偽性副甲状腺機能低下症の各種病型 および類縁疾患の診断基準

厚生省ホルモン受容体異常症調査研究班

偽性副甲状腺機能低下症分科会

山 本 通 子, 古 川 洋太郎, 田 村 泰
清 野 佳 紀, 五十嵐 良 雄, 藤 田 拓 男
尾 形 悦 郎, 井 村 裕 夫

Diagnostic Criteria for Pseudohypoparathyroidism and Related Diseases

**Michiko YAMAMOTO, Youtaro FURUKAWA,
Yasushi TAMURA, Yoshiki SEINO, Yoshio IGARASHI,
Takuo FUJITA, Etsuro OGATA and Hiroo IMURA**

Pseudohypoparathyroidism Study Group,
Hormone Receptor Disease Research Committee,
The Ministry of Health and Welfare of Japan

In order to make a statistical survey of Japanese patients with pseudohypoparathyroidism and related diseases, we defined the diagnostic criteria for seven disease states described below. The criteria were mainly based on practical data readily available at standard hospitals.

In the text, the seven diseases are described separately in the order of a) definition or conception, b) pathophysiology, c) proposed diagnostic criteria, d) comments on the diagnostic criteria.

The diseases are (1) Pseudohypoparathyroidism Type I, (2) Pseudohypoparathyroidism Type II, (3) Pseudohypo-hyperparathyroidism, (4) Pseudopseudohypoparathyroidism, (5) Pseudoidiopathic hypoparathyroidism, (6) Vitamin D dependency type I and (7) Hypophosphatemic vitamin D resistant rickets.

Based on these diagnostic criteria, a nation-wide investigation on patients with these diseases was performed (The detailed report will appear in a separate paper). The results indicated that these criteria are of considerable value in establishing diagnoses from questionnaires answered by practicing physicians.

はじめに

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン（PTH）に対し標的組織が正常に反応しない結果、PTH作用不全（副甲状腺機能低下）をきたしている病態である¹⁾。この病態をきたすものとしていくつかの異なる疾患（病型）の存在が知られている。これらの病型の差は、Albright 骨異形成症（Albright's osteodystrophy）合併の有無など臨床像の違いによるものと、標的組織のPTHに対する不応性の機序や不応性の範囲・程度など病態の差異に由来すると解釈されるものがある。このような本症の多様性は、PTH作用との関係で本症を考える上で非常に興味深い点であるが、実地臨床上本症の診断を複雑にしている。

一方、偽性副甲状腺機能低下症の生化学的特徴である低カルシウム(Ca)高リン血症、血中PTH高値、外因性PTH投与(Ellsworth-Howard試験)に対する腎の反応性低下のうちのいくつかは偽性副甲状腺機能低下症以外の疾患においても認められる所見である。

我々は偽性副甲状腺機能低下症の鑑別診断および病型診断を容易にする目的で、偽性副甲状腺機能低下症の各種病型および類縁疾患として7疾患（偽性副甲状腺機能低下症 Type I、同 Type II、偽性副甲状腺機能低下症骨反応型、偽性偽性副甲状腺機能低下症、偽性特発性副甲状腺機能低下症、ビタミンD依存症 Type I、低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病）を選び、診断基準を作成した。以下の記述においては、各疾患毎に診断基準のもとになった概念および病態の解釈をまず述べ、診断基準を示し、その後で診断基準の説明を兼ねて診断上の問題点に言及した。

(1) 偽性副甲状腺機能低下症 Type I¹⁰⁾ および Type II¹³⁾

概念：PTHが腎尿細管細胞のレセプターと結合後ホルモン効果が発現するまでの一連の過程のうち cyclic AMP 産生に至る反応系に障害のあるものを Type I といい、cyclic AMP までは正常であるがそれ以降の過程に障害があるため、PTHの腎におけるホルモン効果が正常に発現しない病態を Type II という。

病態の解釈：偽性副甲状腺機能低下症はPTHに対する標的組織の反応性低下に起因する疾患であり、各種PTH作用の障害が存在する。

本症の診断は外因性PTHに対する反応性の有無の判定により行うが、種々のPTH作用のうち腎作用の1つであるリン酸排泄増加反応を指標にすることが伝統的方法である。すなわち、外因性PTH投与に対し特発性副甲状腺機能低下症患者は尿中リン酸排泄増加反応を示すが、偽性副甲状腺機能低下症患者はこの反応を欠如する¹⁾。

特発性副甲状腺機能低下症ではPTH投与に対し尿中 cyclic AMP も著増するが、大部分の偽性副甲状腺機能低下症ではこの反応も欠如しており¹⁰⁾、これが Type I とよばれる病態である。一部の症例では cyclic AMP 増加反応が認められるにもかかわらずリン酸増加反応が発現せず、これが Type II とよばれる病態である¹³⁾。

外因性PTHに対する cyclic AMP 反応とリン酸反応の結果から、Type I の障害部位は cyclic AMP 産生までのステップにあり、Type II の障害部位は cyclic AMP 産生以降にあると考えられている。この解釈を裏づける所見として、cyclic AMP 誘導体である dibutyryl cyclic AMP を点滴静注すると Type I 患者ではリン酸排泄増加反応を惹起できるが、Type II 患者では無反応との成績が報告されている^{6) 20)}。

診断基準：

(I)偽性副甲状腺機能低下症 Type I の診断基準

以下の(A)および(B)を満足する。

(A) 偽性副甲状腺機能低下症の検査所見（表1-①～⑤）を示す。

(B) Ellsworth-Howard 試験における尿 cyclic AMP 増加反応陰性（表2-②参照）

(II)偽性副甲状腺機能低下症 Type II の診断基準

以下の(A)および(B)を満足する。

(A) 偽性副甲状腺機能低下症の検査所見（表1-①～⑤）を示す。

(B) Ellsworth-Howard 試験における尿 cyclic AMP 増加反応陽性（表2-②参照）
付記）尿 cyclic AMP 基礎値の増加が期待される。

