

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

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成

分担研究者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨：低カルシウム血症性疾患に関して、現状の診断や治療指針が必ずしも最善とは言えない疾患が出現してきた。また、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症が指定難病となり、診断治療のみならず、重症度の把握をする必要がある。今年度は、ビタミンD不足・欠乏の判定指針を公表した。これは、ビタミンD依存症、FGF23関連くる病・骨軟化症との鑑別診断に応用できるため、学会発表や総説等によって判定指針の普及に努めた。FGF23関連くる病・骨軟化症の患者レジストリを作成したので、日本小児内分泌学会と協力して登録を進めていく。

A. 研究目的

低カルシウム血症性疾患の新たな病因が明らかにされたことで、現状の診断や治療指針が必ずしも最善とは言えない疾患が出現してきた。また、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症が指定難病となり、診断治療のみならず、重症度の把握をする必要がある。当該患者のよりよい管理に必要なため、診断基準や治療指針を見直し、現状に基づいた新たな診断基準や治療指針を策定することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

- 1) ビタミンD不足・欠乏の判定指針(案)を策定の上、関連学会の承認を得た後、公表する。
- 2) くる病症例における、FGF23測定意義の検討、臨床像の検討
検討項目は血清カルシウム (Ca) 値、リン (P) 値、アルカリフォスファターゼ (ALP) 値、副甲状腺ホルモン (インタクトPTH)

値、1, 25 水酸化ビタミンD (1, 25(OH)2D) 値、25OHD 値、FGF23 値、尿中カルシウム/クレアチニン比 (U-Ca/Cr)、尿細管リン再吸収閾 (TmP/GFR) とする。

- 3) ビタミンD欠乏性くる病及び低リン血症性くる病・骨軟化症と診断を受けた症例の活性型ビタミンD治療後の血清FGF23値の変化を検討する。
- 4) FGF23測定キットの妥当性を検討する。
- 5) FGF23関連くる病・骨軟化症の患者実態把握のため、患者レジストリのシステムを構築する。

(倫理面への配慮)

血清 FGF23 の測定に関して大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

今年度は、ビタミンD不足・欠乏の判定指針を公表した。血清 FGF23 値の測定は、FGF23 関連くる病・骨軟化症の診断において必要であるのみならず、ビタミンD欠乏

性くる病・骨軟化症、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症の診断において有用であることを以前報告したが、今年度は、FGF23の値が、リンおよびビタミンDの充足状況のみならず、カルシウムの値によってもコントロールされている可能性を示唆するデータを得た。また、基本となる FGF23 測定キットの妥当性の検討を行っている。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者実態把握のため、患者レジストリのシステムをセットアップしている。

D. 考察

ビタミンD不足・欠乏の判定指針をホームページで公表。講演や総説で、ビタミンD依存症、抵抗症を含む、ビタミンD関連疾患の理解の普及を図る。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者レジストリへの登録を、日本小児内分泌学会と協力して進めていく。

E. 結論

ビタミンD不足・欠乏の判定指針を策定した。これは、ビタミンD依存症、FGF23 関連くる病・骨軟化症との鑑別診断に応用できるため、学会発表や総説等によって判定指針の普及に努めた。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者レジストリを作成したので、日本小児内分泌学会と協力して登録を進めていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S,

Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab.* 35:1-5, 2017.

- 2) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal M. Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:83-106, 2016.
- 3) 大藪恵一. くる病とビタミンDサプリメント, *チャイルドヘルス*, 20: 25-29, 2017.
- 4) 大藪恵一. ビタミンD欠乏症, *SRL宝函*, 37: 35-37, 2017.
- 5) 大藪恵一. くる病・骨軟化症. 診断と治療, 104: 1321-1325, 2016.
2. 学会発表
- 1) 大藪恵一. ビタミンD欠乏性くる病

における 25 水酸化ビタミン D 測定の
重要性. 第 34 回 小児代謝性骨疾患
研究会、大阪、2016. 12. 3

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

特記事項なし