

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

低カルシウム(Ca)血症性疾患の病因鑑別に関する検討

研究分担者 福本誠二 徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任教授

研究要旨：カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことから、他の病因と区別する必要がある。今回本症と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床像の検討により、低マグネシウム血症を呈する場合以外では、臨床的な鑑別は困難であることが判明した。

### A. 研究目的

当班では、日本内分泌学会と共同で低Ca血症の鑑別診断の手引を作成し、その中で各種の副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌不全による副甲状腺機能低下症の病因についてまとめた。このうち、カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)患者では、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことが知られている。従ってADHを他の病因による副甲状腺機能低下症と鑑別することが必要である。しかし、臨床的にこれらの疾患を鑑別する方法は確立されていない。そこで本検討では、既にADHと確定診断されている患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床病型を比較することにより、ADHの臨床診断が可能かどうかを検討した。

### B. 研究方法

7家系のADH患者、および9名の他の病因による副甲状腺機能低下症患者を対象とした。これらの患者の臨床データをレトロスペクティブに検討した。

### C. 研究結果

ADH患者の症状は、無症状の例からテタニー

や痙攣を示す例まで多様であった。診断時期も、新生児期から成人期まで様々であった。ただし、これらの症状や診断時期では、ADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の鑑別は困難と考えられた。ADH患者では、3家系で腎石灰化が確認された。しかし、他の病因による副甲状腺機能低下症患者でも、特に活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤による治療中には腎石灰化を呈しうる。従って腎石灰化によっても、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難であった。一方、血清マグネシウム(Mg)濃度が基準値下限の1.6 mg/dl未満の例は、全例ADHであり、他の病因による副甲状腺機能低下症の症例には低Mg血症は認められなかった。ただし、ADHの約半数では血中Mg濃度は基準値内であった。これらの低Mg血症を示さないADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者は、CaやMg排泄率(fractional excretion)やPTH濃度では鑑別できなかった。

### D. 考察

CaSRの活性化は副甲状腺細胞からのPTH分泌を抑制することに加え、腎尿細管ヘンレ上行脚でのCaやMg、さらにはナトリウムやカリウムの再吸収を抑制するように機能する。従って変異CaSRの活性化の強い場合には、低Mg血症などが惹起されるものと考えられる。実際低Mg

血症を示さないADH患者は、症状が比較的軽く、全く無症状の例も存在した。従ってこれらの低Mg血症を示さない例に対しては、必ずしも濃厚な治療が必要ではない可能性がある。一方低Mg血症を示すADH患者は、よりCaSRの活性化が強いものと推定された。実際これらの患者のPTHは、感度以下の場合が多かった。従ってこれらの患者に対しては、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤による治療が必要であり、治療薬による高Ca血症や腎機能障害などの有害事象に留意する必要があるものと考えられる。

#### E. 結論

低Mg血症を伴う副甲状腺機能低下症では、ADHを考慮する必要がある。ただしこれ以外の臨床指標で、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S: Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2014; 67:145-151.
  - 2) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieu FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K: Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone* 2014; 67:56-62.
  - 3) Fukumoto S: Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia. *Endocrinol Metab* 2014; 29:136-143.
2. 学会発表
  - 1) Fukumoto S: Recent progress in FGF23 research. 2014 Metabolic Bone Disease Study Group Meeting (Busan, Korea). 2014.9.27.

- 2) Fukumoto S: Current concepts of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research (ICOBR 2014) (Xiamen, China). 2014.10.16-19.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

