

[総説]

日本における嚢胞性線維症

Cystic Fibrosis in Japan

石黒 洋* **	小澤 祐加*	福井 佐和*
中 莖 みゆき*	山口 誠*	谷 口 いつか*
野村 奈央*	古橋(樋口)万佑子**	
丹羽 永理奈**	佐藤 鈴菜**	山本 明子* **
Hiroshi ISHIGURO* **	Yuka KOZAWA *	Sawa FUKUI*
Miyuki NAKAKUKI*	Makoto YAMAGUCHI*	Itsuka TANIGUCHI*
Nao NOMURA*	Mayuko FURUHASHI-HIGUCHI **	
Erina NIWA **	Suzuna SATO **	Akiko YAMAMOTO* **

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by pathogenic variants in CF transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene, which was designated as an intractable disease in 2015 in Japan. While CF is the most common hereditary disease in Europeans, it is quite rare in East Asia including Japan. Our recent study indicated that clinical phenotype of Japanese CF patients is similar to European patients, but the prognosis is worse. The spectrum of *CFTR* variants in Japanese CF alleles is entirely different from that in European CF alleles. Typical cases of CF are characterized by recurrent bronchitis, slim and short stature, summer fatigue, and newborn intestinal obstruction. Although CF is rare in Japan, clinicians should list CF for identification when young children have a combination of those symptoms.

はじめに

「気管支炎や喘息で入院を繰り返す」

「痩せていて背も伸びない」

「夏に元気がなくなる」

「生まれたときに腸閉塞になった」

あてはまったら、嚢胞性線維症かもしれません
早期の診断と治療を

特定非営利活動法人 (NPO 法人) 嚢胞性線維症支援ネットワークのウェブサイト (<https://www.cfnetworkjapan.org>) のトップページには上記のようにある。嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis : CF) は常染色体潜性 (劣性) 遺伝性の小児の難病である。代表的な遺伝性疾患として医学部の授業では必ず習うが、ヨーロッパ人

種 (白人 Caucasian という単語は人種差別的な要素があるため最近では使われない) の病気であって日本には患者がいらないと思われていたため、ほとんどの医学生は忘れてたろうし (私もそうであった)、ほとんどの医師は生涯のうちで出会うことはないであろう。日本人でも稀ではあるが嚢胞性線維症を発症することがあるということが知られるようになったのは最近 (15~20年ほど前) のことであり、小児慢性特定疾病に加えて2015年には難病に指定された。この総説では、嚢胞性線維症の病態、日本における頻度や予後、患者支援、研究の現状を中心に概説する。診断や治療についての詳細は医学書や米国 Cystic Fibrosis Foundation のウェブサイト (<https://www.cff.org/>) などに譲る。

* 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
** Department of Human Nutrition, Nagoya University Graduate School of Medicine

嚢胞性線維症の病態

嚢胞性線維症(Cystic fibrosis)の原因分子である CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) は、気道(副鼻腔を含む)、消化管、膵管、胆管、輸精管、汗腺といった全身の上皮膜細胞の主要なアニオンチャネル(塩化物イオン Cl^- と重炭酸イオン HCO_3^- を輸送する)であり、管腔内液(気道液、腸液、膵液など)のイオン組成、水分量、pH、浸透圧、粘稠度を適切にコントロールしている。例えば、気道の生体防御機構である粘液線毛輸送系が有効に機能するためには、気道液(airway surface liquid)の深さ、pH、粘性などが適切に保たれている必要がある。

CFTR 遺伝子の両アレルに重度のバリエーションがあつて CFTR チャネル機能が喪失すると典型的な嚢胞性線維症を発症する。管腔内液(気道液、腸液、膵液など)が過度に粘稠となり、管腔が閉塞したり感染し易くなるため、多臓器に病変が出現する(図1)(竹山、ほか編、

2018:嚢胞性線維症の診療の手引き「改訂2版」)。典型的な嚢胞性線維症では、生直後に胎便性イレウスを起こし、膵外分泌機能不全による消化吸収不良を来とし、気道感染を繰り返す。副鼻腔炎と男性不妊(先天性両側精管欠損症による)はほぼ必発である。肝障害は約20%に見られ、多くは10歳までに現れる。胆汁うっ滞型肝障害～肝硬変、脂肪肝、門脈圧亢進症などを呈する。肝硬変よりも門脈圧亢進症が先行する症例の報告が見られる(山本ら、2021)。

各臨床症状(電解質異常、腸管病変、膵臓病変、肺病変)の発現時期が臓器により異なることも嚢胞性線維症の特徴である(図2)。

ヒトは動物界で発汗による体温調節に最も優れており、塩分濃度の低い汗を大量に排出することができる。CFTR は発汗の際の Cl^- の再吸収をになうため、嚢胞性線維症では汗の塩分濃度が高く、 $[\text{Cl}^-] \geq 60 \text{ mM}$ で確定診断となる。汗への塩分喪失により、熱中症を起こしやすく(Kintu and Brightwell, 2014)、代謝性アルカローシスを伴う電解質異常(偽性 Bartter 症候群)が約20%の患者に見られる。成長につれて体重あたりの体表面積が小さくなるため、電解質異常は1歳頃には消失することが多い。

胎便性イレウス(メコニウムイレウス)は約30%の患者に生後まもなく発症する。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。その後も、難治性の便秘や腹部膨満などの消化器症状が続き、十分な栄養を摂るのが難しいことが多い。

