

登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

共同研究者

山本明子, 中莖みゆき(名古屋大学総合保健体育科学センター)

成瀬 達(みよし市民病院), 吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部)

掛江直子(国立成育医療研究センター研究所 社会・臨床研究センター), 神田康司(名古屋第二赤十字病院小児科)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科), 北川元二(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科)

洪 繁(慶應義塾大学医学部システム医学講座)

【研究要旨】

厚生労働省の難治性膝疾患に関する調査研究班が, 2012年度に立ち上げた嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度には, 現在, 27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している. 名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て, この制度を利用して, 患者の病状の変化を1年毎に調査している. 2年目の今年度は, 26例(男性12例, 女性14例)の個人調査票が得られた. 年齢の中央値は11歳であった. 診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値, 膝外分泌不全, 呼吸器症状, 胎便性イレウス, 家族歴は, それぞれ, 21例, 17例, 24例, 9例, 4例に見られた.

A. 研究目的

嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)は, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である. CFTR Cl⁻チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し, 機能不全の程度により, 膝, 消化管, 気道粘膜, 輸精管, 汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため,

多彩な病態を示す. CFはヨーロッパ人に多いが, 日本を含めアジア人では極めて稀である.

厚生労働省の難治性膝疾患に関する調査研究班は, CFの診療に関する情報を共有することを目的として, 2012年にCF登録制度を立ち上げ¹⁾, ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開設した. 名

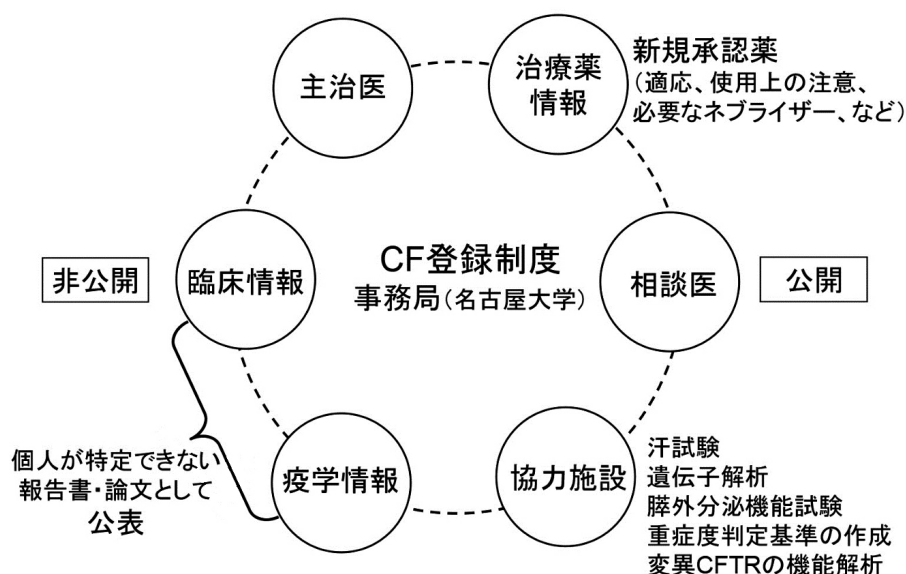


図1 嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度(2012年~)

古屋大学に事務局を置き、CF患者を受け持つ主治医、診療の助言ができる相談医、遺伝子診断および機能診断を提供する協力施設、栄養学の専門家、基礎研究者などが参加し、治療薬情報をウェブサイトに掲載し、臨床情報と疫学調査を解析して個人が特定できない形で公表している(図1)。昨年度より、CF登録制度に参加している医師が受け持つCF患者の臨床経過を1年毎に追跡している。

B. 研究方法

- CF登録制度に登録されている主治医(27名の患者を受け持つ24名)宛に、研究計画書、患者への説明書及び同意書、調査個人票を送付した。
- 回収された26症例の調査個人票を解析した。26症例のうち、24症例は2年目、2症例は1年目の調査である。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(受付番号:3445)の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面で得て実施した。

