

膵嚢胞線維症の診断法と診断体制の問題点

分担研究者 成瀬 達 名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科 助教授

【研究要旨】

膵嚢胞線維症 (CF) の診断における汗中 Cl⁻ 濃度測定および膵外分泌機能検査の問題点を検討するために、当研究班の全国調査の集計例において実際に CF の診断に用いられた測定・評価方法を調査し、問題点を検討した。汗中 Cl⁻ 濃度は、95%が、診断基準を満たす60 mmol/l以上の高値であった。しかし、約3分の1症例で、通常の血清 Cl⁻ 濃度である120 mmol/lを超えており、検査上、問題があったと考えられる。再現性の高い、標準的手技、検査法の確立と普及が必要である。膵外分泌機能検査では、BT-PABA 試験が最も多く用いられ13例中7例に施行されていた。下痢を伴いやすい CF 患者では膵外分泌機能に関係なく低値になりやすいと推定され、他の消化吸収障害を伴う疾患に対する特異性も低いと考えられる。CF に伴う膵外分泌機能障害の検査法としては、課題を残している。CF 患者の生存期間は延びる傾向にあり、遺伝子診断などを含め早期に本症を確実に診断し、低栄養ならびに慢性気道感染症の対策をとる必要がある。

A. 研究目的

膵嚢胞線維症 (CF) は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子異常に起因し、膵、消化管、気道粘膜、輸精管など全身の上皮膜組織が冒される遺伝性疾患である。白人では出生2,500人に1人と多いが、日本では非常に稀(出生350,000人に1人)である。予後は悪く、多くの患者は10歳未満で死亡する。CFTRは上皮膜組織に広く発現するcAMP依存性Cl⁻チャンネルであるが、同時に様々なイオン輸送体の機能を調節している。従って、CFTR遺伝子変異により様々なCFTR蛋白の機能異常が生じる。膵外分泌機能はCFTR機能を最も反映しており、早期より外分泌機能不全(pancreatic insufficiency: PI)を示す患者は、重症型である。一方、膵外分泌機能の保たれている患者(pancreatic sufficient: PS)はCFTR蛋白の機能障害の部位、程度により、また組織により病変、病態は多彩であり、非定型例も多い。特に、長期生存例で臨床的に最も問題になるのは、難治性の下気道感染症であり、多くの患者が呼吸器感染症、呼吸器不全で死亡する。当研究班の最近の全国調査によると、約8割の患者が10歳以上であった¹⁾。呼吸器感染症の治療法、輸液・栄養管理が進歩した現在では、本症をより早期に診断すれば患者のQOLと長期の生存が望めると考えられる。

これまでの研究班により、我が国の膵嚢胞線維症の診断基準が作成されている(表1)。そのポイントは、本症に特徴的な膵外分泌不全または呼吸器症状に、汗のCl⁻濃度の上昇(>60 mmol/l)である。本研究計画では、この診断基準を普及させ、一般臨床家

がこの診断基準により本症の診断をする時の問題点を検討するために、これまでの2回の全国調査(平成6年、平成11年)において用いられた測定・評価方法を調査した。

B. 研究方法

当研究班による2回の全国調査(平成6年、平成11年)^{1,2)}で回収された患者個人票に記載された汗中Cl⁻濃度の測定法と結果、膵外分泌機能の評価方法、発症年齢および観察期間を解析した。

C. 研究結果

1. 表2に平成11年に集計されたCF患者13例に施行された汗中電解質検査の方法と結果(Cl⁻濃度、Na⁺濃度)を示した。欧米の標準的な検査であるピロカルピンイオン導入法により汗が採取されているのは8例であった。図1に平成6年および平成11年に調査されたCF患者全症例の汗中Cl⁻濃度およびNa⁺濃度を集計した。Cl⁻濃度は、95%が、診断基準に当てはまる60 mmol/l以上の高値であった。しかし、約3分の1の症例で、通常の血清Cl⁻濃度である120 mmol/lを超えており、検査の過程に問題があったと考えられる。
2. 表3に平成11年に集計されたCF患者13例に施行された膵外分泌機能検査を示した。8例に何らかの検査が施行されていた。うち、7例にBT-PABA試験が施行され、PS試験が施行されたのは2例のみであった。膵外分泌機能に異常が見られなかった1例については、膵炎発作有りと記載されていた。また、9例で、肉眼的な脂肪便が認

表 1. 腭嚢胞線維症の診断基準

Cystic Fibrosis 診断基準

嚢胞線維症 (cystic fibrosis) は、全身の外分泌機能不全に基づく疾患であり、その特徴は、

- ①腭と気道の粘液分泌線に極めて粘稠な分泌液が算出され、腭管や気道を閉塞する、
- ②汗中へ過剰の電解質が失われる、ことにある。

以下の a 発汗試験の異常に加え、残り (b, c, d) の 3 項目中 2 項目以上を満たすものを嚢胞線維症と診断する。

- a. 発汗試験の異常
ピロカルピンイオン導入法による汗試験で、60mEq/l 以上の汗中 Cl 濃度の高値が持続する。
- b. 腭外分泌不全
大量頻回の悪臭を伴う脂肪便を伴うか、または PFD 試験 (BT-PABA 試験) における尿中 PABA 排泄率や便中キモトリプシン活性の低下がある。
- c. 呼吸器症状
気道外分泌の異常のため、肺炎、気管支炎、無気肺を繰り返す、気道拡張症、肺性心、趾端末端の肥大や樽状胸郭などが出現する。
- d. その他
生後まもなく胎便性イレウスを起こすか、または嚢胞線維症の家族歴がある。

表 2. 腭嚢胞線維症患者 (平成11年度調査例) の汗中電解質検査の方法

症例	性別	年齢 (現在)	発症年齢	診断基準該当項目					転帰	異常	汗中電解質検査		
				汗中電解質	腭外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴			方法	Cl- (mEq/l)	Na+ (mEq/l)
1	男	12歳1ヶ月	生直後	●	●	●	●		悪化	●	人工温度室法	158	163
2	男	17歳4ヶ月	1歳頃	●	●	●			死亡	●	ピロカルピンイオン導入法	82	82
3	女	2歳3ヶ月	生直後		●	●	●		死亡		人工温度室法	< 15	460?
4	女	16歳7ヶ月	生直後	●	●?	●		●?	悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	201?	227?
5	男	11歳11ヶ月	生直後	●	●	●	●		改善	●	Schales-Schales法	32.2, 96	
6	女	24歳0ヶ月	1歳頃	●	●	●			悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	120, 123	128, 134
7	男	14歳8ヶ月	1歳頃	●	●	●			悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	? (高値)	
8	女	16歳0ヶ月	1.5ヶ月	●	●	●		●	悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	114.4	114.4
9	男	20歳6ヶ月	6ヶ月	●	●	●		●	悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	65, 88.2	19, 88.2
10	男	9歳2ヶ月	生直後	●	●	●	●	●	悪化	●	ピロカルピンイオン導入法	97.8	84.8
11	男	6歳0ヶ月	生直後	●	●	●	●	●	不変	●	ピロカルピンイオン導入法	82.9	81.5
12	男	17歳5ヶ月	2歳頃	●	●	●			悪化	●	人工温度室法	107, 112	101, 114
13	女	13歳3ヶ月	2歳頃		●	●			改善	(未)?			

