

原因不明のリウマチ様症状/難治性骨折に潜む 成人型低ホスファターゼ症 (HPP)

—ALP低値への気づきの重要性—


AstraZeneca Rare Disease

アレクシオンファーマ合同会社

リウマトイド因子/抗CCP抗体が陰性で 原因不明のリウマチ様症状を呈する患者さんはいませんか？

- 筋力低下¹
- 易骨折性¹
- 筋肉痛/関節痛¹
- 異所性石灰化²⁻⁴
- 骨折(偽骨折を伴う場合も)¹

関節痛や筋痛、骨痛などの非特異的な痛みは
HPPでよくみられる症状です⁵

HPPとの鑑別が必要な疾患

- 関節リウマチ
- 多発性筋炎
- 痛風
- 偽痛風
- 線維筋痛症
- 骨粗鬆症 など

▶ 成人のHPPは非特異的な筋・骨格症状を呈します

- 筋力低下
- 筋肉痛/関節痛
- 骨痛(偽骨折を伴うことも)
- 易骨折性(骨折がみられないことも) 好発部位：中足骨、大腿骨、椎体

ただし、これらすべての症状がみられるわけではありません

血液検査でALP値が低値でないかを確認

ALPの活性低下はHPPを診断する上で代表的な特徴であり^{6,7}
関節リウマチをはじめとする他の疾患と鑑別する際に確認が必要です

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。

Case study

HPPによる疼痛と骨折を経験した成人女性の1例(海外症例)⁸

小児期に疼痛や歯科症状が現れ、成人期に疼痛の悪化、骨格障害が認められました



繰り返す骨折や遷延治癒とALP

薬物療法を行っていても、 骨折の遷延治癒、骨折しやすい患者さんの ALPを改めて確認いただけませんか？

- 再発性、非外傷性、非治癒性または低外傷性の骨折^{6,9-12}
- 転子下骨折または中足骨骨折^{13,14}
- 偽骨折¹⁴
- 易骨折性、複数回の骨折^{1,15}
- 異所性石灰化²⁻⁴

骨折や遷延治癒は、HPPでよくみられる症状です^{7,12,13}



▶ 血液検査を実施することで、HPPとの鑑別ができます

■ 原発性骨粗鬆症の診断手順

```

            graph TD
            A[腰背痛などの有症者、  
検診での要精検者、その他] --> B[医療面接、身体診察、画像診断、  
血液・尿検査]
            B --> C[骨評価]
            C --> D[骨密度測定および  
脊椎エックス線像]
            D --> E[鑑別診断]
            E --> F[脆弱性骨折の有無の判定]
            F --> G[脆弱性骨折なし]
            F --> H[脆弱性骨折あり]
            G --> I[骨密度値がYAMの-2.5SDより大きく  
-1.0SD未満]
            G --> J[骨密度値がYAMの70%以下  
または-2.5SD以下]
            I --> K[正常]
            J --> L[骨量減少]
            H --> M[その他の脆弱性骨折があり、  
骨密度がYAMの80%未満]
            H --> N[大腿骨近位部骨折  
または椎体骨折あり]
            M --> O[原発性骨粗鬆症]
            N --> O
            
```

■ 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査と原疾患との対応

検査の種類	検査結果	原疾患
血算	正球性貧血	多発性骨髄腫
	小球性低色素性貧血	吸収不良症候群 摂食障害など
	白血球増加	クッシング症候群 ステロイド薬内服 (顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少)
血液検査	高カルシウム血症	原発性副甲状腺機能亢進症
	低カルシウム血症	ビタミンD欠乏症
	低リン血症	骨軟化症 ビタミンD欠乏症
	高ALP血症*	原発性副甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症 骨軟化症 骨パジェット病
	肝機能異常	肝硬変などの重症肝疾患
	低コレステロール血症	甲状腺機能亢進症
	高血糖	糖尿病 ステロイド薬内服
血清	CRP高値	関節リウマチおよび その他の慢性炎症性疾患
	尿検査	尿糖
尿蛋白		多発性骨髄腫 (患者によっては陰性)
生化学	高カルシウム尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版: p.18, p.35.