膵臓病変は約80%の患者に見られる。病変は胎児期に始まり典型例では2歳頃に膵外分泌機能不全の状態になり、膵消化酵素の内服が必要となる。糖尿病は20歳以降に発症することが多い。蛋白濃度の高い酸性の分泌液で膵管が閉塞し、消化酵素を産生・分泌する腺房が線維組織や脂肪組織に置き換わりランゲルハンス島が残存するという組織像を呈する。膵の画像所見としては萎縮あるいは脂肪置換を呈する症例が多い。嚢胞性線維症という病名は膵臓の病理所見(Cystic fibrosis of the pancreas)に由来するが、嚢胞は顕微鏡的なものであり画像検査で嚢胞が見られることは少ない。

肺病変は出生時には見られない。出生後早期に、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留して、易感染状態となる。ここに病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、徐々に肺機能が低下して、膿性痰の咯出、咳嗽、呼吸困難を来す。呼吸器症状と副鼻腔炎はほぼ全例の患者に見られるが、呼吸器症状が臨床上明らかになる時期は乳児期から幼児期まで患者によって様々である。死因の約95%は呼吸不全である。

嚢胞性線維症患者の両親はキャリア(CFTR 遺伝子

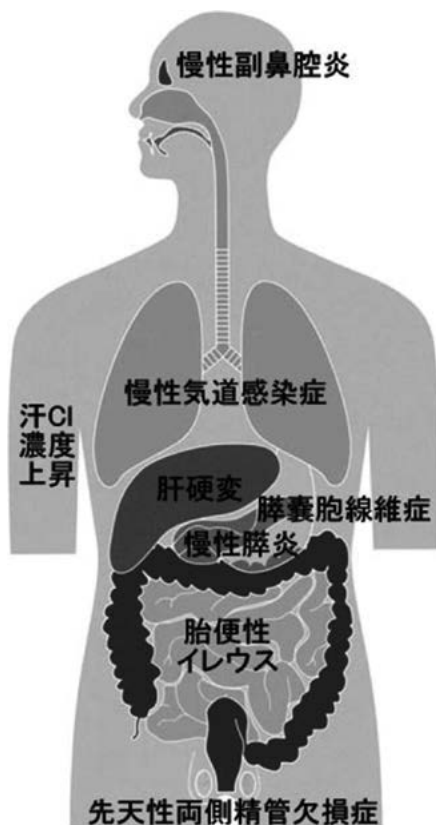


図1 嚢胞性線維症の多臓器病変

嚢胞性線維症(CF)の原因分子 CFTR は、全身の上皮膜組織に発現しており、イオンと水の輸送の中心分子として働いている。CF では CFTR 機能が喪失し多臓器に病変が見られる(嚢胞性線維症の診療の手引き「改訂2版」(2018)より改変)。

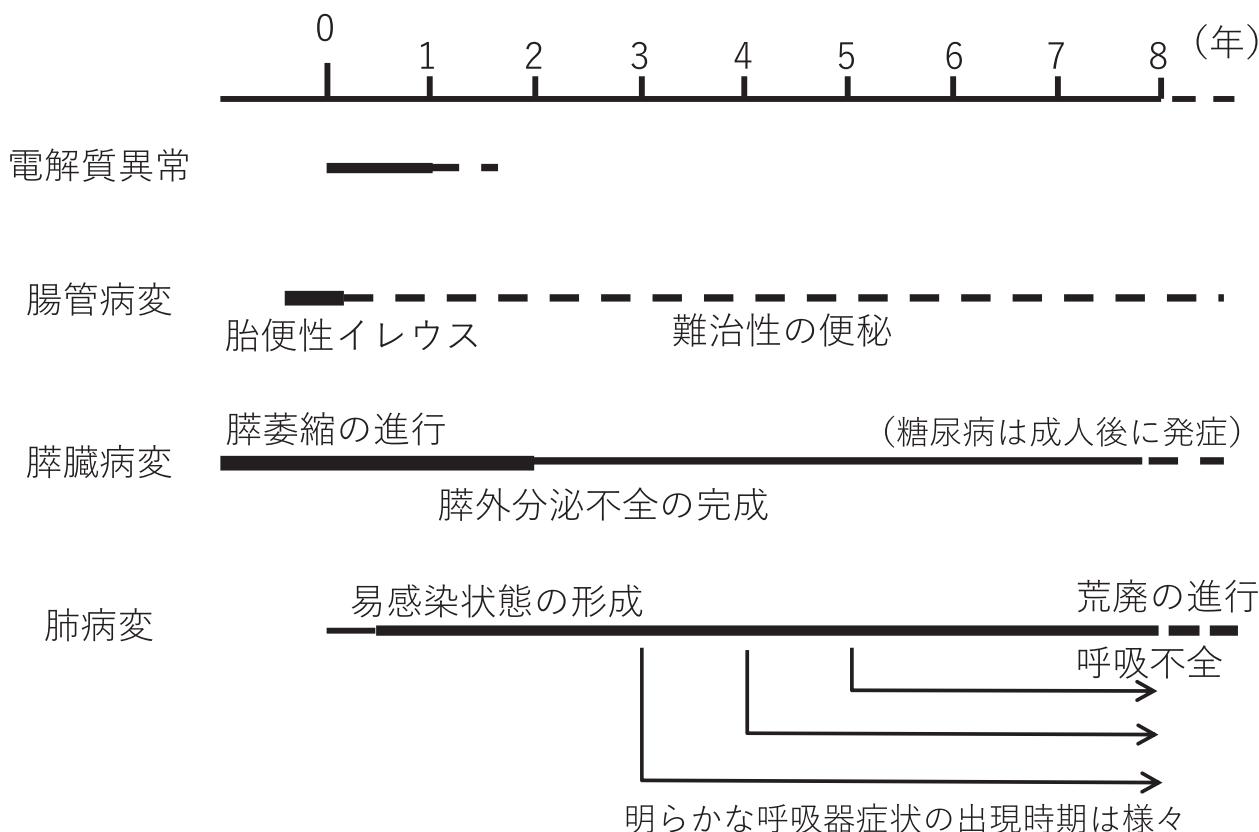


図2 嚢胞性線維症の各臨床症状の発現時期
嚢胞性線維症の各臨床症状（電解質異常、腸管病変、膵臓病変、肺病変）の発現時期は臓器により異なる。

の一方のアレルに病原性のあるバリエントを持つ）であり、CFTR 機能は正常の50%ということになるが、ほぼ健全である。ただし、慢性膵炎の発症リスクが数倍という報告がある (Polgreen and Comellas, 2022)。

日本における嚢胞性線維症の頻度

嚢胞性線維症はヨーロッパ人種では最も頻度の高い遺伝性疾患であり、出生2,500~3,000人に1人である。1950年頃までは原因が分かっておらず、生まれた赤ん坊の額にキスをして塩辛いと家族は落胆したという。看護、栄養、肺を含めた理学療法、臓器移植など多くの医療分野が関わるため、欧米ではしばしば医学教育に用いられ、映画やドラマなどにも取り上げられている。ヒッチコック監督の映画“サイコ”（1960年）の前日譚として作られたドラマ“ベイツ・モーテル”（2013年~2017放映）では、主人公の友人 Emma Decody（17歳）が肺移植を待つ嚢胞性線維症患者として描かれている。ヨーロッパ人種のキャリア頻度は約25人に1人と高頻度で

あるため、キャリアスクリーニング (CFTR 遺伝子解析) や新生児スクリーニング (血中トリプシノーゲンの測定) が行われている。

日本では症例報告が少数見られるのみであったが、難治性膵疾患に関する研究班 (厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業) が1994年から2014年まで5年毎に全国疫学調査 (大学病院、病床数400以上の総合病院の小児科、小児専門病院が対象) を実施した (竹山、ほか編、2018:嚢胞性線維症の診療の手引き「改訂2版」)。第5回調査 (対象662施設、回答率85.3%) では、2014年中の患者数は37名、過去10年間の患者数は47名程度と推計された。また、1990年~2009年に39名の患者が生まれており、日本における頻度は出生約59万人に1人と推計された (Naruse et al., 2014)。最近の数年間には毎年4名程度が新規に診断されている (図3)。他の東アジア諸国 (中国、韓国など) でも極めて稀とされているが、具体的な頻度の報告はない。

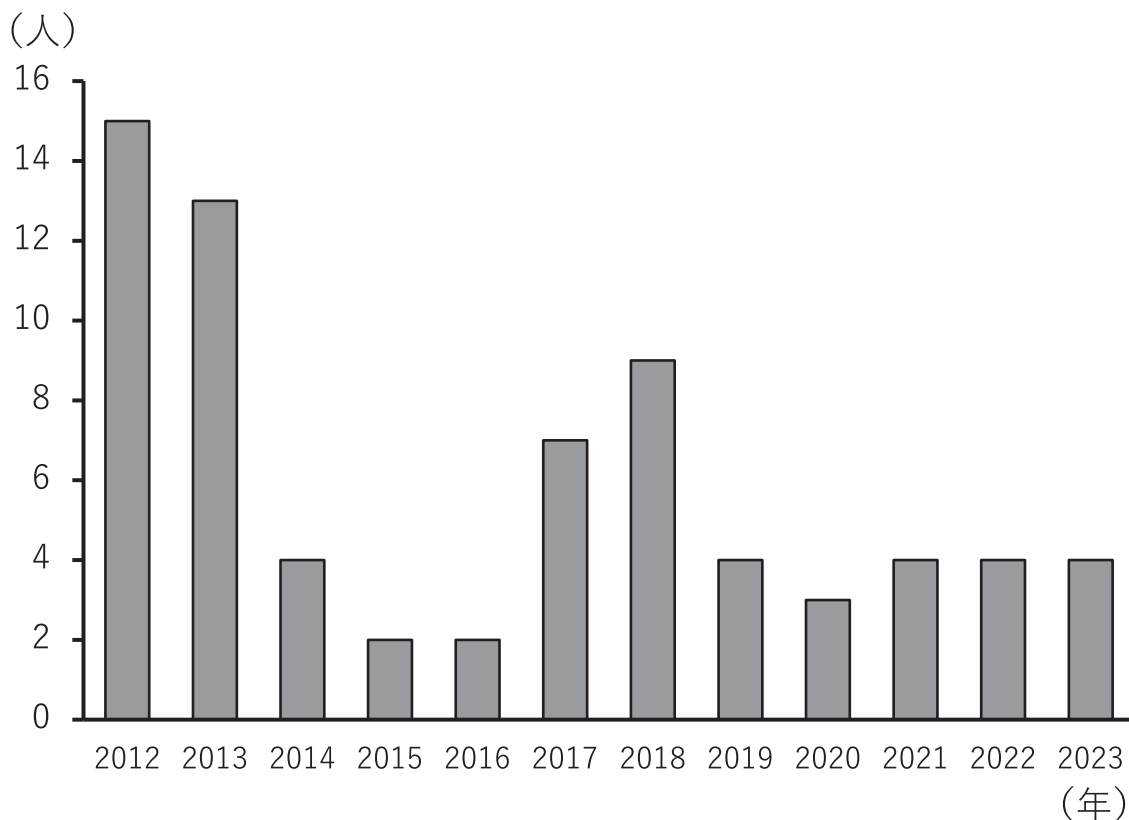


図3 嚢胞性線維症の年度毎の登録患者数

嚢胞性線維症 (CF) 登録制度 (患者レジストリ) が始まった2012年と翌2013年に28例の患者が登録され、その後は毎年4例程度登録された。2023年12月末までに計71例が登録され、この期間に13例が死亡した。

