

The Game is Afoot

63 歳女性。主訴は数ヶ月持続する両足首痛。

2 年前に転倒して、左脛骨プラトー骨折をした。DXA スキャンにて、大腿骨頸部の T-score は-1.9、股関節は 0.0、脊椎は 0.4 であった。骨折関連痛は当初、理学療法にて軽減していたが、膝に痛みが悪化し、新規の左大腿骨内顆骨折を指摘された。保存的治療にて痛みは再び軽減したが、その後両足首に痛みが進行し、松葉杖と杖を使用するようになった。発熱、体重減少、他の部位の痛みはなかった。

外傷のない大腿骨内顆骨折の既往は、骨格不全または病理性骨折を示唆するが、いずれも弱った骨にストレスがかかることで生じ、前者はびまん性骨疾患で、後者はフォーカルな疾患にて生じる。足首の痛みは別の骨折から生じた可能性も存在する。鑑別診断は多発性骨髄腫や固形腫瘍からの転移などの腫瘍性の原因と、骨軟化症、骨粗鬆症、骨 Paget 病、副甲状腺機能亢進症による線維性嚢胞骨炎などの代謝性疾患などが挙げられる。骨折部位は骨粗鬆症には非典型的である。DXA の結果は骨減少症と一致しているが、骨量は臨床状態を説明するには不十分であった。DXA に加えて、骨折の原因の評価は外傷性大腿骨折の後に必要であろうし、すぐにでも行うべきである。Paget 病における肥厚・肥大した皮質骨のように、いくつかの疾患は X 線上の示唆的な所見と関連しているため、過去の画像検査の再評価は有益である。

既往歴に乳房内葉状腫瘍があり、乳腺摘出術を施行され、5 年コースでタモキシフェンで治療され、10 年前に治療が終了した。治療終了後、毎年のマンモグラフィと臨床検査には問題はなかった。また、子宮筋腫の既往もあった。(16 年前に子宮全摘と両側卵管卵巣摘出術を施行されている。)

喫煙、飲酒、薬物の使用歴はなし。内服歴は、カルシウムと VitaminD の複合サプリメントとマルチビタミンであった。家族歴は父親が大腸癌、母親が乳癌、80 歳時に両親ともに股関節骨折あり。結婚し、2 人の子供がおり、カスタマーサービスで働いていた。受診時は足首の痛みのために働いていなかった。以前のレントゲンでは、左大腿骨内顆と左脛骨近位部中膜に横方向に走行した線状の硬化性密度を示したが、これは不全骨折の所見と一致する。

転移性乳癌は骨折の鑑別診断の対象となってくるが、葉状腫瘍に対するタモキシフェン使用はリスクを低下させている。外科的閉経は骨粗鬆症のリスクではあるが、閉経後のタモキシフェン使用は予防効果がある。両親ともに骨粗鬆症の推定病歴があり、これは骨脆弱性に対する家族性素因の可能性を示唆する。不全骨折としては非特異的であるが、骨折の位置と向きは Looser zone(骨粗鬆症の古典的 X 線所見である、骨の長軸に垂直な皮質骨骨折)と一致する。しかしながら、部分硬化ではより広い範囲の放射線透過性を有する。

身体診察では、元気そうであるが、有痛性歩行であった。両足首に圧痛と可動域の低下を認めたが、腫脹と発赤は認めなかった。膝には変形、紅斑、熱感、可動域低下を認めなかった。腕と脚のMMTは5/5であった。

焦点を絞った検査では、Chvostek 徴候や Trousseau 徴候の評価も行われたかもしれない。低カルシウム血症があれば、骨軟化症でも見受けられる。脊椎、腕、手の触診は、骨折を示唆する圧痛の情報を与えてくれるだろう。びまん性病変の可能性を懸念しており、骨のスキャンが必要になると予想しているが、まず足首の X 線撮像から行う。除外すべき検査項目は低カルシウム血症、低リン血症、Vitamin D 欠乏症、腎・肝機能障害、栄養不良やがんを示唆する血液学的異常である。

