

図1 二次調査回答症例の内訳 (n=301)

膵臓全体の1/3にみたないが、自己抗体などの血液生化学検査所見あるいは組織所見のある症例は19例(6%)であった。また、血液生化学検査所見および組織所見が認められない(あるいは得られていない)が、膵臓全体の1/3以上に該当する画像所見が認められる症例が23例(8%)、同じく膵臓全体の1/3にみたない画像所見のみ認められる症例が7例(2%)であった。

## 2. 調査結果の解析と治療のコンセンサス

今回の解析対象とした症例は膵臓学会の診断基準6)を満たす167例で、これらの症例における治療内容と寛解・再燃についての解析結果を踏まえ、治療についてのコンセンサスを以下に集約した。

### 1) 治療法の選択

#### ①治療内容

自己免疫性膵炎の確診例167例における治療内容を図2に示す。胆道ドレナージや手術などがなく、保存的に経口プレドニン投与が行われた症例が94例(56%)であった。また、胆道ドレナージとプレドニン投与が32例(19%)で施行されており、両者をあわせると約3/4(126例, 75%)の症例にプレドニン投与が行われており、自己免疫性膵炎では経口プレドニンの投与が治療の基本と考えられる。一方、胆道ドレナージ単独が6例で行われており、プレドニン併用例もあわせると、胆道ドレナージが全体の23%(38例)に行われていた。胆道ドレナージとプレドニン投与の有無に関わらず、最終的に開腹手術をした症例は14例であった。その他、通常の慢

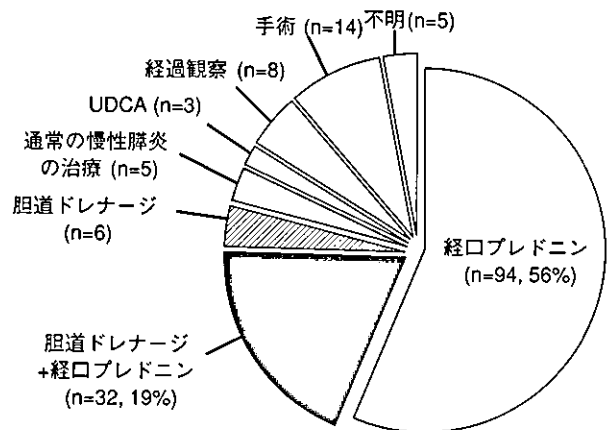


図2 自己免疫性膵炎(確診例, n=167)の治療内容

性膵炎の治療が5例、経過観察が8例、ウルソデオキシコール酸(UDCA)が3例に投与されていた。

#### ②黄疸例における治療法の選択(図3)

黄疸を示す75症例の治療法について検討すると、半数以上(57%)の症例がプレドニン投与のみで保存的に治療されていた(図3)。また、1/3の症例はプレドニン投与に胆道ドレナージが併用されていた。今回は実際のビリルビン値を調査しなかったため詳細は不明であるが、軽度の黄疸例ではプレドニン投与で減黄可能であると推察された。黄疸の程度や感染の有無など、プレドニン投与のみで治療可能な黄疸例の臨床像について、今後さらに検討が必要である。

#### ③各治療法における寛解率(図4)

プレドニン単独投与(n=94)で寛解しなかった症例が2例あり、回答のなかった症例(図4-A, 図中では不明と標記)を除いた寛解率は97.8%

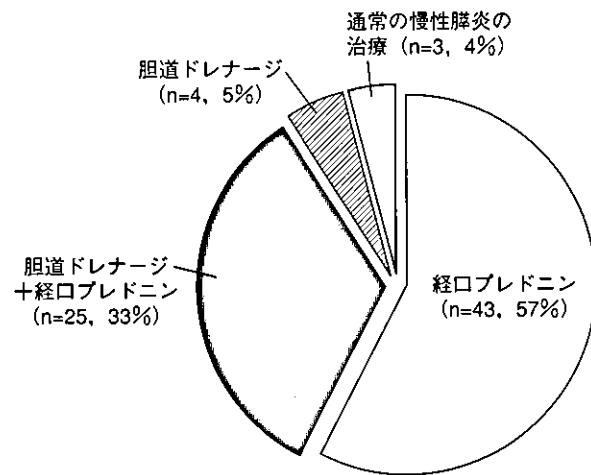


図3 黄疸例における治療法の選択

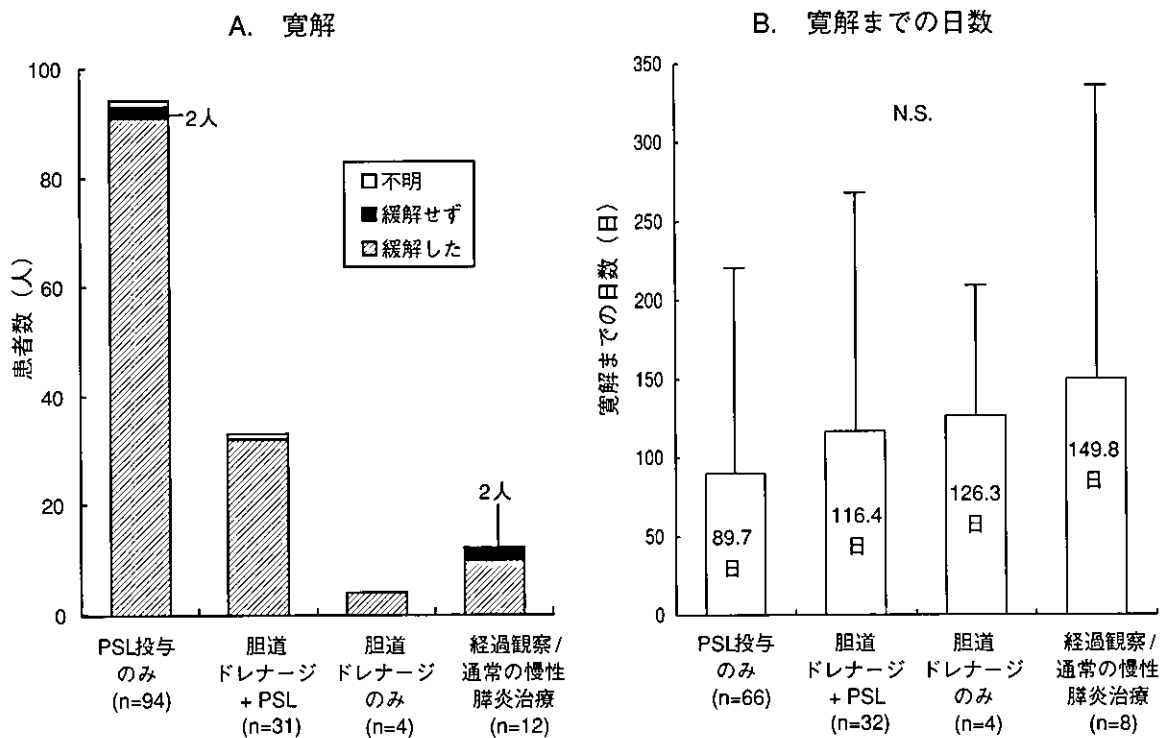


図4 自己免疫性膵炎における治療法と寛解

であった。胆道ドレナージとプレドニン投与の併用群 (n=31) では100%の寛解率であった。症例数は少ないが、胆道ドレナージのみで治療された症例 (n=4) や経過観察や通常の慢性膵炎の治療がおこなわれた症例 (n=12) でも比較的高い寛解率を示しており (各々100%, 83.3%), 膵臓の安静により寛解を示す症例のあることが示唆された。なお、経過観察や通常の慢性膵炎の治療がおこなわれた症例に対し、プレドニン投与のみの症例および胆道ドレナージとプレドニン投与の併用群では、有意に高い寛解率を示

