

# 低ホスファターゼ症状 (HPP)

HPPはALPの活性低下によって引き起こされる、  
全身性の遺伝性代謝性疾患です<sup>1-7</sup>

成人型HPPで認められる代表的な症状

永久歯の脱落<sup>\*1</sup>

筋骨格障害<sup>\*1</sup>

繰り返す骨折<sup>\*2</sup>

運動機能低下<sup>\*2</sup>

疲労感<sup>\*3</sup>

原因不明の疼痛<sup>\*2</sup>



ALP  
低値

\*1 Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(Suppl2):380-388.

\*2 Weber TJ, et al. *Metabolism.* 2016;65(10):1522-1530.

\*3 Kishinani PS, et al. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4-17.

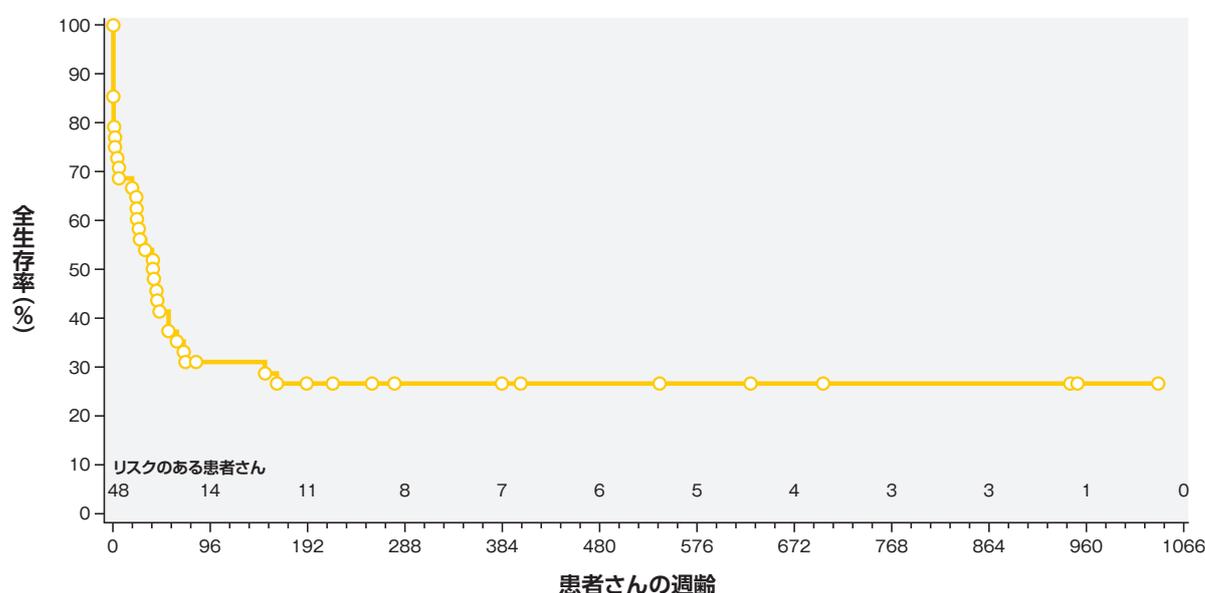
# 低ホスファターゼ症(HPP)は、 全身性の遺伝性代謝性疾患です<sup>1,8</sup>

HPPは、組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)をコードするALPL遺伝子の機能喪失型変異が原因で発症します<sup>1</sup>

・その結果、アルカリホスファターゼ(ALP)活性が低下し、全身性の症状が引き起こされます<sup>1</sup>。

重症の周産期型・乳児型の未治療のHPP患者さんにおける5歳までの全生存率は27%と報告されています(海外データ)<sup>8</sup>

## 重症の周産期型・乳児型未治療HPP患者における全生存率(n=48)(海外データ、主要評価項目)<sup>8</sup>



重症の周産期型及び乳児型HPPを合わせた患者さんにおいて、呼吸障害、ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん、またはくる病様胸郭変形のうち、少なくとも1つ以上の症状が確認された患者さんのレトロスペクティブ非介入観察試験において、5歳までの全生存率は27%でした。1歳、3.5歳までの生存率は、それぞれ42%、27%でした。(Kaplan-Meier法)<sup>8</sup>。

### 試験概要

試験デザイン: 多施設・レトロスペクティブ非介入観察試験

調査国: アメリカ(6施設)、オーストラリア、カナダ、ドイツ、スペイン、台湾及びスイス(各1施設)、計7カ国12施設

対象: 5歳以下の重症の周産期型及び乳児型HPP患者48例

主な登録基準: HPPの病態生理に影響を及ぼし、HPPの治療患者における死亡率の高いリスクファクターとなる選択肢である(1)くる病様胸郭変形、(2)呼吸困難、または(3)ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん発作、のうちいずれかの既往歴あり。

HPPの診断基準: (1)ALPL遺伝子変異を認める、(2)血清ALPが年齢別正常値未満で、血漿ピリドキサル5'-リン酸(PLP)または尿中ホスホエタノールアミン(PEA)が正常上限値超、(2)血清ALPが年齢別正常値未満でX線検査でHPPに関する異常所見を認める、のうち1項目以上に該当する場合とした。

方法: 2012年9月~2013年4月に取得した重症の周産期型及び乳児型HPP患者の診療記録から、5年の生存について検討した。

主要評価項目: 全生存期間(出生から死亡までの期間)

解析計画: Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成して全生存期間中央値を推定し、信頼区間はGreenwood variance formulaを用いて、算出した。

# HPPは、あらゆる年齢で発症し、 生命にかかわる症状やQOLを低下させる症状を 引き起こす可能性があります



## 歯科症状

- ・乳歯または永久歯の早期脱落<sup>1,6,11</sup>
- ・歯列の異常<sup>1</sup>
- ・歯周病<sup>12,13</sup>



## 呼吸器障害

- 乳児の場合：
- ・肺の低形成<sup>1,24</sup>
  - ・呼吸不全<sup>1,2,24</sup>
  - ・呼吸補助が必要<sup>1,8</sup>



## 骨格系障害

- ・くる病様症状<sup>14,15</sup>
- ・骨格変形<sup>1</sup>
- ・骨軟化症<sup>16</sup>
- ・骨量減少/骨減少症/骨密度低下<sup>1,17</sup>
- ・骨折<sup>18-20</sup>
- ・骨痛<sup>1</sup>



## 神経障害

- ・ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん発作<sup>4</sup>
- ・頭蓋骨縫合早期癒合症による神経系症状<sup>25</sup>



## 腎障害

- ・腎石灰化<sup>1,21</sup>
- ・進行性の腎障害<sup>3,22,23</sup>
- ・腎不全<sup>3</sup>



## 筋肉/関節症状

- ・筋力低下<sup>1,5</sup>
- ・ピロリン酸カルシウム二水和物結晶の沈着による症状/偽痛風/軟骨石灰化症<sup>1,27,28</sup>
- ・筋肉痛及び関節痛<sup>1,5</sup>

## 成長

- ・低身長<sup>1,29</sup>
- ・低体重<sup>1</sup>

## 発達

- ・運動発達の障害<sup>1,5,15</sup>
- ・発達遅延<sup>5,15</sup>

## 機能

- ・運動機能障害<sup>1</sup>
- ・アヒル様歩行/異常歩行<sup>1,5</sup>

## HPP患者の疾病負担<sup>30</sup>

### 運動発達の遅延や障害

立位や歩行が困難

### 疼痛

日常生活が制限される  
骨痛/筋肉痛/関節痛、  
鎮痛剤の使用

### 成長の遅延や障害

低体重、低身長

### 運動機能の制限

異常歩行、歩行困難のために歩行器具が必要

### 日常生活動作の困難

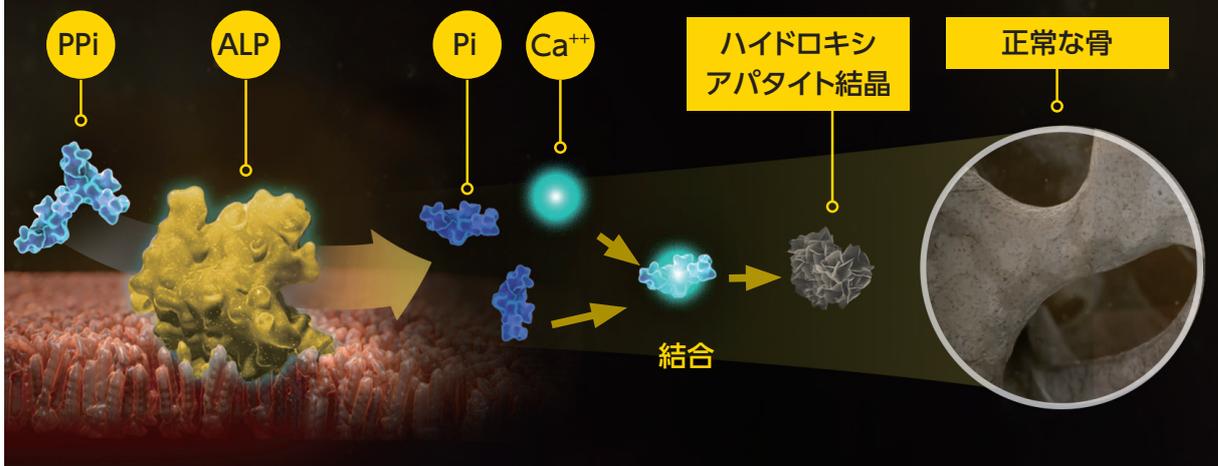
階段の上り下り、  
床から物を拾う

# HPPでは、ALPの活性低下により骨の石灰化が阻害されることで、カルシウムとリン酸の調節障害が起こります<sup>1,9</sup>

## 正常な骨

正常なALPが無機ピロリン酸(Pi)を加水分解し、無機リン酸(Pi)を遊離させます<sup>31</sup>。

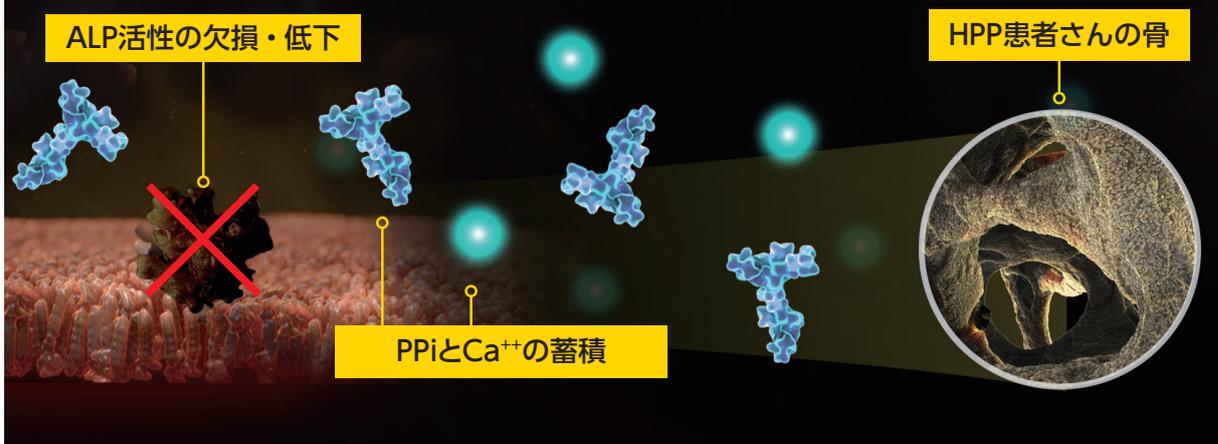
Piはカルシウム(Ca<sup>++</sup>)と結合してハイドロキシアパタイト結晶を形成し、骨石灰化が起こります<sup>31</sup>。



