

〈症例報告〉

## 含糖酸化鉄注射液の長期投与で FGF23関連低リン血症性骨軟化症を来したクローン病の1例

富田 晃生<sup>1)</sup>, 石井 学<sup>2)</sup>, 合田 杏佑<sup>2)</sup>, 葉 祥元<sup>2)</sup>, 福嶋 真弥<sup>2)</sup>,  
平井 伸典<sup>2)</sup>, 大澤 元保<sup>2)</sup>, 中藤 流以<sup>2)</sup>, 村尾 高久<sup>2)</sup>, 藤田 穰<sup>2)</sup>,  
松本 啓志<sup>2)</sup>, 佐藤 元紀<sup>3)</sup>, 宗 友厚<sup>4)</sup>, 塩谷 昭子<sup>2)</sup>

1) 川崎医科大学附属病院卒後臨床研修センター,

2) 川崎医科大学消化管内科学,

3) 佐藤胃腸外科,

4) 川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学

**抄録** 症例は50歳代, 男性. クローン病で2年前に右半結腸切除術, 小腸部分切除を施行. 術後に他院にてアダリムマブを導入され, クローン病は臨床的寛解の状態であった. 4か月前より下肢を中心とした疼痛が出現した. アダリムマブによる薬剤起因性ループスあるいは腸炎性関節炎を疑い, 2か月前よりアダリムマブ投与を中止し, プレドニゾロンの内服を開始するも改善を認めなかった. 血液検査にて, 低リン血症と高アルカリフォスファターゼ血症を認め, 精査治療目的で当院に紹介入院となった. 骨塩定量検査にて骨密度の低下を, 骨シンチグラフィーで疼痛を認める骨への多発取り込みを認め, 骨軟化症と診断した. 血清の fibroblast growth factor 23 (FGF23) が 175pg/ml と高値であり, 入院前まで定期的に使用されていた含糖酸化鉄注射液による, FGF23関連低リン血症性骨軟化症と診断した. 含糖酸化鉄注射液投与を中止し, リン製剤とビタミンD製剤の投与を開始したところ, 徐々に低リン血症と高アルカリフォスファターゼ血症の改善を認めた. その後の経過は良好で, FGF23値は徐々に低下を示し, 下肢を中心とした疼痛は軽快し, 退院した. 長期的に含糖酸化鉄注射液を投与する場合は, FGF23関連低リン血症の早期発見のため, 血中リン濃度を定期的に測定する必要がある. doi:10.11482/KMJ-J43(2)119 (平成29年10月4日受理)

キーワード: FGF23関連低リン血症性骨軟化症, クローン病, 含糖酸化鉄注射液

### 緒言

血中リン濃度の調整に関わる fibroblast growth factor23 (FGF23) は, 骨細胞で産生され, 近位尿細管でのリンの再吸収抑制や $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度低下による腸管リン吸収の抑制を介して, 血中のリン濃度低下に関わる液性因子であるが<sup>1)</sup>, 含糖酸化鉄注射液の経静脈的な長期投与

によって, 血中 FGF23の高値を来し, 低リン血症及び骨軟化症を発症することが以前から報告されている<sup>2, 3)</sup>. しかしその発生する機序については解明されておらず, 報告例も少ない. 今回我々は, 鉄欠乏性貧血を合併したクローン病患者に対して, 含糖酸化鉄注射液を長期的に投与した結果, FGF23関連低リン血症となり,

