

## 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、脊柱の彎曲、頭蓋瘍、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)。低石灰化領域を示すLooser's zoneは、骨軟化症に特異的である(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。骨軟化症患者では、骨シンチグラフィで肋軟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)。骨軟化症患者の生化学所見では、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。一方くる病患者では、低リン血症ではなく低カルシウム血症が主な異常となる場合がある。



図1. 単純X線でのくる病所見

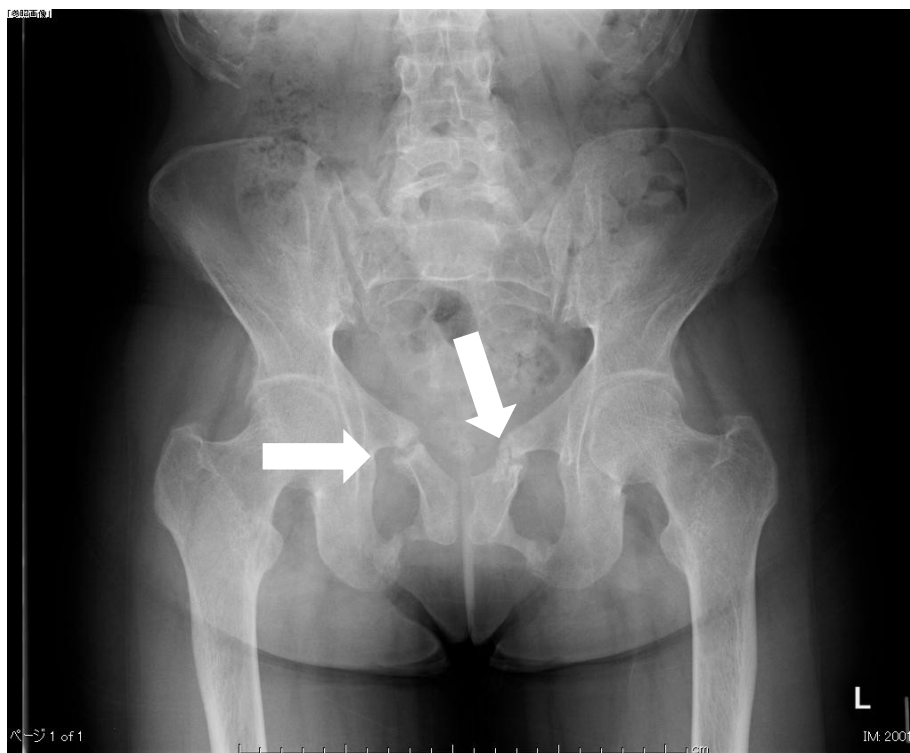


図 2. Looser' s zone

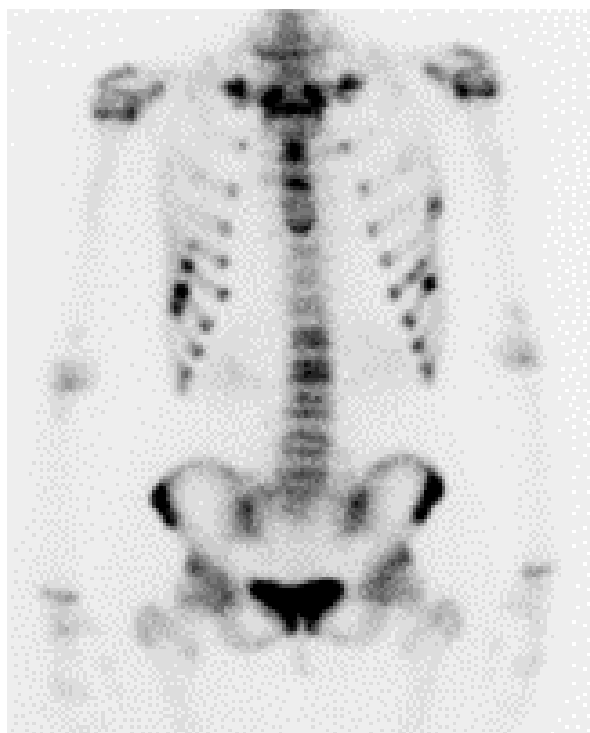


図 3. 骨軟化症患者に認められる骨シンチグラフィーでの多発取り込み

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  $C_{P04}/C_{creat}$  (あるいは TRP) を結ぶ直線が TmP/GFR 軸と交わる値より求める。成人基準値 2.3 - 4.3 mg/dl。

$$C_{P04}/C_{creat} = (\text{尿中リン} \times \text{血中クレアチニン}) / (\text{尿中クレアチニン} \times \text{血中リン}) = FE_{P04}$$