## HPPの骨

ALPL遺伝子の変異により遺伝性にALP活性の欠損または低下を引き起こします<sup>1,9,10</sup>。

Ppiが蓄積し、ハイドロキシアパタイト結晶の成長が阻害され、正常な骨石灰化を妨げます<sup>1,9</sup>。



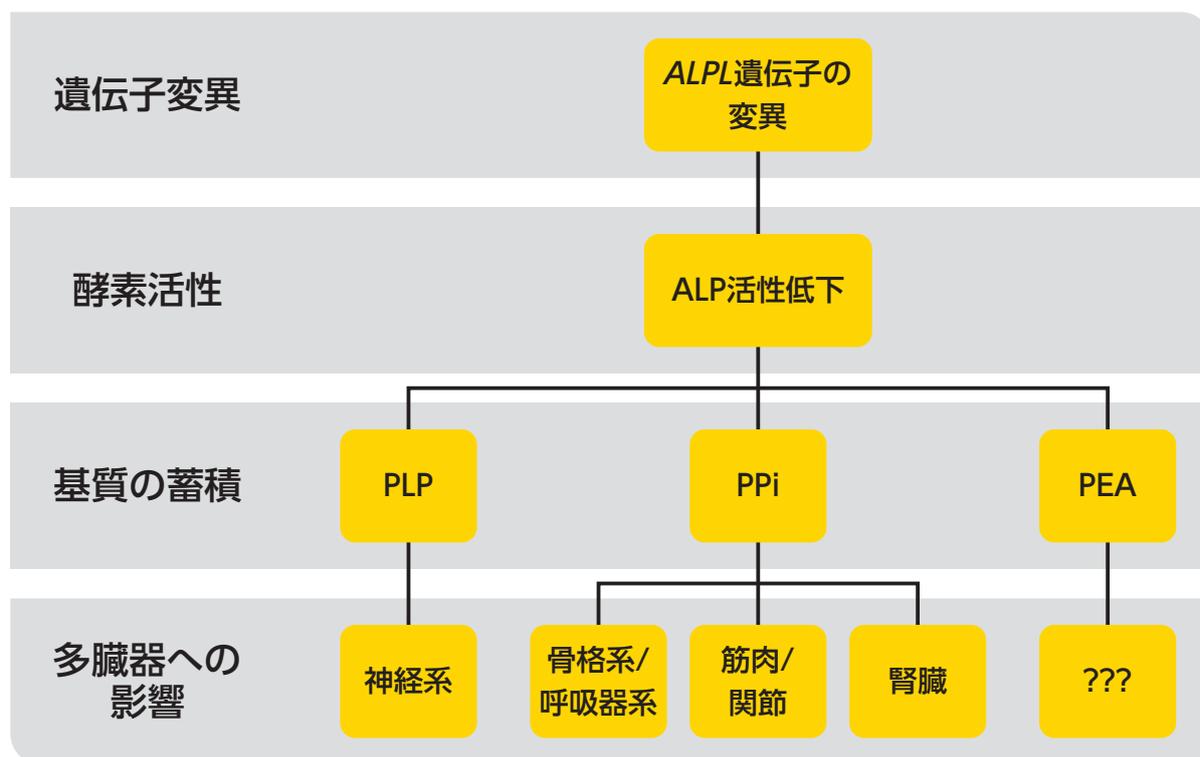
## 「ALP低値」は、HPPの診断につながる特徴的な生化学的所見です<sup>1,9</sup>

HPPでは、ALPの活性低下によって基質が蓄積し、全身性の症状や障害が引き起こされます<sup>1</sup>

ALPは、体内において主に次の3つの基質の代謝に重要な役割を担っています<sup>1,32</sup>：

- ・無機ピロリン酸 (PPi)
- ・ピリドキサル5'-リン酸 (PLP：活性型ビタミンB<sub>6</sub>)
- ・ホスホエタノールアミン (PEA)

### ALP活性低下が及ぼす多臓器への影響<sup>33</sup>



PPi、PLP測定は保険適応でないため、臨床検査会社の通常の測定項目にはありません(2022年9月現在)。  
PEA測定は保険適応であり、「尿中アミノ酸分析」の項目に含まれています。

# HPPの症状はあらゆる年齢に現れ、 その症状は多岐にわたります<sup>34</sup>

HPPは発症年齢や重症度に幅があり、6病型に分類されます<sup>34</sup>

- ・年齢により異なる症状が存在します<sup>34</sup>。
- ・無治療の場合、周産期重症型はほぼ全例が、乳児型は約半数が死亡すると考えられています<sup>34</sup>。
- ・他の病型の生命予後は良好ですが、身体機能や生活の質(Quality of life; QOL)に影響を及ぼしうる合併症はすべての病型で起こりえます<sup>34</sup>。

## HPPの病型と発症時期、症状、予後<sup>34</sup>

病型	発症時期	症状・予後
周産期重症型 (Perinatal lethal)	胎児期～新生児期	重度の骨石灰化障害、膜様頭蓋、呼吸障害、ビタミンB6依存性けいれん 治療が行われなければ早期に死亡
周産期良性型 (Benign prenatal)	胎児期～新生児期	長管骨の彎曲 生命予後は良好
乳児型 (Infantile)	生後6ヵ月まで	発育障害、くる病様骨変化、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、頭蓋骨縫合早期癒合症 治療が行われなければ、約50%は呼吸器合併症のため早期に死亡
小児型 (Childhood)	生後6ヵ月～18歳未満	乳歯早期脱落、くる病様骨変化、歩容異常 生命予後良好
成人型 (Adult)	18歳以降	骨折、偽骨折、骨軟化症、骨密度低下、筋力低下、筋肉痛、関節痛、頭痛、歯科症状、偽痛風 生命予後良好
歯限局型 (Odonto)	年齢は問わない	乳歯早期脱落、歯周疾患など、症状は歯のみにとどまる 生命予後は良好

## 各病型でよくみられる症状<sup>35</sup>

### 周産期型<sup>\*</sup>／乳児型

- 死産
- 呼吸不全 (呼吸補助療法を要する場合もある)
- 重度の胸郭変形 (くる病性胸郭変形、肋骨の菲薄化、肋骨骨折、胸郭入口部の狭窄)
- 重度の骨石灰化障害
- 骨軟骨の骨棘
- くる病様症状
- 骨幹端の放射線透過性
- 骨折を伴うまたは伴わない弓状変形
- 四肢短縮
- 筋緊張低下を伴う筋力低下
- 頭蓋内出血
- ビタミンB6依存性けいれん発作
- 頭蓋骨縫合早期癒合症及び頭蓋内圧亢進
- 難聴
- 発育不全
- 高カルシウム尿症
- 腎石灰化
- 眼石灰化
- 乳歯の早期脱落

<sup>\*</sup>周産期良性型でみられる症状は長管骨の彎曲であり、周産期重症型にみられる呼吸障害や骨石灰化障害は認められません。

各病型でよくみられる症状(つづき)<sup>35</sup>

## 小児型

- 骨石灰化障害
- 弓状変形
- くる病様症状
- 骨幹端の放射線透過性
- 骨折
- 歩行の遅れ
- アヒル様歩行
- 筋力低下
- 運動発達遅延
- 疼痛、こわばり
- 低身長
- 頭蓋骨縫合早期癒合症及び頭蓋内圧亢進
- 難聴
- 成長障害
- 高カルシウム尿症
- 腎石灰化
- 眼石灰化
- 乳歯の早期脱落、セメント質形成不全

## 成人型

- 非治癒性、再発性の骨折(中足骨疲労骨折、大腿骨転子下骨折)
- 関節脱臼
- 慢性的な筋肉痛、骨痛
- 筋力低下
- 疲労
- 不動
- 変形性関節症
- 骨軟化症
- 偽痛風、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶の沈着による症状、結晶性関節症
- 軟骨石灰化症
- 腎石灰化
- 眼石灰化のリスク
- 永久歯の脱落
- 歯の変色、重度の虫歯、ブリッジの使用を含む歯列の異常、弛緩歯
- 乳歯の早期脱落、セメント質形成不全

## 歯局限型

- 歯の早期脱落<sup>1,11</sup>

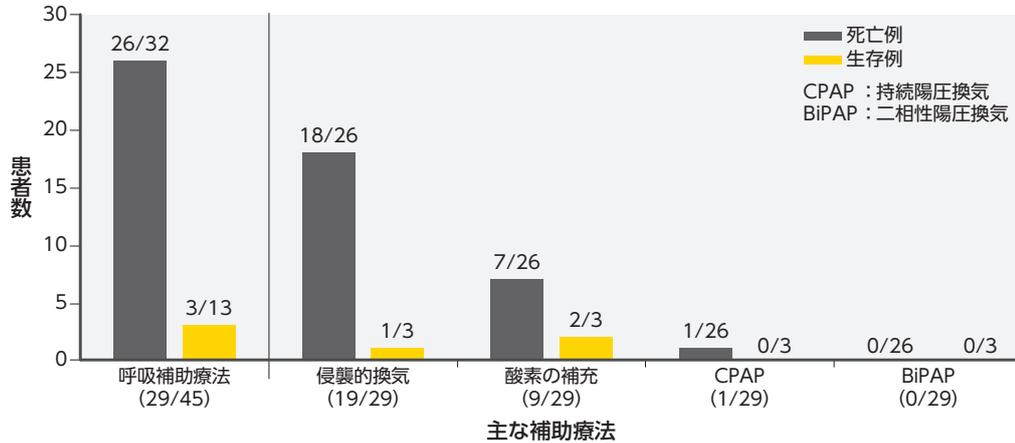


画像はShriners Hospitals for Children, Research Center (St. Louis)のご厚意により転載。

# 新生児・乳児期のHPP

## 新生児・乳児の重症HPP患者さんは、死亡リスクが高い状態にあります<sup>1,8</sup>

周産期型及び乳児型HPP患者さんの64%で、呼吸補助療法を要しました(海外データ、副次評価項目)<sup>36</sup>



周産期型及び乳児型HPP患者さんにおいて、呼吸不全、呼吸困難及びビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん発作が早期死亡リスクでした(海外データ、その他の評価項目)<sup>36</sup>

徴候、症状、または合併症	全例	発現頻度(%)*			症状の有無別でみた相対リスク(95%CI)	死亡率(%)*	
		6カ月未満(n=48)	6カ月～3歳(n=27)	3～5歳(n=13)		症状あり†	症状なし‡
呼吸不全	72 (26/36)	47 (18/38)	42 (8/19)	0 (0/11)	10 (1.56-64.20) <sup>§</sup>	100 (26/26)	10 (1/10)
呼吸困難	77 (30/39)	64 (25/39)	50 (10/20)	18 (2/11)	2.6 (1.02-6.62) <sup>§</sup>	87 (26/30)	33 (3/9)
酸素飽和度の低下	67 (22/33)	53 (16/30)	53 (10/19)	0 (0/10)	1.8 (0.92-3.54)	82 (18/22)	45 (5/11)
多呼吸	63 (20/32)	53 (17/32)	47 (8/17)	18 (2/11)	1.7 (0.94-3.08)	85 (17/20)	50 (6/12)
ビタミンB <sub>6</sub> 依存性けいれん発作	26 (10/38) <sup>¶</sup>	17 (6/36)	14 (3/21)	0 (0/11)	1.6 (1.18-2.06) <sup>§</sup>	100 (10/10)	64 (18/28)
血清または尿中カルシウム値上昇	72 (28/39)	68 (26/38)	74 (14/19)	18 (2/11)	1.2 (0.72-1.94)	75 (21/28)	64 (7/11)
肺炎	42 (15/36)	18 (6/34)	50 (10/20)	18 (2/11)	1.1 (0.72-1.69)	73 (11/15)	67 (14/21)
腎石灰沈着症	52 (16/31)	36 (11/31)	63 (10/16)	40 (4/10)	1.0 (0.63-1.68)	69 (11/16)	67 (10/15)
胸郭変形	91 (39/43)	80 (28/35)	96 (22/23)	83 (10/12)	0.7 (0.54-0.84) <sup>§</sup>	67 (26/39)	100 (4/4)
呼吸器感染症	64 (21/33)	42 (13/31)	79 (15/19)	46 (5/11)	0.7 (0.49-1.13)	62 (13/21)	83 (10/12)
頭蓋骨癒合早期癒合症	61 (19/31)	50 (15/30)	74 (14/19)	64 (7/11)	0.7 (0.41-1.20)	53 (10/19)	75 (9/12)
成長障害	76 (28/37)	67 (24/36)	91 (19/21)	64 (7/11)	0.6 (0.45-0.82) <sup>§</sup>	61 (17/28)	100 (9/9)
乳歯の早期脱落	44 (10/23)	0 (0/24)	71 (10/14)	78 (7/9)	0 (-, -)	0 (0/10)	92 (12/13)

\*発現例(n)/評価した患者数(N)×100。不明または欠測データを除く。 †死亡例(n)/症状のある生存及び死亡した全患者数(N)  
 ‡死亡例(n)/症状のない生存及び死亡した全患者数(N) §相対リスク(有意差あり, p<0.05)  
 ¶ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん発作は7例に認められ、入院及び薬剤治療歴に基づいて3例(年齢データなし)追加した。

### 試験概要

試験デザイン:多施設・レトロスペクティブ非介入観察試験

調査国:アメリカ(6施設)、オーストラリア、カナダ、ドイツ、スペイン、台湾及びスイス(各1施設)、計7か国12施設

対象:5歳以下の重症の周産期型及び乳児型HPP患者48例

主な登録基準:・生後6カ月までにHPPの症状及び徴候を有する。

・HPPの臨床的な障害及び予後不良となるHPPの特性である(1)呼吸補助療法または薬物治療を要する呼吸器障害及び/または他の呼吸器系疾患(例、肺炎、呼吸器感染症、呼吸不全)を併発する、(2)ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん発作、(3)くる病性胸郭変形、のうち1項目以上を有する。

HPPの診断基準:(1)ALPL遺伝子変異を認める、(2)血清ALPが正常値未満で、血清PLPまたは尿中PEAが施設正常上限値超、(3)血清ALPが正常値未満で、X線検査でHPP関連の異常所見を認める、のうち1項目以上に該当した場合とした。

方法:2012年9月～2013年4月に取得した重症の周産期型及び乳児型HPP患者の診療記録から、患者特性、呼吸補助療法、侵襲性換気のない生存期間(IVFST)、及びHPPの合併症について、5歳に至るまでのデータを検討した。

主要評価項目:全生存期間(詳細はP.2をご参照ください)

副次及び三次評価項目:侵襲性換気のない生存期間、侵襲的換気または非侵襲的換気を要した患者割合(死亡率またはIVFSTで分類)

その他の評価項目:臨床的に重要なHPPの徴候、症状または合併症の発現頻度及び死亡との関連、など

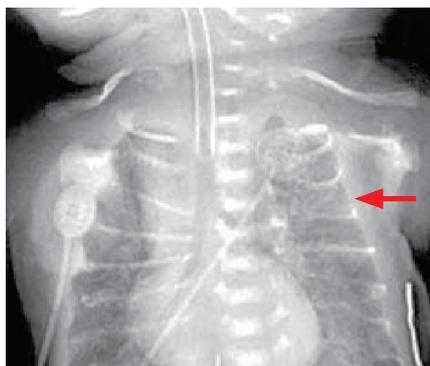
解析計画:HPPの合併症に伴う死亡の相対リスクは、相互相関及び交絡影響なしにpost hoc分析で検討した。CIは、2項分布の正規近似によって算出した。

Whyte MP et al. J Pediatr. 2019;209:116-124.e4.  
 本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

# 骨格系障害は、乳児のHPP患者さんに 深刻な影響を及ぼす可能性があります<sup>1,22</sup>

胸郭に重度の石灰化障害が生じた場合、胸腔容積の減少及び肺の低形成が生じる可能性があります<sup>1,2,4,24</sup>

生後3週間(海外症例)<sup>37,a</sup>



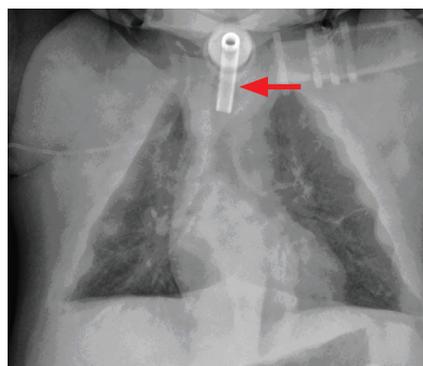
広汎性肺虚脱を伴う、肋骨が短く細い、小さな胸郭

生後7週間(海外症例)<sup>14,a</sup>



胸郭の変形

同じ患者さんの生後33ヵ月(海外症例)<sup>14</sup>



呼吸不全があり、気管切開と挿管が必要

Rodriguez E et al. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(9):917-922.

Whyte MP et al. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-913.

## 新生児・乳児のHPP患者さんでは、 X線検査で骨格の石灰化障害が高頻度に観察されます<sup>1,14</sup>

生後4ヵ月(海外症例)<sup>14,a</sup>



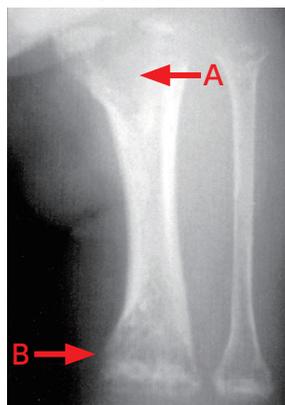
指骨及び橈骨、尺骨の石灰化障害



下肢骨の石灰化障害

Whyte MP et al. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-913.

生後1ヵ月(海外症例)<sup>38,a</sup>



- ・脛骨のX線透過性の舌様突出(矢印A)
- ・脛骨の骨幹端における石灰化障害(矢印B)

Whyte MP et al. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):624-636.

\*異なるHPP患者さんのX線画像

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

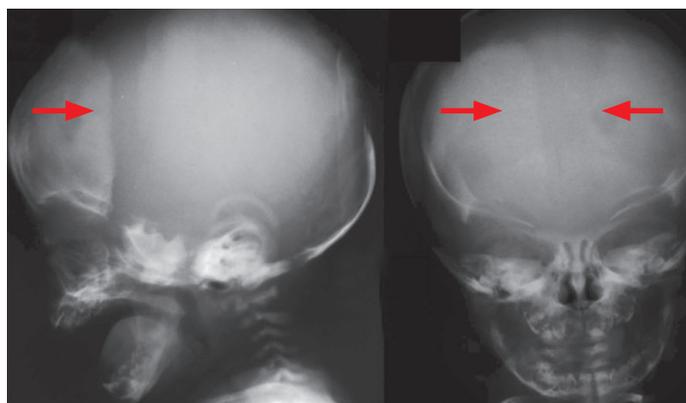
# HPPの症状は、 生後すぐには認められない場合があります<sup>22</sup>

成長障害は、乳児のHPP患者さんに多い初期症状です<sup>1,22</sup>

- ・成長障害の徴候<sup>39</sup>：
  - － 哺乳不良
  - － 体重増加不良
  - － 易刺激性/過剰な泣き
- ・高カルシウム血症は、成長障害の原因となりうる反復性の嘔吐を引き起こすことがあります<sup>22,40</sup>。

乳児のHPP患者さんでは頭蓋骨縫合早期癒合症が現れることがあります<sup>1,23,41</sup>

生後14週間(海外症例)<sup>41,a</sup>



頭蓋冠の骨石灰化障害

Millan JL, Whyte MP. Calcif Tissue Int. 2016;98(4):398-416.

- ・乳児では、機能的な頭蓋骨縫合早期癒合症が生じているにもかかわらず、骨石灰化障害により頭蓋縫合部が広く開いているようにみえることがあります<sup>22</sup>。

3歳(海外症例)<sup>41,a</sup>



重度の頭蓋骨縫合早期癒合症により、頭蓋骨の指圧痕が認められる

Millan JL, Whyte MP. Calcif Tissue Int. 2016;98(4):398-416.

- ・頭蓋骨縫合早期癒合症は、小児期により顕著になり、神経学的合併症が生じたり、頭蓋手術が必要になることがあります<sup>22</sup>。

異なるHPP患者さんのX線画像

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

# 小児期のHPP

## HPPの骨格系障害は、 小児に深刻な影響を及ぼす可能性があります<sup>1</sup>

HPPでは、骨石灰化障害により、骨折や骨格系障害が生じる可能性があります<sup>1,15</sup>

生後7.5ヵ月(海外症例)<sup>14,a</sup>



大腿骨の弯曲

Whyte MP et al. N Engl J Med. 2012;366(10):904-913.

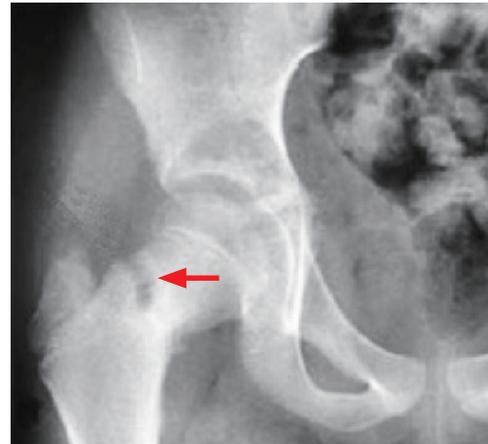
8.5歳(海外症例)<sup>15,a</sup>



脛骨外反足変形

Beck C et al. RheumatolInt. 2011;31(10):1315-1320.

9歳(海外症例)<sup>42,a</sup>



右大腿骨頸部骨折

Moulin P et al. Eur J Pediatr. 2009;168(7):783-788.

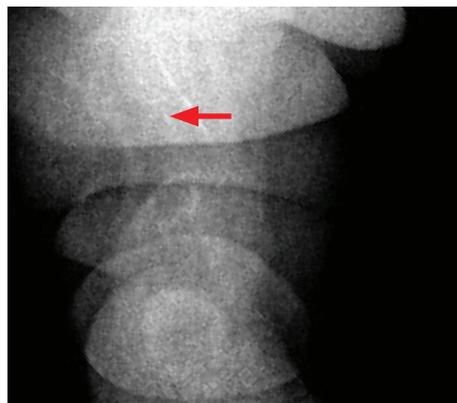
## 骨の石灰化障害が進行する可能性があります<sup>22</sup>

生後7週間(海外症例)<sup>14</sup>



長管骨

同じ患者さんの生後33ヵ月(海外症例)<sup>14</sup>



長管骨がかるうじて見える

Whyte MP et al. N Engl J Med. 2012;366(10):904-913.

\*異なるHPP患者さんのX線画像

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

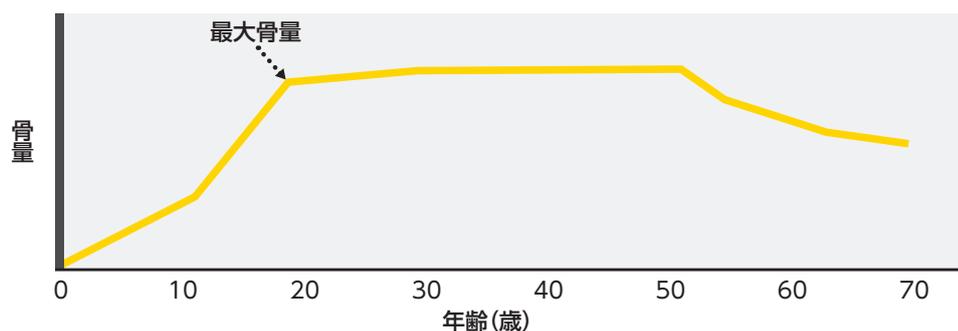


HPPによる骨格系障害は、疼痛、低身長、歩行遅延、アヒル様歩行を引き起こすことがあります<sup>1,5</sup>。

## 小児期の骨の成長障害は、成人期以降においても 深刻な影響を及ぼす可能性があります<sup>30,43,44</sup>

小児期における骨量の低値は、成人期における骨量の低下につながり、中年期以降の骨折リスクを高めます<sup>45</sup>

### 骨量の推移<sup>45</sup>



・22歳までに、最大骨量の99%に達します<sup>45</sup>。

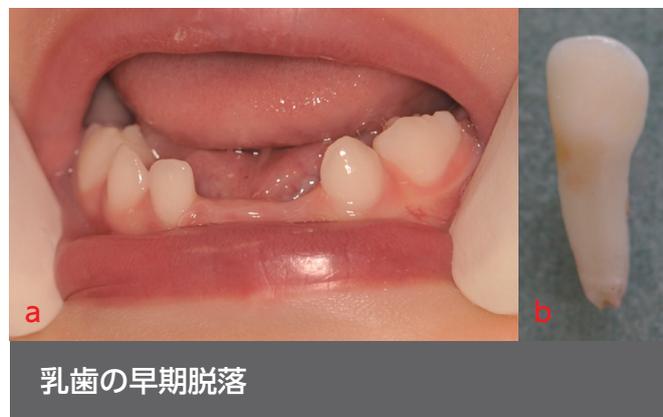
Weaver CM. Osteoporosis: the early years. In: Coulston AM, Boushey CJ, eds. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. 2nd ed. Burlington, Mass: Elsevier Academic Press; 2008:833-851.

## 乳歯早期脱落は、HPP患者さんの小児期における 診断につながる特徴的な所見の1つです<sup>46</sup>

HPP患者さんでは、セメント質の形成不全により歯根を残した状態で  
乳歯が4歳までに脱落します<sup>46</sup>

脱落の好発部位は、下顎前歯部となっています<sup>46</sup>

1歳7ヵ月(国内症例)<sup>46</sup>



大川玲奈ほか:日本歯科医師会雑誌. 2020;73(3):34-43.

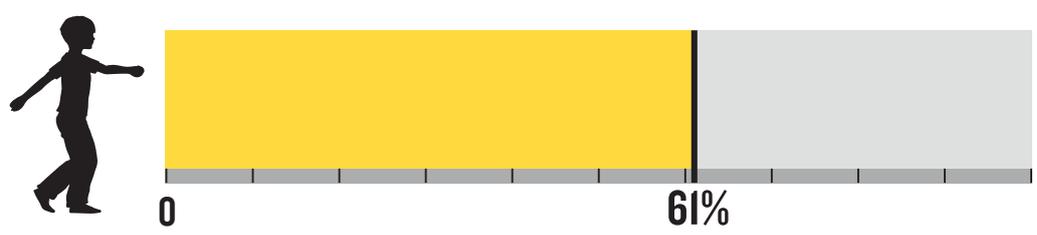
紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

# 小児のHPP患者さんでは、 運動機能障害が認められることがあります<sup>26</sup>

小児のHPP患者さんは、健常児に比べて、6分間歩行試験(6MWT)を指標とする運動機能に低下がみられることがあります<sup>26</sup>

## HPP患者さんにおける6MWTによる標準歩行距離に対する割合(中央値)(海外データ)<sup>26</sup>

小児のHPP患者さん(13例)



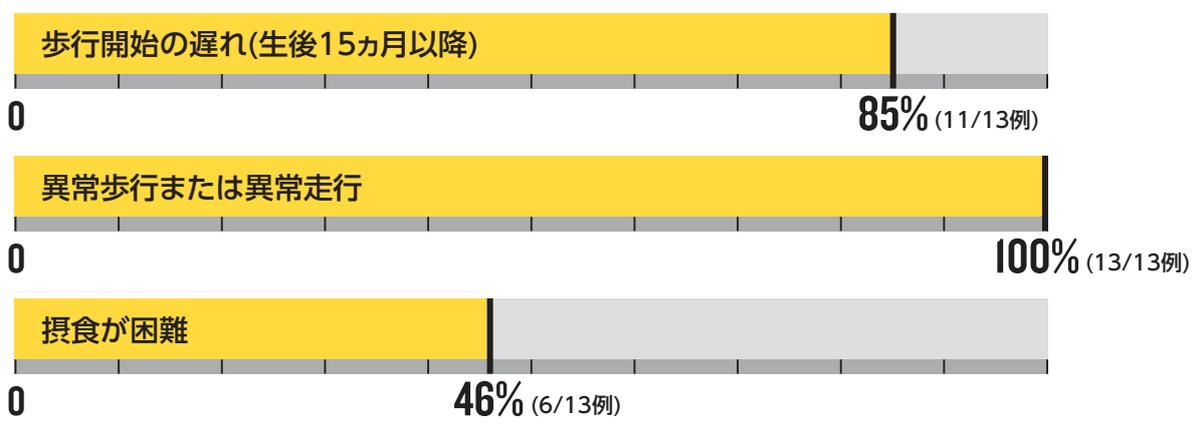
・HPP患者さんの歩行距離は、年齢をマッチさせた健康集団の61%でした<sup>26</sup>。

※6MWTは歩行能力を評価する検査で、下肢の筋力、持久力と心肺機能を包括的に評価します<sup>47</sup>。

### 試験概要

対象:6~12歳の乳児型または小児型HPP患者13例〔発症時平均年齢(SD):10.5(7.0)歳〕  
 主な登録基準:X線所見でHPP関連のくる病様骨格系特徴が認められる、血清ALP値が年齢別正常下限値より下回る、血漿PLP濃度が正常上限値の2倍以上である、など  
 方法:臨床試験(ENB-006-09/ENB-008-10)開始前に、6MWTによる標準歩行距離に対する割合を評価した。  
Whyte MP, et al. JCI Insight. 2016;1(9):e85971. 本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

## 小児のHPP患者さんでは、歩行開始の遅れがみられ、異常歩行または異常走行がみられました(海外データ)<sup>26</sup>

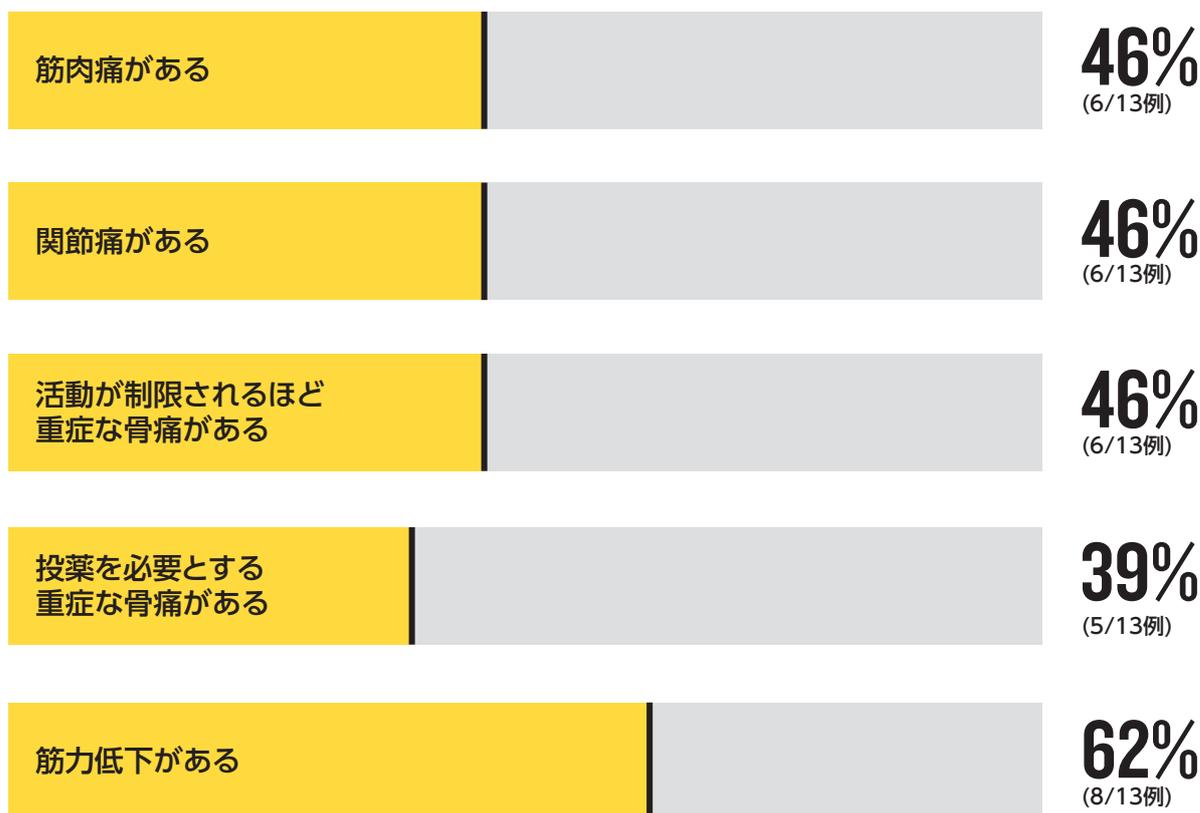


### 試験概要

対象:6~12歳の乳児型または小児型HPP患者13例〔発症時平均年齢(SD):10.5(7.0)歳〕  
 主な登録基準:X線所見でHPP関連のくる病様骨格系特徴が認められる、血清ALP値が年齢別正常下限値より下回る、血漿PLP濃度が正常上限値の2倍以上である、など  
 方法:臨床試験(ENB-006-09/ENB-008-10)開始前に、HPPに関する病歴について調査した。  
Whyte MP, et al. JCI Insight. 2016;1(9):e85971. 本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

# 小児のHPP患者さんでは、 全身性の症状を発症するリスクがあります<sup>1,3,26</sup>

小児のHPP患者さんで、慢性疼痛と筋力低下が報告されています<sup>(海外データ)<sup>26</sup></sup>



## 試験概要

対象:6~12歳の乳児型または小児型HPP患者13例(発症時平均年齢(SD):10.5(7.0)歳)

主な登録基準:X線所見でHPP関連のくる病様骨格系特徴が認められる、血清ALP値が年齢別正常下限値より下回る、血漿PLP濃度が正常上限値の2倍以上である、など

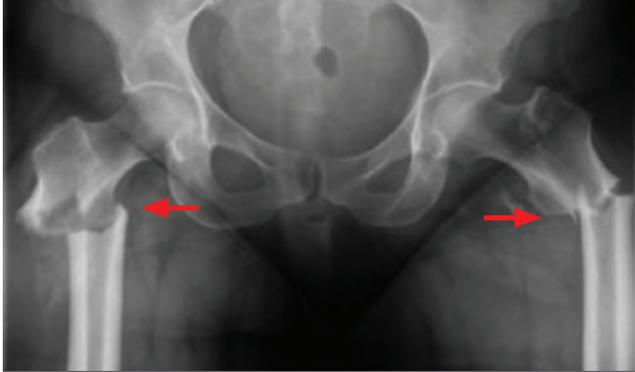
方法:臨床試験(ENB-006-09/ENB-008-10)開始前に、HPPIに関する病歴について調査した。

Whyte MP, et al. JCI Insight. 2016;1(9):e85971.  
本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

# 成人期のHPP

## 成人期HPP患者さんでは、さまざまな骨折がみられ、高頻度に発現します<sup>9,16,30,48,49</sup>

55歳(海外症例)<sup>48,a</sup>



両側性の急性大腿骨転子下骨折

Sutton RAL et al. J Bone Miner Res. 2012;27(5):987-994.

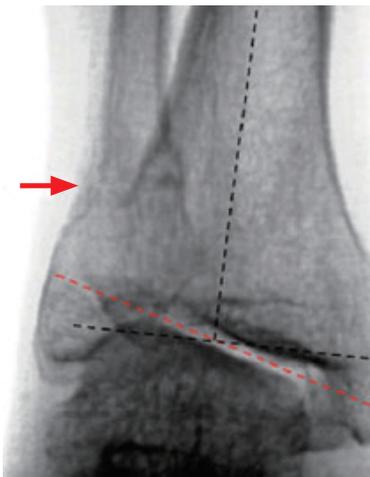
56歳(海外症例)<sup>9,a</sup>



再発性の治癒の不良な中足骨疲労骨折

Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Bilezikian JP et al. eds. Principles of Bone Biology. Vol2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008: 1573-1598.

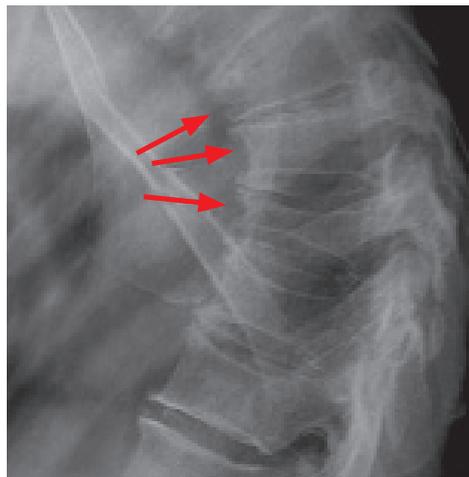
32歳(海外症例)<sup>16,a</sup>



腓骨遠位部の偽骨折

Barvencik F et al. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

55歳(海外症例)<sup>49,a</sup>



多発性椎体粉碎骨折

Cundy T et al. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1726-1737.

