

1. 骨・ミネラル代謝異常症の病因，病態と治療

たまき青空病院
福本 誠二

Key words : 骨粗鬆症, くる病, 骨軟化症, リン

はじめに

硬組織である骨は，生体の支持や内臓・中枢神経系の保護組織，運動の支柱として機能することに加え，呼吸や聴力にも必要である。また骨は，骨髄を内包し造血に必須で有ることに加え，体内のカルシウム (Ca) の約 99%，リンの約 85% を含むCaやリンの貯蔵庫としても機能している。このため，骨代謝の変化は血中Caやリン濃度を変化させ得る。さらに骨は，ホルモンを産生し，他臓器の機能に影響する内分泌臓器としても機能することが明らかにされてきた。本講演では，骨代謝の概要とともに，骨粗鬆症を始めとする骨・ミネラル代謝異常症の病態や治療につきまとめる。

1. 骨代謝の概要

骨芽細胞が産生，分泌する 1 型コラーゲンを主とする骨基質蛋白に，ハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 結晶が沈着することにより，硬組織としての骨が形成される。ハイドロキシアパタイト結晶は，骨芽細胞から出芽する基質小胞内で，Caとリンにより形成される (図 1)。この際アルカリホスファターゼは，石灰化抑制作用を有するピロリン酸を分解してリンを産生する役割を果たしている。従って組織非特

異的アルカリホスファターゼ遺伝子不活性型変異による低ホスファターゼ症では，骨石灰化障害が惹起される。

成人の骨は，破骨細胞による骨吸収と，骨吸収が生じた部位に骨芽細胞による骨形成が起こるといふ，骨リモデリングを繰り返している (図 1)。このうち，破骨細胞は血液幹細胞に由来する多核巨細胞であるのに対し，骨芽細胞は間葉系幹細胞から形成される。破骨細胞の形成や活性には，骨芽細胞系細胞に発現する receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) が，破骨細胞前駆細胞に発現する RANK に結合することが必要である (図 1)。また骨細胞は，骨基質中に埋没した骨芽細胞が最終分化した細胞と考えられている。骨細胞は，RANKL を発現し得ることに加え，スクレロスチンや後述の線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) を産生して骨代謝に影響を及ぼす (図 1)。SOST 遺伝子産物であるスクレロスチンは，Wnt に対する共受容体である low density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) や LRP6 に結合することにより Wnt シグナルを抑制し，骨形成抑制，骨吸収促進作用を示す。

通常の骨リモデリングでは，破骨細胞による骨吸収量とその後の骨芽細胞による骨吸収量は，ほぼ釣り合っている。これを，骨吸収と骨形成のカップリングと呼んでいる。逆に骨粗鬆症発症期などの骨量が低下する場合には，アンカツ

略歴は 128 頁に記載

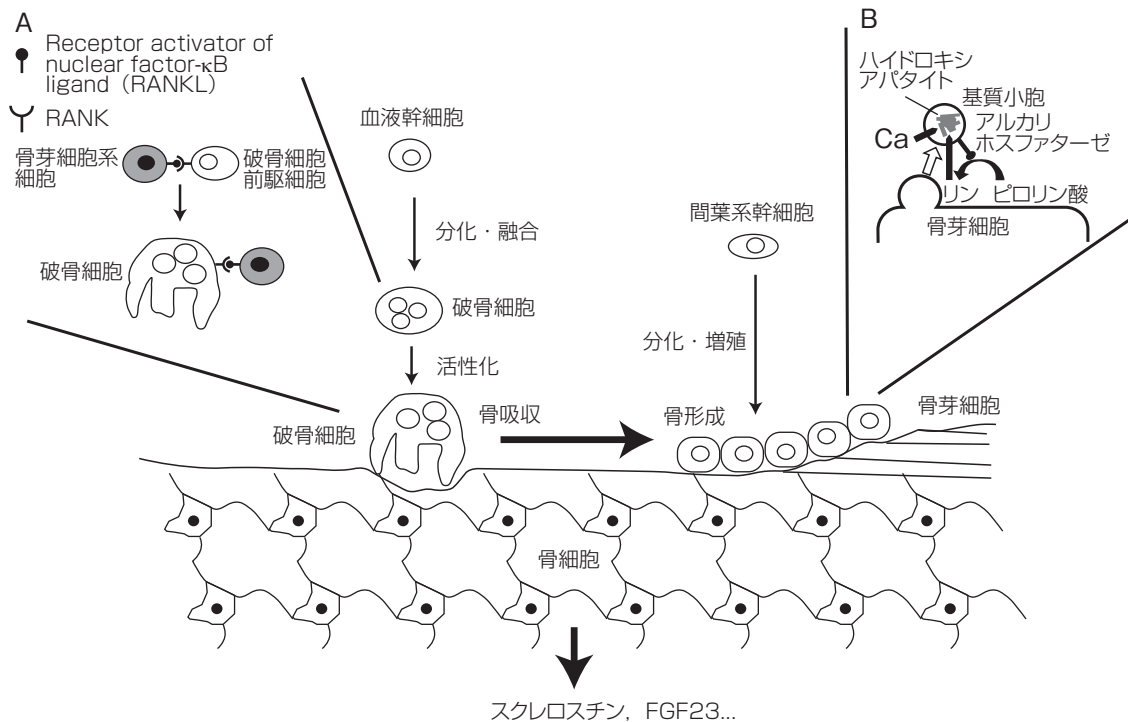


図 1. 骨代謝の概要

骨は、破骨細胞による骨吸収と、その後骨吸収部位に骨芽細胞による骨形成が起こるといった骨リモデリングを繰り返している。破骨細胞は、血液幹細胞に由来する多核巨細胞である。破骨細胞の形成や活性には、骨芽細胞系細胞に発現するreceptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) が、破骨細胞前駆細胞のRANKに結合することが必要である (A)。硬組織である骨は、I型コラーゲンを主とする骨基質蛋白に、ハイドロキシアパタイト結晶が沈着することにより形成される。ハイドロキシアパタイト結晶は、骨芽細胞から発芽する基質小胞の中で、カルシウムやリンから形成される。アルカリホスファターゼは、骨石灰化抑制作用を有するピロリン酸を分解し、リンを産生することで、骨石灰化に貢献している (B)。骨細胞は、骨芽細胞が最終分化した細胞で、スクレロスチンやFGF23 を産生する。

プリングにより骨吸収が相対的に骨形成を上回ることになる。

2. 原発性骨粗鬆症診療の進歩

原発性骨粗鬆症のうち、閉経後骨粗鬆症の主な原因はエストロゲン作用の低下と考えられている。エストロゲン作用の低下は、主に骨吸収を促進し骨量を低下させる。エストロゲンの補充は、エストロゲン依存性悪性腫瘍への影響や血栓症などの副作用が問題となり得ることから、従来骨吸収抑制薬であるビスホスホネートが閉経後骨粗鬆症治療に頻用されてきた。これに対し近

年、多くの骨粗鬆症治療薬が使用可能となった (表 1)。デノスマブは、RANKLに対するモノクローナル抗体であり、破骨細胞の形成や活性を抑制する。ビスホスホネートやデノスマブの使用により、顎骨壊死や大腿骨非定型骨折などが惹起される場合がある。顎骨壊死に関しては、2023年に新たなポジションペーパーが公表された (https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf)。

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) と副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTH-related protein : PTHrP) は、PTH1 受容体に結合する

表 1. 主な骨粗鬆症治療薬

	一般名	商品名*	投与法
ビスホスホネート	エチドロン酸	ダイドロネル 200 mg	連日経口 (2 週間投与し 10 ~ 12 週間休薬)
	アレンドロン酸	ボナロン 5 mg	連日経口
		フォサマック 35 mg	週一回経口
		ボナロン 35 mg	週一回経口
		ボナロンゼリー 35 mg	週一回経口
		ボナロン点滴静注バッグ 900 µg	四週に一回点滴静注
	リセドロン酸	アクトネル 2.5 mg	連日経口
		ベネット 2.5 mg	連日経口
		アクトネル 17.5 mg	週一回経口
		ベネット 17.5 mg	週一回経口
		アクトネル 75 mg	月一回経口
	ミノドロン酸	ベネット 75 mg	月一回経口
		ポノテオ 1 mg	連日経口
		リカルボン 1 mg	連日経口
		ポノテオ 50 mg	四週に一回経口
	イバンドロン酸	リカルボン 50 mg	四週に一回経口
		ボンビバ 100 mg	月一回経口
	ゾレドロン酸	ボンビバ静注 5 mg	月一回静注
リクラスト点滴静注		年一回点滴静注	
抗RANKL抗体	デノスマブ	ブラリア皮下注 60 mg	六か月に一回皮下注
活性型ビタミンD ₃	エルデカルシトール	エディロール 0.5 µg	連日経口
		エディロール 0.75 µg	連日経口
選択的エストロゲン受容体モジュレーター	ラロキシフェン	エビスタ 60 mg	連日経口
	バゼドキシフェン	ビビアント 20 mg	連日経口
PTH1 受容体作動薬	テリパラチド	フォルテオ皮下注 600 µg	連日皮下注
		テリパラチドBS皮下注 600 µg	連日皮下注
		テリボン皮下注 56.5 µg	週一回皮下注
		テリボン皮下注 28.2 µg	週二回皮下注
アバロパラチド	オスタバロ皮下注 1.5 mg	連日皮下注	
抗スクレロスチン抗体	ロモソズマブ	イベニティ皮下注 105 mg	月一回皮下注

*薬剤の規格であり、非経口薬では一回投与量と異なる場合がある。

ことにより作用を発揮する。PTHの持続的作用過剰は、原発性副甲状腺機能亢進症患者に認められるように、骨吸収の亢進から主に皮質骨量の低下を惹起する。一方PTHを間欠的に投与した場合には、主に骨形成の亢進から特に海綿骨

量が増加する。そのため、PTHのN端 34 個のアミノ酸に相当するテリパラチド、PTHrPのN端 34 個のアミノ酸の誘導体であるアバロパラチドが、骨形成促進薬として骨粗鬆症に使用されている。さらにスクレロスチンに対するモノクロー

ナル抗体であるロモソズマブは、骨形成促進、骨吸収抑制作用を示す骨粗鬆症治療薬として使用可能となった。ただし、テリパラチドやアバロパラチド、ロモソズマブは、骨粗鬆症患者すべてに対し用いられるわけではなく、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」に対し保険適用となっている。

3. 続発性骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症の中で最も頻度が高いものは、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症である。グルココルチコイドは、骨への直接作用、あるいは腸管や腎臓、下垂体への作用などを介して間接的に骨代謝に影響を及ぼす。本邦では、2004年に日本骨代謝学会から「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が発表された。その後2014年に改訂版が公表され、経口ステロイドを3カ月以上使用中あるいは使用予定の対象に対しては、既存骨折の有無、年齢、ステロイド投与量、および腰椎骨密度からリスクをスコア化し、薬物治療の必要性を判断することが提唱された¹⁾ (<http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/gioguieline.pdf>)。さらにその後新たな骨粗鬆症治療薬が使用可能となったこともあり、2023年にMindsに準拠して「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023」が作成、発表された (<https://www.nanzando.com/products/detail/23961>)。

また、悪性腫瘍患者に対する治療の進歩、長期生存者の増加に伴い、治療に伴う副作用が問題となっている。悪性腫瘍に対する放射線治療、化学療法、あるいはグルココルチコイドなどの併用薬は、骨代謝に影響を及ぼし、癌治療関連骨減少症(cancer treatment-induced bone loss: CTIBL)を惹起する場合がある。特に、前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法(androgen deprivation therapy: ADT)や閉経後乳癌患者に対するアロマターゼ阻害薬などによる性ホルモン作用を低下させる治療は、骨量を低下させ、

脆弱性骨折を増加させることが示されている。またこれらの患者の骨量減少や骨折の予防に、ビスホスホネート、特にゾレドロン酸やデノスマブが有用であることが報告されている。これらの背景のもと日本骨代謝学会から、「癌治療関連骨減少症(CTIBL)診療マニュアル」が公表されている²⁾ (<http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/ctiblmanual2020.pdf>)。

4. リン調節ホルモンとリン代謝異常

骨代謝の変化は、血中Caやリン濃度異常を伴うことがある。悪性腫瘍に伴う高Ca血症では、骨中に存在する腫瘍細胞が破骨細胞による骨吸収を促進することにより(局所性骨融解性高Ca血症)、あるいは腫瘍細胞が産生するPTHrPが全身性因子として作用し骨吸収を促進することにより(悪性体液性高Ca血症)、高Ca血症が惹起される。逆に広範な造骨性骨転移や飢餓骨症候群では、低Ca血症や低リン血症が認められる場合がある。一方、慢性の低リン血症は、成長軟骨帯や骨の石灰化障害を特徴とするくる病・骨軟化症の原因となる。さらに慢性の高リン血症は、血管を含む異所性石灰化のリスクである。従って生体には、血中リン濃度を一定の範囲に維持する機構が存在するものと考えられる。従来PTHと1,25-水酸化ビタミンD [1,25(OH)₂D]が血中Ca濃度を上昇させるCa調節ホルモンとして機能することが知られていた。これに加え血中リン濃度を低下させる液性因子として、FGF23が同定された。

FGF23は、骨芽細胞、骨細胞により産生され、腎臓でKlotho-FGF受容体複合体に結合することにより作用を発揮する。FGF23は、近位尿細管でのリンの再吸収を担う2a型、および2c型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させ、リン再吸収を抑制する。FGF23はまた、ビタミンD代謝酵素の発現調節による血中1,25(OH)₂D濃度の低下を介し腸管リン吸収を抑制する(図2)。

