

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

低ホスファターゼ症の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの

向上をめざした研究

研究分担者 道上 敏美

研究要旨

低ホスファターゼ症は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異に基づき、多彩な症状を呈する骨系統疾患である。発症時年齢や重症度には幅があり、周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類される。2015年に酵素補充薬が使用可能となり、従来は生命予後不良であった重症例が救命可能となった。診療環境が大きく変化したことから、研究分担者らはエビデンスに基づく HPP 診療ガイドラインを策定し、日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開したが、HPP に対する医療水準の全国的な向上のためには、本ガイドラインの普及が必須である。そこで、本研究課題において、今年度は、学会や研究会、患者会での発表や講演を通じてガイドラインの周知・普及に務めた。また、本ガイドラインの海外での使用を推進するための国際的発信を目的として、英文化し、オープンアクセス論文として発表した。さらに、*ALPL* 遺伝子変異から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定に役立つところから、日本人 HPP 症例 98 例を対象として *ALPL* の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。日本人 HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高く、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例と関連していることが明確となった。このことから、日本人 HPP においては *ALPL* 遺伝子変異が確定診断のみならず、臨床経過予測についても有用な情報となると考えられた。

A. 研究目的

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia;

HPP) は組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) をコードする *ALPL*

遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害やけいれん、乳歯の早期脱落などの多彩な症状を認める稀な骨系統疾患である。発症時年齢や重症度の違いにより、通常、周産期重症型（致死型）、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類されている。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が必要であり、多くの症例は常染色体劣性遺伝形式を示すが、成人型や歯限局型などの軽症病型では常染色体優性遺伝形式を示す症例も存在する。本邦においては周産期発症例、特に周産期重症型の症例が最も多い。近年、ALP 酵素補充薬（アスホターゼアルファ）が使用可能となり、生命予後不良な周産期重症型や乳児型症例が救命可能となった。こうした診療環境の変化を鑑み、HPP の診療に携わる医師や歯科医師の臨床決断を支援することを目的として、AMED 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」（平成 27～29 年度：研究開発代表者：大菌恵一）において HPP 診療ガイドラインを策定し、2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。しかし、診療ガイドラインを策定しても、広く普及して実際に臨床の場で使用されなければ HPP の診療の質の向上には繋がらない。特に、HPP は多彩な症状を呈し、多診療科・多職種による集学的管理を必要とするため、ガイドラインの普及は極めて重要である。そこで、本研究課題においては、HPP の診療の質の向上のため、策定した診療ガイドラインの周知・普及を図ることを目的とした。また、HPP に関しては遺伝子変異に人種差があり、海外では成人型が多いのに対して日本人症例

では周産期重症型が最も多く、海外では稀な周産期良性型が 2 番目に高い頻度で存在するという特徴があることから、日本で策定した HPP 診療ガイドラインについて国際的に発信することをめざした。さらに、HPP 診療ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性を評価するために、*ALPL* の遺伝子型から臨床経過を予測できるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

HPP 診療ガイドラインの策定にあたっては、ガイドライン作成委員会により、HPP の症状と診断に関する 7 項目、治療と管理に関する 14 項目からなるクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、各 CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価して各 CQ に対する推奨文の作成、解説の作成を行った。HPP の診療には小児内分泌を専門とする医師が関わるが多いところから、日本小児内分泌学会によるガイドライン案の外部評価を受け、さらに同学会員と患者団体からの意見聴取を行ってガイドラインに反映させ、最終版を 2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。

上述したように、HPP に対する診療の質の向上のためには、策定した診療ガイドラインの普及に務め、実臨床において広く使用されるようにする必要がある。そこで、本研究課題においては、この診療ガイドラインの内容について、種々の学会や研究会で発表や講演を行い、周知に務めた。また、

日本人の HPP においては遺伝子変異や病型の分布が海外とは異なり、酵素補充治療の対象となる重症型症例が多いという特徴があり、診療ガイドラインの CQ 設定にも影響しているところから、本ガイドラインを国際的に発信することは有意義であると考えられ、英語論文文化を行った。

## ② 日本人 HPP 症例における ALPL 遺伝子検査の有用性に関する検討

HPP の臨床像には幅があり、ALPL 遺伝子変異（遺伝子型）から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定において有用な情報になり得る。そこで、日本人 HPP 症例における ALPL の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。1996 年から 2018 年に研究分担者の施設において ALPL 変異を同定した 98 名の日本人 HPP 患者（発端者）を対象とし、各臨床病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。

### （倫理面への配慮）

HPP 症例における ALPL 遺伝子検査および変異と臨床像との関連性に関する研究については、研究分担者の所属機関における倫理審査委員会の承認のもとで行った。

## C. 研究結果

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

このガイドラインでは、症状と診断に関する 7 つの CQ と治療と管理に関する 14 の CQ を設定した。症状と診断に関しては、(1) 臨床病型と症状や予後、(2) 診断方法、(3) 合併症、(4) 骨単純レントゲン所見、(5) 血液・尿検査所見の特徴、(6) 胎児超音波検査

