



IHN Core Educational Curriculum

Slide Toolkit

Module 3: リンの調節機構の破綻を主訴とする疾患



Disclaimer

- このスライド資料は、医療専門職による疾患教育活動を支援することを目的としています。
- この教育用スライド資料は、国際低リン血症ネットワーク（IHN）の学際的運営委員会の支援を受けて作成されました。
- このスライド資料の内容は、疾患教育目的のみに使用されるものです。
- このスライド資料は、Kyowa Kirin International plc、協和キリン株式会社の資金提供を受けています。
- このスライド資料は、<https://www.kyowakirinhub.com/en-gb/therapy-areas/phosphate-dysregulation/ihn>のコンテンツを日本語に翻訳したものであり、翻訳後に 東京大学大学院医学系研究科 難治性骨疾患治療開発講座 特任准教授 伊東伸朗 先生 の監修を受けています。
- 監修者は協和キリン株式会社によって、監修費用が支払われています。

Core Educational Curriculum Slide Toolkit

- このスライドツールキットは、Kyowa Kirin International plc、協和キリン株式会社によって疾患教育のみを目的として提供されています。
- このスライドツールキットの主な目的は、以下の内容についての理解を深めることです：
 - ヒトの体内におけるリンの重要な役割と、生涯を通じてのリン恒常性維持の重要性
 - リンの調節、および低リン血症の原因と発症メカニズム
 - リン調節障害を来す疾患とその症状（例：X連鎖性低リン血症（XLH）や腫瘍性骨軟化症（TIO）など）
小児、思春期、成人の筋骨格系の障害に重点を置いた概説
 - リン調節障害の診断および臨床管理方法
 - リン調節障害が改善されることによる症状改善と、その患者におけるメリット

Modules list

Module

1.リンの重要な役割と人体における調節機構

2.リン恒常性維持の重要性

3.リンの調節機構の破綻を主訴とする疾患

IHN core educational curriculum module content

Module	Objectives and content
1. リンの重要な役割と人体における調節機構	• ヒトの体内におけるリン含有化合物およびリンのさまざまな役割を探る • 生涯にわたるリン必要量と年齢ごとの正常な血清リン濃度を確認する • リンの恒常性維持に関与する因子や恒常性維持機構を学ぶ • リン恒常性の主要な制御因子であるFGF23の役割を理解する
2. リン恒常性維持の重要性	• 高リン血症または低リン血症が引き起こされる原因疾患やその病態メカニズムを検討する • リン調節異常が及ぼす、さまざまな身体への影響を概説する
3. リンの調節機構の破綻を主訴とする疾患	• リンの調節異常を特徴とする後天性および遺伝性疾患を概説する • 慢性的な低リン血症を特徴とする疾患を学ぶ



MODULE 3

リンの調節機構の破綻を主訴とする疾患

Objectives

1. リン代謝異常を主訴とする後天性および遺伝性疾患を知る
2. 慢性低リン血症を主訴とする疾患を知る

Contents

- 高リン血症または低リン血症をきたす疾患
- 遺伝性低リン血症性疾患：X連鎖性低リン血症（XLH）
- 後天性低リン血症性疾患：腫瘍性骨軟化症（TIO）
- 薬剤誘発性低リン血症
- 知識の確認



高リン血症または低リン血症をきたす疾患

高リン血症を特徴とする疾患

急性高リン血症

- 急性腎障害（腎排泄機能低下）
- 腸管からの吸収増加（例：下剤としてのリン酸ナトリウム製剤、ビタミンD中毒、リン酸含有薬剤）
- 細胞間移行（例：腫瘍崩壊症候群、急性溶血、横紋筋融解症）

慢性高リン血症

- 後天性高リン血症性疾患
 - 慢性腎臓病：腎機能低下によりリンの腎負荷が増大し、これに代償する目的で血清FGF23が上昇する
 - 後天性副甲状腺機能低下症：前頸部手術に伴う副甲状腺の切除または損傷が最も一般的な原因である
 - 1,25(OH)₂D過剰：肉芽腫性疾患などにより生じる場合がある
- 遺伝性および自己免疫性高リン血症性疾患
 - 遺伝性副甲状腺機能低下症：副甲状腺機能低下症の原因の10%未満を占める
 - 偽性副甲状腺機能低下症
 - 高リン血症性家族性腫瘍性石灰沈着症：GALNT3、FGF23、またはKlotho遺伝子変化により発症し、intact FGF23の低下およびFGF23に対する生理的反応の欠如を来す

低リン血症を特徴とする疾患（1/2）

- FGF23関連疾患と非FGF23関連疾患に分類¹

FGF23 関連疾患¹⁻³

疾患	FGF23 の過剰の原因（腎再吸収の低下につながり、低リン酸血症を引き起こす）	
遺伝性		
X連鎖性低リン血症	<i>PHEX</i> 変化	骨細胞および骨芽細胞によるFGF23産生増加
常染色体顕性低リン血症性くる病	<i>FGF23</i> 変化	FGF23の切断阻害
常染色体潜性低リン血症性くる病1型、2型、3型（レイン症候群）	それぞれ <i>DMP1</i> 、 <i>ENPP1</i> 、 <i>FAM20C</i> 変化	FGF23産生の増加（1型および2型）／FGF23の切断（不活性化）の阻害（3型）
骨空洞性骨異形成症	<i>FGFR1</i> 変化	FGFR1の恒常的活性化によるFGF23産生増加
遺伝性（体細胞性）		
McCune-Albright症候群／線維性骨異形成症	<i>GNAS1</i> 変化	異形成骨に存在する骨芽細胞前駆細胞によるFGF23過剰産生、ならびにFGF23のプロセッシング（翻訳後プロセッシング）の異常
皮膚骨格低リン血症症候群（CSHS）	<i>HRAS</i> または <i>NRAS</i> 変化	異形成骨（FD病変）からのFGF23過剰分泌
後天性		
腫瘍性骨軟化症	FGF23産生腫瘍	腫瘍組織によるFGF23の過剰発現
薬剤誘発性		
静注鉄剤による低リン血症		FGF23の増加（静脈内鉄剤の種類に依存；詳細なメカニズムは未解明）

注：緑文字は機能獲得を示し、赤文字は機能喪失を示す

DMP1, dentin matrix protein 1; ENPP1, ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1; FAM20C, Family with sequence similarity 20; FGF23, fibroblast growth factor 23; FGFR1, fibroblast growth factor receptor 1; GNAS1, guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1; HRAS, Harvey rat sarcoma viral oncogene homologue; PHEX, phosphate-regulating endopeptidase homolog on the X chromosome; NRAS, neuroblastoma RAS viral oncogene homologue.
1. Florenzano P, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:163–74. 2. Koumakis E, et al. *Calcif Tissue Int.* 2021;108:41–73. 3. Martin A, et al. *Physiol Rev.* 2012;92:131–55.

低リン血症を特徴とする疾患（2/2）

FGF23非関連疾患^{1,2}

疾患	低リン血症の原因	病態生理
遺伝性		
・ 高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病（低リン血症および腎石灰沈着症）	SLC34A3およびSLC34A1変化による腎リン酸共輸送体の機能喪失	腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ 遺伝性ファンコーニ症候群（例：シスチン症、ウィルソン病、ロー症候群、デント病）	腎近位尿細管の障害	腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ ビタミン D 依存性くる病 1 型、2 型、3 型	ビタミンDの合成障害またはビタミンD受容体のシグナル伝達障害、PTH値の上昇	腸管でのリン吸収の低下 腎尿細管でのリン再吸収の低下
栄養性／後天性		
・ ビタミンD欠乏および/またはカルシウム欠乏、二次性副甲状腺機能亢進症（例：日光曝露の不足、食事摂取の不足、腎臓・肝臓疾患、薬剤誘発性）	ビタミンDレベルの低下 低カルシウム血症による代償性のPTH値の上昇	腸管でのリン吸収の低下 腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ リン摂取の極端な低下、またはリン吸着薬の過量投与	生体内で利用可能なリン（bioavailable phosphate）の低下	リン欠乏
・ リフィーディング症候群、アルコール性/糖尿病性ケトアシドーシスの治療中、急性呼吸性アルカローシス	インスリン作用等による細胞内へのリンの急速な取り込み	体内分布異常（細胞内移行；transcellular redistribution）
・ 後天性ファンコーニ症候群（薬剤・毒物による近位尿細管の障害）	腎近位尿細管機能障害	腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ 原発性副甲状腺機能亢進症（副甲状腺腺腫）	PTH値の上昇	腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ 腎移植後副甲状腺機能亢進症	持続的なPTH値の上昇	腎尿細管でのリン再吸収の低下
・ ハングリーボーン症候群（hungry bone syndrome）	骨形成速度の亢進	体内分布異常（細胞内移行；transcellular redistribution）



