

第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査(個人調査票の解析)

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院消化器内科学 助教授

共同研究者

石黒 洋 (名古屋大学大学院健康栄養医学), 玉腰暁子 (国立長寿医療センター治験管理室)
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 (熊本大学医学薬学研究部消化器外科学)
大槻 眞 (産業医科大学消化器・代謝内科)

【研究要旨】

2004年1年間ならびに過去10年間の腭嚢胞線維症患者(CF)に関する第3回全国疫学調査を実施した。本年度は、2次調査で回収された17症例の個人調査票の解析を行い、日本人のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめた。長期経過としては、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、15～20歳で死亡する症例が典型的であり、白人のCFと類似していた。本症の予後を改善するためには、CFを早期に診断し治療を開始する必要がある。このためには、汗中Cl⁻濃度と腭外分泌機能の検査方法の一般化が必要である。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症(CF)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子変異/多型を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR Cl⁻チャ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さまざまな障害が生じるため、多彩な病態を示す。CFは欧米人に多いが、本邦では極めて稀である。

2004年1年間ならびに過去10年間のCF受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、疫学班(特定疾患の疫学に関する研究班)と共同で第3回の全国疫学調査を行った。その結果、2004年中の受療患者数は13名(95%信頼区間:12～16)と推計された¹⁾。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/1,870,000人(95%信頼区間:1/202万～1/152万)である。また、過去10年間中の生存が確認された症例は34例であった。

本年度は、わが国のCFの病態と長期経過を明らかにして治療指針を作成するために、2次調査によって回収された17症例の個人調査票の解析を行った。

B. 研究方法

個人調査票の解析:個人調査票の詳細は平成16年度研究報告書²⁾に掲載されている。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うえで、症例の匿名化(連結可能)を行った。(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会(承認番号:217)および産業医科大学倫理委員会(承認番号:04-57)による承認を受けた。2次調査は、追跡調査も念頭に置き、患者あるいは代諾者から同意を得て行った。研究協力者の個人情報を保護するため匿名化し、独立した個人情報管理者を設置した。

C. 研究結果

1. 症例の概要(表1)

過去10年間中の生存が確認された34症例¹⁾のうち17症例の個人調査票が回収された。17症例中、調査時点で12症例が死亡していた。死因はすべて呼吸器感染あるいは呼吸不全であった。生存期間の中央値は18歳(2～36歳:生存中)であった。

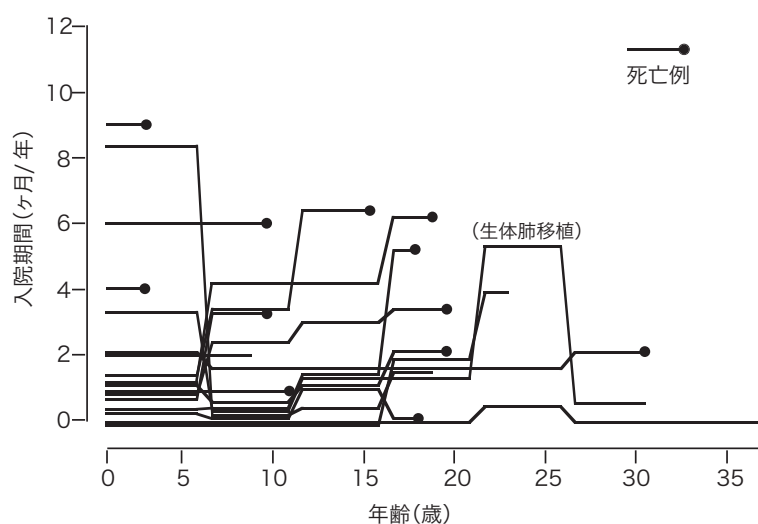


図1 各症例の重症度の経過(入院期間)

表1 各症例の概要と栄養状態

症例	性別	現在の状況	調査時年齢	死亡年齢	死因	診断年齢	出生時体重(kg)	現在/最終確認時				
								身長(cm)	体重(kg)	BMI	年齢	
1	女	悪化	8歳			5カ月	2.8	101.5	-4.7SD	14.3	-2.6SD	8歳
2	男	改善	18歳			5カ月	2.4	157.6		43.5		18歳
3	男	悪化	22歳			15歳		161.0		39.0		22歳
4	女	改善	30歳			11歳	2.8	154.0		38.0		30歳
5	男	不変	36歳			32歳		181.0		53.0		36歳
6	女	死亡		2歳	呼吸器感染	4カ月	2.3	84.0	-1.4SD	8.8	-2.4SD	2歳
7	女	死亡		2歳	呼吸不全	2歳	3.1			7.5	-3.4SD	2歳
8	女	死亡		9歳	呼吸器感染	8カ月						
9	女	死亡		9歳	呼吸器感染	2歳						
10	男	死亡		11歳	呼吸器感染	5歳	2.7	102.8	-1.6SD	15.7	-1.2SD	5歳
11	男	死亡		15歳	呼吸器感染	9歳	3.0					
12	女	死亡		17歳	呼吸器感染	4歳		135.0	-4.4SD	20.0	-4.2SD	17歳
13	男	死亡		17歳	呼吸不全	11歳						
14	男	死亡		18歳	呼吸不全	6歳	2.9	115.0	-0.3SD	19.0	-0.7SD	6歳
15	男	死亡		19歳	呼吸不全	2カ月	2.6	153.0		38.0		19歳
16	女	死亡		19歳	呼吸不全	9歳	3.2	154.0	-0.6SD	35.0	-2.2SD	15歳
17	女	死亡		30歳	呼吸器感染	28歳		160.0		45.0		30歳

2. 重症度の経過(図1)

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。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3例あった。出生後、徐々に入院期間が長くなり、15~20歳で死亡した症例が多かった(5例)。

3. 栄養状態(表1)

栄養状態の指標として、出生時および最終確認時の身長と体重を調査した。出生時に低体重(平均-2SD(標準偏差)以下)の症例はなかった。最終確認時の栄養状態を、18歳以上はBody Mass Index(BMI)で、18歳以下はSDスコアで

表した³⁾。18歳以上の6症例のBMIは、16.4±1.0(平均±SD)であった。18歳以下の7症例のうち、5症例は体重が、2症例は身長が、それぞれ-2SD以下であった。

4. 各症例の診断基準を満たす項目(表2)

各症例について、わが国の腓膵胞線維症診断基準⁴⁾を満たす項目を示す。各項目の陽性率は、発汗試験は15/16(94%)、腓外分泌不全は14/15(93%)、ただし4症例については、脂肪便あ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17/17(100%)、胎便性イレウスは4/17(24%)、家族歴は4/17(24%)であっ

表2 各症例の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	○	○	○	○		1540del10/M152R	
2	○	○	○	○		検査せず	
3	○	○	○			Q98R	
4	○		○			E267V/T663P	
5	○	検査せず	○		○	125C/T10861	
6	○	○	○	○	○	不明	
7		(脂肪便)	○	○		検査せず	○
8	○	○	○		○	検査せず	
9	○	○	○				
10	○	○	○			deletion (intron16-intron17B)	
11	○	○	○			検査せず	
12	不明	(脂肪便)	○				
13	○	(脂肪便)	○			検査せず	○
14	○	○	○			検査せず	
15	○	○	○			検査せず	
16	○	(脂肪便)	○			H1085R/H1085R	
17	○	不明	○		○	検査せず	

表3 汗中Cl⁻濃度と腓外分泌機能(便中トリプシン活性はゼラチンフィルム法による)

症例	方法	汗中Cl ⁻ 濃度測定		便中脂肪		BT-PABA試験		便中膵酵素			
		結果(mEq/L)	施行時年齢	結果	施行時年齢	結果	施行時年齢	キモトリプシン		トリプシン	
								結果	施行時年齢	結果	施行時年齢
1	サランラップ	128.0	6カ月	陽性	不明	36.7%	不明			<×5	2カ月
2	Schales-Schales法	96.0	5カ月	2.79 g/日	4カ月	36.0%	5カ月	75 u/g	5カ月		
3	Macroduct法	330.0	15歳			68.4%	20歳				
4	ピロカルピンイオン導入法	123.0	11歳	吸収99%	11歳					>×400	11歳
5	ピロカルピンイオン導入法	88.0	不明								
6	サランラップ	128.0	4カ月								
7	不明	<15.0	10カ月								
8	ピロカルピンイオン導入法	129.0	7カ月			1.9%	7カ月				
9	ピロカルピンイオン導入法	123.0	2歳	吸収40%	不明	8%, 13%	不明				
10	サランラップ	154.5	5歳	3+(Sudan III)	5歳	20.0%	5歳	0.6 u/g	5歳		
11	ピロカルピンイオン導入法	130.0	8歳			32.7%	8歳	0.1 u/g	8歳		
12											
13	不明	異常高値	不明								
14	人工温度室法	107.0	6歳	陽性	不明	正常	不明				
15	不明	異常高値	不明								
16	ピロカルピンイオン導入法	201.0	9歳								
17	ピロカルピンイオン導入法	77.0	不明								

た。遺伝子変異の検索は8症例に施行されており、そのうち6症例で変異が同定されていた。

5. 汗中Cl⁻濃度測定(表3)

汗中Cl⁻濃度が60 mM以上でCFと診断される。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、7症例に施行されていた。この方法で十分な汗が採取できなかったために、他の方法(サランラップを腕にまきつける等)が試行さ

れた症例が3例あった。また、血中のCl⁻濃度を越える生理学的にあり得ないデータもみられた。

6. 腓外分泌機能検査(表3)

腓外分泌機能検査としては、便中脂肪の測定(6例)あるいはBT-PABA試験(8例)が施行されていた。1例では、便中脂肪検査と便中トリプシン活性(ゼラチンフィルム法による)が施行されていたが、ともに正常であった。

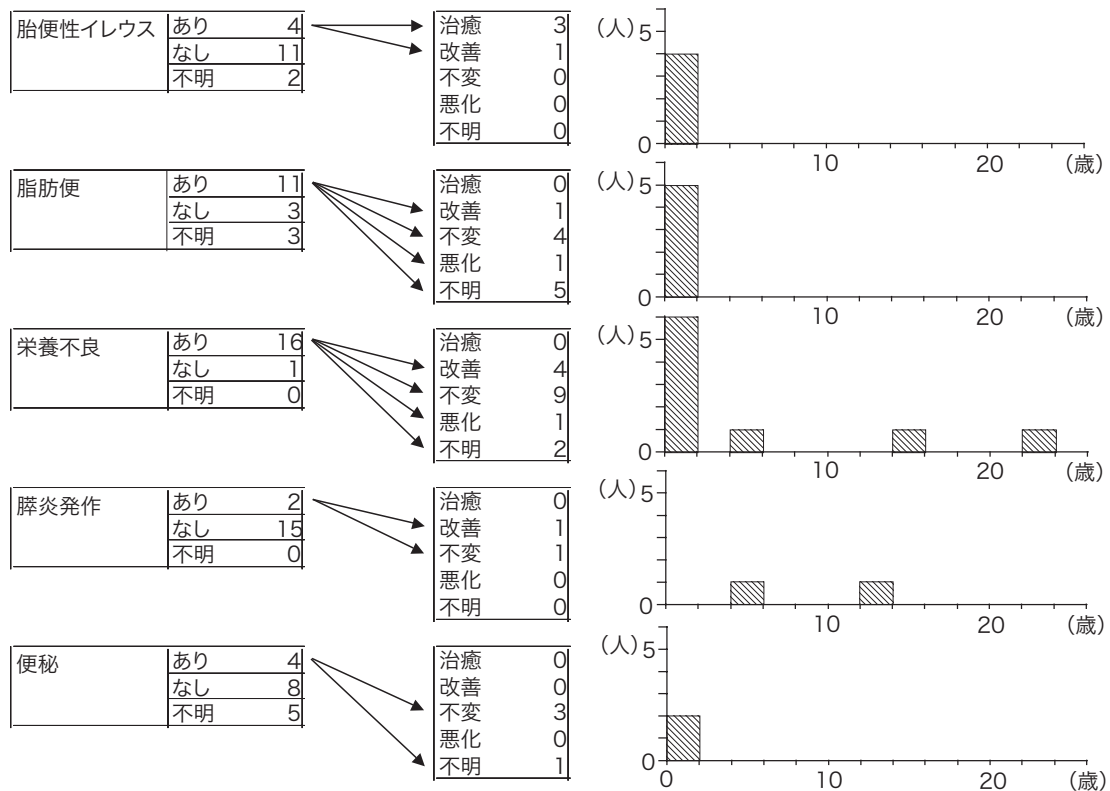


図2 消化器症状の有無，経過，初発時期

7. 消化器症状の有無，経過，発現時期(図2)

胎便性イレウス，脂肪便，栄養不良，膵炎発作，便秘の有無，症状ありの場合はその経過と初発時期を表した。脂肪便と栄養不良は，乳児期に初発し，その後は多くは不変であり，一部に改善する症例がみられた。一般に，膵炎発作は，膵外分泌が比較的保たれている軽症例に起こりやすいとされている。本調査では，2症例(症例4と症例10)にみられ，症例4は膵外分泌機能が保たれた症例であった。

8. 呼吸器症状の有無，経過，発現時期(図3)

呼吸困難あるいは繰り返す感染はすべての症例でみられ，ほとんどの症例で悪化をたどった。初発時期は，約半数が乳幼児期であったが，残りの半数は学童期以降であった。副鼻腔炎が多くの症例(9症例)でみられた。

9. その他の症状の有無，経過，発現時期(図4)

発汗過多が7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症例にみられた。糖尿病の合併は年齢が進むにつれて増えると報告されている⁵⁾が，本調査ではみられなかった。輸精管欠損が1症例あった。

10. 呼吸器感染の起炎菌と使用された抗菌薬(表4)

喀痰培養検査は全症例に施行されていた。多くの症例で，緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* (94%)と黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (65%)が検出されていた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は47%で陽性であった。内服薬では，マクロライド *macrolide*系抗菌薬が多く用いられていた。わが国では，マクロライド系抗菌薬の少量長期投与がびまん性汎細気管支炎の生命予後を改善すること知られてきた。最近，欧米からも *azithromycin*の少量長期投与が，CF患者の肺機能を改善させ，体重を増やし，入院期間を短くすると報告された^{6,7)}。アミノグリコシド *aminoglycoside*系抗菌薬の吸入が7症例で施行されていた。*tobramycin*の吸入は緑膿菌感染に対して有効と報告されている⁸⁾。

11. 使用された呼吸器治療薬(表5)

去痰薬では，粘液修復薬に分類される *carbocysteine*が多くの症例で用いられていた。*N-acetyl-L-cysteine*⁹⁾の内服，*DNase*¹⁰⁾(日本では販売されていない)の吸入が有用と報告されている。気管支拡張薬が半数の症例で用いられていた。

