嚢胞性線維症の診断方法

～実地臨床で早期に診断するために～

監修 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学 教授　石黒　洋 先生

VIATRIS

嚢胞性線維症の診断方法 ～実地臨床で早期に診断するために～

概 要

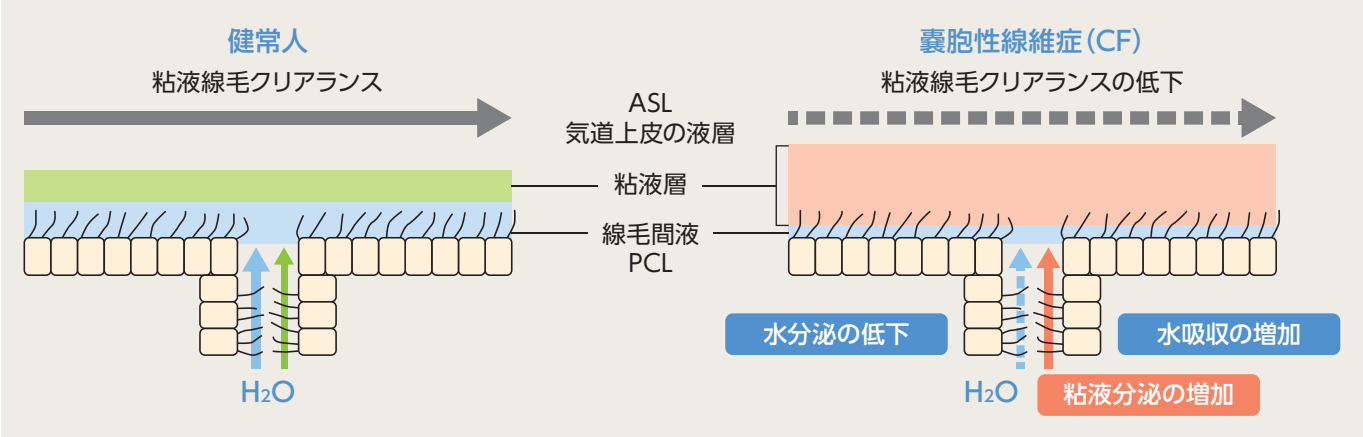
嚢胞性線維症とは？

嚢胞性線維症（cystic fibrosis；CF）は、第7染色体上にあるcystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）を原因分子とする常染色体劣性遺伝性疾患です。

CFTRは全身の上皮膜細胞においてイオンと水の移動を調節している陰イオンチャネルです。CFTRに遺伝子変異が起こるとチャネル機能が低下し、気道・腸管・膵管・胆道・汗管・輸精管の上皮膜の塩化物イオン（Cl^-）と水の移動が障害されます。その結果、気道内液（図1）・腸管内液・膵液などの粘液・分泌液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞したり、感染を起こしやすくなります。全身性の疾患であり、典型的な症例では出生直後に胎便性イレウスを起こし、2歳頃に膵外分泌不全の状態になり、その後、呼吸器感染症を繰り返して呼吸不全となります。

新生児期、乳児期に発症することがほとんどですが、10歳以降に診断されることもあります。男女差はありません。咳や痰が続く、油の多い食事が食べられないなどの症状が続く場合、本疾患を疑う必要があります。国内では、小児慢性特定疾病に「嚢胞性線維症」として指定されているほか、2015年7月には指定難病に選定されています。

図1 嚢胞性線維症における気道上皮の異常



成瀬 達ほか：小児科診療 77（8）：S1-11, 2014

嚢胞性線維症の頻度・予後

嚢胞性線維症のほとんどは、新生児期・乳児期に発症します。日本人と白人では遺伝子変異のスペクトルが異なっており、頻度も異なります。頻度は白人では約3,000人に1人の割合であるのに対して、日本では約60万人に1人とされており*、極めてまれな疾患です[1)]。厚生労働省の「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」の「嚢胞性線維症登録制度」には、2017年8月現在で35名（男性16名、女性19名）の患者さんが登録されています。

以前は呼吸器感染症のために7～8歳で亡くなる患者さんが多かったのですが、最近では適切な輸液と栄養管理、呼吸器感染症治療などにより生命予後が改善しており、成人に達する患者さんも増えてきています。

