



International Hypophosphataemia **Network**

---

## Case study: 筋力低下を来す低リン血症性疾患の鑑別

協和キリン株式会社



# 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 大阪公立大学大学院医学研究科 血管病態制御学／骨・内分泌内科 研究教授 今西康雄 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。

# Learning points

- FGF23過剰による低リン血症が筋骨格系に及ぼす影響を理解する
- 鑑別診断フローチャートを用いて、類似した症状を示す疾患を区別できるようになる
- 遺伝性および後天性FGF23関連低リン血症を理解する

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、  
全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

## Patient 1: 背景情報

- 患者背景:
  - 49歳
  - 女性
  - 慢性的な小球性貧血
- 主訴:
  - 近位筋力低下と骨痛



# Patient 1: 既往歴と治療歴

## 既往歴:

- 46歳で減量手術
- 小球性貧血の既往歴
- 基準範囲内のリン値
- 低身長、四肢変形、歯科疾患の既往なし

## 実施されている治療:

- 小球性貧血の治療のため静注鉄剤を投与中

# Patient 1: 診察時の所見

- 近位筋力低下
- 骨変形なし
- 触知可能な腫瘍なし
- 皮膚病変なし

# Patient 1: 検査値<sup>1</sup>

| 検査項目、単位       | 施設判断基準値  | 結果   |
|---------------|----------|------|
| 血清リン、mg/dL    | 2.6–4.5  | 0.7  |
| カルシウム、mg/dL   | 8.5–10.5 | 8.6  |
| ALP、U/L       | 45–115   | 138  |
| iPTH、pg/mL    | 15–65    | 55   |
| 25(OH)D、ng/mL | >20      | 35.3 |
| 尿検査/電解質       | 値なし      | 正常   |

- 赤い文字で示している数値が施設判断基準範囲外の検査値
- 施設判断基準値は当該施設固有の基準であり、標準的な基準範囲を示すものではない
- 診断の際には、自施設の基準範囲を参照すること

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; iPTH, intact parathyroid hormone.  
1. Information courtesy of Prof. Florenzano.

# 診断のために次にどのような検査を実施するか？

1. 腎臓におけるリン再吸収能を推定するため、TRPまたはTmP/GFRを算出する
2. FGF23を測定する

# 診断のために次にどのような検査を実施するか？

1. 腎臓におけるリン再吸収能を推定するため、TRPまたはTmP/GFRを算出する
2. FGF23を測定する

FGF23, fibroblast growth factor 23; TmP/GFR, ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to glomerular filtration rate; TRP, tubular reabsorption of phosphate.

## Patient 1: 追加の臨床所見<sup>1</sup>

- 次のステップとして、TRP（尿細管リン再吸収率）またはTmP/GFR（尿細管リン最大再吸収閾値）を用いて、引き起こされた低リン血症が腎性喪失か腎外性喪失かを判定すべきである
- TRPまたはTmP/GFRが低値の場合、iFGF23を測定する

| 検査項目          | 施設判断基準値          | 結果   |
|---------------|------------------|------|
| TRP, %        | 85–95（リン値が正常の時）  | 60.2 |
| iFGF23, pg/mL | <30 <sup>2</sup> | 73   |

- 赤い文字で示している数値が施設判断基準範囲外の検査値
- 施設判断基準値は当該施設固有の基準であり、標準的な基準範囲を示すものではない
- 診断の際には、自施設の基準範囲を参照すること

iFGF23, intact fibroblast growth factor 23; TmP/GFR, ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to glomerular filtration rate; TRP, tubular reabsorption of phosphate.

1. Information courtesy of Prof. Florenzano. 2. Endo I, et al. *Bone*. 2008;42:1235–39.

# Patient 1: 確定診断と治療

- 鉄剤惹起性FGF23関連低リン血症が疑われ、静注鉄剤（カルボキシマルトース第二鉄）を中止した
- 経口リン酸製剤およびカルシトリオールを開始し低リン血症を是正したところ、良好な症状改善が得られた
- 初診から8ヶ月後、血清リン値およびALP値は正常化し、低リン血症のための治療は問題なく中止できた

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、  
全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

## Patient 2: 背景情報

- 患者背景：
  - 22歳<sup>1</sup>
  - 男性<sup>1</sup>
  - 大学生
  - 後に松葉杖歩行となる<sup>2</sup>
- 主訴：
  - 腰痛および近位筋力低下<sup>2</sup>



Image taken from iStock.