C. 研究結果

- 26例(男性12例,女性14例,年齢の中央値は11歳)の調査個人票が得られた(表1)。うち、1症例が34歳で死亡、1症例が両親の母国に帰国された。表1に、診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、腓外分泌能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴、CF原因CFTR遺伝子変異、胆汁うっ滞型肝硬変、代謝性アルカローシスの有無や数をまとめた。幼児の2症例は、消化器症状や代謝性アルカローシス(汗へのNaClの喪失による)を主症状とし、呼吸器症状は表れていない。
- 表2に、CF原因CFTR遺伝子変異、汗中Cl⁻濃度、便中エラスターゼ(もしくは、明らかな脂肪便や腓外分泌能不全の有無)を示す。CF原因遺伝子変異は、解析した48アレル中37アレルに検出された。汗中Cl⁻濃度は、20症例が異常高値(>60 mM)、4症例が境界域(40~60 mM)、1症例が正常(<40 mM)であった。幼児~若年の患者のほとんどは腓外分泌能不全(便中エラスターゼ<200 μg/g)を伴っていたが、成人患者

表1 症例の概要

ID	年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	腓外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CF原因遺伝子変異	胆汁うっ滞型肝硬変	代謝性アルカローシス
102	1歳7ヶ月	男	○	○	○	—	—	2	—	○
92	2歳1ヶ月	男	○	○	—	—	—	2	—	○
85	3歳4ヶ月	男	○	○	—	○	—	2	—	—
97	4歳8ヶ月	女	○	○	○	—	—	2	—	—
67	6歳	男	○	○	○	○	—	2	○	—
83	6歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
86	6歳	女	○	○	○	○	○	1	—	—
60	7歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
84	7歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
90	8歳	男	○	○	○	—	—	未	—	○
61	9歳	女	○	○	○	—	—	2	○	—
52	9歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
87	10歳	女	○	○	○	○	○	2	—	—
88	12歳	女	○	○	○	—	—	2	○	○
100	20歳	男	○	○	○	○	○	2	—	—
98	22歳	女	△	△	○	—	—	2	—	—
18	24歳	男	△	—	○	—	—	1	—	—
17	24歳	男	○	○	○	○	—	未	○	—
14	26歳	男	○	○	○	○	—	2	○	○
89	26歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
101	30歳	女	—	—	○	—	—	1	—	—
95	31歳	男	△	—	○	—	○	1	—	—
99	35歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
91	37歳	女	○	—	○	—	—	2	—	○
3	38歳	女	○	△	○	—	—	2	—	—
96	40歳	女	△	—	○	—	—	—	—	—

△は境界域

表2 CFTR 遺伝子変異、汗中 Cl⁻ 濃度、腓外分泌不全の有無

ID	年齢	性別	CFTR遺伝子 変異-1	CFTR遺伝子 変異-2	汗中Cl ⁻ (mM)	便中エラスターゼ (μg/g)
102	1歳7ヶ月	男	F508del	F508del	97	0.2
92	2歳1ヶ月	男	Y563H	H1085R	110	75
85	3歳4ヶ月	男	R1066C	R1066C	>150	未(脂肪便有り)
97	4歳8ヶ月	女	L441P	H1085R	110	51
67	6歳	男	dele 16-17b	deletion/skipping of exon 1 in the CFTR transcript	122	18
83	6歳	女	F508del	182delT	59	未(脂肪便有り)
86	6歳	女	M152R	(ND)	>150	19
60	7歳	女	G85R	(ND)	108	21
84	7歳	女	dele 16-17b	F508del	60	17
90	8歳	男	未	未	>150	16
61	9歳	女	1609delCA	G542X	>150	20
52	9歳	女	L441P	(ND)	114	777
87	10歳	女	M152R	(ND)	>150	20
88	12歳	女	1540del10	Y517H	117	24
100	20歳	男	dele 16-17b	dele 2,3	83	未(脂肪便有り)
98	22歳	女	Q98R	Q98R	55	腓外分泌不全無し
18	24歳	男	E217G	(ND)	未	腓外分泌不全無し
17	24歳	男	未	未	80	22
14	26歳	男	dele 16-17b	R75X	96	19
89	26歳	男	(ND)	(ND)	112	804
101	30歳	女	1328C>T	(ND)	27	腓外分泌不全無し
95	31歳	男	T122I	(ND)	40	腓外分泌不全無し
99	35歳	男	(ND)	(ND)	70-80	852
91	37歳	女	dele 16-17b	R347H	60	910
3	38歳	女	E267V	T663P	123	239
96	40歳	女	(鼻粘膜CFTR転写体量の減少)		47	625

