

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

分担総合研究報告書

ビタミンD、副甲状腺疾患の臨床像把握に基づく、診療ガイドラインの策定

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：指定難病の診断基準の検討を15歳以上の症例も含んで行い、難病のホームページ上で公表した。「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を論文として発表し、日本内分泌学会、日本骨代謝学会ホームページ上で公開した。ビタミンD欠乏・不足の判定基準を本研究班で作成し、血清25水酸化ビタミンDの測定の重要性をあらためて確認した。ビタミンD欠乏性くる病と低リン血症性くる病(XLH)の鑑別診断は、両者の合併例があり容易ではない場合がある。両者の鑑別には、血清FGF23の測定が有用である。また、全国の主要施設におけるビタミンD欠乏症103例の登録を行った。「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、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。

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する。中でも、低カルシウム血症、低リン血症性疾患に関し、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・欠乏の判定指針等を作成する。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)の増加によることが判明したので、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、診断上の意義、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、臨床調査個人票および全国

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。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する。さらに、日本での疫学研究などをもと

に、ビタミンD欠乏・不足の判定の手引きを作成する。

当院及び共同研究施設のXLH症例のうち、治療開始前に血清25(OH)D濃度の測定を行った12症例(男性2例、女性10例)。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値(TmP/GFR)である。Sanger法とMLPA法によりPHEX遺伝子異常の検討を行う。

(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

日本内分泌学会、日本骨代謝学会と共同して、くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。さらに、同様に、ビタミンD欠乏・不足の判定の手引きを作成した。XLH例の25(OH)D値は8.2~31.1 ng/ml(中央値19.6 ng/ml、四分値11.4、27.3)、7例で20 ng/ml未満であった。その他の中央値、範囲は血清Ca 9.45 mg/dl(8.5~11.0)、P 2.85 mg/dl(2.2~3.7)、ALP 1901 U/L(378~3057)、iPTH 69.3 pg/ml(44.0~144.5)、1,25(OH)2D 63.4 pg/ml(31.0

~110.0)、FGF23 69.1 pg/ml(46.0~118.0)であった。1例を除き、全例にPHEX遺伝子異常を見出した。

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、0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。

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。XLH症例に25(OH)D低値を示す例は少なくなく、FGF23により24水酸化酵素が誘導され、25(OH)Dの分解が促進された可能性が考えられた。また、血中

PTH、1, 25(OH)2D が高値の症例もあり、ビタミン D 欠乏性くる病との鑑別にも注意が必要である。遺伝子診断は正確な診断に貢献すると考えられた。

今後は、FGF23 測定の保険適用が望まれる。

E. 結論

くる病・骨軟化症診断マニュアルおよびビタミン D 欠乏・不足の判定の手引きは診療の質の向上に役立っている。FGF23 関連低リン血症性くる病とビタミン D 欠乏性くる病の鑑別に、FGF23 の測定は有用である。

F. 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
- 3) 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):1-6. 2017.
- 4) 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(2):83-106, 2016.
- 5) Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr.* 175(3):433-437. 2016
- 6) Ko JM, (他 7 名), Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with

- balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A*. 167A(5): 1033-1038, 2015
- 8) Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab*, 33(3): 342-354, 2015
- 9) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, (他6名), Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphataemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*, 62(8): 811-816, 2015
- 10) Tamura M, (他7名), Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One*, 10(7): e0131157, 2015
- 11) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, (他5名). Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia- proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*, 33(5) : 467-473, 2015
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 測定的重要性 第 34 回 小児代謝性骨疾患研究会 (特別講演) 大阪 : 16. 12. 3.
- 2) 大藪恵一 ビタミン D の作用と臨床的課題—過去から未来へ— 第 118 回 日本小児科学会学術集会 大阪 : 15. 04. 17-18.
- 3) 大藪恵一 くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成 第 88 回 日本内分泌学会学術総会 東京 : 15. 04. 23-25.
- 4) 大藪恵一 骨系統疾患の新たな成因と治療 第 88 回 日本内分泌学会学術総会. 東京 : 15. 04. 23-25.
- 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
特記事項なし