

## 236 偽性副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺ホルモン(PTH)が正常に分泌されているにもかかわらず、PTH に対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する病型を Ia 型、合併しないものを Ib 型と臨床的に診断する。その他に Ic 型、II 型の病型が提唱されているが、Ic 型は Ia 型に含まれるものとし、II 型は区分する必要性がないというのが現在の考え方である。

#### 2. 原因

PTH の受容体である PTH/PTHrP 受容体(PTHR1)と、細胞内シグナル伝達系のサイクリック AMP(cAMP) を生成するアデニルシクラーゼ(adenylyl cyclase: AC)との間に介在する Gs $\alpha$  タンパクの活性低下が原因である。Gs $\alpha$  タンパクをコードする GNAS 遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アレルの Gs $\alpha$  タンパク発現と父由来アレルの Gs $\alpha$  タンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アレルの発現が優位であるために異常 Gs $\alpha$  タンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型となる。一方、異常 Gs $\alpha$  タンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症、あるいは進行性骨異形成症(progressive osseous heteroplasia)となる。

Ib 型では GNAS 遺伝子近傍の DNA メチル化パターン異常がみられ Gs $\alpha$  タンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

#### 3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が主なものである。抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常が生じることもある。慢性の低カルシウム血症や高リン血症により、白内障や脳内異常石灰化(主に大脳基底核)がみられることがある。PTH 以外のホルモンに対する抵抗性を示す症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、成長ホルモン分泌不全が合併しうる。Ia 型では低カルシウム血症に気づかれる前に、家族歴や合併する AHO の症候を契機に診断されることが多くなっている。AHO の症候は、異所性骨化、肥満、短指趾症、円形顔貌、低身長、精神運動発達遅滞である。Ia 型の早期症状として、原発性甲状腺機能低下症、異所性骨化、2 歳以前からの早期肥満に注意する必要がある。

#### 4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミン D 投与により治療する。TSH 抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH 抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

## 5. 予後

活性型ビタミン D 投与を継続することで低カルシウム血症は是正され、これによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミン D 投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。AHO は全ての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。異所性骨化に対しては、外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(*GNAS* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(ホルモン受容機構異常に関する調査研究班。)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて重症を対象とする。

### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藪 恵一

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

#### A. 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

#### B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、正又は高リン血症
2. eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30pg/mL 以上

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

##### ビタミン D 欠乏症

\* 血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/mL 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/mL 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

#### D. 遺伝学的検査

1. *GNAS* 遺伝子の変異
2. *GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たすもの。

### <重症度分類>

下記を用いて重症を対象とする。

重症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。

中等症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。

軽症:特に治療を必要としないもの。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。