

施行などにより，発生を阻止することが可能になれば，膵石ならびにその後の機能障害の進展を予防可能と考えられる。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatitic-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779-86.
6. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932-7.
7. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23: 146-52.
8. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18-22.

9. Suda K, Takase M, Takei K, Kumasaka T, Suzuki F. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1302-5.
10. Origuchi N, Kimura W, Muto T, Esaki Y. Pancreatic mucinproducing adenocarcinoma associated with a pancreatic stone: report of a case. *Surg Today*. 1998; 28: 1261-5.
11. Takayama T. Pathophysiological study of experimental pancreatolithiasis in the dog. *Jpn J Gastroenterol*. 1979; 76: 1325-36. (in Japanese with English abstract).
12. Konishi K, Izumi R, Kato O, Yamaguchi A, Miyazaki I. Experimental pancreatolithiasis in the dog. *Surgery*. 1981; 89: 687-91.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol*. 2011; 46 Suppl 1: 48-55.
- 2) Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography / computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2010; 28 (10): 733-9.
- 3) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr; 40 (3): 352-358.

- 4) Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 137-143
 - 5) Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 144-161
 - 6) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S, Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 186-203
 - 7) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011; 29: 194-201.
 - 8) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 194-200.
 - 9) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
 - 10) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers.* 2011; 31: 223-9.
 - 11) Yamamoto H, Suzuki T, Yasuo M, Kobayashi O, Tsushima K, Ito M, Urushihata K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Koizumi T, Uehara T, Kawakami S, Hamano H, Kawa S, Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. *Intern Med* 50: 893-897, 2011
 - 12) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Autoimmune Pancreatitis over a Long-term Course. *J Gastroenterol* (in press)
 - 13) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* (in press)
2. 学会発表
- 1) 村木 崇, 浜野英明, 川 茂幸. 「IgG4 関連硬化性胆管炎診断における IgG4 値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連胆管炎の診断基準, 第46回日本胆道学会学術集会, (宮崎)2011. 9.17
 - 2) 渡邊貴之, 伊藤哲也, 川 茂幸. 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」-シンポジウム IgG4 関連疾患の概念と診断, 第53回日本消化器病学会大会, (福岡), 2011.9.17
 - 3) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉 亮, 尾崎弥生, 村木崇, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」-パネルディスカッション1 膵疾患の遺伝的啓探る, 第42回日本膵臓学会大会, (弘前), 2011.7.30
 - 4) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉 亮, 高山真理, 村木崇, 尾崎弥生, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎患者における抗 *H.pylori* IgG 値と IgG4 値の検討, 第97

- 回消化器病学会総会, (東京), 2011.5.15
- 5) Kawa S, IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA- or SSB-negative sialoadenitis.- Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologists. EULAR2011 2011. May 25th. London
 - 6) Kawa S, Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Ozaki Y, Maruyama M, Yoneda K, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 2nd.
 - 7) Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011. October 6th.
 - 8) Kawa S Symposium 3: Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 - 9) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 - 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 - 11) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Patients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 - 12) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 - 13) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 - 14) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive Ductal Narrowing. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
- 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

自己免疫性膵炎における膵石形成に寄与する危険因子の検討

研究報告者 平野賢二 東京大学消化器内科 助教

共同研究者

笹平直樹, 伊佐山浩通, 佐々木隆, 山本夏代, 多田 稔, 小池和彦 (東京大学消化器内科)

【研究要旨】

1年以上経過の追えた自己免疫性膵炎71例(男性60例, 女性11例, 平均発症年齢66歳)を対象に直近のCTにて膵石, 膵萎縮の有無を調べ, その危険因子の検討を行った. 危険因子として, 性別, ステロイド治療歴有無, 糖尿病有無, IgG, IgG4, 免疫複合体, 膵炎再燃有無, 膵外病変も含めた再燃有無, 飲酒, 喫煙について検討した. 膵石は12例(17%)で認められ, 7例は経過観察中に新規出現ないし増加した. 危険因子の検討では50 g/day以上の飲酒歴のみが有意な因子であった. 膵萎縮は43例(61%)で認められた. 危険因子は膵石の場合と同様, 50 g/day以上の飲酒歴のみが有意な因子であった.

A. 研究目的

1) 自己免疫性膵炎(AIP: autoimmune pancreatitis)における膵石形成の頻度を明らかにするとともに, 膵石形成の危険因子を明らかにする.

2) AIPにおける膵萎縮の頻度, 膵萎縮に関与する因子を明らかにする.

B. 研究方法

当院ないし関連病院でAIPと診断, 1年以上の経過が追えた71例(膵切除例, および膵石有無が不明な症例は除外)を対象とした. 対象の内訳は男性60例, 女性11例, 平均発症年齢66歳, 平均観察期間76カ月(12~194カ月)であった.

1) 膵石について

- 頻度, および膵石の判明時期(診断時より存在かフォロー中に出現か)を明らかにする.
- 膵石の危険因子については以下のものについて検討した.

発症年齢, 性, ステロイド治療歴, 糖尿病有無, 膵頭部病変の有無, IgG値, IgG4値, 免疫複合体(mRF), 再燃歴, 膵炎再燃歴, 飲酒(50 g/day以上), 喫煙(20本/day以上)なお単に再燃歴という場合は, 膵病変に加え膵外病変での再燃も含めた.

2) 膵萎縮について

- 直近のCTにて膵萎縮の有無を判断した. 膵の半分以上で前後径が1 cm以下であった場合を萎縮ありとし, 判断が難しい場合については萎縮ありに含めた.

- 膵萎縮の危険因子について以下のものについて検討した(膵石の場合と同じ)

発症年齢, 性, ステロイド治療歴, 糖尿病有無, 膵頭部病変の有無, IgG値, IgG4値, 免疫複合体(mRF), 再燃歴, 膵炎再燃歴, 飲酒(50 g/day以上), 喫煙(20本/day以上)

C. 研究結果

1) 膵石について

膵石は12例(17%)で認められ, 内訳は診断時より存在し経過中に著変ないもの5例, 診断時より存在し経過中に増加したもの3例, 診断時にはなく, 経過中に出現したもの4例であった. 5例は主膵管内にも結石を認めた. 危険因子については次に掲げる表のとおりであり, 50 g以上の飲酒のみが有意な危険因子であった.

