

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

くる病・骨軟化症診断マニュアルの改訂

研究分担者	福本 誠二	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
	大菌 恵一	大阪大学大学院医学系研究科小児学講座
	杉本 利嗣	島根大学医学部内科学講座
	岡崎 亮	帝京大学ちば総合医療センター
	竹内 靖博	虎ノ門病院内分泌代謝内科
	道上 敏美	大阪府立母子保健総合医療センター
	皆川 真規	千葉県こども病院内分泌科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学

研究要旨

くる病・骨軟化症は必ずしも頻度の高い疾患ではないことから、専門家以外の医師による診断は容易ではないと考えられる。一方近年、多くのくる病・骨軟化症の病因が明らかにされた。そこで本研究班の従来成果と分担研究者との議論をもとに、昨年度くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。今年度、各種学会での議論をもとに、より明快なマニュアルに改訂した。

A. 研究目的

くる病・骨軟化症は必ずしも頻度の高い疾患ではないことから、専門家以外の医師による診断は容易ではないと考えられる。一方近年、多くのくる病・骨軟化症の病因が明らかにされた。そこで最新の知見を元にした、くる病・骨軟化症の診療マニュアルを昨年度作成した。しかしこのマニュアルには、いくつかの問題点が存在することが明らかとなった。そこでより明快なマニュアルへの改訂を目的とした。

B. 研究方法

各種学会での議論をもとに、昨年度作成したマニュアルを改訂した。  
(倫理面への配慮) 生体試料を用いておらず、問題ない。

C. 研究結果

本検討により作成したマニュアル改訂版を別紙に示す。

D. 考察

昨年度のマニュアルには、診断に必要な

項目が必ずしも明確ではなかったこと、病因鑑別のフローチャートが多少複雑だったことなどの問題点が残されていた。そこでこれらの点を改訂した。特にくる病・骨軟化症の診断では、大項目と小項目の組み合わせにより、確実例に加え、疑い例を拾い上げることとした。本マニュアルの妥当性の検討は、今後の課題である。

E. 結論

くる病・骨軟化症の診断マニュアルを改訂した。本マニュアルの使用により、本症患者の的確な診断、治療が可能となることが望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## くる病・骨軟化症の診断マニュアル

### 【診断指針】

#### ●くる病

##### 大項目

- a) 単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)
- b) 高アルカリホスファターゼ血症\*

##### 小項目

- c) 低リン血症、または低カルシウム血症\*
- d) 臨床症状
  - 0 脚・X 脚などの骨変形、脊柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか

\*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

#### 1) くる病

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの

#### 2) くる病の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つのうち 1 つをみたすもの

#### ●骨軟化症\*\*

##### 大項目

- a) 低リン血症、または低カルシウム血症
- b) 高骨型アルカリホスファターゼ血症

##### 小項目

- c) 臨床症状
  - 筋力低下、または骨痛
- d) 骨密度
  - 若年成人平均値(YAM)の 80%未満
- e) 画像所見
  - 骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純 X 線像での Looser' s zone

#### 1) 骨軟化症

大項目 2 つと小項目の 3 つをみたすもの

#### 2) 骨軟化症の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの

#### 除外すべき疾患

癌の多発骨転移、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症

\*\*くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。

○骨石灰化障害を惹起する薬剤使用例では、くる病、骨軟化症いずれにおいても、低リン血症、または低カルシウム血症の存在を除いて判断する。

## 解説

### 【定義】

くる病、骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼ぶ。

### 【症候】

くる病では、成長障害、O脚・X脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が認められることがある。骨軟化症では、骨痛や筋力低下に加え、胸郭の変形(鳩胸)、脊柱の変形、偽骨折(Looser's zone)が生じることがある。

### 【検査所見】

単純骨X線でのくる病変化には、骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大や毛ばだちがある(図1)。骨軟化症では、低石灰化領域を示すLooser's zoneが認められることがある(図2)。二重エネルギーX線吸収測定法などによる骨密度の測定では、骨中のカルシウム含量が測定される。従って骨軟化症では、骨密度の低下が認められる。このため骨密度の低下が認められる場合には、骨粗鬆症の診断の前に骨軟化症の可能性を考慮する必要がある。骨シンチグラフィでは、肋骨への数珠状の取り込みなど、多発性の取り込みが認められることが多い(図3)。生化学所見では、高骨型アルカリホスファターゼ血症が特徴的であり、一部を除いて慢性の低リン血症も認められる。



図1. 単純X線でのくる病所見



図2. Looser's zone

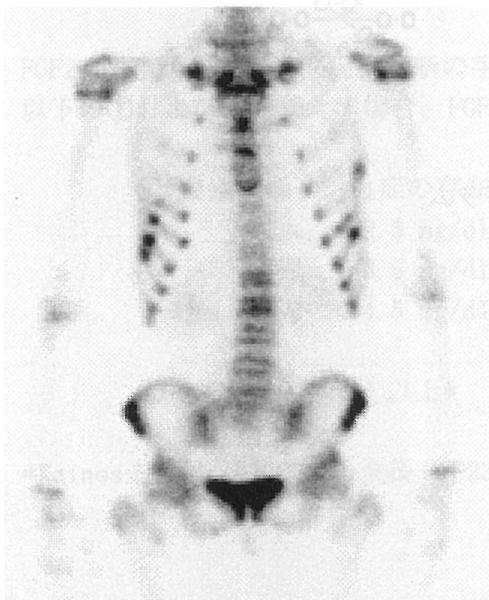


図3. 骨シンチグラフィでの多発取り込み

リン摂取不足、腸管リン吸収障害などによるリン欠乏の場合、およびビタミンD欠乏の一部では、尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) は低値を示さない。一方それ以外の原因による低リン血症では、TmP/GFR の低下が認められる。TmP/GFR は、下記のノモグラム (Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for the derivation of renal tubular threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2: 309-310) を用い、血中リン濃度と  $C_{PO_4}/C_{creat}$  (あるいは TRP) を結ぶ直線が TmP/GFR 軸と交わる値より求める。基準値 2.3 - 4.3 mg/dl。

$$C_{PO_4}/C_{creat} = (\text{尿中リン} \times \text{血中クレアチニン}) / (\text{尿中クレアチニン} \times \text{血中リン}) = FE_{PO_4} \text{ (fractional excretion of phosphate)}$$

$$TRP \text{ (tubular reabsorption of phosphate)} = 1 - C_{PO_4}/C_{creat}$$

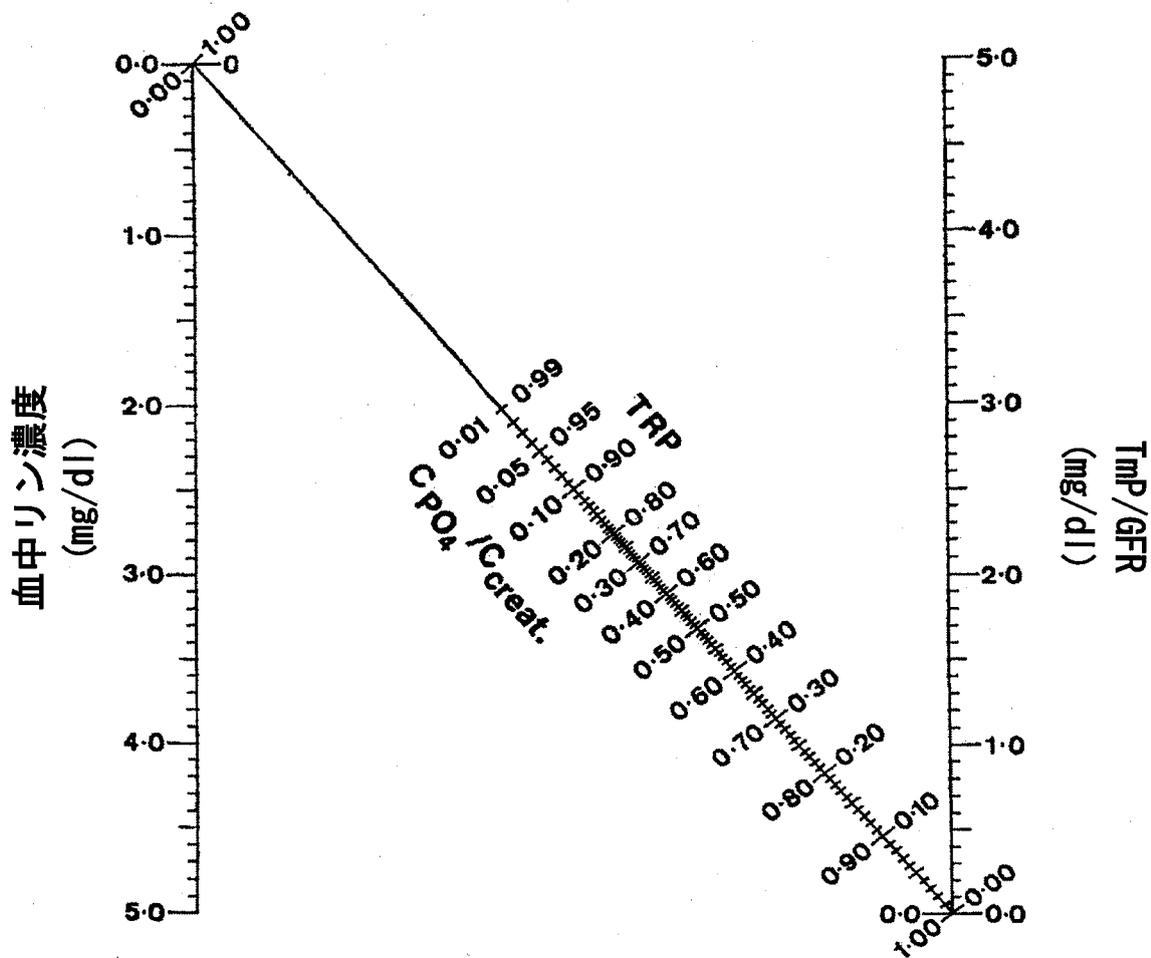


図4. TmP/GFR 算出のためのノモグラム

## 【診断】

骨石灰化障害の確定診断は、骨生検による類骨の増加、テトラサイクリン標識での二重標識の消失によってなされる。ただし実際には、侵襲的検査である骨生検が必要となることは、ごく稀である。

くる病の臨床診断は、単純X線所見でのくる病所見と生化学所見、および臨床症状によりなされる。

骨軟化症は、骨粗鬆症などの各種他疾患と混同される場合が稀ではないものの、症状とともに、大部分の症例で低リン血症や高骨型アルカリホスファターゼ血症が存在し、骨シンチグラフィーでの多発性取り込みや単純X線像での Looser' s zone が認められることが診断の一助となる。

## 【鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患】

低骨密度：骨粗鬆症、腎性骨異常栄養症など

骨変形：骨系統疾患

骨痛：リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎など

筋力低下：神経・筋疾患

骨シンチグラフィーでの多発性取り込み：骨転移

くる病様骨変化：低ホスファターゼ症

## 【病因とその鑑別】

骨石灰化を障害する薬剤によるくる病・骨軟化症を除き、大部分のくる病・骨軟化症では、慢性的低リン血症が認められる(表1)。ただしビタミンD欠乏性くる病では、低リン血症ではなく低カルシウム血症が主徴となることがある。このビタミンD欠乏の診断は、血中25-水酸化ビタミンD[25(OH)D]濃度の低値によりなされる。ビタミンD欠乏患者の1,25-水酸化ビタミンD[1,25(OH)<sub>2</sub>D]濃度は種々の値を示しうることから、血中1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度の測定はビタミンD欠乏の診断には有用ではない。また、近年ビタミンD不足や欠乏の頻度が高いことが報告されている。従って他の病因によるくる病・骨軟化症に、ビタミンD欠乏が合併する可能性を考慮しておく必要がある。

くる病・骨軟化症の原因となる慢性的低リン血症の原因は、ビタミンD代謝物作用障害、腎尿細管異常、線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)作用過剰、およびリン欠乏に大別される。FGF23は、腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。過剰なFGF23活性により、いくつかの低リン血症性くる病・骨軟化症が惹起される(表2)。くる病・骨軟化症の病因の鑑別フローチャートを図5に、また各種病因によるくる病・骨軟化症の代表的生化学所見を表3に示す。典型的な症例ではこれらの図表により、くる病・骨軟化症の病因の鑑別が可能である。ただし実際の症例では、前述のように複数の病因が関与している場合がある。25(OH)DとFGF23の測定は、現状では保険適応となっていないが、一部の検査センターでは可能である。

## FGF23関連低リン血症性疾患診断の手引

以下の①および②を満たす場合、FGF23関連低リン血症性疾患と考えられる。

### ① 慢性的低リン血症の存在

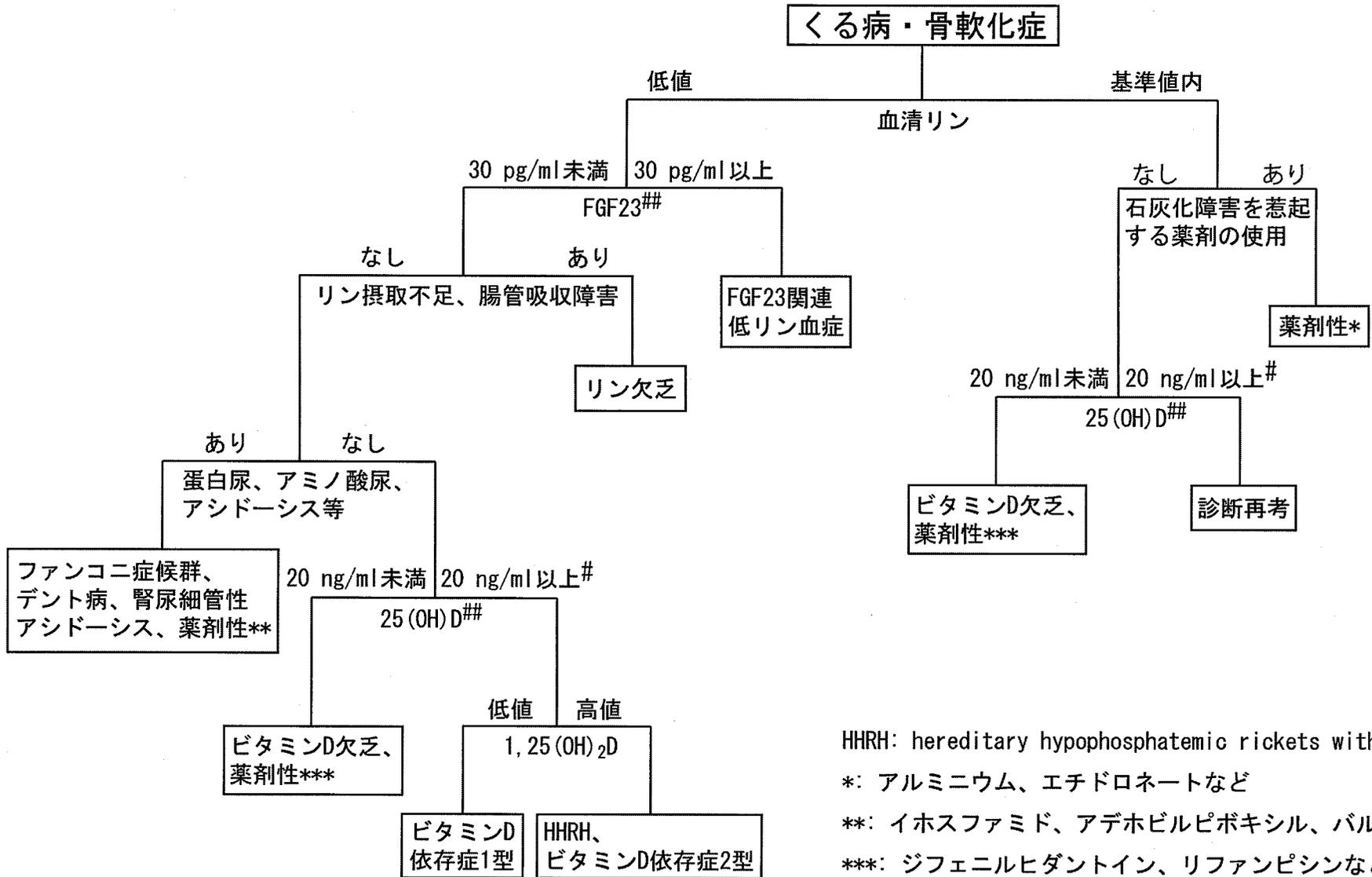
成人 < 2.5 mg/dl

小児 < 3.5 mg/dl

乳児 < 4.5 mg/dl

### ② FGF23 30 pg/ml 以上\*

\*Kainos社製キットによる全長FGF23測定を用いる。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria  
 \*: アルミニウム、エチドロネートなど  
 \*\*: イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など  
 \*\*\*: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

# 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。  
 ## 保険適用外検査。

図5. くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート

表1. くる病・骨軟化症の病因

○低リン血症

ビタミンD代謝物作用障害

ビタミンD欠乏

薬剤(ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど)

ビタミンD依存症1型<sup>1)</sup>

ビタミンD依存症2型<sup>2)</sup> など

腎尿細管異常

高Ca尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症<sup>3)</sup> (hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: HHRH)

ファンconi症候群

デント病<sup>4)</sup>

腎尿細管性アシドーシス

薬剤(イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など) など

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症(表2参照)

腫瘍性骨軟化症

X染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 など