診断における問題点：

(A)偽性副甲状腺機能低下症の診断に共通の留意点（表1-①～⑤）

①血清Ca値；低蛋白血症による見かけ上の低Ca血症を除外するため総蛋白補正又はアルブミン補正を行って真の低Ca血症の有無を判断する必要がある。偽性副甲状腺機能低下症の中には低Ca血症の程度が比較的軽い例が存在するので疑わしい値が得られた場合は血清Ca値を頻回に測定して判定することが望ましい。

②血清リン値；大半の典型例は高リン血症を示すが、中に血清リン値が正常範囲内にある本症が存在するので表1-注2)のような基準値を定めた。成人と小児では血清リン値の正常範囲がかなり異なる点を常に考慮する必要がある¹²⁾。

③腎機能；著明な腎機能障害の結果低Ca高リン血症と続発性副甲状腺機能亢進症をきたすような状態を除外するとともに、外因性PTHに対するリン酸反応が障害されない範囲の腎機能であるという条件から基準値を定めた。

〔表1〕 偽性副甲状腺機能低下症の検査所見

- ① 低カルシウム血症^{注1)}
- ② 高リン血症又は正リン血症^{注2)}
- ③ 腎機能は正常^{注3)}
- ④ Ellsworth-Howard 試験におけるリン酸反応陰性（表2-①参照）
- ⑤ 血中副甲状腺ホルモンの増加

注1)血清カルシウム値の正常下限を8.4 mg/dℓとする。低蛋白血症など血清蛋白量に異常のある場合は、下記の補正をした値で判定することが望ましい。

$$\text{補正カルシウム値} = \frac{\text{実測カルシウム値}}{0.55 + \frac{\text{総蛋白}}{16}}$$

又は $= \text{実測カルシウム値} + (4 - \text{アルブミン})$

注2)血清無機リン値が成人で3.5 mg/dℓ以上、小児で4.5 mg/dℓ以上

注3)血清尿素窒素30 mg/dℓ以下またはクレアチニン2 mg/dℓ以下

④ Ellsworth-Howard 試験におけるリン酸反応；表2に示した基準値はパラソルモン200単位静注法による Ellsworth-Howard 試験の基礎的検討に基いて定めたものである³⁰⁾。この基準値の診断上の有用性は1-34ヒトPTH100単位静注法による検査成績の予備的検討からも確認されている³¹⁾。

〔表2〕 Ellsworth-Howard 試験の判定基準（陽性判定）

① リン酸反応	
前後2時間の差：	$(U_4 + U_5) - (U_2 + U_3)$
	= 35 mg/2時間以上
② cyclic AMP 反応	
前後1時間の差：	$U_4 - U_3$
	= 1 μmol /時間以上、 および
前後1時間の比：	U_4/U_3
	= 10倍以上

$U_1 \sim U_5$ は1時間毎に採尿。PTHを U_3 と U_4 の間で静注。

この判定基準が適用されるのは成人および体表面積 1 m^2 以上の小児であり、

体表面積 1 m^2 未満の小児には適用されない。

すなわち術後性副甲状腺機能低下症や明らかな特発性副甲状腺機能低下症などPTH分泌不全の患者においてはPTH投与後全例に35 mg/2時間以上のリン酸排泄増加反応が認められるのに対し、低Ca血症状態にある典型的な偽性副甲状腺機能低下症患者は35 mg/2時間未満の増加しか示さない。

この判定基準は臨床検査として有用でしかも簡便という利点があるが、その適用にあたってはいくつかの問題点がある。その1つは、図1からも明かなように、検査条件を一定にした成績においても両疾患での反応範囲が比較的近接していることである。この原因の第1は尿中リン酸排泄がPTH以外の名種の既知および未知の因子の影響により変動することである。リン酸反応の評価はこれら因子による変動幅の影響が加わった状態で行わざるを得ないため、結果の判定においてfalse positive および false negative が生じる危険性がゼロではない。従って当然のことながら表2の判定基準が適用できるのは、検査が標準法通りに施行され、採尿や検査室レベルでの測定にも問題のない場合に限られる。具体的なチェックポイントはPTHの静注もれや残尿の有無、尿量の正確さなどである。なお1時間毎の採尿が正確に行われている指標として、尿中クレアチニンの時間あたりの排泄量がほぼ一定していることが参考になる。これらの条件をみたまない検査で判定困難な成績が得られた場合は再検査を要する。

第2の原因は、偽性副甲状腺機能低下症のリン酸反応が全くの無反応からかなりの反応まで幅があるということである。偽性副甲状腺機能低下症におけるPTH不応性を程度のひどいものから軽いものまで連続的な病態と理解すれば、外因性PTHに対してかなりの反応性を示す偽性副甲状腺機能低下症の存在は予想されることである。実際多数の症例の検査成績を集計してみると、未治療にもかかわらず低Ca血症の程度の軽い例や、治療後ほぼ正常Ca値を維持している例の中に、基準値を少し越える反応性を示す例がみられる。このような例外的な症例と特発性副甲状腺機能低下症とをリン酸反応のみによって完全に鑑別することは、基準値の変更などの手段によってはおそらく不可能と思われる。このような場合の最終診断はcyclic AMP反応を参考にして行う必要がある。cyclic AMP反応がなければリン酸反応が基準値を越えていても偽性副甲状腺機能低下症 Type I とするべきであろう。

⑤血中PTH値：偽性副甲状腺機能低下症ではPTH分泌自体は正常なので、低Ca血症状態においては血中PTHの増加が予想される。ラジオイムノアッセイで測定される血中PTH値（iPTH）

は多くの例で高値を示すと報告されている²¹⁾。しかし iPTH 値は測定上の問題もあり，この値単独で PTH 分泌不全による病態（特発性副甲状腺機能低下症）と PTH に対する不応症による病態（偽性副甲状腺機能低下症）を明確に鑑別できるまでには至っていない。

(B) cyclic AMP：外因性 PTH 投与後の cyclic AMP 反応の診断上の意義は，偽性副甲状腺機能低下症 Type I を他の副甲状腺機能低下症から鑑別することである。外因性 PTH 投与に対する偽性副甲状腺機能低下症 Type I 患者の尿中 cyclic AMP 増加反応は無反応又は低反応²⁸⁾であるが，他の副甲状腺機能低下症患者は著明な増加反応を示す。この差異は非常に大きい（図1参照）ので，各種因子の影響をうけても結果の判定が困難になる場合はほとんどない。表2-②の判定基準に2つの条件をつけた理由は，測定に伴う希釈や桁数の誤りを除外するのが主目的である。

〔図1〕 特発性副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症 Type I における Ellsworth-Howard 試験結果

偽性副甲状腺機能低下症 Type II は，外因性 PTH に対する cyclic AMP 反応の差異によって Type I と鑑別されるが（表3），尿中 cyclic AMP の基礎値も両者の鑑別点となりうる。Type I での尿中 cyclic AMP 基礎値は他の副甲状腺機能低下症と同等の低値であるが，Type II では過剰に存在する内因性 PTH に対する cyclic AMP 系の反応を反映して高値を示すはずである。この点は従来 Type II の診断上重視されていなかったが，報告症例において明らかに認められる所見である¹³⁾。

(2) 偽性副甲状腺機能低下症骨反応型

概念：偽性副甲状腺機能低下症における骨の不応性は，完全な不応から或る程度の反応性まで連続的な病態であると推定される。この中で骨形態調節系の PTH に対する反応性が臨床的に明らかに認められるものをいう。

病態の解釈：PTH に対する骨の反応系は機能の上から，血清 Ca 値の維持を行なう代謝調節系と，骨の代謝回転（骨吸収と骨形成）を調節する形態調節系の2つに分けられる。このうち骨代謝調節系の反応性を外因性 PTH 負荷試験などによって特異的かつ定量的に評価することはむずかしい。一方形態調節系の反応性は骨レ線所見や骨生検組織像によって定性的に推定できる。偽性副甲状腺機能低下症では一般にレ線上の骨硬化像と組織学的に骨吸収および骨形成の低下所見，すなわち PTH

に対する形態調節系の反応性低下の所見がみられる。しかし中にはレ線上骨陰影の淡影化、骨膜下骨吸収像など原発性副甲状腺機能亢進症類いの骨変化を呈し、組織学的にも骨吸収の増加を示す例が少数ながら存在する。このような症例においては、代謝調節系がPTHに不応のため低Ca血症は持続するが、血中に過剰に存在するPTHに対し形態調節系が反応していると解釈される。

〔表3〕 偽性副甲状腺機能低下症の特殊病型と類縁疾患の鑑別点

病 名	血 清			Ellsworth-Howard 試験	
	Ca	P	iPTH	cyclic AMP 反応	P 反応
特発性副甲状腺機能低下症	↓	↑	↓	+	+
偽性特発性副甲状腺機能低下症	↓	↑	↑	+	+
偽性副甲状腺機能低下症	Type I	↓	↑	↑	-
	Type II	↓	↑	↑	+
	正常Ca血症性	N	↑~N	↑	-
偽性偽性副甲状腺機能低下症	N	N	N	+	(+)

↓; 低下, ↑; 増加, N; 正常, +; 反応あり, -; 反応なし

※ 血清Ca値正常者におけるリン酸反応に関しては判定基準がないので、反応の有無は概念上のものであり()で示した。

診断基準：

以下の(A)(B)(C)のすべてを満足する場合を確実例、(A)および(C)を満足する場合を疑診(不確実)例とする。

(A) 偽性副甲状腺機能低下症の検査所見(表1-①~⑤)を示す。

(B) 骨レ線上①または②の条件を満足する。

① 骨膜下吸収

② 次のうち2つ以上の所見

骨陰影の淡影化

骨皮質の海綿骨質化

囊腫様病変

頭蓋骨の骨形成性所見

(C) 以下の①および②を満足する。

① 血清アルカリホスファターゼが高値^{注1)}で、その原因が骨型アルカリホスファターゼの増加^{注2)}による。

② 治療により血清カルシウム値および副甲状腺ホルモン値を正常化するとアルカリホスファターゼ値も正常になる。

注1) 年齢別正常値と比較する。

注2) 骨折、骨腫瘍その他明らかに骨代謝異常をきたし、骨型アルカリホスファターゼ上昇の原因となりうる疾患を合併するものは除外する。

診断における問題点：偽性副甲状腺機能低下症骨反応型に相当する病態は、欧米の文献上様々な名称（Pseudohypohyperparathyroidism¹⁵⁾，Pseudohypoparathyroidism with bone changes simulating hyperparathyroidism²⁶⁾，Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa¹⁹⁾，Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica⁵⁾，Pseudohypoparathyroidism with raised plasma alkaline phosphatase¹¹⁾ など）で呼ばれており統一的病名は確立されていない。報告されている症例の臨床像および骨変化は多様であり，おそらく単一の病態ではないと推定される。一方，症例報告されている例のような著明な骨病変は示さないが，全身骨の一部に脱灰がみられる程度の軽度の変化を示す例は決して少なくない⁸⁾。又，レ線明らかな骨変化を伴わない症例において，組織学的に骨吸収促進所見を認める場合や，血中骨由来アルカリホスファターゼの増加を認める場合がある。

