

239 ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症

○ 概要

1. 概要

ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 は、ビタミン D 依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病(骨軟化症)を来す疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。比較的頻度が高いのは、腎臓の 25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子 (*CYP27B1*) の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1A 型 (Vitamin D dependent rickets, type 1: VDDR1A) と、ビタミン D 受容体遺伝子 (*VDR*) の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症 2 型 (Vitamin D dependent rickets, type 2: VDDR 2) である。さらに、ごく少数例であるが、肝臓のビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子 (*CYP2R1*) の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1B 型 (Vitamin D-dependent rickets, type 1B: VDDR1B) や 25 水酸化ビタミン D や 1,25 水酸化ビタミン D を不活性化する *CYP3A4* の機能獲得型変異によりビタミン D 代謝が亢進するビタミン D 依存症 3 型 (Vitamin D dependent rickets, type 3: VDDR3) が報告されている。

2. 原因

ビタミン D 依存症 1A 型: 25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症 2 型: ビタミン D 受容体遺伝子の異常の 2 つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、2 型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。ビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子の変異であるビタミン D 依存症 1B 型、*CYP3A4* の機能獲得型変異であるビタミン D 依存症 3 型が追加された。

3. 症状

通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。さらに、骨変形や成長障害、筋力低下、骨痛などを認める。検査所見として、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH) $_2$ D の濃度は、1A 型では低値で、2 型では高値となる。2 型では禿頭を伴うことが多い。1B 型では、血中 25(OH)D 濃度は低値、血中 1,25(OH) $_2$ D 濃度は正常～高値である。3 型では、血中 25(OH)D 濃度、血中 1,25(OH) $_2$ D 濃度は低値である。

4. 治療法

・ビタミン D 依存症 1A 型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する (3,000～4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない) のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1 μ g/kg/日、維持量 0.05 μ g/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2～3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

・ビタミン D 依存症 2 型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、VDR の活性低下の程度には症例毎に差があるため、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

・ビタミン D 依存症 1B 型

大量のビタミン D や 25 水酸化ビタミン D の治療効果が報告されている。

・ビタミン D 依存性 3 型

大量のビタミン D (50,000 単位/日) や大量の活性型ビタミン D 薬の治療が報告されている。

5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合は多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常(受容体異常)であるが、腸管でのカルシウム吸収及び骨形成・吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(活性型ビタミン D₃ 製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要。)

4. 長期の療養

必要(服薬を中止できない場合が多い。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藪 恵一

<診断基準>

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1A 型(ビタミン D 依存症 1A 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 2 型(ビタミン D 依存症 2 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1B 型(ビタミン D 依存症 1B 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 3 型(ビタミン D 依存症 3 型)を対象とする。

診断にあたっては、全ての病型で下記の疾患を除外すること

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病(低リン血症性くる病)、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、ブラウント(Blount)病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1A 型(ビタミン D 依存症 1A 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 低値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

B. 遺伝学的検査

25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子 (*CYP27B1*) の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A の 1~7 の全ての項目を満たす。

Definite 2: A の 1~7 のうち 2 つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の 1~7 のうち 6 つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 2 型(ビタミン D 依存症 2 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 高値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

B. 遺伝学的検査

ビタミン D 受容体遺伝子 (VDR) の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite1: A の1~7の全ての項目を満たす。

Definite2: A の1~7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の1~7のうち6つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1B 型(ビタミン D 依存症 1B 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 正常~高値
6. 血中 25(OH)D 低値
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在
8. ビタミン D 欠乏性くる病/骨軟化症の除外

B. 遺伝学的検査

CYP2R1 の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite1: A の1~8の全ての項目を満たす。

Definite2: A の1~7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の1~8のうち7つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 3 型(ビタミン D 依存症 3 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 低値
6. 血中 25(OH)D 低値
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在
8. ビタミン D や活性型ビタミン D 投与に対する血中 25(OH)D 値、血中 1,25(OH)₂D 値上昇が乏しい

B. 遺伝学的検査

CYP3A4の機能獲得型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite1: Aの1~8の全ての項目を満たす。

Definite2: Aの1~7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、Bを満たす。

Possible: Aの1~8のうち7つの項目を満たす。

参考:高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH)とは、ビタミンD依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

判定のための参考値

1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正值 8.4mg/dL 以下

イオン化カルシウム 2.1mmol/L 以下

2. 低リン血症

1歳未満 4.5mg/dL 以下

1歳から小児期 4.0mg/dL 以下

思春期以降成人まで 3.5mg/dL 以下

3. 血中 PTH 高値:施設基準を用いて判定する。

4. 高アルカリホスファターゼ血症 (参考値)

血清 ALP 1歳未満 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

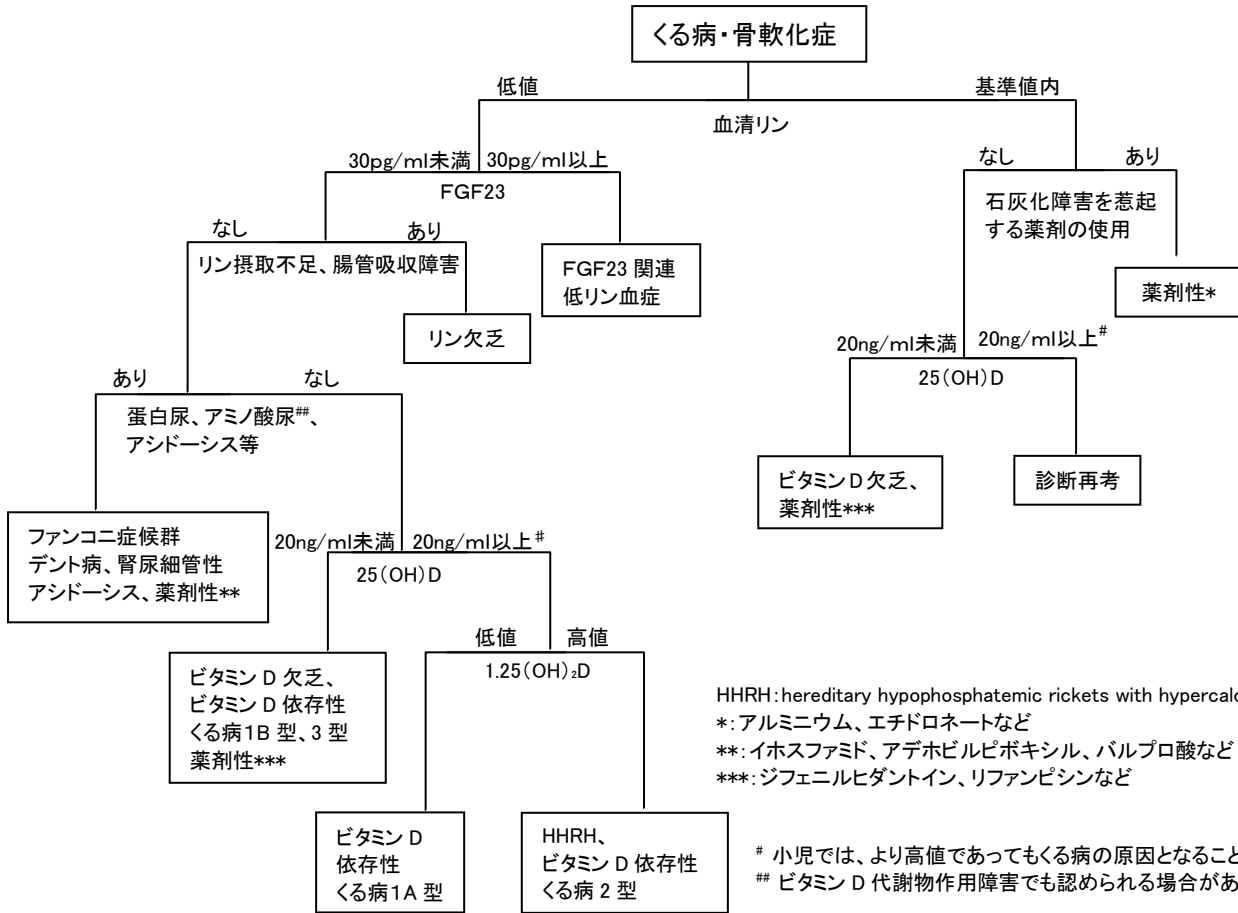
1歳から小児期 1000IU/L 以上 (JSCC) 360IU/L 以上 (IFCC)

思春期の成長加速期 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

5. 血中 1,25(OH)₂D 低値、高値:施設基準を用いて判定する。

6. 血中 25(OH)D:およそ 20~80ng/mL は欠乏症、過剰症として扱わない。

くる病・骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症1型、2型の診断に至る経路を下図で示す。



<重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、二次性の副甲状腺機能亢進症

重症： 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。三次性の副甲状腺機能亢進症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。