※ 現在のガイドラインではALPが高値の疾患のみが示されています。骨折・整形外科的手術・肝疾患・妊娠・薬物は一過性にALP増加を示すことがありますのでご注意ください。

血液検査でALPが低値でないかを確認

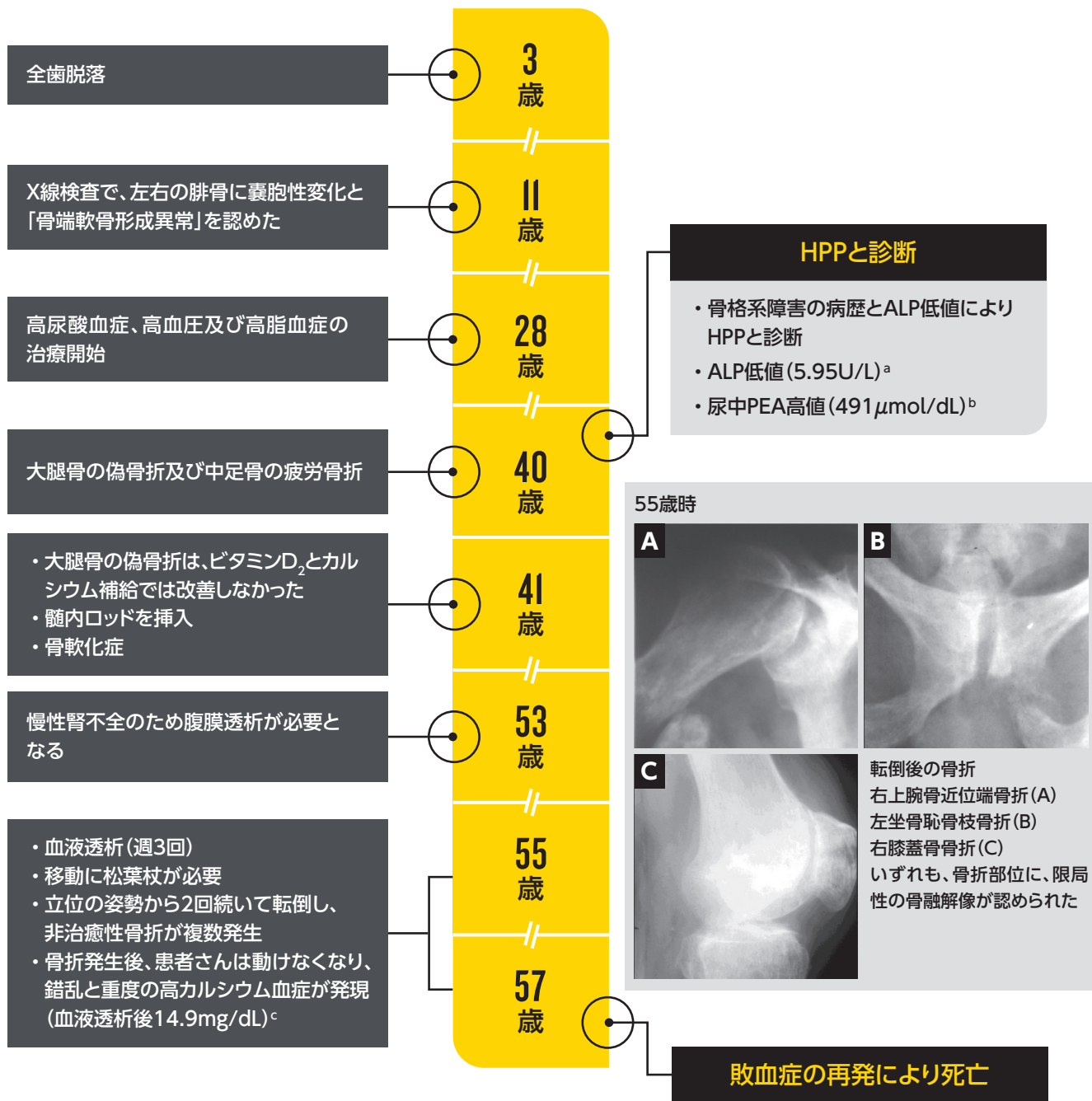
ALPの活性低下はHPPを診断する上で代表的な特徴であり^{6,7}
骨粗鬆症をはじめとする他の疾患と鑑別する際に確認が必要です

