

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

HPPの患者さんご家族のために

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？

HPPのこどもの症状

3. HPPのこどもの症状は？
4. HPPのこどもの症状① 骨
5. HPPのこどもの症状② 呼吸器
6. HPPのこどもの症状③ 頭部、脳
7. HPPのこどもの症状④ 歯
8. HPPのこどもの症状⑤ 筋肉、関節、腎臓

HPPの大人の症状

9. HPPの大人の症状は？
10. HPPの大人の症状① 骨
11. HPPの大人の症状② 筋肉、関節、腎臓、頭部/神経症状
12. HPPの大人の症状③ 歯
13. 日常生活への影響は？
14. 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？
15. HPPの遺伝について教えてください
16. どうやって診断するのですか？
17. ALP値を確認してみましょう

HPPの患者さんとご家族のために

● HPPの治療

- 18. 治療法はありますか？
- 19. 対症療法について教えてください
- 20. 酵素補充療法について教えてください
- 21. 酵素補充療法の副作用は？
- 22. 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？

● 医療費助成

- 23. 医療費助成制度について
- 24. 特定医療費(指定難病)助成制度について
- 25. 特定医療費(指定難病)助成制度の「軽症高額該当」について
- 26. 高額療養費制度について

● 最後に

- 27. HPPと向き合うために
- 28. HPPについてもっと知りたい

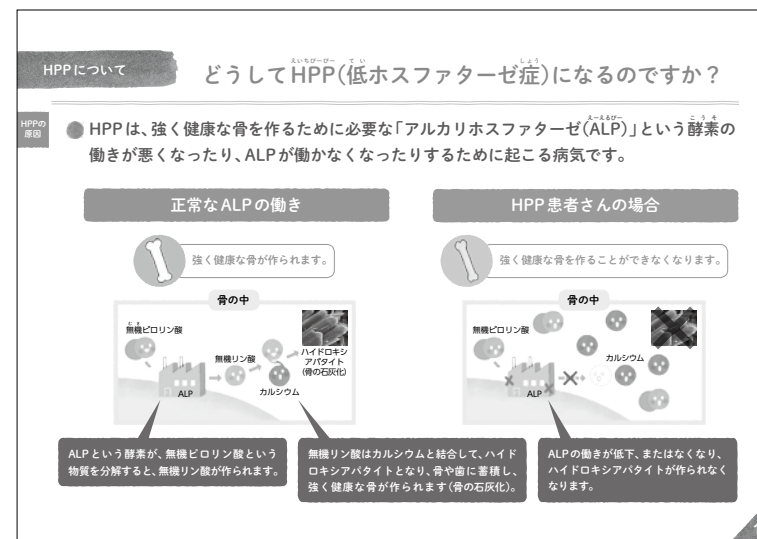
HPP (低ホスファターゼ症)の原因

【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¹⁾。

【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、「無機リン酸(Pi)」に分解されます²⁾。
- 「無機リン酸」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)²⁾。
- 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、無機リン酸が作られません。そのため、カルシウムが無機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³⁾。
- 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³⁾。



memo

- ALPの基質にはPPiのほか、ピリドキサール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³⁾。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。
- PPi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³⁾。

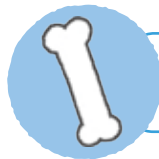
1) 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目標とした骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究開発代表者 大藪恵一)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 2) Orimo H. J Nippon Med Sch. 2010; 77(1): 4-12. 3) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388.

どうしてHPP(低ホスファターゼ症)になるのですか？

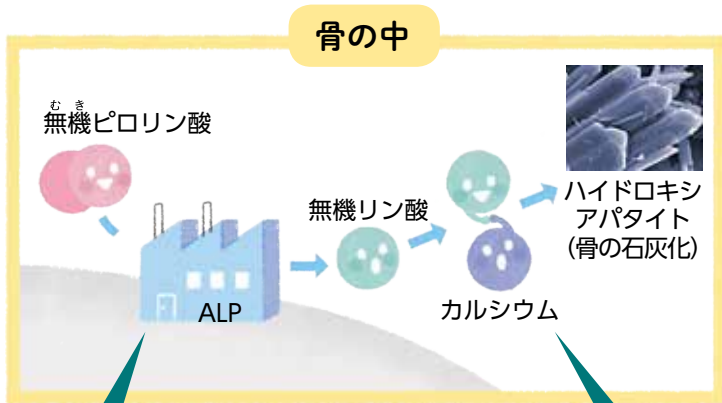
HPPの
原因

- 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が働かなくなったりするために起こる病気です。

正常なALPの働き



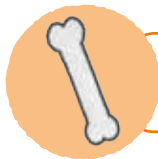
強く健康な骨が作られます。



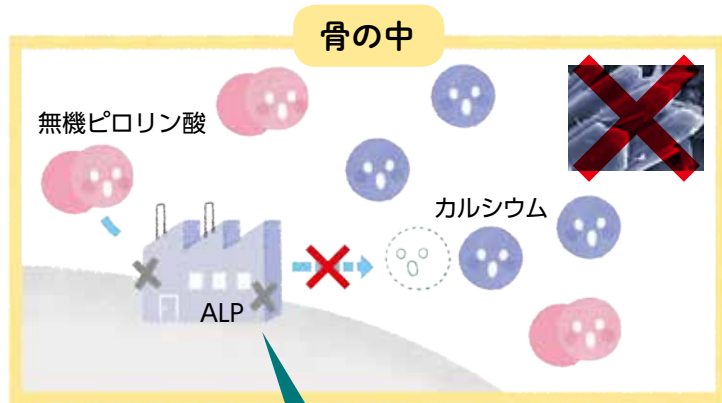
ALPという酵素が、無機ピロリン酸という物質を分解すると、無機リン酸が作られます。

無機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(骨の石灰化)。

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、お母さんの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、6つのタイプ(病型)にわけることができます¹⁾。

病型	特徴
周産期重症型HPP 周産期良性型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	歯のみに症状がでます(1歳～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、症状の種類や程度は一人ひとり違います。

1) 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標と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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン, 2019

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、6つのタイプ(型)にわけられます。

①周産期重症型HPP

②周産期良性型HPP

✓おなかの中にいるときや生まれたときに見つかる

③乳児型HPP

✓生後6ヵ月までに症状がでる

④小児型HPP

✓生後6ヵ月～18歳までに症状がでる

⑤成人型HPP

✓18歳を過ぎてから症状がでる

⑥歯限局型HPP

✓歯のみに症状がでる^{*}
(1歳～4歳までに乳歯が抜ける)

*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(型)でも、症状の種類や程度は一人ひとり違います。

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、周産期重症型、乳児型では、生命に危険が及ぶことがあります¹⁾。

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、6つのタイプ(型)にわけられます。

① 周産期重症型 HPP

② 周産期良性型 HPP

✓おなかの中にいるときや
生まれたときにみつか



③ 乳児型 HPP

✓生後6カ月までに
症状がでる



④ 小児型 HPP

✓生後6カ月～
18歳までに
症状がでる



⑤ 成人型 HPP

✓18歳を過ぎてから
症状がでる



⑥ 歯限局型 HPP

✓歯のみに症状がでる*
(1歳～4歳までに乳歯が抜ける)



※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(型)でも、症状の種類や程度は一人ひとり違います。

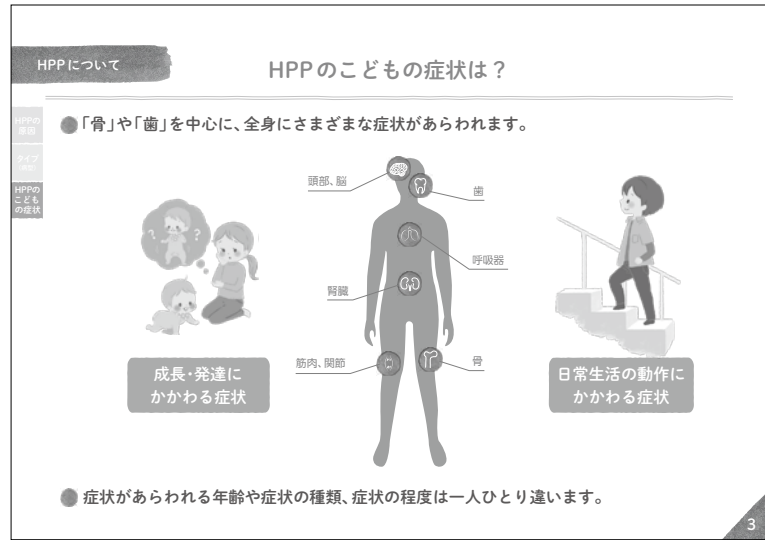
HPPのこどもの症状

【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¹⁾。

【症状の発現とこどもの成長】

- 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¹⁾。
- 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¹⁾。
- 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。



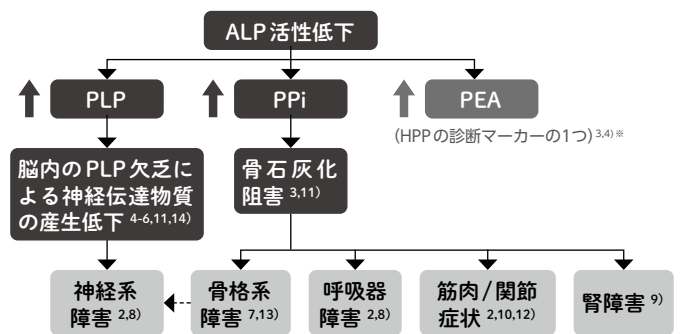
HPPのこどもの症状

memo

■ HPPの病型と発症時期、症状、予後¹⁾

病型	発症時期	主な症状
周産期重症型	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B ₆ 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	胎児期～新生児期	長管骨の彎曲 生命予後は良好
乳児型	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	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 生命予後は良好
成人型	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 生命予後は良好
歯局限型	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

■ ALP活性低下による基質の上昇と骨や全身への影響²⁻¹⁴⁾



* 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。

1) 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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 2) Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 3) 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. 4) Baumgartner-Sigl S et al. *Bone*. 2007; 40: 1655-1661. 5) Collmann H et al. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 217-223. 6) Mohn A et al. *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46. 7) Balasubramaniam S et al. *J Inher Metab Dis.* 2010; Suppl 3: S25-S33. 8) Data on file, Alexion Pharmaceuticals. 9) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol 4. 8th ed.; 2001: 5313-5329. 10) Whyte MP. Poster Session presented at the meeting of the ECTS, Stockholm, Sweden. 11) Chuck AJ et al. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 571-576. 12) Anderson HC et al. *Am J Pathol.* 1997; 151: 1555-1561. 13) Bliuc D et al. *JAMA.* 2009; 301: 513-521. 14) Plecko B & Stöckler S. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36(Suppl 2): S73-77.

