

CF 登録制度を利用した腭嚢胞線維症の実態調査

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

山本明子（名古屋大学総合保健体育科学センター）、中莖みゆき（名古屋大学大学院健康栄養医学）
成瀬 達（みよし市民病院）、藤木理代（名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科）
洪 繁（慶應義塾大学医学部システム医学）、相馬義郎（慶應義塾大学医学部薬理学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、慶長直人（公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部）
掛江直子（国立成育医療研究センター研究所成育保健政策科学研究室）
下瀬川徹、正宗 淳、菊田和宏（東北大学病院消化器内科）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）、泉川公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器病態制御学）
市原朋子（高松赤十字病院小児科）、伊藤孝一（名古屋市立大学病院分べん・成育先端医療センター）
今井博則（筑波メディカルセンター小児科）、臼杵二郎（日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科）
遠藤 彰（磐田市立総合病院小児科）、影山さち子（国立病院機構宇都宮病院小児科）
川北理恵（大阪市立総合医療センター小児代謝内分泌内科）、神田康司（名古屋第二赤十字病院小児科）
坂本 修（東北大学大学院発生・発達医学小児病態学）、佐藤陽子（名古屋市立西部医療センター小児外科）
眞田幸弘（自治医科大学移植外科）、高戸葉月（金沢大学付属病院呼吸器内科・細胞移植学）
高原賢守（兵庫県立塚口病院小児科）、田上幸治（神奈川県立こども医療センター総合診療科）
東馬智子（金沢大学附属病院小児科）、日高孝子（国立病院機構小倉医療センター呼吸器内科）
福田雄一（佐世保市立総合病院呼吸器内科）、村上至孝（愛媛県立今治病院小児科）
柳元孝介（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

【研究要旨】

2012年度に立ち上げた腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症 cystic fibrosis: CF）登録制度には、現在、25名の患者を受け持つ23名の主治医が参加している。東北大学と名古屋大学の倫理委員会の承認を得て、この制度を利用して、患者の病状の変化を1年毎に調査することとした。本年度は初回調査であり、2012年以降に死亡した患者を含めて、23例（男性11例、女性12例）の調査個人票が得られた。年齢の中央値は9歳であった。診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値、腭外分泌機能不全、呼吸器症状、胎便性イレウス、家族歴は、それぞれ、21例（ほかの2例は境界域）、18例、21例、8例、3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル中、30アレルにCF原因遺伝子変異が検出された。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（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。CFTR Cl⁻チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し、機能不全の程度により、腭、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織に様々な障害が生じるため、多彩な病態を示す。CFは欧

米人に多いが、日本を含めアジアでは極めて稀である。

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は、5年毎にCFの全国疫学調査を実施し、拾い上げられた症例の臨床経過を調査した。調査により、1年間の受療患者は15～20人、臨床経過は白人のCFと似ているが乳幼児期までに死亡する超重症例が多い、入退院を繰り返し生活の質と予後が悪く平均生存期間は20歳に満

たないなど、わが国のCFの実態が明らかになった¹⁾。これに加えて、大きな問題は、欧米で標準的に使われている治療薬が国内で販売されていない、遺伝子診断(CFTR 遺伝子解析)と機能診断(汗中 Cl⁻ 濃度測定による CFTR 機能の評価)の体制が整っていない、主治医となった医師が参考のできる情報が国内にほとんど無いことであった。

CFの基本薬(プルモザイム[®]:ドルナーゼアルファ, トービー[®]:トブラマイシン吸入薬, リパクレオン[®]:高力価脂肪分解酵素)については、国内での治験が行われていないが、厚生労働省が海外でのデータを基に発売を許可し、2012年度中に3剤ともに使えるようになった²⁾。遺伝子診断の体制は整い、日本人あるいはアジア人種に特有のCFTR 遺伝子変異が検出されている^{3,4)}。機能診断についても、欧米で用いられている標準機器の輸入と使用が2012年度に承認され、指先からの精神性発汗のCl⁻濃度を測定する簡易法⁵⁾と併せて、国内の3施設で機能診断が可能になった。また、当研究班では、CFの診療に関する情報を共有することを目的として、2012年にCF登録制度を立ち上げ、ウェブサイト(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)を開

設した⁶⁾。現在、CF患者を受け持つ主治医(23名)、診療の助言ができる相談医(12名)、遺伝子診断および機能診断を提供する協力施設、栄養学の専門家、基礎研究者などが参加している。そして、本年度より、CF登録制度に参加している医師が受け持つCF患者の臨床経過を1年毎に追ひ、新規承認薬の効果と副作用を検証することとした。

