中性リンの大量投与が著効した成人発症型 低リン血症性骨軟化症の1例

琉球大学整形外科

山内 貴敬・大 湾 一 郎

吉 川 朝 昭・金 谷 文 則

A Case of Adult Onset Hypophosphatemic Osteomalacia Effectively Treated with High-dose Phosphate.

Takayuki Yamauchi, Ichiro Owan, Tomoaki Yoshikawa, and Fuminori Kanaya
Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

A case of adult onset hypophosphatemic osteomalacia in a 53-year-old man was reported. The patient was referred to our hospital for evaluation of proximal muscle weakness at the age of 36, and diagnosed as hypophosphatemic osteomalacia based on histological findings of calcaneal bone biopsy. Large doses of 1α (OH) D_3 up to $24\mu\text{g/day}$ with or without oral phosphate (1g/day) were ineffective, so that his gait disturbance worsened progressively and he could not walk without a cane at the time of admission. Plain radiograph revealed Looser zone in the right femur. Bone mineral density of the lumbar spine was decreasing at a rate of 4.2% per year. Laboratory tests showed hypophosphatemia (1.4mg/dl), low tubular reabsorption of phosphate, and high serum alkaline phosphatase. Treatment with high-dose oral phosphate (4g/day) and 1α (OH) D_3 ($3\mu\text{g/day}$) was instituted. Therapy was accompanied by a rise in the serum phosphate level, and dramatic symptomatic and radiological improvements, although the patient had hypocalcemia, hyperthyroidism, hypokalemia, and frequent diarrhea attributed to the inorganic phosphate. Careful follow-up is necessary to minimize these hazards of treatment with high-dose phosphate.

Key words : Hypophosphatemia (低リン血症), Osteomalacia (骨軟化症), Phosphate treatment (リン投与), Vitamine D (ビタミンD)

は じ め に

症 例

成人発症型低リン血症性骨軟化症の治療では、ビタミンDの大量投与やビタミンDと中性リンの併用投与が行われるが、その投与量の決定には明確な基準がない⁸⁾。今回、私たちは、ビタミンD単独の大量投与は無効で、ビタミンDと大量の中性リンの併用投与が著効した成人発症型低リン血症性骨軟化症の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例 : 53 歳 男性。
主 訴 : 全身脱力感, 右大腿部痛, 歩行困難。
家族歴 : 特記すべきことなし。
既往歴 : 高脂血症, 腎性糖尿, 腎結石, 左感音性難聴, 側弯症。
現病歴 : 昭和 52 年 (34 歳時) より両下肢脱力感が出現し, 歩行障害を自覚するようになったため, 昭和 54 年に当科を初診。低リン血症と踵骨骨生検の結果

より成人発症型低リン血症性骨軟化症を疑われ、 1α (OH) D_3 の投与が開始された。しかし、 1α (OH) D_3 の投与量を 1.5 から 24 μ g まで増量し、さらに中性リン 1 g を併用投与しても低リン血症は改善せず、平成 5 年より全身脱力感や右大腿部痛が出現した。右大腿部痛は次第に増強し、一本杖を使用しても数 100 m 以上の歩行が困難となったため、平成 10 年当科に入院した。

入院時現症：身長 149 cm、体重 49 kg で 3 年間で約 5 cm の身長短縮を認めた。右大腿近位部に運動時痛と圧痛があり、両下肢の筋力低下のため、特に右下肢の挙上が困難であった。咳嗽により前胸部痛が出現した。神経学的な異常はなかった。

入院時検査所見：血清カルシウム (Ca) は正常、血清リン (P) は低下、アルカリフォスファターゼ

(ALP) は高度に上昇していた。ALP アイソザイムは ALP 3 が 79% と骨由来が多く占めた。肝、腎機能は正常であった。内分泌検査では、Intact-PTH は上昇、 $1\alpha, 25(OH)_2D$ は低下していた。PTHrP、カルシトニン は正常であった。動脈血ガス分析では、pH 7.44、 pCO_2 44.3 mmHg、 pO_2 88.9 mmHg とアシドーシスは認めなかった。尿生化学では尿糖陽性、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、トリプトファンなどのアミノ酸尿が軽度陽性、腎尿細管におけるリンの再吸収率 (%TRP) は低下していた (表 1)。

画像所見：単純レ線像にて右大腿骨近位部に Looser zone (図 1 a)、腰椎では椎体の骨萎縮と魚椎様変形を認めた (図 1 c)。骨シンチでは肋骨、脊椎、右大腿骨近位部に多発性の異常集積像を認めた (図 1 e)。