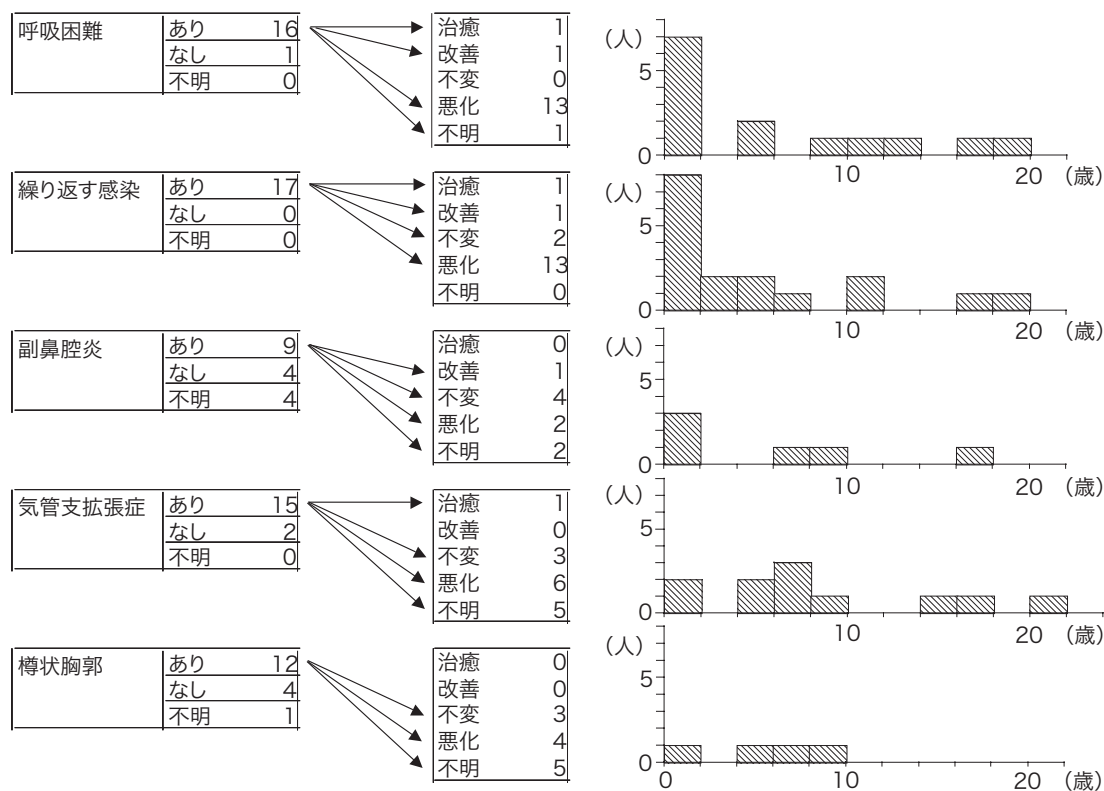


図3 呼吸器症状の有無，経過，初発時期

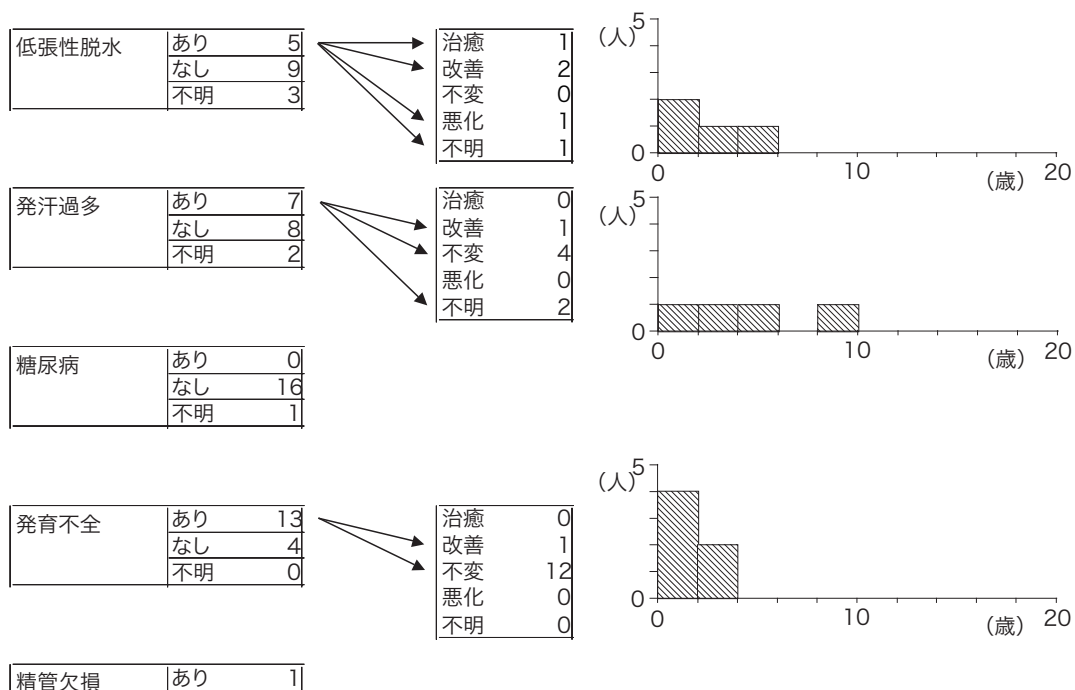


図4 その他の症状の有無，経過，初発時期

12. 使用された消化器治療薬(表6)

消化酵素剤は11症例に用いられていた。高力価のパンクレアチン製剤(欧米ではCreon®として用いられている。日本ではSA-001として治験が行われた)が2症例で服用されていた。

13. 特殊療法(表7)

CFの治療の基本である肺理学療法は8症例に施行されていた。在宅酸素療法が8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。経管栄養(EN)は4

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 17/17	抗菌薬						
	内服 16/17		吸入 7/17				
Staphylococcus aureus (MSSA)	4	cefazolin (CEZ)	1	β -lactam	5	tobramycin (TOB)	3
Staphylococcus aureus (MRSA)	8	cefsulodin (CFS)	1			amikacin (AMK)	3
Pseudomonas aeruginosa	16	ceftazidime (CAZ)	2			gentamicin (GM)	1
Haemophilus influenzae	3	piperacillin (PIPC)	1				
Proteus vulgaris	0						
Candida albicans	1	imipenem (IPM)	1	carbapenem	2		
		panipenem (PAPM)	1				
		meropenem (MEPM)	1				
		norfloxacin (NFLX)	3	quinolone	4		
		levofloxacin (LVFX)	1				
		gentamicin (GM)	1	aminoglycoside	4		
		amikacin (AMK)	1				
		tobramycin (TOB)	2				
		arbakacin (ABK)	1				
		erythromycin (EM)	5	macrolide	12		
		clarithromycin (CAM)	6				
		azithromycin (AZM)	2				
		minocycline (MINO)	2				
		fosfomycin (FOM)	1				
		vancomycin (VCM)	1				
		ST合剤	4				
		rifampicin (RFP)	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 16/17	内服 9/17	内服 2/17			
ambroxol hydrochloride	5	tulobuterol	1	pranlukast hydrate	2
carbocisteine	11	clenbuterol	2	disodium cromoglicate	1
bromhexine	3	procaterol	3		
N-acetyl-L-cysteine	1	theophylline	7		
吸入 2/17	吸入 3/17	吸入 2/17			
bromhexine	2	procaterol	1	disodium cromoglicate	2
DNase	1	salbutamol	2		
trypsin	1				
	テープ 1/17				
	tulobuterol	1			