1. Gonzalez G, et al. *Osteoporos Int.* 2017;28:2187–93. 2. Information courtesy of Prof. Florenzano.

## Patient 2: 既往歴と治療歴

既往歴:

- 低身長、四肢変形、歯科疾患の既往歴はなし
- 低リン血症性疾患の家族歴なし

治療:

- NSAIDsを服用中

## Patient 2: 診察時の所見

- 近位筋力低下<sup>1</sup>
- 骨変形なし<sup>2</sup>
- 皮膚病変なし<sup>2</sup>
- 右足趾に1cmの触知可能な腫瘤<sup>1</sup>

# Patient 2: 検査値

| 検査名、単位                         | 施設判断基準値          | 結果               |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| 血清リン、mg/dL                     | 2.6–4.5          | 1.4 <sup>1</sup> |
| カルシウム、mg/dL                    | 8.5–10.5         | 9.2 <sup>1</sup> |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D, pg/mL | 18–64            | <8 <sup>1</sup>  |
| ALP、U/L（IFCC法）                 | 45–115           | 422 <sup>1</sup> |
| iPTH、pg/mL <sup>1</sup>        | 15–65            | 48 <sup>1</sup>  |
| 25(OH)D、ng/mL                  | >20              | 22 <sup>2</sup>  |
| 尿検査/電解質                        | 値なし              | 正常 <sup>2</sup>  |
| 追加検査、単位                        | 施設判断基準値          | 結果               |
| TRP、%                          | 85–95（リン値が正常の時）  | 50 <sup>2</sup>  |
| iFGF23、pg/mL                   | <30 <sup>3</sup> | 49 <sup>2</sup>  |

- 赤い文字で示している数値が施設判断基準範囲外の検査値
- 施設判断基準値は当該施設固有の基準であり、標準的な基準範囲を示すものではない
- 診断の際には、自施設の基準範囲を参照すること

1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; iFGF23, intact fibroblast growth factor 23; iPTH, intact parathyroid hormone; TRP, tubular reabsorption of phosphate.  
1. Gonzalez G, et al. *Osteoporos Int.* 2017;28:2187–93. 2. Information courtesy of Prof Florenzano. 3. Endo I, et al. *Bone.* 2008;42:1235–39.

## 診断のために次にどのような検査を実施するか？

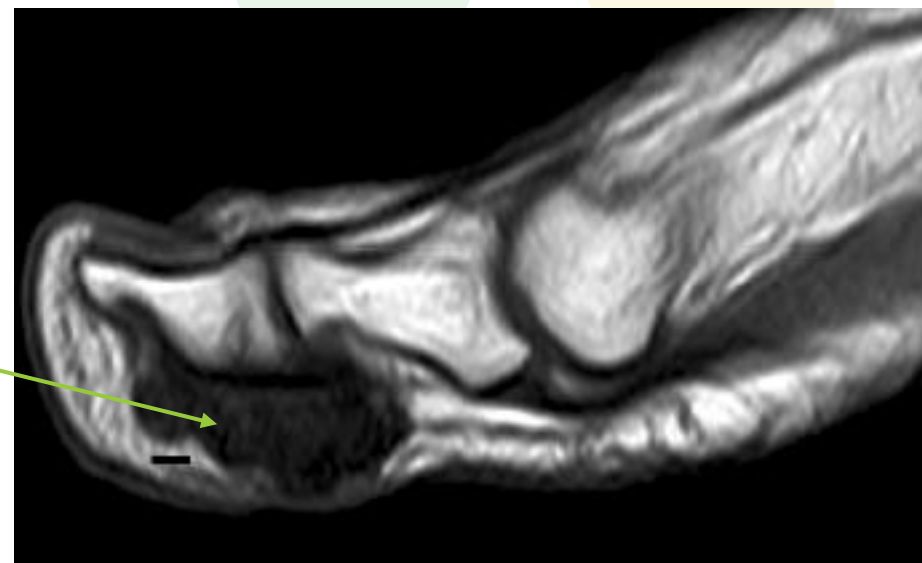
1. iFGF23過剰産生による遺伝性低リン血症性くる病を念頭に、遺伝子解析を実施
2. 右足趾の腫瘤性病変に対し画像評価を追加