表 1 検査結果

1. 血算		4. 血清	
WBC	6200	CRP	0.22
RBC	540	IgG (mg/dl)	1550
Hb (g/dl)	15.6	IgA (mg/dl)	307
PLT	21.1	IgM (mg/dl)	138
ESR	14		
2. 生化学		5. 内分泌	
TP (g/dl)	6.9	HS-PTH (pg/ml)	2400 (160-520)
Alb (g/dl)	4.1	C-PTH (pg/ml)	1.2 (0.5>)
Glu (mg/dl)	87	Intact-PTH (pg/ml)	140 (10-65)
BUN (mg/dl)	11	PTHrP (pMOL/l)	34.2 (13.8-55.3)
CRE (mg/dl)	0.48	$25(OH)_2D$ (ng/ml)	11 (10-55)
Na (mEq/l)	144	$1,25(OH)_2D$ (pg/ml)	16.5 (20-60)
K (mEq/l)	3.4	カルシトニン (pg/ml)	33 (18-22)
Cl (mEq/l)	103	オステオカルシン (ng/ml)	13 (2.5-13)
Ca (mg/dl)	9.6	6. 尿化学	
IP (mg/dl)	1.4	Ca (g/day)	0.19 (0.1-0.3)
Mg (mg/dl)	2.79	IP (g/day)	1.14 (0.5-2.0)
GOT (IU/l)	17	CRE (g/day)	1.20 (1.0-1.5)
GPT (IU/l)	16	%TRP (%)	71 (81-93)
ALP (IU/l)	1791		
LDH (IU/l)	160	7. 血液ガス	
3. 尿検査		pH	7.442
糖 (+) 蛋白 (-)		PCO_2 (mmHg)	44.3
尿中アミノ酸分析	(μ mol/day)	PO_2 (mmHg)	88.9
グリシン	4536 (600-4000)	HCO_3 (mmol/l)	29.8
アラニン	871.1 (100-800)		
バリン	98.7 (20-80)		
イソロイシン	26.2 (7-25)		
トリプトファン	178.5 (20-150)

図1 治療前後の画像

- a. 治療前大腿骨レ線像
- b. 治療後大腿骨レ線像
- c. 治療前腰椎レ線像
- d. 治療後腰椎レ線像
- e. 治療前骨シンチ
- f. 治療後骨シンチ

治療経過: $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3 3\mu\text{g}$ に中性リン 4g を併用投与したところ、血清リン値は投与開始1カ月以内に 3.2mg/dl と正常化し、全身脱力感や右大腿部痛も投与開始6カ月後には消失し独歩可能となった。画像所見でも右大腿骨近位部に認められた Looser zone は治療開始1年後には消失し(図1 b)、腰椎の骨萎縮も改善した(図1 d)。骨シンチで認められた異常集積像も治療開始2年後にはほぼ消失した(図1 f)。

治療開始前後の Ca , P , ALP の変化、および Ca^{2+} , intact-PTH の変化を図2に示す。治療開始後 P の上昇に伴い、 Ca の低下、 ALP の著明な上昇を認めた。治療開始後に低カルシウム血症のほか、下痢、低カリウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症が出現したが、これらの変化は中性リンの投与量を 4g から 3g に減量したところ、徐々に改善した。

二重エネルギーX線吸収法(DXA)による大腿骨頸部および腰椎骨密度の経年的変化では治療開始前には年平均 4.2% の骨密度の減少を認めたが、治療により著明に改善した(図3)。

考 察

成人発症型低リン血症性骨軟化症は、低リン血症、尿細管でのリン再吸収障害、血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の低下などを特徴とし、X連鎖性低リン血症くる病や腫瘍性骨軟化症と病態の面で一致する点が多い。これらの疾患では、まだ未同定ではあるが、共通する因子の存在が考えられており、phosphatonin と命名されている⁴⁾。この phosphatonin によって、リン利尿の促進とビタミンD活性化の抑制が引き起こされると考えられている。Phosphatonin 増加の機序は、X連鎖性低リン血症くる病や成人発症型低リン血症性骨軟化症では、phosphatonin を分解する酵素蛋白をコードする phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome (PHEX) 遺伝子の変異による phosphatonin の分解抑制が想定されており、腫瘍性骨軟化症では腫瘍細胞による phosphatonin の異所性過剰分泌が考えられている⁹⁾。

図2 治療開始前後のCa, P, AIP, Ca^{2+} , PTHの変化
治療前後の補正Ca値, P, ALPの変化を下段に, Ca^{2+} , intact-PTHの変化を上段に示す。治療開始後, Pの上昇に伴い, 補正Ca値は8.8 mg/dlまで低下し, ALPは3611 IU/Lまで上昇した(下段)。また, Ca^{2+} の低下とともにPTHは上昇した(上段)。これらの変化は中性リンの投与を3gにしたところ徐々に改善した。なお Ca^{2+} の正常値は2.41–2.72 mEq/l, 補正Ca値は, 補正Ca値=血清Ca値–血清Alb値+4.0の式にて求めた。

成人発症型低リン血症性骨軟化症と腫瘍性骨軟化症の鑑別は特に難しく, Jowsey⁷⁾は成人発症型低リン血症性骨軟化症と診断されたものの中に, 潜在性腫瘍の関与している症例が多数含まれていると推測している。一方, Econsら³⁾はPHEX遺伝子異常の家系を調べてみると, 幼少時に発症するタイプと成人後に発症するタイプの2つがあると報告している。前者がX連鎖性低リン血症くる病と診断され, 後者が成人発症型低リン血症性骨軟化症と診断されている可能性がある。また成人発症型低リン血症性骨軟化症と腫瘍性骨軟化症の両方で, アミノ酸尿や腎性糖尿などFanconi症候群様の所見を示す例が報告¹⁾²⁾されているが, 本症例においても認められた。これら2つの疾患の類似性を示唆する所見と思われる。腫瘍の検索のためにMRIによる全身検索を勧める報告⁵⁾も散見されるが, 今後はPHEX遺伝子の変異の有無によって, 鑑別が容易になる可能性がある。

治療はビタミンDの大量投与やビタミンDと中性

図3 大腿骨頸部および腰椎骨密度の経時的変化
治療開始までに腰椎骨密度は0.92 g/cm²から0.57 g/cm², 大腿骨頸部骨密度は0.75 g/cm²から0.30 g/cm²まで減少したが, 治療開始2年後にはそれぞれ1.16 g/cm², 0.81 g/cm²へと改善した。

リンの併用投与が行われる。本症例では, ビタミンD単独の大量投与は無効で, ビタミンDと大量の中性リンの併用投与が著効し, 大腿骨頸部や腰椎骨密度も速やかに改善した。治療開始後より浸透圧性下痢が続く, 低カリウム血症や低カルシウム血症, 二次性副甲状腺機能亢進症が出現したが, 中性リンの投与量を4gから3gに減量すると徐々に改善した。本疾患の治療には, ビタミンDの大量投与では腎機能の悪化する例があることより, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ を $3\mu\text{g/day}$ と一定にして低リン血症を改善させる中性リンの投与量をまず求め, リン投与の副作用⁶⁾が出現する場合には, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の増量または中性リンの減量で投与量を調節する方法が良いのではないかと考えている。

まとめ

成人発症型低リン血症性骨軟化症と思われる一例を経験した。活性型ビタミンD大量投与単独では無効で, 活性型ビタミンDと中性リン大量投与との併用で症状は著明に改善した。中性リン大量投与により, 浸透圧性下痢, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 二次性副甲状腺機能亢進症が出現したが, 投与量を減少させることによって軽快した。

参考文献

- 1) Dalmak S., et al.: A case study of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia with idiopathic

- Fanconi syndrome. *Nephron*, 72 : 121-122, 1996.
- 2) Drezner M. K. : Tumor-induced rickets and osteomalacia. In *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*, 4th ed, pp. 331-337. Edited by Favus M. J., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.
 - 3) Econs M. J., et al. : A PHEX gene mutation is responsible for adult-onset vitamin D-resistant hypophosphatemic osteomalacia: evidence that the disorder is not a distinct entity from X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 : 3459-3462, 1998.
 - 4) Econs M. J. Drezner M. K. : Tumor-induced osteomalacia unveiling a new hormone. *N Engl J Med*, 330 : 1679-1681, 1994.
 - 5) Fukumoto S., et al. : Diagnostic utility of magnetic resonance imaging skeletal survey in patient with oncogenic osteomalacia. *Bone*, 25(3): 375-377, 1999.
 - 6) Glorieux F. H. : Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. In *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*, 4th ed, pp. 328 - 331. Edited by Favus M. J., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.
 - 7) Jowsey J. : 代謝性骨疾患. 207-209 頁, 東京, 日本メディカルセンター, 1977.
 - 8) 大野敦也 : 成人型ビタミン D 抵抗性骨軟化症 87/01, 整形外科 MOOK, No. 52, 131-139 頁, 編集伊丹康人, 東京, 金原出版, 1988.
 - 9) Rowe P. S. N. : X-linked rickets and tumor-acquired osteomalacia: PHEX and the missing link. *Clin Exper Nephrol* 2 : 183-193, 1998.
- ~~~~~