慢性肉芽腫症（CGD）―日常生活の手引きー

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野のホームページ（HP）をご覧の皆様へ

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医講座小児科学分野のHPをご覧いただきありがとうございます。

この項では、慢性肉芽腫症という先天性の免疫不全症の一つである病気の患者様向けに、どのようなことを日常生活で気をつけたらよいかをまとめた、日常生活の手引きをご紹介したいと思います。

この慢性肉芽腫症（CGD）―日常生活の手引きーは、平成16年に当教室の第３代教授である、布井博幸先生のもと、日高文郎先生、水上智之先生が食細胞機能異常研究会のご協力を得ながら作成されたものです。

当教室の旧HPにも掲載されていました。

令和3年現在、CGDの治療は骨髄移植、遺伝子治療などは進歩し、手引書が完成した頃とは少し違うものになってきています。

そこで、この項では極力原本のままとしながらも少し改変して掲載させていただいております。

何かご質問、ご指摘などございましたら、当教室までご連絡いただけましたら幸いです。

〒889-1692
宮崎県宮崎郡清武町木原5200
宮崎大学医学部小児科学教室
TEL. 　0985-85-0989
FAX. 　0985-85-2403

令和3年6月

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　西村豊樹　山元綾子

慢性肉芽腫症（CGD）―日常生活の手引きー

発刊にあたって

今回、慢性肉芽腫症の患者さんの悩みをはっきり認識するために、食細胞機能異常症研究会を通じてアンケートを行いました。このアンケート結果と、同研究会で話し合ってきたことをもとに、「日常生活の手引き」を作成してみました。

本書は以下の項目から成り立っています。
１）日常生活の手引き
２）患者さんの質問や悩み
３）病気と治療の話
４）カビの知識

「患者さんの質問や悩み」については少しコメントを加えましたが、中には、就職を考えなければならない時期の患者さんにどのような職業が安全なのかなど、今後考えるべき問題も多く含まれていました。慢性肉芽腫症はめずらしい病気であるだけに各々の主治医も経験が少なく、患者さんが何を知りたいのか、我々が何を指導出来ていないのか、今回気づかされました。同時に患者さんから非常に多くのことを教えてもらいました。

本書にはまだまだ改良の余地がありますが、何らかの方向性を見出せたのではないかと思います。これからも率直な疑問や、病気の悪化の原因についてのご意見などをお寄せください。他の患者さんのためにもなるような情報の交換の場になるのではないかと考えています。日常生活の注意や手引きがとても重要と考えられます。今後とも皆さまのご理解とご協力をお願いします。

本書に関するご意見・ご質問・ご感想は、下記連絡先または主治医までご連絡ください。直ぐにはお答えできないかもしれませんが、漸次改訂の際に研究会一同協力してお答えしたいと思います。

最後に本書作成に当たり、アンケートにご協力いただいた患者さんと家族の皆さま、各病院の主治医の先生方に心よりお礼申し上げます。本書が少しでも皆さまの役に立てることを願っています。

食細胞機能異常症研究会一同
〒889-1692　宮崎県宮崎郡清武町木原5200
宮崎大学医学部小児科学教室
TEL. 　0985-85-0989
FAX. 　0985-85-2403

日常生活の手引き

まず、慢性肉芽腫症（以降Chronic Granulomatous Disease(ＣＧＤ)と省略します）という病気を理解するために、からだがどのようにして病原体（細菌・真菌）の侵入を防いでいるかについて簡単にお話しします。

私たちの血管の中を道路とすると、事件がないか見回っているパトカーの役目をしているのが白血球です。どこかに事件があるとパトカーが何十台も集まるように、体のどこかに病原体が入ると白血球が真っ先にその場所に駆けつけます。白血球の中の好中球という細胞がその病原体を食べて殺菌して、私たちの体を守っています。この時、好中球は活性酸素という物質を使って病原体を殺菌します。

 Ｑ．ＣＧＤとはどんな病気ですか？

先天性免疫不全症（生まれた時から、からだの抵抗力が低下する病気）の中で最も多い病気の一つです。体に侵入してきた 病原体を殺すには活性酸素が必要ですが、ＣＧＤの好中球（白血球の一部の細胞）は活性酸素をつくることができません。そのため病原体が体のいろんな場所で増え続けて感染（発熱）を起こします。一方、病原体の周りにマクロファージやリンパ球などが駆けつけ、局所に菌体を留めようと生体が反応し、肉芽腫を形成しやすい特徴を持っています。免疫不全症といってもＡＩＤＳとは全く異なる病気です。

Ｑ．どんな検査で診断しているのですか？

血液検査で好中球が活性酸素をつくれないことから診断します。この検査には様々な種類があります。さらに遺伝子検査を行うこともあります。

Ｑ．この病気は遺伝しますか？

ＣＧＤは遺伝する病気です。伴性劣性遺伝（男性のみ）と常染色体劣性遺伝（両性に現れる）の２つのタイプがあります。日本では伴性劣性遺伝が多いため患者さんの男女比もおよそ7対1で男児に多く見られます。

Ｑ．どんな症状がありますか？

発熱や咳（肺炎）、リンパ節の腫れ（リンパ節炎）、皮膚の化膿（皮膚膿瘍）、肛門周囲の化膿（肛門周囲膿瘍）、 下痢や腹痛（腸炎）を繰り返したり治りにくくなったりします。その他、肝臓や骨に膿が貯まることもあります 。感染を繰り返すため成長が妨げられ、低身長になる場合もあります。

Ｑ．幼稚園や学校には行けますか？

発熱や症状のない時はもちろん通園・通学できます。体育の授業や遠足、修学旅行も参加できます。給食も制限ありません。

Ｑ．予後はどうなっているのでしょうか？

以前は、ＣＧＤの病名には「致死的」という言葉が付いたほど恐ろしい病気でしたが、今では早期発見と治療方法の進歩によって患者さんの平均年齢が15歳を超えました。社会人として活躍している方や結婚して幸せな家庭生活を築かれている患者さんもいます。しかし、依然として不幸な転帰をとる場合もあるので決して油断できません。

