

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 大藪 恵一 医誠会国際総合病院難病医療推進センター長  
研究分担者 窪田拓生 大阪大学

研究要旨：ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の多くを占めるX連鎖性低リン血症性くる病/骨軟化症（XLH）の診療ガイドライン作成委員会を発足させ、クリニカルクエスチョンを設定し、文献検索を行った。さらに、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症レジストリ構築により、殆どの原因を占めるXLHと腫瘍性骨軟化症の臨床像の相違、およびXLHの小児期から成人期への合併症の増加が示された。XLH患者におけるブロスラブ治療では骨端線閉鎖前の症例においては長期にわたり治療効果が持続していた。

#### A. 研究目的

ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症はFGF23関連低リン血症性くる病/骨軟化症とも呼ばれ、2019年に抗FGF23中和抗体であるブロスラブ治療が本邦で承認されたことから、今後は管理法が変わることが予想される。このため、遺伝性FGF23関連低リン血症性くる病/骨軟化症の大部分を占めるX連鎖性低リン血症性くる病/骨軟化症（XLH）の診療ガイドラインの作成を目指す。ガイドライン作成のエビデンスを収集するためレジストリ構築を行い、本邦における患者の臨床像の解析を進める。XLH患者におけるブロスラブ治療の成長障害や低リン血症、くる病への効果を検討する。

#### B. 研究方法

X連鎖性低リン血症性くる病/骨軟化症（XLH）の診療ガイドライン策定のために、XLH診療ガイドライン作成委員会を発足させた。作成委員会と日本内分泌学会、日本骨代謝学会、日本小児内分泌学会との連携を行った。委員は本研究班分担研究者3名を含む20名である。内訳は小児内分泌科医10名、内分泌内科医8名、日本整形外科学会所属1名、日本小児歯科学会所属1名で、委員長は窪田が務めることとなった。Web会議及びメール審議を行い、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQに対して文献検索を行った。

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/骨軟化症に関して、日本骨代謝学会の支援を受けて、各学会評議員にアンケート調査を行った。そのデータをREDCapシステムに入力した。また、アンケート後に大阪大学を受診した患者情報も追加で含めた。研究実施期間は2022年4月から2023年3月である。患者の情報（性別、年齢、病型、家族歴、遺伝子検査、症状、検査所見等）について全体像をまとめた。特に大多数を占めるXLH患者および腫瘍性骨軟化症（TIO）患者の臨床像や検査所見の特徴を解析した。統計学的解析法には、二群2群の連続変数の比較正規性がある場合はStudent's t-test、ない場合はMann-Whitney U testを行った。対応のある

二群間の連続変数の比較では、正規性がある場合はpaired t test、ない場合はWilcoxon signed-ranks testを行った。名義変数間の比較はカイ二乗検定を行った。多変量解析は線形回帰分析（ステップワイズ法、変数増加方向）で行った。

XLH患者に対するブロスラブ治療の効果の検討については、大阪大学小児科でブロスラブ治療を1年以上行っている15家系19名のXLH患者の臨床データを後方視的に解析した。昨年度報告時より症例数が増加させることに成功した。全例でPHEX遺伝子の病的バリエーションは同定されている。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学において倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号191212）。本研究はインフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究であるが、研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法。

また遺伝学的解析においては、大阪大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会の承認を得ており（承認番号700）、同意文書に署名を得たうえで解析を行っている。

#### C. 研究結果

XLH診療ガイドラインのCQを次の16項目とした。

1. 小児 XLH 患者の診断において、どのような検査が有用か？
2. 成人 XLH 患者の診断において、どのような検査が有用か？
3. 小児 XLH 患者の管理において、どのような検査を行うべきか？
4. 成人 XLH 患者の管理において、どのような検査を行うべきか？
5. 小児 XLH 患者の管理において、どのような診療科と連携すべきか？
6. 成人 XLH 患者の管理において、どのような診療科と連携すべきか？
7. 小児 XLH 患者において、移行期医療はどのように進めることが推奨されるか？
8. 小児 XLH 患者に対し、conventional therapy は有用か？
9. 成人 XLH 患者に対し、conventional therapy は有用か？
10. 小児 XLH 患者に対し、burosumab は有用か？
11. 成人 XLH 患者に対し、burosumab は有用か？
12. 小児 XLH 患者に対し、burosumab は conventional therapy より推奨されるか？
13. 妊娠中、授乳中の XLH 患者に対し、conventional therapy は推奨されるか？
14. 妊娠中、授乳中の XLH 患者に対し、burosumab は推奨されるか？
15. 小児 XLH 患者の管理において、内科的治療以外にどのような治療が行われるか？
16. 成人 XLH 患者の管理において、内科的治療以外にどのような治療が行われるか？