遺伝性慢性低リン血症： X連鎖性低リン血症（XLH）

まれな遺伝性のリン喪失性疾患であるXLH



腎性リン喪失を特徴とする、まれな遺伝性の慢性かつ進行性の疾患である^{1,2}



有病率は約20,000人に1人（4.8人/10万人）～約71,000人に1人と推定されている^{1,3}



*PHEX*遺伝子変化によりFGF23が過剰となることが原因である¹



表現型の多様性が高く、生涯を通じて多彩な臨床症状を呈し得る疾患である^{1,2,4}

XLHは、遺伝性低リン血症性くる病のうち最も頻度が高い病型である²

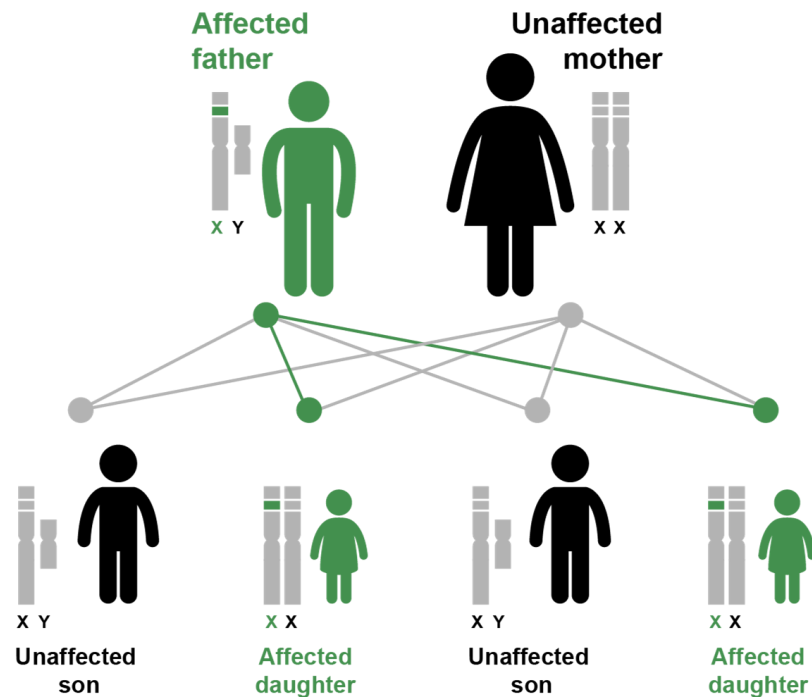
FGF23, fibroblast growth factor 23; *PHEX*, phosphate-regulating endopeptidase homologue; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55. 2. Carpenter TO, et al. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381–88.

3. Hawley S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e871–e878. 4. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82.

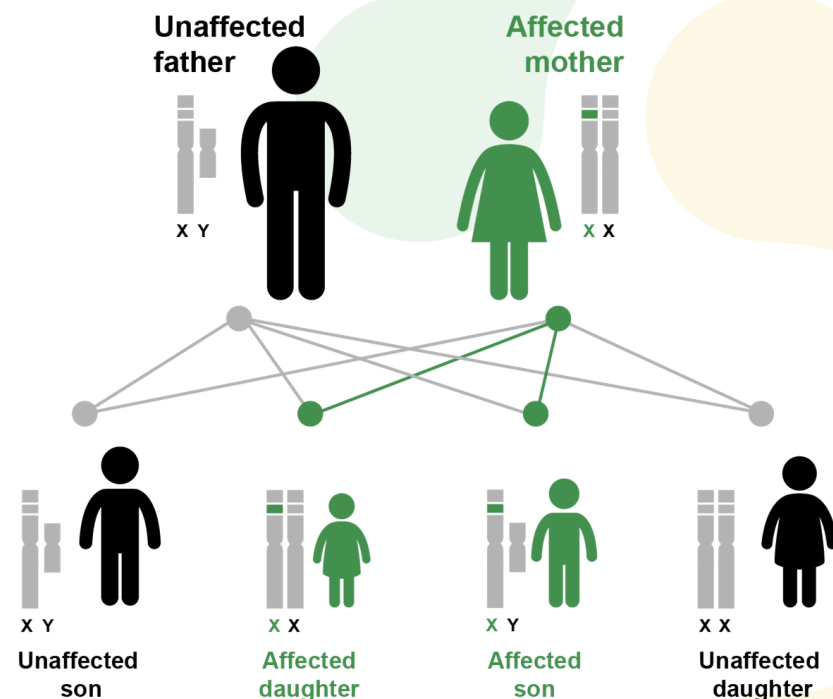
XLHにおけるX連鎖性顕性の遺伝形式

Affected father



娘は全員が罹患し、息子は罹患しない^{1,2}

Affected mother



性別に関係なく、子どものうち約50%が罹患する^{1,2}

*PHEX*遺伝子変化の多くは遺伝性であるが、約20%の症例は家族歴を伴わない自然発生的変化により生じる³

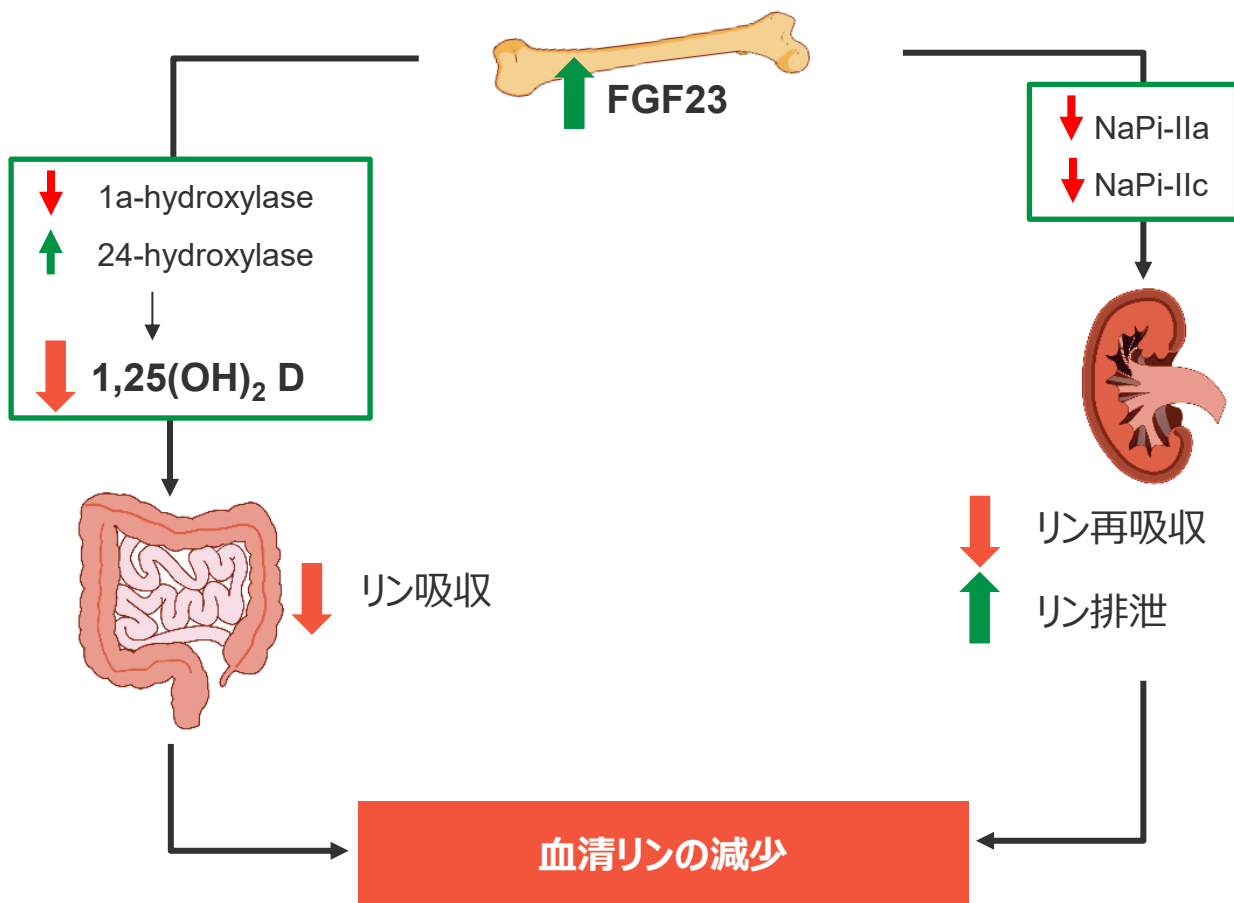
PHEX, phosphate-regulating endopeptidase homologue; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Ruppe MD. X-Linked hypophosphataemia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: June 2026. 2. US National Library of Medicine. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Accessed: June 2026. Figure adapted from reference.

3. Dixon PH, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3615–23.

FGF23過剰によるリン恒常性の調節異常

FGF23過剰がリン恒常性に及ぼす影響^{1,2}



- XLHにおけるFGF23過剰は、腎でのリン排泄を亢進させるとともに、活性型ビタミンD〔1,25(OH)₂D〕を低下させ、その結果、腸管からのリン吸収が減少する¹

その結果生じる慢性低リン血症は、骨、筋肉、歯など複数の臓器に有害な影響を及ぼす¹

1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium-phosphate cotransporter; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 2. Quarles, LD. *J Clin Invest.* 2008;118:3820–8.

XLH患者における典型的な生化学的所見

疾患	P	Ca	i-FGF23	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	ALP	U _p	TmP/GFR
XLH	↓	N	↑, N	N, ↑	N	N, ↓*	↑, ↑↑	↑	↓
TIO	↓	N	N, ↑	N, ↑	N	N, ↓*	↑, ↑↑	↑	↓
栄養性くる病	N, ↓	N, ↓	N	↑↑↑	↓↓, N	変動あり	↑↑↑	変動あり	↓

N : 正常値 ; ↑ : 上昇 ; ↑↑ : 著明な上昇 ; ↓ : 低下。

*血清リン濃度に対する相対値

- XLHの代表的な生化学的特徴として、腎性リン喪失による低リン血症およびALP高値が挙げられる
- i-FGF23値も通常は上昇している、あるいは低リン血症にもかかわらず不適切に正常値を示す症例が報告されている^{1,2}
- 腎尿細管障害に起因する疾患とは異なり、XLHではアシドーシス、尿糖、重炭酸尿、蛋白尿およびアミノ酸尿を認めない点が特徴である^{1,3}
- 栄養性くる病（ビタミンDおよび／またはカルシウム欠乏による）は、低カルシウム血症とそれに伴うPTH高値によりXLHと鑑別可能であり、ALP値もXLHより高値を示すことが多い¹

1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; Ca, serum levels of calcium; i-FGF23, intact fibroblast growth factor 23; P, serum levels of phosphate; PTH, parathyroid hormone; TIO, tumor-induced osteomalacia; TmP/GFR, ratio of renal tubular maximum phosphate reabsorption rate to the glomerular filtration rate; U_p, urinary phosphate excretion; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55. 2. Weber TJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1227–34.