偽性副甲状腺機能低下症の骨不応も腎と同様に種々の機序と程度のものが存在するとすれば，骨形態調節系の活性が特発性副甲状腺機能低下症と同程度に低下しているものから，典型的な続発性副甲状腺機能亢進症の骨病変まで，連続的な骨変化を呈しうると考えられる。そこでどの程度の骨変化までを骨反応型とするかが問題となる。

診断基準においては，“概念”の項で述べたような「骨形態調節系のPTHに対する反応性が臨床的に明らかに認められるもの」を確実例とし，骨所見としては検出できないが血液生化学所見上PTHに対する何らかの骨反応性が示唆されるものを疑診（不確定）例とした。この診断基準は実地応用を目的とするため，骨生検像をあえて診断の必要項目としなかった。

(3) 偽性偽性副甲状腺機能低下症²⁾

概念：PTHにもその標的組織にも異常のないAlbright 骨異形成症（Albright's osteodystrophy）と理解する。このうち家族歴のあるものをAlbright 遺伝性骨異形成症（Albright's hereditary osteodystrophy）とよぶ。

病態の解釈：偽性副甲状腺機能低下症患者の約半数が，低身長，肥満，円形顔貌，中手骨・中足骨の短縮，皮下組織の石灰化など，Albright 骨異形成症とよばれる身体所見を伴う。これと同様の身体所見を有しながら，偽性副甲状腺機能低下症にみられるカルシウム・リン代謝の異常を示さない例を偽性偽性副甲状腺機能低下症という。従って本症がAlbright 骨異形成症を伴う偽性副甲状腺機能低下症の血縁者にしばしばみられる点を除けば，本症と偽性副甲状腺機能低下症は概念上全く別の疾患である。しかし文献上本症として報告された症例を検討してみると，軽度の低Ca血症の存在が疑われる例も含まれており，血液生化学検査上Ca代謝異常が明らかでなくても大脳基底核石灰化や白内障を伴い，ある程度の低Ca血症が一定期間持続していたことを示唆する例もある。過去において主に臨床所見と血清Ca値から偽性偽性副甲状腺機能低下症と診断されていた症例を最近の知見をもとに検討すると，次のような異なる病態の混在したものであると推定される。

1) “概念”の項で述べた偽性偽性副甲状腺機能低下症に相当する群。副甲状腺機能は全く正常，すなわち血清Ca，リン，PTHすべて正常値で，外因性PTHに対し健常対照者と同等の尿中cyclic AMP とリン酸の増加反応を示す。

2) 正常カルシウム血症性偽性副甲状腺機能低下症⁴⁾¹⁴⁾に相当する群。血清Ca値はいわゆる正常範囲内にある。しかし血清リンは正常上限値付近の値をとる場合が多い。血中PTHは正常値以上の値で，外因性PTHに対する尿中cyclic AMP 増加反応を欠如する。これは病変の程度が軽いため内因性PTHの増加により代償されている不顕性の偽性副甲状腺機能低下症 Type I である。PTH

作用のうち活性型ビタミンDの産生だけがほぼ正常に発現する結果¹⁴⁾、治療中の偽性副甲状腺機能低下症と同様の状態で正常Ca値を維持できると解釈される病態もこれに含まれる。

3) 偽性副甲状腺機能低下症の軽症型というべき群。低Ca血症の程度が軽いため、ほとんど無症状で、血清Ca値の測定を頻回に行なわないと有意の低Ca血症がとらえられない場合がある。長い経過中には血清Ca値の変動がみられ、偽性副甲状腺機能低下症から偽性偽性副甲状腺機能低下症に移行したと報告されているような症例の中にはこれに該当するものがあると思われる。

診断基準：

- 1) 偽性副甲状腺機能低下症の家族歴がある場合は、以下の(A)(B)(C)のすべてを満足する。
 - (A) 次の所見のうち①または②のいずれかを示す。
 - ① 中手骨短縮又は中足骨短縮。
 - ② 皮下組織の石灰化または骨化。
(参考所見)しばしば低身長と肥満のいずれかまたは両者を伴う。
 - (B) 血清カルシウムおよびリン正常^{注)}。
 - (C) 血中副甲状腺ホルモンは高値を示さない。
- 2) 偽性副甲状腺機能低下症の家族歴がない場合は、以下の(A)(B)(C)(D)のすべてを満足する。
 - (A) 次の所見のうち①および②、または①および③のいずれかを示す。
 - ① 中手骨短縮又は中足骨短縮。
 - ② 皮下組織の石灰化又は骨化。
 - ③ 低身長と肥満のいずれかまたは両者。
 - (B) 血清カルシウムおよびリン正常^{注)}。
 - (C) 血中副甲状腺ホルモンは高値を示さない。
 - (D) Turner 症候群に一致する性染色体異常を認めない。

注) 血清カルシウムの正常値については表1の注1参照。

血清リンの正常値は小児、成人共、各施設の正常値を用いる。

付記) 1) 2)に該当する症例のうち

Ellsworth-Howard 試験に対し、尿中 cyclic AMP 増加反応を欠如する場合
は、「正常カルシウム血症性偽性副甲状腺機能低下症」とする。

診断における問題点：偽性副甲状腺機能低下症との関連で本症をとらえた場合の問題点は、上述した類似病態との鑑別診断である。このためには血清Ca値の測定と共に Ellsworth-Howard 試験による cyclic AMP 反応の評価が不可欠である。診断基準にこれを加えなかったのは偽性偽性副甲状腺機能低下症症例で Ellsworth-Howard 試験における cyclic AMP 反応が調べられている例が多くないという現実的な理由による。今後、検査用 PTH の供給が十分にあれば「付記」として述べた「正常カルシウム血症性偽性副甲状腺機能低下症」を診断するためにも Ellsworth-Howard 試験の施行が望ましい。

本症を Albright 骨異形成症と規定した場合の問題は、特徴的身体所見をどのくらい備えていれば Albright 骨異形成症と診断してよいかという点である。診断基準においては偽性副甲状腺機能低下症の家族歴がある場合とない場合に分け、家族歴のない例での診断基準をややきびしくした。家族

歴のある例での診断は比較的容易で問題も少ないが，家族歴のない例では，どの所見を重視するか，診断のためにどのような疾患を除外しておくべきかなど，問題が多い。偽性偽性副甲状腺機能低下症という病名を家族歴のない例に適用すること自体に異議を唱える学者もある。

本症の診断基準上重視されている中手骨や中足骨の短縮は，単独の異常としては一般健常人にかなりの頻度で見られる所見なので³⁾，これのみで本症と診断することはできない。低身長や肥満は数値として基準を決めることは可能であるが特異性に欠ける所見である。これに対し皮下組織の石灰化，とりわけ骨腫（Osteoma cutis）はかなり特異的な所見で，本症の診断を支持する根拠となりうるが，Albright 骨異形成症に伴う所見の中では陽性率の低い所見である。

実際の診断はこれらの所見の組み合わせによりなされるが，低身長と中手骨・中足骨の短縮を合併しやすい Turner 症候群と鑑別する必要から，女性例では染色体検査を要する。

(4) 偽性特発性副甲状腺機能低下症²⁾

概念：特発性副甲状腺機能低下症と同じ病態であるが，ラジオイムノアッセイで測定される血中副甲状腺ホルモン（iPTH）が高値を示すものをいう。

病態の解釈：血中 PTH は免疫活性を有するが生物活性を有しないため，PTH 欠乏による副甲状腺機能低下症と同様の代謝異常をきたすと考えられている。血中 PTH レベルは血清 Ca 値による feedback 調節を受けており，カルシウム点滴により血清 Ca 値を上昇させると PTH 分泌が抑制される結果，血中 iPTH は低下する。

診断基準：

- 以下の(A)(B)(C)(D)のすべてを満足する。
- (A) 副甲状腺機能低下症の検査所見（表1-①～③）を示す。
 - (B) Ellsworth-Howard 試験正常（表2）
付記）尿 cyclic AMP の基礎値の低下が期待される。
 - (C) 血中副甲状腺ホルモンは高値を示す。
付記：1) 副甲状腺ホルモンの増加を2回以上の測定で，できれば異なる測定系で確認することが望ましい。
2) 増加している血中副甲状腺ホルモンは，カルシウムの点滴負荷により低下することが期待される。
 - (D) 血清マグネシウムの著しい低下（1.0 mg/dl 以下）がない。

診断における問題点：病態の解釈で述べたような疾患が clinical entity として実在するかどうか問題であるが，この実証はかなりむずかしい。

診断基準は，このような病態が実在するかどうか，あるとすればどの位の頻度で存在するか，特発性副甲状腺機能低下症又は偽性副甲状腺機能低下症と比較して何らかの特徴を有するかかなどを明らかにする目的で作成した。

本症は，表3に示すように，血中 iPTH 値の差異のみによって特発性副甲状腺機能低下症と区別される。一方，偽性副甲状腺機能低下症 Type II との検査所見上の差異は Ellsworth-Howard 試験におけるリン酸反応の有無だけである。副甲状腺機能低下症の病型診断上このような位置を占める本症の診断で最も重要な点は血中 PTH のラジオイムノアッセイの信頼性である。本来特発性副甲状腺機能低下症である例を誤って偽性特発性副甲状腺機能低下症と診断することのないよう，PTH アッセイをできるだけ複数の測定系で複数回行う必要がある。PTH 測定における干渉物質が血中に存

在する可能性を否定し、PTH分泌が血中Caレベルによる調節を受けていることを明らかにする目的で、カルシウム点滴による血中iPTH値の抑制を明らかに示すことが更に望ましい。

血中iPTHが生物学的に不活性又は低活性であることを特殊な検査により証明する方法はまだ日本では行われていない。臨床的に可能な方法として、PTHの生物活性を反映する尿中cyclic AMP排泄が特発性副甲状腺機能低下症と同等に低値であること、カルシウム点滴後これが有意に低下しないことなどの確認が、参考所見として有用である。又、低マグネシウム血症に伴う機能的副甲状腺機能低下病態においては相対的なPTH分泌不全と部分的なPTH不応病態を合併し、偽性特発性副甲状腺機能低下症類似病態を一過性に示しうるので除外しておく必要がある。

〔表4〕 TmP/GFR (GFRあたりの尿細管リン最大吸収量 : theoretical renal phosphorus threshold) はGFRが40 ml/min以上あれば、早朝空腹時血液と尿検査結果より、以下の如く算出する。

I) $TRP \leq 0.8$ の時

$$TmP/GFR = TRP \times Sp$$

$$TRP = 1 - \frac{Up \times Scr}{Ucr \times Sp}$$

II) $TRP > 0.8$ の時

図により $TmP/GFR \times \frac{1}{Sp}$ をよみとり、これにSpを掛算する。

Sp ; 血清無機リン値 (mg/dℓ)

Scr ; 血清クレアチニン値 (mg/dℓ)

Up ; 尿中リン酸濃度 (mg/dℓ)

Ucr ; 尿中クレアチニン濃度 (mg/dℓ)

なお、TmP/GFR低下の判定は、各施設毎に算出した年齢相応の健常対照値との比較が望ましいが、これが不可能な場合は以下の値を参考にして判定する。

健常成人 ; 3.04 ± 0.49 (平均 $\pm$ SD, n = 19)

健常小児 ; 4.97 ± 0.61 (" , n = 15)

1 SD 以下を異常低値とすれば成人 2.55 以下, 小児 4.36 以下が基準値となる。

(5) ビタミンD依存症 Type I ¹⁹⁾¹⁷⁾²⁴⁾

概念: ビタミンD, カルシウム, およびリンを生理的必要量は摂取しているにもかかわらず低Ca血症を伴うくる病が発症するが、ビタミンDを大量投与することにより、低Ca血症とくる病を改善できる疾患群である。典型的なものは1才前後に発症し常染色体性劣性遺伝形式を示す。

病態の解釈：血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ レベルが低いことより，腎での 25-OH-D の1位水酸化障害が主要な異常と考えられている¹⁷⁾。この原因としては先天的な1位水酸化酵素欠損の他，いくつかの機序が考えられる。

活性型ビタミンD作用低下の結果，ビタミンD欠乏症類似のカルシウム・リン代謝異常をきたし，続発性副甲状腺機能亢進症を伴う。内因性PTH過剰にもかかわらず， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ レベルが低い点は偽性副甲状腺機能低下症と共通しており，PTH作用のうちのビタミンD活性化作用のみにおけるPTH不応症の病態といえる。

診断基準：

以下の(A)(B)(C)のすべてを満足する。

(A) 以下の所見①～⑤のすべてを示す。

- ① 生後比較的早期（多くは2才以前）に発症。
- ② レ線上くる病または骨軟化症の所見。
- ③ 低カルシウム血症（表1の注1）
- ④ 高アルカリホスファターゼ血症^{注1)}
- ⑤ 腎機能ほぼ正常（表1の注3）

(B) 下記の(i)もしくは(ii)の条件で(A)の②③④の所見に何ら改善を認めない。

- (i) ビタミンD3000～4000単位連日経口投与4週間
- (ii) ビタミンD60万単位1回筋注後2週間

(C) 下記(i)もしくは(ii)により(A)の②③④の所見が改善し，数ヶ月後には，ほぼ完全な正常化をみる。

- (i) 活性型ビタミンD ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 又は $1\alpha\text{-OH-D}_3$) の生理量連日経口投与。
- (ii) ビタミンDの大量^{注2)}連日経口投与。

注1) 年令別正常値と比較する。

注2) 必要な投与量は症例によって異なるが，一般には1日20,000～200,000単位である。

付記：1) 血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値が低値である。（年令別正常値と比較）

2) (C)の(i)あるいは(ii)の治療後，(A)の②③④の所見が正常化した後も，合併した尿細管機能異常が消失しない症例は除外する。

3) 本症の関連疾患として，(A)の①のみを満足しない成人発症型や(C)の(i)を満足せず，血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値が高値のビタミンD依存症Type IIが知られている。

診断における問題点：この診断基準は，発症年令および遺伝性の面で特徴的な臨床像を示す狭義のビタミンD依存症を対象としたものである。非定型的な成人発症型や，活性型ビタミンDに対する標的組織の不応性がみられるビタミンD依存症Type II⁹⁾については関連病態として付記3)に述べた。

診断の要点は，①ビタミンD作用不全病態の存在を骨レ線および血液生化学所見で確認する，②ビタミンD欠乏症の否定，③他のビタミンD抵抗性くる病との鑑別，であり，それぞれ診断基準のA)～C)に相当する。

A)における留意点は血清Ca値とリン値である。本症は一般のビタミンD欠乏症に比し低Ca血症の著明な例が多くテタニー症状を伴うこともある。又，稀ながら血清リンの低くない例があり²¹⁾，

血液生化学所見のみでは偽性副甲状腺機能低下症との鑑別のむずかしい場合がある。そのような場合にも通常は骨レ線所見により容易に鑑別できるが、偽性副甲状腺機能低下症骨反応型の一部にみられるくる病様骨変化を伴うものと本症との鑑別は問題として残る。

B) C)はともに治療的診断で、B)によりビタミンD欠乏症を、C)により他の原因によるビタミンD抵抗性くる病を除外することを目的としている。なお、血中ビタミンD代謝産物の正確な測定成績が得られれば、25-OH-DレベルによりビタミンD欠乏症との鑑別診断を、1,25(OH)₂DレベルによりビタミンD依存症 Type I の確定診断を、それぞれ行うことができるはずである。今回は、これらビタミンD代謝産物の測定がまだルーチン化されていない現状より、あえて診断基準の中に加えなかった。

除外すべき疾患は腎尿細管性アシドーシスやFanconi 症候群などの尿細管機能異常である。未治療のビタミンD依存症は続発性副甲状腺機能亢進症に伴う尿細管機能異常を示す場合があるので、治療後も残存する尿細管機能異常のないことを本症診断の条件として付記2)に述べた。

(6) 低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病⁽¹⁰⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁵⁾

概念：ビタミンD、カルシウム、およびリンを生理的必要量摂取しているにもかかわらず、持続的な低リン血症を伴うくる病または骨軟化症を発症する症候群であり、この中には家族性、散発性、腫瘍随伴性のものなどがある。ビタミンDの単独大量投与、あるいはリン酸投与により、くる病を改善できる場合もあるが治療抵抗性の例が少なくない。