症例に施行されていた。

D. 考察

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、第3回全国疫学調査の2次調査¹⁾で回収された17症例分の個人調査票の解析

を行い、日本人のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめた。

長期経過としては、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、15～20歳で死亡する症例が、わが国の典型的CFであった。CFの頻度は、白人と日本人で大きく

表6 使用された消化器治療薬(数字は症例数, 重複あり)

消化酵素剤 11/17		利胆剤 2/17	
パンクレアチン	3	ウルソデオキシコール酸	2
SA-001 (Creon®)	2	フェノバルビタール	1
ベリチーム®	2		
ストミラーゼ®	1		
タフマックE®	1		
エクセラーゼ®	1		
ジアスターゼ	1		
コンビチーム®	1		

表7 施行された特殊治療(数字は症例数, 重複あり)

在宅酸素療法	8/17		
肺理学療法	8/17		
栄養療法	6/17 (IVH 4 EN 4)		
手術療法	6/17 (イレウス 5 肺移植 1)		

異なり(1人/2,500人に対して1人/1,870,000人), 原因遺伝子変異のスペクトルも全く異なる¹¹⁾が, 両者の病態は類似していた。また, 喀痰からの分離菌も緑膿菌と黄色ブドウ球菌がほとんどであり, これも白人のCFと同様であった。

CFの治療の目標は, 呼吸器感染の予防と治療および栄養状態の維持である。肺理学療法, 去痰薬, 気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ, 呼吸器感染の予防を図り, 感染症を早期に診断し, 適切な抗菌薬を使うことが基本である。また, 十分な量の消化酵素製剤を服用することにより, 栄養状態を標準的な体格に近づけることが必要である。本調査の17症例中, 肺理学療法は8症例に, 経管栄養は4症例に施行されていた。米国では, Cystic Fibrosis Foundationが, 臨床医, 研究者だけでなく, CF患者とその家族に対して, 豊富な情報を提供している。今後, わが国のCF診療マニュアルを作成していくわけであるが, 新しい情報を逐次追加していく必要がある。特に, CFに治療効果があるとのエビデンスがあるが, 日本国内で供給されていない治療薬(DNase, Creon®, など)は, 現在は個人で輸入する以外に方法がない。わが国でも, 保険診療の下に使用できるような対策を講じる必要がある。

日本人のCF患者の予後を改善していくためには, 早期に診断し治療を開始する必要がある。本症の原因はCFTR遺伝子変異である。しかし,

吉村ら¹¹⁾により明らかになったように, 日本人のCF原因遺伝子変異は非常に稀な変異がほとんどである。したがって, 遺伝子解析によりCFの早期診断をするのは困難である。現状では, CFの診断の基本はCFTR Cl⁻チャンネル機能低下を反映する, 汗のCl⁻濃度の異常高値である。胎便性イレウス, 脂肪便, 呼吸器症状からCFを疑ったら, 汗中Cl⁻濃度を正確に評価する必要がある。汗中Cl⁻濃度の測定では, 発汗から測定までの間の水の蒸発を最小限に抑え, 汗の量をいかに正確に測定するか, 乳幼児ではどうするか, が課題である。ピロカルピンイオン導入法は熟練が必要とされる。われわれの施設で開発した指先汗クロール試験^{12,13)}は, 簡便で, 再現性が良く, 被験者の負担が少なく反復施行しやすい。しかし, 乳幼児で施行することは困難であり, さらなる工夫を要する。

欧米では, 膵外分泌機能がCFの重症度と相関し, 膵外分泌機能が不十分(pancreatic insufficiency (PI))な症例は重症であることが知られている。典型的臨床症状と汗のCl⁻濃度の高値からCFと診断したら, 次に膵外分泌機能を測定し, 膵外分泌機能が十分(pancreatic sufficiency (PS))か不十分(PI)かにより重症度を判定する必要がある。膵外分泌機能は, 重症度の判定だけでなく, 消化酵素補充療法の適応を決めるためにも必要である。今回の調査では, 半数以上の症例で検査がされていなかった。その理由として, 便中脂肪の測定は煩雑であり, BT-PABA試験は幼児では正確な尿量の測定が難しいことが推定される。また, わが国では, セクレチン試験と便中キモトリプシン活性測定は検査試薬が販売中止となり, 不可能となった。そこで, 簡便かつ正確に膵外分泌不全を診断できる検査が緊急に求められている。今回, 私どもの施設で便中エラスターゼ試験の有用性を検討したところ, PIとPSをほぼ確実に判定することができ, 乳幼児にも施行できることがわかった¹⁴⁾。今後, 本検査の早期の販売承認が得られることが期待される。

今後は, この解析結果をふまえて, 日本人のCF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。

E. 結論

第3回全国疫学調査の2次調査で回収された17症例の個人調査票の解析を行い、わが国のCF患者の病状の経過と治療の実態をまとめた。長期経過としては、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長くなり、15～20歳で死亡する症例が典型的であった。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 大槻 眞. 第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について. 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腭疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 123-130.
2. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 腭嚢胞線維症の疫学調査. 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腭疾患に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 249-262.
3. 伊藤善也, 加藤則子, 立花克彦, 藤枝憲二. 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した2000年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. 小児科診療 2005; 68: 1343-1351.
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腭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. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655-659.
6. Pirzada OM, McGaw J, Taylor CJ, Everard ML. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of Macrolide antibiotics. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 69-71.
7. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-1756.
8. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B. Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841-849.
9. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione pro-drug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4628-4633.
10. Suri R. The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis. *BioDrugs* 2005; 19: 135-144.
11. 吉村邦彦. 日本人における cystic fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異. *Therapeutic Research* 2005; 26: 1467-1475.
12. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SB, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-e85.
13. Naruse S, Ishiguro H, Shirota K, Nakakuki M, Yamamoto A, Kondo T. Sweat chloride measurement with a highly sensitive electrode. *Pancreas* 2006; 33: 100.
14. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41: 901-908.