また、文献検索を PubMed、Scopus において行い、3041 報を抽出した。

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/骨軟化症に関しては、30 診療科 14 診療科（小児科 6、内科 6、整形外科 2）より回答を得た。解析対象は 136 名（くる病 85 名、骨軟化症 51 名）であり、男性 58 名、女性 78 名であった。家族歴は 52 名（39%）で見られた。成人（18 歳以上）が 97 名、小児が 38 名、不明 1 名であり、発症時および調査時の年齢（中央値）はそれぞれ 2.4 歳、36.0 歳であった。遺伝学的に XLH と診断された患者は 68 名（男性 24 名・女性 44 名）であり、家族歴は 39 名（57%）で認められ、発症年齢の中央値は 2.6 歳（成人発症は 2 名）、調査時年齢中央値は 25.0 歳であった。XLH では下肢変形が 45 名（66%）でみられ、骨痛・関節痛・変形性関節症・筋力低下・腎石灰化・脊椎靭帯骨化症の有病率は成人以降に増加が見られた。活性型ビタミン D は 42 名、リン製剤は 32 名、ブロスマブは 22 名で使用され、無治療は 4 名。身長 SDS は中央値-2.05 と低く、年齢と負に相関。身長 SDS の関連因子についての多変量解析では歯周炎、筋力低下、腎機能障害の有意な負の影響が示された ( $R^2 = 0.389$ )。

TIO は 37 名 (27%) を占め、腫瘍切除術は 25 名 (68%) で施行されていた。

成人 XLH と TIO の比較では、XLH は発症時・調査時とも年齢が低く、体重 SDS・身長 SDS とも有意に低く、下肢変形、脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症、歯周炎、頭蓋骨早期癒合症、高血圧で有病率がより高かった。逆に骨折の既往、骨痛、関節痛、筋力低下では TIO で有病率が高かった。また、XLH 患者の中で、成人では小児と比較して有意に有症率が高かったのは、骨痛、関節痛、変形性関節症、脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症であり、逆に頭蓋骨早期癒合症は小児でのみ認められた。発症時の血清 FGF23 は、成人 XLH は TIO と比べて有意に低かった（全員 200pg/ml 未満）。%TRP・血清 1,25OH<sub>2</sub>D は有意に低かった一方で、発症時の血清リンは、小児 XLH、成人 XLH、TIO に順に高く、調査時には TIO の方が成人 XLH より高値であった。

XLH 患者に対するブロスマブ治療効果の検討では、治療開始時骨端線閉鎖前 (A 群：11 名、女性 9 名) は治療開始年齢中央値 3.9 歳 (四分位 3.1, 6.8)、治療期間 3.7 年 (3.1, 6.3)、治療開始時全例で Tanner1 度であった。治療開始時骨端線閉鎖後 (B 群：8 名、女性 4 名) は治療開始年齢 23.0 歳 (18.2, 48.6)、治療期間 3.3 年 (2.4, 3.8) であった。A 群における血清リン値の最小二乗平均差 (LSMD) は治療後 1 ヶ月 0.88、3 ヶ月 0.64、6 ヶ月 0.65、1 年 0.75、1 年 6 ヶ月 0.75、2 年 0.86\*、2 年 6 ヶ月 0.89\*、3 年 1.01\*、3 年 6 ヶ月 0.73、4 年 6 ヶ月 1.04、5 年 0.61、5 年 6 ヶ月 0.54、6 年 0.94 であり、TmP/GFR は治療後 1 ヶ月 1.00\*、3 ヶ月 0.66、6 ヶ月 0.80、1 年 0.88\*、1 年 6 ヶ月 0.83、2 年 0.91\*、2 年 6 ヶ月 0.99\*、3 年 1.05\*、3 年 6 ヶ月 0.82、4 年 6 ヶ月 1.07、5 年 0.81、5 年 6 ヶ月 0.71、6 年 1.01 (\*: 開始時比較有意差あり) であった。ALP の基準上限値比の LSMD は治療後 1 ヶ月 -0.30、3 ヶ月 -0.54、6 ヶ月 -0.60、1 年 -0.67、1 年 6 ヶ月 -0.78\*、2 年 -0.82\*、2 年 6 ヶ月 -0.87\*、3 年 -0.90\*、3 年 6 ヶ月 -0.87\*、4 年 6 ヶ月 -0.54、5 年 -1.20、5 年 6 ヶ月 -1.11、6 年 -0.93 であった。A 群でくる病重症度を検討したところ、くる病重症度スコア (RSS) LSMD は治療後 6 か月 -2.02、1 年 -2.64、2 年 -3.00、3 年 -2.82、4 年 -3.62、5 年 -3.49、6 年 -3.68 であり、すべての解析において有意な改善を認め、X 線所見改善度 (RGI-C) 下肢変形は治療後 6 ヶ月平均 0.93 (標準誤差 0.12)、1 年 1.20 (0.12)、2 年 1.57 (0.13)、3 年 1.68 (0.15)、4 年 1.75 (0.28)、5 年 1.75 (0.28)、6 年 1.75 (0.23) であった。身長 SD LSMD は治療開始時と比較して治療後 6 か月 0.03、1 年 0.10、2 年 0.32、3 年 0.63\*、4 年 0.43、5 年 0.74\*、6 年 0.88\* であり、関連重症副反応は認めなかった。一方 B 群では血清リン値 LSMD は治療後 1 ヶ月 0.92、3 ヶ月 0.68、6 ヶ月 0.80、1 年 0.64、1 年 6 ヶ月 0.78、2 年 0.58、2 年 6 ヶ月 0.34、3 年 0.47、3 年 6 ヶ月 0.41、4 年 0.61、4 年 6 ヶ月 0.21、5 年 0.21、5 年 6 ヶ月 0.31、6 年 1.11 であり、