Ｑ．現在どんな治療が行われていますか？

ＣＧＤの患者さんの状態によって治療法は異なります。主治医の先生から処方された薬をしっかり飲むことが大切です。

1. ST合剤（バクタなど）；ＣＧＤの感染予防に最も効果のある抗菌薬です。毎日飲み続けることが大切です。調子がよくても必ず忘れずに内服しましょう。
2. 抗真菌薬（イトリゾールなど）；真菌（アスペルギルスやカンジダ）の感染を予防する薬です。
3. インターフェロン・ガンマ（イムノマックス）；週に1～3回、皮膚に注射する感染予防の薬です。
4. 骨髄移植が根治療法となります。

Ｑ．予防注射は受けてよいのですか？

ＢＣＧの予防接種は禁忌ですが、それ以外の予防注射はすべて受けてかまいません。はしか（麻疹）、水ぼうそう（水痘）、おたふくかぜ（流行性耳下腺炎）などのウイルス感染は重症化しませんが予防しておく方がよいでしょう。

Ｑ．日常生活はどんなことに気を付けたらよいですか？

1. 外出から帰宅した時の手洗い、うがいが最も重要です。手洗いは普通の石けんでかまいませんが、石けんの受け皿が湿っていると細菌が繁殖するのでよく洗った後に乾燥させて下さい。液状石けんをボトルに継ぎ足す時も、ボトルの中を洗わないと細菌が繁殖していることがあります。湿ったタオルは病原体が繁殖しやすいので清潔な乾いたタオルを使用してください。
2. 体調がよければ毎日入浴し、肛門周囲や陰部の清潔を保ちましょう。

Ｑ．真菌（カビ）対策について教えて下さい。

ＣＧＤにおいて真菌（カビ）対策は非常に重要です。真菌のひとつであるアスペルギルス肺炎に感染すると 進行が早く、有効な薬が少ないため死亡する場合もあります。カビは日常生活のいたるところに存在するため予防が何より大切です。以下に注意点を挙げました。

1. 道路工事や建設現場はアスペルギルスなどのカビの危険性が高いので近づかないで下さい。土の中にもアスペルギルスが多数存在するので園芸などの穴掘りも避けて下さい。
2. 室内をきれいにすることは大事ですが、ほうきによる掃除はほこりをまき散らすので避けて下さい。掃除機を使用する場合も排気口からアスペルギルスが拡散されることがあるので、患者さんの部屋の扉を閉めるか、30分程度時間がたってから部屋に入るようにしましょう。
3. 汚染したカーペットによってアスペルギルスの感染がおこることもあるので、カーペットの部屋はできるだけ避けましょう。
4. 室内に観葉植物を持ちこまないようにしましょう。

Ｑ．食事はどんな点に気を付けたらよいですか？

1. 生卵や生肉（ユッケ）は厳禁です。火の通った食物と生の食物を調理する時は、別々のまな板を使用して下さい。ハンバーガーなどでは内部の温度が低いと菌が残っていることがあります。75℃以上で最低1分間加熱を心がけて下さい。
2. カビの生えたチーズ（ゴルゴンゾーラ、ブルーチーズ）は避けて下さい。
3. 生野菜はなるべく少量ずつ（部分売り）購入して、野菜室に長く保管しないで下さい。保管する場合は十分洗って土の混入がないように気を付けて下さい。
4. 納豆、ヨーグルト、アイスクリームは特に問題ありません。
5. 賞味期限を必ずチェックして下さい。

Ｑ．どんな時に病院を受診したらよいですか？

主治医の先生の診察を定期的に受けることが重要です。受診間隔は人によって異なります。毎週から数か月に1回の受診の人まで様々です。しかし、下記の症状が出た場合は早く病院を受診してください。

1. 発熱。
2. 咳が続く。
3. 皮膚が化膿する。
4. 首のリンパ節が腫れる。
5. 腹痛や下痢・嘔吐が続く。
6. 肛門周囲の腫れ（特に乳幼児の場合）。

患者さんの質問や悩み

1. [食事に関する質問](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#1)
2. [日常生活に関すること](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#2)
3. [その他の日常生活](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#3)
☆　ペット
☆　スポーツ
☆　歯みがき
☆　タッピング
☆　毎日の不安
4. [就職・職業は？](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#4)
5. [遺伝相談・保健・保障について](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#5)
6. [骨髄移植情報](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/former/patient/cgd3.html#6)

１）食事に関する質問

基本的に骨髄移植の場合は、短期間（生着が確認できるまで）は無菌食を食べることになっているので心配されているかもしれませんが、慢性肉芽腫症患者さんは菌の中でも特殊なもの （過酸化水素非産生株で、Catalase陰性の菌）に罹りやすいのです。 具体的にはこれまでの臨床例からブドウ球菌、クレブシェラ肺炎桿菌、大腸菌、カンジダ、 アスペルギルスなどが知られています。慢性肉芽腫症患者さんはどのような細菌にも弱いわけではありません。実際、患者さんの腸内には多くの菌が存在し、体にとって重要な処理を行っています。

Ｑ．注意すべき食物がありましたらお知らせください。

A ．生ハム・生魚 などは生ものだからダメと言うことはありません。ただ低年齢の子どもには食中毒予防のため新鮮なものをあげてください。

Ｑ．発酵食品（しょうゆ・みそ・す・油・つけもの・チーズ・ヨーグルトなど）

Ａ．発酵にはコウジカビを使っていますが、食卓にあがるものには真菌は入っていないので大丈夫 です。チーズやヨーグルトについては少量であれば害はありませんが、カビの生えたチーズ（ゴルゴンゾーラ、ブルーチーズ）は避けて下さい。

Ｑ．ハチミツは１歳未満の赤ちゃんは食べないようにと注意がありますが、ＣＧＤ患者はいかがで しょうか？

Ａ．その通りです。ボツリヌス毒素が混入する恐れがあるので、避けてください。

Ｑ．生もの(生肉,生魚,生野菜,果 物,キノコ類,かつお節など)は食べても大丈夫なのですか。発酵させた食品や、酒類もどうなのですか？(男性患者, 30～39歳, 本人記入)

