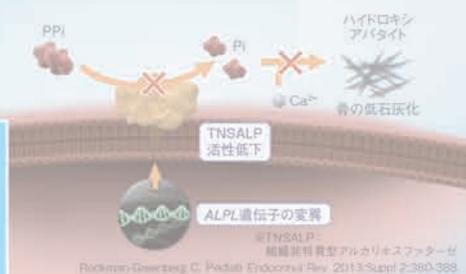


# 成人でみられる 低ホスファターゼ症 (HPP) の 特徴と診断のポイント

監修・出演

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 助教  
骨粗鬆症センター 副センター長

伊東 伸朗 先生



筋肉が痛い

骨が痛い

筋力の低下

骨が折れやすい  
(繰り返す、治りにくい)

関節が痛い

肩、肘、手首など  
関節が動かしにくい

※紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、  
全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。  
監修：東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生

その症状、  
ほんとうの原因は？



アレクシオンファーマ合同会社

提供：  
**ALEXION**<sup>®</sup>  
企画・制作：  
**CareNet**

## 低ホスファターゼ症(HPP)とは?

「骨が痛い」、「日常生活のちょっとした動作で骨にヒビが入り、治りにくい」、「関節が動かしにくい」<sup>1,2)</sup>。

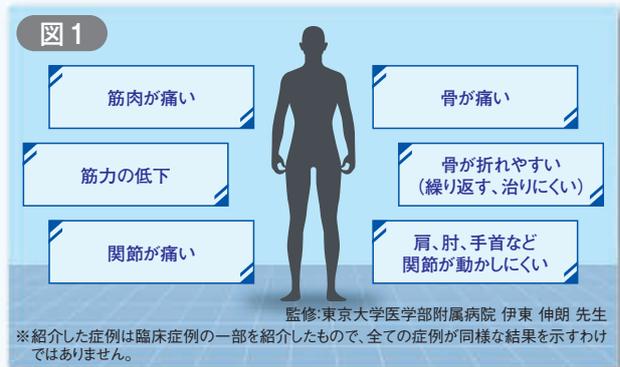
患者さんからこのような訴えがあった場合、例えば「骨粗鬆症」、「偽痛風」、「変形性関節症」、「関節リウマチ」、「線維筋痛症」などが候補として考えられる<sup>3,4)</sup>。

ここにもう一つ候補として加えて頂きたい疾患が、今回解説する低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia: HPP)である(図1)。

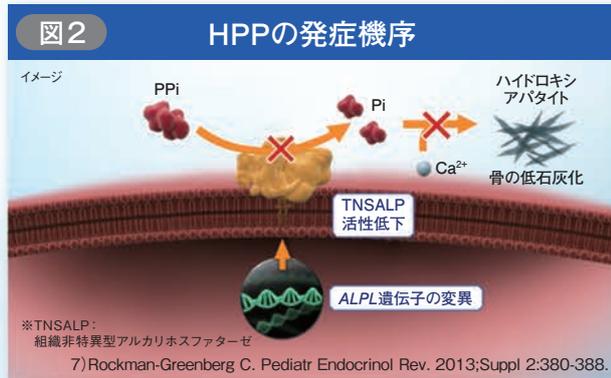
HPPは、ALPL遺伝子の変異し、全身に存在する組織非特異型アルカリホスファターゼ

(tissue-nonspecific alkaline phosphatase: TNSALP)の活性が低下することで発症する遺伝性代謝性疾患である(図2)<sup>5)</sup>。臨床症状は、骨の石灰化障害をはじめ、関節や筋肉に関わる症状や痛みなど、全身に現れる。

発症時期は多岐にわたり、成人でみつかれるケースでは「周産期や小児期に診断されていたものの、治療に至っていないケース」や、「成人になってから発症するケース」などさまざまあり<sup>5)</sup>、診断に至らず適切な治療を受けられないでいる患者さんもいる(図3)<sup>6)</sup>。