病態の解釈：尿細管におけるリン再吸収の異常が主要な病変であり、その他の尿細管機能異常を伴わない。腸管でのリン吸収過程の異常も想定されているが、臨床的には通常著明な吸収障害はみられない。副甲状腺機能およびPTHの作用過程に大きな異常はなく、血清Ca値は正常である。低リン血症状態にもかかわらず、血中1,25(OH)₂Dレベルは高くなく、大量のビタミンD投与に対し高Ca血症をおこしにくいなどの所見がみられるが、ビタミンD代謝およびビタミンD作用過程の異常に関しては十分明確になっていない。くる病の発症についても、低リン血症のみに由来するのか、骨細胞自体の異常やビタミンDの関与があるのか、なお問題があるところである。

診断基準：

以下の(A)(B)(C)のすべてを満足する。

(A) 以下の所見①～⑤のすべてを示す。

① レ線上的くる病または骨軟化症の所見。

② 低リン血症^{注1)}。

③ 血清カルシウム値正常(表1の注1)。

④ 高アルカリホスファターゼ血症^{注2)}。

⑤ 尿中リン酸排泄の相対的増加^{注3)}。

(B) 下記の(i)もしくは(ii)の条件で(A)の①②④⑤の所見に何ら改善を認めない。

(i) ビタミンD3000～4000単位連日経口投与4週間。

(ii) ビタミンD60万単位1回筋注後2週間。

(C) 明らかな尿細管機能異常がない。

注1) 小児、成人共、各施設の正常下限値を基準にして判定する。

注2) 年令別正常値と比較する。

注3) TmP/GFRの低下で判定する(表4)

診断における問題点：(A)の①～⑤の項目のうち本症の特徴は血清Ca値が正常なことで、この所見はビタミンD依存症との鑑別上重要である。低リン血症の程度は著明なので診断に迷うことはまずない。本症診断の要点の1つは尿中リン酸排泄が低リン血症のわりに相対的に増加していることを示すことにある²⁵⁾。尿中リン排泄の絶対量は摂取したリン酸量に影響されるので、尿管でのリン再吸収障害の存在を示すには血清リン値を考慮した尿中排泄量の評価が必要となる。これにはTmP/GFR（GFRあたりの尿管リン再吸収量）がよい指標であり、表4の如く計算して求める。尿管機能異常による低リン血症と、その他の原因による低リン血症は、これにより明確に鑑別できる^{7) 23)}。

(B)の診断基準は、ビタミンD依存症の場合と同様、ビタミンD欠乏症の否定を目的としたものである。(C)の基準は、リン再吸収以外の尿管機能異常を合併する疾患の除外を目的とする。

本症の典型例は遺伝性を有し（多くは伴性優性）2才前後に発症する。成人発症例は散発性で、多様な疾患を含む。軟部組織腫瘍に伴う腫瘍随伴性の病態もその1つであり、腫瘍の摘出により骨病変とリン代謝異常が完治する²⁰⁾。

お わ り に

私達は過去6年間ホルモン受容体異常症研究の一環として偽性副甲状腺機能低下症を対象にした調査研究を行ってきた。比較的稀な疾患であり、しかも多様な病型を示す本症の実態把握のためには、偽性副甲状腺機能低下症および類縁疾患の診断基準が是非必要である。今回全国的アンケート調査を行うにあたっての「診断の手引き」として、ここに述べた7疾患についての診断基準を作成した。

各疾患とも概念あるいは病態の理解に歴史的な変遷があり、オリジナル報告で述べられた著者の考えが、現時点における理解と若干異なるものも少なくない。ここに述べた診断基準においては、従来から用いられてきた歴史的な定義による面と現在の知見による病態に即した面とをできるだけ統合するように注意を払った。又、一般病院において日常ルーチンに行いうる診断のための手技・検査の範囲での基準という実用的側面にも重きを置いた。このため診断基準の内容がかえって煩雑になった部分もある。しかし、各疾患の概念を明確にし実用的な診断基準を作成するという当初の目標は概ね満足していると思われる。なおこの診断基準を用いて診断した全国アンケート調査の集計成績ならびに実例をあてはめていく過程で検討を加えた診断基準の有用性については稿を改めて報告する予定である。

本研究は厚生省ホルモン受容体異常症調査研究班の研究助成金によった。Ellsworth-Howard 試験に用いる合成1-34ヒトPTHを供与下さった東洋醸造株式会社ならびにcyclic AMP測定キットを提供下さったヤマサ醤油株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Albright, F., Burnett, C.H., Smith, P.H. and Parson, W.: Pseudo-hypoparathyroidism — An example of 'Seabright-Bantam syndrome'. Report of three cases. *Endocrinology* 30: 922-932, 1942.
- 2) Albright, F., Forbes, O.P. and Henneman, P.H.: Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 65: 337-350, 1952.
- 3) Archibald, R.M., Finby, N. and de Vito, F.: Endocrine significance of short metacarpals.

