

## 汗の塩分濃度と膵臓の機能

### Sweat chloride concentration and pancreatic exocrine function

石 黒 洋\* \*\*  
衣 蘭 娟\*\*  
近 藤 志 保\*\*

山 本 明 子\* \*\*  
石 黒 真理子\*\*  
持 丸 由 香\*\*

中 莖 みゆき\* \*\*  
山 口 誠\*\*

Hiroshi ISHIGURO  
Lanjuan YI  
Shiho KONDO

Akiko YAMAMOTO  
Mariko ISHIGURO  
Yuka MOCHIMARU

Miyuki NAKAKUKI  
Makoto YAMAGUCHI

Excretion of hypotonic sweat by eccrine sweat gland is achieved by re-absorption of NaCl by sweat duct which is an important function to prevent the salt loss and heat prostration. The  $\text{Cl}^-$  transport by sweat duct is mediated by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) anion channel. *CFTR* is the causative gene for cystic fibrosis, an autosomal recessive genetic disease. CFTR functions as a cAMP-dependent anion channel localized in the apical membrane of various epithelia. Loss of function due to severe mutations in both alleles causes typical cystic fibrosis characterized by dehydrated, thick, and viscous luminal fluid/mucus in the respiratory and gastrointestinal tract, pancreatic duct, and vas deferens. Cystic fibrosis is the most common genetic disease in Caucasians (1 per ~3,000 births) but it is rare in the Asian population including Japanese (1 per ~1.5 million). A compound heterozygote of mutations/polymorphisms (causing a mild dysfunction of CFTR) involves a risk of developing CFTR-related diseases (or atypical cystic fibrosis) such as chronic pancreatitis and male infertility due to congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD). Recent studies suggest that CFTR mutations/polymorphisms are frequently found in Japanese patients with chronic pancreatitis, CBAVD and diffuse panbronchiolitis.  $\text{Cl}^-$  concentration in the sweat is a useful measure of CFTR function in human. The sweat  $[\text{Cl}^-]$  in healthy subjects is correlated with ages. High levels ( $>60 \text{ mM}$ ) of sweat  $[\text{Cl}^-]$  suggest the dysfunction of CFTR.

### 汗腺の機能

皮膚の汗腺には、エクリン腺とアポクリン腺の2種類がある。アポクリン腺は、腋窩などに多く、体臭のもととなるタンパク質などを分泌する。エクリン腺は、暑い時、運動した時、緊張した時、辛いものを食べた時などに、塩分を含む汗を分泌する。以後、本稿で述べる発汗は、エクリン腺からの発汗を指す。エクリン腺は、ヒトでは約250万個あるとされており、からだ中に存在するが、特に、手掌、足底、前額部、頬部の皮膚に多い。手掌では、 $1 \text{ cm}^2$ あたり約350個あるとされる。発汗は、

皮膚と呼吸気道からの不感蒸泄とともに体温調節に重要な役割をはたしている。不感蒸泄があまり変動しない（成人で $\sim 900 \text{ g} / \text{日}$ ）のに対して、発汗量は大きく変動する。ヒトは、生物界で最も発汗量が多く（最大で $2 \sim 4 \text{ L} / \text{日}$ ）、馬がこれに続く。

エクリン腺からの発汗には、精神性発汗（緊張した時の発汗）と温熱性発汗（気温が高い時や運動した時の発汗）の2種類があり、発汗する部位が異なる（Kuno, 1956; 久野, 1968）。精神性発汗は、手掌、足底、指腹、腋窩に多く、手背や体幹には少ない。指先の皮膚の柔軟性を保つために、少量の発汗は絶え間なく続いている

---

\* 名古屋大学総合保健体育科学センター  
\*\* 名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学  
\* Research Center of Health, Physical Fitness, and Sports, Nagoya University  
\*\* Laboratory of Human Nutrition, Nagoya University Graduate School of Medicine

が、緊張すると大脳皮質のコントロール下で瞬時に発汗量が増え、緊張がとけると瞬時に停止する。一方、温熱性発汗は、手掌と足底を除く全身に起こる。間脳視床下部の体温調節中枢でコントロールされており、体温が上がってから発汗が増えるまでやや時間がかかる。全身にエクリン腺による温熱性発汗が見られるのは、生物界でヒトと類人猿だけである。精神性発汗であっても温熱性発汗であっても、左右対称に起こり、例えば、左右の手の指先の同じ部位の発汗量（発汗スピード）はほぼ同じであることがわかっている。

