

FGF関連低リン血症

作成：高松悟（藤田医科大学病院 救急総合内科）

監修：日比野将也（同）

分野：腎臓

テーマ：診断検査



症例 50歳台 男性

主訴 全身痛

現病歴

半年前から膝、下腿、背部など全身痛が徐々に悪化していた。
3ヶ月前に頸部痛を自覚し当院受診、第一胸椎 棘突起骨折と診断された。その後も全身の痛みが改善せず精査目的に入院。

併存症 クローン病による吸収不良(回腸+右半結腸+S状結腸切除)
人工肛門+CVポート造設

既往症 CVポート感染、左大腿骨頭壊死、左肋骨・右肩骨折

生活歴 飲酒歴なし、喫煙歴なし

症例 50歳台 男性

内服薬

クローン病関係

メサラジン

ブデソニド

ボノプラザンフマル酸

電解質補正

Lアスパラギン酸カリウム

乳酸カルシウム水和物

アルファカルシドール

鎮痛剤

セレコキシブ

トラマドール塩酸塩

定期点滴薬

クローン病による吸収障害・低栄養に加え人工肛門からの排液も多く高カロリー輸液と電解質補正が毎日必要

エルネオパキット® 1500ml/日 + 硫酸Mg水和物1mEq/ml

週1回

リン酸水素ナトリウム水和物0.05mmol/ml 2A

グルコン酸カルシウム水和物 8.5% 5ml 3A

含糖酸化鉄 40mg 2A

来院時現症

GCS E4V5M6

血圧 115/71mmHg

呼吸数 16回/分（整）

体温 36.8℃

心拍数 74回/分（整）

SpO₂ 100%（room air）

胸部 肺音清、心雑音なし

背部 **第1胸椎部に圧痛あり** 屈曲・進展・回旋で痺れなし

四肢 軽度下腿浮腫あり **両側膝部、足関節周囲の圧痛あり**

皮膚 胸部中心静脈ポート部の皮膚発赤なし 圧痛なし

入院時血液検査

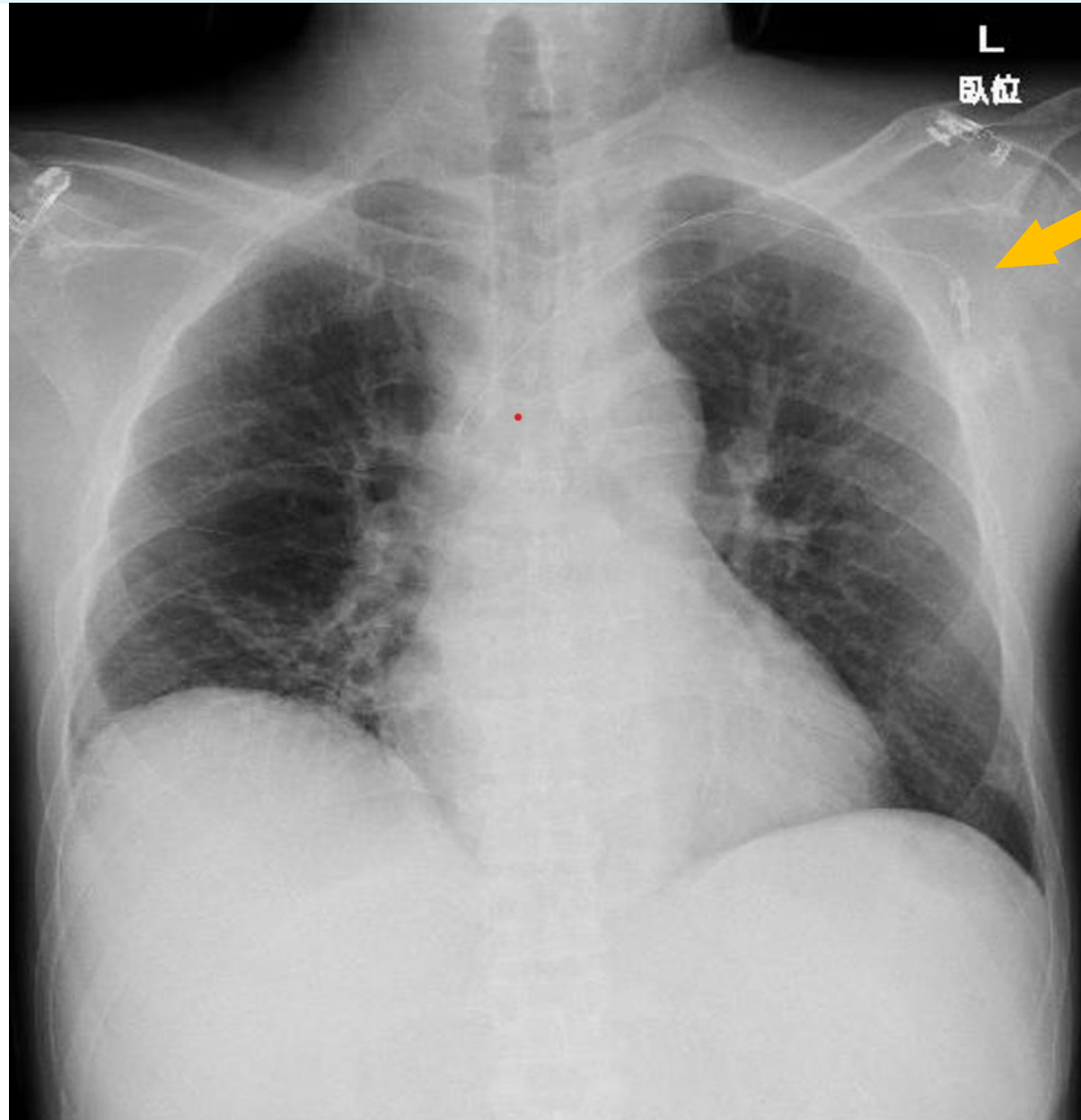
血算

白血球	5500	/ μ l
Seg	81	%
赤血球数	3.35	$\times 10^6$ / μ L
Hb	9.9	g/d
MCV	97	
PLT	20.5	$\times 10^4$ / μ l

ALB	1.8	g/dl
AST	30	U/l
ALT	26	U/l
ALP	524	U/l
γ -GTP	217	U/l
LDH	123	U/l
BUN	12.1	mg/dl
Cre	0.65	mg/dl
CRP	1.00	mg/dl
血糖	83	mg/dl