HPPのこどもの症状は？

HPPの
原因

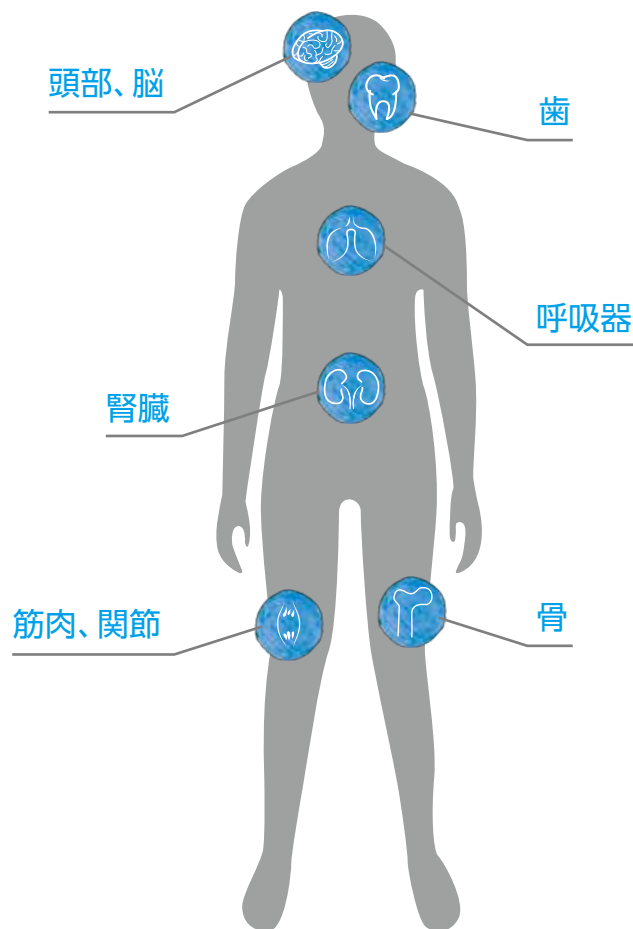
タイプ
(病型)

HPPの
こども
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

- 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。

【症状のタイミング】

- 骨の症状はすべての年齢で見られます。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¹⁾。
- 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¹⁾。

【症状のでかた】

- HPPでは、“くる病”と似たような症状がでます¹⁾。

【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軽い、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⁴⁾。
- 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⁴⁾。

HPPについて HPPのこどもの症状① 骨

● 骨の症状は、どの年齢においてもよくみられます。
※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。

- 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り、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。

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。

1) Mornet E, et al. 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 February 4, 2016. Accessed September 15, 2020. 2) Mohn A et al. Acta Paediatr. 2011; 100: e43-e46. 3) Sutton RA et al. J Bone Miner Res. 2012; 27: 987-994. 4) 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標と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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019



HPPの
原因

タイプ
(病型)

HPPの
こども
の症状

- 骨の症状は、どの年齢においてもよくみられます。
※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

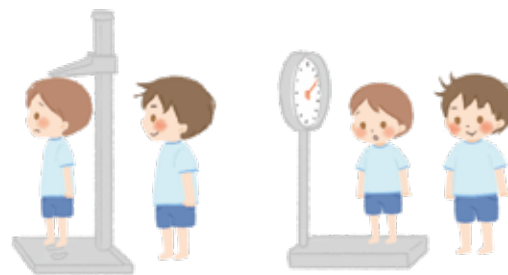


くる病とは？

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(周産期重症型、乳児型)¹⁾。

【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¹⁾。


【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いことがあります(呼吸困難)。
- 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。
- 人工呼吸器を装着したことで、肺炎などを起こしやすくなる場合があります。

HPPについて HPPのこどもの症状② 呼吸器

- 呼吸器の症状は、新生児(生後6カ月までの間)で、よくみられます。
- 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

(HPP患者のレントゲン写真)

- うまく呼吸ができなかったり(呼吸困難)、人工呼吸器を装着したことで、肺炎を起こすことがあります。
- 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。

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.

HPPのこどもの症状② 呼吸器



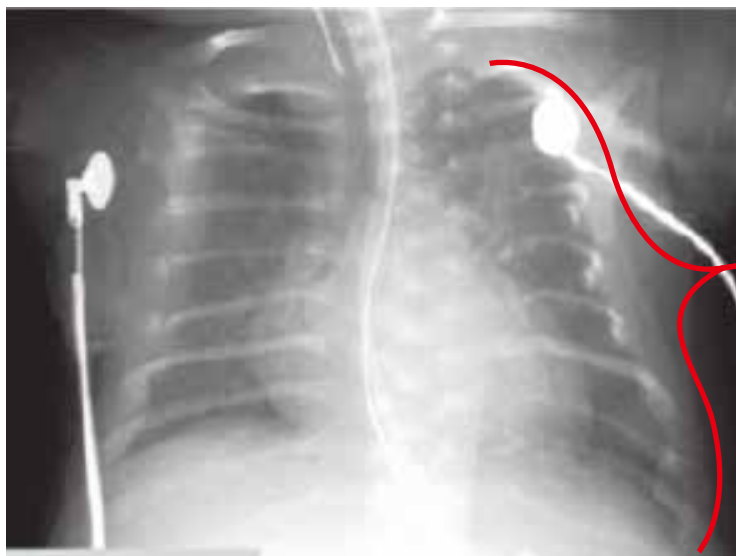
HPPの
原因

タイプ
(病型)

HPPの
こども
の症状

- 呼吸器の症状は、新生児(生後6ヵ月までの間)で、よくみられます。
- 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

(HPP患者のレントゲン写真)



- うまく呼吸ができなかったり(呼吸困難)、人工呼吸器を装着したことで、肺炎を起こすことがあります。
- 人工呼吸器が必要になることもあります。

HPPのこどもの症状③ 頭部、脳

【症状のでのタイミング】

- 頭部や脳の症状は、新生児期(生後6ヵ月までの間)にみられる傾向があり(周産期重症型、乳児型)、小児期までにみられる症状です。

【症状のどかた】

- 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¹⁾。

[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。

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 Inher 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) Chuck AJ et al. *JAMA.* 2009; 301: 513-521. 13) Plecko B & Stöckler S. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36(Suppl 2): S73-77.

HPPについて HPPのこどもの症状③ 頭部、脳

- 頭部や脳の症状は、新生児(生後6ヵ月までの間)から小児期までにみられます。
- 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

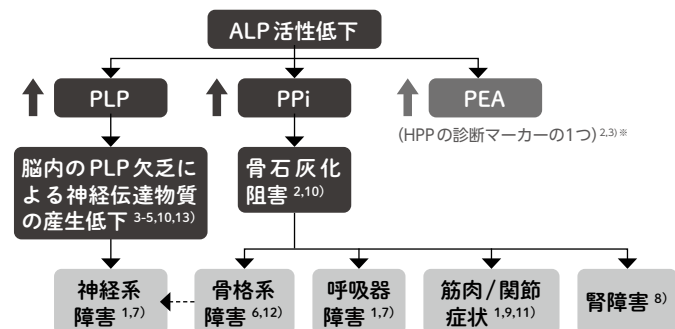
■ 赤ちゃんのときにある「頭の骨の間にあるすき間」が通常よりも早くくっつくことがあります。脳の成長より早く頭の骨ができあがるので、頭の形が変形したり、脳そのものが頭蓋骨に圧迫されることがあります。

■ 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

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。



※ 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。



- 頭部や脳の症状は、新生児(生後6ヵ月までの間)から小児期までにみられます。
- 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

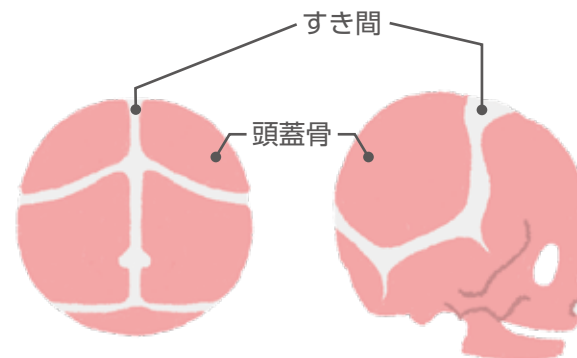
※すべてがみられるとは限りません。

- ✓ 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 ぐうしょう 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



【症状のするタイミング】

- 1歳～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～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のこどもの症状④ 歯


● 1歳～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の部分)と一緒に抜けることがあります(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歳ごろから抜ける
始める

HPPの
こどもの乳歯



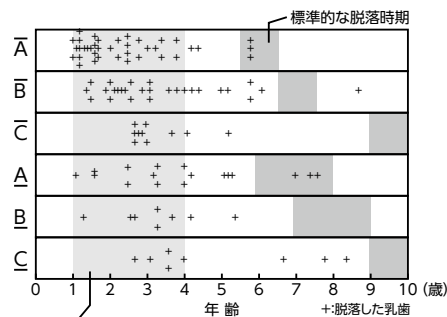
歯根がとけないまま、早い
時期と一緒に抜けてしまう

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。

memo

■ HPPと患者さんにおける乳歯の脱落時期



大川玲奈ほか. 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
歯限局型	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

Whyte MP et al. Bone. 2015; 75: 229-239.

【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。

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



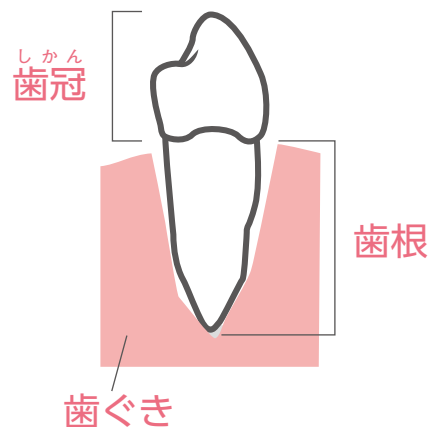
HPPの原因

タイプ(病型)

HPPのこどもの症状

- 1歳～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)と一緒に抜けることがあります(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場合があります。
- 筋肉の痛みが長く続くことがあります^{1,5-10)}。

【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¹⁾。
- 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¹⁻⁴⁾。
- 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¹⁾。
- 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¹⁾。

HPPについて HPPのこどもの症状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。

筋肉	関節
<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)、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})。



【症状があらわれる部位】

- HPPは、石灰化が最も関連する「骨」を中心に、筋肉や関節、腎臓、歯など、全身にさまざまな症状があらわれます。

発症時期	18歳以降
症状・予後	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

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）作成：低ホスファターゼ症診療ガイドライン．2019

HPPについて HPPの大人の症状は？

● 「骨」を中心に、全身にさまざまな症状があらわれます。

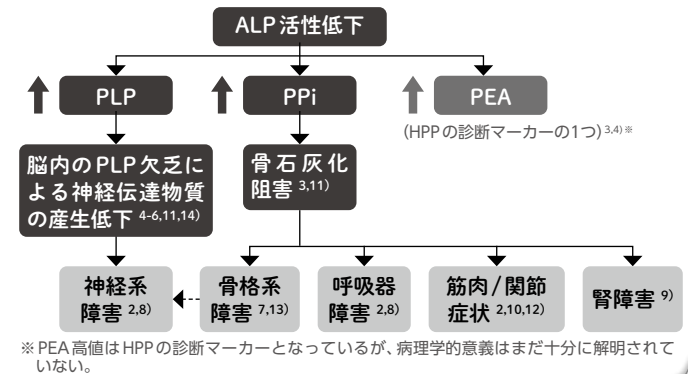
● 成人型HPPでは、18歳以降に症状があらわれますが、症状の種類や程度は一人ひとり違います。

memo

■成人型HPPでよくみられる症状¹⁾

- 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

■ALP活性低下による基質の上昇と骨や全身への影響²⁻¹⁴⁾



1) Kishinani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17. 2) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 3) 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. 4) Baumgartner-Sigl S et al. Bone. 2007; 40: 1655-1661. 5) Collmann H et al. Childs Nerv Syst. 2009; 25: 217-223. 6) Mohn A et al. Acta Paediatr. 2011; 100: e43-e46. 7) Balasubramaniam S et al. J Inherit Metab Dis. 2010; Suppl 3: S25-33. 8) Data on file, Alexion Pharmaceuticals. 9) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR et al. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 4. 8th ed. 2001: 5313-5329. 10) Whyte MP. Poster Session presented at the meeting of the ECTS, Stockholm, Sweden. 11) Chuck AJ et al. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 571-576. 12) Anderson HC et al. Am J Pathol. 1997; 151: 1555-1561. 13) Bliuc D et al. JAMA. 2009; 301: 513-521. 14) Plecko B & Stokler S. Can J Neurol Sci. 2009; 36 (Suppl 2): S73-77.

HPPの大人の症状は？

HPPの原因

タイプ
(病型)

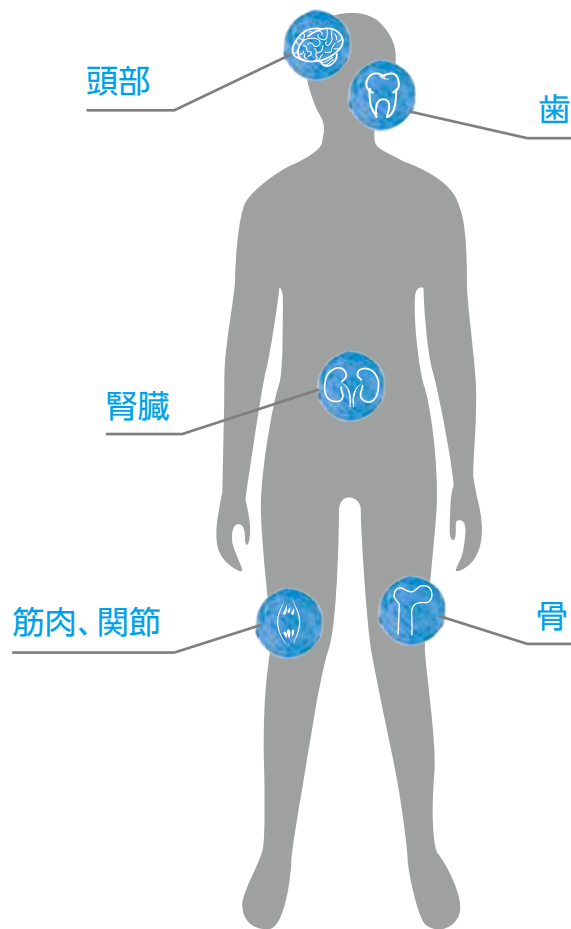
HPPの
こどもの
症状

HPPの
大人の
症状

- 「骨」を中心に、全身にさまざまな症状があらわれます。



運動機能に
かかわる症状



日常生活の動作に
かかわる症状

- 成人型HPPでは、18歳以降に症状があらわれますが、症状の種類や程度は一人ひとり違います。

【症状のでのタイミング】

- HPPでは、骨折しやすい、骨折を繰り返す、骨折が治りにくい、骨軟化症、骨密度低下、骨の痛み、骨の変形など、骨にさまざまな症状がでます¹⁾。

【症状のでかた】

- 症状によっては、歩く、走る、階段の上り下り、座った状態から立ち上がる、床の物を拾うなど、日常生活の動作が難しくなることがあります²⁾。
- 症状の程度によっては、移動のための補助器具(車いす、歩行器具など)が必要になる場合があります。

HPPについて HPPの大人の症状① 骨

HPPの概要

タイプ別

HPPの診断


HPPの大人の症状

- 骨に、次のような症状がみられます。
 - 簡単に骨折したり、何度も骨折する
 - 骨折が治りにくい
 - 骨軟化症
 - 骨密度低下
 - 骨の痛みが続く
 - 骨が変形する

骨軟化症とは？

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、筋力低下や骨の痛みを引き起こす病気。

- 骨の症状は、運動機能に影響を及ぼし、日常生活の動作が難しくなることがあります(歩く、走る、階段の上り下り、座った状態から立ち上がる、床の物を拾うなど)



日常生活で補助が必要となることもあります。

memo

- HPPの骨の症状は、他の骨疾患と類似しているため、適切でない治療がおこなわれると、症状が悪化する可能性があります⁴⁾。
- HPP患者において、ビスホスホネート製剤の投与後に骨症状が悪化し、非定型大腿骨骨折したとの症例報告が複数あります。骨症状に対するビスホスホネート製剤の効果は期待できないため、HPP患者であることが明らかな場合には、ビスホスホネート製剤の投与を避けることが推奨されます¹⁾。

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	ビスホスホネート製剤	PPiの合成アナログであるため、HPPにおける骨石灰化の障害を進行させる ⁴⁾
	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およびカルシウム製剤	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 ⁵⁾
線維筋痛症	GABAアナログ製剤	HPPに直接的に影響しない ^{3,6)}

1) 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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 2) Kishinani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17. 3) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 4) 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. 5) Mornet E, et al. 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 February 4,2016. Accessed September 15, 2020. 6) Mohn A, et al. Acta Paediatr. 2011; 100(7): e43-46.



● 骨に、次のような症状がみられます。

- 簡単に骨折したり、何度も骨折する
- 骨折が治りにくい
- こつなんかしょう 骨軟化症
- 骨密度低下
- 骨の痛みが続く
- 骨が変形する

骨軟化症とは？

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、筋力低下や骨の痛みを引き起こす病気。

● 骨の症状は、運動機能に影響を及ぼし、日常生活の動作が難しくなることがあります（歩く、走る、階段の上り下り、座った状態から立ち上がる、床の物を拾うなど）



日常生活で補助が必要となることもあります。

筋肉

【主な症状】

- 骨が変形することで、筋肉の力が弱くなることがあります^{1,2)}。
- 筋力が弱くなると、運動機能に影響がでて、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²⁾。

関節

【主な症状】

- 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、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²⁾。
- 関節の痛みが長く続くことがあります²⁾。

腎臓

【主な症状】

- 通常であれば、骨に蓄積されるカルシウムが、骨に蓄積されずに腎臓にたまり、腎の石灰化が生じて腎結石になったり、それによって腎機能に障害がでることがあります³⁻⁸⁾。

頭部/神経症状


【主な症状】

- 神経症状として、頭痛を繰り返すことがあります⁹⁾。

HPPについて HPPの大人の症状② 筋肉、関節、腎臓、頭部/神経症状

HPPの概要
タイプ別
HPPのこどもの症状
HPPの大人の症状

<p>筋肉</p> <ul style="list-style-type: none"> ■筋力が低下して、運動機能に影響を及ぼすことがあります。 ■筋肉の痛みが長く続くことがあります。 	<p>関節</p> <ul style="list-style-type: none"> ■関節が腫れたり、かたくなったり、不自然に突っぱ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"> ■腎臓にカルシウムがたまり(腎の石灰化)、腎臓の中に石ができた(腎結石)、腎臓の働きが悪くなることがあります(腎機能障害)。 	<p>頭部/神経症状</p> <ul style="list-style-type: none"> ■頭痛を繰り返すことがあります。



11

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。
- ■成人型HPP38例を対象とした海外の後方視的観察研究で、骨折歴は39%、繰り返す頭痛は55%、繰り返す筋肉痛は61%、重篤な筋力低下は11%、歯科症状は47%に認められました¹⁾。

1) Marini F, et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14: 324-8. 2) Kishinani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17. 3) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 4) Baumgartner-Sigl S, et al. Bone. 2007; 40(6): 1655-1661. 5) Eade AWT, et al. Ann Rheum Dis. 1981; 40(2): 164-170. 6) Mohn A, et al. Acta Paediatr. 2011; 100(7): e43-46. 7) 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. 8) Whyte MP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(12): 4606-4612. 9) 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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019



筋肉

- 筋力が低下して、運動機能に影響を及ぼすことがあります。
- 筋肉の痛みが長く続くことがあります。

腎臓

- 腎臓にカルシウムがたまり(腎の石灰化)、腎臓の中に石ができたり(腎結石)、腎臓の働きが悪くなる場合があります(腎機能障害)。

関節

- 関節が腫れたり、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。


頭部/神経症状

- 頭痛を繰り返すことがあります。



【主な症状】

- HPPでは、歯の症状として、永久歯がぐらぐらする、抜ける、歯が変色する、歯ならびが悪くなる、重度の虫歯になる、などがみられます¹⁻³⁾。
- 歯がぐらぐらしているところに、細菌が感染すると、歯肉に炎症が起こり、赤くなったり、腫れたり、出血するなど、歯周病になることがあります³⁾。
- 1歳～4歳までに、乳歯が早く抜けてしまうことがあります(乳歯脱落の経験)¹⁻³⁾。
 - ✓ 通常、乳歯の歯根は歯ぐきに吸収され(溶けてなくなり)、歯冠だけが6歳ごろから抜け始めます。
 - ✓ HPPでは、1歳～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。このとき、痛みはありません。

HPPについて HPPの大人の症状③ 歯 


● 歯に、次のような症状がみられます。

- 永久歯がぐらぐらする、抜ける
- 歯が変色する
- 歯ならびが悪くなる
- 重度の虫歯になる
- 歯周病
- 乳歯が早く抜けてしまった経験がある

● 通常、乳歯は、歯根が溶けてなくなり、歯冠だけが6歳ごろから抜け始めます。


● HPPの場合、通常より早く(1歳～4歳までに)、歯根と一緒に抜けてしまうことがあります。

HPPではない場合



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の場合



歯根がとけないうちに、早い時期と一緒に抜けてしまう

12

memo

● 成人HPP症例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」の経験をしていました⁴⁾。

症例	早期の歯の症状	診断時の年齢	初発骨折時の年齢(骨折回数)
35歳男性	抜歯が必要な乳歯の残存	33歳	骨折なし(0回)
70歳女性	歯科的愁訴なし	53歳	26歳(21回)
32歳男性	生後8ヵ月より乳歯脱落が開始し、すべての乳歯脱落	3歳	17歳(2回)
58歳女性	3歳で乳歯脱落	23歳	14歳(7回)
62歳女性	生後13ヵ月ですべての乳前歯脱落	53歳	8歳(7回)
63歳女性	3歳で乳歯脱落	57歳	19歳(9回)
50歳女性	2歳前に乳歯脱落、乳歯欠損	41歳	18歳(19回)
60歳女性	3歳で乳歯脱落	55歳	12歳(25回)
59歳女性	3歳～4歳で乳歯脱落	4歳	6歳(6回)

Mori M et al. Bone Rep. 2016;5:228-232. より一部改変

1) Kishinani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17. 2) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 3) 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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 4) Mori M et al. Bone Rep. 2016; 5: 228-232.



