

<p>Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävendahl L,</p>	<p>Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets</p>	<p>J Clin Endocrinol Metab</p>	<p>101</p>	<p>394-415</p>	<p>2016</p>
<p>Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T</p>	<p>Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society</p>	<p>J Bone Miner Metab</p>	<p>33</p>	<p>467-473</p>	<p>2015</p>
<p>Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T</p>	<p>Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society</p>	<p>Endocr J</p>	<p>62</p>	<p>665-671</p>	<p>2015</p>

Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T	Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment	Endocr J	62	811-816	2015
Tanaka KI, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Ishikawa N, Maruyama R, Sugimoto T	Vitamin D-mediated hypercalcemia in multicentric Castleman's disease.	J Bone Miner Metab.	In press		2015
Takeuchi Y, Kuroda T, Sugimoto T, Shiraki M, Nakamura T.	Renal Phosphate Reabsorption is Correlated with the Increase in Lumbar Bone Mineral Density in Patients Receiving Once-Weekly Teriparatide.	Calcif Tissue Int.	98	186-192	2016
石井角保	指定難病となった甲状腺ホルモ ン不応症	日本甲状腺学 会雑誌	第 6 卷	104-108	2015
福本誠二、大菌恵一、 道上敏美、皆川真規、 岡崎亮、杉本利嗣、竹 内靖博、松本俊夫、一 般社団法人日本内分泌 学会、日本骨代謝学会 、厚生労働省難治性疾 患克服研究事業ホルモ ン受容機構異常に關す る調査研究班	くる病・骨軟化症の診断マニユ アル	日本内分泌学 会雑誌	91(Suppl)	1-11	2015
竹野歩、金沢一平、杉 本利嗣、仁科雅良	活性型ビタミンD製剤過剰投与 による高Ca血症を認めた1例	救急医学	39	1131-1135	2015

## V.研究成果の刊行物・別刷り

Keyword

# 5 くる病・骨軟化症

欧文表記:rickets / osteomalacia

## 病態

くる病は骨・軟骨の石灰化障害によって引き起こされる小児疾患で、成長軟骨帯の開鎖以前の成長期に発症する。成人においては、骨石灰化の障害により類骨が増加した状態を骨軟化症とよぶ。

一方、骨粗鬆症は、石灰化骨と類骨の比率を維持しながら骨全体の量が低下した状態で、骨石灰化障害は病態の主体ではない。

## 原因

原因としては、カルシウム (Ca) ・リンの両方が不足するビタミンD作用不足と、慢性的な低リン血症が主因である遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症、腫瘍性骨軟化症に大別される<sup>1)</sup>。

このうちビタミンD欠乏症が最大の原因である。その他、ビタミンD依存症I型 (1 $\alpha$ 位水酸化酵素異常症)、ビタミンD依存症II型 (ビタミンD受容体異常症⇒第2部6章 Keyword 3)、薬剤 (ジフェニルヒグントインなど) による代謝障害などが原因となる。腎尿管機能異常による慢性的リン喪失も原因となる。FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症には、X連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症、腫瘍性骨軟化症、含糖酸化鉄投与などが含まれる。

## 発症メカニズム

骨は、骨芽細胞によって産生されたI型コラーゲンを中心とした骨基質タンパク質に、Caとリンの結晶であるヒドロキシアパタイトが沈着することによって石灰化される (⇒第2部2章 Keyword 2)。成長軟骨帯においては、定期的に配列・分化した軟骨細胞が石灰化し、それが骨に置換される。この、軟骨

あるいは骨における石灰化障害により発症する。

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症はFGF23 (⇒第2部3章 Keyword 3) の過剰作用によって惹起される。FGF23は主に骨組織の骨細胞、骨芽細胞に発現し、ホルモンとして腎臓の尿細管に作用し、近位尿細管におけるIIa型、IIc型ナトリウム-リン共輸送担体の発現を抑制することにより、リンの再吸収を減少させる。さらに、FGF23は1 $\alpha$ 位水酸化酵素の発現を抑制し、不活性化酵素である24位水酸化酵素の発現を誘導することにより、血中1,25(OH)<sub>2</sub>D値を低下させ、腸管でのリンの吸収を抑制する。FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症では、FGF23が高値となり、慢性的に低リン血症となることで、発症する<sup>2)</sup>。

## 診断

### くる病

くる病の診断は、単純X線像、生化学所見、臨床症状によって行われる。X線検査では長管骨骨幹端の杯状陥凹、横径拡大、毛羽立ちが特徴的である (図)。臨床症状として成長障害、関節腫脹、O脚・X脚などの下肢変形、跛行、脊柱の弯曲、肋骨念珠、横隔膜附着部肋骨の陥凹、病的骨折などがある。

### 骨軟化症

骨軟化症の診断も、生化学所見、臨床症状、画像所見によってなされる。血中骨型アルカリホスファターゼ (ALP) 血症、骨痛、筋力低下は特徴的で、一部の症例を除いて、慢性低リン血症を認める。胸郭の変形 (鳩胸)、脊柱の変形を認めることがある。骨密度の低下 (若年成人平均値 (YAM) の80%未満)、単純X線像でのLooser's zone (偽骨折)、骨シンチグ

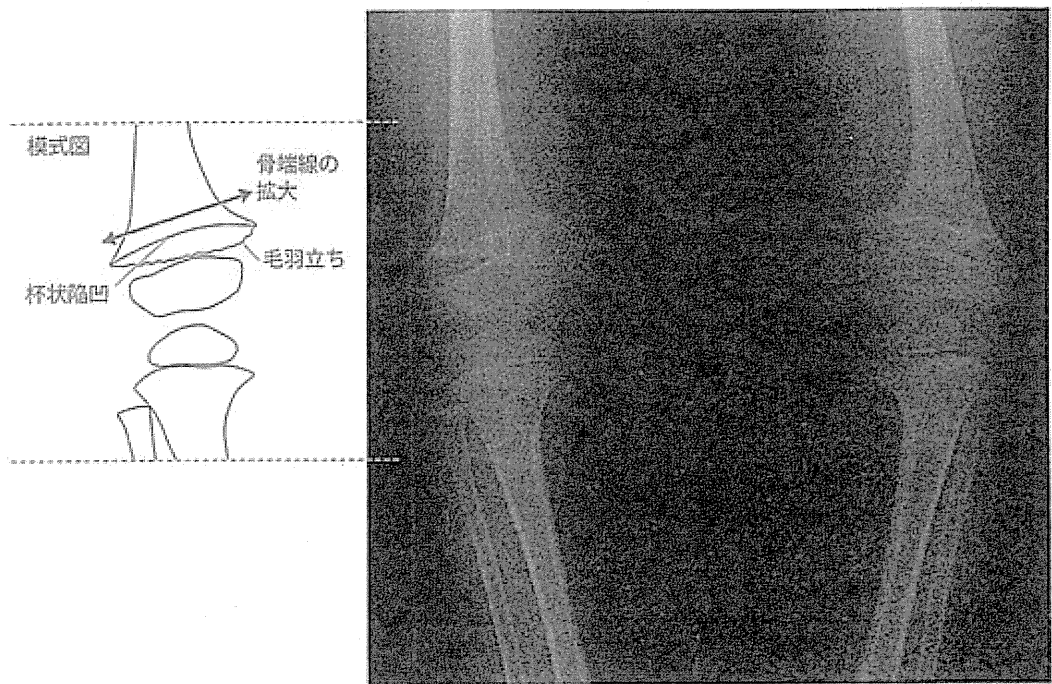


図 くる病の骨X線像

ビタミンD欠乏性くる病の患者の、膝関節周囲の骨X線写真。大腿骨遠位端、脛骨近位端、腓骨近位端などに、杯状陥凹(cupping)、毛羽立ち (fraying)、骨端線の不整、横径拡大 (flaring)、内側への彎曲など、くる病に特徴的な変化がみられる。

ラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込みを認めることが多い。

骨軟化症の除外疾患として、がんの多発骨転移、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症がある。

#### 原因診断

原因診断として、ビタミンD欠乏症は、低リン血症もしくは低Ca血症、または両方、高ALP血症、血中副甲状腺ホルモン(PTH)高値、血中25OHD低値を認める。

小児では、血中25OHD濃度が20 ng/mL未満でくる病をきたしうるが、15 ng/mL未満がより確実なビタミンD欠乏と考えられる〔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 ([http://jspe.umin.jp/medical/files/\\_vitaminD.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/_vitaminD.pdf))〕<sup>2)</sup>。ビタミンD欠乏が低リン血症性くる病などに共存する場合もあり、他の疾患を除外することにより、ビタミンD欠乏性くる病と確定診断できる。成人においては、血中PTH濃度が増加し始める30 ng/mL前後未満はビタミンDが不足しているとす

る報告もある<sup>3)</sup>。

#### FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、慢性的な低リン血症にもかかわらず、血清FGF23が高値を示す病態で、FGF23は30 pg/mL以上と報告されている<sup>4)</sup>。遺伝性のなかで最も頻度が高いのがX連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症(XLH)で、伴性優性遺伝形式をとるが孤発例も散見される。腫瘍性骨軟化症は腫瘍随伴症候群の1つで、腫瘍からFGF23が産生され、骨軟化症を引き起こす。

#### 治療

ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症において、わが国ではアルファカルシドール(1 $\alpha$ OHD)約0.1  $\mu$ g/kg/日が使用され、血液検査の改善とともに減量する。成人のビタミンD欠乏症では0.5~1.0  $\mu$ g/日を投与する。海外では成人のビタミンD欠乏症に対して天然型ビタミンDが800~2,000単位/日投与される。治療の際は、まず、PTHを正常化することを目

標とする。アルファカルシドールの過剰投与による高Ca血症や腎石灰沈着症のリスクとなる高Ca尿症をきたさないように注意しながら、投与量を調節する。また、Ca摂取が不足している場合はCaも投与する。

XLHは活性型ビタミンDと中性リン製剤で治療を行う。活性型ビタミンDはアルファカルシドール(1 $\alpha$ OHD) 0.05  $\mu$ g/kg/日(1~1.5  $\mu$ g/日)で開始する。リンは1日4~5回の分服が望ましく、リンとして20~40 mg/kg/日(1 g/日)で開始する。二次性副甲状腺機能亢進症のリスクを考慮し、成人では活性型ビタミンDをリンより先行させる。

腫瘍性骨軟化症で腫瘍が同定できれば切除によっ

て完治する。腫瘍が切除できない場合はXLHと同様に、中性リン製剤と活性型ビタミンD製剤を投与する。

(大園恵一)

#### 文献

- 1) Elder CJ & Bishop NJ : Lancet, 383 : 1665-1676, 2014
- 2) Fukumoto S : Curr Opin Nephrol Hypertens, 23 : 346-351, 2014
- 3) Wagner CL & Greer FR : Pediatrics, 122 : 1142-1152, 2008
- 4) Okazaki R, et al : J Bone Miner Metab, 29 : 103-110, 2011
- 5) Endo I, et al : Bone, 42 : 1235-1239, 2008

② 処方例) 下記のいずれかを用いる。

- 1) アフィニトール錠 (5mg) 1回2錠 1日1回 患者状態により適宜減量
- 2) スーテントカプセル (12.5mg) 1回3カプセル 1日1回
- 3) ザノサー注 1回500mg/m<sup>2</sup> 1日1回 5日間連日点滴静注 37日間休薬
- 4) ザノサー注 1回1,000mg/m<sup>2</sup> 1週間ごとに1日1回 点滴静注。

(2)~(4)は患者状態により適宜増減)

2. NEC 腺NECでは病理学的にも臨床的にも類似している肺小細胞癌の治療に準じてシスプラチン+イリノテカン療法やシスプラチン+エトポシド療法が行われている。

■ 専門医へのコンサルト

・機能性NETが疑われた場合には専門医へコンサルトを行う。

■ 患者説明のポイント

・インスリノーマでは角砂糖の携行など低血糖症状時の対応について説明する。腺NETはMEN1に合併することがあり、診断された場合には患者家族もMEN1鑑別のため医療機関を受診することが望ましい。

は切除が行われる。治療手術でなくても内分泌症状を改善する目的の減量手術も行われる。

④ 薬物療法

内分泌症状の治療と腫瘍無増大期間の延長の目的でソマトスタチンアナログが用いられる。内分泌症状の改善にはオクトレオチド(サンドスタチン)が用いられ、内分泌症状改善には皮下注製剤で開始し、デポ製剤(サンドスタチンLAR)に移行する。サンドスタチンLARは初回筋注後2週間は血中濃度が低いので皮下注製剤を併用する。経過中の内分泌症状の悪化に対して皮下注製剤を追加することもある。特異的症候に対し、対症的薬物療法も行われる。

② 処方例) 1)より開始し、2)に移行する。(2)の初回投与から2週間は1)を併用する。

- 1) サンドスタチン注 1回100μg 1日3回 皮下注 連日
- 2) サンドスタチンLAR注 1回30mg 1週間 筋注

⑤ カルチノイドクリーゼの予防と治療

カルチノイドクリーゼは、腫瘍への直接刺激(生検、ベッドサイドや手術中の触診)や、麻酔導入、化学療法、肝動脈塞栓術、心理的、身体的ストレスをきっかけにして起こり、発赤、下痢、頻脈、不整脈、血圧変動、気管支れん縮、精神症状を呈する緊急症で、治療が奏効しない場合は予後不良である。

発症予防が重要で、手術や検査などの手技や麻酔では術前にオクトレオチドを使用(300μg皮下注)して発症予防をする(気管支由来の神経内分泌腫瘍以外では標準的に行われる。予防投与は保険適用外)。術中の発症に備えてオクトレオチドを用意しておく。発症時は補液のみで回復することは少なく、一方でカテコールアミンやカルシウム製剤の使用により症状が悪化することがあるので(これらでホルモン分泌がさらに促進される)、血圧低下に対し血漿を輸注し、オクトレオチド(300μg)の静注とそれに続く持続点滴(50-150μg/時)にて治療する。

カルチノイド症候群

carcinoid

高野幸路 北里大学准教授・内分泌代謝内科学

病態と診断

① 病態

消化管神経内分泌腫瘍(主に中腸由来)と一部の非腸管神経内分泌腫瘍からセロトニン、タキキニンなどのホルモンが分泌されて起こる特徴的な症候群で、発作性の発汗を伴わない皮膚紅潮(dry flush)、下痢、腹痛などの消化器症状、喘鳴、ペラグラ様皮疹、右心不全などを経時的に発症する。

② 診断

蓄尿によるセロトニンの尿中代謝産物(5-HIAA)の測定とクロモグラニンA(保険未収載)の測定が有用であるが一部の食物で偽陽性になる。原発の局在と転移の探索に、超音波、CT、MRI、シンチグラフィが用いられる。

治療方針

治療の目的は内分泌症状によるQOL低下を防ぎ、腫瘍の進展とホルモン過剰で起こる合併症による生命予後の悪化を防ぐことである。可能なら切除手術が第1選択である。切除可能な肝転移について

骨粗鬆症(内科)

osteoporosis

杉本利嗣 島根大学教授・内科学第一

④ 治療のポイント

・治療の目的は骨折の防止であり、骨折防止を含めた早期診断と治療介入が重要である。

原発性骨粗鬆症をきたす疾患の除外と脆弱性骨折歴の確認が重要である。

- 骨折防止効果が立証された薬剤を、患者の年齢、骨折リスク、病態に応じて選択する。
- 治療は長期に及びることから、薬剤による有害事象出現の可能性にも配慮する。

病態と診断

骨粗鬆症は、骨密度の低下と骨質の劣化により骨強度が低下し、骨折リスクが高くなる疾患である。骨質を規定する因子として、微細構造、コラーゲン性状などが挙げられるが、骨質の正確な評価は現状では難しく、臨床的骨折リスク因子の評価や骨代謝マーカー測定により、骨強度の低下を推定する。骨折リスク因子として、骨密度、加齢、脆弱性骨折歴、喫煙、過度のアルコール摂取が重要である。

本症は原発性とステロイド性など原因の明らかな続発性に大別される。

原発性の診断は、①椎体または大腿骨近位部骨折歴、②他の部位の脆弱性骨折歴を有し、骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 未満、③脆弱性骨折歴がなく、骨密度が YAM の 70% 以下または T 値 -2.5 SD 以下、のいずれかを満たすことで下される〔「原発性骨粗鬆症の診断基準」(2012 年年度改訂版) 参照〕。

続発性では「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014 年改訂版」が策定されている。また糖尿病などの生活習慣病では骨質劣化による骨脆弱性の亢進が存在するため、骨折リスクの評価を積極的に行うことが推奨されている。

治療方針

骨折や合併症については整形外科疾患の章 (⇒ 132 頁、「骨粗鬆症」の項) を参照されたい。生活習慣では十分なカルシウム (Ca) とビタミン D の摂取、運動、日光への曝露を推奨する。また喫煙、アルコールの過量摂取を避けるよう指導するとともに、転倒予防にも配慮する。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」に記載されているように、骨粗鬆症と診断されなくても、骨粗鬆症と同程度の骨折リスクを有する骨量減少例にも薬物治療は適応となる。近年、骨折防止効果が立証された骨粗鬆症治療薬、そして作用機序や投与方法もさまざまな治療薬が次々と登場している。年齢、脆弱性骨折の有無、骨折リスク、病態に応じて薬剤を選択する。骨密度や骨代謝マーカーなどにより治療効果も評価する。

●既存骨折のない骨折リスクが軽度の例

①処方例) 下記のいずれかを用いる。

- 1) エビスタ錠 (60 mg) 1 回 1 錠 1 日 1 回
- 2) ビビアント錠 (20 mg) 1 回 1 錠 1 日 1 回
- 3) エディロールカプセル (0.75 μg) 1 回 1 カプセル 1 日 1 回 朝食後

●既存骨折のある骨折リスクが高度の例

②処方例) 1) - 3) のいずれかと 4) を併用する。

- 1) ボナロン錠 (35 mg)・経口ゼリー (35 mg) またはフォサマック錠 (35 mg) 1 回 35 mg 週 1 回 起床時
- 2) ベネット錠 (17.5 mg) またはアクトネル錠 (17.5 mg) 1 回 1 錠 週 1 回 起床時、もしくは ベネット錠 (75 mg) またはアクトネル錠 (75 mg) 1 回 1 錠 月 1 回 起床時
- 3) リカルボン錠 (50 mg) またはボノテオ錠 (50 mg) 1 回 1 錠 4 週に 1 回 起床時
- 4) アルファロールカプセルまたはワンアルファ錠 1 回 0.5 - 1.0 μg 1 日 1 回 朝食後

ビスホスホネート製剤の服用が困難、あるいは服薬アドヒアランス不良例には、5) または 6) に 4) の併用、もしくは 7) に 4) または 8) を併用する。

- 5) ボナロン注 (900 μg/バッグ) 1 回 1 バッグ 4 週に 1 回 点滴静注
- 6) ボンビバ注 (1 mg/シリンジ) 1 回 1 シリンジ 月 1 回 静注
- 7) プラリア注 (60 mg/シリンジ) 1 回 1 シリンジ 6 か月に 1 回 皮下注
- 8) デノタスチュアブル配合錠 1 回 2 錠 1 日 1 回 食後

骨折リスクが特に高い高齢者には、9) または 10) を単独で使用する。

- 9) フォルテオ注 1 回 20 μg 1 日 1 回 皮下自己注
- 10) テリボン注 (56.5 μg/バイアル) 1 回 1 バイアル 週 1 回 皮下注

ただし 9) は 24 か月、10) は 72 週までの投与制限がある。投与終了後は骨吸収抑制薬を用いた逐次療法が推奨される。

■専門医へのコンサルト

●疾患関連性の続発性骨粗鬆症が疑われる場合などには専門医にコンサルトする。

■患者説明のポイント

- 骨密度や骨代謝マーカーを用いて治療効果を説明することは、服薬アドヒアランスの向上につながる。
- 投与方法もさまざまな治療薬があり、患者とその家族のニーズにも配慮した薬剤選択も可能である。

12 内分泌



- ・経口のビスホスホネート製剤を使用時には、薬物の吸収促進と副作用防止のため、服薬後少なくとも30分間、臥床と食物摂取を控えるよう指示する。

#### ■看護・介護のポイント

- ・骨折発症機転として最も重要な転倒の防止に留意する。
- ・骨折の連鎖を防ぐことを目的とした骨粗鬆症治療は医師のみで実現可能なものではなく、看護師をはじめとした多職種による多面的な介入、すなわちリエゾン (liaison) サービスが注目されている。

#### ●服薬指導・薬剤情報

植松和子

- ・骨粗鬆症の治療目標は骨折の防止であり、直接的治療薬ばかりでなく骨折発生の原因となる転倒リスクに関連する睡眠薬、抗不安薬、降圧薬などについては使用状況、副作用の発現状況などを確認し、注意を促す必要がある

ビスホスホネート経口薬 (ボナロン、フォサマック、ベネット、アクトネル、リカルボン、ボノテオ)

- ・食道炎、食道潰瘍が報告されているため、服用時は立位または坐位で、約180 mLの水で服用し、30分は横たわらないことを指導する。
- ・上部消化管副作用の自覚症状である、食べ物が飲み込みにくい、胸やけ、飲み込むときの痛み、熱いもの・冷たいものがしみるなどの症状が続く場合は必ず受診するよう説明する。
- ・顎骨の壊死、骨髄炎が起こることがあるので、歯科受診の際はこの薬を服用していることを必ず伝えるよう指導する。
- ・1日1回製剤、週1回製剤、月1回製剤があり、服用方法、服薬状況については随時確認し、飲み忘れ、服薬中断を起こさないよう1人ひとりの生活習慣を考慮した飲み忘れ防止策などを説明、指導する。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 経口薬 (エビスタ、ビビアント)

- ・静脈血栓塞栓症の報告があり、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害などの症状が現れた場合はすぐに受診するよう指導する。
- ・ワルファリンとの併用時、プロトロンビン時間の減少が報告されており、必要に応じINRのモニタリングが必要である。

#### 注射薬

- ・ブラリア皮下注は多発性骨髄腫などに使用するランマークと同成分デノスマブの半量製剤であ

り、低カルシウム血症に十分注意する。治験と同様にカルシウム剤 (デノタスチュアブル)、ビタミンD製剤の併用が望ましい。

- ・低カルシウム血症治療・予防薬のデノタスチュアブルはかみ砕くか、口中で溶かして服用するよう説明する。
- ・副甲状腺ホルモン注射薬のフォルテオ皮下注キット、テリボン皮下注用の投与部位は、硬結などを避けるため毎回位置をずらして注射する。投与4-6時間後に一過性の血清Ca値上昇が現れることがある。悪心・嘔吐、便秘、筋力低下などの症状が現れた場合はすぐに受診するよう事前に説明する。

## 骨軟化症 (内科)

osteomalacia

鈴木教詞 盛岡保健衛生大学教授・内分泌・代謝内科学

### 病態と診断

#### ① 病態

- ・骨端線が閉鎖した成人で骨石灰化障害により骨強度の低下を示す。
- ・原因には低リン血症と、ビタミンD代謝障害 (ビタミンD欠乏、ビタミンD活性化障害、ビタミンD受容体異常) とがある。

#### ② 診断

- ・診断の契機は、骨折や骨痛・関節痛が多い。
- ・多発関節痛、骨痛を示す症例で、アルカリホスファターゼ値が高値の場合、骨軟化症を疑う。低リン血症を示す症例では血清FGF 23値の測定が診断に有用である (保険適用外)。
- ・単純X線写真での特徴的所見 (Looser zone など)、骨シンチグラフィでの多発集積などが参考所見となる。
- ・鑑別すべき重要な疾患として多発性骨髄腫がある。

### 治療方針

骨軟化症治療は、石灰化に必要な3つの要素 (カルシウム・リン・活性型ビタミンD<sub>3</sub>) を補充することである。一般的には低リン血症とビタミンD作用障害への対応が中心となる。

#### ① 低リン血症性骨軟化症

長期の低リン血症は石灰化障害を引き起こすが、特にFGF 23産生腫瘍による骨軟化症では長期に経口リン製剤の補充を必要とすることもある。

② 処方例) 1) 2) のいずれか、あるいは併用する。

- 1) ホスリボン配合顆粒 (リンとして 100 mg/包)  
1日 10-20包を 3-4回に分服
- 2) アルファロールカプセル (0.25・0.5・1.0 μg)  
またはワンアルファ錠 (0.25・0.5・1.0 μg)  
1回 1-4 μg 1日 1回 食後

●治療の変更の指標 リン製剤は、血清リン濃度 3.5 mg/dL を目指し増量するが、副作用の下痢のため増量が困難なことも多い。活性型ビタミンD製剤を併用する際には、高カルシウム血症と尿路結石に注意が必要である。

### ③ ビタミンD作用障害

ビタミンD抵抗性くる病の成人期ならびにビタミンD欠乏への対応を行う。活性型ビタミンDによる補充療法が主体である。

### ④ 処方例

- アルファロールカプセル (0.25・0.5・1.0 μg)  
またはワンアルファ錠 (0.25・0.5・1.0 μg)  
1回 1-4 μg 1日 1回 食後

●治療の変更の指標 ビタミンD中毒による高カルシウム血症と高カルシウム尿症を避けながら調節する。

## 乳腺腫瘍の診察手順

diagnostic procedures for breast lump

藤井公人 愛知医科大学講師・乳腺・内分泌外科

### 病態と診断

#### ① 問診

乳腺腫瘍を主訴とした患者の診察において、以下の問診が必要である。

- (a) 初めて腫瘍を触知した時期と、それ以降の腫瘍サイズの変化
  - (b) 乳頭異常分泌の有無
  - (c) 乳房への外科的処置の既往
- (a) または (c) は、腫瘍が悪性あるいは良性の増殖性腫瘍であるのか、炎症性変化に伴うものかを判断し、前者の場合は乳頭異常分泌の有無の評価が必要となる。c) は、乳癌の切除術や豊胸術などの情報を得ることを目的とする。

#### ② 触診

触診は以下のように進める。

- ①) 患者の体位は、仰臥位にて両上肢を挙上とし、肘の走行に合わせ、体の外側から正中側に向けて乳房を押しつつ引くように両手で触診を行う。
- ②) 腫瘍を触知した場合は、乳房を正面視し時計軸に従った位置、縦横2方向のサイズそして

腫瘍の乳頭側辺縁から乳頭までの距離 (NTD: nipple tumor distance) でその位置を表現し、同時に表面の性状、可動性、硬さも記載する。

- 3) 乳頭異常分泌の有無は、乳房全体を乳頭に向かって圧して確認する。
- 4) リンパ節の診察は、まず両上肢を挙上した状態で腋窩部を行い、次は上肢を下げて鎖骨上窩と頸部も触診する。

以上の具体例としては「右 2 時, 2×1.5 cm, NTD 2.5 cm, 整, 可動性良好, やや軟, 乳頭分泌: 漿液性, 腋窩, 鎖骨上リンパ節: 腫脹なし」などと記載される。

上記手順にて乳腺腫瘍を確認した場合、画像評価の目的で専門医への紹介が必要となる場合が多い。悪性腫瘍においては、初期段階では成長が比較的緩徐であるが、リンパ節転移を伴う状況では Stage II 以上となるため、早急な対応が必要となる。一方、良性炎症性疾患としては、授乳中における乳癌、乳腺膿瘍、脂肪壊死そして異物性肉芽腫が挙げられる。

### 治療方針

#### ① 脂肪壊死

交通事故の際のシートベルト圧迫などの外傷が原因となる。乳房には強い疼痛は認めず、壊死範囲が広い場合は、皮膚の引きつれや肥厚も伴う。腫瘍を形成する場合は、直径平均 2 cm で比較的境界明瞭となるが、触診のみでは乳房内の悪性腫瘍との鑑別が困難である。

#### ② 処方例

- ロキソニン錠 (60 mg) 1回 1錠 1日 3回 毎食後 7日間

2次感染は少ないので、疼痛管理を中心に行う。

#### ③ 異物性肉芽腫

代表的なものとしてシリコン肉芽腫が挙げられる。シリコンを乳房内に直接注入することやシリコンバッグの破綻により発症する。硬い腫瘍を乳房内に形成し、皮膚面にも硬結を触知する場合がある。またシリコン乳腺炎を発症すると、乳房全体の硬化性変化、乳頭陥入などの変化が起こるため悪性腫瘍の早期診断が困難となる。

#### ④ 専門医へのコンサルト

・腫瘍を形成しないが乳房全体の発赤として発症する炎症性乳癌を含め、明らかな炎症性変化と確定診断ができる場合を除いては、乳腺外科へのコンサルトを行う。

骨疾患

## 9. 骨粗鬆症

杉本利嗣

骨粗鬆症は複数の遺伝素因と環境因子の組み合わせ、相互作用により発症する代表的多因子疾患である。治療目的である骨折を予防するために、骨折リスクを評価し早期からの治療介入の重要性が提唱されており、治療薬の開発も進展している。しかし先制医療を実現していくには、骨粗鬆症、骨折発症のリスクにかかわる遺伝素因の解明、発症を予測する新規バイオマーカーの開発が不可欠である。また医療経済面から、費用対効果の検証も要求される。骨粗鬆症、骨折リスクの高い対象を効率よく発症前に抽出でき、適切な医療を提供できれば、効率的な骨折の防止が可能となり、健康寿命の延伸に確実につながる。

### はじめに

超高齢社会を迎え、健康寿命の延伸、介護予防が特に重要な課題となっている。また急速に少子高齢化が進む本邦では、医療費そして介護の需要と費用が急速に増加し、これらの負担の高騰にどう対処するかも大きな社会問題となってきた。寝たきりと要介護の主要な要因として、骨粗鬆症に起因する骨折があげられる。本稿では、先制医療の実現が期待される疾患の1つである骨粗鬆症を取り上げ概説する。

### 1 骨粗鬆症の社会的現状

#### 1) 骨粗鬆症患者数、骨折有病率・発症率

骨粗鬆症患者数は1,280万人（男性300万人、女性980万人）と推計されている。また大腿骨近位部骨折発症数は約17～18万人と推計され、国際的視点から見ると、本邦の発症率は欧米に比して低いといえる。しかし最近、欧州、北米、豪州などでは発症率が低下

してきているのと対照的に、本邦では増加の一途をたどっている。椎体骨折は最も頻度の高い骨粗鬆症性骨折であり、欧米に比して有病率、発症率が高いことが知られている。70歳代前半の25%、80歳以上の43%が椎体骨折を有する。しかも70歳以降では、その半数以上が複数個の骨折を有するという。

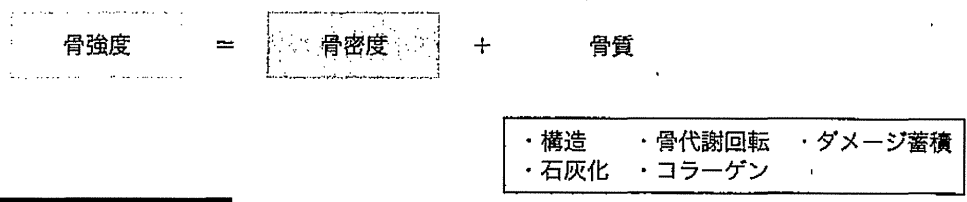
#### 2) QOL、生命予後

骨粗鬆症は関節リウマチと同程度に生活機能やquality of life (QOL) を低下させる疾患と認識されている。大腿骨近位部骨折は直接的に日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の低下や寝たきりに結びつき、生命予後を悪化させる。実際、本邦における調査において、骨折前にADLが自立していた症例は87%であったが、骨折1年後には50%に低下していたという。また骨折者の少なくとも10%は骨折後1年で死亡する。一方、椎体骨折も、QOL低下の原因となり、個数が増えるに従って、より低下する。骨折による疼痛、ADLの制限に加え、脊柱変形に続発して生じる逆流性食道炎、心肺機能低下などは間接的に

Osteoporosis

Toshitsugu Sugimoto : Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine (島根大学医学部内科学講座内科学第一)

**骨強度**



**骨折リスクの臨床的指標**

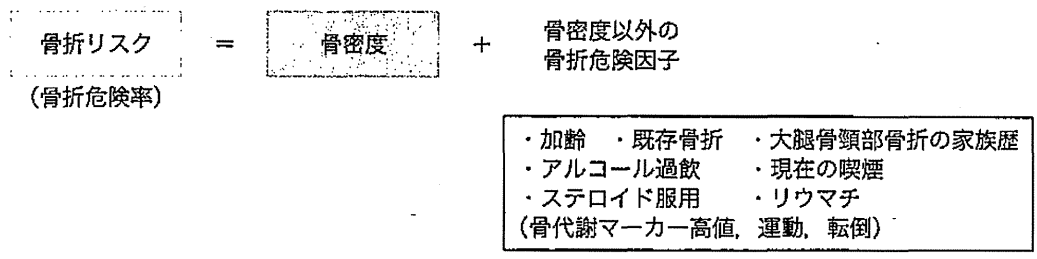


図1 骨粗鬆症，骨折リスクを評価する臨床的指標

骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり，骨質を規定する因子として，構造（海綿骨微細構造，皮質骨形態など），骨代謝回転，ダメージ蓄積，石灰化，コラーゲンなどの骨基質があげられる。日常診療において骨折リスクは骨代謝マーカー測定と骨密度以外の骨折危険因子などにより評価される。

QOL低下の原因となる。そして、中長期的には生命予後に大きな影響を与える。骨折後の生命予後には性差があり，男性では骨折発生率は女性に比べて低いが，いったん骨折すると生命予後への影響度が高い。

3) 医療経済

骨粗鬆症は認知症と同様に医療のみならず介護など

の社会的なコストも大きい。とりわけ寝たきりにつながりやすい大腿近位部骨折の医療費は年間1,300億円，介護費を合わせると6,800～8,100億円かかると試算されている。さらに椎体骨折を加えた年間の医療費と介護費用の合計は1兆円に近い（7,974～9,895億円）と推計されている。

**【キーワード&略語】**

骨粗鬆症，骨質，遺伝素因，バイオマーカー，費用対効果

- ADL : activities of daily living (日常生活動作)
- AGEs : advanced glycation endproducts (終末糖化産物)
- CUA : cost-utility analysis (費用効用分析)
- DXA : dual energy X-ray absorptiometry
- esRAGE : endogenous secretory receptor for AGEs
- FEA : fracture risk assessments tool (有限要素解析)
- FRAX : fourier transform infrared
- FTIR : fourier transform infrared
- GWAS : genome-wide association study (全ゲノム関連解析)
- HR-pQCT : high resolution-peripheral quantitative CT

- HSA : hip structure analysis
- MS : mass spectrometry (質量分析)
- NIH : National Institute of Health (国立衛生研究所)
- OPG : osteoprotegerin (オステオプロテゲリン)
- QUS : quantitative ultrasonography (超音波骨量測定法)
- RANKL : receptor activator of nuclear factor-κB ligand
- SNPs : single nucleotide polymorphisms (一塩基多型)
- TBS : trabecular bone score
- YAM : young adult mean (若年成人平均値)

## 2 骨粗鬆症治療の現況

### 1) 骨粗鬆症, 骨折の危険因子 (図1)

2000年の国立衛生研究所 (national institutes of health : NIH) でのコンセンサス会議において, 骨密度以外の骨強度の説明要因を骨質という用語に集約し, 骨粗鬆症の定義が, 「骨強度の低下を特徴とし, 骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」とされた<sup>1)</sup>. さらに骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり, 骨密度は骨強度の70%, そして骨質が30%を占めるとした. 骨質は構造特性と材質特性に大別され, 骨質評価法に関する研究が急速に進歩してきている. 現在, 日常診療で評価可能な骨強度規定因子は骨密度と骨代謝マーカー測定による骨代謝回転である. 実際, 骨密度が1 SD低下すると骨折リスクが約2倍上昇し, 骨吸収マーカーの高値は骨折の危険因子にあげられている.

骨粗鬆症は遺伝素因と環境因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患である. 骨量を規定する因子は遺伝素因が50%以上であると推定されている. しかし1つの遺伝子, あるいは一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNPs) が規定する骨粗鬆症の寄与度はせいぜい1%である. 骨折リスクにかかわる因子として, 加齢, 骨密度, 既存骨折, 喫煙, 過度の飲酒, 骨折家族歴, 運動, 転倒などがあげられる. また骨密度を介した危険因子としてはカルシウム摂取, 体重, BMIなどがあげられる.

### 2) 診断基準と薬物治療開始基準

骨粗鬆症の診断基準は骨密度を指標に提示されている. ここで問題となるのが, 診断基準をそのまま薬物治療開始基準とみなすことの妥当性である. これを考えるうえで米国骨粗鬆症財団からの縦断研究調査はきわめて貴重である<sup>2)</sup>. 骨折発生率は骨密度に依存しているが, 実際に骨折した絶対数は骨粗鬆症の診断基準を満たしていない骨量減少群に多いことが明らかとなった. 本邦では骨折危険因子として, 低骨密度, 既存骨折, 年齢に関するエビデンスがある. WHOが国際共同コホート研究を通じて行った骨折のリスク因子に関するメタ解析より, これらに加え, 過度のアルコール摂取, 現在の喫煙, 大腿骨近位部骨折の家族歴, ステロイド服用, 関節リウマチが確定している<sup>3)</sup>. そしてWHOでは以上の臨床的危険因子を用いた骨折リスク

評価ツール「fracture risk assessment tool (FRAX)」を作成し, 骨折発生率と寿命に基づき10年間の大腿骨近位部と主要骨粗鬆症性 (臨床的椎体, 大腿骨近位部, 前腕, 上腕部) 骨折の絶対リスクを算出し, リスクが高い例には早期からの治療介入の必要性が提唱されている. 実際, 欧米からFRAX値 (75歳未満で主要骨粗鬆症性骨折の絶対リスク) を取り入れた薬物治療の開始に関する指針が公表されている<sup>4)5)</sup>.

本邦においてもこのような考え方をふまえ, 原発性骨粗鬆症の診断基準と薬物治療の開始基準が改訂された. 診断基準においては, 既存骨折種の中で, 椎体と大腿骨近位部はその他の部位の骨折より明らかに新規骨折を発症するリスクが高いこと, そして生命予後に大きく影響することより, 椎体あるいは大腿骨近位部に脆弱性骨折に既往がある場合には骨密度に関係なく, またその他の部位 (肋骨, 骨盤, 上腕骨近位部, とう骨遠位端, 下腿骨) に脆弱性骨折がある場合には若年期基準値 (young adult mean : YAM) 骨密度の80%未満で骨粗鬆症と診断されるとされた<sup>6)</sup>. また薬物治療開始基準においては, 骨粗鬆症の診断基準を満たさなくても, 骨密度がYAMの80%未満であり, 大腿骨近位部骨折の家族歴あるいはFRAX値が15%以上で治療開始とする基準となっている (図2)<sup>7)</sup>. このように診断基準を満たさなくても, 骨折リスクが高い患者への早期からの治療介入の必要性については国内外のコンセンサスが得られている.

### 3) 原発性骨粗鬆症の薬物治療

骨粗鬆症治療薬は骨吸収抑制剤と骨形成促進剤に大別され, 本邦では11系統の薬剤が認可されている. 前者の代表例としてビスホスホネート製剤, 選択的エストロゲン受容体モジュレーター, そして破骨細胞分化因子 (RANKL) に対する分子標的薬デノスマブ, そして後者としてテリパラチドがあげられる. 一方活性型ビタミンD製剤は骨代謝改善薬と位置づけられている. このように, 現在骨折防止効果が立証された骨粗鬆症治療薬が次々と登場し, 日常診療においてもEBMに基づいた治療が可能である. さらに作用機序のみならず投与方法 (経口, 皮下注, 静注投与など) や投与回数 (連日, 週1回, 月1回など) もさまざまな治療薬が登場し, 患者背景やニーズにも配慮した個別化医療の実践へとひろがりを見せている.

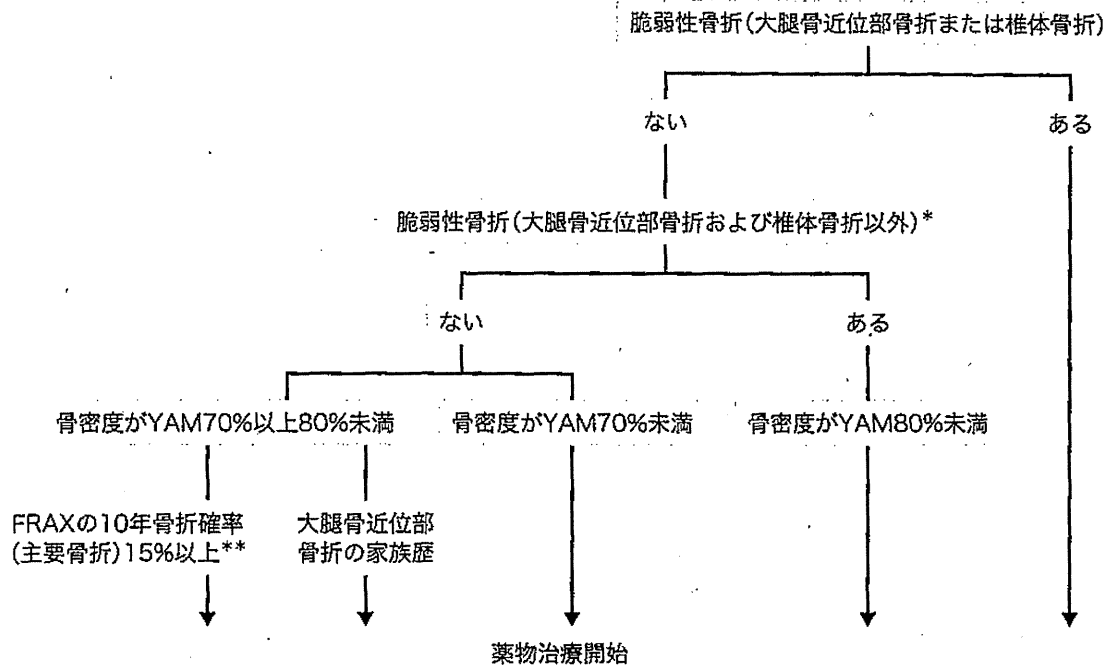


図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

骨粗鬆症の診断基準を満たさなくても、骨密度がYAMの80%未満であり、両親の大腿骨近位部骨折家族歴あるいはFRAX値が15%以上で治療開始とする基準となっている。遺伝素因や骨折リスク因子を考慮して早期からの治療介入の必要性が推奨されている。\*：前腕骨遠位端，上腕骨近位部骨盤，下腿，肋骨の骨折。\*\*：75歳未満で適応。文献7より転載。

さらに骨形成・骨吸収シグナルの基礎研究の進展に基づく新規骨粗鬆症治療薬の開発も進められている。骨吸収抑制剤として、年1回静注製剤ゾレドネートや選択的骨吸収抑制薬とも位置づけられるカテプシンK阻害薬、また骨形成促進剤としては骨形成シグナルとして注目されているWnt系を阻害する抗スクレロスタチンモノクローナル抗体などが注目されている。

#### 4) 続発性骨粗鬆症の管理

続発性骨粗鬆症は治療（薬剤）関連性と疾患関連性に大別される。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版では、臨床的重要度と頻度から、前者としてステロイド性骨粗鬆症、後者として2型生活習慣病などの生活習慣病関連骨粗鬆症が代表例としてあげられる。

ステロイド例においては少量内服例においても早期から骨折危険度が高まっていることを示す結果が蓄積されている。また骨密度には反映されない骨脆弱性の亢進が存在するため、骨密度の低下を認めない例でも骨折危険度が高まっている。このようなエビデンスを踏まえて、米国、英国、カナダ、臺灣などからステロ

イド性骨粗鬆症のガイドラインが策定、改訂されている。本邦においても2014年改訂版が公表され、早期からの治療介入の必要性が提唱されている（図3）<sup>8)</sup>。本邦における改訂の基本方針として、本邦の複数コホートを解析し、骨折リスク因子を抽出するとともに重みづけをすること、スコアを用いて骨折リスクを総合的に評価し、薬物治療開始の基準値を決めることがあげられる。そして薬物推奨のグレードは、国内外の無作為比較臨床試験やそのメタ解析から、骨密度や骨折に対する一次および二次予防の有益性を総合的に判断された。このようにステロイド性骨粗鬆症においては、発症前診断、治療という先制医療の概念に沿った管理が世界的に行われているといえる。

一方、疾患関連性の中で近年注目されているのが、生活習慣病関連性骨粗鬆症である。特に糖尿病においては、1型のみならず2型においても大腿骨近位部骨折リスクが高いことを示す報告が累積し、メタ解析結果も公表されている。筆者らの椎体骨折に関する検討でも、2型糖尿病患者では対照群に比し、骨密度は高

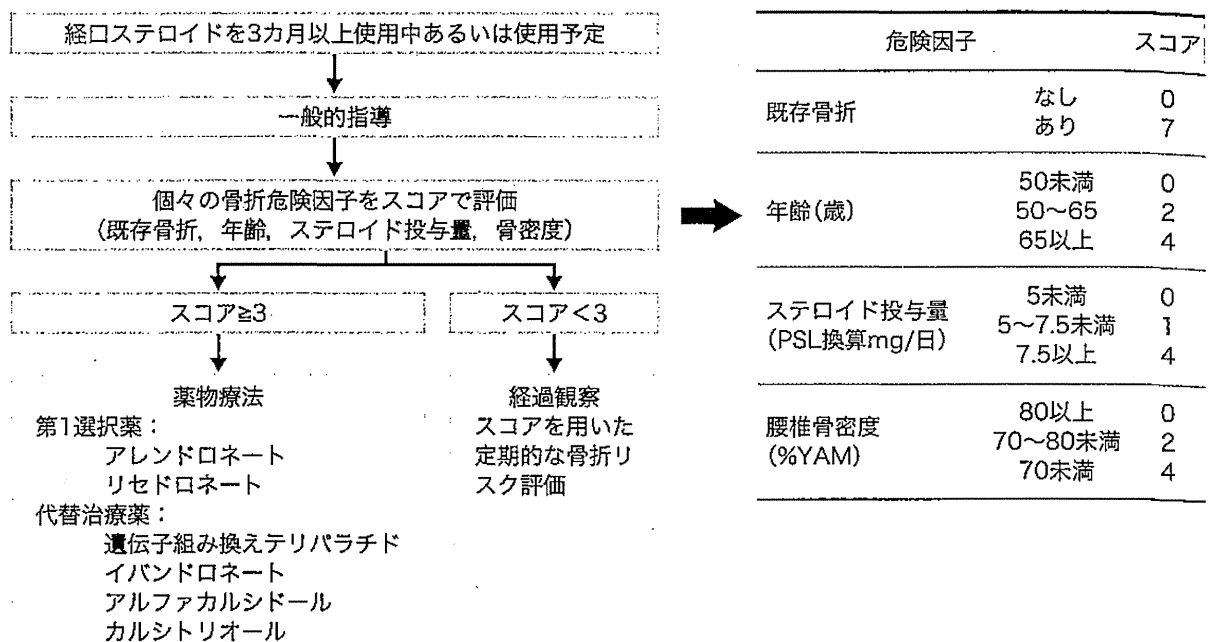


図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年版

スコアを用いて骨折リスクを総合的に評価し、薬物治療開始の基準値が決められている。ステロイド性骨粗鬆症においては、発症前診断、治療という先制医療の概念に沿った管理が世界的に行われている。文献8より転載。

値にもかかわらず、骨折リスクが高い結果が得られており<sup>9)</sup>、骨密度に反映されない骨脆弱性亢進、すなわち骨質の劣化が存在する。この機序としてコラーゲン架橋への終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の蓄積があげられ、また筆者らはペントシジンや内因性分泌型AGEs受容体 (esRAGE)、が2型糖尿病における骨脆弱性を判断する有用なマーカーとなりうる可能性を示す結果を得ており<sup>10)</sup>、臨床応用への展開が期待される。

続発性骨粗鬆症の中で、ガイドラインにより管理指針が定められているのはステロイド性のみであるが、上記の生活習慣病で骨折リスクが高いことにコンセンサスが得られていることより、本邦では世界に先駆けて生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイドを2011年発刊した<sup>11)</sup>。そしてコントロールの悪い2型糖尿病とステージ3レベルの慢性腎臓病 (CKD) 例においては、骨密度は骨量減少レベルであっても薬物治療を考慮すべきであるとの試案を出している。以上、続発性骨粗鬆症を管理していくうえで、先制医療の考え方は特に重要である。

### 3 先制医療の実現に向けた取り組みと課題

世界的にも先制医療のコンセプトに近い考え方で薬物治療の開始基準を提言している骨粗鬆症では、その発症、そして骨折の高リスク群を効率よく、そして早期に抽出し、薬物介入することが重要である。特に高リスク群の選定にあたっては、遺伝素因の解明とともに、侵襲性の低い骨質評価法の確立が求められており、構造特性や材質特性の評価法の他、骨質マーカーを含めたバイオマーカーの開発が必須である。

#### 1) 遺伝素因の解析

近年多因子疾患に対する全ゲノム関連解析 (GWAS) により、骨密度、骨粗鬆症や骨折発症に関与するSNPsが網羅的に明らかになりつつある<sup>12) 13)</sup>。またGWASの多施設共同メタ解析結果が報告され、Wnt経路、RANK-RANKL-OPG経路、間葉系幹細胞分化関連因子シグナルなどが骨密度、骨折と密接に関連することが示されている<sup>14) ~16)</sup>。さらにコピー数多型、次世代シーケンサーを用いた低頻度の多型の解析が試みられてきている<sup>17) 18)</sup>。今後はヒストン修飾、DNAメチ

ル化などのエピジェネティック解析などを進めていく必要がある。

## 2) 骨質評価

骨質は構造特性と材質特性に大別されるが、特に前者の評価法の開発が進展してきており、超音波骨量測定法 (quantitative ultrasound : QUS), 大腿骨近位部 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA) データに基づき、非侵襲的にジオメトリーと骨強度指標を算出する DXA-based そして CT-based HSA や、DXA 法で得られた腰椎画像の再解析による trabecular bone score (TBS), HR-pQCT, そして CT の三次元骨梁構造データあるいはボクセルの CT 値から換算した骨密度分布データに基づく有限要素解析 (FEA) などがあげられる。実際、QUS, HSA, TBS に関しては臨床応用されてきている。材質特性については、synchrotron CT や fourier transform infrared (FTIR) を用いてミネラル化やコラーゲンの性状を評価する研究が進展してきているが、後者では骨生検による検体が必要であり、一般臨床応用へのハードルが高い。最近マイクロインデンテーション<sup>※</sup>法による骨強度評価法が注目されている<sup>19)</sup>。

## 3) バイオマーカー

骨代謝マーカーにおいては、骨基質の構成成分であるコラーゲン分解産物、または骨芽細胞および破骨細胞由来の酵素などのタンパク質分子が知られている。これらの骨形成マーカー、骨吸収マーカーに加え、ホモシステイン、代表的な AGEs であるペントシジンや carboxy-methyl-lysine (CML) が骨質を評価するマーカー (骨マトリックス関連マーカー) として注目されており<sup>20)~22)</sup>、これらのマーカー高値では骨密度とは独立して骨折リスクが高いことを示す報告が累積してきている。

しかし、これら以外の新規のペプチド性バイオマーカーに関する研究は、診断、個別化医療、創薬の分野で非常に期待されているにもかかわらず、進展してい

るとはいいがたい。今後プロテインチップと質量分析 (MS) 技術などを駆使した解析方法を利用した網羅的プロテオーム解析とペプチドーム解析により、骨粗鬆症における疾患関連プロテアーゼ産生バイオマーカー候補の探索などを進める必要がある。さらにオミクス研究 (ゲノミクス, プロテオミクス, メタボロミクスなど) などで得られた知見はコホート研究で検証することが重要である。

## 4) 費用対効果

近年大規模 RCT で骨折防止効果の立証された骨粗鬆症治療薬が数々と登場した。しかしこれらはすでに骨粗鬆症と診断されている例に対する有効性であって、今後は骨粗鬆症に至っていない骨量減少例に対する骨粗鬆症治療薬の有効性の立証が求められる。また治療介入の費用対効果の検証が必要である。さらに薬効評価に QOL が取り入れられておらず、費用効用分析 (CUA) ができていないこと、また日本人の骨粗鬆症関連の各健康状態に対する効用値データベースがないことも問題である。今後、骨粗鬆症に関して医療経済評価法を確立していくにあたり、骨折発生率に関する正確な疫学研究、各骨粗鬆症治療薬の本邦での骨折防止効果や薬効評価に QOL 評価の取り込み、効用値データベースの確立を進める必要がある。

## おわりに

先制医療の実現により、骨折リスクの高い対象を効率よく発症前に抽出でき、適切な医療を提供できれば、効率的な骨折の防止につながり、健康寿命の延伸に確実につながる。また骨折を防止し、その後の連鎖を断つことにより、骨折の治療に要していた医療費や介護費の大幅な軽減も期待できる。さらに集団を対象として骨折のリスク因子を同定し、それを避ける方策をとる集団の予防医療はもとより、さらに一歩進んだ、医療経済面からもきわめて効率のよい個別化医療へのシフトが期待できる。

## 文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy : JAMA, 285 : 785-795, 2001
- 2) Siris ES, et al : Arch Intern Med, 164 : 1108-1112, 2004

### ※ マイクロインデンテーション

プローブとなっている針を皮下に挿入し、先端を直接脛骨などの骨表面に押しつけ、一瞬のインパクトを与えることによって微細な傷をつけ、その傷の深さを bone material strength (BMS) という指標に変換し、骨強度を評価する方法。



- 3) Kanis JA, et al : Osteoporos Int, 16 : 581-589, 2005
- 4) Dawson-Hughes B, et al : Osteoporos Int, 19 : 449-458, 2008
- 5) Kanis JA, et al : Osteoporos Int, 19 : 1395-1408, 2008
- 6) Soen S, et al : J Bone Miner Metab, 31 : 247-257, 2013
- 7) 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会/編), ライフサイエンス出版, 2011
- 8) Suzuki Y, et al : J Bone Miner Metab, 32 : 337-350, 2014
- 9) Yamamoto M, et al : J Bone Miner Res, 24 : 702-709, 2009
- 10) Yamamoto M, et al : Diabetes Care, 32 : 2263-2268, 2009
- 11) 「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」(杉本利嗣/編), ライフサイエンス出版, 2011
- 12) Kou I, et al : PLoS One, 6 : e19641, 2011
- 13) Urano T, et al : J Clin Endocrinol Metab, 97 : E565-E574, 2012
- 14) Richards JB, et al : Ann Intern Med, 151 : 528-537, 2009
- 15) Rivadeneira F, et al : Nat Genet, 41 : 1199-1206, 2009
- 16) Estrada K, et al : Nat Genet, 44 : 491-501, 2012
- 17) Oei L, et al : J Med Genet, 51 : 122-131, 2014
- 18) Styrkarsdottir U, et al : Nature, 497 : 517-520, 2013
- 19) Farr JN, et al : J Bone Miner Res, 29 : 787-795, 2014
- 20) van Meurs JB, et al : N Engl J Med, 350 : 2033-2041, 2004
- 21) Shiraki M, et al : J Bone Miner Metab, 26 : 93-100, 2008
- 22) Barzilay JI, et al : J Bone Miner Res, 29 : 1061-1066, 2014

<著者プロフィール>

杉本利嗣：1979年慶應義塾大学医学部卒業後，神戸大学医学部第三内科に進み，藤田拓男教授の下で，カルシウム・骨代謝学の研究に従事。'86年米国ワシントン大学（セントルイス）留学，2000年神戸大学医学部第三内科助教授を経て，'04年島根大学医学部内科学講座内分泌代謝・血液腫瘍内科学教授，'06年名称変更にて現在に至る。専門は内科学，内分泌代謝学，カルシウム・骨代謝学，主な研究テーマはカルシウム・骨代謝調節異常症の病因，病態の解明と治療法の確立。

## 5 副甲状腺機能低下症

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山内美香, 杉本利嗣

### Point

- ①副甲状腺機能低下症は、PTHの分泌不全により、低Ca血症や高P血症などを呈する疾患である。
- ②腎機能低下がなく、低Ca血症かつPTHの低下(30 pg/mL未満)が認められればPTH不足性副甲状腺機能低下症と診断できる。
- ③厚生労働省指定難病の対象は、術後性や放射線照射後などの二次性以外の副甲状腺機能低下症である。
- ④副甲状腺機能低下症の治療には、現在のところ活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を用いる。

### ◎ 疾患概念

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌不全により、低カルシウム(Ca)血症や高リン(P)血症などを呈する疾患である。標的臓器のPTH作用不足による偽性副甲状腺機能低下症とは大別される。ただし、低マグネシウム(Mg)血症に伴う低Ca血症の場合は、PTHの分泌低下と作用障害の両方を認める。

PTHは、骨吸収や腎遠位尿細管Ca再吸収の促進、活性型ビタミンD合成促進などから血中Ca濃度を上昇させ、腎近位尿細管P再吸収の抑制により血中P濃度を低下させる。このためPTH分泌が低下した副甲状腺機能低下症患者では、低Ca血症と(正〜)高P血症を認める。そして、腎機能低下がなく、PTHの低下(30 pg/mL未満)が認められればPTH不足性副甲状腺機能低下症と診断できる<sup>1)</sup>(図1)。

副甲状腺機能低下症における症状の大部分は低Ca血症に基づくものである。神経・筋の興奮性亢進によるものとして、全身痙攣、テタニー発作、感覚異常などのほか、Chvostek徴候、Trousseau徴候などを認める。その他にも精神・神経系の機能異常として精神不穏状態、不安、抑うつ、認知障害などがみられる。

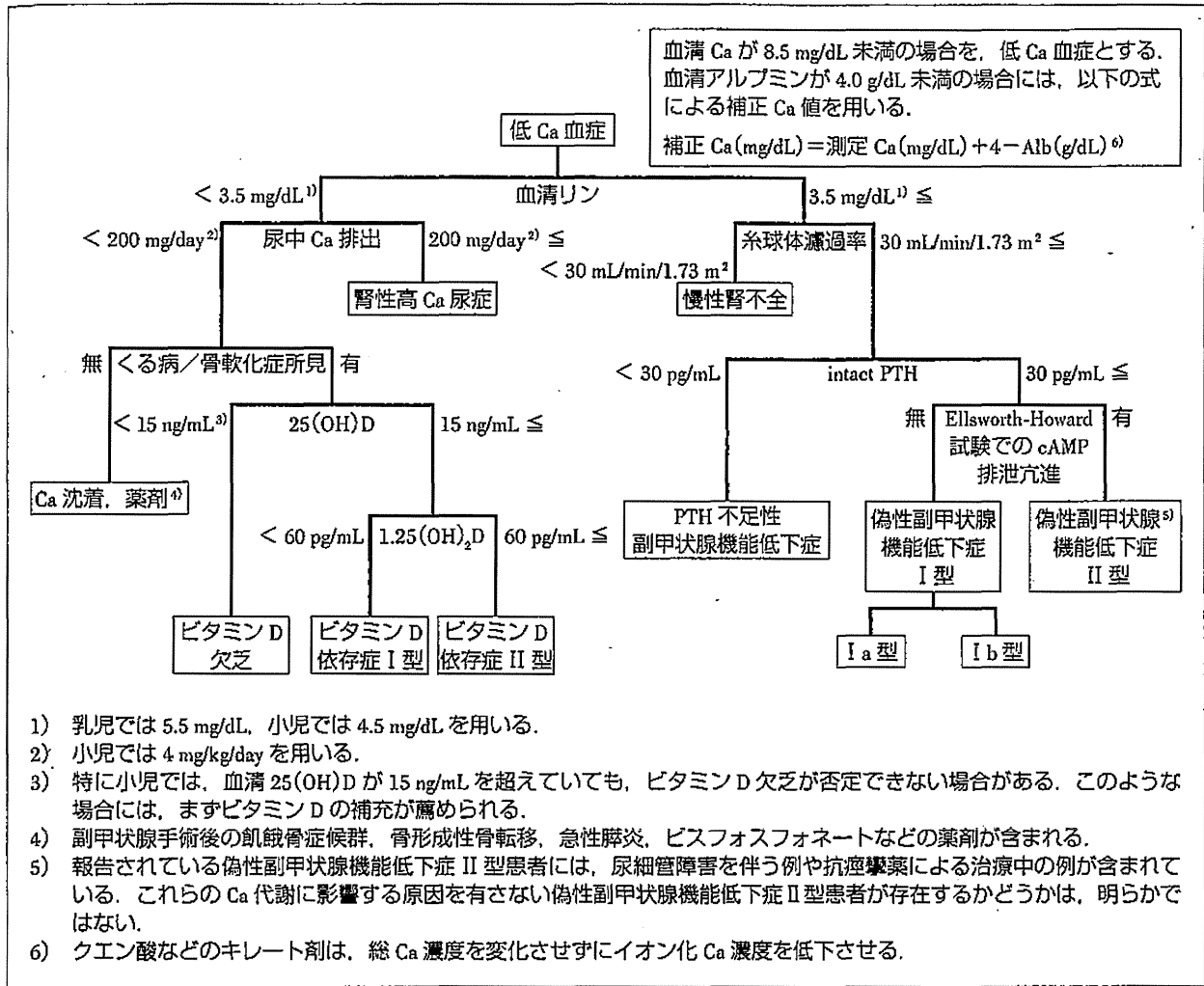
### ◎ 疫学・患者数

副甲状腺機能低下症の病因としては、術後性や放射線照射後など二次性副甲状腺機能低下症の頻度が高い。2015年7月から新たに厚生労働省の難病指定の対象となったのは二次性以外の副甲状腺機能低下症である。1998年の全国集計の結果から、二次性以外の副甲状腺機能低下症患者数は約900例と推計されている。また、副甲状腺機能低下症の発生頻度に性差は認めない。

### ◎ 原因

副甲状腺機能低下症におけるPTHの分泌低下の病因は、副甲状腺発生異常、PTH分泌障害を惹起するPTH遺伝子やカルシウム感知受容体(CaSR)遺伝子異常など多様である。また、原因が明らかではない例が残されており、特発性副甲状腺機能低下症と称する。近年、PTH分泌調節や副甲状腺発生にかかわる分子が数多く同定され、PTH不足性副甲状腺機能低下症の原因遺伝子が次々と明らかとなっている<sup>1)</sup>(図2)。副甲状腺機能低下症以外の他臓器異常を伴うものに、TBX1遺伝子[22q11.2欠失症候群(DiGeorge症候群)], GATA3遺伝子[hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal disease syndrome(HDR)症候群], TBCE遺伝子[hypoparathyroidism, retardation and dysmorphism syndrome(HRD)症候群], ミトコンドリア遺伝子(ミトコンドリア脳筋症)異常がある(図2)。さらに近年、副甲状腺機能低下症と骨格異常を認めるKenny-Caffey症候群の責任遺伝子として、FAM111Aが同定された<sup>2)</sup>。副甲状腺機能低下症、Addison病、慢性粘膜カンジダ症を3主徴とする自己免疫性多内分泌不全症(Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome: APS)I型は、autoimmune regulator(AIRE)遺伝子の機能喪失型変異に起因する。一方、主に副甲状腺機能低下症のみを認めるのは、GCM2(glial cells missing 2)遺伝子、PTH遺伝子、CaSR遺伝子異常、そして近年報告されたCaSRに関わるG-protein subunit  $\alpha 11$ (G $\alpha 11$ )をコードするGNA11遺伝子異常の場合である<sup>3)</sup>。GATA3、TBCE、GCM2遺伝子異常は副甲状腺発生障害に関与し、PTH、CaSR、GNA11遺伝子異常はPTHの分泌障害をきたす。その他、低Mg血症をきたす遺伝子異常も報告されている。

