

令和5年度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

副甲状腺機能低下症の鑑別診断の手引き、診断基準の改訂
研究分担者 氏名：難波範行 所属：鳥取大学医学部 教授

研究概要：低カルシウム血症性疾患、副甲状腺機能低下症には、ビタミンD作用不足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。低カルシウム血症の頻度は比較的稀であるため、正確な診断、治療のための指針が必要だが、国内の手引きは古くなっており、アップデートが必要とされている。

研究班のこれまでの研究成果に、2022年末に改訂された国際ワークショップによる副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する提言とガイドラインの知見を加えて、副甲状腺機能低下症の鑑別診断、鑑別フローチャートの改訂を行った。また、第41回日本骨代謝学会学術集会でシンポジウム「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」を行い、改訂に関する意見を募った。

A. 研究目的

低カルシウム血症性疾患、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。低カルシウム血症の頻度は比較的稀であることもあり、実際に低カルシウム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カルシウム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、低カルシウム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する新知見が集積している。これまでの研究班の新知見や研究成果に基づいて、副甲状腺機能低下症の鑑別診断、鑑別フローチャートの改訂を行った。また、2022年末に副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する国際ワークショップの提言とガイドラインが改訂されたため、その知見やその後の進歩も加味した改訂を行った。

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）、研究分担者である井上大輔（帝京大学医学部）、窪田拓生（大阪大学大学院医学系研究科）、研究協力者である福本誠二（たまき青空病院）、高谷里依子（千葉大学予防医学センター）、皆川真規（千葉県こども病院内分泌科）、竹内靖博（虎の門病院）、山本賢一（大阪大学

大学院医学系研究科）と実施した。難波は昨年度に引き続き、副甲状腺機能低下症の鑑別診断と鑑別フローチャートの改訂を担当し、学会参加、文献検索により最新の情報を収集した。他の低カルシウム血症をきたす疾患に関しても、副甲状腺機能低下症の鑑別診断と関連しているため、discussionに参加した。

（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

2022年末に改訂された国際ワークショップによる副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する提言とガイドラインの特徴の一つは、ミトコンドリア病と低マグネシウム血症による低カルシウム血症について詳細に記述されている点である。これらの疾患は厳密には内分泌疾患ではないため、本研究班で作成したものを含めて、これまでの副甲状腺機能低下症の手引き等でこれらの疾患について十分に触れているものはなかった。煩雑になるのを避けるため、鑑別フローチャートに別表を付すことで、フローチャートの簡便性を残しつつ、多数の疾患に対応できる形式で鑑別フローチャートを改訂した。また、副甲状腺機能低下症をきたす疾患の文献検索を行い、2022年以降に新たに副甲状腺機能低下症を呈することが明らかにされた疾患および原因遺伝子も加えた。これらの結果を第41回日本骨代謝学会学術集会でシンポジウム「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」で発表し、改訂に関する意見を募った。

D. 考察

副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに記載される疾患、特に遺伝性疾患が増え続けており、今後鑑別診断を進める上で、フローチャート以外にも遺伝性疾患のより正確・詳細な知識が必要になると考えられる。また、網羅的遺伝子検査が可能になったことで、以前から副甲状腺機能低下症の原因となり得ることは知られているものの、必ずしも内分泌疾患として捉えられていなかった疾患も同じ俎上で検討されるようになった。臨床所見による鑑別診断が依然最も重要であることには変わりはないが、遺伝子検査もますます重要な選択肢となっていくと考えられる。このため、今回改訂している低カルシウム血症の鑑別診断の手引き・副甲状腺機能低下症の鑑別診断の引きの公開時には十分に周知を図るとともに、逐次更新して衛生検査所で施行される遺伝子検査と、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。なお、かずさ遺伝子検査室での解析結果は、小児内分泌疾患の場合、日本小児内分泌学会・遺伝子診断委員会のメンバーが記載したコメントとともに返却される。副甲状腺機能低下症に関しては、研究協力者の山本賢一（大阪大学大学院医学系研究科）が担当しているため、連携は今後もスムーズに進むと考えられる。

E. 結論

これまでの検討に加えて、2022 年末に発表された副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する国際ワークショップからの提言とガイドラインの知見、2022 年以降の文献検索結果も加えて、副甲状腺機能低下症の鑑別診断と鑑別フローチャートを改訂した。今後低カルシウム血症の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とのすり合わせを行い、早期の公表を目指す。

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

1. Senoo S, Fujimoto M, Yamaguchi Y, Osaki M, Hanaki K, Namba N. Switching to burosumab from conventional therapy in siblings with relatively well-controlled X-linked hypophosphatemia. Clin Pediatr Endocrinol. 2024;33(1):27-34.
2. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Portale AA, Munns CF, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Höglner W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS,

Biggin A, Perwad F, Chen A, Roberts MS, Ward LM. Burosumab vs Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: A Subgroup Analysis by Dose Level. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Oct 18;108(11):2990-2998.

3. Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasawala R, Chandran M, Rhee Y, But WM, Kong AP, Su PH, Numbenjapon N, Namba N, Imanishi Y, Clifton-Bligh RJ, Luo X, Xia W. Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care. JBMR Plus. 2023 May 1;7(6):e10744.

2. 学会発表

1. Noriyuki Namba. Overview on Novel Treatments in Skeletal Dysplasia. HKCH commissioned training program 2023/24, Multidisciplinary Care in Skeletal Dysplasia. 15~17 Mar 2024, Hong Kong.
2. Noriyuki Namba. Medical Management in Hypophosphatemic Rickets. HKCH commissioned training program 2023/24, Multidisciplinary Care in Skeletal Dysplasia. 15~17 Mar 2024, Hong Kong.
3. 難波範行. XLH の最適なマネージメントを目指して. 教育講演 17. 第 33 回臨床内分泌代謝 Update. 11/3~4/2023, 横浜.
4. 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, 大藪恵一, 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. 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」. 第 41 回日本骨代謝学会学術集会. 7/27~29/2023, 東京.
5. 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, 大藪恵一. 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. 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」. 第 41 回日本骨代謝学会学術集会.

7/27~29/2023, 東京.

6. 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. 偽性副甲状腺機能低下症、および類縁疾患の病型と診断. 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」. 第41回日本骨代謝学会学術集会. 7/27~29/2023, 東京.
7. 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. ビタミンD作用不全. 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」. 第41回日本骨代謝学会学術集会. 7/27~29/2023, 東京.
8. 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. 低Ca血症の鑑別診断. 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」. 第41回日本骨代謝学会学術集会. 7/27~29/2023, 東京.

9. 道上敏美, 難波範行, 伊東伸朗, 窪田拓生, 兼松将矩, 福本誠二, 大藺恵一. プロスマブを投与したXLH患者の背景と、プロスマブ投与の短期的な有効性と安全性について: SUNFLOWER試験の中間解析. 第41回日本骨代謝学会学術集会. 7/27~29/2023, 東京.
10. 妹尾慎太郎, 山口由起子, 藤本正伸, 難波範行. 結節性硬化症、McCune-Albright症候群合併の一例. 第33回臨床内分泌代謝Update. 11/3~4/2023, 横浜.

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
該当なし