

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 (成人XLH)

X-linked hypophosphatemia

## XLHとは<sup>1-3)</sup>

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：徳島大学先端酵素学研究所藤井節郎記念医科学センター

特任教授 福本 誠二 先生

- XLHの発症率 (国内推定) は2万人に1人<sup>4)</sup>
- 成人XLHの主な症候
  - ▶ 小児期から続く骨変形や低身長などに加え、骨痛や筋力低下、胸郭の変形 (鳩胸)、脊柱の変形、偽骨折 (Looser's zone) などがあらわれる
- 腰痛や下肢の痛みにより受診し、骨粗鬆症などの他疾患と混同されることがある<sup>3,5,6)</sup>

## 成人XLH患者に認められる多様な症候<sup>7)</sup>

### 小児及び成人患者に 認められる症状

骨変形  
低身長  
骨痛及び関節痛  
キアリ奇形  
歯肉膿瘍  
過度の虫歯  
骨軟化症  
関節硬直  
筋痛及び筋力低下  
歩行異常  
体重負荷による下肢の変形  
心理社会的影響を含む生活の質の低下



### 成人患者に 認められる症状

胸郭の変形 (鳩胸)  
脊柱の変形  
偽骨折 (Looser's zone)  
骨折 (不全骨折を含む)  
変形性関節症  
骨外性の石灰化  
靭帯付着部骨棘 腱付着部症 脊柱管狭窄症  
難聴

1) Bitzan M, et al. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 179-207.

3) 福本誠二 ほか. *日本内分泌学会雑誌.* 2015; 91 (Suppl):1-11.

5) 古家美菜絵 ほか. *整・災外.* 2017; 60: 1599-1608.

7) Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 58. より改変

2) Fukumoto S. *Intern Med.* 2008; 47: 337-343.

4) Endo I, et al. *Endocr J.* 2015; 62: 811-816.

6) 原田大輔, 難波範行. *Clin Calcium.* 2016; 26: 91-98.

# 成人XLHの診断

「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」を用い、低リン血症や高骨型アルカリホスファターゼ血症などの生化学所見と、症候、画像所見から総合的に診断する。

遺伝子検査によるPHEX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、それなしでも臨床診断は可能である。<sup>8-11)</sup>

8)Ruppe M. X-linked hypophosphatemia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H et al. (eds). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): NCBI Bookshelf; 2017.  
9)Biosse Duplan M, et al. J Dent Res. 2017; 96: 388-395. 10)Igaki JM, et al. Endocr J. 2011; 58: 647-655. 11)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

### 骨軟化症※

1 骨軟化症 大項目2つと小項目の3つをみやすもの

2 骨軟化症の疑い 大項目2つと小項目の2つをみやすもの

大項目	a	低リン血症、または低カルシウム血症
	b	高骨型アルカリホスファターゼ血症
小項目	c	臨床症状 筋力低下、または骨痛
	d	骨密度 若年成人平均値(YAM)の80%未満
	e	画像所見 骨シンチグラフィでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純X線像での偽骨折(Looser's zone)

※くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。

### 除外すべき疾患

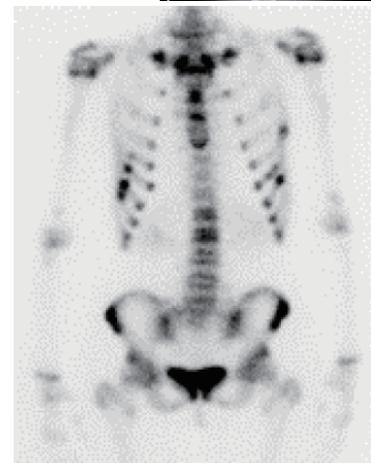
●癌の多発骨転移 ●腎性骨異常栄養症 ●原発性副甲状腺機能亢進症

### 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  
Looser's zone



骨軟化症患者に認められる骨シンチグラフィでの多発取り込み

原因不明の骨痛や筋力低下を認める症例においては、XLHを鑑別すべき疾患の1つに入れ、まずは血清リン濃度を評価することが必要である。低リン血症を認める骨軟化症の原因疾患の鑑別にはFGF23の測定が有用である。慢性低リン血症の存在下で血清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。

**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) <sub>2</sub> D	↓ →	→ ↑ ↓
25(OH)D	→	↓
FGF23	↑	↓ →

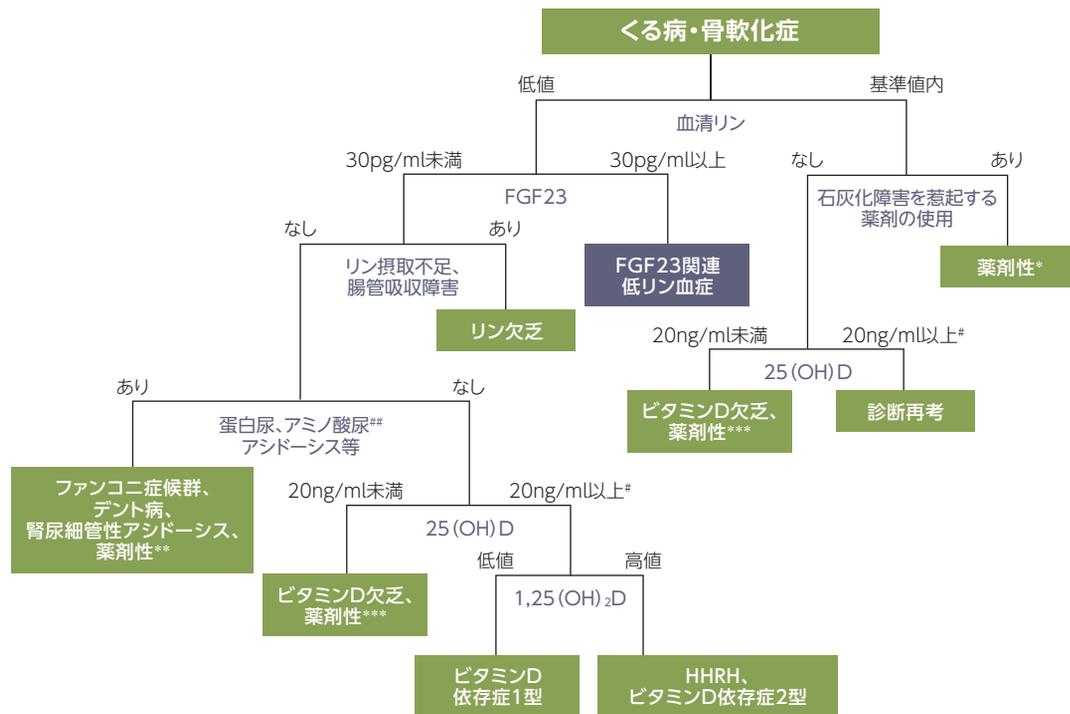
↑↓: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。

1,25(OH)<sub>2</sub>D: 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。



## 成人XLH 診断のポイント

### 骨軟化症の臨床所見

### 低リン血症

### FGF23高値

(血清FGF23濃度 $\geq 30$ pg/mL)

- 成人XLH患者では、骨痛や筋力低下に加え、胸郭の変形(鳩胸)、脊柱の変形、偽骨折(Looser's zone)などが認められる
- 骨粗鬆症などの他疾患と混同されることがある
- 低リン血症を伴う骨軟化症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。

成人XLH患者では、小児期から続く下肢の変形や低身長などに加え、骨折・偽骨折、変形性関節症、腱や靭帯へのカルシウムの沈着(石灰化)、難聴などが認められます。疾患の進行は、運動機能や活動範囲を制限するため、XLHは患者のQOLに大きな影響を及ぼす重篤な疾患であるといえます。

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、成人まで未診断であったり、他の疾患と混同されてしまうケースもあります。また、小児期に治療されていたにも関わらず、治療が途切れてしまっていることもあります。誤って診断されてしまうと、罹患患者のQOLを重度に障害しうるため、早期に治療を開始し、継続していくことが重要です。

骨痛や骨折・偽骨折、下肢の変形がある患者、さらには低身長の患者では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の連携を行っていただきたいと思います。

疾患関連情報を協和キリンメディカルサイトでも公開しています(希少疾患領域▶疾患関連情報)。

※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/>