表 3. 腭嚢胞線維症患者 (平成11年度調査例) の腭外分泌機能検査の方法

症例	性別	年齢 (現在)	発症年齢	診断基準該当項目					転帰	異常	腭外分泌機能検査						
				汗中電解質	腭外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴			方法	PS	BT-PABA	FCT	血中腭酵素	便中脂肪	脂肪便
1	男	12歳1ヶ月	生直後	●	●	●	●		悪化	●		●	●	●			
2	男	17歳4ヶ月	1歳頃	●	●	●			死亡	(未)						●	
3	女	2歳3ヶ月	生直後		●	●	●		死亡	(未)						●	
4	女	16歳7ヶ月	生直後	●	●?	●		●?	悪化	(未)							
5	男	11歳11ヶ月	生直後	●	●	●	●		改善	●					●	●	
6	女	24歳0ヶ月	1歳頃	●	●	●			悪化	●		●			●		●
7	男	14歳8ヶ月	1歳頃	●	●	●			悪化	●			●				
8	女	16歳0ヶ月	1.5ヶ月	●	●	●		●	悪化	●		●	●			●	
9	男	20歳6ヶ月	6ヶ月	●	●	●		●	悪化	●		●	●			●	
10	男	9歳2ヶ月	生直後	●	●	●	●	●	悪化	●		●	●			●	
11	男	6歳0ヶ月	生直後	●	●	●	●	●	不変	●		●	●			●	
12	男	17歳5ヶ月	2歳頃	●	●	●			悪化	(未)						●	
13	女	13歳3ヶ月	2歳頃		●	●			改善	(未)?						●	

汗の電解質濃度の分布 (松野班、小川班)

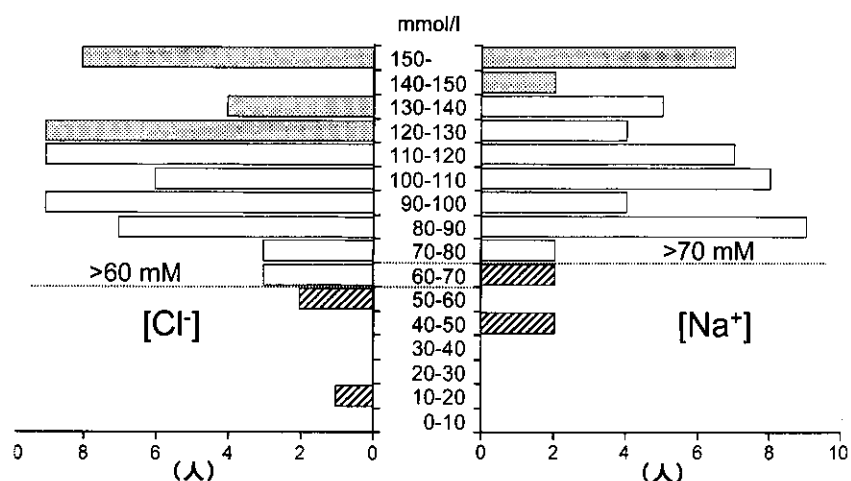


図1. 腭嚢胞線維症患者の汗中電解質濃度の分布

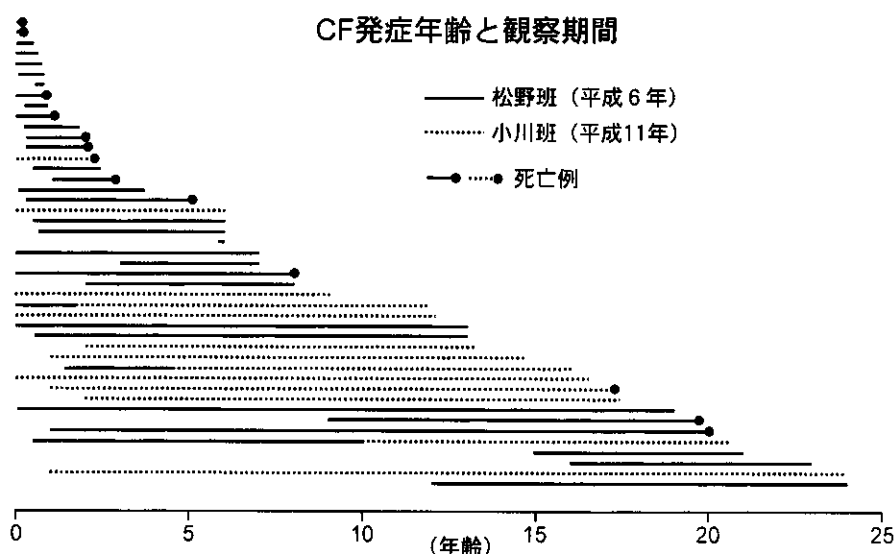


図2. 腭嚢胞線維症患者の発症年齢と観察期間

められていた。

3. 図2に平成6年および平成11年調査で集計されたCF患者計45例の発症年齢と観察期間をプロットした。平成11年調査例に観察期間の長い症例が多い。

D. 考察

汗腺の分泌細胞からは、血清とほぼ等しい電解質組成と浸透圧をもつ primary sweat が内腔に分泌される。この汗は導管を通過して皮膚に達する過程で導管細胞の管腔膜にあるCFTR Cl⁻チャネルを介してCl⁻が再吸収され、低張の汗(正常人のCl⁻濃度は20 mmol/l程度)として排出される。CFTR Cl⁻チャネ

ル機能に異常があると、再吸収が障害され汗のCl⁻濃度が高くなり、低張性脱水を起こすこともある。このことから汗のCl⁻濃度はCFTRの機能を反映しており、CFの診断に用いられる⁹⁾。汗のCl⁻濃度の標準的な方法はピロカルピンイオン導入法である。本法は、前腕を伸側および屈側から電極で挟み、微弱な電圧を与えることによりピロカルピンを皮下に浸透させて発汗を促し、濾紙を用いて汗を採取する方法である。しかし、欧米でも、日常的にこの検査を施行している施設で熟練した者が行わないと、結果は信頼できないと考えられている⁹⁾。図1に示すように、当研究班が調査したCFの約3分の1の症例で、汗中Cl⁻濃度が通常の血清Cl⁻濃度である120

mmol/l を超えていた。採取した汗からの水の蒸発、検体量不足、Cl⁻電極の感度の不十分などの検査過程に技術的問題があったと考えられる。本法を正確に施行できる技術者の養成ならびに施設の拡充を図るか、より簡便で、正確かつ非侵襲的な幼児にも施行できる検査法の確立が必要である。