### 汗中の塩化物イオン濃度の調節

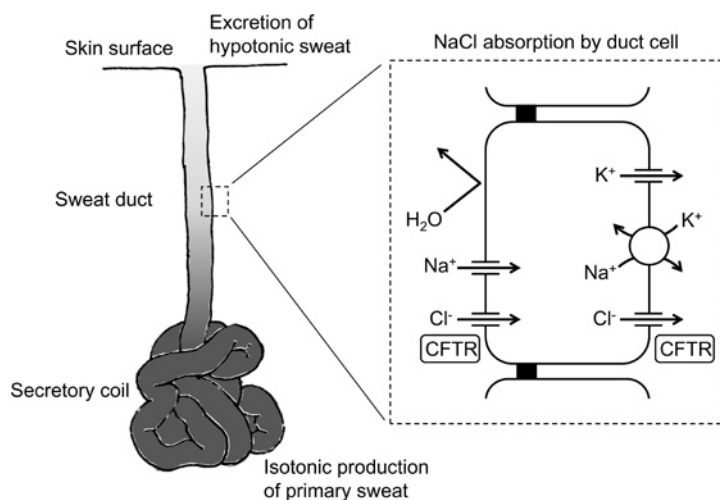
汗が塩辛いのは、汗が皮膚の表面に排出された後で水分が蒸発するため、皮膚に出たばかりの汗の塩化ナトリウム (NaCl) 濃度はそれほど高くない。汗は、主に交感神経の刺激により、等張の primary sweat として汗腺の secretory coil から分泌される (Figure 1)。汗腺の導管 (sweat duct) を通過する間に、導管の上皮細胞を介して塩化物イオン ( $\text{Cl}^-$ ) とナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) が再吸収されるが、水は再吸収されない (Quinton, 1999a)。そのため、正常人の汗は低浸透圧 (低張) で  $\text{Cl}^-$  濃度は 20 ~ 30 mM 程度 (血液や体液の 5 ~ 7 分の 1) となる。これは、発汗量が多い時にも、塩分を失わないようにする重要な機能である。ただし、sweat duct が NaCl を再吸収する能力には限界があり、発汗量が増えると NaCl 濃

度が高くなる (Ikai *et al.*, 1969)。非常に激しい運動をして大量の発汗をした時には、汗の NaCl 濃度は高く、1 リットル中に 2 ~ 3 グラムの NaCl が含まれることがある。このような場合は、水分と併せて塩分を補給する必要がある。

発汗における NaCl の再吸収に最も重要な役割を果たしているのが、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) である。後に述べる cystic fibrosis (CF; 嚢胞性線維症) の原因分子として発見された (Riordan *et al.*, 1989) CFTR は、全身の上皮膜の管腔膜 (頂部膜: apical membrane) に存在する陰イオンチャネルである。sweat duct では、CFTR を介して  $\text{Cl}^-$  が吸収され、かつ、水の透過性が低いいため、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度は CFTR 機能を反映する (Quinton, 1999a)。60 mM 以上の高値は、CFTR の機能異常を強く示唆する。

### 汗中の $\text{Cl}^-$ 濃度の測定

汗中  $\text{Cl}^-$  濃度を正確に測定するためには、皮膚に排出された汗の水分が蒸発してしまわないように発汗量を正確に測定すること、 $\text{Cl}^-$  含有量の正確な測定のために十分な量の発汗を促すことが重要である。欧米の標準法であるピロカルピンイオン導入法 (Gibson and Cooke, 1959) では、前腕の掌側と背側に電極を置き微弱な電圧を与えることでピロカルピンを皮下に浸透させて発汗を促し、ろ紙を用いて汗を採取する。温熱性発汗の部位



**Figure 1.** Generation of hypotonic sweat by human sweat gland. Secretory coil produces isotonic primary sweat by regulation with sympathetic nerve. As the sweat flows through sweat duct, NaCl is absorbed by duct epithelium. Because water permeability of sweat duct is relatively low, hypotonic sweat is excreted. Transepithelial  $\text{Cl}^-$  transport by sweat duct is mediated by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) anion channel.

である。通電による熱傷が起こりうるほか、正確な検査のためには75 mg以上の汗を採取することが必要とされるなど、嚢胞性線維症の拠点施設での施行が推奨されている (Wang and Freedman, 2002)。わが国でも一部の施設で用いられているが (腓嚢胞性線維症の診療の手引き 2008; 吉村, 2010)、装置が未承認のため普及していない。