別刷請求先

富田 晃生

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学附属病院卒後臨床研修センター

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: kt394144@gmail.com

骨軟化症を発症した症例を経験したため報告する。

## 症 例

症例は50歳代の男性。主訴は、下肢を中心とした疼痛である。17年前に小腸大腸型クローン病を発症し、右半結腸切除術を施行。5年前にクローン病に対して、インフリキシマブを導入するも肝機能障害が出現し、インフリキシマブを2回投与後に中止されていた。2年前には、小腸狭窄・小腸膀胱瘻に対して小腸切除、瘻孔切除、膀胱部分切除術を施行され、術後にインフリキシマブを再導入したところ、薬剤起因性ループスを発症。その後、他院にてアダリムマブを導入され、便回数は1行/日であり、クローン病は臨床的寛解の状態であった。クローン病による鉄の吸収障害により、鉄欠乏性貧血を慢性的に認め、クエン酸第一鉄ナトリウムの内服を試みられたが、薬の副作用と思われる嘔気が出現したため、同薬の内服を中止され、含糖酸化鉄注射液（フェジン<sup>®</sup>）を定期的に静注されていた。4か月前より下肢を中心とした疼痛が出現し、アダリムマブによる薬剤起因性ループスあるいは腸炎性関節炎を疑い、2か月前よりアダリムマブを中止し、プレドニゾロン内服を開始するも症状の改善を認めなかった。その後、低リン血症と高アルカリフォスファターゼ血症を認め、精査治療目的で当院に入院となった。家族歴に特記すべき事項なし。喫煙歴及び飲酒歴なし。入院時現症は、身長175cm、体重60kg、血圧113/70mmHg、脈拍90/分、体温36℃。腹部は平坦・軟で圧痛は認めず。腹部正中と右下腹部に手術痕を認めた。腸蠕動音は正常。両側鼠径部・腰部に自発痛・圧痛あり、両側足関節・両側膝関節に自発痛・圧痛・腫脹あり（図1）、左右差は認めず。歩行時に疼痛を認めた。

## 入院後経過

入院後の血液生化学検査では、高アルカリフォスファターゼ血症と低リン血症を認め（表



図1 FGF23関連低リン血症起因性骨軟化症発症時の左足の写真

1)、尿中リン濃度は排泄亢進の状態であり(17.5mg/dl)、腎尿細管でのリン再吸収の指標であるリン再吸収率試験(%TRP)は77%であり、軽度低値を呈していた(正常値81~90%)。低リン血症に対する腎尿細管のフィードバック機構が、正常に機能していない状態であると考えられた。血清FGF23は175pg/mlと高値を示し、骨シンチグラフィー検査では疼痛を認める骨への多発取り込みを認め(図2)、骨塩定量検査では、腰椎と大腿骨頸部の%YAMは80%以下の値であった(表2)。以上から、骨軟化症の診断項目の大項目と小項目をすべて満たし、骨軟化症と診断した<sup>4)</sup>。本症例では、下肢を中心とした疼痛が発生するまで約5か月間、鉄欠乏性貧血の治療目的で、含糖酸化鉄を計3,760mg静注されていたが、疼痛出現後も腸管外合併症による腸炎性関節炎や薬剤起因性ループスによる疼痛であると考えていたため、鉄剤の投与を継続していた(図3)。入院後、鉄剤を中止したところ、FGF23は経時的に低下し、さらにリン製剤、ビタミンD製剤の投与にて、血中リン濃度は徐々に改善した。アルカリフォスファターゼ値も低下し、下肢を中心とした疼痛は徐々に改善を認め、治療開始から37病日目で退院となった(図4)。鉄欠乏性貧血に対する治療は、含糖酸化鉄の静注中止後に硫酸鉄の内服へ変更したところ、嘔気などの副作用は出現せず、低リン血症の再発も認めてい

表1 入院時血液検査所見

(血算)		(生化学)			
WBC	3,370 / $\mu$ l	TP	6.3 g/dL	リウマチ因子	<15 IU/ml
RBC	331 万/ $\mu$ l	Alb	3.3 g/dL	MMP-3	94.4 ng/ml
Hb	8.2 g/dL	ChE	239 U/l	抗 CCP 抗体	<1 U/ml
Ht	28.9 %	T-cho	89 mg/dL	抗核抗体	18.3(-)
MCV	87.3 fl	Glu	105 mg/dL	抗 ds-DNA 抗体	16 IU/ml
MCH	24.8 pg	T-Bil	0.4 mg/dL	抗 Sm 抗体	<1 U/ml
MCHC	28.4 %	AST	27 U/l	C3	78.9 mg/dL
Plt	21.2 万/ $\mu$ l	ALT	28 U/l	C4	13.4 mg/dL
(電解質)		LD	143 U/l	CH50	21.6 U/ml
Na	144 mmol/l	$\gamma$ -GT	66 U/l	ALP	1,063 U/l
K	4.3 mmol/l	UN	9 mg/dL	ALP1	6 %
Cl	113 mmol/l	CRE	0.6 mg/dL	ALP2	58 %
Mg	2.0 mg/dL	CRP	1.10 mg/dL	ALP3	36 %
IP	0.7 mg/dL	Intact PTH	82 pg/ml	(尿検査)	
Ca	8.0 mg/dL	1,25(OH) <sub>2</sub> ビタミンD3	20.3 pg/ml	Na	228 mEq/l
Fe	15 $\mu$ g/dL	FGF23	175 pg/ml	K	30 mEq/l
フェリチン	16 ng/ml	(正常値10-50pg/ml)		Cl	254 mEq/l
				Ca	11.7 mg/dL
				Mg	6.6 mg/dL
				IP	17.5 mg/dL



