

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

低カルシウム血症性疾患、低リン血症性くる病の検討

研究分担者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究分担者 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨：くる病は、ビタミンD欠乏性と低リン血症性に2大別され、後者はビタミンDに抵抗性があるとされる。両者の鑑別はしばしば困難であり、その臨床像を明らかにし、診断・治療の最適化することが必要である。共同研究により、小児のビタミンD欠乏症103例を集めて検討した。従来どおり、高PTH血症、高ALP血症を認め、25(OH)Dの低値を認めた。補正Ca値は低値ではない症例が多いことに注意すべきである。当班で作成したくる病と骨軟化症の診断マニュアルは活用されていると思われた。PTHの受容機構異常症である偽性副甲状腺低下症の頻度と臨床像の把握のため、2000施設を対象にアンケート調査を行っているところである。

A. 研究目的

カルシウム代謝を主として担う、ビタミンD、副甲状腺ホルモン(PTH)の受容機構とその異常症について、臨床像を把握し、診療のガイドラインを作成したもの(くる病・骨軟化症診断マニュアル、今年度はビタミンD不足・欠乏の判定指針)については、その有用性・妥当性を検討する。また、ビタミンD抵抗症の分子基盤が線維芽細胞増殖因子23(FGF23)の増加であるため、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の臨床像の把握につとめ、治療とFGF23の関係を明らかにする。代表的受容機構の異常症である偽性副甲状腺機能低下症に関し、分類、診断、治療法を検討する。そのために、全国主要施設へのアンケート調査を実施する。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(FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に相当する、多くがPHEX遺伝子の異常を原因とする)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。実態調査の結果、診断や治療の妥当性、有効性が推定可能となる。それまでは、主要施設の協力を得て、臨床像の把握を行う。

B. 研究方法

本班のメンバーの経験症例、文献検索による情報を元に、くる病・骨軟化症の診断指針、本症の病因、病因鑑別法等を含むくる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。本マニュアル案を日本骨代謝学会、日本内分泌学会でのシンポジウムで発表、討議するとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集した。戴いた御意見をもとにマニュアルを改訂した。「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症(二次性を除く)の全国疫学調査研究」を疫学班の自治医科大学中村好一教授の協力を得て準備した。対象疾患は、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、Progressive osseous heteroplasia、

Achrodysostosis および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）である。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、大阪大学（承認番号：15601）の倫理審査委員会の承認を得ている。また、偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究についても、千葉大学（承認番号：2940）の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ビタミンD欠乏性くる病もしくは低Ca血症と診断された103症例が登録された。平均年齢は1.7歳、平均身長は $-1.2SD$ であった。主訴として、O脚が78.6%、成長障害が28.2%で認められた。検査データでは、補正Caは平均 9.1 ± 1.1 mg/dl（正常からやや低値）、Pは 4.2 ± 1.2 mg/dl（正常からやや低値）、ALPは中央値2098 U/L（四分位範囲1324～3399）（高値）、PTHは206.6 pg/ml（82.2～363.8）（高値）、25(OH)Dは8.3 ng/ml（6.0～13.7）であった。全例で血中25(OH)D濃度は低値であった。

罹患児に88%が完全母乳栄養で、離乳食の遅れや、食事不足が認められた。食事不足の原因はアレルギーが61.2%、偏食が24.5%であった。日光照射不足は30.1%で認められた。治療としては、活性型ビタミンDが95例、乳酸Caが20例、天然型ビタミンDが10例で投与されていた。

「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究」を疫学的方法により抽出された2000施設を対象にアン

ケートを送付し、回収を行っているところである。

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・骨軟化症の指定難病用の臨床調査個人票の検討を行い、記入すべき項目を設定した。具体的には、年齢、性別などの基本情報、患者基本情報（年齢、性別、病名、病型）、病歴（周産期歴、現病歴、既往歴、治療歴、家族歴）、症状・徴候（O脚・X脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋瘍、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹、筋力低下、骨痛など）、血液・尿検査（血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ、骨型アルカリホスファターゼ、アルブミン、クレアチニン、副甲状腺ホルモン、骨代謝マーカー等、尿中カルシウム、リン、クレアチニン、骨代謝マーカー等）、画像検査（単純X線像でのくる病変化、Looser's zone、骨密度測定検査での骨密度低値、骨シンチグラフィでの肋軟骨などへの多発取り込み等）、遺伝学的検査結果、治療内容（活性型ビタミンD製剤、リン製剤、抗FGF23抗体など使用薬剤、手術歴等）、鑑別診断、重症度、生活状況を設定した。

D. 考察

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成や血清25(OH)D測定の保険適用により、くる病・骨軟化症診療の質が上昇している可能性がある。今後は、FGF23測定の保険適用が望まれる。低リン血症におけるビタミンD抵抗性の機序を明らかにする必要がある。

E. 結論

ビタミンD欠乏性くる病の臨床像を多

数例で解析した。低リン血症性くる病の FGF23 遺伝子検査や臨床調査個人票の検討を行った。両者の診断や治療の精度向上に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K. Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease. CEN Case Rep. 6(1):29-35. 2017.
- 2) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. Clinical Pediatric Endocrinology. 26(3): 177-182. 2017.

2. 学会発表

なし

H. 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

特記事項なし