(fractional excretion of phosphate)

$$TRP(\text{tubular reabsorption of phosphate}) = 1 - C_{P04}/C_{creat}$$

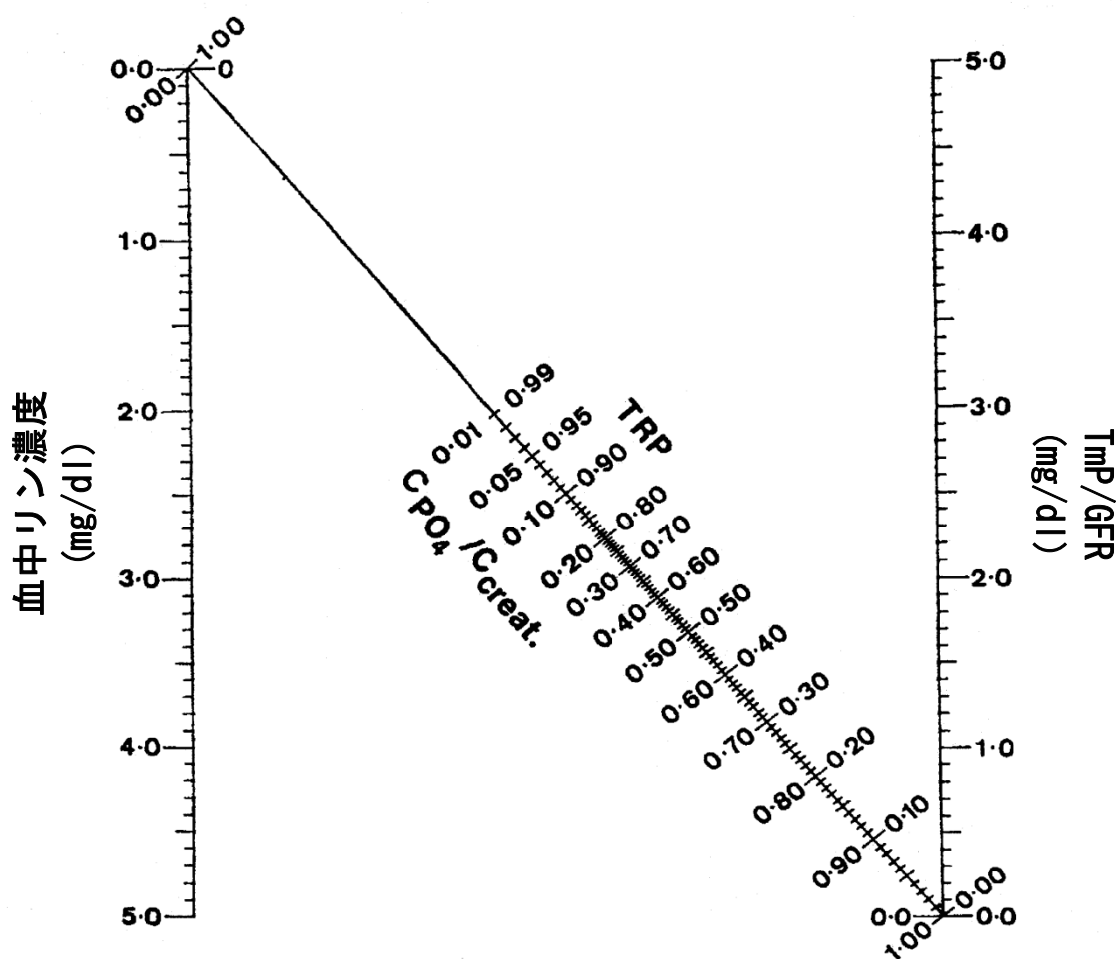


図 4. TmP/GFR 算出のためのノモグラム

### 【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、テトラサイクリンの2回骨標識での二重標識の消失を始めとする骨標識の異常パターン(類骨形成と成熟、石灰化障害)が確認されることによってなされる。骨生検は侵襲的検査であるが、臨床的に診断に難渋する場合には腸骨生検による骨形態計測も考慮される。

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

骨シンチグラフィでの多発取り込み：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、多くのくる病・骨軟化症では、慢性の低リン血症が認められる(表1)。ただしビタミンD欠乏性くる病などでは、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(表3)。またビタミンD欠乏では、二次性副甲状腺機能亢進症により血中副甲状腺ホルモンが高値となる。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の低リン血症の病因は、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、年齢別リン、TmP/GFRの基準値を表4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。また、ビタミンD代謝物作用障害で、アミノ酸尿が認められることも報告されている。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。

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 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