## 診断のために次にどのような検査を実施するか？

1. iFGF23過剰産生による遺伝性低リン血症性くる病を念頭に、遺伝子解析を実施
2. 右足趾の腫瘤性病変に対し画像評価を追加

## Patient 2: 画像所見

- MRIでは右足趾基部に腫瘍を認めた



MRI, magnetic resonance imaging.  
MRI scan provided by Prof Florenzano.

## Patient 2: 確定診断と治療

- 腫瘍確認後、外科的切除を行いPMT（リン酸塩尿性間葉系腫瘍）と診断された
- 切除後、血清リン値は正常化し、臨床症状も徐々に改善した

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、  
全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

## Patient 3: 背景情報

- 患者背景：
  - 32歳
  - 男性
- 主訴：
  - 筋肉痛、筋力低下、両膝・両足関節痛



## Patient 3: 既往歴と治療歴、家族歴

既往歴：

- 両足部疲労骨折
- 多発性歯肉膿瘍(10歯喪失)
- 内反膝に対し両側骨切り術を4回実施

治療歴：

- なし

家族歴：

- 母:低身長
- 娘:低リン血症性くる病

## Patient 3: 診察時の所見

- 筋肉痛
- 筋力低下
- 膝・足関節痛
- VAS疼痛スコア 5/10、QOLへの影響あり
- 身長Zスコア -2.5、低身長



VAS, visual analogue scale.  
Image and information provided by Prof. Florenzano.

# Patient 3: 検査値<sup>1</sup>

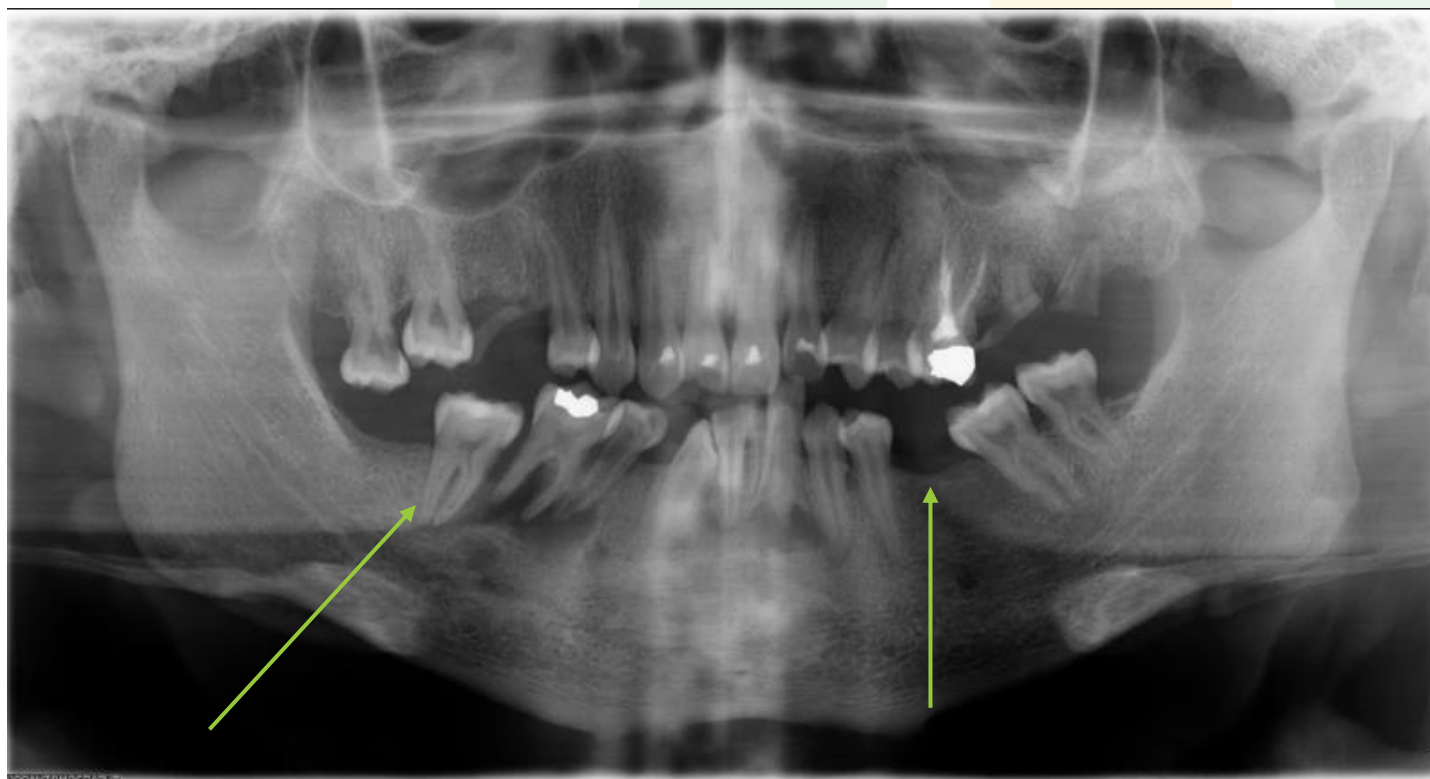
| 検査項目、単位        | 施設判断基準値          | 結果   |
|----------------|------------------|------|
| 血清リン、mg/dL     | 2.6–4.5          | 2.0  |
| カルシウム、mg/dL    | 8.5–10.5         | 9.7  |
| ALP、U/L（IFCC法） | 45–115           | 210  |
| iPTH、pg/mL     | 15–65            | 37   |
| 25(OH)D、ng/mL  | >20              | 13.8 |
| クレアチニン、mg/dL   | 0.7–1.2          | 0.63 |
| TRP、%          | 85–95            | 86   |
| iFGF23、pg/mL   | <30 <sup>2</sup> | 96   |

- 赤い文字で示している数値が施設判断基準範囲外の検査値
- 施設判断基準値は当該施設固有の基準であり、標準的な基準範囲を示すものではない
- 診断の際には、自施設の基準範囲を参照すること

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; iFGF23, intact fibroblast growth factor 23; iPTH, intact parathyroid hormone; TRP, tubular reabsorption of phosphate.

1. Information courtesy of Prof. Florenzano. 2. Endo I, et al. *Bone*. 2008;42:1235–39.

## Patient 3: 画像所見



Images provided by Prof. Florenzano.

# 診断のために次にどのような検査を実施するか？

1. 遺伝学的解析を行う
2. さらなる画像検査を実施する

# 診断のために次にどのような検査を実施するか？

1. 遺伝学的解析を行う
2. さらなる画像検査を実施する

## Patient 3: 確定診断

- 遺伝子解析にて*PHEX*遺伝子の病的バリエントが同定され、XLHと診断された

*PHEX*, phosphate-regulating endopeptidase homolog on the X chromosome; XLH, X-linked hypophosphataemia.  
Information courtesy of Prof. Florenzano.