日本人*
1／600,000人

白人
1／3,000人

*2015年現在

嚢胞性線維症の原因

嚢胞性線維症の原因となる*CFTR*遺伝子変異として、これまでに1,900種類以上の*CFTR*遺伝子の病的変異がCF Mutation Database（CFMD）に登録されています[2]。

嚢胞性線維症は劣性遺伝するため、*CFTR*遺伝子の両アレルに変異がある場合のみ発症します。すなわち、両親が保因者である場合にその子供が発症する確率は25%、保因者になる確率は50%、正常である確率は25%です。

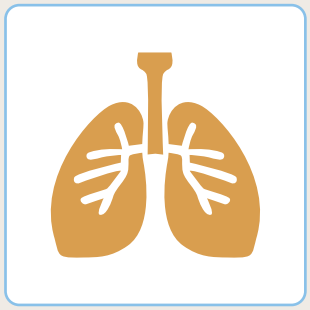
発現頻度の高い遺伝子変異はF508del（ΔF508）変異であり、全世界の嚢胞性線維症患者の染色体の約70%に認められます。それ以外の変異の頻度は、高いものでも2～3%に留まっています[2]。一方、日本人症例で認められる遺伝子変異はきわめてまれな変異が多く、新規変異が検出されることもあります[3]。

同じ遺伝子変異を有する患者さんでも、障害を受ける臓器や重症度は患者さんごとに異なります。

嚢胞性線維症を疑う徴候

以下の徴候がある場合には、嚢胞性線維症である可能性があります。日常臨床でこのような症状を認めた際には嚢胞性線維症が疑われます。

【呼吸器】

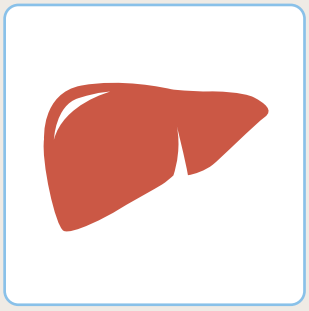


- 多量の膿性痰
- 低年齢で進行する気管支拡張症
- 緑膿菌等を起炎菌とした繰り返す感染症

【消化管】

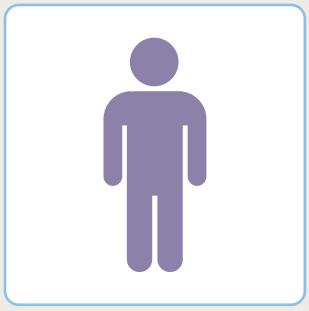
- 胎便性イレウス
- 非常に臭い便

【肝臓・膵臓】



- 膵外分泌不全
- 胆汁うっ滞型肝機能障害

【全身】



- 比較的クリアな肺野の割に低い酸素分圧
- 低栄養・発育不全

1）難病情報センター　ホームページ（http://www.nanbyou.or.jp/entry/4531）
2）Cystic Fibrosis Mutation Database（http://www.genet.sickkids.on.ca/app）
3）Nakakuki M, et al.: J Hum Genet 57: 427-433, 2012

病 態

嚢胞性線維症の病態

全身の粘液・分泌液が著しく粘稠となることで、さまざまな病態を生じます。肺病変は出生時には認められませんが、乳児期に胎便性イレウスで死亡した患児では、末梢の気管支が粘液で閉塞し、その上流には気腫がみられることから、肺病変の形成は出生後早期に始まると考えられます。

繰り返す気道感染による呼吸不全

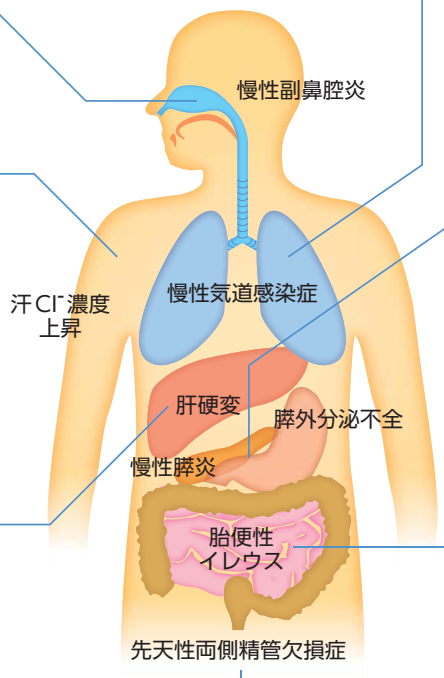
ほぼ全例で咳嗽・膿性痰・呼吸困難等の呼吸器系症状がみられます。嚢胞性線維症患者における呼吸器の病変は、粘液線毛クリアランスが損なわれた細気管支領域での粘液の貯留、塞栓に始まり、次いで慢性の病原細菌コロニー（特にムコイド型緑膿菌と黄色ブドウ球菌）が生じ、炎症反応により過剰な好中球が蓄積して進行します。感染により、気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症を呈し、重篤な呼吸器症状が進行することで、患者さんの日常生活は著しい影響を受けます。

