

症 例

低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病の1例

渡 辺 輝 浩¹⁾ 郡 司 哲 己¹⁾ 藤 島 暢¹⁾
長 部 敬 一²⁾ 太 田 裕³⁾

はじめに

低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病は稀な疾患であるが、ビタミンD抵抗性くる病の中では頻度は最も高い。¹⁾本症の遺伝形式は伴性優性遺伝とされているが、本邦では散発例の方が多し。今回我々は散発例と思われる1女児例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 児：2歳4カ月の女児
主 訴：下肢彎曲、歩行異常
家族歴：父方のおばが幼少時くる病と言われたことがあるが、詳細は不明である。また、父・母ともに低身長はない。

既往歴：先天性筋性斜頸（自然治癒）あり。
現病歴：1歳過ぎ頃、歩行異常に気づき近医受診したが、心配ないので様子を見る様に言われた。

平成元年10月26日、感冒にて近医を受診した際、下肢の彎曲を指摘された。

11月1日、当院整形外科受診。骨X線撮影によりくる病を疑われ、精査目的に当科に入院した。

入院時現症：全身像を図1に示す。身長86cm、体重12kgと、いづれも正常範囲である。一般状態は良好である。頭蓋癆はなく、大泉門は閉鎖している。胸郭で肋骨捻珠を認める。下肢はO脚変形あり。図2に示す如く、手関節に骨端部肥大による偽関節様の変形を認める。胸腹部理学的所見は正常である。" waddling gait " を認める。

骨X線所見：桃骨、尺骨及び太腿骨の遠位側骨幹端

にflaring, fraying, cupping等の典型的なくる病の病変変化が認められる(図3)。



図 1

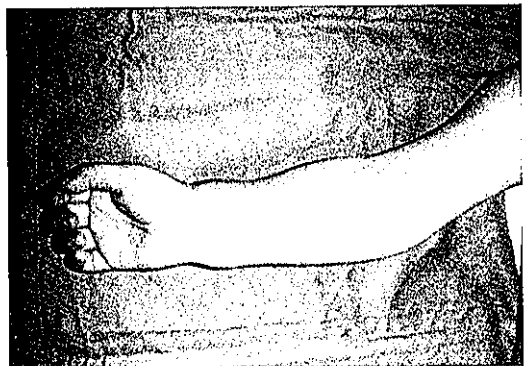


図 2

1) 中央総合病院 小児科
2) 中央総合病院 整形外科
3) 太田こどもクリニック



図3 (a)



図3 (b)

検査所見：主な検査値を図4に示す。血清P 1.9mg/dlと著明な低値、血清Ca 9.1mg/dlと正常値であり、ALPは1822IU/lと高値である。活性型ビタミンD、PTHは正常範囲である。尿中リン排泄の指標である。%TRP、TmP/GFRはそれぞれ、80.3%、1.53といずれも低値であり、尿中へのリン排泄増加がうかがわれる。

図4 入院時検査所見

biochemical examination			
BUN	8.5mg/dℓ	GOT	24IU/ℓ
Cre	0.4mg/dℓ	GPT	8IU/ℓ
Na	142mEq/ℓ	LDH	519IU/ℓ
K	4.1mEq/ℓ	ALP	1822IU/ℓ
Cl	104mEq/ℓ	rGTP	13IU/ℓ
Ca	9.1mg/dℓ	TP	7.7g/dℓ
P	1.9mg/dℓ	phersis	normal
venous blood gas analysis			
pH	7.375	BE	-1.1mEq/ℓ
PCO ₂	40.1mmHg	HCO ₃ ⁻	23.4mEq/ℓ
PO ₂	40.6mmHg		
urine examination			
pH	6.0	Na	53mEq/ℓ
s.g.	1.010	K	17mEq/ℓ
protein	(-)	Cl	62mEq/ℓ
sugar	(-)	Ca	2mg/dℓ
amino acid	normal	P	30mg/dℓ
pattern		Cre	32mg/dℓ
other laboratory findings			
serum 25OH-D ₃			33ng/ml
serum PTH			502pg/ml
urine cAMP			2.70mol/ℓ/day

診断：山本らの診断基準²⁾(図5)を参考に、上記より低リン血症ビタミンD抵抗性くる病と診断した。また、図6に示すように、父・母ともに低リン血症などの血液生化学的な異常は認められなかったため、本症例は散发例と考えた。

図5 山本通子ら：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より引用

低リン血症ビタミンD抵抗性くる病診断基準

- 以下のA-Eのすべてを満足する。
- A) 以下の所見①-④のすべてを示す。
 - ① レ線エックス線または骨軟化症の所見
 - ② 低リン血症¹⁾
 - ③ 血清カルシウム値正常¹⁾(R¹⁾)
 - ④ 高アルカリホスファターゼ血症²⁾
 - ⑤ 尿中リン排泄量の相対増加³⁾
 - B) 下記の(1)もしくは(2)の条件で、A)の①②③④の所見に何ら改善を認めない。
 - (1) ビタミンD3,000~4,000単位毎日経口投与4週間
 - (2) ビタミンD600単位1回経口投与2週間
 - C) 明らかな原因病態が認められない。
 - 注1) 小児、成人とも、各種設の正常範囲を基準にして判定する
 - 注2) 年齢別正常値と比較する
 - 注3) TmP/GFRの低下で判定する(別表)

【別表】
 TmP/GFR (GFR 当たりの尿細管リン最大排泄量) : theoretical renal phosphorus threshold) は GFRが40ml/min以上あれば、早期空腹時血清と尿検査結果より、以下の如く算出する。
 1) TRP≦0.8の時

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

$$TRP = 1 - \frac{Ucr \times Ser}{Ucr \times Sp}$$
 2) TRP>0.8の時
 右図によりTmP/GFR× $\frac{1}{Sp}$ を読みとり、これにSpを乗算する。
 Sp : 血清有機リン値 (mg/dl)
 Ser : 血清クレアチニン値 (mg/dl)
 Up : 尿中リン排泄量 (mg/dl)
 Ucr : 尿中クレアチニン濃度 (mg/dl)
 注：TmP/GFR低下の程度は、各種設法に算出した年齢別正常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断する。
 通常成人：3.04±0.49 (平均±SD, n=19)
 通常小児：4.97±0.81 (平均±SD, n=15)
 1SD以下を異常低値とすれば、成人2.55以下、小児4.38以下、小児以下が基準値となる。

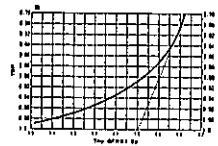


図6 父・母の検査値

	Ca	P	ALP	身長
父	9.6	2.9	111	172 cm
母	8.1	3.0	124	160 cm

治療経過：図7・8に経過を示す。11月16日より1α(OH)D₃を0.5μg/kg/dayより投与開始、12月1日より0.6μg/kg/dayに増量した。12月6日に血清Pは3.0mg/dlと正常化した。また、血清Caは9.8mg/dlと正常であり、特に副作用も認めなかったのをこれを維持量と決定し、12月16日退院、外来にて経過観察することとした。

1月24日、血清P3.2mg/dl、血清Ca9.8mg/dlとコントロール良好である。また、治療開始後約8週の骨X線撮影にて、軽度ながらも改善傾向が見られる(図9)。

図7 治療開始前後の検査値

	11/2	11/14	12/1	12/14	1/24
serum phosphorus	1.9	1.5	2.6	3.3	3.2
serum calcium	9.1	9.7	9.3	9.8	9.8
serum ALP	1822	1710	1220	1520	1390
urine Ca/Cre	0.063	0.028	0.128	0.136	0.097
% TRP	80.3	56.3	85.0	94.6	85.5
TmP/GFR	1.53	0.84	2.26	3.10	2.78

考 按

本症は、著明な低リン血症と尿中リン排泄増加を伴い、X線上明らかなる病または骨軟化症の所見を認める代謝性疾患である。一般に伴性優性遺伝とされ、諸外国では家族発症の報告が多いが、本邦では逆に散発例の方が多く、厚生省心身障害班の調査によれば60

図8 経過表

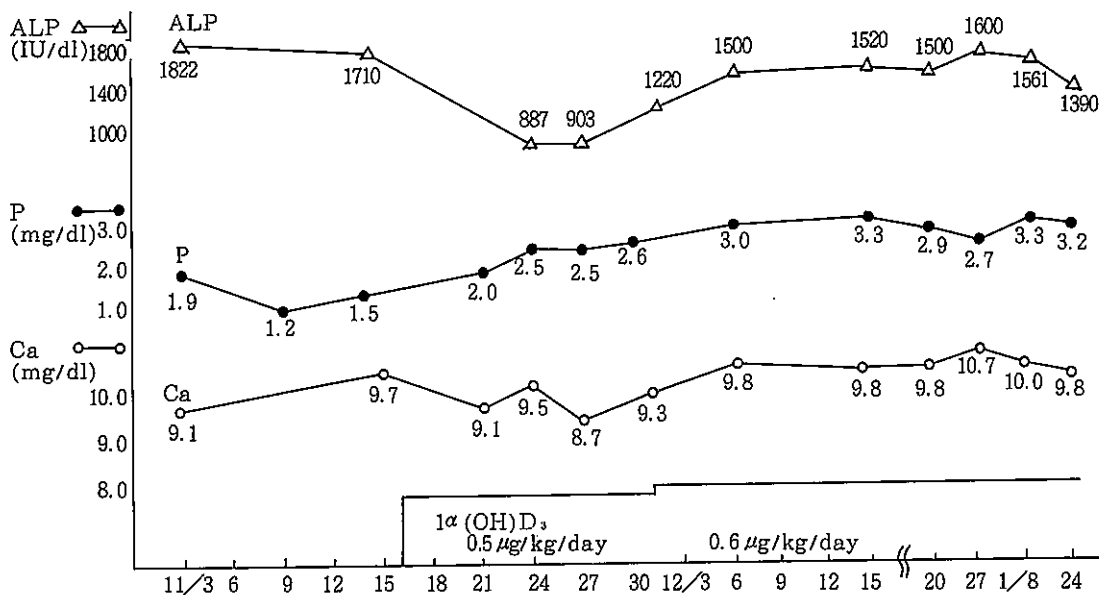




図9 (a)

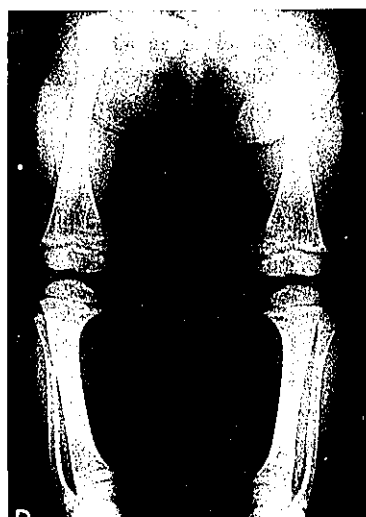


図9 (b)

%以上が散発例である。³⁾

本症の病態について、現在では先天的なリン転送障害が主因とされている。腎尿細管におけるリン再吸収及び腸管におけるリン吸収の障害により低リン血症を来し、くる病を発症する、と考えられている。清野⁴⁾らによれば、本症の動物モデルであるHypマウスでは、内因性の24-hydroxylaseの活性上昇により1, 25-(OH)₂D₃の代謝が亢進している、という。また、十二指腸上皮細胞における1, 25-(OH)₂D₃の核への取込

みが低下していること、そして高リン食により低リン血症を改善させるとその取込みが正常化することも確認されている。一方、Meyerらによれば、十二指腸のビタミンD依存性Ca結合蛋白(9KD)の濃度が低下している、という。即ち、本症においては、D代謝異常に加え、D作用の低下状態が存在すると推定される。また、時に軟部組織腫瘍を合併し、その腫瘍を摘除するとくる病も治癒する例がある。本症との関連が注目される。