Ａ．生卵や生肉（ユッケ）は厳禁ですが、それ以外は衛生的であればよろしいと思われます （腐っていないもの、カビが生えていないもの）。火の通った食物と生の食物を調理する時は別々のまな板を使用して下さい。ハンバーガーなどでは内部の温度が低いと菌が残っていることがあります。75℃以上で最低1分間加熱を心がけて下さい。カビの生えたチーズ（ゴルゴンゾーラ、ブルーチーズ）は避けて下さい。

Ｑ．家では野菜、くだものはよく洗って食べさせていますが？ (男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．野菜、くだものにはしばしば真菌（カビ）がいます。できるだけ新鮮なものを用いましょう。 生野菜は少量ずつ（部分売り）購入し、なるべく野菜室に長くは保管しないで下さい。保管する場合は十分洗って土の混入がないようにし、野菜室の消毒にも気をつけてください。

Ｑ．きのこ類を食べるとβ-Dグルカンが上昇すると聞いたのですが、本当ですか？ アイスクリーム、ソフトクリームにはかびのコロニーがあると聞いたが本当ですか？

Ａ．少量のカビは存在すると思いますが、少量なら胃で消化されて感染にはいたらないと思われます。

Ｑ．とうもろこしをたくさん食べた頃に腸管に肉芽ができたのですが、関係がありますか？

Ａ．とうもろこしだから悪いということはないと思います。ただ、黒カビが出来ているものを沢山 食べれば調子が悪くなることが予測されます。繰り返しますが、とうもろこしが悪いわけでは ありません。

Ｑ．水道水は飲まないほうがいいと言われていますが、外食や公園の水など防ぎきれない部分もあります。多少は大丈夫でしょうか？　(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．少量であれば問題はないと思いますが、あまりすすめられません。これは育児の基本ですので 慢性肉芽腫症患者に限ったことではありません。子供さんが小さい間は、できるだけ沸かしたものを持たせてください。

Ｑ．さしみとかも食べるとダメ？　(男性患者, 20～29歳, 本人記入)

Ａ．そのようなことはありません。

Ｑ．免疫力、抵抗力をUPさせる食事はどんなものを摂るとよいですか？

Ａ．宝島別冊「旬の野菜が免疫力を強くする」（食事術）という本の中では、免疫力(TNF産生力) をあげるものとしてキャベツ、ダイコン、ナスを、また腸内細菌叢を育てることによる免疫改善としてタマネギ、大豆、ごぼうなどの食物繊維の多いものを挙げているようですが、慢性肉芽腫症でこれらが有効であるかどうかはわかりません。 しかし、免疫を増強するために、注射薬のインターフェロン・ガンマが導入された経緯があります。 食べ物についても、患者さんのご意見を是非お聞かせください。

２）日常生活に関すること

Ｑ．慢性肉芽腫症はどのくらいの割合で患者がいるのですか？（世界的な割合と日本の割合） (男性患者, 10～19歳, 本人記入)

Ａ．２０万出生当たり１人です。

Ｑ．いまから大きくなるにつれて外の遊びの機会も増えるかと思います。具体的にしてはいけない事がよくわかりません。(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．「日常生活の手引き」で説明しました。参考にしてください。

Ｑ．この病気だと診断されて、初めは戸惑ったが、上の病状以外特に普通の子と変わりません。 本当に病気なのかと思うくらいです。日常の生活でも特に気をつけていることもありません。 もっと注意が必要でしょうか？今あまり症状がなくても、これから命にかかわるような状態になる可能性があるのでしょうか？(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．この病気のことをよく知って、カビに対する基本的な衛生に気をつけてあげてください。転ばぬ先の杖と思ってください。確かに、人によっては何もなかったように生活されておられる方もいらっしゃいます。

Ｑ．米国のマニュアルを読んで初めて知ったことや驚くこともありました。カビが悪いとだけ思っ ていたのでそんなに注意してなかったから参考になりました。また風呂場にできやすいカビなど心配です。家の中にできやすい場所、気をつけたいことを教えてほしい (男性患者,10～19歳,母親記入)

Ａ．「日常生活の手引き」を参考にして下さい。

Ｑ．どこまで気をつけていいかわからない。(男性患者, 10～19歳, 本人記入)

Ｃ．感染症だからすごく気をつけてるんですけど、どうして菌が入るのかわからない。毎日びくびくして過ごしています。(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ｃ．今まで清潔にすることはいつも頭にありましたが、日常生活はそれほどピリピリせずごく普通 にしてきたのですが、米国立衛生研究所の諸注意を読むと、もっと神経質にならないといけないのかと思いました。（今後大きくなって行動範囲が広がると心配事も増えそう） (男性患者, 5～9歳, 母親記入)

Ｃ．生後すぐ病気がわかったときは幼稚園にいけるだろうか心配で一杯でしたが、今はけがだけに 注意して普通に生活しています。裸足でコンクリートの上で遊んだりした時もあった (男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ｃ．幼稚園や学校に入園、入学する際に、園や学校の先生にお話しやすいマニュアル（具体的なも の）にしていただきたく思います。(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ｃ．まだ一歳三ヶ月なので参考になるようなアンケート解答はないかもしれないが、今後成長して いく中で少しずつお役に立てる情報が提供できると思います。 (男性患者, 0～4歳, 父親記入)

Ｑ．生存者の方の良い情報、どんな日常生活を過ごしておられるか知りたいです。 (男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．基本的な「日常生活の手引き」を書いてみましたが、色々至らない点も多いと思います。ご意 見をお寄せ下さい。

Ｃ．草思社から出版されている「人に棲みつくカビの話」宮治誠著という本が、わかりやすく書かれていて、参考になるかと思い、たまに読み返しています。生活上の注意については、手探り状態です。今後指標ができましたら、してはいけない理由をつけて、文書にて教えて頂けると本当に助かります。(男性患者, 5～9歳, 母親記入)