CaSR遺伝子異常の場合と同様の臨床症状を示



- 1) 乳児では 5.5 mg/dL, 小児では 4.5 mg/dL を用いる。
- 2) 小児では 4 mg/kg/day を用いる。
- 3) 特に小児では、血清 25(OH)D が 15 ng/mL を超えていても、ビタミンD欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミンDの補充が薦められる。
- 4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性膀胱炎、ビスフォスフォネートなどの薬剤が含まれる。
- 5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症 II型患者には、尿細管障害を伴う例や抗痙攣薬による治療中の例が含まれている。これらのCa代謝に影響する原因を有さない偽性副甲状腺機能低下症 II型患者が存在するかどうかは、明らかではない。
- 6) クエン酸などのキレート剤は、総Ca濃度を変化させずにイオン化Ca濃度を低下させる。

**図1** 厚生労働省特定疾患ホルモン受容機構異常に関する研究班による低カルシウム血症の鑑別診断指針(Step 1)  
[Fukumoto S, et al. : Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 2008 ; 55 : 787-794. より引用改変]

すがCaSR遺伝子に異常を認めない症例のごく一部に、CaSRに対する刺激型抗体に起因する例が存在することが報告されている。

**● 診断基準・手引き, ガイドライン**

厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常調査研究班では低Ca血症の鑑別診断指針を提示している(図1, 2)<sup>1)</sup>。血清Caの約50%はイオン化Caとして遊離型で存在し、残りは血清蛋白、主にアルブミン(Alb)と結合して存在するため、低Alb血症が存在する場合には、血清Caは見かけ上低値を示す。よって、イオン化Ca濃度をよりよく反映する補正CaをPayne式にて算出する。血清Albが4 mg/dL以下の時、補正Ca(mg/dL) = 測定Ca(mg/dL) + [4 - Alb(g/dL)]の式により計算できる。補正Ca 8.5 mg/dL未満を低Ca血症と考える(図1)。

低Ca血症を認めた場合、血清Pを同時に測定する。P 3.5 mg/dL以上でeGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

以上と腎不全を認めない場合、intact PTH値 30 pg/mL未満ではPTH不足性副甲状腺機能低下症、一方30 pg/mL以上では偽性副甲状腺機能低下症の可能性が高い(図1)。

PTH不足性副甲状腺機能低下症は図2のようなフローチャートにより病因の鑑別を行うが、臨床像のみでは困難であり遺伝子診断が有用な場合がある。

指定難病における副甲状腺機能低下症の診断基準では、表1のA(症状)のうち1項目以上+B(検査所見)のうち3項目を満たすものをDefinite, Bのうち3項目を満たすものをProbable, Bのうち1と3を満たすものをPossibleと診断する。このうちDefinite, Probableと診断され、重症度分類で中等症以上のものが指定難病の対象となる(表1) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4427>)。ただし、除外項目に該当する場合は除く。

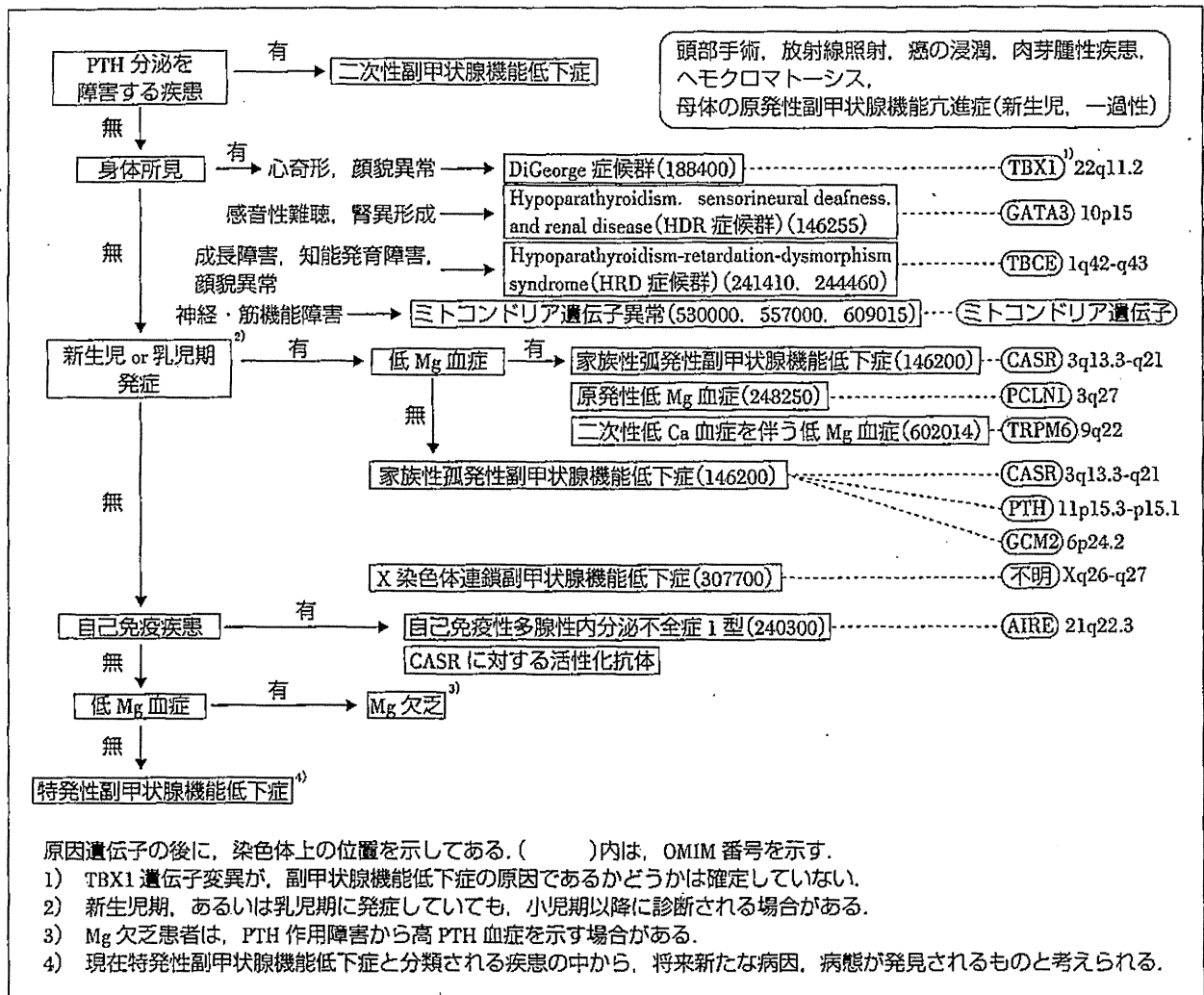


図2 厚生労働省特定疾患ホルモン受容機構異常に関する研究班による低カルシウム血症の鑑別診断指針(Step 2)  
 [Fukumoto S, et al.: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 2008; 55: 787-794. より作成]

### 治療・予後

副甲状腺機能低下症の治療について、顕著な低Ca血症を示し痙攣やテタニー発作が頻発する状態ではCa製剤の静脈投与を行う。頻回に静注を要する状態では、グルコン酸Ca(8.5%)10~50mLを5%ブドウ糖500mLに添加し4~12時間かけて点滴静注を行う。急速な静脈内投与は、徐脈、房室ブロック、心停止などを誘発する可能性があるため、心電図、血清Ca値をモニタリングしながら、緩徐に是正する。

急性期症状をコントロールできれば、早急に標準的治療法である活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の経口投与に切り替える。活性型ビタミンD<sub>3</sub>治療に対する反応性には病型による差や個体差が存在するため、少量から開始、漸増し至適用量を決める。目標としては血中Caを正常低値(8.5~9.0mg/mL)、尿中Ca/Cr比0.3以下に保つようにする<sup>4)</sup>。Ca製剤の併用は、血中・尿中Caの大幅な上昇や

変動をきたしやすいため、通常十分量の活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が投与されれば必要ない場合が多い。また、CaSR活性型変異例では高Ca尿症を惹起しやすく、より低いCa値に維持せざるを得ない場合もある。維持治療中も定期的に血清Caや尿中Ca/Cr比の測定を行い、投与量が適切かを確認する。

### 今後の展望

現在のPTH不足性副甲状腺機能低下症に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤による治療は、病因に基づく治療法とはいえず、PTH自体の補充療法が望まれる。本邦で骨粗鬆症治療に使用されているテリパラチドは遺伝子組換えヒトPTH(1-34)[rhPTH(1-34)]であるが、欧州ではヒトPTHと分子構造が同じrhPTH(1-84)が骨粗鬆症治療薬として承認されている。このrhPTH(1-84)がPTH分泌低下型副甲状腺機能低下症の治療薬として検討されている。海外での無作為化二重盲検第Ⅲ相