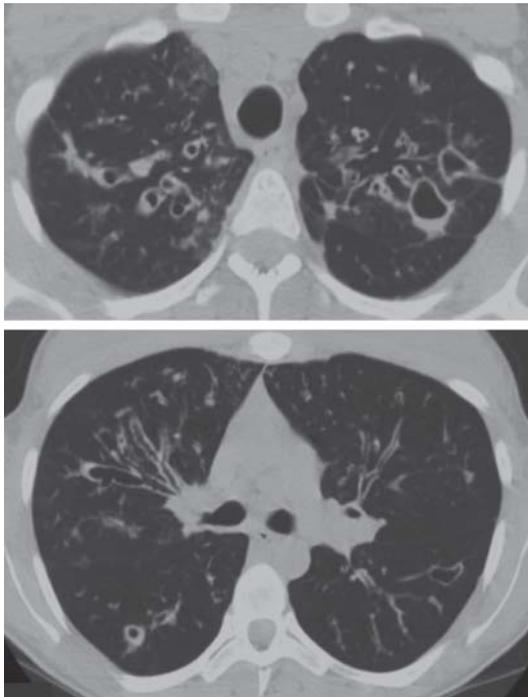


図2. Δ 508F変異ホモ接合体患者の胸部CTスキャン像
上段：肺尖部 下段：気管分岐部
著明な気管支拡張と気管支壁の肥厚がみられる

D. 細菌学的特徴

CFの病態で最も問題になるのは、気道の慢性感染である。米国Cystic Fibrosis Foundationの調査によると¹⁾、10歳までは約半数のCF患者が黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に感染しているが、その後、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) の慢性感染が増加し(図1)、これが重症度と予後に大きく影響する。わが国でも、多くのCF症例で*Pseudomonas aeruginosa* (44%)と*Staphylococcus aureus* (35%)が検出されていた(図2)。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は17%で陽性であった。

*Pseudomonas aeruginosa*の初期感染は、非ムコイド型の菌の感染である。抗生剤によって排除できることが多いが、幼児が対象になるため早期に診断することは必ずしも容易ではない。病状が進行すると、ムコ多糖体を産生するムコイド型の菌による慢性感染が起こりやすくなる。多量のムコ多糖体によって局所にバイオフィルムが形成されると、免疫機構が働きにくく抗生剤が作用しにくい。これが、CFの難治化の大きな要因である。院内感染の対策も重要になる。

*Staphylococcus aureus*の感染は、それ自体が肺機能の低下を起こすことは無いが、引き続いて*Pseudomonas aeruginosa*の感染が起こりやすくなる。

その他、最近、MRSAおよび多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症の増加が問題になってきている。なかでも、*Burkholderia cepacia* (セパシア)の日和見感染は致死的な壊死性肺炎を起こす。

(石黒 洋)

1. Conway S and Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Cystic Fibrosis in the 21st Century (KARGER). 2006, p153-159.

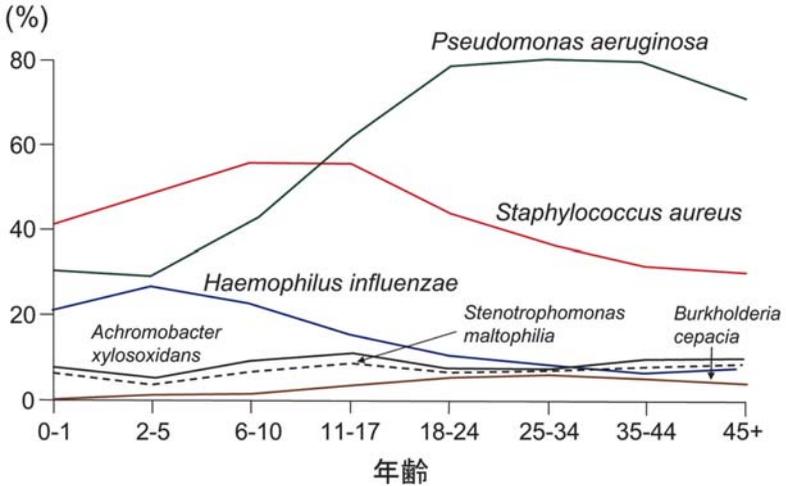


図1. 各細菌の年齢別の感染率(米国Cystic Fibrosis Foundationの調査)
(文献1より改変し引用)

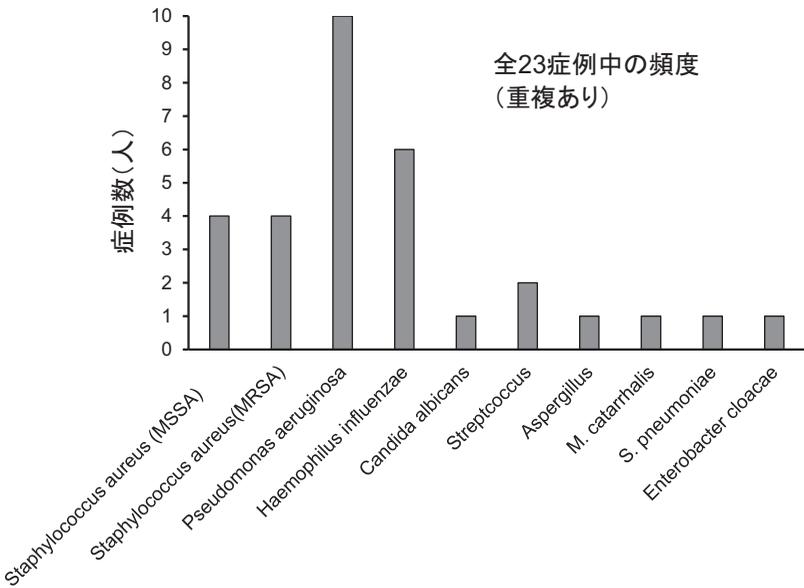


図2. わが国のCF患者における呼吸器感染の起炎菌(喀痰培養検査)
(登録制度の調査票から)

E. 胆汁うっ滞性肝硬変

【概説】 CF患者では胆管上皮細胞に発現しているCFTRの機能障害により、胆汁の粘度が上昇し、胆汁のうっ滞および胆管の閉塞により胆汁酸が異常に蓄積することで慢性の肝障害、肝線維化が進行し肝硬変に至ると考えられる。CFに関連する肝疾患(Cystic fibrosis related liver disease: CFLD)の発症・増悪リスク因子として、男性、胎便イレウスの既往、膵外分泌不全などが知られている。CFLDの臨床像には様々なものが含まれる(表1)。CF患者の30-40%がCFLDを合併するが、肝硬変に至るのはCF患者全体の約5-10%とされる。肝硬変の多くは10歳までに発症し(図)、成人以降に発症することはまれである。CFLDの肝硬変では小児期には門脈圧亢進に起因する食道・胃静脈瘤、脾機能亢進、腹水が主症状であり、成人以降では肝不全、凝固障害を発症する。CFLDの診断基準が提唱されており(表2)、早期診断のために、定期的に評価することが推奨されている²⁾。

定期診療の際の参考事項を以下に記載する。

【症状】 自覚症状を認めないことが多い。搔痒感を認めることもある。

【身体所見】 肝腫大はCFLDにおける最も頻度の多い身体所見であり、肋骨弓下鎖骨中線上に2cm以上触知することと定義される。肝硬変では肝臓は硬く腫大し、特に左葉のみが心窩部に突出して触れることがある。脾腫を伴うこともある。

【血液検査】 肝障害が疑われる場合は、他の肝炎・肝疾患を除外するための検査を行う。AST, ALT, ALP, γ GTPの上昇は軽度にとどまることもあり、肝硬変の重症度とは相関しない。血小板減少は脾機能亢進を示唆し、150,000/ μ l未満では食道・胃静脈瘤のリスクが高いとされる。

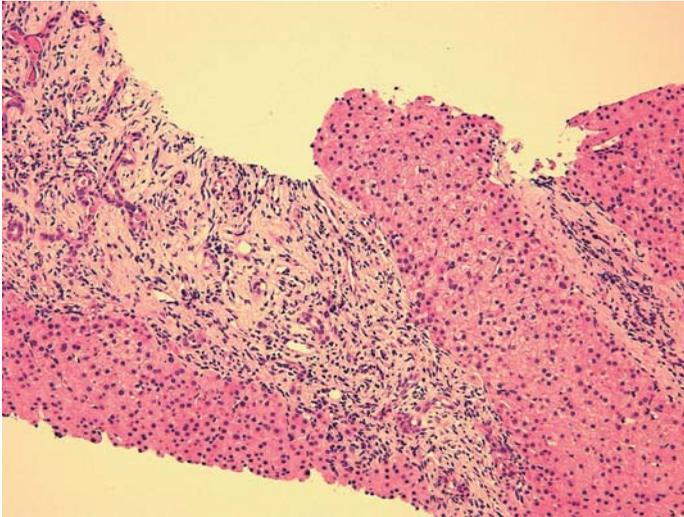
【腹部超音波検査】 非侵襲的に肝硬変、門脈圧亢進を評価可能だが、早期診断は困難な場合もある。肝硬度測定による肝線維化評価の有用性も報告されている。

【肝生検】 肝線維化の程度を正確に評価可能だが、必ずしも全例で実施する必要はないとされる。他の検査での診断が困難な場合に検討される。

【CT, MRI】 CT, MRIは、肝線維化と脂肪肝の判別に有用とされる。MRCP(magnetic resonance cholangiopancreatography)はCF患者に特徴的な胆管病変の描出に有用とされる。

(伊藤 孝一)

1. Liver Disease in Children. 2014; 425-426
2. Debray D, et al. J Cyst Fibros. 2011 ;10 Suppl 2: S29-36



HE染色（10才の限局性胆汁性肝硬変） 門脈域の線維性架橋形成がみられ、細胆管の増生を伴う。細胆管内には好酸性凝固物がみられる。

表1. CFに関連する肝疾患¹⁾

臨床像	頻度 (%)
無症候性の肝酵素の上昇	10-46
肝腫大	30
脂肪肝	20-60
新生児胆汁うっ滞	2-38
限局性胆汁性肝硬変	10-72
多葉性肝硬変	7-20
肝細胞癌	まれ

表2. CFLDの診断基準²⁾

以下のうち少なくとも2つを認める場合に診断される。

- 1 腹部異常所見
 - A 超音波検査で確認される肝腫大
 - B 超音波検査で確認される脾腫大
- 2 血液検査での肝酵素値の異常
- 3 超音波検査で確認される肝臓の異常所見

F. メコニウムイレウス

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: CF) は、全身の外分泌腺機能不全に基づく疾患であり、膵と肺の病変の頻度が高い。膵と気道の粘液分泌腺から極めて粘稠な分泌液が産生されて膵管、気管支を閉塞することと、汗中へ過剰の電解質が失われること、が特徴である。膵では高度の線維増生と膵管の嚢胞状拡張が著明で、消化吸収障害をきたす。

生後、最も早期に生じる合併症がメコニウムイレウス (胎便性イレウス) である。異常に粘稠で凝固しやすい粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害を生じる。CFの約10～15%の症例が新生児期に本病態を起こすと言われている¹⁾。生後まもなく発症し、著明な腹部膨満、胆汁性嘔吐、下腹部に胎便による腫瘤を触知すること、などが特徴である。腹部X線写真上、大小不同の腸管ガスおよびガスが胎便と混合した気泡像 (soap-bubble sign) が見られる。他原因のイレウスと異なりニーボー像がはっきりしないのが特徴といわれている。注腸造影ではmicrocolon像を示す。

高浸透圧性造影剤 (ガストログラフィン) を浣腸し、胎便を溶かす治療がまず行われる。約半数の症例で軽快すると報告されているが¹⁾²⁾、改善しない場合には手術が必要である。ガストログラフィンは浸透圧がかなり高いため (血清の約9倍)、腸管内に水分が移行して、腸管拡張と血管内脱水をきたす。腸管穿孔、虚血性腸炎、ショックなどが生じる危険性があり、注意が必要である。3倍程度に希釈した方が無難と言える。

ガストログラフィン浣腸が奏効せず、全身状態が悪化する場合や、腸穿孔、小腸閉鎖、腸捻転、腹膜炎など合併症をきたした場合には手術が必要である。腸瘻造設術 (Bishop-Koop stoma が推奨されている)³⁾、腸切除術の他、拡張腸管と閉塞部腸管の境界部にT-チューブを挿入して、減圧と洗浄を行う方法などがある⁴⁾。

(廣田 昌彦)

1. Burke MS, et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 760-4.
2. Dimmitt RA and Moss RL. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Sem Pediatr Surg.* 2000; 9: 79-83.
3. Boczar M, et al. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis –results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med.* 2015; 19: 32-40.
4. Mak GZ, et al. T-tube ileostomy for meconium ileus: four decades of experience. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 349-52.

G. 遺伝子診断

■ 全体

1989年にCFの原因が*CFTR*遺伝子変異であることが発表されて以来、deltaF508変異を始め2000種以上の変異・多型がCystic Fibrosis Mutation Databaseに報告されているが、人種や民族によりその変異スペクトラムは大きく異なる。わが国で検出される変異は欧米で多く見られる変異とは異なり、またわが国では稀な変異が多いこともあり、欧米人患者用のスクリーニングシステムが通用しない。また近年では*CFTR*遺伝子上で数～数十kbpに及ぶ大きな領域の欠失や重複型の変異があることもわかってきており、その検出法も開発されている。

当研究室では次の2種類の手法で「稀少遺伝性疾患の分子遺伝学的検査を実施する際のベストプラクティス・ガイドライン」(http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/2010_2.pdf)に沿って遺伝子解析を実施している。

(1) 全エクソン部のダイレクトシーケンス

翻訳領域全体とイントロン/エクソン境界域のすべての領域の塩基配列を決定するため、*CFTR*のプロモーター部(5'上流約1000bpまで)および、全27エクソンとその上下流の約100bpの領域を、300-700bpにわたってPCRをかけ、得られた断片のダイレクトシーケンスを実施している。

(2) MLPAによる解析

MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) とは、ゲノムリアレンジメントを解析する方法である。SALSA P091-C1 *CFTR* キットを用いて反応させ、キャピラリー電気泳動で分離したパターンを読み取ることで、エクソンの欠失や重複を定量的に解析することができる(図1)。本解析法により、dele16-17b, dele2-3, deltaF508, I1315fsが検出できた。

2種類の解析法を組み合わせることによりCF原因変異検出率が増加している。古典的なCFの臨床診断基準を満たさない症例、新生児など汗の採取が困難で汗中Cl⁻濃度が測定できない場合や汗中Cl⁻濃度が境界領域を示し判断に迷う場合でも、両アレル上のCF原因変異の有無がCFの最終的な診断根拠となる。

“電解質異常が認められた”新生児や、“CFの兄弟がいる”新生児などCF病態が進行する以前にCFの確定診断ができることは、早期から栄養状態を

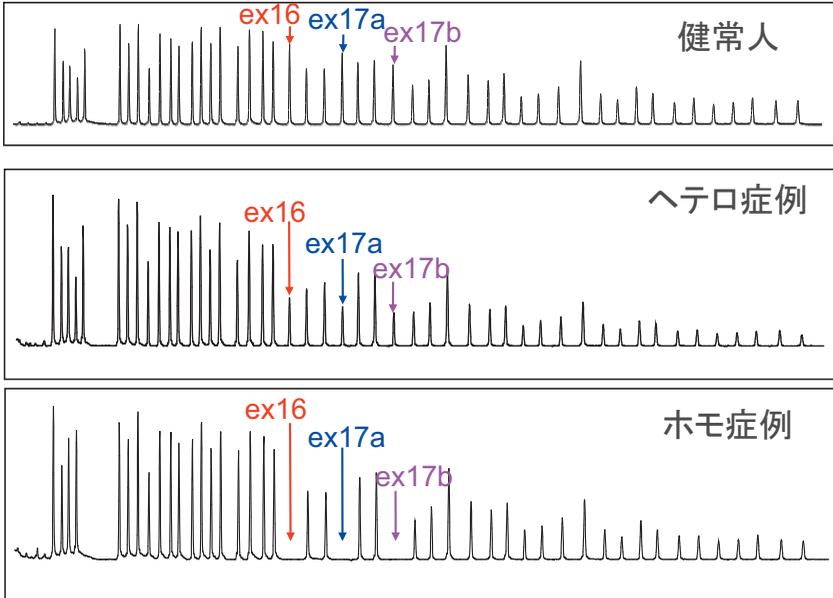


図1. dele16-17b変異のMLPA波型

良好に保ち肺機能の維持に役立つなど、予後の改善につながる。また遺伝子変異の特定は、変異CFTR蛋白がどのような機能異常を引き起こしているかを知る手掛かりになる。

日本人CF患者のアレルではしばしば新規変異が検出される。終止コドンが現れる変異以外はCF原因変異かどうか解釈に困ることがある。検出変異によるCF病態への影響を判断するために、患者本人とその両親もしくは血縁者の検体での解析が有効である。

一方で原因変異が検出されていないCF確診例や疑診例があり、イントロンまで含めたCFTR遺伝子全領域に及ぶ解析が必要な症例もある。わが国における更なる検出法の確立が望まれる。

(中莖 みゆき)

1. Cystic fibrosis mutation data base (CFTR1, CFTR2): <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, http://www.cftr2.org/files/CFTR2_13August2015.pdf
2. Zielenski J et al Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991; 10: 214-228
3. Audrezet MP et al :Genomic rearrangements in the CFTR gene: extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. *Hum Mutat* 2004; 23: 343-357

■ 非コード領域の解析による遺伝子診断

鼻粘膜はCFTR 蛋白を比較的多く発現し、採取が容易な組織である。鼻粘膜拭い液から調整した転写体は、気道の上皮細胞におけるCFTR 転写活性をよく反映している。ダイレクトシーケンスでエクソン部に変異が検出されないCF患者や、検出変異がどのようにCF発症に関わるか不明な患者で、鼻粘膜拭い液を用いてのエクソンスキップや転写体発現量の測定など、転写体の解析を実施している。

ケース1：典型的なCF症状を持つ0歳男児

ダイレクトシーケンスでは両アレルともCF原因変異が検出されなかった。鼻粘膜拭い液のRT-PCR exon15-exon19で健常人より短い断片を検出した(図1)。この断片のシーケンスにより exon16, exon17a, exon17b を欠く転写体があることが判明し、片側アレルだけに存在する dele16-17b の検出につながった。

ケース2：一方のアレルに dele16-17b を持つ0歳男児

患者では exon1-exon24 の全長の転写産物が検出されない。片側アレルは dele16-17b 変異で、欠失領域上のプライマーを用いることで他方のアレルに限定した転写体を解析できる。患者では exon1-exon16 のPCR断片を欠き、転写体上で exon1 を欠損していることがわかる(図2)。

intron1 上に患者に特異的な変異があることが分かっているが、exon1 の欠損原因と転写開始点については調査中である。

ケース3：c.744-3C>G変異を持つ5歳男児

この変異はダイレクトシーケンスにより検出されたが、イントロン上の変異であり、どのようにCFTR発現異常に関わるか明確ではなかった。通常 pre-mRNA の正常なスプライシングのためにはイントロン部のコンセンサス配列(図3)が保存されていることが重要である。Intron 6a の3'側コンセンサス配列が破断されている本症例では exon 6b のスプライシング異常が疑われた。患児の鼻粘膜拭い液のRT-PCR exon6a-exon7で健常人より長い断片が確認され(図4-a)、この断片のシーケンス解析から exon6b 直上流のイントロン6a 上の塩基配列28bp が患児の mRNA に挿入されていることがわかった。挿入配列はCからGへの変異を保持していた(図4-b)。変異により、通常の exon6b スプライス部位より上流でスプライシングが起きたと推察される。しかしコドンの読み枠がずれ終止コドンが現れてしまうため、この変異

をもつアレルからのタンパク合成は行われない，タイプ I の変異であることが判明した．イントロン上の変異が CFTR 蛋白発現に極めて重大な影響を及ぼすことが示された．

ケース4：一方のアレルに E217G を持つ 20 歳男性

呼吸器症状が主で，消化器症状は認められていない．汗中 Cl⁻濃度は 88mmol/L の高値を示した．RT-PCR で，exon1-5 で健常人の 1 割から 2 割，exon4-7 で健常人の 3 割程度と CFTR 転写体の発現量低下が観察され(図5，表1) CF 確診と診断された．

ケース5：CF 原因変異が検出されない 38 歳女性

汗中 Cl⁻濃度が境界域であり，診断基準を満たさないため CF 疑診，単一臓器型症例である．ケース4と同様に，全長を持つ CFTR 転写体の発現量が健常人の 1 割程度にまで減少しており(図6，表2)，CFTR の発現低下が病態の背景にあると考えられる．

(中莖 みゆき)

1. Will K et al Transcript analysis of CFTR nonsense mutations in lymphocytes and nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients. Hum Mutat. 1995; 5 : 210-220
2. Sheridan MB et al CFTR transcription defects in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients with only one mutation in the coding region of CFTR. J Med Genet. 2011; 48: 235-241

表1. ケース4：CFTR exon1-5 と exon4-7 の転写体量の比較

	exon1-5	exon4-7
P1	1.05	1.17
P2	0.15	0.31
C	1.00	1.00

exon1-5 と exon4-7 における転写体の量を健常人と比較して表した．RT-PCR で得られたバンドの濃さをデンシトメーターで読み取り数値化した．AQP5 の発現量を鼻粘膜上皮細胞の RNA 抽出効率の指標として用いた．

表2. ケース5：CFTR exon1-5 と exon4-7 の転写体量の比較

	exon1-5	exon4-7
P	0.12	0.51
C	1.00	1.00

重症度分類

A. 呼吸器病変

CFに合併する呼吸器病変の臨床的指標としては、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、肺移植の適応などが挙げられる¹⁾。このなかで、欧米での6歳以上の小児や成人のCF症例の重症度判定には、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×100)」が一般的に用いられる²⁾。%FEV1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の施行が難しく、また治療法の進歩により近年の6歳時のCF患児では、%FEV1は正常範囲に留まるため(図1)¹⁾、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。

胸部画像のうち、単純X線に関しては、Brasfield score, Wisconsin scoreが頻用されている。前者は過膨張、線状陰影、結節囊胞性病変、粗大病変、一般的重症所見の5項目に関して0-4(一部5)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。後者は過膨張、気管支壁肥厚、気管支拡張、実質陰影、無気肺の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。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³⁾。一方、CTスキャンによる画像検査では、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、過膨張、気管支壁の肥厚は1歳児から高率に検出可能である。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⁴⁾。同systemでは、HRCT画像をもとに、気管支拡張、粘液栓、気管支壁肥厚、実質陰影、過膨張の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までに細分する⁴⁾。Brody scoreはWisconsin score、および%FEV1にそれぞれきわめて良く相関する(図2)⁵⁾。

厳密には、画像所見の評価には、その標準化と、判定における放射線科医の参画を含めた集学的な取組みが求められる。現在わが国のCFの実情に合わせた重症度判定法を検討中である。

(吉村 邦彦)

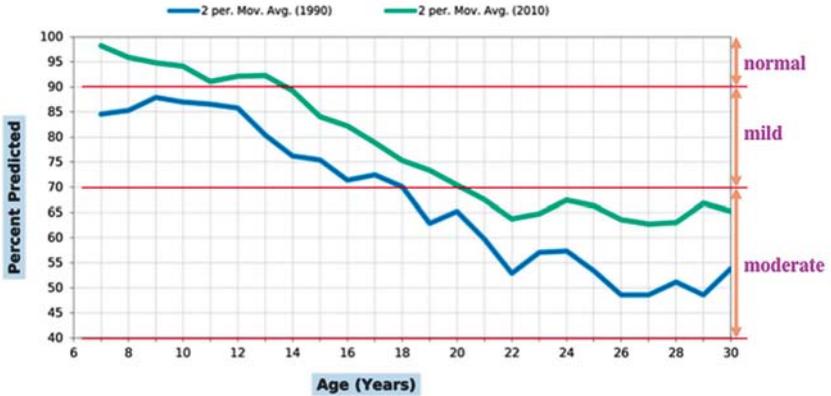


図1. CF患者の経年的呼吸機能の低下(%FEV1)：1990年と2010年の比較
Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry (CPDR) Report 2010より引用

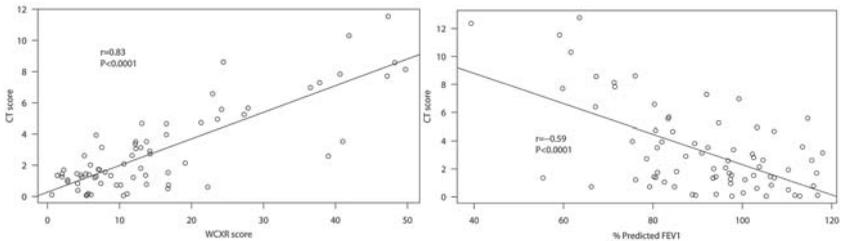


図2. Brody CT scoreとWisconsin scoreおよび%FEV1との相関

1. Ramsey BW, et al. Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*, 185: 887-892, 2012.
2. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012 Annual Data Report. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf>
3. Rosenfeld M, et al. Association of lung function, chest radiographs and clinical features in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 42: 1545-1552, 2013.
4. Brody AS, et al. 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.e
5. Stick SM, et al. 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.