嚢胞性線維症の診断

嚢胞性線維症の診断は、前述のような臨床症状に加えて、CFTR の機能異常を示すことによる (詳しくは、難病情報センターのウェブサイト: <https://www.nanbyou.or.jp/> を参照ください)。CFTR の機能異常は、汗試験で汗中 Cl⁻ 濃度の高値 (60 mM 以上) を確認する、あるいは、CFTR 遺伝子解析で両アレルに病原性のあるバリエントを検出する、のいずれかで示す。

汗試験の標準法はピロカルピンイオン導入法であるが保険収載されていない。クラスII管理医療機器に該当するため保険収載のハードルが高く、日本では愛知県のみよし市民病院でのみ実施されている。背中にガーゼをあてラップで密閉して汗を採取する (星ら、2018)、指先クロール試験 (中莖ら、2008) などの方法が試みられているが、汗の採取に時間がかかると水分が蒸発し偽陽性のおそれがある。

CFTR 遺伝子解析は2022年4月に保険収載された (5,000点)。かざさ DNA 研究所が次世代シーケンサを用

いて解析し、検出されたバリエントの病原性などについて名古屋大学健康栄養医学研究室がコメントする体制となっている。CFTR 遺伝子は多様性に富み人種や民族間の違いが大きい (Bosch et al., 2017)。2,000種類以上のバリエントが報告されている (Cystic Fibrosis Mutation Database: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>) が、病的意義が不明なものも多い (Ferec and Cutting, 2012)。嚢胞性線維症の原因となるほどに CFTR 機能が障害される (通常5%以下) CFTR バリエント (CF-causing variant と表現される) は、未成熟終止コドンが現れて CFTR タンパクが合成されないクラスI、CFTR が細胞膜に移行しないクラスII、CFTR が細胞膜に発現するが活性化されないクラスIIIあるいはCl⁻の透過性が下がるクラスIV、スプライシング変異によりCFTRの発現量が減るクラスVなどに分類される (Welsh and Smith, 1993)。

日本人 (東アジア) 由来の嚢胞性線維症アレルに、ヨーロッパ由来のバリエントが検出されることはなく、しばしば新規バリエントが検出される (Nakakuki et al., 2012)。表1に、2007年~2023年に診断された日本の嚢

表1 日本の嚢胞性線維症患者に検出された *CFTR* バリエント

2007年～2023年に診断された患者（確診）46名に検出された病原性のある *CFTR* バリエントを頻度順に示した（Kozawa et al. (2023) *J Hum Genet*, 68, 671-680より改変）。左から検出アレル数、民族性（東アジア／日本型あるいはヨーロッパ型）、Legacy name、病的意義（クラス分類など）。

アレル数	民族性	Legacy name	病的意義 (class)
24	東アジア／日本型	CFTR-dele 16-17a-17b	CF-causing (II)
11	ヨーロッパ型	F508del	CF-causing (II)
4	東アジア／日本型	L441P	CF-causing (II)
4	東アジア／日本型	3121-2A->G	CF-causing (V)
4	東アジア／日本型	H1085R	CF-causing (II)
3	東アジア／日本型？	R347H	CF-causing (III)
2	東アジア／日本型	CFTR dele promoter	CF-causing (I)
2	東アジア／日本型？	R75X	CF-causing (I)
2	ヨーロッパ型	R1066C	CF-causing (II)
2	東アジア／日本型	L1156F	Pathogenic
1	ヨーロッパ型	182delT	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	CFTRdele 2-3	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	CFTR 転写体のエクソン 1 欠損	CF-causing (V)
1	東アジア／日本型	G85R	Pathogenic
1	東アジア／日本型	405+1G->A	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	I148F	Likely pathogenic
1	東アジア／日本型	E217G	Pathogenic
1	東アジア／日本型	876-3C>G	CF-causing (V)
1	東アジア／日本型	R352W	Pathogenic
1	ヨーロッパ型	5T	CF-causing (V)
1	東アジア／日本型	1540del10	CF-causing (I)
1	ヨーロッパ型	E474X	CF-causing (I)
1	ヨーロッパ型	1609delCA	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	Y517H	Likely pathogenic
1	ヨーロッパ型	G542X	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	Y563H	Pathogenic
1	東アジア／日本型	E585X	CF-causing (I)
1	ヨーロッパ型	1949del84	CF-causing
1	東アジア／日本型	L812fsX	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	G934S	Uncertain significance
1	東アジア／日本型	Q1042fsX	CF-causing (I)
1	東アジア／日本型	3272-3C>G	CF-causing (V)
1	東アジア／日本型	T1086I	Likely pathogenic/Uncertain significance
1	東アジア／日本型	3499+56T>C	Likely benign
1	東アジア／日本型	CFTRdele 20	CF-causing
1	ヨーロッパ型	N1303K	CF-causing (II)
1	ヨーロッパ型	I1315fsX	CF-causing (I)
1	ヨーロッパ型	Q1352X	CF-causing (I)

