

えいちぴーぴー
低ホスファターゼ症(HPP)の
患者さんにご家族のために



監修:大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 教授 大藪 恵一 先生

医療関係者向け解説 引用一覧

■ P.3/HPPの症状、P.6/HPPの症状③ 頭部

1. Rockman-Greenberg C.: *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2): 380-388.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP et al. eds. *Principles of Bone Biology.* Vol 1. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008: 1573-1598.
3. Baumgartner-Sigl S et al.: *Bone.* 2007; 40: 1655-1661.
4. Collmann H et al.: *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 217-223.
5. Mohn A et al.: *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46.
6. Balasubramaniam S et al.: *J Inherit Metab Dis.* 2010; Suppl 3: S25-33.
7. Data on file, Alexion Pharmaceuticals.
8. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol 4. 8th ed.; 2001: 5313-5329.
9. Whyte MP.: Poster Session presented at the meeting of the ECTS, Stockholm, Sweden.
10. Chuck AJ et al.: *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 571-576.
11. Anderson HC et al.: *Am J Pathol.* 1997; 151: 1555-1561.
12. Bliuc D et al.: *JAMA.* 2009; 301: 513-521.
13. Plecko B & Stöckler S.: *Can J Neurol Sci.* 2009; 36(Suppl 2): S73-77.

■ P.4/HPPの症状① 骨

1. Mornet E & Nunes ME.: Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird T D, Dolan CR, Stephen K, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. Published November 20, 2007. Updated August 5, 2010. Accessed June 26, 2015.
2. Mohn A et al.: *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46.
3. Sutton RA et al. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 987-994.

■ P.5/HPPの症状② 呼吸器

1. Rockman-Greenberg C.: *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2): 380-388.
2. Whyte MP.: Hypophosphatasia. In: Thakker RV et al. eds. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease.* New York, NY: Elsevier. Chap 22.
3. Chodirker BN et al.: *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 280-285.

■ P.7/HPPの症状④ 歯

1. Okawa R et al.: *Ped Dent J.* 2012; 22: 155-162.

■ P.12/HPPの診断

1. Mohn A et al.: *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46.
2. Sutton RA et al.: *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 987-994.
3. Rockman-Greenberg C.: *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2): 380-388.
4. Mornet E & Nunes ME.: Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird T D, Dolan CR, Stephen K, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993.

5. Baumgartner-Sigl S et al.: *Bone.* 2007; 40: 1655-1661.
6. Balasubramaniam S et al.: *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: S25-33.
7. Seshia SS et al.: *Arch Dis Child.* 1990; 65: 130-131.
8. Whyte MP et al.: *Am J Med.* 1982; 72: 631-641.
9. Whyte MP.: *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1192: 190-200.
10. van den Bos T et al.: *J Dent Res.* 2005; 84: 1021-1025.
11. Mornet E. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 113-127.
12. Reibel A et al.: *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 6.
13. Beck C et al.: *Rheumatol Int.* 2011; 31: 1315-1320.
14. Whyte MP et al.: *N Engl J Med.* 2012; 366: 904-913.
15. Coe JD et al.: *J Bone Joint Surg Am.* 1986; 68: 981-990.
16. Gagnon C et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1007-1012.
17. Schalin-Jantti C et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5174-5179.
18. Silver MM et al.: *Pediatr Pathol.* 1988; 8: 483-493.
19. Collmann H et al.: *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 217-223.
20. Taketani T et al.: *Arch Dis Child.* 2014; 99: 211-215.
21. Data on file, Alexion Pharmaceuticals.
22. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol 4. 8th ed.; 2001: 5313-5329.
23. Chuck AJ et al.: *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 571-576.
24. Barvencik F et al.: *Osteoporos Int.* 2011; 22: 2667-2675.
25. Whyte MP et al.: *J Clin Invest.* 1985; 76: 752-756.
26. Reynolds RD et al.: *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 698-701.
27. Carpenter TO et al.: *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1381-1388.
28. Tournis ST et al.: *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005; 5: 150-154.
29. Nield LS et al. *Am Fam Physician.* 2006; 74: 619-626.

■ P.13/ALP値を確認してみましょう。

1. 田中敏章ほか: *日本小児科学会雑誌.* 112:1117-1132, 2008.

■ P.14/HPPの治療法

1. Mornet E & Nunes ME.: Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird T D, Dolan CR, Stephen K, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. Published November 20, 2007. Updated August 5, 2010. Accessed June 26, 2015.
2. Mohn A et al.: *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46.
3. Sutton RA et al. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 987-994.

■ P.18/生後1日目から酵素補充療法を始めたHPP患者さんの例

1. Okazaki Y et al.: *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 433-437.

HPPの患者さんとご家族のために

HPPについて

1. どうしてHPPになるのですか？
2. HPPはタイプ(型)にわけられますか？
3. どのような症状がありますか？
4. HPPの症状① 骨
5. HPPの症状② 呼吸器
6. HPPの症状③ 頭部、脳
7. HPPの症状④ 歯
8. HPPの症状⑤ 筋肉、関節、腎臓
9. HPP患者さんの日常生活
10. どうしてALPの働きが悪くなったり、なくなったりするのですか？
11. HPPの遺伝について教えてください。
12. どうやって診断するのですか？
13. ALP値を確認してみましょう。

HPPの治療

14. 治療法はありますか？
15. 対症療法について教えてください。
16. 酵素補充療法について教えてください。
17. 酵素補充療法の副作用は？
18. 生後すぐに、酵素補充療法をおこなった場合、どのような効果が期待できますか？

最後に

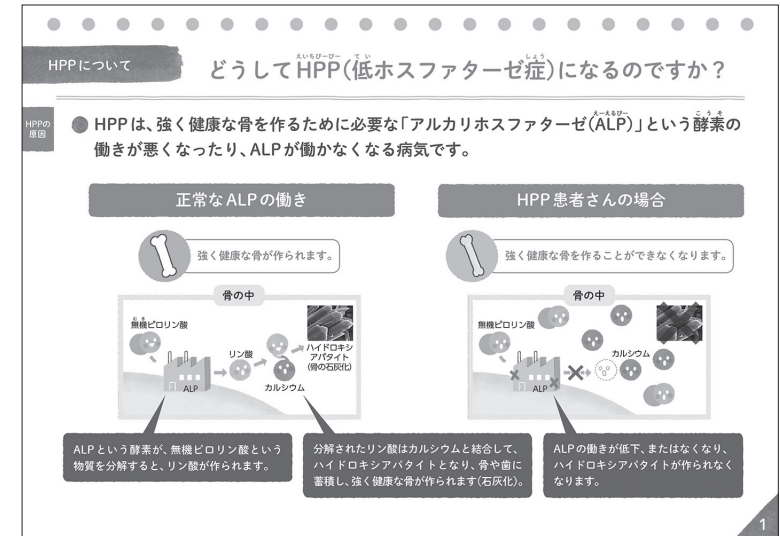
19. 医療費の助成について教えてください。
20. HPPと向き合うために。
21. HPPについてもっと知りたい。

【HPPはどんな病気か】

- HPPは、強く健康な骨を作るために必要な「アルカリホスファターゼ(ALP)」という酵素の働きが悪くなったり(活性低下)、働かなくなったり(消失)するために起こる病気です。

【ALPの働きと骨形成】

- ALPの働きが正常な人では、骨の中にある「無機ピロリン酸(PPi)」という物質が、ALPによって、「リン酸(Pi)」に分解されます。
- 分解された「リン酸」が、「カルシウム」と結合することで、「ハイドロキシアパタイト」と呼ばれる固い結晶ができ、強く健康な骨が作られます(これを「骨の石灰化」と呼びます)。
- HPPでは、ALPの働きが悪くなったり、働かなくなったりするため、無機ピロリン酸が分解されず、リン酸が作られません。そのため、カルシウムがリン酸とくっつくことができず、強く健康な骨を作ることができなくなってしまいます。
- 骨への影響だけではなく、HPPでは、ALPが働かないことで、体のあちこちに「無機ピロリン酸」や「カルシウム」がたまってしまいます。そのため、全身のさまざまな場所に症状がでることがあります。



memo

- ALPの基質にはPPiのほか、ピリドキサーール5'-リン酸(PLPまたはビタミンB₆)やホスフォエタノールアミン(PEA)もあります。患者さんに主要な骨症状をわかりやすくお伝えするために、ここではPPiのみを取り上げて説明しています。
- 無機ピロリン酸は、ハイドロキシアパタイトの形成を抑える作用があり、ALPによる分解でこの抑制作用がなくなります。

どうしてHPP(低ホスファターゼ症)になるのですか？

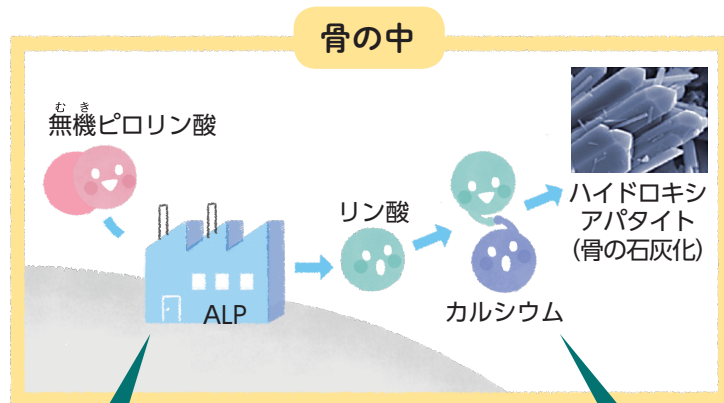
HPPの
原因

- HPPは、強く健康な骨を作るために必要な「アルカリホスファターゼ(ALP)」という酵素の働きが悪くなったり、ALPが働かなくなる病気です。

正常なALPの働き



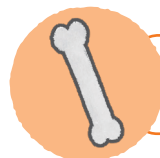
強く健康な骨が作られます。



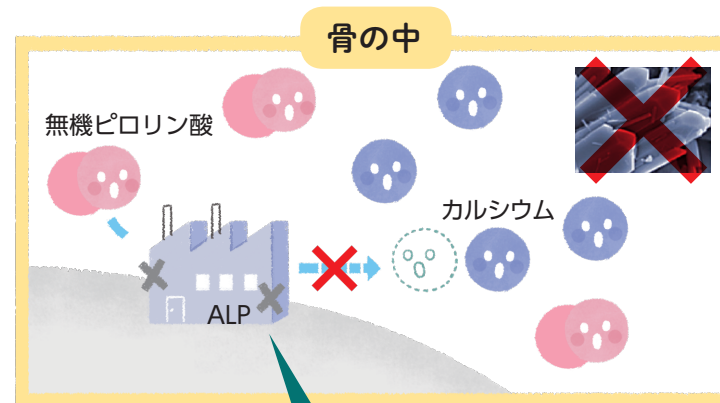
ALPという酵素が、無機ピロリン酸という物質を分解すると、リン酸が作られます。

分解されたリン酸はカルシウムと結合して、ハイドロキシアパタイトとなり、骨や歯に蓄積し、強く健康な骨が作られます(石灰化)。

HPP患者さんの場合



強く健康な骨を作ることができなくなります。



ALPの働きが低下、またはなくなり、ハイドロキシアパタイトが作られなくなります。

【病型について】

- HPPの症状は、おなかの中にいるときからでる人もいれば、大人になってからでる人もいて、さまざまですが、症状がでる時期や症状で、5つのタイプ(病型)にわけることができます。

病型	特徴
周産期型 HPP	お母さんのおなかの中にいるときに骨の異常がみつかって診断されたり、生まれたときに診断されます。
乳児型 HPP	生後6ヵ月までに症状がでます。
小児型 HPP	生後6ヵ月～18歳までに症状がでます。
成人型 HPP	18歳を過ぎてから症状がでます。
歯限局型 HPP	歯に症状がでます(1～4歳までに乳歯が抜けます)。歯以外にも症状がでてくることがあるため、経過観察が重要です。

- 同じタイプ(病型)でも、症状や症状の程度は一人ひとり違います。

HPPについて HPPはタイプ(型)にわけられますか？

● 症状がでる時期や症状で、5つのタイプ(型)にわけられます。

① 周産期型 HPP

✓ おなかの中にいるときや生まれたときにみつかるところ



② 乳児型 HPP

✓ 生後6ヵ月までに症状がでるところ



③ 小児型 HPP

✓ 生後6ヵ月～18歳までに症状がでるところ



④ 成人型 HPP

✓ 18歳を過ぎてから症状がでるところ



⑤ 歯限局型 HPP

✓ 歯に症状がでる* (1～4歳までに乳歯が抜ける)



*歯以外に症状がでてくることがあるため、経過観察が重要です。

同じタイプ(型)でも、症状や症状の程度は一人ひとり違います。

タイプ(病型)

memo

■ 国内で報告されたHPPの病型(52例)

臨床病型	例 (%)
周産期重症型 (生後1ヵ月以内の呼吸不全あり)	21 (40)
周産期良性型 (生後1ヵ月以内の呼吸不全なし)	14 (27)
乳児型	5 (10)
小児型	9 (17)
歯限局型	3 (6)

【試験デザイン】後ろ向き非介入観察研究

【対象と方法】1999～2010年に出生した小児HPP患者の罹患率を確認するため、全国500以上の小児医療施設(95%)に質問票を郵送して調査した(回収率70%)。

