小児内分泌疾患診療・成長ホルモン治療における
Pitfall vol.20

広島赤十字・原爆病院 小児科
西　美和 先生

小児くる病・成人骨軟化症診療の Pitfall（2）（見逃さないために！）

1 「くる病＝血清カルシウム（Ca）は低値」と即断しないこと！

診療のPoints

❶ 血清Ca低値 → PTH上昇（二次性副甲状腺機能亢進症） → 血清Caが上昇し、正常化する例もある！血清リン（P）値は低下する[1]（表1）。

❷ 低Ca血症：くる病を呈している場合でも、正常範囲の下限程度の値をとることも多い。 → 低P血症と低Ca血症が同時に見られることが、ビタミンD欠乏症の診断条件ではない[2]。

❸ **血清1,25（OH）$_2$Dの測定（保険適用）は、ビタミンD欠乏症の診断には有用ではない！ビタミンD欠乏症の診断には血清25OHDの測定（平成27年9月1日時点では保険未適用）が有用である。**

❹ **低P血症性くる病、ビタミンD抵抗性くる病でも、血清Caは低値ではない（表4.参照）。**

表1. ビタミンD欠乏症の段階的分類[1]（著者、一部加筆）

Stage	血清Ca	血清P	血清ALP	PTH*	25（OH）D	1,25（OH）$_2$D	FGF23	骨X線くる病変化
Ⅰ	↓	→	↑	→ or ↑	⬇	→ or ↑	→	正常～軽度
Ⅱ	→	↓	↑	↑	⬇	↑	→	軽度～中等度
Ⅲ	↓	↓	↑	↑ ↑	⬇	→ or ↑ or ↓	→	著明

＊活性のあるintact PTHあるいはwhole PTH測定を行う。

2 外注の血清25OHD基準値7～41ng/mLは、真の基準値では無い！（表2）

診療のPoints

表2. 血清25OHD低値の目安[2]

20 ng/mL（50nmol/L）以下　→ ビタミンD不足（insufficiency）
15 ng/mL（37.5nmol/L）以下 → より確実なビタミンD欠乏症（deficiency）

3 FGF23関連低P血症性くる病・骨軟化症（表3）[3]

診療のPoints

❶ FGF23関連低P血症性くる病・骨軟化症の代表的疾患は、*PHEX*（*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*）遺伝子異常症の**X連鎖性低P血症性くる病**（X-linked hypophsphatemic rickets/osteomalacia：XLHR）である。20,000人に1人程度とされているので、意外と見逃されている可能性が高い。

❷ XLHRは、X染色体優性なので男性が重症だが、女性では症状が軽いため臨床的にくる病の所見を示さず、小児期には発見されていない成人期の未診断の症例が少なからず存在するものと考えられる。 → 家族歴が重要。

❸ **血清FGF23の測定**（平成27年9月1日時点では保険適用外）は、ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症との鑑別診断に有用である。 → FGF23関連低P血症性くる病・骨軟化症では、FGF23は高値で25OHDは正常。ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症では、25OHDが低値でFGF23は高値ではない（表4）。

❹ ごく稀に、FGF23関連低P血症性くる病・骨軟化症に、ビタミンD欠乏性くる病を合併している例もある。特に、低P血症性くる病・骨軟化症で、全身痛のために運動不足、外出が少ない、食欲不振・食事不十分による栄養性ビタミンD欠乏症を合併する例もある。このような例では、FGF23は高値とともに25OHDは低値である。また、ビタミンD欠乏性くる病に対するビタミンD投与量で反応が悪い場合には、両者の合併も考える。

❺ FGF23関連低P血症性くる病・骨軟化症は、治療による血清P値の正常化は難しい。無理に正常化しようとすると、二次性副甲状腺機能亢進症を誘発する危険性があるので、正常化を目標にしない。時々、iPTHを測定する。二次性副甲状腺機能亢進症では、iPTHは高値を示す[4]。

❻ 治療による合併症：高Ca血症、高Ca尿症、副甲状腺機能亢進症などがある。高Ca血症がなくても高Ca尿症をきたすことがあるので、尿Ca/Cr（0.3未満に維持する）をチェックする。腎石灰化もあるので、2～5年ごとに腎エコー検査を実施する[4]。

❼ 抗FGF23抗体による治療が考えられている。日本でも臨床試験が開始されている。

❽ ファンコニ症候群、尿細管性アシドーシスなどの尿細管障害を除外するために、血液ガス、血清電解質、尿β_2ミクログロブリン、尿NAG、尿糖、尿アミノ酸、尿尿酸を測定する。血清FGF23は高値ではない。

❾ バルプロン酸ナトリウムによる（特に重症心身障害児の）ファンコニ症候群には、カルニチン欠乏症以外に低P血症くる病・骨軟化症などにも注意を！

表3. FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症[3]

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/線維性骨異形成症に伴う低リン血症性くる病
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4. くる病・骨軟化症の主な病因の生化学所見[3]

	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)$_2$D	25(OH)D	FGF23
FGF23関連低リン血症	↓→	↓	↓	→	↑	↓→	→	⬆
リン欠乏	→	↓	↑	→	↑	→↑	→	↓→
ファンコニ症候群	→	↓	↓	→	↑	↓→	→	↓→
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。
HHRH（hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria）：高Ca尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症

4 厳格食物制限（アレルギー、偏食、菜食主義など）、慢性下痢や母のビタミンD不足・欠乏などによるビタミンD欠乏性くる病

診療のPoints

❶ Caとビタミン D需要の高い**思春期女性のやせ願望**や不適切な食生活による**ビタミンD不足** ⇒ これから妊娠し、かつビタミンDが不足している母乳を児に与える可能性があるので要注意である。

❷ やせ（BMI　18.5未満）――20歳代女性のやせの者の割合 ： 21.5%（厚生労働省「平成25年国民健康・栄養調査結果の概要」）
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000068070.pdf

❸ **母乳に含まれるビタミンDは人工乳に比べて少なく、完全母乳栄養児の血清25OHDは低下している**[5]。

❹ 妊婦のビタミンD不足・欠乏が考えられる場合には、血清25OHDの測定を行い、低い妊婦に栄養改善指導やビタミンD補充により、かなりの乳児期のくる病発症を予防できると推測できるので検討課題である。 → 産婦人科関係者の理解が必要である。

❺ 離乳食の開始が遅い母乳栄養児には、ビタミンD欠乏性くる病の可能性がある。また、乳児鉄欠乏性貧血の合併も疑う。 → 鉄欠乏性貧血に対して、母乳を与えている母と乳児が鉄、Caの多いひじきを大量に長期間摂取すると乳児がヨウ素過剰→甲状腺腫大、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症になる危険性がある。ひじき10g(小鉢1皿分/乾燥)は、ヨウ素を4,700μg含有する[6]。昆布10gは、ヨウ素を24,000μg含有する[6]。乳児のヨウ素の摂取推奨量(目安量)は130μg/日で、耐容上限量は250μg/日である[7]。

❻ 母乳栄養児の軽いビタミンD欠乏性くる病は、適切な離乳食が進み、日光暴露も適切になれば、自然にくる病は治癒している。

❼ (抗てんかん薬の長期間服用者の)寝たきりの重症心身障害者で、ビタミンDを含む各種栄養素(❾)やカロリー不足で、日光暴露が不十な場合には特に要注意。また、長期の抗けいれん剤内服者では、定期的な甲状腺ホルモン測定、甲状腺腫の有無、甲状腺疾患の家族歴が重要である(Pitfall vol.18の *1* てんかん患者に隠れている甲状腺疾患の1)抗けいれん剤による甲状腺機能低下症を参照)。さらに、ヨウ素を含有しない/含有不十分の経腸栄養剤を、経口食の併用やヨウ素の添加を行わないで長期間使用するとヨウ素欠乏、甲状腺機能低下症をきたす可能性がある(Pitfall vol.15の *3* ヨウ素過剰・欠乏による甲状腺機能低下症を参照)。

❽ ビタミンD欠乏性くる病で、Ca摂取が不十分なら、活性型ビタミンD[1α(OH)D]投与以外に食事改善やCa製剤の併用投与を！ 適切な日光暴露も必要。

❾ ビタミンD欠乏以外に、他のビタミン(A、B_1、B_2、B_6、B_{12}、C、E、ビオチン、葉酸など)、微量金属(Zn、Cu、Mn、Seなど)、必須脂肪酸などの欠乏の併発も考える。

❿ **銅欠乏症**では、くる病と同様なcuppingやsplaying、fraying、flaringが見られる[8](図1)。

⓫ ALPは亜鉛酵素であるので、ビタミンD欠乏性くる病に亜鉛欠乏症を伴う場合には、ALPはあまり上昇しない例もある。

図1. 銅欠乏症のcupping、flaring[6]

5 単純X線像：手関節、膝関節の典型的なcupping、splaying、fraying、flaring所見は、軽症例や病初期にもX線上に出現するのだろうか?

診療のPoints

❶ くる病変化〔骨幹端の杯状陥凹(cupping)、骨端線の拡大(splaying)、不整(fraying)、毛ばだち(flaring)など〕：撮影部位としては、手関節および膝関節が推奨されている[2]。 ⇒「推奨される」だから、足関節を否定するものではない?

