

内分泌疾患

ビタミンD受容機構異常症—FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症—

1. 概要

FGF23作用過剰による腎近位尿細管リン再吸収障害、および1,25(OH)₂D濃度低下に起因するくる病・骨軟化症である。生理量のビタミンD製剤の投与では改善せず、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症に含まれる。

2. 疫学

約1000人。

3. 原因

FGF23蛋白の産生過剰により、過剰なFGF23作用が惹起される。原因として、常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症(ADHR)ではFGF23遺伝子、常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症病(ARHR)ではDMP1遺伝子、およびENPP1遺伝子、X染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症(XLH)ではPHEX遺伝子、McCune-Albright症候群(MAS)では体細胞性GNAS1遺伝子の変異がそれぞれ報告されている。腫瘍性骨軟化症(TIO)では、主として間葉系腫瘍によるFGF23過剰産生が原因となる。

4. 症状

低リン血症、および1,25(OH)₂D濃度低下によりくる病・骨軟化症をきたす。小児では成長障害や骨変形、成人では全身の骨痛や筋力低下などを呈する。

5. 合併症

MASでは皮膚色素沈着、思春期早発症などの内分泌異常を合併する。

6. 治療法

ADHR, ARHR, XLH, MASでは活性型ビタミンD₃製剤やリン製剤の投与が行われている。しかし十分な成果が得られる例は多くなく、また二次性副甲状腺機能亢進症などの副作用が問題となることがある。このため、新たな治療法の開発が必要である。TIOは、原因腫瘍の摘出により完治する。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

内分泌疾患

ビタミンD受容機構異常症—ビタミンD依存症 I 型および II 型

1. 概要

ビタミンD活性化障害（ビタミンD依存症 I 型）あるいはビタミンD受容体異常（ビタミンD依存症 II 型）によるビタミンD作用不全から低Ca, 低P血症性くる病をきたす。

2. 疫学

10-20 例/年の新規発症あり。全体の有病率は 300~400 例程度。

3. 原因

ビタミンD依存症 I 型は、 1α 水酸化酵素 (CYP27B1) の遺伝子変異によるビタミンD活性化障害、II 型はビタミンD受容体の遺伝子変異によるビタミンD作用不全により発症する。

4. 症状

ビタミンD作用不全に起因するくる病、成長障害がみられ、ビタミンD依存症 II 型ではこれらに加えて脱毛がみられる。ビタミンD依存症 II 型では、脱毛以外のこれらの症状は7歳前後で自然治癒する症例の報告もある。

5. 合併症

二次性副甲状腺機能亢進症を合併する。ビタミンD依存症 I 型ではてんかん発作を合併することがある。

6. 治療法

活性化ビタミンD3製剤やカルシウム製剤の投与。ビタミンD依存症 II 型の場合には、大量の活性型ビタミンD3製剤によっても、低カルシウム血症のコントロールが困難が多い。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

内分泌疾患

偽性副甲状腺機能低下症

1. 概要

腎および骨における PTH 不応性

2. 疫学

約 500 人。

3. 原因

PTH 受容体の介在蛋白である促進性 GTP 結合蛋白 α サブユニット ($G_s\alpha$) の活性低下 (PHP1a) あるいは同蛋白をコードする GNAS1 遺伝子のインプリンティング異常 (PHP1b)。ただし PHP1b の一部では GNAS1 遺伝子異常が証明されない症例が存在する。

4. 症状

低 Ca 血症に起因するテタニーやしびれなどが認められる。全身性のけいれんが初発症状となることもある。

5. 合併症

PHP1a では低身長、円形顔貌、中手骨短縮、皮下石灰化などの Albright 遺伝性骨異形成を合併する。また、PHP1a および 1b の一部で TSH や LH などに対するホルモン不応性が認められる。

6. 治療法

活性型ビタミン D3 製剤の投与が著効する。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

内分泌疾患

甲状腺ホルモン不応症

1. 概要

甲状腺ホルモン不応症（RTH）は、細胞の甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン、T3）に対する反応性が減弱する症候群。

2. 疫学

本邦の集計では 71 家系 98 例

3. 原因

約 85% が甲状腺ホルモン受容体 β サブユニットの点変異による。変異甲状腺ホルモン受容体による Dominant negative 機構により常染色体優性遺伝を示す。

4. 症状

ほとんどの症例では代謝状態は正常だが、びまん性の甲状腺腫や頻脈が認められることが多い（全身型）。末梢での甲状腺受容体の影響が強い変異の際は、低身長や知能低下、骨発育不全などがみられる。下垂体型甲状腺ホルモン不応症の際は甲状腺中毒症が起こる。

5. 合併症

母親が罹患している場合、妊孕性には影響がないが流産率は高く、正常の児は低体重となりやすい。小児の一部では ADHD を伴い頻脈、発汗増加、手指振戦などの甲状腺中毒症状が認められる場合がある。

6. 治療法

ほとんどの症例では治療を必要としない。機能低下症例には T4 製剤の補充を、中毒症例には β 遮断薬などを用いる。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

内分泌疾患

甲状腺クリーゼ

1. 概要

甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わったときに甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態。

2. 疫学

全国疫学調査によると、5年間で推計患者数は約1300名。

3. 原因

コントロール不良な甲状腺中毒症患者において、抗甲状腺剤の中断、外科手術、感染症、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、脳血管障害、虚血性心疾患、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、抜歯、強い情動ストレス、激しい運動などがクリーゼを引き起こすと考えられている。

4. 症状

不穏、せん妄、精神異常、けいれん、昏睡といった中枢神経症状は特徴的とされ、38°Cを超える発熱、著明な頻脈、心不全症状、あるいは嘔吐、下痢、黄疸を伴う肝機能障害などの消化器症状を主徴とする。

5. 合併症

全国疫学調査によると、死亡率は約11%。ショック、横紋筋融解症、汎発性血管内凝固症候群、および多臓器不全などを合併する。

6. 治療法

抗甲状腺剤、無機ヨード、循環動態に応じてβブロッカー、および副腎皮質ステロイド剤の投与を行う。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

内分泌疾患

粘液水腫性昏睡

1. 概要

粘液水腫性昏睡とは、甲状腺機能低下症が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因(薬剤・感染症等)により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態である。

2. 疫学

本邦の集計では 18 例の報告がある

3. 原因

原発性あるいは中枢性の甲状腺機能低下症による重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来し、さらに薬剤や感染症などによる誘因による。

4. 症状

必須項目として甲状腺機能低下症と中枢神経症状があり、その他低体や低換気、循環不全、代謝異常などが認められる。

5. 合併症

正しい治療が行われないと生命にかかわる。

6. 治療法

本邦では、甲状腺ホルモン製剤として、経口 T4 錠と粉末、経口 T3 錠と粉末、乾燥甲状腺末の経口薬のみが発売されている。欧米では T4 の注射薬が発売されている。本症の治療には、経口薬の胃管投与の他に、施設独自で調合された坐薬や注射薬が用いられている。

7. 研究班

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班