足首の単純 X 線には骨折像は認めなかった。Ca は 8.6mg/dL、ALP 185U/L、WBC 10210/ μ L、Hb 14.9g/dL、Plt 25800/ μ Lであり、基礎代謝パネルと肝機能は正常、25-ヒドロキシ VitaminD は 31ng/mL であった。

足首のレントゲン写真は正常であるが、これらの結果は骨スキャンといったより感度の高い画像診断法で見つけられうる新たな骨折を除外するものではない。しかしながら、血液検査のデータは鑑別疾患を狭めてしまう。ALP の上昇はおそらく骨のターンオーバーの増加によるもので、肝臓由来ではない。Paget 病、骨軟化症、副甲状腺機能亢進症などが考えられる。画像検査では Paget 病の典型的所見ではない。リン酸塩基は明らかではなく、不全骨折の評価において重要である。

放射性物質を用いた骨スキャンでは足首、左右の脛骨遠位部、左腓骨遠位部、右踵骨に数カ所の不全骨折が新たに認められた。骨スキャンでは肋骨、椎骨、脛骨キンイブ、大腿骨遠位部にも不全骨折を認めた。

脛骨、腓骨、踵骨の骨折は患者の足首の痛みを説明できるが、画像所見はよりびまん性である。もっとも可能性が高い疾患は骨軟化症である。これは骨のミネラル化障害に伴う骨折と骨痛であり、カルシウム、リン酸塩、VitaminD ハイドロキシアパタイトを形成する酵素活性に依存している。25-ヒドロキシ VitaminD が十分量であることを考慮すると、骨軟化症と推定する栄養学的な原因はなく、低カルシウムも比較的マイルドである。したがって、骨軟化症の原因として、後天性または遺伝性の低リン酸血症が考えられる。

リンは 1.4mg/dL、カルシトリオール濃度は 14pg/mL、副甲状腺ホルモンは 57pg/mL

この患者は明らかな低リン血症を呈している。リンは副甲状腺ホルモン、FGF-23、カルシトリオ

ールの3つのホルモンで調整されている。FGF-23は高リン血症に反応して骨細胞や骨芽細胞によって産生されるペプチドホルモンである。ナトリウム-リンのトランスポーターを down-regulation させることで腎臓近位尿細管でのリン再吸収を阻害させることと、合成を低下させ、異化を促進させることで血清カルシトリオールを低下させるという2つの方法でリンを低下させる。

腎性の低リン血症には FGF-23 依存性と FGF-23 非依存性がある。このケースではカルシトリオール値が低いため FGF-23 依存性を考える。カルシトリオールが高い時はリン酸ナトリウム共輸送体の不活性化変異(遺伝性低リン酸血症性くる病)などの FGF-23 非依存性の原因が考えられる。非腎性の原因としては、細胞外から細胞内へのシフト、リンの摂取量または吸収量の減少などが挙げられ、吸収不良の原因となる下痢とリン結合剤の使用について尋ねる必要がある。さらに低リン血症の原因には遺伝性の疾患もある。今回のような症状や脚の変形、歯槽膿漏などの家族歴を聞く必要がある。可能であれば以前の血中のリン値を確認する。

この患者は下痢もリン酸結合剤の服用もなかった。低リン血症の家族歴もなかった。以前に血中リン値を測ったこともなかった。血中リン値は 1.4mg/dl、クレアチニンは 0.55mg/dl、随時尿のリン値は 48.7mg/dl、随時尿の尿中クレアチニンは 53.6mg/dl であった。

空腹時尿の方が望ましいが、随時尿も排泄能を推定することができる。リンの排泄能は次の式で計算できる(尿中リン値×血中クレアチニン値×100)÷(血中リン値×尿中クレアチニン値)。この患者のリン排泄能は 35.7%で低リン血症で予測される値(<5%)よりかなり高く、腎性の喪失を示す所見である。FGF-23 の関与する経路が最も疑わしいが、近位尿細管障害(Fanconi 症候群)によるものを除外しないとはいけない。