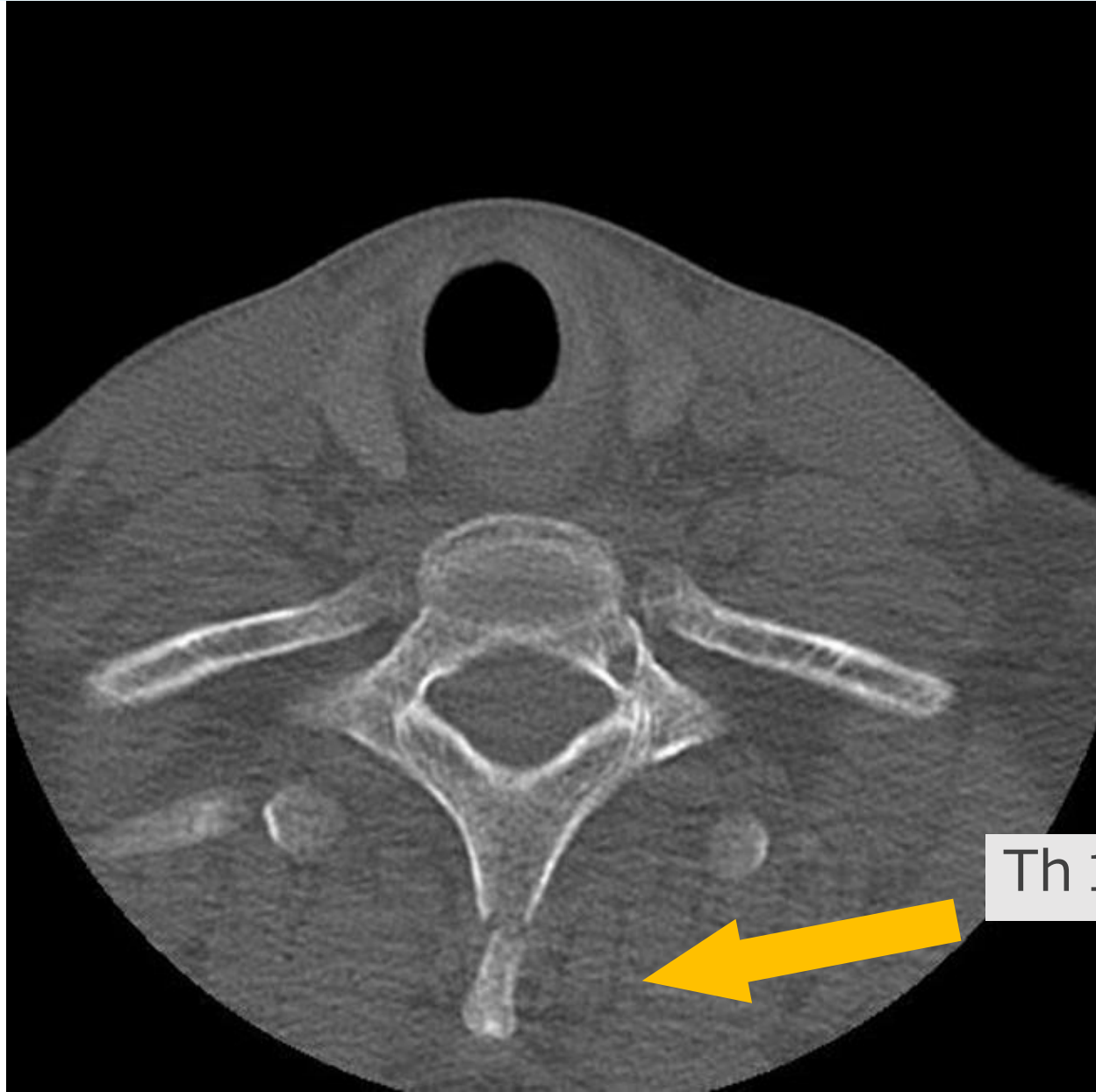
Na	138	mEq/l
K	3.8	mEq/l
Cl	109	mEq/l
補正Ca	8.4	mg/dl
P	1.7	mEq/l