	膵石灰化あり n=12	なし n=59	P
発症年齢	68±7.0	65±7.0	0.402
M/F	10/2	50/9	0.338
PSL 治療歴あり	12	51	0.337
糖尿病あり	10	39	0.319
膵頭部病変あり	8	51	0.198
IgG	2255±1186	1969±636	0.434
IgG4	714±842	548±403	0.518
mRF	7.04±4.18 (n=7)	5.09±2.94 (n=34)	0.144
再燃歴	6	21	0.515
膵炎再燃歴	1	11	0.676
50 g 以上飲酒	6	10	0.034
20本以上喫煙	6	21	0.515

2) 膵萎縮について

膵萎縮は43例(61%)で認められた。

危険因子については次に掲げる表のとおりであり、膵萎縮においても50 g 以上の飲酒のみが有意な危険因子であった。

	膵萎縮あり n=43	なし n=28	P
発症年齢	68±7.1	63±11	0.0571
M/F	37/6	23/5	0.913
PSL 治療歴あり	40	23	0.249
糖尿病あり	32	17	0.222
膵頭部病変+	36	23	1
IgG	2075±667	1930±877	0.431
IgG4	528±372	651±650	0.369
mRF	5.39±3.05 (n=25)	5.48±3.54 (n=16)	0.934
再燃歴	21	7	0.0783
膵炎再燃歴	9	3	0.341
50 g 以上飲酒	14	2	0.0184
20本以上喫煙	18	9	0.566

D. 考察

AIP 診断時に既に膵石があった症例については、膵石が AIP により形成されたものなのか、AIP 以外の要因によって形成されたものなのかは判断が難しい。報告によっては診断時に膵石があっても、その後に増加がなければ AIP 起因の膵石とみなしていないものもある¹⁾。特にアルコール多飲者においては、アルコール性の慢性膵炎のみで膵石が形成された可能性がありうる。一方、AIP の診断時期と AIP の発生時期が一致するわけではない。診断時以前より AIP はあったものの症状に乏しいために診断されないまま経過し、診断時には膵石が形成されていた、という可能性も十分あ

りうる。実際、診断時に膵石の存在した5例中2例は飲酒歴に乏しく、AIP のみでも膵石の原因になりうると思われた。残る3例についてはアルコール+AIP が膵石の原因と考えるが、その責任割合について同定するのは不可能である。AIP の関与が否定できないことは確かであり、本研究では診断時にあった膵石についてもすべて解析に含めた。

最近、他施設からも AIP における膵石の頻度、危険因子の報告がなされているが、今回の研究結果とは異なる部分も多い。

	文献 1)	東 大
膵石割合	54% (37/69)	17% (12/71)
膵炎再燃率	28%	17%
Wirsung + Santorini の閉塞	膵石の危険因子である	膵頭部病変が膵石(-)群に多く危険因子ではなさそう
飲酒	危険因子でない(機会飲酒も飲酒+に含めている)	多量であれば危険因子である(機会飲酒であれば危険因子にならない)

膵炎再燃が多く、膵石形成の割合自体が文献 1) では今回の我々の結果より高くなっている。また Wirsung 管と Santorini 管の同時狭窄が膵石の危険因子と報告されていたが、我々の症例では該当しているようには思われなかった。何らかの理由で我々の施設の方がステロイド有効例が多かったため、ステロイド効果に左右されない因子である「多量飲酒」が危険因子として残ったのかもしれないと推測している。

E. 結論

自己免疫性膵炎における膵石形成は17%、膵萎縮は61%に認められ、いずれにおいても危険因子は「50 g/day 以上の飲酒」であった。アルコール摂取は AIP の経過に少なくとも良い影響は与えず、悪影響を及ぼす可能性が高いと考えられた。

F. 参考文献

1. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. J Gastroenterol. 2012 in press.

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

Ⅳ. 腭嚢胞線維症
1) 共同研究プロジェクト

第4回腭嚢胞線維症全国調査 二次調査の解析

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋（名古屋大学総合保健体育科学センター）、山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）、正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学）
菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2009年1年間および過去10年間の腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）患者に関する第4回全国疫学調査を実施した。集計された2000～2009年の患者42症例のうち、個人調査票が回収された18症例の解析を行った。生存例11症例の年齢の中央値は19歳であり、2症例が肺移植を受けていた。7症例が死亡しており、死亡年齢は10ヶ月、2、18、19、24、28、37歳、死因は6症例が呼吸器感染、1症例が肝不全であった。汗中Cl⁻濃度の高値は16症例、腭外分泌不全は13症例、呼吸器症状は17症例、胎児性イレウスは9症例、家族歴は2症例に認められた。CFTR 遺伝子変異は20アレルに検出されていた。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）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。腭嚢胞線維症は欧米人に多いが、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、1994年¹⁾、1999年²⁾、2004年³⁾と、5年毎に全国疫学調査を行ってきた。患者数の推計、病態、長期経過、診断と治療の実態などのデータが、「腭嚢胞線維症の診療の手引き」⁴⁾にまとめられている。今回は、引き続き、わが国の腭嚢胞線維症の患者数、病態、診断方法、治療法の実態と推移を明らかにすることを目的として、腭嚢胞線維症の第4回全国疫学調査を実施した⁵⁾。対象は、2009年1年間および過去10年間の受療患者とし、一次調査として、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、患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせた。これに、文献検索、追跡調査（2004年の全国調査などにより事務局が把握した症例）によって確認された症例を加えた結果、2009年中の患者は15名（95%信頼区間：12～18）、過去10年間の患者数は44名（95%信頼区間：39～49）と推計された。人口動態統計による2009年の0-19歳の人口を用いると、発症頻度は、1人/1,520,000人と算出される。

二次調査として、一次調査で「症例有り」と回答された施設、過去5年間に症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、前回（2004年）の全国調査で症例が報告された施設および事務局（名古屋大学健康栄養医学）に症例が紹介された施設へ、調査個人票（資料1）と患者への説明書および同意書を配布した。但し、前回2004年調査の調査個人票で死亡が確認されていた症例は対象外とした。本年度は、二次調査によって回収された18症例の調査個人票の解析を行なった。

B. 研究方法

個人調査票の解析

事務局に届いた調査個人票(資料1)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)を行い、症例の対応表を保管した。各症例の転帰、診断基準を満たす項目、汗中 Cl⁻ 濃度の測定方法と結果、呼吸器症状の経過、使用された抗菌薬、呼吸器治療薬、重症度の経過などを解析した。栄養障害、消化器症状とその治療、膵外分泌機能に関するデータは、別項“膵嚢胞線維症患者の栄養障害の実態と治療の現況”にまとめる。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会(2008-312, 2008年11月17日承認)、および名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(728, 2009年2月27日承認)で承認されている。

C. 研究結果

症例の概要(表1)

過去10年間中の生存が確認された42症例のうち18症例の調査個人票が回収された。診断時の年齢が10歳以上の症例が7症例あった。8症例が、調査時あるいは死亡時に成人であった。生存例11症例の年齢の中央値は19歳であ

表1 各症例の概要と栄養状態

症例	性別	現在の状況	診断年齢	調査時年齢	死亡年齢	死因
1	男	改善	11ヵ月	2歳		
2	女	改善	4ヵ月	3歳		
3	男	不変	6歳	6歳		
4	女	不変	6歳	14歳		
5	男	不変	10歳	14歳		
6	女	悪化	1ヵ月	19歳		
7	男	改善	0ヵ月	20歳		
8	男	不変	15歳	20歳		
9	男	悪化	5ヵ月	22歳		
10	男	改善	15歳	26歳		
11	女	改善	11歳	34歳		
12	女	死亡	3ヵ月		10ヵ月	肝不全
13	女	死亡	1歳		2歳	呼吸器感染
14	男	死亡	17歳		18歳	呼吸器感染, 呼吸不全
15	男	死亡	8歳		19歳	肺出血疑い
16	男	死亡	1ヵ月		24歳	呼吸不全
17	男	死亡	14歳		28歳	呼吸器感染
18	男	死亡	32歳		37歳	呼吸器感染

