

小児科診療 UP-to-DATE

2020年10月20日放送

治療できるようになった骨系統疾患

鳥取大学 周産期・小児医学分野
教授 難波 範行

本日は、最近飛躍的に開発が進んでいる先天性の骨の病気（骨系統疾患）の治療についてお話ししたいと思います。

骨の成長の生理学と骨系統疾患

骨系統疾患と言ってもイメージが湧きにくいと思いますので、まずは骨の仕組みと、骨の伸びる仕組み、それから骨系統疾患について簡単に説明します。骨は体を支える鉄筋コンクリートのようなもので、鉄筋に相当するのがコラーゲンなどの細胞外マトリックスを構成するタンパク質です。そしてコンクリートに相当するのが、カルシウムなどのミネラル成分です。この骨を作るのが骨芽細胞で、時間の経過とともに生じる疲労骨折を吸収するのが破骨細胞です。そこにまた骨芽細胞が入って新しい骨を作る、というようなサイクルで骨は維持されています。したがって、骨芽細胞、あるいは破骨細胞に異常をきたすような遺伝子の変化があれば、骨量・骨石灰化の異常をきたし、骨は固く、脆くなったり、逆に曲がったり、折れやすくなったりします。今説明した硬い骨、硬組織は成人も小児も似ていますが、小児の骨の最大の特徴は伸びることです。小児は骨幹端に「伸びる」軟骨である成長板があり、成長板が長軸方向に伸びて、最終的に骨に置き換わることで小児は成長しま



す。成長板の軟骨細胞に異常をきたすような遺伝子の変化がある場合は、骨形態の異常、極端な低身長、あるいは高身長をきたします。このように、骨量・骨石灰化に異常をきたす疾患、あるいは骨形態・骨成長に異常をきたす疾患をまとめて骨系統疾患と言います。

さて、骨系統疾患の存在は、実はかなり古くから知られていました。実際に、紀元前のエジプトの彫像に、骨系統疾患の一つである軟骨無形成症の人物像が残されていたりします。

しかしながら、それぞれの骨系統疾患の原因は不明であったため、治療は対症療法に限られていました。ところが、1980年代からの分子生物学、分子遺伝学の進歩により、2019年の時点では、知られている461種類の骨系統疾患のうち、425疾患の原因遺伝子が明らかにされました。そして、原因の分かったことによって、いくつかの疾患では本質的な治療が開発されています。

本日はこのうち、低ホスファターゼ症と低リン血症性くる病についてお話しします。

低ホスファターゼ症

まずは低ホスファターゼ症です。この疾患はアルカリホスファターゼをコードする遺伝子の変化によって発症します。体内でのアルカリホスファターゼの作用は多彩ですが、骨の近傍においては、リン酸の濃度を上げて、骨の石灰化を促進する作用を持っています。ところが、低ホスファターゼ症の患者さんでは、アルカリホスファターゼの活性が低下しているため、骨を十分に石灰化できません。最重症の患者さんでは、胎内にいる時点から骨ができず、そのため、手足の骨は曲がり、肋骨も十分にできないために肺も育たず、ほとんどの方は生まれて間もなく亡くなっていました。これほど重症ではない患者さんでも、乳歯の早期脱落、骨変形、歩行の異常、骨や関節の痛みなどの症状に悩まされていました。一方、軽症の患者さんは成人になって疲労骨折を起こしてはじめて診断されるなど、患者さんによって重症度に非常に大きな差があるのが低ホスファターゼ症の特徴です。

さて、アルカリホスファターゼは健康診断などの血液検査でルーチンに測定される検査項目です。低ホスファターゼ症ではアルカリホスファターゼ活性が低下していることは以前から知られていましたので、1980年代から2000年代初頭にかけて低ホスファターゼ症の患者さんに、血液

骨系統疾患

- ★ 軟骨や骨の発生・成長の異常により、骨格の形態や構造に系統的な異常をきたす疾患
- ★ 原因が不明であったため、治療は対症療法に限られていた
- ★ 1980年代からの分子生物学、分子遺伝学の進歩により、2019年時点で知られている461種類の骨系統疾患のうち、425疾患の原因遺伝子が明らかにされた → **本質的治療**