胞性線維症患者（確診）46名に検出された病原性のある *CFTR* バリエントを頻度順に示した（Kozawa et al., 2023）。左から検出アレル数、民族性（東アジア／日本型あるいはヨーロッパ型）、Legacy name、病的意義（クラス分類など）を示す。

嚢胞性線維症の治療

呼吸器症状と消化吸収・栄養不良の対症療法が基本となる。欧米では、原因となっている *CFTR* バリエントのタイプに応じて分子治療薬（*CFTR* modulator）の内服治療が行われている（Jia and Taylor-Cousar, 2023）が、日本では承認されていない。

呼吸器症状の治療は気道のクリアランスと感染症のコントロールに分けられる。気道のクリアランスとしては、気管支拡張薬 (β_2 アドレナリン受容体作動薬) の吸入、高張食塩水 (6~7%) の吸入、粘稠度の高い膿性粘液中のDNAを分解するドルナーゼアルファ (プルモザイム[®]) の吸入、肺理学療法 (体位ドレナージ、タッピング) を組み合わせて、喀痰の排出を促進させる。呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。喀痰培養で緑膿菌が検出された場合には、トブラマイシンの吸入薬 (トービー[®]) およびアジスロマイシンの内服薬を用いる。安定期にも、ドルナーゼアルファの吸入、トブラマイシンの間歇吸入を継続する。

腺外分泌機能不全には酵素補充療法を行う。高力価のパンクレリパーゼ腸溶剤 (リパクレオン[®]) が使われることが多い。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化することが多いので、十分な量の消化酵素製剤を補充して、健全な子供よりも30~50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善することが知られており、標準的な体格に近づくことを目指す。

嚢胞性線維症の予後

図4Aに、2023年12月までに嚢胞性線維症登録制度(患者レジストリ)事務局(名古屋大学健康栄養医学研究室)で情報を把握した日本国内の患者139例(1994年以降の男性70例、女性69例;海外で生まれた患者を除く)の生存率を示す。生存期間の中央値は26.5歳である。欧米からのいくつかの報告(McIntyre, 2013)と同様に女性の方が予後が悪い傾向があるが有意差はない。

嚢胞性線維症の基本的な治療薬である高力価のパンクレリパーゼ腸溶剤(リパクレオン[®])が2011年、ドルナーゼアルファ吸入液(プルモザイム[®])が2012年、トブラマイシンの吸入薬(トービー[®])が2013年に国内で販売されるようになり、予後の改善が期待されている。図4Bは2023年12月時点(139例)と2012年12月時点(76例)の生存曲線を比較したものであるが、この11年で生存期間が7.7年延長した($p < 0.01$)。上記の治療薬の充実に加えて、医療全体の質の改善、比較的軽症の患者が診断されるようになったことが予後の改善につながったと考えられる。

しかし、欧米諸国における平均生存期間は40歳前後であり、日本の患者は予後が不良である。アジア人種の患者は予後が不良であったとする英国からの報告(McCormick et al., 2005)があり、CFTR以外の遺伝的素因の関与が推定される。

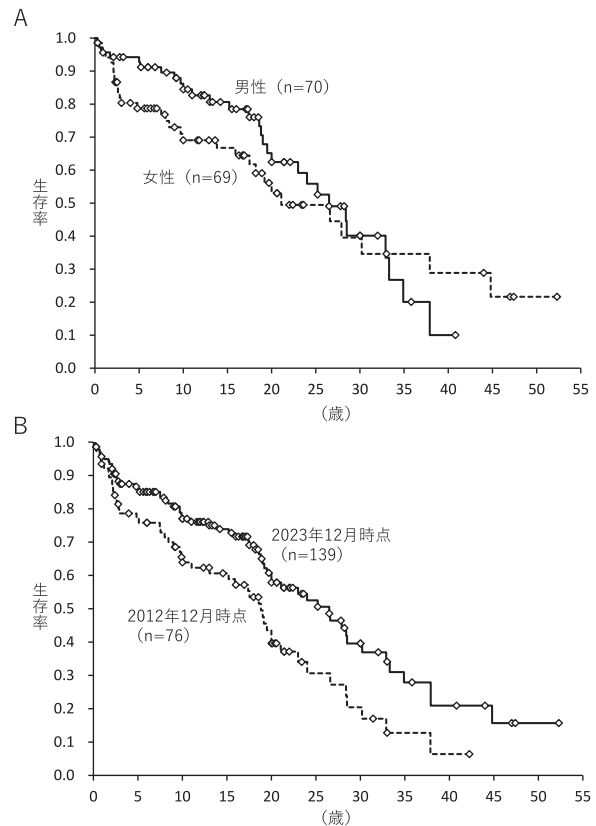


図4 日本における嚢胞性線維症の予後
 A. 男女別の生命予後(2023年12月時点). 生存期間の中央値は男性26.5歳(n=70)、女性21.1歳(n=69). 有意差無し.
 B. 2023年12月現在と2012年12月時点の比較. 生存期間の中央値は2023年12月現在で26.5歳(n=139)、2012年12月時点では18.8歳(n=76). 有意に改善($p < 0.01$).