り、2症例が肺移植を受けていた(症例10, 11)。7症例が死亡しており、死亡年齢は10ヵ月, 2, 18, 19, 24, 28, 37歳、死因は6症例が呼吸器感染、1症例が肝不全であった。

各症例の診断基準を満たす項目(表2)

各症例について、わが国の膵嚢胞線維症診断基準^{4,6)}を満たす項目を示す。各項目の陽性率は、発汗試験は16/18(89%)、膵外分泌不全は13/16(81%)、但し2症例については、脂肪便有りと記載されているが脂肪の定量などはされていない)、呼吸器症状は17/18(94%)、胎便性イレウスは9/16(56%)、家族歴は2/17(12%)であった。遺伝子解析は14症例に施行されており、CFTR 遺伝子変異は20アレルに検出されていた。

汗中 Cl⁻ 濃度測定(表3)

汗中 Cl⁻ 濃度は、60 mM 以上が異常高値、40~60 mM が境界値、40 mM 未満が正常値と診断される。16症例が異常高値、1症例が境界値、1症例が正常値であった。正常値を示した症例は、急性再発性膵炎で発症した呼吸器症状を伴わない症例であり⁷⁾、非定型的/不全型の嚢胞性線維症に相当する^{4,8)}。欧米における標準法であるピロカルピンイオン導入法は、8症例に施行されており、そのうちの1例では、Macroduct システム(米国 Wescor 社製)が用いられていた。

呼吸器症状の有無、経過、発現時期(図1)

呼吸困難は13症例、繰り返す感染は16症例に見られ、多くは乳幼児期に初発し、経過中改善した症例は少なかった。副鼻腔炎は9症例、気管支拡張症は10症例、樽状胸郭は10症例に見られた。

その他の症状の有無、経過、発現時期(図2)

発汗過多が8症例、汗からの NaCl の喪失によると思われる低張性脱水が5症例に見られた。糖尿病の合併は2症例に見られ、それぞれ14歳(症例17)と19歳(症例16)に初発していた。糖尿病は、膵実質の荒廃、β細胞の減少によって起こる後期の合併症であり、合併した場合の予後は不良である⁹⁾。輸精管欠損が1症例に見られた。

呼吸器感染の起炎菌と使用された抗菌薬(表4)

表 2 診断基準を満たす項目

症例	発汗試験	腓外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	遺伝子変異	(剖検)
1	○	○	○	○		dele 16-17b	
2	○	○	○	○		G85R(385G>A)	125C
3	○	(脂肪便)	○		○		
4		○				D924N	5T
5	○		○		不明		
6	○	○	○	○		不明	
7	○	○	○	○		不明	
8	○	(脂肪便)	○			E217G	
9	○	○	○	○		R75X	dele 16-17b
10	○	○	○			Q98R	125C
11	○		○			E267V	T663P
12		○	○	○			○
13	○		○	○		dele 16-17b	dele 16-17b
14	○	検査せず	○	不明		dele 16-17b	dele 16-17b, V1318I
15	○	○	○	○		1742 delAC	1525-18 GtoA
16	○	○	○			不明	
17	○	○	○	○		不明	
18	○	検査せず	○	不明	○	dele 16-17b	T1086I

表 3 汗中 Cl⁻ 濃度

症例	方 法	結果 (mEq/L)	施行時年齢
1	人工温度室法	127.0	1 歳
2	不明	108.0	4 ヶ月
3	ピロカルピンイオン導入法	80.9	6 歳
4	ピロカルピンイオン導入法	23.0	10 歳
5	不明	69.7	10 歳
6	不明	129.0	0 ヶ月
7	不明	80.0	6 ヶ月
8	不明	>60	不明
9	不明	96.0	5 ヶ月
10	ピロカルピンイオン導入法 (Macroduct システム)	94.0	15 歳
11	ピロカルピンイオン導入法	123.0	11 歳
12	ピロカルピンイオン導入法	57.8	不明
13	不明	238.0	1 歳
14	ピロカルピンイオン導入法	93.3	17 歳
15	不明	153.0	8 歳
16	不明	107.0	2 ヶ月
17	ピロカルピンイオン導入法	117.8	14 歳
18	ピロカルピンイオン導入法	88.0	不明

喀痰培養検査は17症例に施行されていた。多くの症例で、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* (65%) と黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (53%) が検出されていた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は29%で陽性であった。内服薬では、マクロライド macrolide 系抗菌薬が多く (8 症例) 用いられていた。マクロライド系抗菌薬は、緑膿菌の慢性感染を持つ

患者の急性増悪を減らし、少量長期投与が肺機能を改善させると報告され、米国のガイドライン¹⁰⁾ では B ランクで推奨されている。tobramycin の吸入は、緑膿菌の慢性感染を持つ患者に対して、急性増悪を減らし、肺機能を改善させる効果があり、米国のガイドラインでは A ランクで推奨されている¹⁰⁾。しかし、わが国では販売されていないため、3 症例のみの使用にとどまっている。

使用された呼吸器治療薬 (表 5)

去痰薬では、粘液修復薬の carbocysteine、粘膜潤滑薬の ambroxol hydrochloride、粘液溶解薬の bromhexine が多くの症例で用いられていた。ドルナーゼアルファ (DNase) の吸入は、気道内の膿性粘液中の DNA を分解して喀痰を排出しやすくする作用があり、肺機能を改善し急性増悪を減らす効果があり、米国のガイドラインでは A ランクで推奨されている¹⁰⁾。しかし、わが国では販売されていないため、1 症例のみの使用にとどまっている。β2 アドレナリン受容体作動薬の長期吸入療法は肺機能を改善させる (米国のガイドラインでは B ランク) と報告されている。procaterol の吸入が 3 症例で行われていた。