我々の教室では、左右の指先 (指腹) の同じ部位からの発汗量がほぼ等しいこと (Tsuda *et al.*, 2000; 寺澤ほか, 2001) を利用した簡便な方法で汗中  $\text{Cl}^-$  濃度を測定している (Naruse *et al.*, 2004; 中莖ほか, 2008)。片側の親指の指腹からの自然発汗率をデジタル発汗計 (Kenz Perspiro 201、スズケン) で測定し、対側の親指の指腹から採取した汗の  $\text{Cl}^-$  量を測定して、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度を求める (Figure 2A)。 $\text{Cl}^-$  量の測定には、キャピラリー電気泳動装置あるいは高感度  $\text{Cl}^-$  電極を用いる。精神性発汗の部位である。Figure 2B は測定例であり、10分間の発汗率の経過を示す。発汗計のプロブの有効面積は  $1\text{ cm}^2$  である。同時に、他方の手の親指と人差し指で、蒸留水 (100 $\mu\text{l}$ ) の入ったポリプロピレン製のチューブを、蒸留水が常に親指の指腹に接するようにして、10分間保持させ、指腹から蒸留水中に溶け出す汗を採取する。幼児のように、手でチューブを安定して保持することが難しい場合は、足の親指の指腹を用いる (中莖ほか, 2008)。

我々の教室では、キャピラリー電気泳動装置として Bio-Rad 社製 BioFocus を用いている。キャピラリー電気

泳動では、 $\text{Cl}^-$  の泳動ピークの面積からサンプル中の  $\text{Cl}^-$  濃度を算出するので、特異度が高く正確な測定が可能である (Kaniensky *et al.*, 1999)。しかし、装置を保有している施設に限られるため、高感度  $\text{Cl}^-$  電極を用いるのが实际的であろう。我々の教室では、ラジオメーター社製 PHM250 Ion Analyzer、電極はラジオメーター社製の高感度  $\text{Cl}^-$  電極 (ISH/HS25Cl) と参照電極 (REF601) を用いている。微量な  $\text{Cl}^-$  濃度を測定するため、電極を蒸留水でなく 0.01M の  $\text{KNO}_3$  溶液内に静置して、サンプルを加えたことによる電位の変化を測定する。遮光する必要があり、また、気温などの影響を受けやすいため、測定日毎に検量線を作成する。 $\text{Cl}^-$  電極の分解能は 0.3mV であり、平均的な発汗量の場合、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度として約 0.01mM の違いを検出できる。

Figure 2C は、健常正常人73名 (男性56名、女性17名、19歳~70歳、平均37.3歳) の汗中  $\text{Cl}^-$  濃度の分布である。平均は38mM、年齢と相関している。ピロカルピンイオン導入法による検討 (平均30mM、Hanawa *et al.*, 1978; Hirai *et al.*, 1987) よりも高い。この違いは、汗を採取する部位の違いによるものと推定される。親指の指腹の発汗は精神性発汗、ピロカルピンイオン導入法で汗を採取する前腕屈側の皮膚の発汗は温熱性発汗である。Ikai ら (1969) は、手掌の精神性発汗は、躯幹の温熱性発汗に比べて、より  $\text{Cl}^-$  濃度が高いと報告している。また、15歳以下と16歳以上のデータを比較している。躯幹の発汗では16歳以上の方が  $\text{Cl}^-$  濃度が高かったが、手掌の発

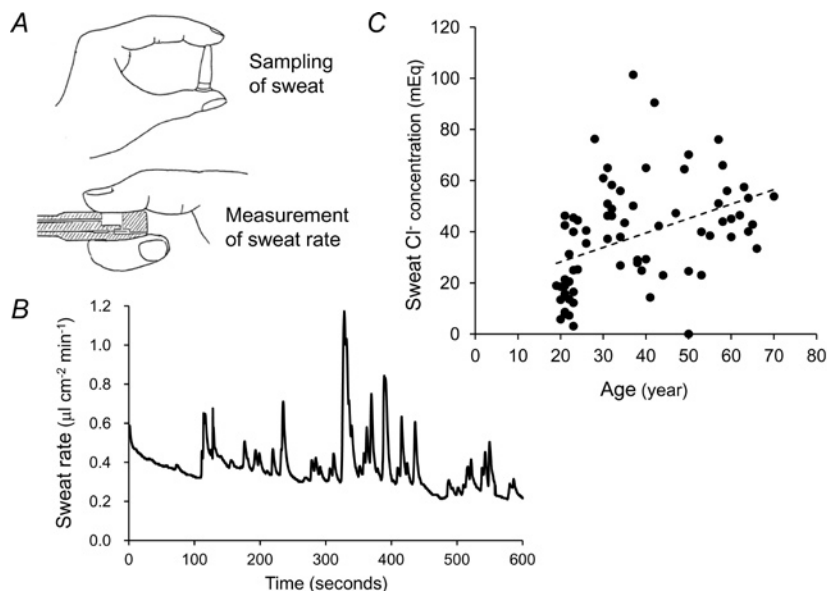


Figure 2. Measurement of chloride concentrations of insensible sweat collected from thumb. A: Simultaneous sampling of sweat and measurement of sweat rate of the left and right thumbs. B: An example of the time course of sweat rate. C: Sweat  $\text{Cl}^-$  concentration with reference to the age in healthy subjects ( $n = 73$ ,  $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ).