B. 研究方法

1. CF登録制度に登録されている主治医宛に、研究計画書、患者への説明書及び同意書、調査個人票を送付した。
2. 回収された23症例の調査個人票を解析した。

(倫理面への配慮)

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(受付番号:2012-482)及び名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(受付番号:3445)の承認を得て、患者あるいは保護者の同意を書面にて実施した。

C. 研究結果

1. 2012年以降に死亡した患者2例を含め

表1 症例の概要

	年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	腠外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CFTR遺伝子変異	
1	8ヶ月で死亡	男	○	○	○	—	—	p.Q1042Tfs5X	F508del
2	1歳0ヶ月	男	○	○	—	—	—	Y563H	H1085R
3	2歳4ヶ月	男	○	○	—	○	—	R1066C	R1066C
4	3歳8ヶ月	女	○	未	○	—	—	L441P	H1085R
5	5歳	男	○	○	○	○	—	dele 16-17b	splicing defect of exon 1
6	5歳	女	○	○	○	—	—	F508del	182delT
7	5歳	女	○	○	○	○	○	M152R	—
8	6歳	女	○	○	○	○	—	G85R	(125C)
9	6歳	女	○	○	○	—	—	dele 16-17b	F508del
10	7歳	男	○	○	○	—	—	未	—
11	8歳	女	○	○	○	—	—	1609delCA	G542X
12	9歳	女	○	○	○	○	—	L441P	—
13	9歳	女	○	○	○	○	○	M152R	—
14	11歳	女	○	○	○	—	—	Y517H	1540del10
15	18歳	男	○	—	○	—	—	—	—
16	23歳	男	○	○	○	○	—	未	—
17	25歳	男	○	○	○	○	—	dele 16-17b	R75X
18	25歳	男	○	—	○	—	—	—	—
19	28歳で死亡	男	○	○	○	—	—	Q48R	—
20	30歳	男	△	—	○	—	○	T1220I	—
21	37歳	女	○	○	○	—	—	R347H	dele 16-17b
22	37歳	女	○	△	○	—	—	E267V	T663P
23	39歳	女	△	未	○	—	—	(TG12/12, M470V/V)	鼻粘膜CFTR転写体量の減少

△は境界域

て、23例(男性11例, 女性12例)の調査個人票が得られた(表1)。年齢の中央値は9歳, 診断基準の項目である汗中Cl⁻濃度の高値, 膵外分泌機能不全, 呼吸器

症状, 胎便性イレウス, 家族歴は, それぞれ, 21例(ほかの2例は境界域), 18例, 21例, 8例, 3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル

表2 医療費の公費負担と最近1年間の受療状況

	年齢	性別	医療費の公費負担	最近1年間の受療状況	現在の状況 (診断時と比較)
1	8ヶ月で死亡	男	○	主に入院	死亡
2	1歳0ヶ月	男		主に通院	不変
3	2歳4ヶ月	男	—	主に通院	改善
4	3歳8ヶ月	女	—	入院と通院	悪化
5	5歳	男	○	主に通院	不変
6	5歳	女	—	主に通院	改善
7	5歳	女	○	主に通院	改善
8	6歳	女	○	主に通院	改善
9	6歳	女	○	肺炎で2度入院(計2週間)	不変
10	7歳	男	○	入院と通院	悪化
11	8歳	女	○	主に通院	改善
12	9歳	女	○	主に通院	不変
13	9歳	女	○	主に通院	改善
14	11歳	女	○	主に通院	不変
15	18歳	男	○	主に入院	不変
16	23歳	男	○	主に通院	不変
17	25歳	男		主に通院	改善
18	25歳	男	—	主に通院	悪化
19	28歳で死亡	男	—	主に入院	死亡
20	30歳	男	—	主に通院	悪化
21	37歳	女	—	主に通院	不変
22	37歳	女	○心身障害者医療費助成	主に通院	改善
23	39歳	女	○心身障害者医療費助成	入院と通院	不変