図2 骨シンチグラフィー  
 両側足関節部・両側膝関節・両側鼠径部・腰部など疼痛を認める。骨への多発取り込みを認める。

表2 骨塩定量

測定部位	測定値	%YAM	T-score
腰椎正面 (L2-4)	0.693g/cm	68.2	-2.4
橈骨遠位1/3 (左)	0.773g/cm	100.1	0.0
大腿骨頸部 (右)	0.577g/cm	66.9	-2.3

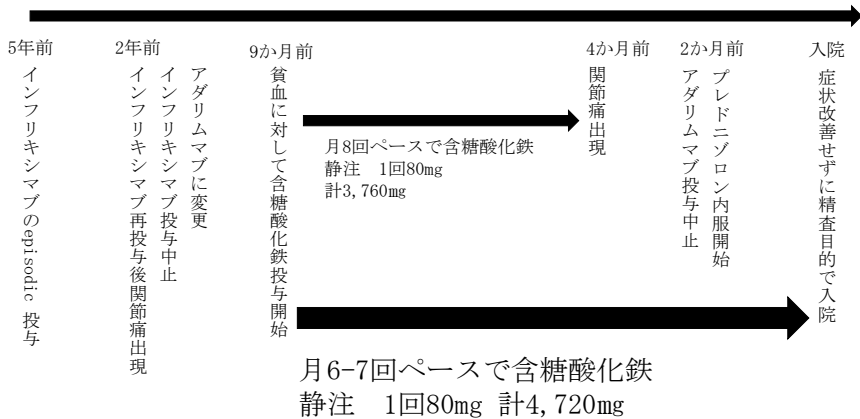


図3 当院への入院までの経過

当院に入院する9か月前より、クローン病起因性の貧血に対して含糖酸化鉄静注を計4,720mg投与されていた。

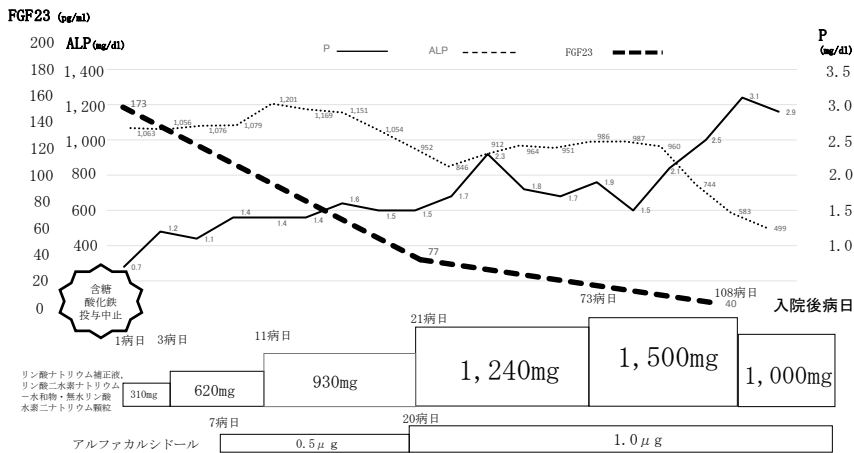


図4 当院入院後の治療経過

当院に入院後、含糖酸化鉄投与を中止し、リン製剤、経口ビタミンD製剤を投与した。血清リン濃度は徐々に上昇し、血清アルカリフォスファターゼも徐々に減少した。それに伴い、血清FGF23値は徐々に低下を認め、下肢の疼痛は徐々に改善を認めた。

ない。

考 察

本症例は2年前にもインフリキシマブ投与翌日に関節痛が出現し(図5)、薬剤起因性ループスを疑い、同剤を中止後プレドニゾン内服ですみやかに関節痛が消失した既往があった。薬剤起因性ループスとは薬剤の投与にともなって自己抗体の出現や関節痛、皮膚症状などを呈

する症候群であり、診断基準として①被疑薬が少なくとも1か月以上継続して投与されていること、②1つ以上の全身性エリテマトーデス(SLE)の分類基準を満たす症状・臓器障害が認められること、③薬剤開始以前にSLEがないこと、④被疑薬の中止により数週から数か月以内に症状が改善することの4点が列挙されている<sup>5)</sup>。本症例が2年前に関節痛を発症した際には、インフリキシマブを1か月以上投与され

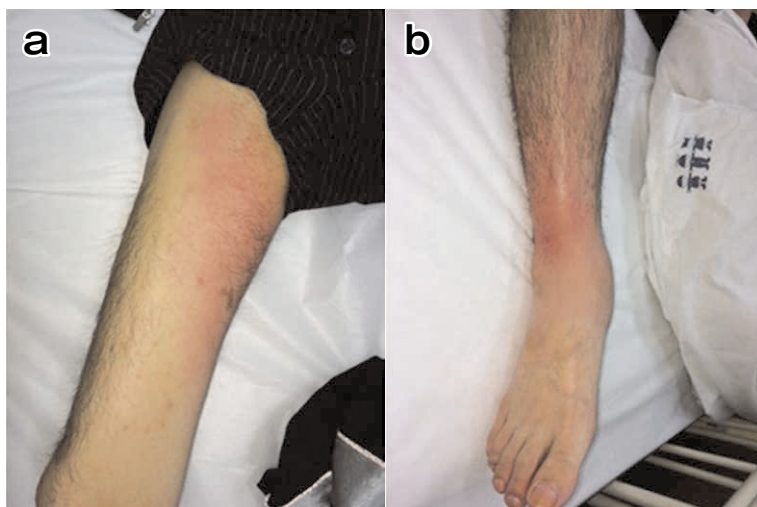


図5 2年前に発症したインフリキシマブによる薬剤起因性ループス発症時の写真

a: 右股関節部 b: 右足関節

2年前にインフリキシマブ投与翌日に関節痛が出現し, 薬剤起因性ループスと診断. この際には, 右股関節と右足関節に発赤・腫脹・疼痛を認め, インフリキシマブを中止し, プレドニゾロン内服開始ですみやかに (PSL20mg/日内服開始後約1週間で) 関節痛が消失した. 以前にインフリキシマブを1か月以上 episodic に投与された既往があったこと, SLE の症状である関節痛があったこと, インフリキシマブ開始以前に SLE 症状がないこと, インフリキシマブ中止後1週間で症状が消失したことより薬剤起因性ループスと診断した.

た既往があり, SLE の症状である関節痛があり, インフリキシマブ開始以前に SLE 症状がなく, 投与中止後1週間で症状が消失したことより, 薬剤起因性ループスと診断した. インフリキシマブの投与を中止し, プレドニゾロン20mg/日内服開始後, 約1週間で関節痛は消失した.

今回出現した下肢を中心とした疼痛に関して, 当初アダリムマブによる薬剤起因性ループスや, クローン病の腸管外合併症である腸炎性関節炎を疑ったが, アダリムマブを中止し, プレドニゾロンを開始しても, 症状の改善を認めなかったため, アダリムマブによる薬剤起因性ループスは否定的であった.

腸炎性関節炎はクローン病の10~20%に合併するといわれているが<sup>6)</sup>, 骨軟化症の治療により症状が改善したため, やはり否定的と考える. 本症例は, 以前にインフリキシマブによる薬剤起因性ループスの既往があったため, 診断に苦慮したが, 最終的に FGF23 関連低リン血症性骨軟化症であった. 厚生労働省研究班の提唱では, 骨軟化症を呈する低リン血症患者の鑑別においては, まず FGF23 を測定することが推奨

されている<sup>7)</sup>.

低リン血症の原因として, クローン病が活動期であれば, 腸管からのリン吸収の低下が考えられるが, 本症例では, 便回数は1行/日で, 臨床的寛解の状態であった点から否定的である. また, 食事も充分摂取していた点から, 経口からのリンの摂取低下が起こっていた可能性も低いと考えている.