Taketani T et al.: Arch Dis Child. 2014; 99: 211-215. より参照

- 一般的に、症状がでる時期(発症時期)が早いほど重症とされており、周産期型、乳児型では、生命に危険が及ぶことがあります。

HPPはタイプ(型)にわけられますか？

HPPの
原因

タイプ
(病型)

● 症状がでる時期や症状で、5つのタイプ(型)にわけられます。

①^{しゅうさん きがた}周産期型 HPP

✓おなかの中にいるときや
生まれたときにみつか



②乳児型 HPP

✓生後6カ月までに
症状がでる



③小児型 HPP

✓生後6カ月～
18歳までに
症状がでる



④成人型 HPP

✓18歳を過ぎてから
症状がでる



⑤^{はげんきよくがた}歯限局型 HPP

✓歯に症状がでる*
(1～4歳までに乳歯が抜ける)



※歯以外に症状がでてくることもある
ため、経過観察が重要です。

同じタイプ(型)でも、症状や症状の程度は一人ひとり違います。

【症状があらわれる部位】

- HPPは、石灰化が最も関連する「骨」や「歯」を中心に、呼吸器、頭部(骨、脳)、筋肉や関節、腎臓など、全身にさまざまな症状があらわれます。
※それぞれの症状については、P.4~8をご参照ください。

【症状の発現とこどもの成長】

- こどもの場合、身長、体重などの成長や、ハイハイ、立ち上がりや歩き始めなどの発達が遅れることがあります。
- こどもや成人の患者さんでは、全身の症状によっては、走ったり、階段の上り下り、物を運んだり、着替えるなど、日常生活動作が難しくなることがあります。
- これらの症状があらわれる年齢や症状の種類、症状の程度は一人ひとり違います。

HPPについて どのような症状がありますか？

● 「骨」や「歯」を中心に、全身にさまざまな症状[※]があらわれます。

成長・発達にかかわる症状

日常生活の動作にかかわる症状

※それぞれの症状については、4~8ページをご参照ください。

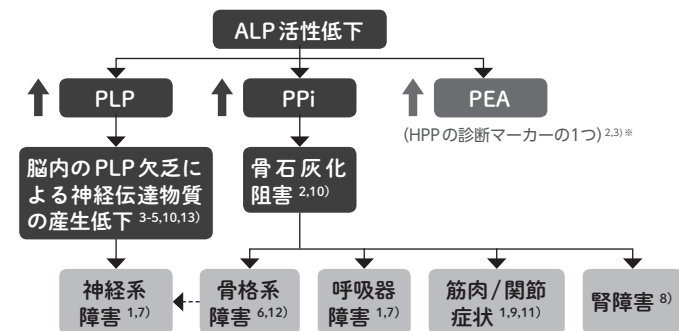
● 症状があらわれる年齢や症状の種類、症状の程度は一人ひとり違います。

memo

■ HPPにみられる症状(病型別)

病型	主な症状
周産期型HPP	手足の骨が短い、曲がっている、ろっ骨が細く短く、肺を守る役割をする胸郭が狭い、呼吸障害、けいれん など
乳児型HPP	骨の原料となるカルシウムが正常に使われないために起こる高カルシウム血症や高カルシウム尿症、けいれん、呼吸障害、成長不良
小児型HPP	4歳までに乳歯が抜ける、くる病様の骨の症状、歩行困難、低身長、骨がもろく、骨折や痛み、筋肉痛や関節痛 など
成人型HPP	痛み、歩行困難、骨折
歯限局型HPP	1~4歳で乳歯が抜ける

■ ALP活性低下による基質の上昇と骨や全身への影響¹⁻¹³⁾



※ PEA 高値はHPPの診断マーカーとなっているが、病理学的意義はまだ十分に解明されていない。

どのような症状がありますか？

HPPの
原因

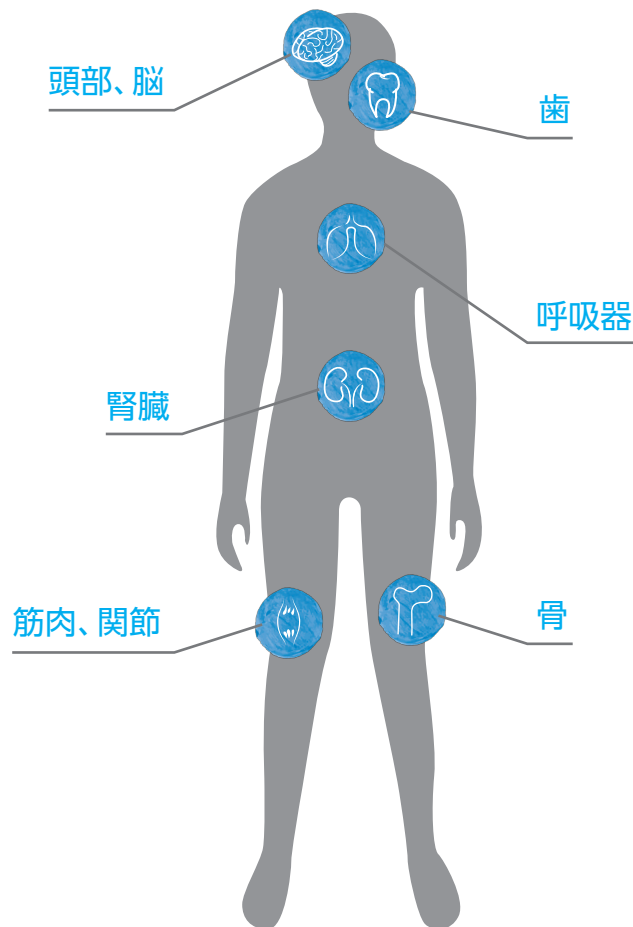
タイプ
(病型)

HPPの
症状

● 「骨」や「歯」を中心に、全身にさまざまな症状※があらわれます。



成長・発達に
かかわる症状



日常生活の動作に
かかわる症状

※それぞれの症状については、
4～8ページをご参照ください

● 症状があらわれる年齢や症状の種類、症状の程度は一人ひとり違います。

【症状のするタイミング】

- 骨の症状はすべての年齢でありますが、胎児超音波検査などにより、おなかの中にいるときにわかることもあります。
- 周産期型HPPでは、おなかの中の赤ちゃんの腕や足の骨が短かったり、曲がっていたりすることがあります。

【症状のでかた】

- HPPでは、“くる病”と似たような症状がでます。

[くる病とは]

- ✓ 骨を作るために必要なビタミンDやカルシウム、リンが不足して、骨の中に、柔らかい骨のような石灰化していない部分(類骨)が増えてしまうこどもの病気です。この場合は、ALPが高値となります。
- ✓ 強く健康な骨が作られないために、腕や太ももの骨(大腿骨)が曲がったり、骨の痛みが長く続いたり、骨がもろくなってしまいうために、簡単に折れてしまうことがあります。

【症状の影響】

- これらの症状が長く続くと、ハイハイや立ち上がり、歩き始めが遅れたり、同年代に比べて体重が少ない、身長が低いなど、発達や成長の遅れがみられたり、歩く、走る、階段の上り下り、物を持つ・運ぶなど、日常生活の動作が難しくなることがあります。
- 症状の程度によっては、車いすや歩行器を使うなど、日常生活における補助が必要となる場合があります。

HPPについて HPPの症状① 骨

● 骨の症状は、どの年齢でもみられる可能性が高い症状です。
※おなかの中にいるときにわかることもあります。

● “くる病”のような症状(くる病様症状)がみられます。

くる病とは?
骨の成長に必要なビタミンDやカルシウム、リンが不足して、骨がやわらかくなったり、手足の骨が曲がって成長したり、発育が遅れるこどもの病気のこと。

■ おなかの中の赤ちゃんの骨が短い、曲がっている
■ 腕や太ももの骨(大腿骨)が曲がっている
■ 骨の痛みが続く
■ 骨が簡単に折れやすく、なおりにくい

● 骨の症状は、成長や運動機能に影響を及ぼすことがあります。

■ 発達や成長が遅れる
(ハイハイ・立ち上がり・歩行開始の遅れ、低身長・低体重)

■ 日常生活の動作が難しくなる
(歩く、走る、階段の上り下り、物を持つ・運ぶなど)

日常生活で補助が必要となることもあります。

4

memo

- くる病の治療: 一般に、ビタミンDやカルシウムが投与されますが、HPPの“くる病様症状”では、ビタミンDやカルシウムを投与すると、症状は改善せず、悪化することもあります¹⁻³⁾。
- くる病は、大人になって発症する場合は“骨軟化症”と呼ばれます。
- 周産期型HPPでは、先天性の長管骨の短縮、彎曲がみられ、重症の骨系統疾患(タナトフォリック骨異形成症や骨形成不全症(OI))などとの鑑別も必要になります。

HPPの症状① 骨



HPPの
原因

タイプ
(病型)

HPPの
症状

● 骨の症状は、どの年齢でもみられる可能性が高い症状です。

※おなかの中にいるときにわかることもあります。

● “くる病”のような症状(くる病様^{びょうよう}症状)がみられます。

- おなかの中の赤ちゃんの骨が短い、曲がっている
- 腕や太ももの骨(大腿骨^{だいたいこつ})が曲がっている
- 骨の痛みが続く
- 骨が簡単に折れやすく、なおりにくい

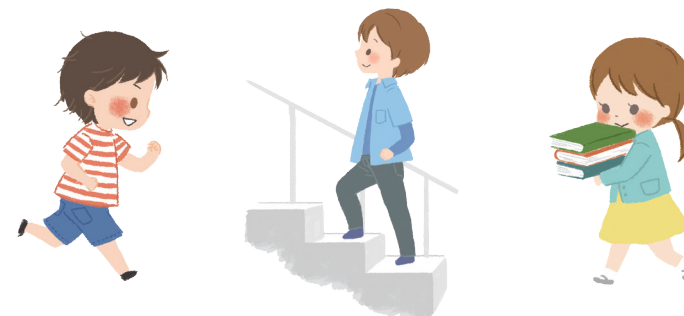
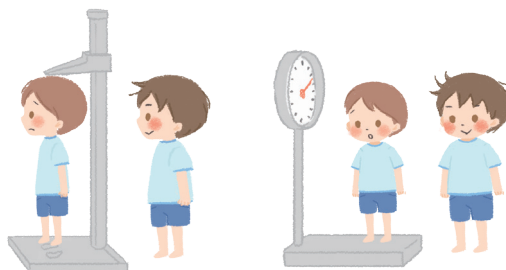


くる病とは？

骨の成長に必要なビタミンDやカルシウム、リンが不足して、骨がやわらかくなったり、手足の骨が曲がって成長したり、発育が遅れるこどもの病気のこと。

● 骨の症状は、成長や運動機能に影響を及ぼすことがあります。

- 発達や成長が遅れる
(ハイハイ・立ち上がり・歩行開始の遅れ、低身長・低体重)
- 日常生活の動作が難しくなる
(歩く、走る、階段の上り下り、物を持つ・運ぶなど)



日常生活で補助が必要となることもあります。

【症状のするタイミング】

- 呼吸器の症状は、生まれてすぐ～生後6カ月までにみられます(周産期型、乳児型)。

【症状のでかた】

- HPPでは、成長の過程で、強く健康な骨が作られないために、肋骨が正常に成長せず、肺をつつむ胸の骨(胸郭)が小さくなったり、変形することがあります。そのため、肺が正常に成長できず、肺の働きが悪くなることがあります。

【症状の影響】

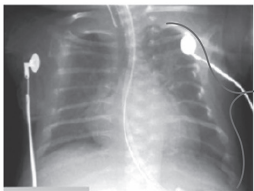
- 肺が正常に成長できないと、うまく呼吸ができなかったり(呼吸困難)、肺炎を起こしやすくなる場合があります。
- 症状がひどくなり、自分で十分な呼吸ができない場合は、人工呼吸器が必要になることがあります。

HPPについて HPPの症状② 呼吸器

HPPの
原因
タイプ
HPPの
症状

- 呼吸器の症状は、新生児(生後6カ月までの間)で、よくみられる症状です。
- 肋骨が強く健康な骨に成長しないため、肺をつつむ胸の骨(胸郭)が小さくなったり、変形することで、肺の働きが悪くなります。

胸郭の変形の一例



肋骨が細く、ぼやけている

- うまく呼吸ができなかったり(呼吸困難)、肺炎になることがあります。
- 人工呼吸器が必要になることもあります。

5

memo

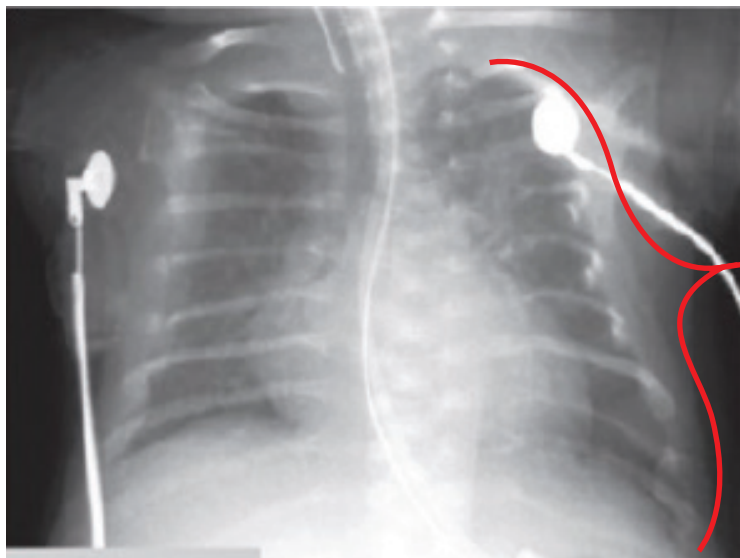
- 乳児のHPP患者さんの死因で最も多かったのは呼吸不全であったことが報告されています¹⁻³⁾。
- 周産期型HPPでは、肺低形成により新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)を合併することがあります。PPHNを認める場合、肺血管抵抗を下げるための治療や肺血管抵抗を上げない管理、また、体血圧を維持する治療を実施します。

HPPの症状② 呼吸器



- 呼吸器の症状は、新生児(生後6ヵ月までの間)で、よくみられる症状です。
- 肋骨が強く健康な骨に成長しないため、肺をつつむ胸の骨(胸郭)が小さくなったり、変形することで、肺の働きが悪くなります。

胸郭の変形の一例



肋骨が細く、ぼやけている



- うまく呼吸ができなかったり(呼吸困難)、肺炎になることがあります。
- 人工呼吸器が必要になることもあります。

HPPの症状③ 頭部、脳

【症状のするタイミング】

- 頭部や脳の症状は、生まれてすぐ～生後6カ月までにする傾向があります(周産期型、乳児型)。

【症状のでかた】

- HPPで起こる頭部や脳の代表的な症状として、「けいれん発作」や「頭蓋骨縫合早期癒合症」などが知られています。

[けいれん発作]

✓ ALPの働きが悪くなったり、なくなったりすると、脳の働きに必要な活性型ビタミンB₆である「PLP」が分解されず、脳に入ることができなくなるため、脳内の活性型ビタミンB₆が不足して、けいれん発作を起こすことがあります(ビタミンB₆依存性けいれん発作)。

✓ けいれんを起こすと、いつもとは違う動きとして「大きく目を見開く、意識を失う、息を止める、手足をつっぱる、手足をガクガクとふるわせる」などの症状が起こる場合があります。

[頭蓋骨縫合早期癒合症]

✓ 赤ちゃんの頭蓋骨は、脳の成長に合わせて大きくなるため、生まれたときには完全にはくっついておらず、すき間があります。このすき間が「頭蓋骨縫合」で、これが、脳の成長に合わせて広がり、新しい骨ができていくことで、頭蓋骨が大きくなります。

✓ HPPでは、赤ちゃんのときにある「頭の骨の間にあるすき間」が通常よりも早くくっつくことがあります。脳の成長より早く頭の骨ができあがるので、頭の形が変形したり、脳そのものが頭蓋骨に圧迫されることがあります。

✓ 発達の遅れ、視力低下(視力が落ちること)がみられることがあります。

HPPについて HPPの症状③ 頭部、脳

HPPの原因

● 頭部や脳の症状は、新生児(生後6カ月までの間)で、よくみられる症状です。

● HPPで起こる頭部や脳の代表的な症状に、以下の2つがあります。

けいれん発作

■ けいれん発作を起こすことがあります。

けいれん発作でみられる症状

※すべてがみられるとは限りません。

- ✓ 大きく目を見開く
- ✓ 意識を失う
- ✓ 息を止める
- ✓ 手足をつっぱる
- ✓ 手足をガクガクとふるわせる

頭蓋骨縫合早期癒合症

■ 赤ちゃんのときにある「頭の骨の間にあるすき間」が通常よりも早くくっつくことがあります。脳の成長より早く頭の骨ができあがるので、頭の形が変形したり、脳そのものが頭蓋骨に圧迫されることがあります。

■ 発達の遅れ、視力低下(視力が落ちること)がみられることがあります。

赤ちゃんの頭の骨の状態

HPPの症状

memo

■ HPPではALP活性低下により、生体内で3種の基質の蓄積がみられます。HPPで起こりうる致死的なビタミンB₆依存性けいれん発作は、その基質の1つであるピリドキサル5'-リン酸(PLPまたはビタミンB₆)が原因となって起こる症状です。

```

    graph TD
      ALP[ALP活性低下] --> PLP[↑ PLP]
      ALP --> Ppi[↑ Ppi]
      ALP --> PEA[↑ PEA]
      
      PLP --> Brain[脳内のPLP欠乏による神経伝達物質の産生低下 3-5,10,13]
      Ppi --> Bone[骨石灰化阻害 2,10]
      PEA --> Marker["(HPPの診断マーカーの1つ) 2,3)*"]
      
      Brain --> Neuro[神経系障害 1,7]
      Bone --> Skeleton[骨格系障害 6,12]
      PEA --> Respir[呼吸器障害 1,7]
      PEA --> Muscles[筋肉/関節症状 1,9,11]
      PEA --> Kidney[腎障害 8]
      
      Neuro -.-> Skeleton
  
```

※ PEA高値はHPPの診断マーカーとなっているが、病理学的意義はまだ十分に解明されていない。

6



- 頭部や脳の症状は、新生児(生後6ヵ月までの間)で、よくみられる症状です。
- HPPで起こる頭部や脳の代表的な症状に、以下の2つがあります。

けいれん^{ほっさ}発作

- けいれん発作を起こすことがあります。

けいれん発作でみられる症状

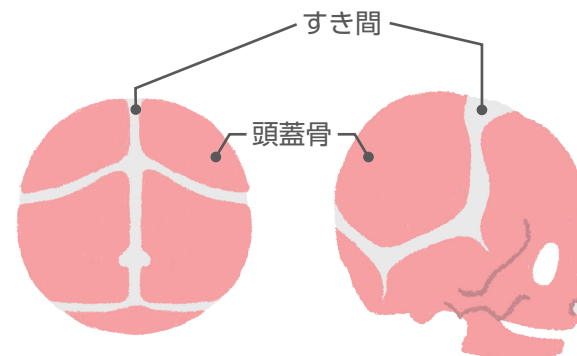
※すべてがみられるとは限りません。

- ✓ 大きく目を見開く
- ✓ 意識を失う
- ✓ 息を止める
- ✓ 手足をつっぱる
- ✓ 手足をガクガクとふるわせる

とうがいこつほうごうそうき ゆごうしょう 頭蓋骨縫合早期癒合症

- 赤ちゃんのときにある「頭の骨の間にあるすき間」が通常よりも早くくっつくことがあります。脳の成長より早く頭の骨ができあがるので、頭の形が変形したり、脳そのものが頭蓋骨に圧迫されることがあります。
- 発達の遅れ、視力低下(視力が落ちること)がみられることがあります。

赤ちゃんの頭の骨の状態



HPPの症状④ 歯

【症状のするタイミング】

- 1歳から4歳までに多くみられます。

【症状のでかた】

- 歯には、表から見える「歯冠」と歯ぐき(歯肉)に埋まっている歯根があり、乳歯では、通常、歯根は歯ぐきに吸収され(溶けてなくなり)、歯冠だけが6歳ごろから抜けます¹⁾。
- HPPでは、1歳から4歳までに、乳歯がぐらぐらして、歯根と一緒に抜けることがあります¹⁾。このとき、痛みはありません。

【症状の影響】

- 歯がぐらぐらしているところに、細菌が感染すると、歯ぐきに炎症が起こって、赤くなったり、腫れたり、出血したりなどの歯周病様の症状がでることもあります。

HPPについて HPPの症状④ 歯

● 1歳から4歳までに、乳歯が通常より早くぐらぐらして、歯根(歯ぐきに埋まっている歯の根っこ部分)と一緒に抜けます(痛みはありません)。

HPPではない
こどもの乳歯

HPPの
こどもの乳歯

もう、抜けたの？
あら？
なんだか歯が長いわね。

歯冠 歯根 歯ぐき

通常、歯根は溶けてなくなり、歯冠だけが6歳ごろから抜ける

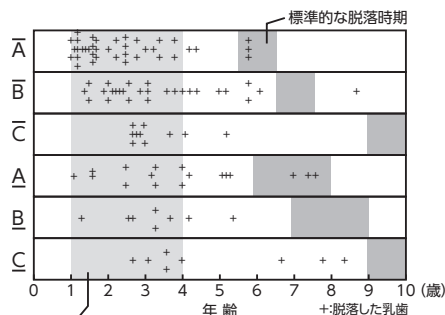
歯根がとけないまま、早い時期と一緒に抜けてしまう

● 歯周病に似た症状(歯ぐきに炎症が起こって赤くなる、腫れる、出血するなど)がでることがあります。

7

memo

■ HPPと患者さんにおける乳歯の脱落時期



乳歯の早期脱落は1歳から4歳にかけて好発する

大川玲奈, 仲野和彦:小児歯科臨床, 2013, 18: 59-63. (一部改変)

■ 乳歯の早期脱落(初回脱落の年齢と脱落本数)

	初回脱落		脱落本数			
	平均年齢 (SD)	例数	平均年齢 (SD)	例数	最小本数	最大本数
歯局限型	1.8 (0.9)	57	4.2 (3.2)	25	1	17
小児型 (軽症)	1.7 (1.1)	36	6.1 (3.1)	21	0	12
小児型 (重症)	1.5 (0.8)	50	6.8 (3.6)	18	0	16
乳児型	1.3 (0.7)	9	9.0 (2.9)	4	8	13
計	1.7 (0.9)	152	5.6 (3.5)	68	0	17

【対象と方法】米国の Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research で、1983年9月～2008年12月までに調査された小児のHPP患者さん173例のうち、患者さんの家族からの聴取が可能であった152例について、乳歯の早期脱落について検証した。

Reprinted from Bone, 75, Whyte MP et al, Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients, 229-239., copyright 2015, with permission from Elsevier.

HPPの症状④ 歯



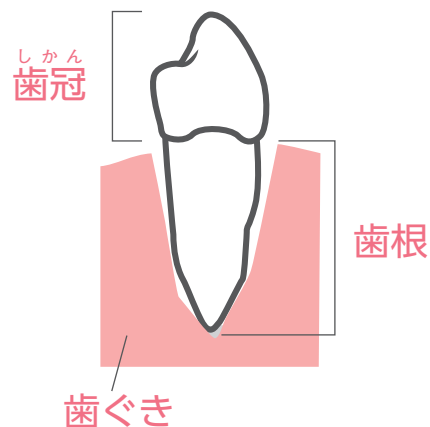
HPPの
原因

タイプ
(病型)

HPPの
症状

- 1歳から4歳までに、乳歯が通常より早くぐらぐらして、歯根(歯ぐきに埋まっている歯の根っこの部分)と一緒に抜けます(痛みはありません)。

HPPではない
こどもの乳歯



通常、歯根は溶けてなくなり、
歯冠だけが6歳ごろから抜け
始める

HPPの
こどもの乳歯



歯根がとけないまま、早い
時期に一緒に抜けてしまう

もう、抜けたの？
あら？
なんだか歯が長いわね。



- 歯周病に似た症状(歯ぐきに炎症が起こって赤くなる、腫れる、出血するなど)がでることがあります。

【症状のするタイミング】

- 筋肉や関節、腎臓の症状はすべての年齢で起こります。

【筋肉-症状のでかた】

- 骨が変形することで、筋肉の力が弱くなる場合があります。筋肉の力が弱くなると、運動機能に影響がでて、ハイハイや立ち上がり、歩き始めが遅れたり、歩行器具や車いすが必要になることがあります。
- 筋肉の痛みが長く続くことがあります。

【関節-症状のでかた】

- 骨が変形することで、関節に炎症が起こって、関節が腫れたり、関節がかたくなったり、不自然に突っぱったりすることがあります。
- 関節の痛みが長く続くことがあります。

【腎臓-症状のでかた】

- 通常であれば、骨に蓄積されるカルシウムが、骨に蓄積されずに、血液中に流れ出てしまうために、「高カルシウム血症」という状態になることがあります。高カルシウム血症の症状として、ささいなことで不機嫌になったり、食欲がなくなったり、くり返し吐いたりすることがあります。
- 血液中に必要以上にたまってしまったカルシウムは尿にでてしまい、「高カルシウム尿症」という状態になります。
- 腎臓にもカルシウムがたまり、腎の石灰化が生じることがあります。また、それにより腎臓の機能に障害がでることがあります。

HPPについて HPPの症状⑤ 筋肉、関節、腎臓

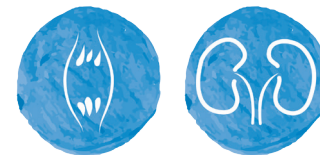
● 筋肉、関節、腎臓の症状は、どの年齢でも起こる可能性があります。

HPPの項目	筋肉	関節
HPPの症状	<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋力が弱くなり、運動機能に影響を及ぼすことがあります。 ・ハイハイや立ち上がり、歩行開始の遅れ ・歩行器具や車いすによる補助が必要になることも ■ 筋肉の痛みが長く続くことがあります。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 関節が腫れたり、関節がかたくなったり、不自然に突っぱったりすることがあります。 ■ 関節の痛みが長く続くことがあります。
	<p>腎臓</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 血液中にカルシウムがたまり(高カルシウム血症)、ささいなことで不機嫌になったり、食欲がなくなったり、くり返し吐いたりすることがあります。 ■ 尿中にもカルシウムがたまります(高カルシウム尿症)。 ■ 腎臓にもカルシウムがたまります(腎の石灰化)。 	

8

memo

- 関節の痛みは、カルシウムと「無機ピロリン酸 (PPi)」が結合し、関節にたまることで生じる症状です。



- 筋肉、関節、腎臓の症状は、どの年齢でも起こる可能性があります。

筋肉

- 筋力が弱くなり、運動機能に影響を及ぼすことがあります。

- ・ハイハイや立ち上がり、歩行開始の遅れ
- ・歩行器具や車いすによる補助が必要になることも

- 筋肉の痛みが長く続くことがあります。



関節

- 関節が腫れたり、関節がかたくなったり、不自然に突っぱったりすることがあります。

- 関節の痛みが長く続くことがあります。



腎臓

- 血液中にカルシウムがたまり(高カルシウム血症^{けっしょう})、ささいなことで不機嫌になったり、食欲がなくなったり、くり返し吐いたりすることがあります。

- 尿中にもカルシウムがたまります(高カルシウム尿症)。

- 腎臓にもカルシウムがたまります(腎の石灰化^{せっかいが})。



HPP患者さんの日常生活

【日常生活への影響】

- HPPでは、長い間、骨や筋肉など、全身にさまざまな症状がでるために、日常生活動作が難しくなることがあります。

[歩く、走る、ジャンプ]

✓ **こどもの場合**、友達に遅れずについて歩いたり、友達と遊んだり、体育の授業やスポーツをするのに支障がでたりします。**大人の場合**は、通勤や日常の家事や作業をすること、スポーツや子どもと遊ぶことなどが難しくなることがあります。

[横になる、眠る]

✓ 筋肉や骨が痛くなるため、横になったり、眠ることが難しくなることがあります。

[長時間立つ]

✓ 学校の行事や職場などで、長時間立っていることが難しくなることがあります。

[階段の上り下り]

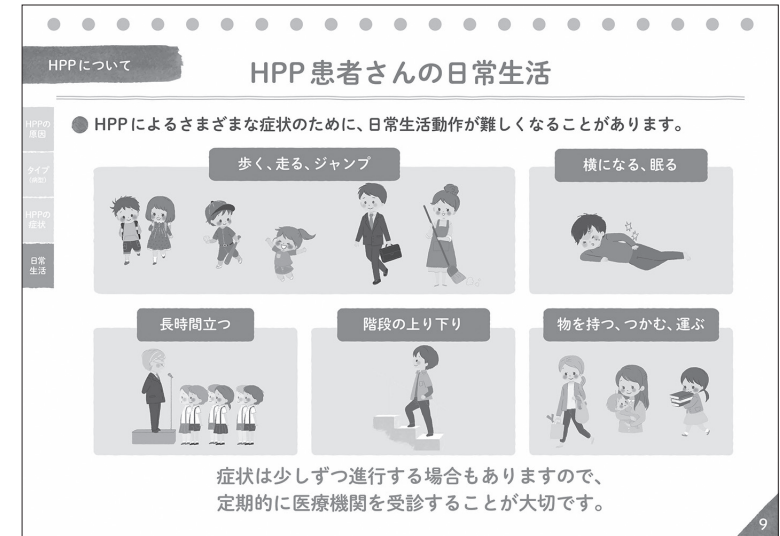
✓ 家や学校、職場、公共の場などで階段を上り下りすることが難しくなることがあります。

[物を持つ、つかむ、運ぶ]

✓ **こどもの場合**、おもちゃや教科書などを運んだり、**大人の場合**は、子どもを抱っこしたり、食料品などの買い物に行くことが難しくなることがあります。

【よりよい生活のために】

- 症状は少しずつ進行する場合がありますので、定期的に医療機関を受診することが大切です。
- 周囲の人が当たり前のようにできる日常生活動作ができないことに、痛みなどのHPP症状が関連していることがあります。



HPP患者さんの日常生活

HPPの
原因

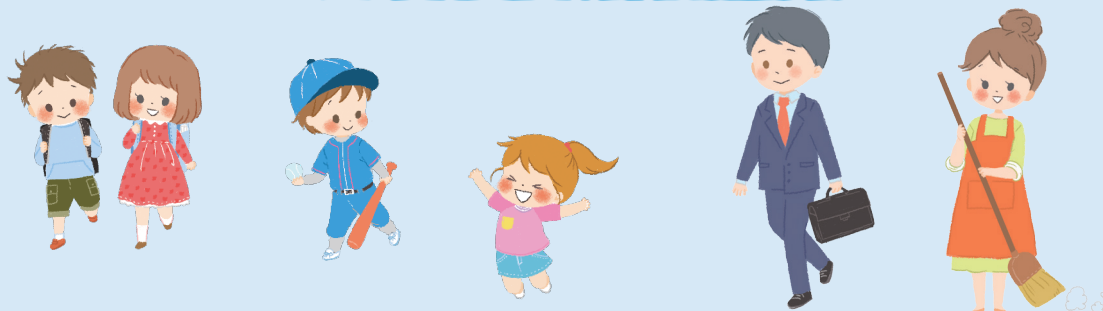
タイプ
(病型)

HPPの
症状

日常
生活

- HPPによるさまざまな症状のために、日常生活動作が難しくなることがあります。

歩く、走る、ジャンプ



横になる、眠る



長時間立つ



階段の上り下り



物を持つ、つかむ、運ぶ



症状は少しずつ進行する場合がありますので、定期的に医療機関を受診することが大切です。

ALPの活性低下・消失の原因

【HPPの病気とかかわるALPL遺伝子】

- 強く健康な骨を作るためには「アルカリホスファターゼ(ALP)」という酵素が必要です。
- ALPを作るために必要な遺伝子の設計図が「ALPL遺伝子」です。
- HPPは、「ALPL遺伝子」に変化※が起こり、ALPの働きが悪くなったり(活性低下)、なくなったり(消失)する、遺伝子の病気です。

※変化は、医学用語では「遺伝子変異」といいます。

参考 遺伝についてのよりくわしい説明

- 私たちの体は、細胞からできていて、1つ1つの細胞の中には、私たちの体の「設計図」となる遺伝子がたくさんはっています。
- 私たちの体の中では、さまざまな遺伝子から、体の構成要素として重要なたんぱく質が作られています。ALPも、たんぱく質の1つである酵素であり、遺伝子から作られています。
- 遺伝子に変化がない場合、酵素(たんぱく質)は働きますが、遺伝子に変化があると、酵素がうまく作れなかったり、できた酵素の働きが低下していたりします。このことによって酵素で分解されるはずの物質が細胞の中にたまり、さまざまな症状を引き起こすことがあります。

HPPについて どうしてALPの働きが悪くなったり、なくなったりするのですか？

HPPの原因
タイプ
HPPの発症
HPPの経過
ALPと遺伝

- HPPでは、アルカリホスファターゼ(ALP)という酵素(たんぱく質)を作る設計図である「ALPL遺伝子」に変化が起こっています。このため正常なALPが作られず、ALPの働きが悪くなったり、なくなったりします。

正常なALPを持つ人

ALPL遺伝子 → mRNA → ALP

ALPを作るために必要な遺伝子

HPP患者さん

変化があるALPL遺伝子 → mRNA → ALP

酵素の働きが悪くなる、またはなくなる

10

memo

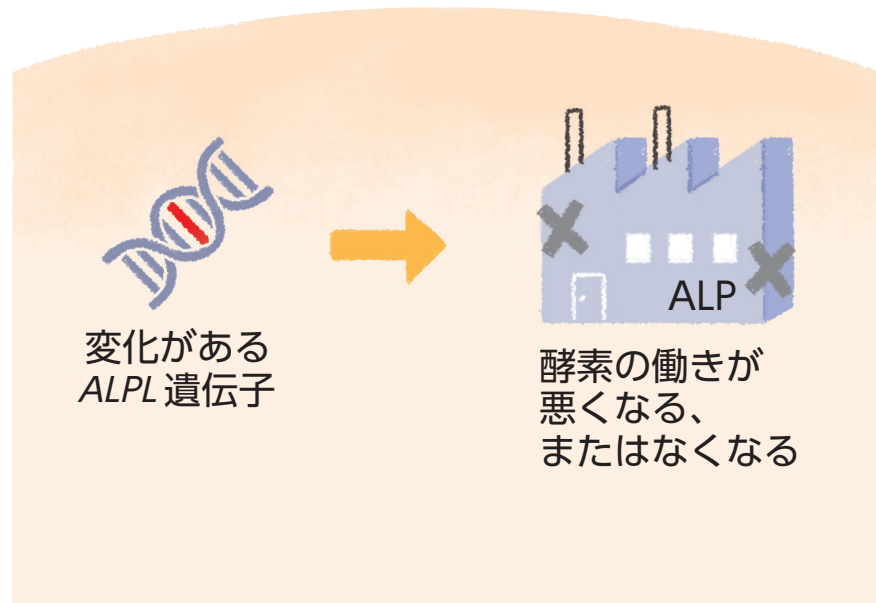
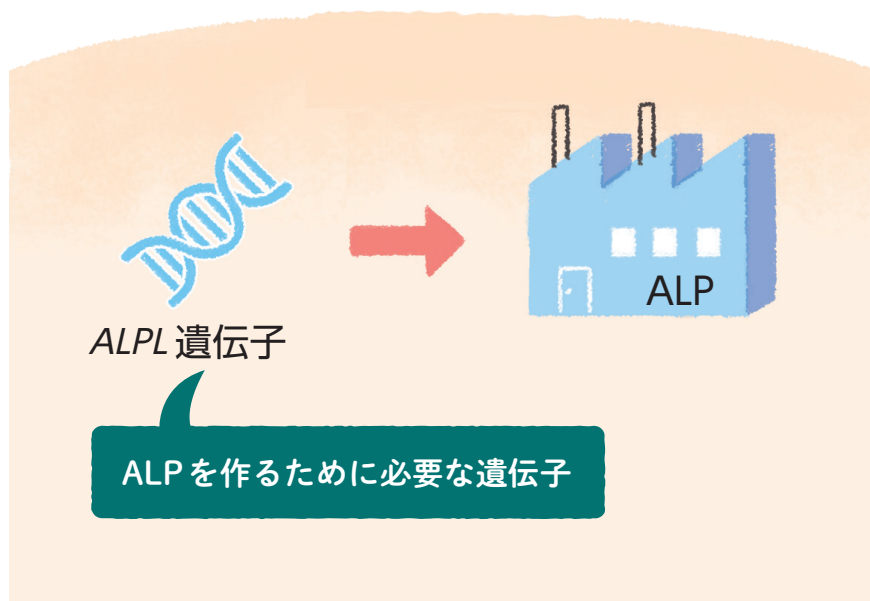
■そもそもALPとは？

- 自然界に広く存在する酵素の1つで、たんぱく質でできています。
- ヒトのALPには小腸型、胎盤型、生殖細胞型など、特定の場所(組織)に存在するものと、全身に存在する組織非特異型ALP(TNSALP)があり、TNSALPは肝臓・腎臓・骨などにあります。
- ALPは細胞の外と中を分ける細胞膜にありますが、血液中にもあります。HPPでは、このTNSALPを作るALPL遺伝子に異常(変異)が起こっているため、正常な働きをするTNSALPを作ることができず、TNSALPを必要とする体の中のさまざまな反応が正常に進まなくなることで、全身にさまざまな症状がでます。

- HPPでは、アルカリホスファターゼ(ALP)という酵素(たんぱく質)を作る設計図である「ALPL^{いでんし}遺伝子」に変化が起こっています。このため正常なALPが作られず、ALPの働きが悪くなったり、なくなったりします。

正常なALPを持つ人

HPP患者さん



【遺伝のしくみとHPP】

- わたしたちは、ALPL 遺伝子を2本持っていますが、この2本のうち、1本はお父さんから、もう1本はお母さんから、生まれるときに受け取ったものです。
- 変化のあるALPL 遺伝子の伝わり方は、常染色体劣性遺伝(AR)と常染色体優性遺伝(AD)と2種類あります。

【遺伝形式】

■ HPPでは2種類の遺伝形式が報告されています。

[常染色体劣性遺伝(AR):Autosomal Recessive]

- ✓ ALPL 遺伝子の2本ともに、変化がある場合にHPPを発症します。
- ✓ お父さんとお母さんのそれぞれが、2本あるALPL 遺伝子のどちらか1本に、変化のある遺伝子を持っていることになります。
- ✓ HPP患者さんのきょうだいは、1/4(25%)でHPP患者さんとなる可能性があります。

[常染色体優性遺伝(AD):Autosomal Dominant]

- ✓ 2本あるALPL 遺伝子のうち1本に変化がある場合にHPPを発症します。
- ✓ お父さんとお母さんのどちらかが、変化のあるALPL 遺伝子を1本持っていることになります。
- ✓ 遺伝子の変化を持っている親から子へ、その変化が伝わる可能性は50%です。

【遺伝カウンセリングについて】

- 遺伝カウンセリングでは、病気や遺伝の説明、心理的なサポートが行われます。遺伝の専門家(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー)が、主治医と連携をとっておこないます。
- HPPの相談の場合、次のお子さんの相談や、現在妊娠中の場合のおなかの中の赤ちゃんについての相談がおこなわれることがあります。

HPPについて HPPの遺伝について教えてください。

● わたしたちは、ALPL 遺伝子を2本持っています。この2本のうち、1本はお父さんから、もう1本はお母さんから、生まれるときに受け取ったものです。

● 変化のあるALPL 遺伝子の伝わり方は、2種類あります。

常染色体劣性遺伝(AR)