した ( $p < 0.05$ ;  $\chi^2$ 検定)。

今回の調査では寛解の定義を明示しなかったため、寛解までの日数についてはばらつきが大きく、各治療法で有意差はみられなかった (図4-B)。しかし、プレドニン投与のみの症例で他の治療群に比し、寛解までの期間が短い傾向にあった。

#### 自己免疫性膵炎の治療法の選択

- ・経口プレドニン投与が治療の基本である。
- ・黄疸例では胆道ドレナージを考慮する。
- ・糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う。

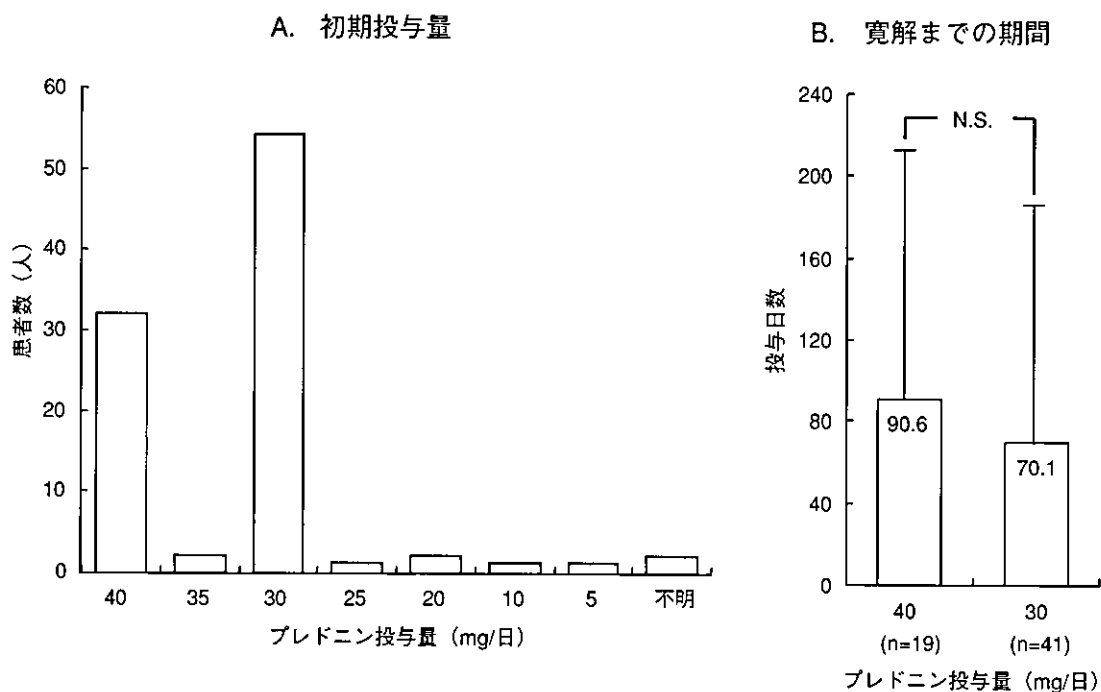


図5 経口プレドニンの初期投与量

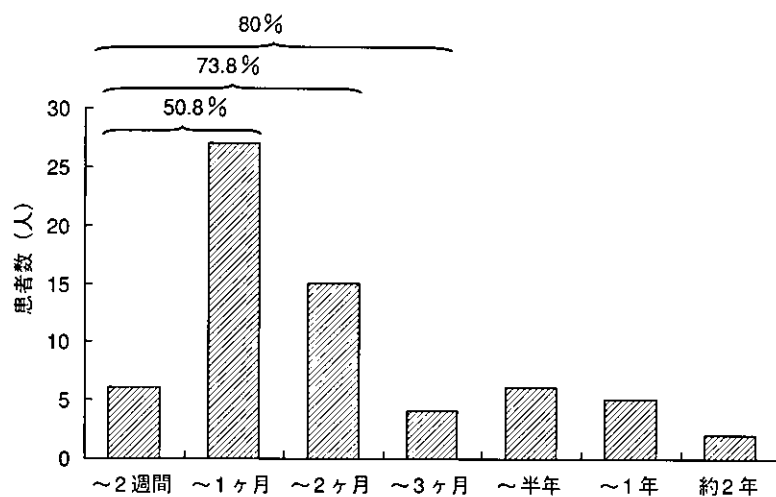


図6 経口プレドニン投与例における寛解までの期間

・自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、安易にステロイド治療を行ってはならない。

## 2) ステロイド治療：寛解導入療法

経口プレドニン投与で治療された症例の多くは、一日あたり40 mgあるいは30 mgの投与量で治療が開始されていた（図5-A）。寛解までの期間は40 mg初期投与群で $90.6 \pm 122.1$ 日（n=19）、30 mg初期投与群で $70.1 \pm 117.8$ 日（n=41）であり、両群間に有意差はなかった（図5-B）。プレドニン投与例の寛解までの期間を図6に示す。約半数（50.8%）の症例が投与開始1カ月以内に寛解を示した。また、2カ月までに73.8%、3カ月までに80%の症例で寛解が得られていた。

以上の結果より、経口プレドニンを30～40 mg/日より開始し、初期量を2～4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2～3カ月を目安に維持量まで漸減するのが現時点で妥当と考えられるステロイド治療法である。ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察（後述）には、血清 $\gamma$ グロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。なお、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合には、経口プレドニンを早期に減量・中止し、膵癌を念頭においた再評価が必要である。