腓外分泌機能検査では、BT-PABA 試験が最も多く施行されていた。しかし、消化器症状として下痢を伴いやすいCF患者では、PABAが腸管から吸収されにくいことにより腓外分泌機能に関係なく低値になりやすいと推定される。一方、他の消化吸收障害を伴う疾患でもBT-PABA試験は低値になりやすい。また、幼児では正確な尿量の測定も難しく、十二指腸ゾンデの挿入が必要なPS試験とともに、早期診断には適していないと考えられる。最近、エラスターゼ-1はキモトリプシンに比べて腸管内でほとんど分解されないことが分かり、新しい腓外分泌機能検査の間接法として便中エラスターゼ-1の測定が注目されている。モノクローナル抗体を用いたELISAで測定する方法であり、便中キモトリプシンの測定に比べて中等度の腓外分泌不全に対する感度が良いと報告されている⁹⁾。CF患者における検討でも中等度の脂肪便(15g/日)の患者の約7割が異常低値であったと報告されている⁶⁾。今後、腓外分泌不全の評価をどのようにするか、依然、課題として残っている。

第3の問題点は、診断基準を満たさないが、CFが疑われる症例の取り扱いである。汗中Cl⁻濃度が正常のCFが存在することも知られており、非定型例が少なからず、存在すると思われる。平成13年度までに、我が国の14例のCF患者で認められた16のCFTR遺伝子変異・多型は、白人の祖先をもつ症例以外には、稀な変異であった⁷⁾。今後、更に症例を集積し、日本人のCFTR遺伝子のデータベースの作成と共に、補助診断としてのCF患者スクリーニングパネルの作成が可能か、検討する必要がある。

第1回の松野班による調査結果に比べ、5年後の小川班による調査では、経過の長いCF患者が増加している。その理由として、CFTR遺伝子の発見により本症の認識が高まったこと、呼吸器感染症の治療・対策の進歩により生存期間が延長してきているなどの可能性が考えられる。生存期間の中央値は依然、10歳を越えていないが、将来的には、欧米の患者と同様、20歳台を越えることが予測される。低栄養、慢性呼吸器不全を抱えた成人のCF患者への対策と支援体制の確立が望まれる。

E. 結論

腓嚢胞線維症(CF)の診断における汗中Cl⁻濃度測定および腓外分泌機能検査の問題点を検討するために、当研究班の全国調査の集計例において実際にCFの診断に用いられた測定・評価方法を調査し、問題点を検討した。汗中Cl⁻濃度の測定には、再現性の高い、標準的演技、検査法の確立と普及が必要と考えられた。

F. 参考文献

- 1) 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 腓嚢胞線維症全国疫学調査成績. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性腓疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001: 92-5.
- 2) 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における腓嚢胞線維症(cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性腓疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-3.
- 3) Quinton P. The sweat gland. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. Cystic fibrosis in adults. Lippincott-Raven: New York 1999: 419-37.
- 4) LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr 1996; 129: 892-7.
- 5) Goldberg DM. Proteases in the evaluation of pancreatic function and pancreatic disease. Clin Chim Acta 2000; 291: 201-21.
- 6) Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. Pediatrics 2002; 110(1 Pt 1): e7.
- 7) 吉村邦彦, 西森 功, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. わが国の嚢胞線維症におけるCFTR遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性腓疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001: 92-5.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

1. 知的財産権の出願・登録状況

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

IV. 膵嚢胞線維症

2) 各個研究プロジェクト

日本人 cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子変異解析

研究協力者 吉村 邦彦 虎の門病院呼吸器科 部長

【研究要旨】

高率に肺外分機能障害を伴う嚢胞性線維症(cystic fibrosis, CF)は、従来わが国では稀な疾患と考えられていたが、日本での実態およびその原因遺伝子 CFTR の変異に関して、次第に明らかにされつつある。PCR-SSCP 解析と直接塩基配列解析を用いた遺伝子変異の検出システムなどにより、これまですでにわが国の CF 患者10数例においてその遺伝子変異が同定された。本年度はわが国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症の日本人 CF 患者における CFTR 遺伝子変異を解析し、ともにこれまで報告のない E267V、T663P 変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。わが国 CF の CFTR 遺伝子変異は、欧米人の変異スペクトラムと明らかに様相を異にしており、欧米のスクリーニング体系では変異の検出はほとんど不可能である。したがって、今後日本人 CF 症例をさらに可及的に多く集積・解析し、原因となる CFTR 遺伝子の病的変異の種類や頻度を明らかにしたうえで、わが国における CF の病態の解明と合わせ、独自の遺伝子変異スクリーニング体制を確立してゆくことが求められている。

共同研究者

衛藤義勝

〈東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療部門〉

A. 研究目的

日本人などの東洋人種における CF の発症頻度はきわめて低いとこれまで考えられており、わが国の CF 症例に関しては昭和57年からの厚生省特定疾患難治性肺疾患研究班による全国調査の結果、29例の確診例が報告されているが¹⁾、Yamashiroら²⁾の報告によるとわが国ではこれまでに文献的に約120例の CF 臨床診断例が記載され、発症頻度も出生35万人あたり1人程度と推定された。これはハワイ在住の東洋人での CF 発症頻度(出生9万人以上あたり1人)と概ね矛盾しないため³⁾、これらを勘案するとおよそ出生10万人あたり1人程度の発症率と考えられる。これらの患者における CFTR 遺伝子変異解析に関しては、過去には DNA サンプルの得られた患者での $\Delta F508$ など欧米で頻度の高い数種の変異検索、ないしは限られたエクソンでの PCR-single stranded conformation polymorphism (SSCP) 解析などが検討されたのみであり、有意な CFTR 遺伝子異常は確認されないまま、その変異状況は長い間不明であった⁴⁾。その後の解析から明らかになるように、この主な理由はわが国の CF 患者における CFTR 変異が欧米のそれらと比較した場合に、変異の頻度もさることながらスペクトラムが全く異なっているためであっ

た。しかしながら、このような経緯の中、数年前から漸くわが国での CFTR 変異の状況が明らかにされてきている。著者らは PCR-SSCP法、直接シーケンス法などによる27エクソン全ての変異検出体制を確立し、当研究班によるわが国での全国調査で集積された症例などを中心に複数の CF 確診例ないし疑診例の CFTR 遺伝子変異検索を進めてきた⁴⁾。この結果、欧米でもきわめて稀な変異や、これまで全世界の CF Mutation Database (CFMD) に登録記載のない複数の CFTR 変異を新たに検出、確認した^{5,6)}。

