

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者 氏名 井上 大輔 役職 教授

研究概要：近年の疾患病態や遺伝学的背景に関する知見の集積により、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、骨軟化症を含む低 Ca 血症性疾患の概念や診断が大きく変化してきた。これに伴う臨床のニーズに対応するため、新たな疾患レジストリの構築と共に、国内疫学調査や文献収集などに基づき、各疾患の診断基準の改訂および低 Ca 血症疾患の鑑別診断フローチャートの改訂を行う。

A. 研究目的

本研究の目的は、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症・骨軟化症の診断基準の改訂、および低 Ca 血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂である。PTH の分泌低下に基づく副甲状腺機能低下症および標的臓器の PTH 不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症の診断基準は 1982 年以來 30 年間改訂されておらず、近年の疾患概念や遺伝学的病因などの変遷を反映していない。また、くる病・骨軟化症の診断マニュアルは 2015 年に、低 Ca 血症性疾患鑑別の手引きは 2016 年に策定されたが、これらにも新たな知見を反映させる必要がある。

B. 研究方法

既に論文発表した副甲状腺機能低下症の疫学調査の 1 次調査結果とともに、2 次調査の詳細な解析を進め診断基準改定の基盤となるデータ解析を進める。これに基づき低 Ca 血症性疾患鑑別フローチャート案の完成を目指す。

（倫理面への配慮）

疫学調査およびレジストリー研究は匿名化されたデータを用いた。

C. 研究結果

（偽性）副甲状腺機能低下症の診断基準および低 Ca 血症性疾患鑑別フローチャートの改訂案については以下のような点についてほぼ同意が得られたが、一部はさらなる検討を要すると考えられた。

- 1) 偽性副甲状腺機能低下症の病型分類から、存在自体が不明確な 2 型を除く。
- 2) Ellsworth-Howard 試験を偽性の診断上必須とはしない。
- 3) 偽性の確定 Definite 診断には遺伝子診断を必須とする。
- 4) PTH 不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝子疾患を加える必要が生じた。
- 5) PTH 不足性と偽性副甲状腺機能低下症を鑑別する intact PTH の cut-off として従来の 30pg/ml より

り高値の 55pg/ml を採用する。

6) フローチャートのスタートは血清リン濃度ではなく PTH の値でまず PTH 不足性とそれ以外に分ける案を採用した。

7) ビタミン D 欠乏は 25 水酸化ビタミン D (25D 濃度が 20ng/ml 未満と定義されているが、鑑別診断の過程で充足が必要と考えられた。

8) 偽性副甲状腺機能低下症の診断には可能であればビタミン D 補充による欠乏の鑑別を行うが、最終確定診断には遺伝子診断が必要となることから、その是非は臨床的判断に任される。

D. 考察

文献情報の整理や疫学データなどに基づき、副甲状腺機能低下症の診断基準および低 Ca 血症鑑別診断の手引きの策定を進めた。今後、パブリックコメントも含めた最終段階を経て完成・公表に向けた準備を進める。

E. 結論

－ エビデンスは充分とは言えないが、疫学調査の二次調査の解析に基づき、偽性副甲状腺機能低下症の新たな PTHcut-off 値が提案された。

－ 当班の expert opinion の集積に基づき、新たな診断基準と診断の手引きに関する合意が形成された。

・ 今後最終調整を図り、広くパブコメを通じて完成に向けたプロセスを進める必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2023年度日本骨代謝学会学術集会においてシンポジウムを行い、多くの骨代謝領域の専門家との議論が進められた：

1. 第 41 回日本骨代謝学会学術集会 (7/27-29/2023、

都市センターホテル、東京)

シンポジウム1 低カルシウム血症鑑別診断の手引きおよび(偽性)副甲状腺機能低下症の診断基準の改訂

1-1) 低Ca血症の鑑別診断

井上大輔、高谷里依子、窪田拓生、皆川真規、福本誠二、難波範行、大藺恵一

1-2) 副甲状腺ホルモン分泌不全性副甲状腺機能低下症の遺伝学と鑑別診断

難波範行、高谷里依子、窪田拓生、皆川真規、井上大輔、福本誠二、大藺恵一

1-3) 偽性副甲状腺機能低下症、及び類縁疾患の病型と診断

福本誠二、高谷里依子、窪田拓生、皆川真規、井上大輔、難波範行、大藺恵一

1-4) ビタミンD作用不全

窪田拓生、高谷里依子、皆川真規、井上大輔、福本誠二、難波範行、大藺恵一

1-5) 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

高谷里依子、窪田拓生、皆川真規、井上大輔、福本誠二、難波範行、大藺恵一、中村好一

2. 第33回臨床内分泌代謝Update(11/3-4/23、パシフィコ横浜ノース)

ABC7 低カルシウム血症の鑑別診断

井上大輔

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他