

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成

研究分担者 難波 範行 鳥取大学 教授

研究要旨：低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症には、ビタミンD作用不足などに起因するミネラル不足、あるいは副甲状腺ホルモンの作用不足に起因する骨からのミネラル動員および腎からの再吸収の低下など、様々な要因が含まれる。低Ca血症の頻度は比較的稀であるため、正しい診断に基づく適切な治療が行われないことがあり、正確な診断、治療のための指針が必要である。  
新知見の集積および昨年度までの研究成果である、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の患者レジストリーから得られたデータの解析に基づいて、低Ca血症性疾患の鑑別診断、特に偽性副甲状腺機能低下症の診断基準およびPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂を検討した。

#### A. 研究目的

低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症には、ビタミンD作用不足などに起因するミネラル不足、あるいは副甲状腺ホルモンの作用不足に起因する骨からのミネラル動員および腎からの再吸収の低下など、様々な要因が含まれる。低Ca血症の頻度は比較的稀であることもあり、実際に低Ca血症を呈する患者に遭遇した時に正しい診断に基づく適切な治療が行われないことがある。そこで本研究では、専門家以外の医師でも低Ca血症の診断が正しくできるようにするため、適切な診断指針の策定を行う。

本研究班ではこれまでに、低Ca血症の鑑別診断の手引きを平成20年に作成し、引き続いてビタミンD不足・欠乏の判定基準等も作成してきた。また、偽性副甲状腺機能低下症の診断基準は本研究班により昭和59年に作成されたものが使われ続けている。一方で、分子遺伝学の進歩、それに基づいた患者の現況調査などにより、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症に関して新知見が集積しつつある。そこで本年度は、昨年度までの研究成果である、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の患者レジストリーから得られたデータの解析に基づいて低Ca血症性疾患の鑑別診断、特に偽性副甲状腺機能低下症の診断基準およびPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別診断の改訂を重点的に検討した。

#### B. 研究方法

本研究は研究班研究代表者である大藪恵一（大阪大学大学院医学系研究科）、研究分担者である福本誠二（徳島大学先端酵素学研究所）、井上大輔（帝

京大学ちば総合医療センター）と実施した。難波は本年度の検討事項のうち、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂を担当し、他の検討事項に関しても、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別診断と連関しているため、discussionに参加した。

PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂は、遺伝性疾患のupdateが中心となるため、PubMedおよびOMIMで副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症・PTH抵抗性などをキーワードとして網羅的に検索を行った。また、検索された疾患・遺伝子をPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに加えた。

（倫理面への配慮）

既に公表されている文献に基づく研究のため、倫理審査が必要となる研究内容は含まれないが、研究倫理教育を受講するとともに利益相反の管理を適切に行なっている。

#### 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の患者レジストリーから得られたデータの解析結果については研究協力者の高谷里依子（千葉大学予防医学センター）が中心となり、論文投稿に向けて準備を進めている。

文献検索の結果、平成20年当時と比較して、新たに副甲状腺機能低下症の原因として、DiGeorge症候群2型（NEBL?）、Kenny-Caffey症候群2型（FAM111A）、Tubular aggregate myopathy 2（ORAI1）、CHARGE症候群（CHD7, SEMA3E）、Dubowitz症候群、常染色体顕性低カルシウム血症2（GNA11）、X連鎖性副甲状腺機能低下症（SOX3?

FHL1?) が検索された。

副甲状腺機能低下症以外の症状の有無によって syndromic か non-syndromic かに大別し、フローチャートに加えた。

#### D. 考察

PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに掲載される疾患数、遺伝子数が増えたことにより、臨床症状のオーバーラップする疾患（例えば、DiGeorge 症候群と CHARGE 症候群）などが増えた。そのため、これらを鑑別するための方法も必要となってきた。遺伝子検査も一つの重要な選択肢と考えられ、実際に国外の副甲状腺機能低下症の診断管理コンセンサスでは、遺伝子検査による臨床診断の確認を推奨している。このため、今後改訂版の PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの周知を図るとともに、逐次 update して、衛生検査所で施行される遺伝子検査で annotation される遺伝子と、本研究班が重要と考える遺伝子が連動するように図っていく必要がある。

#### E. 結論

文献検索を行い、PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートを改訂している。今後低 Ca 血症性疾患の鑑別診断および偽性副甲状腺機能低下症の診断基準とのすり合わせを行い、早期の公表を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 11;6(5):bvac021.
2. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. *Bone.* 2021 Dec;153:116135.
3. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus

Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. *Calcif Tissue Int.* 2021 May;108(5):622-633.

##### 2. 学会発表

1. Noriyuki Namba. Hereditary hypophosphataemia through childhood and adult: a continuous spectrum. Asian Federation of Osteoporosis Society (AFOS) 2022. January 20-23, 2022, Singapore / Online
2. Noriyuki Namba. Update on disorders of bone and mineral metabolism. The 16th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR2021). December 11-12, 2021, Beijing, China / Online
3. Noriyuki Namba. Recent advances in the management of skeletal dysplasias. The 48th Korean Society of Pediatric Endocrinology (KSPE) Annual Congress. May 21, 2021, Seoul, Korea / Online
4. 難波範行. 成長ホルモン/インスリン様成長因子-1 と骨代謝 -これからの展望-. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p35.
5. 難波範行. 遺伝性骨疾患の病態解析と治療応用. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p33.
6. 難波範行. カルシウム・リン代謝 update. 第 56 回 日本小児腎臓病学会学術集会. 7/10/2021, 高知, 日本小児腎臓病学会雑誌 34(Suppl1):28.
7. Yasuhisa Ohata, Yasuki Ishihara, Shinji Takeyari, Taichi Kitaoka, Makoto Fujiwara, Yukako Nakano, Kenichi Yamamoto, Chieko Yamada, Katsusuke Yamamoto, Toshimi Michigami, Hiroyo Mabe, Takeshi Yamaguchi, Katsuyuki Matsui, Izumi Tamada, Noriyuki Namba, Akiko Yamamoto, Junya Etoh, Azusa Kawaguchi, Rieko Kosugi, Keiichi Ozono, Takuo Kubota. Genotype-phenotype analysis and the importance of the