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

I. 謝辞

第3回腓肭胞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。

JA北海道厚生連旭川厚生病院小児科，市立旭川病院小児科，旭川赤十字病院小児科，総合病院釧路赤十字病院小児科，釧路労災病院小児科，砂川市立病院小児科，手稲溪仁会病院小児科，市立札幌病院小児科，財団法人小児愛育協会附属愛育病院小児科，JA北海道厚生連札幌厚生病院小児科，五輪橋産科婦人科小児科病院小児科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター小児科，日鋼記念病院小児科，市立小樽病院小児科，北海道立小児総合保健センター小児科，王子総合病院小児科，苫小牧市立総合病院小児科，市立函館病院小児科，共愛会病院小児科，函館厚生院函館中央病院小児科，美唄労災病院小児科，青森市民病院小児科，青森県立中央病院小児科，八戸市立市民病院小児科，盛岡赤十字病院小児科，もりおかこども病院小児科，公立気仙沼総合病院小児科，古川市立病院小児科，独立行政法人国立病院機構仙台医療センター小児科，東北厚生年金病院小児科，仙台市立病院小児科，東北労災病院小児科，仙台社会保険病院小児科，宮城県立こども病院総合診療科，独立行政法人国立病院機構西多賀病院小児科，仙台赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構宮城病院小児科，平鹿総合病院小児科，秋田赤十字病院小児科，市立秋田総合病院小児科，明和会中通総合病院小児科，秋田組合総合病院小児科，雄勝中央病院小児科，山本組合総合病院小児科，由利組合総合病院小児科，済生会山形済生病院小児科，山形市立病院済生館小児科，山形県立中央病院小児科，市立酒田病院小児科，山形県立新庄病院小児科，鶴岡市立荘内病院小児科，産婦人科小児科三井病院小児科，公立置賜総合病院小児科，いわき市立総合磐城共立病院小児科，竹田総合病院小児科，新生会内科小

児科佐藤病院小児科，太田総合病院附属太田西ノ内病院小児科，財団法人星総合病院小児科，太田総合病院附属太田熱海病院小児科，脳神経疾患研究所附属総合南東北病院小児科，白河厚生総合病院小児科，大原総合病院小児科，筑波メディカルセンター病院小児科，慈愛会秋葉産婦人科小児科病院小児科，総合病院取手協同病院小児科，茨城県立こども福祉医療センター小児科，総合病院水戸協同病院小児科，水戸赤十字病院小児科，茨城県立こども病院小児科，水戸済生会総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構水戸医療センター小児科，茨城県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科，株式会社日立製作所日立総合病院小児科，済生会宇都宮病院小児科，独立行政法人国立病院機構栃木病院小児科，芳賀赤十字病院小児科，大田原赤十字病院小児科，下都賀総合病院小児科，伊勢崎市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構高崎病院小児科，小児科佐藤病院小児科，群馬県立小児医療センター小児科，前橋赤十字病院小児科，富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科，埼玉社会保険病院小児科，さいたま赤十字病院小児科，越谷市立病院小児科，土屋小児病院小児科，独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院小児科，愛友会上尾中央総合病院小児科，川口市立医療センター小児科，北里研究所メディカルセンター病院小児科，独立行政法人国立病院機構東埼玉病院小児科，鉄蕉会亀田総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構下志津病院小児科，千葉労災病院小児科，国立精神・神経センター国府台病院小児科，千葉県済生会習志野病院小児科，成田赤十字病院小児科，総合病院国保旭中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉東病院小児科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター小児科，千葉県こども病院，社会保険船橋中央病院小児科，船橋市立医療センター小児科，東京都済生会中央病院小児科，都立広尾病院小児科，日本赤十字社医療センター小児科，JR東京総合病院小児科，公立昭和病院小児科，大日会太陽こども病院小児科，国立国際医療センター小児科，東京厚生年金病院小児科，社会保険中央総合病院小児科，吉川内科小児科病院

小児科，都立清瀬小児病院小児科・呼吸器科，青梅市立総合病院小児科，三井記念病院小児科，東京警察病院小児科，東京通信病院小児科，国立がんセンター中央病院小児科，聖路加国際病院小児科，東京臨海病院小児科，都立八王子小児病院小児科，都立豊島病院小児科，明芳会板橋中央総合病院小児科，NTT東日本関東病院小児科，鶴風会東京小児療育病院小児科，武蔵野赤十字病院小児科，都立駒込病院小児科，都立大塚病院小児科，同愛記念病院小児科，都立墨東病院小児科，独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科，総合病院伊勢原協同病院小児科，横須賀市立市民病院小児科，総合病院横須賀共済病院小児科，明芳会横浜旭中央総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構横浜医療センター小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会神奈川県病院小児科，横浜市アレルギーセンター小児科，神奈川県立こども医療センター小児科，仁愛会海老名総合病院小児科，茅ヶ崎徳洲会総合病院小児科，小田原市立病院小児科，川崎市立川崎病院小児科，関東労災病院小児科，相模原協同病院小児科，独立行政法人国立病院機構相模原病院小児科，藤沢市民病院小児科，平塚共済病院小児科，平塚市民病院小児科，新潟県立中央病院小児科，新潟県済生会新潟第二病院小児科，新潟県はまぐみ小児療育センター小児科，新潟県立がんセンター新潟病院小児科，新潟県立新発田病院小児科，立川メディカルセンター立川総合病院小児科，長岡中央総合病院小児科，黒部市民病院小児科，富山赤十字病院小児科，石川県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター小児科，董仙会恵寿総合病院小児科，産婦人科小児科玉井病院小児科，福井県小児療育センター小児科，福井県立病院小児科，福井県済生会病院小児科，山梨県立中央病院小児科，慈泉会相澤病院小児科，諏訪赤十字病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会北信総合病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会篠ノ井総合病院小児科，長野県立こども病院小児科，長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院小児科，飯田市立病院小児科，蘇西厚生会松波総合病院小児科，岐阜市民病院小児科，独立行政法人国立