B. 研究方法

本年度はわが国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症の日本人 CF 患者における CFTR 遺伝子変異を解析した。症例は26歳女性で、正常分娩で出生。とくに胎便排泄遅延は認められなかったが、生後50日頃より湿性咳嗽出現。以後、頻回に下気道感染を繰り返すようになった。11歳時に汗試験121 mmol/lにより CF と診断された。その後気管支拡張剤、去痰剤の内服および吸入、さらに主に緑膿菌による気道感染増悪時には抗生剤を併用し、経過観察されていたが、気管支拡張剤の増悪につれ呼吸機能低下が進行し、労作時呼吸困難も強くなった。そのため23歳時より在宅酸素療法を導入したが、呼吸不全は進行し、2001年脳死肺移植の待機リストに登録。他院入院中に肺炎を合併、呼吸不全をきたし気管内挿管となった。集中治療によっても改善を認めないため、金沢大学医学部附属病院へ搬送された。その後、両親が生体肺移植のドナーとなり、岡山大

学医学部附属病院においてわが国 CF 例としては初めての両肺の生体肺移植を施行された。以後の経過は順調で、在宅酸素療法も離脱でき、予測肺活量1.79 Lに対し実測1.50Lの肺活量を維持している。本例のCFTR 遺伝子変異解析は、患者および患者両親に対するインフォームド・コンセントの後、末梢血を採血しキアゲンのキットを用いて全血から DNA を抽出した。その後、全27エクソンの5′、3′近傍を含む領域をまずPCR-SSCP法にて解析し、患者検体の泳動度に健常者と比べて差異が認められた場合にさらに直接シーケンス法にて実際の塩基配列を逐一解析した。また、PCR-SSCP法で不確定な箇所は、同様に直接シーケンス法にて解析をおこなった。(倫理面への配慮)

CFTR 遺伝子変異検索に際し、患者および両親に対し、その臨床的、遺伝学的意義を説明の上、同意を取得した。(これらのDNA抽出までの作業は遺伝子変異解析依頼先の金沢大学医学部小児科にて施行された)。今後も、得られた遺伝子変異解析の結果は、そのインフォームド・コンセントに則して提示される。

C. 研究結果

今回提示した症例の遺伝子変異解析では、まずエクソン6bにミスセンス変異E267Vが確認された。これは、932番目のcDNAがAからTに変わるため、アミノ酸残基の267番目がGluからValに変化するものである。もう一方の変異としてエクソン13内にT663Pが検出された。これは2119番目のcDNAがAからCに変わるため、アミノ酸残基の663番目がThrからProに変化するものである。図1にアリル特異的PCR増幅法による対象患者と健常対照での

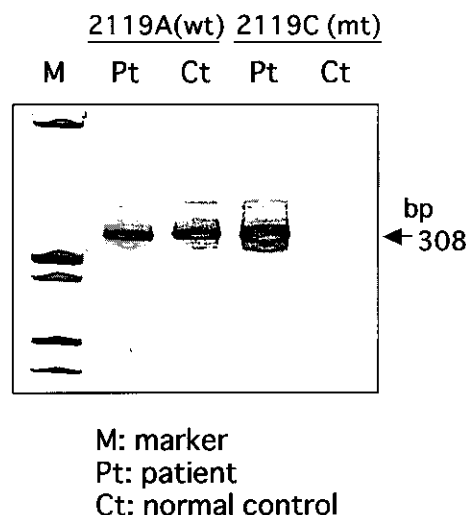


図1

T663Pの有無を検討したゲルを提示する。両者とも正常型2119Aプライマーで308bpの特異的PCR増幅産物が見られるが、患者でのみ変異2119CプライマーでのPCR増幅が検出される。いずれもこれまでに欧米でも報告のない、新しい変異であり、世界的なデータベースCFMDに登録した。また、T663Pではこの変異が母親由来であることが確認された。E267Vについては、現在精査中である。表1にこれまでわが国で報告されたCF症例のCFTR変異の一覧を示す。今回の提示症例は第15番目の症例である。また、2002年初頭現在、わが国ではこれまでに30例の肺移植が行われているが、CF患者への肺移植はこの症例が第1例目であり、また両親からの左右下葉一つずつの生体移植であったことも特筆すべききわめて歴史的な症例と言える。

表1. CFTR gene mutations detected in individuals with cystic fibrosis in Japan

Case	Age	Sex	PI/PS	CI	Mutation	Exon	Mutation	Exon	CP	Outcome
1**	23y	F	PI	96	ΔF508	10	R347H+D979A	7, 16	-	alive
2**	23y	F	PI	102	ΔF508	10	R347H+D979A	7, 16	-	alive
3	15y	F	PI	201	H1085R	17b	H1085R	17b	+	alive/HOT
4	8y	M	PI	153	1525-18G->A	ivs 9	1742delAG	11	-	alive
5	1y5m	F	PI	126	M152R	4	1540del10	10	-	alive
6	1y1m	F	PI	ND	ΔF508	10	L571S	12	-	deceased
7	15y	M	PI	74	125C	1	Q98R	4	-	alive
8	42y	F	PS	ND	E217G	4	Q1352H	22	-	deceased
9*	21y	M	PI	166	125C	1	L441P	9	-	alive/HOT
10*	16y	F	PI	100	125C	1	L441P	9	-	alive
11	9y	F	PI	166	1540del10	10	1540del10	10	-	alive
12*	30y	M	PS	403	125C+T1086I	1, 17b	125C+T1086I	1, 17b	-	alive (ABPA)
13*	28y	F	PS	ND	125C+T1086I	1, 17b	125C+T1086I	1, 17b	-	alive
14	17y	F	PS	ND	R75X	3	R347H	7	-	alive
15	26y	F	PI	121	E267V	6b	T663P	13	-	alive (TP)

PI/PS: pancreatic insufficiency/sufficiency, CP: consanguineous parents, ** twins, * siblings

D. 考察

本研究班の前身である厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班を中心に進められてきたわが国のCF研究は、主にPIを呈した重症例の集積と全国施設での実態調査などに主眼が置かれてきた。しかしながら、これら症例における原因遺伝子CFTRの変異解析と遺伝子診断に関しては、必ずしも十分ではなかったのが実情であった。近年、漸く変異検出体制が確立され、着実に変異の様相が明らかにされつつある。今研究でも改めて明らかにされたように、わが国のCF患者におけるCFTR遺伝子変異は、欧米人の変異スペクトラムと全く様相を異にしており、欧米人を対象としたスクリーニング体系では変異が検出されない可能性がきわめて高い。また、CFTRが病態の成因やに関わる、いわゆるCFTR-関連疾患は多岐にわたり、さらにその概念が拡大しつつある。例えば、男性不妊の先天性両側精管欠損症(CBAVD)、びまん性汎細気管支炎(DPB)、慢性腭炎、慢性副鼻腔炎などでは、健康者やその他の疾患対照に比べ明らかに変異CFTR対立遺伝子の保有率が高いことがこれまでに明らかにされている。

