

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

潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討  
研究分担者 杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授  
山内美香 島根大学医学部内科学講座内科学第一 准教授

研究要旨：副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏などを含めた低 Ca 血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態について検討する。これにより低 Ca 血症および副甲状腺機能低下症で治療すべき対象を明らかにする。閉経後女性において、Ca 値と PTH 値で 4 群に分けた検討で、高 Ca 高 PTH 群では骨代謝マーカーの高値、運動機能の低下を認めたが、低 Ca 低 PTH 群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。潜在性副甲状腺機能低下については、これらに影響をおよぼさないことから治療介入を要さない。

A. 研究目的

指定難病である、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症などを含めた低 Ca 血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態を明らかにする。

PTH 不足性副甲状腺機能低下症では、白内障や心血管疾患、腎機能障害、感染症などのリスクが高まる (Underbjerg L et al. J Bone Miner Res 2015)。また、PTH 不足性副甲状腺機能低下症では対照群に比し、骨密度が有意に高いにもかかわらず、骨折リスクが高まっているとされる (Chawla H et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017)。さらに、術後性副甲状腺機能低下症を対象とした検討では、筋力や運動機能が低下していることが報告されている (Sikjaer T et al. J Bone Miner Res. 2016)。明らかな低 Ca 血症を示す副甲状腺機能低下症に対し、治療を行うことは必須であるが、潜

在性副甲状腺機能低下に対する治療の必要性については明らかとなっていない。そこで本検討では、潜在性の副甲状腺機能異常が骨代謝指標や骨折リスク、運動機能に影響をおよぼすか否かを検討する。これにより、低 Ca 血症および副甲状腺機能低下症の治療指針の策定に向け、治療すべき対象を明らかにする。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 201 名を対象とした。血液検査において Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、25(OH)D (ng/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) (ng/mL) と、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N-プロペプチド (P1NP) (ng/mL) を測定した。DXA 法で腰椎骨密度 (L-BMD)、および大腿骨頸部骨密度 (FN-BMD) を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折

および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。運動機能検査として、握力(kg)、最大歩幅(身長補正:%)、30秒あたりの椅子立ち上がり回数(回/30秒)を測定した。統計解析はSPSS-17.0を用い、いずれの場合も危険率5%未満をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

検討したすべての患者から informed consent を取得しており、当施設の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

対象群の平均年齢は  $63.5 \pm 7.5$  歳で、脆弱性骨折既往者数は 71 名であった。

#### 【Ca 値と PTH 値の単相関】

Ca 値は PTH 値と有意な負の相関を認めた ( $r=-0.186$ ,  $p=0.008$ )。

#### 【Ca 値と PTH 値による 4 群分けによる検討】

Ca 値と PTH 値を高値群と低値群に分け、これらを掛け合わせた 4 群分けで検討を行った。Ca 低値群は Ca  $8.4 \sim 9.1$  mg/dL、高値群は Ca  $9.2 \sim 10.0$  mg/dL、PTH 低値群は intact PTH  $14.9 \sim 43.5$  pg/mL、高値群は  $43.6 \sim 79.0$  pg/mL であった。各群の平均年齢(歳)は、低 Ca 低 PTH 群  $64.0 \pm 8.0$ 、低 Ca 高 PTH 群  $64.0 \pm 7.5$ 、高 Ca 低 PTH 群  $61.1 \pm 6.6$ 、高 Ca 高 PTH 群  $65.0 \pm 7.6$  と、高 Ca 低 PTH 群で有意に低かった。25(OH)D (ng/mL) はそれぞれ、 $16.0 \pm 4.0$ 、 $15.4 \pm 4.4$ 、 $18.2 \pm 4.5$ 、 $14.7 \pm 3.5$  と高 Ca 低 PTH 群で高値を示し、他 3 群と比較し有意であった。

P1NP および CTX は、高 Ca 高 PTH 群で高値を示し、他の 3 群のいずれと比較しても有意であった。L-BMD には差を認めなかつ

たが、FN-BMD (g/cm<sup>2</sup>) は、高 Ca 低 PTH 群  $0.640 \pm 0.096$ 、高 Ca 高 PTH 群  $0.598 \pm 0.081$  と高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。椎体、非椎体、全脆弱性骨折の割合はいずれの群にも差を認めなかった。