タンパク尿や尿糖はなかった。血中尿酸値は正常範囲であった。FGF-23 は 235RU/ml であった(正常値<180)

FGF23による低リン血症の原因としては腫瘍性骨軟化症(FGF-23 産生腫瘍による稀な腫瘍随伴症候群)と、X 連鎖もしくは常染色体優勢もしくは常染色体劣勢の遺伝性低リン血症性くる病がある。遺伝性低リン血症性くる病は若年のうちに症状が現れることから、今回のケースでは腫瘍性の骨軟化症が強く疑われる。この病態を示す腫瘍は典型的には間葉系由来の良性腫瘍であり、切除が最適な治療となる。全身の身体診察をするべきであり、それらの腫瘍は体中どこにでも出現しうるが、足や骨盤周囲に多く、次いで頭や首に出現しやすい。身体診察で指摘できない場合は FDG-PET や CT、SPECT、Ga シンチグラフィーなどの全身画像検索が必要であり、取り込みが上昇している部分が見つければ部分的な画像検査を追加する。

注意深い身体診察が繰り返されたが疑わしい主流は指摘されなかった。Ga を用いた PET-CT

にて右第一中足骨に取り込みの上昇がみられた。(Fig.2A)続いて行われた MRI にて取り込み上昇部に一致して 2.2cm の硬化した腫瘍が第一中足趾節関節の足底内側面に隣接する皮下軟部組織に指摘された。

患者は完全切除を目指しマージンを広くとった外科的切除を行うべきである。またカルシウムとビタミン D を投与し骨のミネラル化をサポートし、切除後の続発的副甲状腺機能亢進を防ぐ必要がある。

患者は整形外科にて手術を行い腫瘍を摘出した。病理検査では phosphaturic 間葉系腫瘍であった(Fig.3)術後三日目 FGF-23 は59RU/ml と正常化した。血中リン値の正常化はさらに時間がかかり術後 3 日目には 2.5mg/dl、術後 45 日には 5.3mg/dl に上がった。術後患者は 8 週間にわたり各週 50000IU のエルゴカルシフェロール投与をされ、1000 mgのカルシウム補充を毎日された。歩行は徐々に改善され、杖は必要であったが、骨の痛みは徐々に軽減された。術後 5 か月後には彼女の足首の痛みは 3/10 になった。術後 3 ヶ月の繰り返しの足首の X 線写真で遠位脛骨と右踵骨の不全骨折が治っていく様子が認められた。術後 8 か月で彼女は補助なしで歩くことができ、足首の痛みは消失した。術後 1 年後の DXA フォローが予定された。

〈COMMENTARY〉

今回の症例では以前に非外傷性骨折を認めた患者がさらなる不全骨折を思わせる症状とともに来院し、画像検査でも不全骨折が確認された。そしてラボデータやさらなる画像検査にて腫瘍性骨軟化症の診断がなされ、切除にて治癒した。この患者が示した骨痛、骨折、歩行障害は骨軟化症に典型的な症状である。近位筋の筋力低下も骨軟化症の特徴ではあるが必ずしもすべての患者ではみられない。今回の症例ではしばしば見逃されがちな血清リン値が骨軟化症診断の鍵であった。随時尿でもリン排泄能は推定できるが、早朝第一の空腹時尿の方が望ましい。そして GFR あたりのリン最大尿細管再吸収量(TmP/GFR)を計算する。24 時間蓄尿でも良いが、日中のリン代謝の影響を反映し正確性は劣る。TmP/GFR が 0.80mmol/L 以下であれば、年齢にかかわらず腎臓からのリン過剰排泄が疑われる。カルシトリオール値が低いことは本例で FGF-23 の存在を示す手がかりとなった。カルシトリオール値は C-terminal peptide fragment または intact hormone を標的としたアッセイで測定する。C-terminal fragment は個人差が少ないが、Intact hormone は生物学的変化が大きい。後天的な FGF-23 による低リン血症は腫瘍性骨軟化症が疑われる。この患者の腫瘍は新しいソマトスタチンレセプターを用いた機能的画像診断である 68Ga-Dotatate PET-CT にて位置の特定に成功した。腫瘍性骨軟化症の原因腫瘍の大部分を占める間葉系腫瘍は、ソマトスタチン受容体、特にソマトスタチン受容体サブタイプ 2(SSTR2)を発現している。68Ga-Dotatate は SSSTR2 と強い親和性を持っているため FDG-PET や Indium-111-labeled octreotide SPECT に比べて腫瘍性骨軟化症に対する感度特異度が高い(55~100%/86~100%)。68Ga-Dotatate PET-CT が撮れる状態であ