本邦では含糖酸化鉄の静注により低リン血症による骨軟化症を来すことが以前から報告され, その詳細な機序は不明とされていたが<sup>8)</sup>, 最近では含糖酸化鉄の静注が血清 FGF23 濃度を上昇させ, 低リン血症による骨軟化症を来す機序が報告されている<sup>9)</sup>. 本症例でも含糖酸化鉄の静注により FGF23 が上昇し, 静注を中止した後に FGF23 は経時的に低下し, リン製剤, ビタミン D 製剤を投与することで, 血中リン濃度の改善を認めた. その後, 硫酸鉄の内服を開始したところ, クエン酸第一鉄ナトリウムの内服で出現した嘔気などの副作用は出現しなかった.

FGF23 は, 腎臓の近位尿管における II a 型

および IIc 型ナトリウム/リン酸共輸送担体 (NaPi-II a, NaPi-II c) の発現を低下させることにより、リン酸排泄を増加させる。さらに、ビタミン D の活性化酵素である  $1\alpha$  位水酸化酵素の発現を抑制し、不活性化酵素である 24 位水酸化酵素の発現を促進することにより、活性型である血中  $1,25$  位水酸化ビタミン D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] 値を低下させ、腸管からのリン吸収の減少をもたらす、血清リン値をさらに低下させるといわれている<sup>10)</sup>。

1983年～2016年3月までの医学中央雑誌の検索の結果、含糖酸化鉄注射液による低リン血症性骨軟化症の報告は散見されるが、FGF23 高値を確認した報告例は我々の症例を含め 5 例のみであり、まれな病態と考えられた (表 3)<sup>9, 11-13)</sup>。投与期間は約 5 か月～8 年と症例によって大きな差があるものの、日常臨床で用いる期間としては概ね長期投与として認識される症例が多かった。症状は主に腰部から下肢の大関節に疼痛を示し、荷重が強くなる部位に症状を認めており、含糖酸化鉄中止後に FGF23 と血清リン濃度が正常に回復し、症状の改善が認められた経過も既報と矛盾しなかった。骨軟化症による関節痛は患者の生活の質を著しく低下させるため、長期的に含糖酸化鉄注射液を投与する場合は、FGF23 関連低リン血症性骨軟化症の早期発見のために、血中リン濃度を定期的に測定する必要があると考えられた。

## 結語

クローン病に合併した鉄欠乏性貧血に対して、含糖酸化鉄注射液を長期静脈投与したことにより、FGF23 の異常高値起因性低リン血症を来した 1 例を報告した。

## 引用文献

- 1) Fukumoto S, Yamashita T: FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism--unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 40: 1190-1195, 2007
- 2) Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG: FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2332-2337, 2009
- 3) 水澤典子, 岩田武男, 吉本勝彦: 【遺伝性内分泌腫瘍の基礎と臨床 遺伝カウンセリングに必要な知識】 家族性副甲状腺機能亢進症の基礎と臨床. *ホルモンと臨床* 57: 255-261, 2009
- 4) 福本誠二, 大藪恵一, 道上敏美, 他: くる病・骨軟化症の診断マニュアル. *日本内分泌学会雑誌* 91 (Suppl.): 1-11, 2015
- 5) Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME: Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci* 1108: 166-182, 2007
- 6) Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42: 387-391, 1998
- 7) 森昌朋 (研究代表者): 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書, 2013
- 8) 岡田光男, 飯田三雄, 今村健三郎, 鶴田修, 江頭芳樹,

表 3 含糖酸化鉄注射液による FGF23 関連低リン血症性骨軟化症の本邦報告例

報告者	年	年齢性別	症状	含糖酸化鉄投与期間	含糖酸化鉄投与量	FGF23	P	intact PTH
清水ら	2010	43・女	腰痛・股関節痛 膝痛	8年	月 1-2 回 多いとき週 1-2 回	111.4 (高値)	1.2 (低値)	36 (正常)
和田ら	2011	65・男	腰痛・関節痛	5年	週 1 回 80mg	89.3 (高値)	1.8 (低値)	38 (正常)
竹野ら	2011	54・女	両側関節から踵 の疼痛・肋骨痛	5か月	80mg を月 7-8 回	383 (高値)	1.7 (低値)	15 (正常)
山本ら	2013	80・男	両側膝痛	5年	19,200mg	248.8 (高値)	1.4 (低値)	77 (高値)
本症例	2016	52・男	両側鼠径部, 臀部, 両側大腿部, 右足関節部痛	5か月	80mg を月 8 回 3,760mg	175 (高値)	0.7 (低値)	82 (高値)