Ａ．宮治先生の本も参考にさせていただきました。有り難うございました。これらを踏まえて、「日常生活の手引き」を書いてみました。参考にして下さい

Ｑ．ＣＧＤの認識がない人にいかに病状をわかりやすく説明するか悩む。比較的病状が安定している時は学校の先生によっては単になまけものとして扱われる場合もありあまり世間に知られていない事が悲しい。現在、アスペルギルス肺炎のため入院中。はじめはCRPが高く、抗生物質 治療をして途中炎症が落ち着き始めると、今度はβ-Ｄ-グルカンが高くなり、カビの治療に変更になった。過去よりこのパターンの繰り返しで本人もかなり衰弱している。抗生物質と抗真菌薬は両刃の剣として認識するしかないのでしょうか？　他の患者さんはいかがでしょうか？ またインターフェロン治療を薦められていますが、ＣＧＤの患者さんの何割くらいの方が行っていますか？効果はいかがでしょうか？　(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．インターフェロンについては別記しました。明らかに有効とわかる患者さんもいますが、約 １／３の患者さんははっきりした証拠はないものの、症状の改善が認められています。 従って、一度は試してみるべきだと考えています。

Ｃ．患者への諸注意、およびマニュアル本があったら木材を扱う家具工場への就職はしなかったと 思います。そしたら現在の病気（アスペルギルス）にはならなかったと思います。これからのためにも早くマニュアルを作ってください。(男性患者, 20～29歳, 母親記入)

Ａ．本書の作成が遅れて、申し訳ございません。アンケートを参考に疑問点を踏まえて書いてみま した。参考にして下さい。是非ご意見をお聞かせください。特に就職関係が我々にも情報不足です。

Ｃ．パソコンなどを使用している人が多いので情報交換などできるようになったらいいと思います。 また質問などもパソコンを通してできたらいいと思います。(男性患者, 10～19歳, 本人記入)

Ｃ．10年程前、偶然この病気を知っている先生に出会い、病名をハッキリさせる検査を受けました。 2人いる姉のうちの、ひとりがキャリアだと言われています。これからの将来のため、この病気の検査機関や研究機関、またよい治療法がわかったときの情報がほしいと思っています。 そしてこの病気を前向きに受け取っていきたいと思います。(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ｃ．米国のCGDの日常生活指導を読んでみてずいぶんとしてはいけない事が多いのにびっくりし ました。うちの子の場合腎臓（だいぶ安定しているので運動もある程度やってよいことになっています）の方で運動制限があるだけで、特別注意されている事はありません。 (男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ｃ．昨秋から肺炎になり、のちに肺に肉芽ができていることが判明。それから現在まで入院、治療を受けています。現在肉芽は当初の1/4になってきました。今後は退院後通院して週３回のインターフェロンを続けていくことになるようです。バクタは1歳になる前から服用していますが、イトリゾールは入院後服用しています。今後もご協力できることがあればぜひしていきたいです。また稀な病気なのでいろいろな形で情報交換できる機会が増えれば良いのだが、とも考えています。(男性患者, 0～4歳, 父親記入)

Ｃ．今まで情報不足で手探りの育児でしたが、今回マニュアル本を作成してくださるとの事で大変 喜んでいます。CGDの子供を二人育ててきて何かお役にたてる経験もあるかもしれません。 何かのお力になれるようでしたら是非協力させてください。(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．本書の内容とその時点での新しい情報を、ホームページを開設して公開すべきだと思っています。ご協力をお願いします。

Ｃ．次男も今の所比較的安定していますが、これから中学生になり行動範囲が広がってくるといつ かは長男のように重症化する事があるのかもと心配です。大きくなれば免疫がつき、元気になってゆくものと思っていましたが、実際には感染する機会も増え、病気になることも多いように思います。(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．ご心配も多いと思いますが、基本にかえって、衛生的な生活を送るように指導して下さい。

３）その他の日常生活

ペット

Ｑ．ペットを飼うことは問題ないとありましたが、子ガメ、イグアナ、かんなくずを寝床として使用するペット以外は、何を飼っても問題ないのですか？　猫や犬をさわったりしても（抱っこしたり）問題ないですか？(男性患者, 5～9歳, 記入)

Ａ．何でもそうですが、カビとか細菌を多く口にするのがいけないことです。 常識の範囲では、 大丈夫だと思われます。余りに過敏にならなくてもほとんどの患者さんはふつうの生活を送られておられるようです。できたら、患者さんがもしも悪化することがあれば、どのような経過でそのようになられたのかお教えいただければ、他の患者さんの参考になると思いますので、よろしくお願いいたします。

スポーツ

Ｑ．プールで100％自分の体が変化する事を覚えました。海水浴ではほとんど体には異常は見られ なかった（独断）のですが、この違いはなんでしょうか？　(男性患者, 20～29歳, 本人記入)

Ａ．これはよくわかりません。これまでもケガの少ないスポーツは推奨されていました。テニス、 ゴルフ、バドミントン、水泳などです。水泳についてはプールが十分消毒してあることが原則で す。海は場所によると考えられます。湖、川、渓谷での水遊びはかなり問題ではないかと英国のマニュアルではうたってあります。

歯みがき

Ｑ．歯医者さんで、口の中が菌でいっぱいだから虫歯など気をつけたほうがいいと怒られました。 抜歯のあと歯医者さんで出される抗生剤も飲み、抜いたあとイソジンで消毒した。乳歯が家で 抜けたときもクラリスを飲み、イソジンで消毒した。わんぱくで他の子供たちと一緒に遊んでいる。CGDを忘れてしまいそうなほど軽度なのでしょうか？(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．ご指摘ありがとうございます。歯の衛生はとても大事です。虫歯にしないように毎日歯みがき をしてください。歯科で治療を受ける時には必ず主治医に連絡して、治療した場所から感染を起こさないように予防策を講じてください。

タッピング

Ｑ．機械のほうがタッピングをしていない肺までに振動がいくので痰も出やすい。
１度、朝は時間 が忙しくて夜にまとめてタッピングしようと思ったら肺炎になってしまった。朝が特に痰がたまりやすいことを知り、マッサージ機で必ず朝と晩にタッピングを実行したら今のところ肺炎にはなってません。ただこれを実行しても掃除をさぼりほこりをためたらいくらタッピングを 頑張っても肺炎になる可能性はあると思います。以前、肺炎になる直前、患者本人に夏休み中 リビングの掃除をさせていました。すみずみまではやってなかったのですが、夏休みのお手伝いとして手も出しませんでしたが、小さいほこりがたまってたのか、肺炎になりました。ＣＧＤの患者さんにとって毎日の日課が健康体の方より多いので、「毎日同じことをする」のはとっても大変なことなのですが、基本に忠実、さぼらない、なまけない、お薬の力を借りながら 、とにかくちゃんと食べる、そうすればベストな状態が維持できているように思います。 (男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．ご提言ありがとうございます。参考になりました。 同時に、喫煙をしないことも重要です。 外国ではマリファナなども吸われているようですが、これも単に麻薬と言った以上に、免疫力 を落とすことで問題にされていました。

毎日の不安

Ｑ．検査の間違いではないかと思うくらい、日常生活は全くふつう。バクシダールを服用している ものの風邪もあまりひかない。裸＆裸足の保育園に通っているが問題なし。ただ月1回の採血 結果を見ると値的には高い。ここ数ヶ月はなぜかCRPが高い。(男性患者, 5～9歳, 母親記入)

Ａ．CRPが高い時は常に注意が必要で、多くの場合は治療が必要です。

Ｑ．1日に必要な睡眠はどれくらいか？　真夜中の空気や寒すぎると吐き気がする。（興奮しても なる。）(男性患者, 20～29歳, 本人記入)

Ａ．これは普通の人と何ら変わることはありません。

Ｃ．元気なので骨髄移植などに踏み切れない。薬とか注射で治る可能性は？将来がとても不安。 どういった場合に死に至るのか？どうか助けてください。(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．気持ちは良く分かります。何とか理論的な治癒方法を考えていきたいと思います。

Ｑ．ケガをしたときの応急処置　(男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．応急処置に、特に指定することはありませんが、過酸化水素（オキシドール）をもっと使用しても良いのではないかと思います。

Ｑ．肛門周囲膿瘍で困っている。どのくらい悪化するのか？ 口の周りが荒れてただれて治らない。 (男性患者, 0～4歳, 母親記入)

Ａ．肛門周囲膿瘍には外科的治療が必要です。

Ｃ．とにかく早く病院につれていくことを心がけている。あとはなるべく本人のストレスにならないように自由にさせている、病状が出たときだけは気をつけるようにしている。 (男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ａ．むしろ、予防の方が大切です。十分な衛生管理を指導して下さい。

Ｃ．自己管理をしっかりする事が大事だと思う。おかしいと思えばすぐ病院に行くこと、これに対して病院側がすぐに対応してくれることを望む。(男性患者, 10～19歳, 本人記入)

Ａ．ただ漠然と注意するのではなく、ポイントを掴んで衛生的な生活をすることを心掛け下さい。

４) 就職・職業は？

Ｃ．患者への諸注意、およびマニュアル本があったら木材を扱う家具工場への就職はしなかったと 思います。そしたら現在の病気（アスペルギルス）にはならなかったと思います。これからの ためにも早くマニュアルを作ってください。(男性患者, 20～29歳, 母親記入)

Ｃ．子は現在大学4年生になり、自分の職業を何にしたらよいのかと悩んでおります。自分の病気や体力を考えずに職業を選ぶことができません。年齢とともに悩みが重くのしかかってきます。同じ病気を持つ人達の生き方や生活を参考にさせていただき、前向きに生きていくことがで きたらありがたく思います。(男性患者, 20～29歳, 母親記入)

Ｃ．ただ今中２で、10月頃職場体験で実際その店やお宅の方々と仕事をしますが、また詳しく先生 に伺ってから決めたいと思います。よろしくお願いします。(男性患者, 10～19歳, 母親記入)

Ｃ．退院後に病気が治ったものだと思い、すぐに仕事に就きたがりますが、今後どのような職業に 就いたらいいのでしょうか？また、避けた方がよい職業は何ですか？親としてみると身体のことを一番に考えて欲しいので、できればのんびり過ごしてもらいたいのですが・・・・アドバイスをお願い致します。 今までの職業：沖縄（チリ・ゴミ収集車、運転代行業、もち屋など） 、季節労働（静岡、名古屋、金沢）（携帯電話部品組立、カーナビ部品組立（いずれも２交代 制））６ヶ月契約３ヶ月で帰った。痛みに我慢強いため、少々のことは無理してまでもやり抜 こうとする性格で、契約途中で体力が持たない。調子が悪いなあと思った頃には病状が悪化していて入退院を繰り返している状態です。　(男性患者, 20～29歳, 母親記入)

Ａ．詳しくお書きいただき有り難うございました。職業の中でチリ・ゴミ収集車がとても気になり ました。まずホコリが多いことと、ここにアスペルギルスがいるのではないかと思いました。 運転代行業ではカークーラ－が気になります。いろいろな業種で働かれた経験をもとに、どれがからだの調子が良かったか、お教えいただくと有り難いのですが。

５) 遺伝相談・保健・保障について

Ｑ．血液検査の結果娘（9歳）にはその因子があるらしい。 孫に影響があるかもといわれた。 (男性患者, 40～49歳, 本人記入)

Ａ．セカンド・オピニオンとしての意見をとのことだと思います。色々な患者さんの情報を教えていただきまして、病型により、遺伝形式がございます。

Ｑ．自分、またはキャリアである娘に男の子ができた場合、自分と同じような苦労があるのでしょうか？それが何代も伝わっていくのでしょうか？(男性患者, 30～39歳, 本人記入)

Ａ．セカンド・オピニオンとしての意見をとのことだと思います。病型により、遺伝形式に違いがありますので、基本的な遺伝のはなしの項をごらんください。子孫への遺伝についてはあり得る話ですが、詳しくは主治医にご相談ください。

Ｑ．私と9歳の娘は検査でキャリアといわれましたが、注意点はあるのでしょうか？ (男性患者, 5～9歳, 母親記入)

Ａ．キャリアの場合、血中の好中球は平均半分が活性酸素を作れませんが、正常な細胞の5％以上あれば感染には罹患しないと言われています。一度チェックしてもらってはいかがでしょうか。他の注意点としましては、出生前診断をするかどうかだと思います。子供さんについても患者を産む可能性があることを充分認識して、そうであった場合、事前に感染対策などを考えておくことが重要です。

Ｑ．私も25になり周りの人間は次々と仕事や家庭を持っている中で、やはり「普通 の人のような仕事を持てない」という現実が受け入れられない。特に入院や闘病中以外は、普通の人と全く変わらないので焦ってしまう。また若いときから「病弱」というイメージから脱却できずに内向的になってしまう。自分がどのような仕事にどれだけ取り組めるか明確でないので、将来的に不安を感じる。それについてもっと多くのサポートがあってもいいと思うし、 絶対に必要だと思う。健康保険についても見直す必要があると思います。 (男性患者, 20～29歳, 本人記入)

Ａ．保険の問題等もっと調べて報告したいと思います。

Ｑ．CGDで特定疾患はとれないでしょうか？今は潰瘍性大腸炎で特定疾患を取っているから入院費は一部負担ですみますが、潰瘍が治ったらたびたびの入院費は出せないかもと不安です。 (男性患者, 30～39歳, 本人記入)

Ａ．CGDは特定疾患の原発性免疫不全症候群に含まれる疾患です。特定疾患＜原発性免疫不全症候群＞の手続きをしてください。 ここで原発性免疫不全症候群に含まれている疾患は、全員公費負担医療の対象になっています（ただし、所得と治療状況に応じた自己負担金は必要です）。（平成19年4月現在）

詳しくは難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/top.html）、 特定疾患治療研究事業（対象：45疾患）医療費助成制度の案内（http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\_kenkyu\_45.htm）をご参照されるか、もよりの保健所にお問い合わせ下さい。

６）骨髄移植情報

Ｑ．移植手術で成果が出た場合や、新しくわかったことなど情報をいただきたいです。 (男性患者, 5～9歳, 母親記入)

Ａ．移植については「病気と治療の話」のところで書きましたので、参照してください。本書の内容とその時点での新しい情報をホームページ上で公開すべきだと考えております。ご協力ください。

病気と治療の話

1. 慢性肉芽腫症の発症の機序

慢性肉芽腫症は乳児期に始まる反復性の細菌・真菌感染症および感染巣の肉芽腫形成により 特徴づけられ、臨床症状、数世代にわたる詳しい家族歴の聴取と、細菌や真菌をとりこむ食細胞での活性酸素（O２-）産生能の欠損で診断されます。

活性酸素は細胞膜に存在するNADPHオキシダ―ゼという酵素により産生され、殺菌に使われます（図1）。活性酸素としてはスーパーオキシド（O２-）や過酸化水素（H2O2；消毒に使うオキシドール）、次亜塩素酸（HOCl-；お風呂掃除にカビキラー）などがよく知られています。少し詳しくなりますが、この酵素（NADPHオキシダ―ゼ）は膜蛋白であるチトクローム b558(gp91-phoxとp22-phoxからなる)と４つの細胞質蛋白(p47-, p67-phoxとRac1/2, p40-phox) から構成されています。gp91-phox蛋白はX染色体上にコードされており、X連鎖性劣性遺伝形式を示します。他の因子は常染色体劣性遺伝形式を示します。

慢性肉芽腫症では、NADPHオキシダーゼを構成するこれらのタンパク質（遺伝子）に異常があることで、活性酸素をつくることができず、殺菌することができなくなる病気です。

殺菌ができないと言っても、すべての細菌をやっつけられないわけではありません。

活性酸素を分解する酵素を持っている菌（カタラーゼ陽性菌；大腸菌や黄色ブドウ球菌など）は殺菌できませんが、他の菌（肺炎球菌など）は殺菌可能です。ウイルスについての免疫も大体正常の方と同じです。

また、慢性肉芽腫症は、感染しやすい（易感染）と同時に過剰炎症をきたす側面をもっていて、これにより、肉芽腫形成や腸炎などを発症します。

過剰な炎症を来す原因としてはやはり、活性酸素産生能の欠如が関わっていると考えられていますが、完全には解明されていません。



図1 (小児血液・腫瘍学　診断と治療社より抜粋)

1. 治療戦略

1)感染急性期

発熱などの症状があり、感染が考えられれば、その原因菌や感染の場所を血液検査や画像検査などで特定し、抗菌薬や抗真菌薬などによる治療を行っていきます。

 2)感染予防

　　　　　　感染予防として、抗菌薬（ST合剤など）や、抗真菌薬の予防内服を行っていただきます。

　　　　　　また、前にも述べましたが、インターフェロンガンマの皮下投与も、CGD患者の1/3に重症感染症の予防効果があったという報告があります。

 　　我々はある特定の遺伝子変異を持った３名のCGD患者さんにインターフェロンガン　　　マを投与し、その反応を解析することができました。その結果、投与後約２週間目から約4週の間、正常好中球の20-30%の活性酸素産生能を有した細胞を検出できました。

我々の結果からは、生体内の幼弱な骨髄芽球にインターフェロンガンマが働くと、わずかな正常蛋白を発現することになり、活性酸素産生能を回復したと考えられます。慢性肉芽腫症では、５％も回復すると感染に罹患し難くなることが知られていますので、結果として感染予防効果が得られたものと考えられました。

しかし、この遺伝子変異以外のCGD患者になぜ予防効果があるのか、同時になぜ予防効果のない症例があるのかは分かっていません。

　　　3)遺伝子治療

　　　　　　遺伝子治療は様々な国で研究が行われており、実際に患者さんに使われています。

　　　　　　正常な蛋白を作る遺伝子を入れた患者さん自身の幹細胞を、患者さんに輸血のように投与します。

　　　　　　すると、正常な蛋白質を作る患者さんの細胞は骨髄に生着し、活性酸素が作れる白血球が、出てくるという方法です。しかし、遺伝子治療を行った後、すぐに正常な細胞がなくなったり、逆に白血病になったりしてしまうという問題がありました。

　　　　　　ただ、最近では、レンチウイルスというウイルスを使用して正常な遺伝子を細胞に組み込む方法が採用され、長期間の活性酸素産生を実現でき、かつ白血病の出現はないという報告があり、新たな治療として期待されています。

　　　4)骨髄移植

　　　　　　骨髄移植がCGDの根治療法となっています。この骨髄移植も様々試行錯誤されています。レシピエント（骨髄移植をうける方）の前処置（患者さんの白血球を抑制する。壊す）方法が主に試行錯誤されています。2013年までの日本におけるCGDの骨髄移植の成績は3年生存率が、７割でした。しかしこの後、さらに移植方法が改善され、現在の報告では、約９割まで上昇しています。

日常生活の知識；カビ対策

1. カビと細菌の違い
2. アスペルギルスの分布
１） アスペルギルスの増殖している所
２） 日常生活での分布
　1：住まい
　2：加工食品
　3：普段の生活の場
　4：非日常の場
　5：年間行事
　6：浮遊している真菌の種類
　7：身体では
3. カビの除菌方法
∴　冷蔵庫の野菜室
∴　カビが発生しないようにするには
∴　それでもカビが発生してしまったら

＜カビのミニ知識＞
A．カビ発生の条件（例外のカビもあります）
B．病気によって異なる防御機構と発生しやすいカビの種類

　ここでは、アンケートの中で最も多かった「どのようなことに気をつけたら良いのか」という質問の答えの一つとして、日常生活で気を付けることについて記載しました。慢性肉芽腫症患者はできるだけ、「カビ」や「細菌」に侵される量を減らすことが重要です。例えば、動物モデルであるCGDマウスの実験では、接種した「カビ」や「細菌」の量により病気が発症し、死亡するか否かが決まります。同様なことは過酸化水素が産生できないMPO欠損（正常者よりも弱いが CGDに比べて軽症です）でもわかっています（図10）。「カビ」や「細菌」は、私たちの生活に密接に関係しています。特に日本ではみそ・醤油・お酒・かつおぶし・パン・チーズなどの発酵食品をよく食べますが、これらは「カビ」や「細菌」の協力なしでは作る事ができません。薬品のペニシリンも放線菌という一種のカビから作られていますし、「カビ」は私たちの生活に大いに役立っています。反面、放出する胞子が原因でアレルギー疾患が起こったり、胞子などを餌とする「ダニ」が発生したりで、ミクロの世界はいつも大騒ぎしています。抗生物質が発達し、細菌感染症を何とかコントロールできるようになった現在、「カビ」の問題は治療が難しいうえ、知識も十分でないことから、日常生活にも目を向けて、注意し予防することが重要だと考えています。カビは胞子（分生子）を出し、乾燥したところでも生きることができ、適度の湿度、温度、酸素があるところで増殖します。慢性肉芽腫症患者ではこの分生子を食細胞が貪食出来ても殺菌できないことがこの病気の原因となっています。特にアスペルギルス・フミガツスによる肉芽腫が多く、治療にも大変困ることから、真菌、主にアスペルギルスについて、どのような日常また非日常的生活の場で出会っているのか、どうしたら大量のカビへの感染を予防できるのか考えてみました。

1) カビと細菌の違い

・カビ：細胞が糸状に生育し、それらが結合して集団となっていきます。集団を作るとやがて膨大な胞子を空気中に放散させ、別の場所での集団形成を続けていきます。なお、胞子は強固な殻に包まれていて抵抗力が強く、長時間の生存が可能です。ＣＧＤ患者さんの肉芽腫病変から検出されるカビは、アスペルギルス・フミガツスとカンジダ・アルビカンスがほとんどです。治療薬から考えてもアスペルギルス・フミガツスが問題となりますので、以降このカビのことについて詳しく述べます。細菌：菌の形（球菌・かん菌・連鎖球菌）によって大別され、さらに繁殖に際して空気を必要とする好気性菌と空気を苦手とする嫌気性菌の２種類があり、細胞分裂により急速に増殖していきます。ＣＧＤ患者さんでは、多くの細菌の中でも、細菌自身でH2O2を産生できない細菌（ブドウ球菌、大腸菌、サルモネラ菌など）によって、皮膚や腸管などが障害され、そこから血液に細菌が回り敗血症になります。これらの細菌感染症にしても、基礎に肉芽腫があって、そこから細菌の侵入を許すことが多いようです。

２）アスペルギルスの分布

（１）アスペルギルスの増殖している所
アスペルギルス・フミガツスは熱に強い真菌で世界的に広く分布しています。増殖に適した温度域が幅広いので，生息環境は，しばしば報告されるような恒常的な高温域のみに限定されません。アスペルギルス・フミガツスは優勢というほどではないが，土壌中に広く分布しています。山や松林，コーヒー農園，タマネギ，米，穀物，イチゴの根，腐った植物，鳥の排泄物，自家発熱した枯れ草，堆肥，タバコ，貯蔵中のサツマイモ等の中に見いだされます 。アレルギーでも問題になっていますが、他の空気中のアレルゲンと比べて，空気中のアスペルギルスの胞子の濃度は低いそうです。増殖に高い温度を必要とすることは，一年の中で最も寒い数カ月間に発症することが多いことと一見矛盾するように見えます。40℃の温度条件に加え，至適発育のためには，基質の水分が十分に適した状態にあることが必要であり，この条件は冬の数カ月に，より得られやすいようです。堆肥にした植物の残渣や、湿気を多く含んだ干し草やわらの山の内部で自己発熱が起こり，その結果多数の胞子が増殖して空気中に移行するので，局所的に胞子数は高カウントを記録するそうです。アスペルギルスは12～57℃，特に至適温度として37～43℃の範囲で増殖能を有することが特徴です。

（２）日常生活での分布 カビは住まいや食品、普段の生活の場にも多く見られます。 カビはアレルギーとの関係でも色々調べられていますが、ここではカビ、特にアスペルギルス（慢性肉芽腫症で最も多く経験される真菌です）の胞子が生菌として存在する所や分布について述べます。

◆ 住まいで注意するところ

　風呂場、ジュータンの裏、畳、エアコン、冷蔵庫の野菜庫

◆加工食品で注意する物や場所カビや酵母を利用した食品は多いのですが、慢性肉芽腫症で肉芽腫の原因になっているという症例報告はありません。ヨーグルト、ビール、日本酒、味噌・納豆、醤油、漬け物、チーズでもカビや細菌が使われていますが、ブルーチーズを除くと症例報告はないようです。実際腸内には多くの大腸菌が住んでおり、たくさんのためになることをしているのも事実です。これは慢性肉芽腫症でも同じことです。しかし、肉芽腫病巣にさらなる細菌感染を受けると重症化するので、注意しましょう。日本酒や醤油・納豆をつくる工場などは胞子が浮遊している場合がありますので、工場見学なども控えましょう。椎茸工場でのバイト中に肺炎になった症例がありますが、アスペルギルス肺炎だったそうで、恐らく、茸工場で使用されていたオガクズにアスペルギルスが多く存在したと思われます。

◆ 普段の生活で注意する場所

　 土の中, 山や松林，コーヒー農園，タマネギ，米，穀物，イチゴの根，腐った植物，鳥の排泄物，自家発熱した枯れ草，堆肥，タバコ，貯蔵中のサツマイモ

◆非日常の生活で注意する場所

温泉の薬浴風呂、黒色酵母、新築の家、大掃除（特に畳換え）、落ち葉拾い（掃除を含めて） 、森林浴

◆ 年間行事

ほこりが立ち、多くの人が集まる場所はできるだけ避けましょう。仕方なく参加する場合は、マスクをお忘れなく。

◆浮遊している真菌の種類

戸外 　クラドスポリウム／ペニシリウム／カンジダ／アスペルギルス／アルテルナリア

公共施設 　ペニシリウム／カンジダ／アスペルギルス／アルテルナリア

さらに人が集まるデパートや劇場 　カンジダや酵母菌

森林では 　キノコ(スエヒロタケ,コニオスポリウム(かえで)) スポロトリコーシス(松林)

◆身体では

常に口腔内、消化器、皮膚

（３）カビの除菌方法

普段の家庭でカビが問題になるのは

1. 風呂場
2. ジュータンの裏、畳
3. エアコン
4. 寝具
5. 冷蔵庫の野菜室　　です。

各々のカビの除菌方法は、テレビ番組や、家庭用雑誌に詳しく解説してありますので、参考にしてください。 手順についてですが、できるだけ真菌をまき散らさないように、工夫しましょう。カビの胞子は掃除機のフィルターを通ることが知られており、かえってまき散らしていることもあります。患者さんはその間外に避難させておくなり、工夫が必要です。

あなたの住まいは大丈夫？

◆冷蔵庫の野菜室の掃除を例にしてお話します。

1. 野菜室の収納庫を外して、野菜を出し、中に溜まっているゴミなどを除去する（根菜類は土の中で育ちますので、どうしてもアスペルギルスを持ち込みます）。
2. 野菜室の収納庫から野菜を出し、収納庫の内部全体を消毒用エタノールで清拭する。
3. ５分以上経過してから外に出して、ペーパータオルを使って内部の細かなゴミを拭き取る。また、収納庫の外側にも消毒用エタノールを噴霧して、ペーパータオルで拭き取る
4. 洗い流した後、収納庫を雑巾で拭き取る。
5. 収納庫に消毒用エタノールを噴霧してから、野菜室に戻す。
6. 野菜は洗って、ポリエチレン袋にいれて収納する。

◆カビが発生しないようにするには・・

1. 湿度を高くしない。つまり、換気を良くする。
2. 「カビ」の栄養源を無くす。ホコリやダニの死骸を無くす。すなわち、マメに掃除をする。畳、ジュータン、タイルの目地、衣服
3. ダニ駆除（やはり乾燥）室内の乾燥、日光干し、掃除機、寝具の洗濯 ）結露させない工 夫が必要

◆それでもカビが発生してしまったら･･･手段の一つとして「塗料」を塗る方法があります。

* 発生場所や塗料の種類については、業者の方とご相談ください。
* 外壁：超低汚染塗料や防カビ塗料があります。飛散防止ネットを使用したり、超低汚染塗料付近への飛散・風に十分注意しましょう。
* 室内壁・天井・浴室：防カビ塗料や抗菌塗料があります。溶剤系は中毒の要因になるため避けたい。換気対策が必要です。

＜カビのミニ知識＞

A．カビ発生の条件（例外もあります）

・水分： 65％以上の湿度を必要とします。

・栄養： じゅうたん・畳・ホコリ・手アカ・フケ・ダニの死骸などの有機物。

・酸素： カビの胞子が着床しても酸素がなかったら発芽しません。

・温度： 20～28度をもっとも好みます。

B．病気によって異なる防御機構と発生しやすいカビの種類

白血病で白血球減少を伴う免疫低下状態にある場合：
　 カンジダ／アスペルギルス／クリプトコッカス
腎移植で白血球減少を伴わない免疫低下状態にある場合：
　 クリプトコカッス／カンジダ／アス ペルギルス
慢性肉芽腫症では、常に白血球機能低下があり、免疫低下状態です：
　 アスペルギルス／カンジダ

あとがきにかえたきっかけは、食細胞機能異常症研究会の先生からもたらされた患者さんの情報だったと思います。工場で真菌に大量に暴露された患者さんが、重症真菌感染症で亡くなられた というものでした。この話は、慢性肉芽腫症の患者さんを普段診ている私たちには衝撃的な内容でした。同時に日常生活において、より実際的な指導が必要なのだと痛感しました。より実情に 即したマニュアルを作るために、患者の皆さんやご家族のかたにアンケート調査を行いました。 患者さんが普段どのような生活を送り、どんな点に困っているのかを探るのが目的でしたが、多種多様な質問や疑問、苦しみや悩み、切実な声など返ってきた答えは私たちの予想を超えたものでした。本書は、患者さんやご家族の想いに応えるにはまだ不十分かもしれませんが、日常生活指針となれるように作成したつもりです。少しでも皆さんのお役に立てることを願います。

アンケートにご協力いただいた患者さんとご家族の皆さま、各施設の主治医の先生がた、ありがとうございました。心よりお礼申し上げます。

アンケート内容については、当研究会会長・関西医科大学小児科小林陽之助先生からもご助言いただきました。アンケート結果の分析には、厚生労働省「原発性免疫不全症候群」研究班長・富山医科薬科大学小児科宮脇利男先生、同小児科金兼弘和先生、信州大学小児科安井耕三先生、国立成育医療センター膠原病・感染症科立澤宰先生の各先生にもご参加いただきました。関西医科大学小児科蓮井正史先生からは、「日常生活の手引き」をご寄稿いただきました。そして研究会の先生がたから数多くの心強いご支援をいただきました。本書に携わっていただいた各先生がたにお礼申し上げます。ありがとうございました。