空欄は不明

表3 消化器症状の有無と消化酵素剤内服の状況

	年齢	性別	胎便性 イレウス	脂肪便	栄養不良	膵炎発作	便秘	膵外分泌機能検査	消化酵素剤内服
1	8ヶ月で死亡	男	—	○	○	—	—	便中脂肪+	リパクレオン
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	—
3	2歳4ヶ月	男	○	○	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
4	3歳8ヶ月	女	—	—	○	—	—	未	リパクレオン
5	5歳	男	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
6	5歳	女	—	○	○	—	—	PFD試験 低値	リパクレオン
7	5歳	女	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	パンクレアチン
8	6歳	女	○	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
9	6歳	女	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
10	7歳	男	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
11	8歳	女	—	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
12	9歳	女	○	○	○	—	—	便中脂肪+	リパクレオン
13	9歳	女	○	○	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
14	11歳	女	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
15	18歳	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ 正常	—
16	23歳	男	○	○	○	—	—	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
17	25歳	男	○	○	○	—	○	便中エラスターゼ ↓	リパクレオン
18	25歳	男	—	—	—	—	—	便中エラスターゼ 正常	—
19	28歳で死亡	男	—	—	○	—	—	PFD試験 低値	—
20	30歳	男	—	—	○	—	—	未	—
21	37歳	女	—	—	—	—	—	未	—
22	37歳	女	—	—	○	○	—	便中エラスターゼ 境界域	リパクレオン
23	39歳	女	—	—	—	—	—	未	—

空欄は不明

中、30アレルにCF原因遺伝子変異が検出された。

- 小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費補助の対象は18歳未満(引き続き治療が必要であると認められる場合は、20

歳未満)であるが、成人患者8例のうち心身障害者医療費助成などの補助を受けていたのは3例であった(表2)。

- 腭外分泌機能不全(主に便中エラスターゼによる判定、文献7)による栄養不良

表4 呼吸器症状の有無と去痰薬、抗菌薬使用の状況

	年齢	性別	呼吸困難	繰り返す感染	副鼻腔炎	気管支拡張症	樽状胸郭	喀痰緑膿菌	去痰薬	抗菌薬
1	8ヶ月で死亡	男	○	○	—	○	—	○	ブルモザイム	—
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	—	—	—
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	—	—	—	—
4	3歳8ヶ月	女	○	○	○	○	—	○	ブルモザイム	トービイ
5	5歳	男	○	○	○	○	—	○	高張食塩水	クラリスロマイシン
6	5歳	女	—	—	—	—	—	—	(←気管支炎症状は有り)	—
7	5歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	トービイ
8	6歳	女	—	○	○	—	—	—	ブルモザイム	エリスロシン
9	6歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	—
10	7歳	男	○	○	○	○	○	○	ブルモザイム	クラリスロマイシン
11	8歳	女	○	○	—	○	—	—	ブルモザイム	クラリスロマイシン
12	9歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	—
13	9歳	女	○	○	○	○	○	—	ブルモザイム	トービイ
14	11歳	女	○	○	○	—	—	—	ブルモザイム	—
15	18歳	男	○	○	—	○	○	—	ブルモザイム	—
16	23歳	男	—	○	—	—	○	—	ムコダイン	クラリスロマイシン パクタ
17	25歳	男	○	○	○	○	○	○	—	—
18	25歳	男	○	○	○	○	—	○	—	—
19	28歳で死亡	男	—	○	○	○	○	○	—	—
20	30歳	男	—	○	○	○	—	○	—	トービイ
21	37歳	女	—	○	○	○	—	—	高張食塩水	クラリスロマイシン
22	37歳	女	○	○	○	○	○	○	—	—
23	39歳	女	○	○	○	○	—	○	ブルモザイム	クラリスロマイシン

空欄は不明

表5 その他の症状

	年齢	性別	低張性脱水	発汗過多	糖尿病	発育不全	その他
1	8ヶ月で死亡	男	—	—	—	○	胆汁うっ滞型肝硬変
2	1歳0ヶ月	男	○	○	—	—	—
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	—
4	3歳8ヶ月	女	—	—	—	○	—
5	5歳	男	—	○	—	○	胆汁うっ滞型肝機能障害
6	5歳	女	—	—	—	—	—
7	5歳	女	—	○	—	○	—
8	6歳	女	○	○	—	○	—
9	6歳	女	—	—	—	○	—
10	7歳	男	○	○	—	○	—
11	8歳	女	—	○	—	○	肝障害
12	9歳	女	○	—	—	○	—
13	9歳	女	—	○	—	—	—
14	11歳	女	○	—	—	○	肝硬変
15	18歳	男	—	—	—	—	—
16	23歳	男	—	—	—	○	肝移植
17	25歳	男	○	—	—	○	脳死肝移植
18	25歳	男	—	—	—	—	—
19	28歳で死亡	男	○	—	—	—	精管欠損
20	30歳	男	—	—	—	—	—
21	37歳	女	○	○	—	—	—
22	37歳	女	—	○	—	—	—
23	39歳	女	—	—	—	—	—

空欄は不明

が15例に見られ、多くの患者がリパクレオン®を内服していた(表3).

