

近藤 剛史¹⁾ 小松真貴子¹⁾ 和田あゆみ¹⁾ 井上 広基¹⁾ 岩崎 優¹⁾
村上 尚嗣¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 高士 祐一²⁾ 福本 誠二³⁾

- 1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科
2) 徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センター
3) 徳島大学 藤井節郎記念医科学センター

要 旨

症例は90歳代，女性．高血圧精査のため当科を受診した．内分泌検査で原因となる所見はなかったが，数年前から肋骨痛が持続し，数ヶ月前からは転倒を反復し，歩行に歩行器を要する状態であった．一般検査で血清 ALP 1,051U/l と高値で，低リン血症（1.8mg/dl）が認められた．骨シンチグラフィーでは骨軟化症に矛盾しない所見であった．低リン血症にも関わらず，血清 FGF23濃度は134.6pg/ml と著明高値であり，FGF23関連骨軟化症と診断した．左膝蓋上部に滑膜性骨軟骨腫と考えられる腫瘤があり，ソマトスタチン受容体シンチグラフィーで同部位に RI 集積を認め，責任病巣と考えられた．高齢のため腫瘍切除が困難であり，活性型ビタミン D とリン製剤を開始したところ著効し，歩行器なしで歩行可能となった．本例のような病態は稀であるが，進行する ADL 低下の一要因として，高齢者であってもミネラル代謝異常の可能性を念頭に置く必要がある．

キーワード：低リン血症，FGF23，骨軟化症

はじめに

繊維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor23 : FGF23) は，1,25-水酸化ビタミン D (1,25-(OH)₂D) や副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) とともに血清リン濃度を制御する重要なホルモンである¹⁾．FGF23は骨細胞から分泌される251のアミノ酸からなる蛋白として2001年に同定された²⁾．FGF23の生理作用は，腎近位尿細管での2a, 2c型 Na-P 共輸送体の発現低下を介したリン再吸収の抑制と活性型ビタミン D 合成の鍵酵素である1α-水酸化酵素の発現低下，分解酵素である24-水酸化酵素の発現上昇を介した1,25-(OH)₂D 濃度の低下により血清リン濃度を低下させる（図1）．リンはヘモグロビン（Hb）と酸素の親和性の決定やアデノシン 3 リン酸(ATP)の原料としても重要であり，慢性的な低リン血症は近位筋の筋力低下に加え，骨痛や胸郭変形，脆弱性骨折などの骨軟化症の原因となる．さらに重度であれば意識障害，痙攣，心不全，横紋筋融解，呼吸筋障害による換気障害などを惹起する．

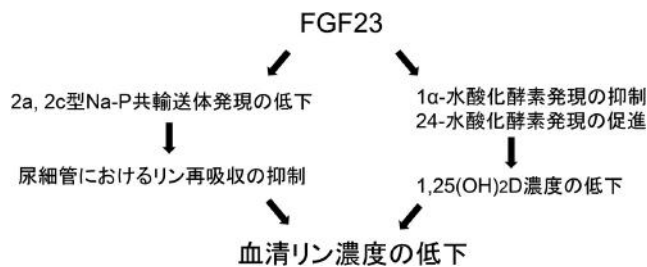


図1 FGF23の生理作用

我々は，二次性高血圧精査での受診を契機として，FGF23関連骨軟化症が見出された稀な1例を経験した．

症 例

患 者：90歳代，女性
主 訴：肋骨痛，歩行障害
既往歴：乳癌手術（81歳）
家族歴：特記事項なし
服 薬：オルメサルタン10mg/日，ペニジピン 4 mg/日
現病歴：170-200/90-100mmHg の高血圧が持続す

るため、当科を受診したが、内分泌検査で二次性高血圧は否定的であった。一方、数年前から肋骨痛が持続し、数ヶ月前からは転倒を反復していた。徐々にADLが低下し、来院時には歩行に歩行器を要する状態であった。血液検査で高ALP・低リン血症を認めたため、精査目的で入院した。

身体所見：身長138.8cm、体重38.5kg、BMI 19.9kg/m²、脈拍91/分・整、血圧155/54mmHg、左前胸部に手術痕があり、左膝関節周囲にしこりあり。近位筋優位の下肢筋力低下（MMT3/5）あり。