■ ALPL 遺伝子2本とも変化がある場合にHPPを発症します。

■ 患者さんの父・母は2本あるALPL 遺伝子のどちらか1本に、変化のある遺伝子を持っていることになります。

■ 患者さんのきょうだいは、1/4(25%)で患者さんとなる可能性があります。

常染色体優性遺伝(AD)

■ 2本あるALPL 遺伝子のうち、1本に変化がある場合にHPPを発症します。

■ 患者さんの父・母のどちらかが、変化のある遺伝子を1本持っていることになります。

■ 遺伝子の変化を持っている親から子へ、その変化が伝わる可能性は50%です。

※ADでのHPPの遺伝はまれに起こることで、ほとんどはARでの遺伝です。

HPPの遺伝について、分からないことや悩み、不安がある、次のお子さんの相談をしたい時には、遺伝カウンセリングも上手に活用してみましょう。

memo

■ HPPの遺伝形式

病型	発症時期	遺伝形式
周産期重症型**	子宮内および出生時	AR
周産期良性型**	子宮内および出生時	ARもしくはAD
乳児型	生後6カ月未満	AR
小児型	6カ月以上18歳未満	ARもしくはAD
成人型	18歳以上	ARもしくはAD
歯限局型	あらゆる年齢	ARもしくはAD

Mornet E, 渡邊淳(訳):Gene Reviews日本語版 Hypophosphatasiaより改変引用

- ※ 生後1カ月以内の呼吸不全あり
- ※※生後1カ月以内の呼吸不全なし

HPPの遺伝について教えてください。

HPPの原因

- わたしたちは、ALPL 遺伝子を2本持っています。この2本のうち、1本はお父さんから、もう1本はお母さんから、生まれるときに受け取ったものです。

タイプ(病型)

- 変化のあるALPL 遺伝子の伝わり方は、2種類あります。

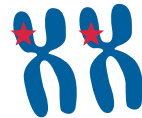
HPPの症状

日常生活

ALPLと遺伝

常染色体劣性遺伝 (AR)

- ALPL 遺伝子2本とも変化がある場合にHPPを発症します。



- 患者さんの父・母は2本あるALPL 遺伝子のどちらか1本に、変化のある遺伝子を持っていることとなります。

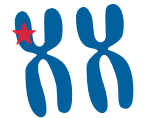
	お父さん	A	a
お母さん	A	AA	Aa
	a	aA	aa

a: 変化のある遺伝子、aa: 患者さん、aA/Aa: 保因者

- 患者さんのきょうだいは、1/4(25%)で患者さんとなる可能性があります。

常染色体優性遺伝 (AD)

- 2本あるALPL 遺伝子のうち、1本に変化がある場合にHPPを発症します。



- 患者さんの父・母のどちらかが、変化のある遺伝子を1本持っていることとなります。

	お父さん	A	a
お母さん	A	AA	aA
	A	AA	aA

a: 変化のある遺伝子、aA: 患者さん

- 遺伝子の変化を持っている親から子へ、その変化が伝わる可能性は50%です。

※ADでのHPPの遺伝はまれに起こることで、ほとんどはARでの遺伝です。

HPPの遺伝について、分からないことや悩み、不安がある、次のお子さんの相談をしたい時には、遺伝カウンセリングも上手に活用してみましょう。

HPPの診断

【診断の流れ】

- 骨が短い、曲がっているなどの「骨の症状」や1歳から4歳までに乳歯がぐらぐらする、抜けるなどの症状があり、HPPが疑われたら、ALP値を測定します。
- ALPの働きが悪くなっていたり(活性低下)、なくなっていたら(消失)、HPPと診断します。
- 成長・発達にかかわる症状や、日常生活動作にかかわる症状など、ご家族が気づく症状が診断の参考となることもあります。

【診断の留意点】

- ALP値は簡単な血液検査でわかります。ALP値、年齢と性別で正常な範囲が変わります。

HPPについて どうやって診断するのですか？

HPPの原因
タイプ
HPPの症状
経過
ALPの働き
HPPの診断

● HPPに特徴的な症状が認められる場合、血液検査でALPの働きを確認します。
● ALPの働きが悪くなっていたり、なくなっていたら、HPPと診断します。

特徴的な症状 **+** **ALPの働きを調べる**
※血液の検査です。年齢と性別で正常な範囲が変わります。

骨が短い、曲がっているなどの「骨の症状」(4ページ参照) 1歳から4歳までに、乳歯がぐらぐらする、抜ける

参考となる症状 成長・発達にかかわる症状 日常生活動作にかかわる症状

できるだけ早く診断し、治療を始めることが大切です。

12

memo

- 骨格系や全身の特徴的な症状を認識し、ALP活性低下とPPi、PLP、PEAといったALP基質濃度の上昇を確認することで、他の骨疾患との鑑別が可能です^{3,4,26-28}。

<鑑別のための臨床検査値の評価>

	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 ^{1,27,29)}	↓	↑	↑	正常
血清PLP ²⁶⁾	↑	-	↓	-
カルシウム ^{1,6,27,28)}	↑または正常	↓	正常	正常
リン酸 ^{1,4,27,29)}	↑または正常	↓	↓	正常
PTH(副甲状腺ホルモン) ^{1,28,29)}	↓または正常	↑	正常	正常
ビタミンD ^{1,27,29)}	正常	↓	↓または正常	正常

どうやって診断するのですか？

- HPPに特徴的な症状が認められる場合、血液検査でALPの働きを確認します。
- ALPの働きが悪くなっていたり、なくなっていたら、HPPと診断します。

特徴的な症状

骨が短い、曲がっている
などの「骨の症状」
(4ページ参照)

1歳から4歳までに、
乳歯がぐらぐらする、
抜ける



ALPの働きを調べる

※血液の検査です。年齢と性別で正常な範囲が変わります。



参考となる症状

成長・発達に
かかわる症状



日常生活動作に
かかわる症状

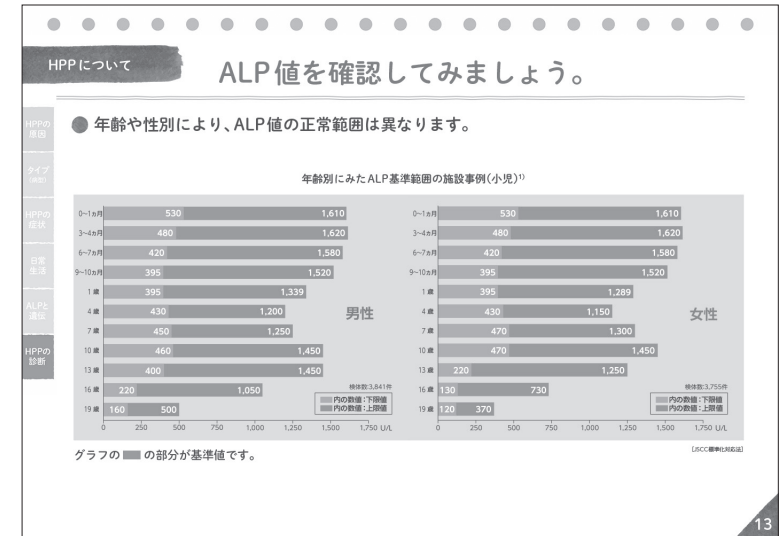


できるだけ早く診断し、治療を始めることが大切です。

ALP値の正常範囲

【ALP値】

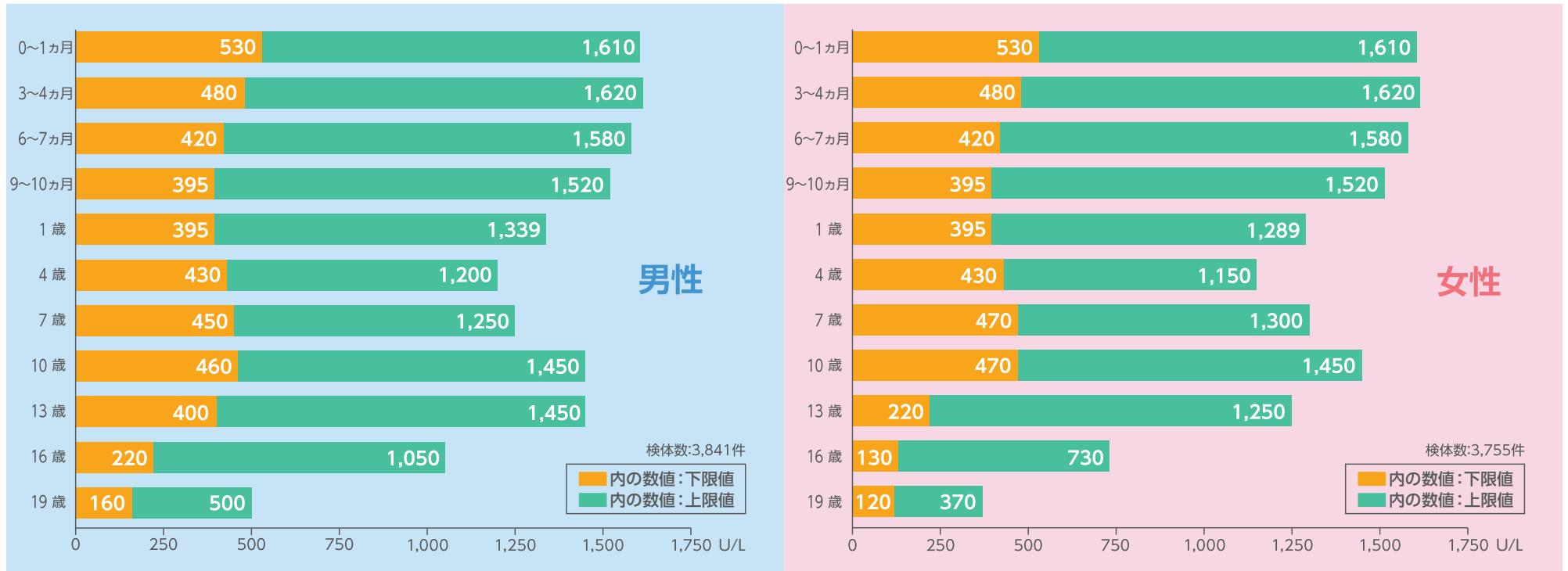
- 年齢や性別により、ALP値の正常範囲は異なります¹⁾。
- ※ グラフを確認し、HPP患者さんの年齢、性別から、正常範囲がどの程度であるか、患者さん、ご家族とご確認ください。



ALP値を確認してみましょう。

● 年齢や性別により、ALP値の正常範囲は異なります。

年齢別にみたALP基準範囲の施設事例(小児)¹⁾



グラフの ■ の部分が基準値です。

[JSCC標準化対応法]

HPPの治療法

【HPP治療の概要】

- HPPの治療には、「酵素補充療法」と「対症療法」があります。

〔①酵素補充療法〕

✓ 病気の原因となっている、働きが悪くなったり、なくなったALPを注射で補充する治療です。

〔②対症療法〕

- ✓ 対症療法は、病気の原因に対する治療ではなく、病気によって起きている症状に対する治療です。
- ✓ 病気による症状で、学校生活や家庭生活、仕事などに影響がでることがあります。対症療法で、日々の生活を快適に送ることができるようにします。
- ✓ 病気の原因に対する治療である「酵素補充療法」と一緒におこなうこともあります。

HPPの治療 治療法はありますか？

● HPPの治療には、「こうそくじゆうりょうほう酵素補充療法」と「たいしょうりょうほう対症療法」があります。

①酵素補充療法


■ 病気の原因となっている足りないALPを注射でおこなう治療です。

②対症療法

■ 病気によって起きている症状に対する治療です。

■ 対症療法をすることで、日々の生活を快適に送ることができるようにします。

■ 酵素補充療法と一緒にこなうこともあります。



- HPPの目的
- タイプ別
- HPPの症状
- 日常生活
- ALPと薬
- HPPの診断
- 治療について

14

治療法はありますか？

HPPの
原因

● HPPの治療には、「こうそほじゅうりょうほう酵素補充療法」と「たいしょうりょうほう対症療法」があります。

タイプ
(病型)

① 酵素補充療法

■ 病気の原因となっている足りないALPを注射でおぎなう治療です。

HPPの
症状

日常
生活

② 対症療法

■ 病気によって起きている症状に対する治療です。

■ 対症療法をすることで、日々の生活を快適に送ることができるようにします。

■ 酵素補充療法と一緒にこなうこともあります。

ALPと
遺伝

HPPの
診断

治療に
ついて



HPPの対症療法

【対症療法とは？】

- 対症療法では、日々の生活を快適に送るために、骨折やその他、病気によって起きている症状をおさえたり、やわらげたりします。

【対症療法の詳細】

部位	症状	対症療法の例
骨	骨折	手術やギプス(患部が動かないように保護して固定する、包帯を石膏で固めたもの)などで固定します。
	骨の痛み	痛み止めを投与します。
呼吸器	自分で十分な呼吸ができない場合	人工呼吸器を使って人工的に呼吸させます。
腎臓	高カルシウム血症や高カルシウム尿症	カルシウムの少ない低カルシウムミルクを投与します。
頭部、脳	ビタミンB ₆ 不足によるけいれん発作の場合	ビタミンB ₆ が入った抗けいれん剤を投与します。
	頭蓋骨縫合早期癒合症	手術をして、脳が成長できるように、狭くなった頭蓋骨を広げます。
歯	歯周病	定期的に歯磨きを指導します。歯周病の治療をします。
	乳歯の早期脱落	こども用の入れ歯を使うことがあります(2010年より保険適応)。
筋肉、関節	筋肉や関節の痛み	痛み止めを投与します。

HPPの治療

対症療法について教えてください。

- 対症療法では、病気によって起きている症状をおさえたり、やわらげたりします。

部位	症状	対症療法の例
骨	骨折	手術やギプスなどによる固定
	骨の痛み	痛み止めの投与
呼吸器	自分で十分な呼吸ができない場合	人工呼吸器の使用
腎臓	高カルシウム血症・高カルシウム尿症	低カルシウムミルクの投与
頭部、脳	けいれん発作	抗けいれん剤(ビタミンB ₆)の投与
	頭蓋骨縫合早期癒合症	手術
歯	歯周病	定期的な歯磨きの指導、歯周病の治療
	乳歯の早期脱落	小児用入れ歯の装着
筋肉、関節	筋肉や関節の痛み	痛み止めの投与

15

memo

- 骨粗鬆症治療などで用いられるビスホスホネート製剤は「無機ピロリン酸(PPI)」と構造的に類似しており、HPPの症状を悪化させることが報告されています¹⁻³⁾。

治療について

対症療法について教えてください。

- 対症療法では、病気によって起きている症状をおさえたり、やわらげたりします。

部位	症状	対症療法の例
骨	骨折	手術やギプスなどによる固定
	骨の痛み	痛み止めの投与
呼吸器	自分で十分な呼吸ができない場合	人工呼吸器の使用
腎臓	高カルシウム血症・高カルシウム尿症	低カルシウムミルクの投与
頭部、脳	けいれん発作	抗けいれん剤(ビタミンB ₆)の投与
	頭蓋骨縫合早期癒合症	手術
歯	歯周病	定期的な歯磨きの指導、歯周病の治療
	乳歯の早期脱落	小児用入れ歯の装着
筋肉、関節	筋肉や関節の痛み	痛み止めの投与

酵素補充療法

【酵素補充療法とは？】

- 酵素補充療法は、ALPを注射することで、働きが悪くなったり、なくなったALPを体の外からおぎない、体の中にたまってしまった無機ピロリン酸などを分解する治療法です。
 - ✓ HPPでは、ALPの働きが悪くなったり、なくなったりすることで、無機ピロリン酸からリン酸を作ることができず、カルシウムがリン酸とくっつくことができないために、強く健康な骨を作ることができなくなっています。
 - ✓ 酵素補充療法で、ALPがおぎなわれると、無機ピロリン酸からリン酸が作られ、カルシウムとリン酸がくっつくことができるようになるため、強く健康な骨を作り、保ちつづけることができます。
- 酵素補充療法では、体重によって、お薬の量を決めます。
- 週3回もしくは週6回注射します。なお、自宅での注射ができます。

HPPの治療 酵素補充療法について教えてください。

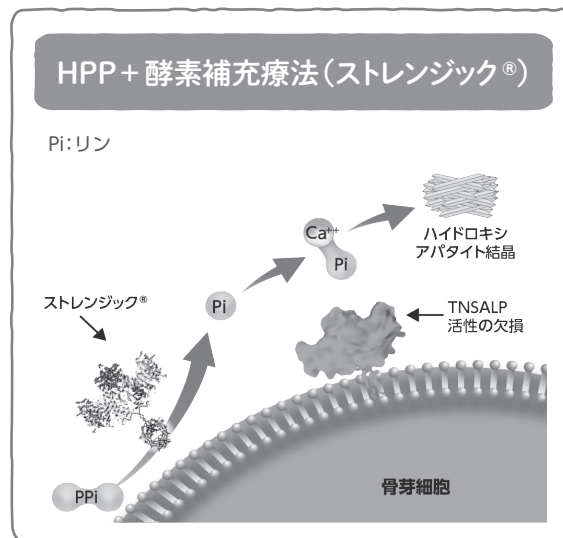
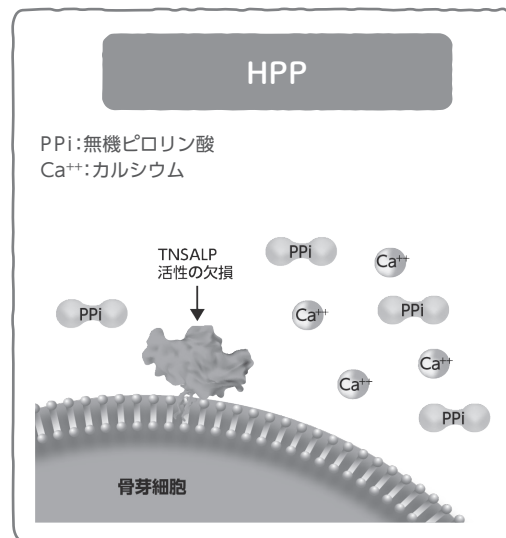
● 酵素補充療法は、ALPを注射することで、働きが悪くなったり、なくなったALPをおぎない、たまった無機ピロリン酸などを分解する治療法です。

● 酵素補充療法では、体重によって、お薬の量を決めます。

● 週3回もしくは週6回注射します(自宅での注射ができます)。

酵素補充療法でALPを補充すると...

酵素補充療法で働きが悪い、あるいは働かないALPをおぎなうことで、強く健康な骨を作り、保ちつづけることができます。



memo

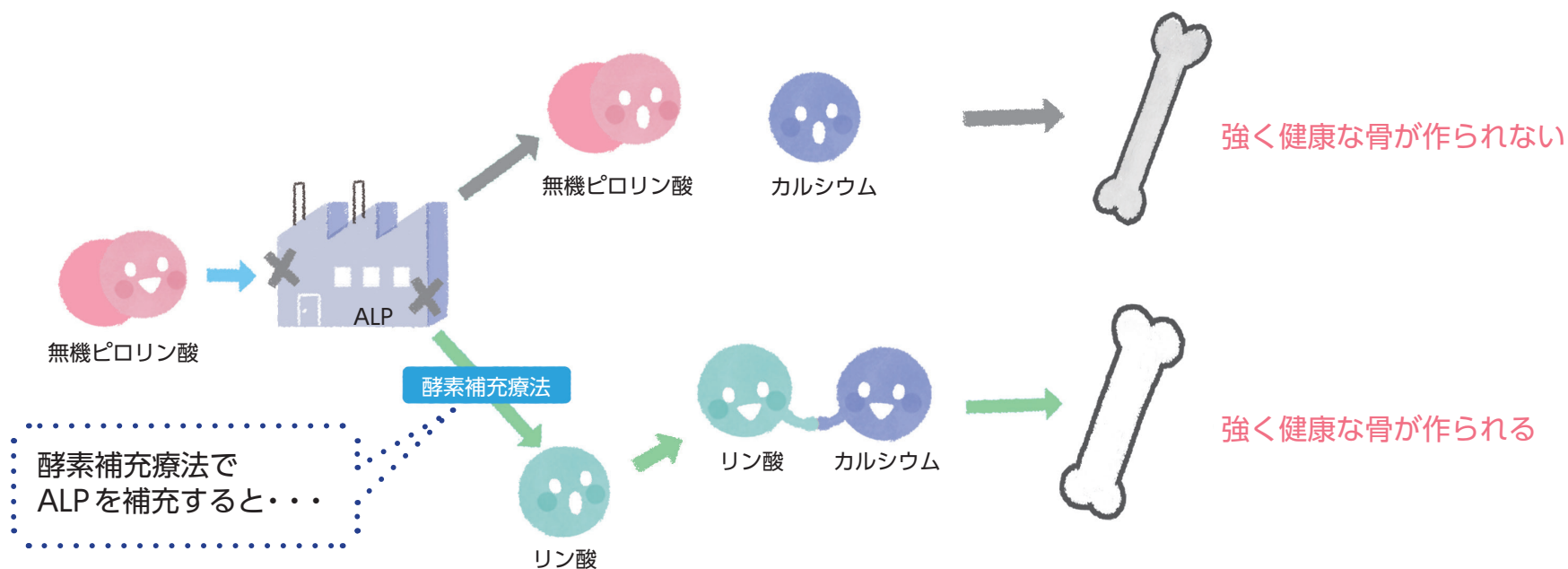
<ストレンジック®の用法・用量>

通常、アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については、添付文書をご参照ください。

酵素補充療法について教えてください。

- 酵素補充療法は、ALPを注射することで、働きが悪くなったり、なくなったALPをおぎない、たまった無機ピロリン酸などを分解する治療法です。
- 酵素補充療法では、体重によって、お薬の量を決めます。
- 週3回もしくは週6回注射します(自宅での注射ができます)。



酵素補充療法で働きが悪い、あるいは働かないALPをおぎなうことで、強く健康な骨を作り、保ちつづけることができます。

酵素補充療法の副作用

【酵素補充療法の副作用について】

- 酵素補充療法の副作用には、「投与後に特に注意が必要なもの」と「その他の注意が必要なもの」があります。

【投与後に特に注意が必要なもの】

①注射部位の反応

注射したところが、赤くなる、痛くなる、かゆくなる、腫れる、出血する、盛り上がる、くぼむ、熱くなる、などの症状がでることがあります。

②投与時の反応

注射した後に熱が出たり、寒気がしたり、怒りっぽくなったり、吐き気や頭痛がする、などの症状がでることがあります。

③低カルシウム血症

注射した後にけいれんや気を失う、めまい、胸の痛み、むかむかする、胸がどきどきする(脈がはやくなる、動悸)、手足のふるえ、筋肉の脱力感、しびれ、場所・時間・名前がわからないなど一時的な物忘れ、などの症状がでることがあります。

【その他の注意が必要なもの】

①頭蓋骨縫合早期癒合症

頭の形が変形する、早朝やおお向けになると頭痛がひどくなる、吐き気がする、ものが二重に見える、などの症状がでることがあります。

②目の異所性石灰化

目の異物感(目の中がゴロゴロしたり、まばたきのときに何かがあたるような感じがする)、目が充血する、涙が流れる、目やにがでる、などの症状がでることがあります。

③アナフィラキシーショック

注射を始めてから5~30分程度(時に数時間後)に、じんましん、かゆみ、皮膚が赤くなる(皮膚表面が赤く盛り上がり、圧迫すると消える)、目や唇などのかゆみや痛み、息苦しさ、ぜいぜいする、めまい、胸がどきどきする(脈がはやくなる、動悸)、などの症状がでることがあります。

- これらの症状は、お薬による副作用のすべてではありませんが、これらの症状が出たり、異常を感じたら、すぐにかかりつけの先生に相談してください。

- 冊子「ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ」で詳しく紹介しています。

添付文書の「重要な基本的注意」の項および「副作用」の項をご参照ください。
 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については、添付文書をご参照ください。

HPPの治療 酵素補充療法の副作用は？

	①注射部位の反応	②投与時の反応	③低カルシウム血症
HPPの副作用	<input type="checkbox"/> 赤み、変色 <input type="checkbox"/> 痛み、かゆみ、腫れ <input type="checkbox"/> 出血、内出血 <input type="checkbox"/> しこり <input type="checkbox"/> くぼみ <input type="checkbox"/> 直径1cm以下の皮膚の盛り上がり(発疹) <input type="checkbox"/> 熱い など	<input type="checkbox"/> 発熱 <input type="checkbox"/> 寒気(ゾクゾクしたり、ガタガタふるえるような寒気) <input type="checkbox"/> 怒りっぽくなる <input type="checkbox"/> 吐き気 <input type="checkbox"/> 頭痛 など	<input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> 気を失う <input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> 胸の痛み <input type="checkbox"/> むかむかする <input type="checkbox"/> 胸がどきどきする(脈がはやく) <input type="checkbox"/> 手足のふるえ <input type="checkbox"/> 筋肉の脱力感 <input type="checkbox"/> しびれ <input type="checkbox"/> 場所、時間、名前がわからない など
HPPの症状	<input type="checkbox"/> 頭蓋骨縫合早期癒合症 <input type="checkbox"/> 頭部の変形 <input type="checkbox"/> 早朝やおお向けになると頭痛がひどくなる <input type="checkbox"/> 吐き気 <input type="checkbox"/> ものが二重に見える など	<input type="checkbox"/> 目の異物感 <input type="checkbox"/> 充血 <input type="checkbox"/> 涙が流れる <input type="checkbox"/> 目やに など	<input type="checkbox"/> アナフィラキシーショック 投与開始後5~30分程度(時に数時間後)にみられる下記の症状 <input type="checkbox"/> じんましん、かゆみ、皮膚が赤くなる(皮膚表面が赤く盛り上がり、圧迫すると消える) <input type="checkbox"/> 目や唇などのかゆみ、痛み <input type="checkbox"/> 息苦しさ、ぜいぜいする <input type="checkbox"/> めまい、胸がどきどきする(脈がはやく) など
HPPの原因	※これらの症状は、お薬による副作用のすべてではありません。なお、一番多いのは「①注射部位の反応」です。		
HPPの診断	これらの症状が出たり、異常を感じたら、すぐにかかりつけの先生に相談してください。		
治療について	それぞれの副作用に対する対処方法については、「ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ」をご覧ください。		
酵素補充療法			