HPPの
原因

タイプ
(病型)

HPPの
こども
の症状

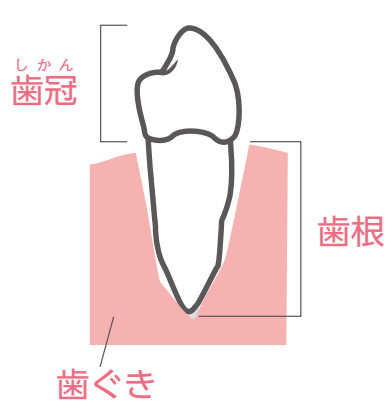
HPPの
大人
の症状

● 歯に、次のような症状がみられます。

- 永久歯がぐらぐらする、抜ける
- 重度の虫歯になる
- 歯が変色する
- 歯周病
- 歯ならびが悪くなる
- 乳歯が早く抜けてしまった経験がある

- 通常、乳歯は、歯根が溶けてなくなり、歯冠だけが6歳ごろから抜け始めます。
- HPPの場合、通常より早く（1歳～4歳までに）、歯根と一緒に抜けてしまうことがあります。

HPPではない場合



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の場合



歯根がとけないまま、早い
時期と一緒に抜けてしまう

日常生活への影響

【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^{1,2)}。

【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について 日常生活への影響は？

● 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



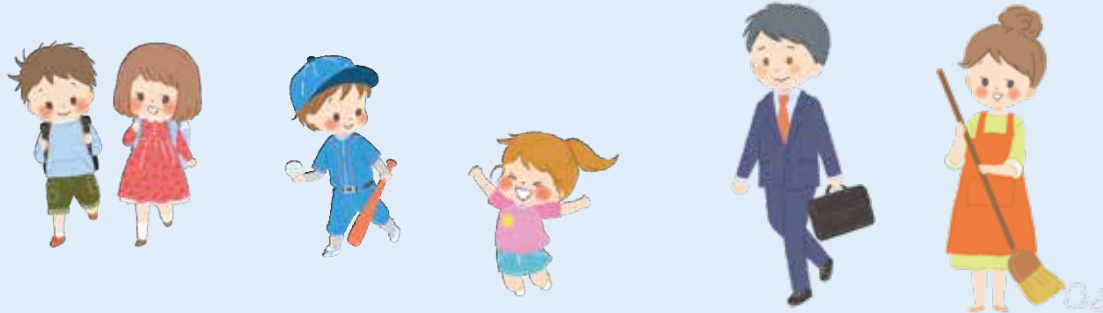
症状は少しずつ進行する場合がありますので、定期的に医療機関を受診することが大切です。

13

日常生活への影響は？

- 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】

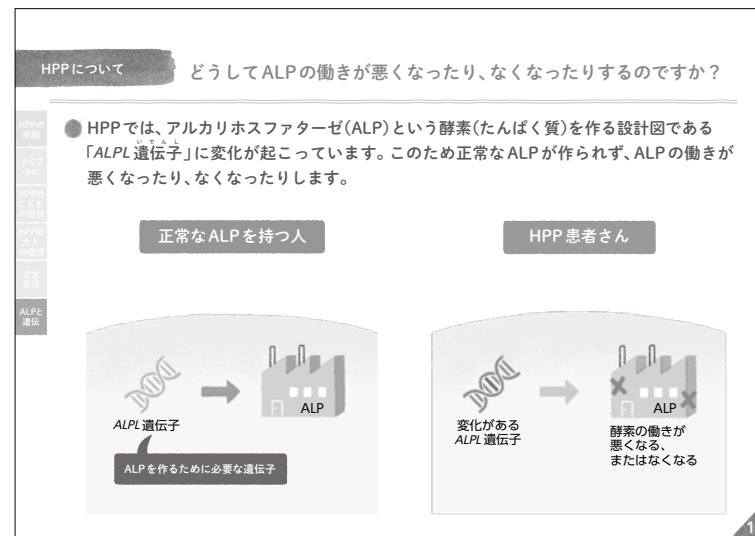
- 強く健康な骨を作るためには「アルカリホスファターゼ(ALP)」という酵素が必要です。
- ALPを作るために必要な遺伝子の設計図が「ALPL遺伝子」です。
- HPPは、「ALPL遺伝子」に変化※が起こり、ALPの働きが悪くなったり(活性低下)、なくなったり(消失)する、遺伝子の病気です^{1,2)}。

※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。

1) 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 大藪恵一)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 2) Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(Suppl 2): 380-388.



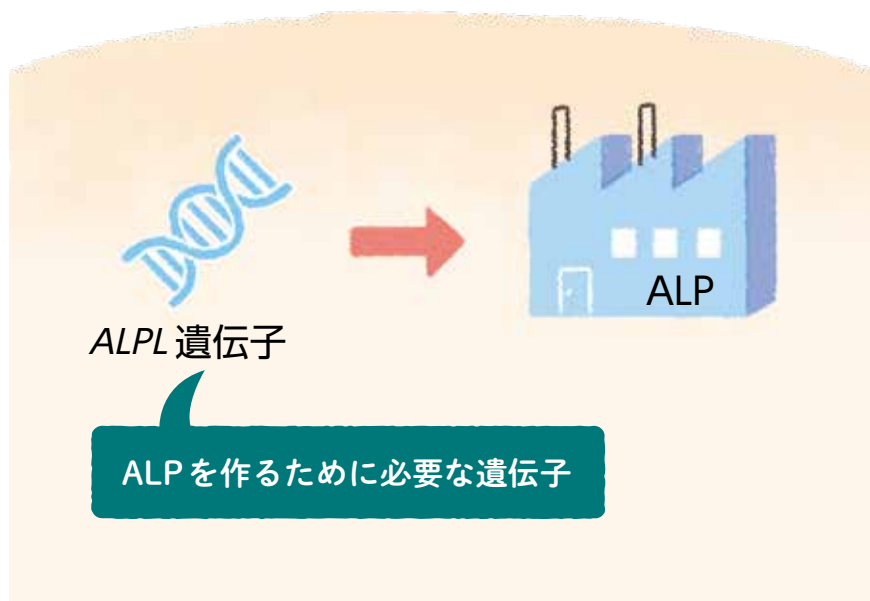
memo

■そもそもALPとは？

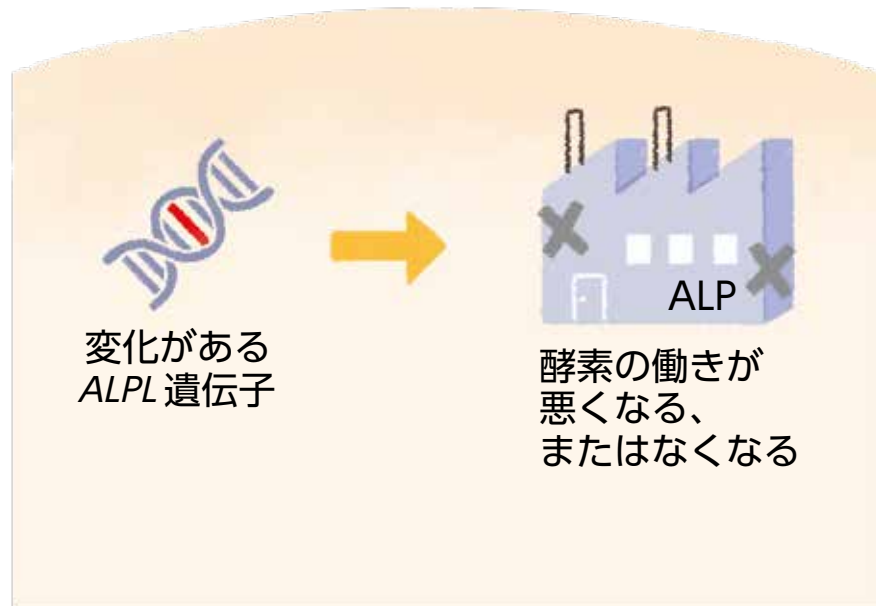
- 自然界に広く存在する酵素の1つで、たんぱく質でできています。
- ヒトのALPには小腸型、胎盤型、生殖細胞型など、特定の場所(組織)に存在するものと、全身に存在する組織非特異型ALP(TNSALP)があり、TNSALPは肝臓・腎臓・骨などにあります。
- ALPは細胞の外と内を分ける細胞膜にありますが、血液中にもあります。HPPでは、このTNSALPを作るALPL遺伝子に異常(変異)が起こっているため、正常な働きをするTNSALPを作ることができず、TNSALPを必要とする体の中のさまざまな反応が正常に進まなくなること、全身にさまざまな症状がでます。

- 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】

- 私たちは、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)の2種類があります。

【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%)が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おこなわれます。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 遺伝子の2本ともに変化がある場合に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%)が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。

※日本では、ADと比べると、ARでのHPPの遺伝の報告数が多いです。

HPPの遺伝について、わ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ときには、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**	胎児期～新生児期	AR
周産期良性型**	胎児期～新生児期	ARもしくはAD
乳児型	生後6カ月まで	AR
小児型	生後6カ月～18歳未満	ARもしくはAD
成人型	18歳以降	ARもしくはAD
歯限局型	年齢は問わない	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

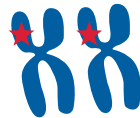
- ※ 生後1カ月以内の呼吸不全あり
- ※※生後1カ月以内の呼吸不全なし

HPPの遺伝について教えてください。

- 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。

じょうせんしよくたいれっせいいでん
常染色体劣性遺伝 (AR)

- 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。



- 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。

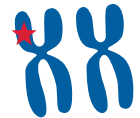
お父さん	A	a
お母さん	AA	Aa
a	aA	aa

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%)が患者さんとなる可能性があります。

じょうせんしよくたいゆうせいいでん
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	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。

※日本では、ADと比べると、ARでのHPPの遺伝の報告数が多いです。

HPPの遺伝について、わ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ときには、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～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¹⁾。
- 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値は年齢と性別で正常な範囲が変わります。

1) 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)作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン, 2019 2) Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(Suppl 2): 380-388. 3) Mornet E, et al. *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 February 4, 2016. Accessed September 15, 2020. 4) Reynolds RD, et al. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53(3): 698-701. 5) Carpenter TO, et al. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1381-1388. 6) Tournis ST, et al. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005; 5(2): 150-154. 7) Mohn A, et al. *Acta Paediatr.* 2011; 100(7): e43-46. 8) Nield LS, et al. *Am Fam Physician.* 2006; 74(4): 619-626.