汗では年齢による違いは無かったとしている。我々の検討では、対象が全て19歳以上であり、年齢と汗中  $\text{Cl}^-$  濃度に相関がみられた。

次項以降に述べるような嚢胞性線維症とその関連疾患が疑われる場合には、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度を測定して CFTR 機能を評価することが、早期診断に有用と考えられる。本方法は、微量の発汗 (0.1mg 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。

### 嚢胞性線維症と CFTR

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: CF) は、CFTR の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性の全身疾患である。CFTR の両方のアレルに重度の変異があり、CFTR 機能が5%以下に低下すると発症する。気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜/粘膜を介するイオンと水の輸送が障害されるため、管腔内の粘液/分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞したり、感染し易くなる。汗管における  $\text{Cl}^-$  の再吸収が障害されるため、 $\text{Cl}^-$  濃度の高い汗が排出される。汗への NaCl の喪失が臨床的に問題となることは少ないが、小児では代謝性アルカローシスを伴う低ナトリウム血症を来すことがあり (Ballester, 2006)、1948年にニューヨークが熱波に見舞われた時には多くの患者が熱消耗 (熱ばて) を起こした (Kessler and Andersen, 1951; Quinton, 1999b)。嚢胞性線維症の典型的な症例では、生直後にメコニウムイレウス (胎便性イレウス) を起こし、その後、気道感染症を繰り返し、膵外分泌不全による消化吸収不良と栄養障害、男性不妊を伴う (膵嚢胞性線維症の診療の手引き2008: 吉村, 2010)。現在でも、欧米における平均生存期間は30歳代後半までであり、わが国では難病に指摘されている。

嚢胞性線維症は、日本人、韓国などアジア人種には非常に稀である (Imaizumi, 1995; Yamashiro et al., 1997; Jung et al., 2011)。厚生労働省の難病の研究班 (難治性膵疾患に関する調査研究班) の全国疫学調査によると、2009年中に医療機関で受療した患者は15名 (95%信頼区間: 12~18) と推計され (成瀬ほか, 2011)、0~19歳の人口から算出される発症頻度は約150万人に1人であった。一方、白人では、最も多い (出生約3000人に1人) 遺伝性疾患であり、25~30人に1人が変異 CFTR 遺伝子の保因者である。病気の原因がわかる以前は、欧米では、生まれた赤ん坊の額にキスをして塩辛い、その子の将来を悲観したという。嚢胞性線維症の本体が明らかになったのは、Quinton (1983) が、嚢胞性線維症患者の汗腺から Sweat duct を単離し、 $\text{Cl}^-$  の透過性が低下しているこ

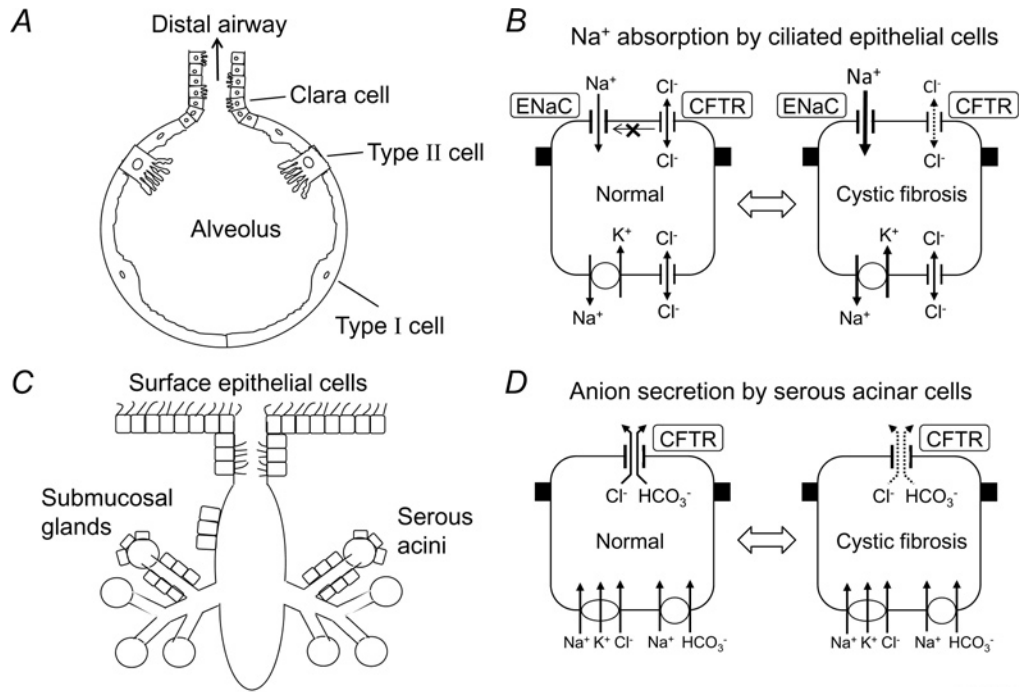
とを発見したことによる。その後、Riordan ら (1989) によって、原因分子として CFTR が同定された。CFTR は27のエクソンを持つ全長250kbの遺伝子であり、1,800種類を越す変異が報告されている (Cystic fibrosis mutation database, <http://www.genet.sickkids.on.ca>)。現在では、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度と遺伝子解析によって早期に診断することが可能であり、欧米では出生前診断と保因者 (キャリアー) 診断 (NIH Consensus Statement Online, 1997) が行われている。

