

「嚢胞性線維症の診療の手引き」の改訂

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 みよし市病院事業管理者

共同研究者

石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき(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), 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(三井記念病院呼吸器内科)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門),

【研究要旨】

嚢胞性線維症(CF)患者の診療のために「嚢胞性線維症の診療の手引き」を出版(2008年)後7年が経過した。この手引きは主治医からは好評を得たが、1)新薬として高力価のリパーゼ製剤(2011年)、ドルナーゼアルファ(2012年)、トブラマイシンの吸入療法(2013年)が承認されたこと、2)嚢胞性線維症登録制度が発足したこと(2012年)、3)CFが難病に指定されたこと(2015年)を受け、改訂の必要がある。本年度は改訂項目につき2回の会議(6月、7月)で検討した。研究協力者や主治医の意見を取り入れて、「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)を作成した。分担者に原稿の執筆を依頼した。今年度末までに原稿を集め、校正の上、次年度に出版を予定している。

A. 研究目的

嚢胞性線維症 Cystic Fibrosis (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⁾。欧米の白人では出生3,500人に1人と、CFは最も頻度の高い遺伝疾患であるが²⁾、わが国では極めて稀な疾患である。本研究班による過去4回の全国調査から、CFの発症頻度は出生59万人に1人と推計されている^{3,4)}。厚生労働省の平成26年(2014年)人口動態統計(確定数)の概況によれば、最近10年間の年間出生は約100万人である。新たな患者は年間2名以下であるので、千人の小児科医の中で1名が、一生の間に1人の患者を診る頻度である。この疾患に遭遇した主治医は、診断や治療に対応できる国内の医療施設を探し、国内外の文献を検索しながら手探りで治療を始める必要があった。

この状況を打開するためには、CFを早期に診断し、治療を開始できる環境を作ることが必要であった。そこで、難治性腭疾患に関する調査研究班(研究代表者:大槻 眞)では、CFの成

因と病態から診断と治療まで、一読しただけで理解できることを意図した「嚢胞性線維症の診療の手引き」⁵⁾を出版(2008年)した。この手引きの出版には、研究班の班員だけでなく呼吸器や栄養学の専門家、患者の主治医やCF家族の会の協力を得た。保険診療では認められていないCFの診断法を具体的に記述した。また、欧米の教科書に掲載され、ガイドラインで強く推奨されている未承認薬についても紹介した。

出版後7年が経過し、わが国のCFを取り巻く環境は大きく進展した。第1は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年)⁶⁾の検討結果を受けて、CFの治療薬として、1)膵外分泌不全に対し高力価のリパーゼ製剤(2011年)、2)気管支分泌物の粘性を低下させるドルナーゼアルファ(2012年)、3)緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法(2013年)が承認されたことである⁷⁾。第2は、当研究班(研究代表者:下瀬川徹)により嚢胞性線維症登録制度(2012年)が発足したことである⁸⁾。この制度により、CFの診断および治療に関して全国の主治医が研究班と情報を共有できることになった。第3は、2015年7

月1日にCFが難病に指定されたことである。小児慢性特定疾患治療研究事業によるCFの医療費の公的助成が、成人になっても難病として継続されることになった。同時に小児慢性特定疾患治療研究事業では「嚢胞性線維症」、難治性膵疾患では「膵嚢胞線維症」と別の名前であったが、「嚢胞性線維症」に統一された。

これら国内の状況を踏まえ、今回、研究班(研究代表者：竹山宜典)では嚢胞性線維症診療の手引きを改訂することにした。改訂2版でも初版の意図を踏襲し、CF患者を診るために必要なCFTR遺伝子とその分子病態などの基礎的知識から、実際の診断法と治療法までを分かり易く、原則、見開き2ページで示すこととした。また欧米の最新の研究や臨床成果や、わが国では未承認であっても欧米のガイドラインに取り入れられている診断法や治療法は、紹介することとした。今年度は、改訂を要する項目を検討の上、執筆者を選定し、原稿の執筆を依頼した。年度末までに校正を終え、次年度に出版する計画である。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成27年度 研究打ち合わせ会(2015年6月22日)にて、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(初版)を改訂して、「嚢胞性線維症の診療の手引き」(改訂2版)を作成することを提案した。主な改訂点を示して、研究班の意見を求めた。平成27年度 嚢胞性線維症情報交換会(2015年7月11日、名古屋大学野依記念学術交流館)にて分担研究者、CF患者の主治医ならびに患者家族に診療の手引きの改訂案を示して、意見を求め、分担執筆を依頼した。9月に改訂版の執筆者と項目の素案を研究代表者、研究分担者ならびに研究協力者に送付し、意見を求めた。10月に最終案をまとめ、分担者に執筆を依頼した。(倫理面への配慮)