酵素補充療法の副作用は？

	①注射部位の反応	②投与時の反応	③低カルシウム血症
HPPの原因 タイプ(病型) HPPの症状 日常生活	注意が必要なもの 投与後に特に	<input type="checkbox"/> 発熱 <input type="checkbox"/> 寒気 <small>(さむけ)</small> (ゾクゾクしたり、ガタガタふるえるような寒気) <input type="checkbox"/> 怒りっぽくなる <input type="checkbox"/> 吐き気 <input type="checkbox"/> 頭痛 など	<input type="checkbox"/> けいれん <input type="checkbox"/> 気を失う <input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> 胸の痛み <input type="checkbox"/> むかむかする <input type="checkbox"/> 胸がドキドキする(脈がはやい) <input type="checkbox"/> 手足のふるえ <input type="checkbox"/> 筋肉の脱力感 <input type="checkbox"/> しびれ <input type="checkbox"/> 場所、時間、名前がわからない など
ALPと遺伝 HPPの診断 治療について	注意が必要なもの その他の	①頭蓋骨縫合早期癒合症 <input type="checkbox"/> 頭部の変形 <input type="checkbox"/> 早朝やおお向けになると頭痛がひどくなる <input type="checkbox"/> 吐き気 <input type="checkbox"/> ものが二重に見える など	②目の異所性石灰化 <small>(いしょせいせっかい)</small> <input type="checkbox"/> 目の異物感 <input type="checkbox"/> 充血 <input type="checkbox"/> 涙が流れる <input type="checkbox"/> 目やに など
			③アナフィラキシーショック 投与開始後5～30分程度(時に数時間後)にみられる下記の症状 <input type="checkbox"/> じんましん、かゆみ、皮膚が赤くなる(皮膚表面が赤く盛り上がり、圧迫すると消える) <input type="checkbox"/> 目や唇などのかゆみ、痛み <input type="checkbox"/> 息苦しさ、ぜいぜいする <input type="checkbox"/> めまい、胸がドキドキする(脈がはやい) など

※これらの症状は、お薬による副作用のすべてではありません。なお、一番多いのは「①注射部位の反応」です。

これらの症状が出たり、異常を感じたら、
すぐにかかりつけの先生に相談してください。

それぞれの副作用に対する対処方法については、「ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ」をご覧ください。



生後0日目から酵素補充療法を始めた HPP患者さんの例

【治療経過の概要】

- こちらは生まれる前に「周産期型HPP」が疑われ、生まれた後にHPPと診断され、生後0日目から酵素補充療法を始めた患者さんの治療経過です¹⁾。

【妊娠28週】

- ・太ももの骨(大腿骨)が短いなどの症状が見つかり、「周産期型HPP※疑い」とされました。

※お母さんのおなかの中にいるときに骨が短いまたは曲がっていることから、HPPと診断されたり、生まれたときにHPPと診断されるタイプ

【生後0日目】

- ・血液検査(ALP低値)とレントゲン検査から骨の石灰化が十分におこなわれていないために、「HPP」と診断され、生後3時間で酵素補充療法を開始しました。
- ・肺をつつむ胸の骨(胸郭)が小さかったため、肺が十分成長しておらず、呼吸が安定しなかったため、人工呼吸器による人工呼吸を開始しました。

【生後7ヵ月】

- ・胸郭の石灰化がみられ、人工呼吸器がはずれました。

【生後10ヵ月】

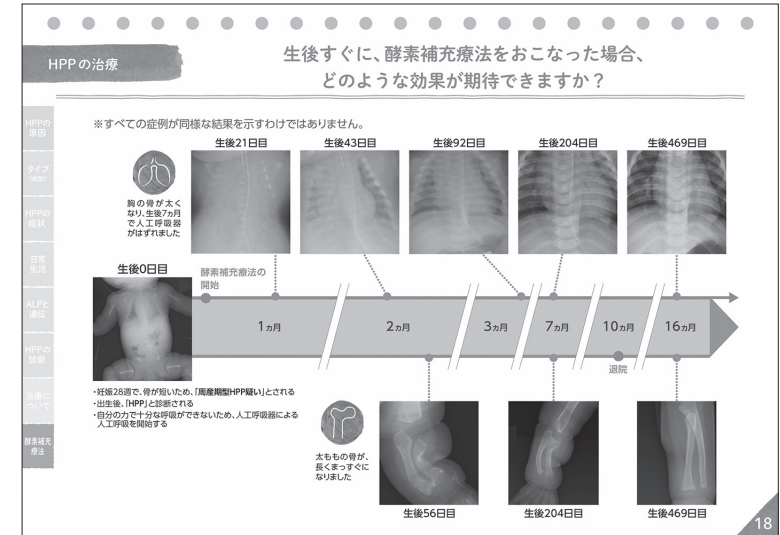
- ・退院しました。

【生後16ヵ月】

- ・胸郭が石灰化するにつれて、呼吸状態の安定もみられました。
- ・曲がっていて、短かった太ももの骨(大腿骨)も石灰化がみられました。
- ・酵素補充療法は続けています。

【治療継続の重要性】

- HPPでは、治療を続ける必要がありますが、酵素補充療法や対症療法による治療をできるだけ早く始め、その治療を続けていくことで、症状の改善や症状の進行をおさえることが期待できます。
- ただし、ここで紹介している症例について、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。



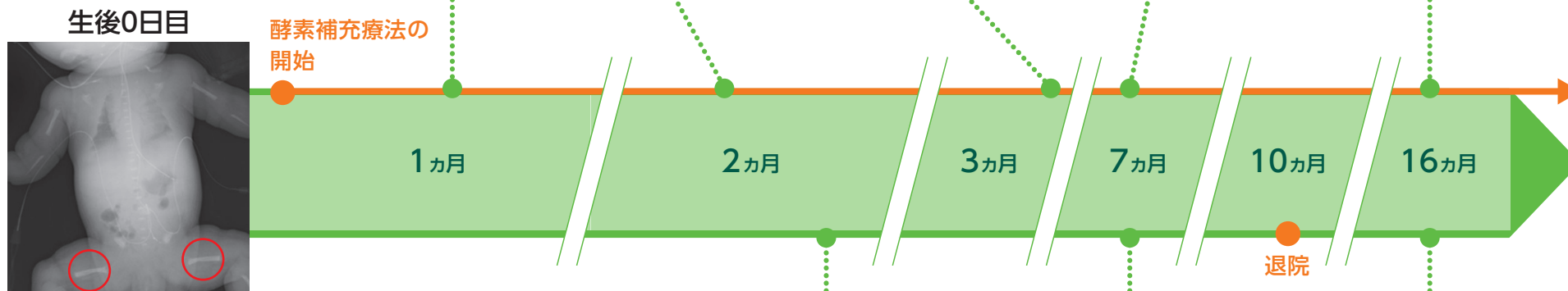
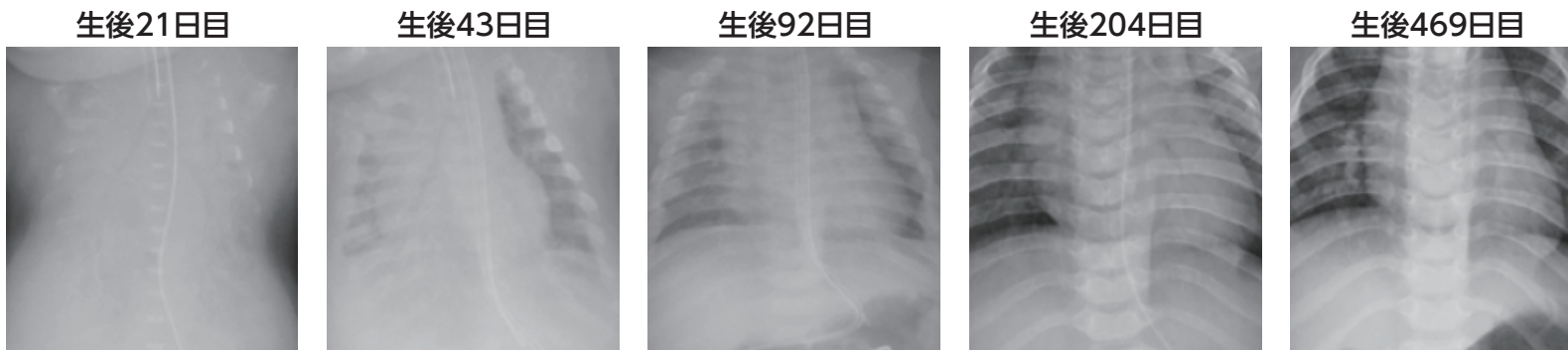
生後すぐに、酵素補充療法をおこなった場合、 どのような効果が期待できますか？

※すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

HPPの原因
タイプ(病型)
HPPの症状
日常生活
ALPと遺伝
HPPの診断
治療について
酵素補充療法



胸の骨が太くなり、生後7ヵ月で人工呼吸器がはずれました



- ・妊娠28週で、骨が短いため、「周産期型HPP疑い」とされる
- ・出生後、「HPP」と診断される
- ・自分の力で十分な呼吸ができないため、人工呼吸器による人工呼吸を開始する



太ももの骨が、長くまっすぐになりました



生後56日目

生後204日目

生後469日目

医療費の助成制度

【助成制度とは？】

● 治療に専念できるよう、国や都道府県、市区町村から受けることができる医療費の助成制度があります。

- ① 小児慢性特定疾病対策は、医療費や入院中の食事代など、支払った金額(自己負担)の一部を負担してくれる(助成)制度です。自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。
- ② こども医療費助成制度は、乳幼児など、こどもにかかる医療費の助成を受けられる制度です。風邪の通院からHPPの治療まで、さまざまな治療で幅広く利用できます。
- ③ 難病医療費助成制度は、医療費の自己負担の一部の助成を受けられる制度です。自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。入院中の食事代は対象になりません。
- ④ 身体障害者手帳は、障害が認定されると、発行される手帳です。手当や年金、医療費助成、税金の控除、交通機関の運賃の割引、公共料金の割引や免除、体の失われた部分につけたり、機能を補助する補装具や日常生活用具の給付など、さまざまな福祉サービスが受けられるようになります。

【助成制度の相談は】

- 病院には、医療費や生活費など、お金のことやこれら福祉制度のことなど、患者さんやご家族のさまざまな相談にのってくれる医療ソーシャルワーカーがいます。わからないことや不安なことがあれば、遠慮せずに相談してください。
- 小冊子「低ホスファターゼ症(HPP)の患者さんとご家族のために」で詳しく紹介しています。

最後に 医療費の助成について教えてください。

● HPPで治療を受けている患者さんに対して、国や都道府県、市区町村から受けることができる医療費の助成制度があります。

	小児慢性特定疾病対策	こども医療費助成制度	難病医療費助成制度	身体障害者手帳
どんな制度？	医療費や入院中の食事代など、自己負担(支払った金額)の一部が助成されます。	乳幼児など、こどもにかかる医療費が助成されます。風邪の通院からHPPの治療まで、さまざまな治療で幅広く利用できます。	医療費の自己負担の一部が助成されます。	障害が認定された場合、身体障害者手帳をもらうことができ、さまざまな福祉サービスが受けられます(手当・年金、医療費助成、税金の控除、交通機関の運賃の割引、公共料金の減免・割引、補装具・日常生活用具の給付など)。
留意点	・自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。 ・「18歳未満の児童(引き続き治療が必要と認められた場合は20歳未満)」が対象です。	・市区町村によって、対象年齢や所得制限の有無などが異なります。 ・一部自己負担が生じる市区町村もあります。 ・入院中の食事代は市区町村で異なります。	・すべての年齢が対象です(症状の程度によっては利用できません)。 ・確定診断のために、遺伝子検査が必要。 ・自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。 ・入院中の食事代は対象外です。	・障害の等級や種類により、利用できるサービスが異なります。
申請は？	お住まいの市区町村の保健所または役所(役場)で申請します。	お住まいの市区町村の役所(役場)で申請します。	お住まいの市区町村の保健所または役所(役場)で申請します。	お住まいの市区町村の役所(役場)で申請します。

わからないことや不安なことがあれば、病院の医療ソーシャルワーカーに相談してください。社会からの支援を上手に使うことで、治療にかかる負担を減らしましょう。

詳しくは、小冊子「低ホスファターゼ症(HPP)の患者さんとご家族のために」を合わせてご覧ください。

memo

■小児慢性特定疾病対策

- ✓「申請書、診断書、市区町村税の課税額が確認できる書類、マイナンバーを確認できる書類」などを合わせて申請します。
- ✓交付された「医療受給者証」を指定医療機関で提示することで医療費の助成が受けられます。

■こども医療費助成制度

- ✓交付された「医療証」を病院や薬局の窓口で提示することで医療費の助成が受けられます。
- ✓お住まいの都道府県以外の医療機関にかかる場合は、立替払いになることがあります。その場合は、お住まいの市区町村の役所(役場)で払い戻しの手続きをおこない、払い戻してもらうことができます。

■難病医療費助成制度

- ✓HPPの遺伝子検査は2016年4月より保険適用となりました。
- ✓「申請書、診断書、市区町村税の課税額が確認できる書類、マイナンバーを確認できる書類」などを合わせて申請します。
- ✓交付された「医療受給者証」を指定医療機関で提示することで医療費の助成が受けられます。