<sup>a</sup>異なるHPP患者さんのX線画像

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

### HPP患者さんにおける骨折経験率(海外データ)<sup>30</sup>

- 成人のHPP患者さんは、何度も骨折を経験しました(骨折平均回数12.9回[SD±19.0、範囲:1-100回]。ただし、発症時期を問わず集計、n=125)(海外データ)<sup>30</sup>

#### 試験概要

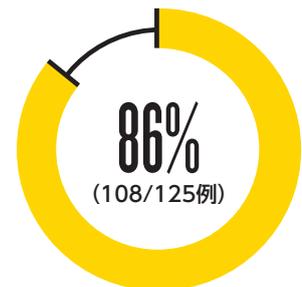
対象:18歳以上の小児型または成人型HPP患者125例

主な患者特性(平均値(SD)):調査時年齢:45.0(14.3)歳、発症時年齢:12.5(16.5)歳、罹病期間:33.5(17.1)年

方法:89例に対して、SF-12v2(12項目の健康関連調査票)を用いて、健康関連QOLについてインターネットでの調査(HIPS)をした。

36例に対して、約37項目の質問を行い、人口統計学的データ、HPPに関する病歴及び身体機能について電話での調査(HOST)をした。

Weber TJ, et. al. Metabolism. 2016; 65(10):1522-30.  
本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました



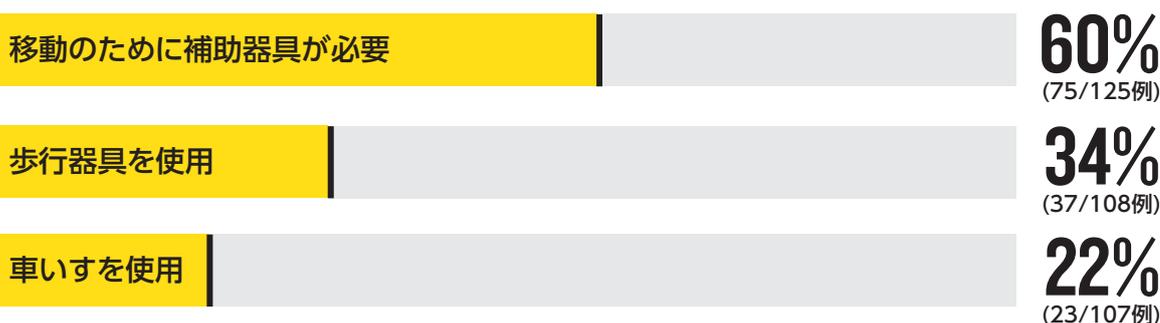
成人(18歳以上)

# 成人のHPP患者さんでは疼痛と運動障害があらわれることがあります<sup>30</sup>

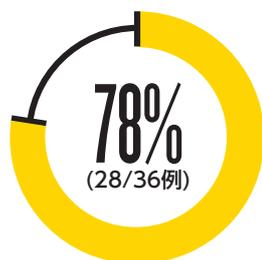
成人のHPP患者さんの多くは、重度の疼痛を経験しました (海外データ)<sup>30</sup>



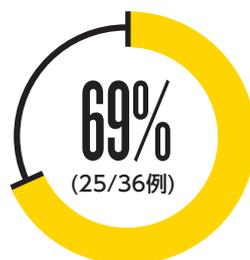
成人のHPP患者さんでは、移動のための補助器具が必要な場合があります (海外データ)<sup>30</sup>



多くの成人のHPP患者さんで、歩行障害が認められました (海外データ)<sup>30</sup>



成人のHPP患者さんの78%で歩行困難がみられました。



成人のHPP患者さんの69%では、時間とともに歩行状態の悪化がみられました。



歩行状態が改善した患者さんは0%でした。

## 試験概要

対象:18歳以上の小児型または成人型HPP患者125例

主な患者特性[平均値(SD)]:調査時年齢:45.0(14.3)歳、発症時年齢:12.5(16.5)歳、罹病期間:33.5(17.1)年

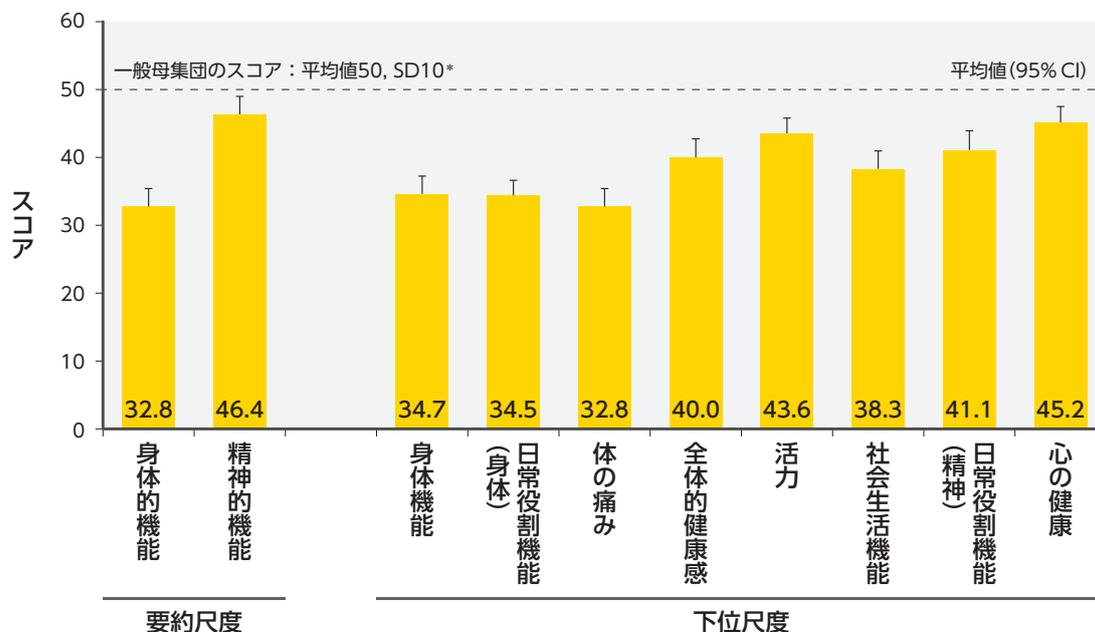
方法:89例に対して、SF-12v2(12項目の健康関連調査票)を用いて、健康関連QOLについてインターネットでの調査(HIPS)をした。

36例に対して、約37項目の質問を行い、人口統計学的データ、HPPに関する病歴及び身体機能について電話での調査(HOST)をした。

Weber TJ, et. al. Metabolism. 2016; 65(10):1522-30.  
本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

# 成人のHPP患者さんでは日常生活動作に困難を抱えている場合があります<sup>30</sup>

HPP患者さんは、一般母集団と比較して、機能障害の発現及び日常生活の制限がみられます (海外データ)<sup>30</sup>



\* 1998年のアメリカでの一般母集団サンプルに基づく (Ware Jr JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. User's manual for the SF-12v2 health survey (with a supplement documenting SF-12 health survey). Lincoln, RI: QualityMetric Inc.; 2002.)

## 試験概要

対象: 18歳以上の小児型または成人型HPP患者125例

主な患者特性(平均値(SD)): 調査時年齢: 45.0(14.3)歳、発症時年齢: 12.5(16.5)歳、罹病期間: 33.5(17.1)年

方法: 89例に対して、SF-12v2(健康関連調査票)を用いて、健康関連QOLについてインターネットで調査した(HIPS)。

Weber TJ, et. al. Metabolism. 2016; 65(10):1522-30.  
本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

多くの成人のHPP患者さんは、日常生活動作が困難であると感じました (海外データ)<sup>30</sup>

階段を下りることが困難

81%  
(29/36例)

階段を上ることが困難

74%  
(26/36例)

座った状態から立ち上がることが困難

56%  
(20/36例)

床から物を拾うことが困難

56%  
(19/36例)

## 試験概要

対象: 18歳以上の小児型または成人型HPP患者125例

主な患者特性(平均値(SD)): 調査時年齢: 45.0(14.3)歳、発症時年齢: 12.5(16.5)歳、罹病期間: 33.5(17.1)年

方法: 36例に対して、約37項目の質問を行い、人口統計学的データ、HPPに関する病歴及び身体機能について電話での調査(HOST)をした。

Weber TJ, et. al. Metabolism. 2016; 65(10):1522-30.  
本試験は Alexion Pharmaceuticals, Inc. の支援を受けて実施しました

# HPPと遺伝

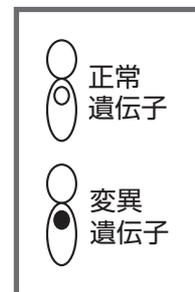
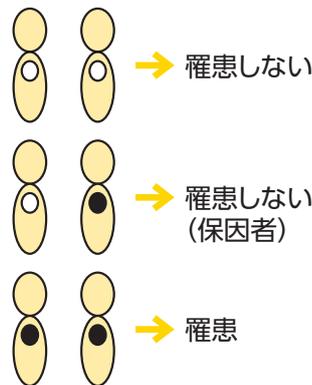
## HPPは、ALPL遺伝子の変異によって起こる単一遺伝子疾患であり、遺伝形式は常染色体潜性(劣性)遺伝(AR)と常染色体顕性(優性)遺伝(AD)の2種類があります

我々の遺伝子は染色体上にあります。染色体には、男女共通の常染色体(1番から22番染色体まで2本ずつ計44本)と、男女で異なる性染色体(女性はX染色体2本、男性はX染色体とY染色体1本ずつ)とがあります。

ALPL遺伝子は1番染色体上にあり、男女問わず2本ずつALPL遺伝子を持っています。HPPの遺伝形式はARとAD、両方が報告されています。男女共通の遺伝子のため、発症に性差はありません。

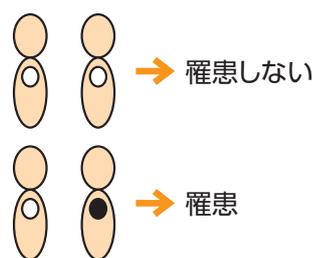
### ●ARの特徴

- 父と母からそれぞれ1つずつ、2つの遺伝子変異を受け継ぐと発症
- 両親とも保因者の場合、子の発症率は25%(1/4)
- 性差はない
- 同胞に発症者がいる場合がある



### ●ADの特徴

- 両親のどちらかから1つ以上遺伝子変異を受け継ぐと発症
- 片方の親が患者である場合、子の発症率は50%(1/2)
- 性差はない
- 各世代に発症者がいる
- 家族に発症者がいなくても突然発症する場合がある(突然変異)



AR: autosomal recessive  
AD: autosomal dominant

福嶋 義光編: 遺伝子カウンセリングハンドブック・P82-83を参考に作成



HPPは遺伝性疾患です。  
HPPと診断された患者さんがおられたら、必ず家族歴を確認してください。

# 遺伝形式と臨床症状の表現型の関係性は、まだよくわかっていません HPPは、いずれの遺伝形式であっても、 日常生活に支障を与えるような症状が現れる可能性があります<sup>50,51</sup>

## AR症例の臨床症状(成人の例)(海外症例)<sup>51</sup>

	AR症例①	AR症例②
歯の症状	2歳前に乳歯が早期脱落、乳歯の欠損	3歳時に乳歯が早期脱落
初発骨折時の年齢	18歳	12歳
HPP診断時の年齢	41歳	55歳
評価時の年齢	50歳	60歳
評価時点での骨折回数	19回	25回
評価時点でみられた その他の症状	 <b>骨格系障害</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨痛</li> </ul>  <b>その他の症状</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>異常歩行</li> <li>関節痛/関節腫脹</li> <li>QT延長症候群</li> <li>低カリウム血症</li> </ul>	 <b>骨格系障害</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨痛</li> </ul>  <b>その他の症状</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>異常歩行</li> <li>関節過可動性</li> <li>関節脱臼/関節痛</li> <li>筋肉痛/筋力低下</li> <li>手根管手術</li> <li>肺炎</li> </ul>

Mori M et al. Bone Rep. 2016;5:228-232.

## AD症例の臨床症状(成人の例)(海外症例)<sup>51</sup>

	AD症例①	AD症例②
歯の症状	永久歯が脱落、根管治療を要する膿瘍	3歳時に乳歯が早期脱落
初発骨折時の年齢	26歳	14歳
HPP診断時の年齢	53歳	23歳
評価時の年齢	70歳	58歳
評価時点での骨折回数	21回	7回
評価時点でみられた その他の症状	 <b>骨格系障害</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨折部の癒合遅延</li> <li>骨痛</li> </ul>  <b>その他の症状</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>摂食困難</li> </ul>	 <b>骨格系障害</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>頭部の形状異常</li> <li>骨痛</li> <li>外反膝</li> </ul>  <b>その他の症状</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>異常歩行</li> <li>言葉の遅れ</li> <li>筋肉痛/筋力低下</li> <li>関節痛/関節腫脹</li> </ul>

Mori M et al. Bone Rep. 2016;5:228-232.

# HPPの診断

## HPPは臨床症状、放射線学的所見及び生化学検査所見から診断されます

### HPPの診断基準<sup>34</sup>

#### 主症状

1. 骨石灰化障害  
骨単純X線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像
2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

#### 主検査所見

1. 血清ALP値が低い(年齢別の正常値に注意:各施設の年齢別正常値で判定するが、成長期の小児の血清ALP値が300IU/L未満\*(JSCC法における測定値。IFCC法測定値に換算すると105U/L未満)である場合は、本症を疑う必要がある)

#### 参考症状

1. ビタミンB<sub>6</sub>依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形

#### 参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇(尿中アミノ酸分析の項目にあり)
2. 血清ピロリン酸値の上昇
3. 乳児における高カルシウム血症

#### 遺伝学的検査

1. 確定診断、病型診断のために組織非特異型ALP(TNSALP)遺伝子検査を行うことが望ましい

#### 参考所見

1. 家族歴
2. 両親の血清ALP値の低下\*  
\*妊婦においては、胎盤由来のALPのためALP値が上昇する

#### 診断のカテゴリー

主症状1つ以上と血清ALP値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する(Definite)。指定難病においては、Definite例を対象とする。

低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究開発代表者大園恵一)  
【低ホスファターゼ症診療ガイドライン】2019, p6-7より改変

※JSCC測定値からIFCC測定値に換算する場合:0.35倍

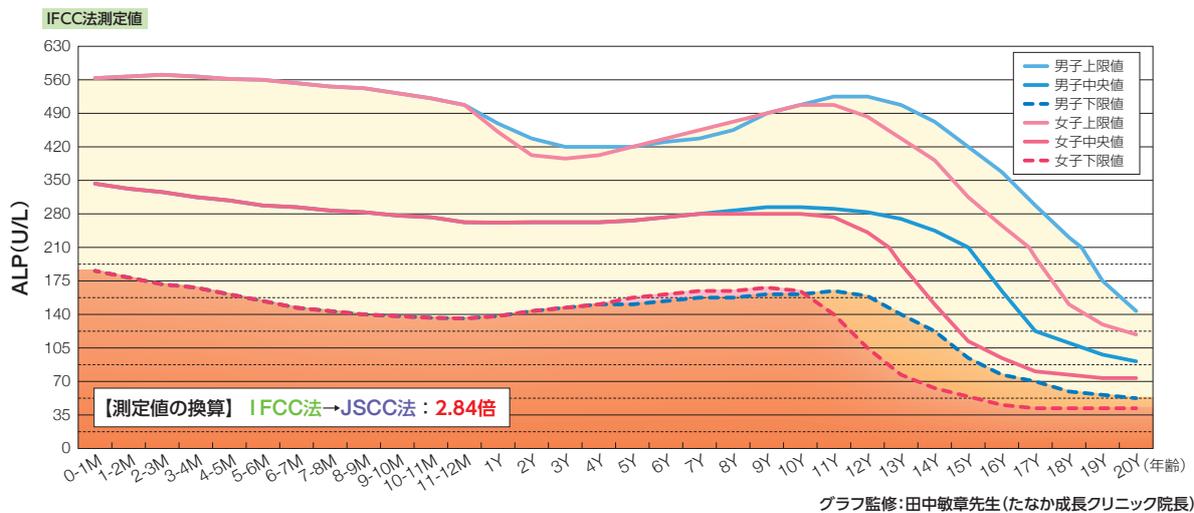
# 小児のALP活性の基準値は、成人よりも高いため注意が必要です

ALP活性の正常下限値は、成人よりも小児の方が高いとされています<sup>17,52,53</sup>

成人及び小児におけるアルカリホスファターゼ(ALP)正常下限値以下にご注意ください

**成人(男女)** IFCC法 : 38~113U/L JSCC法 : 106~322U/L (JCCLS共用基準範囲)<sup>61</sup>

**小児** 小児におけるALP年齢別・性別基準範囲の施設事例<sup>54</sup>



## ALP測定方法の変更<sup>61</sup>

2020年4月1日より、準備の整った施設からJSCC法からIFCC法へ変更されています

### ●変更の内容

旧測定法 : JSCC法 (JSCC : 日本臨床化学会)  
新測定法 : IFCC法 (IFCC : 国際臨床化学連合)

### ●変更の理由と利点

理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>従来のJSCC法では血液型がB、O型のうち約8割の人では、特に脂肪食後で偽高値が出現する場合があります</li> <li>胎盤型ALPの反応性が従来のJSCC法ではIFCC法に比べて低いという特徴があり、国際的な治療指針を利用する場合や治験データとしての利用に支障をきたしていました</li> </ul>
利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>疾患と無関係なALPの上昇が軽減し、肝・骨疾患の臨床的意義が向上します</li> <li>測定値を海外と共有化でき、国際的な治験や治療への参画時に利便性が向上します</li> </ul>

### ●変更時の留意点と換算方法

- ALP測定値は、JSCC法の約1/3となります
- 従来の測定値との比較には換算が必要です(換算には限界があります\*)  
JSCC法測定値からIFCC法測定値に換算する場合 : 0.35倍  
IFCC法測定値からJSCC法測定値に換算する場合 : 2.84倍

\* IFCC法への変更により血液型B、O型では小腸型ALPを含む検体で低め、妊婦では胎盤型ALPが増加し高めに測定されるため、JSCC法との換算には限界があります。



血清ALP活性値の低下は重要な所見ですが、年齢や性別に応じた基準値と比較することが重要です。

## 他の骨代謝性疾患とHPPを鑑別するためには「ALP低値」の確認が重要です。誤った診断は適切でない治療につながる可能性があります<sup>1,17</sup>

臨床検査値の評価で、HPPと下記の疾患は鑑別できます <sup>21,55,56</sup>				
	疾患			
	HPP	栄養性くる病	X連鎖性低リン血症性くる病	骨形成不全症
血清ALP <sup>21,55,56</sup>	↓	↑	↑	正常
血清PLP <sup>57</sup>	↑	—	↓	—
カルシウム <sup>1,21,55,56</sup>	↑または正常	↓	正常	正常
リン酸 <sup>17,21,55,56</sup>	↑または正常	↓	↓	正常
PTH(副甲状腺ホルモン) <sup>1,21,55,56,58</sup>	↓または正常	↑	↑または正常	正常
ビタミンD <sup>21,55,56</sup>	正常	↓	↓または正常	正常

- ・上記以外では、類似する疾患として、骨軟化症、骨石灰化障害を伴う軟骨異形成症、変形性関節症、骨量減少/骨粗鬆症、歯周疾患、低リン血症などがあげられます

誤った診断、診断の遅れによって適切でない治療が行われた場合、HPPの症状を悪化させる可能性があります<sup>1</sup>

誤って診断された疾患	治療	HPPへの影響
骨量減少/骨粗鬆症	ビスホスフォネート製剤	PPiの合成アナログであるため、HPPにおける骨石灰化障害を進行させる <sup>48</sup>
	ホルモン治療	HPPに直接的に影響しない
	RANKL阻害剤	HPPに直接的に影響しない
くる病/骨軟化症	高用量ビタミンD及びカルシウム製剤	HPPによる高カルシウム血症と高カルシウム尿症を悪化させる <sup>17</sup>
線維筋痛症	GABAアナログ製剤	HPPに直接的に影響しない <sup>1,21</sup>



「ALP低値」が認められる場合には、HPPを考慮した診断を行うことが重要です。

# HPP NATURAL HISTORY

## HPP患者さんの自然経過 (症例集積研究) (海外症例)<sup>51</sup>

成人のHPP患者さん9例のうち7例が、最初の臨床症状として乳歯の早期脱落を経験していました

症例	年齢/性別	早期の歯の症状	初発骨折時の年齢	骨折回数	その他の骨の症状	その他の疾病負荷	ALPL遺伝子変異	遺伝形式	HPPの家族歴	HPPと診断した専門医	診断時の年齢
1	35歳/男性	抜歯を必要とする乳歯の残存	骨折なし	0回	・慢性背部痛 ・骨痛	・慢性疲労 ・睡眠困難 ・関節痛	c.335_340dupACCGCC (p.Gly112_Thr113dup2)	AD	女兄弟及び姪が c.335_340dupACCGCC (p.Gly112_Thr113dup2)。父親及び、症状があるが確定診断されていない父方のおじがいる。	不明	33歳 (家族歴陽性による)
2	70歳/女性	歯科的愁訴なし	26歳	21回	・骨折部の癒合遅延 ・骨痛	・摂食困難	c.1328C>T(p.A443V)	AD	不明	リウマチ専門医	53歳
3	32歳/男性	乳歯脱落が生後8ヵ月で開始し、すべての乳歯が脱落	17歳	2回	—	・異常歩行	c.1133A>T(p.D378V)	AD	無症候の2歳の息子で家族性変異が確認されている。HPPと確定診断された母親、女兄弟、及び男兄弟がいる。また、症状があるが診断されていない母方のおばがいる。	内分泌専門医	3歳
4	58歳/女性	3歳で乳歯脱落	14歳	7回	・骨痛 ・頭蓋骨の形状異常 ・外反膝	・異常歩行 ・発語遅延 ・筋肉痛/筋力低下 ・関節痛/関節腫脹	c.1133A>T(p.D378V)	AD	姪は出生前にHPPと診断され、別の姪の息子がHPPと確定診断されている。	内分泌専門医	23歳 (家族歴陽性による)
5	62歳/女性	生後13ヵ月ですべての乳前歯が脱落	8歳	7回	・骨痛	・異常歩行	c.1133A>T(p.D378V)	AD	息子及びその娘がHPPと確定診断されている。	不明	53歳
6	63歳/女性	3歳で乳歯脱落	19歳	9回	・骨痛	・摂食困難/嚥下困難	c.526G>A(p.A176T) c.648+1G>A	AR	妹(症例7)がHPPと確定診断されている。	内分泌専門医	57歳
7	50歳/女性	2歳前に乳歯脱落と、乳歯の欠損	18歳	19回	・骨痛	・異常歩行 ・関節痛/関節腫脹 ・QT延長症候群 ・低カリウム血症	c.526G>A(p.A176T) c.648+1G>A	AR	姉(症例6)が全歯脱落、中足骨疲労骨折を経験している。	内分泌専門医	41歳
8	60歳/女性	3歳で乳歯脱落	12歳	25回	・骨痛	・異常歩行 ・関節過可動性 ・関節脱臼/関節痛 ・筋肉痛/筋力低下 ・手根管手術 ・肺炎	c.571G>A(p.E191K) c.661G>C(p.G221R)	AR	兄弟が歯の早期脱落を経験している。	内分泌専門医	55歳
9	59歳/女性	3~4歳で乳歯脱落	6歳	6回	・内反足 ・骨痛	・異常歩行 ・痛風	c.571G>A(p.E191K) c.1250A>G(p.N417S)	AR	不明	不明	4歳

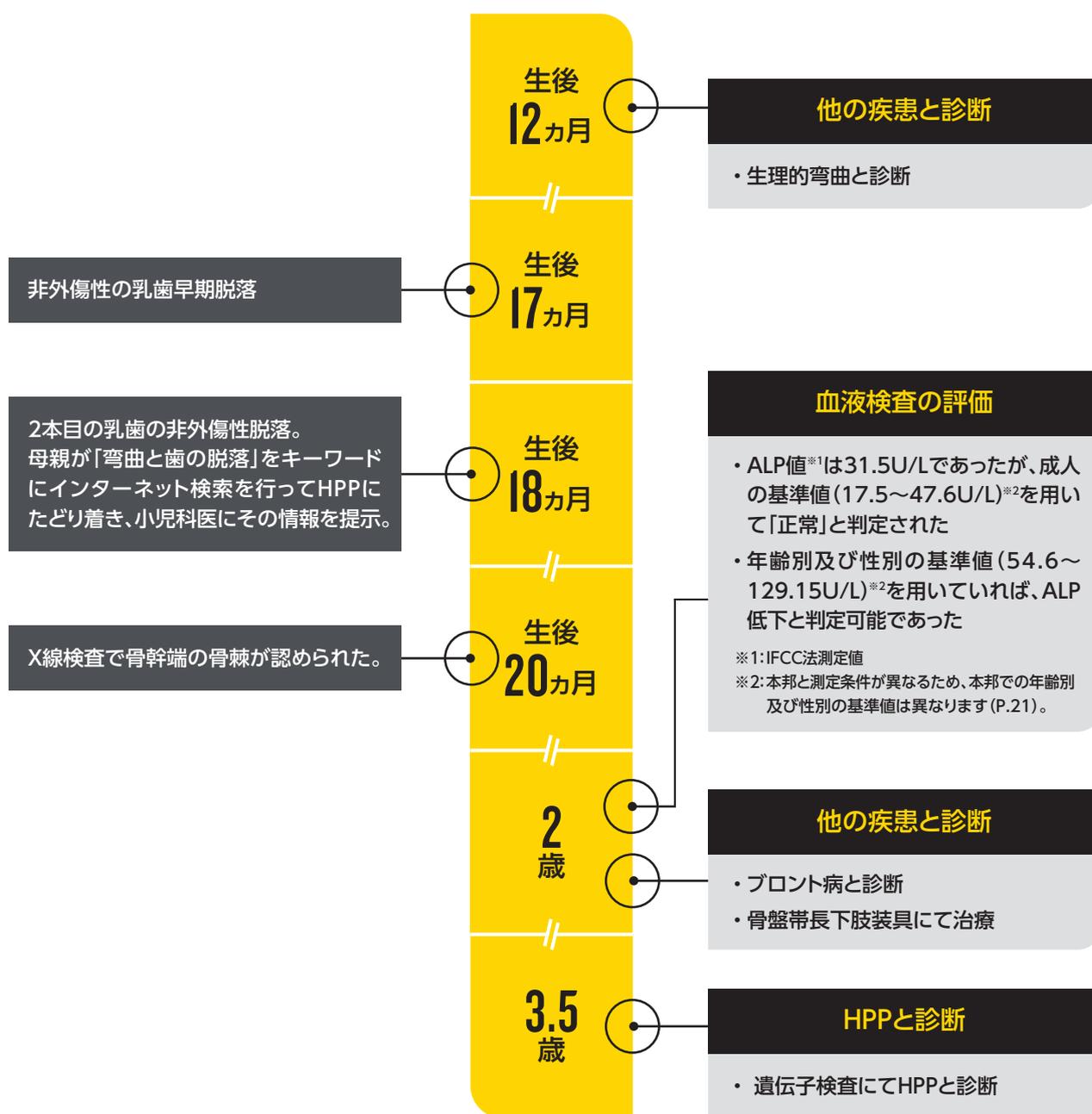
AD:常染色体顕性(優性)遺伝  
AR:常染色体潜性(劣性)遺伝

Mori M et al. Bone Rep. 2016;5:228-232.

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

## 診断が2年遅れたHPP男児の1例(海外症例)<sup>59</sup>

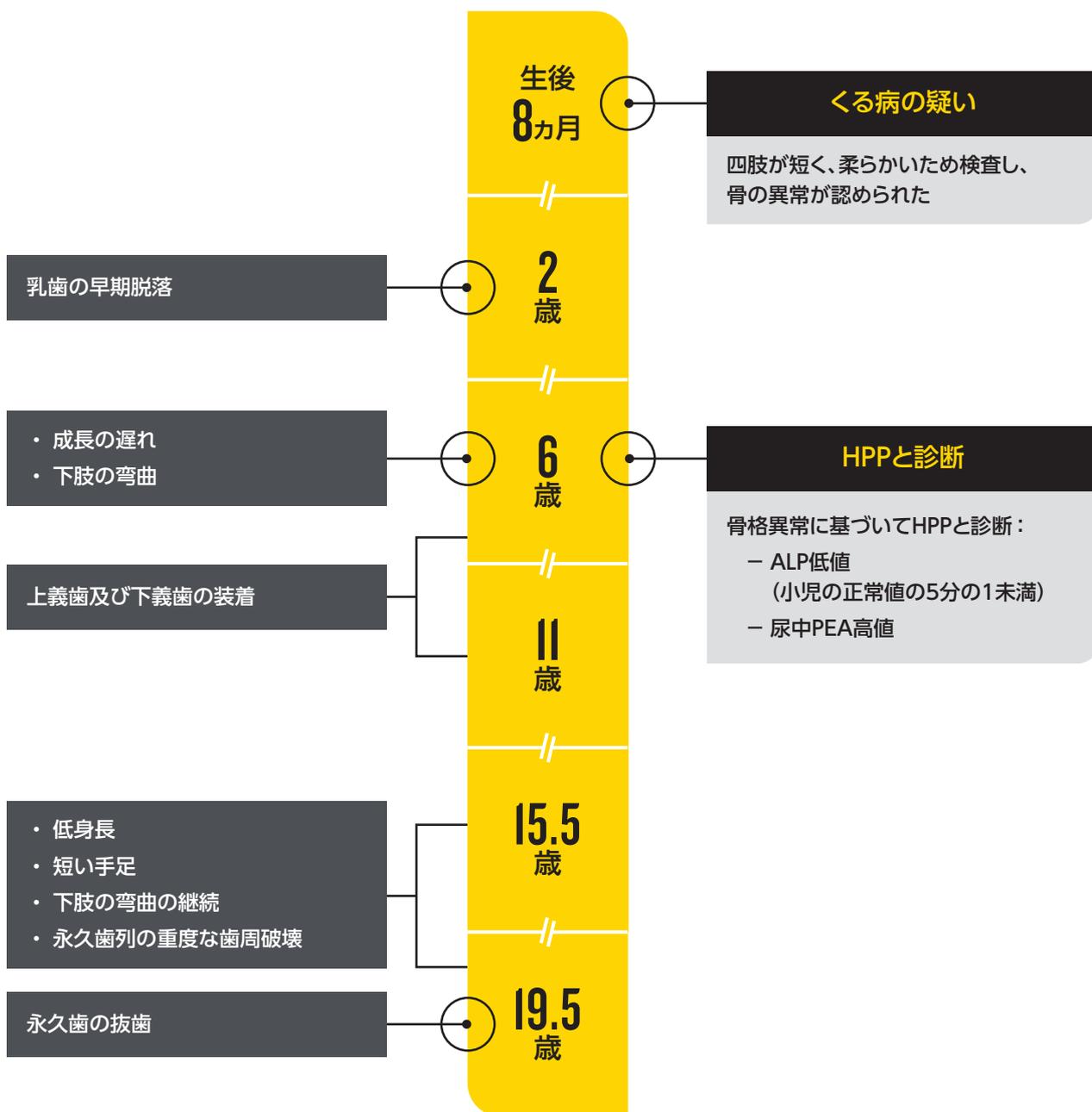
臨床、検査値及び画像上の特徴から正しい診断が行われず、HPPの診断が遅延しました



紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

## 発育遅延と骨格異常、歯の異常を呈した HPP男児の1例(国内症例)<sup>13</sup>

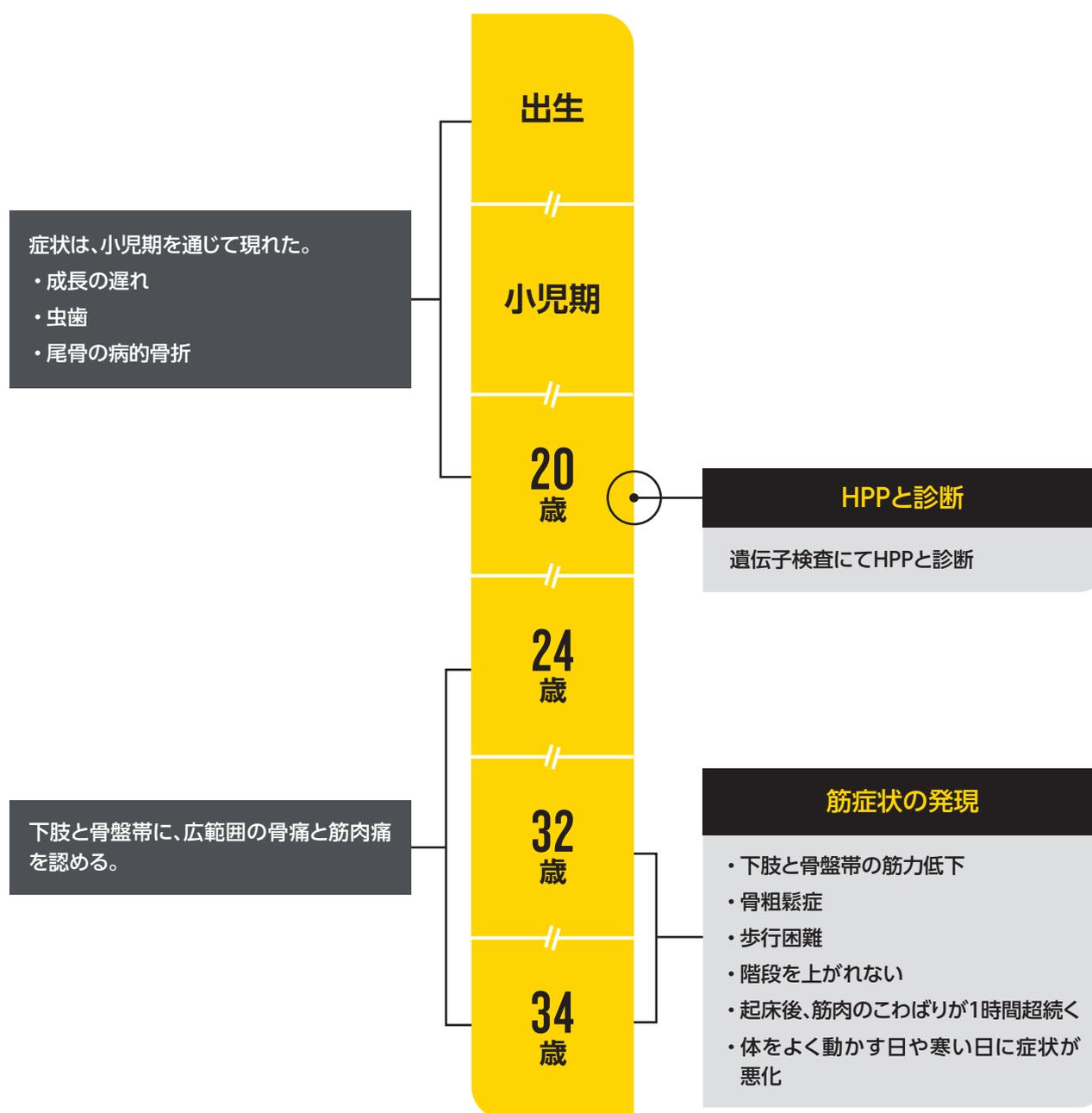
乳児期から小児期にかけて、HPPによる重度な歯科症状が認められました



紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

## HPPによる疼痛、筋力低下などの全身症状の悪化を 経験した成人女性の1例(海外症例)<sup>60</sup>

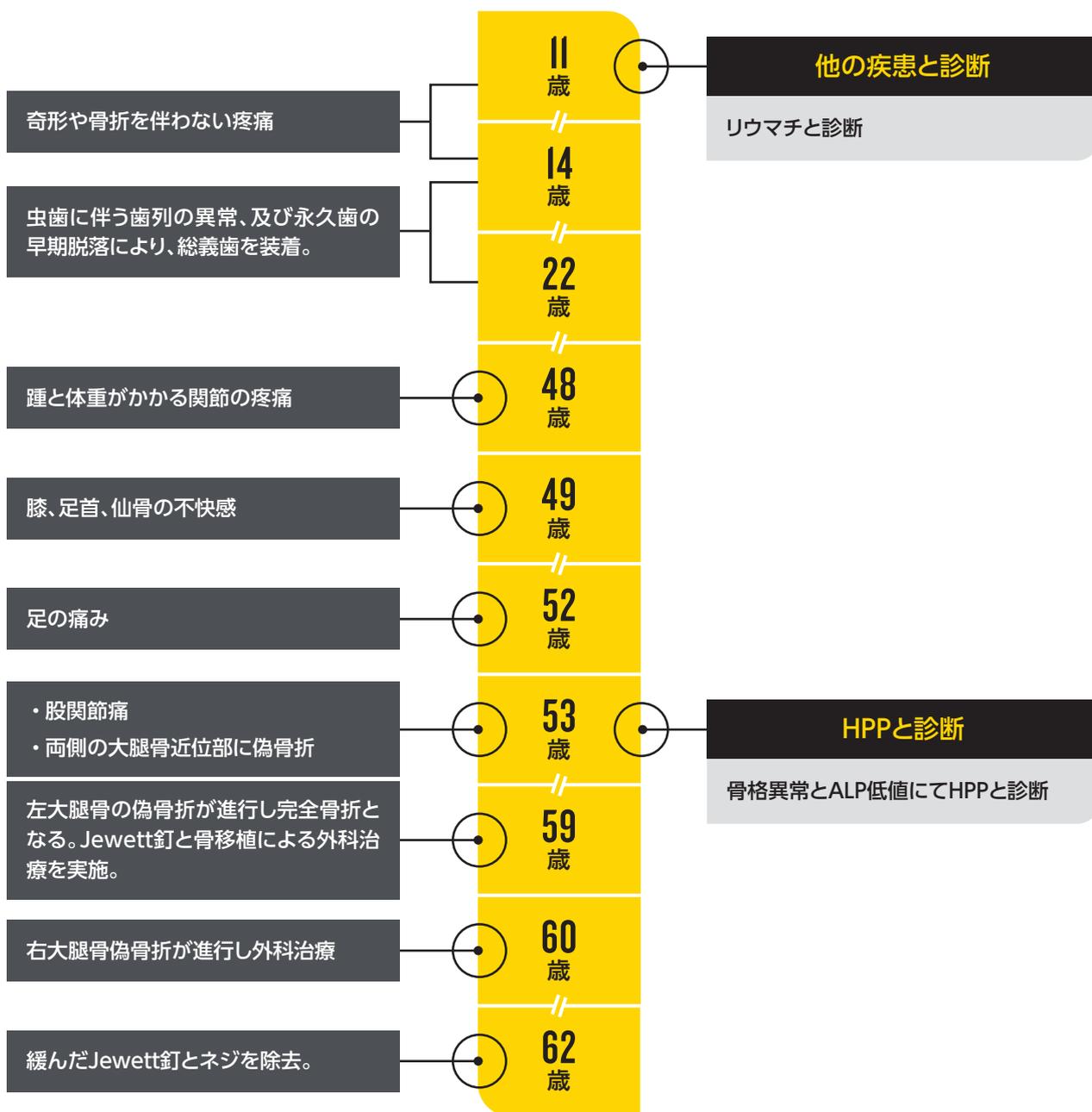
成人期に入ってから10年間、骨痛及び筋肉痛が継続しました



紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

# HPPによる疼痛、運動機能障害の悪化を経験した成人女性の1例(海外症例)<sup>6</sup>

小児期では疼痛や歯科症状が現れ、成人期から骨格障害が認められました



紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

## HPPにより腎機能障害を発症した成人女性の1例(海外症例)<sup>3</sup>

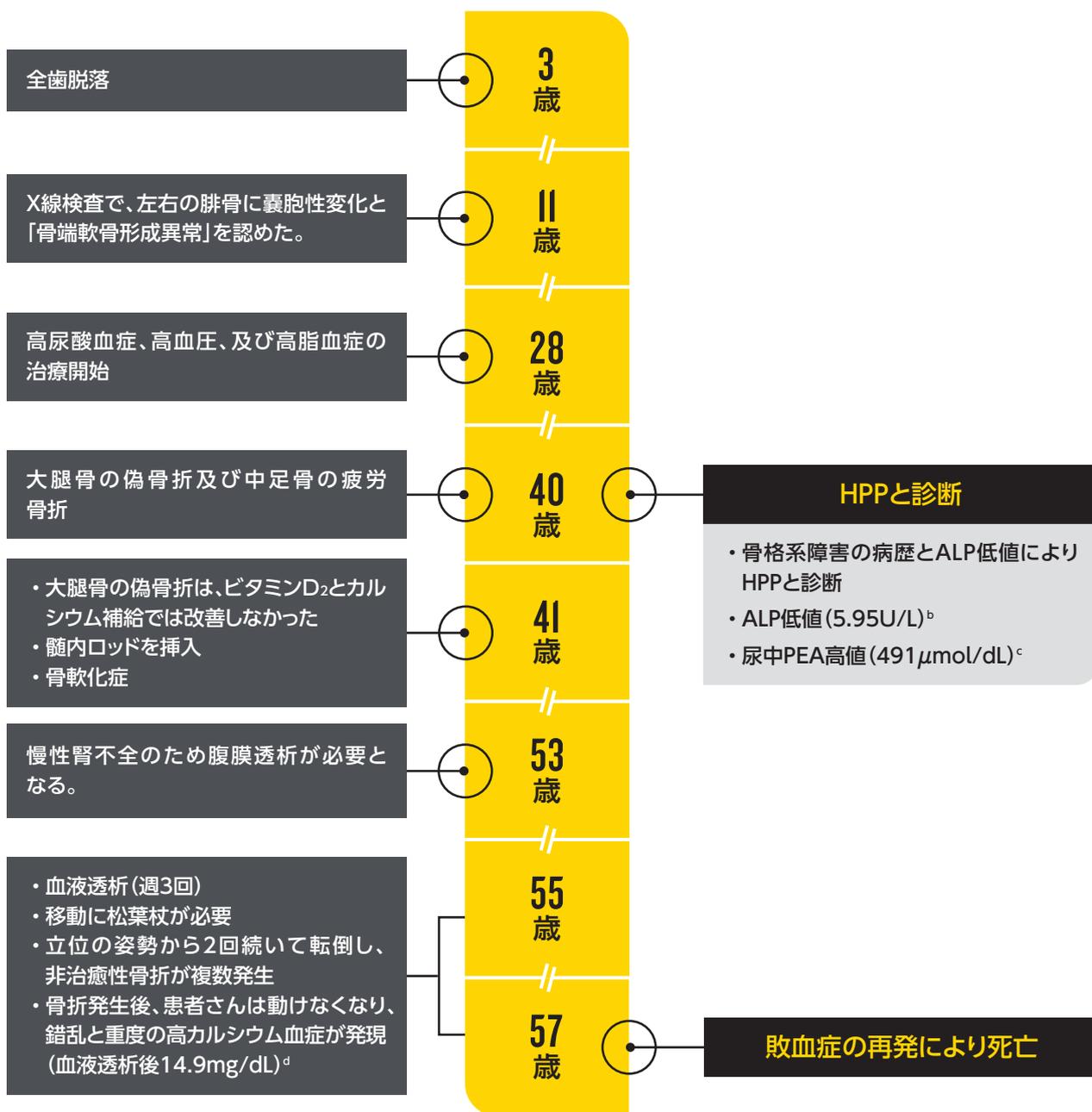
乳児期からHPPによる重度な症状を経験し、成人期に全身性症状が悪化して腎不全により死亡しました



紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

# HPPによる慢性腎不全を発症した成人男性の1例(海外症例)<sup>23</sup>

## 慢性腎不全が現れ、骨折発生後、重度な高カルシウム血症を発症しました



<sup>b</sup>この症例報告において、検査室が用いたALPの正常範囲は9.8~30.8U/Lでした(IFCC法測定値)。基準範囲は検査室間で異なります。<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>：本邦と測定条件が異なるため、本邦での年齢別及び性別の基準値は異なります(P.21)。

<sup>c</sup>この症例報告において、検査室が用いたPEAの正常範囲は26~101 $\mu$ mol/dLでした。基準範囲は検査室間で異なります。

<sup>d</sup>この症例報告において、検査室が用いたカルシウムの正常範囲は8.6~10.3mg/dLでした。基準範囲は検査室間で異なります。

## Reference

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(Suppl 2):380-388.
2. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone.* 2007;40(6):1655-1661.
3. Eade AWT, Swannell AJ, Williamson N. Pyrophosphate arthropathy in hypophosphatasia. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(2):164-170.
4. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S25-33.
5. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, et al. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 1990;65(1):130-131.
6. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy: Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med.* 1982;72(4):631-641.
7. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, et al. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine.* 1984;63(1):12-24.
8. 社内資料 (ENB-011-10 試験) 承認時評価資料
9. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology.* Vol 2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.
10. Greenberg CR, Taylor CLD, Haworth JC, et al. A homoallelic Gly317 → Asp mutation in *ALPL* causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian Mennonites. *Genomics.* 1993;17(1):215-217.
11. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, et al. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:6. <http://www.ordj.com/content/4/1/6>. Published February 21, 2009. Accessed July 1, 2021.
12. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res.* 2014;93(Suppl 7):75-195.
13. Watanabe H, Umeda M, Seki T, et al. Clinical and laboratory studies of severe periodontal disease in an adolescent associated with hypophosphatasia. A case report. *J Periodontol.* 1993;64(3):174-180.
14. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-913.
15. Beck C, Morbach H, Wirth C, et al. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int.* 2011;31(10):1315-1320.
16. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia—a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2667-2675.
17. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>. Published November 20, 2007. Updated February 4, 2016. Accessed July 1, 2021.
18. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(7):981-990.
19. Gagnon C, Sims NA, Mumm S, et al. Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1007-1012.
20. Schalin-Jääntti C, Mornet E, Lamminen A, et al. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5174-5179.
21. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, et al. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):e43-46.
22. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, et al, eds. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease.* London, UK: Academic Press; 2013:337-360.
23. Whyte MP, Leelawattana R, Reinus WR, et al. Acute severe hypercalcemia after traumatic fractures and immobilization in hypophosphatasia complicated by chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4606-4612.
24. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr Pathol.* 1988;8(5):483-493.
25. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(2):217-223.
26. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85971.
27. Chuck AJ, Patrick MG, Hamilton E, et al. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(7):571-576.
28. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190-200.
29. Taketani T, Onigata K, Kobayashi H, et al. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child.* 2014;99(3):211-215.
30. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, et al. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism.* 2016; 65(10):1522-30.
31. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):4-12.
32. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol 4. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:5313-5329.

33. Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2):230-234.
34. 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班（研究開発代表者大藺恵一）作成：低ホスファターゼ症診療ガイドライン。2019
35. Kishinani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4-17.
36. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR, et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr.* 2019;209:116-124.e4.
37. Rodriguez E, Bober MB, Davey L, et al. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(9):917-922.
38. Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH, et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4) :624-636.
39. Failure to thrive. MedlinePlus website. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000991.htm>. Updated July 10, 2015. Accessed June 8, 2016.
40. Stephens MB, Gentry BC, Michener MD, et al. Clinical inquiries. What is the clinical workup for failure to thrive? *J Fam Pract.* 2008;57(4):264-266.
41. Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398-416.
42. Moulin P, Vaysse F, Bieth E, et al. Hypophosphatasia may lead to bone fragility: don't miss it. *Eur J Pediatr.* 2009;168(7):783-788.
43. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(1):22-28.
44. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):373-378.
45. Weaver CM. Osteoporosis: the early years. In: Coulston AM, Boushey CJ, eds. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease.* 2nd ed. Burlington, Mass: Elsevier Academic Press; 2008:833-851.
46. 大川玲奈ほか：日本歯科医師会雑誌。2020；73(3):34-43.
47. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. for PTC124-GD-007-DMD Study Group. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):357-368.
48. Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP, et al. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):987-994.
49. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1726-1737.
50. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85971.
51. Mori M, DeArme SL, Weber TJ, et al. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? - Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. *Bone Rep.* 2016;5:228-232.
52. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854-868.
53. Architect cSystems/Aeroset System alkaline phosphatase assay [package insert]. Abbott Park, IL: Abbott Laboratories; 2007.
54. 田中敏章ほか：日本小児科学会雑誌。2008；112(7):1117-1132.
55. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, et al. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician.* 2006;74(4):619-626.
56. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388.
57. Reynolds RD, Lorenc RS, Wicczorek E, et al. Extremely low serum pyridoxal 5'-phosphate in children with familial hypophosphatemic rickets. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(3):698-701.
58. Tournis ST, Giannikou PV, Paspatis IN, et al. Co-existence of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) and primary hyperparathyroidism: case report and review of the literature. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5(2):150-154.
59. Madson KL, Mack KE, Zika S, et al. Hypophosphatasia: a series of diagnosis missteps. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2012;51(1):e16.
60. Silva I, Castelão W, Mateus M, et al. Childhood hypophosphatasia with myopathy: clinical report with recent update. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(1):92-96.
61. 日本臨床化学会 酵素・試薬専門委員会、ALP・LD 測定法変更について 医療従事者向け。 <http://jscc-jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf> (最終アクセス 2021.07.01)

HPPはあらゆる年齢で発症する可能性があります  
HPPが疑われる患者さんにおいては、年齢別・  
性別基準値を参考にALP低値を来していないか  
確認を行うことが重要です

小児型HPPで認められる代表的な症状

歯根を残した乳歯早期脱落\*1

筋骨格系症状\*1

骨格の変形\*1

原因不明の疼痛\*2

低身長 of 病歴\*1

下肢の彎曲\*1

疲労感\*3



ALP  
低値

\*1 Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(Suppl2):380-388.

\*2 Whyte MP, et al. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85971.

\*3 Martos-Moreno GA, et al. *Horm Res Paediatr.* 2023. doi: 10.1159/000531865. [Online ahead of print]