3. Ruppe MD. X-Linked hypophosphataemia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: June 2026

小児および成人XLHの臨床症状

小児¹



- くる病
- 発育遅延、成長障害
- 歩行遅延



- 頭蓋縫合早期癒合症



小児および成人¹



- 低身長
- 下肢変形
- 骨軟化症
- 骨痛



- 関節痛およびこわばり



- 筋痛および筋力低下



- 歯肉膿瘍
- 重度の虫歯



- キアリ奇形

- 歩行異常
- 歩行補助具の使用²
- 心理社会的影響を含む生活の質（QOL）の低下



成人¹



- 骨折（不全骨折、Looser's zoneを含む）



- 早期発症性変形性関節症
- 異所性骨化症（以下を含む）
 - 骨棘
 - 腱付着部症
 - 脊柱管狭窄症



- 難聴

就労能力に影響を及ぼす²

XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 2. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34.

小児期早期に現れるXLHの診療所見

- XLH患児は、通常生後2年以内に以下の所見を呈して発症することが多い：^{1,2}
 - 荷重肢の弯曲変形
 - 成長障害
 - くる病
- 身長低下は、生後6か月という早期から認められることが報告されている³
- 臨床症状の重症度には幅があり、軽微な症状のみを示す場合や無症候性の場合もある^{1,2}



参考文献4の画像

XLHは希少疾患であるため、診断および治療が遅れることがあり、その結果として患者予後に悪影響を及ぼすことがある¹

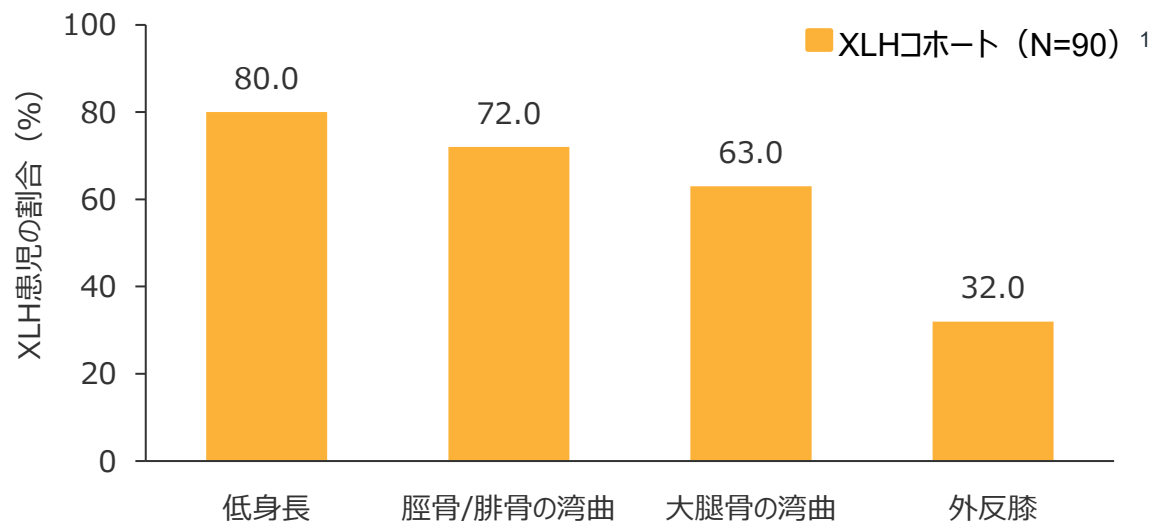
XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55. 2. Ruppe MD. X-Linked hypophosphataemia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: June 2026.

3. Mao M, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:1–7. 4. Linglart A, et al. *Endocr Connect.* 2014;3:R13–R30. Images used under CC BY 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

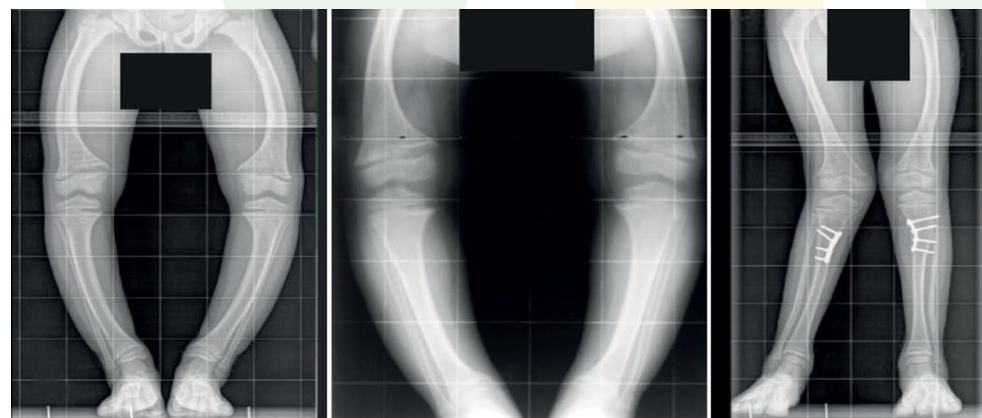
XLH患者における慢性低リン血症と下肢変形の関連 (外国人データ)

小児XLH患者の成長障害、下肢変形¹



- 骨変形は、小児XLHおよび思春期XLH患者において頻繁に報告される所見の一つである^{1,2}

XLH患児の下肢X線写真



参考文献3の画像

- 下肢の荷重長管骨に生じる変形として、O脚 (genu varum) およびX脚 (genu valgum) がみられ、これらは歩行異常や特徴的な動揺性歩行を伴う³

目的： 希少疾患であるXLH 患者における臨床症状や健康関連の QOL への影響を明らかにする

対象： 30 ヶ国における、成人 XLH 232 名、小児 XLH 患者（保護者/介護者） 90 名（欧米が約4割を占める）

手法： 選択式あるいは自由回答形式の患者自己申告に基づくオンラインアンケート調査。The XLH Network Inc.等の患者支援団体経由での呼びかけによる患者リクルート。

リミテーション： 患者報告に基づく調査研究であり、選択バイアスやリコールバイアスの影響を受ける可能性がある。また、医療記録による検証や治療アドヒアランスの評価は実施しておらず、疾患負担に影響するすべての要因を収集できていない可能性がある。

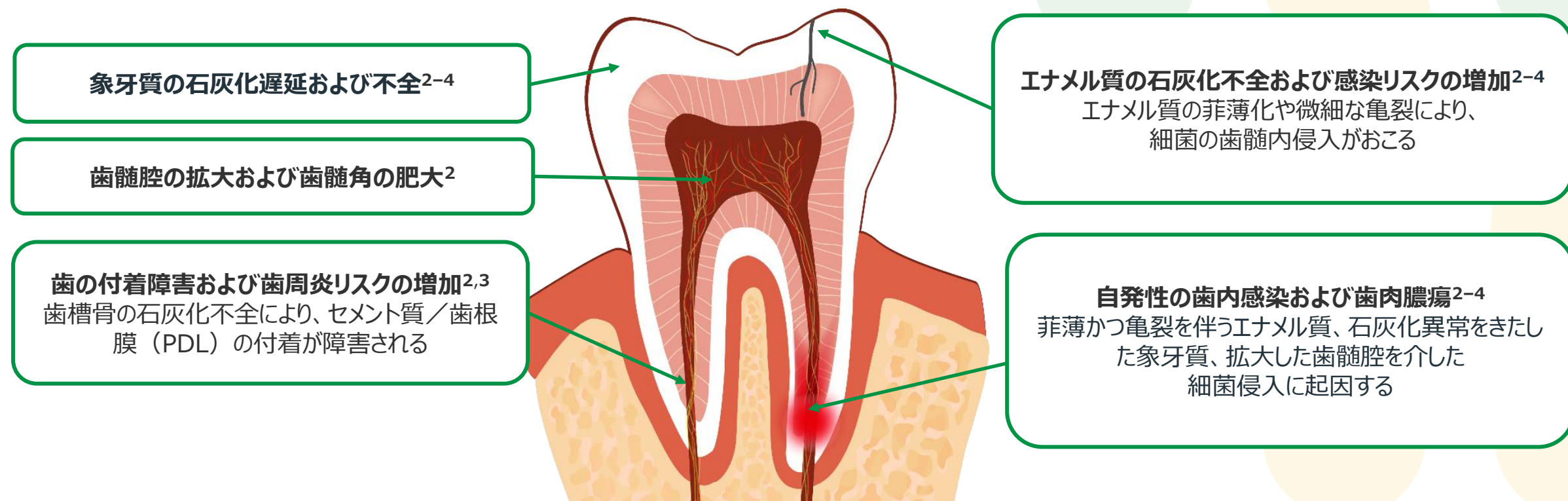
XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34. 2. Ferizović N, et al. *Adv Ther.* 2020;37:770–84.

3. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55. Image used CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

XLHにおける歯科合併症

- 歯科的異常と慢性低リン血症との直接的な関連は完全には解明されておらず、一部の異常はリン代謝とは独立した機序による可能性が示唆されている¹



- その他の歯科的異常として、歯根形成不全および咬合異常が報告されている⁴

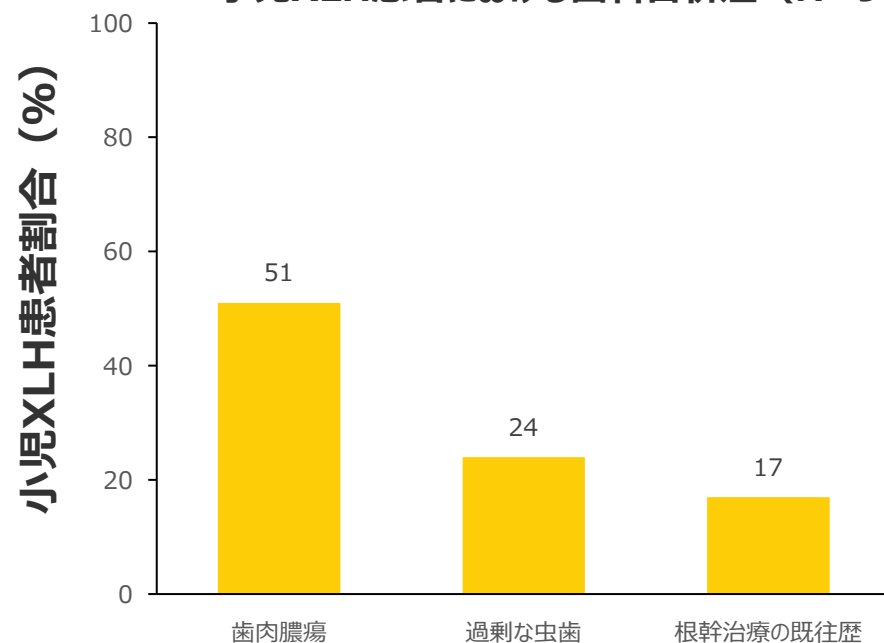
FGF23, fibroblast growth factor 23; PDL, periodontal ligament; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:58–82. 2. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:435–55.

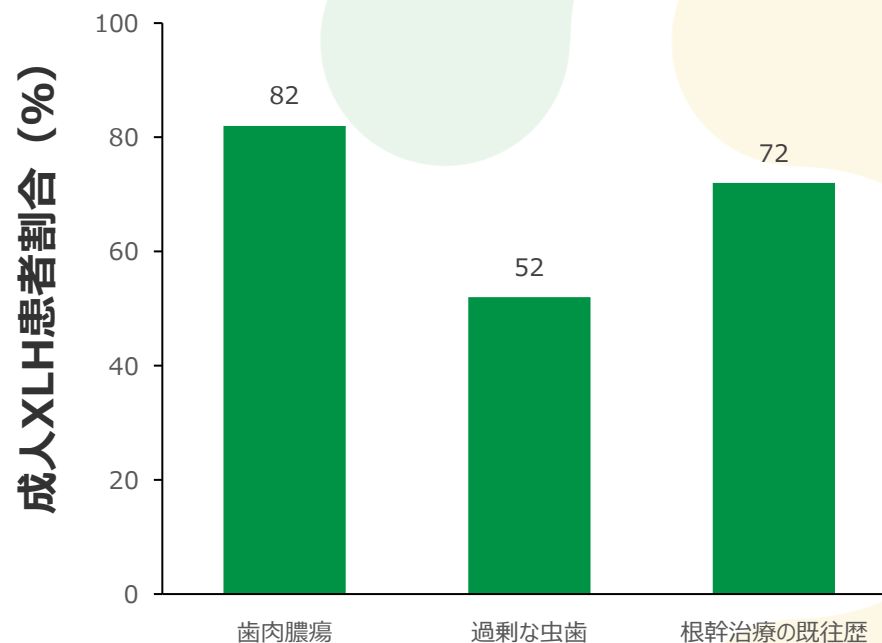
3. Linglart A, et al. *Endocr Connect*. 2014;3:R13–R30. 4. Foster BL, et al. *Endocr Rev*. 2014;35:1–34.

小児/成人XLH患者に認められる歯科・口腔領域の合併症 (外国人データ)

小児XLH患者における歯科合併症 (N=90) ¹



成人XLH患者における歯科合併症 (N=232) ¹



- XLH患児では、3歳以上で歯科膿瘍の有病率が高いことが報告されている²
- 成人XLH患者では、不良な歯科状態が継続されることで、歯肉膿瘍および歯周炎の一因となる²

目的：希少疾患であるXLH 患者における臨床症状や健康関連の QOL への影響を明らかにする

対象：30 ヶ国における、成人 XLH 232 名、小児 XLH 患者（保護者/介護者）90 名（欧米が約4割を占める）

手法：選択式あるいは自由回答形式の患者自己申告に基づくオンラインアンケート調査。The XLH Network Inc.等の患者支援団体経由での呼びかけによる患者リクルート。

リミテーション：患者報告に基づく調査研究であり、選択バイアスやリコールバイアスの影響を受ける可能性がある。また、医療記録による検証や治療アドヒアランスの評価は実施しておらず、疾患負担に影響するすべての要因を収集できていない可能性がある。

FGF23, fibroblast growth factor 23; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34. 2. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55.

3. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82.

XLH患者における難聴・耳鳴り（外国人データ）

- XLH患者において、低音域および高音域の双方に及ぶ感音難聴が報告されており、耳鳴やめまいを伴う場合がある¹⁻³
- 耳鳴は、XLH患児の9%、成人XLH患者の46%に認められたとの報告がある⁴
- 難聴は、XLH患児の8%、成人XLH患者の34%に認められたと報告されている⁴
- 聴覚障害と慢性的低リン血症との直接的な関連は十分には解明されておらず、一部の異常は低リン血症とは独立した機序による可能性が示唆されている³

目的： 希少疾患であるXLH 患者における臨床症状や健康関連の QOL への影響を明らかにする
対象： 30 ヶ国における、成人 XLH 232 名、小児 XLH 患者（保護者/介護者） 90 名（欧米が約4割を占める）
手法： 選択式あるいは自由回答形式の患者自己申告に基づくオンラインアンケート調査。The XLH Network Inc.等の患者支援団体経由での呼びかけによる患者リクルート。
リミテーション： 患者報告に基づく調査研究であり、選択バイアスやリコールバイアスの影響を受ける可能性がある。また、医療記録による検証や治療アドヒアランスの評価は実施しておらず、疾患負担に影響するすべての要因を収集できていない可能性がある。

難聴^{2,3}

内耳における内リンパ水腫（内リンパ液の量または組成の異常）や、らせん神経節ニューロンおよび有毛細胞の喪失に起因する可能性がある。



XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Davies M, et al. *Ann Intern Med.* 1984;100:230–2. 2. Pantel G, et al. *J Laryngol Otol.* 2009;123:136–40.
3. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 4. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34.

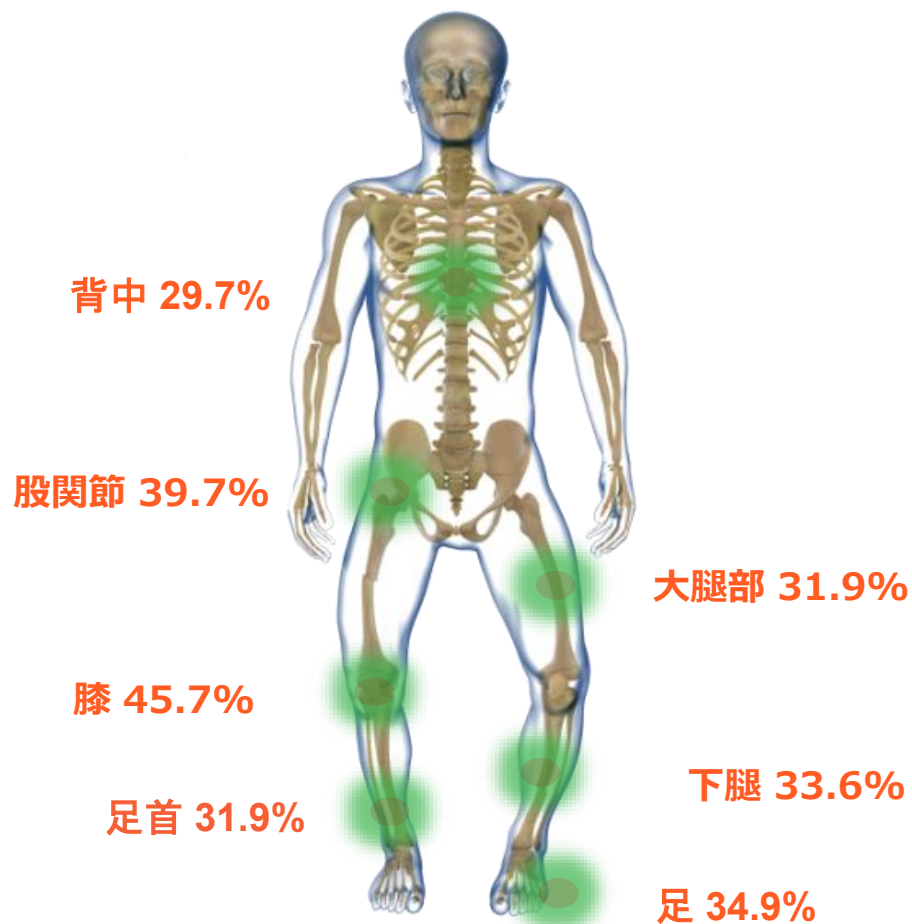
協和キリン株式会社
KYOWA KIRIN

IHN
International Hypophosphataemia Network

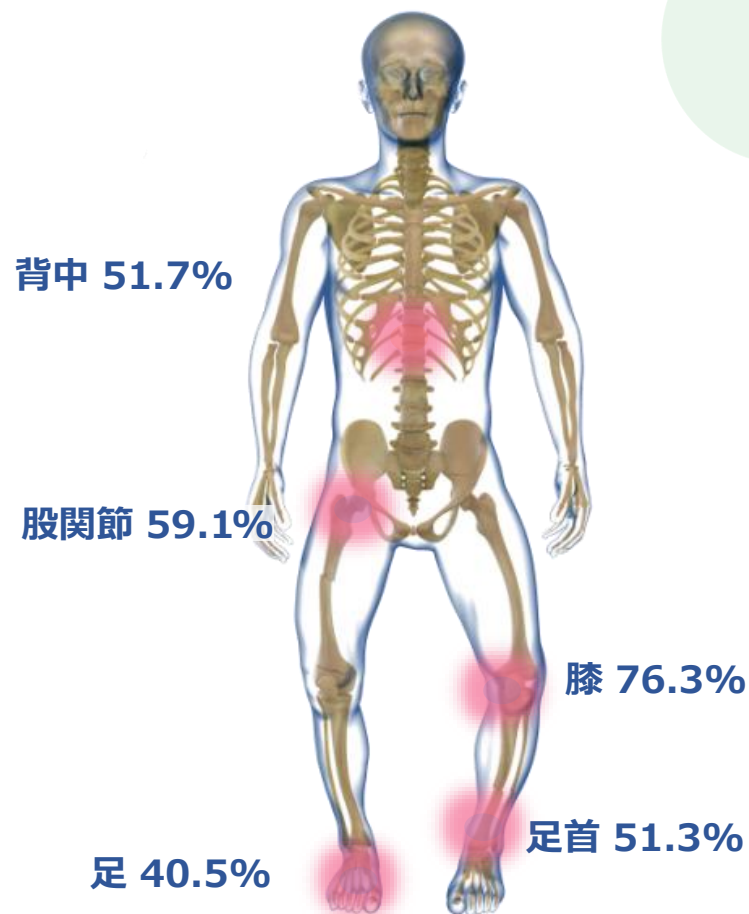
2026年10月作成

成人XLH患者における骨痛及び関節痛（外国人データ）

成人XLH患者の骨痛 (N=232)¹



成人XLH患者の関節痛 (N=232)¹



- 成人期には、骨痛、関節痛および関節のこわばりがしばしば認められる²
- 歩行、立位、座位などの動作が疼痛の誘因として報告されている³
- 小児においても同様の症状は認められるが、その頻度および程度は成人に比べて軽度である¹

目的： 希少疾患であるXLH 患者における臨床症状や健康関連の QOL への影響を明らかにする
対象： 30 ヶ国における、成人 XLH 232 名、小児 XLH 患者（保護者/介護者）90 名（欧米が約4割を占める）
手法： 選択式あるいは自由回答形式の患者自己申告に基づくオンラインアンケート調査。The XLH Network Inc.等の患者支援団体経由での呼びかけによる患者リクルート。
リミテーション： 患者報告に基づく調査研究であり、選択バイアスやリコールバイアスの影響を受ける可能性がある。また、医療記録による検証や治療アドヒアランスの評価は実施しておらず、疾患負担に影響するすべての要因を収集できていない可能性がある。

成人XLH患者における骨軟骨、関節障害 (外国人データ)

変形性関節症：関節軟骨の障害や、小児期からの骨変形に起因する関節への長期的かつ異常な物理的負荷により、早期発症の変形性関節症が誘発される可能性がある¹⁻³

骨棘形成：変形性関節症の進行に伴い、滑膜関節辺縁に外側性の骨増殖（骨棘）が形成され、疼痛や可動域制限を来す^{3,4}

付着部症（エンテソパチー）：腱・靱帯付着部における異常な骨化により、疼痛、こわばりおよび運動制限を生じる^{† 3-5}

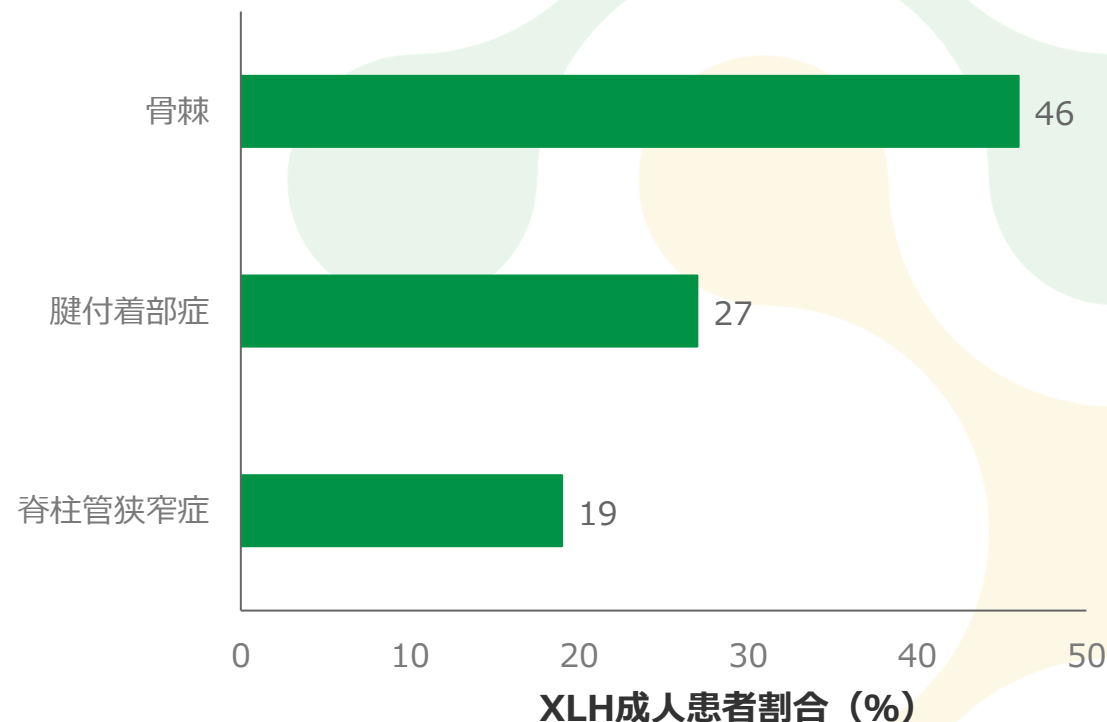
脊柱管狭窄症：傍脊柱靱帯の骨化により、脊柱管内腔の狭小化を来す^{† 6}

背景が緑色のボックスは、慢性低リン血症との関連性がより強く示唆されていることを示す

† 慢性低リン血症との関連は完全には解明されていない

1. Imel A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e2649–51.
2. Che H, et al. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:325–33.
3. Steele A, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e1798-814.
4. Liang G, et al. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:151–62.
5. Karaplis AC, et al. *Endocrinology.* 2012;153:5906–17.
6. Chesher D, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:865–76.
7. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34.

成人XLH患者における合併症（異所性骨化）^{7*}



目的：希少疾患であるXLH 患者における臨床症状や健康関連の QOL への影響を明らかにする
対象：30 ヶ国における、成人 XLH 232 名、小児 XLH 患者（保護者/介護者） 90 名（欧米が約4割を占める）
手法：選択式あるいは自由回答形式の患者自己申告に基づくオンラインアンケート調査。The XLH Network Inc.等の患者支援団体経由での呼びかけによる患者リクルート。
リミテーション：患者報告に基づく調査研究であり、選択バイアスやリコールバイアスの影響を受ける可能性がある。また、医療記録による検証や治療アドヒアランスの評価は実施しておらず、疾患負担に影響するすべての要因を収集できていない可能性がある。

XLH患者における生活の質（QOL）の低下

慢性低リン血症が骨、筋、ならびに歯（可能性を含む）に及ぼす臨床的影響により、健康関連QOL（HRQoL）の低下、日常生活動作の障害、ならびに社会的困難の増加が認められる¹⁻⁵

症状は時間経過とともに増悪し^{1,3}、加齢はQOL低下と関連する²



- 変形性関節症の早期発症^{1,2}
- 骨棘形成、腱付着部症および脊柱管狭窄症の発症率増加（加齢とともに頻度が上昇）³



加齢に伴う
骨折リスクの増加^{1,3}



口腔関連HRQoLへの
負の影響⁴



可動性低下、疼痛、こわばり
および易疲労感¹⁻³



家事や介護など、
日常活動の遂行能力低下¹



社会活動、余暇活動、
スポーツ活動、
就労への参加制限¹

HRQoL, health-related quality of life; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Lo SH, et al. *Qual Life Res.* 2020;29:1883–93. 2. Che H, et al. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:325–33. 3. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34.

