

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

副甲状腺機能低下症の全国調査とビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の検討

研究分担者 大菌恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨:副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患につき、全国アンケート一次調査を行った。その結果、1182名の患者が把握された。二次調査を施行して、副甲状腺機能低下症は約360例、偽性副甲状腺機能低下症は約280例把握された。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、クリニカルクエスチョン(CQ)の作成を開始した。当科外来で診療を継続している症例をまとめたところ、副甲状腺機能低下症症例では22q11.2欠失症候群が4症例、カルシウム感知受容体(CASR)異常症が4症例、特発性副甲状腺機能低下症が2症例の合計10症例であった。偽性副甲状腺機能低下症は4症例であり、類縁疾患のAcrodysostosisが疑い症例を含めて3症例であった。

A. 研究目的

偽性副甲状腺機能低下症は30年前に診断基準が作成されたが、他の病型(類縁疾患)でもPTH不応性があることが報告され、診断基準の見直しが必要である。副甲状腺機能低下症の鑑別診断となるビタミンD不足・欠乏の判定基準等を作成してきたが、最近、副甲状腺機能低下症に関しては新知見が報告されている。そこで患者の現況調査と最新の知見に基づき、病型分類、診断法を見直す。また、低カルシウム血症の鑑別診断の手引き等を作成してきたが、これらの疾患に関する新規知見が多く得られている。そこで、本手引きを改訂することを目的とする。さらに、患者レジストリを構築し、診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症:平成30年度は、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(主任 中村好一)と共同で、副甲

腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症患者を対象に、現況につき全国アンケート調査を行う。約3000施設に送付。その後、症例のある施設に2次アンケート調査を行う。結果の解析により、診断基準の妥当性など現状の問題点を明らかにする。当科の症例については臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

千葉大学倫理委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。課題名: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(承認番号2940)

患者レジストリを構築し、症例の病歴、身体所見、血液・尿検査、画像検査、遺伝学的検査、治療内容を蓄積し、検討する。これによって、4疾患の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。患者レジストリには、米国Vanderbilt大学が開発したデータ集積管理システムREDCapを利用し、クリニカルクエスチョン(CQ)を作成

する。

C. 研究結果

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関連疾患の一次調査(患者数調査)を行った。副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 2300 人、偽性副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 1500 人であった。次に、二次調査では、約 150 施設から、副甲状腺機能低下症は約 360 例、偽性副甲状腺機能低下症は約 280 例の個人調査票を回収することができた。

ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、クリニカルクエスチョン(CQ)の作成を開始した。当科外来で診療を継続している症例をまとめたところ、副甲状腺機能低下症症例では 22q11.2 欠失症候群が 4 症例、カルシウム感知受容体(CASR)異常症が 4 症例、特発性副甲状腺機能低下症が 2 症例の合計 10 症例であった。偽性副甲状腺機能低下症は 4 症例であり、類縁疾患の Acrodysostosis が疑い症例を含めて 3 症例であった。

D. 考察

今回のアンケート調査によって、従来想定されていたよりも多くの患者が見出された。二次調査により現状の問題点を把握し、適切な項目設定を行った患者レジストリの構築を行う予定である。患者レジストリの永続性の確保のため、日本骨代謝学会の支援を受ける。

E. 結論

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関

連疾患の一次調査、二次調査により、副甲状腺機能低下症は約 360 例、偽性副甲状腺機能低下症は約 280 例の個人調査票を回収した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Islam MS, Namba N, Ohata Y, Fujiwara M, Nakano C, Takeyari S, Miyata K, Nakano Y, Yamamoto K, Nakayama H, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations in Japanese Allan-Herndon-Dudley syndrome patients. *Endocr J.* 66:19-29. 2019
- 2) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K. Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report. *Clin Pediatr Endocrinol.*28:1-7.2019
- 3) Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev.*98:2317-2348.2018
- 4) Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki N. Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia. *Osteoarthritis Cartilage.* 26:1551-1561.2018.
- 5) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T,

Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 65:593-599. 2018.

2. 学会発表

- 1) 西村 尚子, 井澤 雅子, 濱島 崇, 大幡 泰久, 武鑑 真司, 窪田 拓生, 大藪 恵一. GALNT3 機能喪失型変異による腫瘍状石灰沈着症の3歳男児. 日本小児内分泌学会学術集会 東京. 2018. 10. 4-6

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