E. 結論

従来から指摘されているごとく、人種や民族によりCFTR変異のスペクトラムが大きく異なっているため、診断や保因者スクリーニングの上で、対象集団の人種、民族性がきわめて重要である。今後わが国の日本人CF症例を本研究班を中心に、さらに単一臓器病変のみを呈するCFTR-関連疾患にもその対象を広げて出来る限り多く解析し、原因となるCFTR遺伝子の病的変異の種類、頻度を明らかにしたうえで、わが国独自の、かつ疾患特異的なスクリーニング体制を確立してゆかなければならないものと考えられる。

F. 参考文献

- 1) 吉村邦彦, 西森 功, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. わが国の嚢胞線維症におけるCFTR遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性腭疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002: 111-6
- 2) Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 544-7.
- 3) 吉村邦彦. 嚢胞性線維症の保因者スクリーニング. 遺伝子診療 '96 東京: 医学書院 1996: 63-6.
- 4) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者のCFTR遺伝子変異解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性腭疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001: 245-50.
- 5) Yoshimura K, Wakazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. *Clin Genet* 1999; 56: 173-5.
- 6) Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR gene mutations M152R and 1540del10. *Hum Mut, Mutation and Polymorphism Report #109*. 2000 (online)

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Anzai C, Yoshimura K, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y. High prevalence of mutations of the CFTR gene in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Cystic Fibrosis* 2003 (in press)

2. 学会発表

- 1) 吉村邦彦. 教育講演「わが国におけるCystic fibrosisとCFTR遺伝子変異の現状」. 第42回日本呼吸器学会総会 仙台 2002年4月5日
- 2) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 吾妻安良太, 工藤翔二, 衛藤義勝. CFTR遺伝子の nonsense 変異 R75Xを有する日本人 cystic fibrosis 症例. 第42回日本呼吸器学会総会 仙台 2002年4月5日
- 3) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Aoki K, Tai H, Suzuki R, Eto Y. Combination of homozygous T1086I mutation and polymorphic 125C in the CFTR gene caused severe respiratory manifestations in Japanese siblings with cystic fibrosis. *American Thoracic Society* 2002 Inter-

national Conference. Atlanta, Georgia
May 17-22, 2002

- 4) Yoshimura K. CFTR gene mutations in Japanese individuals with diffuse pan-bronchiolitis. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, Italy June 19, 2002
- 5) Yoshimura K. Cystic fibrosis and CFTR gene mutations in Japan. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, Italy June 19, 2002

1. 知的財産の出願・登録情報

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

指先汗クロライド試験による CFTR 機能の評価

分担研究者 成瀬 達 名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科 助教授

【研究要旨】

腭嚢胞線維症(CF)の診断のため、汗中Cl⁻濃度の簡便な測定法を開発した。片側の拇指球の自然発汗率をデジタル発汗計で測定し、対側の拇指球より100 μlの蒸留水中に溶け出た汗を採取した。溶液中の汗の測定のCl⁻量をキャピラリー電気泳動法により測定し、対側の発汗量で除して、汗のCl⁻濃度を求めた。本法は、技術的に簡単で再現性も良く、被験者の負担が少ない利点があった。

共同研究者

北川元二、石黒 洋、水野伸匡、洪 繁、鈴木康史、竹村俊洋、山本明子、鈴木 厚、濱田広幸、横畑幸司、嶋野祥子、藤木理代、近藤孝晴¹⁾、早川哲夫²⁾

- (1) 名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科、
- 2) 名城病院)

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(CF)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子異常に起因し、腭、消化管、気道粘膜、輸精管など全身の上皮膜組織が冒される遺伝性疾患である。CFTRは上皮膜組織に広く発現するcAMP依存性Cl⁻チャネルである。CFTRは様々なイオン輸送体の機能を調節しているため、その遺伝子変異により様々な病態が生じる。重症例ではメコニウムイレウス、腭外分泌機能不全など消化器症状と反復する難治性下気道感染症による呼吸障害など、典型的症状により診断が可能である。しかし、非定型例も多く、これらの症状に加え、CFTRのCl⁻チャネル機能の指標である汗中Cl⁻濃度の異常高値(>60 mmol/l)を認めることが診断上、必須である¹⁾。

欧米では、標準的な方法はピロカルピンイオン導入法である²⁾。本法は、前腕を伸側および屈側から電極で挟み、微弱な電圧を与えることによりピロカルピンを皮下に浸透させて発汗を促し、濾紙を用いて汗を採取する方法である。しかし、欧米でも、日常的にこの検査を施行している施設で熟練した者が行わないと、結果は信頼できないと考えられている³⁾。わが国のように、本症が稀な国では、一部の施設を除き、正確な値を得ることは困難である。実際、腭嚢胞線維症全国疫学調査の集計値を見ても、生理的にあり得ない高値の報告が約1/3を占める。従って、非熟練者でも簡単にでき、かつ被験者の負担が

ない検査法が必要であると考えられる。

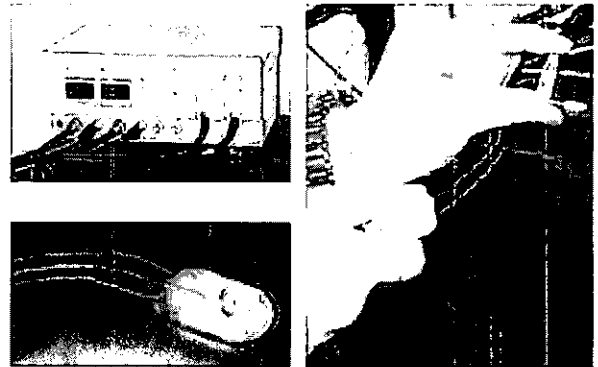
本研究では、左右の指先からの発汗量はほぼ等しいことを利用し⁴⁾、汗の不感蒸泄量とCl⁻量を同時に測定し、汗のCl⁻濃度の測定を試みた。

B. 研究方法

1. 発汗量の測定と汗の採取(図1)

- (1) 指先の皮膚の塩分を水で良く洗い落とし、ペーパータオルで拭き取る。

図1. 指先汗クロライド試験

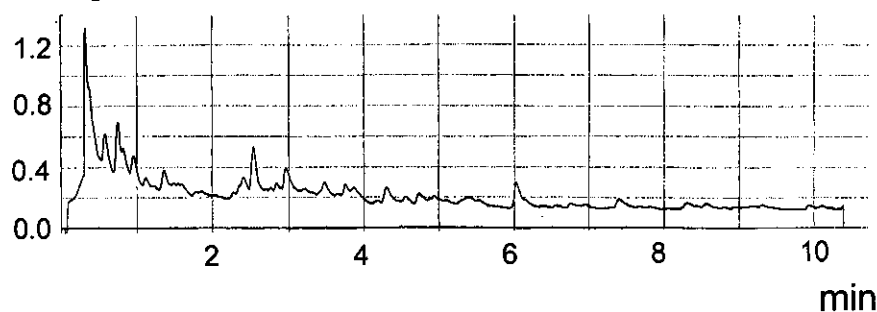


- (2) 湿度センサを利用したデジタル発汗計(Kenz Perspiro 201、スズケン)を用いて、一方の手の指先で発汗量を10分間測定する(図2)。1-4 μl mm² min⁻¹程度である。
- (3) 同時に、他方の手の同じ部位で100 μlの蒸留水が入ったエッペンドルフチューブを保持することによって、10分間の汗を採取する。