4. Gjorup H, et al. *J Oral Rehab.* 2021;48:160–8. 5. Hawley S, et al. *Rheumatology.* 2021;60:4055–62.

XLHの症状や合併症による心理社会的な負担[†]



いじめや心ない発言などの否定的な社会的経験が報告されている¹



心理社会的負担（小児・思春期）^{1,2}

- XLH患児31名中16.8%、思春期XLH患者18名中25.6%において、心理的負担が報告されている^{1,2}



心理社会的負担（成人）²

- 成人XLH患者45名中の11.5%で心理的問題が報告されている
- 可動性低下により、家族や友人に負担をかけていると感じる患者が多い



将来に対する不安¹

- 疾患進行に関する懸念
- 就労不能への不安
- XLHを有する子どもの健康・福祉に関する懸念
- 治療薬の副作用に対する不安



XLHを有する子どもを持つことへの懸念¹

- XLHが子どもに遺伝するリスクに対する懸念
- XLHが子どもに遺伝することに対する罪悪感

[†] XLH患者について述べた臨床的影響は、すべてが慢性的な低リン血症の直接的な結果であるとは限らない
XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Lo SH, et al. *Qual Life Res.* 2020;29:1883–93. 2. Ferizović N, et al. *Adv Ther.* 2020;37:770–84.

Summary - XLH

- XLHは、骨、筋、関節、歯および聴覚を含む多系統にわたる多数の臨床症状を呈する¹
- XLHを有する小児および思春期患者では、慢性低リン血症により、くる病、成長障害、下肢彎曲および疼痛が生じる
- 成人XLH患者では、慢性低リン血症により、骨軟化症、変形性関節症、異所性骨化症および疼痛が生じる¹
- 疾患による負担は生涯にわたり進行し、年齢層によって異なる形で顕在化するが、疼痛および機能障害を伴うことが多く、生活の質（QOL）の低下につながる²⁻⁴

XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 2. Skrinar A, et al. *J Endocr Soc.* 2019;3:1321–34.

3. Ferizović N, et al. *Adv Ther.* 2020;37:770–84. 4. Lo SH, et al. *Qual Life Res.* 2020;29:1883–93.

後天性慢性低リン血症： 腫瘍性骨軟化症（TIO）

腫瘍性骨軟化症（TIO）

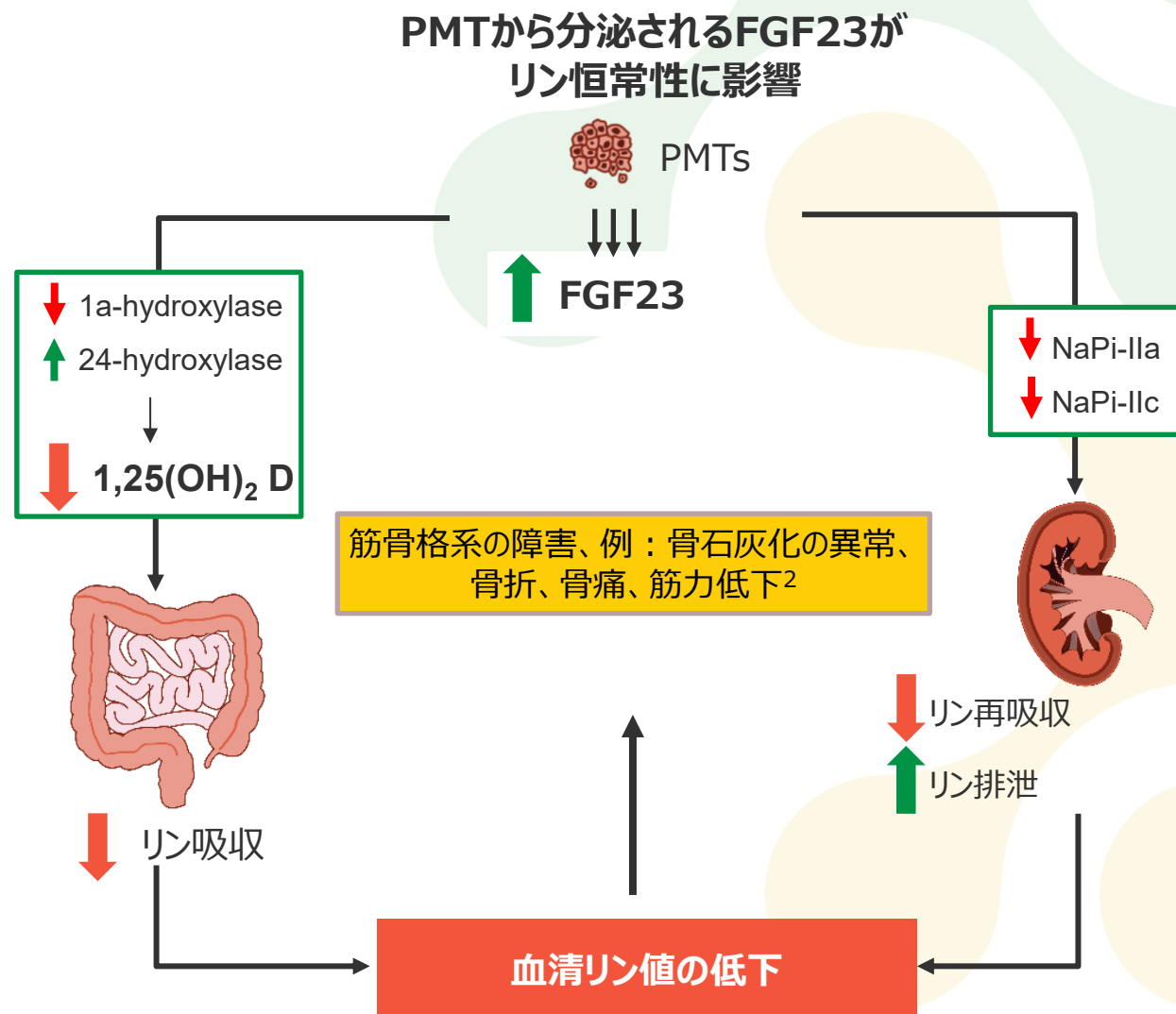
- 腫瘍性骨軟化症（TIO：Tumor-induced osteomalacia）は、通常は小さく成長の遅い腫瘍が過剰なFGF23を分泌することで引き起こされる、まれな後天性腫瘍随伴症候群
- FGF23の過剰分泌により、腎臓でのリン再吸収が低下し、腎臓からのリン排泄が増加し、腸管でのリン吸収が減少する¹⁻³
- TIOは高リン尿症、低リン血症、骨軟化症を特徴とし、骨痛、（偽）骨折、筋力低下または筋痛といった典型的な臨床症状を示す¹⁻⁴
- 本疾患の真の有病率は不明であり、文献報告例は1000例未満である²
- 全人口における発生率は10万人年当たり0.13未満、有病率は10万人当たり0.70以下である⁵
- 診断時の年齢は様々で、平均年齢は40～45歳である。ただし小児例も報告されている²

1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); 1 α -hydroxylase, 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase; 24-hydroxylase, 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase; FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium-phosphate cotransporter; PMT, phosphaturic mesenchymal tumour; TIO, tumor-induced osteomalacia.

1. Chong WH, et al. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53–R77. 2. Florenzano P, et al. *Calcif Tissue Int*. 2020;108:128–42.

3. Oyama N, et al. *Clin Ped Endocrinol*. 2020;29:69–75. 4. Jiang Y, et al. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1967–75.

5. Abrahamsen B, et al. *Calcif Tissue Int*. 2021. doi: 10.1007/s00223-021-00843-2.



TIOの病態

- TIOの原因となる腫瘍の大多数は、「リン利尿性間葉系腫瘍（phosphaturic mesenchymal tumor : PMT）」の混合結合組織型であり、骨および軟部組織の双方に発生し、特徴的な組織学的所見を示す¹⁻³
 - PMTの多くは良性であるが、悪性例の報告も存在する³
 - 近年、PMTにおける腫瘍形成経路に関する知見が徐々に蓄積されつつあるものの、その詳細な発症機序は未だ明らかではない⁴
 - 腫瘍内の増殖細胞におけるFGF23免疫染色は、全症例の約70%で陽性を示す^{2,3}
 - 腫瘍は全身のいずれの部位にも発生し得る³
- TIOにおいて原因となる腫瘍（位置が特定できる場合）を完全に切除すれば、通常は治癒し、生化学的所見の正常化と骨の再石灰化がもたらされる^{4,5}

FGF23, fibroblast growth factor 23; PMT, phosphaturic mesenchymal tumour; TIO, tumor-induced osteomalacia.

1. Evans DJ, Azzopardi JG. *Lancet*. 1972;1:353-4. 2. Folpe AL, et al. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1-30. 3. Yamada Y, et al. *Histopathology*. 2018;72:460-71.

4. Minisola S, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17044. 5. Jiang Y, et al. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1967-75.

TIO患者における典型的な生化学的所見

疾患	P	Ca	i-FGF23	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	ALP	U _p	TmP/GFR
XLH	↓	N	↑, N	N, ↑	N	N, ↓*	↑, ↑↑	↑	↓
TIO	↓	N	N, ↑	N, ↑	N	N, ↓*	↑, ↑↑	↑	↓
栄養性くる病	N, ↓	N, ↓	N	↑↑↑	↓↓, N	変動あり	↑↑↑	変動あり	↓

N、正常；↑、上昇；↑↑、著しい上昇；↓、低下

*血清リン濃度に対する相対値

- TIOの代表的な生化学的特徴として、FGF23高値に起因する腎性リン喪失による低リン血症およびALP高値が挙げられる
- また、TIOでは骨密度が低下するのに対し、XLHでは正常～高値を示す点が鑑別の一助となる

1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; Ca, serum levels of calcium; i-FGF23, intact fibroblast growth factor 23; FGF23, fibroblast growth factor 23; P, serum levels of phosphate; PTH, parathyroid hormone; TIO, tumor-induced osteomalacia; TmP/GFR, ratio of renal tubular maximum phosphate reabsorption rate to the glomerular filtration rate; U_p, urinary phosphate excretion; XLH, X-linked hypophosphataemia.

Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55.

成人TIO患者における臨床症状 (外国人データ)

- TIOの主な症状は腫瘍自体によるものではなく、慢性的な低リン血症の結果として生じ、典型的には骨軟化症として発現する¹
- XLHとは異なり、TIO患者では診断が遅れた場合であっても、症状の出現に関する明確な病歴を有することが多い^{1,2}



- 骨軟化症および骨量減少症¹⁻³
- 骨格変形³
- 多発性かつ再発性の骨折^{1,3}

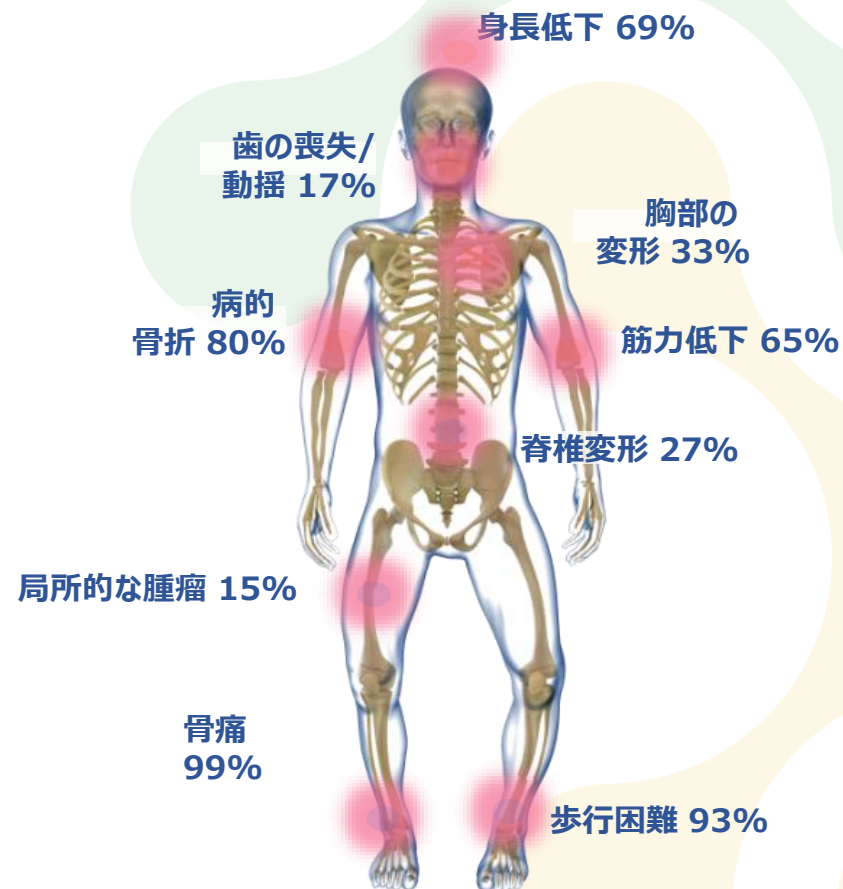


- 進行性の筋骨格系疼痛および筋力低下^{1,3}

- 全身性衰弱^{1,5}
- 疼痛、こわばりおよび/または全身性の筋力低下^{1,3-5}
- 歩行困難および/または代償的歩行^{1,5}



TIO患者144例の臨床症状⁵



目的： TIOの診断実態を評価し、診断遅延や誤診・見逃し診断の頻度と特徴を明らかにする

対象： 中国、北京協和病院で診療を受けたTIO患者144例を対象

手法： 単施設後ろ向き研究。臨床症状、生化学的所見、診断までの期間、誤診・見逃し診断の実態を解析。

リミテーション： 単施設後ろ向き研究であり、誤診・見逃し診断の評価は患者申告に依存するため、リコールバイアスや情報の不確実性を伴う

TIO, tumor-induced osteomalacia; XLH, X-linked hypophosphataemia.

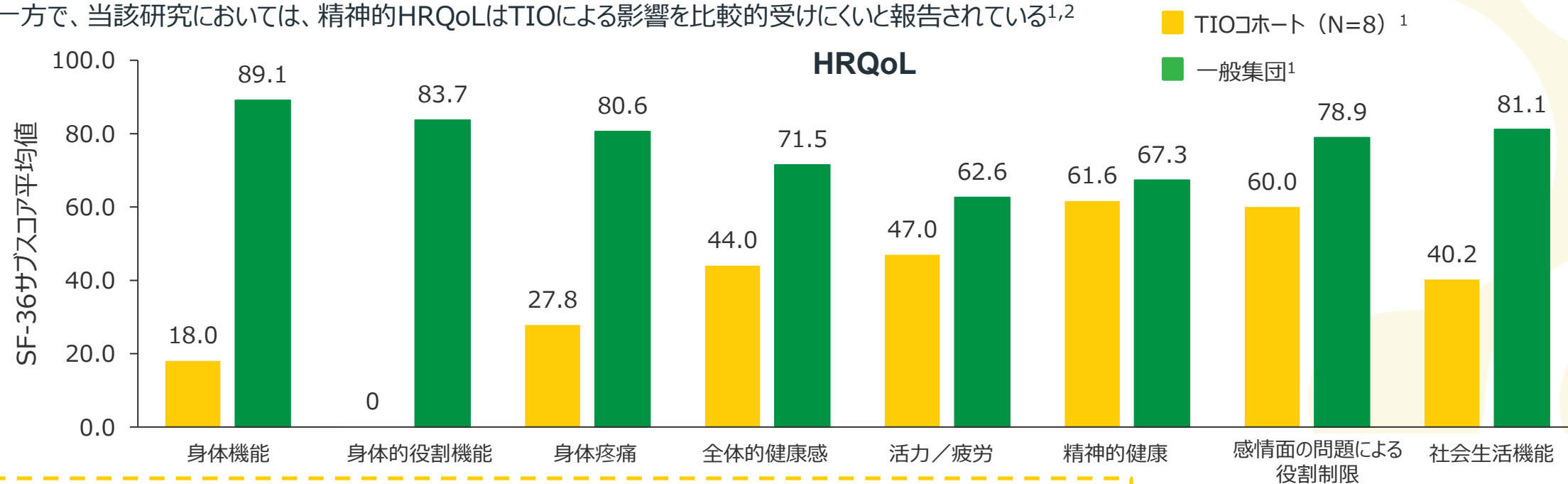
1. Minisola S, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17044. 2. Hu F, et al. *Dis Markers*. 2016;2016:3176978.

3. Florenzano P, et al. *Calcif Tissue Int*. 2020;108:128–42. 4. Chong WH, et al. *J Bone Miner Res* 2013;28:1386–98.

5. Feng J, et al. *Endocrine J*. 2017;64:675–83.

TIO患者における生活の質（QOL）の低下（外国人データ）

- SF-36における身体的サマリースコアは、
 - TIO患者（N=8）において、他の慢性疾患患者と比較して有意に低値を示した（平均20.4 vs 45.9、 $p < 0.0001$ ）¹
 - TIO患者（N=14）では、一般集団と比較しても身体的サマリースコアの低下が認められた（平均32.8 vs 50）²
- 健康関連QOL（HRQoL）のうち、身体的機能、身体的疼痛が最も影響を受ける領域であった¹
- 一方で、当該研究においては、精神的HRQoLはTIOによる影響を比較的受けにくいと報告されている^{1,2}



目的：TIO患者における疾患負担（burden of disease）を定量的に評価するため、健康関連QOL（HRQoL）、疲労、疼痛、および筋肉量・筋力を評価する

対象：アルゼンチンの単一施設へ紹介された成人TIO患者8例

手法：横断研究。患者背景および生化学的指標を収集し、FACIT-Fatigue、BPI-sf、SF-36、筋肉量・筋力評価を実施。

リミテーション：症例数が少なく、寛解患者や対照群を含まない単施設研究である。また、専門施設への紹介患者を対象としており、重症例に偏っている可能性がある。

HRQoL, health-related quality of life; SF-36, 36-item Short Form Survey; TIO, tumor-induced osteomalacia.

1. Jerkovich F, et al. *J Bone Miner Res Plus*. 2020;5:e10436. 2. Jan de Beur, SM, et al. *J Bone Miner Res*. 2020;36:627-35.

Summary - TIO

- TIOは、腎性リン喪失および1,25(OH)₂D合成障害による低リン血症を特徴とする、まれな傍腫瘍症候群であり、通常はFGF23（リン利尿ホルモン）を分泌する小型の内分泌腫瘍により引き起こされる^{1,2}
 - これらの小型良性間葉系腫瘍は、骨または軟部組織のいずれにも発生しうる。全身のあらゆる部位に存在する可能性があるため、局在診断が困難である^{2,3}
- 慢性的低リン血症は、TIO患者において骨石灰化不全、筋力低下、骨痛および骨折などの筋骨格系障害を引き起こす^{3,4}
- TIOは症状が非特異的であることから診断が極めて困難であり、多くの患者は診断および治療に至るまでに時間がかかる³
- 原因腫瘍の切除は一般に根治的であるが、腫瘍が同定できない場合や手術後も疾患が改善しない場合には、慢性低リン血症により臨床状態がさらに悪化する可能性がある³

1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); FGF23, fibroblast growth factor 23; TIO, tumor-induced osteomalacia.

