

日常診療に潜む希少疾患

X染色体連鎖性 低リン血症性 くる病・骨軟化症 (小児XLH)

X-linked hypophosphatemia

XLHとは¹⁻³⁾

くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前(小児期)に発症するものを「くる病」、成長軟骨帯閉鎖以降(成人期)に発症するものを「骨軟化症」と呼ぶ。

くる病・骨軟化症の病因は多岐にわたる。過剰な線維芽細胞増殖因子23(FGF23)活性による低リン血症が原因となるものを、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症という。

X染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症(XLH)は、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の1つである。

FGF23は、リンの尿中排泄を促進するとともに、体内への取り込みを低下させて血中リン濃度を下げるホルモンである。XLHは、FGF23の過剰産生により慢性の低リン血症、骨石灰化障害が惹起される遺伝性疾患である。

監修:大阪大学大学院医学系研究科小児科学講座

教授 大藪 恵一 先生

- XLHの発症率(国内推定)は2万人に1人⁴⁾
- 小児XLHの主な症候^{5,6)}
 - ▶ O脚やX脚などの骨変形、低身長(成長障害)、骨痛・関節痛など
 - ▶ 歩行開始から2歳くらいまでに下肢の骨変形、低身長、成長障害などが認められる
- 運動機能や活動範囲が制限されるため、QOLにも大きな影響を及ぼす重篤な疾患である^{7,8)}

小児XLH患者に認められる多様な症候^{7,9)}

全般

運動機能の発達の遅れと歩行異常
低身長(成長障害)

頭部

頭蓋骨縫合早期癒合症
キアリ奇形

歯

歯肉膿瘍
重度の虫歯



筋骨格系

筋肉系

筋痛、筋力低下

骨格系

低身長、骨基質の石灰化不全

骨・関節関連

骨痛及び関節痛
下肢の骨変形(O脚、X脚)
関節硬直

1) Bitzan M, et al. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 179-207. 2) Fukumoto S. *Intern Med.* 2008; 47: 337-343.
3) 福本誠二, ほか. *日本内分泌学会雑誌.* 2015; 91 (Suppl): 1-11. 4) Endo I, et al. *Endocr J.* 2015; 62: 811-816. 5) 道上敏美. *小児科.* 2018; 59: 1911-1916.
6) Ruppe M. X-linked hypophosphatemia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, et al. (eds). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): NCBI Bookshelf; 2017.
7) Linglart A, et al. *Endocr Connect* 2014; 3: R13-30.
8) Carpenter TO, et al. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381-1388. 9) Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 58.

小児XLHの診断

「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」を用い、低リン血症や高アルカリホスファターゼ血症などの生化学所見と、臨床症状、画像所見から総合的に診断する。分子遺伝学検査による機能喪失型*PHEX*突然変異の検出はXLHの確定診断に有用であるが、特徴的な生化学検査所見等が得られれば、それなしでも確定診断は可能である。^{6,10-12)}

6)Ruppe M. X-linked hypophosphatemia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, et al. (eds). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): NCBI Bookshelf; 2017.
10)Biosse Duplan M, et al. J Dent Res. 2017; 96: 388-395. 11)Iigaki JM, et al. Endocr J. 2011; 58: 647-655. 12)Mumm S, et al. J Bone Miner Res. 2015; 30: 137-143.

くる病:成長軟骨帯閉鎖以前(小児期)に発症するもの 骨軟化症:成長軟骨帯閉鎖以降(成人期)に発症するもの

診断指針 「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」より

くる病

- 1 **くる病** 大項目2つと小項目の2つをみたまもの
- 2 **くる病の疑い** 大項目2つと小項目の2つのうち1つをみたまもの

大項目	a	単純X線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)
	b	高アルカリホスファターゼ血症*
小項目	c	低リン血症*、または低カルシウム血症*
	d	臨床症状 ○脚・X脚などの骨変形、脊柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか

*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患

- 低骨密度:骨粗鬆症、腎性骨異常栄養症など
- 骨変形:骨系統疾患
- 骨痛:リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎など
- 筋力低下:神経・筋疾患
- 骨シンチグラフィーでの多発取り込み:骨転移
- くる病様骨変化:低ホスファターゼ症



単純X線でのくる病所見

低リン血症を認めるビタミンD欠乏性くる病などの鑑別にはFGF23の測定が有用である。
 血清FGF23濃度が30pg/mL以上であればFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症と診断される。¹³⁻¹⁵⁾

13) 福本誠二, ほか. 日本内分泌学会雑誌. 2015; 91 (Suppl): 1-11. 14) 福本誠二. 日本臨床 別冊 内分泌症候群 (第3版) II; 2018: 368-371. 15) Kinoshita Y, Fukumoto S. Endocr Rev. 2018; 39: 274-291.