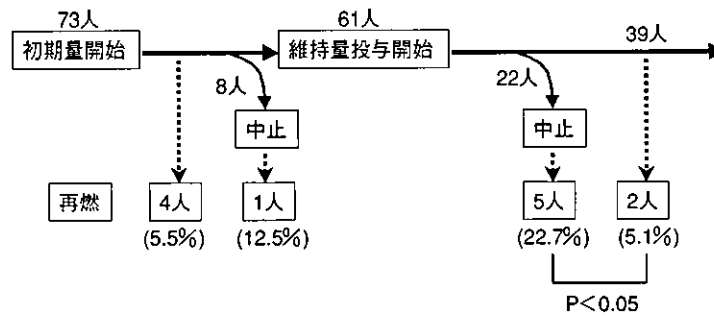


図7 ステロイドの投与方法と再燃

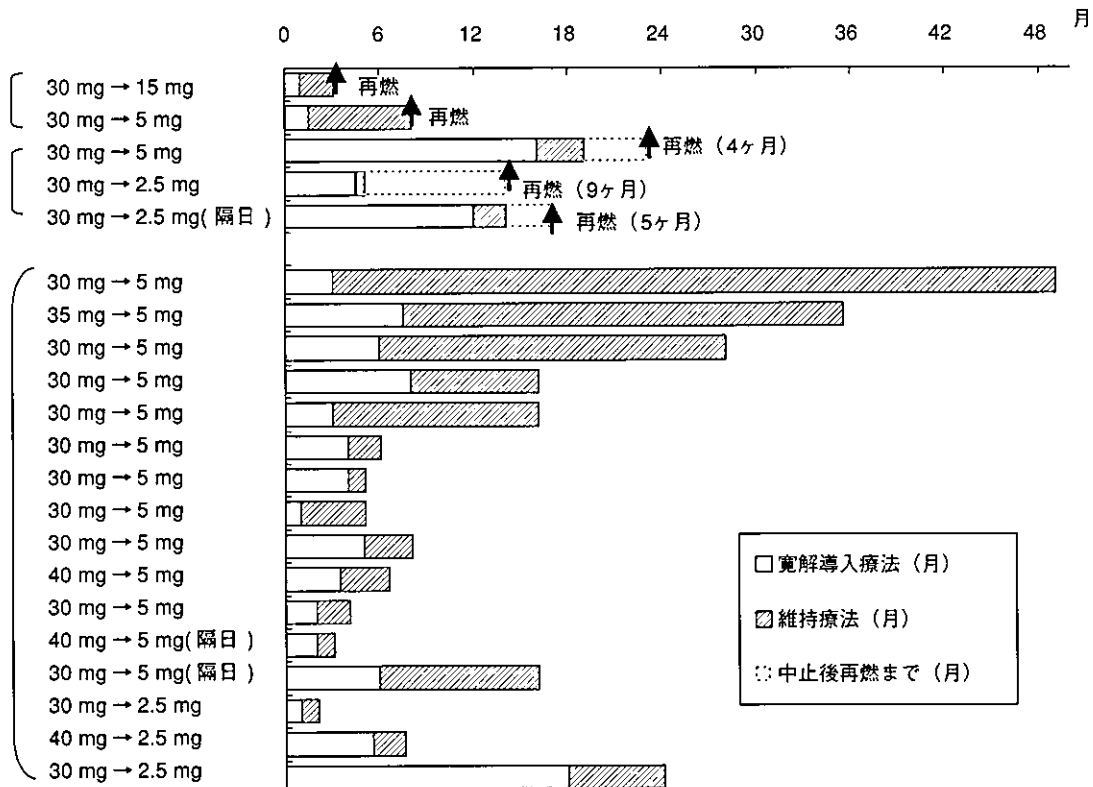


図8 再燃例，維持療法中止例における経口プレドニンの投与方法

自己免疫性膵炎のステロイド治療：寛解導入療法

- ・経口プレドニン30～40 mg/日から投与を開始する。
- ・初期量を2～4週間投与した後，臨床徴候の改善をみながら，2～3カ月を目安に維持量まで漸減する。
- ・ステロイド治療の効果判定には，血清γグロブリンやIgG，IgG4などの血液生化学検査所見，腹部画像所見，黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。
- ・ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合には，プレドニンを早期に減量・中止し，膵癌を念頭においた再評価を行う。

3) ステロイド治療：維持療法

治療経過について調査票に記載のあった症例において，プレドニンの投与方法と再燃について検討した (図7)．73例に経口プレドニン投与が開始され，減量中に4例が再燃した．また，プレドニンを減量してそのまま中止した8症例中1例が再燃した．残りの61例 (84%) が維持療法に移行し，一定期間の投与後に中止した22症例のうち5例 (22.7%) が再燃した．一方，維持療法を続けている39症例の中で再燃した症例は2例 (5.1%) であり，維持療法の有無で再燃についての有意差がみられた (p<0.05)．

再燃例と維持療法中止例における経口プレドニン投与の実例を図8に示す．寛解導入および維持

表 再燃の有無による臨床徴候の比較

臨床像	項目	再燃なし	再燃あり	有意差
性別/ 年齢	性別：男性	42/59 (71.2%)	8/12 (66.6%)	n.s.
	発症年齢 (歳)	61.8 ± 11.8 (n=58)	56.8 ± 10.2 (n=12)	n.s.
臨床症状	腹痛あり	17/59 (28.8%)	2/2 (100%)	n.s.
	黄疸あり	35/60 (58.3%)	8/12 (66.7%)	n.s.
	発熱あり	5/58 (8.6%)	3/12 (25.0%)	n.s.
	圧痛あり	35/60 (58.3%)	8/12 (66.7%)	n.s.
血液検査	白血球 ( $/\mu l$ )	5,705 ± 1,855 (n=59)	6,489 ± 1,351 (n=12)	n.s.
	リンパ球 ( $/\mu l$ )	1,594 ± 1,250 (n=54)	1,791 ± 498 (n=11)	n.s.
	$\gamma$ -globulin (g/dl)	2.11 ± 1.06 (n=53)	2.62 ± 1.30 (n=8)	n.s.
	IgG (mg/dl)	2,322 ± 1,012 (n=58)	2,457 ± 920 (n=12)	n.s.
	IgG4 (mg/dl)	926 ± 1,640 (n=27)	905 ± 700 (n=2)	n.s.
	ANA (> ±)	34/60 (56.7%)	9/12 (75.0%)	n.s.
	ANA (> +)	11/60 (18.3%)	2/12 (16.7%)	n.s.
	RA test	14/42 (33.3%)	2/8 (25.0%)	n.s.
膵機能	PFD試験 (<70%)	33/38 (86.8%)	1/2 (50%)	n.s.
	糖尿病あり	45/61 (73.8%)	7/12 (58.3%)	n.s.
画像	びまん性膵管狭細	31/61 (50.8%)	7/12 (58.3%)	n.s.
	びまん性膵腫大	36/61 (59.0%)	10/12 (83.3%)	n.s.
	総胆管狭窄 (膵部)	23/46 (50.0%)	8/9 (88.9%)	P<0.05
	総胆管狭窄 (膵外)	8/46 (17.4%)	1/9 (11.1%)	n.s.
	総胆管拡張	39/58 (67.2%)	9/11 (81.8%)	n.s.
膵組織	所見あり*	22/25 (88.0%)	2/2 (100%)	n.s.