HPPについて 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 **+** **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～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。

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²⁻⁶⁾。

＜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 ^{5,7,8)}	↓	↑	↑	正常
血清PLP ⁴⁾	↑	-	↓	-
カルシウム ^{2,5,7,8)}	↑または正常	↓	正常	正常
リン酸 ^{3,5,7,8)}	↑または正常	↓	↓	正常
PTH(副甲状腺ホルモン) ^{2,5-8)}	↓または正常	↑	正常	正常
ビタミンD ^{5,7,8)}	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～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 値の正常値

【ALP 値】

- 年齢や性別により、ALP 値の正常値は異なります¹⁻³⁾。
- ※ グラフを確認し、HPP 患者さんの年齢、性別から、正常値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 測定方法の変更^{1,3)}

本邦では、2020年4月より JSCC 法から IFCC 法に測定法が変更されています。

● 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"> ● 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

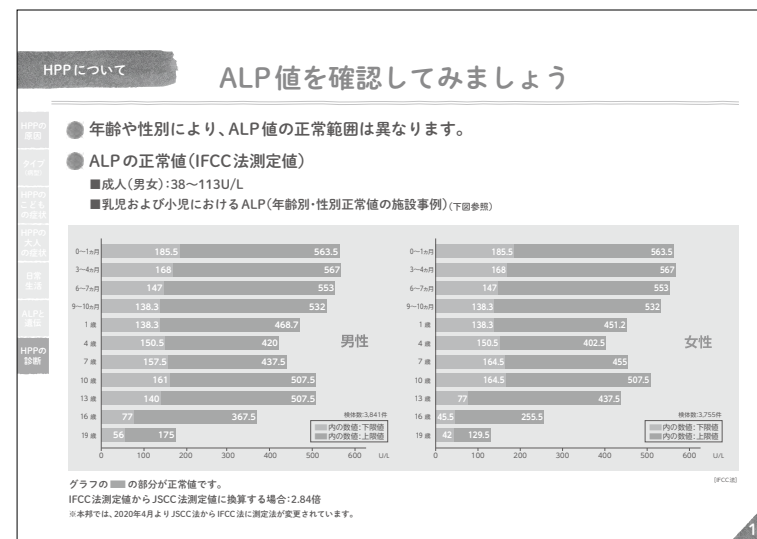
● 変更時の留意点と換算方法

- 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。

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。



1) 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) 作成: 低ホスファターゼ症診療ガイドライン. 2019 2) 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://jsc.jp/file/2019/alpld2.pdf> 3) 田中敏章ほか. 日本小児科学会雑誌. 2008; 112(7): 1117-1132.

ALP値を確認してみましょう

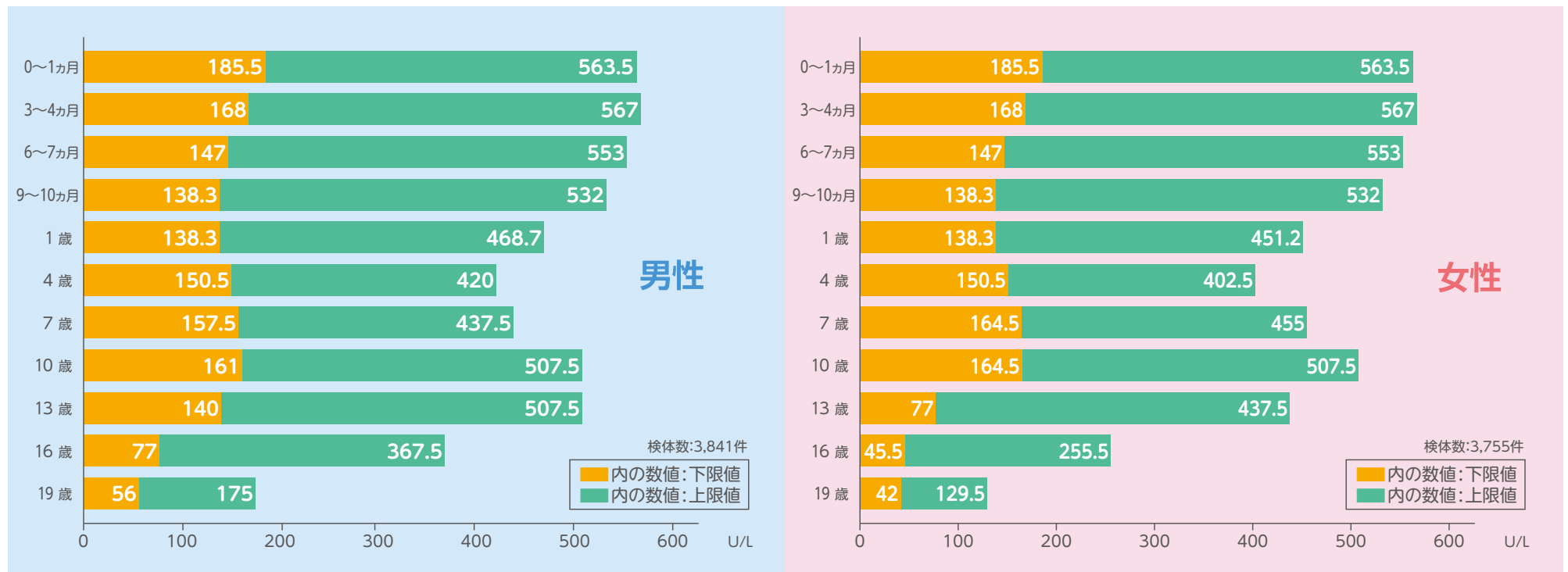
HPPの原因
タイプ(病型)
HPPのこどもの症状
HPPの大人の症状
日常生活
ALPと遺伝
HPPの診断

● 年齢や性別により、ALP値の正常範囲は異なります。

● ALPの正常値(IFCC法測定値)

■ 成人(男女):38~113U/L

■ 乳児および小児におけるALP(年齢別・性別正常値の施設事例)(下図参照)



グラフの ■ の部分が正常値です。

IFCC法測定値からJSCC法測定値に換算する場合:2.84倍

※本邦では、2020年4月よりJSCC法からIFCC法に測定法が変更されています。

[IFCC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¹⁻⁴⁾。

〔①酵素補充療法〕

✓ALPの働きが悪くなったり、なくなったりすることが病気の原因となっているため、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をおさえたり、やわらげたりする治療です。
- ✓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、「こうそくほふくせうりょうほう酵素補充療法」と「たいしや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をおさえたり、やわらげたりする治療です。

■ 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の概要

タイプ別

HPPの診断

HPPの検査

HPPの予防

HPPの治療

HPPの経過

HPPの合併症

HPPの生活

HPPについて

18

治療法はありますか？

- HPPの原因
- タイプ(病型)
- HPPのこどもの症状
- HPPの大人の症状
- 日常生活
- ALPと遺伝
- HPPの診断
- 治療について

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。

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。

② 対症療法

- 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

19

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⁾。

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

HPPの原因

タイプ
(病型)HPPの
こどもの
症状HPPの
大人の
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

【酵素補充療法とは？】

- 酵素補充療法は、ALPと同じ働きをするお薬を注射することで、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無機リン酸を作ることができず、カルシウムが無機リン酸とくっつくことができなために、強く健康な骨を作ることができなくなっています¹⁻³⁾。
 - ✓ 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無機リン酸が作られ、カルシウムと無機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、保ちつけられることが期待されます。
- 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と同じ働きをするお薬を注射することで、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。

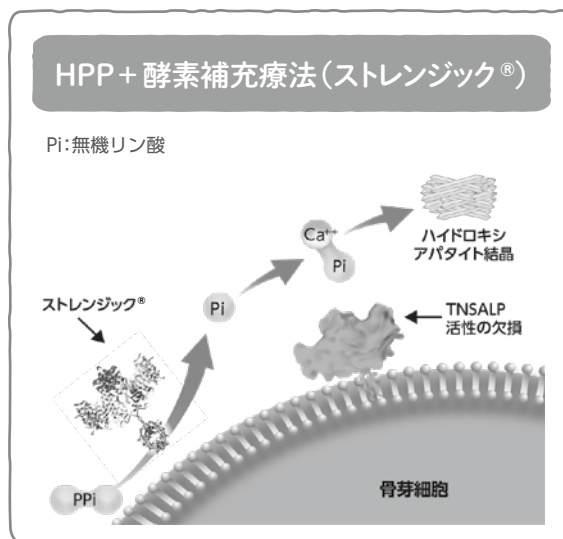
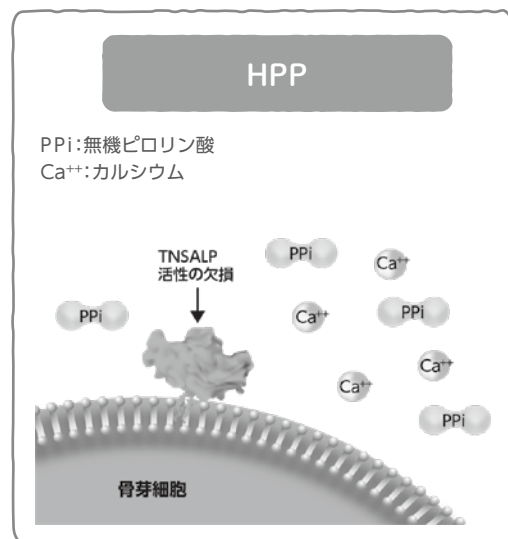
● 酵素補充療法では、体重によって、お薬の量を決めます。

● 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と同じ働きをするお薬を補充すると...