「嚢胞性線維症診療の手引き」は、教科書、ガイドライン、文献などに基づくものであり、出典について適切な引用をすれば倫理上の問題は無い。主治医からのアドバイスについては、患

者のレントゲン写真などの臨床データが使用されることがある。この場合には学術雑誌の症例報告の投稿規定に準じて、個人を同定する情報が含まれていないことを編集者が確認する。

C. 研究結果

(1) 改訂を必要とする項目

平成27年度 研究打ち合わせ会(2015年6月22日)および平成27年度 嚢胞性線維症情報交換会(2015年7月11日)で示した主な改訂項目を以下に示す(表1)。

1. 現行の診療の手引きの名称は、病理所見からこの病気を最初に命名した Dorothy Hansine Anderson (1901-1963) に従い、Cystic Fibrosis of the Pancreas⁹⁾「膵嚢胞線維症」となっている。今回、難病指定を機会に、膵を省いた国際的な名称 Cystic Fibrosis (CF) 嚢胞性線維症に変更する。
2. 診断基準が改訂された。古典的な definite CF だけでなく、肺障害が現れる前の状態や非典型例も重症例は probable として診断することになった。
3. 診断に必須の汗試験において、小児の汗中 Cl⁻ 濃度の基準値が加えられた。
4. 診断基準に遺伝子診断が加えられた。日本人の CFTR 遺伝子変異の詳細が解明されてきた。遺伝子診断が基準に取り入れられたため、遺伝子検査のガイドラインやカウンセリングの項目を充実させる。
5. 膵外分泌不全の診断法として、便中エラスターゼが加えられた。
6. 新たな個人調査票が示され、公費負担の手続きや基準などが改訂された。
7. 重症度は呼吸器異常と栄養障害の程度で判定される。重症度分類 stage-3以上が公的助成を受ける基準となった。
8. 鑑別診断として、びまん性汎細気管支炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群を個人調査票に記載する必要がある。これらの疾患について概要と鑑別点を記載する。
9. 3つの新薬が承認されたので、気道の感染症と膵外分泌不全の治療法を改訂する。

表1 「嚢胞性線維症の診療の手引き」の主な改訂予定項目

主な改訂予定項目	
<p><u>嚢胞性線維症とは</u> <u>疫学(第2-5回全国疫学調査)</u> <u>CFTRとその機能</u> <u>病態生理</u> <u>日本人のCFTR遺伝子変異</u> <u>嚢胞性線維症の診断基準</u> <u>診断</u> A. <u>汗中クロール濃度の異常</u> <u>ピロカルピンイオン導入法</u> <u>指先クロール試験</u> B. <u>腩外分泌不全</u> C. <u>呼吸器症状</u> D. <u>細菌学的特徴</u> E. <u>遺伝子診断</u> F. <u>メコニウムイレウス</u></p>	<p><u>重症度分類</u> <u>臨床経過と予後</u> <u>非定型的CF(CFTR関連疾患)</u> <u>慢性膵炎</u> <u>び慢性汎細気管支炎</u> <u>先天性両側精管欠損症</u> <u>治療(治療薬の開発状況の紹介)</u> 1) <u>肺感染症の治療</u> 2) <u>栄養管理と膵外分泌不全の治療</u> <u>まとめ</u> <u>患者さんへの説明</u> <u>遺伝子カウンセリング</u> <u>有用な情報</u> <u>CF登録制度</u> <u>CF家族会、海外の情報</u> <u>難病ホームページ</u></p>