特殊療法

肺嚢胞線維症の治療の基本である肺理学療

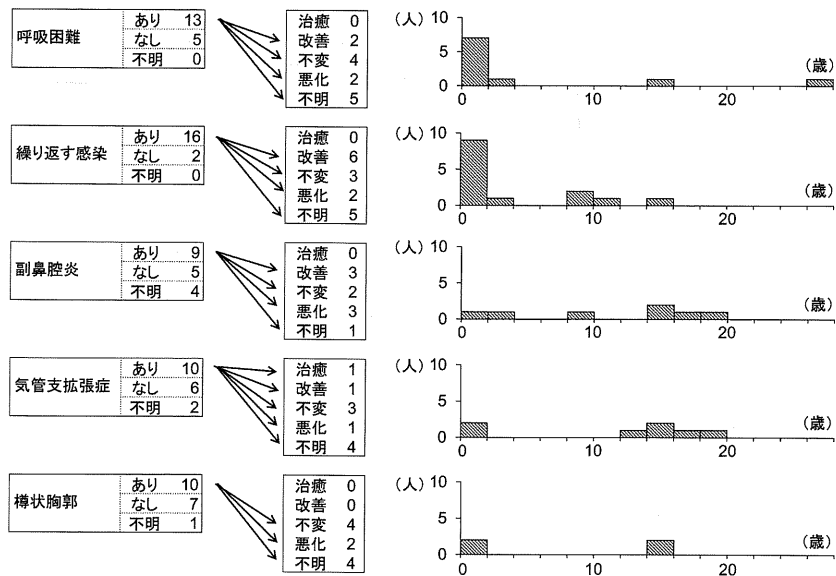


図1 呼吸器症状の有無, 経過, 初発時期

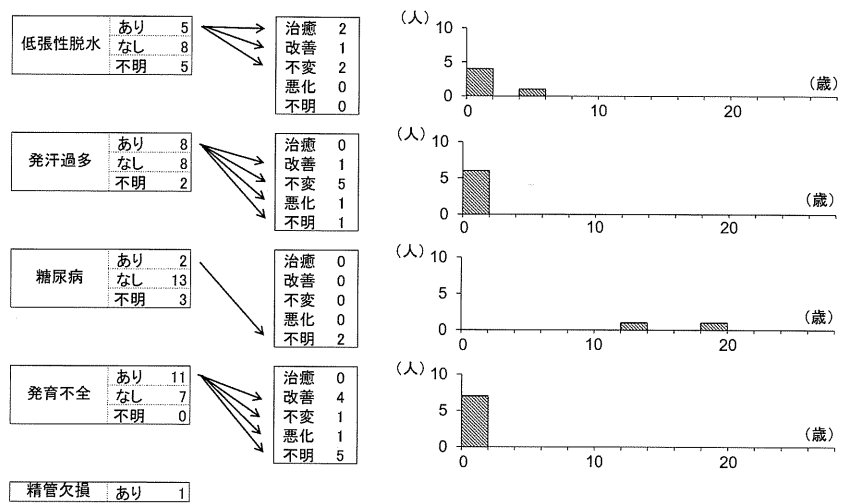


図2 その他の症状の有無, 経過, 初発時期

表4 呼吸器感染の起炎菌と使用された抗菌薬(数字は症例数, 重複あり)

痰培養検査 (17/18)	抗 菌 薬						
	内服 (11/18)			吸入 (4/18)			
Staphylococcus aureus (MSSA)	4	meropenem (MEPM)	1	β -lactam	3	tobramycin (TOB)	3
Staphylococcus aureus (MRSA)	5	cefmetazole (CMZ)	1			ceftasidime (CAZ)	1
Pseudomonas aeruginosa	11	imipenem (IPM)	1				
Haemophilus influenzae	1	moxifloxacin (MFLX)	1	quinolone	4		
Proteus vulgaris	1	garenoxacin (GRNX)	1				
Candida albicans	1	ciprofloxacin (CPFX)	2				
Candida parapsilosis	1	clarithromycin (CAM)	3	macrolide	8		
Moraxella catarrhalis	1	azithromycin	2				
Coagulase-negative staphylococci	1	erythromycin	3				
Enterococcus	1	amikacin (AMK)	1	aminoglycoside	1		
		doxycyclin (DOXY)	1				
		vancomycin (VCM)	1				
		ST 合剤	3				
		rifampicin (RFP)	1				
		itraconazole	1				
		voriconazole	1				

表5 使用された呼吸器治療薬(数字は症例数, 重複あり)

去痰薬		気管支拡張薬		抗アレルギー薬	
内服 12/18		内服 2/18		内服 2/18	
carbocisteine	8	theophylline	1	montelukast	2
ambroxol hydrochloride	7	tulobuterol	1	吸入 1/18	
bromhexine	5	吸入 3/18		beclometasone	1
fudosteine	2	procaterol	3		
吸入 1/18		テープ 2/18			
DNase	1	tulobuterol	2		
bromhexine	1				
N-acetyl-L-cysteine	1				

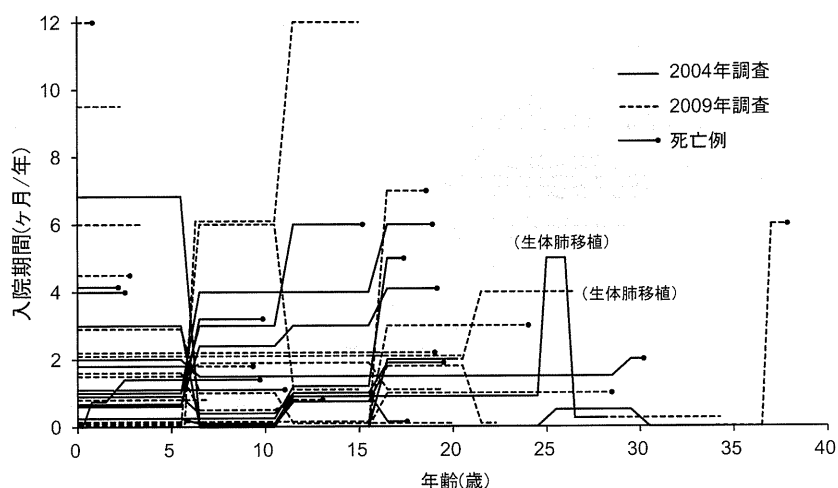


図3 重症度の経過(入院期間)

法¹⁾は6症例に施行されていた。在宅酸素療法が7症例に施行されていた。外来通院中においても、呼吸不全のため日常生活動作 activity of daily living (ADL)が低下していたと考えられる。

重症度の経過(図3)

重症度の指標として、5年毎の入院期間(ヶ月/年, 最大で12)を調査した。前回(2004年)の調査から重症度の経過を調査しているの³⁾、そのデータも加えた32症例の経過を示す。出生時から入院期間が長く、10歳未満で死亡した超重症例は5症例あった。出生後、徐々に入院期間が長くなり、10~30歳で死亡する症例が多かった。

D. 考察

2009年1年間および過去10年間の受療患者を対象として行った第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査で回収された18症例の調査個人票の解析を行った。前回(第3回, 2004年)全国疫

学調査³⁾に引き続いて、病状の経過、診断と治療の実態を解析した。

病状の経過としては、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し、同時に栄養状態が悪化し、入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり、10~30歳に呼吸不全で死亡する症例が多かった(図3)。この点は白人の腭嚢胞線維症の病態と類似している。一方、乳幼児期に死亡した超重症例が、今回の調査で2症例、前回(2004年)の調査でも2症例あった。図4に、過去3回および今回の全国調査で集計された80症例の発症年齢と観察期間を示す(追跡できなかった症例を20例含む)。図5は、この80症例を、1988年5月以前に生まれた40症例と、1988年6月以降に生まれた40症例に分けた場合の生存曲線を示す。全体の平均生存期間は18.8年であったが、1988年5月以前生まれでは22.1年、1988年6月以降生まれでは13.2年であった。この生存期間の短縮は、乳幼児に死亡する重症例が確定診断されるようになっている

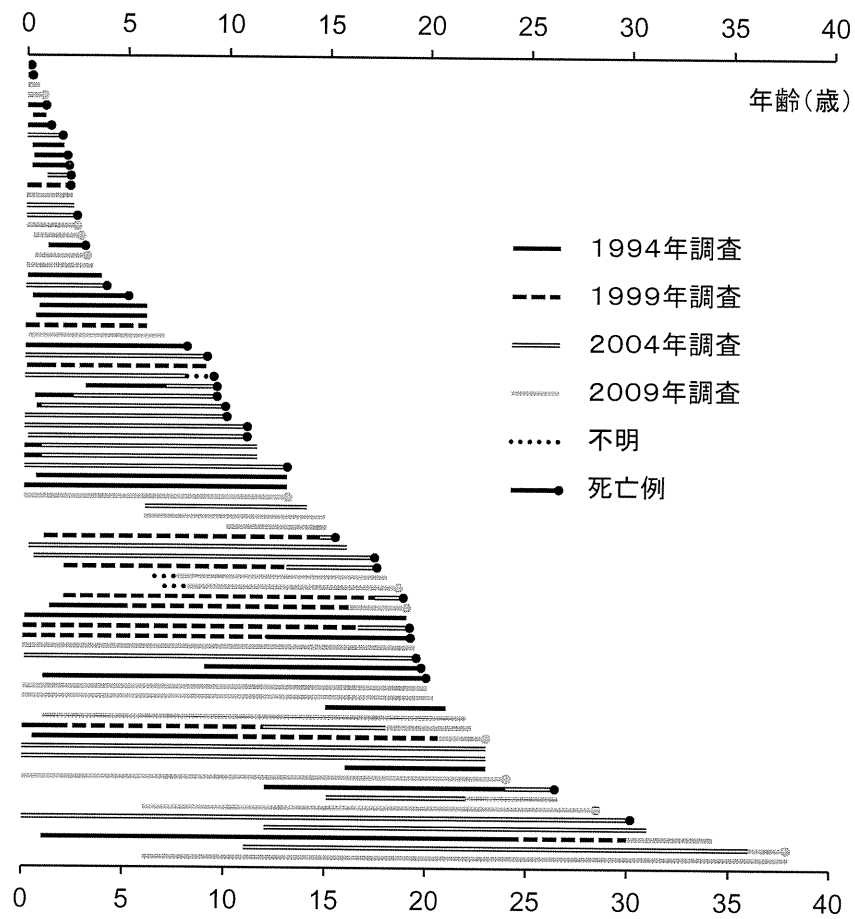


図4 発症年齢と観察期間

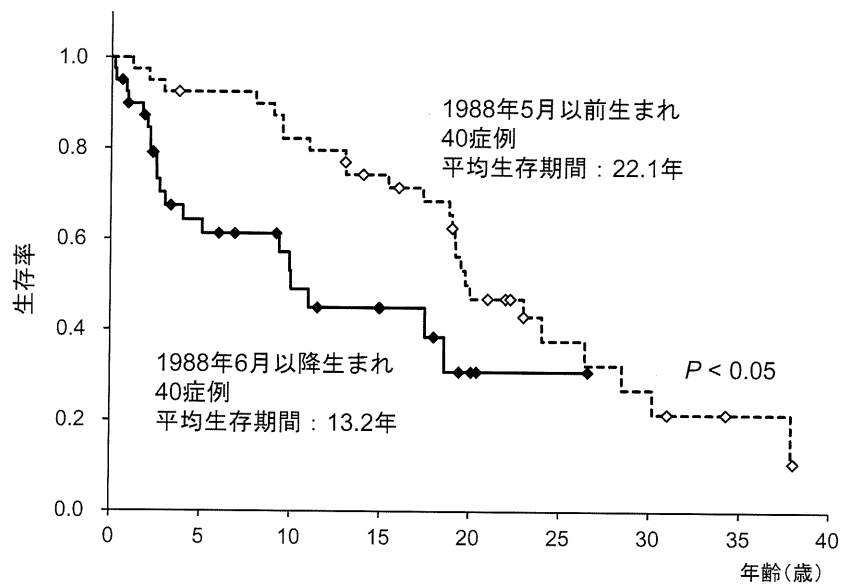


図5 生存曲線

ことが理由と思われる。アジア人種の膵嚢胞線維症は Phe508del(Δ F508)変異のホモ接合体の白人患者に比べてより重症だとする報告¹²⁾があり、今後、重症例の病態、遺伝型などの特徴を解析する必要がある。

現在、米国の膵嚢胞線維症の半数は、30歳

代後半まで生きる。この予後の改善は、ドルナーゼアルファとトブラマイシンの吸入療法を基本とした治療の標準化と、新生児スクリーニング検査の義務化によるところが大きいとされている¹³⁾。わが国の膵嚢胞線維症患者の予後を改善していくためには、早期に診断し、呼吸

器感染の予防と治療，栄養状態の維持治療を開始する必要がある。

診断に関しては，18症例中14症例に遺伝子解析が行われ，20アレルに CFTR 遺伝子変異が検出されていた。前回(2004年)調査(17症例中8症例の検索で11アレルに変異検出)に比べて，遺伝子解析が行われる症例が増えている。鼻粘膜拭い液から抽出した CFTR mRNA の解析によって dele 16-17b のヘテロ接合体の検出が可能となる¹⁴⁾などの進歩が見られる。しかし，日本人の CFTR 遺伝子変異は稀な変異がほとんどであるため，全エクソンのシーケンス解析を必要とし，多大な労力と費用を要する⁸⁾。現状では，遺伝子解析による早期診断は困難である。

確定診断の条件である汗中 Cl⁻ 濃度の測定が全ての症例で実施されていた。汗試験では，発汗から測定までの間の水の蒸発を最小限に抑える必要がある。欧米における標準法であるピロカルピンイオン導入法は，機器を輸入する必要があるほか，熟練が必要とされる。我々の施設で開発した指先汗クロール試験¹⁵⁾は，微量の発汗(0.1 mg レベル)を簡単に正確に測定できる，自然発汗により測定が可能である，汗の採取が短時間(10分)で済む，被検者の負担が少ないので繰り返して測定できる，といった利点がある。乳幼児でも，手指の代わりに足の親指の指腹を用いて測定ができるため，普及が期待できる。

治療に関しては，主な死因である緑膿菌および黄色ブドウ球菌による呼吸器感染に対して適切な対処が必要である。欧米で有効性が確かめられているドルナーゼアルファと tobramycin の吸入薬が近い将来に販売されるようになる見込みであり，その効果が期待される。治療費については，嚢胞性線維症として小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患に含まれているため，18歳未満であれば補助を受けられる。しかし，成人症例では，重度心身障害者医療費助成制度以外の制度はなく，対象が一部に限られる。今後，医療費の公費負担を求めていく必要がある。

E. 結論

第4回全国疫学調査の二次調査で回収された18症例の個人調査票の解析を行った。繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し，同時に栄養状態が悪化し，入院治療を必要とする期間が徐々に長くなり，10～30歳に呼吸不全で死亡する症例が多かった。一方で，乳幼児期に死亡する超重症例が存在することがわかった。

F. 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 成瀬 達，石黒 洋，玉腰暁子，吉村邦彦，広田昌彦，大槻 眞 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査 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17年度～19年度総合研究報告書 2008: 205-215.
4. 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班 大槻眞，成瀬 達，編 膵嚢胞線維症の診療の手引き アークメディア(東京)2008.
5. 成瀬 達，石黒 洋，山本明子，吉村邦彦，辻一郎，栗山進一，下瀬川 徹，菊田和宏 第4回膵嚢胞性線維症全国疫学調査(一次調査の集計) 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22年度総括・分担研究報告書 2011: 297-304.
6. 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.
7. Koyano S, Hirano Y, Nagamori T, Tanno S, Murono K, Fujieda K. A rare mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

