

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 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

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、現行の副甲状腺機能低下症の診断基準や低カルシウム血症診断の鑑別診断の手引きの改訂に向けて、正 Ca 性副甲状腺機能低下症の扱い方、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などの問題点を抽出し、今後の検討課題とした。

会で承認済みの研究である。

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、副甲状腺機能低下症の分類や診断基準を新たに見直すとともに、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

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。1次調査の結果は高谷らを中心に論文投稿準備中である。

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も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。

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な検討が進行中である。

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が中心となり 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

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。逆に遺伝子診断の進歩により家系例の追跡が可能となったことから、発症早期の臨床像が明らかになってきた。今後、診断基準の策定に向けて検査値や症候などに

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。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。

今後は上記の点を含めて解析 data を収集しながら、低 Ca 血症の鑑別診断の手引きの改訂を進める。

#### 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 PTH 不足性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や疾患分類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. 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)
- 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

- 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, 大藺恵一, 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
- 4) 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, 大藺恵一, 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

#### 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