B. 栄養障害

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis; CF) は、乳児期から発症し、腸閉塞、栄養不良、繰り返す呼吸器感染を来たす遺伝性の難治性疾患である。CF患者の多くは、膵酵素の分泌不全による脂質やタンパク質の吸収不良や、呼吸器症状によるエネルギーの消耗により低栄養状態にある。

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班「CF登録制度」により、患者22名(男性10人、女性12人、8ヵ月～39歳)の、身長、体重、血中アルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、中性脂肪値が評価された。その結果、18歳以上の患者において、アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p<0.05$)を持ち、BMIが16を下回る者において顕著に低値であった。膵外分泌不全を有する者でも、膵酵素剤を使用している者のアルブミン値は正常であった(図1)。ヘモグロビン値においても同様の結果であった(図2)。総コレステロール値および中性脂肪はBMIとの相関が認められなかった¹⁾。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パーセンタイル²⁾を用いて評価された。その結果、10パーセンタイルを下回る者において、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¹⁾。この調査結果および欧米での報告³⁾から、我が国のCF患者の栄養障害の重症度は表1のように分類される。

(藤木 理代)

1. 成瀬達, 他. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究2014: 71-73
2. 乳幼児身体発育評価マニュアル 平成23年度厚生労働科学研究費補助金
3. HuiChuan J Lai, et al. Am J Clin Nutr. 2008; 88 (1): 161-166.

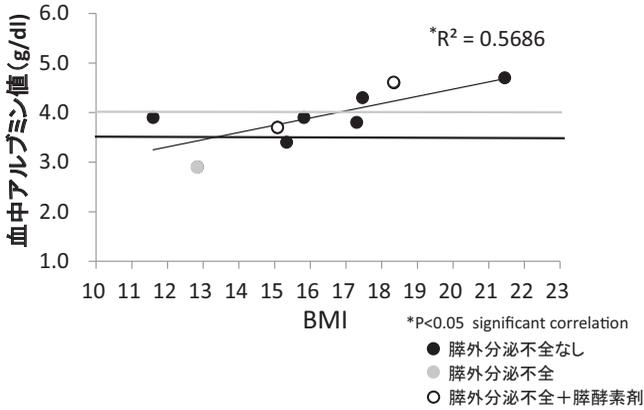


図1. 血中アルブミン値とBMI

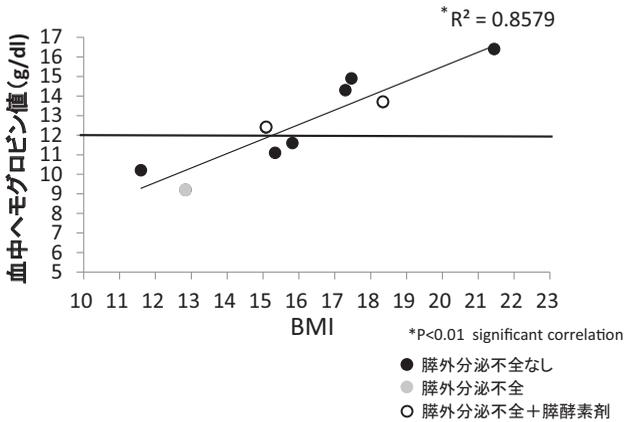


図2. 血中ヘモグロビン値とBMI

表1. CF患者における栄養障害の重症度

	18歳未満 パーセンタイル (p) BMI	18歳以上 BMI
正 常	p50以上	22以上
軽 度	p25以上p50未満	18.5以上22%未満
中等度	p10以上p25未満	16以上18.5未満
重 度	p10未満	16未満

調査票

【書き方と注意点】

■ 嚢胞性線維症の医療費助成

嚢胞性線維症は小児慢性特定疾患治療研究事業(18歳未満)および指定難病の対象疾患で、以下の手続きにより医療費助成が受けられる。

■ 指定医・指定医療機関の制度

平成27年より都道府県知事が、診断を行う「指定医」や治療を行う「指定医療機関」を、指定する制度が導入された。指定医療機関以外の医療機関で受診した場合の医療費は、原則、この制度の助成対象とはならない。

■ 医療費助成の支給認定を受けるまでの手続き

1. 小児慢性特定疾病(/難病)指定医を受診し、診断書の交付を受ける。
2. 診断書と必要書類を合わせて、保護者(/申請者)が都道府県等の窓口で医療費助成の申請をする。

主な必要書類：小児慢性特定疾病(/特定)医療費支給認定申請書、小児慢性特定疾病医療意見書(/診断書)、住民票、市町村民税(非)課税証明書などの課税状況を確認できる書類、健康保険証の写し、医療意見書の研究利用についての同意書(小児慢性特定疾病)

3. 都道府県(または指定都市・中核市)で審査を行う。
4. 都道府県等から医療受給者証が保護者(/申請者)に交付される。

■ 医療費の自己負担

医療費の自己負担割合は2割である。外来・入院の区別を設定しないで、世帯の所得に応じた医療費の自己負担上限額(月額)が設定されている(表)。自己負担上限額は、受診した複数の医療機関などの自己負担をすべて合算した上で適用される。小児慢性特定疾病医療継続者は、平成29年12月31日まで自己負担額の軽減が行わる。

(成瀬 達)

小児慢性特定疾患の医療費の自己負担(月額)平成27年1月～

階層区分	階層区分の基準 (0内の数字は、夫婦2人世帯の場合における年収の目安)	患者負担割合:2割						
		自己負担上限額(外来+入院)						
		原則			小児慢性特定疾患医療継続者 (H29.12.31まで)			
		一般	重症 (※)	人工呼吸器等 装着者	一般	小児慢性特定疾患治療 研究事業の 重症患者	人工呼吸器等 装着者	
生活保護	-	0	0	0	0	0	0	
低所得Ⅰ	市町村民税非課税 (世帯) 本人年収～80万円	1,250	1,250		1,250	1,250		
低所得Ⅱ	市町村民税非課税 (世帯) 本人年収 80万円超	2,500	2,500		2,500			
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上 7.1万円未満 (約200万円～約430万円)	5,000	2,500	500	2,500	500		
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未 満 (約430万円～約850万円)	10,000	5,000		5,000			2,500
上位所得	市町村民税 25.1万円以上 (約850万円～)	15,000	10,000		10,000			
入院時の食事療養費		1/2自己負担			自己負担なし			

※「重症」とは、①高額な医療が長期的に継続する者（医療費が6万円/月を超える月が年間8回以上ある場合）
②重症患者基準に適合する者

指定難病の医療費の自己負担(月額)平成27年1月～

階層区分	階層区分の基準 (0内の数字は、夫婦2人世帯の場合に於ける年収の目安)	患者負担割合:2割					
		自己負担上限額(外来+入院)					
		原則			難病療養継続者 (H29.12.31まで)		
		一般	高額かつ 長期 (※)	人工呼吸器等 装着者	一般	特定疾患 治療研究 事業の 重症患者	人工呼吸器等 装着者
生活保護	-	0	0	0	0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯) 本人年収 ～80万円	2,500	2,500		2,500	2,500	
低所得Ⅱ	本人年収 80万円超～	5,000	5,000		5,000		
一般所得Ⅰ	市町村民税 7.1万円未満 (約160万円～約370万円)	10,000	5,000		1,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未 満 (約370万円～約810万円)	20,000	10,000	10,000		5,000	
上位所得	市町村民税 25.1万円以上 (約810万円～)	30,000	20,000	20,000			
入院時の食費		全額自己負担			1/2自己負担		

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が6万円を超える月が年間8回以上ある者（たとえば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間8回以上）。

小児慢性特定疾患 医療意見書 嚢胞性線維症

告示番号 11 慢性呼吸器疾患		平成()年度 小児慢性特定疾病 医療意見書	
受給者番号 ()		新規登録 ・ 継続 ・ 転入 (転出地:)	
患者	ふりがな 氏名		男・女 生年月日 平成 年 月 日 (満 歳)
出生都道府県 ^{*1}		出生体重 g	出生週数 在胎 週
現在の身長 ^{*2}	cm	現在の体重 ^{*2} kg	昭和 年 月 日 平成 年 月 日
発病	年 月 頃	初診日	年 月 日
大分類病名	6 嚢胞性線維症	細分類病名	8 嚢胞性線維症
1.臨床所見			
現在の症状	該当するものに○をつけ、必要な場合には()内に記載 持続する咳痰 (なし ・ あり) 喘鳴 (なし ・ あり → 呼吸 ・ 呼吸 ・ 呼吸気管ともに) 下気道感染の頻度 (なし ・ あり → 年数回以内 ・ 半年に3回以上 ・ 3か月に3回以上 ・ 月に3回以上) 血痰・咯血 (なし ・ あり → 吐血は否定されているか (されていない ・ されている)) 低酸素血症 (なし ・ あり) ばち指 (なし ・ あり) 心不全 (なし ・ あり) 副鼻腔炎 (なし ・ あり) 内臓逆位 (なし ・ あり) 心・大血管畸形 (なし ・ あり) 脂肪便 (なし ・ あり) 体重増加不良 (なし ・ あり) 慢性肺炎 (なし ・ あり) 肝硬変 (なし ・ あり) その他の特記すべき症状や合併症 (なし ・ あり → 詳細:) 嚢胞性線維症の家歴 (なし ・ あり → 詳細:)		
2.検査所見			
診断の根拠となつた主な検査等の結果	該当するものに○をつけ、必要な場合には()内に記載 (数値を用いて具体的に) 継続は現在の状況を記載 胸部X線・CT 気管支拡張 (なし ・ あり → 所見:) 気管狭窄 (なし ・ あり → 所見:) 上記以外の所見 (なし ・ あり → 所見:) 肺機能検査 肺機能 VC () mL %VC () % FEV1.0 () mL %FEV1.0 () % FEV1.0% () % 拡散能 DLco () mL/min/mmHg DLco/VA () mL/min/mmHg/L 培養検査 喀痰培養 有意菌の検出 (なし ・ あり → 詳細:) 抗酸菌培養 有意菌の検出 (なし ・ あり → 詳細:) 組織検査 線毛機能異常 (なし ・ あり → 粘膜炎検査を実施した部位 (鼻腔 ・ 気管支)) ※線毛機能異常がみられる場合は詳細を記載 () 発汗試験の異常 (なし ・ あり → 試験方法 ()、汗中Cl ⁻ 濃度 () mEq/L) CFTR遺伝子異常 (未検査 ・ なし ・ あり → 所見:) 便中キモリアンチン活性低下 (未検査 ・ なし ・ あり) 尿中PABA排泄率の低下 (未検査 ・ なし ・ あり) 胎便性イレウスの既往 (なし ・ あり) その他の検査 (なし ・ あり → 詳細:)		
3.その他の所見			
その他の現在の所見など	合併症 (なし ・ あり → 詳細:)		
4.経過			
現在の治療	現在の治療 (なし ・ あり → 薬物療法 ・ 人工呼吸管理 ・ 酸素療法 ・ 気管切開管理 ・ 気管挿管 ・ 中心静脈栄養)		
過去の主な治療・検査など			
5.今後の療方針			
就学・就労	1.就学前 2.小中学校 (通常学級・通級・特別支援学級) 3.特別支援学校 (小中学校・専攻科を含む高等部) 4.高等学校 (専攻科を含む)・高等専門学校・専門学校/専修学校など 5.大学 (短期大学を含む) 6.就労 (就学中の就労も含む) 7.未就学かつ未就労 8.その他 ()		
現状評価	一つに○印: 治癒 ・ 寛解 ・ 改善 ・ 不変 ・ 再発 ・ 悪化 ・ 死亡 ・ 判定不能 小児慢性特定疾患 重症患者認定基準に該当: しない・する・不明 人工呼吸器等装着者認定基準に該当: しない・する・不明		
治療見込期間	入院	年 月 日から 年 月 日まで	
	通院	年 月 日から 年 月 日まで	(月 回)
上記の通り診断します。 医療機関名 および所在地			
平成 年 月 日		医師名	科
小児慢性特定疾病指定医番号			

※1 出生都道府県は母子健康手帳に記載されている出生した際の出生地を提出した住民票の所在地を記入
 ※2 現在の身長・現在の体重は小児科点検票に記載されている出生した際の出生地を提出した住民票の所在地を記入

1212-1.0.1

小児慢性特定疾病情報センター (<http://www.shouman.jp/medical/>) のホームページ、医療費助成について、慢性呼吸器疾患の疾患一覧、大分類6.嚢胞性線維症、細分類8.嚢胞性線維症から「医療意見書」を取得できる。

新規・更新申請用臨床調査個人票 嚢胞性線維症

新規 更新

299 嚢胞性線維症

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)		
姓(かな)	名(かな)		
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	
	姓(かな)	名(かな)	
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他()		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年 月	
社会保険			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度 1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 主要所見

1. 腺外分泌不全	1.該当 2.非該当 3.不明
2. 呼吸器症状 (感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全をきたす。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘膜炎・膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする。)	1.該当 2.非該当 3.不明
3. 胎便性イレウス	1.該当 2.非該当 3.不明
4. 家族歴あり	1.該当 2.非該当 3.不明
5. 胆汁うっ滞型肝硬変	1.該当 2.非該当 3.不明
6. 先天性両側精管欠損による男性不妊	1.該当 2.非該当 3.不明
7. 汗への塩分喪失による代謝性アルカローシス	1.該当 2.非該当 3.不明
8. 理学所見 身長 cm 体重 kg BMI	
9. 手術の有無	1.あり 2.なし 3.不明
実施日 年 月 日	

B. 検査所見 (該当する項目に☑を記入する)

1. 汗中塩化物イオン (Cl ⁻) 濃度		1. 該当 2. 非該当 3. 不明
1回目 <input type="checkbox"/> 異常高値 (60 mmol/L以上) <input type="checkbox"/> 境界領域 (40~59 mmol/L (生後6ヶ月未満では30~59 mmol/L)) <input type="checkbox"/> 正常 (39 mmol/L以下 (生後6ヶ月未満では29 mmol/L以下)) 検査法 <input type="checkbox"/> ピロカルピンイオン導入法 <input type="checkbox"/> 指先汗Cl ⁻ 試験 <input type="checkbox"/> その他 検査日: 西暦 年 月 日	2回目 <input type="checkbox"/> 異常高値 (60 mmol/L以上) <input type="checkbox"/> 境界領域 (40~59 mmol/L (生後6ヶ月未満では30~59 mmol/L)) <input type="checkbox"/> 正常 (39 mmol/L以下 (生後6ヶ月未満では29 mmol/L以下)) 検査法 <input type="checkbox"/> ピロカルピンイオン導入法 <input type="checkbox"/> 指先汗Cl ⁻ 試験 <input type="checkbox"/> その他 検査日: 西暦 年 月 日	
2. BT-PABA 試験 70%以下、または便中エラスターゼ: 200 μg/g 以下を腸外分泌不全とする		1. 該当 2. 非該当 3. 不明
3. 肺機能検査		1. 該当 2. 非該当 3. 不明
%肺活量 1秒率 %予測1秒量 検査日: 西暦 年 月 日		
4. 喀痰培養検査		1. 該当 2. 非該当 3. 不明
<input type="checkbox"/> Pseudomonas aeruginosa <input type="checkbox"/> Staphylococcus aureus (MSSA) <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> Haemophilus influenzae <input type="checkbox"/> その他		
5. 血液生化学検査		1. 該当 2. 非該当 3. 不明
<input type="checkbox"/> ヘモグロビン g/dL <input type="checkbox"/> アルブミン g/dL 検査日: 西暦 年 月 日		

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できなかった疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
<input type="checkbox"/> びまん性汎細気管支炎 <input type="checkbox"/> 若年性肺炎 <input type="checkbox"/> 原発性線毛機能不全 <input type="checkbox"/> シュバッハマン・ダイヤモンド症候群	

D. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	1. 実施 2. 未実施
実施した場合、変異がある項目に☑を記入する	
<input type="checkbox"/> CFTR	
備考 ()	

※その他の遺伝子検査を実施した場合や詳細な所見の記載が必要な場合には備考欄に記入する

<診断のカテゴリ> (該当する項目に☑を記入する)

Definite
<input type="checkbox"/> 汗中Cl ⁻ 濃度の異常高値に加え、特徴的な呼吸器症状を示すもの
<input type="checkbox"/> 汗中Cl ⁻ 濃度の異常高値に加え、腸外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
<input type="checkbox"/> 主要所見1.~4.のうちいずれか1つを示し、2つの病的なCFTR変異が確認されたもの
Probable:
<input type="checkbox"/> 汗中Cl ⁻ 濃度の異常高値に加え、腸外分泌不全、胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの
<input type="checkbox"/> 汗中Cl ⁻ 濃度が境界領域であり、特徴的な呼吸器症状を示すもの
<input type="checkbox"/> 汗中Cl ⁻ 濃度が境界領域であり、腸外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
<input type="checkbox"/> 主要所見1.~4.のうちいずれか1つを示し、1つの病的なCFTR変異が確認されたもの

■ 重症度分類に関する事項 (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Stage-0 (呼吸器異常および栄養障害が無い)	<input type="checkbox"/> Stage-1 (呼吸器異常が無く栄養障害が軽度)
<input type="checkbox"/> Stage-2 (呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度)	<input type="checkbox"/> Stage-3 (呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度)
<input type="checkbox"/> Stage-4 (呼吸器異常が重度)	

呼吸器異常

%予測1秒量 <input type="checkbox"/> 正常 (90%以上) <input type="checkbox"/> 軽度 (70%以上89%未満) <input type="checkbox"/> 中等度 (40%以上69%未満) <input type="checkbox"/> 重度 (40%未満)

栄養障害

18歳未満 (%BMI) の場合
<input type="checkbox"/> 正常 (50%以上) <input type="checkbox"/> 軽度 (25%以上49%未満) <input type="checkbox"/> 中等度 (10%以上25%未満) <input type="checkbox"/> 重度 (10%未満)
18歳以上(BMI) の場合
<input type="checkbox"/> 正常 (22以上) <input type="checkbox"/> 軽度 (18.5以上21.9未満) <input type="checkbox"/> 中等度 (16以上18.5未満) <input type="checkbox"/> 重度 (16未満)

嚢胞性線維症の診療の手引き【改訂2版】

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在未施行			
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助不可	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助不可	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名 _____ 指定医番号 _____

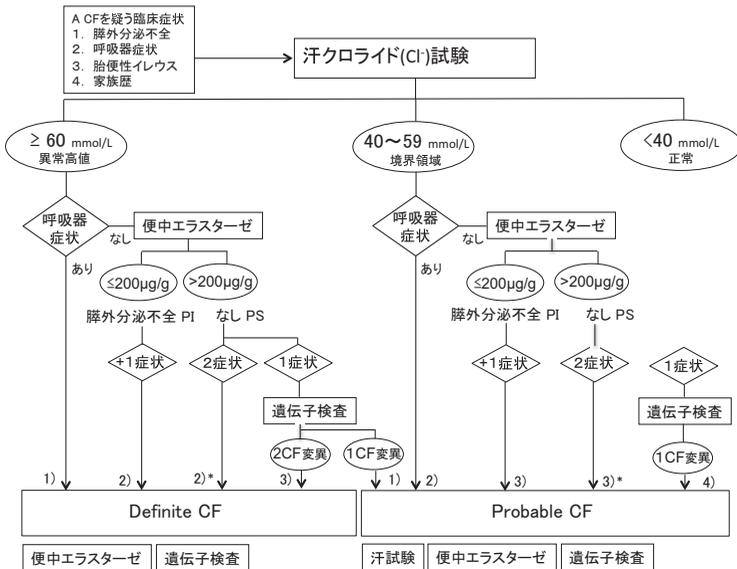
医療機関所在地 _____ 電話番号 () _____

医師の氏名 _____ 印 記載年月日：平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

厚生労働省ホームページ＞政策について＞分野別の政策一覧＞健康・医療＞健康＞難病対策＞指定難病＞指定難病一覧＞平成27年7月1日施行の指定難病にて新規・更新申請用臨床調査個人票を取得できる (<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html>).