慢性副鼻腔炎

ほとんどの患者さんが慢性副鼻腔炎を合併しています。副鼻腔に粘稠度の高い分泌物が貯留することで起こります。

汗中のCl⁻濃度の高値

汗腺におけるCl⁻の再吸収が妨げられるため、汗中のCl⁻濃度が高値となります。



膵外分泌不全

80～85%の患者さんにみられます。粘稠度の高い膵液により膵管が閉塞し、膵臓からの消化酵素分泌が減少することに加えて、消化酵素の活性低下により消化吸収障害が起こります。その結果、脂肪便、栄養不良、低体重を呈します。

胆汁うっ滞性肝硬変

20～25%の患者さんにみられます。粘稠度の高い胆汁によって胆管が閉塞することで起こります。

胎便性イレウス

30～40%の患者さんにみられます。粘稠度の高い腸管内液のために胎便の排泄が妨げられることで起こります。

男性不妊

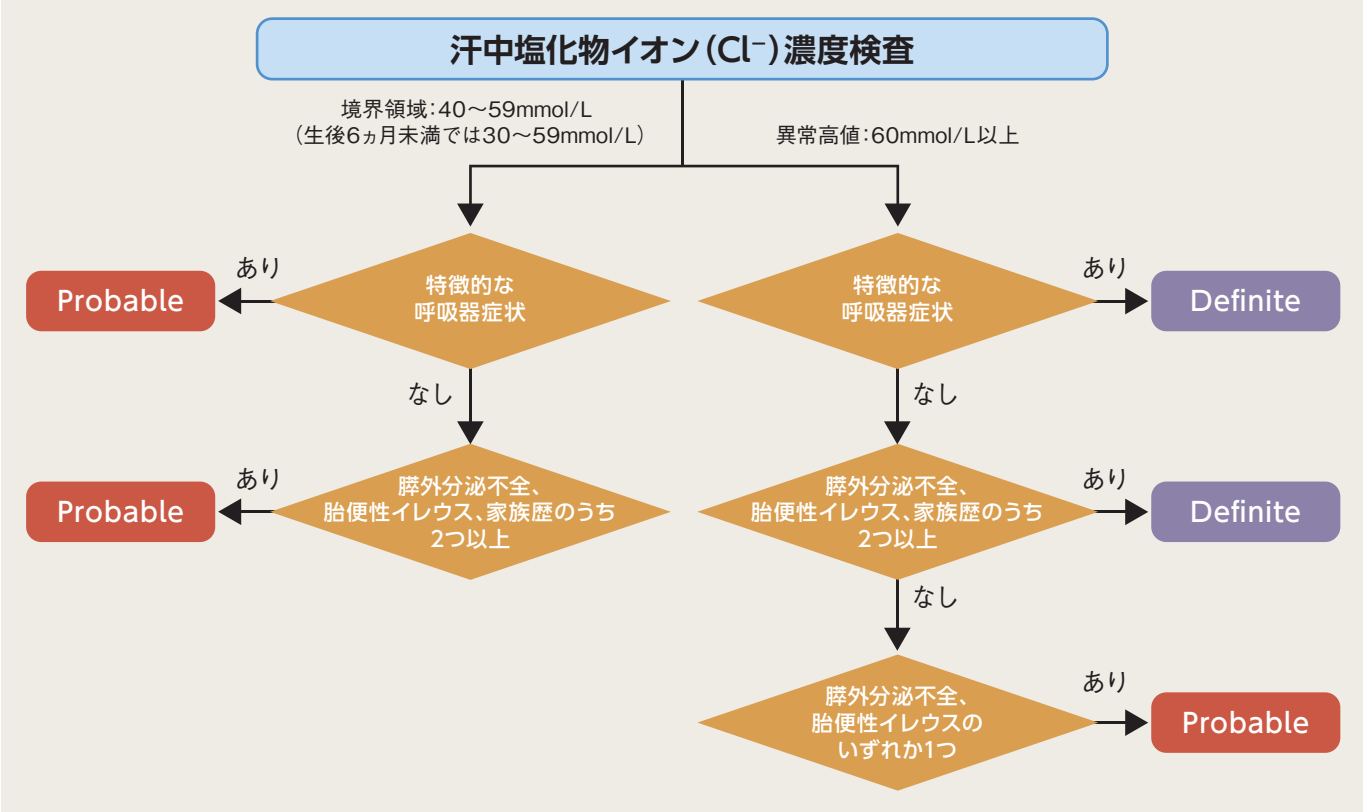
男性患者さんのほぼ全例に、先天性両側精管欠損がみられます。

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編：
膵嚢胞性線維症の診療の手引き，アークメディア，2008
石黒　洋ほか：小児科診療，78，913-919，2015より作成

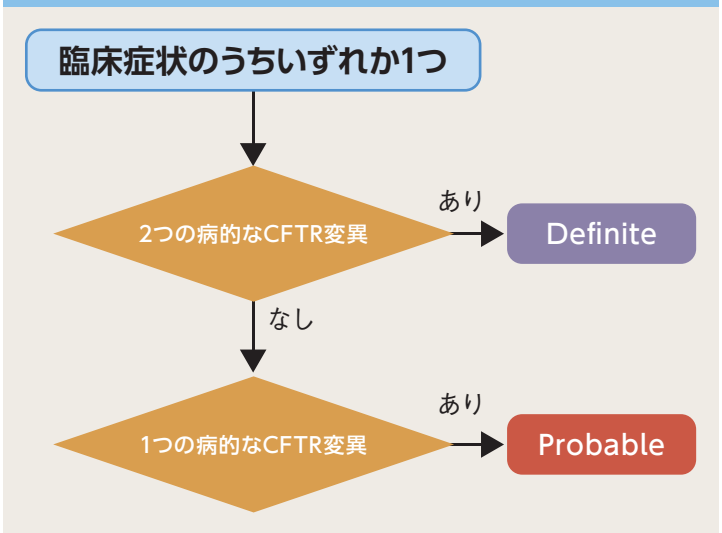
嚢胞性線維症の診断基準

臨床症状、検査所見、鑑別診断、遺伝学的検査などの組み合わせで診断します。

汗中塩化物イオン（Cl^-）濃度検査を用いた診断



遺伝学的検査を用いた診断



臨床症状