# 低リン血症患者が受診した際の鑑別診断

## Step 1

初期評価：  
・ 病歴聴取と身体検査  
・ 基礎的な検査

- ・ 急性要因
- ・ 既知の遺伝性原因

## Step 2

リン腎性喪失 or リン腎外性喪失

TRP >85-95% または  
正常TmP/GFR

TRP <85-95% または  
低TmP/GFR

リン腎外性喪失

リン腎性喪失

## Step 3

- ・ 体内への再分布
- ・ 消化管からの吸収低下

FGF23測定

低FGF23

正常～高値のFGF23

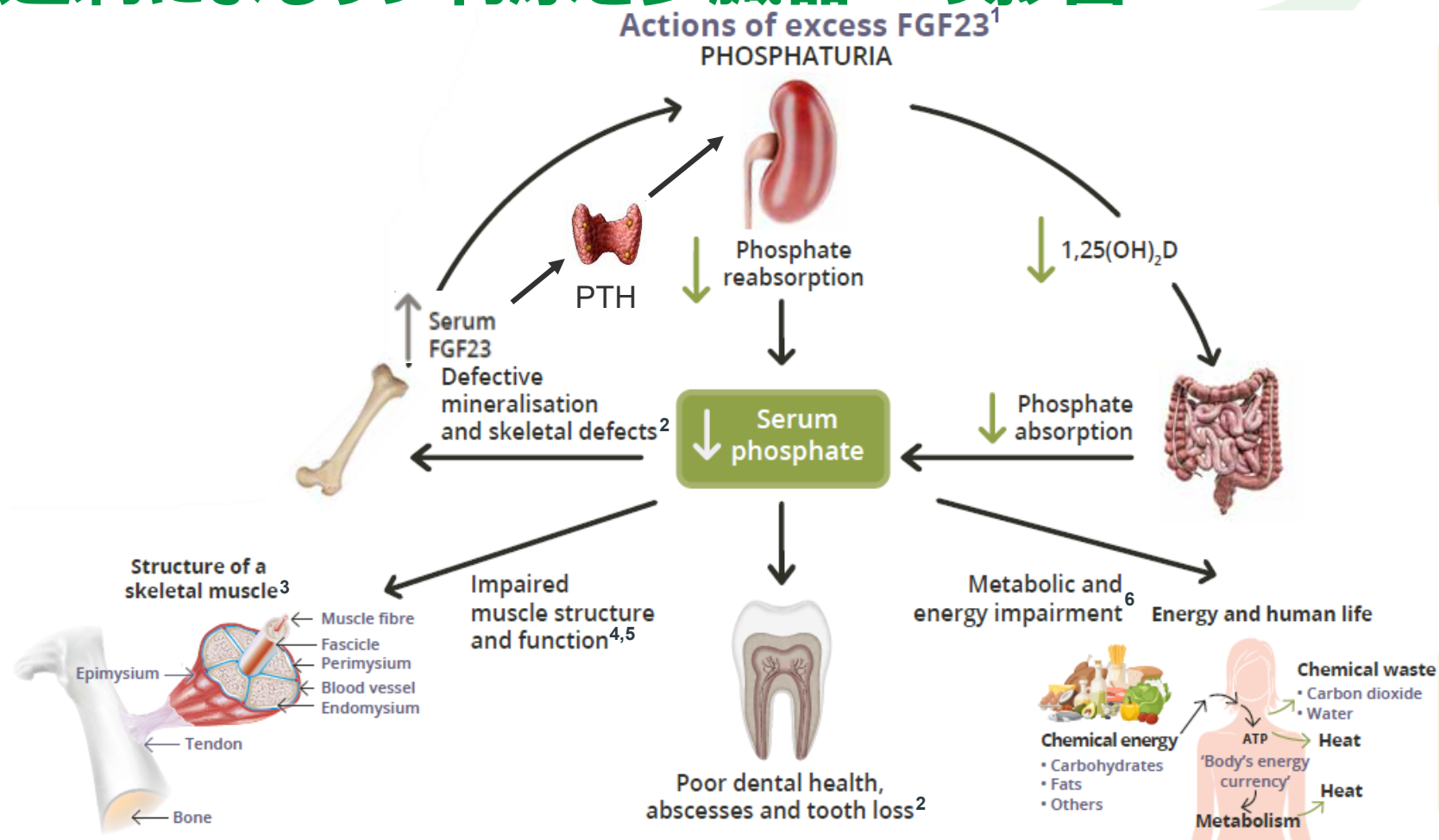
## Step 4

ファンコーニ症候群  
・ 先天性（デント病、シスチン症）  
・ 後天性（薬剤）（Education module3参照）

遺伝性FGF23関連低リン血症  
・ XLH/ADHR/ARHR  
後天性FGF23関連低リン血症：  
・ 腫瘍性骨軟化症（TIO）  
・ 薬剤（例：静脈内鉄剤療法）

ADHR, autosomal dominant hypophosphataemic rickets; ARHR, autosomal recessive hypophosphataemic rickets; FGF23, fibroblast growth factor 23; TIO, tumor-induced osteomalacia; TmP/GFR, ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to glomerular filtration rate; TRP, tubular reabsorption of phosphate; XLH, X-linked hypophosphataemia. Adapted from Florenzano P, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:163–74.

