

図4 フッ素阻害法により測定した TRAP の加齢変化

(橋 清生, 日本臨牀 2004; 62 (増刊2): 349-53³⁾)

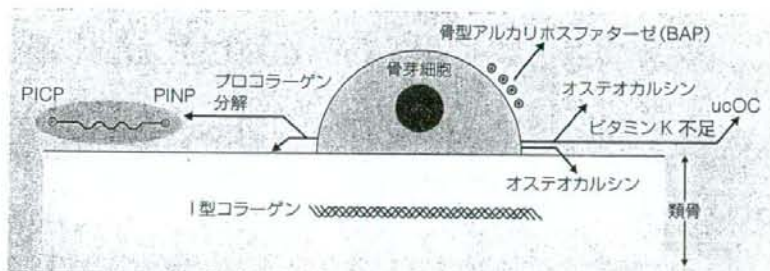


図5 骨形成マーカーと骨芽細胞

PICP: I型プロコラーゲンC末端プロペプチド, PINP: I型プロコラーゲンN末端プロペプチド, ucOC: 低カルボキシル化オステオカルシン.
(日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会, Osteoporosis Jpn 2004; 12: 191-207.³⁾)

できる。肝硬変や肝癌、薬剤性肝障害では ALP1 と ALP2 が増加し、ウイルス性肝炎では ALP2 のみが増加する。閉塞性黄疸では ALP1 と ALP2 が著しい上昇を示す。骨疾患では ALP3 が上昇する。従来はこの電気泳動法により肝疾患と骨疾患を分けていたが、電気泳動法では ALP3 では 6~16% 肝由来のアルカリホスファターゼが混ざっていることがわかってきた。現在では骨に特異的なアルカリホスファターゼの測定が免疫測定法により可能となってきた。いくつかの免疫測定法が検討されているが、EIA と免疫放射定量測定法 (immunoradiometric assay: IRMA) が臨床において用いられており、骨粗鬆症を含めた骨代謝異常の診断や治療効果の評価に保険適用されている。

オステオカルシン (osteocalcin: OC) は骨基質蛋白であり、骨芽細胞により産生される。骨芽細胞内

でビタミン K 存在下で γ カルボキシル化され、プロペプチドが切断されて intact OC となり骨基質蛋白となる。ビタミン K 不足により十分 γ カルボキシル化されない場合は骨基質に取り込まれずに血中に放出される。従来のオステオカルシン測定では、intact OC のみでなく不十分にカルボキシル化したさまざまなオステオカルシンを測定していたと考えられる。

最近これらの低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) を ECLIA 法により測定できるようになった。ucOC はビタミン K 不足により高値となり、大腿骨頸部骨折のリスク因子であることがわかってきた。骨粗鬆症においてビタミン K 投与を選択したり、ビタミン K の治療効果を判定の補助手段として臨床で用いることが、2007 年より保険適用となった。骨形成マーカーにおいて骨芽細胞機能低下

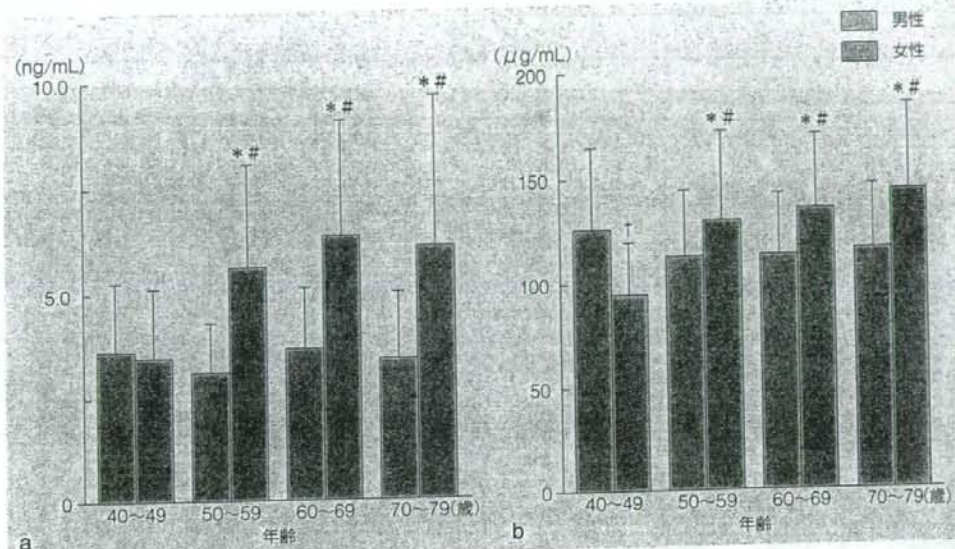


図6 骨形成マーカーの加齢に伴う推移

a: 血中オステオカルシン (OC), b: 血清I型プロコラーゲンC末端プロペプチド (PICP) の性別・年代別分布。

*: 40歳代に比べて有意に高い ($p < 0.05$), #: 同年代の男性に比べて有意に高い ($p < 0.05$), †: 同年代の男性に比べて有意に低い ($p < 0.05$).

(吉村典子, 骨粗鬆症治療 2004; 3: 207-13.)

表3 骨代謝マーカーの基準値

骨吸収マーカー		年齢 (女性)
DPD	2.8~7.6 nmol/mmol・Cr	30~44歳
NTX (尿)	9.3~54.3 nmol BCE/mmol・Cr	30~44歳
NTX (血清)	7.5~16.5 nmol BCE/L	40~44歳
CTX (尿)	40.3~301.4 µg/mmol・Cr	30~44歳
骨形成マーカー		年齢 (女性)
BAP	7.9~29.0 U/L	30~44歳
PINP	15.4~59.9 ng/mL	40~44歳

骨代謝マーカーの基準値は、健康閉経前女性で確立された平均±1.96標準偏差の範囲とする。

年齢は、データ収集された年齢の範囲を示す。

基準値には施設間差があることに注意する。

DPD: デオキシピリジノリン, BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, PINP: I型プロコラーゲンN末端プロペプチド, BCE: 骨コラーゲン相当量。

のマーカーと考えられる。

PICP (I型プロコラーゲンC末端プロペプチド), PINP (I型プロコラーゲンN末端プロペプチド) はI型コラーゲンの代謝産物である。骨芽細胞がコラーゲンを合成するとき、I型コラーゲンのC末端, N末端を血中に放出する。PICPやPINPはBAPやOCよりも早期の骨形成能を反映しているマーカーである。

OCおよびPICPの加齢的な推移を図6に示した。骨吸収マーカーと同様に女性では閉経後より骨形成マーカーが平均値で増加している。女性では閉

経後にはリモデリングが亢進していることが推測できる。バラツキも大きくなるため、閉経後ではリモデリングの状態は個人差が大きくなることを意味しており、骨粗鬆症の治療を選択する場合にこれらのマーカーを参考にする場合は、治療法を選択するうえで重要な情報となる。

骨代謝マーカーにおける測定の意義

骨代謝マーカーを測定する意義は、大きく分けると3つある。

1番目は骨のリモデリングの状態を、骨密度測定のようにリモデリングの結果をみるのではなく、現時点での進行状況を評価することである。正常のリモデリング状態なのか、リモデリングが亢進しているのかを評価することである。骨吸収が亢進している場合は、多くの骨吸収を抑制する薬物療法を選択することができる。表3に女性における骨吸収マーカーと骨形成マーカーの基準値を示した²⁾。基準値以内であれば、正常な骨のリモデリングが行われていると判断できる。骨代謝マーカーが異常高を示す場合、転移性骨腫瘍や代謝性骨疾患などの異常を予測して精密検査が必要となる (表4)³⁾。

2番目は骨代謝マーカーの測定により骨折を予測することである。低骨密度だけでなく骨代謝マ

表4 転移性骨腫瘍や代謝性骨疾患を疑わせる骨代謝マーカーの測定値

マーカー	男性	閉経前女性	閉経後女性	単位	
骨吸収マーカー	DPD	5.6<	7.6<	13.1<	nmol/mmol · Cr
	NTX (原)	66.2<	54.3<	89.0<	nmol BCE/mmol · Cr
	NTX (血清)	17.7<	16.5<	24.0<	nmol BCE/L
	CTX (尿)	346.1<	301.4<	564.8<	μg/mmol · Cr
骨形成マーカー	BAP	44.0<	29.0<	75.7<	U/L
	PINP	78<	59.9<	106.5	ng/mL

上記の骨代謝マーカーの測定値 (平均+1.96標準偏差) 以上の高値は、転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症などの骨・カルシウム代謝異常の存在が疑われる。カットオフ値には施設間差があることに注意する。

DPD: デオキシピリジノリン, BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, PINP: I型プロコラーゲンN末端プロペプチド, BCE: 骨コラーゲン相当量。

(古村典子, 骨粗鬆症治療 2004; 3: 207-13.⁷⁾)

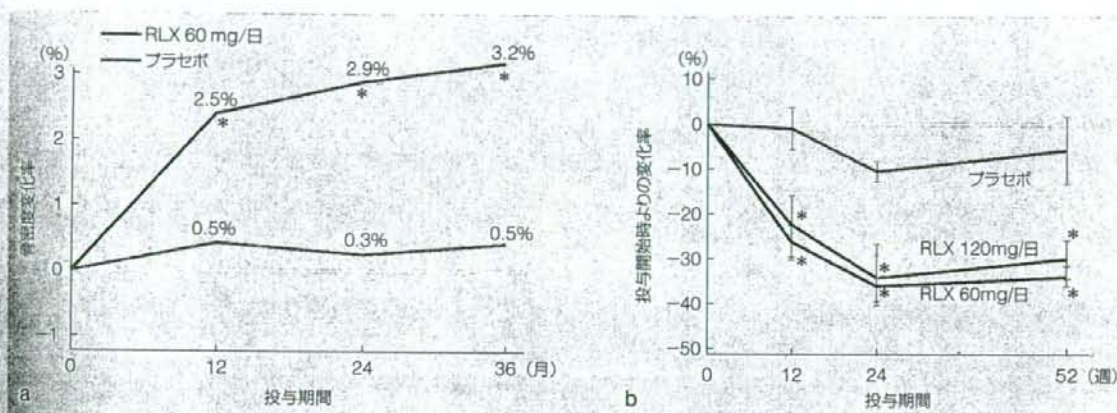


図7 SERM (ラロキシフェン: RLX) 使用時の骨密度の変化と骨吸収マーカー (NTX) の変化

a: 腰椎骨密度 (L2-4BMD) 変化率 (対ベースライン), b: 尿中I型コラーゲンN末端テロペプチド (NTX/Cr)。

(茶木 修, 骨粗鬆症治療 2004; 3: 53-8.¹⁰⁾)

カーの亢進, とくに ucOC の高値は骨密度と独立して高齢女性の大腿骨近位部骨折リスクを予測している。ヨーロッパにおける疫学調査である EPIDOS Study では, 尿中 CTX・DPD が高値の場合は, 大腿骨頭部骨折のオッズ比が 1.9 から 2.2 倍高いと報告している⁸⁾。骨代謝マーカー, とくに吸収マーカーの高値は骨折を予測していると考えられる。そこで, 表3の各基準値の上限を脊椎骨折リスクのカットオフ値としている。すなわち, これらの上限を超える値を示した場合は骨折リスクが高いと判断して, 骨吸収抑制薬の使用が考慮される。

3番目は治療経過の評価である。骨粗鬆症治療においては, ビスホスホネートや選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM) を代表とした骨吸収抑制薬が主に使用されるようになった。これらの薬剤は骨折を予防することを目的として投与されている。骨密度の増加は数%の変化であり, 1年間の経過後に骨密

表5 骨粗鬆症で保険適用の骨代謝マーカーの最小有意変化 (MSC)

マーカー	測定方法	単位	MSC
血清 BAP	EIA	U/L	23.1
尿 DPD	ELISA	nmol/mmol · Cr	29.6
尿 CTX	ELISA	μg/mmol · Cr	51.1
尿 NTX	ELISA	nmol BCE/mmol · Cr	35.0
血清 NTX	ELISA	nmol BCE/L	14.2

MSCは閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍を示す(%)。

MSCの信頼性は, 8%以下の危険率に相当する。

変動値には施設間差があることに注意する。

BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, DPD: デオキシピリジノリン, EIA: 酵素免疫測定法, ELISA: 酵素結合免疫吸着測定法
 (日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会, Osteopor Jpn 2004; 12: 191-207.²⁾)

度への効果が認められるが, 骨代謝マーカーの変化は非常に大きく, 比較的短期間でその効果を骨代謝マーカーの使用により確認できる (図7)¹⁰⁾。DPD, NTX, CTXなどの骨吸収マーカーは治療開始から比較的早期より変化するが, 骨形成マーカーは2-

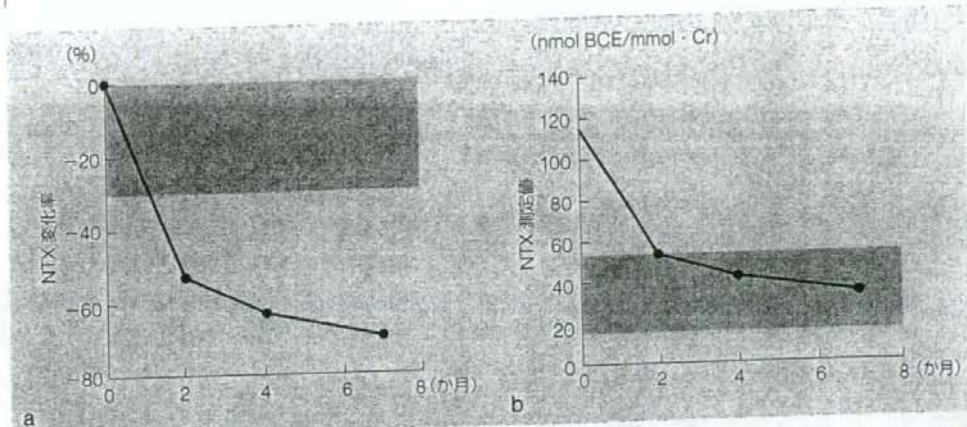


図8 骨粗鬆症患者に対する骨吸収抑制薬による尿中NTXの変化の表示方法

a: 基礎値（ベースライン）からの変化率。■部は最小有意変化（MSC）。
b: NTXの測定値。■部は閉経前女性の基準値を示す。

(西沢良記編, 骨粗鬆症治療 2004; 3: 197-256.)

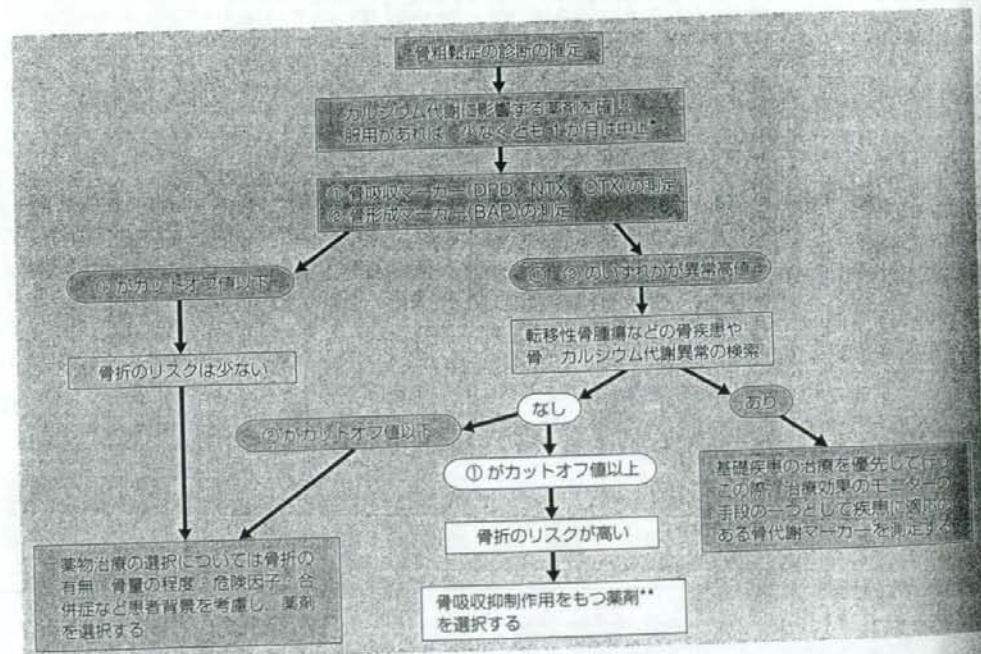


図9 骨粗鬆症の診断および治療薬選択における骨代謝マーカーの応用

*: ビスホスホネートでは6か月以上の中止期間が必要。

** : ビスホスホネート, SERM (ラロキシフェン), エストロゲン, カルシトニン, イブリフラボンが骨吸収抑制作用をもつことが知られている。

DPD: デオキシピリジノリン, BAP: 骨型アルカリホスファターゼ。

(日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会, Osteopor Jpn 2004; 12: 191-207.)

3か月遅れて変化する。通常は治療開始時と3~6か月時に測定し、治療効果を評価することができる。

治療評価を行うときに注意する点がある。骨代謝マーカーは日差変動や採取条件など多くの変動を示し、最小有意変化 (minimum significant change:

MSC) が検討されている (表5)³⁾。治療に伴う骨代謝マーカーの変化は、MSCを上回る変化により初めて薬剤の効果を評価できる。実際の表示方法は図8に示した2通りの方法がある⁴⁾。一つは基礎値からの変化率であり、もう一つは測定値が基準値内に入るかどうかを絶対値で示す方法である、い

れの方法で示す場合も MSC を考慮する必要がある。

骨代謝マーカーの測定はリモデリングの状態を評価することや、他の疾患との鑑別、骨折予測、治療効果判定など、骨疾患治療において非常に意義の大きい検査といえる¹⁰⁾。

骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの使用

適正使用ガイドラインに示された、骨粗鬆症治療薬剤の選択における、骨代謝マーカーの応用を示した³⁾。骨吸収マーカーである DPD, NTX, CTX の測定値の高値はビスホスホネートや SERM などの骨吸収抑制薬の選択が推奨される。また、最近の ucOC の高値はビタミン K の使用が薦められる。従来の骨密度だけによる治療薬剤の選択から、病態を考慮した治療薬剤の選択が可能になってきた。骨粗鬆症治療においては、骨代謝マーカーの使用は必要不可欠になってきたと考えられる。

図9に骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの

(楊 鴻生)

文献

1. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン. 2006年度版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006. p.25-7.
2. 三木隆己, 中 弘志. 骨代謝マーカーの意義と実診療での用い方. 日医雑誌 2007; 136(2): 281-5.
3. 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版). Osteopor Jpn 2004; 12: 191-207.
4. 西沢良記編. 特集骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの新たな展開. 骨粗鬆症治療 2004; 3: 197-256.
5. 楊 鴻生. 骨吸収マーカー酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP). 骨粗鬆症学. 日本臨牀 2004; 62 (増刊 2): 349-53.
6. Scarnecchia L, et al. Clinical usefulness of serum tartrate resistant acid phosphatase activity determination to evaluate bone turnover. Scand J Clin Lab Invest 1991; 51: 517-24.
7. 吉村典子. 骨形成マーカー (新たなマーカーも含む). 骨粗鬆症治療 2004; 3: 207-13.
8. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会編. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2005. p.33-4.
9. Garnero P, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective Study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1531-8.
10. 茶木 修. SERM と骨代謝マーカー. 骨粗鬆症治療 2004; 3: 53-8.
11. 岡崎 亮. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの臨床的意義. 医学のあゆみ 2007; 221: 89-93.

参考文献

1. 日本骨粗鬆症学会編. 続発性骨粗鬆症の治療マニュアル. 東京: ライフサイエンス出版; 2000. p.143-8.
2. 市村正一. 骨吸収マーカー—その臨床応用. 骨粗鬆症治療 2004; 3: 26-32.

10章 全身的骨代謝異常による疾患

上皮小体機能亢進症, 上皮小体機能低下症

上皮小体および上皮小体ホルモン

上皮小体と副甲状腺とは同義語である。一般に整形外科では上皮小体を用いることが多く、内科系の教科書では副甲状腺が用いられる。上皮小体はヒトでは甲状腺両葉の裏側の上極と下極に対をなして計4個の小指頭大の内分泌臓器として存在している。上皮小体は主細胞と好酸性細胞の2種類の細胞により構成され、上皮小体ホルモン (parathyroid hormone: PTH) は主細胞より分泌されている。

PTH は84個のアミノ酸から成る単一鎖のペプチドホルモンである。PTH は分泌後、一部は生物活性のある35個のアミノ酸から成るN-PTHと活性のないC-PTHに分離される。分離されていないPTHを intact PTH という。PTH は骨に対し、骨吸収を促進し骨基質中のカルシウム、リンを血中に動員させる。PTH は近位尿管において 1α -水酸化酵素の活性を促進して $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の合成を増加させる。PTH は近位尿管におけるカルシウム再吸収の促進と、腸管におけるカルシウム吸収を促進する。

PTH 作用の亢進は血中カルシウムの上昇とリン濃度の低下をきたし、PTH 作用の低下は血中カルシウム低下と血中リン上昇をもたらす。PTH は、活性型ビタミンDの上位ホルモンとして、腎臓、骨および腸管に作用し、カルシウムホメオスタシスの中心的な役割を担っている (図1)。

PTH 分泌が異常に亢進し、過剰な PTH による各種の病的状態を引き起こす疾患を上皮小体機能亢進症 (hyperparathyroidism) という。PTH の分泌が異常に低下したり、標的器官が PTH に対し反応しなくなり、各種の病的状態を引き起こす疾患を上皮小体機能低下症 (hypoparathyroidism) という。

上皮小体機能亢進症 (副甲状腺機能亢進症)

A. 定義・概念

上皮小体機能亢進症は原発性と続発性 (二次性) に分けられる。原発性上皮小体機能亢進症は上皮小体自体に病変があり、PTH の分泌が増加し、高カルシウム血症、低リン血症をきたす疾患である。続発性上皮小体機能亢進症はなんらかの原因で低カルシウム血症が起こり、上皮小体が過形成 (hyperplasia) となり、PTH の持続的過剰分泌の状態となった疾患である。主に慢性腎不全や長期血液透析患者に伴う場合が多い。

原発性上皮小体機能亢進症はまれな疾患とされていたが、血中カルシウム値測定が容易に行えるようになり、現在では糖尿病に次いで頻度の高い内分泌疾患であることが認識されるようになった。原発性上皮小体機能亢進症では、上皮小体病変の80%は腺腫 (図2, 3) であり、15~20%は過形成、1%は癌腫である。腺腫は50歳代を中心とした女性に多い (女性3:男性2)。多発性内分泌腺腫症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) として生じることがある。MEN I 型および MEN IIa 型において上皮小体機能亢進症を伴うことが多く、上皮小体病変は過形成である。

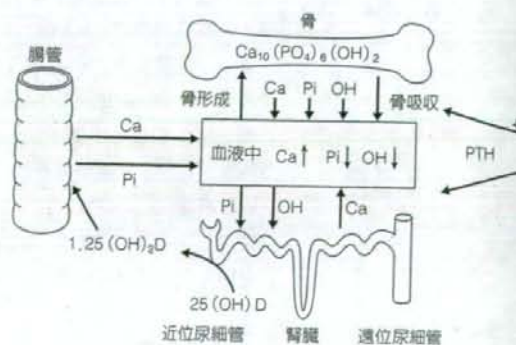


図1 PTHの標的器官とカルシウムホメオスタシスにおける

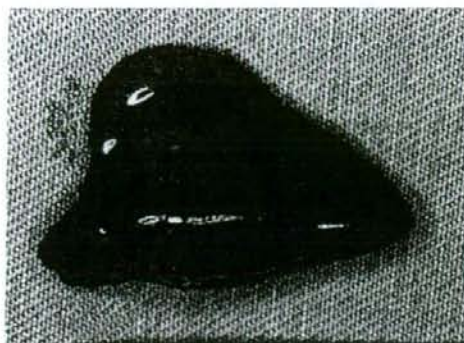


図2 原発性上皮小体機能亢進症患者から摘出した上皮小体腺腫の肉眼所見

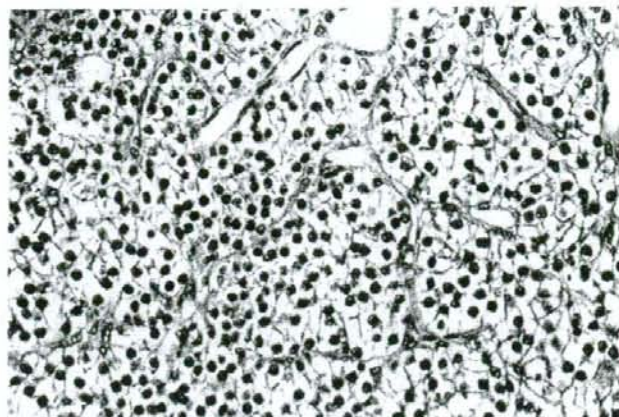


図3 摘出した上皮小体腺腫の病理組織像 (HE染色)

続発性上皮小体機能亢進症では、上皮小体の病変は大半が過形成である。腎不全の影響により、通常は低カルシウム血症、高リン血症である。リン排泄を増加させるため、絶えずPTH分泌が亢進し、上皮小体は過形成となる。続発性上皮小体機能亢進症ではカルシウムやリンバランスの改善でPTH分泌が抑制され、可逆的な反応を示す。このような状況が長期に持続する場合は不可逆的な状態となり、低カルシウム状態から高カルシウム状態に移行することがある。このような続発性上皮小体機能亢進症を三次性上皮小体機能亢進症という。原発性上皮小体機能亢進症では骨病変はまれであるが、続発性、三次性では骨病変を合併しやすくなる。腎不全に伴うこれらの骨病変を腎性骨異栄養症(腎性骨ジストロフィー〈renal osteodystrophy: ROD〉)という。

B. 病因・病態生理・分類

1. 原発性上皮小体機能亢進症

PTH高値は標的器官である腎臓と骨に影響を与え、多くの病変を引き起こす。初期においては電解質の変化が中心であり、主に血中カルシウム値の上昇と、血中リン値の低下をきたす。この状態にとどまっているものを化学型(chemical type)という。高カルシウム血症が続くと、腎臓からのカルシウム排泄が増加し、尿管結石による痙痛発作などの臨床症状を伴うようになる。これらの腎臓における変化を伴っているものを腎型(renal type)という。骨に対しても骨吸収が過剰となり、二次性の骨粗鬆症や骨内の嚢腫形成などの骨病変を伴うようになり、これらを骨型(bone disease type)という。最近で

は化学型や腎型の段階で内科医や泌尿器科医に発見されることがほとんどであるが、まれに骨病変まで進行して骨型として整形外科医により発見される。本症と最も鑑別を必要とする疾患は家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(familial hypocalciuric hypercalcemia:FHH)である。FHHはカルシウム感知受容体(CaSR)の不活性型変異による血清カルシウムの軽度高値と低カルシウム尿を示す常染色体優性の遺伝性疾患である。尿中カルシウムが低下していることが原発性上皮小体機能亢進症と異なる点である。

a. 化学型

化学型は初期の上皮小体機能亢進症において示すタイプである。原発性上皮小体機能亢進症の約75%を占めるといわれている。軽度の高カルシウム血症では無症状のことが多い。血清カルシウム値が11 mg/dL以上になると、無力感や全身倦怠感、消化器症状(消化性潰瘍、急性膵炎)が出現するようになり、15 mg/dL以上になると意識消失を伴い、直ちに血清カルシウム値を下げないと生命に危険を及ぼすことになる。このような状態を上皮小体クリーゼという。

b. 腎型

腎型は、腎結石症(nephrolithiasis)や腎石灰沈着症(nephrocalcinosis)として発症するタイプである。原発性上皮小体機能亢進症の約15%を占める。持続的な尿中カルシウム排泄の亢進が、石灰沈着や結石を引き起こす。尿中の潜血やX線による結石や腎臓の石灰沈着像により発見される。結石に伴う痙痛発作にて発見されることもある。

c. 骨型

骨型は、骨痛を主な症状としており、特徴的な X 線像を呈する。化学型、腎型においても骨密度の減少は生じるので、二次性骨粗鬆症による骨萎縮のみでは骨型とはしない。骨膜下骨吸収像や rugger jersey spine, 褐色腫 (brown tumor) などの所見を有するものを骨型とする。骨型は原発性上皮小体機能亢進症の約 10% を占める。

骨病変が出現するまでには相当な時間が必要であり、初期の段階では発見されにくい。骨病変は、骨の吸収亢進が極端に加速されたため、線維組織に置換された病理像を呈する (図 4)。これらの病理組織像より、線維性骨炎 (osteitis fibrosa) といわれている (図 5)。

2. 続発性上皮小体機能亢進症

持続性の低カルシウム血症は代償的に PTH の分泌過剰状態となり、続発性上皮小体機能亢進症となる。Ca²⁺濃度によるフィードバックコントロールを受けなくなった状態を三次性上皮小体機能亢進症という。続発性上皮小体機能亢進症の最も多い原因は慢性腎不全によるものであるが、多くの疾患において低カルシウム状態が持続するような病態では続発性上皮小体機能亢進症をきたす可能性がある。表 1 にそれらの病因とその疾患を示した。

慢性腎不全や長期透析では、腎機能障害に伴う高リン低カルシウムが原因となり、腎機能障害によりビタミン D 活性化障害とカルシウム吸収低下も伴い、重度の続発性上皮小体機能亢進症を引き起こす。X 線上には骨膜下骨吸収像や rugger jersey spine, 指の末節骨先端の吸収 (tuft の消失) など、原発性上皮小体機能亢進症ではまれな骨変化を顕著に呈するようになる。

頻度としては低いですが、低カルシウム血症をきたす多くの病態においても続発性上皮小体機能亢進症をきたすことがある。くる病や骨軟化症、慢性アルカローシスにおける低カルシウム血症などである。閉経後骨粗鬆症や妊娠、授乳期など血液検査においてカルシウム値が正常であっても、カルシウムの負のバランスが続くと本症を発症させる。ビタミン D 欠乏やステロイド過剰投与、交感神経の緊張も上皮小体を刺激して PTH 分泌亢進を促す。偽性上皮小体機能低下症による低カルシウム血症においても線維性骨炎を伴った続発性上皮小体機能亢進症を合併する。



図 4 骨型の原発性上皮小体機能亢進症の跗骨骨生検像 (Goldner 染色)

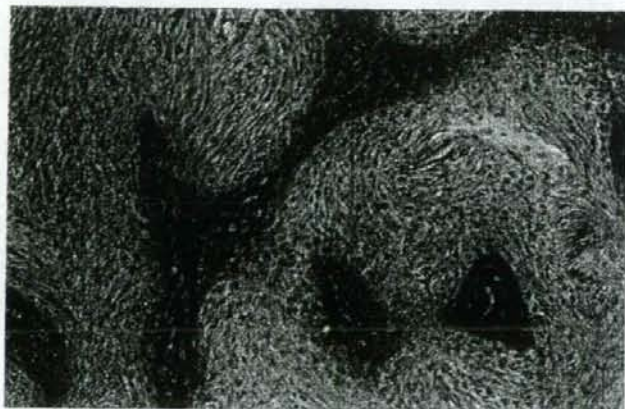


図 5 線維性骨炎の病理組織像 (Goldner 染色)
骨組織は線維性組織に置換され、多数の線維性骨を認める。

表 1 続発性上皮小体機能亢進症をきたす原因と疾患

1. 高リン低カルシウム
慢性腎不全、長期血液透析
2. ビタミン D 摂取不足
栄養障害、ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症
3. カルシウム摂取不足、低カルシウム血症
栄養障害、偽性上皮小体機能低下症
4. ビタミン D 代謝障害
ビタミン D 依存性くる病・骨軟化症
ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症
5. 低リン血症におけるリン負荷
6. 胆道系疾患
7. その他
ステロイド投与
交感神経の緊張
低カルシウム血症をきたす疾患

表2 高カルシウム血症の臨床症状

1. 一般症状
食欲不振、易疲労感、全身倦怠感
2. 中枢神経系
情緒不安定、記憶障害、傾眠、昏迷、昏睡
3. 循環器系
高血圧、心電図上のQTc短縮、ジギタリス中毒の誘発
4. 消化器系
便秘、消化性潰瘍、肺炎
5. 腎尿路系
腎機能障害、多飲・多尿、腎石灰化、尿路結石
6. 筋骨格系
近位筋力低下、偽痛風
7. その他
皮膚掻痒感(皮下石灰化による)、角膜石灰化(band keratopathy)

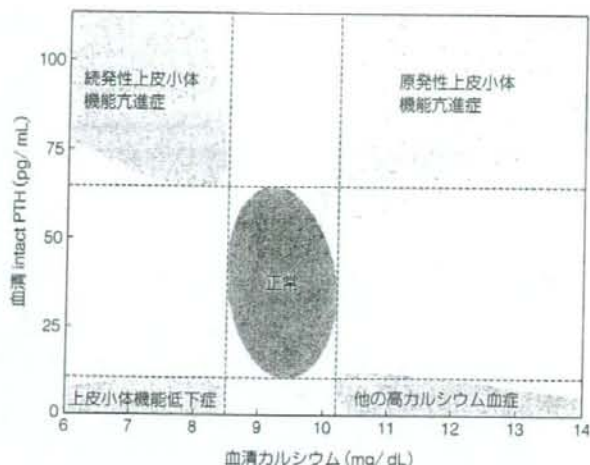


図6 血清カルシウム濃度と intact PTH 濃度との関係

C. 臨床症状

1. 原発性上皮小体機能亢進症

血清カルシウム値が 11 mg/dL 未満の場合はほとんど無症状のことが多く、血液生化学検査で偶然発見されることが多い。血清カルシウム値が 11 mg/dL 以上になってくると、高カルシウム血症に伴う非特異的な症状が出現する。易疲労感や口渇、多尿、不眠、いらいら感、便秘、軽度の筋力低下、感覚鈍麻などの不定愁訴的な症状が多く、これらの症状を長らく訴えている患者には血清カルシウム値のチェックが必要である。血清カルシウム値が 14 mg/dL を超えると、脱力発作や意識障害が出現する。上皮小体クリーゼといわれる状態で、放置すると生命にかかわることがあるため、直ちにカルシウム値を下げる治療を行わなければならない。高カルシウム血症に伴う臨床症状を表2に示した。

腎結石や尿管結石を生じると、腎部に不快な鈍痛を訴えるようになり、結石に伴う痙攣発作を生じるようになる。尿潜血反応は陽性となり、尿中カルシウム排泄は 250 mg/日以上となる。本症は泌尿器科で発見されることが多い。

二次性骨粗鬆症を合併するため、易骨折性となる。若い年代での脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折がある場合は、本症を疑う必要がある。骨型では骨に沿って圧痛や叩打痛を認める。骨が線維性嚢胞性骨炎(褐色腫)になっている部位では病的骨折を引き起こすことがある。

血液生化学検査では高カルシウム低リン血症であ

り、intact PTH は高値を示す。続発性上皮小体機能亢進症では intact PTH が高値を示すにもかかわらず血清カルシウムは低値である。特発性上皮小体機能低下症は intact PTH が低値であり、血清カルシウムも低値である。それぞれの関係を図6に示した。

2. 続発性上皮小体機能亢進症

続発性上皮小体機能亢進症の臨床症状は原因となる疾患の症状に大きく影響を受ける。最も頻度の高い慢性腎不全および透析患者に伴う続発性上皮小体機能亢進症では経過が長期に及ぶため、骨障害は原発性上皮小体機能亢進症より著明に出現しやすい。小児においては成長障害、成人においては身長の下、胸郭変形などがみられる。尿毒症変化や透析アミロイド症変化が加わり、全身の掻痒感、骨痛、関節痛、腰痛、靱帯付着部痛などが出現する。

腎不全や長期透析以外の疾患による続発性上皮小体機能亢進症では、PTH の上昇は比較的軽度であるため、原疾患による症状が中心となる。骨軟化症の場合は Looser zone (骨改変層、Milkman の偽骨折)に伴う骨痛や骨の変形が出現する。くる病では成長障害や骨全体の変形などが主な症状となる。骨痛も生じるが、くる病や骨軟化症に伴う症状となる。

D. 画像所見

1. 原発性上皮小体機能亢進症

いわゆる骨型といわれる典型的な上皮小体機能亢進症による X 線像を呈する原発性上皮小体機能亢進症は近年非常にまれとなってきた。PTH の分泌過剰により骨型でなくても全身の骨リモデリングの亢進に伴い、二次性骨粗鬆症による皮質骨優位の骨萎縮像を認める。DXA (二重エネルギー X 線吸収法) などによる骨密度測定では、腰椎椎体骨密度 (lumbar BMD) は比較的保たれているが、前腕などの皮質骨の骨密度は、いずれのタイプの原発性上皮小体機能亢進症においても低下している。

骨型における典型的な X 線像は骨膜下骨吸収像である。骨幹部の皮質骨周辺が吸収に伴い不鮮明になったり、びらん (erosive) になる。とくに指節骨の撓骨側に出現しやすい。皮質骨全体の菲薄化と皮質骨の線状化 (cortical striation) がみられ、指節骨全体がカーテンレース状となる。管状骨の先端の部位は全体に吸収され消失することがある。とくに末節骨の先端である末節骨粗面の消失 (tuft の消失) は特徴的である。鎖骨遠位端も同様の吸収像を認める。頭蓋骨では頭蓋冠全体に、斑状や顆粒状の pepper salt phenomenon といわれる骨吸収像が認められる (図 7)。骨吸収により、上下顎骨の歯槽硬線の消失が認められる。椎体や長管骨の骨幹部、骨端 (骨頭部) に褐色腫といわれる囊腫様透亮像を認めることがある。これは真の腫瘍ではなく、骨吸収と同部位への出血などにより腫瘍状の骨病変が出現したものと考えられている。囊腫様透亮像は多発することがある。椎体に出現したものは圧迫骨折様の病的骨折をきたす。原発性上皮小体機能亢進症では二次性骨粗鬆症に伴う骨萎縮像が中心であるが (図 8)、古典的な椎体終板の骨硬化と椎体中央部の萎縮による rugger jersey spine を示す (図 9)。

骨シンチグラムでは吸収の亢進した部位では取り込みの亢進が認められる。とくに頭蓋骨部に強い取り込みの亢進を認めることが多い (図 10)。相対的に腎陰影の低下をきたす。

原発性上皮小体機能亢進症では、病的な上皮小体を画像診断にて描出することが重要となる。上皮小体シンチグラフィや頸部エコー、頸部 CT などが、病的上皮小体局在と病態の診断に必要である。

2. 続発性上皮小体機能亢進症

腎不全や長期透析患者に伴う続発性上皮小体機能

亢進症では、高 PTH の状態が持続するため、多くの症例で骨病変を伴うことになる。X 線像では原発性上皮小体機能亢進症における骨型の所見がより顕著になった像を呈する。手指骨では末節骨の tuft の消失、撓側指節骨の骨膜下骨吸収像、鎖骨遠位端の消失、頭蓋骨の pepper salt phenomenon、椎体の rugger jersey spine などが特徴的である。長期透析患者では高リン血症に伴う異所性石灰化や透析アミロイド症による骨囊腫像、透析アルミニウム症による骨軟化症の X 線所見が加わり、複雑な X 線像となる。

骨軟化症やくる病に伴う続発性上皮小体機能亢進症では、元になっている骨病変が主体である。慢性腎不全や長期透析と異なり、上皮小体機能亢進症による骨変化は顕著でなく、くる病に伴う骨変形や骨軟化症による Looser zone などが特徴的な X 線像となる。

E. 治療

1. 原発性上皮小体機能亢進症

原発性上皮小体機能亢進症は、外科的に病的上皮小体 (ほとんどの場合が上皮小体腺腫 (adenoma)) を摘出することで治療可能な内分泌疾患である。結石や骨病変を合併している場合は絶対的な外科的腺腫摘出術の適応となる。しかし、血清カルシウム値が正常上限の 1.0 mg/dL 以内の軽度の高カルシウム血症で臨床症状がない場合は、内科的治療にて経過をみる事ができる。表 3 に NIH Consensus Development Conference 2002 年改訂の手術適応ガイドラインを示した。適応となる症例には上皮小体腺腫摘出の手術が勧められる。手術までの待機期間中でも高カルシウム血症に対する内科的治療は必要である。

手術療法において単発性腺腫であれば腺腫のみの摘出とし、健常な上皮小体は残存させる。多発腺腫もしくは過形成の場合は全摘出後、一部を前腕に移植する方法がある。術後一過性に低カルシウム血症をきたすため、活性型ビタミン D 剤およびカルシウム剤による血中カルシウムのコントロールが必要である。骨病変は腺腫摘出後かなり早期に回復する。腺腫は縦隔内に迷入していることがあり、熟練した内分泌外科医による手術が必要である。

骨病変に対する整形外科的手術は通常必要なく、上皮小体摘出術が優先する。骨囊腫病変は上皮小体摘出後も残存するため、病的骨折の危険性がある



図7 原発性上皮小体機能亢進症における頭蓋骨側面 X 線像
点状の吸収と形成による pepper salt phenomenon 像を認める。



図8 原発性上皮小体機能亢進症における腰椎側面 MRI 像
著明な二次性骨粗鬆症により、魚椎変形を認める。



図9 原発性上皮小体機能亢進症における腰椎側面 X 線像
骨萎縮が著明であり、魚椎変形や楔状変形を認め、上下終板の硬化像 (rugger jersey 像) を認める。

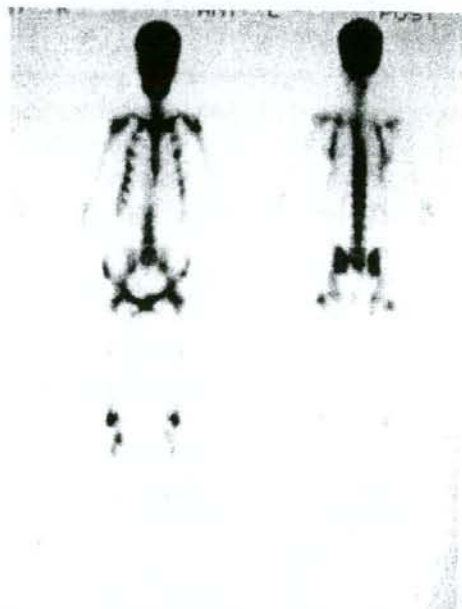


図10 原発性上皮小体機能亢進症の骨シンチグラム
頭蓋骨と脊椎に取り込みの亢進を認める。全身の骨への取り込みが亢進するため、腎陰影の欠損が生じる。

か、病的骨折がある場合は骨移植術や内固定術を加える。

経過観察例や手術不能例では、高カルシウム血症の予防と治療が中心となる。飲水を勧め、脱水、上皮小体クリーゼ、腎結石、腎機能低下を防ぐ。高カ

ルシウム血症の治療にはビスホスホネート剤投与が有効である。

高カルシウム発作である上皮小体クリーゼに対しては、意識消失や中枢神経症状を伴い生命予後にかかわるため、直ちに血清カルシウム値の低下を図ら

なくてはならない。点滴による生理食塩水の補液を行い、ループ利尿薬による尿中カルシウム排泄促進を図り、ビスホスホネートの点滴静注を行う。

2. 続発性上皮小体機能亢進症

慢性腎不全や長期透析に伴う続発性上皮小体機能亢進症は、高リン血症、低カルシウム血症、高PTH血症、血中ビタミンD低値により発症しているため、治療においてはこれらの異常を内科的に改善することが必要となる。チーズ、乳製品、高蛋白を控えた低リン食による食事療法が基本である。低カルシウム血症に対しては透析液のカルシウム濃度の調整によりコントロールする。腎臓におけるビタミンD活性化障害に対しては経口による活性型ビタミンD剤の投与が必要となる。アルミニウムを用いないリン吸着薬によるリン吸収の抑制が重要となる。

内科的にはビタミンDパルス療法などによりPTHの分泌を抑制する方法があるが、骨病変が増悪したり、血中PTHのコントロール困難となる場合は、骨病変が重度になる前に直接上皮小体を化学的もしくは外科的に摘出する方法がとられる。化学的に上皮小体を変性させて機能を抑制する方法として経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) がある。PEITはエコー透視下に注射して腫大した上皮小体にエタノールを注入する療法である。外科的には、過形成による場合がほとんどであるため、全摘出後に一部を前腕皮下に移植する方法がとられている。

F. 合併症と予後

1. 原発性上皮小体機能亢進症

原発性上皮小体機能亢進症において最も重篤な合併症は、高カルシウム血症による上皮小体クリーゼである。直ちに治療を行わなければ死亡につながる。本症による高カルシウム尿が継続する場合は尿管結石や腎機能障害を引き起こし、予後を悪くする。軽度の高カルシウム血症においても自然経過の観察例から虚血性心疾患による死亡率が有意に上昇することがわかっており、いずれにしても本症と診断されれば、原則として上皮小体摘出術を行う。手術により病的上皮小体が摘出されれば、高カルシウム血症に伴う種々の合併症を避けることが可能である。局在が不明で手術できなかった症例においては、ビスホスホネートによる高カルシウム血症の治療と骨粗鬆症の進行の予防を図り、上皮小体の画像

表3 原発性上皮小体機能亢進症の手術適応ガイドライン

1. 高カルシウム血症: 11.4 mg/dL以上 (正常上限の1.0 mg/dL以上)
2. クレアチニンクリアランスの30%以上の低下
3. 尿中カルシウム排泄の増進: 400 mg/日以上
4. 骨塩量の高度の低下: 若年成人平均からの-2.5SD以上の低下 (Tスコア<-2.5, 骨量測定部位は問わない)
5. 患者が50歳以下の場合
6. 定期的な経過観察が困難な場合

(NIH Consensus Development Conference, 2002年改訂)

診断を定期的に行い、局在が確認されれば摘出手術を施行する。手術により摘出可能であれば、予後は良好である。わが国における術後5年の再発率の報告では腺腫1.7%、過形成15.6%、癌34.4%である。

2. 続発性上皮小体機能亢進症

原因となっている疾患の予後に影響される。慢性腎不全や長期透析患者では、透析に伴う各種の合併症が問題となる。骨病変が悪化する前にPEITや上皮小体摘出術が施行されれば、骨合併症を避けることができる。とくに長期透析において続発性上皮小体機能亢進症の合併は、透析アミロイド症による破壊性脊椎関節症やアミロイド骨髄腫の誘因となる。続発性上皮小体機能亢進症の合併は、異所性石灰化を招き、心血管障害の合併を引き起こし、予後を悪くする。

くる病や骨軟化症に伴う続発性上皮小体機能亢進症は、腎不全や長期透析と異なり原因となる疾患の治療により予後も改善する。

上皮小体機能低下症 (副甲状腺機能低下症)

A. 定義・概念

生体においてPTHの作用が現れない状態を上皮小体機能低下症という。上皮小体に異常がありPTHの合成や分泌ができなくなったものに、特発性上皮小体機能低下症や続発性上皮小体機能低下症がある。上皮小体からPTHが正常に分泌されていても、標的器官において不応があればPTHの作用は発現しないため、上皮小体機能低下症となる。これを偽性上皮小体機能低下症 (pseudohypoparathyroidism) という。いずれもPTHの作用が認められないため、低カルシウム血症と高リン血症がみられ、テタニーや全身痙攣が共通の臨床症状である。最も頻度の高いのは特発性上皮小体機能低下症であり、自己免疫

表4 上皮小体機能低下症の分類

1. PTH分泌の低下に基づくもの
 - ① 特発性上皮小体機能低下症 (idiopathic hypoparathyroidism): 自己免疫疾患に合併するものを含む
 - ② 二次性 (続発性) 上皮小体機能低下症 (secondary hypoparathyroidism): 術後性, 放射線照射, 悪性腫瘍の浸潤など
 - ③ 常染色体優性低カルシウム血症: カルシウム感受受容体の活性化変異による
 - ④ 上皮小体の先天性形成不全: DiGeorge 症候群, CATCH22 など
 - ⑤ 低マグネシウム血症に伴うもの
2. PTH不応性に基づくもの
 - ① 偽性上皮小体機能低下症 (pseudohypoparathyroidism)
 - I型: cAMP反応低下
 - la型: G_s 蛋白の低下を伴う。多くは Albright 遺伝性骨異栄養症 (AHO) を合併
 - lb型: G_s 蛋白は正常。AHO を合併しない
 - lc型: アデニル酸シクラーゼの catalytic unit の異常? AHO を合併
 - II型: cAMP反応性は正常。リン利尿反応が低下
 - ② 低マグネシウム血症: PTHの分泌のみならず, 作用も低下する例がある
3. その他
 - ① 偽性特発性上皮小体機能低下症 (pseudoidiopathic hypoparathyroidism): 活性のない PTH の分泌によるとされるが, 現在の測定系での報告はない

疾患と考えられているが原因不明の場合も多い。続発性上皮小体機能低下症には甲状腺手術後に発生する術後性上皮小体機能低下症が含まれる。偽性上皮小体機能低下症は I 型と II 型に分かれるが, II 型は非常にまれである。

いずれのタイプの上皮小体機能低下症でも, 発生頻度は非常に低く, わが国における疫学調査 (1998 年) においては罹病率は 100 万人あたり 7.2 とされている。

B. 病因・病態生理・分類

大きく分けると, PTH 分泌の低下に基づくものと, PTH の不応性に基づくものとに分類することができる (表 4)。PTH 分泌低下による上皮小体機能低下症には, ① 特発性, ② 続発性 (二次性), ③ 常染色体優性低カルシウム血症, ④ 上皮小体の先天性形成不全, ⑤ 低マグネシウム血症に伴うものがある。特発性上皮小体機能低下症が最も頻度が高い。若年発症者では家族性および先天性上皮小体發育障害によるものが多い。成人では他の自己免疫疾患に伴って発症するものも多く, 多腺性自己免疫症候群としてとらえられるようになった。続発性には, 甲状腺手術後, 放射線照射, 悪性腫瘍の浸潤が

含まれる。PTH 不応性に基づくものに偽性上皮小体機能低下症と低マグネシウム血症によるものがある。偽性には cyclic AMP (cAMP) 反応が低下する I 型と, cAMP 反応は正常でリン利尿反応が低下する II 型とがある。II 型は非常にまれである。

C. 臨床症状

PTH 分泌低下による上皮小体機能低下症でも, PTH 不応性の上皮小体機能低下症でも, 臨床症状は基本的には同じである。高リン低カルシウム血症に伴う多彩な臨床症状を呈する。全身痙攣, てんかん発作, テタニー発作, 感覚異常など神経筋症状がみられる。便秘や下痢, 知能低下, 抑うつ, 白内障がみられる。整形外科に関連する症状として脊柱靱帯骨化症がみられる。毛髪, 皮膚, 爪, 歯の異常や感音性難聴もみられる。偽性上皮小体機能低下症では円形顔貌, 短軀, 中手骨・中足骨の短縮をみる。

血液検査では血清カルシウムの低下, 血清リンの上昇, 血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の低下と cAMP の低下をみる。心電図では QT 時間の延長がみられる。特発性上皮小体機能低下症では血中 PTH は低下するが, 偽性上皮小体機能低下症では血中 PTH は増加する。

病型の鑑別には Ellsworth-Howard 試験を行う。本試験において尿中 cAMP, リン酸反応いずれも陽性なら特発性, ともに陰性なら偽性上皮小体機能低下症 I 型, リン酸反応のみ陰性なら偽性上皮小体機能低下症 II 型である。

D. 画像検査・所見

上皮小体機能亢進症と比較すると, 特発性上皮小体機能低下症では骨における変化は少ない。頭蓋内石灰沈着 (基底核) が頭部 CT にて認められる。脊柱靱帯骨化症が脊椎 X 線像や CT 像で発見されることがある。先天性發育異常を伴った上皮小体機能低下症では低身長症, 長管骨の皮質骨肥厚と骨髄狭窄を認める Kenny-Caffey 症候群, 頭蓋骨の異常のある DiGeorge 症候群など, 骨格系に異常を生じるタイプもある。偽性上皮小体機能低下症では Albright 遺伝性骨異栄養症といわれる中手骨・中足骨の短縮, 低身長, 肥満, 円形顔貌, 皮膚骨腫を認める。

E. 治療

主に活性型ビタミン D 剤による内科治療が中心

である。通常、特発性上皮小体機能低下症では血清カルシウム値が8 mg/dL以上、偽性上皮小体機能低下症では8.5 mg/dLになるように活性型ビタミンD剤を用いてコントロールする。通常、カルシウム剤は併用しない。

F. 合併症と予後

本症の治療に大量の活性型ビタミンD剤を使用

することから、高カルシウム血症による腎機能障害や腎結石の合併に注意する必要がある。特発性上皮小体機能低下症では悪性貧血、慢性甲状腺炎、特発性Addison病などの合併がある。重度の先天異常に伴う上皮小体機能低下症を除き、活性型ビタミンD剤の治療により、低カルシウム血症を是正すれば予後は良好である。

(楊 鴻生)

参考文献

1. 伊藤祐司ほか。原発性副甲状腺機能亢進症の疫学。日本臨牀2001;59:87-94.
2. 遠藤逸郎, 松本俊夫。原発性副甲状腺機能亢進症。日本臨牀2006;64:1718-23.
3. 杉本利嗣。副甲状腺機能亢進症。亀山正邦, 高久史磨 編。今日の治療指針。第5版。東京:医学書院;2002. p.1089-90.
4. 松本俊夫。副甲状腺機能低下症。前掲書。p.1091-3.
5. 杉本利嗣, 山口 徹。副甲状腺機能亢進症。福永仁夫 編。骨粗鬆症の診断と鑑別。東京:医薬ジャーナル社;2005. p.206-13.
6. 古川洋太郎, 水梨一利。特発性副甲状腺機能低下症。日本臨牀1995;53:170-5.
7. 楊 鴻生。上皮小体機能亢進症。山本吉蔵 編。新図説臨床整形外科講座10。骨系統・代謝疾患。東京:メジカルビュー社;1994. p.232-5.
8. 楊 鴻生。腎性骨ジストロフィー。原発性上皮小体機能亢進症。山内裕雄ほか編。今日の整形外科治療指針。第3版。東京:医学書院;1995. p.195-7.

10章 全身的骨代謝異常による疾患

骨軟化症

定義・概念

全身性に骨の基質で石灰化障害が生じ、石灰化していない骨基質すなわち類骨（オステオイド〈osteoid〉）が生理状態より過剰に存在することにより、病理的な変化をきたす疾患を骨軟化症（osteomalacia）という。くる病（rickets）とはまったく同じ病態であるが、成長軟骨板（骨端線）が閉鎖する前をくる病、閉鎖後を骨軟化症という。

くる病においても骨軟化症においても、骨量は減少しないが、類骨の割合が増加することを特徴としている（図1）。鑑別を必要とする骨粗鬆症と異なる点は、骨粗鬆症においては著明な骨量の減少と骨密度の低下が主な病態であり、そのために易骨折性となる。骨軟化症では骨量は減少しないが非石灰化骨の割合が増加し、骨が軟化し、成長障害や変形、疲労骨折様の偽骨折などをきたす。ただしDXA（dual energy X-ray absorptiometry：二重エネルギーX線吸収法）などの骨密度測定を行った場合、骨軟化症においては石灰化骨の量は減少しているため、骨粗鬆症と同様に骨密度の低下を示すが、これは骨量が減少していることを示しているわけではない。

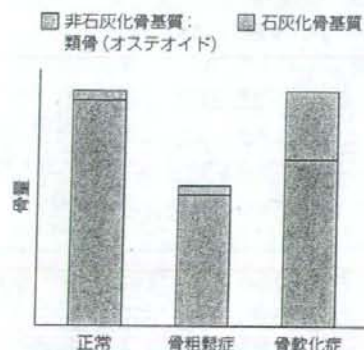


図1 骨粗鬆症と骨軟化症

骨粗鬆症は骨量の減少はあるが、石灰化骨と類骨の割合は正常骨と変わらない。骨軟化症では骨量の減少はないが、非石灰化骨（類骨）の割合は増加する。

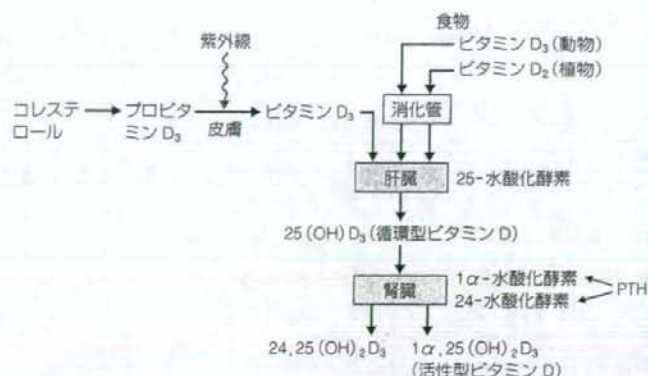


図2 生体内におけるビタミンDの代謝経路

ビタミンD代謝経路のどの段階において異常が生じても、カルシウム吸収や骨の石灰化に影響を与える。日光不足や消化器異常によりビタミンD欠乏型のくる病や骨軟化症をきたし、肝障害や腎障害においても同様に最終産物である活性型ビタミンD産生に障害を与え骨軟化症をきたす。

骨軟化症における石灰化障害の原因は多岐にわたるため、骨軟化症は症候名であり、診断や治療においてはその原因となる病態や疾患について十分に検討する必要がある。

成人における骨軟化症には、先天性骨代謝異常が継続する病から成人型の骨軟化症に移行したタイプのものや、腎機能障害や栄養障害など後天的にカルシウム、リンなどのミネラルの代謝異常や不足、ビタミンDの代謝障害をきたしたタイプがある。以前は栄養不足や日光不足に伴うくる病や骨軟化症が大部分を占めていたが、社会環境の進歩に伴い、現在ではこれらの古典的なくなる病や骨軟化症はほとんどみられなくなった。しかし、高齢社会とともに老人施設における日光障害や栄養障害が再び注目されるようになった。また、リン代謝調節の液性因子である線維芽細胞増殖因子23（fibroblast growth factor 23:FGF-23）の発見により、軟部腫瘍に伴う骨軟化症や家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病はFGF-23が原因の一つとしてあげられるようになり、成人における骨軟化症は再び注目される疾患となってきた。

病因・病態生理・分類

A. 骨軟化症, くる病の分類

くる病を含めた骨軟化症の最も基本となる病態は、骨基質における石灰化障害である。石灰化障害に最も関与するのはカルシウム、リンなどのミネラルの代謝異常とビタミンDによる影響である。図2にビタミンDの代謝経路を示した。くる病、骨軟化症の病態や分類を考えるうえで、ビタミンDを中心に考えるとわかりやすくなる。ビタミンDは食物中に微量に含有している代謝を調整する物質として発見された。植物性由来のビタミンDをビタミンD₂、動物性由来をビタミンD₃といい、いずれも肝臓において水酸化を受け、25(OH)D₃となる。食物だけでなく生体内においても紫外線により皮膚から産生され、同様に肝臓において25(OH)D₃となる。食物中のビタミンD不足や日光不足によりビタミンD欠乏性骨軟化症(くる病)が発生する。肝硬変などの肝障害を伴う場合は、肝臓における水酸化障害が起こり、治療において大量のビタミンD投与が必要となり、これらをビタミンD依存性骨軟化症(くる病)という。石灰化障害がリンの異常排泄による場合はビタミンDを投与してもくる病や骨軟化症は治癒しないため、ビタミンD抵抗性骨軟化症(くる病)と分類される(表1)。ビタミンDと関連しない、または原因不明の骨軟化症はその他に分類されているが、最近のFGF-23の発見に伴い、家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病(XLH)や腫瘍性低リン血症性骨軟化症(OHO)などはFGF-23異常に伴う骨軟化症として分類されていくと思われる。

B. ビタミンD欠乏性骨軟化症

骨が石灰化するためには血中において十分なカルシウム、リン濃度が維持される必要がある。それらの調整のためにビタミンDが必要である。食物摂取不足に伴うビタミンD欠乏性骨軟化症は、発達途上国や極端な栄養障害を除き一般の臨床においては認められなくなってきた。乳児では母乳栄養低体重児などにビタミンD欠乏によるくる病を認めることがある。成人では完全静脈栄養(total parental nutrition: TPN)や消化管障害に伴うビタミンDおよびカルシウム吸収障害によるビタミンD欠乏性骨軟化症を認めることがある。

表1 骨軟化症, くる病の分類

1. ビタミンD欠乏による骨軟化症	a. 栄養性ビタミンD欠乏 b. 日光曝露不足 c. ビタミンD吸収低下 d. 吸収不全症候群(スプルー症候群, 小腸切除, 胃切除後骨軟化症, Crohn病, 胆汁分泌不全, 胆汁分泌不全)
2. ビタミンD活性化障害	a. ビタミンD依存症I型 b. 薬剤性(抗痙攣薬投与) c. 慢性腎不全, ネフローゼ, 腎性骨異常症 d. 肝不全(肝硬変, 先天性胆道閉鎖)
3. ビタミンD受容機構の障害	a. ビタミンD依存症II型
4. リン再吸収障害による腸管異常	a. 家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病(XLH) b. Fanconi症候群 c. 尿細管性アシドーシス
5. その他	a. 腫瘍性低リン血症性骨軟化症 b. 低フォスファターゼ症 c. 微量金属によるくる病・骨軟化症

わが国では胃潰瘍などにも積極的に胃切除術が施行されていたこともあり、中高年以降の骨痛を伴う症例には骨軟化症を中心とした胃切除後症候群を考慮する必要がある。胃全摘より胃全摘で発生しやすく、Billroth I法よりII法のほうが発生しやすい。胃切除後直ちに骨軟化症が現れるのではなく、十年以上経過後にこれらの骨障害が認められるようになるので注意が必要である。

C. ビタミンD活性化障害に伴う骨軟化症

ビタミンDは経口もしくは皮膚において産生された後、肝臓および腎臓において活性化され、生物活性のある活性型ビタミンDに転換される。肝臓や腎臓の障害において、これらの活性化の機序が障害されると活性型ビタミンDは減少し、骨における石灰化障害が生じる。乳幼児では遺伝性疾患であるビタミンD依存症I型(vitamin D dependent rickets type I: VDDR I) (OMIM 264700)が知られている。成人では肝硬変や慢性腎不全に伴うビタミンD活性化障害が知られている。薬物投与、とくに抗痙攣薬では肝臓における薬物代謝酵素である混合機能オキシダーゼ(mixed function oxidase)が誘導され、ビタミンDの水酸化が抑制される。慢性腎不全では腎尿管でのビタミンD活性化障害をきたし、活性型ビタミンD低値に伴う上皮小体ホルモン(parathyroid hormone: PTH)産生促進を誘発し、

複雑な骨病変をきたす。ビタミンD低下に伴う骨軟化症とPTH高値による線維性骨炎が加わり、治療に用いられているアルミニウムによる骨軟化症、PTH不感応に伴う不動性骨 (adynamic bone) などの複雑な組織像を呈し、腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy) と総称されている。

D. ビタミンD受容機構障害に伴う骨軟化症

ビタミンDの代謝経路に異常はなく、活性型ビタミンDの濃度にも異常ないが、標的器官の不応性により生じるくる病・骨軟化症をビタミンD依存症II型 (vitamin D dependent rickets type II: VDDR II) (OMIM 277440) と称する。常染色体劣性遺伝を示すが、症状の程度に差があり、病因が単一でないことが示唆されている。

E. 腎尿細管におけるリン再吸収障害に伴う骨軟化症

ビタミンD欠乏性くる病の減少に伴い、現在ではこのタイプのくる病・骨軟化症が最もよく認められる。大量のビタミンD使用でも治療できないことから、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症といわれる。家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病 (X-linked hypophosphatemia: XLH) (OMIM 307800) は伴性優性遺伝を示し、わが国では散発例も多数認められている。著明な低リン血症とくる病症状を示す。成人期以降も継続し、骨軟化症症状を呈する。

尿細管自体の障害によりアシドーシスを生じ、アシドーシスの補正によるカルシウム、リンの喪失が生じ骨軟化症になる尿細管アシドーシスもこの範疇に入る。遠位尿細管型と近位尿細管型がある。近位尿細管型は HCO_3^- 再吸収障害によるものと、ブドウ糖、アミノ酸、リン、 HCO_3^- などの広範な吸収障害に伴うFanconi症候群とがある。

F. その他

腫瘍性低リン血症性骨軟化症 (oncogenic hypophosphatemic osteomalacia: OHO) が代表的なものである。成人に発症し、骨や軟部組織の間葉系腫瘍に伴って発症する。ほとんどが良性腫瘍であるが、悪性腫瘍に伴う症例も報告されている。近年FGF-23との関係が報告されるようになり、その成因に

つきいろいろと検討されるようになった。腫瘍を発見し切除することが唯一の治療である。

低フォスファターゼ症に伴うくる病・骨軟化症は常染色体劣性遺伝を示すまれな遺伝性疾患である。骨病変の発症が早期であればあるほど重症度は高い。成人型では中高年に発症し、脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部の偽骨折を伴うことが多い。

臨床症状

A. くる病症状 (図3)

骨における石灰化障害は、成長軟骨板が残存する思春期前と骨端線が閉じた成長終了後の成人期とでは大きく異なる。乳幼児期に骨の石灰化障害が生じると、発育の速い部位に骨病変が生じやすく、1歳未満では頭蓋骨、前腕骨遠位部、肋骨などに障害が出やすい。軟骨の石灰化障害も加わり、骨の発育障害、変形 (下肢のO脚変形)、肋軟骨の結節状腫脹 (肋骨念珠 (rachitic rosary))、横隔膜附着部の肋骨の陥凹 (Harrison 溝)、手関節の紡錘状腫大、歯牙形成障害、頭蓋癆などが生じる。低カルシウム血症に伴う筋力の低下、筋緊張の低下がみられ、結果として処女歩行の遅延や歩行障害が発生する。

B. 骨軟化症 (図4)

乳幼児期と比較すると、成人において発症する骨軟化症はカルシウム代謝が緩徐に行われるために (年間5%程度)、発症してから症状が出現するまでに数年かかることが多い。低カルシウム血症による筋力の低下が比較的初期に生じる臨床症状である。近位筋優位の筋力低下をきたし、起立時に膝に手を添えて立ち上がる登攀性起立 (Gowers 徴候) は代表的な症状である。あひる歩行 (waddling gait) や跛行を生じる。軽症の場合は不定愁訴に近い腰痛を生じる。歩行などの荷重に伴う腰痛が出現しやすくなる。重度になると全身の骨痛を伴い、大腿骨、肋骨、骨盤骨、肩甲骨などに偽骨折を生じるようになり、それらの部位の自発痛と圧痛をきたすようになる。脊椎は楔状変形や魚椎変形をきたし、その部位の自発痛と圧痛を伴う。

乳幼児期に発症し、成人期に至った症例では、低身長や下肢骨の内反・外反変形、股関節の内反・外反変形を伴う。



図3 くる病の臨床症状

成長障害、頭蓋禿、歯牙欠損、慢性咳嗽、鳩胸、脊椎後弯、肋骨念珠、肋骨の外方張開、肋骨の拡大、腹部膨満、内反股、内反膝などがみられる。



図4 骨軟化症の臨床症状

全身の筋力低下、筋緊張の低下、体重減少、さまざまな程度の骨痛、四肢の軽度の彎曲、脊椎の円背などがみられる。

表2 骨軟化症の各病型による血液生化学検査

病型	Ca	P	ALP	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
ビタミンD欠乏性	↓	↓	↑	↓	N/↓
腎不全	↓	↑	↑	N	N
VDDR I	↓	↓	↑	N/↑	↓
VDDR II	↓	↓	↑	N/↑	N/↑
XLH	N	↓	↑	N	N
Fanconi 症候群	↓/N	↓	↑	N	↓/N
尿細管性アシドーシス	↓/N	N	↑	N	N
腫瘍性	N/↓	↓	↑	N	↓

N: 正常

(橋本 淳, 今日の整形外科治療指針, 第4版, 医学書院, 2000, p.259.2)

画像および検査所見

臨床症状, 血液生化学検査, X線像などが骨軟化症の診断において必要となる。確定診断は骨生検による病理診断である。

A. 血液生化学検査 (表2)

骨粗鬆症と骨軟化症の最も異なる点は、骨粗鬆症においては骨代謝マーカーの異常を除き、血液生化学検査においては異常を示さないが、骨軟化症にお

いては血液生化学検査において著明な変化を示す。一般的な検査において、血清カルシウム値、血清リン値は低下する場合が多く、特徴的な変化として血清アルカリフォスファターゼ値は高値を示す。X連鎖性低リン血症性ビタミンD抵抗性骨軟化症ではカルシウム値は正常のことが多く、リン値は異常低値を示す。ビタミンD代謝産物はビタミンD欠乏性骨軟化症と比較すると正常範囲内のことが多い。25(OH)D₃および1,25(OH)₂D₃の測定はVDDRのタイプの鑑別においても有用である。骨代謝マーカーでは、骨芽細胞機能の亢進と類骨形成の亢進により、形成マーカーである骨型アルカリフォスファ



図5 骨軟化症の両大腿骨X線像

両大腿骨骨幹部に典型的なLooser zone (骨改変層, 偽骨折, Milkman's pseudofracture) を認める。

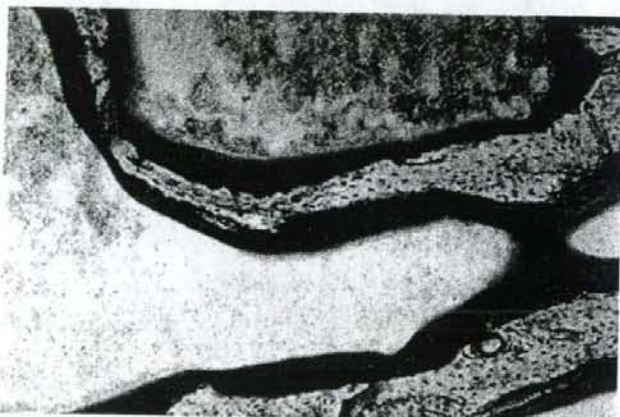


図6 骨軟化症の腸骨骨生検による非脱灰骨組織像 (Villanueva染色, 弱拡大)

典型的な骨軟化症の骨病理組織像である。非石灰化骨は濃い緑色を呈し、骨梁のほとんどは類骨に覆われている。類骨の厚さも50 μm 以上となっている。

ターゼ (BAP), I型プロコラーゲンC末端ペプチド (PICP), オステオカルシンは高値を示す。それに比べて骨吸収マーカーは高値を示さない。腎不全に伴う骨軟化症では腎機能障害に伴う血清尿素窒素値, クレアチニン値の高値, Fanconi症候群ではアミノ酸尿, 糖尿, 尿pHが参考となる。

B. 画像所見

X線像では骨全体の透過性は亢進している。骨粗鬆症のように骨梁がシャープに見えるような透過性の亢進ではなく、海綿骨においては全体に骨梁がぼやけるような透過性の亢進像であり、皮質骨では骨

粗鬆症のように菲薄化するのではなく、顆粒状陰影を伴う透過性の亢進である。椎体は骨粗鬆症では楔状, 扁平状, 魚椎変形など多様な変形をきたすが, 骨軟化症では魚椎変形が多くの椎体に一様に認められるのが特徴的である。

四肢の長管骨, 坐骨や恥骨などの骨盤骨, 肩甲骨, 肋骨などに骨折のような線状の透亮像を認める。これをLooser zone (骨改変層, 偽骨折, Milkman's pseudofracture) と称しており, 骨軟化症における特徴的なX線像である (図5)。

重度の骨軟化症においては骨盤はハート型に変形する。くる病から継続して骨軟化症に移行した症例では, 四肢骨の短縮や大腿骨, 下腿骨における内反・外反変形, 股関節や膝関節では内反股, 内反膝変形が残存する。

C. 骨組織像

確定診断は骨の病理組織診断である。通常の骨組織検査を行うと脱灰操作が入るため, 診断に必要な類骨の検出が不可能になる。病理診断を行うときには, 非脱灰硬組織を作製して病理診断を受ける必要がある。非脱灰標本では, 図6で示したように骨軟化症においては類骨の厚さは30 μm 以上となり, 骨表面に占める割合も70~90%になる。テトラサイクリン二重標識を行うと, 標識されない類骨層がみられる。

治療

骨軟化症の各病型により異なるため, それぞれの病型に応じた治療法を選択する必要がある。

A. ビタミンD欠乏性骨軟化症

活性型ビタミンD剤 ($1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ 剤) 1~4 μg を血清カルシウム値 11 mg/dL 以下, 血清リン値 3 mg/dL 以上にコントロールしながら, カルシウム剤とともに投与する。1,25(OH) $_2\text{D}_3$ 剤では $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ 剤の半量投与する。日光などに当たるようにする。骨痛は治療開始から数か月単位で比較的早期に改善する。Looser zone も半年から1年で消失する。

B. ビタミンD 活性化障害に伴う骨軟化症

抗痙攣薬に伴う骨軟化症では活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を1~4 μg 投与する。

慢性腎不全に伴う場合はより微量による投与が必要となる。通常、活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を0.25~2 μg 投与する。リン高値を伴っている場合が多いので、大量の活性型ビタミンD 剤投与は高カルシウム血症や高リン血症を増悪させ、異所性石灰化を助長することになる。

VDDR I では活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を1~4 μg 投与する。

C. ビタミンD 受容機構障害に伴う骨軟化症

VDDR II では大量のビタミンD 投与が必要となる。活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を60 $\mu\text{g}/$ 日まで投与することがあるが、治療効果が得られにくいことがある。内服治療に反応しない場合は、カルシウムの点滴投与も行われる。

D. 腎尿細管におけるリン再吸収障害に伴う骨軟化症

家族性低リン血症性ビタミンD 抵抗性骨軟化症の場合は活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を1 μg 投与すると同時に中性リン製剤 (自ら調合する必要がある) 1~3 g を分割してできる限り分散して投与する。

Fanconi 症候群では、アシドーシスに対してクエン酸、重炭酸によるpHの補正を行う。活性型ビタミンD 剤 ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 剤) を2~4 μg 投与する。中性リン製剤も1~2 g 投与する。

E. 腫瘍性低リン血症性骨軟化症

ビタミンD 剤やリン製剤投与でも改善することではなく、腫瘍を発見し摘出するのが唯一の治療である。最近、PET スキャンや全身MRIによる腫瘍の検索が試みられている。

合併症と予後

ビタミンD 欠乏性骨軟化症は活性型ビタミンD 剤の治療に非常によく反応し、適切な投薬を行うことにより、急速に症状や骨病変の改善が得られ、予後も良い。したがって、より早期にこの病態を発見することが重要である。中高年以降に発症した場合は骨粗鬆症と混同されることがあるので注意が必要である。胃切除により生じた骨軟化症は、症状の改善後も原因が改善されていないため、持続的なビタミンD 投与が必要である。

VDDR I は比較的治療に反応し、継続して治療することにより、骨障害を避けることができるが、VDDR II は治療に抵抗性であり、注意深く血液生化学検査を行い、治療を継続することにより骨障害を予防する。家族性低リン血症性骨軟化症やFanconi 症候群では骨病変を改善させることは困難であるが、適切な薬剤によるコントロールにより、骨病変の悪化は防ぐことができる。

腫瘍性低リン血症性骨軟化症では腫瘍の発見が予後を左右する。通常、皮下などの軟部組織に発生した場合は容易に摘出できるが、重要臓器に発生した場合は、摘出に困難な場合がある。悪性腫瘍に合併している場合は腫瘍による予後も影響する。

骨軟化症は進行が緩徐であることから、早期に発見することにより外科的手術を必要とする重篤な骨変形を避けるようにしなければならない。

(楊 鴻生)

参考文献

1. 小野妙子, 清野佳紀. 骨軟化症・くる病. 坂根 剛, 森井浩世 編. 最新内科学大系73. 骨疾患. 東京: 中山書店; 1995. p.251-71.
2. 橋本 淳. 骨軟化症. ニノ宮節夫ほか編. 今日の整形外科治療指針. 第4版. 東京: 医学書院; 2000. p.257-9.
3. 稲松 登ほか. くる病と骨軟化症. 胃切除後骨軟化症. 家族性低リン血症性くる病. 中野謙吾 編. 代謝性骨疾患. 東京: 羊土社; 1989. p.140-68.
4. Parsons V. Rickets, osteomalacia. In: A Color Atlas of Bone Disease. London: Wolfe Medical; 1980. p.39-44.
5. 山下武美. FGF23の同定と作用. 腎と骨代謝 2005; 18: 91-7.
6. 岸本英彰. くる病. 骨軟化症. 山内裕雄ほか編. 今日の整形外科治療指針. 第3版. 東京: 医学書院; 1995. p.192-4.