低リン血症性くる病一家族例の治療経験

琉球大学整形外科

照 屋 勉・森 諭 史
玉 城 一・吉 川 朝 昭
大 湾 一 郎・佐 藤 栄
上 里 智 美・茨 木 邦 夫

Treatment of a Family with Vitamin D Resistant
Hypophosphatemic Rickets

by

Tsutomu Teruya, Satoshi Mori, Hajime Tamaki,
Yoshiaki Yoshikawa, Ichirou Owan, Sakae Sato,
Tomomi Uezato and Kunio Ibaraki

Department of Orthopedic Surgery, University of the Ryukyus, Japan

We report our experience of treating a family 3 children and their mother with hypophosphatemic rickets with short stature and genu varum. The ten year-old girl, 8 year-old boy and 5 year-old girl were treated with high dose Vitamin D₃ for the first 2-4 years, then treatment was discontinued. The family was followed for 7 years. Wrist X-rays showed disappearance of cupping after initiation of treatment. Even after treatment cessation no recurrence of cupping occurred and normal growth was preserved. Weight bearing joints such as hips and knees also showed improvement in mineralization during treatment, but mineralization defects, joint deformities and narrowing of joint spaces developed after cessation of treatment. These findings suggest that long-term Vit D₃ treatment is necessary for weight bearing joints to prevent recurrence of joints changes and also to maintain normal growth. The short stature ($<-2SD$) has remained during the 7 year follow-up period which may have been caused by the late start or discontinuation of Vit D₃ therapy.

はじめに

家族性低リン血症性くる病は、低リン血症・低身長・ビタミンD抵抗性のくる病を特徴とする疾患で、1937年 Albright¹⁾によって初めて報告された。その病因として、腎近位尿細管におけるリン再吸収の低下が考えられている²⁾。

私達は、低身長・内反膝を主訴に来院した本症の一家族例を経験し7年間の経過を追跡し得た。今回、長女・二男・二女の小児3例の治療経過とX線所見の経時変化を中心に報告する。

症 例

長女 10才・二男 8才・二女 5才

主訴：低身長・内反膝

家族歴：同家系で、母親と母方の祖母に低身長と内反膝を認めた。長男と父親は正常である(図1)。

出生：発育歴：正常

現病歴：歩行開始は1才2カ月から4カ月でその頃より内反膝に気づくが放置され2年前某医にて6カ月間投薬を受けるが改善せず当科受診となった。

(入院時所見)

身長は、長女=109.3cm, 二男=101.4cm, 二女=

92.3cmで、いずれも平均の-2SD以下で、内反膝を認めた。X線所見では、手関節、股・膝関節にくる病変を認めた。血液・尿検査所見では、末梢血液所見・尿一般検査所見は正常で、血清生化学検査では、Caは正常、Pは、長女=2.2、二男=2.3、二女=2.6(mEq/L)と低値を示し、3例とも、ALPの高値、ALP-isozyme骨型を示した。%TRPは長女=83%、二男=66%、二女=75%と低値であった(表1)。ホルモン検査では、PTH、カルシトニン、1,25(OH)₂D₃は正常であった。

(臨床経過)

(1)長女例(図2-a)

10才より活性型VitD₃10μg/day(0.5μg/kg/day)⁵⁾大量投与を行ない、血液検査では、血清P=2.2(mEq/L)ALP=43.6(KAU)、%TRP=83%であったが、活性

家系図

図1 家系図

母親と母方の祖母にも低身長、内反膝を認めた。長男と父親は正常。

表1 血液、尿検査所見
血液、尿検査所見
末梢血液所見：正常
尿一般検査所見：正常
ホルモン検査：正常

	長女	二男	二女
Ca(mEq/L)	4.6	4.8	5.0
P(mEq/L)	2.2 ↓	2.3 ↓	2.6 ↓
Alp(KAU)	43 ↑	55 ↑	82 ↑
Alp-iso	骨型	骨型	骨型
%TRP(%)	83 ↓	66 ↓	75 ↓

図2-a：長女例の臨床経過

図2-b：二男例の臨床経過

図2-c：二女例の臨床経過

図2 小児3例の臨床経過

3例とも、低身長の改善は見られない。活性型VitD₃投与中止後、低リン血症は持続。

型 VitD_3 投与により血清 P の上昇, ALP の低下%, TRP の改善を認めた。離島在住の為, 14 才以後内服治療を中断されているが, 投与中止後再度血清 P の低下, ALP の上昇を認め, 17 才の現在に至っている。身長は, 全経過を通じて平均の -2 SD 以下であった。X 線所見では, 手関節レ線 (図 3-a) で, 初診時, 尺骨遠位端に Cupping を認めたが, 活性型 VitD_3 の投与により消失した。投与中止後, Cupping の再発は見られず, 17 才の現在, 骨端線はほぼ閉鎖し正常な手関節レ線を呈している。股関節レ線 (図 3-b) では, 初診時に大腿骨近位骨端線の拡大が見られたが, 活性型 VitD_3 の投与により改善した。投与中止後の 15 才では, 骨端線は閉鎖し, 17 才の現在, 白蓋縁に石灰化欠損が認められる。

(2) 二男例 (図 2-b)