の有用性、(7) 遺伝子検査の有用性、に関する 7 つの CQ が設定された。また、治療と管理に関しては、(8) 酵素補充療法の適応の基準、(9) 酵素補充療法の効果判定方法、(10) 酵素補充療法と生命予後、(11) 周産期良性型 HPP における酵素補充療法の有効性、(12) 酵素補充療法の頭蓋骨縫合早期癒合への影響、(13) 酵素補充療法の運動機能への効果、(14) 酵素補充療法の可及的早期開始、(15) 酵素補充薬の減量や中止、(16) 酵素補充の副作用、(17) 酵素補充療法中のモニター項目、(18) ビスホスホネート投与の可否、(19) けいれんの治療、(20) 高カルシウム血症の治療、(21) 歯科的管理、に関する 14 の CQ が設定された。それぞれの CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価し、各 CQ に対する推奨文および解説の作成を行った。推奨の強さは、合議により決定した。学会員や患者団体からのパブリックコメントを反映させた最終版は、日本小児内分泌学会ウェブサイト (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>) で公開した。

各 CQ および推奨文を以下に記載する。

### CQ1: HPP では臨床病型により、症状や予後にどのような差異があるか。

【推奨】HPP は発症年齢や重症度に幅があり、通常、6 病型に分類される。年齢により異なる症状が存在し、周産期重症型や乳児型の約半数は治療が行われなければ生命予後が不良であるのに対し、他の病型の生命予後は良好である。（推奨グレード 1、エビデンスレベル B）

CQ2: HPP の推奨される診断方法はどのようなものか。

【推奨】HPP は臨床症状、放射線学的所見および生化学検査所見から診断される。血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較する必要がある。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査を行うことが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ3: HPP の合併症にはどのようなものがあるか。

【推奨】HPP 患者においては、骨折、骨変形、呼吸不全、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、異所性石灰化、乳歯早期脱落などの歯科症状、筋力低下、運動発達遅延など、様々な合併症を認める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ4: HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか。

【推奨】HPP 患者に対する骨単純 X 線検査においては、年齢や重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨幹端舌様低石灰化領域、骨変形、骨折、偽骨折などの所見を認める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。

【推奨】HPP 患者においては、血清 ALP 活性値が年齢や性別に応じた基準値に比較して低下を示す。尿中 PEA 排泄や血中 PLP 値が増加する。また、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ6: 胎児超音波検査は HPP の早期診断や予後改善のために推奨されるか。

【推奨】胎児超音波検査による早期診断は HPP の早期治療・予後改善につながると考えられ、推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

CQ7: 遺伝子検査は HPP の確定診断や重症度判定のために推奨されるか。

【推奨】遺伝子検査は HPP の確定診断や遺伝カウンセリングのために推奨される。遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。

【推奨】HPP に罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP 酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

CQ9: ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。

【推奨】HPP に対する ALP 酵素補充療法の効果判定は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて行われる。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

CQ10: ALP 酵素補充療法は HPP の生命予後改善のために推奨されるか。

【推奨】予後不良であることが予測される周産期重症型、乳児型に対しては、ALP 酵素補充療法を行うことにより生命予後改善が十分に期待でき、推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

CQ11: ALP 酵素補充療法は周産期良性型においても推奨されるか。

【推奨】周産期良性型 HPP に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点ではエビデンスがない。今後、症例の蓄積と解析が必要である。(推奨グレードなし、エビデンスレベル C)

CQ12: ALP 酵素補充療法は HPP の頭蓋骨縫合早期癒合の改善のために推奨されるか。

【推奨】現時点では、ALP 酵素補充療法が HPP の頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響は不明である。(推奨グレードなし、エビデンスレベル D)

CQ13: ALP 酵素補充療法は HPP の運動機能の改善のために推奨されるか。

【推奨】ALP 酵素補充療法は、HPP における運動機能の改善のために推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

CQ14: ALP 酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨されるか。

【推奨】周産期重症型や乳児型の HPP の場合、生命予後を改善するためには、可及的早期に酵素補充療法を開始することが推奨される。呼吸機能が改善するまでには時間がかかり、その間、集中治療を要する場合もあるため、可及的早期に酵素補充を開始することが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

CQ15: ALP 酵素補充療法の減量や中断は治療効果に影響を及ぼし得るか。

【推奨】これまで ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの投与量と治療効果に関する検討は報告がなく、エビデンスに乏しい。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

CQ16: ALP 酵素補充療法の副作用や副反応は何か。また、その対応には何が推奨されるか。

【推奨】アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応が発現することがあるため、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。また、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるため、モニタリングを行うことが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

CQ17: ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか。

【推奨】HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行うことが提案される。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とすべきか。

【推奨】HPP においてビスホスホネートが非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しいが、骨症状の改善は期待できないため、投与を避けることが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

CQ19: HPP におけるけいれんに対する治療には何が推奨されるか。

【推奨】HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン (pyridoxine) 投与による治療が行われるが、不応例も存在する。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

CQ20: HPP における高カルシウム血症の管理や治療のためには何が推奨されるか。

【推奨】酵素補充療法は HPP における高カルシウム血症の根本的な治療となる。一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンの投与などが行われるが、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

【推奨】HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの周知・普及を図るため、第 13 回 ALPS 研究会、第 53 回日本小児内分泌学会学術集会、日本内分泌学会第 29 回臨床内分泌代謝 Update などその内容について発表や講演を行った。ガイドラインの使用者として医師や歯科医師の他に患者および患者家族を想定しているところから、HPP 患者会においても、この診療ガイドラインについての患者向け講演を行った。2019 年 11 月には、この HPP 診療ガイドラインが、質の高いガイドラインとして Minds 診療ガイドライブラリにも収録された (<https://minds.jcqh.c.or.jp/n/med/4/med0389/G0001124>)。