\*日本膵臓学会による診断基準 (2002年)<sup>9)</sup> に合致する組織所見

療法とも、経口プレドニンの投与期間は症例によりさまざまであった。維持療法中止後の観察期間が不明であるが、再燃例と非再燃例においてステロイド投与方法に明らかな違いは認められなかった。一方、再燃の有無によりステロイド投与前の臨床徴候、血液検査、画像所見を比較検討した結果 (表)、下部 (膵部) 総胆管狭窄を示す症例において再燃率が有意に高かった ( $P<0.05$ )。同所見は再燃を予知する臨床徴候のひとつとなる可能性が示され、今後の検討が必要である。なお、経口プレドニンの維持投与量として2.5~5 mg/日の症例が多く、多くの症例は同維持量で再燃が見られていない。

自己免疫性膵炎ではステロイドの免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられる。従って、ステロイド維持投与中止により再燃率が上昇することは予想された結果であり、再燃の抑制には維持療法の継続が有効である。しかし、自己免疫性膵炎が基本的に予後良好な疾患であることに加え、ステロイド長期投与の副作用

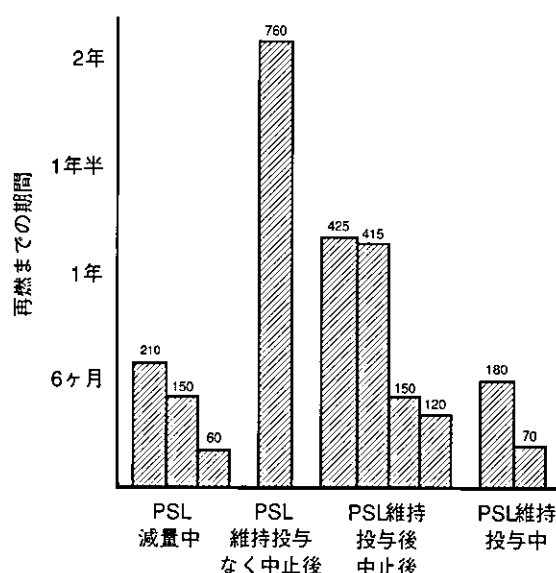


図9 ステロイド治療例における寛解から再燃までの期間

用を考慮した場合、一定の維持療法後にはプレドニン投与の中止が望まれる。寛解から再燃までの期間は半年から1年の症例が多いことより (図9)、維持療法の期間は現時点では6~12カ月間が妥当と考えられる。

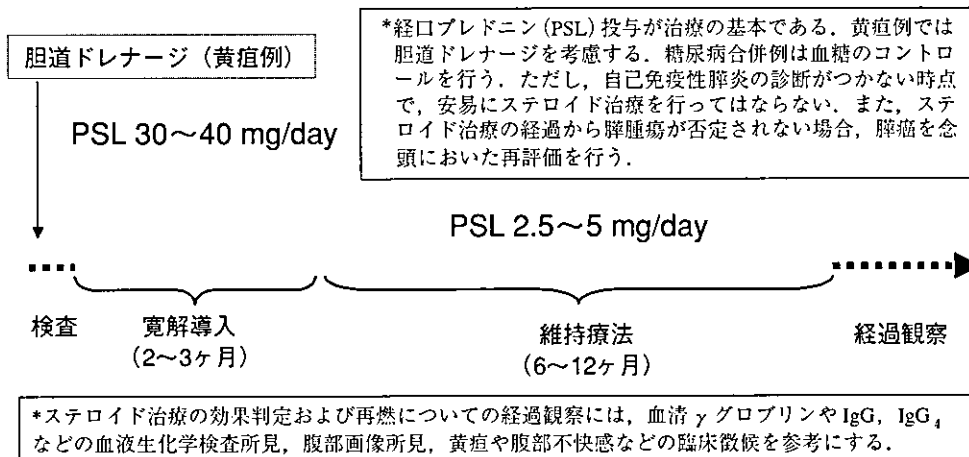


図10 自己免疫性膵炎の治療指針

### 自己免疫性膵炎のステロイド治療：維持療法

- ・寛解後は原則として経口プレドニンの維持投与 (2.5~5 mg/日が目安) を行う。
- ・維持療法の期間については今後の検討課題であるが、一定期間 (目安として6~12カ月間) の維持投与後にプレドニンを中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。
- ・再燃の診断には血清γグロブリンやIgG, IgG<sub>4</sub>などの血液生化学検査所見, 腹部画像所見, 黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。

### E. 結語

上記の調査結果の解析とコンセンサスに基づく自己免疫性膵炎の治療指針を図10に示す。今回の検討は後ろ向き調査に基づいたものであり、呈示した治療指針は同調査結果を踏まえた現時点でのコンセンサスである。今後、さらに多くの症例での検討や二重盲検法などによる質の高い臨床試験が望まれる。

### F. 参考文献

1. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨床診断基準. 膵臓 2001; 16: 560-561.
2. 土岐文武, 岩部千佳, 今泉俊秀. 膵管狭細型慢性膵炎の概念. 胆と膵 1997; 18: 411-419.
3. 須田耕一, 西森 功, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書

2001; 84-91.

4. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—膵組織の得られた症例における病理学的所見の検討—. 厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書 2000; 56-65.
5. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—ステロイド剤が奏効した症例における臨床像の検討—. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 72-83.
6. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-587.
7. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比—. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002; 100-110.
8. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度総括・分担研究報告書 2003; 169-172.
9. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵

疾患に関する調査研究班 平成15年度総括・分担研究報告書 2003; 183-194.

10. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之, 編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994; 12-24.

## 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

## I. 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

#### IV. 脾囊胞線維症



## 膵嚢胞線維症の疫学調査

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院病態修復内科学 助教授

### 共同研究者

玉腰暁子（名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学）、林 櫻松（愛知医科大学公衆衛生学）  
吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）、広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）  
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【研究要旨】

本邦における膵嚢胞線維症の発症頻度ならびに病態・長期経過を明らかにし、その治療指針を作成するために、“特定疾患の疫学に関する研究班”と共同で第3回全国疫学調査を開始した。調査期間を2004年1年間および過去10年間とした。今回の調査では、第1回、第2回の調査で集められた症例の追跡調査を併せて実施する。膵嚢胞線維症は非常に稀な疾患であるため、数例の調査漏れによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。そこで、“びまん性肺疾患に関する調査研究班”の協力を得るとともに、症例報告を文献より検索し、追跡調査を依頼した。

### A. 研究目的

膵嚢胞線維症（cystic fibrosis; CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（*CFTR*）遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。*CFTR* Cl<sup>-</sup>チャンネルは全身の上皮膜細胞に発現し、その機能不全の程度により、膵、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜組織にさまざまな障害が生じる。したがって、本症は汗のCl<sup>-</sup>濃度の上昇を特徴とし、多彩な病態を示す<sup>1)</sup>。また、慢性気管支炎、副鼻腔炎、男性不妊症、特発性膵炎の一部の患者は*CFTR*遺伝子変異を高頻度に合併しており、*CFTR*関連疾患として注目されている<sup>2)</sup>。

CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀であり<sup>3)</sup>、発症頻度を出生350,000人に1人と推定している<sup>3)</sup>。わが国では、平成11年度の研究班（小川班）によりCF診断基準が定められたが<sup>4)</sup>。その後、全国的な調査は行われておらず、正確な疫学データはない。最近、日本人のCF患者の*CFTR*遺伝子変異のスペクトルが欧米と異なることがわかってきた<sup>5)</sup>。本邦におけるCFの発症頻度ならびに病態・長期経過を明らかにして治療指針を作成するために、1994年<sup>6)</sup>と1999年<sup>7)</sup>の調査に引き続いて、第3回全国疫学調査を開始した。

