

## 299 嚢胞性線維症

### ○ 概要

#### 1. 概要

嚢胞性線維症(膵嚢胞線維症 cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、膵液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、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し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

#### 2. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする。CFTR タンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CF では、CFTR の機能低下により、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド(塩化物イオン)と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は 2,000 種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器及び重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

#### 3. 症状

- 1) 典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、膵外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。
- 2) 胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%に見られる。粘稠度の高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が生じる。
- 3) 呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。
- 4) 膵外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小膵管が閉塞し、次第に膵実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に膵外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、膵の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。
- 5) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20～25%に見られる。

#### 4. 治療法

- 1) 現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。

- 2) 2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった3剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解するドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。
- 3) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。
- 4) 呼吸器症状の治療は、呼吸理学療法(体位ドレナージ、タッピング)、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。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水(6~7%)の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。
- 5) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。十分な量の消化酵素製剤を補充して、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呼吸機能が改善する。
- 6) 最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

## 5. 予後

2021 年8現在までに 127 症例(男性 62 例、女性 65 例)のデータが蓄積されており、生存期間の中央値は 24.0 年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(*CFTR* 遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
重症度 Stage 分類を用いて Stage-2以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学 大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 嚢胞性線維症の診断基準

#### A. 臨床症状

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、呼吸不全を来す。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

#### B. 検査所見

1. 汗中塩化物イオン(Cl<sup>-</sup>)濃度  
異常高値:60mmol/L 以上  
境界領域:40~59mmol/L (生後6か月未満では 30~59mmol/L)  
正常:39mmol/L 以下(生後6か月未満では 29mmol/L 以下)
2. 便中膵エラスターゼ:200 µg/g 未満を膵外分泌不全とする。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、線毛機能不全症候群、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

#### D. 遺伝学的検査

*CFTR* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- 1) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-2 特徴的な呼吸器症状を示すもの。
- 2) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-1 膵外分泌不全、A-3 胎便性イレウス、A-4 家族歴のうち2つ以上を示すもの。
- 3) A 臨床症状のうちいずれか1つを示し、かつ D 2つの病原性のある *CFTR* 変異※が確認されたもの。  
※父親由来と母親由来のいずれのアレルにも病原性のある *CFTR* バリエントが確認されること。

Probable:

- 1) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-1 膵外分泌不全、又は A-3 胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの。
- 2) B-1 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、A-2 特徴的な呼吸器症状を示すもの。

3) B-1 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、A-1 膵外分泌不全、A-3 胎便性イレウス、A-4 家族歴のうち2つ以上を示すもの。

4) A 臨床症状のうちいずれか1つを示し、かつ1つの病原性のある *CFTR* 変異が確認されたもの。

<重症度分類>

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-2以上を対象とする。

Stage-0 呼吸器異常及び栄養(膵・肝臓)障害が無い  
 Stage-1 呼吸器異常が軽度又は栄養(膵・肝臓)障害が軽度  
 Stage-2 呼吸器異常が中等度又は栄養(膵・肝臓)障害が中等度  
 Stage-3 呼吸器異常が重度又は栄養(膵・肝臓)障害が重度  
 ※呼吸器異常と栄養(膵・肝臓)障害の重症度が異なる場合、より重症度の高い障害で Stage を判断する。

呼吸器異常は、6歳以上の小児ないし成人では、呼吸機能検査での%予測1秒量(%FEV<sub>1</sub>)に基づいて判定する。6歳未満の乳幼児や6歳以上でも呼吸機能検査を施行できない場合は、室内気吸入下での酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、又はCTでの胸部画像所見(CTの施行が困難な場合は胸部単純X線)で判定する。呼吸器異常とは、以下の定義で、%FEV<sub>1</sub>が90%未満、SpO<sub>2</sub>が95%以下、あるいは胸部画像所見が1つ以上有ることを指す。さらに呼吸器異常の重症度は以下のように分類する。

	%FEV <sub>1</sub>	SpO <sub>2</sub> (室内気)	胸部画像所見
正常	90%以上	>95%	所見無し
軽度	70%以上 90%未満		1~2項目有り
中等度	40%以上 70%未満	91%以上 95%以下	3~4項目有り
重度	40%未満	<91%	5項目有り
注: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を1段階上げる。			

FEV<sub>1</sub> 予測値は 18 歳から 95 歳までは

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

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

6歳から 18 歳までの幼児・未成年者では

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

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

胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質陰影(嚢胞、無気肺、肺炎)の5項目とする。

栄養障害は、体格 (Body Mass Index: BMI)、膵障害又は肝障害のいずれか1つ以上の有無で判定する。具体的には、BMI が低下する、膵外分泌障害が有る、あるいは胆汁うっ滞型肝機能障害の有るものをいう。さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	体格		膵障害	肝障害
	18 歳未満 (パーセント イル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	50 以上	22 以上	—	—
軽度	25 以上 50 未満	18.5 以上 22 未満	膵外分泌障害	胆汁うっ滞型肝機能 障害～肝硬変 (Child- Pugh 分類 A)
中等度	10 以上 25 未満	16 以上 18.5 未満	膵外分泌不全 *	肝硬変 (Child-Pugh 分類 B)
重度	10 未満	16 未満	膵外分泌不全 *	肝硬変 (Child-Pugh 分類 C)、又は食道静 脈瘤破裂 **

\* 便中膵エラスターゼ < 200  $\mu$  g/g

\*\* 肝移植の適応がある

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 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ない (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る。)
2. 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あって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。