2. Cl⁻濃度の測定⁵⁾

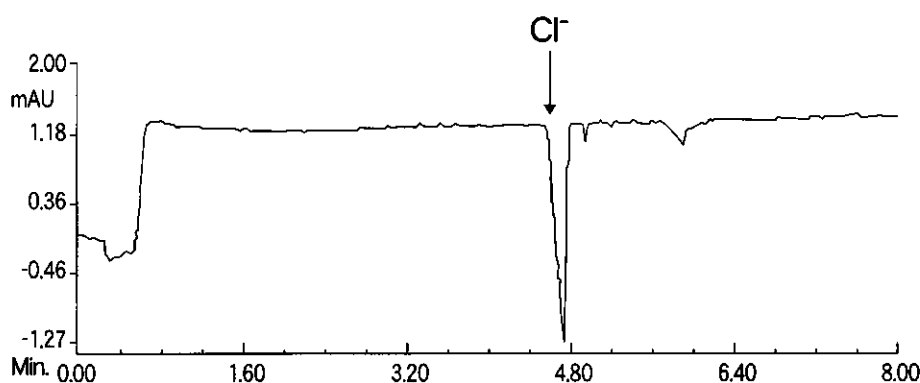
- (1) Promellitic acid(共存イオン)、Hexamethonium hydroxide(電気浸透流モディファイアー)を含む泳動バッファをガラスキャピラリーに満たす。

発汗率 mg/min



$$\text{発汗量} = \int_0^{10} (\text{発汗率}) dt$$

図2. 湿度センサを用いた指先における発汗率の測定



泳動バッファー：Promellitic acid
 電気浸透流モディファイアー：Hexametonium hydroxide
 波長：250nm
 電圧：20kV

図3. キャピラリー電気泳動によるCl⁻含有量の測定

- (2) キャピラリー電気泳動装置(Bio-Rad社製)を用いて、間接的UV検出法(250 nm)により測定し、4.0-4.5分で泳動される部分の面積からCl⁻含有量を算出する(図3)。
 (3) 汗のCl⁻濃度はCl⁻含有量を発汗量で除して求め

	1	2	3	4	平均	SD	CV
A	43	43	45	46	44	1.5	3.4
B	104	99	114	103	105	6.4	6.1

半年間に1ヶ月以上の間隔をおいて4回測定

図4. 指先汗クロライド試験による汗中Cl⁻濃度の再現性

る。

C. 研究結果

対象者のうち汗中Cl⁻濃度の高値と中間値を示した2名につき、半年間に1ヶ月以上の間隔を置いて4回汗を採取し、Cl⁻濃度を測定した。汗中Cl⁻濃度は、それぞれ平均107 mmol/lと45 mmol/l、変動係数は6.6%と3.3%と良好な再現性が得られた(図4)。

D. 考察

汗腺の分泌細胞からは、血清とほぼ等しい電解質組成と浸透圧をもつ primary sweat が内腔に分泌される⁶⁾。この汗は導管を通過して皮膚に達する過程で導管細胞の管腔膜にあるCFTR Cl⁻チャネルを介して

Cl⁻が再吸収され、低張の汗(正常人のCl⁻濃度は20 mmol/l程度)として排出される。CFTR Cl⁻チャネル機能に異常があると、再吸収が障害され汗のCl⁻濃度が高くなる。このことから汗のCl⁻濃度はCFTRの機能を反映しており、CFの診断に用いられる¹⁾。汗のCl⁻の標準的な方法はピロカルピンイオン導入法である²⁾。本法は、発汗をピロカルピンにより刺激する必要があること、採取時および汗の計量時における水の蒸発、検体量不足などによる不正確なCl⁻濃度の測定など、検査過程に技術的な問題が多い。腭嚢胞繊維症が稀な日本では、精度管理が困難であり、より簡便で、正確かつ非侵襲的な幼児にも施行できる検査法の確立が必要である。

今回、私どもの開発した指先汗クロライド試験は、

- (1) 自然発汗で可能である。従って、通電による火傷、ピロカルピンによる皮膚障害の恐れは無く被験者の負担がほとんどない。
- (2) 発汗量の測定と汗の採取が短時間(10分)で簡単である。
- (3) 湿度センサを利用したデジタル発汗計を用いるので、発汗量を正確に測定できる。
- (4) Cl⁻の測定にキャピラリー電気泳動を用いるので検体が少量で済む。

などの特徴があり、簡単に再現性も良く、被験者の負担が少なく、再検が容易であるなどの利点があり、測定者の特別な訓練も要しないので、わが国の腭嚢胞線維症の診断に有用と考えられた。

E. 結論

腭嚢胞線維症(CF)の診断のため、汗中Cl⁻濃度の簡便な測定法を開発した。指先汗クロライド試験は、技術的に簡単に再現性も良く、被験者の負担が少ない利点があった。

F. 参考文献

- 1) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J Pediatr 1998; 132: 589-95.
- 2) Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23: 545-9.
- 3) LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr 1996; 129: 892-7.
- 4) Tsuda T, Noda S, Kitagawa S, Morishita T. Proposal of sampling process for collecting

human sweat and determination of caffeine concentration in it by using GC/MS. Biomed Chromatogr 2000; 14: 505-10.

- 5) 寺澤純子, 三矢光太郎, 石井 晃, 津田孝雄. キャピラリー電気泳動法によるヒト汗中のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムイオンの定量. 分析化学 2000; 50: 813-7.
- 6) Quinton P. The sweat gland. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. Cystic Fibrosis in Adults. Lippincott-Raven: New York, 1999: 419-37.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
1) 鈴木康史, 成瀬 達, 北川元二, 石黒 洋, 水野伸匡, 鈴木 厚, 藤木理代, 近藤孝晴, 津田孝雄, 早川哲夫. 慢性腭炎患者の汗のCl⁻濃度の検討 第99回日本内科学会講演会 名古屋 2002年3月

I. 知的財産権の出願・登録状況

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nishimori I, Onishi S.	Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis-associated gene mutations.	Durie P, Lerch MM, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Ulrich CD, Whitcomb DC.	Genetic disorders of the exocrine pancreas: an overview and update.	Karger	Basel	2002	35-38
Kamisawa T, Amemiya K, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Matsukawa M.	Pancreatic disorders associated with pancreaticobiliary maljunction	Koyanagi Y, Aoki T.	Pancreaticobiliary Maljunction.	Igaku Tosho	Tokyo	2002	209-217
Kozu T, Suda K, Toki F.	Development of the pancreas and biliary tract	DiMarino Jr AJ, Benjamin SB.	Gastrointestinal disease An endoscopic approach.	Slack Inc.	Thorofare, NJ	2002	973-992
大槻 眞	慢性膵炎	山口 徹、 北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2002	365-367
大槻 眞、 秋山俊治	膵疾患	日本病態栄養学会	病態栄養ガイドブック	メディカルビュー社	東京	2002	197-206
大槻 眞	薬剤性膵障害	高久史磨、 尾形悦郎、 黒川 清、 矢崎義雄	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2002	966-968
大槻 眞	自己免疫性膵炎	高久史磨、 尾形悦郎、 黒川 清、 矢崎義雄	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2002	968-969
大槻 眞	膵疾患	島田 馨	内科学書	中山書店	東京	2002	1943-1949
上田城久朗、 大槻 眞	膵臓の異常のとらえ方	多賀須幸男、 三田村圭二、 幕内雅敏	今日の消化器疾患治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	749-755
大槻 眞	急性膵炎	亀山正邦、 高久史磨	今日の診断指針 第5版	医学書院	東京	2002	796-799
木原康之、 大槻 眞	膵内分泌機能検査	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	29-35
田口雅史、 大槻 眞	膵の増生—再生	戸田剛太郎、 税所宏光、 寺野 彰、 幕内雅敏	Annual Review 消化器 2003	中外医学者	東京	2003	74-78
大槻 眞	膵臓の構造と機能	大内尉義、 伊賀立二	疾患と治療薬 医師・薬剤師のためのマニュアル 改訂第5版	南江堂	東京	2003	212-215

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大槻 眞	急性膵炎 a. 内科的治療	戸田剛太郎、 杉町圭蔵、 中村孝司	消化器疾患最新 の治療 2003-2004	南江堂	東京	2003	403-406
竹山宜典、 黒田嘉和	病因と病態生理	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	71-76
竹山宜典、 黒田嘉和	臨床像と診断基準	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	78-81
竹山宜典、 黒田嘉和	選択的消化管除菌	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	112-115
竹山宜典、 黒田嘉和	膵床ドレナージ手術	木村 理	膵脾外科の要点 と盲点	文光堂	東京	2002	276-280
石原 武、 税所宏光	無痛性膵炎	多賀須幸男、 三田村圭二、 幕内雅敏	今日の消化器疾 患 治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	778-779
山口武人、 税所宏光	膵仮性嚢胞	多賀須幸男、 三田村圭二、 幕内雅敏	今日の消化器疾 患 治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	787-788
石原 武、 税所宏光	膵真性嚢胞	多賀須幸男、 三田村圭二、 幕内雅敏	今日の消化器疾 患 治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	789-791
下瀬川徹、 佐藤晃彦、 正宗 淳	急性膵炎	滝川 一	消化器ナビゲー ター	メディカル レビュー社	東京	2002	210-211
山本泰猛、 西森 功	慢性膵炎の診断と治療方 針	岡庭 豊	Year note 2003	MEDIC MEDIA	東京	2002	293-303
広田昌彦、 小川道雄	重症化因子と予後予測	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	83-85
広田昌彦、 小川道雄	特定疾患の仕組みと医療 費給付の実態	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	127-128
広田昌彦、 小川道雄	サイトカイン治療	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	249-251
丸山勝也、 高橋久雄、 奥山啓二、 横山 顕、 中村雄二、 小林康徳、 石井裕正	飲酒中のアルコール依存 症者における血清アミ ラーゼは低値を示す	アルコール医 学生物学研究 会	アルコールと医 学生物学 Vol. 22	東洋書店	東京	2002	93-98
伊藤鉄英、 有田好之、 宮原稔彦	形態と機能の相関・乖離	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	48-54
伊藤鉄英、 久野晃聖、 有田好之	高カルシウム血症による 膵炎	大槻 眞	臨床医のための 膵炎	現代医療社	東京	2002	225-227
岡崎和一	いわゆる、自己免疫性関 連性膵炎の病態生理と臨 床像	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2002	57-61

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片岡慶正	膵臓の形態と機能	岡上 武、 谷脇雅史、 片岡慶正、 光藤章二	症例から学ぶコンパクト消化器病学	銀海舎	東京	2002	185-188
片岡慶正、 臼井憲子	慢性膵炎	滝川 一	消化器ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2002	212-215
阪上順一、 片岡慶正、 光吉繭子	長期予後	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	100-102
神澤輝実、 松川昌勝	臨床診断基準と臨床像	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	160-161
神澤輝実、 松川昌勝	腫瘍形成性慢性膵炎	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	197-199
桐山勢生、 熊田 卓、 中野 哲	合併症と予後	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	95-100
元雄良治、 澤武紀雄	生化学検査	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	22-26
澤武紀雄	腫瘍マーカーの選択と解釈	多賀須幸男	今日の消化器疾患の治療指針	医学書院	東京	2002	112-114
澤武紀雄、 棟方昭博、 酒井義浩	高齢者内視鏡ガイドライン	日本消化器内視鏡学会 卒業後教育委員会	消化器内視鏡ガイドライン	医学書院	東京	2002	157-163
白鳥敬子	病期・病態からみた治療方針	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	179-183
白鳥敬子、 竹内 正	膵炎	島田 馨	内科学書	中山書店	東京	2002	1955-1963
白鳥敬子	慢性膵炎	細谷憲政	ビジュアル臨床栄養実践マニュアル 第2巻	小学館	東京	2002	158-161
須田耕一	病理組織	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	43-45
丹藤雄介、 長谷川範幸、 中村光男	内科的治療	大槻 眞	臨床医のための膵炎	現代医療社	東京	2002	183-186
葛西伸彦、 中村光男、 松井 淳、 柳町 幸、 丹藤雄介、 小川吉司、 須田俊宏	慢性膵炎と動脈硬化	中沢三郎	消化器疾患と動脈硬化	杏林書院	東京	2002	143-151
中村光男、 田中 光	膵機能検査の選択と解釈	多賀須幸男、 三田村圭二、 幕内雅敏	今日の消化器疾患治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	755-758
葛西伸彦、 丹藤雄介、 中村光男、 元村久信	膵炎	中村丁次	食事指導のABC	日本医師会	東京	2002	192-195