TmP/GFR は治療後 1 ヶ月 0.91、3 ヶ月 0.87、6 ヶ月 1.02\*、1 年 0.68、1 年 6 ヶ月 1.01、2 年 0.70、2 年 6 ヶ月 0.37、3 年 0.36、3 年 6 ヶ月 1.40、4 年 1.00、4 年 6 ヶ月 0.30、5 年 0.60、5 年 6 ヶ月 1.10、6 年 2.00\*、ALP の基準上限値比の LSMD は治療後 1 ヶ月 0.44、3 ヶ月 0.09、6 ヶ月 0.14、1 年-0.11、1 年 6 ヶ月-0.06、2 年-0.08、2 年 6 ヶ月-0.10、3 年-0.11、4 年 6 ヶ月 0.10、5 年 0.21、5 年 6 ヶ月 0.36、6 年 0.25 であった。

#### D. 考察

XLH 診療ガイドライン策定のために、3041 報をスクリーニングし、各 CQ に適切な文献を選択する予定である。

ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ解析の結果から、その原因は XLH と TIO に大別される。TIO は XLH と比較すると急激に高度の低リン血症を来すことから、体格への影響は少ない反面、XLH では年齢を経て発症してくるような骨痛や関節痛など多彩な骨症状を呈することが、今回の解析で明らかになった。また、XLH に特徴的な脊柱靭帯骨化症・腱付着部症・腎石灰化症といった異所性石灰化は、明らかに小児 XLH よりも成人 XLH で高頻度に見られることから、長期間の慢性的な低リン血症や、小児期から長期間にわたる活性化ビタミン D・リン製剤による治療などの影響が考えられる。適切なブロスマブ使用によりこうした異所性石灰化症状の改善が期待されるかもしれない。

#### E. 結論

XLH 診療ガイドライン策定のための CQ を設定し、文献検索を行った。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症については、レジストリの構築により、ガイドライン作成のエビデンスが蓄積されてきており、今後論文文化していく。XLH 患者におけるブロスマブ治療では骨端線閉鎖前の症例においては長期にわたり治療効果が持続していることが明らかとなった一方で、骨端線閉鎖後の症例においては治療効果の判定の指標を検討する必要があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Wood S, Seino Y, Ozono K. Self-administration of burosumab in children and adults with X-linked hypophosphataemia in two open-label, single-arm clinical studies. *Adv Ther.* 40 (4):1530-1545, 2023

##### 2. 学会発表

1. Fujiwara M, Kitaoka T, Ohata Y, Nakayama H, Nakano Y, Yamamoto K, Saitou H, Yamada C, Ishimi T, Ueda I, Nakamichi T, Takatani R, Minagawa M, Inoue D, Takeuchi Y, Fukumoto S, Akamizu T, Ozono K, Kubota T. Clinical Features of FGF23-Related Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia: A Multicenter National

- Survey in Japan. American Society for Bone and Mineral Research 2023 Annual Meeting. 2023.10.13-16. Vancouver, Canada.
2. 藤原誠, 石見壮史, 山田知絵子, 武鑑真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大菌恵一. 本邦における FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の臨床像の解析. 第41回 日本骨代謝学会学術集会. 2023.07.27-29. 東京都.
3. 大幡泰久, 山田知絵子, 中野由佳子, 山本賢一, 武鑑真司, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 大菌恵一. 当科 XLH 患者に対するブロスマブ治療長期効果の検討. 第96回 日本内分泌学会学術総会. 2023.6.1-3. 名古屋市.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし