

腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針の作成

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋, 山本明子(名古屋大学総合保健体育科学センター),
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)
吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部), 下瀬川徹(東北大学病院)
正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野), 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

わが国でも腭嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となった。これら新規承認薬の適応と使用基準を含めた腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を改訂する予定である。CFに特徴的な臨床症状を認めれば、ピロカルピンイオン導入法による汗試験を行う。汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFと診断する。腭外分泌不全の診断には、便中エラスターゼが有用である。腭外分泌不全を伴う古典的CFは重症例が多く、高力価のリパーゼ製剤による治療が必要である。粘稠痰による気道閉塞にはドルナーゼアルファの、緑膿菌感染にはトブラマイシンの吸入療法を併用する。栄養障害の判定には、18歳未満の患者では%BMI (Body Mass Index)を、18歳以上の患者ではBMIを用いる。6歳以上の患者の肺機能の評価には、%1秒量(%FEV₁)を用いる。6歳未満の患者の肺障害の基準は検討中である。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準になるように、今後CF登録制度の患者で検証を進める。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)と命名されたクロライドイオンチャネル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¹⁾。CFTRは全身の外分泌腺におけるクロライドイオンの分泌ならびに水分分泌を調節している。CFTRの機能が消失すると、消化管や気道の分泌液が極めて粘稠となる。その結果、全身の上皮膜組織が障害され、消化器、栄養、呼吸器など多彩な症状を示す。CFはわが国では極めて稀な疾患であり、第4回腭嚢胞線維症全国調査(2009年)では発症頻度は150～200万人に1人と推定されている²⁾。本症の診断は容易ではなく、乳幼児期にCFと診断されずに死亡する患者もいる。難治性腭疾患に関する調査研究班(大槻班)ではCFを疑う患者に遭遇した主治医のために「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を出版した。

CFの診断^{3,4)}には汗試験を行う必要がある。

汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFTRクロライドイオンチャネルは高度に障害されており、CFと診断する。クロライド濃度が40-59 mmol/Lの時は境界領域、<40mmol/Lの時は正常と判定する。汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測定)より成る。発汗刺激はピロカルピンイオン導入法が国際的な標準法である⁴⁻⁶⁾。「診療の手引き2008」ではこの装置を紹介したが、当時はその輸入販売が承認されておらず、指先汗試験⁷⁾などの代替法により測定する以外に方法はなかった。

CFでは乳幼児期から腭外分泌不全となるため、消化吸収と栄養障害により発育が障害される。治療には消化酵素の大量補充療法が必要である。欧州では小児でも服用が可能な高力価のパンクレアチン製剤が開発され、1995年から販売された。CF患者の気道分泌物の粘稠性には、白血球由来の多量のDNAが関与している。粘稠痰を改善する遺伝子組み換え型ヒトデオキシ

リボヌクレアーゼ(ドルナーゼアルファ)⁸⁾が開発(1990年)・市販(1994年)され、患者の呼吸器機能が改善するようになった⁹⁾。CF患者の気道では黄色ブドウ球菌や緑膿菌の持続感染が大きな問題であり、トブラマイシンの吸入療法の導入(1997年)により、効果的に感染の管理が可能となった^{10,11)}。その結果、CF患者の寿命は20歳代から30歳代まで延び¹²⁾、これらの吸入療法はCFの治療ガイドラインでも推奨(推奨度A)されている^{13,14)}。しかし、全国調査の結果でも年間生存罹患患者数は15名程度と患者が少ないため、治験が行えなかった。このため「診療の手引き2008」ではこれらの治療法を紹介したが、一部の患者が個人輸入により治療を受ける状況が続いた。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁵⁾(2010年)を受けて、CFの新規治療薬として、1)高力価のリパーゼ製剤(2011年)、2)ドルナーゼアルファ(2012年)、3)トブラマイシンの定期的吸入療法(2013年)が製造販売承認となった。これらの治療を行うためにはCFの診断ができることが必要である。汗試験用イオン導入装置(Webster汗誘発装置、Macroduct汗収集システム、Sweat・CheckTM汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出(2012年)がされ、わが国でも欧米と同じ汗試験が可能となった。同時に難治性腭疾患に関する調査研究班(下瀬川班)では、腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度を設立して(2012年)、CF患者の主治医を登録して、新規承認薬の啓蒙と共にわが国のCFの実態、病態ならびに新規承認薬の効果と患者の予後を検証することになった¹⁶⁾。

新規承認薬の適応と使用基準を含めた腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「診療の手引き2008」を改訂する。本研究では、本年度は栄養障害の評価基準(担当：藤木理代)および肺病変における重症度の評価基準(担当：吉村邦彦)の作成を行う計画である。

B. 研究方法

「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を基本に、パンクレアチン製剤(リパクレオン[®])、ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])お

よびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ[®])と汗試験用イオン導入装置(Webster汗誘発装置、Macroduct汗収集システム、Sweat・CheckTM汗伝導度アナライザー)に関連した改訂項目を選んだ。CF患者が多い欧米の治療指針を参考に、登録制度を利用して日本人のCF患者の病態にあった新規承認薬に対応した治療指針の作成を目指す。研究班の班員と登録制度の主治医で改訂(案)を作成する。

(倫理面への配慮)

文献上検索する世界各国の嚢胞性線維症のガイドラインには個人情報に含まれない。腭嚢胞線維症(CF)登録制度は名古屋大学に事務局があり、主治医が登録を行う。臨床データは個人情報とは切り離した状態で保存され、個人情報が漏洩する可能性はない。登録制度を利用した調査研究は東北大学倫理委員会(平成25年1月17日)および名古屋大学倫理委員会(平成25年2月27日)において承認されている。

C. 研究結果

(1)「腭嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)(表1)

表1に「診療の手引き2008年」で改訂が必要な主な項目を示す。今回は新規承認薬の日本への導入に伴う肺感染症と栄養管理が大きな変更点になる。CFと腭外分泌不全の診断から治療への流れ(図1)も今回の改訂では明示する。

(2) 新規吸入薬によるCFの肺機能の管理(表2)

CFにおける肺の病態は、気道液の水分の欠乏による粘液線毛クリアランスの障害と、その結果生じる慢性の細菌感染である。治療の基本は、気道の閉塞をもたらす分泌液を除去する気道クリアランスと慢性気道感染症のコントロールである。

(3) CFの重症度の評価(表3)

新規承認薬の治療指針とその評価を進めるためには、重症度など病態の評価が必要である。難治性腭疾患に関する調査研究班(小川班)ではCFの重症度ステージ分類(2002年)に影響を及ぼす病態として呼吸器異常、腭外分泌不全、胎便

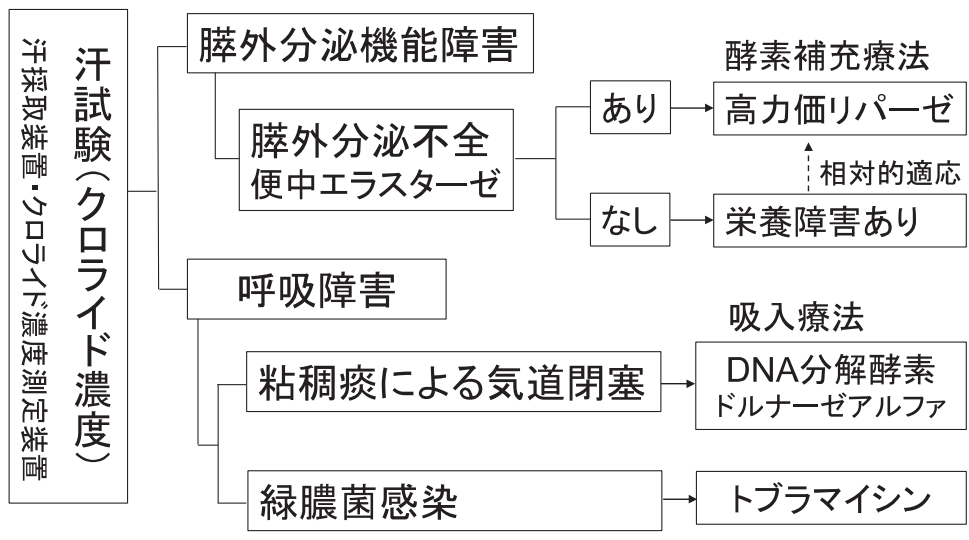


図1 CFの診断と新規治療薬

表1 「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)の主な改訂項目(下線)

膵嚢胞線維症とは
疫学(第2-4回全国疫学調査)
CFTRとその機能
病態生理
日本人のCFTR遺伝子変異
膵嚢胞線維症の診断基準
診断 A. 汗中クロール濃度の異常
 ピロカルピンイオン導入法
 指先クロール試験
B. 膵外分泌不全
C. 呼吸器症状
D. 細菌学的特徴
E. 遺伝子診断
F. メコニウムイレウス
重症度分類
臨床経過と予後
非定型的CF
A. 慢性膵炎
B. び慢性汎細気管支炎
C. 先天性両側精管欠損症
治療 1) 肺感染症の治療
 2) 栄養管理と膵外分泌不全の治療
患者さんへの説明
 遺伝子カウンセリング
有用な情報
 CF登録制度
 CF家族会、海外の情報
 難病ホームページ

表2 新規治療薬によるCFの肺の管理と治療

- A. 気道のクリアランス
- 1 気管支拡張薬:β₂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(ブルモザイム®)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).