1. Chong WH, et al. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53–R77. 2. Florenzano P, et al. *Bone Rep*. 2017;7:90–7.

3. Minisola S, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17044. 4. Fukumoto S, et al. *Endocr J*. 2015;62:665–71.



薬剤誘発性低リン血症

薬剤誘発性低リン血症

- 低リン血症は、日常診療で使用する薬剤による治療経過中にしばしば発現する
- 薬剤誘発性低リン血症の臨床症状は通常軽度であるが、場合によっては重篤化し、生命を脅かす可能性もある

薬剤誘発性低リン血症の病因

偽性低リン血症	マンニトール
細胞外リン酸塩の細胞内移行	- 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） - ブドウ糖・果糖投与、インスリン療法、非経口栄養 - カテコールアミン作用：エピネフリン、ドーパミン、サルブタモール、キサンチン誘導体、低体温 - 急速な細胞増殖（エリスロポエチン、GM-CSF療法）
腸管リン吸収の低下	リン酸結合性制酸剤
尿中リン排泄増加	- 炭酸脱水酵素阻害薬 - 利尿薬（ヒドロクロチアジド、インダパミド、フロセミド） - テオフィリン、気管支拡張薬、コルチコステロイド - 薬剤誘発性ファンコーニ症候群 - 体液量増加（薬剤誘発性SIADH、生理食塩水投与） - ビスホスホネート、エストロゲン、メストラノール、アシクロビル、メシル酸イマチニブ
複数の機序による低リン血症	- 薬剤誘発性代謝性アシドーシス - アルコール - ビタミンD欠乏症または抵抗性を引き起こす薬剤（フェニトイン、フェノバルビタール） - パラセタモール中毒 - 静脈内鉄剤投与

鉄剤誘発性FGF23関連低リン血症

- 鉄欠乏性貧血の治療に用いられる一部の静注鉄剤の投与は、FGF23関連低リン血症との関連が報告されている¹⁻³
 - 治療に伴って発現する低リン血症の報告頻度は、使用される静注鉄剤の種類や研究間で大きく異なる^{1,4}
 - 静注鉄剤による低リン血症の正確な発症機序は、現時点では十分に解明されていない^{1,2}
- 反復的な静注鉄剤投与**を受けた患者では、慢性的低リン血症を来す場合がある^{1,3,4}
- 患者は通常、慢性低リン血症に典型的な臨床症状を呈する¹
 - 不全骨折や偽骨折を伴う骨軟化症、重度の骨変形および強い骨痛
 - 重度の筋力低下
 - 全身性倦怠感と易姓疲労

FGF23, fibroblast growth factor 23.

1. Glaspy JA, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:245–59. 2. Amarnani R, et al. *Rheumatol.* 2020;59:2166–8.

3. Kalantar-Zadeh K, et al. *Am J Hematol.* 2021;96:606–16. 4. Kassianides X, Bhandari S. *Drugs Context.* 2021;10:2020-11-3.

Key messages

- リン調節異常は、急性または慢性の高リン血症または低リン血症を引き起こす可能性がある¹
- 慢性低リン血症を特徴とする疾患は、FGF23関連または非FGF23関連、遺伝性または後天性と大別される²
- 慢性低リン血症を特徴とするFGF23関連疾患は、骨石灰化障害、筋力低下、骨痛、骨折などの筋骨格系の障害を引き起こすことがある²⁻⁴
- FGF23関連慢性低リン血症性くる病・骨軟化症の患者は、QOLの低下を経験する可能性がある^{5,6}

FGF23, fibroblast growth factor 23.

1. Koumakis E, et al. *Calcif Tissue Int.* 2021;108:41–73. 2. Florenzano P, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:163–74.
3. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 4. Minisola S, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17044.
5. Skrinar A, et al. *J Endocrine Soc.* 2019;3:1321–34. 6. Jan de Beur, SM, et al. *J Bone Miner Res.* 2020;36:627–35.

References (1/3)

- Amarnani R, et al. Novel use of burosumab in refractory iron-induced FGF23-mediated hypophosphataemic osteomalacia. *Rheumatol*. 2020;59:2166–8.
- Beck-Nielsen SS, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphataemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:58–82.
- Carpenter TO, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphataemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1381–8.
- Che H, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphataemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:325–33.
- Cheshier D, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:865–76.
- Chong WH, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53–R77.
- Chong WH, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1386–98.
- Davies M, et al. Impaired hearing in X-linked hypophosphataemic (vitamin-D-resistant) osteomalacia. *Ann Intern Med*. 1984;100:230–2.
- Dixon PH, et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3615–23.
- Evans DJ, Azzopardi JG. Distinctive tumours of bone and soft tissue causing acquired vitamin-D-resistant osteomalacia. *Lancet*. 1972;1:353–4.
- Feng J, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64:675–83.
- Ferizović N, et al. Exploring the burden of X-linked hypophosphataemia: an opportunistic qualitative study of patient statements generated during a technology appraisal. *Adv Ther*. 2020;37:770–84.
- Florenzano P, et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:163–74.
- Florenzano P, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep*. 2017;7:90–7.
- Florenzano P, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2020;108:128–42.
- Folpe AL, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1–30.
- Foster BL, et al. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014;35:1–34.
- Fukumoto S, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J*. 2015;62:665–71.

References (2/3)

- Gjorup H, et al. Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta. *J Oral Rehab*. 2021;48:160–8.
- Glaspy JA, et al. hypophosphataemia associated with intravenous iron therapies for iron deficiency anemia: a systematic literature review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:245–59.
- Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:435–55.
- Hawley S, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e871–e878.
- Hu F, et al. Quantitative ELISA-like immunohistochemistry of fibroblast growth factor 23 in diagnosis of tumor-induced osteomalacia and clinical characteristics of the disease. *Dis Markers*. 2016;2016:3176978.
- Hu F-K, et al. Tumor-induced osteomalacia with elevated fibroblast growth factor 23: a case of phosphaturic mesenchymal tumor mixed with connective tissue variants and review of the literature. *Chin J Cancer*. 2011;30:794–804.
- Imel A. Enthesopathy, Osteoarthritis, and Mobility in X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2649–51.
- Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA*. 2005;294:1260–7.
- Jerkovich F, et al. Burden of disease in patients with tumor-induced osteomalacia. *JBMR Plus*. 2021;5:e10436.
- Jiang Y et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphataemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1967–75.
- Kalantar-Zadeh K, et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: A review. *Am J Hematol*. 2021;96:606–16.
- Karaplis AC, et al. Mineralizing enthesopathy is a common feature of renal phosphate-wasting disorders attributed to FGF23 and is exacerbated by standard therapy in hyp mice. *Endocrinology*. 2012;153:5906–17.
- Kassianides X, Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11-3.

References (3/3)

- Koumakis E, et al. The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcif Tissue Int.* 2021;108:41–73.
- Liamis G, et al. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *Q J Med.* 2010; 103:449–59.
- Liang G, et al. An atypical degenerative osteoarthropathy in Hyp mice is characterized by a loss in the mineralized zone of articular cartilage. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:151–62.
- Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphataemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3:R13–30.
- Lo SH, et al. Exploring the burden of X-linked hypophosphataemia: a European multi-country qualitative study. *Qual Life Res.* 2020;29:1883–93.
- Mao M, et al. Growth curves for children with X-linked hypophosphataemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:3243–9.
- Martin A, et al. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92:131–55.
- Minisola S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17044.
- Oyama N, et al. Malignant transformation of phosphaturic mesenchymal tumor: a case report and literature review. *Clin Ped Endocrinol.* 2020;29:69–75.
- Pantel G, et al. Hearing loss and fluctuating hearing levels in X-linked hypophosphataemic osteomalacia. *J Laryngol Otol.* 2009;123:136–40.
- Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest.* 2008;118:3820–8.
- Ruppe MD. X-Linked hypophosphataemia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: June 2026.
- Skrinar A, et al. The lifelong impact of X-linked hypophosphataemia: results from a burden of disease survey. *J Endocrine Soc.* 2019;3:1321–34.
- Steele A et al. Osteoarthritis, Osteophytes, and Enthesophytes Affect Biomechanical Function in Adults With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e1798-814.
- US National Library of Medicine. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Accessed: June 2026.
- Weber TJ, et al. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1227–34.
- Yamada Y, et al. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant. *Histopathology.* 2018;72:460–71.



知識の確認

1. FGF23の過剰は、何により低リン血症を引き起こすか？

- A. 腎臓におけるリン再吸収の減少
- B. 腎臓におけるリン排泄の増加
- C. 腸管リン吸収の減少
- D. 上記すべて

2. 最も一般的な遺伝性低リン血症性くる病は何か？

- A. 常染色体顕性低リン血症性くる病
- B. X連鎖性低リン血症
- C. 常染色体潜性低リン血症性くる病 2
- D. 常染色体潜性低リン血症性くる病 3（レイン症候群）

3. XLHの小児と成人に共通する臨床症状はどれか？

- A. 変形性関節症および骨折
- B. 頭蓋縫合早期癒合症とくる病
- C. 低身長と歯肉膿瘍
- D. 腱付着部症と脊柱管狭窄症

4. TIO患者は通常、どのような慢性低リン血症の症状を呈するか？

- A. 心肺機能障害
- B. 難聴および胃痙攣
- C. 失明および歯肉膿瘍
- D. 骨痛、筋力低下、骨折

解答

1. D - すべて
2. B - X連鎖性低リン血症
3. C - 低身長と歯肉膿瘍
4. D - 骨痛、筋力低下、骨折