1. 膵外分泌不全（BT-PABA 試験70％以下、または便中エラスターゼ：200μg/g以下）
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

以下の疾患を鑑別

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、原発性線毛機能不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群

厚生労働省ホームページ「平成27年7月1日施行の指定難病(新規)」
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085580.pdfより作図

検 査

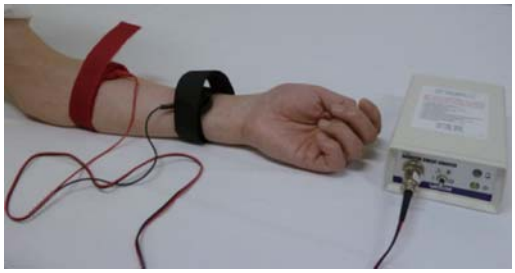
診断にあたりよく受ける問い合わせ

汗試験は何のために必要ですか？

汗試験は嚢胞性線維症の診断に必須の検査です。CFTRは細胞膜の塩化物イオン（Cl^-）の通り道（チャネル）です。汗の原液のCl^-濃度は血液とほぼ同じ110mmol/Lです。汗の原液が汗腺の導管を通って皮膚から分泌されるまでに、導管細胞のCFTRを介してCl^-が再吸収されるので、健康人の汗のCl^-濃度は30mmol/L以下になります。嚢胞性線維症では、CFTRの機能が低下しているのでCl^-の再吸収が十分にできず、汗のCl^-濃度が高くなります。従って、汗のCl^-濃度を測定すればCFTRの機能がわかり、嚢胞性線維症の診断ができます。

