Vitamin D 抵抗性クル病に対する 1α -OH- D_3 の使用経験

福岡大学整形外科

松崎 昭夫・岩崎 敬雄

Three cases of Vitamin D resistant rickets treated by 1α -OH-D

by

A. Matsuzaki and T. Iwasaki

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,
Fukuoka University

Three cases of vitamin D resistant rickets were reported. All cases showed normal serum Ca level, low serum P level and greatly increased alkaline phosphatase activity, X-ray examination revealed the characteristic cupped and irregular metaphysis of the the wrist. These cases were treated with large doses of Alfarol (1α -OH- D_3).

Serum alkaline phosphatase was depressed by the treatment while serum Ca and P were not elevated. The bone changes were disappeared by the treatment in all cases. The leg deformity was markedly improved after 2-3 years treatment but one month interruption of the treatment was followed by a relaps of the bone changes and increased leg deformity. It was suspected that the serum Mg level has to be examined when a large doses of 1α -OH- D_3 is given.

緒 言

低リン血症性 Vit-D 抵抗性クル病に対し 1α -OH- D_3 (アルファロール) を 2~3 年にわたり投与し、クル病症状の改善をみた症例の経過及び下肢変形の経過につき報告する。

症 例

症例 1, 8 才女児, 2 才半頃より手関節及び下肢の変形に気付かれている。昭和 49 年 4 才時に当科を受診し、クル病の診断を受けている。以後アルカリフォスファクターゼ (以下 Al-p-ase と略す) を指標としながら Vit- D_3 の投与が行われているが、80000 単位を超えると口渇、下痢を訴え、度々減量を余儀なくされている。この症例に対し、昭和 53 年 8 月より中外製薬株式会社より 1α -OH- D_3 の提供を受け投与を開始した。投与開始時までは Vit- D_2 60000 単位が投与されており、低身長、X 脚 (踝間距離 4.5 cm) (図

3), 手関節部肥厚, 肋骨念珠及び血清 Al-p-ase 55.1 KA 単位, Ca 4.8 mEq/l, P 2.8 mg/dl, Mg 2.3 mg/dl などの所見がみられている。筋緊張低下は見られていない。 1α -OH- D_3 投与後の経過は図 1 の通りである。投与基準もないとのことで、はじめ 0.25 μ g カプセルの提供を受けた。血清 Ca, P, Al-p-ase の変化をみながら高 Ca 血症の症状に注意し、1 週毎に増量した。投与開始後一寸上昇した Al-p-ase 値は下降してはいるものの仲々正常域に達せず、高 Ca 血症も起っていない。20 μ g/T となっても追いつかず、高単位含量のものを要求し、54 年 3 月より 3 μ のカプセルの提供を受けた。Al-p-ase は 20 μ g/T を超してから正常値に達し、22 μ g/T 投与時 17.5 KA 単位まで下っている。21 μ g/T に戻すと再び正常値を超えているが、後に述べる理由により特に増量はしていない。手関節部 X 線所見の改善は 6 μ g 投与あたりから認められ、投与開始 3 月目 16 μ g/T 投与時にはかなりの改善をみている。手関節部肥大もこの

図1 症例1の1α-OH-D₃投与後の経過

図2 症例 I

- A: アルファロール投与開始時(昭和53年8月17日)
 B: 投与9日目(昭和54年5月19日)骨所見は正常となっている
 C: 投与中断1日目(昭和56年1月5日)骨病変の再発がみられる

図3 症例 1

- A) S54.8.5 B) S56.1.22 C) S56.10.29

投薬一時中断時(B)までになっていた下腿変形が2月に左下腿骨折のためギプス包帯を受け入院している。4日より歩行を開始しているが10月29日には変形の増強をみている。特に骨折例で著明である(レ線所見図参照)

頃には消失し、肋骨念珠はわずかに触れる程度となっている。4月目のレ線所見は正常となっている。正常まで下ったAl-p-ase値が再び上昇してもレ線変化はみられないので、レ線所見が正常ならAl-p-aseが正常値を超えても薬の投与量はそのままとした。かなりの量の投与がなされたに拘らず血清Caは上昇せず、血清Pは正常値に達していない。途中で血清Mgが少し低下しているのではないかと疑問を持ち、他の例も同じ傾向がある様に思われたので、薬剤との関係を見るため薬を中断してみることにした。急激な中止ははばかれたので徐々に減らし、1月の休薬後投与を再開した。