- gene in a recurrent pancreatitis patient without respiratory symptoms. *Pancreas* 2010; 39: 686-7.
- 8 吉村邦彦 Cystic fibrosis 日本胸部臨床 2010; 69: 723-733.
- 9 Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD)-the end stage of progressive insulin deficiency. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 747-60.
- 10 Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957-69.
- 11 Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522-37.
- 12 McCormick J, Ogston SA, Sims EJ, Mehta A. Asians with cystic fibrosis in the UK have worse disease outcomes than clinic matched white homozygous delta F508 controls. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 53-8.
- 13 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.
- 14 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 洪 繁, 藤木理代, 丸山慎介, 柳元孝介, 伊藤 治, 中島守夫, 成瀬 達 日本人嚢胞性線維症1症例のCFTR 遺伝子解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腺疾患に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書 2011: 319-324.
- 15 中莖みゆき, 石黒 洋, 代田桂一, 山本明子, 洪 繁, 後藤秀実, 藤木理代, 近藤孝晴, 遠藤 彰, 成瀬 達 汗中クロライド濃度の簡便な測定法の開発 *脾臓* 2008; 23: 486-493.
- 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
- 謝辞
- 第4回嚢胞性線維症全国疫学調査にご協力頂きました患者様ならびに先生方に深謝致します。
- (株)日立製作所日立総合病院小児科, JA 愛知厚生連安城更生病院小児科, JA 愛知厚生連海南病院小児科, 愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科, JA 愛知厚生連豊田厚生病院小児科, JA 茨城県厚生連・総合病院取手協同病院小児科, JA 広島県厚生連尾道総合病院小児科, JA 広島県厚生連廣島総合病院小児科, JA 佐野厚生連佐野厚生総合病院小児科, JA 三重厚生連松阪中央総合病院小児科, JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院小児科, JA 秋田県厚生連秋田組合総合病院小児科, JA 秋田県厚生連平鹿総合病院小児科, JA 秋田県厚生連由利組合総合病院小児科, JA 上都賀厚生連上都賀総合病院小児科, JA 新潟厚生連佐渡総合病院小児科, JA 新潟厚生連長岡中央総合病院小児科, JA 神奈川県厚生連伊勢原協同病院小児科, JA 神奈川県厚生連相模原協同病院小児科, JA 長野厚生連佐久総合病院小児科, JA 長野厚生連篠ノ井総合病院小児科, JA 長野厚生連北信総合病院小児科, JA 富山厚生連高岡病院小児科, JA 福島県厚生連白河厚生総合病院小児科, JA 北海道厚生連札幌厚生病院小児科, JA 北海道厚生連帯広厚生病院小児科, NTT 東日本関東病院小児科, いわき市立総合磐城共立病院小児科, カレスアライアンス日鋼記念病院小児科, さいたま市立病院小児科, さいたま赤十字病院小児科, さぬき市民病院小児科, ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院小児科, ト

ヨタ記念病院小児科，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，旭川医科大学病院小児科，旭川赤十字病院小児科，伊勢崎市民病院小児科，一宮市立市民病院小児科，茨城県立中央病院小児科，宇和島市立宇和島病院小児科，永頼会松山市民病院小児科，越谷市立病院小児科，横須賀市立市民病院小児科，横浜市立みなと赤十字病院小児科，横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科，王子総合病院小児科，岡崎市民病院小児科，沖縄県立中部病院小児科，沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科，沖縄徳洲会静岡徳洲会病院小児科，温知会会津中央病院小児科，下関市立中央病院小児科，茅ヶ崎市立病院小児科，関西医科大学附属滝井病院小児科，関西医科大学附属枚方病院小児科，関西電力病院小児科，岩見沢市立総合病院小児科，岩手医科大学附属病院小児科，岩手県立宮古病院小児科，岩手県立大船渡病院小児科，岐阜県総合医療センター小児科，岐阜県立多治見病院小児科，岐阜大学医学部附属病院小児科，気仙沼市立病院小児科，宮崎県立延岡病院小児科，宮崎県立宮崎病院小児科，宮崎大学医学部附属病院小児科，京都市立病院小児科，京都社会事業財団京都桂病院小児科，京都大学医学部附属病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，桐生厚生総合病院小児科，近畿大学医学部奈良病院小児外科，近畿大学医学部附属病院小児科，近江八幡市立総合医療センター小児科，金沢医科大学病院小児科，金沢大学医学部附属病院小児科，九州厚生年金病院小児科，九州大学病院小児科，熊本赤十字病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科，群馬大学医学部附属病院小児科，健和会大手町病院小児科，県立広島病院小児科，公立置賜総合病院小児科，公立陶生病院小児科，公立南丹病院小児科，公立能登総合病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，公立豊岡病院組合立豊岡病院小児科，厚生会木沢記念病院小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，弘前大学医学部附属病院小児科，恒昭会藍野病院小児科，甲府市立甲府病院小児科，香川県立中央病院小児科，高岡市民病院小児科，

高松市民病院小児科，高松赤十字病院小児科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター小児科，高知赤十字病院小児科，高槻赤十字病院小児科，高邦会高木病院小児科，国家公務員共済組合横須賀共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜栄共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜南共済病院小児科，国家公務員共済組合虎の門病院小児科，国家公務員共済組合呉共済病院小児科，国家公務員共済組合浜の町病院小児科，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科，国保松戸市立病院小児科，国保直営総合病院君津中央病院小児科，国民健康保険日高総合病院小児科，国立循環器病センター小児科，国立成育医療センター小児科，国立病院機構さいがた病院小児科，国立病院機構愛媛病院小児科，国立病院機構茨城東病院小児科，国立病院機構宇多野病院小児科，国立病院機構宇都宮病院小児科，国立病院機構横浜医療センター小児科，国立病院機構下志津病院小児科，国立病院機構関門医療センター小児科，国立病院機構嬉野医療センター小児科，国立病院機構宮城病院小児科，国立病院機構金沢医療センター小児科，国立病院機構九州がんセンター小児科，国立病院機構九州医療センター小児科，国立病院機構熊本再春荘病院，国立病院機構呉医療センター小児科，国立病院機構広島西医療センター小児科，国立病院機構香川小児病院小児科，国立病院機構災害医療センター小児科，国立病院機構山陽病院小児科，国立病院機構小倉病院小児科，国立病院機構松江病院小児科，国立病院機構水戸医療センター小児科，国立病院機構西新潟中央病院小児科，国立病院機構西多賀病院小児科，国立病院機構西別府病院小児科，国立病院機構静岡医療センター小児科，国立病院機構仙台医療センター小児科，国立病院機構千葉医療センター小児科，国立病院機構相模原病院小児科，国立病院機構大阪医療センター小児科，国立病院機構大阪南医療センター小児科，国立病院機構長崎医療センター小児科，国立病院機構長野病院小児科，国立病院機構長良医療センター小児科，国立病院機構鳥取医療センター小児科，国立病院機構刀根山病院小児神経内科，国立病院機構東京医療センター