腫瘍随伴症候群の1つである腫瘍性骨軟化症

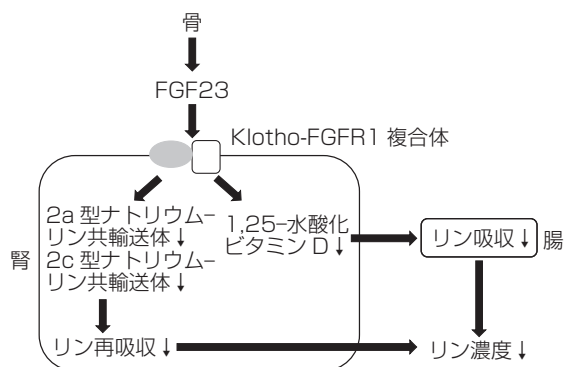


図 2. FGF23 の作用

骨芽細胞や骨細胞により産生されるFGF23は、腎臓でKlotho-FGF受容体複合体に結合し、近位尿細管でのリン再吸収を担う2a型、あるいは2c型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させる。FGF23はまた、ビタミンD代謝酵素の発現調節により1,25-水酸化ビタミンD濃度を低下させ、腸管リン吸収を抑制する。

(tumor-induced osteomalacia : TIO)や、遺伝性低リン血症性くる病の中で最も頻度の高いX染色体顕性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets : XLH)患者では、慢性の低リン血症の存在下でFGF23が正常高値～高値を示すこと、他のビタミンD欠乏やFanconi症候群などによる低リン血症患者ではFGF23は低値を示すことが明らかとなった³⁾。これらの結果などにより、現状では10種類以上の低リン血症性くる病・骨軟化症が、過剰なFGF23活性により惹起されることが明らかにされた(表2)。本邦では、これらの低リン血症性疾患は、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症と総称されている。さらにFGF23の作用障害により、高リン血症と異所性石灰化を特徴とする、高リン血症性腫瘍状石灰沈着症が惹起されることも明らかとなった⁴⁾。これらの結果は、FGF23が血中リン濃度を調節するリン調節ホルモンであることを示している。

表 2. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

疾患名	原因遺伝子
X染色体顕性低リン血症性くる病	<i>PHEX</i>
常染色体顕性低リン血症性くる病	<i>FGF23</i>
常染色体潜性低リン血症性くる病 1	<i>DMP1</i>
常染色体潜性低リン血症性くる病 2	<i>ENPP1</i>
骨空洞性骨異形成症	<i>FGFR1</i>
ジャンセン型骨幹端軟骨異形成症	<i>PTH1R</i>
歯の異常、異所性石灰化を伴う低リン血症	<i>FAM20C</i>
神経線維腫症 1 型	<i>NF1</i>
McCune-Albright症候群/線維性骨異形成症	<i>GNAS</i>
皮膚、骨病変を伴う低リン血症	<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>
腫瘍性骨軟化症	
ポリマルトース鉄、含糖酸化鉄、カルボキシマルトース鉄による低リン血症	
胆道閉鎖症	
アルコール	

PHEX : phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome, *DMP1* : dentin matrix protein 1, *ENPP1* : ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, *FGFR* : FGF receptor, *PTH1R* : PTH 1 receptor, *FAM20C* : family with sequence similarity 20, member C, *NF1* : neurofibromatosis 1, *GNAS* : guanine nucleotide binding protein alpha stimulating

TIO治療の第一選択は、原因腫瘍の完全摘除である。従来、腫瘍の摘除ができないTIO患者、あるいはXLH患者などに対しては、リン製剤と活性型ビタミンD₃製剤の投与が行われてきた。FGF23の過剰活性がこれらの疾患の原因であることが解明されたことから、FGF23作用を阻害するモノクローナル抗体が開発され、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対し、使用可能となった。

おわりに

骨粗鬆症やFGF23作用過剰による疾患の治療に、生物学的製剤が導入された。また本稿では触れられていないが、アルカリホスファターゼの酵素補充療法により、周産期型や乳児型低ホスファターゼ症患者の生命予後が飛躍的に向上するなど⁵⁾、稀少疾患に対する新たな治療も開発

されている。今後も、骨・ミネラル代謝調節機構の異常に対する新たなアプローチが可能となるものと期待される。

文 献

- 1) Suzuki Y, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research:2014 update. *J Bone Miner Metab* 32 : 337-350, 2014.
- 2) Fukumoto S, et al: Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. *J Bone Miner Metab* 38 : 141-144, 2020.
- 3) Endo I, et al: Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 42 : 1235-1239, 2008.
- 4) Fukumoto S, Martin TJ: Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 20 : 230-236, 2009.
- 5) Whyte MP, et al: Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 334-342, 2016.