表2 「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)

序	竹山宜典	近畿大学(外科 肝胆膵部門)
嚢胞性線維症登録制度の設立	下瀬川徹	東北大学(消化器病態学)
第1版の序	大槻 眞	産業医科大学
嚢胞性線維症とは	成瀬 達	みよし市民病院
嚢胞性線維症の疫学	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
全国疫学調査から		
CFTRとその機能	洪 繁	慶應義塾大学(システム医学)
嚢胞性線維症の病態生理		
A. 肺病変	山本明子	名古屋大学(健康栄養医学)
B. 膵臓病変	山本明子	名古屋大学(健康栄養医学)
C. 汗のクロール濃度の上昇	成瀬 達	みよし市民病院
日本人のCFTR 遺伝子変異	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
登録制度のデータ解析	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
嚢胞性線維症の診断基準		
A. 新しい診断基準	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
B. 診断から治療への流れ	成瀬 達	みよし市民病院
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	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
指先クロール試験	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
	・石黒 洋	
B. 膵外分泌不全	成瀬 達	みよし市民病院
C. 呼吸器症状	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
D. 細菌学的特徴	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
E. 胆汁うっ滞性肝硬変	伊藤孝一	名古屋市立大学(小児科)
F. メコニウムイレウス	廣田昌彦	熊本地域医療センター(外科)
G. 遺伝子診断 全体	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)
非コード領域の解析	中莖みゆき	名古屋大学(健康栄養医学)

重症度分類

A. 呼吸器異常	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
B. 栄養障害	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
医療費助成：臨床調査個人票	成瀬 達	みよし市民病院
臨床経過と予後	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
非定型的CF		
A. 慢性肺炎	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
B. びまん性汎細気管支炎	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
C. 先天性両側性輸精管形成不全	安斎千恵子 ・吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)

鑑別診断

A. びまん性汎細気管支炎	白杵二郎	日本医科大学 武蔵小杉病院 呼吸器内科
B. 原発性線毛機能不全	竹内万彦	三重大学(耳鼻咽喉・頭頸部外科)
C. シュバツハマン・ダイヤモンド症候群	小島勢二 正宗 淳	名古屋大学(小児科) 東北大学(消化器病態学)
D. 若年性肺炎		

治療法

A. 概要：診断から治療への流れ	成瀬 達	みよし市民病院
1) 呼吸器の治療		
プルモザイム吸入療法	坂本 修	東北大学(小児科)
トブラマイシン吸入療法	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
肺感染症の治療	吉村邦彦	三井記念病院(呼吸器内科)
肺理学療法	伊藤 理	名古屋大学(呼吸器内科, リハビリテーション部)
実技	玉木 彰	兵庫医療大学(理学療法学)
2) 睪外分泌不全の治療	石黒 洋 ・近藤孝晴	名古屋大学(健康栄養医学)
3) 栄養管理	藤木理代	名古屋学芸大学(管理栄養学部)
4) 肝硬変の治療	鈴木達也	藤田保健衛生大学(小児外科)
B. 現況：第5回全国疫学調査から	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
C. 特殊な治療 肺移植	東馬智子	金沢大学(小児科)
D. 新しい治療薬の開発(遺伝子治療を含めて)	相馬義郎	慶應大学(薬理学)

患者さんへの説明

遺伝子カウンセリング	井原健二	大分大学(小児科)
遺伝子検査に関するガイドライン	井原健二	大分大学(小児科)
子どもへの接し方	足立智昭	宮城学院女子大学(発達臨床学科)

有用な情報

CF登録制度	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
CF家族会	諏訪美和	CF家族会代表
難病情報センター	石黒 洋	名古屋大学(健康栄養医学)
海外の情報	足立智昭	宮城学院女子大学(発達臨床学科)

「主治医からのアドバイス」

-1 増悪する咳嗽	野村史郎	名古屋第一赤十字病院(呼吸器内科)
-2 低コレステロール血症	遠藤 彰	磐田市立総合病院(小児科)
-3 胎便性腸閉塞	連 利博	茨城県立こども病院(小児外科)
-4 長期フォロー中の治療経過	大浦敏博 ・坂本修	東北大学(小児科)
-5 栄養困難例	遠藤 彰	磐田市立総合病院(小児科)
-6 CFの鑑別から治療まで	村上至孝	愛媛県立今治病院(小児科)
-7 良好な予後に向けた治療	東馬智子	金沢大学(小児科)
-8 早期診断のポイント	神田康司	名古屋第一赤十字病院(小児科) ・矢野聡子
-9 早期診断のポイント	坂本 修	東北大学(小児科)
-10 早期診断のポイント	丸山慎介 ・柳元孝介	鹿児島大学(小児科)

謝辞

成瀬 達 / 石黒 洋 みよし市民病院 / 名古屋大学

- 10 日本人の CF 患者に多い胆汁性肝硬変の項目を設ける。
11. 肺移植を受ける患者が増える傾向にあり、移植医療の項目を追加する。
12. 米国では分子治療薬の開発が進んでいる。遺伝子治療を含め記載する。
13. CF 登録制度が発足したので、項目を設ける。
14. CF 家族会の会員情報を更新する。
15. 海外の情報を更新する。
16. CF の子どもへの接し方について項目を設ける。
17. 新たな CF 登録主治医に「主治医からのアドバイス」の執筆を依頼する。

(2) 「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂 2 版 (執筆項目案)

改訂 2 版の執筆項目と執筆予定者を表 2 に示す。

D. 考察

CF は遺伝子変異と表現型(病態)が複雑で多彩なので、「診療の手引き」では初読者にも分かり易く解説する必要がある。2015年までに報告された CFTR 遺伝子変異と多型は2,000を超え¹⁰⁾、その結果により生じる CFTR タンパクの機能は、完全に失われる場合からほぼ正常まで多様である。日本人の CFTR 遺伝子変異は白人とは異なる¹¹⁾。全27エクソン部のシーケンス解析のみで、病的変異が同定とは限らない。例えば、日本人に最も多い dele16-17b 変異のように1つのアレルに大きな欠失があっても、他方のアレルが正常であれば、シーケンス解析では変異を検出できない¹²⁾。プロモーター領域やイントロン部の異常により十分な CFTR タンパクが発現されないことが原因であることもしばしばある。また変異が発見されても、病原性があるか否かを確かめるのは容易ではない¹³⁾。今回の CF の診断基準では遺伝子診断が取り入れられている。しかし、遺伝子診断は万能ではなく、CF の診断の基本は臨床症状と汗試験における Cl⁻ 濃度の異常高値である¹⁴⁾。

CFTR は全身の外分泌腺に発現しているク

ロライドイオン(Cl⁻) / 重炭酸イオン(HCO₃⁻)チャンネルである。CFTR チャンネルの機能が障害されると、外分泌腺は Cl⁻ 輸送に伴う水分分泌ができなくなる。このため分泌液は極めて粘稠になり、管腔の閉塞による様々な症状を生じる。主に冒されるのは消化器と呼吸器である。消化器では胎便性イレウス、膵嚢胞線維症、胆汁のうっ滞による肝硬変がおきる。下気道の閉塞による慢性の咳と痰、反復する細菌感染による慢性気管支炎、気管支拡張症や副鼻腔炎がおきる。膵嚢胞線維症による膵外分泌不全を合併すれば、脂肪の吸収と栄養障害により発育障害がおきる。CF では呼吸器、消化器、耳鼻咽喉科、感染症、栄養学、理学療法など様々な分野の専門家が、チームとして対応する必要がある。

各臓器における病変の進行は、同じ遺伝型でも多様である。膵外分泌不全を伴う重症型(古典的 CF)では、1歳頃までに典型的な症状が出現する。しかし、同じ遺伝子変異でも5、6歳まで典型的症状が揃わないこともある。また、呼吸器症状のみで、喘息や他の呼吸器疾患との鑑別が困難な症例もある。多くの患者は肺感染症により呼吸不全となり、平均生存期間は約19年と予後不良の疾患である³⁾。一方、米国では出生時の CF スクリーニング試験が各州で義務化されており、生後6ヶ月までに診断される患者が多い¹⁵⁾。その結果、今日では生命予後の中央値は40歳に達しようとしている。

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」⁵⁾を出版した時(2008年)には、欧米では10年以上前から使用されていた治療薬が、わが国では治験ができないために未承認であった。今回、3つの治療薬が承認され、CF の治療は大きく改善される。また CF 登録制度⁸⁾の発足により、汗試験、遺伝子診断、膵外分泌不全の診断に関する問い合わせや、検査依頼は増えている。研究班と主治医との情報の共有や連携は、これまで以上に改善されてきた。また本年度より嚢胞性線維症情報交換会が開催されることになり、患者の家族も出席して、専門家に直接質問する機会ができた。わが国の CF 患者の生命予後も欧米の値に近づくことが期待されている。CF を早期に診断して、早期に治療を開始することが、これまでで

上に重要である。

この7年間でCFの治療に関しては大きな進歩があった。今回、CFが難病に指定されたことにより、小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費の公的助成が、成人でも継続されることになった。しかし、CFの診断に関しては問題が残っている。診断に最も重要な汗のCl⁻濃度の測定装置は、保険診療では承認されていない。また、CFの重症度の判定に有用な便中エラスターゼ^{16,17)}が認められていないのは、先進国ではわが国だけである。便中エラスターゼ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応募(日本臓器学会)し厚生労働省でヒアリング(2013年)を受けたが、現在も未承認である。CFTR遺伝子診断は高額であるが、わが国では大学の研究室が費用を負担している。

CFは日本人では極めて稀なため、邦文での情報は乏しい。初版では、一読しただけで主治医がCFの全てを理解できることを意図した。今回の改訂2版でもこの方針を継承する。最近、Ivacaftor (VX-770)という薬が開発され、白人のCFTR遺伝子変異の4%を占めるG551D変異の患者の肺機能を改善した¹⁴⁾。この薬は2012年に承認され、北米とヨーロッパで販売されている。今後、開発される新薬は、個々の遺伝子変異に特異的な薬になる。将来、日本人の患者の遺伝子変異に効く薬が開発される可能性がある。こうした可能性を信じて、全国の患者が現時点で最も良い治療を受けることができる「診療の手引き」にしたい。

E. 結論

CF患者の診療のために「腭嚢胞線維症の診療の手引き」を出版して7年が経過した。3つの新薬の製造販売が承認され、嚢胞性線維症登録制度が発足し、CFが難病に指定された機会に、「嚢胞性線維症の診療の手引き」改訂2版(執筆項目案)を作成し、分担者に原稿の執筆を依頼した。今年度末までに校正を終え、次年度に出版を予定している。

F. 参考文献

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA". Science. 1989;245 (4922) : 1066-1073.
2. Egan M. Cystic Fibrosis. In Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Ed. Kliegman RM. et al (ed) , Elsevier Saunders, 2011. ch.395, pp.1481-1497.
3. 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回腭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)「難治性腭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.
4. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の腭嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. 日本消化器病学会雑誌 122; 2015:A406.
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班. 腭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.
6. 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>)
7. 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 腭嚢胞線維症(嚢胞性線維症 CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成23年度~25年度 総合研究報告書2014: 322-329.
8. 石黒 洋, 山本明子, 中茎みゆき, 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. 膵嚢胞線維症(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.
9. Andersen, D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease". *Am J Dis Child* 1938;56: 344-399.
 10. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>)
 11. 石黒 洋, 近藤志保, 中莖みゆき, 山本明子, 藤木理代, 北川元二, 成瀬 達. わが国のCystic Fibrosis患者におけるCFTR遺伝子変異の特徴. 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~25年度総合研究報告書2014: 350-355.
 12. 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;57:427-433.
 13. Kondo S, Fujiki K, Ko SB, Yamamoto A, Nakakuki M, Ito Y, Shcheynikov N, Kitagawa M, Naruse S, Ishiguro H. Functional characteristics of L1156F-CFTR associated with alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309:G260-269.
 14. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153:S4-S14.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 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. 膵嚢胞線維症(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
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- 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