リン欠乏

リン摂取不足、腸管吸収障害 など

○低カルシウム血症

ビタミンD欠乏の一部

○その他の原因による石灰化障害

薬剤(アルミニウム、エチドロネートなど)

1) *CYP27B1* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

2) *VDR* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

3) *SLC34A3* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

4) *CLCN5* 遺伝子変異、X染色体劣性遺伝

表 2. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLHR)

*PHEX* 遺伝子変異

常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (ADHR)

*FGF23* 遺伝子変異

常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1 (ARHR1)

*DMP1* 遺伝子変異

常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2 (ARHR2)

*ENPP1* 遺伝子変異

腫瘍性くる病・骨軟化症

McCune-Albright 症候群/線維性骨異形成症

含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄による低リン血症性くる病・骨軟化症

線状皮脂腺母斑症候群に伴う低リン血症性くる病・骨軟化症

XLHR: X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia

ADHR: autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia

ARHR: autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia

*PHEX*: phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome

*DMP1*: dentin matrix protein 1

*ENPP1*: ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1

表3. くる病・骨軟化症の主な病因の生化学所見

	血清カルシウム	血清リン	TmP/GFR	骨型アルカリホスファターゼ	1, 25(OH) <sub>2</sub> D	25(OH)D	FGF23
FGF23 関連低リン血症	→↓	↓	↓	↑	↓→	→	↑
リン欠乏	→	↓	↑	↑	→↑	→	↓→
ファンconi症候群	→	↓	↓	↑	↓→	→	↓→
ビタミンD依存症1型	↓	↓	↓	↑	↓	→	↓→
ビタミンD依存症2型	↓	↓	↓	↑	↑	→	↓→
HHRH	→	↓	↓	↑	↑	→	↓→
ビタミンD欠乏	↓→	↓→	↓→	↑	→↑↓	↓	↓→
アルミニウム、エチドロネートなど	→	→	→	↑	→	→	→

↓↑: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。