検査所見：初診時の一般検査（表1）では、検尿に異常なく、末梢血でHb 9.2g/dlの正球性貧血あり。血液化学で血清ALP 1,051U/lと上昇し、血清リン 1.8mg/dlと低値、補正カルシウム（Ca）は10.0mg/dlと正常上限であった。肝・腎機能に明らかな異常は認めなかった。血清リン測定は複数回行ったが、いずれも2.0mg/dl前後と低値であった。

低リン血症の原因検索のため、追加精査を行った。低リン血症にも関わらず、尿細管リン再吸収閾値であるTmP/GFRは1.62mg/dlと低く、腎からのリン排泄の増加が確認された（表2）。血清intact PTHは163

pg/mlと上昇していたが、血清Ca値は基準値内であった。尿中Ca排泄は11.1mg/gCrと著しく低く、さらに25-(OH)D 13ng/mlと低値よりビタミンD欠乏症と診断した³⁾。PTH高値は二次性副甲状腺機能亢進症と考えられた。1,25-(OH)₂D 21.5pg/mlと正常下限であったが、ビタミンD欠乏に伴う低リン血症では高値となることが多く、本例の低リン血症には別因子の関与が強く示唆された。血清FGF23濃度を測定したところ、134.6pg/mlと著明高値であった（低リン血症時のFGF23のカットオフ値は30pg/ml未満）⁴⁾。

骨痛や筋力低下を伴っており、胸部・骨盤X線写真を撮影したが、胸郭変形や偽骨折などはなかった（図2A、2B）。一方、骨シンチグラフィーでは、骨軟化症に典型的な肋骨への多発集積が認められた（図2C）。本例には低リン血症の原因となる薬剤の服薬歴はなかった。動脈血ガス分析でアシドーシスはなく、検尿・血液化学でも尿細管障害を示唆する所見はないことから（表2）、ビタミンD欠乏症を伴うFGF23関連低リン血症性骨軟化症と診断した。

責任病変の検索のため行ったCT・MRIでは、左大

表1 一般検査所見

<i>Urinalysis</i>			
pH	5.5	LDH	147 U/L
Specific gravity	1.018	CK	34 U/L
Glucose	(-)	LDL-C	49 mg/dl
Protein	(-)	TG	56 mg/dl
Occult blood	(±)	HDL-C	102 mg/dl
		Alb	3.3 g/dl
<i>Peripheral blood</i>			
Hb	9.2 g/dl	BUN	15 mg/dl
MCV	86.9 fl	Cr	0.8 mg/dl
WBC	5,250 /μl	UA	4.2 mg/dl
Plt	21.5×10 ⁴ /μl	Na	138 mEq/l
		K	4.3 mEq/l
		Cl	107 mEq/l
<i>Blood chemistry</i>			
T-bil	0.4 mg/dl	cCa	10.0 mg/dl
AST	19 U/l	P	1.8 mg/dl
ALT	10 U/l	Mg	2.0 mg/dl
ALP	1,051 U/l	PG	112 mg/dl
γ-GTP	12 U/l	CRP	0.24 mg/dl

腿骨遠位骨幹部周囲～膝関節内に滑膜性骨軟骨腫と考えられる滑膜肥厚と多数の骨性遊離体を認めた（図

3）。FGF23産生腫瘍の局在診断には¹¹¹In-ソマトスタチン受容体シンチグラフィーが有用とされてお

表2 Ca・骨代謝，内分泌検査ならびに動脈血ガス分析所見

<i>Calcium-bone metabolism</i>		<i>Endocrinological examination</i>	
cCa	10.0 mg/dl	TSH	1.86 μU/ml
FECa	0.17 %	free T4	0.89 ng/dl
u-Ca	11.1 mg/gCr	ACTH	12.9 pg/ml
P	1.8 mg/dl	Cortisol	11.5 μg/dl
TmP/GFR	1.6 mg/dl	DHEA-S	65.7 μg/dl
intact-PTH	163 pg/ml	u-MN	0.05 mg/gCr
FGF23	134.6 pg/ml	u-NMN	0.57 mg/gCr
1,25-(OH) ₂ D	22 pg/ml	<i>Arterial blood gas analysis</i>	
25-(OH)D	13 ng/ml		
u-NTx	112 nmolBCE	pH	7.424
	/mmolCr	PCO ₂	40.1 mmHg
BAP	89 μg/l	HCO ₃ ⁻	25.7 mmol/l