治療は以上のことを考慮すると、リンの補充により血清リン値を上昇させることが大切と思われる。古くからビタミンDと経口リン酸塩の併用療法が唱えられ、厚生省心身障害研究班の調査では67%にリン酸の投与が行われている。³⁾一方、清野らは、1α(OH)D₃を0.5μg/kg/dayの初期量より投与開始し、漸増して尿中Ca/Cr比(≤0.3)、血清Ca(≤11mg/dl)、血清P(≥2.5mg/dl)を目安に維持量を決定し、リンの併用は大量の1α(OH)D₃投与にもかかわらず血清リン値の上昇が少ない場合にのみ行う、としている。その理由として、リン血中濃度を維持するために分5~6投与が必要であること、味覚の問題、下痢を起しやすいこと、などを挙げている。これらのほか二次性副甲状腺機能亢進にも注意が必要である。本症例でも、このビタミンD単独療法を第1選択とした。

治療効果については、血清リン値の上昇など生化学的検査上でも、骨X線においても、改善を認め有効であったとする報告が多い。⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾本症例でも1α(OH)D₃単独投与のみにて治療効果を認めた。しかしながら、骨病変が完全に正常化することに対しては疑問視する声が多い。¹¹⁾実際に骨生検をして顕微鏡的に調べ、骨軟化症の所見が完全に正常化していないことを確認した例もある。¹²⁾清野らも、Hypマウスの実験において、類骨組織が正常マウスに比べ僅かながら有意に増加している事実を確認している。¹³⁾また、身長予後についても、catch up growthが見られたとの報告もあるが⁸⁾、多くは悲観的と判定している。⁹⁾¹⁴⁾最近、Gunnerらは、前記の2治療法はいずれも最終身長予後に何ら改善を与えないこと、むしろ高Ca血症による腎石灰化・腎不全が生じ得ることを指摘し、結論として有効であることが明らかにされるまではその治療はしない方が良く、と述べている。¹⁵⁾いづれにせよ、現在行われている治療が最終的な最良の治療であるとは限らない。今後の症例の蓄積と、それに伴う病態の解明を期待したい。

文 献

- 1) Russell W. Chesney : Familial Hypophosphatemia , in Behrman and Vanghan : Nelson Textbook of Pediatrics. 13 ed,1987,1377~1379.
- 2) 山本通子、他：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. 日内分泌, 58 : 1080,1982.
- 3) 清野佳紀 他：小児カルシウム代謝異常の全国実態調査 ——家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病について—. 日児誌, 88 : 165,1984.
- 4) 清野佳紀：家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病の病態および治療. 治療, 69 : 2091,1987.
- 5) Bruns, M.E. et al : Low Levels of Intestinal vitamin D-dependert Calcium-binding protein in Juvenile X-linked Hypophosphatemic Mice, Endocrinology,115 : 1459,1985.
- 6) A. HanuKoglu et al : Surgically Curable Hypophosphatemic Rickets. Clin Pediat,28 : 321,1989.
- 7) 田中弘之、他：くる病の治療. 小児内科, 17 : 235,1985.
- 8) 島雅昭、他：低リン血症性くる病の1幼児例. 小児科臨床, 36 : 2489,1983.
- 9) 小崎武、他：伴性優性遺伝形式を示す低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病の1家系. 小児科臨床, 36 : 2495,1983.
- 10) 長谷村泰子、他：家族性低リン血症性くる病の母子例に対する1- α D3治療の効果について. ホルモンと臨床, 35 : 増刊号165,1977.
- 11) Russell W Chesney et al : Long-Term Influence of Calcitriol and Supplemental Phosphate in X-linkod Hypophosphatemic Rickets.Pediat. 71 : 559, 1983.
- 12) Lyles, K W. et al : Parathyroid hormone effects on serum 1.25-dihydroxy vitamin D levels in patients with X-linked hypophosphatemic rickets : evidence for abnormal 25-hydroxy vitaminD-1-hydroxylase activity, J. Clin, Endocrinol. Metab, 54 : 638,1982.
- 13) 清野佳紀：家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病. 環境器科, 24 : 341, 1988.
- 14) Akihiro Kuba. et al : Experience of Treating Familial Hypophosphatemic Rickets with activated vitamin D (1 α -OH-D3). 整形外科と災害外科, 34 : 713, 1985.
- 15) Gunnar B Sticker et al : Hypophosphatemic Rickets : Final height and clinical symptoms in adults. The Lancet, II : 902, 1989.