病院機構長良病院小児科，岐阜県立岐阜病院小児科，高山赤十字病院小児科，岐阜県立多治見病院小児科，大垣市民病院小児科，厚生会木沢記念病院小児科，掛川市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡医療センター小児科，沼津市立病院小児科，焼津市立総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科，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，静岡県立総合病院小児科，藤枝市立総合病院小児科，磐田市立総合病院小児科，聖隷三方原病院小児科，聖隷浜松病院小児科，浜松労災病院小児科，富士市立中央病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院小児科，一宮市立市民病院小児科，岡崎市民病院小児科，海南病院小児科，豊田会刈谷総合病院小児科，昭和病院小児科，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科，春日井市民病院小児科，小牧市民病院小児科，西尾市民病院小児科，あいち小児医療総合センター小児科，半田市立半田病院小児科，豊橋市民病院小児科，愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院小児科，トヨタ記念病院小児科，中部労災病院小児科，名鉄病院小児科，名古屋市立東市民病院小児科，独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター小児科，名古屋掖済会病院小児科，名古屋第一赤十字病院小児科，名古屋記念病院小児科，社会保険中京病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重中央病院小児科，市立四日市病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，済生会松阪総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構三重病院小児科，三重県厚生連鈴鹿中央総合病院小児科，近江八幡市民病院小児科，滋賀県立小児保健医療センター小児科，大津市民病院小児科，市立長浜病院小児科，彦根市立病院小児科，第二岡本総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構宇多野病院小児科，洛和会音羽病院小児科，京都第二赤十字病院小児科，京都社会事業財団京都桂病院小児科，京都市立病院小児科，医仁会武田総合病院小児科，公立南丹病院小児科，独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター小児科，京都府立舞鶴こども療育センター小児科，大阪府立呼吸

器・アレルギー医療センター小児科，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター小児科，高槻赤十字病院小児科，愛仁会高槻病院小児科，清恵会清恵会病院小児科，大阪労災病院小児科，市立堺病院小児科，大阪府済生会吹田病院小児科，真美会中野こども病院小児科，大阪府立急性期・総合医療センター小児科，景岳会南大阪病院小児科，大阪府済生会野江病院小児科，大手前病院小児科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科，NTT西日本大阪病院小児科，大阪府警察協会大阪警察病院小児科，大阪府立総合医療センター小児科内科，淀川キリスト教病院小児科，関西電力病院小児科，田附興風会北野病院小児科，財団法人住友病院小児科，東大阪市立総合病院小児科，市立豊中病院小児科，星ヶ丘厚生年金病院小児科，市立伊丹病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院小児科，神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター小児科，神戸市立中央市民病院小児科，兵庫県立西宮病院小児科，関西労災病院小児科，兵庫県立塚口病院小児科，姫路赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター小児科，宝塚市立病院小児科，公立豊岡病院小児科，奈良県立奈良病院小児科，日本赤十字社和歌山医療センター小児科，鳥取県立中央病院小児科，鳥取県立皆生小児療育センター小児科，島根県立中央病院小児科，独立行政法人国立病院機構松江病院小児科，松江市立病院小児科，松江赤十字病院小児科，岡山赤十字病院小児科，岡山労災病院小児科，川崎医学振興財団川崎病院小児科，独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター小児科，中国労災病院小児科，独立行政法人国立病院機構呉医療センター小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島市立広島市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，広島県立広島病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院小児科，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構福山医療センター小児科，下関市立中央病院小児科，山口赤十字病院小児科，総合病院社会保険徳山中央病院小児科，山口県立中央病院小児科，周東総合病院小児科，徳島赤

十字病院小児科，高杉内科外科小児科脳外科病院小児科，徳島県立中央病院小児科，高松赤十字病院小児科，香川県立中央病院小児科，三豊総合病院小児科，独立行政法人国立病院機構香川小児病院小児科，市立宇和島病院小児科，独立行政法人国立病院機構愛媛病院小児科，愛媛県立中央病院小児科，松山市民病院小児科，松山赤十字病院小児科，高知赤十字病院小児科，雪ノ聖母会聖マリア病院母子総合医療センター，独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター小児科，高邦会高木病院小児科，大牟田市立総合病院小児科，麻生飯塚病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州医療センター小児科，福岡市立こども病院・感染症センター小児科，浜の町病院小児科，独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科，福岡赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構九州がんセンター小児科，総合病院千鳥橋病院小児科，九州労災病院小児科，北九州総合病院小児科，健和会大手町病院小児科，北九州市立医療センター小児科，九州厚生年金病院小児科，新日鐵八幡記念病院小児科，北九州市立八幡病院小児科，佐賀整肢学園こども発達医療センター小児科，佐賀県立病院好生館小児科，独立行政法人国立病院機構東佐賀病院小児科，独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，長崎市立市民病院小児科，県立こども医療福祉センター小児科，熊本県こども総合療育センター小児科，独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院小児科，熊本市立熊本市市民病院小児科，熊本赤十字病院小児科，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター小児科，熊本労災病院小児科，大分こども病院小児科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター小児科，宮崎県立延岡病院小児科，独立行政法人国立病院機構南九州病院小児科，鹿児島市立病院小児科，人天会鹿児島こども病院小児科，沖縄小児発達センター小児科，那覇市立病院小児科，沖縄県立那覇病院小児科，札幌医科大学医学部附属病院小児科学，北海道大学病院生殖・発達医学(小児科学)，旭川医科大学附属病院小児科学，弘前大学医学部附属病院小児科学，岩手医科大学附属病院小児科学，岩手医科大学