小児科，国立病院機構東広島医療センター小児科，国立病院機構東佐賀病院小児科，国立病院機構東埼玉病院小児科，国立病院機構栃木病院小児科，国立病院機構南九州病院小児科，国立病院機構肥前精神医療センター小児科(精神科)，国立病院機構姫路医療センター小児科，国立病院機構舞鶴医療センター小児科，国立病院機構福岡東医療センター小児科，国立病院機構福島病院小児科，国立病院機構兵庫中央病院小児科，国立病院機構別府医療センター小児科，国立病院機構名古屋医療センター小児科，国立病院機構琉球病院小児科，佐賀県立病院好生館小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，砂川市立病院小児科，済生会横浜市東部病院小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会山形済生病院小児科，済生会松阪総合病院小児科，済生会新潟第二病院小児科，堺市立堺病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉県済生会川口総合病院小児科，埼玉社会保険病院小児科，札幌医科大学附属病院小児科，三井記念病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，三重大学医学部附属病院小児科，三豊総合病院小児科，山形県立新庄病院小児科，山形県立中央病院小児科，山形市立病院済生館小児科，山形大学医学部附属病院小児科，山口県立総合医療センター小児科，山口大学医学部附属病院小児科，産業医科大学病院小児科，市立旭川病院小児科，市立伊勢総合病院小児科，市立伊丹病院小児科，市立札幌病院小児科，市立四日市病院小児科，市立秋田総合病院小児科，市立長浜病院小児科，市立砺波総合病院小児科，市立島田市民病院小児科，市立函館病院小児科，私学共済事業団東京臨海病院小児科，慈泉会相澤病院小児科，自衛隊中央病院小児科，東京警察病院小児科，鹿児島市立病院小児科，鹿児島大学医学部・歯学部附属病院小児科，社会保険中京病院小児科，社会保険徳山中央病院小児科，社会保険中央総合病院小児科，秋田赤十字病院小児科，秋田大学医学部附属病院小児科，住友病院小児科，春日井市民病院小児科，駿河台日本大学病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科，順天堂

大学医学部附属順天堂浦安病院小児科，順天堂大学医学部附属練馬病院小児科，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科，小樽市立小樽病院小児科，小田原市立病院小児科，小牧市民病院小児科，昭和社会今給黎総合病院小児科，昭和大学横浜市北部病院小児科，昭和大学藤が丘病院小児科，昭和大学病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，松山赤十字病院小児科，沼津市立病院小児科，常仁会牛久愛和総合病院小児科，信州大学医学部附属病院小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立中央病院小児科，新潟市民病院小児科，新潟大学医歯学総合病院小児科，神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，神戸市立医療センター中央市民病院小児科，神戸大学医学部附属病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，吹田市民病院小児科，水戸済生会総合病院小児科，水戸赤十字病院小児科，成田赤十字病院小児科，星ヶ丘厚生年金病院小児科，星総合病院小児科，生長会ベルランド総合病院小児科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科，聖隷佐倉市民病院小児科，聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院小児科，聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院小児科，聖路加国際病院小児科，西尾市民病院小児科，誠光会草津総合病院小児科，青森県立中央病院小児科，青森市民病院小児科，青梅市立総合病院小児科，静岡県立総合病院小児科，静岡済生会総合病院小児科，静岡市立清水病院小児科，静岡市立静岡病院小児科，静岡赤十字病院小児科，石川県立中央病院小児科，仙台市立病院小児科，仙台赤十字病院小児科，千葉県済生会習志野病院小児科，千葉大学医学部附属病院小児科，川口市立医療センター小児科，川崎医科大学附属川崎病院小児科，川崎医科大学附属病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，浅ノ川浅ノ川総合病院小児科，船橋市立医療センター小児科，前橋赤十字病院小児科，蘇西厚生会松波総合病院小児科，倉敷中央病院小児科，壮幸会行田総合病院小児科，総合病院岡山赤十字病院小児科，総合病院釧路赤十字病院小児科，総合病院国保旭中央病院小児科，総合病院高山赤十字病院小児科，総合病院山口赤十字病院小児科，足利赤十

字病院小児科，太田綜合病院附属太田西ノ内病院小児科，袋井市立袋井市民病院小児科，大館市立総合病院小児科，大原綜合病院小児科，大阪医科大学附属病院小児科，大阪厚生年金病院小児科，大阪市立大学医学部附属病院小児科，大阪大学医学部附属病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，大阪府済生会吹田病院小児科，大阪府済生会泉尾病院小児科，大阪府済生会中津病院小児科，大阪府済生会野江病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科，大阪府立精神医療センター松心園児童精神科，大崎市民病院小児科，大樹会総合病院回生病院小児科，大津市民病院小児科，大分県立病院小児科，大分大学医学部附属病院小児科，大和市立病院小児科，筑波メディカルセンター病院小児科，筑波記念会筑波記念病院小児科，長崎大学病院小児科，長崎大学病院呼吸器内科，長野赤十字病院小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取赤十字病院小児科，鳥取大学医学部附属病院小児科，津山慈風会津山中央病院小児科，津島市民病院小児科，鶴岡市立荘内病院小児科，帝京大学ちば総合医療センター小児科，帝京大学医学部附属溝口病院小児科，帝京大学医学部附属病院小児科，鉄蕉会亀田総合病院小児科，天理よろづ相談所病院小児科，島根県立中央病院小児科，島根大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属病院小児科，東海大学八王子病院小児科，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，東京医科大学八王子医療センター小児科，東京医科大学茨城医療センター小児科，東京厚生年金病院小児科，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科，東京慈恵会医科大学附属病院小児科，東京大学医学部附属病院小児科，東京都済生会中央病院小児科，東京都立駒込病院小児科，東京都立広尾病院小児科，東京都立大塚病院小児科，東京都立豊島病院小児科，東光会戸田中央総合病院小児科，東大阪市立総合病院小児科，東邦大学医療センター大橋病院小児科，東邦大学医療センター大森病院小児科，董仙会恵寿総合病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，藤田保健衛生大学病院小児科，

徳洲会八尾徳洲会総合病院小児科，徳洲会福岡徳洲会病院小児科，徳島赤十字病院小児科，徳島大学病院小児科，那覇市立病院小児科，日本医科大学多摩永山病院小児科，日本医科大学千葉北総病院小児科，日本医科大学付属病院小児科，日本海員掖済会名古屋掖済会病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，日本大学医学部付属板橋病院小児科，日本郵政東京通信病院小児科，函館厚生院函館五稜郭病院小児科，函館厚生院函館中央病院小児科，飯田市立病院小児科，磐田市立総合病院小児科，彦根市立病院小児科，姫路赤十字病院小児科，富山県立中央病院小児科，富山赤十字病院小児科，富山大学附属病院小児科，武蔵野赤十字病院小児科，福井県済生会病院小児科，福井赤十字病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，福岡大学病院小児科，福山市民病院小児科，福島県立医科大学附属病院小児科，兵庫医科大学病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，兵庫県立淡路病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，平塚市民病院小児科，米沢市立病院小児科，芳賀赤十字病院小児科，豊橋市民病院小児科，豊川市民病院小児科，豊中市立豊中病院小児科，鳳生会成田病院小児科，北海道大学病院小児科，北九州市立八幡病院小児科，北里研究所メディカルセンター病院小児科，北里大学病院小児科，麻生飯塚病院小児科，枚方療育園小児科，名古屋市立大学病院小児科，名古屋大学医学部附属病院小児科，名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科，名古屋第一赤十字病院小児科，名古屋第二赤十字病院小児科，名鉄病院小児科，明芳会横浜旭中央総合病院小児科，明芳会板橋中央総合病院小児科，明和会中通総合病院小児科，木下会千葉西総合病院小児科，淀川キリスト教病院小児科，洛和会音羽病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，琉球大学医学部附属病院小児科，労働者健康福祉機構横浜労災病院小児科，労働者健康福祉機構岡山労災病院小児科，労働者健康福祉機構関西労災病院小児科，労働者健康福祉機構関東労災病院小児科，労働者健康福祉機構九州労災病院小児科，労働者健康福祉機構釧路労災病院小児科，労働者健

