

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
研究分担者 氏名 大藪 恵一役職 教授

研究要旨： ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ構築により、小児期発症の先天的な FGF23 関連低リン血症性くる病と、成人期発症の TIO でそれぞれの特徴的な臨床像が異なることが明らかとなった。また XLH 患者に対するブロスラブ治療は長期的にも効果が持続していることも明らかとなった。

A. 研究目的

2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症：ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、今後罹患患者の管理法が変わることが予想されるため、状況に応じ診療ガイドラインの作成を目指す。ガイドライン作成のエビデンスを収集するためレジストリ構築を行い、解析を進める。ビタミンD抵抗性くる病は、*PHEX*遺伝子の機能喪失型変異により線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の発現が増加し低リン血症を呈する疾患である。現在抗FGF23中和抗体であるブロスラブ治療が本邦でも2019年に承認された。海外では小児期における成長障害の改善効果の報告も出てきているが、本邦での報告は限られている。そこで日本人XLH患者におけるブロスラブ治療の成長障害への効果を検討する。

B. 研究方法

2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症に関して、日本骨代謝学会の支援を受けて、各学会評議員にアンケート調査を行った。そのデータをREDCapシステムに入力した。また、アンケート後に大阪大学を受診した患者情報も追加で含めた。研究実施期間は2022年4月から2023年3月である。患者の情報（性別、年齢、病型、家族歴、遺伝子検査、症状、検査所見等）について全体像をまとめると共に、小児XLH・成人XLH・TIOの三群間での比較を行った。統計学的解析法には、二群二群の連続変数の比較正規性がある場合はStudent's t-test、ない場合はMann-Whitney U testを行った。対応のある二群間の連続変数の比較では、正規性がある場合はpaired t test、ない場合はWilcoxon signed-ranks t testを行った。三群の連続変数の比較では正規性がある場合はANOVAの後にTukey HSD test、ない場合はKruskal-Wallis testの後にペアごとのWilcoxon testを行った。名義変数間の比較はカイ二乗検定を行った。

XLH患者に対するブロスラブ治療の効果の検討については、大阪大学小児科でブロスラブ治療を1年以上行っている13家系15名のXLH患者の臨床データを後方視的に解析した。全例で*PHEX*遺伝子の病的バリエーションは同定されている。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学において倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号191212）。本研究はインフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究であるが、研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加

することを拒否できるようにする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法。

C. 研究結果

2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症に関しては、30診療科14診療科（小児科6、内科6、整形外科2）より回答を得た。解析対象は136名（くる病85名、骨軟化症51名）であり、男性58名、女性78名であった。家族歴は52名（39%）で見られた。成人（18歳以上）が97名、小児が38名、不明1名であり、発症時および調査時の年齢（中央値）はそれぞれ2.4歳、36.0歳であった。遺伝子検査は72名

（53%）で実施し68名（94%）で*PHEX*の異常を検出し、*FGF23*、*ENPP1*、*FAM20C*も各1名で異常を認めた。後天性ではTIOが37名（27%）、アルコール性、鉄製剤による骨軟化症、McCune-Albright症候群が各1名であった。身長SDS、体重SDSはそれぞれ中央値が-1.66、-0.62と低値であり、特に小児の身長SDSは全員が0未満であった。症状では下肢変形が71名（52%）、骨痛が68名（50%）、関節痛が59名（43%）、骨折の既往が38名（28%）、変形性関節症が35名（26%）、筋力低下が25名（18%）、脊柱靭帯骨化症が22名（16%）、腎石灰化が21名

（15%）、腱付着部症が20名（15%）、歯周炎が14名（10%）、腎機能障害が10名（7%）、偽骨折と高血圧が各9名（7%）、脊柱管狭窄と難聴が各6名（4%）、頭蓋骨早期癒合症が5名（4%）、歯肉膿瘍が4名

（3%）、三次性副甲状腺機能亢進症が2名（1%）に認められた。下肢変形は骨折・骨痛・関節痛と負の相関がみられる一方で、骨・関節・脊柱症状、腱付着部症は互いに強い正の相関関係があった。ビタミ

ンDは70%、リン製剤は51%、ブロスマブは20%で使用され、TIO切除術は25名(TIOの68%)で施行されていた。血清リンは発症時より調査時が有意に高値であった。調査時のXLHとTIOの比較では、成人XLHはTIOと比べて体重SDS・身長SDSとも有意に低く、血清リン値が低値であった。また体重当たりの活性化ビタミンD投与量はTIOと比べてXLHで、特に小児で有意に多かった。症状では小児XLHに頭蓋骨早期癒合症や下肢変形、成人XLHに脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症、歯周炎、TIOに骨折の既往、骨痛、関節痛、筋力低下がそれぞれ特徴的に高頻度であった。