汗試験はどのように行いますか？

汗試験はピロカルピンイオン導入法により行います。前腕の皮膚に無色・無臭のピロカルピンを含む小さいゲル状の円盤を2個リストバンドで固定し、微量の電流（1.5mA）を5分間流します。最初、ピリピリとか温かい感じがすることがありますが、すぐに消えます。ピロカルピンで発汗刺激をした部位に円形の汗収集装置をリストバンドで取り付けて、約30分間汗を採取します。採取した汗のCl^-濃度を測定して60mmol/L以上あれば、嚢胞性線維症と診断できます。



ピロカルピンイオン導入法

汗の採取

写真提供：成瀬 達先生（みよし市民病院）

嚢胞性線維症の診断に用いられる検査

検査は、まず「汗中Cl^-濃度検査」を実施し、その診断結果を受けて「*CFTR*遺伝子解析」、「便中エラスターゼ測定」を行います。嚢胞性線維症の診断に用いられる汗中Cl^-濃度検査、*CFTR*遺伝子解析、便中エラスターゼ測定はいずれも実施できる施設が限られるので、嚢胞性線維症登録制度事務局（7ページ参照）にお問い合わせください。

汗中Cl^-濃度検査

汗中Cl^-濃度は、CFTRの機能を表す重要な臨床指標です。判定基準は、異常高値：60mmol/L以上、境界領域：40～59mmol/L（生後6ヵ月未満では30～59mmol/L）、正常：39mmol/L以下（生後6ヵ月未満では29mmol/L以下）ですが、境界領域や正常の患者さんも存在します。みよし市民病院でピロカルピンイオン導入法による汗試験が行われているほか、簡便な指先Cl^-試験を名古屋大学で実施しています。

*CFTR*遺伝子解析

日本人では*CFTR*遺伝子変異はまれなタイプが多いため、全エクソンを増幅したシーケンス解析が必要です。名古屋大学で実施しています。

便中エラスターゼ測定

膵外分泌不全の診断に有用です。みよし市民病院で実施しています。

表 日本におけるCF診断法と実施施設

診断法		実施施設
1 汗中Cl^-濃度の測定	ピロカルピンイオン導入法	みよし市民病院（地域連携室）
	指先汗Cl^-試験	名古屋大学（健康栄養医学研究室）
2 *CFTR*遺伝子変異の解析	アジア人の遺伝子変異は稀なタイプが多いため、全エクソンのシーケンス解析が必要。欧米人用のキットでは不十分。	名古屋大学（健康栄養医学研究室）
3 便中エラスターゼの測定	膵外分泌不全の有無の判定	みよし市民病院（地域連携室）

提供：石黒 洋 先生（名古屋大学）

嚢胞性線維症登録制度の趣旨

嚢胞性線維症登録制度の目的

嚢胞性線維症患者さんの生活の質（QOL）と生命予後を改善することを目的として、主治医に最新の診断と治療に関する情報を提供するために嚢胞性線維症登録制度が設けられました。

嚢胞性線維症登録制度へのご参加のお願い

本登録制度には、嚢胞性線維症患者さんを受け持っている主治医、診断あるいは治療に関する助言のできる相談医、汗試験あるいは遺伝子診断を提供できる協力施設が参加します。参加メンバーは、わが国の嚢胞性線維症の病態、遺伝子変異のタイプ、薬剤による治療効果、疫学などを検討します。各年度毎に、集計結果をホームページ上および調査研究班の報告書に公開します。

嚢胞性線維症の患者さんを受け持たれている主治医の先生方は、是非、本登録制度にご参加ください。また、臨床症状などから嚢胞性線維症が疑われる患者さんの汗試験あるいは遺伝子診断を考慮されている主治医の先生方も、下記事務局までご連絡ください。

お問い合わせは下記の事務局まで
嚢胞性線維症 登録制度事務局
〒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 名古屋大学大学院医学系研究科 健康栄養医学研究室
石黒　洋、山本明子、中莖みゆき、谷口いつか、小澤祐加
TEL/FAX: 052-744-2183　E-mail: ishiguro@htc.nagoya-u.ac.jp

ヴィアトリス製薬株式会社

2022年12月改訂
TOB51M001A