### B. 研究方法

“特定疾患の疫学に関する研究班”と協議し、第3回全国疫学調査を立案し、開始した。今回の調査では、特に、長期経過の全貌を明らかにするために、病状（重症度）の経過、各症状の発現時期、栄養状態とその経過、治療内容（特に栄養療法）を調査個人票（資料12）に含めた。以下に調査の概要を示す。

1. 調査期間を2004年1年間および過去10年間とする。

2. 一次調査として、2005年1月に、全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、2004年1年間および過去10年間のCF患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせる。また、補足として、厚生労働省“びまん性肺疾患に関する調査研究班”の班員に、該当する患者がいるかどうかを問い合わせる。

3. 二次調査としては、①一次調査で「症例有り」と回答された施設、②症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、③過去の全国調査で症例の回答のあった施設へ、症例調査票（調査個人票、資料12）と患者への説明書・同意書（資料12）、主治医への説明文書（資料12）を配布する。

4. 事務局（名古屋大学予防医学教室）に届い

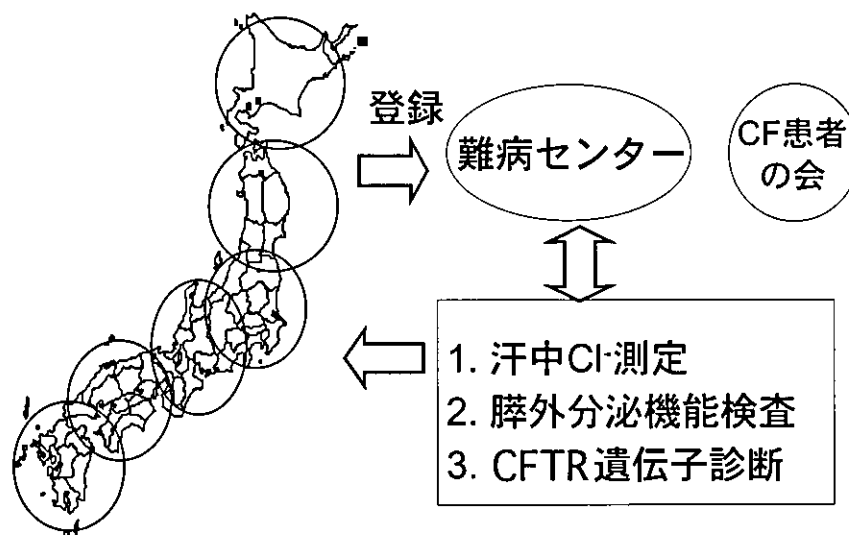


図 肺囊胞線維症の診断・治療サポート体制

た調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化（連結可能）を行う。数年後の追跡調査をする可能性を考慮して、連結可能な匿名化とした。

5. 調査結果を集計し、厚生労働省に報告する（2006年3月頃の予定）。臨床班は臨床的特徴の解析を、疫学班は患者数の推計を担当する。

6. 集計結果の送付を希望された患者、調査に協力いただいた主治医に、集計結果を郵送する。（倫理面への配慮）

本研究計画は主任研究者（大槻眞）の所属する産業医科大学と、分担研究者（成瀬達）の所属する名古屋大学医学部倫理委員会にて承認された後に開始し、個人情報保護のため患者は匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。事務局（名古屋大学予防医学教室）に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化（連結可能）を行う。数年後の追跡調査をする可能性を考慮して、連結可能な匿名化とした。

### C. 研究結果

1. すでに、一次調査票を590施設に郵送した。2月15日現在、380施設から回答があり、11症例が確認されている。“びまん性肺疾患に関する調査研究班”からは、2症例の回答があった。

2. 1989年以降の症例報告を調査したところ、37症例の報告があった。

3. 1994年および1999年の調査において、調

査時点で生存していた症例は32症例である。

これらの症例を対象として、本年4月に二次調査を行う。

### D. 考察

Yamashiroらは、わが国におけるCFの発症頻度は、出生35万人当たり1人程度と推定している<sup>3)</sup>。一方、1999年の第2回CF疫学調査<sup>7)</sup>のデータを基にCFの発症頻度を推計したところ、1999年1年間の受療患者数は15人（95%信頼区間：12～18）であった。この年の人口動態統計による0～19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人（95%信頼区間：1/218万～1/145万）であった<sup>7)</sup>。本症は非常に稀な疾患であるため、数例の調査漏れによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。今回の調査では、第1回、第2回の調査で集められた症例の追跡調査を併せて実施し、さらに症例報告（原著論文、会議録）を調べて、調査報告と重複しない例について調査を依頼することとした。今後は、登録制を導入するなど、より正確な疫学データを得ることにより、CF患者のQOLの改善と予後の改善に役立つ対策を講じる必要があると思われる。

CFの重症例では、生直後からメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を起こし、多くは乳幼児期に死亡する。当研究班では、1994年（松野班）<sup>6)</sup>と1999年（小川班）<sup>7)</sup>の2回、全国調査を行った。その結果、1994年の調査結果に比べて1999年の調査では経過の長いCF患者が増加して

おり、約80%の患者が10歳以上であることが明らかになった。その理由として、呼吸器感染症の治療・対策が進歩したこと、CFTR遺伝子の発見により本症の認識が高まったこと、消化器症状を伴わない軽症例（非定型例）が診断されるようになったこと、などが考えられる。予後をさらに改善するためには、栄養管理と反復する気道感染に対する適切な対応が必要である。特に軽症～中等症あるいは非定型の症例では、予後だけでなく生活の質の向上が十分期待できる。今回の調査では、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査する。

わが国ではCFの病態の長期経過に関する報告は全くなく、欧米の教科書を参考に診療が進められてきた。今回の調査により、古典的症状を有する患者と非定型的例の頻度の違い、病態ならびに予後の違いなど、日本人患者の特徴が明らかになり、的確な早期診断、気道感染対策、栄養管理の方法を提唱することができると期待される。

## E. 結語

今回の第3回全国疫学調査の集計により、この15年間のわが国における膵嚢胞線維症の実態と動向が判明すると考えられる。この調査をふまえて、本症の診断ならびに治療指針を作成し、診療マニュアルを作成する予定である。今後、CF患者の予後ならびにQOLの改善のためには、欧米で施行されているようなCF患者の登録制を導入するなど、より正確な疫学と長期の臨床経過記録に基づき、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を確立する必要がある(図)。

## F. 参考文献

1. Greger R, Schreiber R, Mall M, Wissner A, Hopf A, Briel M, Bleich M, Warth R, Kunzelmann K. Cystic fibrosis and CFTR. *Pflügers Arch* 2001; 443 Suppl 1: S3-7.
2. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 511-526.

3. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997; 24: 544-547.
4. 小川道雄, 玉腰暁子, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 嚢胞線維症の全国調査. 厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書 2000; 66-68.
5. 吉村邦彦. 呼吸器疾患の分子疫学—のう胞性線維症. *日本内科学会雑誌* 2003; 92: 1198-1205.
6. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994; 20-23.
7. 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. 膵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膵疾患に関する調査研究班平成12年度研究報告書 2001; 92-95.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SBH, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, and Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-85.
- 2) Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.
- 3) Naruse S. Do CFTR gene polymorphisms determine the susceptibility to alcoholic chronic pancreatitis? *Int Med* 2004; 43: 1093-1094.