- J. Clin. Endocr. 19: 1312–1322, 1959. 4) Balachandar, V., Pahuja, J. and Maddaiah, V.T.: Pseudohypoparathyroidism with normal serum calcium level. Am. J. Dis Child 129: 1092–1095, 1975. 5) Bell, N.H., Gerard, E.B. and Bartter, F.C.: Pseudohypoparathyroidism with ostitis fibrosa cystica and impaired absorption of calcium. J. Clin. Endocr. Metab. 23: 759–772, 1963. 6) Bell, N.H., Avery, S., Sinha, T., Clark, C.M.Jr., Allen, D.O. and Johnston, C.Jr.: Effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and parathyroid extract on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. J. Clin. Invest. 51: 816–823, 1972.
- 7) Bijvoet, O.L.M. and Morgan, D.B.: The tubular reabsorption of phosphate in man. In Phosphate et Métabolisme Phosphocalcique. ed. Hioco DJ. Paris Sandoz. 153–180, 1971.
- 8) Bronsky, D., Kushner, D.S., Dubin, A. and Snapper, I.: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Case reports and review of the literature. Medicine 37: 317–352, 1958. 9) Brooks, M.H., Bell, N.H., Lovel, L., Stern, P.H., Orfei, E., Queener, S.F., Hamstra, A.J. and DeLuca, H.F.: Vitamine-D-dependent rickets type II: resistance of target organs to 1, 25-dihydroxyvitamine D. N. Engl. J. Med. 298: 996–999, 1978. 10) Chase, L.R., Melson, G.L. and Aurbach, G.D.: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3', 5'-AMP in response to parathyroid hormone. J. Clin. Invest. 48: 1832–1844, 1969. 11) Cohen, R.D. and Vince, F.P.: Pseudohypoparathyroidism with raised plasma alkaline phosphatase. Arch. Dis. Childh. 44: 96–101, 1969. 12) Corvilain, J. and Abramow, M.: Growth and renal control of plasma phosphate. J. Clin. Endocr. Metab. 34: 452–459, 1972. 13) Drezner, M., Neelon, F.A. and Lebovitz, H.E.: Pseudohypoparathyroidism Type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. N. Engl. J. Med. 289: 1056–1060, 1973.
- 14) Drezner, M.K. and Haussler, M.R.: Normocalcemic pseudohypoparathyroidism. Association with normal vitamine D metabolism. Am. J. Med. 66: 503–508, 1979.
- 15) Frame, B., Hanson, C.A., Frost, H.M., Block, M. and Arnstein, A.R.: Renal resistance to parathyroid hormone with ostitis fibrosa "Pseudohypohyperparathyroidism". Am. J. Med. 52: 311–321, 1972. 16) Fraser, D. and Salter, R.B.: The diagnosis and management of the various types of rickets. Pediat. Clin. North Am. 5: 417–441, 1958.
- 17) Fraser, D., Kooh, S.W., Kind, H.P., Holick, M.F., Tanaka, Y. and DeLuca, H.F.: Pathogenesis of hereditary vitamine-D-dependent rickets: An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D. N. Engl. J. Med. 289: 817–822, 1973. 18) Glorieux, F.M., Sriver, C.R., Reade, T.M., Goldman, H. and Roseborough, A.: Use of phosphate and vitamine D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. N. Engl. J. Med. 87: 481–487, 1972. 19) Kolb, F.O. and Steinbach, H.L.: Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and ostitis fibrosa. J. Clin. Endocr. Metab. 22: 59–70, 1962. 20) Linovitz, R.J., Resnick, D., Keissling, P., Kondon, J.J., Sehler, B., Neidl, R.J., Rowe, J.H., City, H. and Deftos, L.J.: Tumor induced osteomalacia and rickets: A surgically curable syndrome. J. Bone. Joint. Surg. 58A: 419–423, 1976.

- 21) Nagant de Deuxchaisnes, C., Fischer, J.A., Dambacher, M.A., Devogele J-P, Arber, C.E., Zaneili, J.M., Parsons, J.A., Loveridge, N., Bitensky, L. and Chayer, J.: Dissociation of parathyroid hormone bioactivity and immunoreactivity in pseudohypoparathyroidism Type I. *J. Clin. Endocr. Metab.* 53: 1105-1109, 1981. 22) Nusynowitz, M.L. and Klein, M.H.: Pseudoidiopathic hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormone. *Am. J. Med.* 55: 677-686, 1973. 23) Paterson, C.R.: Phosphorus excretion in metabolic disorders of bone. Blackwell Scientific Publication, Oxford. 50-53, 1974. 24) Prader, A., Illig, R. and Heierli, E.: Eine besondere Form der primären Vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomaldominantem Erbgang: die hereditäre Pseudo-mangel-rachitis. *Helv. Paediatr. Acta* 16: 452-468, 1961. 25) Scriver, C.R.: Rickets and the pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes. *Am. J. Med.* 57: 43-49, 1974. 26) Singleton, E.B. and Teng, C.T.: Pseudohypoparathyroidism with bone changes simulating hyperparathyroidism. *Radiology* 78: 388-393, 1962. 27) Strewler, G.J., Berustein, D.S. and Pletlka, P.: Pseudo-vitamin D deficiency rickets (PDR) and relative hypoparathyroidism: a report of a family. *J. Clin. Endocr. Metab.* 37: 220-229, 1973. 28) Werder, E.A., Fischer, J.A., Illig, R., Kind, H.P., Bernasconi, S., Fanconi, A. and Prader, A.: Pseudohypoparathyroidism and idiopathic hypoparathyroidism: Relationship between serum calcium and parathyroid hormone levels and urinary cyclic adenosine-3', 5'-monophosphate response to parathyroid extract. *J. Clin. Endocr. Metab.* 46: 872-879, 1978. 29) 山田研一, 田村 泰, 山本昌弘, 熊谷 朗: 仮性副甲状腺機能低下症 (Type I 及び Type II) の病態に関する代謝内分泌学的研究. *日内分泌会誌*, 52: 983-996, 1977. 30) 山本通子, 古川洋太郎, 尾形悦郎, 藤田拓男: Ellsworth-Howard 試験の実施法と問題点. *最新医学*, 32: 2023-2029, 1977. 31) 山本通子, 五十嵐徹也, 山田正道, 尾形悦郎: 合成1-34ヒトPTHによるEllsworth-Howard試験. *医学のあゆみ*, 117: 363-365, 1981. (受付日: 57, 6, 18)