れば腫瘍性骨軟化症に対する画像検査としては first-line で行われるべきである。機能的画像検査は全身に及ぶ検査である。サイズの小さい腫瘍は指摘できない。腫瘍の位置が特定でき、手術が可能ならば手術による治療がすすめられる。良性腫瘍であったとしても広いマージンを取ることが必須である。230 例の腫瘍性骨軟化症の後方視的研究で 11%に腫瘍の取り残しがあり、さらに 7%の再発が認められた。もし複数の腫瘍が指摘された場合は血流の下流から FGF-23 のサンプリングを行うことで切除すべき腫瘍が分かることがある。ケースレポートやケースシリーズによると手術不可例には放射線療法、ラジオ波焼灼療法、凍結凝固などでの治療成功例が報告されている。手術もそれらの方法も不可能な場合は薬物治療が推奨されている。標準的治療は 15~60mg/kg/day のリン補充を 1 日に 4,5 回に分けて投与し、低値~正常値の血中リン値を目標とする。3 ヶ月毎に二次性副甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症または高カルシウム血症を避けるため、血清カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン、尿カルシウム値を検査する。最近の手術不可な髄膜種による腫瘍性骨軟化症のケースレポートでは FGF-23 に対するモノクローナル抗体であるプロスマブによる治療で血中リン値の正常化と疼痛緩和を得た。この薬剤の治験は現在進行中である。(Clinical Trials .gov numbers, NCT02304367 and NCT03775187).さらなるデータがあつまるまではプロスマブは手術やアブレーションが禁忌であり、標準的な薬物治療にて効果不十分、もしくは消化器症状や下痢などの副作用によって使用できない場合に限るべきであろう。

手術の成功は FGF-23 と血中リン値が正常化することで確認される。Intact FGF-23 は半減期が短いため数時間で正常化し、C-terminal FGF-23 は早期に急激に減少はするが、正常化するまでは数日から数週間かかる。血中リン値は数日で正常化し、カルシトリオールと副甲状腺ホルモンは数日後に正常化するまえに生理的範囲以上に上昇する。低リン血症を起こす間葉系腫瘍は病理所見が特徴的であるため、FGF-23 の免疫化学的な検査は不要なことが多い。50%ほどの腫瘍では(FN1-FGFR1 や FN1-FGF1 といった)harbor gene fusions が認められ、腫瘍発生の原因遺伝子と考えられ、将来的には治療のターゲットになるかもしれない。

骨痛などの症状は術後早期に消失することが多いが、完全に回復するには 1 年かそれ以上かかることもある。この患者では骨折の家族歴や、早期の閉経などその他の原因もあり、DXA の繰り返しの再検が適切であった。術後フォローの具体的なガイドラインは無いが、カルシウム、リン、25-hydroxyvitamin D、副甲状腺ホルモン、骨硬化のフォローが重要であり、カルシウムとビタミン D の補充が必須である。

この症例から、多発性骨折患者でリンの評価することが大切であるとわかる。低リン血症を発見し、さらに検査を行うことで、足に FGF23 を分泌する腫瘍が同定され、根治的な治療を施すことができた。