表3 CFの重症度の評価

- CFの重症度ステージ分類に影響を及ぼす病態
1. 呼吸器異常(無、軽、中、重)
 2. 膵外分泌不全(無、軽、中、重)
 3. 胎便性イレウス
 4. 汗中電解質異常
 5. その他の合併症(膵炎、糖尿病、肝障害、腸閉塞)
- 日本人CFの重症度Stage分類案
- S-0 呼吸器異常および栄養障害が無い
 - S-1 呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
 - S-2 呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
 - S-3 呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
 - S-4 呼吸器異常が重度
- 山城ら 厚生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13年度研究報告書

性イレウス、汗中電解質異常およびその他の合併症(膵炎、糖尿病、肝障害、腸閉塞)が挙げられている(表3)。その上で、CFの重症度 Stage 分類は呼吸器異常と栄養障害の程度の組み合わせで判定することになっているが、呼吸器異常と栄養障害の定義がない。

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁵⁾の結果を受けて、高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国も1997年の米国¹²⁾と同じ状況になった。今後、適切な栄養管理により成長障害や栄養障害が改善し¹⁷⁾、ドルナーゼアルファやトブラマイシンの吸入療法による肺機能と緑膿菌感染の改善^{9,10-14)}、日本人のCF患者の生存期間が延長することが期待される。

CFの診断には、CFTR クロライドチャンネルの異常を臨床的に捉えることができる汗試験が必須である^{3,4)}。汗試験における発汗刺激と汗の収集は、今回、製造販売が承認された装置により簡便にできるようになった。2012年に製造販売が承認されてから2年半が経過したが、販売実績は今の所1台と普及が課題である。新たな診療指針には、発汗刺激はピロカルピンイオン導入法によると記載すべきであるが、汗試験が保険診療で認められていないため普及が遅れていることが問題である。

CFは膵外分泌不全を伴う古典的CFはCFTR機能が1%以下であるため、重症例が多い。乳幼児期の膵外分泌不全の診断には、便中エラスターゼが有用である⁴⁾。少量の便(100mg)を採取すれば診断できるので、被験者の負担がない検査である。CF登録制度の患者では、約70%が膵外分泌不全であった¹⁸⁾。便中エラスターゼが200 $\mu\text{g/g}$ 以下であれば、膵外分泌不全と診断できる。膵外分泌不全があれば、高力価のリパーゼによる酵素補充療法の適応である(図1)。便中エラスターゼでは中等度の膵外分泌障害は診断できない¹⁹⁾。便中エラスターゼは「診療の手引き2008」では、乳幼児に可能な膵外分泌機能検査として紹介した。便中エラス

ターゼの測定は「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され(2013年)、ヒアリングが終わっている。採用され次第、診療指針に盛り込む予定である。

CFの予後は栄養状態と密接に関連しており、栄養状態が良いと予後も良い¹⁷⁾。CF患者は慢性の咳や気道の細菌感染症によりエネルギー消費が大きい。このため健常人の標準より110~200%のカロリー摂取が推奨されている(推奨度B)。多量の食事摂取が必要なCF患者では、膵外分泌障害は中等度のものであっても発育・栄養障害を認めれば、高力価のリパーゼの適応がある。

CFで最も重要な課題は、死因の9割を占める肺病変である。気道液の厚さはCFTR クロライドチャンネルによる水の分泌と、ナトリウムチャンネル(ENaC)による水の吸収により調節されている。CFではCFTRの機能低下による水分分泌の低下と、ENaCの活性上昇により水の吸収が亢進するため、気道液の水分量が減り、粘液の分泌が増加する。6~7%高張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)¹³⁾。

CFの緑膿菌感染は小児期から思春期に始まる。CF患者では緑膿菌は特徴的なムコイド型となり、気道上皮にマイクロコロニーを形成し、粘液線毛クリアランスにより除去されない。ムコイド型の緑膿菌はアルギネイトを分泌し、抗生剤や白血球による攻撃に抵抗性をもつ。その結果、多量の炎症細胞が気道粘膜に浸潤する。好中球より放出されたエラスターゼは、粘液腺の過形成を促し、気道粘膜を障害して気管支拡張症を起こす。死滅した多量の好中球からは、粘稠性が高いDNAが多量に放出される。ドルナーゼアルファはDNAを分解することにより気道の分泌液の粘稠度を下げ、気道分泌液の排出を容易にする。本剤の長期連日の吸入療法はCFにおける肺機能低下の進行を遅らせ、重度の気道機能の増悪を減らす(推奨度A)^{13,14)}。持続性の緑膿菌感染が存在する場合、トブラマイシンの吸入療法が推奨されている(推奨度