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、保ちつけることが期待されます。

20



memo

<ストレンジック®の用法及び用量>

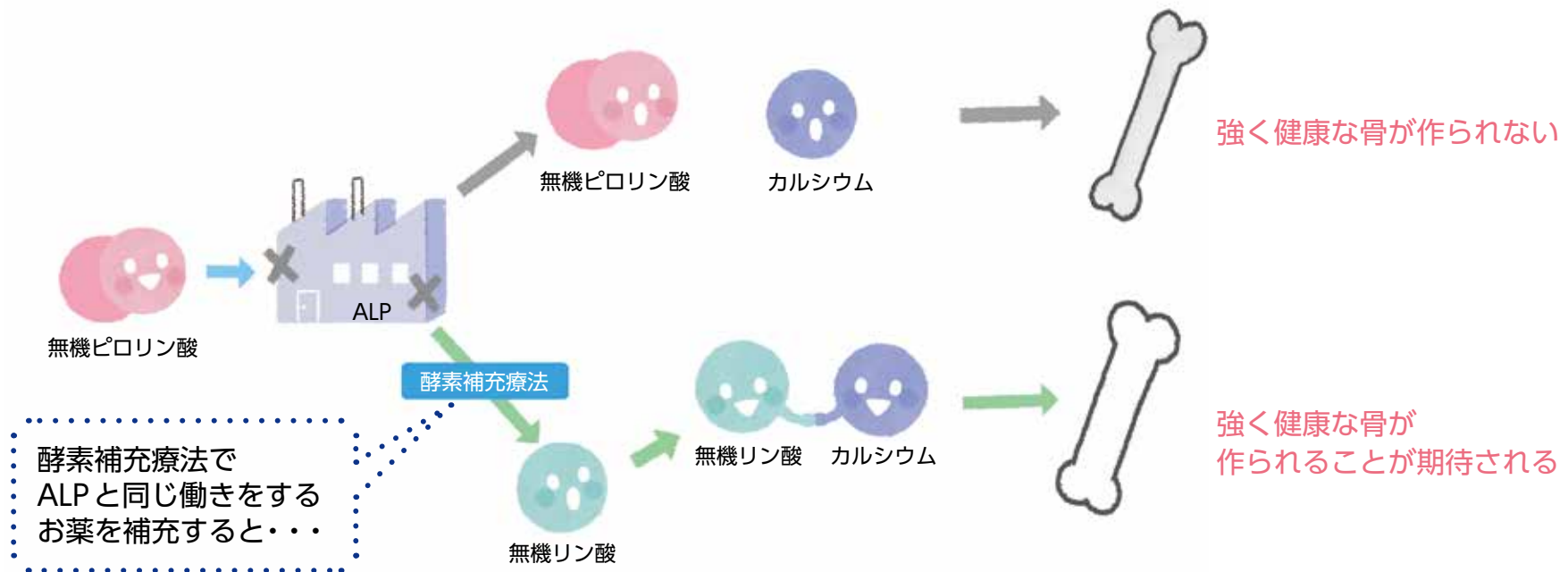
通常、アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

※効能又は効果、用法及び用量、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。

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) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol. 4. 8th ed.; 2001: 5313-5329.

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と同じ働きをするお薬を注射することで、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。
- 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期待されます。

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眼の異所性石灰化

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。
 効能又は効果、用法及び用量、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
投与後に特に注意が必要なもの	<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
その他の注意が必要なもの	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 眼の異所性石灰化 <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、胸がどきどきする(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。

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のこどもの症状 HPPの大人の症状 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(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 酵素補充療法	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眼の異所性石灰化 <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】

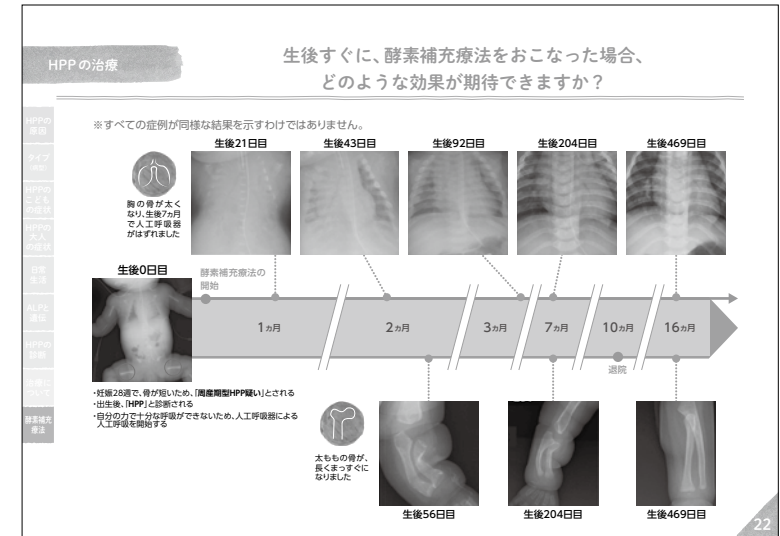
- ・退院しました。

【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のこどもの症状
- HPPの大人の症状
- 日常生活
- ALPと遺伝
- HPPの診断
- 治療について
- 酵素補充療法



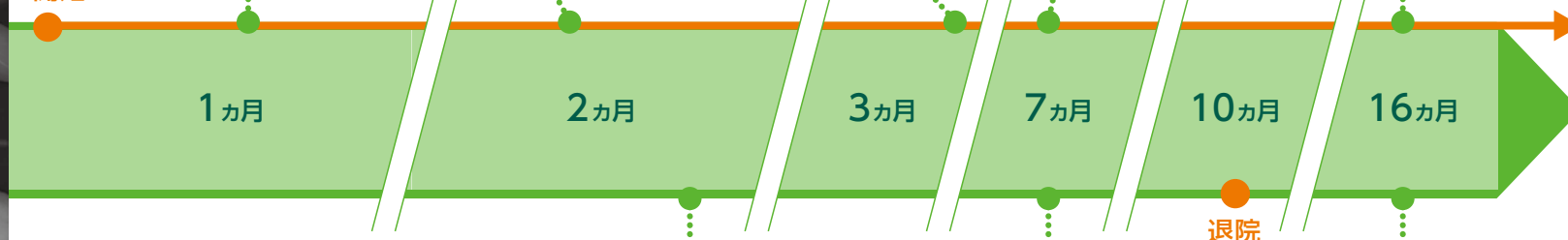
胸の骨が太くなり、生後7ヵ月で人工呼吸器がはずれました



生後0日目



酵素補充療法の開始



- ・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

HPPの患者さんが利用できる医療費助成制度があります。

① 乳幼児・子ども医療費助成制度

- ・各自自治体が独自に実施している制度で、特定の年齢までの間、医療費が助成される制度です。
- ・対象年齢や助成額は自治体ごとに異なります。
- ・詳細の問い合わせ先は市区町村(または都道府県)となります。

② 小児慢性特定疾病医療費助成制度

- ・HPPは国が定める小児慢性特定疾病に指定されています。
- ・小児慢性特定疾病と診断されると、患者は医療費の自己負担の一部が助成される制度です。
- ・対象は原則18歳未満ですが、引き続き治療が必要であると認められる場合は20歳未満まで対象となります。
- ・助成額は保護者の所得や病状の程度によって決まります。
- ・実施主体や詳細の問い合わせ先は、都道府県・指定都市となります。

③ 特定医療費(指定難病)助成制度

- ・HPPは国が定める指定難病に指定されています。
- ・指定難病と診断され病状が一定程度以上あれば、患者は医療費の自己負担の一部が助成される制度です。
- ・助成額は保護者の所得や病状の程度によって決まります。
- ・実施主体や詳細の問い合わせ先は、都道府県・指定都市となります。

④ 高額療養費制度

- ・医療費の自己負担額が高額になった場合、患者は一定の金額を超えた分が払い戻される制度です。
- ・公的医療保険(健保、国保など)で医療を受ける人はすべて対象となります。
- ・年齢、所得、かかった医療費によって助成額が決まります。
- ・実施主体や詳細の問い合わせ先は、患者が加入している各公的医療保険となります。

各種制度は実施主体も異なり、対象者の条件や利用できるサービス内容も非常に複雑です。実際に制度を利用する際には、必ず病院内の医療ソーシャルワーカーや、それぞれの制度の実施主体に直接相談するよう患者さんにお伝えください。

医療費助成 医療費助成制度について (2021年10月現在)

● HPPの患者さんが利用できる医療費助成制度があります。

	乳幼児・子ども医療費助成制度	小児慢性特定疾病医療費助成制度	特定医療費(指定難病)助成制度	高額療養費制度
制度について	特定の年齢までの乳幼児や子どもの医療費が助成される制度	医療費の自己負担の一部が助成される制度	医療費の自己負担の一部が助成される制度	医療費の自己負担額が高額になった場合に、一定の金額を超えた分があとで払い戻される制度
対象者	お住いの都道府県や市区町村によって対象年齢が異なります	国が定める小児慢性特定疾病と診断された18歳未満の人(20歳になるまで継続可)	国が定める指定難病と診断され、病状が一定程度以上の人	公的医療保険(健保、国保など)で医療を受ける人
助成額やサービス	お住いの都道府県や市区町村によって受けられる助成額が異なります	保護者の所得や病状の程度等によって助成額が決まります	保護者の所得や病状の程度等によって助成額が決まります	年齢、所得、かかった医療費によって助成額が決まります
申請や詳細についての問い合わせ先	お住いの市区町村の担当窓口など	お住いの都道府県、指定都市の担当窓口や保健所など	お住いの都道府県、指定都市の担当窓口や保健所など	加入している公的医療保険(保険証で確認できます)

● 上記医療費助成以外にも経済的な支援やさまざまな福祉サービスを受けられる場合があります。詳しい情報、また医療費や日常生活での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ましょう。

※参考：医療情報センターホームページ、小児慢性特定疾病医療費助成センターホームページ、厚生労働省ホームページ

memo

- 左記医療費助成以外にも経済的な支援やさまざまな福祉サービスを受けられる場合があります。
- ✓ 身体障害者手帳：国が定める身体上の障害がある人は、身体障害者手帳を持つことで、各自自治体が提供する医療費助成や福祉サービスを受けられる場合があります。(自治体)
- ✓ 障害年金：病気やけがで障害の状態になり、仕事や生活が制限を受ける状態になったときなどに、生活を保障するために障害年金が支給されます。(年金事務所)
- ✓ 傷病手当金：会社等に勤めている人が病気やけがのため会社を休み給与を受けられないときは、その間の生活保障として医療保険から傷病手当金が支給されます。(公的医療保険)

● HPPの患者さんが利用できる医療費助成制度があります。

	乳幼児・子ども 医療費助成制度	小児慢性特定疾病 医療費助成制度	特定医療費（指定難病） 助成制度	高額療養費制度
制度について	特定の年齢までの乳幼児や こどもの医療費が助成され る制度	医療費の自己負担分の一部 が助成される制度	医療費の自己負担分の一部 が助成される制度	医療費の自己負担額が高額 になった場合に、一定の金 額を超えた分があとで払い 戻される制度
対象者	お住いの都道府県や市区町 村によって対象年齢が異な ります	国が定める小児慢性特定疾 病と診断された18歳未満 の人（20歳になるまで継 続可）	国が定める指定難病と診断 され、病状が一定程度以上 の人	公的医療保険（健保、国保 など）で医療を受ける人
助成額やサービス	お住いの都道府県や市区町 村によって受けられる助成 額が異なります	保護者の所得や病状の程度 等によって助成額が決まり ます	保護者の所得や病状の程度 等によって助成額が決まり ます	年齢、所得、かかった医療 費によって助成額が決まり ます
申請や詳細についてのお 問い合わせ先	お住いの市区町村の担当窓 口など	お住いの都道府県、指定都 市の担当窓口や保健所など	お住いの都道府県、指定都 市の担当窓口や保健所など	加入している公的医療保険 （保険証で確認できます）

● 上記医療費助成以外にも経済的な支援やさまざまな福祉サービスを受けられる場合があります。詳しい情報、また医療費や日常生活での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ましょう。

参考：難病情報センターホームページ
小児慢性特定疾病情報センターホームページ
厚生労働省ホームページ

特定医療費(指定難病)助成制度

(2022年11月)

- HPPは国が定める指定難病に指定されています。
- HPP(指定難病)と確定診断され、以下のいずれかに該当する患者は、「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」に基づく特定医療費(指定難病)助成制度が利用できます。
 1. 症状の程度がHPPの重症度分類に照らして一定の基準以上の患者
 2. 1の基準に満たなくても高額な医療を継続することが必要な患者(軽症高額該当)
- 制度を利用するためには、実施主体である都道府県や指定都市に申請し、対象として認定される必要があります。
- 医療費助成が認定された患者は、医療費の2割あるいは所得水準を基に定められた自己負担上限額でHPPの治療が受けられます。
- 20歳以上の(小児慢性特定疾病の対象年齢を超えた)HPP患者に適した制度です。

【HPP患者A子さん(28歳/独身/会社員)のケース】

< A子さんの仮定条件 >

- 年収は300万円、階層区分の「一般所得 I」(赤枠囲み)に該当します。
- HPPと診断され重症度も基準を満たし、医療費助成が認定されています。
- 2月から酵素補充療法(ストレンジック®)の投与を開始し、その後は月1回の外来受診によりストレンジック®1ヵ月分を処方されています。毎月の医療費総額は1000万円です。

< A子さんの自己負担額 >

- A子さんは階層区分「一般所得 I」(赤枠囲み)の自己負担限度額が適用されることになるため、2月から7月までの6ヵ月間の自己負担額は月1万円となります。
- さらに7月の診療で、医療費が5万円を超える月が過去12ヵ月のうちに6回経験することになるため、7月中に「高額かつ長期」の申請手続きをおこなうことで、8月以降の自己負担額を月5千円に抑えることが可能となります。

医療費助成 特定医療費(指定難病)助成制度について (2021年10月現在)

● HPPは国に定められた指定難病です。
 ● HPPと診断され、以下のいずれかに該当する患者さんは「特定医療費助成制度」が利用できます。
 1. 症状の程度がHPPの重症度分類に照らして一定の基準以上の患者さん
 2. 1の基準に満たなくても高額な医療を継続することが必要な患者さん(軽症高額該当)
 ● 認定された患者さんは、医療費の2割あるいは所得水準を基に定められた自己負担上限額でHPPの治療が受けられます。

< 特定医療費助成制度における自己負担上限額(月額) >

階層区分	階層区分の基準 ()内の数字は、未婚・入籍等の場合における年収の目安	患者負担割合:2割		
		自己負担限度額(円未満を切り上げ)		
		一般	高額かつ長期 (特)	人工呼吸器等装着者
生活保護	—	0	0	0
一般所得 I	市町村税控 本人年収 ~80万円	2,500	2,500	
一般所得 II	市町村税控 本人年収 80万円超 ~	5,000	5,000	
一般所得 III	市町村税控 課税総額以上約7.1万円未満(約160万円~約370万円)	10,000	5,000	1,000
一般所得 IV	市町村税控 課税総額以上約25.1万円未満(約370万円~約810万円)	20,000	10,000	
上所得	市町村税控 約25.1万円以上(約810万円~)	30,000	20,000	

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が連続して3ヵ月以上あること、または1ヵ月の医療費総額が5万円を超える月が年間に1回以上あること。

HPP患者A子さん(28歳/独身/会社員)のケース

・一般所得 I (年収300万円)
 ・HPPと診断され、重症度基準を満たした
 ・2月から酵素補充療法による治療を開始
 ・以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
 ・ひと月の医療費総額は1000万円(診療、検査、薬剤費など)

A子さんの自己負担上限額
 酵素補充療法開始 高額かつ長期の申請

2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	...
1万円	1万円	1万円	1万円	1万円	1万円	5千円	5千円	...

参考: 難病情報センターホームページ

memo

■ HPPの重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書	
modified Rankin Scale	参考にすべき点
0 まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の動や活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2 軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3 中等度の障害: 買物や公共交通機関を利用した外出などには何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6 死亡	

● 難病情報センター、低ホスファターゼ症(指定難病172) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4565> (2021年10月1日現在)

特定医療費(指定難病)助成制度について

(2022年11月)

- HPPは国に定められた指定難病です。
- HPPと診断され、以下のいずれかに該当する患者さんは「特定医療費助成制度」が利用できます。
 1. 症状の程度がHPPの重症度分類に照らして一定の基準以上の患者さん
 2. 1の基準に満たなくても高額な医療を継続することが必要な患者さん(軽症高額該当)
- 認定された患者さんは、医療費の2割あるいは所得水準を基に定められた自己負担上限額でHPPの治療が受けられます。

<特定医療費助成制度における自己負担上限額(月額)>

(単位:円)

階層区分	階層区分の基準 ()内の数字は、夫婦2人世帯の場合における年収の目安		患者負担割合:2割		
			自己負担限度額(外来+入院)		
			一般	高額かつ長期 (※)	人工呼吸器等装着者
生活保護	—		0	0	0
低所得 I	市町村民税 非課税(世帯)	本人年収 ~80万円	2,500	2,500	
低所得 II		本人年収 80万円超~	5,000	5,000	
一般所得 I	市町村民税 課税以上約7.1万円未満(約160万円~約370万円)		10,000	5,000	1,000
一般所得 II	市町村民税 約7.1万円以上約25.1万円未満(約370万円~約810万円)		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税 約25.1万円以上(約810万円~)		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

参考:難病情報センターホームページ

HPP患者A子さん(28歳/独身/会社員)のケース



- ・一般所得 I (年収300万円)
- ・HPPと診断され、重症度基準を満たした
- ・2月から酵素補充療法による治療を開始
- ・以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
- ・ひと月の医療費総額は1000万円(診察、検査、薬剤費など)

Aさんの自己負担上限額

酵素補充療法開始					高額かつ長期の申請			
2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	...
1万円	1万円	1万円	1万円	1万円	1万円	5千円	5千円	...
一般						高額かつ長期		

特定医療費(指定難病)助成制度の「軽症高額該当」

- 症状の程度がHPPの重症度分類の基準に満たない場合でも、高額な医療を継続する必要がある場合は、「軽症高額該当」として特定医療費(指定難病)助成制度の対象となります。
- 高額な医療を継続する必要とは、医療費総額が33,330円を超える月が12ヵ月以内に3回以上ある場合です。(HPPと診断されてから12ヵ月経っていない場合は、医師が発症を認めた月から3回以上)
- 「軽症高額該当」は、医療費総額が33,330円を超える月が3回あった後に申請することになるため、3回目まで(最低3ヵ月)は特定医療費助成制度の対象になりません。(3回目が確定した月内に申請すれば、その翌月から助成されます)
- 特定医療費助成制度が受けられない間は、高額療養費制度などを利用することになります。

【HPP患者B子さん(35歳/既婚/専業主婦)のケース】

< B子さんの仮定条件 >

- 専業主婦のため夫の健康保険上の被扶養者です。夫の年収は500万円で特定医療費(指定難病)助成制度における階層区分「一般所得Ⅱ」に該当します。
- 1月にHPPと診断されますが重症度が基準を満たしていないため、診断直後は特定医療費助成制度が認定されませんでした。
- 2月より酵素補充療法(ストレンジック®)の投与を開始し、その後は月1回の外来受診によりストレンジック®1ヵ月分を処方されています。毎月の医療費総額は1000万円です。

< Bさんが軽症高額該当になるまで >

- Bさんは酵素補充療法投与開始直後は特定医療費助成制度が認定されていませんが、医療費総額が33,330円を超える月を、2月、3月、4月と3回経験することになるため、4月中に申請手続きをおこなうことで、5からは軽症高額該当として認定され、特定医療費助成を受けることが可能となります。
- 軽症高額該当の場合も、患者負担上限額は重症度基準を満たした場合と同じ金額(前ページの表)となります。

医療費助成 特定医療費(指定難病)助成制度の「軽症高額該当」について (2021年10月現在)

- 症状の程度がHPPの重症度分類の基準に満たない場合でも、高額な医療を継続する必要がある場合は、「軽症高額該当」として特定医療費(指定難病)助成制度の対象となります。
- 高額な医療を継続する必要とは、医療費総額が33,330円を超える月が12ヵ月以内に3回以上ある場合です。(HPPと診断されてから12ヵ月経っていない場合は、医師が発症を認めた月から3回以上)
- 「軽症高額該当」は、医療費総額が33,330円を超える月が3回あった後の申請となるため、3回目までは特定医療費助成制度の対象になりません。
- 特定医療費助成制度の対象にならない間は、高額療養費制度などを利用することになります。

伊勢病院内線センターホームページ

HPP患者B子さん(35歳/既婚/専業主婦)のケース

- ・一般所得Ⅱ(夫の年収500万円)
- ・1月にHPPと診断されるが、重症度基準を満たしていない
- ・2月から酵素補充療法による治療を開始
- ・以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
- ・ひと月の医療費総額は1000万円(診察、検査、薬剤費など)

B子さんが軽症高額該当になるまで

HPP 酵素補充療法開始 軽症高額該当の申請 33,330円を超えた月

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	...
○	○	○	○	○	○	○	○	...
×	○	○	○	○	○	○	○	...
	1回目	2回目	3回目					

まだ対象ではないため特定医療費助成制度は利用できない

軽症高額該当となり特定医療費助成制度が利用できる

25

特定医療費(指定難病)助成制度の「軽症高額該当」について

(2022年11月)

- HPPの原因
- タイプ(病型)
- HPPのこどもの症状
- HPPの大人の症状
- 日常生活
- ALPと遺伝
- HPPの診断
- 治療について
- 酵素補充療法
- 医療費助成

- 症状の程度がHPPの重症度分類の基準に満たない場合でも、高額な医療を継続する必要がある場合は、「軽症高額該当」として特定医療費(指定難病)助成制度の対象となります。
- 高額な医療を継続する必要とは、医療費総額が33,330円を超える月が12ヵ月以内に3回以上ある場合です。(HPPと診断されてから12ヵ月経っていない場合は、医師が発症を認めた月から3回以上)
- 「軽症高額該当」は、医療費総額が33,330円を超える月が3回あった後の申請となるため、3回目までは特定医療費助成制度の対象になりません。
- 特定医療費助成制度の対象にならない間は、高額療養費制度などを利用することになります。

参考:難病情報センターホームページ

HPP患者B子さん(35歳/既婚/専業主婦)のケース



- ・ 一般所得Ⅱ (夫の年収500万円)
- ・ 1月にHPPと診断されるが、重症度基準を満たしていない
- ・ 2月から酵素補充療法による治療を開始
- ・ 以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
- ・ ひと月の医療費総額は1000万円(診察、検査、薬剤費など)

Bさんが軽症高額該当になるまで

	HPP診断	酵素補充療法開始	軽症高額該当の申請					
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月
医療費	×	○	○	○	○	○	○	○
33,330円を超えた月		○	○	○	○	○	○	○
33,330円以下の月								

注: 月ごとの医療費の総額

33,330円を超えた月 = ○
33,330円以下の月 = ×

← 1月 ~ 4月

まだ対象ではないため
特定医療費助成制度は
利用できない

← 5月 ~ 8月

軽症高額該当となり
特定医療費助成制度が
利用できる

高額療養費制度

(2022年11月)

- 高額療養費制度は、ひと月の医療費の自己負担額が一定の金額を超えた場合に、あとでその超過分が払い戻される制度で、公的医療保険で診療を受けた場合は誰でも利用することができます。
- 自己負担上限額は、年齢、所得、かかった医療費によって決定されます。(表面の表は69歳以下の方用の上限額表です)
- あらかじめ高額な支払いが予想される場合、医療保険から限度額適用認定証を発行してもらい窓口で提示することで、患者さんは窓口での支払いを一定額に抑えることが可能です。
- 高額療養費制度は公的医療保険における制度の1つであるため、自己負担上限額や限度額適用認定証の発行など詳細の問い合わせ先は、患者さん自身が加入している公的医療保険となります。(通常、保険証に記載があります)

【HPP患者B子さん(35歳/既婚/専業主婦)のケース】

< B子さんの仮定条件 >

- 専業主婦のため夫の健康保険上の被扶養者です。夫の年収は500万円で特定医療費助成制度における階層区分「一般所得Ⅱ」に該当します。
- 1月にHPPと診断されますが重症度が基準を満たしていないため、診断直後は特定医療費助成制度が認定されません。
- 2月から酵素補充療法(ストレンジック®)の投与を開始し、その後は月1回の外来受診によりストレンジック®1ヵ月分を処方されています。毎月の医療費総額は1000万円です。
- 特定医療費助成制度が受けられない間は高額療養費制度を利用します。

< B子さんの自己負担額 >

- B子さんはストレンジック®の投与を開始した2月から高額療養費制度を利用しているため、計算式により自己負担額は月177,430円となります。
- その後、B子さんは2月から4月まで医療費総額が33,330円を超える月を3回経験することになるため、4月中に申請手続きをおこなうことで、5月からは軽症高額該当と認定され、特定医療費助成制度の対象になります。よって5月以降はB子さんの自己負担額は2万円となります。

(2021年10月現在)

高額療養費制度について

● 高額療養費制度は、ひと月の医療費の自己負担額が一定の金額を超えた場合に、あとでその超過分が払い戻される制度で、公的医療保険で診療を受けた場合は誰でも利用することができます。

● 自己負担上限額は、年齢、所得、かかった医療費によって決定されます。

● あらかじめ高額な医療費が予想される場合は、限度額適用認定証によって窓口での支払いを一定額に抑えることが可能です。


● 高額療養費制度の詳細は、ご自身の保険証に記載の公的医療保険にご相談ください。

< 高額療養費制度における69歳以下の方の自己負担上限額 (月額) >

適用区分 (年収の目安)	ひと月の自己負担上限額(世帯ごと)	多数回該当*の場合
年収約1,160万円~の方	252,600円+(医療費-842,000円)×1%	140,100円
年収約770万円~約1,160万円の方	167,400円+(医療費-558,000円)×1%	93,000円
年収約370万円~約770万円の方	80,100円+(医療費-267,000円)×1%	44,400円
~年収約370万円	57,600円	44,400円
住民税非課税者	35,400円	24,600円

* 多数回該当とは、自己負担上限額に達した月が連続して12か月以内で3回以上ある場合
参考: 厚生労働省ホームページ

HPP患者B子さん (35歳/既婚/専業主婦) のケース



- ・ 一般所得Ⅱ (夫の年収500万円)
- ・ 1月にHPPと診断されるが、重症度基準を満たしていない
- ・ 2月から酵素補充療法による治療を開始
- ・ 以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
- ・ ひと月の医療費総額は1000万円 (診察、検査、薬剤費など)
- ・ 特定医療費助成制度が認定されない間は高額療養費制度を利用

B子さんの自己負担上限額

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	...
...	177,430円	177,430円	177,430円	2万円	2万円	2万円	2万円	2万円	...

HPP 酵素補充療法 投与開始
軽症高額該当の申請

高額療養費制度利用
軽症高額該当により 特定医療費助成制度を利用

高額療養費制度利用時の自己負担額の計算: 80,100円+(1000万円-267,000円)×1%=177,430円

26

医療費助成

26

高額療養費制度について

(2022年11月)

- 高額療養費制度は、ひと月の医療費の自己負担額が一定の金額を超えた場合に、あとでその超過分が払い戻される制度で、公的医療保険で診療を受けた場合は誰でも利用することができます。
- 自己負担上限額は、年齢、所得、かかった医療費によって決定されます。
- あらかじめ高額な医療費が予想される場合は、限度額適用認定証によって窓口での支払いを一定額に抑えることが可能です。
- 高額療養費制度の詳細は、ご自身の保険証に記載の公的医療保険にご相談ください。

<高額療養費制度における69歳以下の方の自己負担上限額（月額）>

適用区分 (年収の目安)	ひと月の自己負担上限額(世帯ごと)	多数回該当*の場合
年収約1,160万円~の方	252,600円+(医療費-842,000円)×1%	140,100円
年収約770万~約1,160万円の方	167,400円+(医療費-558,000円)×1%	93,000円
年収約370万~約770万円の方	80,100円+(医療費-267,000円)×1%	44,400円
~年収約370万円	57,600円	44,400円
住民税非課税者	35,400円	24,600円

*「多数回該当」とは、自己負担上限額に達した月が過去12ヵ月以内に3回以上ある方

参考:厚生労働省ホームページ

HPP患者B子さん（35歳／既婚／専業主婦）のケース



- ・ 一般所得Ⅱ（夫の年収500万円）
- ・ 1月にHPPと診断されるが、重症度基準を満たしていない
- ・ 2月から酵素補充療法による治療を開始
- ・ 以後月1回の外来通院で酵素補充療法を継続
- ・ ひと月の医療費総額は1000万円（診察、検査、薬剤費など）
- ・ 特定医療費助成制度が認定されない間は高額療養費制度を利用

B子さんの自己負担上限額

HPP 診断	酵素補充療法 開始	軽症高額該当 の申請						
1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	...
...	177,430 円	177,430 円	177,430 円	2万円	2万円	2万円	2万円	...

高額療養費制度利用

軽症高額該当により
特定医療費助成制度を利用

高額療養費制度利用時の自己負担額の計算:80,100円+(1000万円-267,000円)×1%=177,430円

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。

低ホスファターゼ症の患者会 (HPP HOPE 低ホスファターゼ症コミュニティ)
<https://www.hpphope.org/>

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のできて、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、わかってもらおうとよいです。

【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。
 低ホスファターゼ症の患者会 (HPP HOPE 低ホスファターゼ症コミュニティ)
<https://www.hpphope.org/>
 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。
 HPPという病気なんです。
 ●●のときに助けていただけると…
 わかりました。大丈夫ですよ。

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。

27

HPP と向き合うために

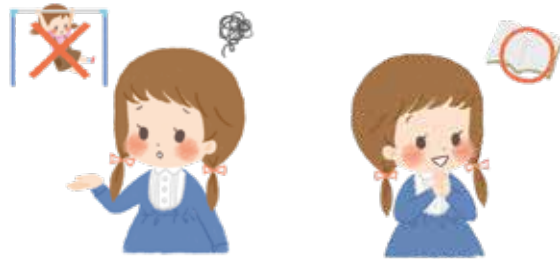
1 同じ病気を持つ人やご家族が交流されている会もあります。

低ホスファターゼ症の患者会 (HPP HOPE 低ホスファターゼ症コミュニティ)
<https://www.hpphope.org/>

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。
●●のときに助けて
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 <https://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)

<https://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。
- こどもたちと家族の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 <https://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、患者さんにご家族の参考になる、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 <https://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 <https://strensiq.jp/patient>]

- 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。


[低ホスファターゼ症 医療情報サイト <https://hpp-keihatsu.jp/>]

- HPPについての病態や診断、治療などに関する詳しい情報が掲載されています。

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	▶ https://hpp-life.jp
● 難病のこども支援全国ネットワーク	▶ https://www.nanbyonet.or.jp/
● 難病情報センター	▶ https://www.nanbyou.or.jp/
● 小児慢性特定疾病情報センター	▶ https://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	▶ https://strensiq.jp/patient
● 低ホスファターゼ症 医療情報サイト	▶ https://hpp-keihatsu.jp/



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。

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 ▶ <https://hpp-life.jp>
- 難病のこども支援全国ネットワーク ▶ <https://www.nanbyonet.or.jp/>
- 難病情報センター ▶ <https://www.nanbyou.or.jp/>
- 小児慢性特定疾病情報センター ▶ <https://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 ▶ <https://strensiq.jp/patient>
- 低ホスファターゼ症 医療情報サイト ▶ <https://hpp-keihatsu.jp/>

Everyday with
HPP™



HPP	検索
低ホスファターゼ症	
低フォスファターゼ症	▶
HPP 症状	
HPP 治療	
酵素補充療法	
HPP 患者会	
.....	

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。





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)

貯法:凍結を避け、2~8℃で保存する。
有効期間:30箇月

	承認番号	承認年月	薬価収載年月	販売開始年月	国際誕生年月
12mg/0.3mL	22700AMX00702000	2015年7月3日	2015年8月31日	2015年8月31日	2015年7月3日
18mg/0.45mL	22700AMX00703000				
28mg/0.7mL	22700AMX00704000				
40mg/1mL	22700AMX00705000				
80mg/0.8mL	22700AMX00706000				

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	ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック皮下注 40mg/1mL	ストレンジック皮下注 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
	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	ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック皮下注 40mg/1mL	ストレンジック皮下注 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。[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。

8.4 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]

8.5 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。

8.6 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。

8.6.1 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。

8.6.2 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。

8.6.3 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のみ投与すること。

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	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	-

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か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

外箱開封後は遮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。

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



アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN

HPP-ICB(8)-2211
2022年11月作成