さらに、日本においては最重症型である周産期重症型症例が患者の半数近くにのぼり、また海外では稀な周産期良性型も患者の 4 分の 1 を占めるという特徴があるところから、策定した HPP 診療ガイドラインの内容を国際的に広く発信するため、“Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia” というタイトルで英語論文化した (Michigami, et al. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020)。本論文はオープンアクセスであり、PubMed Central から無料でダウンロードできる。

② 日本人 HPP 症例における *ALPL* 遺伝子検査の有用性に関する検討

研究分担者の施設において *ALPL* 変異を同定した、血縁関係のない 98 名の日本人 HPP 患者を対象とし、各病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。臨床病型については、周産期重症型 45 名 (45.9%)、周産期良性型 22 名 (22.4%)、乳児型 12 名 (12.2%)、小児型 3 名 (3.1%)、成人型 1 名 (1%)、歯限局型 14 名 (14.3%) であった。分類不能な中絶例が 1 名 (1%) 存在した。196 アレル中、p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異が最も多く、89 アレル (45.4%) で検出された。c.1559delT ホモ接合体は全例、周産期重症型の臨床像を示した。次いで p.Phe327Leu (c.979T>C) が 23 アレル (11.7%) に認められた。22 名の周産期良性型症例のうち 20 名は片アレルに p.Phe327Leu 変異を有していた。軽症型である歯限局型 14 名のうちの 7 名と成人型の 1 名においては、変異は片アレルにのみ検出され、遺伝子導入実験によりこれらの症例で同定された変異体がドミナントネガティブ作用を有することが確認された。歯限局型の残りの 7 名は複合ヘテロ接合体であったが、一方のアレルの変異に残存活性が認められ、良好な生命予後に寄与していることが示唆された。以上の

結果から、日本人の HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高いことが、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例が多い原因になっていると推察された。日本人の HPP においては ALPL 変異からある程度は臨床経過を予測でき、重症度判定や治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあり、表現型に影響を及ぼす環境要因や modifier 遺伝子の存在が示唆された。これらの結果は論文にまとめて報告した (Michigami, et al. *Calcif Tissue Int*, 2020)。

#### D. 考察

HPP は希少疾患であり、また、従来、周産期重症型の症例や乳児型の約半数は早期に死亡していたため、診療経験を有する医師や歯科医師は少ない。酵素補充治療導入に伴って HPP を取り巻く診療環境が大きく変動する中で、質の高い診療ガイドラインの策定は急務と考えられたことから、研究分担者らは系統的文献検索によるエビデンスの収集および評価を行い、HPP 診療ガイドラインを策定した。HPP の酵素補充治療には小児内分泌医が関わるが多いため、策定したガイドラインは日本小児内分泌学会による評価・承認を受け、同学会のウェブサイト上で2019年1月に公開した。しかし、HPP に対する診療の質の全国的な向上のためには、策定された診療ガイドラインを迅速に普及させ、実臨床において広く活用されるようにしなくてはならない。そこで、今年度は、種々の学会や研究会における発

表や講演を通じて、本診療ガイドラインの周知・普及に務めた。Minds 診療ガイドラインライブラリに収載されたことについても周知したので、今後、臨床の場でこのガイドラインが広く活用されることが期待できる。患者会に対しても診療ガイドラインについて周知したので、今後、新規 HPP 患者が発生した際には、患者の側からも主治医に診療ガイドラインに関する情報提供が行われることが期待され、医療者と患者および患者家族が相談しながら治療法を選択していくことが可能になる。

また、今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの海外での使用を推進するため、英語論文化して発表した。HPP の臨床像には人種差があり、欧米では成人型の症例が多いのに対して、日本人 HPP においては周産期重症型が患者の約半数を占め、また海外では稀な周産期良性型が4分の1に相当する。従って、本診療ガイドラインにおいては周産期発症症例に関連する CQ が多く、海外で周産期発症 HPP の診療を行う医師・歯科医師にとっても有用な情報を提供すると思われる。

本診療ガイドラインは HPP の診断、治療、管理について最新のエビデンスに基づいた指針を示したものである。しかしながら、HPP に対する酵素補充療法については歴史が浅く、歯科症状や頭蓋縫合早期癒合に対する影響、救命された重症型症例の長期予後や発達など、検討すべき点も残されている。今後、さらにエビデンスを蓄積し、遅滞なくガイドラインを改定していく必要がある。今回策定したガイドラインが普及し、広く活用されることによって、新たな CQ の設定やエビデンス蓄積に繋がると期待され

る。

HPP の確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が有用であり、現在、保険適用となっている。しかし、衛生検査所からの結果報告としては、同定された変異と、ミスセンス変異の場合の有害性予測ツールの予測値のみが報告される。今回、研究分担者らは、日本人 HPP 症例 98 名における遺伝子型と表現型に関する解析を行い論文発表した。この論文は、衛生検査所から報告された *ALPL* 遺伝子検査結果を主治医が解釈し、重症度や臨床経過を予測して治療方針の決定を行う上で有用な資料となると考えられる。

#### E. 結論

学会発表や患者会対象の講演などを通じて、HPP 診療ガイドラインの周知・普及に務めた。また、この HPP 診療ガイドラインを英語論文化し、オープンアクセスとすることで、国際的にも広く発信した。さらに、本ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性について検討し、日本人の HPP においては変異からある程度は臨床経過を予測でき、治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota

T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol, 29(1): 9- 24, 2020

- 2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: *ALPL* mutation analysis in 98 unrelated patients. Calcif Tissue Int, 106(3): 221- 231, 2020
- 3) Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T. Bisphosphonate use and fractures in adults with hypophosphatasia. JBMR Plus, 3(10). e10223, 2019
- 4) Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, Michigami T, Tachikawa K, Akiyama T, Hayakawa M. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. Brain Dev, 41(8):721- 725, 2019
- 5) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. PLoS One, 14(10). e0222931, 2019

##### 2. 学会発表

- 1) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英

明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイド  
ラインの策定. 第 13 回 ALPS 研究会.  
2019. 7. 6. 金沢, 教育講演

2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M,  
Kawai M, Kubota T, Ozono K.  
Hypophosphatasia in Japan: ALPL  
mutation analysis in 98 patients.  
2019. 6. 22- 25. Salzbrug, Austria, 一  
般演題

3) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘,  
安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英  
明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイ  
ドラインの策定. 第 53 回日本小児内分  
泌学会学術集会. 2019. 9. 26- 28. 京都,  
一般演題

4) 道上敏美. 病態から理解する、くる病と  
骨軟化症の診断と治療. 第 29 回臨床  
内分泌代謝 Update. 2019. 11. 29- 30. 高  
知, 教育講演

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定  
を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

診療医に低ホスファターゼ症の標準的医療を示し、臨床決断を支援する。

\* 本診療ガイドラインは医師の診療方針を縛るものではなく、医師の診療の助けになることを目的としている。実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia; HPP)

【ガイドラインの利用者】

新生児・小児を診療する医師、内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師、整形外科・産科を専門とする医師、医師全般、歯科医師、患者および患者家族

● はじめに

疾患概要・症状・診断 (CQ1~7 参照)

HPPは組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) の欠損により引き起こされる遺伝性骨疾患である。骨 X 線検査で骨の低石灰化やくる病様変化を呈するにもかかわらず、血清 ALP 値 (活性値) の低下を認めることが本疾患の特徴である<sup>1,2</sup>。TNSALP の活性喪失により、基質であるホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine ; PEA)、ピロリン酸 (inorganic pyrophosphate)、ピリドキサル 5'リン酸 (pyridoxal 5'-phosphate; PLP) が分解されずに体内に蓄積する。常染色体劣性遺伝を呈する家系が多いが、常染色体優性遺伝を示す家系も存在する。日本における重症型の発症頻度は 150000 人に 1 人程度と推定されている<sup>3,4</sup>。他の病型の頻度は不明で、未診断の症例が存在する可能性がある。年齢や重症度の違いにより異なる臨床症状を呈し、通常、6つの臨床病型 (周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型) に分類されているが<sup>5,6</sup>、他の病型分類も使用されている。骨単純 X 線検査では、全身骨の低石灰化、長管骨の変形、骨幹端の不整などを認める (図 1)。そのほか、けいれん、高カルシウム血症、体重増加不良、乳歯の早期脱落などの症状を呈する。

HPP は、血清 ALP 活性値が年齢別の正常値と比較して低下していることに加え、臨床症状および骨 X 線所見から診断可能である<sup>2,7</sup>。確定診断のためには TNSALP をコードする *ALPL* 遺伝子の解析が有用である。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「低ホスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」班によって診断基準が策定されており (CQ2 の解説欄に記載) が、難病情報センターの Web サイトで公開されている (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4565>)。また、GeneReviews 日本語版 (GeneReviews Japan) の Web サイトの情報も参考となる (<http://grj.umin.jp>)。

## 病因

HPPはALPL遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。ALPL遺伝子は1番染色体短腕に位置し、12のエクソンから構成されている。HPPにおけるALPL変異は全エクソンに認められ、多くはミスセンス変異であるが、塩基の欠失や挿入によるフレームシフト変異やインフレーム変異、イントロン変異なども存在する。

日本人のHPP症例では、cDNAの1559番目に相当する塩基Tの欠失変異(c.1559delT)と、翻訳開始点から327番目のフェニルアラニンがロイシンに置換されるp.F327L変異の頻度が高い<sup>5</sup>。特にc.1559delTを一方のアレルに有する保因者は日本人の一般集団において1/480の頻度で存在すると報告されている<sup>3</sup>。

HPPの常染色体劣性遺伝家系においては、患者はそれぞれのアレルに異なる変異を有する複合ヘテロ接合体が比較的多い。患者の両親は一方のアレルのみに変異を有する保因者で、血清ALP値の低下を示す。保因者は軽度の症状を示す場合もあるが、通常は無症状である。一方、比較的軽症のHPPにおいてしばしば認められる常染色体優性遺伝家系においては、片アレルの変異のみで症状を呈する<sup>1,2</sup>。常染色体優性遺伝家系で同定された変異のいくつかについては、ドミナントネガティブ作用を有することが確認されている<sup>1,8</sup>。

## 病態

HPPの中心的な病態は骨石灰化障害であるが、TNSALPの活性低下が低石灰化を引き起こす機序についてはまだ完全には理解されていない<sup>9</sup>。骨はI型コラーゲン・オステオカルシンなどから構成される骨基質にカルシウム・リンを中心とするミネラル(骨塩)が沈着することにより石灰化され、強度を獲得する。TNSALPは石灰化阻害物質であるピロリン酸を分解することにより無機リン酸を産生する。産生された無機リン酸は骨芽細胞から放出された基質小胞中にとりこまれる。基質小胞内で濃縮されたリン酸とカルシウムは結晶化してハイドロキシアパタイトを形成し、このハイドロキシアパタイトがコラーゲン線維上に沈着することで石灰化が進行する。HPPにおいては、TNSALPの活性低下に伴うピロリン酸の蓄積や局所のリン濃度の低下により、低石灰化を来すと考えられている。骨石灰化障害により骨へのカルシウムの蓄積が妨げられるため、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。

また、HPPにおいてはTNSALPの活性低下のため、ビタミンB6の一種であるPLPからピリドキサール(pyridoxal; PL)への脱リン酸化が障害される。PLは細胞膜を通過できるがPLPは通過できないため、中枢神経系がビタミンB6欠乏状態となり、けいれんを引き起こすと考えられている<sup>1</sup>。

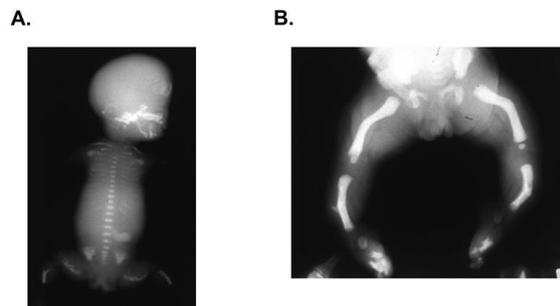
## 管理・治療 (CQ8~21 参照)

従来、HPPに対する治療は、重症例における呼吸不全やけいれん、高カルシウム血症、などの症状に対する対症療法や、歯科的管理などとどまっていた。しかしながら近年、ALP酵素補充薬(アスホターゼアルファ)が開発され、HPPの診療は大きく変化した。2012年に重症例に対する本薬剤の治験における良好な成績が発表され<sup>10</sup>、骨X線検査におけるくる病様変化の著明な改善が認められた。日本では2015年に本薬剤の製造販売が承認された。2016年に発表された国際共同治験の最終報告によれば、アスホターゼアルファを投与された患者の5歳時の全生存率は

84%であった。一方、HPP の自然歴調査における無治療での 5 歳時生存率は 27%であり、アスホターゼアルファは本症の生命予後を改善することが示された<sup>11</sup>。

国際共同治験において、アスホターゼアルファの投与に伴う有害事象としては肺炎、呼吸障害、痙攣などが認められたが、治療との因果関係は乏しいと判定された。国内外で実施された臨床試験における総投与症例 71 例中 60 例に副作用が認められたが、その主なものは注射部位反応であった。重要な注意点として、アスホターゼアルファの投与により、カルシウムの骨への付加が促進されるため、低カルシウム血症があらわれることがある<sup>12</sup>。定期的に血清カルシウム値をモニターし、必要に応じて、カルシウムやビタミン D の補充を行うことが奨められる。けいれんや歯科症状などの骨外症状に対するアスホターゼアルファの効果や投与量の至適化については現在のところエビデンスがなく、今後の検討が必要である。

図 1 HPP 患児の X 線像



- A. 周産期重症型 HPP の骨 X 線像。頭蓋骨、椎体、長管骨等の全身骨の著しい低石灰化があり、長管骨の変形も認める。骨幹端にくる病様の不整像を認める。胸郭が小さく、呼吸障害が必発である。
- B. 周産期良性型 HPP の骨 X 線像。低石灰化はほとんど認めず、骨幹端の不整像もない。長管骨の変形を認める。ときに骨棘を認める。

## ● CQ 一覧

### 【症状と診断に関する事項】

- CQ1: HPP では臨床病型により、症状や予後にどのような差異があるか。
- CQ2: HPP の推奨される診断方法はどのようなものか。
- CQ3: HPP の合併症にはどのようなものがあるか。
- CQ4: HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか。
- CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。
- CQ6: 胎児超音波検査は HPP の早期診断や予後改善のために推奨されるか。
- CQ7: 遺伝子検査は HPP の確定診断や重症度判定のために推奨されるか。

### 【治療と管理に関する事項】

- CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。
- CQ9: ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。
- CQ10: ALP 酵素補充療法は HPP の生命予後改善のために推奨されるか。
- CQ11: ALP 酵素補充療法は周産期良性型においても推奨されるか。
- CQ12: ALP 酵素補充療法は HPP の頭蓋骨縫合早期癒合の改善のために推奨されるか。
- CQ13: ALP 酵素補充療法は HPP の運動機能の改善のために推奨されるか。
- CQ14: ALP 酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨されるか。
- CQ15: ALP 酵素補充療法の減量や中断は治療効果に影響を及ぼし得るか。
- CQ16: ALP 酵素補充療法の副作用や副反応は何か。また、その対応には何が推奨されるか。
- CQ17: ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか。
- CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。
- CQ19: HPP におけるけいれんに対する治療には何が推奨されるか。
- CQ20: HPP における高カルシウム血症の管理や治療のためには何が推奨されるか。
- CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

## ● CQ と解説

CQ1: HPP では臨床病型により、症状や予後にどのような差異があるか。

### 【推奨】

HPP は発症年齢や重症度に幅があり、通常、6 病型に分類される。年齢により異なる症状が存在し、周産期重症型や乳児型の約半数は治療が行われなければ生命予後が不良であるのに対し、他の病型の生命予後は良好である。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