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>

## ○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

歯の異常、異所性石灰化を伴う低リン血症性疾患

*FAM20C* 遺伝子変異

McCune-Albright 症候群/線維性骨異形成症

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

腫瘍性くる病・骨軟化症

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 など

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

*FAM20C*: family with sequence similarity 20, member C

表3. くる病・骨軟化症の主な病因の生化学所見

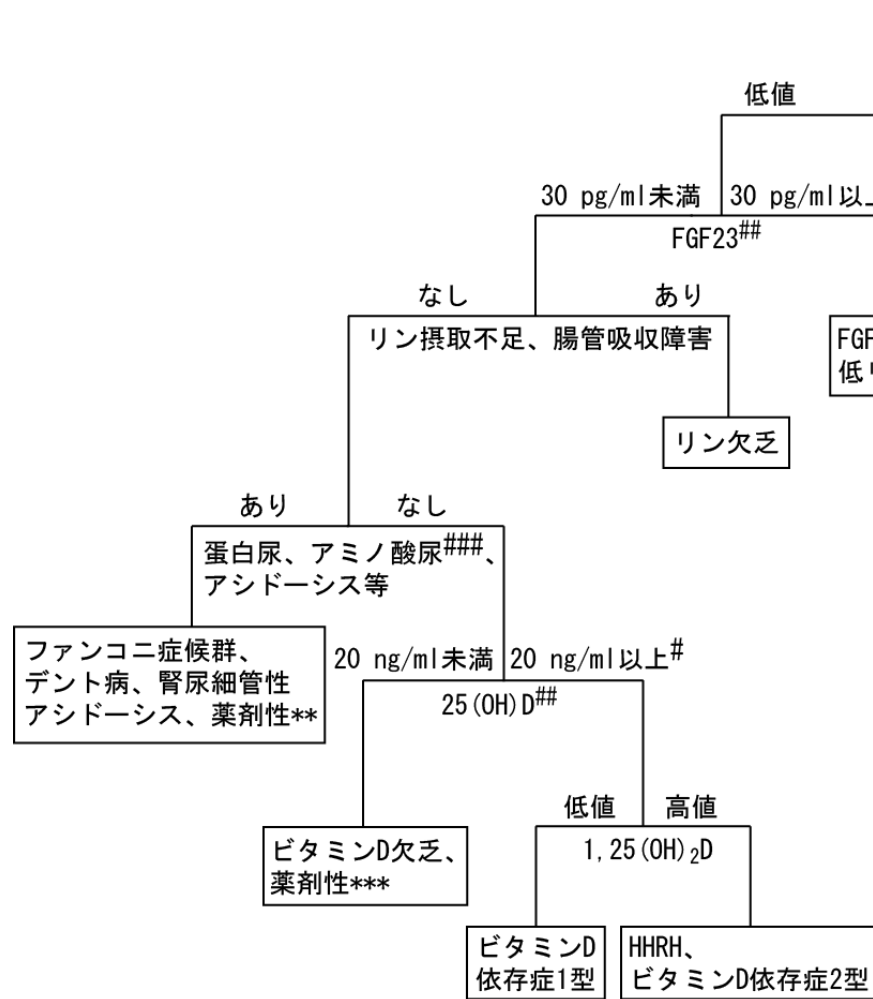
	血清カルシウム	血清リン	TmP/GFR	副甲状腺ホルモン	骨型アルカリホスファターゼ	1, 25(OH) <sub>2</sub> D	25(OH)D	FGF23
FGF23 関連低リン血症	→↓	↓	↓	→	↑	↓→	→	↑
リン欠乏	→	↓	↑	→	↑	→↑	→	↓→
ファンconi症候群	→	↓	↓	→	↑	↓→	→	↓→
ビタミンD 依存症 1 型	↓	↓	↓	↑	↑	↓	→	↓→
ビタミンD 依存症 2 型	↓	↓	↓	↑	↑	↑	→	↓→
HHRH	→	↓	↓	→	↑	↑	→	↓→
ビタミンD 欠乏	↓→	↓→	↓→	↑	↑	→↑↓	↓	↓→
アルミニウム、エチドロネートなど	→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

↓↑: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。

表 4. 年齢別リン、TmP/GFR の基準値 (mg/dl)

年齢区分	血清リン	TmP/GFR	n
1 歳未満	5.64 ± 1.01	5.65 ±1.20	9
1～10 歳	4.80 ± 0.51	5.31 ±0.40	6
10～15 歳	4.07 ± 0.78	4.52 ±1.10	12
15～20 歳	4.02 ± 0.44	4.27 ±0.60	49

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班平成 14 年度研究報告書より。



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。  
 ### ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

図5. くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート