

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、当班で施行した副甲状腺機能低下症に関する全国調査(一次、二次)の結果などを踏まえた問題点を抽出した。今後の検討課題として、正Ca性副甲状腺機能低下症や従来のPTH不足性と偽性とを鑑別するPTHのcut-off値、ビタミンD欠乏症診断のための25水酸化ビタミンD濃度のcut-off値、Ellsworth-Howard試験の必要性、偽性副甲状腺疾患の分類の見直しなどが上げられた。

#### 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) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症等の患者の現況を把握するために、全国アンケート調査を行った。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施行。その後該当例にある施設に二次調査を施行した。
- 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

二次調査において、PTH 不足性と偽性の intact PTH 濃度の平均値は各々、14.3pg/ml および 379.1pg/ml であった。両者を区別する従来の cut-off は 30pg/ml としていたが、今回の検討においては PTH 不足性と診断されたもののうち 30 以上が 18 例、うち 100 以上が 3 例存在した。また、遺伝子診断された偽性を中心に、10 例の正 Ca 血症患者が抽出された。これらの診断の妥当性についてはさらに詳細に検討中である。

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。

低 Ca 血症の鑑別診断の手引きは当班の福本らを中心に 2008 年に発表した (Endocrine Journal 55:787, 2008)。その後臨床検査、疾患病態・分類などについて大きな進歩と変化があった。そこで今回の疫学調査結果などを踏まえ、今後の改訂に際しての問題点を以下のように

抽出した:

- 1) Diagnostic tree における尿中 Ca 排泄の優先度
- 2) 既に保険診療で測定可能となった 25 水酸化ビタミン濃度の cut-off 値の再検討
- 3) PTH 不足性と偽性を鑑別する intact PTH の cut-off の再検討
- 4) 正 Ca 血症性副甲状腺機能低下症の診断
- 5) 偽性副甲状腺機能低下症の分類改訂
- 6) Ellsworth-Howard 試験の必要性の有無

#### D. 考察

遺伝子診断の進歩と家系例の集積などにより、早期の診断と臨床的特徴が明らかになったことが、臨床像の変化にも関連している可能性がある。これらの変化に対応した新たな疾患分類や診断基準などが必要である。

#### E. 結論

従来の診断基準に合致しない例が二次調査によって見いだされた。これらのさらなる解析も含めて抽出された課題の検討を行い、低 Ca 血症性疾患の鑑別診断の手引きの改訂を進めていく。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Rieko Takatani, Masanori Minagawa, Kubota Takuo, Daisuke Inoue, Toshitsugu Sugimoto, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yoshikazu Nakamura National epidemiological survey of pseudohypoparathyroidism(PHP), its related diseases, and hypoparathyroidism in Japan in 2018. The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and The 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (October 28-31, 2020, WEB)

#### G. 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