### 【解説】

HPP は発症年齢や重症度に幅があり、通常、周産期重症型 (perinatal lethal form)、周産期良性

型 (benign prenatal form、prenatal benign form、または perinatal benign form と呼ばれる)、乳児型 (infantile form)、小児型 (childhood form)、成人型 (adulthood form)、歯限局型 (odontohypophosphatasia) の 6 病型に分類される<sup>13,14</sup>。周産期良性型は周産期軽症型と記載される場合もある。各病型の発症時期と主な症状、予後を下表に示す<sup>11,13-15</sup>。以前は周産期型を二分しない 5 病型分類が用いられていたが、近年、周産期発症であっても生命予後良好な周産期良性型の存在が明確になったことから<sup>16</sup>、周産期型を周産期重症型と周産期良性型に区別した 6 病型分類が用いられるようになってきた。ただし、骨系統疾患国際分類 (2015 年度版) ではまだ周産期良性型と歯限局型については記載がなく、perinatal lethal form、infantile form、juvenile form、adult form と記載されている<sup>17</sup>。周産期良性型は、出生前から胎児超音波検査などで骨変形が検出されることから、英語ではしばしば benign “prenatal” form と呼ばれる<sup>16</sup>。HPP においては年齢により異なる症状が存在し、無治療であれば周産期重症型はほぼ全例が、乳児型は約半数が死亡すると考えられている。2016 年の Whyte らの論文によれば、治療が行われなかった周産期重症型ないし乳児型の症例 48 名において、1 年生存率は 42%、5 年生存率は 27%であった<sup>11</sup>。他の病型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質 (Quality of life; QOL) に影響を及ぼしうる合併症は全ての病型で起こりえる。2017 年に報告された 38 名の成人型 HPP を対象とした後方視的観察研究においては、骨折歴が 39%に、繰り返す頭痛が 55%に、繰り返す筋肉痛が 61%に、重篤な筋力低下が 11%に、歯科症状が 47%に認められた<sup>18</sup>。また、各臨床病型は連続的で、検査値にもオーバーラップを認める。歯限局型に分類されていた症例が途中から骨症状を生じるなど、経過中に病型が変化することもある<sup>13</sup>。

表 1. HPP の病型と発症時期、症状、予後

病型	発症時期	症状・予後
周産期重症型 (Perinatal lethal)	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 B6 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 (Benign prenatal)	胎児期～新生児期	長管骨の彎曲 生命予後は良好
乳児型 (Infantile)	生後 6 ヶ月まで	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 (Childhood)	生後 6 ヶ月～18 歳未 満	乳歯早期脱落、くる病様骨変化、歩容異常 生命予後良好
成人型 (Adult)	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 生命予後良好
歯限局型 (Odonto)	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

## CQ2: HPP の推奨される診断方法はどのようなものか。

### 【推奨】

HPP は臨床症状、放射線学的所見および生化学検査所見から診断される。血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較する必要がある。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査を行うことが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

### 【解説】

HPP は臨床症状、放射線学的所見、生化学検査所見から診断され、くる病、骨軟化症、骨形成不全症などの他の骨疾患との鑑別を要する。血清 ALP 活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較しなくてはならない<sup>13</sup>。また、複数回の測定により、血清 ALP 活性値が常に低下を示すことを確認する必要がある。ALP 値の低下は HPP 以外にも、栄養障害、亜鉛欠乏、クッシング症候群、鎖骨頭蓋異形成症などさまざまな病態に伴うため、それらを除外することも重要である<sup>13</sup>。HPP においては TNSALP の基質が蓄積するため、尿中 PEA 測定、血中 PLP 測定が行われる<sup>13,15</sup>。PEA はアミノ酸分析の項目に含まれている。PLP はビタミン B6 の一種で、海外では一般に検査されており、HPP の診断において感度が高いと考えられている。しかしながら、日本の検査会社では、ビタミン B6 群の測定を行う際、脱リン酸化してから測定するため、PLP とピリドキサル(pyridoxal; PL) が区別できない。研究レベルでは PLP と PL を区別した測定が行われている。ピロリン酸も ALP の基質であるが、測定機関が限られ保険適用ではないため、あまり診断に用いられていない。HPP の確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査を行うことが推奨され<sup>13</sup>、我が国においては保険適用となっている。

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」班(研究代表者:大藪恵一)において策定した診断基準(下記参照)が、難病情報センターの Web サイトで公開されている。

### 《低ホスファターゼ症の診断基準》

#### 主症状

1. 骨石灰化障害  
骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像
2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

#### 主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意:各施設の年齢別正常値で判定するが、成長期の小児の血清 ALP 値が 300IU/L 未満である場合は、本症を疑う必要がある)

#### 参考症状

1. ビタミン B6 依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形

#### 参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり）
2. 血清ピロリン酸値の上昇
3. 乳児における高カルシウム血症

#### 遺伝学的検査

1. 確定診断、病型診断のために組織非特異型 ALP（TNSALP）遺伝子検査を行うことが望ましい

#### 参考所見

1. 家族歴
2. 両親の血清 ALP 値の低下\*  
\*妊婦においては、胎盤由来の ALP のため ALP 値が上昇する

#### 診断のカテゴリー

主症状 1 つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する (Definite)。指定難病においては、Definite 例を対象とする。

#### CQ3: HPP の合併症にはどのようなものがあるか。

##### 【推奨】

HPP 患者においては、骨折、骨変形、呼吸不全、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、異所性石灰化、乳歯早期脱落などの歯科症状、筋力低下、運動発達遅延など、様々な合併症を認める。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

