

日常診療に潜む希少疾患

腫瘍性 骨軟化症 (TIO tumor- induced osteomalacia)

TIOとは^{1,2)}

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。

TIOは原因腫瘍から分泌される線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)が惹起する低リン血症により引き起こされる骨軟化症で、腫瘍随伴症候群の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。

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

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻
感覚・運動機能医学講座 整形外科学 教授

田中 栄 先生

- TIOの有病率は1～5万人に1人、男女差はない³⁾
- 原因腫瘍の特徴^{2,4)}
 - ▶ 中胚葉系腫瘍が多い
 - ▶ 一般に成長が遅い小腫瘍、しかも骨中に存在するものが多いことから、検出が困難なことが多い
- 主な臨床症状⁵⁾
 - ▶ 成人発症の緩徐に進行する骨痛、骨折・偽骨折、筋力低下など
 - ▶ 腫瘍自体の存在によるものではなく、FGF23の過剰作用による慢性的な低リン血症により引き起こされるものである
- 原因腫瘍の同定及び腫瘍の完全摘除により根治可能である

TIO患者に認められる症候

骨格関連症状



骨痛^{1,4,6)}

下肢、腰部及び背部、頸部など



骨折、偽骨折^{4,6,7)}

椎骨、肋骨、大腿骨、骨盤など



骨格変形¹⁾

胸郭(鳩胸)
脊柱(脊柱後弯)

筋関連症状^{1,8)}



筋力低下

椅子からの起立、
階段の昇降困難など

1) Minisola S, et al. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17044. 2) 福本誠二. 腎と骨代謝. 2014; 27: 69-75.

3) 古家美菜絵, 伊東伸朗. Clin Calcium. 2018; 28: 1351-1357.

4) 伊東伸朗, 福本誠二. 日本内科学会雑誌. 2007; 96: 731-736.

5) Jiang Y, et al. J Bone Miner Res. 2012; 27: 1967-1975. 6) Feng J, et al. Endocr J. 2017; 64: 675-683.

7) 鈴木智大. 画像診断. 2019; 39: S228-S231. 8) 福本誠二. 日本臨牀. 2018; 別冊 内分泌症候群(第3版)II: 368-371.

TIO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。

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つをみたすもの

2 骨軟化症の疑い 大項目2つと小項目の2つをみたすもの

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 骨シンチグラフィー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

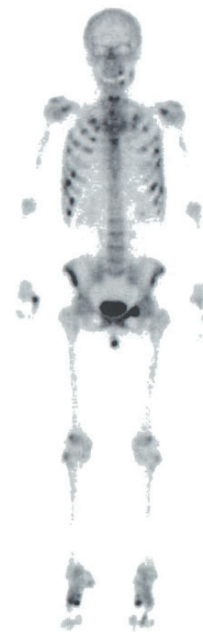
- 低骨密度:骨粗鬆症、腎性骨異常栄養症など
- 骨変形:骨系統疾患
- 骨痛:リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎など
- 筋力低下:神経・筋疾患
- 骨シンチグラフィーでの多発取り込み:骨転移
- くる病様骨変化:低ホスファターゼ症

骨折・偽骨折

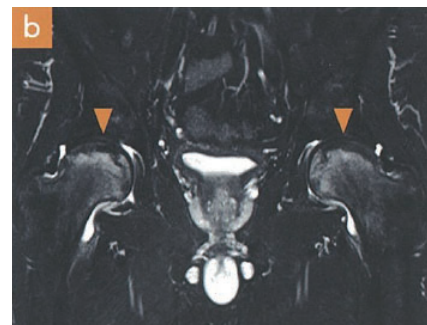


a: 61歳男性、TIO症例。右大腿骨転子下内側の偽骨折と、左の大腿骨の頸部骨折、転子部骨折。

骨軟化症の骨シンチグラフィー像



49歳女性、TIO症例。両側の肋骨などに多発する集積を認める。



b: 46歳男性、TIO症例。両大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折のMRI画像。特発性大腿骨頭壊死と誤診されることが多い。

原因不明の骨痛や筋力低下を認める症例においては、TIO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。加えて、慢性低リン血症と高FGF23血症の存在、遺伝性低リン血症性疾患の除外、原因となるFGF23産生腫瘍の同定により確定診断される。

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) ₂ D	↓ →	→ ↑ ↓
25(OH)D	→	↓
FGF23	↑	↓ →

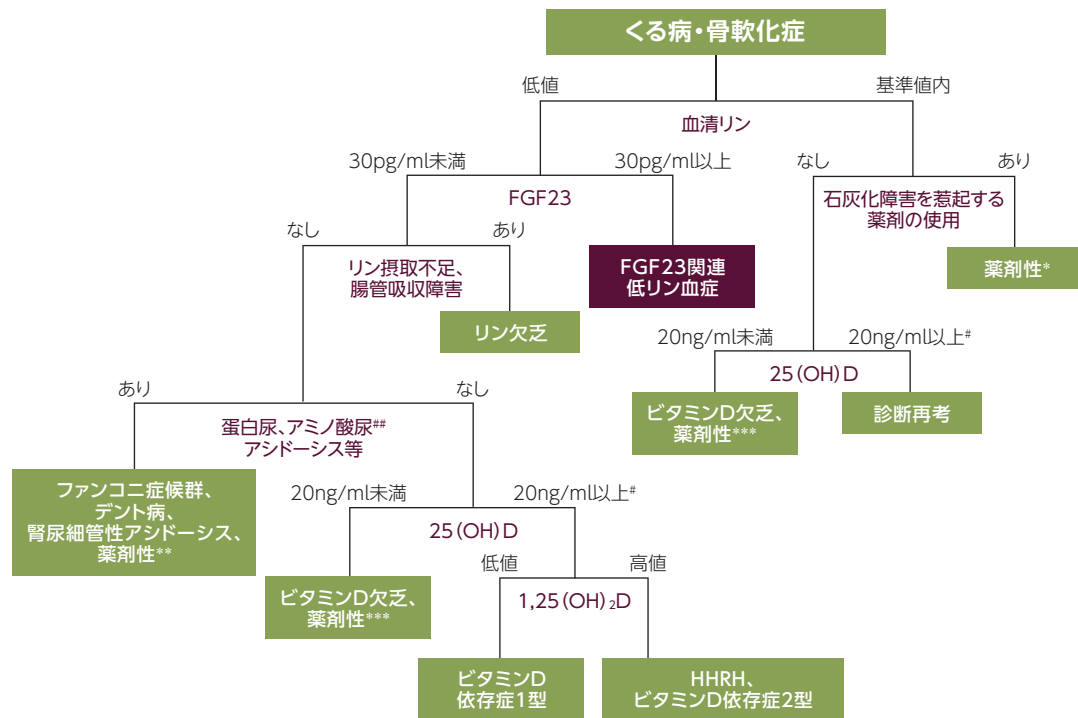
↑↓: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。

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、アデホビルビボキシル、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。



TIO 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 30pg/mL)

- TIO患者は、成人発症の緩徐に進行する骨痛や筋力低下などを主訴とすることが多い
- TIO患者は、整形外科や膠原病内科を受診し、神経・筋疾患、骨疾患（骨粗鬆症）などと混同される場合がある
- 採血により血清リン濃度の低値などを確認し、他の検査所見とともに骨軟化症の診断を行う。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
- TIOの確定診断には、FGF23産生腫瘍の存在の確認が必要になる

監修者のことば

TIOは従来、非常にまれな疾患と考えられてきましたが、原因液性因子である血清FGF23の測定が可能になってからは報告症例が増加しています。このため、発症頻度は従来考えられていたよりも高いと推測されます。

しかし、TIOの臨床症状は非特異的であり、他の疾患と混同され、見過ごされている可能性があります。また、症状は進行性であり、未治療の場合、筋力低下や疼痛により車椅子を必要としたり、寝たきりになるケースもあるなど、TIO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。

TIOは、原因腫瘍の同定及び腫瘍の完全摘除により、根治可能な疾患です。筋力低下、骨痛を訴える症例で原因不明の場合はTIOを疑い、採血により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/>