嚢胞性線維症の予後を最も左右するのは、繰り返す呼吸器感染症 (気道感染症) と呼吸不全である。気道粘膜は、吸気の中に含まれる細菌や異物をトラップし体外へ排出するという生体防御機構 (気道粘液線毛クリアランス: mucociliary clearance) を担っている。この機構に、重要な役割を果たしているのが、粘膜上皮を覆う薄い気道液層 (airway surface liquid: ASL) である。ASL は2層構造をとり、上層が粘液層、下層は線毛周囲の液体成分 (periciliary liquid layer: PCL) である。ASL 層と PCL 層の深さ、および PCL の pH やイオン組成が一定に保たれることによって、気道粘液線毛クリアランス (Nakahari, 2007) が正常に働く。CFTR は、二つの側面から、PCL 層の深さ、pH、イオン組成を調節している (Figure 3; Inglis and Wilson, 2005)。気道粘膜および肺胞上皮の線毛上皮細胞においては、CFTR は apical membrane に存在する上皮性  $\text{Na}^+$  チャネルを介する  $\text{Na}^+$  の吸収を抑制する。気管および気管支の粘膜下 (粘膜固有層) に存在する気管支腺においては、CFTR は塩化物イオン ( $\text{Cl}^-$ ) と重炭酸イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ) の分泌を担っている。嚢胞性線維症では、CFTR の機能障害により、気管支腺からの分泌液の量が減って酸性化し (Song et al., 2006)、線毛上皮細胞による管腔内  $\text{Na}^+$  の吸収が亢進するため、PCL 層が薄くなり ASL の粘性が異常に高くなる (Inglis and Wilson, 2005)。緑膿菌などの細菌が繁殖しやすい環境が作られる (Rowe et al., 2011)。

### CFTR と膵液分泌

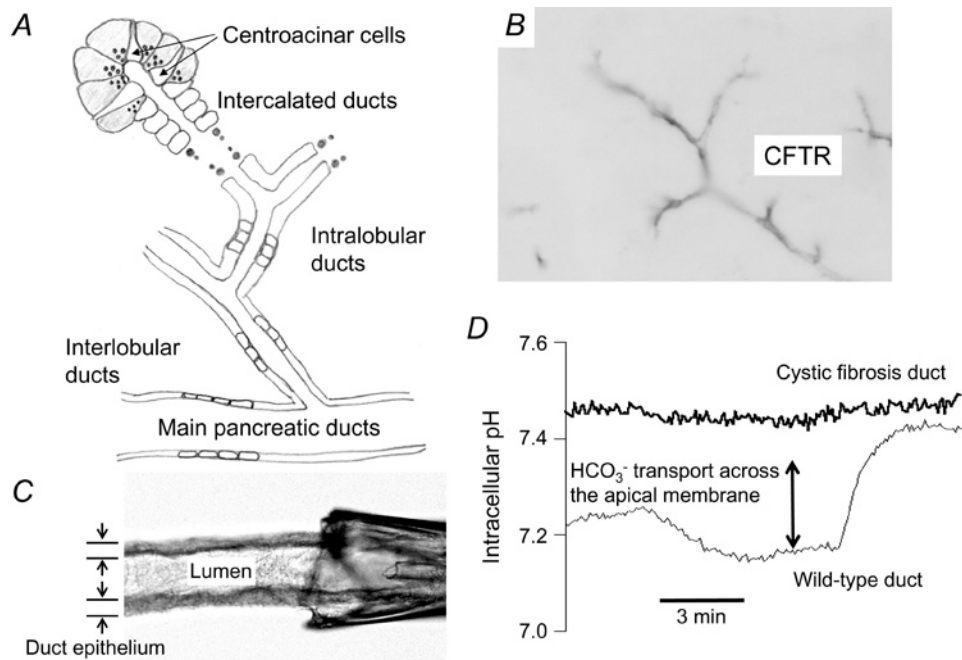
食事をすると、膵臓から十二指腸へ膵液 (消化液) が分泌される。ヒトの膵液量は、一日に2~3 L である。膵液中の消化酵素は腺房細胞から、アルカリ性の液体成分は膵管の上皮細胞から分泌される。膵管系は、腺房の内腔に局在する腺房中心細胞 (centroacinar cell) から、小葉内膵管 (intralobular duct)、小葉間膵管 (interlobular duct)、主膵管 (main pancreatic duct) につながり (Ashizawa et al., 2005)、十二指腸に開口している (Figure 4A)。高濃度 (ヒトでは140mM に達する) の  $\text{HCO}_3^-$  を含む等張液は、主に末梢の細い膵管の上皮細胞 (膵導管細胞) か