8 才から 10 才まで活性型 VitD_3 $9 \mu\text{g}/\text{day}$ 大量療法を行ない, 血清 P, ALP, %TRP の改善を認めたが, 長女同様, 15 才の現在に至るまで内服治療を中断していた。経過中, 良好な身長増加を示したが, 平均身長への Catch up は見られなかった。15 才の現在, 血清 P は低値であるが, ALP は正常化している。X 線所見では手関節レ線 (図 4-a) で, 初診 8 才時の手根骨々々年齢は 4 才であり, 長女と同様, 尺骨遠位端に Cupping を認めた。活性型 VitD_3 投与中 9 才時では手根骨々々年齢は 5 才となり Cupping は消失した。15 才の現在では, 正常なレ線像を呈している。股関節レ線 (図 4-b) では, 活性型 VitD_3 投与により, 骨頭陰影・骨端線の明瞭化を認めたが, 投与中止後くる病変化が再発し, 15 才の現在, 関節裂隙の狭小化と白蓋縁の石灰化欠損を認める。膝関節レ線 (図 4-c) では, 活性型 VitD_3 投与により, くる病変化は改善したが, 投与中止後, 大腿骨内顆に石灰化欠損が出現し 15 才の現在, 大腿骨外顆の変形も認められる。

(3) 二女例 (図 2-c)

5 才から 7 才まで活性型 VitD_3 $9 \mu\text{g}/\text{day}$ 大量投与を行ない, 血清 P, ALP, %TRP の改善を認めた。活性型 VitD_3 投与中止後, 12 才の現在, 血清 P は低値であるが, ALP は正常化している。経過中, 良好な身長増加を示したが, 平均身長への Catch up は見られなかった。X 線所見では, 手関節レ線の経過は長女・二男例と同様で, 膝関節レ線 (図 5) では, 活性型 VitD_3 投与中止後, くる病変化の再発を認めたが, 12 才の現在, ほぼ正常なレ線像を呈している。

図 3-a : 手関節レ線の経時的変化
Cupping (矢印) は, 活性型 VitD_3 投与により消失。現在, 骨端線はほぼ閉鎖

図 3-b : 股関節レ線の経時的変化
大腿骨近位骨端線の拡大が, 活性型 VitD_3 投与により改善。投与中止後骨端線は閉鎖し, 現在, 白蓋縁に石灰化欠損が認められる。

図 3 長女例のレ線所見

図4-a：手関節レ線の経時的変化
Cupping (矢印) は、活性型 VitD₃ 投与により消失。

図4-b：股関節レ線の経時的変化
活性型 VitD₃ 投与により骨頭陰影、骨端線が明瞭化、投与中止後くる病変化が再発し、現在、関節裂隙の狭小化と白蓋縁の石灰化欠損を認める。

図4-c：膝関節レ線の経時的変化
活性型 VitD₃ 投与により、くる病病変は改善、投与中止後、大腿骨内顆に石灰化欠損が出現し、現在、大腿骨外顆の変形も認められる。

図4 二男例レ線所見

図5 二女例のレ線所見

活性型 VitD₃投与によりくる病病変は改善、投与中止後再発を認めたが、現在、ほぼ正常なレ線像を呈している。

考 察

本症の治療目標⁴⁾は、くる病病変の軽減、正常な身長発育、四肢変形の改善防止が挙げられる。Glorieux ら²⁾は、4才以前に活性型 VitD₃の内服治療を開始し継続すれば、四肢変形を来たさず、正常な身長発育が得られると報告している。私達の症例では、治療開始年齢は4才以降であったが、活性型 VitD₃の投与はくる病病変の改善に有効であった。活性型 VitD₃投与中止後、手関節では、正常な発育を示したが、膝・股関節では、くる病病変の再発、石灰化欠損、関節変形、関節裂隙の狭小化を認めた。すなわち、荷重関節では、くる病

病変の再発防止と正常発育に、活性型 VitD₃内服投与の継続が必要であると思われた。4才以降で数年間のみの活性型 VitD₃投与を行った私達の症例では、低身長改善は見られなかった。その原因として活性型 VitD₃投与開始年齢が遅かった事、長期投与を行えなかった事が考えられる。

ま と め

1. 家族性低リン血症性くる病の小児3例に2～4年の活性型 VitD₃大量投与を行ない、投与中止後も含め7年間の経過を観察した。
2. 活性型 VitD₃大量投与は、開始年齢が4才以降でも、くる病病変の改善に有効であった。
3. 荷重関節では、活性型 VitD₃投与中止後くる病病変の再発と関節変化を認めた。
4. 3例とも全経過を通じて、低身長改善は見られなかった。

参 考 文 献

- 1) Albright, F.: Rickets resistant to Vitamin D therapy. Am. J. Dis. Child, 54: 529-541, 1937.
- 2) Glorieux, F. H.: Vitamin D-Resistant Rickets. N. E. J. M., 303: 1023-1031, 1980.
- 3) 小林洋一ら: 原発性低リン血症性くる病の治療経験. 整形外科, 37: 873-879, 1986.
- 4) 中村利孝: ビタミン D 抵抗性クル病. クリニカ, 16: 558-562, 1989.
- 5) 土屋 裕: 家族性低リン血症性くる病. 小児内科, 20: 173-174, 1988.