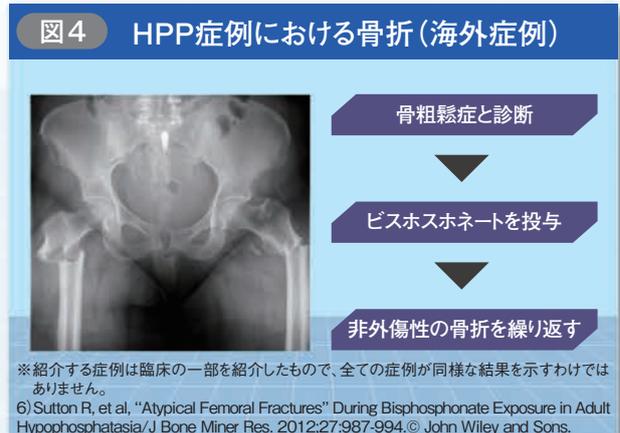
## 低ホスファターゼ症(HPP)の可能性



## 海外の成人HPP症例

海外では、HPPであるにもかかわらず骨粗鬆症と診断され、ビスホスホネートを投与されたものの、非外傷性の骨折を繰り返した症例が報告されている(図4)<sup>6)</sup>。

この症例のように適切な治療を受けられなかった結果、歩くのが困難になったり、車いすが必要になるなど、日々の生活に支障をきたすケースもある<sup>7)</sup>。



## 日本の成人HPP症例 –Case1–

1例目は、周産期良性型HPPと診断された18歳女性。

「脚長差」、「小児期の骨折の既往」あり。脚長差改善のため右大腿骨遠位骨端線閉鎖術を施行している。17歳時に左脛骨に強い疼痛を感じたため受診、X線、骨シンチグラフィを施行したところ、左脛骨前面に、骨軸と垂直方向に細く短い透亮像が確認、「偽骨折」(詳細は図6)を生じていると判断した(図5)。この患者さんの場合、偽骨折が1年以上遷延し、疼痛のために大学での履修が困難であった。

### 偽骨折とは？

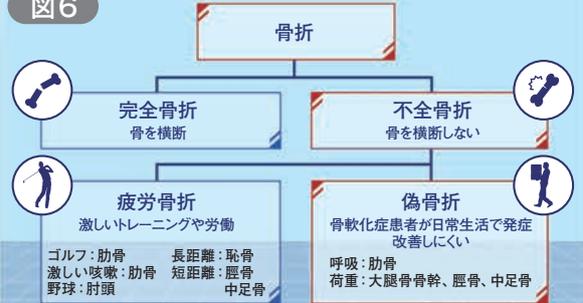
偽骨折とは、骨折線が骨を横断しない「不全骨折」の中で、激しいトレーニングや労働によっておこる「疲労骨折」とは異なり、HPPを含む骨軟化症患者さんが日常生活のちょっとした動作で生じる骨折のことである(図6)。

図5 Case1 周産期良性型HPPと診断された18歳女性

胎児期	左大腿骨短縮	 <p>左脛骨前面 単純X線画像 骨シンチグラフィ</p>
出生時	ALP 89 U/L (基準値:530-1610) 大腿骨低形成、変形、脚長差(右>左)	
6ヵ月	ALPL遺伝子検査 周産期良性型HPPと診断	
10歳	脚長差改善のため右大腿骨遠位骨端線閉鎖術	
12歳	運動中 左上腕骨骨折	
17歳	左下腿疼痛と運動後腫脹	

症例:東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生 ご提供  
※紹介する症例は臨床の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

図6



監修:東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生

## 日本の成人HPP症例 –Case2–

図7 Case2 成人型HPPと診断された60歳女性

55歳	右肩、左肘、左肩に可動域制限 X線で複数の関節周囲の石灰沈着	 <p>右側 左側 肩関節 肘関節 手関節</p>
55~59歳	石灰抽出を複数回施行 術後数カ月で再燃、原因不明	
60歳	原因精査のため当科紹介 ALP 113, 105 U/L (基準値:115-359) その後、異所性石灰化を複数回切除	
64歳	HPPを疑い、u-PEA測定 150.4 nmol/L (31.0-110.0) ALPL遺伝子検査変異あり 成人型HPPと診断	

症例:東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生 ご提供  
※紹介する症例は臨床の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

図8



監修:東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生

2例目は、成人型HPPと診断された60歳女性。関節が動かしにくいとの訴えがあったため、X線検査を施行、複数の関節周囲に石灰沈着が認められた。

複数の病院で検査するも原因は不明、石灰の摘出術を複数回行ったが、術後数カ月で異所性石灰化が再燃を繰り返していたことから、原因精査のために当科に紹介となった(図7)。

Case1、Case2とも精査の結果、今ではHPPと診断され、適切な治療を受けているが、Case1の「脚長差」・「偽骨折」、Case2の「複数関節の石灰化」・「再燃を繰り返す」といった症状のみで診断に導くのは困難である。

これらのHPPでみられる症状は、その他の骨系統疾患でみられる症状としっかり鑑別することが重要となる(図8)。

# HPPの鑑別診断

鑑別診断は、血液検査でカルシウム、リン、ALP、Albを測定することで可能となる(Albは、低Ca血症の誤った診断や、高Ca血症を見逃さないようCaの補正するために測定・使用する)。とくに、血中ALP低値は、HPPに特有であるため(図9)<sup>7,8-13</sup>、HPPに関連する症状(図10)<sup>14</sup>がみられ、ALP低値があれば、HPPを疑い(図11)、遺伝子検査を行うことで確定診断に至る(HPP以外にALP低値を示す病態(図12)<sup>15</sup>もあるため、それらを除外する必要がある。また、遺伝子検査は保険適用(5,000点)である<sup>16</sup>)。

今回ご紹介したCase1、Case2とも、年齢・性別毎のALP基準範囲<sup>17</sup>を下回る血中ALP低値であったため(図13)、HPPが強く疑われ、遺伝子検査によって変異が見つかり確定診断された。

日常診療で先生方のもとにHPP患者さんが訪れる可能性は十分にある。「骨や関節、筋肉が痛い」、「日常生活のちょっとした動作で骨にヒビが入り、治りにくい」、「関節周囲の異所性石灰化」、「関節が動かしにくい」といった患者さんがいたら、HPPの可能性を考慮し、血中ALP低値を確認することが、HPP患者さんを診断、治療に導くための第一歩となる。

図9 血液検査によるHPPの鑑別

	HPP	ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症	FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症	骨形成不全症	原発性副甲状腺機能亢進症
*補正Ca <sup>7, 9-11, 13</sup>	正~高	低	正~低	正	高
Pi <sup>8-10, 12, 13</sup>	正~高	低	低	正	低
ALP <sup>9-11, 13</sup>	低	高	高	正	高

血中ALP低値は、HPPに特有

7)Rockman-Greenberg C. 2013. 8)Mornet E, Nunes ME. Updated August 5, 2010. 9)Mohn A, et al. 2011. 10)Nield LS, et al. 2006. 11)Carpenter TO, et al. 2011. 12)Tournis ST, et al. 2005. 13)横井 忠郎ほか. 2014.  
※出典詳細は巻末「参考文献」に記載

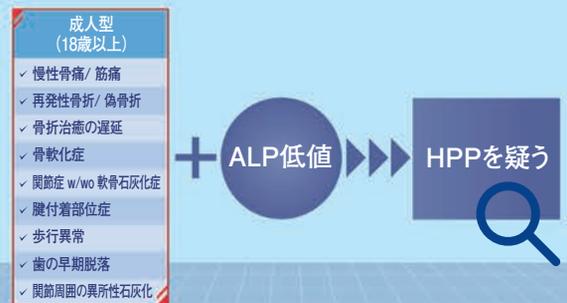
\*補正Ca(Albが4.0g/dL未満の場合)=Ca+(4.0-Alb)  
※腎機能 $\geq$ CKDG3a(eGFR $\geq$ 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