**Figure 3.** Physiological roles of CFTR in respiratory tract.

A: Ciliated epithelial cells in alveolus and distal airway. B: CFTR regulates  $\text{Na}^+$  absorption in ciliated epithelial cells. C: Serous acinar cells in submucosal glands. D: CFTR mediates  $\text{Cl}^-$  and  $\text{HCO}_3^-$  secretion in serous acinar cells.



**Figure 4.** Physiological roles of CFTR in exocrine pancreas.

A: Pancreatic duct tree. B: Localization of CFTR in guinea-pig pancreas. C: Luminal microperfusion of isolated interlobular pancreatic duct (diameter:  $\sim 100 \mu\text{m}$ ). D:  $\text{HCO}_3^-$  transport across the apical membrane of isolated pancreatic duct from cystic fibrosis mouse.

ら分泌される (Argent *et al.*, 2006)。この  $\text{HCO}_3^-$  分泌は、膵導管細胞の apical membrane に局在する CFTR (Gray *et al.*, 1993) に依存している (Steward *et al.*, 2005; Ishiguro *et al.*, 2009)。

嚢胞性線維症という名称は、Anderson (1938) が、脂便、メコニウムイレウス、気道感染症を来す遺伝性の疾患が、膵臓に嚢胞と線維化を示す (cystic fibrosis of the pancreas; 膵嚢胞線維症) ことを報告したことに由来する。その後、病気の本体が、上皮膜を覆う粘液の異常であることが分かり、mucoviscidosis と呼ばれた。現在は、一般的には、“pancreas” を除いて、cystic fibrosis (嚢胞性線維症) という名称が使われている。わが国では、膵嚢胞線維症として難病に指定されている (膵嚢胞線維症の診療の手引き2008)。

CFTR アニオンチャネルは、単独では、 $\text{HCO}_3^-$  よりも  $\text{Cl}^-$  を約 4 倍通しやすい (Linsdell *et al.*, 1997)。しかし、生理的な条件で測定を行うと、膵導管細胞においては、CFTR は  $\text{HCO}_3^-$  チャネルとして機能する (Ishiguro *et al.*, 2009)。また、CFTR は SLC26A6 ファミリーに属する  $\text{HCO}_3^-$  輸送体を直接活性化 (Ko *et al.*, 2004)。このため、膵導管細胞の  $\text{HCO}_3^-$  分泌は CFTR に依存する (Steward *et al.*, 2005)。嚢胞性線維症のモデル動物 ( $\Delta F$  マウス) から小膵管を単離して、膵管腔内を灌流した生理的条件で (Figure 4C)、導管細胞上皮の apical membrane を介する  $\text{HCO}_3^-$  輸送を測定すると (Ishiguro *et al.*, 2011)、 $\text{HCO}_3^-$  輸送機能が完全に失われていることが確認される (Figure 4D)。

### 今後の展望

CFTR 遺伝子の一方のアレルに重篤な変異があるだけ (キャリアー; CFTR 機能は 50% 残存) では嚢胞性線維症を発症しない。しかし、白人において、変異の組み合わせにより、CFTR 機能が 5~50% 残存した場合に、単一臓器に障害を引き起こす不全型あるいは非定型的な病態 (特発性慢性膵炎、先天性両側完全精管欠損症による男性不妊、気管支拡張症、鼻ポリープ) を発症しやすいことがわかっている (石黒ほか, 2006)。このような病態は、CFTR-related disease (CFTR 関連疾患; Naruse *et al.*, 2002) と呼ばれる。

嚢胞性線維症は、日本人、韓国などアジア人種には非常に稀である (石黒、成瀬, 2011)。しかし、最近、わが国の慢性膵炎、男性不妊症およびびまん性汎細気管支炎の患者に CFTR の遺伝子変異/多型がしばしば認められることが明らかになってきた (Anzai *et al.*, 2003; Fujiki *et al.*, 2004; 膵嚢胞線維症の診療の手引き2008)。また、わが国の慢性膵炎患者の多くが、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度の

高値 (CFTR の機能低下) を示す (Hanawa *et al.*, 1978; Naruse *et al.*, 2004)。日本人に、非定型嚢胞性線維症 (あるいは CFTR 関連疾患) が予想以上に多い可能性がある (吉村, 2010)。このような病態が疑われる場合には、汗中  $\text{Cl}^-$  濃度を測定して CFTR 機能を評価することが有用である。

### 謝辞:

本編の内容は、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 研究代表者下瀬川徹) を受けて実施した研究の成果を含む。

### 「文献」

- 1) Anderson, D.H. (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relationship to celiac disease; a clinical and pathological study. *Am. J. Dis. Child.*, 56: 344-399.
- 2) Anzai, C., Morokawa, N., Okada, H., Kamidono, S., Eto, Y., and Yoshimura, K. (2003) CFTR gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J. Cyst. Fibros.*, 2: 14-8.
- 3) Argent, B., Gray, M., Steward, M., and Case, M. (2006) Cell Physiology of Pancreatic Ducts. In: Johnson, L.R., Barrett, K.E., Ghishan, F.K., Merchant, J.L., Said, H.M., and Wood, J.D. (Eds.) *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier Academic Press. pp. 1371-1396.
- 4) Ashizawa, N., Sakai, T., Yoneyama, T., Naora, H., and Kinoshita, Y. (2005) Three-dimensional structure of peripheral exocrine gland in rat pancreas: reconstruction using transmission electron microscopic examination of serial sections. *Pancreas*, 31: 401-404.
- 5) Ballester, Y., Hernandez, M.I., Rojo, P., Manzanares, J., Nebreda, V., Carbajosa, H., Infante, E., and Baro, M. (2006) Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr. Emerg. Care*, 22: 725-727.
- 6) Fujiki, K., Ishiguro, H., Ko, S.B., Mizuno, N., Suzuki, Y., Takemura, T., Yamamoto, A., Yoshikawa, T., Kitagawa, M., Hayakawa, T., Sakai, Y., Takayama, T., Saito, M., Kondo, T., and Naruse, S. (2004) Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J. Med. Genet.*, 41: e55.
- 7) Gibson, L.E. and Cooke R.E. (1959) A test for the concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23: 545-549.
- 8) Gray, M.A., Plant, S., and Argent, B.E. (1993) cAMP-regulated whole cell chloride currents in pancreatic duct cells. *Am. J. Physiol.*, 264: C591-602.
- 9) Hanawa, M., Takebe, T., Takahashi, S., Koizumi, M., and Endo, K. (1978) The significance of the sweat test in chronic pancreatitis. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 125: 59-69.