### 2. 学会発表

- 1) 藤木理代, 石黒 洋, 中莖みゆき, 近藤孝晴,

成瀬 達. 日本人のCFTR遺伝子多型の特徴と慢性肺炎. 第49回日本人類遺伝学会, 東京, 2004年10月14日

1. 知的所有権の出願・取得状況 (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

## 膵嚢胞線維症の診断法と診断体制の問題点

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院病態修復内科学 助教授

### 【研究要旨】

膵嚢胞線維症（cystic fibrosis; CF）の診断における汗中Cl<sup>-</sup>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<sup>-</sup>濃度は、95%が、診断基準を満たす60 mEq/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<sup>-</sup>濃度である120 mEq/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（cystic fibrosis; 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、日本では非常に稀で出生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<sup>-</sup>チャネルであるが、同時にさまざまなイオン輸送体の機能を調節している。従って、CFTR遺伝子変異によりさまざまな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<sup>1)</sup>。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。

研究班により、わ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<sup>-</sup>濃度の上昇（>60 mEq/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）<sup>1,2)</sup>で回収された患者個人票に記載された汗中Cl<sup>-</sup>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。（倫理面への配慮）

今回使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

### 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<sup>-</sup>濃度、Na<sup>+</sup>濃度）を示した。欧米の標準的な検査

表1 膵嚢胞線維症の診断基準

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膵と気道の粘液分泌線に極めて粘稠な分泌液が算出され、膵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、60 mEq/l以上の汗中Cl<sup>-</sup>濃度の高値が持続する。
- b. 膵外分泌不全  
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ブ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、無気肺を繰り返し、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。

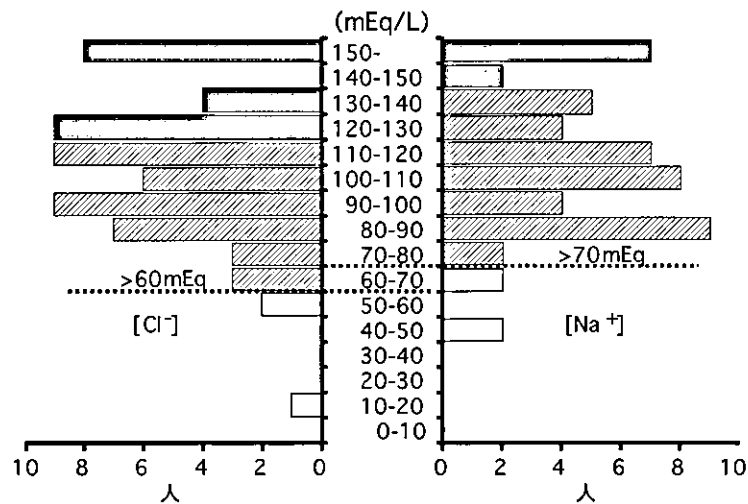


図1 膵嚢胞線維症患者の汗中電解質濃度の分布

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<sup>-</sup>濃度およびNa<sup>+</sup>濃度を集計した。Cl<sup>-</sup>濃度は、95%が、診断基準に当てはまる60 mEq/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<sup>-</sup>濃度である120 mEq/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<sup>-</sup>チャネルを介してCl<sup>-</sup>が再吸収され、低張の汗 (正常人のCl<sup>-</sup>濃度は20 mEq/l程度) として排出される。CFTR Cl<sup>-</sup>チャネル機能に異常があると、再吸収が障害され汗のCl<sup>-</sup>濃度が高くなり、低張性脱水

表2 脾臓胞線維症患者(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			汗中電解質検査						
				汗中電解質	脾外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	転帰	異常	方法	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)
1	男	12歳1カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	●	158	163
2	男	17歳4カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	死亡	●	82	82
3	女	2歳3カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	死亡	●	< 15	460?
4	女	16歳7カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	●	201?	227?
5	男	11歳11カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	改善	●	132, 2, 96	
6	女	24歳0カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	●	120, 123	128, 134
7	男	14歳8カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	●	?	(高値)
8	女	16歳0カ月	1.5カ月	●	●	●	●	●	●	悪化	●	114.4	114.4
9	男	20歳6カ月	6カ月	●	●	●	●	●	●	悪化	●	165, 88.2	119, 88.2
10	男	9歳2カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	●	97.8	84.8
11	男	6歳0カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	不変	●	82.9	81.5
12	男	17歳5カ月	2歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	●	107, 112	101, 114
13	女	13歳3カ月	2歳頃	●	●	●	●	●	●	改善	●		

表3 脾臓胞線維症患者(平成11年度調査例)の脾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			脾外分泌機能検査											
				汗中電解質	脾外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	転帰	異常	PS	BT-PABA	FCT	血中肝酵素	便中脂肪	脂肪便	脾炎	
1	男	12歳1カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
2	男	17歳4カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	死亡	(未)					●	●	●
3	女	2歳3カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	死亡	(未)							
4	女	16歳7カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	(未)							
5	男	11歳11カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	改善	●	●	●	●	●	●	●	●
6	女	24歳0カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
7	男	14歳8カ月	1歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
8	女	16歳0カ月	1.5カ月	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
9	男	20歳6カ月	6カ月	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
10	男	9歳2カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	悪化	●	●	●	●	●	●	●	●
11	男	6歳0カ月	生直後	●	●	●	●	●	●	不変	●	●	●	●	●	●	●	●
12	男	17歳5カ月	2歳頃	●	●	●	●	●	●	悪化	(未)							
13	女	13歳3カ月	2歳頃	●	●	●	●	●	●	改善	(未)							

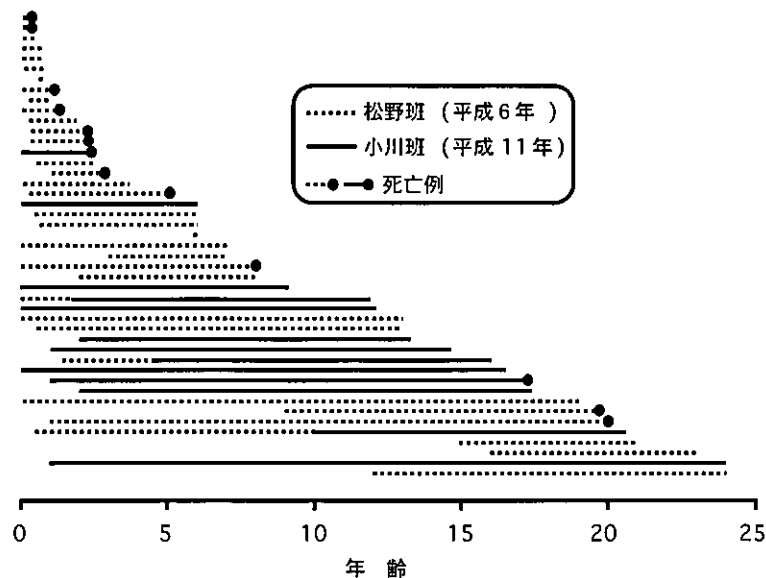


図2 肺嚢胞線維症患者の発症年齢と観察期間

を起こすこともある。このことから汗のCl<sup>-</sup>濃度はCFTRの機能を反映しており、CFの診断に用いられる<sup>3)</sup>。

汗のCl<sup>-</sup>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<sup>4)</sup>。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<sup>-</sup>濃度が通常血清Cl<sup>-</sup>濃度である120 mEq/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<sup>-</sup>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。