表3 肺機能検査

ID	年齢	性別	%VC	FVC	FEV ₁	FEV ₁ % (1秒率)	%FEV ₁ (%予測1秒量)	SpO ₂		動脈血ガス分析		
								(%)	(条件)	PaO ₂	PaCO ₂	(条件)
102	1歳7ヶ月	男						96.0	room air	78.5	30.5	room air
92	2歳1ヶ月	男						100.0	room air			
85	3歳4ヶ月	男										
97	4歳8ヶ月	女						100.0	room air			
67	6歳	男		0.65	0.64	97.7	26.9					
83	6歳	女	150.0	0.80	0.61	76.3	90.8					
86	6歳	女						90.0	room air		40.2	静脈血
60	7歳	女										
84	7歳	女						96.0	room air			
90	8歳	男						95.0	room air			
61	9歳	女	97.0	1.44	0.94	65.3	72.5	99.0	room air			
52	9歳	女	54.9	0.77	0.51	66.2	73.8	91.0	room air			
87	10歳	女						98.0	room air			
88	12歳	女	75.1	1.39	1.03	83.3	39.5					
100	20歳	男	82.2	3.32	2.59	92.5	84.3					
98	22歳	女	69.9	1.94	1.50	77.3	49.8	94.0	room air			
18	24歳	男						89.0	room air	61.6	42.7	room air
17	24歳	男								84.7	41.0	room air
14	26歳	男										
89	26歳	男	54.3	2.44	1.18	48.4	26.0					
101	30歳	女	37.1	1.08	0.73	67.4	28.2					
95	31歳	男	91.6	3.75	2.51	66.9	65.9			77.3	40.5	room air
99	35歳	男	36.6	0.90	0.90	100.0	22.3					
91	37歳	女	51.3	1.69	1.19	70.7	44.4	100.0	room air			
3	38歳	女	50.0	1.39	1.18	84.9	45.9					
96	40歳	女						96.0	O ₂ 4L	93.2	67.0	O ₂ 4L

では腺外分泌機能不全を伴わない症例が多かった。

3. 表3に、肺機能検査の結果を示す。欧米では、一般的に、CFの呼吸器病変の重症度は、 $\%FEV_1$ 予測1秒量($\%FEV_1$) = FEV_1 実測値 ÷ FEV_1 予測値(性、年齢、身長から求める) × 100で評価される²⁾。肺機能検査が施行可能とされている6歳以上の22症例のうち、13症例に検査が施行されていた。うち、 $\%FEV_1$ が40%以下(重症)が5例、40~70%(中等症)が4例、70%以上(軽症)が4例であった。

D. 考察

CF登録制度が立ち上げられて2年が経過した。登録制度に参加している主治医の協力を得て、毎年5月頃に、各症例の前年度の臨床経過、検査所見、治療薬の変更点などを調査している。2011年以降に国内で発売となったCFの基本薬(ドルナーゼアルファ：プルモザイム[®]、パンクレリパーゼ：リパクレオン[®]、トブラマイシン吸入剤：トービイ[®])の投与開始時期、投与量とその変更の有無を調査しているので、来年度以降に、治療薬の効果(栄養状態や肺機能の改善効果)などを解析する予定である。

また、PubMedと医学中央雑誌を検索したところ現時点では事務局が把握していない新規症例の報告はない。CF登録制度が周知され機能しているためと思われるが、今後も、全国疫学調査からの拾い上げ、小児慢性特定疾患事務局との連携により、できるだけ多くの症例を登録しCFの診療に関わる医療関係者の連携に役立てたい。

また、今年度は、CF登録制度のメンバーが中心となって、下瀬川徹教授を実行委員長とし、難病医学研究財団の助成による国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症－基礎から臨床へ－“Cystic fibrosis in Asia from basics to clinics”」を開催した。来年度以降は、CF患者さんのご家族、CFの診療に関わる医療従事者(主治医、看護師、栄養士、理学療法士、遺伝カウンセラー、など)、基礎研究者、製薬メーカーが一同に会する会議を開き、密な情報交換をした

いと考えている。

E. 結論

本年度は、CF登録制度を利用した症例調査の2年目になる。得られた26例の個人調査票の解析を行った。

F. 参考文献

1. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 菊田和宏, 正宗 淳, 下瀬川徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直之, 慶長直人, 洪繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 清水真樹, 少路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介 嚢胞性線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性腺疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書2013: 225-247.
2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013, 187: 680-9.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし