厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

第５回嚢胞性線維症全国疫学調査

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
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）
山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）

【研究要旨】

名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て，第5回嚢胞性線維症（CF）全国疫学調査を開始した．一次調査として，400床以上の一般病院あるいは大学病院の小児科および小児専門病院（合計662施設）を対象として，2014年１月１日～12月31日の１年間および2005年～ 2014年の10年の受療患者数（死亡例も含む）を問い合わせた．二次調査としては，症例有りと回答された施設へ，症例調査票，患者への説明書と同意書，主治医への説明文書を送付する．併せて，CF 登録制度で把握している症例，小児慢性特定疾患登録症例，文献上で報告されている症例の調査を実施する．

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．白人では最も多い遺伝性疾患であるが，日本人を含むアジア人種では稀であり，わが国の頻度は150～200万人に１人である[1, 2]．CFTR は全身の上皮膜組織に発現する Cl^- チャネルである．CF は汗の Cl^- 濃度の高値を特徴とし，CFTR の機能不全の程度により，膵，消化管，気道，輸精管などに様々な障害が生じ多彩な病態を示す．典型的な症例では，生直後に胎便性イレウスを起こし，膵臓が委縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来たし，呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる．

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は，1994年[3]，1999年[4]，2004年[5]，2009年[2]と，５年毎に過去４回の CF 全国疫学調査を行ってきた．今年度は，第５回 CF 全国疫学調査を開始した．

B．研究方法

1. 調査期間を2014年１年間および過去10年間とする．
2. 一次調査として，2015年１月に，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に，過去１年間および10年間の CF 患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせる（手紙：資料１；返信用ハガキ：図１）．
3. 二次調査としては，①一次調査で「症例有り」と回答した施設，② CF 登録制度で事務局が把握している施設，③小児慢性特定疾患に症例を登録している施設，④過去5年間に症例報告（論文発表および学会発表）をしている施設に調査個人票（資料2）と患者への説明書および同意書を配布する．

（倫理面への配慮）

1. 本研究は，名古屋大学医学部生命倫理委員会（受付番号4992，2014年10月９日承認）で承認された．
2. CF は稀少であり，調査に当たっては重複をできるかぎり避ける必要がある．調査個人票に，患者の生年月，診療施設，診療科，主治医名の記載欄を設ける．匿名化は各医療施設で行われる（連結可能匿名化）．
3. 調査個人票内の遺伝子診断の項目については，患者（あるいは代諾者）がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に，主治医が結果を調査票に記入する．

資料１

2015年１月

当該診療科部長殿

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
研究代表者 竹山宜典（近畿大学医学部外科）
調査担当　 石黒　洋（名古屋大学健康栄養医学）

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととおよび申し上げます。

このたび、厚生労働省難治性疾患克服研究事業－難治性膵疾患に関する調査研究班では、厚生労働省からの要請を受け、わが国における嚢胞性線推症の実態を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮に存じますが、同封の葉書に過去１年間（2014年１月１日～ 2014年12月31日）および過去10年間（2005年１月１日～ 2014年12月31日、過去１年間と重複する場合も再掲）の貴診療科における該当疾患患者数（新患、再来を含む）をご記入の上、2015年２月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

ご参考までに、現行（平成13年）の診断基準と現在改訂作業中の診断基準（案）を同封いたします。

なお、該当患者がない場合も、患者数推計のために「1．なし」に○をつけ、ご返送いただきますようお願い申し上げます。

該当患者ありの場合には、後日個人票を送らせていただきますのであわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に附しましてご不明の点がございましたら下記宛お問い合わせください。なお、本調査は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、実施しています。承認通知のコピーを同封いたします。

何卒、よろしくご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

嚢胞性線推症の全国疫学調査事務局：
〒464-8601　名古屋市千種区不老町 E5-2（130）
名古屋大学総合保健体育科学センター
健康栄養医学　　石黒　洋
TEL: 052-789-3962　　FAX: 052-789-3957
E-mail: ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

嚢胞性線維症　有病者全国一次調査用紙

貴施設名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

診療科：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

記載医師御氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿

記載年月日：2015 年＿＿月＿＿日

嚢胞性線維症	1. なし	2. 過去 1 年間 男＿＿例 女＿＿例	2. 過去 10 年間 男＿＿例 女＿＿例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における上記疾患の患者について、過去 1 年間（2014 年 1 月 1 日－2014 年 12 月 31 日）ならびに、過去 10 年間（2005 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日、過去 1 年間と重複する場合も再掲）の数をご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますのでご協力下さい。
4. 貴施設名、診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。
5. 記入していただいたところに、同封のシールをお貼りください。

2015 年 2 月末日までにご返送いただければ幸いです

図１　嚢胞性線推症 有病者全国一次調査用紙

表１　一次調査対象施設数

400床～499床	219
500床～	241
小児専門病院	72
大学病院	130
計	662

4. 今までに遺伝子診断が施行されておらず，患者が遺伝子診断を希望する場合には，本研究とは別に対応する．「膵嚢胞線維症および関連疾患における CFTR 遺伝子解析」として，名古屋大学医学部生命倫理委員会にて承認済（650-3，平成25年８月21日承認）である．

C．研究結果

1. 2015年１月に，一次調査票を662施設（表１）に郵送した．
2. 2015年３月初旬に督促状を送る予定である．

D．考察

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班では，５年毎に CF 全国疫学調査を行ってきた．その結果，1999年，2004年，2009年それぞれ1年間の受療患者数は，15名，13名，15名と推計された[1, 2]．一方，当研究班が2012年度に立ち上げた CF 登録制度（http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html）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．27症例中，定型的 CF あるいは確診例は21例，非定型的あるいは疑診例は６例であるが，疫学調査の結果よりもやや多い．今回の第５回の全国疫学調査では，あらためて受療患者数を推計するとともに，新規に確認された患者と主治医に CF 登録制度への参加を促す．

資料２　調査個人票

嚢胞性線維症（膵嚢胞線維症）調査個人票（新規）

通し番号
記載日
主治医氏名
貴施設名
診療科　（　　）
所在地

（該当する番号を選択、またはご記入ください。）
患者　生年月（西暦）　年　月
性別
家族内発症
（続柄）
人種的特徴
医療費の公費負担
2. ありの場合
c.その他の場合
受療状況（最近1年間）

過去の受療状況

年齢	入院期間	主な入院理由、症状
0～ 5歳	ヶ月/年	
6～10歳	ヶ月/年	
11～15歳	ヶ月/年	
16～20歳	ヶ月/年	
21歳～	ヶ月/年	

初診医療機関　（　　）
診断した医療機関　（　　）
推定発症年月　年　月
貴施設初診年月　年　月
診断年月　年　月
出生時の身長と体重　cm　kg
現在の身長と体重　cm　kg
（測定日）　年　月
母子手帳の成長曲線など、発育の経過がわかる資料がありましたら、コピーを添付していただければ有難く存じます。

診断基準を満たす項目　a. 発汗試験の異常
b. 膵外分泌不全
c. 呼吸器症状
d. その他（胎便性イレウス、あるいは家族歴）

	症状	有無	初発年齢	現在の状況（発症時と比較）
消化器症状	胎便性イレウス		歳　ヶ月	
	脂肪便		歳　ヶ月	
	栄養不良		歳　ヶ月	
	膵炎発作		歳　ヶ月	
	便秘		歳　ヶ月	
	腹水		歳　ヶ月	
	脾腫		歳　ヶ月	
	食道あるいは胃静脈瘤		歳　ヶ月	
呼吸器症状	呼吸困難		歳　ヶ月	
	繰り返す感染		歳　ヶ月	
	副鼻腔炎		歳　ヶ月	
	気管支拡張症		歳　ヶ月	
	樽状胸郭		歳　ヶ月	
その他	低張性脱水		歳　ヶ月	
	発汗過多		歳　ヶ月	
	糖尿病		歳　ヶ月	
	発育不全		歳　ヶ月	
	（　）		歳　ヶ月	

検査施行時を施行時年齢か施行時年月日でご記入ください。

血液生化学検査（最新のデータをご記入ください。）
総蛋白　g/dL
アルブミン　g/dL
総コレステロール　mg/dL
中性脂肪　mg/dL
ヘモグロビン　g/dL
AST　IU/L
ALT　IU/L
γ-GTP　IU/L
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
25-OHビタミンD　pg/mL
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月

汗中電解質検査
1回目検査
方法
結果　Cl-　mEq/L
Na+　mEq/L
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
2回目検査
方法　（　　）
結果　Cl-　mEq/L
Na+　mEq/L
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月

膵外分泌機能検査（最新のデータをご記入ください。）
a. 便中脂肪測定　結果：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
b. PFD試験（BT－PABA試験）　結果：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
c. 便中膵酵素（エラスターゼなど）　結果：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
d. 血中膵酵素測定（トリプシン活性など）　結果：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月

喀痰培養検査（最新のもの）
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
（結果）a. Staphylococcus aureus (MSSA)
b. MRSA
c. Pseudomonas aeruginosa
d. Haemophilus influenzae
e.その他　細菌名

肺機能検査（最新のデータをご記入ください。）
%VC　%
FVC　L
FEV1　L
FEV1%（1秒率）　%
%FEV1（%予測1秒量）　%
肺機能検査ができない場合　SpO2：　%　条件：
動脈血ガス分析　PaO2：　PaCO2：　条件：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月

胸部X線検査
所見：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
最新のデータをご記入ください。できましたら電子データをお送りください。CDを同封しました。

胸部CT検査
所見：
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
最新のデータをご記入ください。できましたら電子データをお送りください。CDを同封しました。

遺伝子診断
施行時年齢　歳　ヶ月　施行時年月　年　月
結果：
未施行の場合：遺伝子診断を希望する　1. はい　2. いいえ

治療
1. 現在の薬物療法（薬剤名、投与ルート、量をお書きください。）
a. 抗菌薬　薬剤名：　投与法：　量：
薬剤名：　投与法：　量：
（トービイ®）投薬開始時期：　年　月　量：
投与量を変更した場合、以下にお書きください。
変更した時期①　年　月　量：
変更した時期②　年　月　量：
中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。
中止した時期　年　月
理由
b. 去痰薬　薬剤名：　投与法：　量：
（プルモザイム®）投薬開始時期：　年　月　量：
投与量を変更した場合、以下にお書きください。
変更した時期①　年　月　量：
変更した時期②　年　月　量：
中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。
中止した時期　年　月
理由
c. 気管支拡張薬　薬剤名：　投与法：　量：
d. 消化酵素剤　薬剤名：　投与法：　量：
（リパクレオン®）投薬開始時期：　年　月　量：
投与量を変更した場合、以下にお書きください。
変更した時期①　年　月　量：
変更した時期②　年　月　量：
中止した場合、時期・理由を以下にお書きください。
中止した時期　年　月
理由
2. 在宅酸素療法（現在）　（　　）
3. 栄養療法（現在）
4. 理学療法（現在）
5. 手術（方法と年齢）

現在の状況（診断時と比較）
最終受診日　年　月　日
死亡の場合
死亡年月日　年　月　日　死因：
剖検：
剖検所見：

症例報告（抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。）
学会発表：
学会名：　第　回　年
紙上発表：
雑誌名：　年　巻　～　頁

厚生労働省難治性疾患克服研究事業　難治性膵疾患に関する調査研究班

一次調査の対象施設は，過去３回の調査と同じく，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とした．現在，CF登録制度で事務局が把握している27名の患者のうち23名が通院する施設をカバーする．副次調査としては，他に，小児慢性特定疾患（小慢）事業に症例を登録している施設を対象とする．しかし，小学生～中学生までの医療費は，各自治体が実施する制度で助成されるために，小慢事業に登録していない患者が多い．また，過去５年間に症例報告（論文発表および学会発表）をしている施設を二次調査の対象に含めるが，PubMed と医学中央雑誌を検索したところ現時点では新規症例の報告はない．CF 登録制度が機能しているためと思われる．

E．結論

第５回 CF 全国疫学調査により，わが国における CF の実態と動向が判明し，診断と治療ならびに今後の対策に有益な情報が得られると考えられる．

F．参考文献

1. 玉腰暁子．膵嚢胞線維症の疫学．大槻　眞，成瀬　達，編，膵嚢胞線維症の診療の手引き．アークメディア（東京）2008: 8-9.
2. 成瀬　達，石黒　洋，山本明子，吉村邦彦，辻　一郎，栗山進一，正宗　淳，菊田和宏，下瀬川　徹．第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査　二次調査の解析．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書2012: 341-354.

3. 田代征記，佐々木賢二．本邦における膵嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断，N1303K の変異解析．厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班　平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
4. 玉腰暁子，林　櫻松，大野良之，小川道雄，広田昌彦，衛藤義勝，山城雄一郎．膵嚢胞線維症全国疫学調査成績．厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
5. 成瀬　達，石黒　洋，玉腰暁子，吉村邦彦，広田昌彦，大槻　眞．第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査．厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成17年度～ 19年度総合研究報告書 2008: 205-215.

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