膵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膵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、BT-PABA試験は十二指腸ゾ

ンデの挿入が必要なpancreozymin-secretin (PS)試験と同様に、膵外分泌機能障害の早期診断には適していない。最近、エラスターゼ-1は腸管内でほとんど分解されないことが分かり、新しい膵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膵外分泌不全に対する感度が良いと報告されている<sup>5)</sup>。CF患者における検討でも中等度の脂肪便(15 g/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<sup>6)</sup>。今後、膵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、CFの診断基準は満たさないが、CFが疑われる症例の取り扱いである。汗中Cl<sup>-</sup>濃度が正常のCFが存在することも知られており、CF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、わが国の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<sup>7)</sup>。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ともに、補助診断としてのCF患者スクリーニングパネルの作成を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患者が増加していた。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た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

肺嚢胞線維症（CF）の診断における汗中Cl<sup>-</sup>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<sup>-</sup>濃度の測定には、再現性の高い、標準的手技、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. 肺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膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 92-95.
2. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における肺嚢胞線維症 (Cystic fibrosis) の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994; 20-23.
3. Quinton P. The sweat gland. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. Cystic fibrosis in adults. Lippincott-Raven: New York 1999; 419-437.
4. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr 1996; 129: 892-897.
5. Goldberg DM. Proteases in the evaluation of pancreatic function and pancreatic disease. Clin Chim Acta 2000; 291: 201-221.
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膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 92-95.

#### 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

#### I. 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

## 膵嚢胞線維症の診断方法の検討

分担研究者 成瀬 達 名古屋大学大学院病態修復内科学 助教授

### 共同研究者

玉腰暁子（名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学）、林 櫻松（愛知医科大学公衆衛生学）  
吉村邦彦（国家共済虎の門病院呼吸器センター内科）、広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）  
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【研究要旨】

膵嚢胞線維症（cystic fibrosis, CF）の的確な早期診断をめざして、現診断基準に含まれる各種診断法を再検討し、その問題点を解決するために新たな検査法の開発を試みた。診断基準の必須項目である汗のCl<sup>-</sup>濃度を簡便に測定できる指先汗クロール試験を開発した。従来のキャピラリー電気泳動の代わりに、高感度クロライド電極法では汗中Cl<sup>-</sup>濃度を10<sup>-6</sup> Mまで測定することが可能であった。膵外分泌機能検査として便中エラスターゼ-1の測定を試み、本法によりCFの重症度判定に必要なPI（pancreatic insufficient）とPS（pancreatic sufficient）を判定することが可能であると考えられた。CFの発症頻度は、平成11年度の全国疫学調査における1年間のCF受療患者数と同年の人口動態統計による0～19歳の人口から1人/174万人と推計された。

### A. 研究目的

膵嚢胞線維症（cystic fibrosis: CF）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: CFTR）の遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTRは全身の上皮膜細胞に発現しており、その機能不全の程度により、膵、消化管、気道粘膜、輸精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<sup>1)</sup>。本症は日本人には非常に稀な疾患であり、Yamashiroら<sup>2)</sup>は発症頻度を出生350,000人に1人と推定している。わが国では、平成11年度の研究班（小川班）によりCF診断基準が定められた（表）<sup>3)</sup>。しかし、その後、全国的な調査は行われておらず、正確な疫学データはない。

CFの重症例では、出生直後よりメコニウムイレウスや重篤な気道感染症を併発し、多くの患児は乳幼児期に死亡する。当研究班では過去2回の全国調査（平成6年松野班、平成11年小川班）<sup>4,5)</sup>が行われた。昨年度は、これらの全国調査の結果を解析することにより、約80%の患者は10歳以上であり、20歳を越える長期生存例が増えてきていることが明らかとなってきた<sup>6)</sup>。今

後、CFの予後を更に改善するためには、早期より本症を診断し、幼少時の栄養管理と反復する呼吸器感染症に適切に対応する必要がある。

そのためには、全国の主な診療施設における診断と治療体制を確立することが極めて重要である。CFの診断には汗のCl<sup>-</sup>濃度の上昇（>60 mEq/L）に加え、膵外分泌不全または典型的な呼吸器症状の存在が必要である<sup>3)</sup>。しかしながら、CFTRの機能の最も重要な指標である汗のCl<sup>-</sup>濃度一つをとっても、全国調査で確認されたCFの1/3の症例で生理学的にはありえない検査値が報告されていることが明らかとなった<sup>6)</sup>。更に、診断基準に含まれる膵外分泌機能不全の検査法も、実際の症例に用いるには様々な問題点を有することが明らかとなってきた<sup>6)</sup>。

そこで、本年度はCFの的確な早期診断をめざして、臨床的に使い易く、かつ正確な診断法を確立するために現在の診断基準に含まれる各種診断法の再検討と新たな検査法の開発を試みた。

表 嚢胞線維症診断基準

<p>嚢胞線維症 (cystic fibrosis) は、全身の外分泌腺機能不全に基づく疾患であり、その特徴は、</p> <p>①膵と気道の粘液分泌腺に極めて粘稠な分泌液が産出され、膵管や気道を閉塞する、</p> <p>②汗中へ過剰の電解質が失われる、ことにある。</p> <p>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。</p> <p>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、60 mEq/L以上の汗中Cl<sup>-</sup>濃度の高値が持続する。</p> <p>b. 膵外分泌不全 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。</p> <p>c. 呼吸器症状 気道外分泌の異常のため、肺炎、気管支炎、無気肺を繰り返し、気管支拡張症、肺性心、趾端末端の肥大や樽状胸郭などが出現する。</p> <p>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。</p>
--

## B. 研究方法

### 1. CF診断基準の検査項目の検討

#### 1) 汗のCl<sup>-</sup>濃度の測定方法の改善

平成14年度に報告した指先汗クロール試験法<sup>7)</sup>では (図1)、採取検体中の微量のCl<sup>-</sup>量を測定するためキャピラリー電気泳動法を用いた。本法は高感度で再現性の良い方法であるが、装置が高価で測定に時間がかかる欠点があった。そこで、本年度は高感度のクロライド選択電極 (ラジオメーター社) を用いて迅速に測定する方法を検討した。