その間の経過は図1に示す通りである。再開後は種々の事情でコントロールがうまくいかず、56年7月よりコントロールを再開している。投与再開時には手関節部レ線所見の再発がみられ、Al-p-aseは40.7 KA単位となり、以後更に上昇し、レ線所見も著明となり(図2)、56年11月現在骨所見はわずかに改善の兆しがみられている。Mgは投与量が減ると上昇し、再投与で少し下っている様にもみえるがはっきりした関係はわからなかった。X脚は55年9月踝間距離2.0 cmまでになっていたのが56年11月には6 cmまで変形が増している(図3)。

症例2 7才男子、2才頃より下肢変形に気付き、大阪小児センターで詳しい検査を受け、Vit-D抵抗性クル病の診断で治療を開始している。4才8月より当院小児科に移り、70000単位のVit-D₂投与を受け、6才半よりDihydro-tachysterol(ハイテクロール)3T(0.125×3)、7才より4Tの投与を受けている。7才9月(53年1月)より1α-OH-D₃の投与を開始した。投与前の症状として低身長、O脚(顎間距離5 cm)(図4)、手関節肥大及び肋骨念珠などが認められ、血清Al-p-ase 4.5 KA単位、Ca 4.7 mEq/l、P 2.1 mg/dlなどの所見がみられている。筋緊張低下はみられていない。その他尿代謝スクリーニング: 正常、尿、血清一次元アミノ酸ペーパークロマトグラフィー: 異常なし、TRP 33%, 静脈内Ca負荷試験: 尿中、血中Pの変動なし、Ellsworth-Howard試験: 尿中P 60.4 mg/2 hr、後 87 mg/2 hrなどの所見がみられ、二次性副甲状腺機能亢進も考えられてい

る。 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与後 $12\mu\text{T}$ あたりより Al-p-ase が低下しはじめたが $30\mu\text{g/T}$ まで増量している。レ線所見は投与6月頃 ($21\mu\text{g/T}$) 正常化している (図5)。当時の Al-p-ase は4.18 KA 単位である。その後の経過は症例1と同様で、手関節部のレ線所見にたより Al-p-ase 値は参考にして経過をみた。全経過を通じ血清 Ca は正常範囲内にあったが、P は低値のままで正常値に達していない。血清 Mg も正常範囲内であるが、症例1と同様の傾向があったので投与を漸減し、1月の中断後再び投与している。この例は中断後も Al-p-ase 値はさほど変化していない、 $15\mu\text{g/T}$ 位より 30KA 単位位の異常減にあり、中止時 32.5KA 単位、再開時 35.6KA 単位で $9\mu\text{T}$ より

図4 症例2

A) 54.3.8 B) 56.1.22 治療開始5日目 (A) と中断後再開して3週目 (B), 外観もかなりの改善が見られている

図5 症例2

A: 投与前 (53.8.23)
B: 投与6日目 (54.4.4) 骨折見は正常となっている
C: 1日の投与中断後、投薬再開し、3日目 (56.3.11) 軽度の骨変化が認められる

図6 症例2

A) S54.2.7 B) S55.8.27 C) S56.3.11
投薬減量開始前の55.8.27のレ線所見まで改善していた骨変形が中断後投薬再開し2日後には骨変形の増悪 (左) を見ている

再投与を開始したがごくわずかの下降しか示していない。Mg はわずかに上昇している様であるが明らかな関係は不明である。脚変形は投与9月目頰間距離4.0 cm, 更に1年目2.0 cm まで減っている。再投与後2.5 cm となっており、56年3月転医時には計測していないがレ線所見で大腿骨彎曲の軽度の増加がみられている (図6)。

症例3 13才女兒, 1才時脚変形で治療を受けたことがある。3才時に某病院でクル病の診断を受けているが、以後治療を受けたことがない。下肢変形 (図7) を主訴として54年8月当科受診。当時低身長、X脚 (膝間距離11 cm) がみられるが手関節部の肥厚、肋骨念珠は触れず、血清 Al-p-ase 80.6KA 単位, Ca 4.5mEq/l , P 2.4mg/dl , Mg 1.5mg/dl の検査所見がみられた。筋緊張低下はみられていない。

図7 症例3

A) 54.8.2 B) 56.2.8
治療開始時 (A) と中断後再開後1日目 (B)

0.25 $\mu\text{g}/\text{T}$ より投与を開始し、ほぼ9月の間に48 $\mu\text{g}/\text{T}$ まで増量している。この例ははじめからグリセロリン酸カルシウムを同時に投与している。1.5月目(0.75 $\mu\text{g}/\text{T}$) 投与時91.2 KA 単位まで上昇した Al-p-ase は以後下降を続けている。この例では Mg 測定を毎度は行っていないが他と同様な低値を示し、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与後の減少と共に上昇している。血清 Ca は正常域に止まり、P も 3 mg/dl 以上を保っている。他の例と同様投与の中断を行った。この例も種々の理由で中断後全くコントロール出来なかった。中断後は時々来院し、18 $\mu\text{g}/\text{T}$ 位の投与をとびとびに行っている。中断後はグリセロリン酸カルシウムの投与は行っていない。しかし、Al-p-ase は2月中断しても23.6 KA 単位を示し、それから18 $\mu\text{g}/\text{T}$ 2週間

投与後も22.4 KA 単位とあまり上昇せず、投与が不規則になった後の経過をみるとむしろ低下していつている。又手関節部レ線所見(図8)も増悪をみていない。脚変形は投与15月目(55年11月)踝間距離4.0 cm と改善し、この後中断、不規則投与となっているが56年に月3.5 cm と改善している(図7)。

3 症例共身長、体重の推移をみた。身長はいずれも標準身長より低い。生長曲線は標準身長の推移と平行して伸びている。体重は症例1、3では標準より軽いまで、標準体重の推移と平行して大きくなっているが、症例2は標準より重く、その後の推移は標準体重曲線より差が開いて大きくなっている。手関節部レ線による骨年齢は3例共に特に異常を認めなかった。

尚途中で検査した PTH, CT, 25-OH-D_3 等は3例共正常値を示していた。

考察及びまとめ

3 症例共低リン血症性クル病である。既に述べられている如く PTH, 25-OH-D_3 は正常値を示していた²⁾³⁾。又血清 Ca, P についても $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与により影響を受けていない²⁾⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。症例3ではグリセロリン酸カルシウムを併用し、P の上昇をみているが Ca は正常値のままであった。投薬中断で P は再び低下し、投薬再開後 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ のみにすると P の上昇はみられなかった。清野等³⁾ は大量投与で P を或程度上昇させたと述べている。症例1で Mg 値が当院伝票記載の正常値(2.0~4.2 mg/dl)より低いことに気付いた。経過をみると下っている様で最低1.1 mg/dl までなっているが注意してみても Mg 欠乏の臨床症状はみられなかった。他の2例も同様の傾向がみられたため投薬を中断してみた。同時に検査値にも疑問を抱き正常人85人につき再検査させたとところ平均値1.83 mg/dl, $\pm 2\text{SD}$ をとると1.2~2.5 mg/dl となりいずれも正常域内での変動であったことが判明した。減量、中断で Mg 値はわずかに上昇するが正常値内の変動ではっきりした関係はわからなかった。文献上¹⁾⁵⁾⁸⁾ は Vit-D 大量投与でも Mg 欠乏症を起す可能性が示されているし、骨代謝に関与するミネラルであるので、大量使用時にはルーチンの検査は Mg を加えるのがよいのではないかと考える。

レ線変化及びアルカリフォスファターゼの変化

$1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与によりレ線所見は正常化した。又は改善されたとの報告があるが、改善はみなかった

図8 症例3

- A: 投与開始前(54.8.2)
B: 投与7日目(55.3.26) 骨変化はほとんど消失している
C: 56.7.22 中断後不規則になり、56.5.13, 9 $\mu\text{g}/\text{T}$ 7日分投与された以後これまで放置されているが骨所見の増悪はみられていない

図9

- A) S56.4.2 ギプス除去時
B) S56.10.29 4月2日以降に下腿の変形が強くなっているのがわかる

との報告もみられる³⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。アルカリフォスファターゼについても同様であるが我々の症例ではいずれも改善がみられた³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。症例1は4才(S49年)よりのレ線写真がそろっている。Vit- D_2 の大量投与で得られた骨変化の改善が52年9月頃より投与量の減量と共に再発し、60000単位で改善されないまま(図2) 1α -OH- D_3 の投与に移っている。レ線所見の改善は 6μ /T 投与あたりより見られ、 16μ /T 投与時には正常となっている。同時に手関節部肥大、肋骨念珠などは消失しているが Al-p-ase は未だ高値を示している。その後も増量して Al-p-ase 17.5 KA 単位まで下ったが、以後はもっぱら手関節部レ線所見を指標として投薬を行った。投薬中断1月目わずかな変化が認められた。その後学校の都合、骨折などでコントロールが出来ず、 9μ g/T を続けているうちに Al-p-ase は従来になく高値を示し、典型的な骨変化の再発がみられた(図1, 2)。56年7月よりコントロールをはじめたが遠隔地のこともあり、月1回の来院で以前より大量投与を行っても56年11月現在未だ骨変化は残存している。症例2は50年11月よりのレ線写真がそろっている。この間70000~100000単位の Vit- D_2 、Dihydrotachysterol 0.5 mg などが投与されているがレ線所見が正常になったものはない。 1α -OH- D_3 投与6月目(21μ g/T)にレ線所見はほぼ正常となっている(図2)。当時の Al-p-ase は41.8 KA 単位である。その後減量し、中止時のレ線所見は正常である。中断1月目再投与開始時のレ線写真でわずかに変化がみられ、 9μ g/T 投与3月目には更に変化が増悪している様に思われる(図5)。しかし Al-p-ase は33.4 KA 単位と中止前とあまり変っていない。この例は転居のためここで観察を打切っている。症例3では投与4月目でかなりの改善がみられ、7月目 36μ g/T 投与時にはほぼ正常となっている。中断後はコントロール出来ないまま 18μ g/T 投与で服用したりしなかったりを繰り返している。2月の中断もあるが骨所見の悪化はなく、Al-p-ase の上昇もみられていない(図8)。