❷ 手関節、膝関節に所見がなくても、足関節に所見がある例もある(図2)。

❸ くる病でも、軽症例・病初期例から典型例・重症例がある。 → 手関節、膝関節の典型的なcupping、splaying、fraying、flaring所見は、軽症例や病初期の例でもすぐに出現するのだろうか?

❹ 軽症例や病初期には、足関節から所見が出現するのでは?

図2. ビタミンD欠乏症

1歳4カ月男児　主訴：O脚
母乳栄養で人工乳摂取なし。
乳製品は、ほとんど摂取していない。
Ca：9.8mg/dL
ALP：1245U/L
P：3.8mg/dL
(成人基準値：2.5~4.7mg/dL)
血清25OHD 8ng/mL

▲手関節、膝関節よりも足関節に所見が早く出現する?

6 ビタミンD欠乏性くる病と鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患[2, 3)]

診療のPoints

❶ 低P血症性くる病、低ホスファターゼ症（くる病様病変があり、血清ALPが低い場合は、低ホスファターゼ症の可能性がある）、骨幹端異形成症、Blount病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD依存症、乳児一過性高ALP血症（骨、ビタミンD、Ca、P代謝に異常なく、高ALP血症の原因は骨型ALPの上昇ではない）、**銅欠乏症**[8)]。

7 小児慢性特定疾病と新たに了承された指定難病*の病名の問題点 活性型ビタミンD[1α（OH）D]とホスリボン®の保険適応病名の問題点

＊：新たに医療費助成対象となる196の指定難病に対して、平成27年7月1日から医療費助成が開始された。 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html

診療のPoints

❶ 小児慢性特定疾病の対象は、原発性低P血症性くる病、ビタミンD依存性くる病、ビタミンD抵抗性骨軟化症である。原発性低P血症性くる病は、FGF23関連低P血症性くる病である。

❷ 新たに了承された指定難病の対象は、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症である。

❸ このように、新たに指定された指定難病の対象病名には、小児慢性特定疾病の「原発性低P血症性くる病（骨軟化症）」がないので、混乱を招く可能性がある。 → 病名の統一が望ましい。

❹ 原発性低P血症性くる病も、ビタミンD抵抗性くる病も、同じ病態で同義語である。

❺ 活性型ビタミンD[1α（OH）D]の保険適応病名は、「ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症」であり、小児慢性特定疾病対象の「原発性低P血症性くる病」の病名は、保険適応病名ではない（添付文書の効能・効果に記載なし）ので、保険審査でチェックされる場合もある。 →「原発性低P血症性くる病」も保険適応病名に追加したほうがよい。また、活性型ビタミンD[1α（OH）D]の保険適応病名の中に、「ビタミンD代謝異常に伴う骨病変」はあるが、「ビタミンD欠乏性くる病」はない。

❻ ホスリボン®の保険適応病名は「低P血症」（添付文書の効能・効果に記載あり）であるので、「ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症」（添付文書の効能・効果に記載なし）では、保険審査でチェックされる場合もある。 →「ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症」も保険適応病名に追加したほうがよい。

❼ 要するに、現時点では、小児慢性特定疾病、指定難病疾病の「ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症」で、活性型ビタミンD[1α（OH）D]とホスリボン®で治療中の患者さんでは、「ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症」と「原発性低P血症性くる病/骨軟化症」の両病名併記が、保険審査でチェックされにくいと考える。

❽ 小児慢性特定疾病も、新たに了承された指定難病も、原発性（FGF23関連）低P血症性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症と統一したほうがよいと考える。

❾ **ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症が、新たに了承された指定難病の対象疾病と知らない医師・医療機関、患者さんがいるのでは？**

＜参考文献＞
1) Wagner C, et al：Pediatrics 2008；122：1142-1152.
2) 日本小児内分泌学会：ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断の手引き（低出生体重児に伴ういわゆる未熟児くる病は対象としない。）http://jspe.umin.jp/medical/files/_vitaminD.pdf
3) 日本内分泌学会・日本骨代謝学会：くる病・骨軟化症の診断マニュアル http://jsbmr.umin.jp/pdf/diagnosticmanual2015.pdf
4) Carpenter TO, et al：J Bone Mineral Res 2011；26：1381-1388.
5) Yorifuji J, et al：J Clin Endocrinol Metab 2008；93：1784-1788.
6) 香川芳子 監修：食品成分表 2014. 女子栄養大学出版部；116-121.
7) 日本人の食事摂取基準（2015年版）の概要 http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf
8) Nishi Y, et al：Copper deficiency. In. Pediatric Nutrition. Lifshitz F, ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 209-221, 1982.

JCRファーマ 株式会社
OT 388-1 1509
MM 30 KYO