入院時画像検査 胸部X線



CVポート

入院時画像検査 頸椎CT



Th 1 棘突起骨折

入院時画像検査

頸椎MRI

膝・足X線

頸椎MRI

Th1の棘突起骨折あり
椎体炎や硬膜外膿瘍を疑う所見なし



両足膝関節・足関節Xp

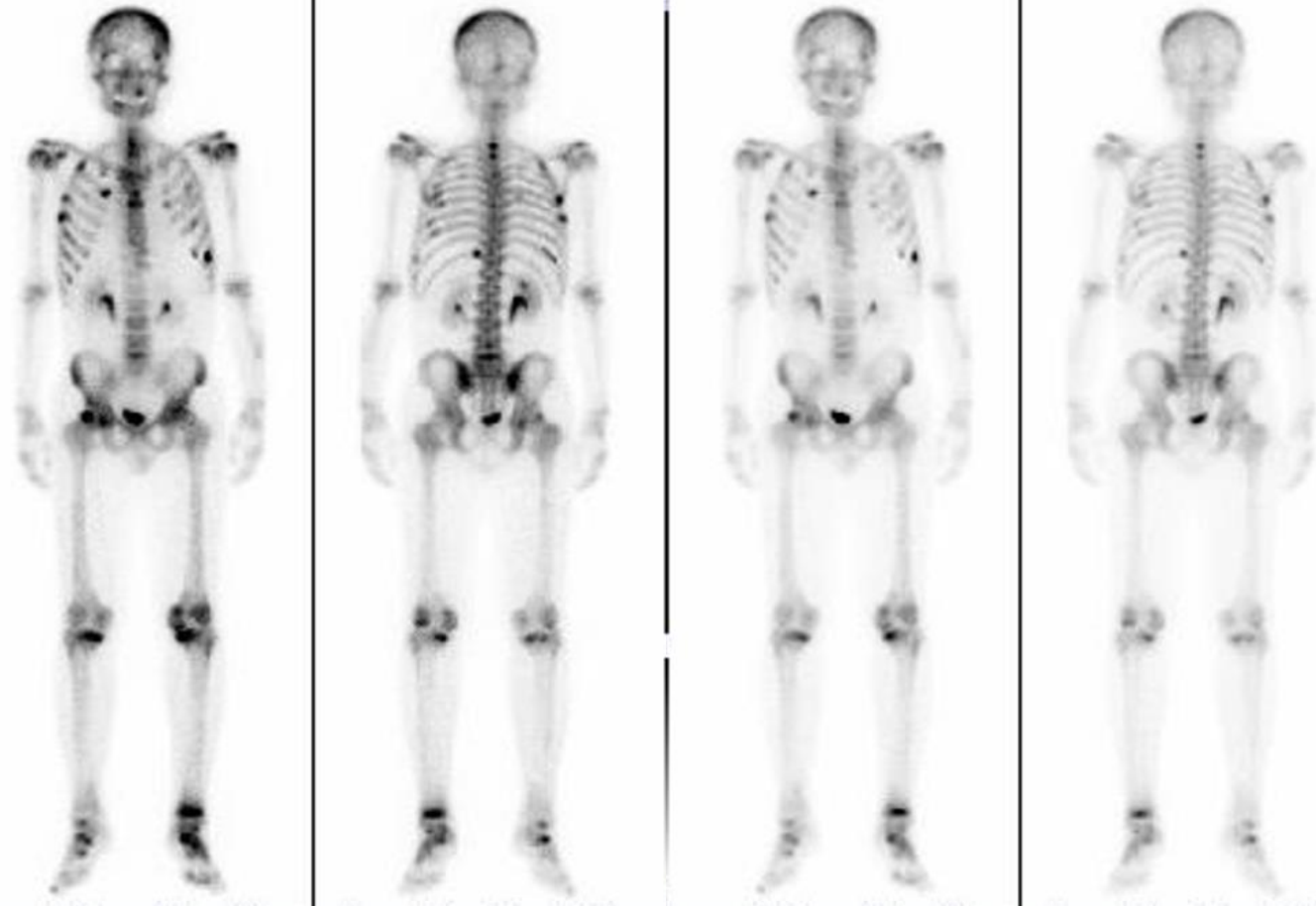
骨破壊像や骨折所見なし



心エコー

明らかなvegetationを疑う所見なし

入院後追加検査 骨シンチ



第1、第2胸椎 棘突起と両側肋骨に集積と骨折線あり
両側肩、肘、仙腸関節、膝、足関節に集積あり

入院後追加検査と診断

尿検査

尿P 42.5 mg/dl

尿Cre 74.1 mg/dl

FEPO₄=21.9 \geq 5%

Pの腎排泄亢進

内分泌検査項目

FGF23 133 mg/dl

intact PTH 29 mg/dl

25-OHビタミンD 4.2 mg/dl

1.25(OH)ビタミンD 7.7 mg/dl

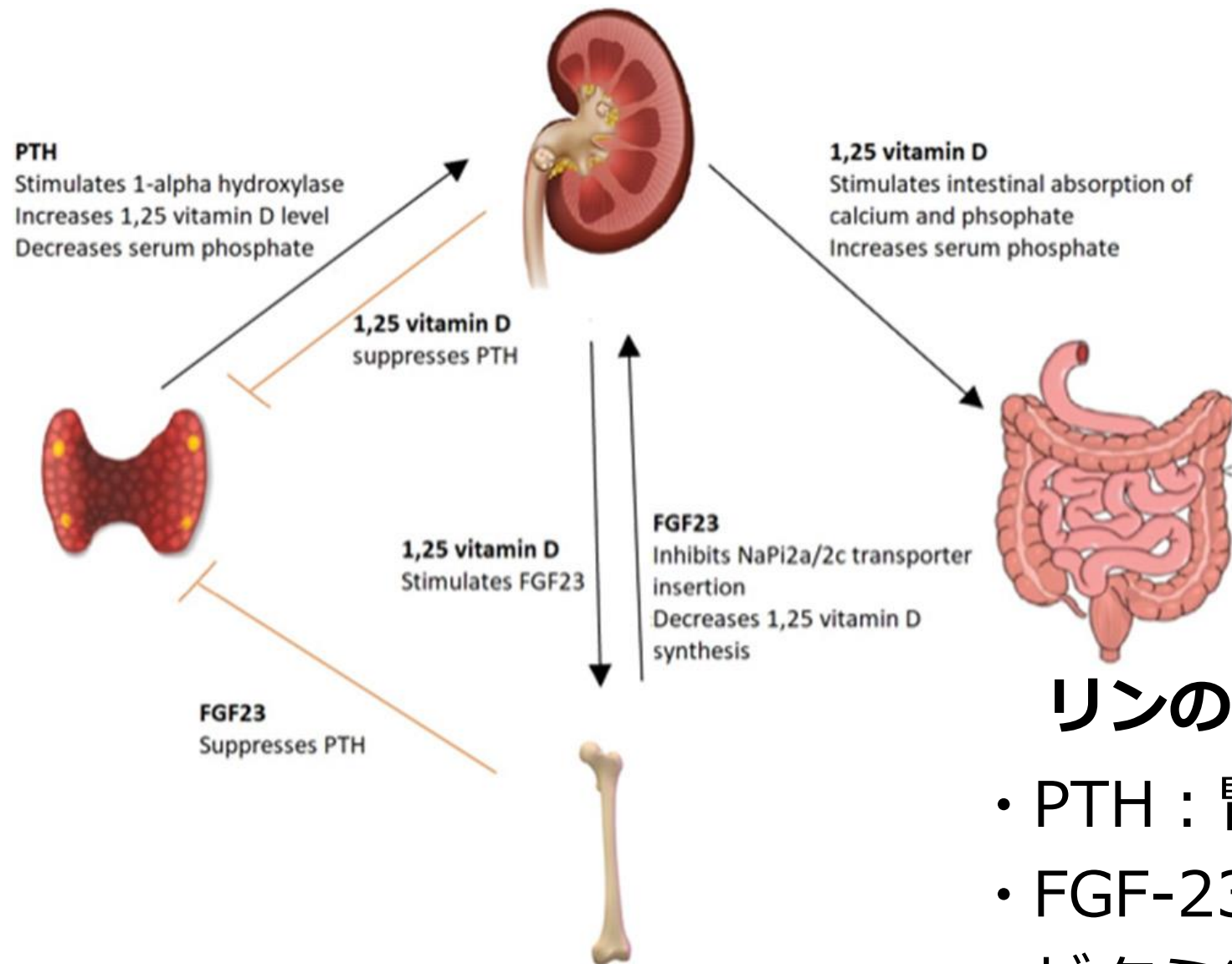
「FGF-23関連低リン血症および骨軟化症」

本症例は鉄剤の慢性静脈投与が原因と考えられた

Clinical Question

- **リンの調節機構と低リン血症のおさらい**
- **FGF-23とは何か？**
- **FGF-23が関与する低リン疾患には何があるか？**
- **FGF-23関連低リン血症をいつ疑うか？**
- **具体的なアプローチは？**

リンの調節機構



生体内のリンの動きは4つ

- 消化管からの吸収
- 腎臓排泄
- 細胞内外シフト
- 骨沈着

リンの動きを調節するホルモンは3つ

- PTH : 腎排泄 ↑、骨沈着 ↑
- FGF-23 : 腎排泄 ↑、消化管吸収 ↓
- ビタミンD : 消化管吸収 ↑、腎再吸収 ↑

低リン血症の症状

急性低P血症

細胞内シフトによるものが多い
全死亡率の上昇と関連

心血管系

- 心機能低下
- 心筋症
- 不整脈

呼吸器系

- 急性呼吸不全
- 人工呼吸器離脱困難

血液系

- 溶血
- 白血球機能不全

神経筋症状

- 横紋筋融解症
- 倦怠感
- 筋力低下
- ニューロパチー
- 振戦
- 脳症
- 意識障害・変容

慢性低P血症

全身性のP喪失によるものが多い

骨格系

- 骨痛・骨折
- 骨変形(骨端線異常)
- 変形性関節症
- 骨棘形成
- くる病・骨軟化症
- 成長障害・低身長
- 偽骨折

神経筋症状

- 筋力低下
- 健/靱帯の石灰化・痛み
- サルコペニア

歯の異常

- 微小亀裂
- う歯
- 歯根膿瘍

耳の異常 (遺伝性の場合)

- 内耳/耳嚢異常
- 難聴
- 耳鳴り

FGF-23 : Fibroblast Growth Factor-23とは？

(線維芽細胞増殖因子23)

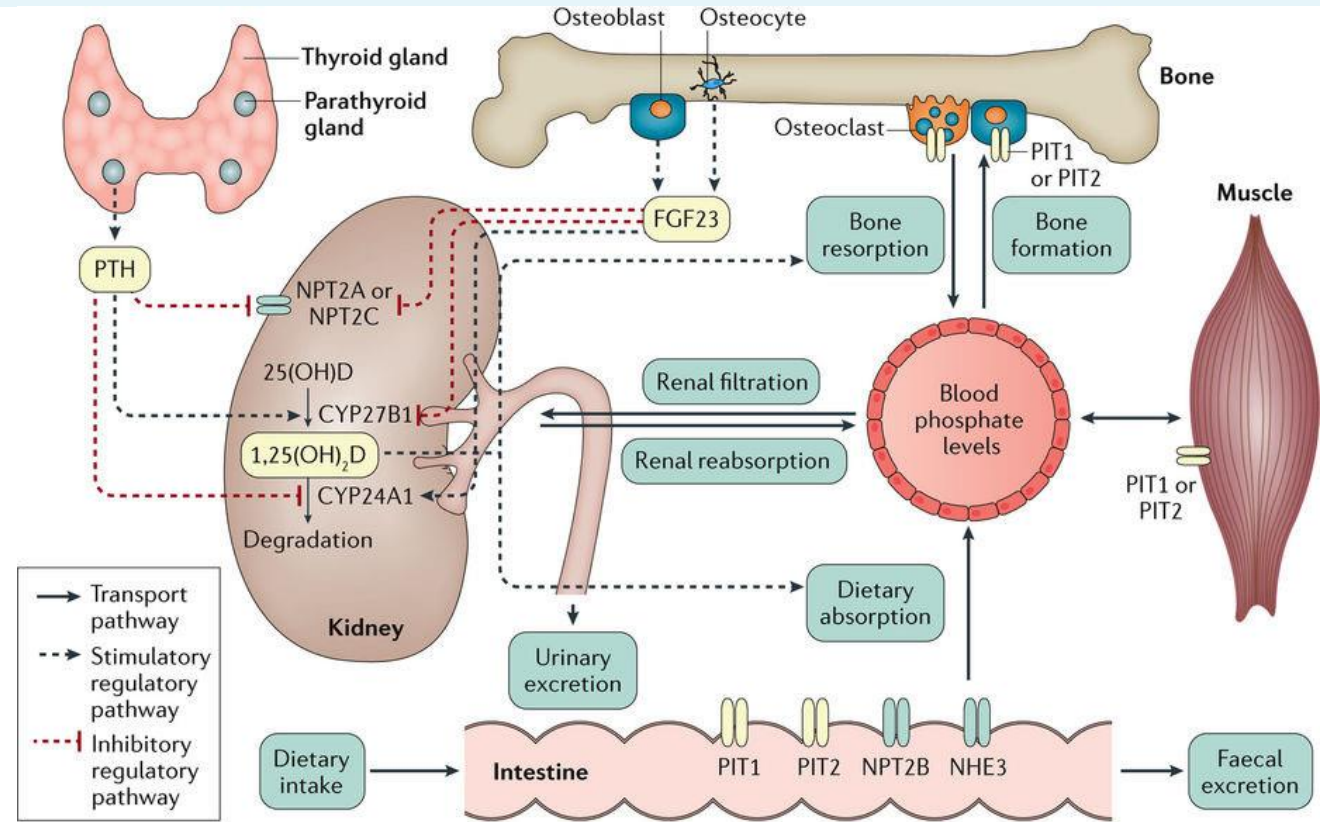
リン代謝の中心的役割

骨細胞(骨芽細胞/骨細胞)から分泌

- 尿細管でリンの再吸収抑制
- 活性化ビタミン合成抑制 & 分解促進



血中リン濃度低下



Nature Reviews | Disease Primers

FGF23が上昇する病態は先天性疾患と後天性疾患がある
(次スライド)

低リン血症の原因～FGF-23が関与するもの～

1.尿排泄過剰					
1.1FGF23関連					
1.1.1先天性					
常染色体優性低リン酸血症性くる病	常染色体劣性低リン酸血症性くる病	皮膚骨格低リン酸血症症候群	骨線維性異形成症		
ヤンセン骨幹端軟骨異形成症	神経線維腫症 1 型	X 連鎖性低リン血症	McCune-Albright症候群		
1.1.2後天性					
慢性アルコール摂取	腫瘍性骨軟化症	鉄剤(カルボキシマルトースまたは糖化酸化鉄)			
1.2FGF23非関連					
高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン酸血症性くる病	副甲状腺機能亢進症	特発性乳児高カルシウム血症	Fanconi症候群	腎移植後	薬剤

Am J Med. 2005;118:1094-101.

J Intern Med. 2023;293:309-328.

低リン血症の原因～FGF-23が関与しないもの～

2. ビタミンD作用障害			
ビタミンD欠乏		ビタミンD代謝障害	
3. 栄養障害、吸収不良			
吸収障害（例：セリアック病、胃バイパス手術、炎症性腸疾患）		リン酸吸着剤（セベラマー、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムを含む制酸剤）	
アルコール依存症	未熟児	食事摂取不足	嘔吐、下痢
4. 細胞間シフト			
糖尿病性ケトアシドーシス	Refeeding症候群	急速な細胞増殖・取り込み(ハングリーボーン症候群、急性白血病、バーキットリンパ腫)	
呼吸性アルカローシス(敗血症、不安、人工呼吸器、熱中症、サリチル酸中毒、肝性脳症、アルコール離脱)			
5. 薬剤(次スライド)			

薬剤性低リン血症

機序	薬剤
偽性低P血症	マンニトール
細胞内シフト	
<ul style="list-style-type: none"> カテコラミン作用 	エピネフリン、ドブタミン、サルブタモール、低体温
<ul style="list-style-type: none"> 急性呼吸性アルカローシス 	サリチル酸中毒、人工呼吸器管理
<ul style="list-style-type: none"> 急性細胞増殖 	GM-CSF治療、エリスロポエチン
<ul style="list-style-type: none"> インスリン作用 	インスリン、静脈栄養
消化管吸収障害	リン吸着剤、ナイアシン、

尿中排泄増加		
利尿薬	アミノグリコシド	ビスフォスフォネート
テリパラチド	デノスマブ	エストロゲン
mTOR阻害薬	イソフォスファミド	チロシンキナーゼ阻害薬
シスプラチン	アザシチジン	イブプロフェン
6メルカプトプリン	ガドリニウム	フマル酸
アプレミラスト	バルプロ酸	アシクロビル
マルトース鉄	プロテアーゼ阻害薬	

リンの尿中排泄

- 近位尿細管で60-70%、遠位尿細管で10-15%が再吸収される。
- ナトリウム-リン酸共輸送体を介してナトリウムと共に再吸収
- リンの尿中排泄の評価は $FEPO_4$ 、%TRP、 TmP/GFR を用いる

$FEPO_4 = (\text{尿P} \times \text{血清Cr}) \div (\text{血清P} \times \text{尿Cr}) \times 100$ 通常は5%以上を排泄亢進と解釈する
%TRPとTRP/GFRについては後述

リン酸尿中排泄が亢進する病態

- 血清リン酸濃度↑：ナトリウム-リン酸共輸送体による調節
- ビタミンD欠乏：リン吸収障害&低Ca&二次性副甲状腺機能亢進症→リン酸排泄増加
- 副甲状腺ホルモン(PTH)↑：ナトリウム-リン酸共輸送体の活性低下→リン酸排泄増加
- FGF23分泌：ナトリウム-リン酸共輸送体によるリン酸再吸収阻害
- 遺伝子変異によるチャネル異常
- 尿細管障害：Fanconi症候群
- 腎移植後 ・ 薬剤性

鑑別には

「血清PTH」 「血清 FGF-23」 「尿中P排泄量」
「25(OH)D」 「1,25(OH) D」

を測定する

腫瘍性骨軟化症 (TIO: tumor-induced osteomalacia)

- 線維芽細胞増殖因子23 (FGF : Fibroblast Growth Factor23) を分泌する内分泌腫瘍(良性/悪性)によるリンやビタミンDの異常代謝により、骨代謝障害をきたす腫瘍随伴症候群で、**低リン血症と骨軟化症を特徴とする病態**
- 整形疾患や膠原病疾患と誤診されやすく初回誤診率は 95.1%
- 症状の発症から診断までの平均期間は2.9年

Endocr J, 2017 ;64:675-683.

腫瘍性骨軟化症 (TIO: tumor-induced osteomalacia)

- FGF23の過剰分泌は腎臓のリン酸の再吸収と1,25(OH)₂Dの合成を減少させ血清リン酸値が低下させることで、骨の石灰化速度が低下する。

Journal of the Endocrine Society,2021;9,1-12.

- 原因腫瘍は中胚葉性腫瘍（PMT：phosphaturic mesenchymal tumor）が多い。10mm未満のものも多く診断は困難
- PMT以外にも小細胞肺癌・前立腺がん・乳がんなどの悪性腫瘍の報告例もある

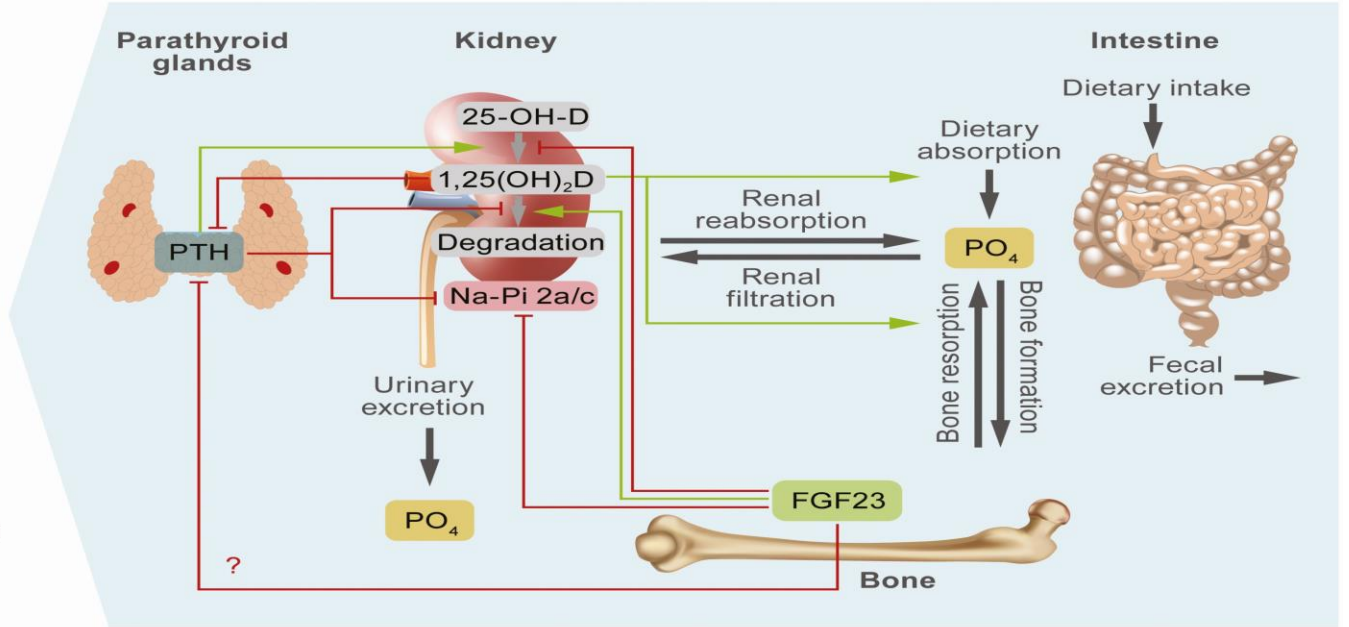
Endocr J,2023,70:1005-13.