##### 【解説】

HPP においては、年齢に応じて以下のようなさまざまな合併症を認める<sup>15,19-24</sup>。骨関連症状のみならず、筋肉や関節、呼吸器系、神経系、腎泌尿器系など、骨外臓器にも多様な症状を生じ、患者の身体機能や QOL に影響をおよぼす。

表 2. HPP における合併症

年齢	合併症
胎児期～乳児期	骨折、骨変形、肺低形成、呼吸不全、呼吸器感染症、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、神経学的合併症、高カルシウム血症/尿症、腎石灰化、発育障害
小児期	骨折、骨変形、骨痛、筋肉痛、関節痛、筋力低下、運動発達遅延、低身長、歩容異常、運動機能低下、身体機能低下、日常生活動作 (ADL; activity of daily living) 障害、乳歯早期脱落、歯周疾患、頭蓋骨縫合早期癒合、けいれん、キアリ奇形、高カルシウム血症/尿症、腎石灰化
成人期	骨折、偽骨折、骨軟化症、骨量減少、骨変形、骨痛、低身長、筋肉痛、関節痛、筋力低下、偽痛風、歩容異常、運動機能低下、身体機能低下、ADL 障害、永久歯脱落、歯周疾患、腎石灰化、腎結石、腎機能障害

#### CQ4: HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか。

##### 【推奨】

HPP 患者に対する骨単純 X 線検査においては、年齢や重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨幹端舌様低石灰化領域、骨変形、骨折、偽骨折などの所見を認める。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

##### 【解説】

胎児期～小児期 HPP 患者に対する骨単純 X 線検査においては、重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨変形、長管骨の彎曲や骨幹端の舌様低石灰化領域 (tongues of radiolucency) などの所見を示す<sup>13,25</sup>。周産期発症例ではしばしば尺骨や腓骨に spur と呼ばれる骨棘を認める<sup>25</sup>。同じ病型であっても、患者により X 線像には差がある<sup>25</sup>。また、頭蓋骨縫合早期癒合に伴い、頭部単純 X 線検査で銅箔状頭蓋を呈する場合がある。成人期の HPP 患者においては、骨単純 X 線検査で、骨折、治癒不良な中足骨の疲労骨折、偽骨折 (Looser's zone)、非定型大腿骨骨折などの所見を認める<sup>13,26</sup>。

#### CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。

##### 【推奨】

HPP 患者においては、血清 ALP 活性値が年齢や性別に応じた基準値に比較して低下を示す。尿中 PEA 排泄や血中 PLP 値が増加する。また、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

##### 【解説】

HPP 患者においては血清 ALP 値が低下を示す<sup>13,27,28</sup>。通常の血液検査で測定される ALP 値は活性値である。血清 ALP 値の基準値は年齢や性別で異なることに注意しなくてはならない。また、TNSALP の基質である PEA、PLP、ピロリン酸が分解されずに体内に蓄積するため、尿中 PEA 値や血中 PLP 値が上昇を示す<sup>13,27,28</sup>。PEA はアミノ酸分析の項目に含まれており、尿中排泄量の評価のためには通常、クレアチニン濃度で補正を行う。PLP はビタミン B6 の一種で、我が国では研究レベルでの測定が行われている。ピロリン酸濃度の測定は測定機関が限られ、あまり行われていない。また、HPP 患者においては骨へのカルシウムの蓄積が障害されているため、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある<sup>13</sup>。

#### CQ6: 胎児超音波検査は HPP の早期診断や予後改善のために推奨されるか。

##### 【推奨】

胎児超音波検査による早期診断は HPP の早期治療・予後改善につながると考えられ、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

### 【解説】

周産期重症型や周産期良性型の HPP では、胎児超音波検査にて骨石灰化障害、長管骨の短縮や変形が検出可能であり、早期診断に有用である<sup>16,29</sup>。特に重症型 HPP 症例においては、早期診断が早期治療介入および予後改善につながると期待され、胎児超音波検査に加え、家族歴の存在や両親の血清 ALP 値低下は重要な情報となる。妊娠後期の妊婦においては、胎盤型 ALP の存在のために、血清 ALP 値が非妊娠時よりも高値を示すことを念頭におく必要がある<sup>28</sup>。

**CQ7: 遺伝子検査は HPP の確定診断や重症度判定のために推奨されるか。**

### 【推奨】

遺伝子検査は HPP の確定診断や遺伝カウンセリングのために推奨される。遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

### 【解説】

HPP は、典型例であれば臨床像と X 線所見、生化学検査所見から診断可能である。しかしながら、血清 ALP 値の低下は HPP 以外にもさまざまな病態に伴うため、確定診断と再発リスク予測、遺伝カウンセリングのためには ALPL 遺伝子検査が推奨される<sup>13,30,31</sup>。

周産期重症型や乳児型等の重症型 HPP は通常、常染色体劣性遺伝形式を示し、両アレルに変異を有する。一方、小児型、成人型、歯限局型などの軽症型 HPP においては、常染色体劣性遺伝形式を示す家系に加え、常染色体優性遺伝形式を示す家系も存在する。従って、遺伝子検査で片アレルのみに変異を認めた場合には、通常、軽症であることが予測される。このように、遺伝子検査の結果から、ある程度は経過の予測が可能であるが、同じ遺伝子型を有する症例であっても症状の程度に差を認める場合があり<sup>32</sup>、遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。

**CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。**

### 【推奨】

HPP に罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP 酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

### 【解説】

骨への親和性を高めたリコンビナント ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの HPP 患者に対する有効性は、2012 年に最初に報告された<sup>10</sup>。その後の国際共同治験や医師主導治験を経て、我が国では 2015 年に本薬剤の製造販売が承認され、ストレンジック®という商品名で市販が開始された。