表4 年齢とCF重症度の判定基準

年齢	6歳未満	18歳未満	成人
腺外分泌不全	便中エラスターゼ		
栄養障害	%BMI		BMI
呼吸障害	%FEV ₁		

A)^{13,14)} トブラマイシンの吸入療法は肺機能を改善させ、緑膿菌量を減少させ、入院のリスクを減らし、かつ体重増加をもたらす。

吸入療法は毎日、朝と就寝前に行うことが望ましい。気管支拡張薬を吸入後、高張食塩水またはドルナーゼアルファの吸入を行う。次に、理学療法により気管支表面に粘り着いた分泌液を振動刺激で揺り動かし、咳と共に喀出する。時間を要するので、表2に示した順序で病状に合わせて取捨選択する。トブラマイシンの吸入療法は気道のクリアランスが得られた状態で行う。思春期になると、煩わしさから吸入療法や理学療法を中断する患者が多いことが問題となる。

CFは全身の上皮膜組織が侵される進行性の疾患である。同一の遺伝子変異を有しても、患者や臓器により障害の進行速度は異なる。このため病態は複雑であり、重症度など病態の評価は単純ではない。現在、研究班ではCF登録制度の患者を対象にして、「CF患者の栄養評価」(担当：藤木理代)と「CFの肺病変における重症度の評価基準」(担当：吉村邦彦)を進めている。詳細はそれぞれの報告書に譲るが、一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を両立する基準の作成は容易ではない。腺障害は腺外分泌不全の有無を、便中エラスターゼを基準に判定する。腺外分泌不全(<200 μg/g)があればCFTR機能は1%以下であり、古典的な経過を取ることが予想できる。栄養障害¹⁷⁾は18歳未満の患者では%BMI (Body Mass Index)で10パーセント以下、18歳以上の患者ではBMI<16で判定する。肺機能の評価には%1秒量(%FEV₁)を用いる¹³⁾。%1秒量が90%以上を正常、70-89%を軽症、40-69%を中等症、40%以下を重症とする。肺機能検査は6歳以下では施行困難である。

E. 結論

わが国でも腺嚢胞線維症(CF)の標準的治療薬と診断装置の使用が可能となった。新規承認薬の適応と使用基準を含めた腺嚢胞線維症(腺嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、「腺嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を改訂する。CFの診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及を進める必要がある。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準を作成し、CF登録制度の患者で検証を進める。

F. 参考文献

- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性腺疾患に関する調査研究班。腺嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編)。アークメディア2008。
- 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回腺嚢胞線維症全国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)「難治性腺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。
- 成瀬 達。腺嚢胞線維症の診断基準。腺嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編)。アークメディア2008: 18-19。
- Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
- 吉村邦彦。ピロカルピンイオン導入法。腺嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編)。アークメディア2008: 20-21。

6. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23 : 545-549.
7. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2004 :e80-5.
8. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9188-9192.
9. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139:813-20.
10. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:23-30.
11. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:55-63.
12. SM ロウ, JP クランシー, EJ ソーシャー 嚢胞性線維症に光, 日本における嚢胞性線維症(石黒 洋, 成瀬 達) *日経サイエンス*41; 2011: 88-95.
13. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-69.
14. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8:295-315.
15. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 厚生労働省関係審議会議事録等その他(医薬食品局) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>)
16. 石黒 洋, 山本明子, 中荃みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一 正宗 淳, 菊田和宏, 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, 漢人直尚, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 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(難治性疾患克服研究事業)「難治性嚢胞性線維症に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書2013 : 225-247.
17. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:832-9.
18. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中荃みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 嚢胞性線維症(嚢胞性線維症 CF)の膵外分泌機能. 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25年度分担研究報告書2014：251-256

19. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. J Gastroenterol. 2006;41:901-908.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 柴田時宗, 伊藤 治, 濱田広幸, 木村純, 北川元二, 下瀬川徹. 便中エラスターゼによる膵嚢胞線維症(CF)の膵外分泌機能の評価. 第100回日本消化器病学会総会(東京), 2014年4月26日
 - 2) S. Naruse, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S Kondo, M. Nakakuki, M. Hoshino, K. Fujiki, M. Kitagawa, K. Yoshimura, & T. Shimosegawa. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japanese. 2014 APA/JPS Meeting (Hawaii), November 8, 2014

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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