図2 胸部・骨盤部X線写および骨シンチグラフィー所見
A：胸部X線，B：骨盤部X線，C：骨シンチグラフィー所見を示す。明らかな胸郭変形や偽骨折の所見はないが（A，B），骨シンチグラフィーでは，肋骨への多発性のRI集積があり，下顎骨，長管骨へも集積亢進が認められる。



図3 膝部CT・MRI所見
A：CT冠状断，B：CT矢状断，C：MRI（T1強調画像），D：MRI（T2強調画像）を示す。左大腿骨遠位骨幹部周囲～膝関節内に滑膜肥厚と多数の骨性遊離体を認める。

り⁵⁾、本例でも左膝上の滑膜性骨軟骨腫に一致して RI 集積が認められた (図 4)。

臨床経過：臨床経過を図 5 に示す。腫瘍性骨軟化症の場合、治療は責任腫瘍の完全切除が第一選択であるが、本例は90歳代と高齢であり、内科的治療を選択した。活性型ビタミン D 製剤であるアルファカルシドールを開始したが、効果に乏しかったため、経口リン製剤 (ホスリボン[®]) を併用したところ、血清リン値の上昇とともに自力歩行可能となり、劇的な ADL 改善が得られた。その後、転倒により大腿骨頸部骨折をしたが、手術とその後のリハビリテーションにより、再度、自力歩行が可能になっている。

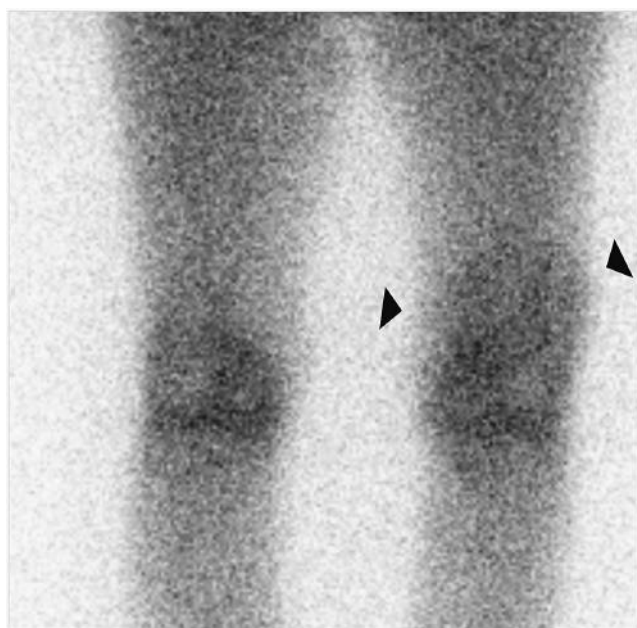


図 4 オクトレオチド・シンチグラフィー
左膝上部の腫瘍に一致して淡い RI 集積が認められる。

考 察

滑膜性骨軟骨腫に伴う FGF23 関連骨軟化症の 1 例を報告した。FGF23 の発見後、いくつかの測定系が開発され、本邦では FGF23 蛋白の N 末端・C 末端側の 2 種類のモノクローナル抗体を用いた intact FGF23 アッセイが使用されている⁶⁾。FGF23 は高リン血症時に骨より分泌されるホルモンで、低リン血症時には分泌が抑制される。X 染色体優性低リン血症性くる病／骨軟化症 (XLH) などの遺伝性疾患を含む FGF23 関連骨軟化症 117 例 (うち腫瘍性 35 例) での検討から、低リン血症時の血清 FGF23 濃度 30 pg/ml 以上を FGF23 過剰症とすることが報告され⁴⁾、くる病／骨軟化症の原因診断のためのフローチャートが提案された (図 6)⁷⁾。本例の血清 FGF23 は低リン血症に関わらず高値であり、活性型ビタミン D 補充後も高値を示した。

後天的 FGF23 過剰症としては、本例のような腫瘍性骨軟化症に加え、含糖酸化鉄の経静脈投与による薬剤性が知られている⁸⁾。腫瘍性骨軟化症の原因となる腫瘍の多くは軟部組織や骨に発生する間葉系腫瘍である。腫瘍は非常に小さいことも多く、責任病巣の検索は容易ではない。局在診断は CT・MRI と全身静脈 FGF23 サンプリングにより行われることが多く⁹⁾、PET-CT やソマトスタチン受容体シンチグラフィーも有用とされている¹⁰⁾。本例でも簡易静脈サンプリングを行ったが、左大腿静脈でのステップアップはなく、ソマトスタチン受容体シンチグラフィーが有用であった。

腫瘍切除が行えない症例では、活性型ビタミン D

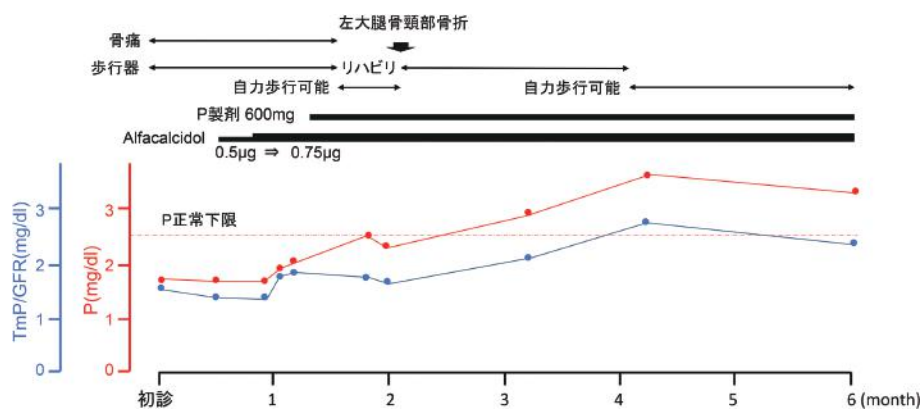
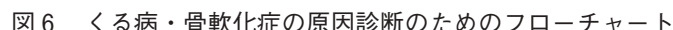


図 5 臨床経過



61 高血圧精査を契機に見出された FGF23 関連骨軟化症の 1 例

- and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. J Bone Miner Metab 2015 ; 33 : 467 – 73
- 8) Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al: Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. Bone 2009; 45 : 814 – 6
- 9) Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, et al: Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 3979 – 82
- 10) Dupond JL, Mahammed H, Prie D, et al: Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow up in one case. Bone 2005 ; 36 : 375 – 8
- 11) Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al: Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. J Clin Invest 2014 ; 124 : 1587 – 97

A case of FGF23-related hypophosphatemic osteomalacia detected on investigation of hypertension

Takeshi KONDO¹⁾, Makiko KOMATSU¹⁾, Ayumi WADA¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾, Yu IWASAKI¹⁾
Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Yuichi TAKASHI²⁾, Seiji FUKUMOTO³⁾

1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Diabetes Therapeutics and Research Center, Tokushima University

3) Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University

A woman in her 90s visited our department for further investigation into hypertension. Endocrinological examination did not show any potential cause for the hypertension. She also reported rib pain since several years, which recurred after a fall several months prior. After the fall, she required assistance while walking; she used a walker. Biochemical analysis revealed an elevated alkaline phosphatase level (1,051 U/l) and markedly reduced phosphate level (1.8 mg/dl). Bone scintigraphy finding was suggestive of osteomalacia. However, her serum FGF23 level was markedly elevated (134.6 pg/ml) despite her hypophosphatemia; therefore, she was diagnosed as having FGF23-related hypophosphatemic osteomalacia. A tumor was noted in her left suprapatellar region, which was diagnosed as synovial osteochondromatosis. On somatostatin receptor scintigraphy, RI accumulation was found in the same area, suggesting a causative tumor. Considering her old age, tumor resection was not opted for. Treatment with an active form of vitamin D and inorganic phosphate resulted in significant symptom reduction, and she could walk without assistance. A disease presentation like this is very rare, but the possibility of mineral disorder should be kept in mind as a cause of progressive reduction in physical activity, especially in the elderly.

Key words: hypophosphatemia, FGF23, tumor-induced osteomalacia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 24:57–62, 2019