CF診断のアルゴリズム



汗Cl濃度が境界領域の場合は、汗試験と便中エラスターゼの再検、遺伝子検査を行う。

臨床経過と予後

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis : CF) の重症例では、生直後からメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を起し、乳幼児期に死亡する。近年、呼吸管理と栄養管理の進歩により、また、腭外分泌機能不全を伴わない軽症～中等症が診断されるようになってきたことから、生存期間が延長してきている。難治性腭疾患に関する調査研究班には、1994年から現在までに110例(男性56例、女性54例)のデータが蓄積されており、平均生存期間は21.8年である(図1)。欧米(平均生存期間：30～40年)に比べて予後が悪い。また、男性患者では22.7年、女性患者では20.7年であり、欧米と同様に女性患者の方がより予後が悪い傾向が見られた。

胎便性イレウスは30～40%の患者に見られ、生後まもなく発症する。腭の変化は胎内で始まり、約80%の患者では2歳頃に腭外分泌機能不全による消化吸収不良を来す。肺病変の形成は出生後早期に始まり、ほぼ全例で、慢性的な気道感染症と副鼻腔炎が進行する。死因の約95%は呼吸不全である。

CF登録制度の2013～2016年度の調査票(25例)から、年間の入院期間(0～12ヵ月/年)の経過を図2に示した。年間の入院期間は、重症度のおおよその指標となると思われる。生後～5歳までの年間入院期間は症例により様々であったが、ほとんどの症例が主に気道感染症のために入院を繰り返していた。2011年以降にCFの基本薬(ドルナーゼアルファ、パンクレリパーゼ、トブラマイシン吸入剤)が国内で発売となったが、呼吸器感染、栄養失調に対する対策の強化が望まれる。

(石黒 洋, 小澤 祐加, 谷口いつか)

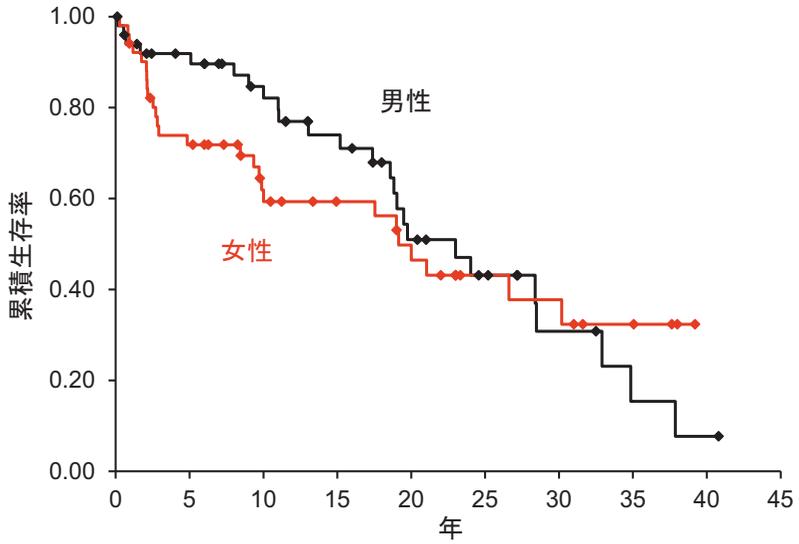


図1. わが国の嚢胞性線維症の予後

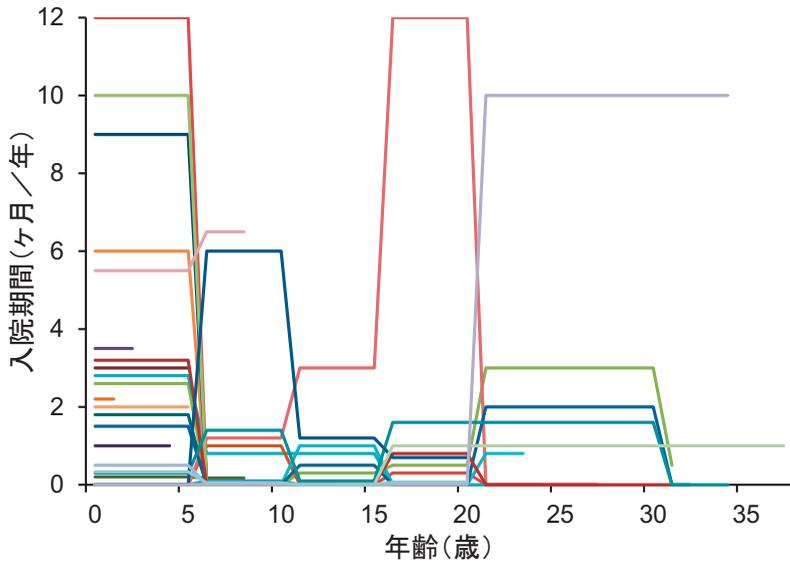


図2. わが国の嚢胞性線維症患者の入院期間

非定型的CF

A. 慢性膵炎

CFTRは上皮細胞に発現するCl⁻およびHCO₃⁻輸送を担うイオンチャネルである。重篤なCFTR機能異常を伴う遺伝子変異が両アレルに見られる場合、膵外分泌機能不全と気道感染を伴い、腸管、胆管、汗腺、輸精管なども障害される典型的なCF (classic CF)を呈する。軽度の機能異常を伴う変異や多型のヘテロ接合体の場合、単一臓器に障害を起こす非定型的病態 (atypical CF または nonclassic CF)を発症する。

白人の特発性慢性膵炎患者はCFTR遺伝子変異を高頻度に合併する。わが国の慢性膵炎患者でも、約半数に基準値(60 mM)を超える汗中Cl⁻濃度が観察され(図1)、CFTR機能の低下が示唆される。膵液のpHは膵導管のCFTRによるHCO₃⁻分泌に依存しており、CFTR機能の低下により膵液が粘稠になり炎症や膵石形成が起こりやすくなると推定される。

CFTR遺伝子の変異・多型は民族により異なる。表1にわが国の慢性膵炎患者のCFTR遺伝子多型(翻訳領域)を示す。アルコール性慢性膵炎患者では健常人に比べ、L1156FおよびQ1352Hの頻度が高く、特発性慢性膵炎患者ではR1453Wの頻度が高い²⁾。これらはM470Vと連鎖し、多型を併せ持つことでチャネル機能は低下する²⁾。もう一方のアレルにもM470Vをもつ場合は更に機能が低下するため、Genotype解析が重要である(表2)。非翻訳領域においては、Intron8のTG repeat配列が長い程Exon9の欠損(スキップ)が誘導される。(TG)₁₂では約30%がExon9欠損型となる。アルコール性慢性膵炎患者では健常人に比べ、(TG)₁₂のホモ接合体の頻度が有意に高い³⁾。CFTR機能低下に起因した慢性膵炎は、非定型CFに分類される病態の一つと考えられる。

(藤木 理代)

1. Naruse S, et al. *Pancreas*. 2004; 28 (3) : e80-5.
2. Kondo S, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 15; 309 (4) : G260-9
3. Fujiki K, et al. *J Med Genet*. 2004; 41 (5) : e55.

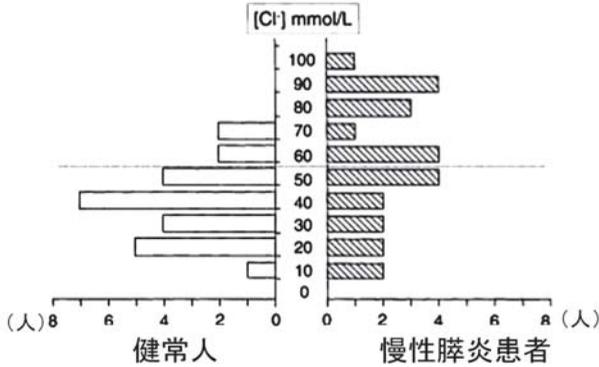


図1. 汗中Cl⁻濃度の分布

表1. CFTR遺伝子多型とアレル頻度

	アルコール性慢性膵炎 n=140	特発性慢性膵炎 n=36	健常人 n=360
E217G (Exon 6a)	3 (2.1%)	0 (0%)	6 (1.7%)
M470V (Exon10)	80 (57.1%)	22 (61.1%)	17 (60.3%)
I556V (Exon11)	2 (1.4%)	0 (0%)	12 (3.3%)
L1156F (Exon18)	7 (5.0%) *	1 (2.8%)	2 (0.6%)
Q1352H (Exon22)	11 (7.9%) *	1 (2.8%)	7 (1.9%)
R1453W (Exon24)	2 (1.4%)	4 (11.1%) *	7 (1.9%)

*:p<0.01 vs. NS by Yates Chi square test

表2. CFTR遺伝子多型のGenotypeと頻度

Genotype	アルコール性慢性膵炎 n=70	健常人 n=180
— M470V — Q1352H —	8 (11.4%)*	2 (1.1%)
— M470V —		

*Yates Chi square test p < 0.05 vs 健常群

B. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)は、呼吸細気管支を中心にリンパ球などの円形細胞浸潤と泡沫細胞集簇をきたし、臨床的には持続性の咳、痰、息切れを主症状とする難治性気道疾患である(図1)。DPBのおもな呼吸器病態は、進行例でのムコイド型緑膿菌による慢性難治性気道感染症、呼吸不全、高率な慢性副鼻腔炎の合併などであり、嚢胞性線維症(CF)ときわめて類似している。患者の地域差・人種差をみると、欧米の白人に多いCFに対し、DPBは欧米からの報告は少なく、とくに日本、韓国、中国などの東アジア地域に集積する慢性気道疾患である、と捉えられている。

DPBの遺伝的背景に関して、ヒト白血球抗原(HLA)のClass I抗原のひとつBw54(B54)がDPB患者で極めて高率(34-63%)に見出されることが報告されていたが、近年DPBの疾患感受性遺伝子として第6染色体上のHLA Class I遺伝子座にPBMUCL1とPBMUCL2が同定された。

しかしながら、DPB患者の半数以上はHLA Class I遺伝子座の感受性遺伝子では説明できない。筆者らはわが国のDPB患者において原因CFTR遺伝子変異を検討し、DPB患者群でCFTR異常を高率に見いだした。検討した25例のDPB症例において、少なくとも一方の遺伝子に何らかの異常を呈した症例が計9例、全体の36%を占め、うち2例は両方のCFTR遺伝子に異常のある複合ヘテロ接合体であった。CFTR変異の内訳は、アミノ酸コドンの変化をもたらすミスセンス変異が5例、6本の染色体上に見いだされ、とくにQ1352H変異が3名の患者に認められた。さらにエクソン9のalternative splicingを規定するイントロン8の(TG)mTn多型部位では、病的な5Tアリルが計5例に認められた。これらCFTR遺伝子異常の頻度は、5Tを含む(TG)mTn多型、コドン変異、さらにいずれかの一方のCFTR遺伝子に何らかの変異を有する比率を含め、正常者に比して明らかにDPB患者群で有意に高い結果であった。さらに、CFの診断基準の一つである汗のCl⁻濃度に関して、上記DPB患者のうち3例で正常上限の60 mmol/Lより高値を示した。このように少なくともDPBの一部の症例ではCFTR異常との関連が強く示唆される。

(吉村 邦彦)

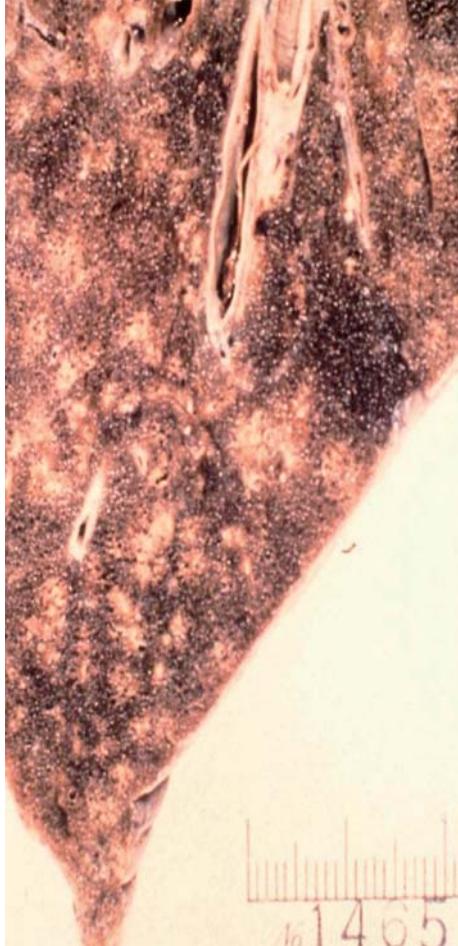


図1. DPBのマクロ像

呼吸細気管支炎と細気管支周囲炎を表わす小葉中心性の黄色結節が多数みられる

1. Homma H, et al. Diffuse panbronchiolitis: a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-69.
2. Yoshimura K, et al. Diffuse panbronchiolitis is closely associated with mutations of the CFTR gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A77.
3. Hijikata M, et al. Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 2011; 129: 117-128.

C. 先天性両側精管欠損症 (Congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD)

CBAVDは先天性に両側の精管(vas deferens)(図1)が閉塞する病態で、閉塞性無精子症の6%を占め、男性不妊症例の1-2%の原因となっている。一方、嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)の男性患者は、ほぼ全例が不妊であり、このうち約95%がCBAVDに起因するものである。CFに特有な肺病変などの臨床所見を欠くCBAVD患者においても、CFの原因遺伝子*CFTR*の変異が高率に検出されるため¹⁾、CBAVDは単一臓器病型を呈するCF関連疾患の一つとして捉えられている。

CFTR 遺伝子変異に基づく精管の正常な*CFTR* mRNA発現量の低下が、*CFTR* 蛋白産生の障害をもたらし、その結果、CBAVD患者の精管では胎生期においてCl⁻イオンの分泌能低下のため、粘調な分泌物が管腔をふさぎ、精管の退縮がおこるものと考えられている。

精管における正常*CFTR* mRNAレベルが低下する病因には、*CFTR* 遺伝子のコドンの病的変異のほか、同遺伝子のイントロン8の3'領域に存在するTGの反復配列[(TG)が10~13回反復]とpoly T tract(T5, T7,あるいはT9)が関与しており、TGが多くTの少ないアレルほどエクソン9のsplicingが起りやすいため、正常*CFTR* mRNAの発現量が少なくなる。

われわれが日本人CBAVD症例19例および健常者53例において*CFTR* 遺伝子の全27エクソンを直接シークエンス法で検討した結果では、CBAVD症例で*CFTR* 遺伝子変異(W216, G1349S, Q1352H)が7アレルに認められ、5T(T5)が11アレルにみられた。この結果、対象としたCBAVD症例の*CFTR* 遺伝子のうち47%に異常がみられ、11症例(58%)が少なくとも1つの*CFTR* 遺伝子に異常を有していた。一方、健常者53例では、3例(5.7%)に*CFTR* 遺伝子の変異・多型がみられたが、5T(T5)アレルは1例もみられなかった。以上、日本人CBAVD症例においても、*CFTR* 遺伝子異常が密接に関与していると考えられる²⁾。

(吉村 邦彦)

1. Chillón M, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995; 332: 1475-1480.
2. Anzai C, et al. *CFTR* gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. J Cyst Fibros 2003; 2: 14-18.

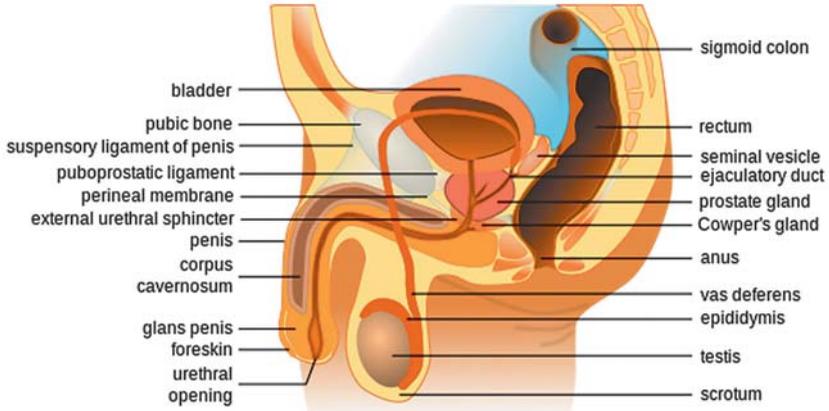


図1. 男性生殖器の概略

男性CF患者では両側の精管 (vas deferens) が欠損する。
 (https://en.wikipedia.org/wiki/Vas_deferensより引用)

表1. 19例の男性 CBAVD 症例における *CFTR* 遺伝子異常²⁾

症例No	解析時年齢	<i>CFTR</i> 遺伝子型	(TG) mTn 遺伝子型
1	41	G1349S/Q1352H	(TG) 11T7/ (TG) 11T7
2	31	W216X/Q1352H	(TG) 11T7/ (TG) 11T7
3	29	Q1352H/*WT	(TG) 11T7/ (TG) 13T5
4	29	Q1352H/WT	(TG) 11T7/ (TG) 13T5
5	42	Q1352H/WT	(TG) 11T7/ (TG) 13T5
6	29	WT/WT	(TG) 13T5/ (TG) 13T5
7	29	WT/WT	(TG) 13T5/ (TG) 13T5
8	36	WT/WT	(TG) 13T5/ (TG) 12T7
9	36	WT/WT	(TG) 13T5/ (TG) 12T7
10	32	WT/WT	(TG) 13T5/ (TG) 11T7
11	29	WT/WT	(TG) 12T5/ (TG) 12T7
12	35	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 12T7
13	34	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 12T7
14	26	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 12T7
15	29	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 12T7
16	34	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 12T7
17	32	WT/WT	(TG) 12T7/ (TG) 11T7
18	31	WT/WT	(TG) 11T7/ (TG) 11T7
19	48	WT/WT	(TG) 11T7/ (TG) 11T7

A. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)は、嚢胞性線維症(CF)と同様に気道を病変の主座とし副鼻腔炎を伴う、「副鼻腔気管支症候群」の一つである。わが国において確立された疾患概念であり、患者は東アジアに集積していることが、CFと大きく異なる。発症年齢は10-70歳台と幅広く、男女差はない。CFと異なり原因不明の疾患であり明確な遺伝性はないが、HLA抗原との関連が以前より指摘されていた。近年HLA-AとHLA-B遺伝子座の間にある疾患感受性遺伝子候補として、膜型ムチンをコードする新規遺伝子が同定されている¹⁾。

1998年に改訂された厚生省びまん性肺疾患調査研究班による「診断の手引き」²⁾に記載されている主要臨床所見(表)を示す。DPBの主な臨床症状は、慢性の咳・痰(大量の喀痰)および労作時息切れであり、胸部X線では両側下肺野優位に見られるびまん性粒状影と過膨張所見が特徴的である。胸部CTでは両肺野びまん性小葉中心性粒状病変(図)を認め、進行に伴い気管支拡張像を示す。病変の分布が両側下葉優位であることも、上葉優位のCFとは対照的である。血液検査では、白血球増多やCRP上昇といった非特異的な所見に加え、寒冷凝集素価高値が知られている。また呼吸機能検査では、1秒率の低下(70%以下)を認め、進行例では肺活量の低下も示す。病理学的にはDPBの気道病変の主座は呼吸細気管支であり、進行に伴い中枢側に病変が広がる。一方CFでは、より中枢側を含む広範囲の気道に粘液が貯留することで発症するとされている。

以前は予後不良の致死の疾患であったが、マクロライド系抗菌剤の少量長期療法により、予後は劇的に改善した³⁾。このため今日、呼吸機能低下や低酸素血症まで至る進行例は、非常に少ない。このマクロライド療法が、CFの治療にも応用されている。

(白杵 二郎)

1. Hijikata M, et al. Hum Genet 2011; 129: 117-28.
2. 厚生省特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患分科会：平成10年度研究報告書。1999; 3: 110.
3. Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1829-32.

表. びまん性汎細気管支炎の診断の手引き(一部抜粋)²⁾

主要臨床所見

(1) 必須項目

- ①臨床症状：持続性の咳・痰，および労作作息切れ
- ②慢性副鼻腔炎の合併ないし既往
- ③胸部X線またはCT所見：胸部X線；両肺野びまん性散布性粒状影または胸部CT；両肺野びまん性小葉中心性粒状病変

(2) 参考項目

- ①胸部聴診所見：断続性ラ音
- ②呼吸機能および血液ガス所見：1秒率低下(70%以下)及び低酸素血症(80Torr以下)
- ③血液所見：寒冷凝集素価高値

臨床診断の判定(上記項目のうち以下を満たすもの)

確実：必須項目すべて+参考項目の2項目以上

ほぼ確実：必須項目すべて

可能性あり：必須項目の①, ②

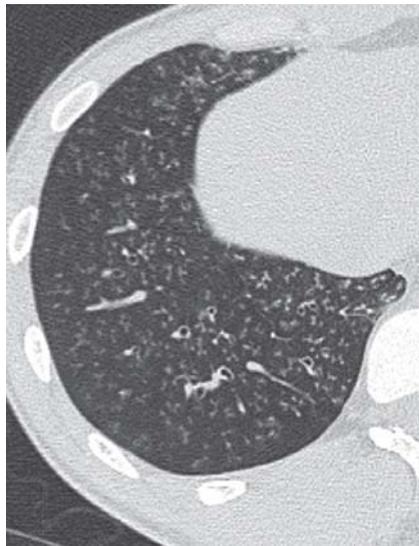


図. びまん性汎細気管支炎の胸部CT像

びまん性小葉中心性粒状影，およびこれに続く樹枝状影を認める。

B. 原発性線毛運動不全症

原発性線毛運動不全症 (Primary Ciliary Dyskinesia: PCD) は線毛運動に関連する遺伝子の変異を原因として発症する常染色体劣性遺伝疾患である。2万人の出生に一名の頻度とされているが、本邦での報告は少なく、本邦における正確な頻度は不明である。運動線毛および一次線毛の障害により、慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎、気管支拡張症などの気道疾患や不妊をきたし、およそ半数で内臓逆位を合併する。

PCDの新生児の約75%は新生児呼吸窮迫となり数日から数週間酸素投与を必要とする。小児期に肺炎を繰り返すことが多く、やがて気管支拡張症をきたし、成人では全例にみられるようになる。慢性副鼻腔炎のために副鼻腔手術が施行されることが多い。小児期で最も頻度の高い訴えは持続する湿性咳嗽である。また、さまざまな程度の滲出性中耳炎を合併し両側難聴の原因となる。健常者では、胎生期のnodeと呼ばれる部位の一次線毛の機能により、心臓が左寄りに形成され、正常な内臓の左右の非対称が形成される。しかし、本症においては胎生期の一次線毛の働きの低下のため内臓正常位と内臓逆位が50%ずつ発生する。成人男性は精子の鞭毛の運動性低下のため不妊となる。

PCDの診断(図)は、上述した特徴的な臨床症状および、(1)透過型電子顕微鏡による線毛の構造異常あるいは(2)PCDと関連があるとされる遺伝子の変異のどちらかが証明されることでなされる。鼻腔一酸化窒素は著しい低値を示しスクリーニングに有用である。現時点では32の原因遺伝子が同定されておりこれで3分の2の症例は遺伝子診断が可能とされている。

PCDの生命予後は比較的良好である。しかし、現段階では本症に対する根治治療はなく、早期発見して生活指導や予防接種、呼吸器感染罹患時の適切な治療などにより気管支拡張症の進展や肺機能低下を予防することが生命予後に重要である。男性不妊に対しては卵細胞質内精子注入法や配偶者間人工受精が施行される。常染色体劣性遺伝を主とした遺伝性疾患であるため、診断後は適切な遺伝カウンセリングを要する。両親には気道の問題がないのに、児の呼吸器疾患が難治で多くの医療機関を受診することが少なくない。

(竹内 万彦)

1. Zariwala MA, et al. GeneReviews [Internet]. 2007 [updated 2015 Sep 3].
2. Takeuchi K, et al. Auris Nasus Larynx. 2016; 43: 229-36.
3. Knowles MR, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 913-22.