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。

Case study

HPPによるさまざまな骨折を経験した成人男性の1例(海外症例)¹⁶

成人期に偽骨折、疲労骨折及び非治癒性骨折などの骨格系障害や腎障害などが認められ、身体症状が悪化しました



^a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。*

※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範囲についてはP7をご参照ください。

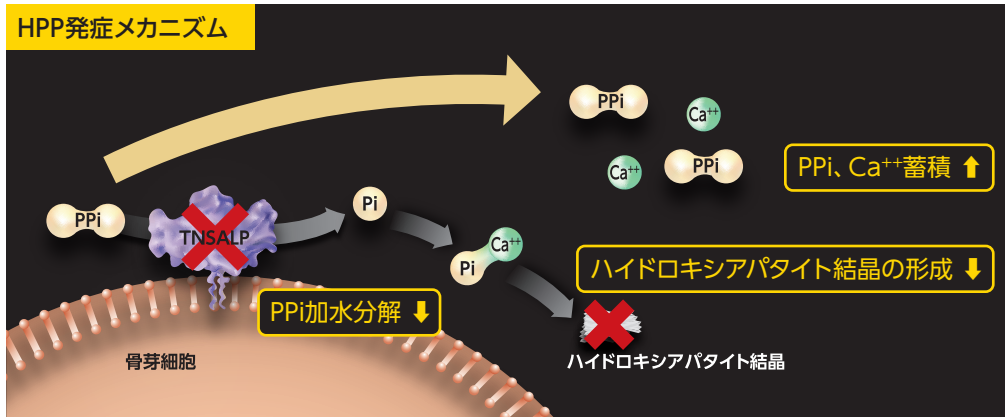
^bこの症例報告において、検査室が用いたPEAの正常範囲は26~101μmol/dLでした。基準範囲は検査室間で異なります。

^c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。

HPPは、全身性の遺伝性代謝性疾患です⁶

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^{6,7,17}

・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^{6,7}



TNSALPの欠損によって、無機ピロリン酸 (PPi) が蓄積し、ハイドロキシアパタイト結晶の形成が阻害されるため、骨低石灰化とカルシウム及びリン酸の調節障害が生じます^{6,7}。

HPPの症状は多岐にわたるため、見過ごされたり、適切でない治療が行われ、症状が悪化する可能性があります^{6,18}

成人のHPPでよくみられる症状¹⁹

- 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

適切でない治療によるHPPへの影響

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 ¹³
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 ¹⁸
線維筋痛症	GABAアナログ製剤	HPPに直接的に影響しない ^{6,20}