XLH患者に対するブロスマブ治療効果の検討では、治療開始時骨端線閉鎖前(A群:9名、女性8名)は治療開始年齢中央値4.2歳(四分位3.5, 6.8)、治療期間2.6年(2.6, 5.3)、全例Tanner1度であった。治療開始時骨端線閉鎖後(B群:6名、女性2名)は治療開始年齢29.6歳(17.0, 53.6)、治療期間2.5年(1.9, 3.6)であった。全症例における血清リン値の最小二乗平均差(LSMD)は治療後1ヶ月0.79、3ヶ月0.61、6ヶ月0.72、1年0.70、1年6ヶ月0.81、2年0.80*、2年6ヶ月0.95*、3年1.10、TmP/GFRは治療後1ヶ月0.86、3ヶ月0.68、6ヶ月0.80、1年0.75、1年6ヶ月0.97*、2年0.84*、2年6ヶ月1.29*、3年1.12*(*:開始時比有意差あり)であった。A群でくる病重症度を検討したところ、くる病重症度スコア(RSS) LSMDは治療後6か月-1.76、1年-2.23、2年-2.48、X線所見改善度(RGI-C)全体は治療後6ヶ月1.39、1年1.81、2年2.06、RGI-C下肢変形は治療後6ヶ月1.00、1年1.25、2年1.61であり、すべての解析において有意な改善を認めた。身長SD LSMDは治療後6か月0.10、1年0.20、2年0.42、3年1.25、4年1.40、5年1.71であり、関連重症副反応は認めなかった。

D. 考察

2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ解析の結果から、小児期に発症する先天的なFGF23関連低リン血症性くる病と、成人で発症するTIOに比較的に明確に大別できることが明らかとなった。XLHとTIOの症状の相違は大きく、低リン血症の程度や暴露時期・期間、治療が症状に影響すると考えられる。本症の原因の同定は重要であり、FGF23測定や遺伝子検査の重要性は高い。今後これらのデータよりガイドライン作成のためのCQを検討する。またXLHに対するブロスマブ治療効果は血中リン値、リン利尿抑制、くる病の改善、成長障害の改善が長期的に持続していることが示唆された。

E. 結論

ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、レジストリの構築により、ガイドライン作成のエビデンスが蓄積されてきている。XLH患者におけるブロスマブ治療では長期にわたり治療効果が持続しているこ

とが明らかとなった。

F. 健康危険情報

○●○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

—(分担研究報告書には記入せずに、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) Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpentier T, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing SW, Insogna K, Ito N, Javaid K, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Portale A, Ralston SH, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Sun W, Williams A, Nixon A, Takeuchi Y. Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif Tissue Int*, 111(4), 409-418, 2022.
- 2) Ohata Y, Kakimoto H, Seki Y, Ishihara Y, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Fujiwara M, Kitaoka T, Takakuwa S, Kubota T, Ozono K. Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of $Gs\alpha$, causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families. *Bone Reports*, 17 : 101637-101637, 2022.
- 3) Takatani R, Kubota T, Minagawa M, Inoue D, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y. Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*, : , 2022.
- 4) Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphatemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther*. 2023; 0(4):1530-1545.

2. 学会発表

- 1) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鐘真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. Burosumab で加療中の McCune-Albright 症候群の1例. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
- 2) 大幡 泰久, 柿本令奈, 関祐子, 石原康貴, 中野由佳子, 山本賢一, 武鐘真司, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 高桑聖, 大藪恵一. $Gs\alpha$ の PTH1R 隣接部位に異常アミノ酸が付加される GNAS 遺伝子新規病的バリエーションは偽性副甲状腺機能低下症をもたらす -AlphaFold2 を用いた非血縁2家系の検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
- 3) Ohata Y. Phenotype of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *ESMED General Assembly* : 22.08.04-06, オンライン開催.
- 4) 岩佐真実, 石井玲, 小原敏生, 木原美奈子, 石

原舞, 鎌崎穂高, 村橋靖崇, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藺恵一, 右上腕骨に嚢胞性骨変化を認めた FGF23 関連低リン血症性くる病の 8 歳女児例. 第 55 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22. 11. 01-03, ハイブリッド開催

- 5) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鏑真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 藤原誠, 北岡太一, 香川尚己, 大藺恵一. PHEX 遺伝子の重複を有する頭蓋縫合早期癒合症を呈した X 連鎖性低リン血症性くる病の 1 例. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22. 11. 01-03, ハイブリッド開催

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし