

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

酵素補充療法導入後における低ホスファターゼ症周産期型の新しい

重症度分類の提案

研究分担者 室月 淳

研究要旨

HPP 周産期型は日本人に特徴的な疾患といわれ、欧米でみることはきわめてまれである。欧米では 5 歳以下の乳児型を対象としたアスフォターゼアルファの投与試験で、全生存率の著明な改善をみとめたという報告はあるが、周産期型をおもな対象としたアスフォターゼアルファの有効性を調べた研究はまだない。本研究では、HPP 周産期型と従来呼びならわされてきた出生前後に症状が出現する一群の疾患にたいし、アスフォターゼアルファ導入前後の治療成績、予後をしらべることを目的とした。また HPP 周産期型のなかには、出生直後からのアスフォターゼアルファの投与によってもなお救命できない一群があることが予想されるが、それはどの程度の重症度なのか、その特徴をあきらかにすることをふたつめの目標とした。

1. はじめに

低ホスファターゼ症（以下 HPP）は、ALPL 遺伝子の変異によってアルカリフォスファターゼ（ALP）の欠損または低下をきたす先天性のまれな代謝異常疾患である。進行性の全身の骨化不全を呈するが、症状の出現年齢によって大きく 5 つの病型に分類されている。われわれ産婦人科医が遭遇するのは出生前後にみつける「周産期型」といわれるもので、このタイプはきわめて予後が悪く、多くは数日から数週間で死亡することで知られていた。これまで有効な治療法はなかったが、近年開発されたアスフォターゼアルファによる酵素補充療法によって劇的に症状が改善するようにな

なった。

2015 年版の国際分類では、「周産期型」は”perinatal lethal type”と記載されている。その X 線学的特徴は非常に重症の骨化不全を全身に認めることである。とくに長管骨はほとんど描出されず、また椎体や肋骨の骨化も非常に悪く、胸郭の低形成をきたしている。新生児早期に死亡する原因のほとんどが肺低形成による呼吸不全によるものである。

一方、出生前に診断がなされる「周産期型」にもかわらず、生命予後の良好な一群が存在することが、最近あきらかになってきた。四肢の短縮や彎曲といった骨変形はあるが、生命予後不良群にくらべると変形の程度はより軽度で、骨の石灰

化障害が軽度という特徴がある。これらは「周産期良性型」と呼ばれることがある。

遺伝子組み換えによる酵素補充製剤であるアスフォターゼアルファは、HPP 患者の欠乏している酵素を補い、骨化不全の症状を著明に改善させる。とくに生まれて数日ないしは数週間のうちに死をまつしかなかった周産期型の児にたいしても劇的に奏功し、救命が可能となるのはもちろん、症状や QOL の改善によりその後の発達にも大きく寄与することが期待される。

HPP 周産期型は日本人に特徴的な疾患といわれ、欧米でみることはきわめてまれである。欧米では 5 歳以下の乳児型を対象としたアスフォターゼアルファの投与試験で、全生存率の著明な改善をみとめたという報告はあるが、周産期型をおもな対象としたアスフォターゼアルファの有効性を調べた研究はまだない。本研究では、HPP 周産期型と従来呼びならわされてきた出生前後に症状が出現する一群の疾患にたいし、アスフォターゼアルファ導入前後の治療成績、予後をしらべることを目的とした。また HPP 周産期型のなかには、出生直後からのアスフォターゼアルファの投与によってもなお救命できない一群があることが予想されるが、それはどの程度の重症度なのか、その特徴をあきらかにすることをふたつめの目標とした。

2. 方法

2007 年から 2017 年の 10 年間に胎、児骨系統疾患フォーラムにコンサルトされた骨系統疾患 328 症例のなかの HPP 32 症例を検討の対象とした。診断は出生後の骨レントゲン写真を基本とし、血中 ALP 値や遺伝子検査などの結果を参考にしておこなった。胎児診断は超音波検査に加え胎児 CT を用いておこなった。

3. 結果

HPP 32 症例について骨 X 線写真をもとにして従来の重症度で分類すると、「周産期致死型」が 20 例、「周産期良性型」が 12 例であった。そのなかで出生後にアスフォターゼアルファによる酵素補充療法をおこなったのは、それぞれ 8 例と 3 例であった。

つぎに「周産期致死型」20 例について、アスフォターゼアルファ導入前の 9 例と導入後の 11 例のそれぞれにおいて予後を検討した(図 1)。導入前の 9 例は、中期中絶 3 例をのぞいた 6 例がすべて新生児死亡となっていた(生存率 0%)。導入後の 11 例では中期中絶 3 例をのぞいた 8 例にアスフォターゼアルファが投与されていて、そのなかの 6 例が生存していた(生存率 75%)。「周産期良性型」12 例は、アスフォターゼアルファ投与 3 例もふくめ全例が生存していた。

酵素補充療法をおこなった「周産期致死型」20 例の経過を表 1 にまとめた。8 例中 5 例で妊娠中に

胎児 CT がおこなわれ確定診断までいたっていた。分娩方法は 8 例中 7 例が帝王切開であった。Case6 は出生前にインフォームドコンセントを得て、アスフォターゼアルファを準備して帝王切開で娩出しましたが、生後 2 時間で死亡した。また case5 は酵素補充療法によって経過は順調だったが、生後 2 ヶ月で薬剤耐性菌による敗血症となり死亡した。

つぎに「周産期致死型」の児の出生時の骨 X 線写真と胎児 CT を詳細に検討した。Case1 は、生後 3 週間にわたって重篤な呼吸不全を呈し、日齢 1 から投与されたアスフォターゼアルファがその後に劇的に奏功して救命できた例である。アスフォターゼを投与するまもなく死亡した最重症の HPP として救命不能と考えられた case6 の骨 X 線写真および胎児 CT と比較し、それぞれの所見の特徴を後方視的にまとめたのが表 2 である。

救命不能群の case6 では、頭蓋は頭蓋底をのぞけばほとんど骨化は認められなかったこと、また四肢長管骨もほとんど描出されず、肋骨や椎体の骨化も非常に不良であることが特徴的であった。救命された 6 症例では、「周産期致死型」として頭蓋骨の骨化は不良であるが、島状に骨化している部分を認める。また四肢長管骨は短かく細いが、長管骨の形は保っていて、椎体や肋骨の骨化も一応認めていた。ちなみに「周産期良性型」12 例の骨 X 線写真の特徴は、頭蓋骨、肋骨、椎体などはよく骨化しているが、四肢長管骨の軽度短縮や彎曲のみが主な特徴となっていた。

このように酵素補充療法をおこなった症例によって「救命不能群」と「救命可能群」の骨 X 線写真の特徴をまとめたが、それをアスフォターゼアルファ導入前の 9 例を加えた「周産期致死型」20 例すべてに拡大して骨 X 線写真を検討し直したところ、「救命不能群」5 例、「救命可能群」15 例であった。

4. 考察

従来は生存がほぼ絶望的であった HPP の「周産期致死型」にたいし、出生直後からアスフォターゼアルファを投与することにより、その多くが救命できることがあきらかになった。今回の症例検討では、アスフォターゼアルファを投与した 8 例中 6 例(75%)の救命が可能であった。実際にこれまでのすべての「周産期致死型」を後方視的に検討してみても、おそらく 75%(20 例中 15 例)は救命可能である一方で、25%(20 例中 5 例)は出生直後の呼吸不全によりやはり予後不良であると推測された。

これまで出生前後に診断される HPP は大きく「周産期型」に分類され、そのなかで生命予後が悪いものを「周産期致死型」、生命予後がいいものを「周産期良性型」と呼びならわされてきた。し

かし数年前からアスフォターゼアルファが臨床導入されてからは、「周産期致死型」の症例の多くは救命可能となった一方で、依然として生命予後が不良のものが 25%程度残っていることが明らかになっている。

これら「周産期良性型」、「周産期致死型」でアスフォターゼアルファにより救命可能、「周産期致死型」でアスフォターゼアルファによっても救命不能、のみつつの群について、われわれはそれぞれあらたに「周産期軽症型」、「周産期中等症型」、「周産期重症型」と名づけることを提案したい。この予後不良群の「周産期重症型」は、骨 X 線写真や胎児 CT で特徴的所見を呈しており、出生前ないしは出生後に予後が予測できることが今回の研究で示唆されている。

これらの「周産期重症型」の児は、出生直後からの酵素補充療法与の効果ができるまでの 2-3 週間

の呼吸不全の期間を乗り切ることができない。すなわち重症型の児の救命をめざすためには、アスフォターゼアルファを胎児期から投与を開始し、出生時の児の症状をなるべく軽減させておく必要があると考えられる。胎児 CT を用いれば、重症型と中等症型を出生前に鑑別可能であるため、胎児へのアスフォターゼアルファの投与の適応をあきらかにすることも可能である。今後はいわゆる胎児治療が考慮されるべきであろう。

(1)永岡晋一，小堀周作，室本仁，室月淳，山田崇弘，澤井英明，八重樫伸生：酵素補充療法導入後における低ホスファターゼ症周産期型の新しい重症度分類の提案．日産婦誌 2017;69:660

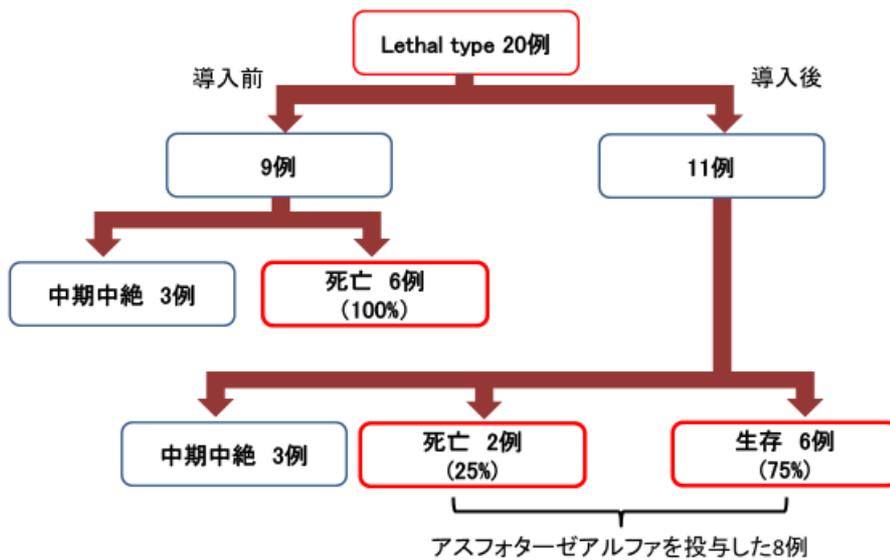


図1. 低ホスファターゼ症「周産期致死型」のアスフォターゼアルファ導入前後の予後

表1. アスフォターゼアルファを投与した周産期致死型8例

case	診断週数	胎児CT	分娩方法	AA開始時期	生存
1	28	○	C/S	day1	○
2	33	○	C/S	day28	○
3	35	×	C/S	day0	○
4	29	○	C/S	day2	○
5	30	×	C/S	day1	×(2ヶ月で死亡)
6	28	○	C/S	-	×(2時間で死亡)
7	生後	×	NVD	day12	○
8	37	○	C/S	day2	○

表2. 低ホスファターゼ症周産期型の新しい分類の提案

	Severe Type	Moderate Type	Mild Type
Traditional classification	Perinatal lethal form	Perinatal lethal form	Perinatal benign form
Calvarium	Not ossified	Not ossified	Ossified
Ribs	Short and thin	Short and thin	Normal
Long bones	Not ossified	Short and thin	Bent
Vertebrae	Not ossified	Poor ossified	Ossified
Life prognosis	Not survived	Survived with asfotase alpha	Survived
Use of asfotase alfa	No indication	Absolute indication	Good indication
Numbers of our cases	5	15	7