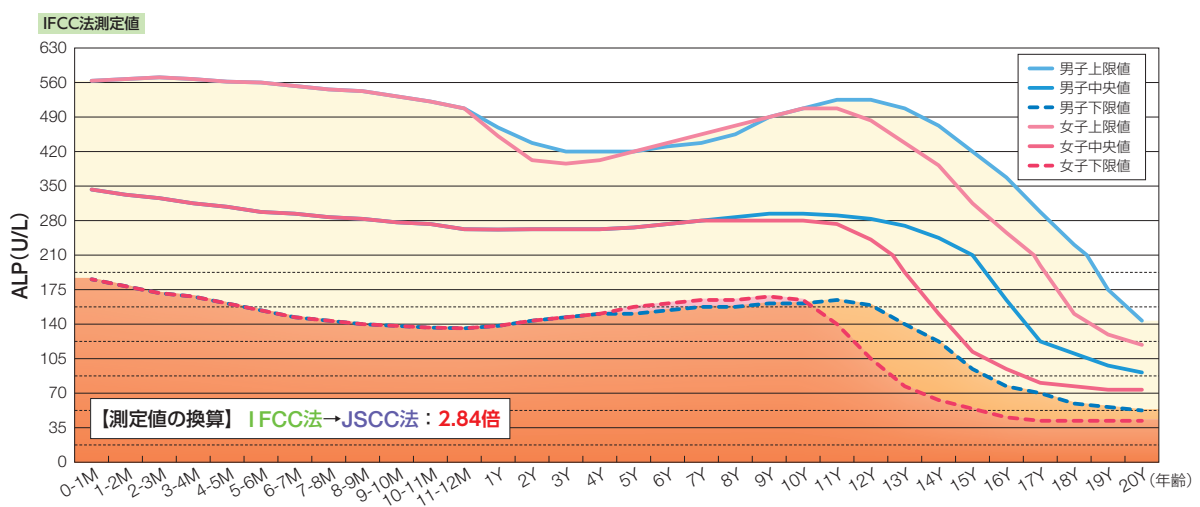
血液検査でALP低値を確認することがHPPの診断につながります

HPPでは通常、ALP値が年齢別・性別基準値の正常下限値を下回ります^{6,18}
ALP活性値は、年齢や性別に応じた基準値を確認することが重要です

成人及び小児における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)²¹

小児 小児におけるALP年齢別・性別基準範囲の施設事例²²



グラフ監修: 田中敏章先生(たなか成長クリニック院長)

ALP測定方法の変更²¹

2020年4月1日より、準備の整った施設からJSCC法からIFCC法への変更が開始されています

●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"> 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 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
利点	<ul style="list-style-type: none"> 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 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

●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。

ALPが施設内検査基準の正常下限値を下回る低値を示す場合、HPPを疑ってください
臨床症状や放射線学的所見から診断できます²³

Reference

1. Marini F, et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14: 324-8.
2. Macfarlane JD, et al. Eur J Radiol. 1986; 6: 228-30.
3. Chuck AJ, et al. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 571-6.
4. Conti F, et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14: 230-4.
5. 古家美菜絵ほか. 糖尿病・内分泌代謝科. 2020; 50(4): 301-6
6. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-8.
7. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, et al, eds. Principles of Bone Biology. Vol 2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008: 1573-98.
8. Whyte MP, et al. Am J Med. 1982; 72: 631-41.
9. Coe JD, et al. J Bone Joint Surg Am. 1986; 68: 981-90.
10. Gagnon C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1007-12.
11. Schalin-Jääntti C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 5174-9.
12. Klidas P, et al. JBMR Plus. 2018; 2: 304-7.
13. Sutton RAL, et al. J Bone Miner Res. 2012; 27: 987-94.
14. Silva I, et al. Acta Reumatol Port. 2012; 37: 92-6.
15. Weber TJ, et al. Metabolism. 2016; 65: 1522-30.
16. Whyte MP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 4606-12.
17. Greenberg CR, et al. Genomics. 1993; 17: 215-7.
18. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, 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.
19. Kishnani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122: 4-17.
20. Mohn A, et al. Acta Paediatr. 2011; 100: e43-6.
21. 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://jssc-jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf>(最終アクセス 2021.07.01)
22. 田中敏章ほか: 日本小児科学会雑誌. 2008; 112: 1117-32.
23. 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 大藁恵一)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019

HPPの疾患や関連する情報、
HPPの疾患に関する情報につきましては、
下記サイトでご覧になれます。

●疾患情報サイトへ



●資料請求ページへ