- 10) Hirai, H., Koshobu, T., Ohga, H., Yamamoto, Y., Fukutani, K., Burioka, N., Hikita, T., and Sasaki, T. (1987) Effect of a meal on sweat chloride concentrations and their day-time variations. *Yonago Acta Medica*, 30: 27-30.
- 11) Ikai, K., Sato, K., Sugiyama, K., Otsuka, Y., and Nitta, H. (1969) Comparison of human sweat electrolyte concentration in mental, thermal and exercise perspiration. *Nagoya Med. J.*, 15: 47-66.
- 12) Inglis SK and Wilson SM. (2005) Cystic fibrosis and airway submucosal glands. *Pediatr. Pulmonol.*, 40: 279-284.
- 13) 石黒 洋・成瀬 達 (2011) 日本における嚢胞性線維症 **日経サイエンス**41 (11) : 93.
- 14) 石黒 洋・成瀬 達・近藤孝晴・山本明子 (2006) 膵の重炭酸イオン分泌障害と膵嚢胞線維症/慢性膵炎 **膵臓** 21: 13-25.
- 15) Ishiguro, H., Steward, M.C., Naruse, S., Ko, S.B., Goto, H., Case, R.M., Kondo, T., and Yamamoto, A. (2009) CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *J. Gen. Physiol.*, 133: 315-326.
- 16) Ishiguro, H., Steward, M.C., and Yamamoto, A. (2011) Microperfusion and micropuncture analysis of ductal secretion. In: *THE PANCREAPEDIA* (<http://www.lib.umich.edu/spo/panc/>), University of Michigan Library, DOI: 10.3998/panc.2011.16.
- 17) Imaizumi Y. (1995) Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am. J. Med. Genet.*, 58: 161-168.
- 18) Jung, H., Ki, C.S., Koh, W.J., Ahn, K.M., Lee, S.I., Kim, J.H., Ko, J.S., Seo, J.K., Cha, S.I., Lee, E.S., and Kim, J.W. (2011) Heterogeneous spectrum of CFTR gene mutations in Korean patients with cystic fibrosis. *Korean J. Lab. Med.*, 31: 219-24.
- 19) Kaniansky, D., Masár, M., Marák, J., and Bodor, R. (1999) Capillary electrophoresis of inorganic anions. *J. Chromatogr. A*, 834: 133-78.
- 20) Kessler, W.R. and Andersen, D.H. (1951) Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. *Pediatrics*, 8: 648-656.
- 21) Ko, S.B., Zeng, W., Dorwart, M.R., Luo, X., Kim, K.H., Millen, L., Goto, H., Naruse, S., Soyombo, A., Thomas, P.J., and Muallem, S. (2004) Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. *Nat. Cell Biol.*, 6: 343-50.
- 22) Kuno, S. (1956) *Human Perspiration*. Charles C Thomas : Springfield.
- 23) 久野 寧 (1968) **汗の話** 光生館
- 24) Linsdell, P., Tabcharani, J.A., Rommens, J.M., Hou, Y.X., Chang, X.B., Tsui, L.C., Riordan, J.R., and Hanrahan, J.W. (1997) Permeability of wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channels to polyatomic anions. *J. Gen. Physiol.*, 110: 355-364.
- 25) Nakahari, T. (2007) Regulation of ciliary beat frequency in airways: shear stress, ATP action, and its modulation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 292: L612-613.
- 26) 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 (2008) 汗中クロライド濃度の簡便な測定法の開発 **膵臓** 23 : 486-493.
- 27) Naruse, S., Ishiguro, H., Suzuki, Y., Fujiki, K., Ko, S.B., Mizuno, N., Takemura, T., Yamamoto, A., Yoshikawa, T., Jin, C., Suzuki, R., Kitagawa, M., Tsuda, T., Kondo, T., and Hayakawa, T. (2004) A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas*, 28: e80-85.
- 28) Naruse, S., Kitagawa, M., Ishiguro, H., Fujiki, K., and Hayakawa, T. (2002) Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 16: 511-526.
- 29) 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 (2011) 第4回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 297-304
- 30) 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 (2008) 膵嚢胞線維症の診療の手引き アークメディア : 東京
- 31) Genetic Testing for Cystic Fibrosis. (1997) *NIH Consensus Statement Online*, 15(4): 1-37.
- 32) Quinton, P.M. (1983) Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*, 301: 421-422.
- 33) Quinton, P.M. (1999) The sweat gland. In: Yankaskas, J.R. and Knowles, M.R. (Eds.) *Cystic fibrosis in adults*. Lippincott-Raven: Philadelphia, pp. 419-437.
- 34) Quinton, P.M. (1999) Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol. Rev.*, 79 (1 Suppl): S3-S22.
- 35) Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.L., Drumm, M.L., Iannuzzi, M.C., Collins, F.S., and Tsui, L.C. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245: 1066-1073.
- 36) Rowe, S.M., Clancy, J.P., and Sorscher, E.J. (2011) A breath of fresh air. *Sci. Am.*, 305(2): 68-73. 94. (石黒 洋・成瀬 達 訳 2011 嚢胞性線維症に光 **日経サイエンス**41 (11) : 88-95)
- 37) Song, Y., Salinas, D., Nielson, D.W., and Verkman, A.S. (2006) Hyperacidity of secreted fluid from submucosal glands in early cystic fibrosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 290: C741-749.
- 38) Steward, M.C., Ishiguro, H., and Case, R.M. (2005) Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu. Rev. Physiol.*, 67: 377-409.
- 39) Tsuda, T., Noda, S., Kitagawa, S., and Morishita, T. (2000) Proposal of sampling process for collecting human sweat and determination of caffeine concentration in it by using GC/MS. *Biomed. Chromatogr.*, 14: 505-510.
- 40) 寺澤純子・三矢光太郎・石井 晃・津田孝雄 (2001) 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**50 : 813-817.
- 41) Wang, L. and Freedman, S.D. (2002) Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 117 (Suppl 1): S109-S115.
- 42) Yamashiro, Y., Shimizu, T., Oguchi, S., Shioya, T., Nagata, S., and Ohtsuka, Y. (1997) The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 24: 544-547.
- 43) 吉村邦彦 (2010) Cystic fibrosis **日本胸部臨床**69 : 723-733.