嚢胞性線維症に関わる日本国内の情報ネットワーク

嚢胞性線維症(CF)は稀少疾患であるため、国内に専門家はおらず、複数の患者を診た経験のある医師は数名、国内で得られる情報はほとんどない状況(少数の症例報告と疫学調査のみ)の中、CF患者と家族の会(<https://jcfm.jimdofree.com/>)が2001年に設立され、治療薬に関する国会請願などの活動を精力的に始めた(図5)。当時、吉村(2003)がCFTR遺伝子解析を行っていたが、2003年頃から名古屋大学健康栄養医学研究室でもCFTR遺伝子解析(Fujiki et al., 2004)と汗試験(Naruse et al., 2004)を開始した。

症例報告が徐々に増え始めた(柳元ら, 2013; 村上ら, 2015)ことを受け、厚生労働省の研究班(難治性腺疾患に関する研究班)の主導で2012年にCF登録制度(患者レジストリ)が始まった。2015年からは、CFの診療に関わる医療関係者(医師、看護師、管理栄養士、肺理学

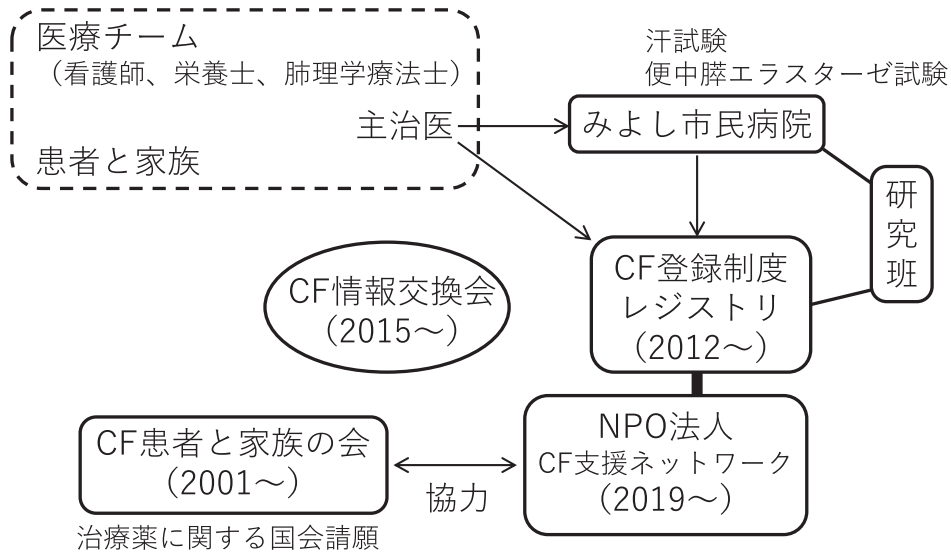


図5 嚢胞性線維症に関わるネットワーク

嚢胞性線維症 (CF) の診断、治療、患者支援、レジストリには、主治医を含む医療関係者といくつかの組織が連携している。

肺などの機能が低下する難病の嚢胞性線維症(CF)。早期発見すれば悪化を防ぐことができるが、ぜんそくに症状が似ているため、診断が遅れることも多い。医師らが「潜在的な患者が全国にいる。存在を知ってほしい」と呼びかけている。

ぜんそく似た症状 医師らが呼びかけ

腸管をふさぎ、呼吸器の感染症を繰り返したり、消化不良を起こしたりする遺伝性の病気だ。2015年に難病指定された。患者は欧州で3千人に1人と比較的多いが、日本では60万人に1人と推定される。平均寿命は20歳とされるが、早期に治療を始めれば、良好な状態を長く保てるようになった。

名古屋大総合保健体育科学センターの石黒洋教授によると、症例が少ないため、初期判断が遅れることも多いという。石黒教授は「気道感染症を繰り返して、治療を受けても悪化の一途をたどるなどの症状がある場合は、疑ってみてほしい」と呼びかける。

図6 2017年11月14日朝日新聞朝刊

難病「嚢胞性線維症」知って

療法士など)、患者とその家族、基礎研究者、事務局などが集まって、CF情報交換会が毎年1回開催されている(図6)。また、2019年にはNPO法人CF支援ネットワークが設立され(図5)、名古屋市と連携した啓発活動、主治医や患者家族を対象としたオンライン相談会などが実施されている。

まとめ

(日本における嚢胞性線維症の診断、治療、研究の課題)

治療の項で述べたように、欧米では、基本的な対症療法に加えて、根本的な治療としてCFTR modulatorの内服治療が行われている(米国では10歳以上の患者の80%が使用している)。クラスIIバリエントに対してはCFTR corrector(細胞膜に移行させる)、クラスIIIバリエントに対してはCFTR potentiator(チャネルを開口させる)が用いられる。日本の嚢胞性線維症患者の予後を改善するためにはCFTR modulatorの導入が必要であり、東アジア/日本タイプのCFTRバリエントの分子病態(クラス分類など)およびCFTR modulatorへの反応性の解析が行われている(Wakabayashi-Nakao et al., 2019)(図7)。

嚢胞性線維症では両アレルのバリエントによりCFTR機能が正常の0~5%まで障害されているが、CFTR modulatorにより10~15%程度まで回復させれば治療効果が得られるとされている。我々が作成した隣導管細胞からのHCO₃⁻分泌の数理モデル(Yamaguchi et al., 2017)を用いて、CFTR機能と上皮膜イオン輸送の関係をみると図8のようになる。嚢胞性線維症患者のCFTR