4. 副鼻腔炎が16例、気管支拡張症が17例に見られた(表4). プルモザイム®は、20歳以下の15例中11例、成人8例中1例に使用されていた. トービイ®は、4例に使用されていた.

5. 低張性脱水あるいは発汗過多は、13例に見られた(表5). CFの後期合併症である糖尿病の発症は無かった. 胆汁うっ滞型肝障害が6例に見られた.

6. 血液検査では、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンが多くの症例で低値を示していた(表6).

表6 血液生化学検査

	年齢	性別	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)
1	8ヶ月で死亡	男	6.3	2.1			7.3
2	1歳0ヶ月	男	6.3	4.3	123	160	11.4
3	2歳4ヶ月	男	7.2	4.3	86	33	14.0
4	3歳8ヶ月	女	7.8	3.5	126	71	12.2
5	5歳	男	7.0	3.5	101	67	11.8
6	5歳	女	6.9	4.3	147	36	14.5
7	5歳	女	7.7	4.0	123	43	13.3
8	6歳	女	7.5	4.1	101	36	13.5
9	6歳	女	9.4	3.1	94		10.9
10	7歳	男	7.6	3.5	169	93	8.3
11	8歳	女	7.9	3.7	114	70	10.5
12	9歳	女	9.1	4.1	123		13.3
13	9歳	女		4.4	123	72	12.8
14	11歳	女	9.1	4.0	173	46	9.3
15	18歳	男	7.5	4.7	128	115	16.4
16	23歳	男	9.3	3.7	219	54	12.4
17	25歳	男	7.1	4.6	110	122	13.7
18	25歳	男	8.4	3.8	105	34	14.3
19	28歳で死亡	男	6.2	2.9	119	79	9.2
20	30歳	男	8.1	4.3	158	58	14.9
21	37歳	女	7.5	3.9	249	90	11.6
22	37歳	女	6.2	3.9	191	139	10.2
23	39歳	女	7.2	3.4	191	68	11.1

空欄は不明

表7 肺機能検査

年齢	性別	%VC	FVC	FEV ₁	FEV ₁ % (1秒率)	%FEV ₁ (%予測1秒量)	SpO ₂ (%)	(条件)	PaO ₂ /PaCO ₂	(条件)
1	8ヶ月で死亡						90~98	FiO ₂ 0.4~0.5		
2	1歳0ヶ月									
3	2歳4ヶ月									
4	3歳8ヶ月						94	room air		
5	5歳									
6	5歳	150	0.8	0.61	76.3	30.7				
7	5歳						90	room air	—/37.4	room air 静脈血
8	6歳						98	room air		
9	6歳						97	room air		
10	7歳						93~96	room air		
11	8歳	110.7	1.27	0.89	77.6	40.8				
12	9歳	71.8	0.83	0.57	68.7	24.3	96	room air		
13	9歳						98	room air		
14	11歳	68.8	1.18	0.8	67.8	31.0				
15	18歳						88~93	room air~経鼻1L		
16	23歳									
17	25歳	66.5	2.87	2.36	83.6	62.2				
18	25歳	63.2	3.07	1.5	50.6	32.1				
19	28歳で死亡	18.8	0.7	0.7	100	18.2				
20	30歳	90.2	3.85	2.62	68	64.3			93.6/38.9	room air
21	37歳	51.6	1.84	1.39	75.7	51.9				
22	37歳	48	1.34	1.21	90.3	47.1				
23	39歳						95	経鼻4L		

表 8 薬物の副作用, 在宅酸素療法, 栄養療法, 理学療法, 手術療法

	年齢	性別	使用した薬物 による副作用	在宅酸素療法	栄養療法		理学療法	手術(年齢)
					中心静脈	経管栄養		
1	8ヶ月で死亡	男	—	—	○	○	○	—
2	1歳0ヶ月	男	—	—	—	—	—	—
3	2歳4ヶ月	男	—	—	—	—	—	人工肛門造設術(0歳)
4	3歳8ヶ月	女	—	夜間 1L/分	—	—	○	—
5	5歳	男	—	—	—	—	—	小腸切除、人工肛門造設(0歳)
6	5歳	女	—	—	—	—	—	—
7	5歳	女	—	夜間 0.5L/分	—	800 kcal	○	胎便イレウス(0歳)
8	6歳	女	—	—	—	—	—	—
9	6歳	女	—	—	—	—	—	—
10	7歳	男	—	1L/分	○	—	○	—
11	8歳	女	—	夜間酸素飽和度低下 時に間欠的に使用	—	—	—	—
12	9歳	女	—	—	—	—	○	人工肛門造設術(0歳)
13	9歳	女	—	—	—	—	○	胎便性イレウス(0歳)
14	11歳	女	—	—	—	—	○	—
15	18歳	男	—	外泊中に使用	—	—	—	—
16	23歳	男	—	—	—	—	—	生体部分肝移植(15歳)
17	25歳	男	—	—	—	—	—	回腸切除(0歳) 脳死肝移植(22歳8ヶ月)
18	25歳	男	—	—	—	—	—	—
19	28歳で死亡	男	—	—	—	—	—	生体肺移植(25歳)
20	30歳	男	—	—	—	—	—	副鼻腔手術(16、20)歳
21	37歳	女	—	—	—	—	—	—
22	37歳	女	—	—	—	—	—	両側生体肺移植(26歳)
23	39歳	女	—	在宅人工呼吸	—	—	—	—

7. CFの呼吸器病変の重症度は、%予測1秒量(%FEV₁) = FEV₁ 実測値 ÷ FEV₁ 予測値(性, 年齢, 身長から求める) × 100で評価する⁸⁾. 呼吸機能検査が行われた10症例のうち(表7), %FEV₁が40%以下(重症)が5例, 40~70%(中等症)が5例と, 重症例が多く軽症例は無かった.
8. 新規承認薬による重篤な副作用は見られなかった(表8). 肺理学療法が7例に行われていた.

D. 考察

CFの膵外分泌機能低下, 肝障害の合併, 呼吸器病変の重症度を日本と欧米で比較すると, 膵外分泌機能不全(pancreatic insufficiency)を呈する患者の割合は, 今回の調査では86%であり, カナダのcystic fibrosis registryの2011 Annual Reportのデータ(<http://www.cystic-fibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011FINALOnlineEN.pdf>)でも86%と同じ割合である. 肝障害の合併は, 米国Cystic Fibrosis Foundationのデータ(<http://www.cff.org/livingwithcf/qualityimprovement/>)

patientregistryreport/)では約10%であるのに対し, 今回の調査では23例中6例(26%)であり6例中2例では肝移植を受けていた. %FEV₁で評価する呼吸器病変の重症度については, 今回の調査では肺機能検査が施行された10例全てが中等症以上であったのに対し, カナダのデータでは, 6~17歳で中等症以上が18%, 18歳以上で中等症以上が57%程度であった. 日本のCF患者では, 呼吸器病変と肝障害の重症例が多く, 今後, 特に呼吸器病変については新規承認薬の効果を追跡していく必要がある.

E. 結論

本年度から, CF登録制度を利用した症例調査を開始し, 事務局で把握している27症例(2012年度以降に死亡した2例を含む)のうち23症例の調査個人票を回収した. 日本のCF患者は呼吸器病変と肝障害の重症例が多かった.

F. 参考文献

1. 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回膵嚢胞性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.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹 膵嚢胞性線維症の新規および未承認薬の現況 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 248-252.
 3. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko SB, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2012, 57: 427-33.
 4. Ishiguro H, Nakakuki M, Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura K, Shimosegawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. *Pediatr Pulmonol* 2013; Suppl 36: 375-376 (abstract).
 5. 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; 28: e80-85.
 6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬 達, 吉村邦彦, 菊田和宏, 正宗 淳, 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, 漢人直之, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本 修, 佐藤陽子, 眞田幸弘, 清水真樹, 少路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介 膵嚢胞性線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告

書 2013: 225-247.

7. 成瀬 達, 星野三生子, 若月 準, 伊藤 治, 中島守男, 木村 純, 柴田時宗, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 石黒 洋, 藤木理代, 北川元二 便中エラスターゼによる乳幼児の膵外分泌不全の診断 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書 2013: 259-263.
8. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-9.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Ishiguro H, Nakakuki M, Yamamoto A, Fujiki K, Naruse S, Yoshimura S, Shimosegawa T, and the Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Incidence, prognosis, and CFTR mutations of cystic fibrosis in Japan. The 27th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Salt Lake City. 2013.10.

H. 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