(医学中央雑誌, 1983年～2016年)

- 村上学, 大ぐし秀明, 松井敏幸, 尾前照雄: 鉄剤の経静脈投与と低リン血症. 医学のあゆみ 117: 21-24, 1981
- 9) Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, Fukumoto S, Sugimoto T, Fujita T: Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 45: 814-816, 2009
- 10) Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118: 3820-3828, 2008
- 11) 和田由美恵, 木下祐加, 田口学, 福本誠二, 藤田敏郎: 長期フェジン投与による FGF23 関連骨軟化症の 1 例. *日本内科学会雑誌* 100: 3031-3033, 2011
- 12) 竹野歩, 多田裕子, 大國智司, 谷田玲, 吉村禎二: 含糖酸化鉄の静脈投与により低 P 血症性骨軟化症をきたした非特異性多発小腸潰瘍の 1 例. *松江市立病院医学雑誌* 15: 105-108, 2011
- 13) Yamamoto S, Okada Y, Mori H, Kurozumi A, Torimoto K, Arao T, Tanaka Y: Iatrogenic osteomalacia: report of two cases. *J UOEH* 35: 25-31, 2013

〈Case Report〉

## **A case of FGF23-mediated hypophosphatemic osteomalasia induced by prolonged administration of Saccharated Ferric Acid in patient with Crohn's disease**

Kosei TOMITA<sup>1)</sup>, Manabu ISHII<sup>2)</sup>, Kyosuke GODA<sup>2)</sup>, Syogen YO<sup>2)</sup>,  
Shinya FUKUSHIMA<sup>2)</sup>, Shinsuke HIRAI<sup>2)</sup>, Motoyasu OSAWA<sup>2)</sup>, Rui NAKATO<sup>2)</sup>,  
Takahisa MURAO<sup>2)</sup>, Minoru FUJITA<sup>2)</sup>, Hiroshi MATSUMOTO<sup>2)</sup>, Motonori SATO<sup>3)</sup>,  
Tomoatsu MUNE<sup>4)</sup>, Akiko SHIOTANI<sup>2)</sup>

*1) Department of Kawasaki Clinical Education and Training, Kawasaki Medical School Hospital,*

*2) Department of Gastroenterology, Kawasaki Medical School,*

*3) Sato Hospital of Gastrointestinal Surgery,*

*4) Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Kawasaki Medical School*

**ABSTRACT** The case is a man in his 50s. He underwent operations of right half colon resection and small intestine segmental resection due to Crohn's disease two years ago. After surgery, Adalimumab was introduced in other hospital, and he was a state of the clinical remission in Crohn's disease. The sharp pain mainly on lower limbs develops from four months ago. We doubted drug origin-related lupus with Adalimumab or enteritis-related joint pain. Therefore, we stopped Adalimumab injection and started internal use of the prednisolone, however the symptoms did not improve and had continued for two months.

Laboratory test showed hypophosphatemia and hyperphosphatasemia and then he was transported to our hospital. Bone mineral quantity showed bone salt decrease and bone scan showed increased uptakes in multiple bones. Fibroblast growth factor23 (FGF23) of the serum was high (175pg/ml), and we diagnosed him FGF23-mediated hypophosphatemic osteomalasia induced by prolonged administration of saccharated ferric acid.

Saccharated ferric acid has regularly been used until hospitalization. After stopping the ferric acid injection, and taking phosphorus and vitamin D, hypophosphatemia and hyperphosphatasemia was gradually improved. FGF23 level gradually reduced, and the sharp pain mainly on lower limbs was relieved, and it became a discharge. Regular measurement of serum phosphorus concentration is necessary for early detection of the FGF23-related hypophosphatemia in patients with long term use of saccharated ferric acid.

*(Accepted on October 4, 2017)*

**Key words : FGF23, Crohn's disease, Saccharated Ferric Acid**

---

Corresponding author

Kosei Tomita

Department of Kawasaki Clinical Education and Training, Kawasaki Medical School Hospital, 577

Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : kt394144@gmail.com