# FGF23過剰によるリン利尿と多臓器への影響



1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); ATP, adenosine triphosphate; FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

図は文献3を参考に作図

1. Clinkenbeard EL and White KE. *Curr Mol Bio Rep.* 2016;2:62–71. 2. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82.

3. Nursing Times. Structure and function of the skeletal system. Available at: <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/orthopaedics/skeletal-system-2-structure-and-function-of-the-musculoskeletal-system-24-02-2020/> Accessed: June 2026. 4. Veilleux LN, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1492–8.

5. Chen YY, et al. *Sci Rep.* 2018;8:3573. 6. Zhukouskaya VV, et al. *Endocr Connect.* 2020;9:2.

# Disease backgrounds

## 静注鉄剤惹起性低リン血症

- カルボキシマルトース第二鉄投与はFGF23関連低リン血症を引き起こすことがある<sup>1</sup>
- 一過性の低リン血症にとどまることもあるが、顕著な臨床症状を呈する例もある<sup>1</sup>

## TIO (腫瘍性骨軟化症)

- 稀な腫瘍随伴症候群<sup>2</sup>
- FGF23を分泌する内分泌腫瘍が原因<sup>2</sup>
- 腎性リン喪失と1,25(OH)<sub>2</sub>D合成低下による低リン血症が特徴<sup>2</sup>

## XLH

- 腎性リン喪失と1,25(OH)<sub>2</sub>D合成低下による低リン血症が特徴<sup>2</sup>
- 生涯続く進行性リン利尿疾患<sup>3</sup>
- FGF23過剰により、くる病/骨軟化症を呈する<sup>3</sup>
- 有病率 約1:20,000~1:71,000<sup>4,5</sup>
- 約70%が家族性、20~30%は孤発性(家族歴なし)<sup>6,7</sup>

1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol); FGF23, fibroblast growth factor 23; TIO, tumor-induced osteomalacia; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Coppolino G, et al. *Ther Apher Dial*. 2020; 24:258-264. 2. Minisola S, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1-15. 3. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:435-55. 4. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:58-82. 5. Hawley et al. *JCEM* 2020;105:871-878. 6. Raimann A, et al. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170:116-23. 7. Rajah J, et al. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1089-96.

# Summary

- 血清リン濃度は、FGF23・PTH・1,25(OH)<sub>2</sub>Dが骨・腎・腸管に作用することで調節される<sup>1</sup>
- 血清リンとFGF23の関係、尿中リン排泄の評価により低リン血症の原因を鑑別できる<sup>2</sup>
- FGF23過剰による低リン血症は、筋力低下、歯・骨の健康障害をもたらす<sup>3</sup>
- 遺伝性リン利尿で最も多い疾患はXLH<sup>4</sup>
- 後天性FGF23関連低リン血症で最も多い疾患はTIO、鉄剤誘発性も重要<sup>5</sup>

1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone; TIO, tumor-induced osteomalacia; XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Penido MGMT and Alon US. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2039–48. 2. Information courtesy of Prof. Florenzano.  
3. Beck-Nielsen SS, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:58–82. 4. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55.  
5. Athonvarangkul D and Insogna KL. *Calcif Tissue Int.* 2021;108:143–57.

## Key resources

- Florenzano P, et al. **Approach to patients with hypophosphataemia.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:163–74.
- Carpenter TO, et al. **A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia.** *J Bone Miner Res.* 2011;7:1381–8.
- Florenzano P, et al. **Tumour-induced osteomalacia.** *Calcif Tissue Int.* 2021;108:128–42.
- Wolf M, et al. **Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: Two randomized clinical trials.** *JAMA.* 2020;323:432–43.