#### 2. 膵外分泌不全の診断方法の検討

診断基準に盛り込まれている診断法を再検討した。CFは膵外分泌機能不全 (pancreatic insufficiency: PI) を示す重症型と、膵外分泌機能が保たれる (pancreatic sufficient: PS) 中等症・軽症型に分けられる。乳幼児時期におけるPIとPSの鑑別が便エラスターゼ1の測定により可能か否かを、健常人と進行期の慢性膵炎患者 (セクレチン試験にて3因子低下に相当) の便にて比較検討した。

#### 3. 膵嚢胞線維症発症頻度の推定

平成11年度の第2回全国調査における受療患者数の推計値から、わが国におけるCFの発症頻度の推定を行った。  
(倫理面への配慮)

名古屋大学倫理委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

### 1. 汗のCl<sup>-</sup>濃度の測定方法

高感度のクロライド電極を用いて汗のCl<sup>-</sup>濃度の測定を試みた。図2に示すように、10<sup>-6</sup> Mまで測定が可能であった。

### 2. 膵外分泌不全の診断方法の検討

これまでの全国調査によると、膵外分泌機能検査としてBT-PABA (PFD) 試験が最も多く施行されていた。しかし、下痢を伴うCF患者では本試験は偽陽性を示しやすくと推定されること、乳幼児では正確な尿量の測定が難しいことなどが問題となる。また、便中キモトリプシンおよび最も感度が高く定量性のあるセクレチン試験は、試薬が入手出来ず現在は施行出来ない。

図3は最近開発されたエラスターゼ1に対するポリクローナル抗体を用いたELISA測定キットによるコントロールと慢性膵炎患者における便中エラスターゼ1濃度を示す。大多数の膵外分泌不全患者は異常低値を示した。

### 3. 膵嚢胞線維症発症頻度の推定

平成6年度の第1回調査では29例 (そのうち11例は死亡例) のCF確診症例が集積された。平成11年の疫学調査では、1999年1年間の受療患者数は15人 (95%信頼区間: 12~18) と集計された。この年の人口動態統計による0~19歳の人口から発症頻度の推計値は1人/1,740,000人 (95%信頼区間: 1/218万~1/145万) であった。

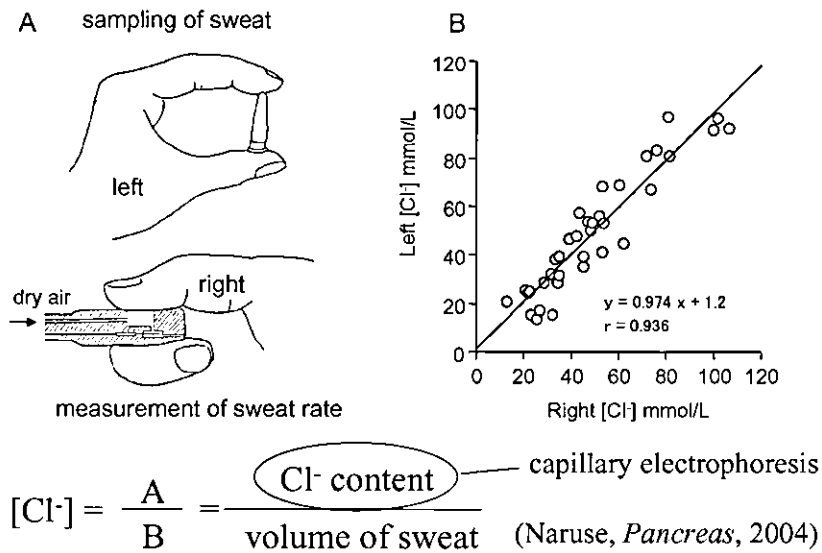


図1 指先汗クロール試験

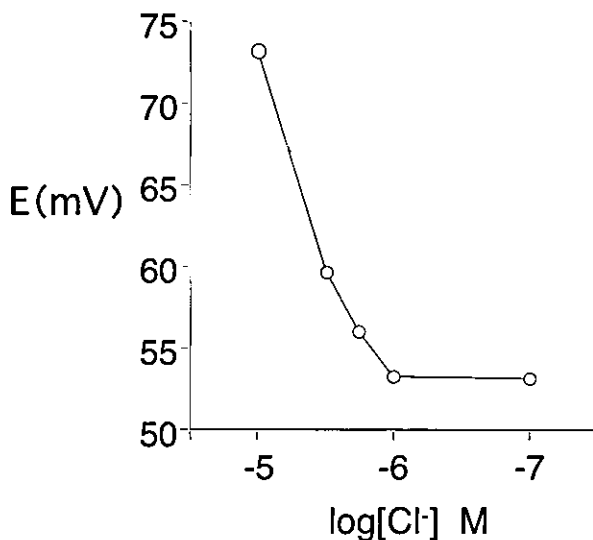


図2 高感度クロライド電極によるCl<sup>-</sup>濃度の測定

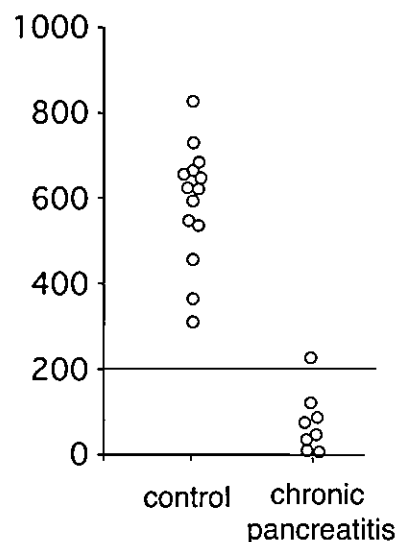


図3 便中エラスターゼ1

#### D. 考察

我が国の膵嚢胞線維症の診断基準のポイント  
は、まず汗のCl<sup>-</sup>濃度の上昇 (>60 mEq/L) の確  
認である<sup>8)</sup>。国際的な汗のCl<sup>-</sup>濃度測定の標準的  
方法はピロカルピンイオン導入法である。本法  
は、熟練が必要とされることから、検査を正確  
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、正確かつ非侵襲的で、  
幼児にも施行できる検査法の確立が必要である。  
我々は、簡便法として指先汗クロール試験<sup>9)</sup>を  
開発した。再現性が良く、被験者の負担が少な  
く反復施行しやすいので、信頼できる結果が容  
易に得られる。しかし、Cl<sup>-</sup>の測定に用いるキャ  
ピラリー電気泳動が非常に高価であるため、一  
般臨床に普及させるためには、工夫が必要で

あった。そこで高感度クロライド選択性電極に  
よるCl<sup>-</sup>の測定を試みた所、測定限界は10<sup>-6</sup> Mで  
あった(図2)。指先汗クロール試験の際のCl<sup>-</sup>測  
定に十分な感度であり、キャピラリー電気泳動  
の代用として使用可能である。今後、ピロカル  
ピンイオン導入法と指先汗クロール試験との相  
関を検討する必要がある。

診断基準の中で、膵外分泌機能の診断はCFの  
重症度判定に最も重要であり、消化酵素補充療  
法の適応を決めるためにも必要である。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。本法はヒトエラスターゼ-  
1に特異的な抗体を用いているため、消化酵素の  
服用を中断せずに膵外分泌機能を間接的に推定  
できる長所がある。一般臨床の場で簡便に乳幼