下肢変形について

吉川等¹¹⁾は幼少時にみる Vit-D 抵抗性クル病の下肢変形は2, 3年の Vit-D 治療ですべて確実に矯正可能であると述べている。又服薬の中断又は必需量の変化により治療状態の維持が完全でなかったものに変

形の再発があったとしている。我々の症例は3例共かなりひどい下肢変形を持っていた。症例1は投与開始時4.5 cm あった踝間距離が中断後も1 cm 一寸まで改善されている。しかしその後コントロール不能と骨折のため踝間距離6 cm の変形再発をみている(図3)。レ線写真を検討すると変形は下腿の中1/3で起っている。骨折は左脛骨近位の Rissfraktur であり、このための変形は起っていない。骨折治療終了時の写真では変形の増加は認められず、荷重後の変形である。変形の程度も骨折側が非常に大きくなっている(図9)。症例2は大腿骨の彎曲が大であり、5 cm あった頸間距離が55年7月には2 cm まで減少し、レ線写真でも改善がみられている(図6)。しかし、中断後再投薬開始時には2.5 cm と外見上も少し戻り、再投与3月目のレ線写真でも変形が増加している(図4, 6)。症例3は下腿での変形も軽度にもみられるが主として膝関節での変形である。踝間距離11 cm のX脚であったが投与中断後コントロール出来ないままであるのに3.5 cm まで戻り、見かけ上も非常に改善している(図7)。症例1, 2では改善された骨変形が投薬中断後骨所見の再発と共に逆戻りしている。症例1では骨折治療のためのギプス固定による不働性骨萎縮も加わって荷重による変形が強く起ったと判断される。症例3では手部レ線で骨端線が閉鎖しかかっている時期であり、この年令的要素も関与しているのかもしれない。

身長について

矢島等¹⁰⁾は 1α -OH- D_3 投与により身長の伸びも順調であったと述べている。しかし我々の例では低身長改善は得られていない。標準身長曲線と平行又は加令と共にそれより離れる生長を示し、標準曲線に近づく曲線は示していない。

体 重

症例で違い、症例2は標準体重より重く、加令と共に差は大となっている。症例1, 2は標準曲線の下を平行して大きくなっている。

Vit-D 代謝障害ではないかと考えられる低リン血症性クル病に Vit- D_3 を投与して身長症状の改善をみたのは何故か? が問題になる。しかし、3例共学業の問題で入院させ詳しい検査を行う事が出来なかった。従ってこの問題を論ずることは出来ず、各症例の経過

を述べるに止めた。

低リン血症性クル病患者に $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の大量投与を行った経験より次の結論を得た。

1. 投与中測定した PTH, 25-OH-D_3 はいずれも正常値を示した。

2. 血清 Ca は大量投与でも正常範囲に止まり、グリセロリン酸カルシウム併用例でも同様であった。

3. 血清 P は $1\alpha\text{-OH-D}_3$ のみで治療した2例ではわずかに上昇したかにみえるがいずれも正常域に達しなかった。グリセロリン酸カルシウム併用例では正常域に達していると思われるが併用中止後は再び低値を示している。但しこの例では Al-p-ase, 骨所見は悪化を示していない。

4. 大量投与時には Mg の測定も行った方がよいのではないかと考える。

5. 低身長は標準身長曲線に近づく様な改善を示さなかった。

6. 手関節部メタフィーゼでの骨変化はいずれも $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の大量投与で改善し、ほぼ正常化した。手関節部の肥厚、肋骨念珠などの所見もレ線所見の正常化に先立って消失している。しかし2例では投与中断によりクル病所見が再発している。15才の症例では中断後不規則な投与を行っているが2月の休業があっても再発をみず Al-p-ase の上昇もみられていない。