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hirohata Y, Fujii M, Okabayashi Y, Tashiro M, Imoto I, Akiyama T, Otsuki M.	Stimulatory effects of bilirubin on amylase release from isolated rat pancreatic acini.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	282	G249-G256	2002
Yoshikawa H, Kihara Y, Taguchi M, Yamaguchi T, Nakamura H, Otsuki M.	Role of TGF- β 1 in the development of pancreatic fibrosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	282	G549-G558	2002
Jia DM, Otsuki M.	Troglitazone stimulates pancreatic growth in normal rats.	Pancreas	24	303-312	2002
Yamaguchi T, Nakamura H, Kihara Y, Taguchi M, Yoshikawa H, Otsuki M.	Long-term overexpression of membrane type-1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in oleic acid-induced pancreatitis in rats.	Pancreas	24	348-356	2002
Otsuki M, Matsumo S, Simosegawa T, Williams JA, Go VLW.	International Symposium: Mechanism of Pancreatitis-Between Bedside and Laboratory.	Pancreas	24	391-407	2002
Nagashio Y, Hirohata Y, Akiyama T, Otsuki M.	Dibutyltin dichloride modifies amylase release from isolated rat pancreatic acini.	Pancreas	25	57-62	2002
Honda H, Nakamura H, Otsuki M.	The elongated PAP II/Reg III mRNA is upregulated in rat pancreas during acute experimental pancreatitis.	Pancreas	25	192-197	2002
Tashiro M, Nakamura H, Taguchi M, Yoshikawa H, Otsuki M.	Expression of survivin after acute necrohemorrhagic pancreatitis in rats.	Pancreas	26	160-165	2003
Tashiro M, Nakamura H, Taguchi M, Yoshikawa H, Fukumitsu K, Kihara Y, Otsuki M.	Oleic acid-induced pancreatitis alters expression of transforming growth factor β 1 and extracellular matrix components in rats.	Pancreas	26	197-204	2003
Aida K, Nakamura H, Kihara Y, Abe S, Okamoto K, Otsuki M.	Duodenal ulcer and pancreatitis associated with pancreatic arteriovenous malformation.	Eur J Gastroenterol Hepatol	14	551-554	2002
Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M.	Induction of PDX-I-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats.	J Pathol	197	638-646	2002
Ueda T, Takeyama Y, Takase K, Hori Y, Kuroda Y, Ho HS.	Hematin is one of the cytotoxic factors in pancreatitis-associated ascitic fluid that causes hepatocellular injury.	Surgery	131	66-74	2002
Suzuki Y, Fujino Y, Ku Y, Tanioka Y, Ajiki T, Kamigaki T, Tominaga M, Takeyama Y, Kuroda Y.	New pancreatic duct-invasion anastomosis using ultrasonic dissection for nonfibrotic pancreas with a nondilated duct.	World J Surg	26	162-165	2002
Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y.	Functional alterations of splenocytes in severe acute pancreatitis.	J Surg Res	102	161-168	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hiraoka K, Takada M, Ajiki T, Takeyama Y, Ku Y, Kuroda Y.	Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size.	Arch Surg	137	1044-1047	2002
Yasuda T, Takayama Y, Ueda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y.	Splenic atrophy in experimental severe acute pancreatitis.	Pancreas	24	365-372	2002
Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, Nishikawa J, Kuroda Y.	Nonocclusive visceral ischemia associated with severe acute pancreatitis.	Pancreas	26	95-97	2003
Shimosegawa T.	Are glucocorticoids really useful for the treatment of acute pancreatitis?	J Gastroenterol	37	580-581	2002
Satoh A, Satoh K, Masamune A, Yamagiwa T, Shimosegawa T.	Activation of adenosine A2a receptor pathway reduces leukocyte infiltration but enhances edema formation in rat caerulein pancreatitis.	Pancreas	24	75-82	2002
Masamune A, Satoh K, Sakai Y, Yoshida M, Satoh A, Shimosegawa T.	Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor- γ induce apoptosis in AR42J cells.	Pancreas	24	130-138	2002
Masamune A, Sakai Y, Kikuta K, Satoh M, Satoh A, Shimosegawa T.	Activated rat pancreatic stellate cells express intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in vitro.	Pancreas	25	78-85	2002
Satoh A, Miura T, Satoh K, Masamune A, Yamagiwa T, Sakai Y, Shibuya K, Takeda K, Kaku M, Shimosegawa T.	Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis.	Pancreas	25	245-250	2002
Satoh M, Masamune A, Sakai Y, Kikuta K, Hamada H, Shimosegawa T.	Establishment and characterization of a simian virus 40-immortalized rat pancreatic stellate cell line.	Tohoku J Exp Med	198	55-69	2002
Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T.	Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor- γ induce apoptosis in AR42J cells.	J Biol Chem	277	141-147	2002
Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Satoh A, Shimosegawa T.	Alcohol activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells.	J Pharmacol Exp Ther	302	36-42	2002
Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T.	Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells.	J Pharmacol Exp Ther	304	8-14	2003
Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T.	Cystic fibrosis and related disease of the pancreas.	Best Pract Res Clin Gastroenterol	16	511-526	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Ishiguro H, Steward MC, Sohma Y, Kubota T, Kitagawa M, Kondo T, Case RM, Hayakawa T, Naruse S.	Membrane potential and bicarbonate secretion in isolated interlobular ducts from guinea-pig pancreas.	J Gen Physiol	120	617-628	2002
Jin C, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Muxin W, Nakajima M, Yokohata K, Ito O, Hayakawa T.	Motilin regulates interdigestive gastric blood flow in dogs.	Gastroenterology	123	1578-1587	2002
Ko SBH, Shcheynikov N, Choi JY, Luo X, Ishibashi K, Thomas PJ, Kim JY, Kim KH, Lee MG, Naruse S, Muallem S.	A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO ₃ ⁻ transport in cystic fibrosis.	EMBO J	21	5662-5672	2002
Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S.	A primary Sjögren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis.	Intern Med	41	749-753	2002
Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, Ogawa M.	Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis.	Pancreas	25	63-67	2002
Kuwata K, Hirota M, Shimizu H, Nakae M, Nishihara S, Takimoto A, Mitsushima K, Kikuchi N, Endo K, Inoue M, Ogawa M.	Functional analysis of recombinant pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino-acid substitution.	J Gastroenterol	37	928-934	2002
Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M.	From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene.	J Pancreas	4	83-88	2002
Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S, The Study Group of Loxiglumide in Japan.	Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis : a multicenter dose-response study in Japan.	Pancreas	25	e1-e5	2002
Mikami Y, Takeda K, Shibuya K, Qiu-Feng H, Egawa S, Sunamura M, Matsuno S.	Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness.	Surgery	132	86-92	2002
Igarashi H, Ito T, Hou W, Mantey SA, Pradhan TK, Ulrich II CD, Hocart SJ, Coy DH, Jensen RT.	Elucidation of vasoactive intestinal peptide pharmacophore for VPAC ₁ receptors in human, rat, and guinea pig.	J Pharmacol Exp Ther	301	37-50	2002