表 代表的なくる病・骨軟化症の
 生化学所見

臨床検査値	FGF23関連 低リン血症	ビタミンD欠乏
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	↑	↓ →

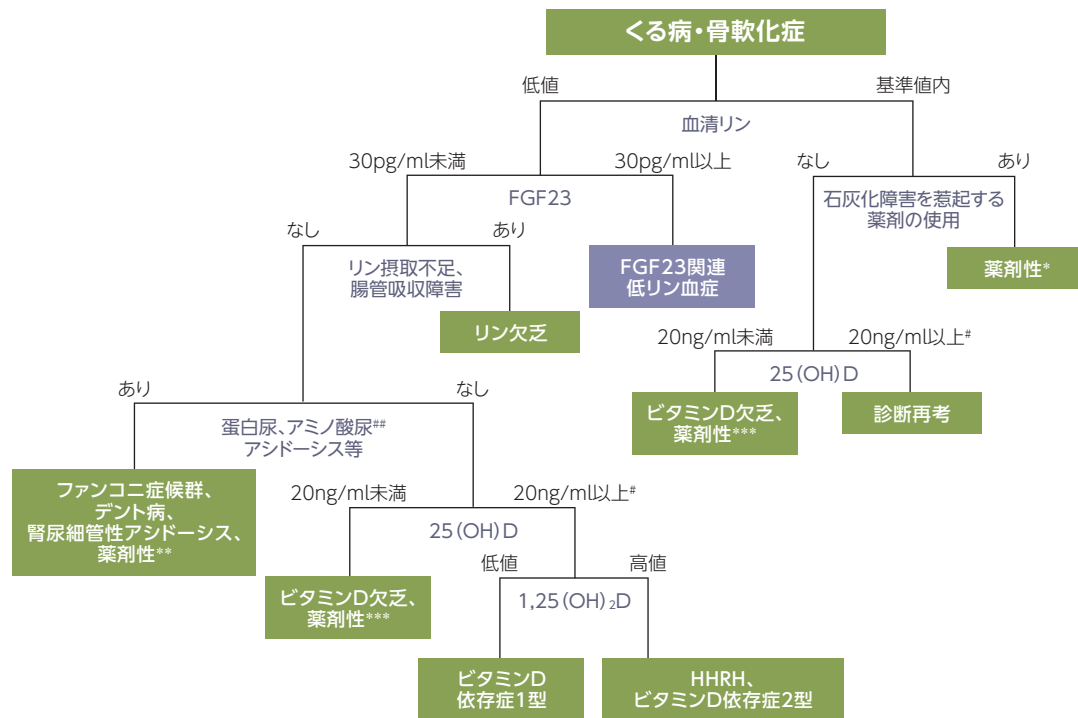
↑↓: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。

1,25(OH)₂D: 1,25-ジヒドロキシビタミンD

25(OH)D: 25-ヒドロキシビタミンD

FGF23: 線維芽細胞増殖因子23

図 くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

*: アルミニウム、エチドロネートなど

** : イホスファミド、アデホビルビホキシル、バルプロ酸など

*** : ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

: 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。

** : ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。



小児XLH 診断のポイント

くる病の臨床所見

低リン血症

FGF23高値

(血清FGF23濃度 \geq 30pg/mL)

- 小児XLH患者では、成長障害、O脚・X脚などの骨変形、脊柱の弯曲などが認められる
- 重症度や症状が多様なため、診断の遅延や見逃しが起こる可能性がある
- 低リン血症を伴う、くる病の原因疾患の鑑別には、FGF23の測定が有用である

監修者のことば

XLHは、FGF23の作用過剰が慢性的な低リン血症を引き起こし、骨石灰化障害を呈するFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の1つです。小児XLH患者では、O脚やX脚などの下肢の変形や成長障害、またこれらの骨形成の障害に伴って、歩行開始時期の遅れや歩行障害などが認められ、患者のQOLに大きな影響を及ぼします。しかし、XLH患者の臨床症状は非特異的であり、またXLHはまれな疾患であるため、本疾患が認知されていないことが問題となっています。そのため、成人まで診断されなかったり、他の疾患と混同されてしまうことがあります。小児では、診断が遅れると、成長障害がより深刻になるため、早期診断、治療開始・継続が重要です。下肢の変形や歩行障害などがある患者ではXLHの可能性を鑑み、血清リン濃度を測定し、低値であれば専門医へ連携を行っていただきたいと思います。

小児XLHの病態と診断について、大菌先生にご解説いただいた動画もございます。

こちらのQRコードからアクセスいただけます。

※協和キリンメディカルサイトへの新規会員登録は、下記URLよりお申込みください。



<https://medical.kyowakirin.co.jp/raredisease/crysvita/>