附属循環器医療センター小児科，東北大学医学部附属病院小児科，秋田大学医学部附属病院生殖発達医学(小児科学)，山形大学医学部附属病院小児科学，福島県立医科大学医学部附属病院小児科学，筑波大学附属病院小児科学，茨城県立医療大学附属病院小児科，獨協医科大学病院小児科学(内分泌)，獨協医科大学病院小児科学(血液)，群馬大学医学部附属病院小児生体防御学，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院小児科学，防衛医科大学校病院小児科学，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科学，順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科学，千葉大学医学部附属病院小児科，東邦大学医学部付属佐倉病院小児科，帝京大学医学部附属市原病院小児科学，日本医科大学付属千葉北総病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科学，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，日本医科大学付属病院小児科学，東京女子医科大学附属第二病院小児科，東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科学，昭和大学附属豊洲病院小児科，東邦大学医学部付属大森病院第1小児科学，東邦大学医学部付属大橋病院第2小児科学，東京医科大学病院小児科学，東京女子医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属病院小児科学，日本大学医学部付属板橋病院小児科学，日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科学，杏林大学医学部附属病院小児科学，東京医科大学八王子医療センター小児科学，東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科学，日本医科大学付属多摩永山病院小児科学，東海大学医学部付属八王子病院小児科，聖マリアンナ医科大学東横病院小児科，日本医科大学付属第二病院小児科学，聖マリアンナ医科大学病院小児科学，帝京大学医学部附属溝口病院小児科学，昭和大学藤が丘病院小児科，北里大学病院小児科学，横浜市立大学医学部附属病院小児科学，東海大学医学部付属大磯病院小児科学，東海大学医学部附属病院小児科学，横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター小児科，昭和大学藤が丘リハビリテーション病院小児科，昭和大学横浜市北部病院こどもセンター，新潟大学医歯学総合病院小児科，富山医科薬科大学医学部附属病院小児科

学，金沢大学医学部附属病院小児科，福井大学医学部附属病院小児科，山梨大学医学部附属病院小児科学，信州大学医学部附属病院小児科学，岐阜大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院小児科学，名古屋大学医学部附属病院小児科，名古屋市立大学病院生殖・遺伝医学(先天異常・新生児・小児医学)，藤田保健衛生大学病院小児科学，愛知医科大学病院小児科学，三重大学医学部附属病院小児科学，滋賀医科大学附属病院小児科学，京都府立医科大学附属病院小児発達医学，京都大学医学部附属病院発生発達医学(発達小児科学)，関西医科大学附属男山病院小児科，京都府立大学附属こども病院小児内科部門，大阪市立大学医学部附属病院発達小児医学，大阪大学医学部附属病院小児発達医学(旧小児科学)，大阪医科大学附属病院小児科学，関西医科大学附属香里病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科学，近畿大学医学部堺病院小児科，神戸大学病院小児科学，兵庫医科大学附属病院小児科学，兵庫医科大学篠山病院小児科，奈良県立医科大学附属病院小児科学，近畿大学医学部奈良病院小児科，和歌山県立医科大学附属病院小児科学，和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科，鳥取大学医学部附属病院周産期・小児医学(旧小児科学)，島根大学医学部附属病院小児科学，岡山大学医学部・歯学部附属病院小児神経科，川崎医科大学附属病院小児科学1，川崎医科大学附属病院小児科学2，徳島大学病院発生発達医学(小児医学)，香川大学医学部附属病院小児科学，愛媛大学医学部附属病院小児科学，高知大学医学部附属病院小児思春期医学，産業医科大学病院小児科学，九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野，福岡大学病院小児科学，福岡大学筑紫病院小児科，久留米大学病院小児科学，久留米大学医療センター小児科学，佐賀大学医学部附属病院小児科学，長崎大学医学部・歯学部附属病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科学，熊本大学医学部附属病院小児発達学，大分大学医学部附属病院脳・神経機能統御講座小児科学，宮崎大学医学部附属病院小児科学，鹿児島大学病院小児発達機能病態学(小児科学)，琉球大学医学部附属病院病態解析医科学(育成医学)，埼玉

県立小児医療センター感染免疫科，日本赤十字社医療センター呼吸器内科，都立八王子小児病院外科，神奈川県立こども医療センター，独立行政法人国立病院機構神奈川病院，木沢記念病院内科，聖隷三方原病院消化器科，兵庫県立こども病院外科，天理よろづ相談所病院呼吸器内科，札幌医科大学医学部附属病院第三内科，筑波大学附属病院小児外科，群馬大学医学部附属病院放射線科，東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科，帝京大学医学部附属溝口病院耳鼻科，東海大学医学部附属病院放射線診断科，浜松医科大学附属病院第二内科，名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科，徳島大学病院呼吸器・膠原病内科，長崎大学医学部・歯学部附属病院病態解析・制御学(旧内科学第2)，セントマザー産婦人科医院