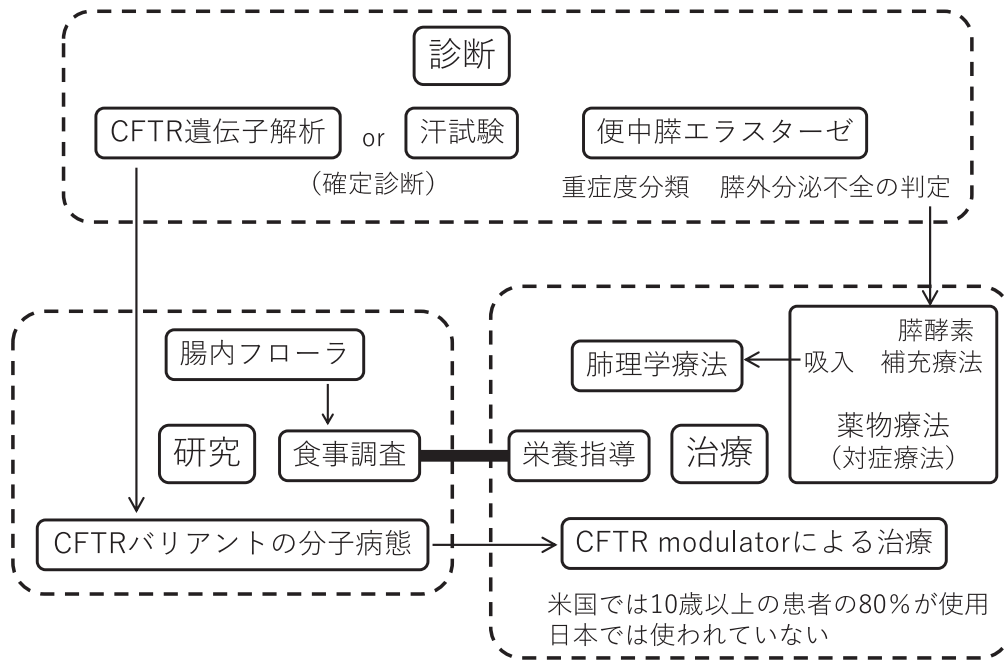


図7 日本における嚢胞性線維症の診断、治療、研究

嚢胞性線維症 (CF) の治療は対症療法が中心であるが、将来の CFTR modulator による治療を目指して、日本/東アジア型 CFTR バリエーションの分子病態の解析が行われている。また、治療抵抗性の腹部膨満や便秘などへの対応方法 (栄養指導) を検討するために、腸内フローラの解析および食事調査を行っている。

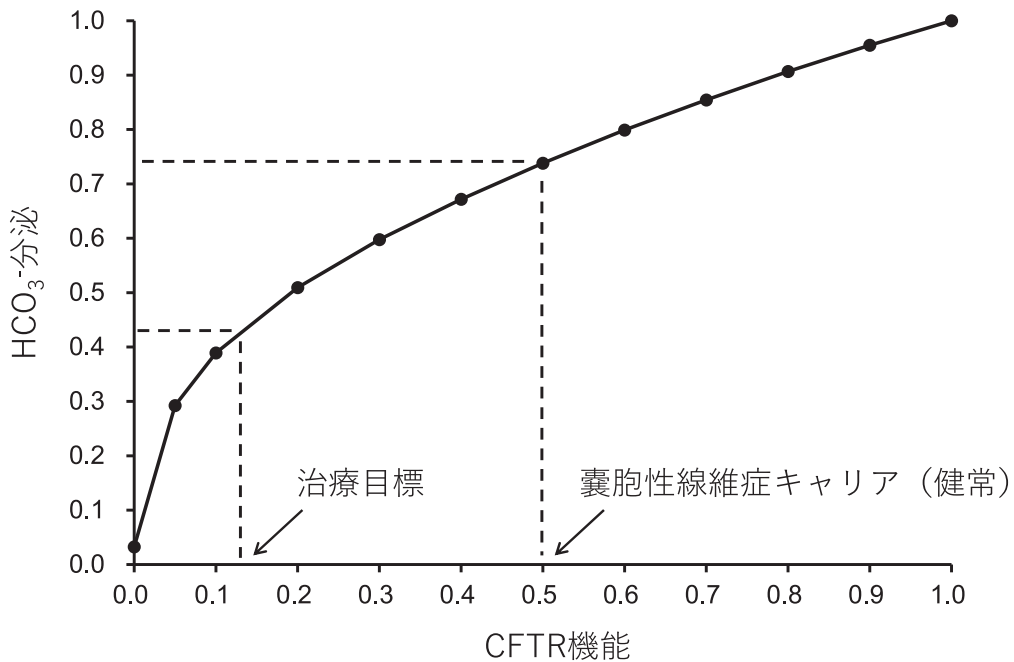


図8 CFTR 機能と HCO₃⁻ 分泌の関係

上皮細胞における CFTR 機能とイオン輸送の関係を、膵導管細胞の HCO₃⁻ (重炭酸イオン) 分泌を例にして示した。

機能が10~15%まで回復すると上皮膜イオン輸送機能は40~45%程度まで回復することが分かる。また、嚢胞性線維症キャリア（健常）の上皮膜イオン輸送機能は75%程度である。

もう1つの課題は栄養状態の改善である。我々の検討では、18歳未満の確診患者（30名）のBMIパーセントイルは平均30.3%ile、両アレルに東アジア/日本タイプのCFTRバリエントを持つ患者（21名）に限ると平均25.5%ileとさらに低く、ほとんどの患者が高力価パンクレリパーゼ腸溶剤を服用しているにもかかわらず栄養状態が不良であった（Kozawa et al., 2023）。予備調査したところでは、こうした患者では頑固な便秘や腹部膨満などの消化器症状のため十分な食事が摂取できていない。嚢胞性線維症患者では腸内フローラが乱れているという欧米からの報告（Tam et al., 2022）があるが、腸内フローラは人種や食習慣の影響を受けやすいため、現在日本の患者の腸内フローラの解析および食事調査を行っている。

[文献]

- Bosch, B., Bilton, D., Sosnay, P., Raraigh, K.S., Mak, D.Y., Ishiguro, H., Gulmans, V., Thomas, M., Cuppens, H., Amaral, M., & De Boeck, K. (2017). Ethnicity impacts the cystic fibrosis diagnosis: A note of caution. *J Cyst Fibros*, 16, 488–491.
- Ferec, C. & Cutting, G.R. (2012). Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2, a009480.
- 星雄介・本間貴士・角田文彦・蛇川大樹（2018）. 著明な肝・膵脂肪変性を呈し、呼吸器症状のない嚢胞性線維症. 『日本小児科学会雑誌』. 122, 67–73.
- Fujiki, K., Ishiguro, H., Ko, S.B.H., Mizuno, N., Suzuki, Y., Takemura, T., Yamamoto, A., Yoshikawa, T., Kitagawa, M., Hayakawa, T., Sakai, Y., Takayama, T., Saito, M., Kondo, T. & Naruse, S. (2004). Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet*. 41, e55.
- Jia, S. & Taylor-Cousar, J.L. (2023). Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 74, 413–26.
- Kintu, B. & Brightwell, A. (2014). Episodic seasonal Pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 15 Suppl 1, 19–21.
- Kozawa, Y., Yamamoto, A., Nakakuki, M., Fujiki, K., Kondo, S., Okada, T., Fukuyasu, T., Yamaguchi, M., Taniguchi, I., Nomura, N., Liu, L., Higuchi, M., Niwa, E., Sohma, Y., Naruse, S., Takeyama, Y., & Ishiguro, H. (2023). Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. *J Hum Genet*, 68, 671–680.
- McCormick, J., Ogston, S.A., Sims, E.J., & Mehta, A. (2005). Asians with cystic fibrosis in the UK have worse disease outcomes than clinic matched white homozygous delta F508 controls. *J Cyst Fibros*, 4, 53–8.
- McIntyre, K. (2013). Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 19, 692–7.
- 村上至孝・宮田豊寿・石黒洋（2015）. ドルナーゼ アルファとトブラマイシンの吸入療法が著効した嚢胞性線維症の幼児例. 『日本小児呼吸器学会雑誌』. 26, 28–34.
- Nakakuki, M., Fujiki, K., Yamamoto, A., Ko, S.B., Yi, L., Ishiguro, M., Yamaguchi, M., Kondo, S., Maruyama, S., Yanagimoto, K., Naruse, S., & Ishiguro, H. (2012). Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet*, 57, 427–33.
- 中荻みゆき・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.
- Naruse, S., Ishiguro, H., Suzuki, Y., Fujiki, K., Ko, S.B.H., Mizuno, N., Takemura, T., Yamamoto, A., Yoshikawa, T., Jin, C., Suzuki, R., Kitagawa, M., Tsuda, T., Kondo, T., & Hayakawa, T. (2004). A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 28, e80–5.
- Naruse, S., Ishiguro, H., Yamamoto, A., Kondo, S., Nakakuki, M., Hoshino, M., Fujiki, K., Kitagawa, M., Yoshimura, K., & Shimosegawa, T. (2014). Incidence and Exocrine Pancreatic Function of Cystic Fibrosis in Japan [abstract]. *Pancreas*, 8, 1395.
- Polgreen, P.M. & Comellas, A.P. (2022). Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu Rev Med*, 73, 563–74.
- 竹山宜典・仁尾正記・成瀬達・石黒洋（編）（2018） 嚢胞性線維症の診療の手引き「改訂2版」 名古屋：名古屋大学消費生活協同組合印刷部
- Tam, R.Y., van Dorst, J.M., McKay, I., et al. (2022). Intestinal inflammation and alterations in the gut microbiota in cystic fibrosis: A review of the current evidence, pathophysiology and future directions. *J Clin Med*. 27, 649.
- Wakabayashi-Nakao, K., Yu, Y., Nakakuki, M., Hwang, T.C., Ishiguro, H., & Sohma, Y. (2019). Characterization of $\Delta(G970-T1122)$ -CFTR, the most frequent CFTR mutant identified in Japanese cystic fibrosis patients. *J Physiol Sci*, 69, 103–112.
- Welsh, M.J. & Smith, A.E. (1993). Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*, 73, 1251–4.
- Yamaguchi, M., Steward, M.C., Smallbone, K., Sohma, Y., Yamamoto, A., Ko, S.B., Kondo, T., & Ishiguro, H. (2017). Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Physiol*, 595, 1947–72.
- 山本明子・伊藤孝一・成瀬達・服部日出雄・中荻みゆき・藤木理代・石黒洋（2021）. Focal biliary cirrhosis と門脈圧亢進症をともなう嚢胞性線維症の1例. 『日本消化器病学会雑誌』. 118, 686–97.
- 柳元孝介・西順一郎・田中主美・山元公恵・丸山慎介・石黒洋・河野嘉文（2013）. 嚢胞性線維症の2幼児例. 『日本小児呼吸器学会雑誌』. 24, 132–137.
- 吉村邦彦（2003）. 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』. 92, 1198–1205.