運動機能検査については、最大歩幅、椅子立ち上がり検査が高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。ロジスティック回帰分析にて、最大歩幅最低値群であることを従属変数とした場合、高 Ca 高 PTH 群であることは、年齢、BMI、25(OH)D で補正後も有意に関与する因子として選択された。同様の結果は従属変数を椅子立ち上がり最低値群とした場合も認められた。

低 Ca 低 PTH 群は骨密度、骨代謝マーカー、骨折リスク、および運動機能に影響をおよぼさなかった。

### D. 考察

PTH 不足性副甲状腺機能低下症の治療は活性型ビタミン D が用いられる。ホルモン不足症の中で、不足したホルモン自体の投与が行われていない唯一の内分泌疾患である。海外では PTH 治療が可能となっているが本邦では未だ承認されていない。

副甲状腺機能低下症で明らかな低 Ca 血症例については治療が必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下のレベルにおいて治療を要するか否かについては明らかとなっていない。大規模なコホート研究を用いた検討で、潜在性副甲状腺機能低下の割合は 1.1~1.9%とされる (Cusano NE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013)。これらを治療対象とする必要があるかを明らかにすることは治療指針作成にあたり重要である。

本検討は閉経後女性において、正常範囲

内であるが、Ca 値と PTH 値で 4 群に分け、相対的副甲状腺機能低下にあたる、低 Ca 低 PTH 群が他群に比較し、各指標に差があるかを検討したが、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。一方で、潜在性副甲状腺機能亢進状態では、骨代謝マーカーの高値や運動機能の低下を認め、年齢や 25(OH)D で補正後も有意であったことから、今回の正常範囲内での検討方法による潜在性副甲状腺機能亢進でも影響をおよぼすことが示された。これらの結果から、現時点では潜在性副甲状腺機能低下は治療対象とする必要はないと考えられた。

#### E. 結論

正常範囲内であっても、潜在性副甲状腺機能亢進により骨代謝回転の亢進、運動機能の低下を認める可能性がある。一方、潜在性副甲状腺機能低下については、これらに影響をおよぼさず治療介入を要さない。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症と骨代謝異常、整形・災害外科 60(13): 1571-1577. 2017
- 2) 山内美香、杉本利嗣：ビタミン D と代謝性疾患、Clinical Calcium 27(11): 1561-1569. 2017
- 3) 宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一：ビタミン D 欠乏性骨軟化症の病態、症状、および血清 25(OH)ビタミン D 測定の意義と測定タイミング、Clinical

Calcium 27(10): 1464-1474. 2017

- 4) 野津雅和、山内美香、杉本利嗣：尿路結石 + 高 Ca 血症、総合診療 27(8): 1065-1067. 2017
  - 5) 山内美香、杉本利嗣：副甲状腺機能低下症の診断と治療、新薬と臨床 66(7): 953-957. 2017
  - 6) 山内美香、杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態、Clinical Calcium 27(4): 507-514. 2017
  - 7) 山内美香：副甲状腺ホルモン(PTH)、ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、26-7、メディカルビュー社、東京、2017
  - 8) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、91-3、メディカルビュー社、東京、2017
  - 9) 杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
  - 10) 杉本利嗣：二次性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
  - 11) 山内美香、杉本利嗣：くる病・骨軟化症、内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
2. 学会発表
    - 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T.: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual

- |   |                   |
|---|-------------------|
| Meeting. Denver, September 8-11, 2017   | 該当なし              |
| 2) 杉本利嗣：シンポジウム テリパラチド、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日   | 2. 実用新案登録<br>該当なし |
| 3) 山内美香、名和田清子、山本昌弘、杉本利嗣：閉経後女性におけるビタミン D 不足・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係。第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日 | 3. その他<br>特記事項なし  |
| 4) 山内美香：ビタミン D 不足・欠乏 Update、第 60 回日本甲状腺学会学術集会（別府）2017 年 10 月 6 日  |                   |
| 5) 山内美香：シンポジウム：ビタミン D 欠乏に関するコンセンサスと残された課題；ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態、第 35 回日本骨代謝学術集会（福岡）2017 年 7 月 28 日                          |                   |
| 6) 山本昌弘、守田美和、山内美香、杉本利嗣：2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017 年 5 月 18～20 日      |                   |
| 7) 山内美香：教育講演 15 副甲状腺・骨代謝；FGF23 とリン代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 22 日   |                   |
| 8) 山内美香：シンポジウム 5：カルシウム・骨代謝調節因子（の今昔）；骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 20 日                         |                   |

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得