図10 発症年齢別におけるHPPの主な症状<sup>14</sup>

病型(発症年齢)	周産期型(生後~4週)	乳児型(6か月未満)	小児型(18歳未満)	成人型(18歳以上)
臨床症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨石灰化の欠損</li> <li>胸部形成不全</li> <li>重篤な呼吸不全</li> <li>呼吸器合併症</li> <li>痙攣(VB6依存性)</li> <li>骨折</li> <li>長管骨の形成不全</li> <li>死亡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭蓋骨融合症</li> <li>骨折</li> <li>高カルシウム血症</li> <li>高カルシウム尿症</li> <li>腎石灰沈着症</li> <li>くる病</li> <li>呼吸不全</li> <li>ミオパチー</li> <li>痙攣(VB6依存性)</li> <li>歯の脱落</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性筋痛</li> <li>ミオパチー</li> <li>骨石灰化の欠損</li> <li>再発性骨折</li> <li>くる病</li> <li>低身長</li> <li>骨形成不全</li> <li>骨折治癒の遅延</li> <li>歯の早期脱落</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性骨痛/筋痛</li> <li>再発性骨折/偽骨折</li> <li>骨折治癒の遅延</li> <li>骨軟化症</li> <li>関節症 w/wo 軟骨石灰化症</li> <li>腱付着部位症</li> <li>歩行異常</li> <li>歯の早期脱落</li> <li>関節周囲の異所性石灰化</li> </ul>

14) Conti, F.(2017).Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. Clin Cases Miner Bone Metab, 14(2), 230-234

図11 HPPを診断するために



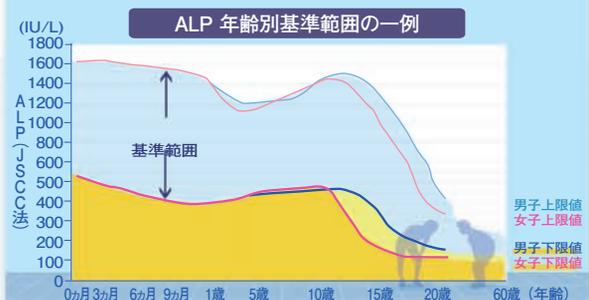
監修: 東京大学医学部附属病院 伊東 伸朗 先生

図12 ALPが低値を示す病態<sup>17</sup>

薬剤	病状	その他
<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質ステロイド</li> <li>化学療法</li> <li>クロフィブラート</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺機能低下症</li> <li>重度の栄養不良</li> <li>壊血病</li> <li>多発性骨髄腫</li> <li>セリアック病</li> <li>マグネシウム欠乏症</li> <li>亜鉛欠乏症</li> <li>悪性貧血 or 重度貧血</li> <li>ウィルソン病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ビタミンD中毒</li> <li>不適切な採血法(シュウ酸塩、EDTA)</li> <li>大量輸血</li> </ul>

15) Shipman KE, et al. BMJ.2013;346:f976. より作図

図13 年齢・性別毎のALP(JSSC法)基準範囲



☑ 年齢・性別に応じた下限値を把握する ☑ 医療施設や検査会社毎の下限値を把握する  
※一般の血液検査におけるALPはALP活性を示しています。

17) 田中敏章ほか. 日本小児科学会雑誌. 2008; 112: 1117-1117-1332.

※日本の検査会社で商業的に検査可能な基質はPEAのみである。

## まとめ

- HPPは、ALPL遺伝子の変異し、全身に存在するTNSALPの活性が低下することで発症する遺伝性代謝性疾患であり、骨の石灰化障害をはじめとする臨床症状が全身に現れる。
- 成人で見つかるケースでは「小児期や周産期に診断されていたものの、治療に至っていないケース」や、「成人になってから発症するケース」などがある。
- 偽骨折とは、骨折線が骨を横断しない「不全骨折」の中で、激しいトレーニングや労働によっておこる「疲労骨折」とは異なり、日常生活のちょっとした動作で生じる骨折のことである。
- 鑑別診断は、血液検査でカルシウム、リン、ALP、Albを測定することで可能となる。Albは、低Ca血症の誤った診断や、高Ca血症を見逃さないようCaの補正するために測定・使用する。(遺伝子検査により、確定診断に至る。遺伝子検査は保険適用(5,000点)である。)
- 日常診療で「骨や関節、筋肉が痛い」、「日常生活のちょっとした動作で骨にヒビが入り、治りにくい」、「関節周囲の異所性石灰化」、「関節が動かしにくい」といった患者さんがいた場合、HPPの可能性を考慮し、血中ALP低値を確認することが重要である。

## 参考文献

- 1) Berkseth KE, et al. Bone. 2013;54:21-27.
- 2) Schmidt T, et al. Osteoporos Int. 2017;28:2653-2662.
- 3) Feng J, et al. Endocr J. 2017;64:675-683.
- 4) Vinan-Vega MN, et al. Endocr Pract. 2018;24:1086-1092.
- 5) 大藪恵一. Clinical Calcium. 2014;24:257-263.
- 6) Sutton R, et al. "Atypical Femoral Fractures" During Bisphosphonate Exposure in Adult Hypophosphatasia/J Bone Miner Res. 2012;27:987-994. © John Wiley and Sons.
- 7) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;Suppl 2:380-388.
- 8) Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephen K, eds. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>.  
Published November 20, 2007. Updated August 5, 2010. Accessed March 31, 2014.
- 9) Mohn A, et al. Acta Paediatr. 2011;100:e43-e46.
- 10) Nield LS et al. Am Fam Physician. 2006;74:619-626.
- 11) Carpenter TO, et al. J Bone Miner Res. 2011;26:1381-1388.
- 12) Tournis ST, et al. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005;5:150-154.
- 13) 横井 忠郎ほか. 内分泌甲状腺外会誌. 2014;31:197-201.
- 14) Conti F. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017;14:230-234.
- 15) Shipman KE, et al. BMJ. 2013;346:f976.
- 16) 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019. 小児内分泌学会.
- 17) 田中敏章ほか. 日本小児科学会雑誌. 2008;112:1117-1132.

# 成人でみられる 低ホスファターゼ症(HPP)の 特徴と診断のポイント

監修・出演：東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 助教  
骨粗鬆症センター 副センター長  
伊東 伸朗 先生

本資料の動画はこちら



## 低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載



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® for 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<sup>※</sup> (注意—医師等の処方箋により使用すること)

## 2. 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

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

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) <sup>※</sup>	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加剤	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
剤	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

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。

## 3.2 製剤の性状

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
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 7.1～7.5				
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)				

## 4. 効能又は効果

低ホスファターゼ症

## 6. 用法及び用量

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。

## 8. 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、定期的な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、失当意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。[11.1.1参照]
- 本剤はたんぱく質製剤であり、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。
- 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。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。[14.2.3参照]
- 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

製造販売元

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

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター TEL:0120-577-657

日本標準商品分類番号	87395
承認番号	12mg/0.3mL : 22700AMX00702000
	18mg/0.45mL : 22700AMX00703000
	28mg/0.7mL : 22700AMX00704000
	40mg/1mL : 22700AMX00705000
	80mg/0.8mL : 22700AMX00706000
承認年月	2015年7月3日
薬価収載	2015年8月31日
販売開始	2015年8月31日
国際誕生	2015年7月3日

貯法:凍結を避け、2～8℃で保存する。  
有効期間:24箇月

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## 9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

次の副作用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。

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 低カルシウム血症 (4.2%)

[8.1参照]

## 11.2 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	瘢痕
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	-

## 12. 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。

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤を冷蔵庫から取り出した後は、以下の点に注意すること。

・15～30分かけて室温に戻すこと。加熱、加温しないこと。

・3時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

14.1.4 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。

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位1カ所あたりの最大投与量は、1mLとすること。

14.2.3 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。[8.4参照]

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は避光して保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での試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ずること。

## 22. 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

STRENSIQ®、ストレンジック®はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。

詳細は製品添付文書をご参照ください。  
使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。