- FGF23以外にも
MEPE(matrix extracellular phosphoglycoprotein)
FRP4(secreted frizzled related protein 4)

などの液性因子の関与も言われている

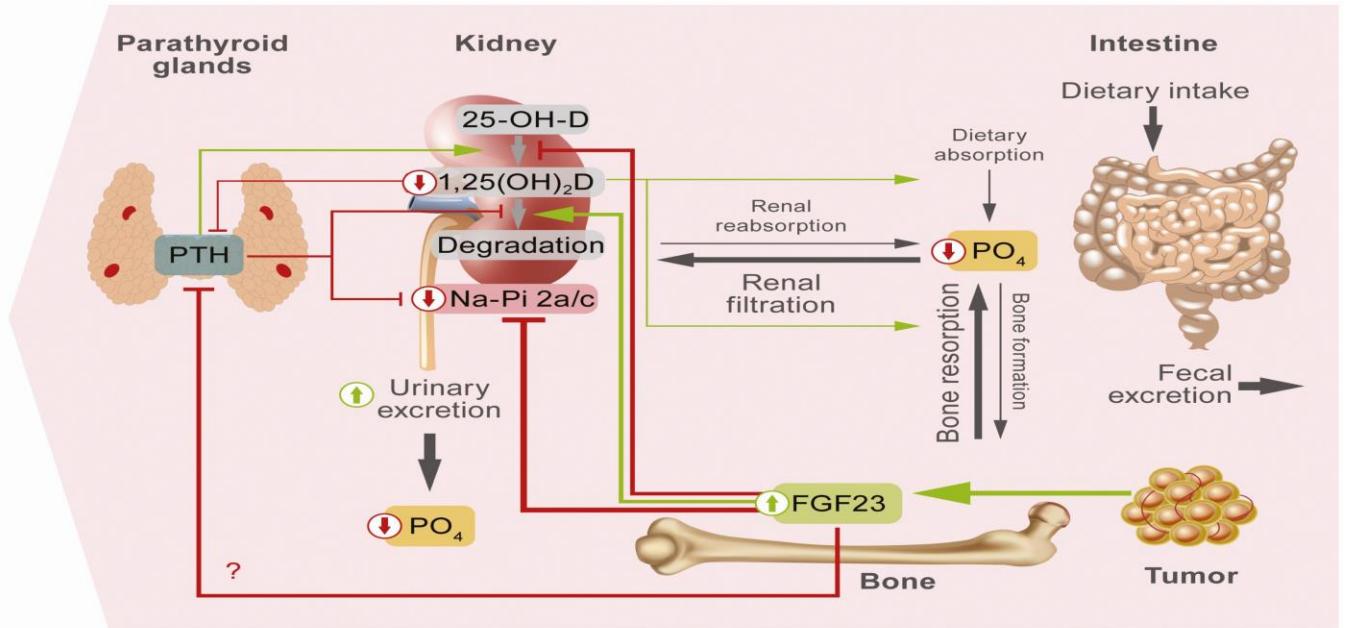
健常人

リン濃度は
PTH
ビタミンD
FGF-23
によって調節されている



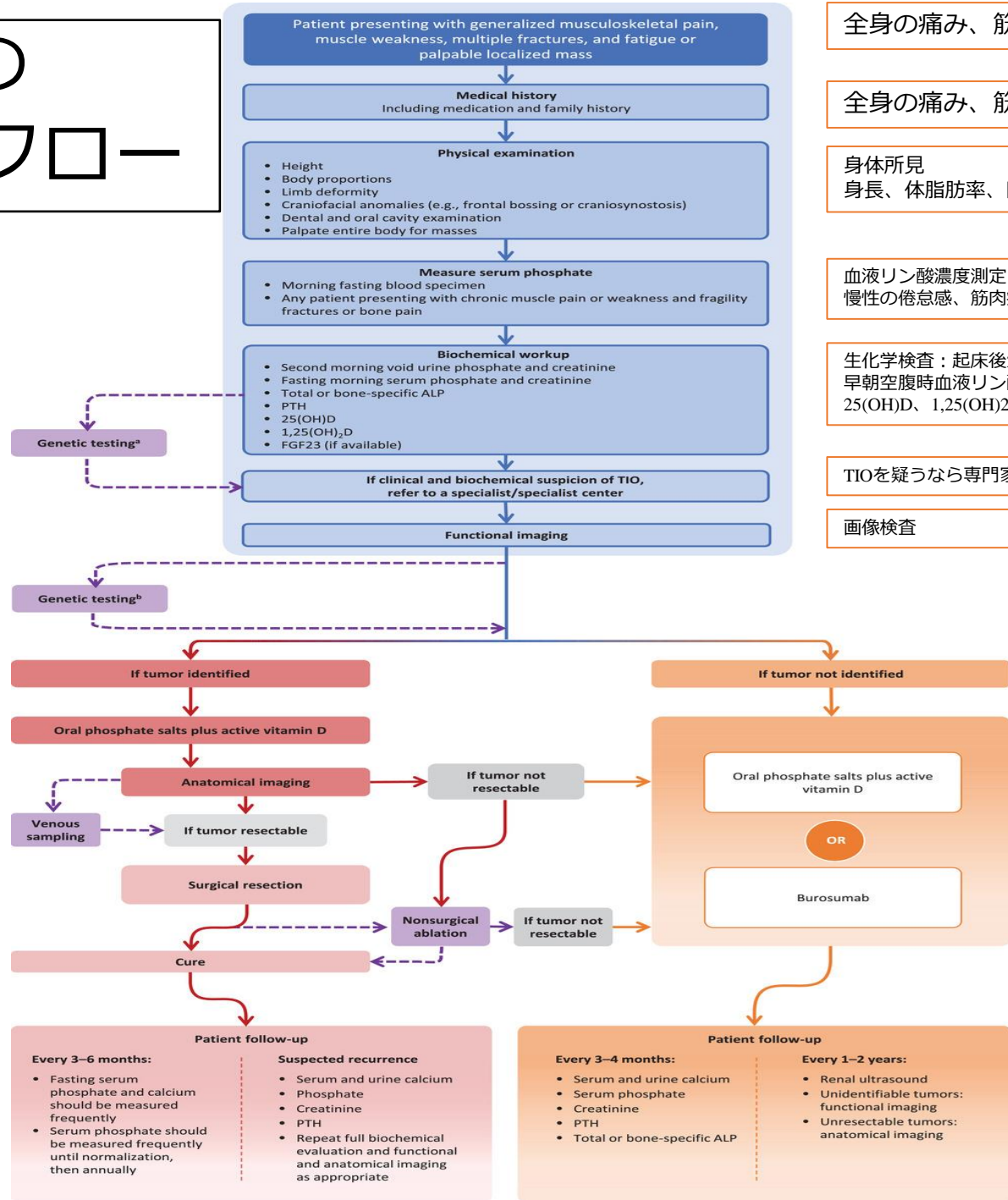
腫瘍性骨軟化症

FGFが過剰分泌され
消化管リン吸収抑制
尿中リン排泄亢進
によってリンが低下する



● Tumor sites previously observed in patients with TIO
 — Inhibition ← Stimulation ↓ Decreased ↑ Increased

TIOの管理フロー



- 全身の痛み、筋力低下、倦怠感、多発骨折、触知可能な腫瘤
- 全身の痛み、筋力低下、倦怠感、多発骨折、触知可能な腫瘤
- 身体所見
身長、体脂肪率、四肢の変形、頭蓋/顔面の異常、歯科、口腔内、全身の触診
- 血液リン酸濃度測定：早朝の検体で。
慢性の倦怠感、筋肉痛、疲労骨折、骨痛の患者全てに行うべし
- 生化学検査：起床後2度目の尿でリン酸とクレアチニン、
早朝空腹時血液リン酸とクレアチニン、ALPと骨ALP、PTH
25(OH)D、1,25(OH)2D、FGF23
- TIOを疑うなら専門家へ相談
- 画像検査

腫瘍探し
機能的画像検査(MRI、FDG-PET/CT、オクトレオチドスキャン)、静脈サンプリング

腫瘍の切除

リンと活性化ビタミンDの経口補充

切除不能(or腫瘍発見できず)
→ブロスマブを検討(次スライド)

各種血液マーカーと腫瘍の定期フォロー

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症治療薬

ブロスマブ（クリースビータ皮下注®）

ヒト型抗FGF-23モノクローナル抗体

過剰なFGF-23と結合して中和させ、血中リン濃度を上昇させる

腫瘍性骨軟化症の場合：

通常成人には、ブロスマブを4週に1回1mg/kgを皮下投与

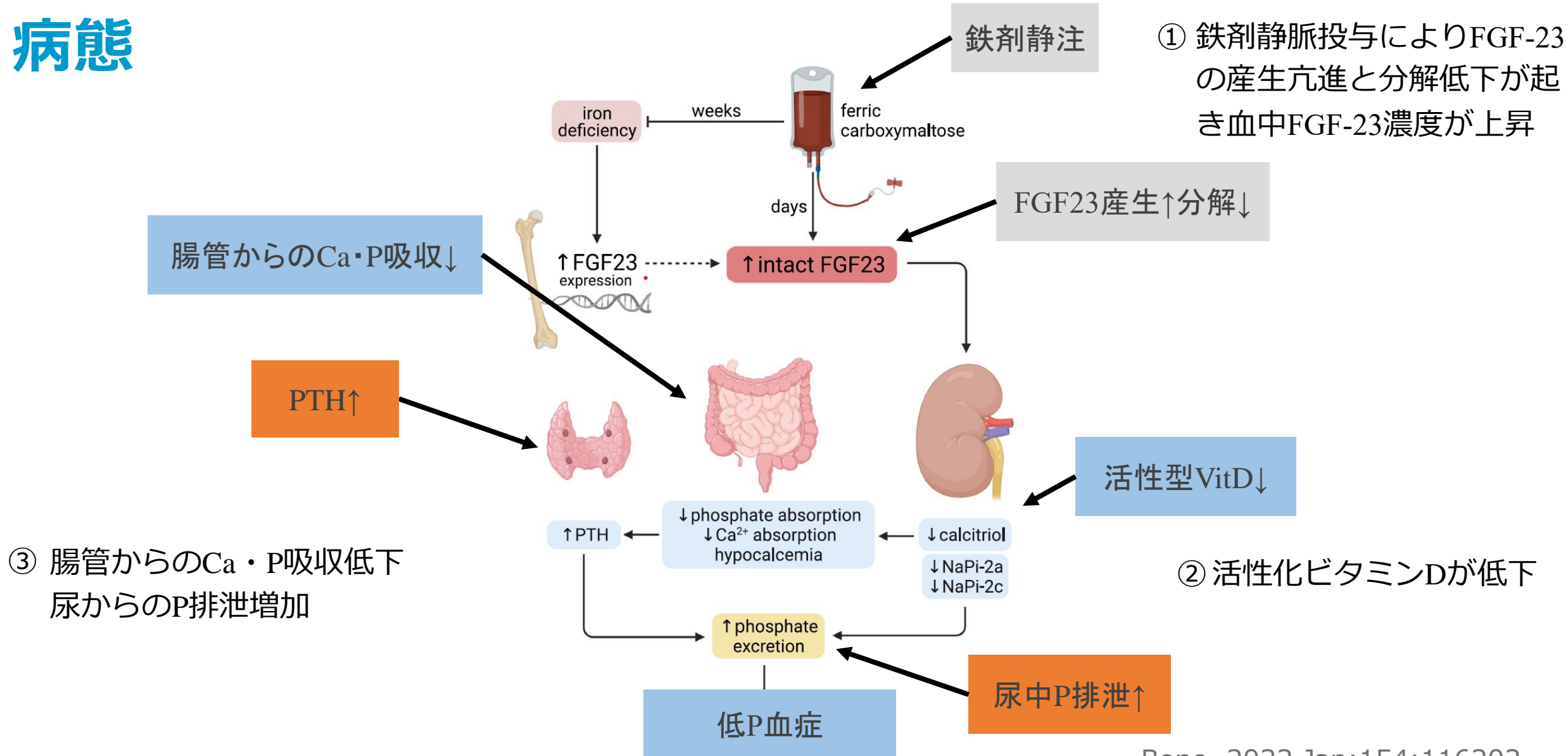
クリースビータ皮下注®薬価

- ・ 304,818円/10mg
- ・ 608282円/20mg
- ・ 911812円/30mg



鉄剤誘発性低リン血症

病態



・含糖酸化鉄「フェジン®」添付文書

1.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹
肝臓		AST、ALTの上昇
消化器	悪心、嘔気	
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、倦怠感	
その他	発熱、熱感、悪寒、心悸亢進、顔面潮紅	<u>低リン血症²⁾</u> 、四肢のしびれ感、疼痛（四肢痛、関節痛、背部痛、胸痛等）、着色尿 ^{注)}



・カルボキシマルトース第二鉄「フェインジェクト静注®」添付文書

1.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上	0.1%~1%未満	頻度不明
**,*精神神経系		頭痛 (4.3%)	倦怠感	感覚鈍麻
肝臓		γ GTP増加、肝機能検査値上昇		
**消化器		上腹部痛、悪心		嘔吐、腹痛
皮膚		蕁麻疹		
**,*その他	<u>血中リン減少</u> (20.1%)	発熱、月経過多		背部痛、投与部位疼痛、血圧上昇、血圧低下

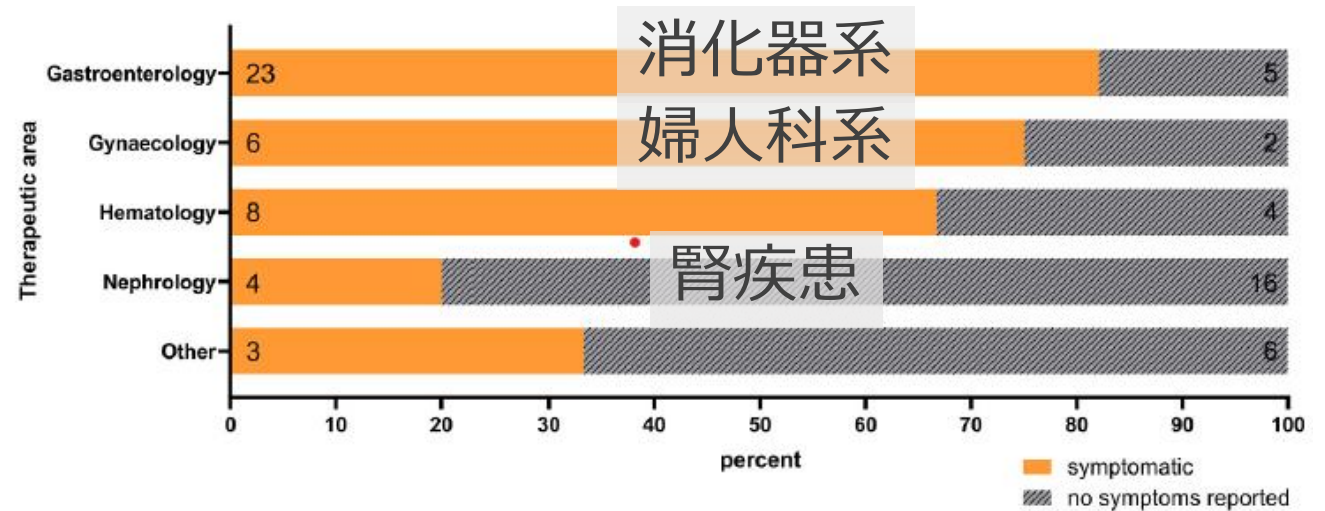


鉄剤誘発性低リン血症

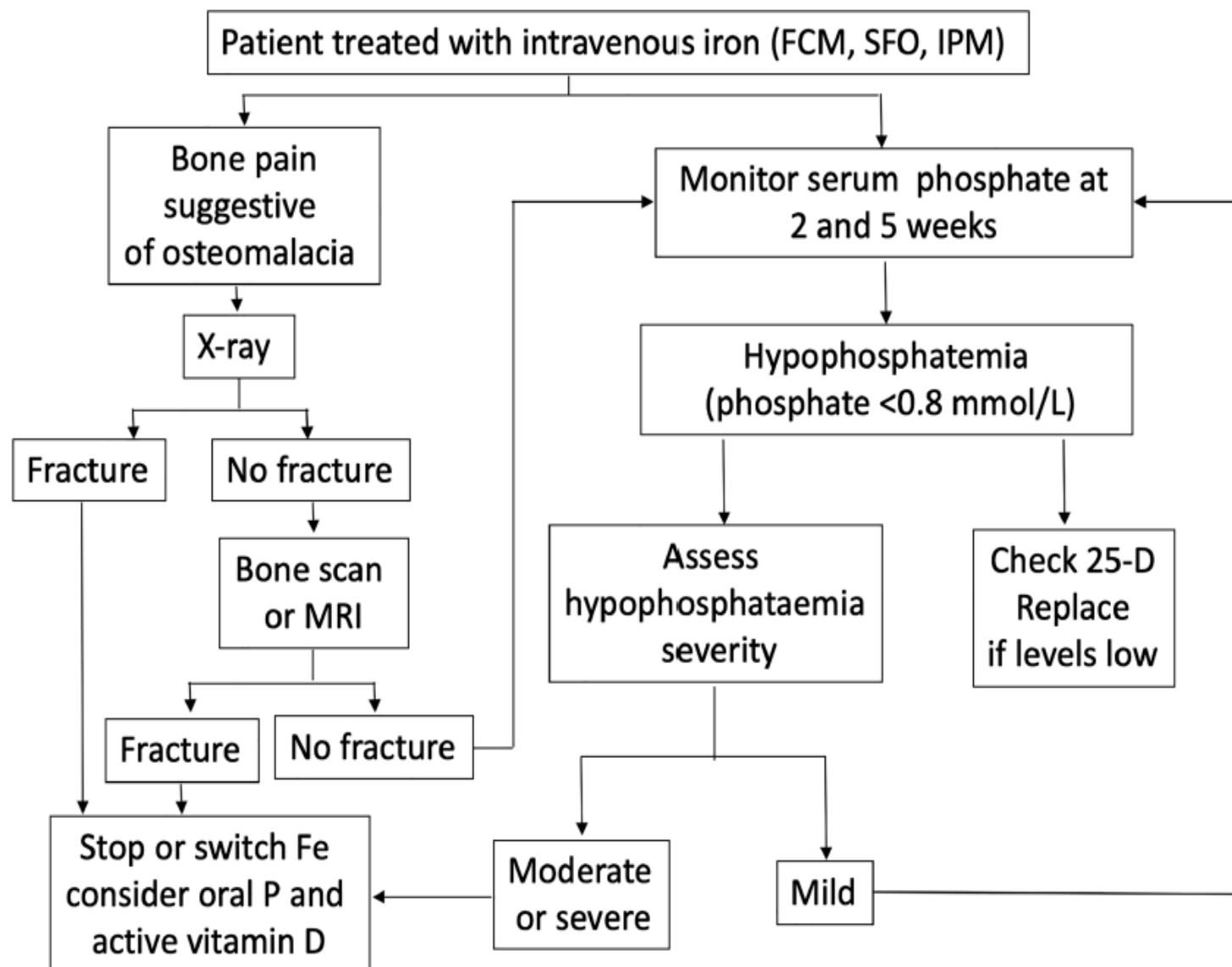
臨床症状

- 神経症状 (倦怠感/無力症)
- 骨痛・偽骨折 (骨軟化症)
- 嘔気・下痢
- 近位筋の筋力低下

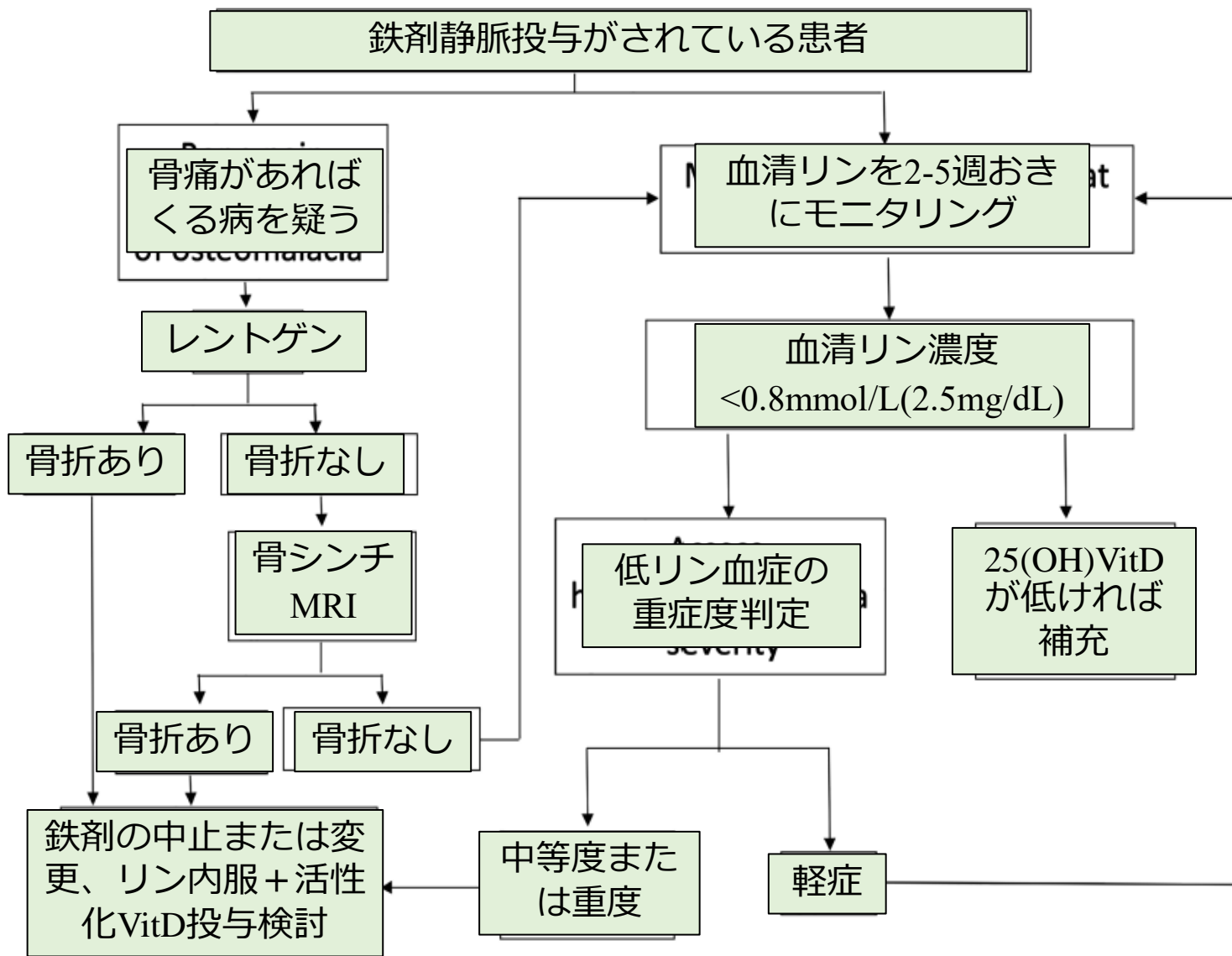
背景疾患



鉄剤誘発性低リン血症の管理



鉄剤誘発性低リン血症の管理



軽症：1.8-2.5mg/dL
中東度：1.0-1.7mg/dL
重度：<0.7mg/dL

鉄剤誘発性低リン血症

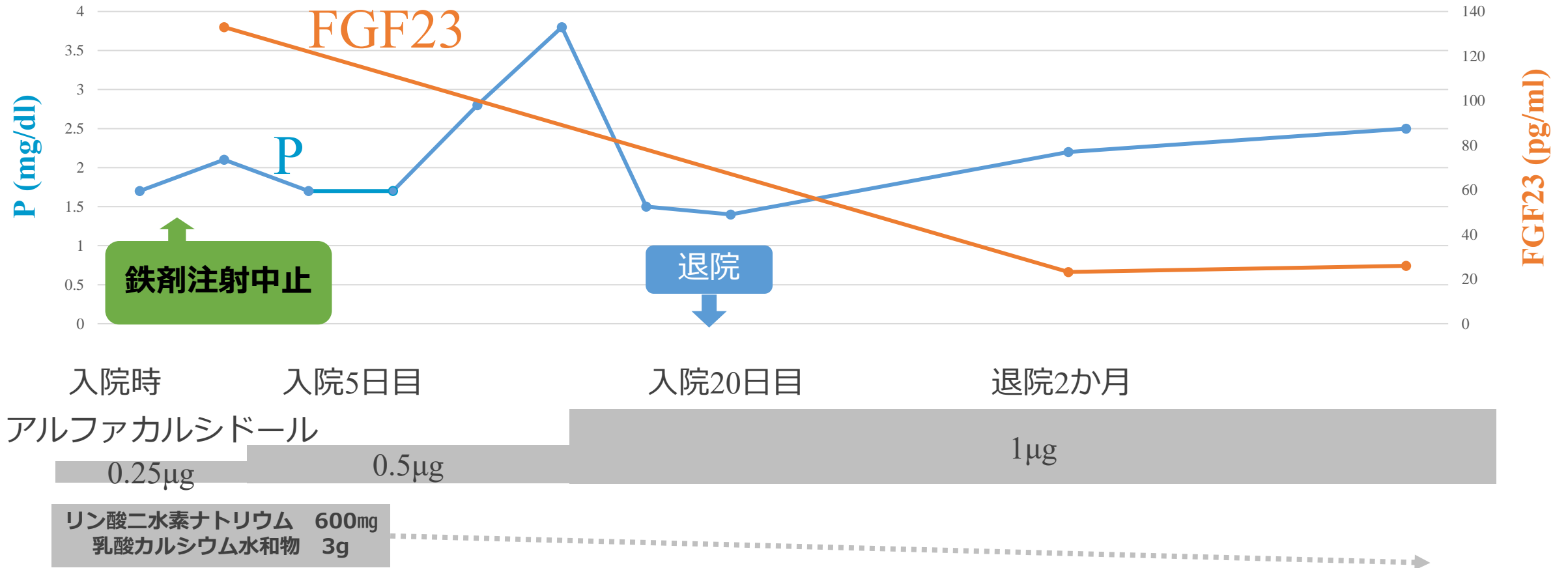
治療

- リン酸と活性型ビタミンDの補充
- 鉄剤静脈注射を中止（または切り替え）
- カルボキシマルトース第二鉄よりも
デライソマルトース第二鉄が低P血症をきたす頻度が低い

※2022年3月、低リン血症を来し難いデライソマルトース第二鉄（モノヴァー®）が日本でも承認された。




本症例の治療経過



ADL 杖歩行 → 自立歩行可能となり退院

低リン血症の診断フロー

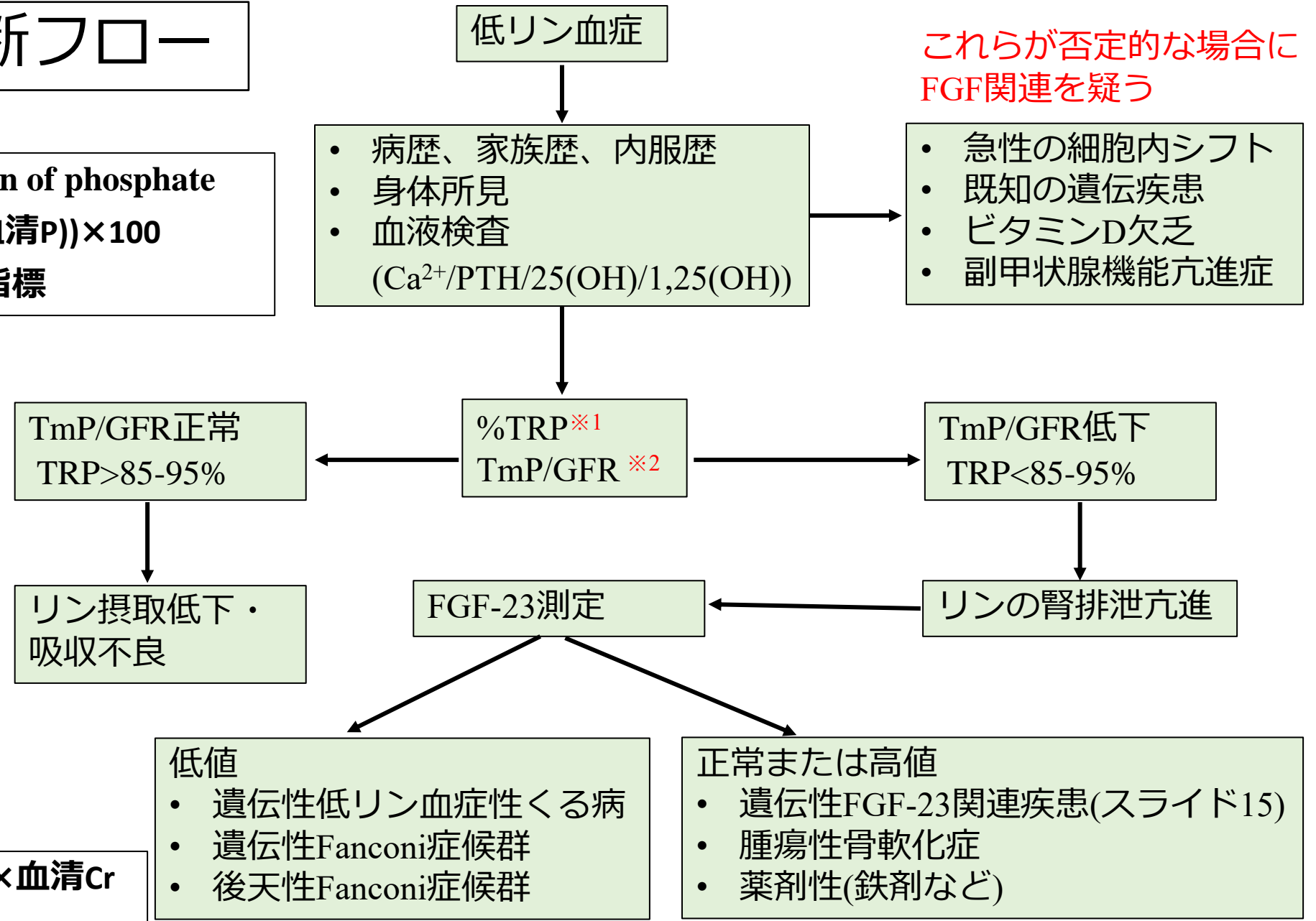
※1
 $\%TRP = \% \text{ tubular reabsorption of phosphate}$
 $= (1 - (\text{尿P} \times \text{血清Cr}) / (\text{尿Cr} \times \text{血清P})) \times 100$
 尿細管におけるリンの再吸収指標

 %TRPはアプリでも計算可能

両方計算できるサイト



※2
 $TmP/GFR = \text{血清P} - (\text{尿P}/\text{尿Cr}) \times \text{血清Cr}$
 単位糸球体濾過率あたりのリンの最大再吸収



これらが否定的な場合に
FGF関連を疑う

低リン血症における血液/尿検査での鑑別

	血清Ca ²⁺	尿中Ca ²⁺	PTH	25(OH)	1,25(OH)	TmP:GFR	FGF-23	sBTM
栄養								
リン欠乏,低栄養	↓/→	↑/→	→	→	↑/→	↑	↓/→	↑/→
ビタミンD欠乏	↓/→	↓/→	↑	↓	↓/→	↓/→	↓/→	↑/→
内分泌,腎臓								
原発性副甲状腺機能亢進症	↑	↑/→	↑/→	→	↑	↓	↑	↑/→
Fanconi症候群	→	↑/→	→	→	→	↓	↓/→	↑
その他後天性疾患								
腫瘍性骨軟化症	→	↓/→	↑/→	↓/→	→	↓	↑/→	↑/→
遺伝性								
FGF-23関連低P血症疾患	→	↓/→	↑/→	→	→	↓	↑/→	↑/→
遺伝性低リン血症性くる病	↑/→	↑	↓/→	→	→	↓	↓/→	-
副甲状腺機能亢進症を伴う低リン血症性くる病	→	↑/→	↑	→	→	↓	↑	-

TmP:GFR = 単位糸球体濾過率あたりのリンの最大再吸収量(計算式は前スライド)

sBTM (serum Bone Turnover Markers) = 血清骨代謝マーカー

Take Home Message

- 低リン血症を見たら、細胞内シフト、尿中排泄亢進、消化管吸収不良、薬剤を考える
- 低リン血症の評価はフローチャートに従って評価し、鑑別には「血清PTH」「尿中P排泄量」「25(OH) D」「1,25(OH) D」「血清 FGF-23」などを用いる
- 後天性FGF-23関連低リン血症の代表疾患は「腫瘍性骨軟化症」「長期の鉄剤静脈投与」があり、詳細な病歴聴取と他疾患の除外が重要