6. 下肢変形はX脚、O脚共にかなりの改善をみた。しかし年少の2例では投与中断後骨所見の再発と共に変形の悪化を来している。15才の症例では悪化傾向はみられていない。

7. Al-p-ase 値は正常値を示さなくても骨所見の改善はえられている。このような場合、骨所見を指標として薬剤投与量のコントロールをしてもよいのではなかろうか。

文 献

- 1) Hanna, S.: Influence of Large Doses of Vitamin D on Magnesium Metabolism in Rats. *Metabolism* 10: 753-743, 1961.
- 2) 広岡 豊: 低リン血症性クル病におけるD代謝異常の病態。活性型ビタミンD。上田泰, 佐々木哲監修, 新宿書房, 1979.
- 3) 清野佳紀・他: 低リン血症性クル病におけるビタミンD代謝異常の治療。汚性型ビタミンD上田泰, 佐々木哲監修, 新宿書房, 1979.
- 4) 黒沢 辛・他: Lowe 症候群, 特発性および糖尿病1型に基づく De-Toni-Fanconi 症候群,

Vit-D 依存症, 仮性副甲状腺機能低下症, 家族性低リン血症性クル病に対する αD_3 の使用経験, 診療と新薬, 15: 1555-1564, 1978.

- 5) Leeson, P. M. et al.: Increased Sensitivity to Vitamin D after Vitamin D Poisoning. *Lancet* 1: 1182-1185, 1966.
- 6) 松浦信夫・他: カルシウム, 磷代謝異常症における $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の治療効果。診療と新薬, 15: 1307-1316, 1978.
- 7) 大浜 満・他: $1\alpha\text{-OH-D}_3$ により加療した家族性低磷血症性クル病の2症例。骨代謝, 12: 79-85, 1979.
- 8) Richardson, J. A. et al.: Hypomagnesaemia of Vitamin D Administration. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 118: 512-514, 1965.
- 9) 田名部誠悦・他: ビタミンD抵抗性骨軟化症に対する $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の長期使用経験。骨代謝, 12: 89-94, 1979.
- 10) 矢島秀世・他: $1\alpha\text{-hydroxycholecalciferol}$ 投与を行った骨軟化症くる病の症例について。骨代謝, 11: 459-468, 1978.
- 11) 吉川靖三・他: 発育完了まで継続治療を行ったビタミンD抵抗性くる病の症例について。骨代謝 8: 5-11, 1974.

質 問

長崎大 岩崎 勝郎

いわゆる生化学的 Osteomalacia に $\alpha\text{-D}_3$ を使用する場合、何を指標にして薬剤を増量していけばいいであろうか。

質 問

鹿児島大整形外科 酒匂 宗

下肢の変形は D_3 の薬効でよく矯正されて行くものでしょうか。Brace の併用は必要ないですか。

質 問

鹿児島大整形外科 大迫 敏史

① アルファロールの投与量が $48\mu\text{T}$ と我々が考えていたよりかなり量が多いようであるが、薬剤の安全性については如何考えているか。

② 薬剤使用に際しては、厳重な管理を行い経過をみているが、Mg 値まで必ずチェックすべきか、或いは長期投与に対し具体的にどのような点に気をつけて患者管理を行っているか。

回 答

福岡大学 松崎 昭夫

Osteomalacia に関する事について。

症例を持たないのでわからない。生化学的変化を指

標にするしか仕方ないのではないか。レ線は小児と違い変化がわかりにくい。

回 答

福岡大学 松崎 昭夫

① 使用時のコントロールについて。

使用開始時は基準がないとの事で Ca, P, Al-p-ase を指標にしながら徐々に増量した、しかし、かなりふやしても Ca, P は変らず、メタフィーゼの骨変化は正常化しても Al-p-ase は高い状態であるので途中よりは Al-p-ase は参考にし、レ線写真を指標にして過程をみる事とした。中断後は種々の理由でまだよく

コントロール出来ていない。

回 答

福岡大学 松崎 昭夫

② 脚変形矯正の装見等は必要ないか？ に対し。

活動開始時にお見せした様になんかなりの変形があったのが、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与を続けながら経過をみたらスライドでお見せした様な変形の改善をみている。中止で再発、変形の増悪も起っている。これらを見ると非常にひどいものでなければ全身的に治療して様子を見、それに反応しない時にはじめて積極的治療をしてもおそくないのではないかと考えている。