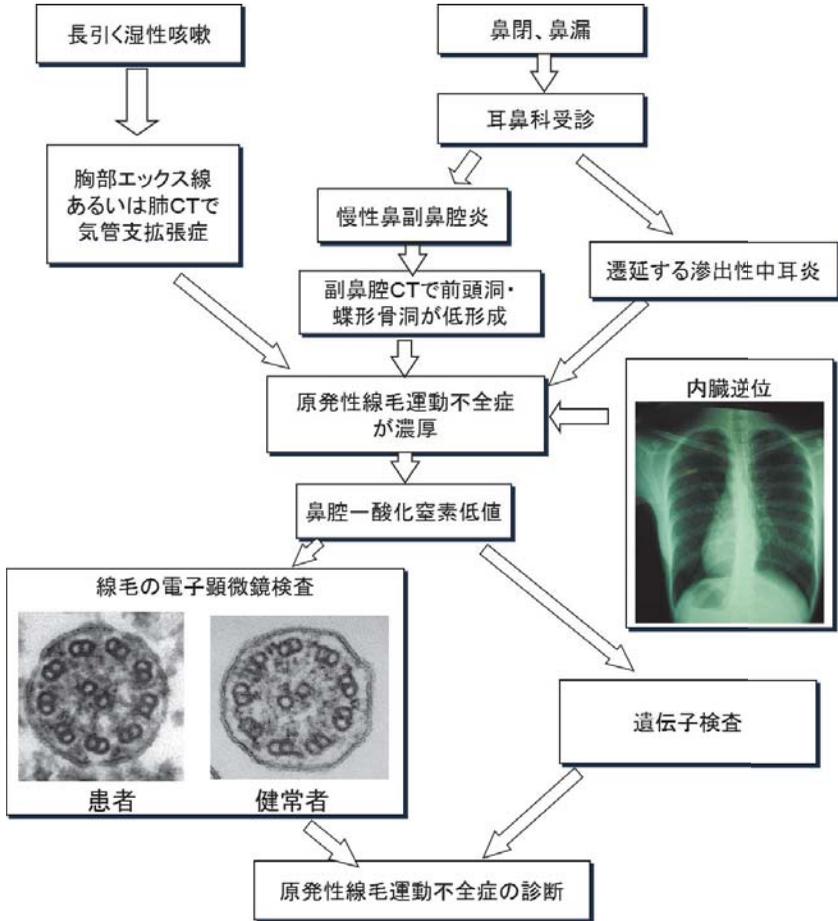


図. 原発性線毛運動不全症の診療の手順

原因不明の長引く湿性咳嗽に対して胸部エックス線や肺CTなどの画像検査を行い、気管支拡張症の有無を検索する。難治性の副鼻腔炎では副鼻腔CTを行い、本症に特徴的な前頭洞、蝶形骨洞の低形成の有無をみる。これらの所見と内臓逆位（半数）などで本症が濃厚であれば、鼻腔一酸化窒素の測定を行う。鼻腔一酸化窒素低値であれば線毛を採取し電子顕微鏡検査を行い、採血をして遺伝子検査を行う。電子顕微鏡検査ではダイニン外腕の欠損などの構造異常がみられることが多いが、約3割では線毛の形態は正常である。線毛構造の異常あるいは線毛に関連する遺伝子の変異が証明されれば本症の確定診断となる。

C. シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

シュバツハマン・ダイヤモンド症候群 (Shwachman–Diamond syndrome: SDS) は膵臓外分泌不全症と骨髄不全を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。90%以上の患者にリボソーム機能の生成や機能に關与する染色体7q11上のShwachman–Bodian–Diamond (*SBDS*) 遺伝子に変異が認められる。

臨床症状は非常に多彩である(表)。膵外分泌不全に起因する乳児期からの脂肪吸収障害を認め、90%の患者で脂肪便を認める。他に好中球減少症に伴う易感染性、貧血、血小板減少症などの血液学的異常、骨幹端性軟骨形成不全症(図1)、骨成熟の遅延などの骨格異常などが認められる。検査所見では、CTまたはMRIにより膵臓の萎縮や脂肪置換が認められる。骨髄所見は、さまざまな程度の骨髄低形成を認める(図2)。

臨床診断は、骨髄不全症と膵外分泌異常症を認め、他の原因を除外することによりなされる。*SBDS* 遺伝子の両アリルに報告のある変異もしくは、機能喪失変異が認められれば遺伝子診断となる。

SDS患者は、嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis: CF)患者と同様に乳児期からの脂肪吸収不良、成長障害を示し、一部の症例では反復する気道感染症が認められる。しかし、正常な汗中クロール濃度、*CFTR* 遺伝子変異の欠如、骨髄不全症や特徴的な骨端部病変を確認することによりCFとの鑑別は困難ではない。

SDSに対する根本的な治療法はないため、合併症に対する支持療法が中心となる。膵外分泌異常にはCFと同様に経口膵酵素補充、脂溶性ビタミンの補充が行われる。膵機能不全症は年齢とともに自然回復することが多い。骨髄不全に対する治療としては、好中球減少による易感染性に対してはG-CSFや抗生剤予防投与が行われる。重度の貧血や血小板減少に対しては輸血が必要となる。輸血を必要とする汎血球減少を示す患者に対しては造血細胞移植が施行される。SDS患者は、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の発生が高いことが知られており、注意深い経過観察が必要である。

(小島 大英, 小島 勢二)

表. Shwachman-Diamond syndromeの臨床症状

<p>腺外分泌機能障害 脂肪性下痢 成長障害</p>	<p>新生児期の哺乳，呼吸障害 精神運動発達遅滞 筋緊張低下</p>
<p>骨格異常 骨幹端性軟骨形成不全 骨成熟遅延 肋骨異常 彎指</p>	<p>肝腫大 腎尿細管機能障害 魚鱗癬</p>
<p>血液学的異常 骨髓低形成 好中球減少 易感染性 貧血 血小板減少 リンパまたは骨髓増殖性疾患 好中球運動能の低下</p>	<p>歯牙異常 性成熟遅延 糖尿病 小頭症 眼間開離 口蓋裂</p>

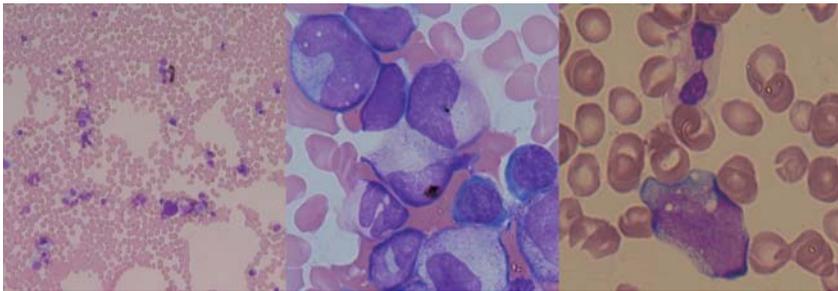


図1. 骨髓は低形成で血球の形態異常が認められる。



図2. 骨幹端異形成症

D. 若年性膵炎

若年性膵炎とは、おおよそ30歳以前に発症した膵炎を総称する。嚢胞性線維症(CF)における膵炎発症率は1.24%と報告されており、比較的稀であるが、膵炎診断時の平均年齢は19.9歳と若く¹⁾、CFは若年性膵炎の成因として鑑別に挙げるべき疾患である。

若年者の慢性膵炎は比較的稀である。Joergensenらによるデンマークにおける患者登録制度に基づいた検討によれば、年間の慢性膵炎発症率は、0-9歳、10-19歳、20-29歳で、それぞれ10万人あたり0.26人、0.66人、2.14人、有病率はそれぞれ10万人あたり5.45人、8.26人、11.85人と報告されている。そのリスク因子は報告により違いが見られるが、4カ国14施設による多施設共同研究によると、19歳までに発症した慢性膵炎76例のうち67%が遺伝的要因を、33%が膵管非癒合などの閉塞性要因を有しており、一方、成人例とは異なり飲酒や喫煙のような環境要因の関与は稀である(表1)²⁾。小児において慢性膵炎の診断契機となる臨床徴候の多くは再発性膵炎(83%)、疼痛(74%)であり、脂肪便(10%)や糖尿病(1%)のような膵内外分泌機能障害による徴候は比較的稀である²⁾。膵性の消化不良症状のみならず、慢性の呼吸器症状、胎便性イレウス等を呈する小児例はCFを疑うべきである。また、CFTR遺伝子変異を伴うが典型的なCFを呈さない慢性膵炎は、CFTR機能低下に起因して膵にのみ障害を起こした非定型CFである可能性がある。

小児の急性膵炎は増加傾向にあり、米国の小児3次医療施設の入院データベースに基づいた検討によれば、年間の発症率は10万人あたり13.2人であった³⁾。本邦の全国調査では、満15歳以下に発症した急性膵炎の成因は30.3%が膵胆管合流異常、27.5%が特発性であった(表2)⁴⁾。なお、CF患者にみられる急性膵炎は再発性であることが多い点には留意すべきである。

(菊田 和宏, 正宗 淳)

1. De Boeck K, et al. *Pediatrics* 2005; 115: e463-9.
2. Schwarzenberg SJ, et al. *J Pediatr* 2015; 166: 890-96.
3. Morinville VD, et al. *Pancreas* 2010; 39: 5-8.
4. 玉腰暁子ほか. 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16年度総括・分担研究報告書. 2005; 64-6

表1. 小児慢性膵炎におけるリスク因子²⁾

Genetic	67%
<i>PRSS1</i>	43%
<i>SPINK1</i>	19%
<i>CFTR</i>	14%
<i>CTRC</i>	3%
Autoimmune	4%
Obstructive	33%
Pancreas divisum	20%
Sphincter of Oddi dysfunction	1%
Gallstones	4%
Pancreatic duct malunion	3%
Pancreatic duct obstruction	1%
Other	7%
Toxic/metabolic	11%
Alcohol	1%
Passive smoking	4%
Hyperlipidemia	1%
Medication	1%
Metabolic disease	1%
Other	1%
None cited	11%

The total exceeds 100%, because some children have more than 1 factor.

表2. 小児急性膵炎の成因⁴⁾

膵胆管合流異常	74 (30.3%)
特発性	67 (27.5%)
薬剤性	24 (9.8%)
癒着	11 (4.5%)
遺伝性	5 (2.0%)
高脂血症	4 (1.6%)
胆石	2 (0.8%)
内視鏡	2 (0.8%)
その他	40 (16.4%)
計	244

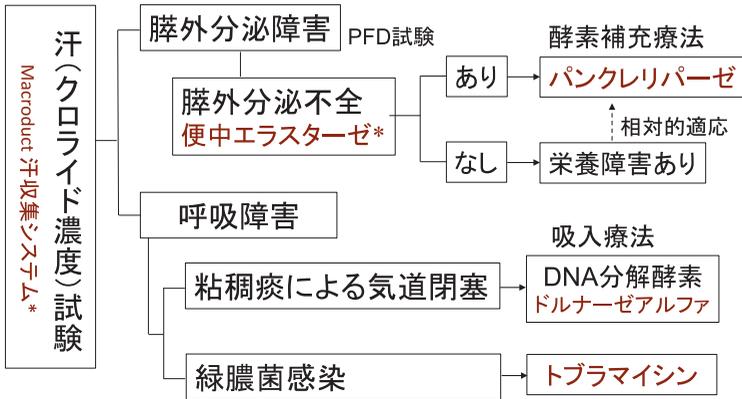
治療法

A. 概要

1. **治療戦略**：嚢胞性線維症（CF）の治療戦略は、1) 早期に診断して治療を開始する、2) 栄養状態を良好に保つ、3) 気道のクリアランスを保ち、感染を管理して肺の機能の低下を防ぐことである。
2. **栄養療法**：図1にCFの病態に対する新規承認薬の位置づけを示す。慢性気道感染によるエネルギー消費を補うためには、通常より20～50%多めのカロリー摂取が必要である。膵外分泌不全による脂肪便と腹部の不快感を防ぐため、食事中や間食時にも消化酵素を服用すると良い。
3. **気道のクリアランス**：毎日2回、朝と就寝前に粘稠な痰を喀出することにより、下気道の閉塞を予防する。吸入療法（表）が基本であるが、一連の吸入療法を行うと1時間近い時間を要する。理学療法やランニングが痰の喀出に有効であり、日常生活に組み込むようにする。
4. **感染のコントロール**：黄色ブドウ球菌などの慢性気道感染は必発であるが、緑膿菌がコロニーを形成すると治療が困難である。定期的に喀痰培養を行い、緑膿菌が検出されたらトブラマイシンの吸入療法を行う。
5. **治療の継続**：思春期になると、治療を自己中断する機会が増える。CFは長期的には進行性の疾患であるが、新規承認薬による治療を継続することにより平均余命を現在の2倍に伸ばすことが可能である。親と協力して、粘り強く治療を継続するように勧める。

（成瀬 達）

嚢胞性線維症の診療の流れと新規承認薬



*汗試験(ピロカルピンイオン導入法)と便中エラスターゼは、保険診療では承認されていないが、診断と病態把握に必要な検査である。みよし市民病院に依頼すれば、無償で検査を受けられる。

嚢胞性線維症における肺の管理と治療

A. 気道のクリアランス

- 1 気管支拡張薬: β_2 アドレナリン受容体作動薬の吸入療法(推奨度B).
- 2 高張食塩水: 6~7%食塩水の吸入療法により気道液の水分含量が増加するため、粘液線毛クリアランスが改善する(推奨度B).
- 3 DNA分解酵素: ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])の吸入療法により気道分泌液のDNAが分解されると、粘稠性が低下する(推奨度A).
- 4 理学療法: 気管支の末梢側が上になるような体位を取り、胸部を連続的にタップすることにより、気道から分泌液を物理的に取り除く。

B. 慢性気道感染症のコントロール

- 1 トブラマイシン: トブラマイシン吸入薬(トービー[®])の吸入療法により緑膿菌感染をコントロールして、肺機能障害の進行を遅らせる(推奨度A).

Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*.2009;54:522-37.

1) 呼吸器の治療

■ ドルナーゼアルファ (プルモザイム[®]吸入液) 吸入療法

ドルナーゼアルファ (プルモザイム[®]) は遺伝子組み換えヒトデオキシリボ核酸 (DNA) 分解酵素製剤である。

嚢胞性線維症においてはCFTRの機能異常により気道粘膜での水分減少により粘性が増し、繊毛のクリアランスの低下から慢性的な感染が生じる。気道に遊走し死滅した好中球からは、DNAが多量に放出され、粘稠性の高い膿性痰の原因となる。ドルナーゼアルファはこのDNAを分解することにより分泌液の粘稠度を下げ、排出を容易にする。

本剤は海外において既に欧米をはじめとする約70カ国で承認され、標準治療のひとつとして位置付けられている。本邦においては2010年5月厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で取り上げられたことを受け、海外データ等を用いて申請され、2012年に承認された。希少疾病用医薬品に指定されている。

通常、2.5mgを1日1回ネブライザーを用いて吸入投与する(状態に応じて1日2回まで)。ネブライザーはジェット式を用いる。超音波式ネブライザーでは、加熱により酵素製剤であるドルナーゼアルファの活性が失われるおそれがあるとされる。

海外の臨床試験においては呼吸1秒量(FEV₁)の改善や、気道感染の発症率の有意な低下が報告されている(図1, 2)。また、休薬により2週間以内に肺機能改善効果が消失することが示唆されている。

本剤は気道分泌物内のDNAを分解することにより排出を容易にするものであり、肺の器質的な変化を直接的に改善する効果は有していない。また、痰の排出促進等を目的とした肺理学療法などの治療は継続して行う必要がある。

投与全例に対して安全性及び有効性に関する製造販売後調査の対象である。

(坂本 修)

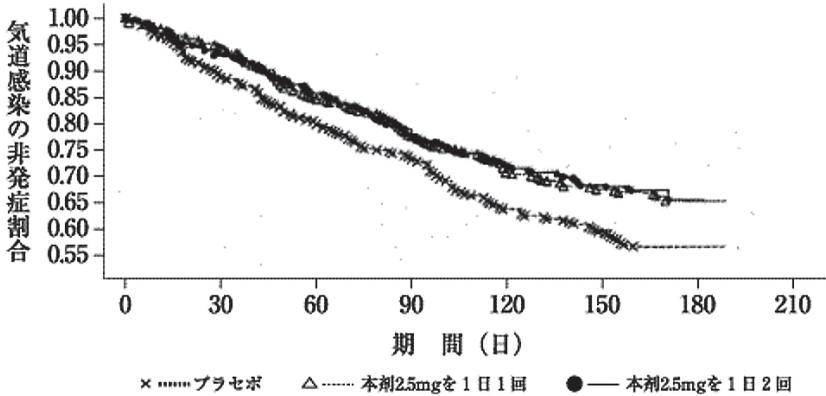


図1. 非経口抗生物質の投与を必要としたすべての気道感染のKaplan-Meier 曲線 (プルモザイム[®]吸入液2.5mg 添付文書より引用)

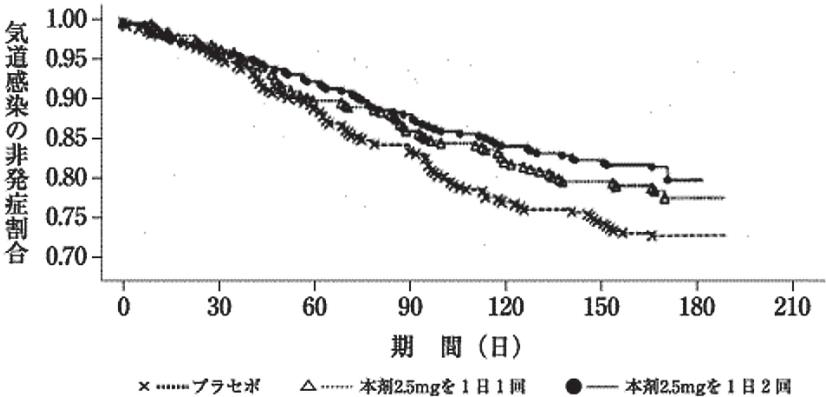


図2. 非経口抗生物質の投与を必要とした治験実施計画書で定義[#]された気道感染のKaplan-Meier曲線 (プルモザイム[®]吸入液2.5mg 添付文書より引用)

: [1] 喀痰産生の変化(量・色調又は粘度) [2] 新たな咯血(又はその増加) [3] 咳の増加 [4] 呼吸困難の増悪 [5] けん怠感・疲労又は嗜眠 [6] 38℃超の発熱 [7] 食欲不振又は体重減少 [8] 副鼻腔の疼痛又は圧痛 [9] 副鼻腔分泌物の変化 [10] FEV₁ 又はFVCの前回記録値から10%の低下 [11] 肺感染を示唆するX線像の変化 [12] 胸部聴診音の変化のいずれか4つ以上.

■トブラマイシン吸入療法 (TOBI®)

嚢胞性線維症 (CF) でみられる呼吸器感染症の起炎菌は、臨床経過・進行とともに緑膿菌 (とくにムコイド型) が主体となる。従来、静注製剤しかなかったこの抗緑膿菌抗菌薬として、アミノグリコシド系抗生物質であるトブラマイシンの液体吸入製剤 (TOBI® : トービイ) がわが国でも使用可能となった。1997年12月に米国で承認されて以降、世界40カ国以上で承認されていたが、日本でようやく2012年9月に製造承認、11月に薬価収載され、2013年1月より販売された。トブラマイシン製剤は、点眼薬や注射製剤 (商品名トブラシンほか) が既に販売されており、緑膿菌を含むグラム陰性菌による各種感染症に使用されているが、TOBI® として初めて吸入製剤が登場したことになる。

トービイは、静注による過度な血中濃度上昇を回避し、適切な濃度の抗生物質を感染部位に直接伝達することで、効率的かつ持続的に殺菌効果を発揮できる。また、静注と比較して侵襲性が低く、患者宅での使用も簡便である点が特徴である。

本薬は、国内での臨床試験は行われていないものの、海外での第3相臨床試験で46.9%に何らかの副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められていることに十分注意する必要がある。主な副作用は、咳嗽 (23.6%)、咽頭炎 (12.0%)、鼻炎 (10.5%) などである。また、注射用のアミノグリコシド系抗生物質の重大な副作用として急性腎不全や第8脳神経障害が報告されているため、本薬の使用においても注意する必要がある。

トービイの適応は「嚢胞性線維症 (CF) における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善」であり、用法・用量は「1回300mg、1日2回を28日間噴霧吸入し、その後28日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」となっている。ただし、十分な効果を得るための性能を備えたネブライザーとコンプレッサーを使う必要がある。

米国では2013年3月にトービイのドライパウダー製剤 TOBI Inhaled Powder (TIP) がFDAに承認され、より簡便なトブラマイシン吸入が可能となった。カプセル入り TOBI を専用の Podhaler を用いて吸入するものである (図2)。わが国では現時点で未承認である。

(吉村 邦彦)

1. Geller, DE et al. Efficiency of pulmonary administration of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis using an improved drug delivery system. *Chest*. 2003; 123: 28-36.
2. http://www.tobi-info.jp/shared/pdf/tobi_medical.pdf



図1. 吸入用トブラマイシン (TOBI)



図2. TOBI Inhaled Powder (カプセルとPodhaler)

■ 肺感染症の治療

呼吸器病変は、早期には細い気管支や細気管支領域での粘液の貯留、塞栓として形成されるが、この部位が病原微生物感染の温床になる。初期には主に黄色ブドウ球菌が気道に定着し、持続性の感染や炎症が成立する、その後経過とともに緑膿菌(とくにムコイド型)へと菌交代する。したがって、その時点の検出菌に対する適切な抗菌薬治療が求められる。まず、ブドウ球菌に対する第一選択薬として、古典的なペニシリナーゼ抵抗性ペニシリン(クロキサシリンやジクロキサシリンなど)やセファロスポリン(セファレキシン)が用いられるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)にはバンコマイシンを中心とした治療が必要となる。また、緑膿菌の感受性菌株に対してはシプロフロキサシン、レボフロキサシンが有効であるが、緑膿菌が定着した患者の急性増悪では非経口の抗菌薬療法が奨められ、このためしばしば入院を要する。このような状況では、トブラマイシン、ゲンタマイシンなどのアミノ配糖体や、抗緑膿菌活性のあるペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネムの静注投与が行われる。病状安定後は、自宅でポート(peripherally inserted central catheter, PICC line)を用いた定期的な静注投与も行われている。一部の患者には噴霧器による長期トブラマイシン吸入療法(TOBI[®])が効果的である(別項参照)。さらに、わが国のびまん性汎細気管支炎で劇的な有用性が証明されたエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド薬のなかでアジスロマイシンが、一部のCF患者でも有用であることが示された。また、抗炎症鎮痛薬イブプロフェンが肺機能の経時的悪化を抑制する目的で用いられることがある。

CFではこれら通常の細菌のほかに、アスペルギルスなどの真菌感染症、M. aviumなどの非結核性抗酸菌感染症の合併頻度が高いため、これらの病原微生物に対する治療も必要に応じて行われる。

また、抗菌薬のほかに遺伝子組み換え型ヒトDNAse(ドルナーゼアルファ)の長期連日吸入療法が、肺機能低下の速度を遅らせ、重篤な気道増悪の発生率を低下させる目的で遍く用いられている。高張性の生理食塩水の吸入も粘稠な痰の喀出を容易にする。なお、可逆性の気道閉塞があれば、気管支拡張薬の経口または吸入療法や、ステロイド吸入療法の適応となる。

一方、大量の喀痰の排出の補助として、体位ドレナージ、叩打法、振動、咳の補助などの肺理学療法が奨められている。

(吉村 邦彦)

1. <https://www.cff.org/Living-with-CF/Treatments-and-Therapies/>
2. 吉村邦彦. 日本における嚢胞性線維症. 呼吸, 30(6): 535-545, 2011.

■ 肺理学療法

包括的呼吸リハビリテーションは、多くの慢性呼吸器疾患と同様に嚢胞性線維症の肺病変に対しても有効な手段であり、世界中で広く行われている¹⁾。呼吸リハビリテーションの構成要素の中で、運動療法と肺理学療法(主に排痰法)は嚢胞性線維症において特に重要である。

薬物療法、栄養指導に加え、治療マネジメントの一環として運動療法を組み入れることが大切である^{1,2)}。エルゴメーターを用いた有酸素運動、呼吸筋トレーニング、歩行訓練など、様々な手法が取り入れられている³⁾。運動療法の効果としては、最大酸素摂取量の増大、運動耐容能や運動強度の改善、QOLスコアの改善が報告されている¹⁾。長期的な効果として、呼吸機能の低下が遅延する可能性も期待できる¹⁾。歩行訓練により喀痰の粘弾性が変化し喀痰の粘調度が低下することも報告されており、運動することが気道の湿潤化をもたらし、症状緩和につながる可能性が示唆されている¹⁾。

嚢胞性線維症は喀痰量が極めて多い疾患であり、排痰による気道クリアランスは呼吸困難の改善と感染予防のために必須である²⁾。体位ドレナージュおよび徒手的な排痰手技(スクイーピング)の組み合わせは有効な排痰法である。肺理学療法では自己排痰法の取得を含めた患者教育が重要な役割を果たしている。排痰を促すための様々な補助機器が開発されている。呼気陽圧(positive expiratory pressure; PEP)療法(TheraPEP[®]など)は、マウスピースをくわえるもしくは顔マスクを装着した状態で呼吸をすると、呼気時に機器の抵抗に伴い気道内陽圧が上昇し、排痰を促進する。PEP療法の応用型である振動呼気陽圧療法では、呼気時に機器の抵抗により振動を伴った陽圧が生じて気道分泌物の移動を促す^{2,3)}。本法の製品としてFlutter[®]、Acapella[®]などが広く普及している。高周波数胸壁振動法(high frequency chest wall oscillation; HFCWO)は、上着型の機器を装着し胸壁外から振動を与えることで排痰を促す手法である。治療意欲の向上と継続が大切であり、患者が好む方法を選択すると良い。喀痰量の多い症例では、運動療法前に排痰法を行い、運動に伴う気流制限や咳を軽減させることが大切である。運動療法や肺理学療法に伴う悪影響は特にないが、喀血時やコントロールが困難な難治性気胸など、重大な合併症を有する場合は運動療法を避ける必要がある。

吸入療法をはじめとする薬物療法と運動療法・肺理学療法との相加・相乗効果を含め、最適な包括的呼吸リハビリテーションプログラムの確立が期待される。

(伊藤 理)

1. Spruit MA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: e13-e64.
2. 呼吸リハビリテーションマニュアルー運動療法ー第2版 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会／日本呼吸器学会／日本リハビリテーション医学会／日本理学療法士協会 2012.
3. Bott J, et al. *Thorax.* 2009; 64 (Suppl 1): i1-i51.

■ 排痰手技 (器具)

嚢胞性線維症の主症状として、咳嗽や粘調な膿性痰の咯出が認められ、気道分泌物の貯留による気道抵抗の増加によって呼吸困難が顕著となるため、痰の咯出援助は非常に重要となる。

従来、排痰の援助は体位排痰法という、気道分泌物が貯留した末梢肺領域が高い位置に、中枢気道が低い位置となるような体位を利用し、重力の作用によって貯留分泌物の誘導排出を図る方法を、軽打法や振動法などの手技と併用して用いられてきた。しかし体位排痰法の12の体位には頭を低くする頭低位が多く含まれており、実際にその体位をとることが難しい場合が多く、また体位排痰法と同時に用いられていた軽打法や振動法などは、末梢気道からの痰咯出効果は少なく、悪影響として疼痛の誘発、重症不整脈、気管支攣縮、さらには胃一食道逆流などが起こることが指摘されてきた。したがって、現在ではそれらに代わり、痰の貯留部位に応じて背臥位、後傾側臥位、側臥位、前傾側臥位、腹臥位などの体位をとり、呼吸に伴う胸郭運動を徒手的に援助することで1回換気量(分時換気量)を増やす手技(スクイーピング、または呼吸介助手技)が本邦では広く用いられるようになってきている(図1)¹⁾。この方法は患者の呼吸に合わせて行うため、患者への負担が少なく無理なく実施できるという特徴がある。しかし実際に手技を実施するためには、胸郭の運動方向を十分に理解し、さらに適切な方向に適度の圧を加えるということが必要であるため、その効果には手技に対する熟練度が大きく影響する。ただし、この手技は臨床的な効果は広く認められているものの、効果に関する科学的な根拠は示されていない。

一方、嚢胞性線維症患者への排痰法における徒手的なもの以外についてCochrane Reviewによるメタ解析²⁾では、PEP(Positive Expiratory Pressure)とACBT(Active Cycle of Breathing Technique)、AD(Autogenic Drainage)、HFCWO(High Frequency Chest Wall Oscillation、BiPaP(Bi level PEP device)などの気道クリアランス方法の効果を比較した結果、1秒量などの呼吸機能には差が認められないものの、PEPは有意に増悪を減らすことが示されており、その有用性が明らかとなっている。

(玉木 彰)

1. 玉木 彰 編著. DVDで学ぶ呼吸理学療法テクニック. 南江堂, 2008
2. McIlwaine M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015



胸郭に運動方向に対し、呼気時に適度な圧を加えて呼気を援助する

背臥位でのスクイーピング

主に前胸部に痰が貯留している場合に実施する (S1, 3 など)



胸郭に運動方向に対し、呼気時に適度な圧を加えて呼気を援助する

側臥位でのスクイーピング

主に下肺野に痰が貯留している場合に実施する (S9 など)

図1. 排痰で用いられる手技 (背臥位、側臥位の場合)

2) 膵外分泌不全の治療

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis : CF) では、膵外分泌不全に伴う消化吸収障害に、気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化することが多い。表は、2017年現在、CF登録制度に登録されている小児CF患者13名の年齢、性別、身長、体重、BMIパーセンタイル、便中脂肪、便中エラスターゼ、内服消化酵素と量を示す。便中エラスターゼは13例中12例が異常低値(膵外分泌機能不全)を示した。多くの小児患者が成長不良、やせを呈しており、BMIパーセンタイルが標準を超えているのは2名のみであった。

CFでは、膵からの消化酵素分泌の減少に加えて、膵 HCO_3^- 分泌の減少によって小腸管腔内のpHが低下するため、消化酵素(特にリパーゼ)の酵素活性が低下し消化不良となる(図)。胃酸で失活されにくい腸溶剤の消化酵素製剤を十分に補充して、小児の場合、健常な子供よりも30～50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格(BMI：50パーセンタイル)に近づくことを目指す。

欧米で標準的に用いられてきた高力価のパンクレアチン製剤(リパクレオン[®])が、2011年に国内で処方できるようになった。脂質を含んだ食事を摂る毎に(500～4,000 IU lipase/g脂肪)内服する。カプセルを内服することができない乳児～幼児では、少量のミルクなどに混ぜて、噛み砕かないように内服させる。消化酵素剤は、十分な量を投与する必要があるが、過剰に投与すると、便秘が悪化したり、fibrosing colonopathyという重篤な合併症を引き起こすことがある。欧米のガイドラインでは、リパーゼ活性として10,000 IU/kg体重/日以上消化酵素剤を内服すべきでないとしている。

(石黒 洋, 近藤 孝晴)

表1. 小児嚢胞性線維症患者の体格，膵外分泌機能，膵酵素補充療法

症例	年齢	性別	身長	体重	BMIパーセンタイル	便中脂肪	便中エラストラーゼ(μg/g)	内服消化酵素	1日量(mg)
1	1歳	男	-1.5 SD	-1.5 SD	23	+	0.1	パンクレリパーゼ	450
2	1歳	男	-0.7 SD	-0.5 SD	10		2.3	—	
3	2歳	男	-1.4 SD	-0.8 SD	44	+	0.8	パンクレリパーゼ	1,050
4	4歳	男	-0.3 SD	-0.1 SD	72	+	0.0	パンクレリパーゼ	900
5	5歳	女	+0.2 SD	-0.8 SD	8		12.5	パンクレリパーゼ	450
6	6歳	男	-1.5 SD	-1.4 SD	10	+	0.0	パンクレリパーゼ	900
7	7歳	女	-2.1 SD	-2.1 SD	< 3	-	0.1	パンクレアチン	2,000
8	7歳	女	-1.5 SD	-0.4 SD	70		0.0	パンクレリパーゼ	1,200
9	8歳	女	-2.2 SD	-1.2 SD	38	+	0.1	パンクレリパーゼ	900
10	9歳	女	-2.1 SD	-1.2 SD	30	+	0.0	パンクレリパーゼ	900
11	10歳	女	-2.2 SD	-1.7 SD	5	-	613.1	パンクレリパーゼ	150
12	11歳	女	-1.3 SD	-1.4 SD	6	+	0.0	パンクレリパーゼ	900
13	13歳	女	-3.9 SD	-2.0 SD	21		3.6	パンクレリパーゼ	600

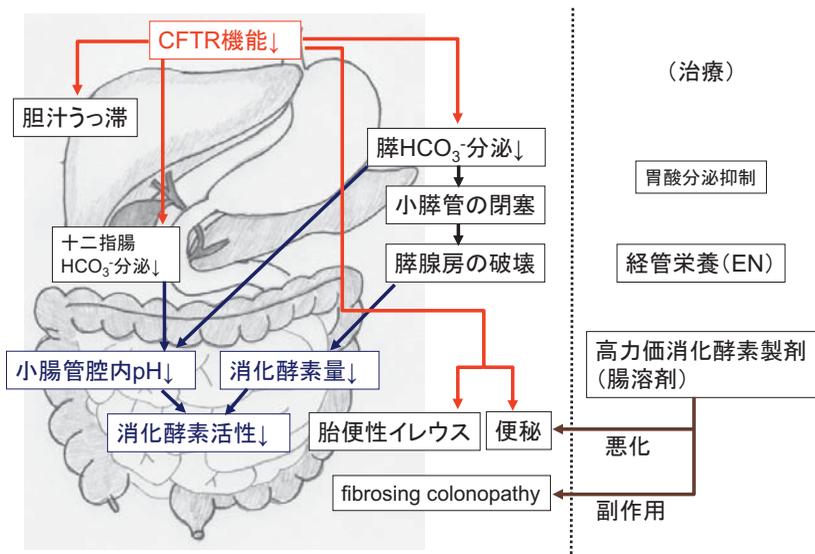


図1. 嚢胞性線維症における消化不良の病態と治療

3) 栄養管理

嚢胞性線維症 (CF; cystic fibrosis) は、膵、消化管、気道粘膜、汗管などの Cl⁻ チャネル (CFTR) 機能が障害される遺伝性疾患である。乳幼児期から発症し、患者の約7割は膵外分泌不全による脂質の消化不良を呈する。呼吸器症状によるエネルギーの消耗も大きく、低栄養状態 (BMI, アルブミン, ヘモグロビンの低値) になる¹⁾。適切な栄養管理は予後に関わる²⁾。

1. 栄養アセスメント：患者の BMI はアルブミン値およびヘモグロビン値と有意な正の相関を持ち、重症度判定に用いられる (表1)¹⁾。但し腹水がある場合は BMI の過大評価に留意する。その他のアセスメント項目を表2に示す。
2. 栄養管理 (表3)：膵外分泌不全がある場合①膵消化酵素補充剤 (リパクレオン等) を毎食後 (間食を含む) 服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。②栄養付加：エネルギー量を基準値の 1.3～1.5 倍とし、脂溶性ビタミンも基準値の 1.3～1.5 倍摂取する³⁾。中鎖脂肪酸 (MCT オイル) や成分栄養剤 (エレンタール) などを活用する。膵外分泌不全がない場合でも、呼吸器症状によるエネルギーの消耗を考慮し、BMI、血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する。
3. 合併症と栄養管理：胆汁うっ滞型肝硬変や糖尿病を合併する症例もある。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。また、低栄養状態の患者も多い。過度の制限を行わないように留意する。

(藤木 理代)

1. 成瀬達 他 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究2014: 71-73
2. Stallings VA, et al. J Am Diet Assoc. 2008;108 (5):832-9.
3. Borowitz D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35 (3):246-59.

表1. CF患者の栄養障害による重症度判定

	18歳未満 パーセンタイル (p) BMI	18歳以上 BMI	膵外分泌不全	肝障害
正 常	p50以上	22以上	—	—
軽 度	p25以上p50未満	18.5以上22%未満	—	—
中等度	p10以上p25未満	16以上18.5未満	—	胆汁うっ滞型 肝機能障害
重 度	p10未満	16未満		16未満

表2. 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 (膵外分泌不全の場合)	骨量，血中脂溶性ビタミン濃度：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）

表3. CF患者の栄養管理（膵外分泌不全がある場合*）

膵消化酵素補充剤 (リパクレオン等)	毎食後（間食を含む）服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。
エネルギー量	基準値の1.3～1.5倍摂取する。
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）などを活用する。必須脂肪酸が不足しないように留意する。
脂溶性ビタミン	ビタミンA，ビタミンD，ビタミンE，ビタミンKを基準値の1.3～1.5倍摂取する。

*膵外分泌不全がない場合，BMIおよび血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する。

4) 肝硬変の治療

CFにおける肝硬変の病態はCFに特有なものではなく、他の胆汁うっ滞性肝疾患による肝硬変と同じである。

症状として、肝細胞機能の低下によるものと、門脈圧亢進に伴うものに大別される。肝細胞機能の低下による症状として、黄疸、低アルブミン血症および凝固因子の低下などが認められる。一方、門脈圧亢進症に伴う症状は、胃・食道静脈瘤、脾機能亢進症および門脈体循環シャントによる肺高血圧あるいは肝肺症候群などである。また、両者が複合して起こる症状として、難治性腹水および肝性脳症が挙げられる。

肝細胞機能低下に対する治療は、胆汁酸製剤などによる胆汁うっ滞の改善、分子鎖アミノ酸製剤の投与による低アルブミン血症の改善、ビタミンKの経静脈的投与および新鮮凍結血漿の輸血や血漿交換など病態にあわせた支持療法が中心である。

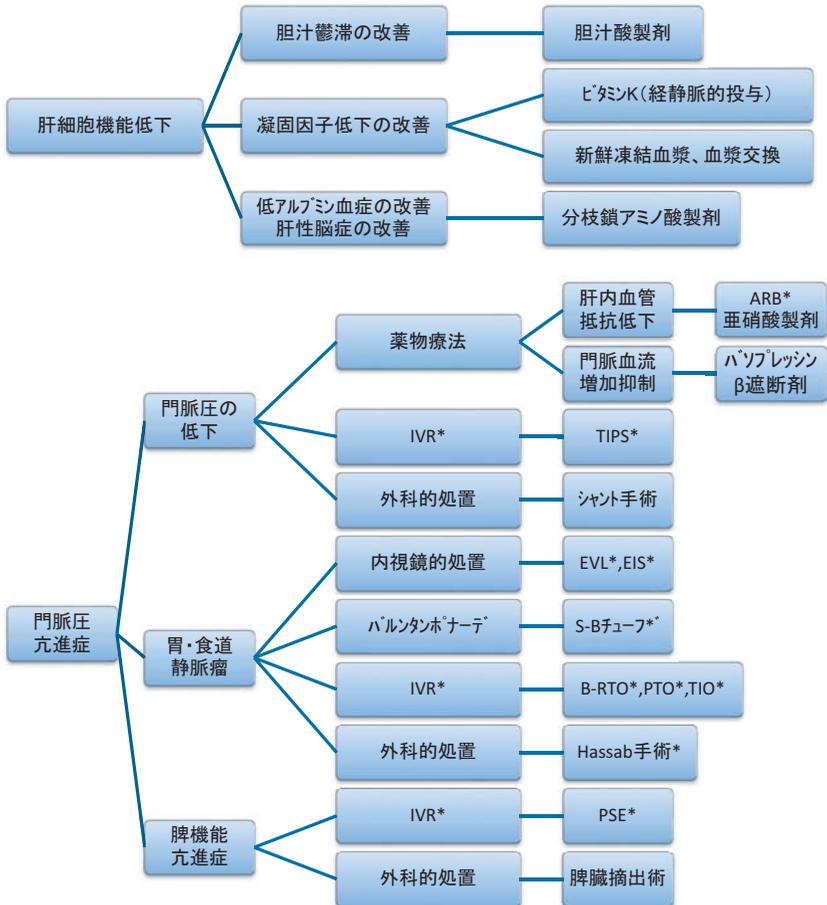
一方門脈圧亢進症に対しては、門脈圧の低下を目的に肝内血管抵抗を低下させる薬剤や門脈血流増加を改善する薬剤が用いられる。また、胃・食道静脈瘤の出血時には、ショックに対する集中治療を行いつつ緊急内視鏡によるEVL^{*}、EIS^{*}による止血を試みるが、内視鏡的な止血が困難な時にはバルンタンポナーデ法が適用される。門脈圧亢進症に対するIVR^{*}の手技としては、B-RTO^{*}、PTO^{*}、TIO^{*}などの塞栓術と門脈圧を減圧する目的でTIPS^{*}が行われる。外科的処置としては、血流遮断を目的としたHassab手術などの直達手術と、門脈血を迂回させるシャント手術がある。また、脾機能亢進症に対してはPSE^{*}や脾臓摘出術が行われる。

これらの治療法を組み合わせることにより肝硬変に伴う症状の改善をはかるが、いずれも根治的ではない。進行した肝不全やコントロールできない静脈瘤出血および肺高血圧あるいは肝肺症候群は、肝移植により治療が期待できる。また、CFでは他項で述べられるように肺病変に対して肺移植も適用されるが、肺と肝の同時あるいは異時性の移植も試みられている。

(鈴木 達也)

1. 日本門脈圧亢進症学会編集：門脈圧亢進症診療マニュアル，2015
2. Ikegami Toru, et.al. Surgery Today 2008; 38 (1): 26-29
3. Van De Wauwer C, et al. Transpl Int. 2015; 28 (1): 129-33

肝硬変の治療



進行した肝不全やコントロールできない静脈瘤出血および肺高血圧、肝肺症候群は、肝移植を考慮

* IVR: interventional radiology, TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt, EVL: endoscopic variceal ligation, EIS: endoscopic injection sclerotherapy, S-Bチューブ: Sengstaken-Blakemore Tube, B-RTO: balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, PTO: percutaneous transhepatic obliteration, TIO: trans-ileocolic obliteration, Hassab手術: 下部食道・胃上部血行遮断 + 脾摘術, PSE: partial splenic embolization, ARB: アンギオテンシンII受容体拮抗薬

B. 現 況

■ 第5回全国疫学調査から

CFの治療は、肺理学療法、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し、適切な抗菌薬を使うことが基本である。また、充分な量の消化酵素製剤を服用することにより、栄養状態を改善させ標準的な体格に近づける必要がある。全国疫学調査の個人調査票の解析結果から、わが国のCF患者の治療の実態をまとめた。

呼吸器治療薬 (表1, 表2)

tobramycinの吸入薬(2013年に国内販売開始)が36%の症例に用いられていた。tobramycinの吸入は緑膿菌感染に対して有効であり、米国のガイドライン¹⁾ではAランクに推奨されている。内服薬では、マクロライド系抗菌薬が48%の症例に用いられていた。抗菌作用と抗炎症作用を併せ持つとされ、azithromycinの長期投与は、緑膿菌感染のあるCF患者の急性増悪を予防し、肺機能を改善させる(Bランク)¹⁾。去痰薬では、Dornase alfa(DNase:2012年に国内販売開始)の吸入薬が56%の症例に用いられていた。気道内の膿性粘液中のDNAを分解して、喀痰として排出しやすくする働きがあり、肺機能を改善させる(Aランク)¹⁾。 β_2 アドレナリン受容体作動薬の吸入も有効である(Bランク)¹⁾。

消化器治療薬 (表3)

消化酵素剤は68%の症例に用いられていた。高力価のパンクレアチン製剤(リパクレオン[®]:2011年に国内販売開始)が68%の症例に用いられていた。

特殊療法 (表4)

CFの治療の基本である肺理学療法は28%の症例に施行されていた。経管栄養(EN)は12%の症例に施行されていた。

(石黒 洋, 小澤 祐加)

1. Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957-69.

表1. 使用された抗菌薬

内服	13/25	吸入	9/25
β -lactam	1	tobramycin	9
tetracycline	1		
macrolide	12		
sulfamethoxazole/trimethoprim	48		

表2. 使用された呼吸器治療薬

去痰薬		気管支拡張薬		抗アレルギー薬	
内服	10/25	内服	6/25	内服	1/25
ambroxol hydrochloride	4	tulobuterol	2	montelukast sodium	1
bromhexine	8	theophylline	1		
macrolide	1	procaterol	3		
吸入	15/25	吸入	5/25	吸入	2/25
Dornase alfa	14	procaterol	3	budesonide	1
bromhexine	2	formoterol	1	fluticasone	1
N-acetyl-L-cysteine	1	vilanterol	1		
		tiotropium	1		

表3. 使用された消化器治療薬

消化酵素剤	17/25
リパクレオン®	17
パンクレアチン	2
ベリチーム®	1

表4. 施行された特殊療法

在宅酸素療法	5/25	
肺理学療法	7/25	
栄養療法 (EN)	3/25	
手術療法	9/25	(イレウス3 肺移植4 副鼻腔炎2)

C. 特殊な治療

■ 肺移植

嚢胞性線維症 (CF) においては、気道の慢性感染をいかにコントロールするかということが、生命予後を決定する重要な因子となる。最近、ドルナーゼアルファ (プルモザイム[®]) やトブラマイシン吸入液 (トービイ[®]) がわが国でも承認されたことから、良好なコントロールが期待できるようになった。しかし、感染をゼロにすることは不可能であり、最終的に呼吸不全の状態に陥った症例に対しては、肺移植が有効な治療法となる。

わが国の肺移植は、肺移植認定9施設で行われている。1998年に国内初の移植が行われ、現在までに約400例程度が施行されている。国際学会で示されている世界の肺移植後5年生存率が50%程度であるのに対し、わが国の5年生存率は施設によっては80%前後という非常に良好な成績を残している。

肺移植には、生体肺移植と脳死肺移植がある。生体肺移植の場合、移植のタイミングを選ぶことができるということが最大の利点である。しかし、CFに対しては、両側肺移植が必要であることから、生体肺移植を選択する場合は、条件を満たすドナーが二人必要となる (図1)。年齢や血液型の条件を満たしても、健康な成人にメスをいれる必要があることから、決断は容易ではない。一方で脳死肺移植においては、待機時間の長さ (平均待機日数は約880日) が問題になる。登録後の1年生存61%、5年生存17%と、待機日数が長くなれば死亡リスクが高くなることから、移植を選択する時期の見極めが重要である (図2)。

肺移植後の死亡原因は、術後30日以内では感染によるものが最も多い。CF患者に対しての移植の際には、原因菌に対し有効な抗菌剤を残しておくことが重要である。日常の吸入や排痰などの継続により、急性増悪を防ぐことはもとより、急性増悪時に菌交代現象をできる限り起こさないような抗菌剤治療を常に意識することが移植の成否にも関わってくる。

移植後の長期生存例においては、CFの他臓器症状に対する管理以外に、慢性拒絶反応の出現や薬剤性の腎障害を避けるための、きめ細かい治療の継続が必要である。しかし、肺移植が成功すれば、患者の呼吸機能や活動レベルは劇的に改善することが期待される。

(東馬 智子)

1. 日本肺および心肺移植研究会：本邦肺移植症例登録－2015－ 移植 2015 (50) 175-178
2. 臓器移植 factbook 2013, 2014

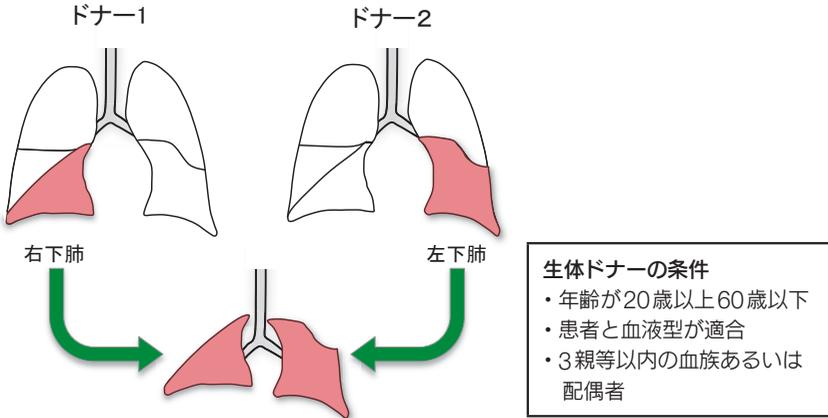


図1. 両側生体部分肺移植

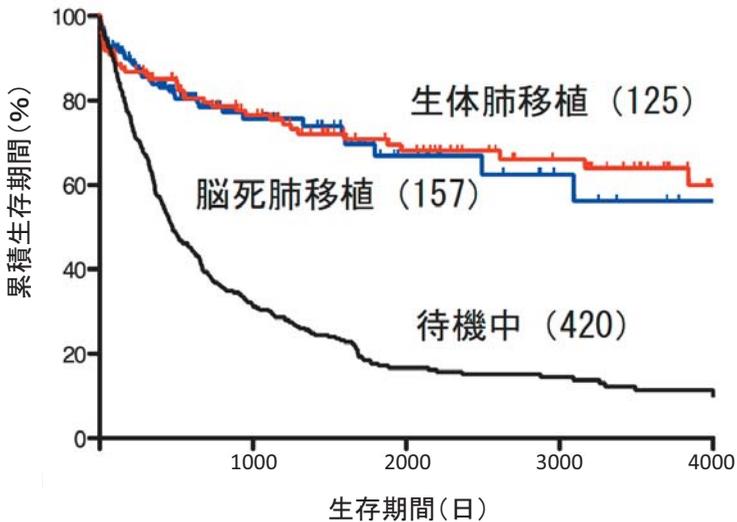


図2. 肺移植、非移植待機中の累積生存率 (2012年12月末時点)
2013臓器移植 factbookより

■ 新しい治療薬の開発

従来の対症療法に使用されてきた薬に加え、最近、嚢胞性線維症の原因となる変異CFTR分子に直接作用して、その機能障害自体を是正する薬物として、Ivacaftor¹⁾(商品名Kalydeco)およびLumacaftor²⁾が開発された。

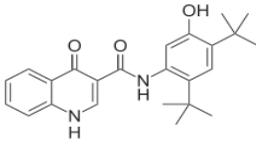
Ivacaftor¹⁾は、細胞膜上には発現するがチャネル機能が障害されているCFTR変異体(タイプIII)に結合して、チャネル開口を促す薬剤(potentiator)で、G551D変異をはじめ、S1251NやG1349Dなど8種類のタイプIII変異を持つCF患者での有効性が確認されている(表1)。

Lumacaftor²⁾は、白人種で最も頻度が高い Δ F508変異体(タイプII)が示す細胞内での翻訳後の蛋白成熟過程での分子的不安定性を、直接結合することによって是正して(corrector)、細胞膜上での発現を促すという狙いで開発された。Lumacaftor単独では臨床的有効性が認められなかったが、Ivacaftorとの併用によりホモ Δ F508変異CF患者のFEV₁%値を改善することが発見され、Lumacaftor/Ivacaftor合剤(商品名Orkambi)としてFDAに認可された(表1)。

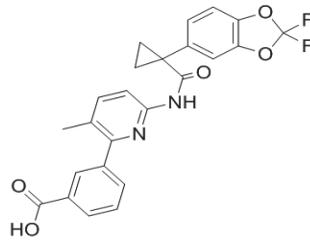
また、薬物療法の他に遺伝子治療も試みられ、CFTR遺伝子を封入した微小ナリポソームをネブライザーで患者に吸入させて、患者の呼吸上皮に機能するCFTRを発現させることにより、呼吸機能(FEV₁%)の改善が認められたとの報告がなされた³⁾。

(相馬 義郎)

1. Accurso F, et al. N Engl J Med. 2010 363: 1991–2003
2. Wainwright CE, et al. N Engl J Med. 2015 373 (3): 220–31.
3. Alton EW, et al., Lancet Respir Med. 2015 3 (9): 684–91.



Ivacaftor



Lumacaftor

表1. Ivacaftor および Lumacaftor の臨床試験

薬剤	臨床試験	変異	汗中Cl濃度変化	FEV ₁ 改善	体重・BMI改善
Ivacaftor	Phase II (2010)	G551D	-59.5 mmol/L	NS	NA
	STRIVE (2011)	G551D	-48.1 mmol/L	10.5%	2.7 kg
	ENVISION (2013)	G551D	-53.5 mmol/L	10.0%	2.8 kg
	KONNECTION (2014)	non-G551D G178R, S549N, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D	-49.2 mmol/L	10.7%	0.7 kg
	KONDUCT (2015)	R117H	-23.9 mmol/L	5.0%	NS
	DISCOVER (2012)	Δ F508homo	-2.9 mmol/L	NS	NS
Lumacaftor	Phase II (2012)	Δ F508homo	-8.21 mmol/L	NS	NS
Lumacaftor/ Ivacaftor	Phase II (2014)	Δ F508homo	NS	7.7%	NA
	TRAFFIC (2015)	Δ F508homo	NA	2.6%	NS
	TRANSPORT (2015)	Δ F508homo	NA	3.0%	0.36 kg/m ²

患者さんへの説明

A. 遺伝カウンセリング

嚔胞性線維症は、第7染色体上に位置する *CFTR* 遺伝子の変異が原因である。欧米白人では2,500人に1人発病する比較的頻度の高い疾患で、患者数は約30,000人と推定されているが、日本人では出生約60万人に1人の極めて稀な疾患である。常染色体劣性の遺伝形式の疾患であるため、両親は原則としてヘテロ接合性の変異 *CFTR* 遺伝子保因者であり、また患者の同胞（兄弟姉妹）が同病に罹患する確率は25%である。なお保因者は本症を発症することはない。

CFTR 遺伝子は27個のエキソンからなる比較的大きな遺伝子で、変異の種類も1,000種類以上報告されている。人種により頻度の高い変異が知られており、我が国の患者における解析では、exon 16-17bの欠失変異が最も頻度が高く（アリル頻度約25%：日本人特有の変異）、次いでp.Phe508del変異（アリル頻度約18%：欧米白人に多い変異）と報告されており、これらの変異解析だけで遺伝子診断が可能な場合もある。

CFTR 遺伝子上に病因変異が同定されれば、両親の保因状況の確認や同胞の早期診断に応用が可能である。同様に胎児の羊水細胞を用いた遺伝子検査により胎児診断（出生前診断）を行うことも、技術的には可能であるが、その検査の意義や限界、配慮すべき生命倫理について十分な説明が必要である。その際には、当該疾患の診療経験が豊富な医師と、遺伝医療に習熟した者（臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど）が協力してチーム医療として行うことが推奨されている。

（井原 健二）

1. Watson MS, et al. Genet Med. 2004; 6: 387-91.
2. 中莖みゆき, 他. 日本消化器病学会雑誌. 2015 ; 112 : A342.

B. 遺伝子検査に関するガイドライン

日本医学会は、2011年2月に「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を発表した。本ガイドラインは、医療の場において遺伝学的検査・診断を実施するために必要な総論的事柄をまとめている。ガイドラインの中の遺伝学的検査の留意点で *CFTR* 遺伝子検査に関連する項目は以下の通りである。

1) 個人遺伝情報の取扱いの原則

遺伝子検査に際しては、検査の対象となる遺伝子とその目的を明確にするとともに、事前に本人(又は代諾者)に十分な説明を行った上で文書による本人の同意(インフォームド・コンセント)を受けて検査を実施する。また厳格な管理の下で個人情報保護は確保されなければならない。

2) 発症患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査

発症者の確定診断等のために「診断的な意義が確立した遺伝学的検査」を実施する場合は、必ずしも倫理委員会の承認を必要としない。CFTR遺伝子検査は上記に当てはまると考えられるが、倫理委員会への申請については個々の施設の判断となるので所属する施設の方針に従う必要がある。そして、検査をオーダーする医師(日本医学会ガイドラインでは「主治医」)が患者や保護者に対してその検査の意義や限界について十分な説明を行う必要がある。

3) 非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査

疾患を発症していない人を対象として保因者診断・発症前診断・出生前診断を目的として遺伝学的検査を行う場合には、検査を行う前から遺伝カウンセリングを実施する必要がある。遺伝カウンセリング実施には、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝医療に習熟した者(臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど)が協力してチーム医療として行うことが推奨される。

特に特定の疾患の発症リスクの高い家系における出生前診断を進める際に考慮すべき事項としては、(1)重篤な単一遺伝子病の子どもを生んだカップルに対して適切な時期に次の子の希望を確認し次子の再発の可能性についての説明を受ける事を勧める(2)胎児治療や出生直後からの治療開始により良好な予後が得られる場合があることを説明する(3)有効な治療手段がない予後不良な疾患においては、出生前診断の目的が罹患児の場合の人工妊娠中絶につながる可能性があるので慎重に対応する、などが挙げられる。

(井原 健二)

1. http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1115_01.pdf

C. 子どもへの接し方

「ぼくには時間がない」。これは、CFの中学生A君の弁論文の一節である。この文章は、自分の将来を悲観したものではなく、自分の一日の生活時間を表現したものである。日中は、数回の理学療法の実施や午睡のため、A君が学校に通える時間は2時間程度に限られている。A君には、学校の休み時間に友と語らう時間もなく、部活に汗を流す時間もない。また、一人、自分の趣味を深める時間もない。本来、仲間との関わりを通して、自我を発達させていく思春期において、A君は大きなハンディを背負っているのである。それでは、CF児と接する上で、どのような点に配慮すればよいのだろうか。次のページの表に沿って、子どもへの接し方の基本を示す。

まず、乳児期に重要なことは、日頃からスキンシップに努め、表情豊かにコミュニケーションを行うことである。我が子がCFであると分かって間もない時期は、親はうつ的となってしまう、乳児との自然なコミュニケーションが失われがちである。特に、母親の負担が大きい時期でもあり、父親が積極的に母親をサポートすることが求められる。次に、幼児期に重要なことは、決して過保護にならず、その年齢に即した育児を心がけることである。ただし、この時期の子どもは、痛みを伴うような治療がなぜ必要なのかを十分に理解できず、何らかの罰を与えられているのではと誤解することも少なくない。医療スタッフのアドバイスなどをもらいながら、子どもなりに理解できるよう、治療について説明する必要がある。さらに、学童期・思春期において重要なことは、子どもの意思決定を尊重するためにも、CFの治療計画に子どもを参加させ、子どもの主体性を保障することである。困難な状況においても、自分で意思決定ができたという経験は、医療場面における無力感を避け、うつ気分を克服する上でも重要である。

(足立 智昭)

表. 発達段階ごとのCF児への接し方

乳児期

- 乳児にとって何が苦痛かをよく考え、見逃さないようにする
- 苦痛を最小限にするために、スキンシップに努め、抱っこしたり、やさしく声をかけたりする
- 毛布やぬいぐるみなど、触ってこちよい玩具などを与える
- おもちゃや絵本など、乳児が遊べる環境を提供する
- ベット上の生活でも、体を使った遊びなども工夫する
- 乳児の顔を見て、なるべく話しかける
- はいはい、つかまり立ちができるよう配慮する

幼児期

- はげましの言葉がけを多くする
- 過保護すぎないように、しつけには一貫性をもたせる
- 小さな選択をまかせ、自立心を育てる
- 泣いたり物を叩いたりする強い感情の表出を妨げない
- 入院時などは、使い慣れたおもちゃを身近に置く
- 基本的な生活習慣など、新しいスキルを身につける機会を与える

児童期

- 入院する場合でも、子どもが家族の大事な一員であることを気づかせる
- できるだけ、友人の訪問や手紙のやり取りなどを保障する
- 学校の宿題、勉強などがストレスとならないように配慮する
- 子どもの自立への欲求を理解する
- 本人による意思決定を尊重する
- 社会的ルールを尊重することを学ばせる
- ちょっとしたイタズラなど、児童期の遊びを保障する

思春期

- 特別扱いせず、“普通”に対応する
- 医師との話し合いなどに参加させ、過保護にならないようにする
- 継続して学校での勉強や活動に参加できるよう配慮する
- 目標をもたせる
- 友だちとの関係が継続できるよう配慮する
- 医療的な情報を伝えるタイミングや伝え方に配慮する
- 医療に対する抵抗は、この時期の典型的な反応であると認識する
- 映画を観たり、音楽を聴いたりといった気晴らしの時間を与える
- 鬱積した感情の表出を助ける
- 子どもが、死について考えたり、恐れたりすることを拒絶しない

A. CF登録制度

欧米の嚢胞性線維症(CF)患者の予後の改善に貢献したドルナーゼアルファ(プルモザイム[®]), トブラマイシン(トービイ[®]), パンクレアチン(リパクレオン[®])が, 2011年以降わが国で発売になり, わが国のすべてのCF患者に必要な薬を提供し, 効果を検証し, 副作用に速やかに対応する体制を構築する必要があった。また, CFは, わが国では稀な疾患であるため診療に必要な情報が限られていた。そこで, CFの診断と治療に関する最新の情報を主治医, 研究者, 事務局の間で共有するために, 2012年に, 難治性腭疾患に関する調査研究班によって, CF登録制度が立ち上げられた。栄養学の専門家, CFTRの専門家なども参加している。

ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)には, 診断あるいは治療に関する助言のできる相談医, 汗試験, 遺伝子診断などを提供できる協力施設, 治療薬に関する情報などが掲載されている。

(石黒 洋, 成瀬 達)

1. 個人情報の保護のための取り決め

- 1) CFは稀少疾患であるため, 注意をしないと個人が特定される恐れがある。事務局, 主治医, 相談医, および製薬会社は, 登録制度を利用するにあたり, 患者の個人情報を保護するため最大限の配慮をする。
- 2) 調査研究において得られた情報のうち, 患者個人が特定される恐れのある情報は公開しない。調査結果は, 患者個人が特定されない報告書または論文として公開する。
- 3) 事務局には患者の重複などを確認するために, 必要最小限の個人情報を保管するが, 個人情報保護のために情報管理者を置く。

2. 利益相反に関する取り決め

- 1) 事務局, 主治医, 相談医, および製薬会社は, 登録制度を介して知り得た情報は患者のためにのみ用いる。
- 2) 本登録制度で得られた内容を学会や論文に発表する時は利害関係を明示し, 必要に応じて研究班の班長の了解を得る。

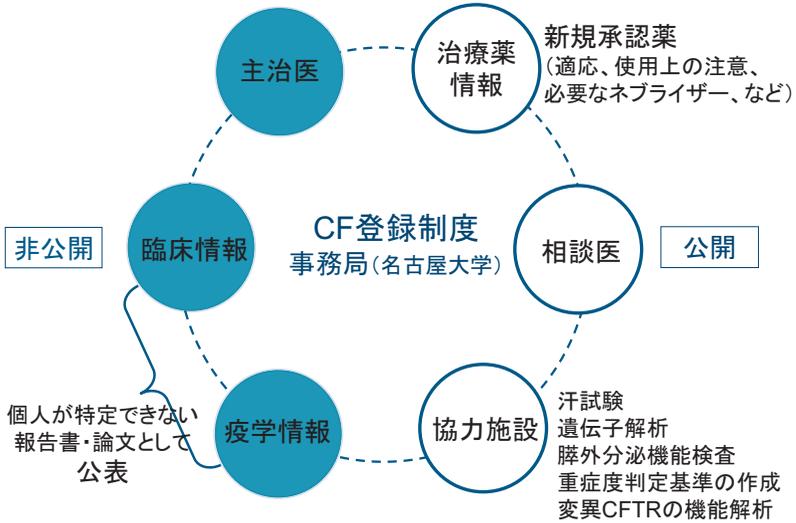


図1. 嚢胞性線維症 (CF) 登録制度の構成

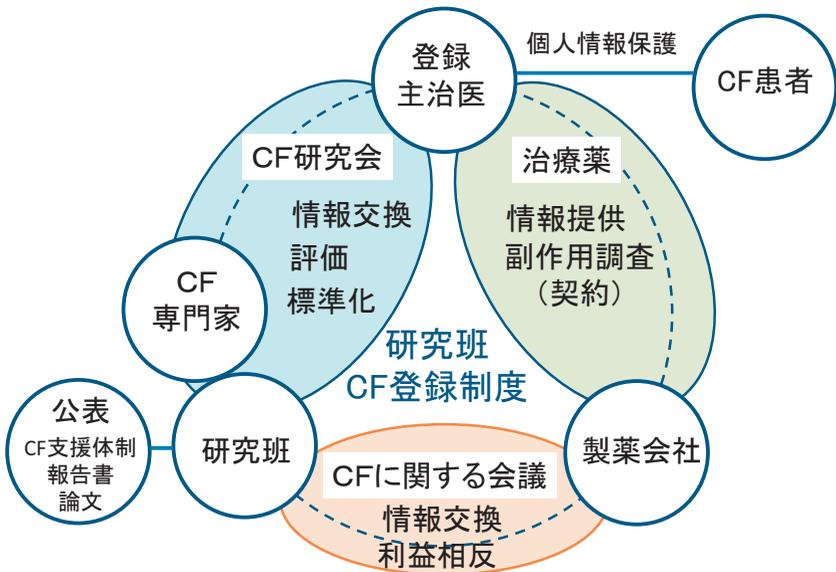


図2. 嚢胞性線維症 (CF) 登録制度をめぐる情報の流れ

B. CF家族会

肺嚢胞線維症(嚢胞性線維症)は、欧米ではよく知られた遺伝病ですが、黒人、東洋人では稀とされています。日本では極めて症例の少ない疾患のため、情報も少なく、同病者同士知り合う機会もありませんでした。2000年秋、一人の患者の母親が作ったホームページを通して仲間たちが出会い、メーリングリストを開始。2001年4月、「嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis)患者と家族の会」を結成しました。2009年には肺嚢胞線維症の治療環境を実現する会(CFの会)と共同して未承認治療薬の国会請願を行い、65000筆を超える署名を集め、3種類の治療薬が日本で使用できるようになりました。この事により大きく患者と家族の生活の質は改善されつつあります。活動にご協力いただきました皆様には大変感謝いたします。翌2010年には宮城県仙台市にてCF支援コンサートを開催、その際にはアメリカより力強いサポートを下さるイザベル・アナベル姉妹と全国からCF家族が集合し、絆を感じた1日を過ごしました。この活動後、一度は休会しておりましたが、2015年7月に国の難病指定を受け、名古屋大学にて、患者家族を含めた研究会を開催いたしました。そして、その際に患者と家族の会の必要性を再確認し、再始動するに至りました。

未だ根治的な治療法は確立されておりませんが、近年、治療研究の進歩によって、確実に平均生存年齢は延びてきています。しかしながら、生涯に渡る闘病生活は長く辛く、時には不安やストレスに押しつぶされそうになります。周囲に理解されずに、いらだちやもどかしさを覚えることもあるでしょう。そんな時、不安や悩みを語り合い、分かち合える仲間は心の支えです。これからもみんなで支え合いながら、少しでも質の高い医療を受けられるように、安心して生活していけるように活動していきたいと考えています。

(CF家族会事務局)

◆活動内容

1. メーリングリストなどを通しての、会員相互の情報交換および交流
2. 治療研究の推進、医療体制、社会保障の充実をめざすための国や関係機関への働きかけ

◆入会資格

1. 正会員 … 本人および家族
2. 賛助会員 … 本会の趣旨にご賛同いただける方

◆年会費

1. 正会員 … 3,000円
2. 賛助会員 … 1,000円

◆連絡先

<http://jcfm.jimdo.com/>

C. 難病情報センター

難病情報センターは、難病の解説や各種制度の概要及び相談窓口、連絡先などの情報を、厚生労働省などの支援により、ウェブサイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>) 上で公開している。一般利用者向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針、よくある質問と回答(一般利用者向け)を見ることができ、毎年更新される。また、診断基準と臨床個人調査票(医療費助成の申請に必要)をダウンロードすることができる。

(石黒 洋)

The screenshot shows the homepage of the Japan Intractable Diseases Information Center. The header includes the logo and navigation links for 'サイトマップ' and 'English'. A blue navigation bar contains links for 'お知らせ', '国の難病対策', '病気の解説', '患者会情報', and '指定難病一覧'. Below this, a breadcrumb trail reads 'HOME >> 病気の解説(一般利用者向け) >> 嚢胞性線維症'. The main content area features a large blue header for '嚢胞性線維症' with the subtitle 'のうほうせいせんいしょう'. Below this are three colored boxes: a blue box for '病気の解説 (一般利用者向け)', a green box for '診断・治療指針 (医療従事者向け)', and a yellow box for 'FAQ (よくある質問と回答)'. A note below these boxes states '(認定基準、臨床調査個人票の一覧は、こちらにあります。)'. A light blue box contains the heading '1. 「嚢胞性線維症」とはどのような病気ですか', followed by the text: '全身の粘膜の塩化物イオン(用語解説参照)の輸送能力が遺伝的に弱いため、生まれて間もない頃から、気管支、消化管、鼻管(用

D. 海外の情報

欧米では、単に嚢胞性線維症(CF)の医療が進んでいるだけでなく、CF患者とその家族を支援する包括的なシステムが確立されている。たとえば、1955年に設立されたアメリカのCF Foundationは、CFに関する医療情報の提供、CF研究機関に対する資金的援助を行うばかりでなく、立法府に対するロビー活動も行うNPOであり、その財政規模は大企業と肩を並べる。CF Foundationほどの規模ではないが、他の欧米諸国にも、CF患者と家族を支えるNPOが多数存在しており、CF医療チームとの連携のもと、それぞれインターネットを通して、患者と家族が必要な情報を提供している。たとえば、イギリスのCF Trustのホームページには、利用者が、「CFと診断されたばかりの子どものお親」なのか、「CF患者」なのか、あるいは「CF患者の教師」なのか等を選択するアイコンがあり、その利用者が必要としている情報に直接アクセスすることができる。あるいは、上記のCF Foundationのホームページには、「移植」、「治療と療法」、「心の安定」、「保険の案内」等のアイコンがあり、それぞれ最新の情報にアクセスできる。加えて、いずれのNPOのホームページにおいても、患者、家族がネット上で交流できるシステムがあり、対面による感染の危険性もなく、情報交換を行えるようになっている。

実際のCFの治療は、欧米各国とも、先進的な治療を受けることができるCFセンターで実施されている。広大な国土を持つアメリカでは約120カ所、日本の7割程度の面積であるイギリスでは4カ所、日本の九州ほどの面積であるデンマークでは2カ所のCFセンターが置かれている。この度、日本初のCFセンターが、名古屋大学病院に設置されることになった。国内のCF医療に関する情報が集約されことにより、日本のCF医療の水準が格段に向上することが期待される。

(足立 智昭)

Latest news



22.12.15

Remembering Alice

Candlelit carol service dazzles hundreds of guests.



21.12.15

Elle is a Christmas star!

Nine-year-old shines spotlight on organ donation with Christmas wish.



11.12.15

The world's toughest row

Two teams strike out in the open ocean for the Trust.

▶ See more news



CF Trustのトップページから (<http://www.cysticfibrosis.org.uk>)



CF Foundationのトップページから (<https://www.cff.org>)

主治医からのアドバイス－1

【囊胞性線維症の典型的な経過】

主 訴：増悪する咳嗽

現 病 歴：在胎37週，出生体重3200g. 周産期に異常なし. 1歳頃より便中に油が浮き，排便回数が一日に5～6回と多いことに気づく. 1歳半頃より気管支炎を繰り返し，毎回治癒までに時間を要した. この頃より体重増加の不良に気づく. その後起床時に痰の絡む咳嗽が続いた. 4歳頃からは湿性咳嗽が増悪し，労作時呼吸困難のため臥床することが多くなる. 近医で，ミノサイクリンの投薬・気管支喘息としての治療が行われたが，咳嗽悪化するため当院受診となった.

家 族 歴：父・母・姉(7歳)は健康 父方の祖母：肺線維症

既 往 歴：4歳で脱肛を指摘され，用手整復を施行されている.

入院時現症：身長97.5 cm(－1.5SD)，体重11.9 kg(－2.2SD)と成長障害を認めた. 体温37.8度 咳嗽による呼吸困難のため動けなかった. 皮膚は乾燥し，右内眼角に表皮剥離を認めた. 軽度の眼球突出，口唇チアノーゼ，充血腫大した扁桃を認めた. 胸部は樽状胸郭を呈し，呼吸運動に乏しく腹式呼吸であった. 吸気時肋間陥没と呼気時に短く途切れるような努力様呼吸を認めた. 聴診上，全肺野で呼吸音が減弱し，左下肺野を中心にcoarse crackleを聴取した. 腹部は膨隆し，鼓音を認めた. 肝臓・脾臓は触知しなかった. 手足はバチ状指とチアノーゼを認めた. 脱肛・痔核は認めず.

検 査 所 見：末梢血液像，生化学，免疫能，凝固能検査で明らかな異常なし.
 α 1-antitrypsin：364 mg/dl(170 - 274)

咽頭培養：Pseudomonas aeruginosa(+)

Candida albicans(+), 抗酸菌(-)

尿検査：蛋白(+), ケトン(+/-)

糞便検査：黄褐色軟. Sudan III染色で多量の脂肪球を認める.

ABG(RA)：pH 7.409 PCO₂ 31.2 Torr PO₂ 50.0 Torr

汗中電解質検査：Na 100 mEq/L Cl 87 mEq/L

(成人の典型例では汗中Cl濃度が70 mEq/L)

を越えればCFと診断できる)

胸部単純X線：左下肺野により強い両肺のびまん性粒状影，索状影

胸部単純CT：両肺全体に渡る気管支拡張像，一部嚢状に拡張した気管支，mucoïd impactionを認めた。

鼻腔・耳腔検査：副鼻腔炎，鼻ポリープ，中耳炎を認めず。

聴力検査：両側で軽度の伝音性障害

遺伝子診断：PCR検査 両対立遺伝子共にF508欠損は認めず。他の遺伝子変異は不明。

治療経過：嚢胞性線維症と診断し，各種治療を行った。

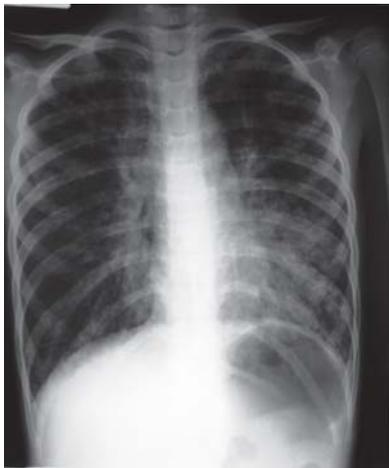
膵外分泌不全に対しては，4歳時より腸溶性膵酵素製剤と総合ビタミン剤の投与を行い，便回数は一日二回程度，便中脂肪も減少した。

呼吸器感染に関しては，幼少児より，緑膿菌の喀痰排出が持続し，カルバペネム系を含む各種抗生剤を使用し感染コントロールを行った。感染の寛解期には，外来にてエリスロマイシンの少量持続投与(20mg/kg)を基本とし，一時アジスロマイシンも使用した。

9歳時には咽頭培養でMRSAが検出されるようになり，長時間作用型β2刺激剤と喀痰溶解薬を併用しつつ，抗MRSA剤を含む各種抗菌薬を用いるも呼吸器感染の再発・寛解を繰り返し徐々に呼吸状態は増悪した。また，経過中，両側にわたる自然気胸を繰り返した。

発育障害，低体重がみられ，徐々に全身状態が悪化し，17歳(身長135 cm，体重20 kg)時に在宅酸素を導入した。約1ヶ月後，肺炎から呼吸不全が増悪し，各種抗生剤使用するも改善なく死亡された。

(田中 一大，横山 俊彦，野村 史郎)



9歳時 胸部単純X線

左下肺野により強い両肺のびまん性粒状影、索状影、気管支壁の肥厚がみられる。



14歳時 胸部単純X線

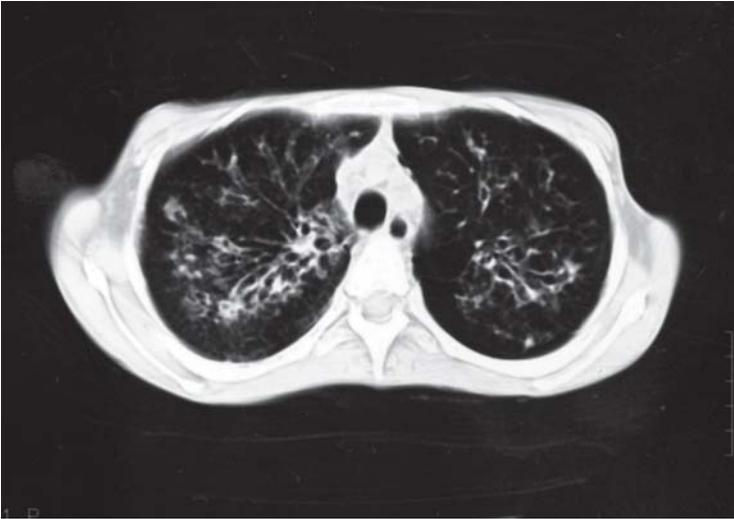
発熱・咳嗽あり。
両肺の過膨脹，びまん性粒状影、索状影の増悪がみられる。



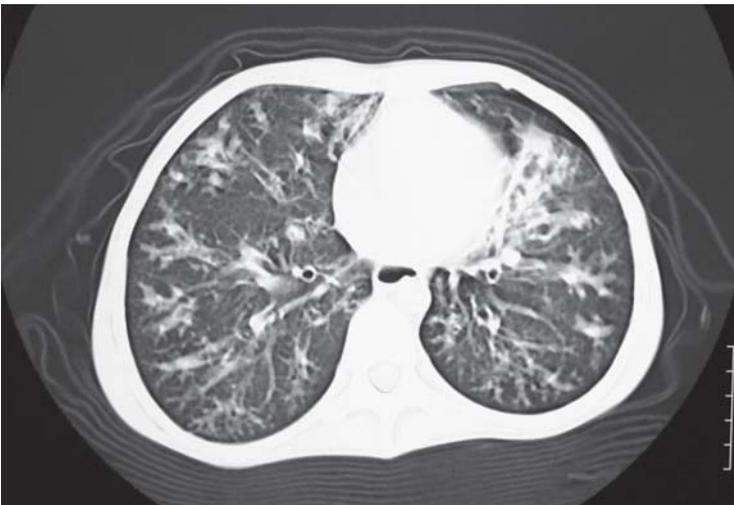
17歳時 胸部単純X線

呼吸苦あり。
両肺野にわたる高度の気管支拡張像，左上肺野に斑状の浸潤影がみられる。

14歳時 胸部CT 発熱・咳嗽あり。



両肺全体に円筒状または数珠状に拡張した気管支を認め、両側肺尖部に嚢胞性変化あり。左肺に気胸あり。



気管支壁は肥厚しており、両側肺底区ではmucoid impactionを認めた。

主治医からのアドバイス－2

【嚢胞性線維症患者の乳児期・幼児期における成長障害に対する治療の工夫】

《診 断》

嚢胞性線維症は、本邦では非常に稀な疾患である。既知の疾患では説明できない臨床経過に疑問を持つことが診断する糸口となる。しかし、スクリーニング検査としての汗Cl⁻濃度測定はエキスパートを頼らなければならず容易ではない。我々は慎重に除外診断を行い、遺伝子診断により確定できた症例を経験した。低コレステロール血症が特異的で診断にいたる経過で難渋した。

症例は10ヵ月女児、両親は日系ペルー人、家族歴に特記すべきことなし。1ヵ月時より軽度の下痢が(2～4回/日)あり、生後8-10ヵ月まで気管支喘息の診断にて前医入院治療を受けた。この時脂肪便、低コレステロール血症(T. Cho 37～94 mg/dl, 中性脂肪 26～188 mg/dl, HDL-C 8～14 mg/dl, LDL-C 19～26 mg/dl), 肝腫大(AST 77～247 IU/l, ALT 35～149 IU/l, γ -GTP 87～140 IU/l, PT 60～70%, Alb 3.1～3.7 g/dl)が指摘された。低 β リポ蛋白血症の暫定診断を受けたが、後に遺伝子検索にて否定された。10ヵ月時より当科にて改めて喘鳴を伴う呼吸困難の治療および原因疾患の精査を行なった。①慢性気管支炎による強い呼吸障害とそれに伴う経口摂取困難②それによる低栄養と発育不全③腓外分泌障害による脂肪吸収障害による低コレステロール血症④脂肪蓄積による肝腫大(図1C)⑤欧米白人種系に焦点を絞って、一元性に説明可能な基礎疾患の検索を網羅的に行なった。血清・尿アミノ酸分析、血清有機酸分析、尿中ムコ多糖分析、糖・ガラクトース・グルカゴン負荷試験、血清カルニチン・銅・セルロプラスミン・ α -anti-trypsin測定等から行なったがいずれも正常値、正常反応であった。最後に嚢胞性線維症が強く疑われた。汗Cl⁻測定は、患児の臨床状態と測定機器の問題から困難であった。このためCFTR遺伝子解析より診断を試みた(名古屋大学成瀬達先生に依頼)。結果、1609delCA (I502X)/Q542Xの変異を得て、確定診断をした。

外国人居住者が増加しその子弟を診療する機会が増えている。人種による有病率を意識することも診断する上で重要である。

(遠藤 彰)

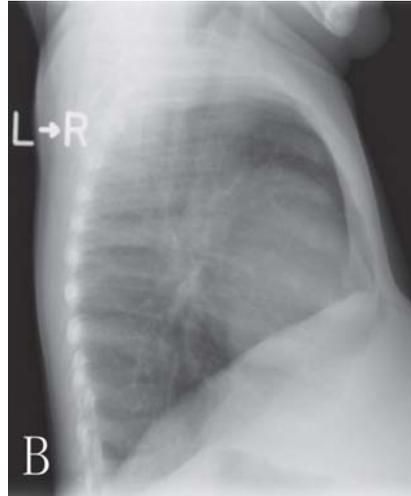
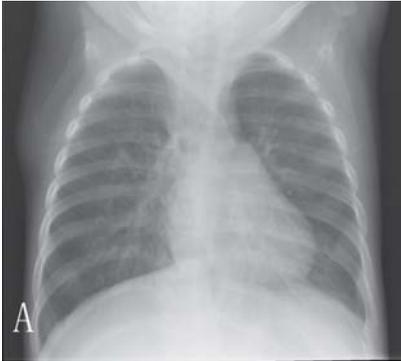
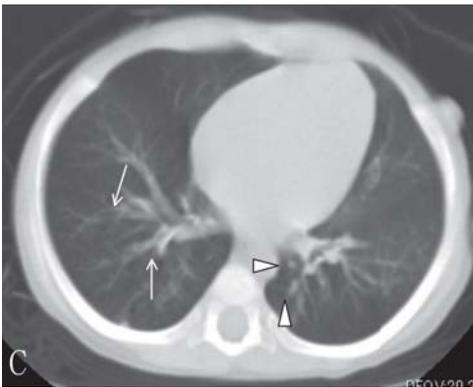


図1. A, B : 1歳時, 胸部X-P像.
横隔膜は平坦化し, 気管支壁の肥厚, 気管支周囲への浸潤像が見られる. 前後径は増大している.



C : 1歳時胸部CT像.
気管刺激は肥厚し, 気管支拡張像(→)と粘液栓(▲)見られる.



D : 2歳時, 腹部CT像.
肝臓内の実質濃度は不均一に低く, 結節状の脂肪浸潤像が見られる.

《治療》

むせ返りが激しいために栄養摂取困難となり発達発育不全を呈しているため、気道浄化と経口摂取増量を目的とする治療を初期から試みた。

1. 気道浄化

幼児期の気管喘息治療に基づいた、ステロイド剤の静注と継続的な吸入、 β 刺激剤は効果に乏しかった。診断後はマンニトール吸入を行い、7歳時よりドルナーゼアルファの吸入を開始した。幼児期の呼吸器感染は、炎症所見の乏しい(CRP 0.07-0.69 mg/dl, WBC 10,000 -19,000 μ l)発熱が咳嗽増悪時に断続的にみられ、緑膿菌感染によるものだった。緑膿菌に対する抗菌剤を長期間(10日)使用することにより呼吸困難が軽減し、このことが初期の気管支浄化に最も有効であった。クラリスロマイシンによる予防内服を行ない、トブラマイシン吸入を7歳時よりドルナーゼアルファ吸入を開始した。これらにより2歳以降は入院を必要とする呼吸困難は無くなった。胸部レントゲンは改善し、肺機能は維持できている。

2. 発育不全

幼児期の体重増加不良は、咳嗽による摂取量不足、多呼吸による消費エネルギーの上昇によると考えられた。このため、食品形態をむせ返りの少ないものにし段階的に摂取エネルギーを高めたところ、体重は漸増した(経過図)。呼吸状態の安定と体重増加が得られ、発育発達の促進、身長増加が見られた。しかし、5歳以降より再び身長増加が停滞した。甲状腺ホルモン値、成長ホルモン分泌能は正常、血清IGF-1値34 ng/ml(<-2.0SD)と低値だった。7歳時にドルナーゼアルファとトブラマイシン吸入、高活性消化酵素(パンクレリパーゼ)を開始した。BMI-SDS、血清IGF-1値、FEV1%に変化はなかったが、身長増加促進が得られた。新たな吸入剤が呼吸機能を維持し、エネルギー消費の改善が得られたことによると考えられた。

3. 胆汁うっ滞性肝硬変

初期にみられた脂肪肝は胆汁うっ滞によるもので、ウルソデスオキシコール酸投与を行っている。肝逸脱酵素の上昇、脾腫による白血球・血小板の低下がみられ、今後肝移植の適応を考慮する必要がある。

(遠藤 彰)

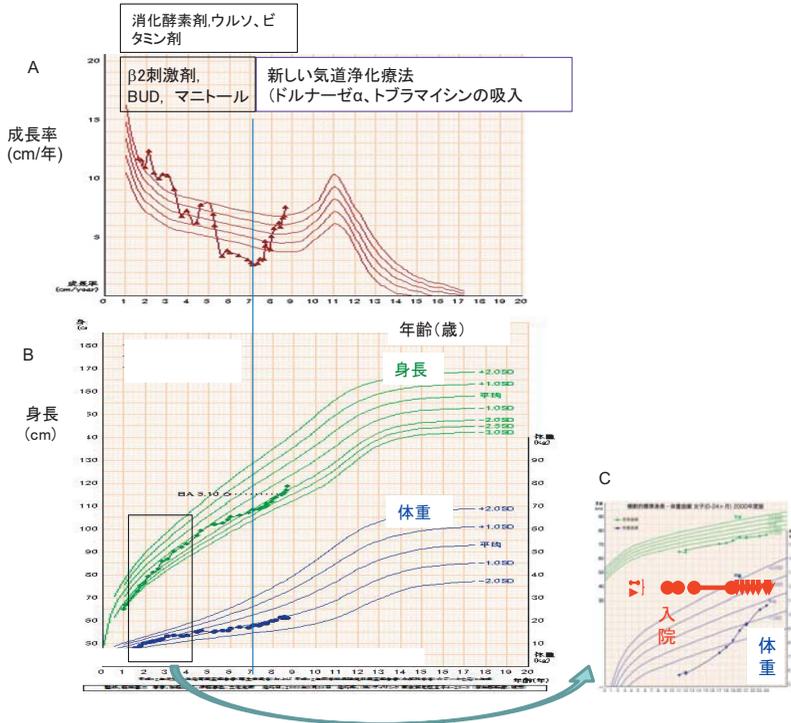


図1. 臨床経過

A. 成長率 (A), 成長曲線 (B) : 5歳から7歳まで成長率が減少した。7歳時, ドルナーゼαとトブラマイシン間欠的吸入を開始し, グルココルチコイド吸入を中止した。治療変更後より身長増加がみられ, 身長は-2.33から-1.96 SDへ改善した。乳児期成長曲線 (C) : 食事形態の工夫, 初期の気道浄化療法により食事摂取量が増加し, 体重増加が短期間に見られた。

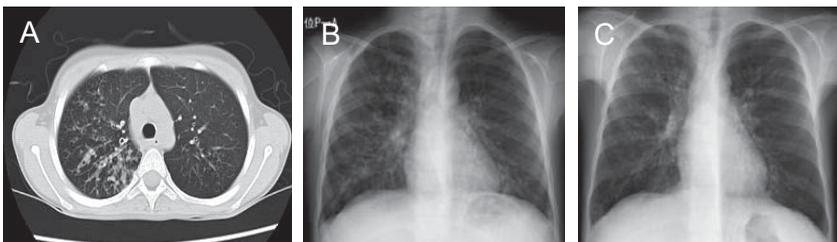


図2. 新たな気道浄化療法前後の胸部CTとレントゲン像

A, B : 7歳10カ月, 中枢側の気管支の拡張, 壁肥厚と末梢細気管支拡張を認める。C : 8歳8カ月, 中枢側の気管支陰影像が減少

【胎便性イレウスで発症した新生児嚢胞性線維症の診断】

症例は生後1日目の女児，出直後より腹満が著明で，腸閉塞の診断で同日開腹術を行った．回腸腸間膜の部分欠損と極めて粘稠で数珠状の胎便が回腸内に充満(図1 & 図2)していたため，拡張部位にて回腸瘻を造設した．Cystic fibrosisを疑い，新生児期に発汗試験を行ったが，汗の採取が困難で新生児期の診断には至らず，便中トリプシン活性の測定結果を診断の参考とした．肺合併症の予防と消化・吸収障害に対し，粘液溶解剤と膵酵素剤の投与を行いつつ，経静脈的栄養管理により体重増加を認めた．生後6ヶ月目に汗の電解質測定を施行し，Cl⁻濃度は高値を示した．また遺伝子解析も施行し家族性に遺伝子変異【患児は1540del110遺伝子(父由来)，M152R遺伝子(母由来)のヘテロ接合体】を認めたことより確定診断をした．腸瘻閉鎖後10年の現在，経過良好である．

本症の診断は，遺伝子診断のほかに，定量的汗試験(QPIT)による汗の電解質濃度測定が有用である．我々は，新生児期より本法により汗の採取を数回試みたが，十分量(約120 μl)の汗を採取することができなかった．最終的には，生後約6ヶ月時に患児にサランラップを巻き付け真夏の無風で湿度の高い日中に外出させ，大量に発汗したところを，額や頸部に直接ヘマトクリット管をつけて汗を採取した．また，われわれは，補助診断に便を用いた膵外分泌能の簡易的な指標としてゼラチンフィルムテストを施行した．このテストはゼラチンフィルム(われわれは，未使用のX線フィルムを利用)上にのせた便中のトリプシンによってゼラチンが溶解する事を利用し，その濃度差によってフィルムの溶解度が異なるというものである．このテストは便を用いることにより，患児に侵襲を加えることなく頻回に測定できるのが利点である．

治療は対症療法が中心であった．胎便性腸閉塞に対しては，ガストログラフィンや粘液溶解剤(2～4%のN-アセチル-L-システイン)の経口・経腸投与を行い，通過性不良の場合は外科的治療として，洗腸の後，腸瘻を作成した．術後，粘液溶解剤の経口投与によって粘稠な便による通過障害を予防した．消化吸收障害に対しては腸溶剤の膵酵素を含むエクセラゼ顆粒を大量投与した．投与量は通常ミルク120 mlに対し顆粒0.1 g相当であるが，近年膵酵素製剤の大量投与による結腸の炎症性狭窄が報告されており，定期的な検索が必要となる．栄養障害に対しては高蛋白，高カロリー食を与えたが，



図1. 生後1日目 腹部注腸造影写真

右上腹部に拡張した腸管ガス像と、結腸全体にわたるmicrocolon像，上行結腸付近に停滞した念珠状胎便像を認めた。



図2.

腸管内は非常に粘稠な胎便の充満を認めた。

個々の患者の脂肪吸収能力に応じた脂肪摂取量を決定すべきである。我々は、数社から供給されているCF用ミルク（雪印S-25-1，森永ML-3，MP-3など）を使用し順調な体重増加を得たが，欧米では膵酵素製剤の併用によって通常のミルクでも栄養管理が可能とされている。

（連 利博）

1. 棚野晃秀，他．診断と治療に難渋し，家族内に遺伝子変異が確認されたCystic fibrosisの1例．日小外会誌 2002；38（1）：26-30.

■ CF用ミルクの情報

吸収障害を持つ小児のために開発された，乳蛋白消化物，中鎖脂肪酸トリグリセリド，水溶性多糖類をおもな成分とするミルク．国と乳業会社が協力して行っている先天性代謝異常症治療用ミルク関係事業として開発・供給されている特殊ミルクの一つ．CF用ミルクとしては，現在，ML-3が入手できる．社会福祉法人恩賜財団母子愛育会の特殊ミルク事務局が供給の業務を行っている．入手方法などの情報は，恩賜財団母子愛育会のホームページに記載されている (<http://www.boshiaiikukai.jp/milk>)．

主治医からのアドバイス－4

【長期間フォロー中の嚢胞性線維症患者の治療経過】

妊娠37週，2418g，吸引分娩で出生。胎児エコーで腹部膨満を指摘されていた。日齢1に先天性小腸閉鎖の診断で，約20cmの回腸切除術を施行された。3ヶ月頃より難治性下痢，気管支炎症状が続くため入院加療。改善しないため4ヶ月時に東北大学病院小児科入院となった。長引く咳，脂肪便より嚢胞性線維症が疑われ，汗中クロールを測定したところ96 mEq/Lと増加しており診断された。難治性下痢に対しては中心静脈栄養管理とし，呼吸器感染症に対しては抗生剤が投与された。3歳時に中心静脈栄養から離脱し，経管栄養（エレンタールP，ML-3）併用で退院となった。

外来では食事療法として食事に加え経腸栄養剤（エレンタールP，ML-3，エンシュア・H）を使用した。内服薬はビタミン剤（パンビタン，カチーフN，ユベラ，アルファロール），去痰剤（ムコダイン，ビソルボンなど），気管支拡張剤（ホクナリン，メプチンなど），消化酵素剤（ストミラーゼ，ペリチームなど）を基本とし，吸入療法（メプチン，ビソルボンなど），理学療法を併用した。

8歳より当時治験薬であった高力価パンクレアチン製剤（Creon）服薬開始した。10歳よりは個人輸入でrhDNase（商品名 Pulmozyme）による吸入療法開始し，15歳よりトブラシンの吸入療法（4週間使用，4週間休薬），高張食塩水（5%）による吸入も開始した（表1）。

デンマークで行われている多剤抗生剤による強化療法を16歳より開始した。表2に示す薬剤を3ヶ月毎に14日間連日投与するものである。感染症状は一時改善したが，約1年経過した頃より症状の増悪が見られるようになった。呼吸機能検査ではFVC 72.3%，FEV1.0 47%であり，CT上気管支拡張，壁肥厚を認めた（図1）。これらの処置でも慢性的な感染のコントロールに難渋したため，21歳時に脳死肺移植の待機患者として登録した。22歳で移植が実施され（京都大学），現在7年を経過している。

（大浦 敏博，坂本 修）

表1. 特殊治療

薬剤	1日投与量	投与法
Creon	6g (240000単位)	毎食後経口投与
Pulmozyme (dornase alfa)	1 アンプル (2.5mg)	吸入
高張食塩水 (5%)	3～4回	吸入

注：Creonは治験薬として投与した。

Pulmozymeは家族が個人輸入して使用していたが高額な薬剤であり、IPVと高張食塩水による吸入でも同等の喀痰排泄が得られそうだとの理由で2007年2月より中止してした。

表2. 抗生剤強化療法に使用する薬剤

薬剤	1日投与量	投与法
リファンピシン	600mg	経口, 分2
ミノマイシン	150mg → 200mgへ増量	経口, 分2
トブラシン	180mg → 270mgへ増量	点滴静注, 分2 → 分1へ
メロペン	1.5g → 3gへ増量	点滴静注, 分3
トブラシン	180mg → 360mgへ増量	吸入, 分2

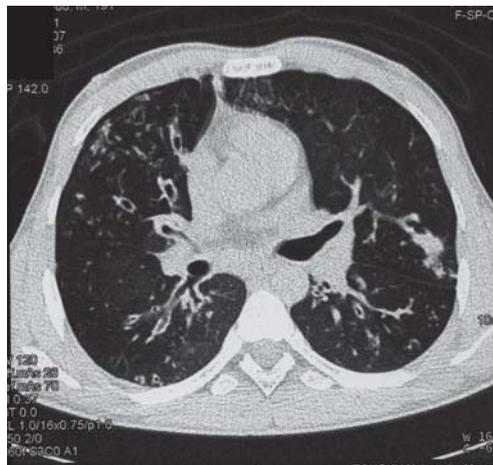


図1. 19歳時の胸部CT所見

主治医からのアドバイスー5

【CFの鑑別から治療まで】

主 訴：多量の膿性痰，陥没呼吸，体重増加不良

既往歴：胎便性イレウスを含めて腸閉塞性疾患の既往なし。

現病歴：2歳から緑膿菌による肺炎を繰り返した。2歳3か月，CT検査にて，両側上顎洞炎，気管支拡張症を認めた。原発性免疫不全症を疑い精査を行ったが，抗体産生不全，細胞性免疫の異常，補体の異常，好中球異常症等は認めなかった。次に，原発性線毛運動不全(PCD)を疑い，鼻腔一酸化窒素(NO)濃度測定，鼻粘膜生検，遺伝子検査を行ったが異常はみられなかった。緑膿菌感染症のコントロールができず，初診から1年4か月間に肺炎のため9回の入院加療を要した。徐々に低酸素血症が進行し，在宅酸素療法が必要となった。CFを疑い，みよし市民病院と名古屋大学に精査を依頼した。汗中Cl⁻濃度は110mEq/lと高値，便中エラスターゼ濃度は51μg/gと低値，CFTR遺伝子解析では，父由来のH1085R変異，母由来のL441P変異を認め，CFと診断が確定した。確定診断後，ドルナーゼアルファとトブラマイシンの吸入，パンクレリパーゼ製剤の内服を開始した。治療開始2週後から呼吸音はほぼ正常となり，日中の低酸素血症は軽快した。3か月後から在宅酸素療法を中止できた。胸部CTは治療開始前(図1)と比較し，治療開始6か月後(図2)では粘液栓，consolidationは著しく改善していた。現在，治療を開始して約2年が経過するが，呼吸器感染症の急性増悪を認めず，健常児とほぼ同様の日常生活を送っている¹⁾。

考察：自験例は多呼吸，陥没呼吸，多量の膿性痰，低年齢で進行する気管支拡張症，緑膿菌を起炎菌とする繰り返す肺炎，体重増加不良といったCFに特徴的な所見を複数認めていたが，初診から確定診断までに1年6か月を要した。CFは日本人には極めて稀な疾患であること，発汗試験が普及していないことから，本疾患の鑑別が後回しになってしまったことは反省点である。CFを疑う10の徴候²⁾も参考にし，まずは本疾患を疑うことが重要と思われる。

(村上 至孝)