低ホスファターゼ症

6病型

周産期重症型	周産期良性型	乳児型
小児型	成人型	歯限局型

治療薬の登場

最重症の周産期重症型
重症の乳児型

生存率 27% ➡ 82%

から精製されたアルカリホスファターゼの注入や、骨髄移植によって正常な骨芽細胞をつくり、アルカリホスファターゼを産生させることで病状の改善を得ようとする治療が試みられましたが、いずれもあまり効果は得られませんでした。骨で作用するアルカリホスファターゼは骨の表面に存在する骨芽細胞が産生します。アルカリホスファターゼを骨特異的に作用させれば良いのではないか、というアイデアがブレイクスルーとなり、骨と強く結合するアルカリホスファターゼが開発され、2008年には低ホスファターゼ症のモデルマウスで画期的な治療効果が報告されました。ここから一気に開発が進み、2015年には低ホスファターゼ症の治療薬(アスホターゼ・アルファ)が上市されました。最重症の周産期重症型と、その次に重症の乳児型の生存率は従来27%でしたが、アスホターゼ・アルファの導入により、82%にまで改善しました。特にわが国では周産期重症型が多く、疾患の捉え方の枠組みが大きく変わりました。一方でたくさん問題も残っています。例えば、治療によって生存できた患者さんたちは、いわば前人未到の道を歩んでいるわけです。治療後の経過を克明に記録し、より良い治療を開発するのが我々の責務と感じています。

低リン血症性くる病

次は低リン血症性くる病です。くる病の代表はビタミンD欠乏性くる病で、腸管からのカルシウム・リンの吸収が不足し、骨の石灰化が不十分となり、O脚などの症状をきたします。一方、単純にビタミンDで治療しても改善しないくる病があることも知られていました。低リン血症性くる病もその一つです。我々は腎臓でカルシウムやリンなどのミネラルを、過剰であれば排泄し、不足であれば再吸収してバランスを保っていますが、低リン血症性くる病では、リンを尿中にほとんど排泄してしまうために、リン不足となり、骨を十分に石灰化できません。1980年代初頭に活性型ビタミンDおよび中性リンによる治療が確立され、厳格に行えばくる病の改善は得られるようになりました。しかし、味が良くない上、内服回数も多く、継続がむずかしいこと、長期的には副作用の多いことが問題でした。1995年には、低リン血症性くる病の約90%を占めるX連鎖性低リン血症性くる病の原因遺伝子はPHEXであることが報告されましたが、PHEXの変化がどのような機序で低リン血症に至るのか不明でした。

ブレイクスルーとなったのは、2000年代初頭に低リン血症を示す別の疾患、常染色体優性低リン血症性くる病、および腫瘍性骨軟化症の両方において、線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)が増加していることが分かったことです。その後、X連鎖性低リン血症性くる病を含む多くの低リン血症を示す病態でもFGF23が増加していること、FGF23が腎臓に働いてリンの排泄を促進することが明らかになり、これらの疾患をまとめて「FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症」と呼ぶようになりました。このFGF23の作用を止めれば、低リン血症性くる病の治療ができるので

低リン血症性くる病

腎臓ではミネラルが過剰であれば排泄し、不足であれば再吸収してバランスを保っている
しかし、**低リンにもかかわらずリンが尿中に排泄され、リン不足により骨を十分に石灰化できない**

★ FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症

2000年代初頭
線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)が増加し、
腎臓でリン排泄を促進することが明らかとなる
→ **治療薬の登場**

はないか、という発想から FGF23 の中和抗体（ブロスマブ）が開発され、わが国では 2019 年から使えるようになりました。小児に対しては、2 週間に 1 回の皮下注射ですので、内服より若干ハードルは上がる面はありますが、治験の結果から、従来の治療では必ずしも十分な治療効果の得られなかった低身長、筋力低下の改善が期待されています。また、低リン血症性くる病では成人後にしばしば腱の石灰化、変形性関節症などを発症します。まだ治療が始まって間もないですので、十分なデータはありませんが、このような成人後の症状も含めて、低ホスファターゼ症と同様に、長期の有効性、安全性の検証、それに基づいたより良い治療の開発を進める必要があると思います。

本日は疾患の分子基盤に基づく治療が次々と開発されている骨系統疾患、中でも低ホスファターゼ症と低リン血症性くる病についてお話ししました。他にも、軟骨無形成症、骨形成不全症、進行性骨化性線維異形成症、遺伝性多発性外骨腫などに対して新しい治療の開発が進められています。

いつの日か、すべての骨系統疾患に本質的な治療が開発され、治療が可能になることを切に願っています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>