■身体障害者手帳

- ✓「申請書、診断書、顔写真、マイナンバーを確認できる書類」などを合わせて申請します。

医療費の助成について教えてください。

- HPPで治療を受けている患者さんに対して、国や都道府県、市区町村から受けることができる医療費の助成制度があります。



	小児慢性特定疾病対策	こども医療費助成制度	難病医療費助成制度	身体障害者手帳
どんな制度？	医療費や入院中の食事代など、自己負担（支払った金額）の一部が助成されます。	乳幼児など、こどもにかかる医療費が助成されます。風邪の通院からHPPの治療まで、さまざまな治療で幅広く利用できます。	医療費の自己負担の一部が助成されます。	障害が認定された場合、身体障害者手帳をもらうことができ、さまざまな福祉サービスが受けられます（手当・年金、医療費助成、税金の控除、交通機関の運賃の割引、公共料金の減免・割引、補装具・日常生活用具の給付など）。
留意点	<ul style="list-style-type: none"> 自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。 「18歳未満の児童（引き続き治療が必要と認められた場合は20歳未満）」が対象です。 	<ul style="list-style-type: none"> 市区町村によって、対象年齢や所得制限の有無などが異なります。 一部自己負担が生じる市区町村もあります。 入院中の食事代は市区町村で異なります。 	<ul style="list-style-type: none"> すべての年齢が対象です（症状の程度によっては利用できません）。 確定診断のために、遺伝子検査が必要です。 自己負担の上限は、保護者の所得や患者さんの状態で異なります。 入院中の食事代は対象外です。 	<ul style="list-style-type: none"> 障害の等級や種類により、利用できるサービスが異なります。
申請は？	お住まいの市区町村の保健所または役所（役場）で申請します。	お住まいの市区町村の役所（役場）で申請します。	お住まいの市区町村の保健所または役所（役場）で申請します。	お住まいの市区町村の役所（役場）で申請します。

わからないことや不安なことがあれば、
 病院の医療ソーシャルワーカーに相談してください。
 社会からの支援を上手にを使って、治療にかかる負担を減らしましょう。

詳しくは、小冊子「低ホスファターゼ症(HPP)の患者さんとご家族のために」をあわせてご覧ください。



HPP と向き合うために。

【①同じ病気を持つ人やご家族が交流する場を活用する】

- HPPや、HPPのような患者数の少ない病気とともに生活している人は、世界中にたくさんいます。HPPの患者さんやご家族と交流し、情報交換をおこなうのも1つの方法です。

低フォスファターゼ症の会 <http://hypophosphatasia.life.coccan.jp/>
 2008年10月にスタートした国内唯一の患者会です。患者さんやご家族、医療関係者との交流、情報の交換や共有、相談を通じ、ともに病気に向き合っていくことを支えあう活動をしています。

【②自分の状態を知って、無理をしないようにする】

- 1日中立っていたり、活動的に過ごすと疲れることがあります。自分がどの程度のことができて、できないのかを把握して、無理をしないようにします。
- 仕事や外出、家の用事など、うまくできなかつたり疲れを感じたら、無理せず、休みながら、ゆっくりとしたペースでおこない、自分の体を守るようにします。
- 一方で、好きなことをするなど、自分の時間を作ることで、前向きな気持ちを忘れないようにすることも大切です。

【③周りの人に、病気を理解してもらおう】

- 周りの人が病気について知らないことがあります。HPPの症状や治療、病気によって起こる問題、その場合どうしたらよいかなど、助けてほしいことなどを伝え、わかってもらうとよいです。

【周りの人に協力を】

- 周りの人に協力してもらい、無理のない、より良い生活を送りながら、一緒に治療に取り組んでいきましょう。日々の生活で困ったことや、いつもと違ったことがあれば、かかりつけの先生や病院のスタッフに相談してください。

最後に HPP と向き合うために。

1 同じ病気を持つ人やご家族が交流されている会もあります。
 低フォスファターゼ症の会 <http://hypophosphatasia.life.coccan.jp/>
 2008年10月にスタートした国内唯一の患者会。患者さんやご家族、医療関係者との交流、情報の交換や共有、相談を通じ、ともに病気に向き合っていくことを支えあう活動をしています。

2 自分の状態を知って、無理をしないようにしましょう。

3 周りの人に、病気を理解してもらいましょう。
 周りの人に協力してもらいながら、無理のない、より良い生活を送りましょう。
 日々の生活で困ったことや、いつもと違ったことがあれば、かかりつけの先生や病院のスタッフに相談してください。

最後に

HPP と向き合うために。

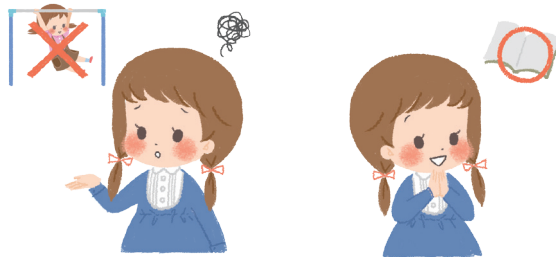
1 同じ病気を持つ人やご家族が交流されている会もあります。

低フォスファターゼ症の会 <http://hypophosphatasia.life.coccan.jp/>

2008年10月にスタートした国内唯一の患者会。患者さんやご家族、医療関係者との交流、情報の交換や共有、相談を通じ、ともに病気に向き合っていくことを支えあう活動をしています。



2 自分の状態を知って、無理をしないようにしましょう。



疲れる前に…

自分のペースで
ゆっくりと…



3 周りの人に、病気を理解してもらいましょう。

周りの人に協力してもらいながら、
無理のない、より良い生活を送りましょう。

日々の生活で困ったことや、いつもと違ったことがあれば、
かかりつけの先生や病院のスタッフに相談してください。

HPPという病気な
んです。
●●の時に助けて
いただけると…

わかりました。
大丈夫ですよ。



HPPの参考ホームページ

[HPP(低ホスファターゼ症)について <http://hpp-life.jp>]

- HPPの患者さんやご家族が、病気をよりよく理解するための情報を紹介しています。

[難病のこども支援全国ネットワーク(認定NPO法人)

<http://www.nanbyonet.or.jp/>]

- 原因がわからなかったり、治療法が定められていない難病のこどもたちと家族、それを支えるさまざまな立場の人々で作られているネットワークです。
- こども達と家族のQOL(生活の質)を高める活動として、キャンプやイベント、親の会活動支援、講演・研修会、ネットワーク電話相談、遺伝カウンセリング、広報活動などをおこなっています。

[難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>]

- 厚生労働省が難病と指定している病気を対象に、患者さんにご家族が参考になる、病気の解説や利用できる各種制度、その相談窓口および連絡先などの情報を紹介しています。医療費助成制度についての情報も得られます。

[小児慢性特定疾病情報センター <http://www.shouman.jp/>]

- 小児慢性特定疾病の患者さんにご家族、患者さんと家族を支援する患者団体などをサポートし、病気の解説や医療費助成、各種相談窓口などの情報を紹介しています。

[ストレンジック®の治療を受ける皆様へ 患者さんにご家族向け情報サイト <http://www.strensiq.jp/confirm.html>]

- 酵素補充療法(ストレンジック®)による低ホスファターゼ症の治療を受けている、あるいは治療を受ける予定の患者さんにご家族に、ストレンジック®の情報を紹介しています。

最後に HPPについてもっと知りたい。

HPPに関連するインターネットのホームページをご紹介します。

- HPP(低ホスファターゼ症)について ▶ <http://hpp-life.jp>
- 難病のこども支援全国ネットワーク ▶ <http://www.nanbyonet.or.jp/>
- 難病情報センター ▶ <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 小児慢性特定疾病情報センター ▶ <http://www.shouman.jp/>
- ストレンジック®の治療を受ける皆様へ患者さんにご家族向け情報サイト ▶ <http://www.strensiq.jp/confirm.html>

インターネットにはさまざまな情報があります。正しい情報を上手に利用しましょう。

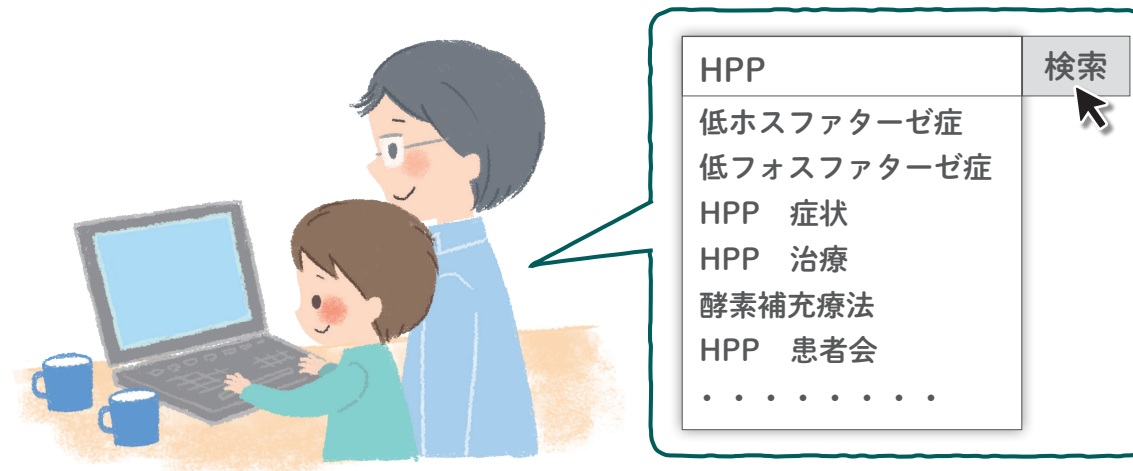
21

HPP についてもっと知りたい。

HPP に関連するインターネットのホームページをご紹介します。

- HPP(低ホスファターゼ症)について ▶ <http://hpp-life.jp>
- 難病のこども支援全国ネットワーク ▶ <http://www.nanbyonet.or.jp/>
- 難病情報センター ▶ <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 小児慢性特定疾病情報センター ▶ <http://www.shouman.jp/>
- ストレンジック®の治療を受ける皆様へ患者さんとご家族向け情報サイト ▶ <http://www.strensiq.jp/confirm.html>

Every day with
HPP™



インターネットにはさまざまな情報があります。
正しい情報を上手に利用しましょう。



低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載

日本標準商品分類番号 87395

ストレンジック®

皮下注12mg/0.3mL 皮下注18mg/0.45mL
皮下注28mg/0.7mL 皮下注40mg/1mL
皮下注80mg/0.8mL

アスホターゼ アルファ STRENSIQ® Subcutaneous Injection

アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) 製剤 生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品[※](注意－医師等の処方箋により使用すること)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1バイアル中

販売名	ストレンジック皮下注					
	12mg/ 0.3mL	18mg/ 0.45mL	28mg/ 0.7mL	40mg/ 1mL	80mg/ 0.8mL	
有効成分	アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) [※]	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加物	塩化ナトリウム	2.63mg	3.94mg	6.13mg	8.76mg	7.01mg
	リン酸水素 二ナトリウム 七水和物	1.65mg	2.48mg	3.85mg	5.50mg	4.40mg
	リン酸二水素 ナトリウム一水和物	0.19mg	0.28mg	0.43mg	0.62mg	0.50mg
	性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。				
pH	pH 7.2～7.6					
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)					

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

効能・効果

低ホスファターゼ症

用法・用量

通常、アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 注射部位1カ所あたりの最大投与量は、1mLとすること。
- 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。

- 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応(発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等)が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと(「その他の副作用」の項参照)。
- 本剤投与後、注射部位反応(紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等)が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと(「その他の副作用」の項参照)。なお、注射部位反応は週3回投与よりも週6回投与で多く報告されているため、週6回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。
- 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
 - 5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
 - 眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査(超音波検査等)を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

2. 副作用

国内外で実施された臨床試験において、総投与症例71例中60例に副作用が認められ、主なものは注射部位紅斑(52.1%)、注射部位変色(23.9%)、注射部位疼痛(22.5%)、注射部位そう痒感(19.7%)、注射部位斑(15.5%)および注射部位腫脹(15.5%)等であった。日本人患者集団では、5例中1例に悪寒と発熱の副作用が認められた。

(1) 重大な副作用

低カルシウム血症(4.2%):低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満
全身障害及び投与部位	発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮	悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹
皮膚	紅斑	脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少
胃腸		口の感覚鈍麻、悪心
筋骨格	四肢痛	筋肉痛
傷害	挫傷	癬痕
血管		ほてり
血液		内出血
感染症		注射部位蜂巣炎
神経系	頭痛	

3. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。[使用経験がない。]

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤は動物実験(マウス)で胎盤通過が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

5. 臨床検査結果に及ぼす影響

アルカリホスファターゼ(ALP)を含む免疫反応試薬を用いた臨床検査の測定値に影響を与えることがある。

6. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

本剤を投与する際は、必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。

(3) 投与時

- 本剤は、冷蔵庫から取り出した後は室温に戻して、1時間以内に使用すること。
- 他剤との混注は行わないこと。
- 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

7. その他の注意

- 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。[使用経験が少ない。]
- 市販後において、本剤に対する中和抗体が確認され、治療効果の減弱が認められた症例も報告されている。

有効成分に関する理化学的知見

一般名:アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)

Asfotase Alfa(Genetical Recombination)

本 質:アスホターゼ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～485番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン、488～714番目はヒトIgG1のFcドメインに相当し、C末端に10個のアスパラギン酸残基が結合している。アスホターゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。アスホターゼ アルファは、726個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量:約180,000)である。

包装

ストレンジック皮下注12mg/0.3mL 1バイアル
ストレンジック皮下注18mg/0.45mL 1バイアル
ストレンジック皮下注28mg/0.7mL 1バイアル
ストレンジック皮下注40mg/1mL 1バイアル
ストレンジック皮下注80mg/0.8mL 1バイアル

承認条件

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



アレクシオンファーマ合同会社

〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿1-18-14 恵比寿ファーストスクエア

HPP-ICB(2)-1911
2019年11月作成