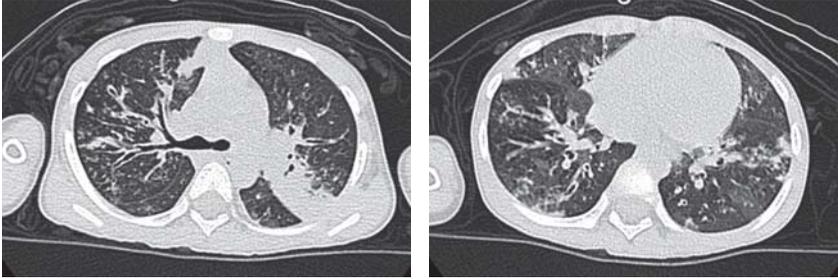


図1. 治療開始前の胸部単純CT

両肺野に気管支拡張と気管支壁の肥厚，粘液栓がみられる。
左上葉背側に consolidation を認める。

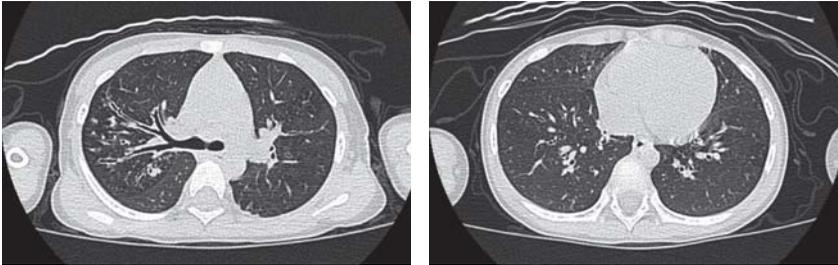


図2. 治療開始6か月後の胸部単純CT

気管支拡張と気管支壁の肥厚は認めるが，粘液栓は著明に減少している。

1. 村上至孝，他：日小呼誌 2015；26：28-34
2. 成瀬達，他：小児科診療 2014；77：S1-S11

主治医からのアドバイス－6

【良好な予後に向けた治療】

症例：26歳 女性

在胎39週，2900gで出生．仮死なし．胎便排泄遅延なし．

生後50日頃より湿性咳嗽を認めるようになった．徐々に哺乳不良，呼吸困難を認め，当科受診．肺過膨張を伴う右中葉肺炎の診断で入院となった．喀痰培養から黄色ブドウ球菌，緑膿菌が検出された．核医学的検査で慢性閉塞性肺疾患を指摘され，嚢胞性線維症（CF）も疑われたが，ゼラチンフィルムテストは正常であった．8歳頃より副鼻腔炎症状が目立ち，10歳頃より下気道感染の頻度が増加した．11歳時に汗中Clの高値から嚢胞性線維症（腓外分泌機能十分 pancreatic sufficient：PS）と診断された．1）内服や吸入，肺理学療法などが開始されたが，気管支拡張症の増悪につれ呼吸機能低下が進行し，23歳より在宅酸素療法を導入した．25歳時に，脳死肺移植の待機リスト登録を決断したが，肺炎による呼吸不全のため気管挿管となった．集中治療により肺炎は改善したが，人工呼吸器からの離脱は不可能であり，両親をドナーとした両側部分生体肺移植が施行された．

生体肺移植によって，患者の呼吸機能は著しく改善し，移植5年後には富士山登山が可能なまでに変わった．残念ながらわれわれの患者は，その後慢性拒絶を発症し，現在は呼吸機能低下を進行させないことが優先課題となっている．また，移植14年目である現在，免疫抑制剤による腎機能低下や，腓外分泌機能低下症状，栄養不良によるるいそうの出現など，新たな問題も認めている．

この症例を通して，われわれは，肺移植により患者の生命予後だけでなく，日常生活の活動性が劇的に改善したことを実感した．呼吸不全に陥った場合の最終的な治療法として，肺移植は有用な選択肢である．

一方，肺移植は，決して誰でもが安全に受けられる治療ではなく，移植後の課題も多い．近年，CF患者に対する治療薬がわが国でも承認され，患者の予後改善が期待されている．典型的な消化器症状を認めない症例であっても，呼吸器症状からCFの可能性を疑い，早期診断・早期治療介入することにより予後の改善が期待される．

（東馬 智子）

1. 橋本浩之：腓機能不全を伴わないcystic fibrosisの1例．小児科臨床．1988（41）2603-2607

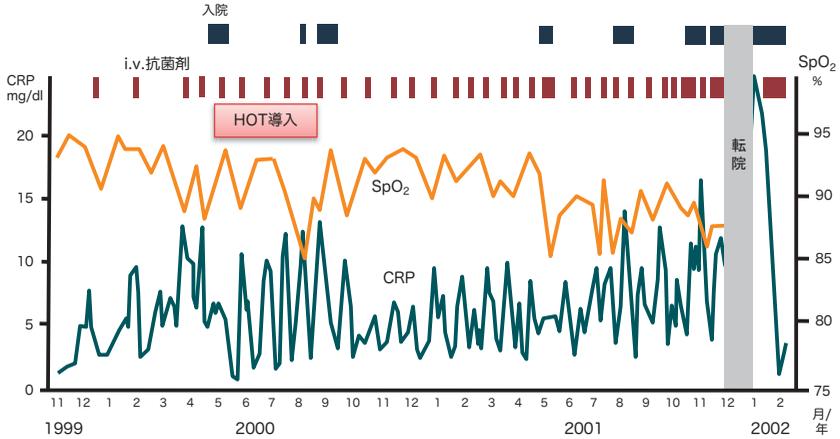


図1. 感染頻度の増加と呼吸機能の低下

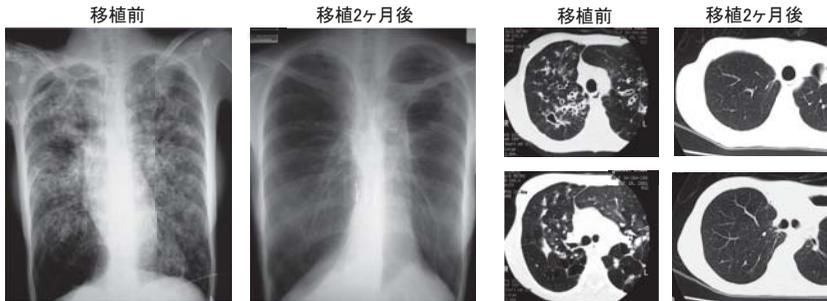


図2. 移植前後の画像変化

移植前後の呼吸機能変化

生体部分肺移植



西暦 (年齢)	1988 (12Yrs)	1994 (18Yrs)	1999 (23Yrs)	1999 (23Yrs)	2001 (25Yrs)	2002 (26Yrs)	2007 (31Yrs)
FVC (L)	1.73	2.63	2.56	1.79	1.40	1.50*	2.30*
% FVC	86.1	85.4	85.0	60.1	47.3	50.9	80.1
FEV1.0 (L)	1.07	1.25	1.16	0.75	0.46	1.47	2.15
%FEV1.0	39.1	39.8	38.6	25.4	17.3	44.3	78.2
FEV1.0%	59.4	47.5	45.3	41.9	37.7	98.0	93.5
SpO ₂ (%)		97	95	93	88	99	99

*Estimated VC of the donor lung = 1.79

主治医からのアドバイスー7

【生後6ヶ月より気道感染・喘鳴を繰り返した1歳男児例】

繰り返す気道感染から嚢胞性線維症の診断に至った1歳男児を経験したので、診断に至るまでの経緯を述べる。

主訴：繰り返す咳嗽，喘鳴

出生発達歴：37週4日 3322g，正常経膈分娩，胎便性イレウスも含め周産期異常なし，発達異常指摘なし

家族歴：両親日本人，父と2歳姉は気管支喘息既往

現病歴：6ヶ月時に2回，ウイルス性肺炎＋喘息性気管支炎を発症．2回目の入院時には偽性Bartter症候群も発症した．11ヶ月時にRSウイルス細気管支炎発症．改善までに1ヶ月を要した．退院後数日で咳嗽の悪化あり，1歳0ヶ月で再入院となった．

入院時現症：身長 71.8 cm (-1.2SD)，体重 7690 g (-1.8SD)，体温 36.8 度，経皮酸素飽和度 90% 台前半(室内気)，陥没呼吸，鼻翼呼吸を認めた．呼吸時喘鳴と呼気延長を認めた．腹部は平坦で，肝脾腫は認めなかった．手足のチアノーゼやバチ指は認めなかった．

入院時検査所見：静脈血液ガス，血算，生化学で明らかな異常なし．

胸部単純X線：右下肺により強い，両肺のびまん性斑状粒状影，索状影，気管支壁の肥厚

入院後経過：肺炎，喘息性気管支炎としてステロイド投与，クロモグリク酸ナトリウム・プロカテロール吸入，ブデソニド吸入にて加療開始した．第7病日となっても症状改善なく追加検査を施行した．

追加検査：①血液検査：静脈血液ガス，血算，一般生化学では明らかな異常なし，C-ANCA 9.0 U/ml(後に正常化)，Chlamydia pneumonia IgM/IgG 抗体陰性，EB virus EA-DR IgG/VCA IgM/VCA IgG/EBNA 抗体陰性，Cytomegalovirus 抗原/IgM/IgG 抗体陰性，マイコプラズマ抗体陰性，百日咳抗体陰性，T-SPOT 陰性

②尿検査：明らかな異常所見なし

③便検査：脂肪球陽性，好酸球陰性，好中球陰性

- ④胃液検査(3日連続)：MAC PCR/M.Avium/M.Intracel/TB DNA PCR 陰性
- ⑤鼻咽頭培養検査：Haemophilus influenzae (2+)
- ⑥胸部CT検査：気管支壁の著明な肥厚，汎細気管支炎(前回所見より悪化)
- ⑦咽頭ファイバー観察：声帯運動正常，披裂部・喉頭蓋腫脹なし，嚥下はスムーズであった

.....

上記経過+検査データを踏まえて，

- ①繰り返す気道感染，②偽性Bartter症候群の既往，③脂肪便
→嚢胞性線維症が強く疑われた

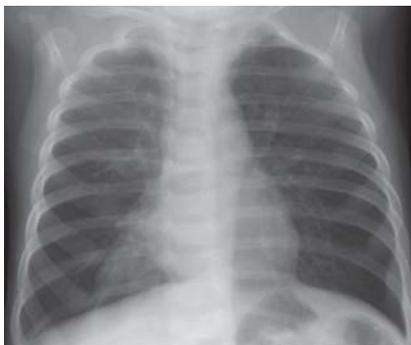
汗試験施行：ピロカルピン導入法にて汗中Cl濃度 110mEq/L

遺伝子検査：MLPA解析にてexon16,17a,17bのピーク消失
父・母はexon16,17a,17bのピーク半減

診断後経過：1歳1ヶ月にて診断に至り，7% NaCl吸入開始した。1歳3ヶ月からはドルナーゼアルファ(プルモザイム)吸入とパンクレリパーゼ(リパクレオン)内服を開始した。治療開始後は1歳で気道感染に2回、3歳で喘息様気管支炎で1回の入院を余儀なくされた。現在4歳で体重増加は良好である。

まとめ：気道感染・喘鳴を繰り返すことと回復が乏しいことから精査目的で行った胸部CT所見にて汎細気管支炎像を認めた。鑑別診断を進めるにあたり，原則進行性の疾患であること，偽性Bartter症候群の既往や脂肪便が早期診断のきっかけとなった症例である。

(神田 康司，深谷 聡子)



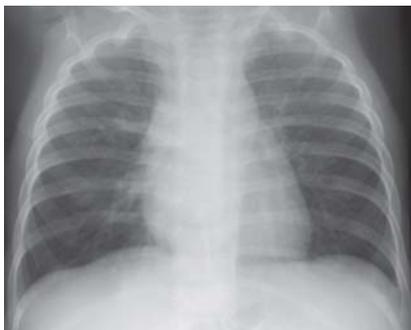
6ヶ月時(入院1回目：咳嗽，哺乳不良，体重増加不良)

右下肺に浸潤影，索状影，両肺の過膨張を認める。



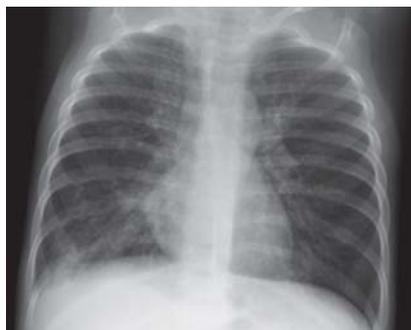
6ヶ月時(入院2回目：湿性咳嗽，喘鳴)

右下肺に粒状影，索状影の増悪，気管支壁の肥厚，両肺の過膨張を認める。



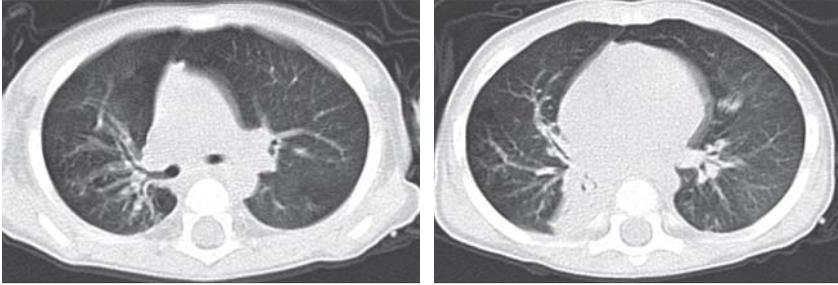
11ヶ月時(入院3回目：咳嗽，喘鳴)

両肺のびまん性粒状影，索状影，気管支壁の肥厚を認める。



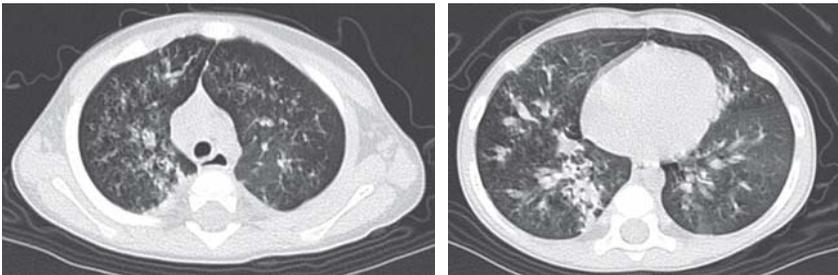
1歳0ヶ月時(入院4回目：咳嗽，喘鳴)

両肺のびまん性粒状影，索状影，気管支壁肥厚の増悪を認める。両肺過膨張。



11ヶ月時(入院3回目：咳嗽，喘鳴)

右肺下葉にconsolidation. 両肺の気管支壁肥厚を認め、肺野濃度不均一で、過膨張域も散見.



1歳0ヶ月時(入院4回目：咳嗽，喘鳴)

両肺の気管支壁肥厚はさらに明瞭化. 気管支血管束に沿った多数の微細粒状病変を認める.

【早期診断のポイント：発症時に電解質異常を呈した症例】

症例：7カ月 男児

生後5カ月頃より、軽度の咳嗽が出現した。その後数日間、下痢、嘔吐症状があり、整腸剤が処方された。生後6カ月頃、長引く咳嗽と、哺乳不良、体重減少(約1ヶ月間で7720 g→6880 g)を主訴に前医を受診した。血液検査で代謝性アルカローシス、低Na血症、低K血症、低Cl血症を認め入院となった(表)。補液等で加療され、10日間の入院で退院した(7630g)。4日後の再来で再び体重減少(7295g)を認めたため、前医再入院のうえ、精査加療目的で当院に転院となった。

転院時体重は7853gであった。補液を中止したところ、数日で約400gの体重減少、脱水、低Na血症、低Cl血症、代謝性アルカローシス(pH 7.473, HCO_3^- 28.1, BE 4.3)を認めた(図)。Batter症候群、Gitelman症候群などが鑑別に挙がったが、血中、尿中の電解質パターンが合致しなかった。

体調不良時には寝汗がひどいという病歴があり、汗への電解質の喪失を疑い、汗をガーゼで採取した(ラップで覆い皮膚に貼り付け、遠心にて回収)。血液ガス測定器で電解質を計測したところClが110 mEq/Lと高値であり(>60mEq/L)、嚢胞性線維症(CF)が疑われた(のちに遺伝子検査にて両アレルに変異を確定した)。NaClの内服を開始し、症状の再燃なく補液を中止することができた。

CFにBatter症候群様の電解質異常(偽Batter症候群)をきたすことは知られているものの、本邦ではCFが稀であるため鑑別に挙げることは困難である。汗の電解質測定は鑑別に有用であるため、試行する価値がある。

(坂本 修)

1. 松橋徹郎, ほか. 日本小児体液研究会誌 7:25-30, 2015

表. 前医入院時検査所見

WBC	12.9X10 ³ /μl	TP	6.9 g/dl	pH	7.486
RBC	504X10 ⁴ /μl	Alb	4.3 g/dl	pCO ₂	63.0 mmHg
Hb	13.6 g/dl	Na	115 mEq/l	HCO ₃ ⁻	46.5 mmol/l
Hct	37.6 %	K	2.3 mEq/l	BE	19.9 mmol/l
PLT	59.8X10 ⁴ /μl	Cl	57 mEq/l	U-Na	<20 mEq/l
AST	65 IU/l	Ca	11.5 mg/dl	U-K	16.2 mEq/l
ALT	31 IU/l	BUN	7.9 mg/dl	U-Cl	<20 mEq/l
LDH	256 IU/l	Cre	0.28 mg/dl	U-Cre	11.76 mg/dl
		CRP	0.1 mg/dl		

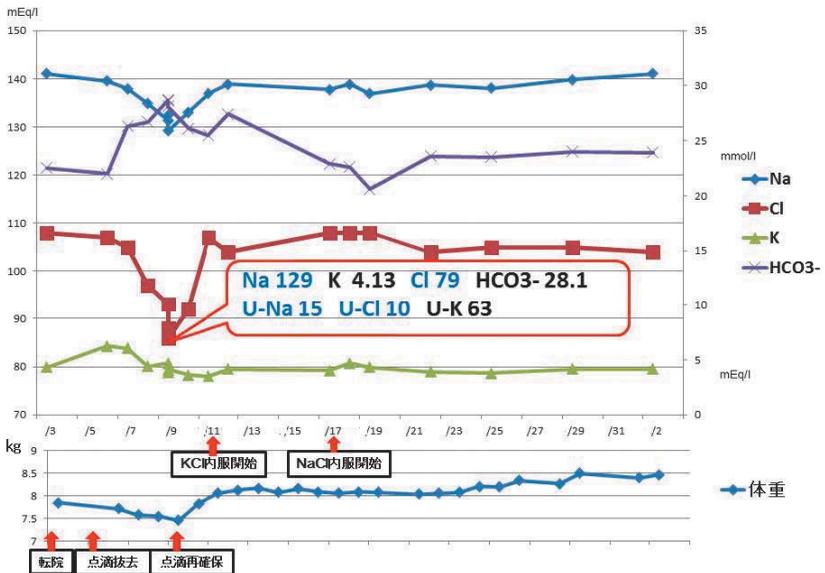


図. 当院での経過

主治医からのアドバイス－9

【繰り返す喘鳴，呼吸器感染が契機となって診断した Cystic fibrosisの症例】

嚢胞性線維症は，様々な症状をきたしうるが患者さんによって症状の程度や多様性は異なってくる．また日本では認知度の低い疾患であるため鑑別されず診断に至っていない可能性もある．我々は同時期にCFと診断した2症例を経験した．いずれも呼吸器症状がCFを疑う手がかりとなった．

症例1：1歳0か月，男児

家族歴：血族結婚なし．同胞なし．

既往歴：0生日に胎便性イレウスのため当院小児外科で緊急開腹術を施行．

現病歴：出生後から肝逸脱酵素の上昇（AST 200 IU/l，ALT 150 IU/l程度）を認め持続していた．時折，軽度の咳嗽や喘鳴も認めていた．消化不良便や体重増加不良も出現し生後8か月に精査加療目的で当科へ入院．

経過：腹部造影CTで肝硬変，脾腎シャントを認めた．その他の肝機能障害のスクリーニング検査では有意な所見は認めなかった．肝組織検査でも診断には至らなかった．便のズダンⅢ染色で脂肪を認め，血清リパーゼ濃度は14 U/lと低値だった．入院中に喘息様の症状を認め，肺炎や侵襲性肺アスペルギルス症を発症した．呼吸器症状，腓外分泌障害，胎便性イレウスの既往などからCFを考え，汗中Clイオン濃度を測定した．汗中Clイオン127 mmol/L（成人コントロール18 mmol/L）と高値であり，CFと診断された．

症例2：2歳1か月，女児

家族歴：血族結婚なし．両親と同胞2名は健康．

既往歴：生後3か月に代謝性アルカローシス，電解質異常（低Na血症，低Cl血症，低K血症）のため前医小児科へ入院歴あり．また喘息様気管支炎および肺炎の診断で同院小児科に15回の入院歴があった．

現病歴：1歳9か月時に回腸の閉塞性イレウスのために当院小児外科で緊急開腹術を施行された．頻回の呼吸器感染症の既往があり，当科へ紹介されCFが疑われた．汗を採取し，汗中Cl濃度は207 mmol/Lと異常高値であったが，脂肪便や成長障害，肝機能障害は認めなかつ



図1. 症例1の1歳0か月時の胸部レントゲン写真
呼吸器感染を繰り返していた。右肺野に透過性低下部位を一部認める。

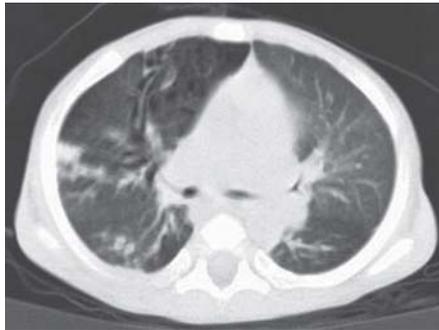


図2. 症例1の1歳時の胸部CT
右上葉や中葉に浸潤影や無気肺を認める。右上葉には嚢胞変化も出現している。

たため、この時点ではCFと確定診断に至らなかった。2歳1か月時に急性肺炎、呼吸不全のために前医へ入院した。喀痰培養で多剤耐性緑膿菌が検出された。呼吸状態は改善せず、呼吸不全で死亡した。CFTR遺伝子検査を行い、2つのアレルに変異を認めCFと診断された。

(丸山 慎介, 柳元 孝介)

1. 柳元孝介, 他. 日本小児呼吸器学会雑誌 2014年24巻2号 p132-137.

■謝 辞■

本手引きは、厚生労働省の「難治性脾疾患に関する調査研究班」および「小児期発症の希少難治性肝胆脾疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究班」において行われた「嚢胞性線維症」の調査研究の成果をまとめたものである。1994年から5年ごとに実施されている全国疫学調査では、毎回全国の500～600病院の小児科の先生方にご協力をいただいた。また、各主治医の先生方には、年1回の臨床経過報告など多大なご協力をいただいている。

嚢胞性線維症はわが国では極めて稀な難病であり、患者さんが少しでも健康に暮らせるためには、主治医をはじめ管理栄養士、看護師、肺理学療法士などの医療関係者、患者さんとそのご家族、そして基礎研究者の緊密な連携と情報交換が欠かせない。なかでも、患者さんにご家族の調査研究への協力がなければ、本手引きに記載された成果は生まれなかった。ここに深謝したい。また、難病医学研究財団の助成により2014年に国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－」を開催し、国外の専門家と交流する機会が得られたことも診療の進歩につながったと思う。この改訂にあたっては、新規治療薬の使い方、遺伝子診断の進歩、鑑別が必要な疾患、肺理学療法の実際、患者さんへの説明のしかたなどを中心に大幅に書き加えられ、主治医からのアドバイスに最近診断された症例が加えられた。本手引きが、これから嚢胞性線維症患者さんを担当することになる医療関係者に活用され、患者さんとそのご家族の助けになることを願う。

2018年1月

石黒 洋

嚢胞性線維症の診療の手引き

【改訂2版】

2018年3月23日 印刷・発行

定価 2,000円(本体1,852円+税)

編集：厚生労働科学研究費補助金

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者 竹山 宜典

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班

研究代表者 仁尾 正記

研究分担者 成瀬 達・石黒 洋

制作：名古屋大学消費生活協同組合 印刷部

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL：052-732-5169 FAX：052-732-1571

© 2018 Printed in Japan

落丁本・乱丁本はお取りかえいたします。

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると著作権・出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。

ISBN978-4-909602-00-8

C3047 ¥1852E



9784909602008



1923047018526

定価： 本体 1852 円 + 税