

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検討

研究分担者 井上 大輔 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究要旨:低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、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、および acrodysostosis の患者の現況につき、全国調査(一次、二次)を行った。また、従来の診断基準に適合しない正 Ca 血症の PTH 抵抗性症例の特徴を調べた。

A. 研究目的

当研究班の活動として、低カルシウム(Ca)血症の鑑別診断の手引き等を作成してきた。一方これらの疾患に関する新規知見が多く得られている。そこで最新の知見に基づき、本手引きを改訂することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 疫学班のマニュアルに従い抽出した全国の病院 3,501 科に対し、該当患者が存在するか否かの一次調査を実施。存在する場合は、より詳細な臨床像を質問する二次調査を行った。
- 2) 自施設の Chiba study cohort においてビタミン D 欠乏がなく Ca 濃度正常の高 PTH 血症例を抽出し、臨床的特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

研究 1)は千葉大学の倫理委員会の承認のもと、行った。Chiba study は帝京大学倫理委員会で承認済みの研究である。

C. 研究結果

一次調査では、副甲状腺機能低下症 704 名、偽性副甲状腺機能低下症 478 名が集計された。この患者数と対象施設抽出率から、推定患者

数は副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名~3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名~1,825 名)と推計された。二次調査では、二次調査では、209 診療科から、副甲状腺機能低下症及び疑いは 360 名、偽性副甲状腺機能低下症及び疑いは 251 名の個人調査票を回収した。PTH 不足性のうち特発性は 238 名で平均発症年齢は 37.9 歳であった。先天的あるいは遺伝性のは発症年齢がより若かった。偽性は大部分が PHP1A または 1B であり、遺伝子診断で確定されているものは 92 名であった。

Chiba study cohort からは、25D 濃度が少なくとも 20ng/ml 以上あり、Ca, P, Mg が正常であるにもかかわらず intact PTH が 60pg/ml 以上である例が数例抽出された。PTH の分泌および標的臓器における作用には血糖、腎機能、心機能などが関与している可能性が示唆されているが、PTH-Ca axis 異常を説明できる原因が全くみられない症例が複数存在した。

D. 考察

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なることから原因遺伝子異常の解析が重要と考えられた。今後、診断基準の策定に向けて検査値や症候などについても詳細な検

討を進める必要がある。

PTH の分泌・作用の修飾因子には未同定のものがあると考えられる。今後 PTH-Ca axis に基づく副甲状腺機能低下症診断基準を策定する上で、このような因子の同定が望まれる。

E. 結論

全国アンケート調査により、我が国ではそれぞれ1,000～2,000名の副甲状腺機能低下症や偽性副甲状腺機能低下症患者が存在するものと推定された。今後二次調査の結果をふまえて診断基準の改訂を進める必要がある。また、あわせて低 Ca 血症性疾患の鑑別診断の手引きの改訂を進める。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藁恵一, 中村好一: 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の全

国アンケート調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日

- 2) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藁恵一, 中村好一: 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の全国疫学調査(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日

- 3) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藁恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日

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