康福祉機構大阪労災病院小児科，労働者健康福祉機構中国労災病院小児科，労働者健康福祉機構中部労災病院小児科，労働者健康福祉機構東北労災病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科，獨協医科大学越谷病院小児科，獨協医科大学病院小児科，盡誠会宮本病院小児科，茨城県立医療大学付属病院小児科，関西医科大学附属男山病院小児科，久留米大学医療センター小児科，近畿大学医学部堺病院小児科，国際医療福祉大学三田病院小児科，国際医療福祉大学熱海病院小児科，昭和大学附属豊洲病院小児科，東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科，東京女子医科大学附属八千代医療センター小児科，東邦大学医療センター佐倉病院小児科，日本医科大学武蔵小杉病院小児科，日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科，福岡大学筑紫病院小児科，北海道医療大学病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，あいち小児保健医療総合センター小児外科，栄寿会古賀小児科内科病院小児科，沖縄小児発達センター小児科，岩手愛児会もりおかこども病院小児科，宮城県立こども病院小児科，埼玉県立小児医療センター小児科，埼玉県立小児医療センター感染免疫科，小児愛育協会附属愛育病院小児科，人天会鹿児島こども病院小児科，静岡県立こども病院小児外科，大日会太陽こども病院小児科，土屋小児病院小児科，藤本育成会大分こども病院小児科，たちばな会重症心身障害児(者)施設オレンジ学園小児科，ともえ会重症心身障害児施設子鹿学園小児科，はまぐみ小児療育センター小児科，ひのみね学園・ひのみね療育園小児科，ゆうかり学園ゆうかり医療療育センター小児科，ロザリオの聖母会聖母療育園小児科，わかば療育園小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園小児科，茨城県立こども福祉医療センター小児科，沖縄県社会福祉事業団沖縄療育園小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科，五和会重症心身障害児施設名護療育園小児科，広島県立障害者リハビリテーションセンター医療センター小児科，高知県立療

育福祉センター小児科，高邦福祉会柳川療育センター小児科，国立身体障害者リハビリテーションセンター病院小児科，埼玉療育友の会埼玉療育園小児科，三篠会重症心身障害児施設ソレイユ川崎小児科，三篠会重症心身障害児施設鈴が峰小児科，山形県立総合療育訓練センター小児科，志友会芦北学園発達医療センター小児科，志友会江津湖療育園発達医療センター小児科，慈永会重症心身障害児(者)施設はまゆう療育園小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，重症心身障害児施設はんな・さわらび療育園小児科，重症心身障害児施設久山療育園小児科，重症心身障害児施設四天王寺和らぎ苑小児科，重症心身障害児施設千葉市桜木園小児科，松原愛育会石川療育センター小児科，新生会みちのく療育園小児科，大阪府立母子保健総合医療センター小児科，長崎県立こども医療福祉センター小児科，鳥取県立総合療育センター小児科，鶴風会東京小児療育病院・みどり愛育園小児科，東京都立東大和療育センター小児科，東京都立府中療育センター小児科，東京都立北療育医療センター小児科，東京都立東部療育センター小児科，福井県こども療育センター小児科，福島県総合療育センター小児科，母子愛育会総合母子保健センター愛育病院小児科，方城福祉会重症心身障害児(者)施設方城療育園小児科，北海道療育園美幌療育病院，北九州市立総合療育センター小児科，明和会ペリネイト母と子の病院小児科，陽光福祉会エコ療育園小児科，和歌山つくし医療福祉センター小児科，東北大学医学部附属病院小児科，東北大学医学部附属病院呼吸器内科，自治医科大学附属病院移植外科，自治医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児集中治療部，自治医科大学医学部小児科学教室，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科，国立病院機構福山医療センター小児科，筑波大学附属病院小児科，福井県立病院小児科，NTT 東日本札幌病院小児科，日産厚生会玉川病院呼吸器科，埼玉県立循環器・呼吸器センター呼吸器内科，大森赤十字病院呼吸器内科，協仁会小松病院小児科

事務局使用欄	膵嚢胞線維症全国疫学調査個人票	記載日 2010年__月__日	記載者氏名： _____
(通し番号)	貴施設名： _____	診療科： 1. 小児科 2. その他 (_____)	
	所在地： _____		

調査票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、またはご記入ください。

患者イニシャル (姓、名)	(姓) _____ (名) _____	性別	1. 男 2. 女	貴施設 カルテ番号	
生年月日	年 月 日	患者現住所	都道府県・不明		

----- (切り取り線：事務局にて切り取ります。) -----

事務局使用欄 (通し番号)	生年月	年 月	性別	1. 男 2. 女
	患者現住所	都道府県・不明		
前回までの調査の登録	1. なし 2. 2004年調査 3. 1999年調査 4. 1994年調査 5. 不明			
家族内発症	1. なし 2. あり (続柄 a.父 b.母 c.兄 d.弟 e.姉 f.妹 g.その他)			
医療費の公費負担	1. なし 2. あり [a. 特定疾患治療研究費 (_____)、 b. その他 (_____)] 3. 不明			
受療状況 (最近1年間)	1. 主に入院 (_____ ヶ月/年) 2. 主に通院 (_____ 回/月) 3. 入院と通院 4. 転院 (転院先 _____) 5. 死亡 (_____ 年 月) 6. 不明			
過去の受療状況	年齢	入院期間	主な入院理由、症状	
	0～5歳	(_____ ヶ月/年)		
	6～10歳	(_____ ヶ月/年)		
	11～15歳	(_____ ヶ月/年)		
	16～20歳	(_____ ヶ月/年)		
初診医療機関	1. 貴施設 3. 不明	推定発症年月	年 月 ・ 不明	
	2. 他施設(_____)	貴施設初診年月	年 月 ・ 不明	
診断した医療機関	1. 貴施設 3. 不明	診断年月	年 月 ・ 不明	
	2. 他施設(_____)			
出生時の身長と体重 (_____) cm (_____) kg	母子手帳の成長曲線など、発育の経過がわかる資料がありましたら、匿名の上、コピーを添付していただければ有難く存じます。			
現在の身長と体重 (_____) cm (_____) kg				
診断基準を満たす項目	a. 発汗試験の異常 b. 膵外分泌不全 c. 呼吸器症状 d. その他 (胎便性イレウス、家族歴)			
症状	有無	初発年齢	現在の状況 (発症時と比較)	
消化器 症状	胎便性イレウス	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	脂肪便	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	栄養不良	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	膵炎発作	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	便秘	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
呼吸器 症状	呼吸困難	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	繰り返す感染	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	副鼻腔炎	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	気管支拡張症	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	樽状胸郭	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明