ALP 酵素補充療法を行うためには、HPP の正確な診断が必須である<sup>33</sup>。血清 ALP 値の低下は様々

な病態に伴うため、それらを除外しなくてはならない。*ALPL* 遺伝子検査は *HPP* の確定診断に有用である<sup>34</sup>。ただし、*ALPL* 遺伝子に変異があっても、*HPP* 罹患者であるとは限らないことに注意しなくてはならない。常染色体劣性遺伝形式を示す家系の場合、患者の親は *ALPL* の一方のアレルに変異を有するが、通常は症状を有さない保因者であり、罹患者ではない。保因者であっても、生化学的な異常や軽度の症状を伴う場合がある。*ALPL* 遺伝子に変異を有し、かつ、*HPP* に合致する臨床像を呈する場合に、*HPP* 罹患者であると診断される<sup>33</sup>。

患者が *HPP* 罹患者であることが確実であり、かつ、周産期重症型や乳児型など生命予後不良であることが予測される場合には、*ALP* 酵素補充療法の絶対的な適応となる<sup>11</sup>。その他の病型であっても、骨症状や筋力低下などにより運動機能や *QOL* が低下している場合は、酵素補充療法により症状の改善が期待でき、相対的適応となりえるが<sup>7</sup>、現時点で治療の適否に関する明確な基準はなく、個々の症例について、期待される治療効果とリスクを鑑みて決定すべきである。

#### CQ9: *ALP* 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。

##### 【推奨】

*HPP* に対する *ALP* 酵素補充療法の効果判定は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて行われる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

##### 【解説】

*HPP* に対する *ALP* 酵素補充療法の効果は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて判定される<sup>7,11,35</sup>。効果の評価に有用なバイオマーカーは、現在のところ確立していない。

周産期や乳児期においては生存期間の延長、呼吸機能の改善、骨症状の改善、成長発育の改善、精神運動発達の改善、けいれんのコントロールなどにより効果を判定する。小児期においては、運動機能の改善、骨症状の改善、成長の改善、精神運動発達の改善、腎石灰化の予防などにより効果を判定する。成人期においては、骨折治癒の改善、骨折回数の低下、偽骨折の減少、持久力や歩行の改善などにより評価する。全ての年齢において、痛みや *QOL* の評価も推奨される<sup>7,11,35</sup>。

骨 X 線検査におけるくる病様変化の改善については、くる病重症度のスコアである *Rickets Severity Score (RSS)* や *Radiographic Global Impression of Changes (RGI-C)* が用いられている。運動機能評価については 6 分間歩行テストなどが有用である<sup>11,12,35</sup>。

#### CQ10: *ALP* 酵素補充療法は *HPP* の生命予後改善のために推奨されるか。

##### 【推奨】

予後不良であることが予測される周産期重症型、乳児型に対しては、*ALP* 酵素補充療法を行うことにより生命予後改善が十分に期待でき、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

##### 【解説】

従来、周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が、呼吸不全のため幼児期に死亡していたが、アスホターゼアルファを用いた *ALP* 酵素補充療法の導入により、これらの重症例の生命予後は改

善しつつある。

国際共同治験の結果をまとめた 2016 年の論文においては、アスホターゼアルファによる酵素補充療法を受けた 37 名の周産期重症型ないし乳児型症例（治療期間の中央値 2.7 年）の生存期間を 48 名の無治療のヒストリカルコントロール群と比較している。5 歳時の生存率は、ヒストリカルコントロール群の 27%に対して、酵素補充療法を受けた群では 84%と改善していた<sup>11</sup>。また、ヒストリカルコントロール群では経過中に人工呼吸管理を受けた症例のうち 5%しか生存しなかったのに対して、酵素補充療法を受けた群では 76%が生存し、そのうち 75%は人工呼吸管理を離脱できていた<sup>11</sup>。予後不良な病型においても、迅速な診断および酵素補充療法の早期開始により、呼吸管理などの集中治療を要する期間の短縮や生命予後の改善が期待できる<sup>11,36</sup>。我が国における医師主導治験においては、治療開始時に 5 名の患者が人工呼吸管理を、3 名の患者が酸素投与を受けていたが、アスホターゼアルファの投与により全例で呼吸機能が改善し、3 例では呼吸サポートが不要となった<sup>12</sup>。

**CQ11: ALP 酵素補充療法は周産期良性型においても推奨されるか。**

**【推奨】**

周産期良性型 HPP に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点ではエビデンスがない。今後、症例の蓄積と解析が必要である。（推奨グレードなし、エビデンスレベル C）

**【解説】**

周産期良性型（prenatal benign form）は、出生時に骨変形を呈するが、骨石灰化障害はほとんどなく、生命予後良好な病型である。日本人 HPP の中では比較的頻度が高く、1996 年に最初の症例が報告されたが<sup>37</sup>、本病型が国際的に認知されるに至ったのは 2011 年に発表された本病型に関する literature review 以降である<sup>16</sup>。骨変形は胎児超音波検査などにより出生前から検出可能であるところから、本病型は英語では“prenatal” benign form と呼ばれることが多い<sup>16</sup>。周産期良性型に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点では十分な検討がなされていない。本病型は無治療でもしばしば生後に骨症状の改善を認め、また、臨床像にも乳児型に近い症例から歯限局型に近い症例まで幅があるため<sup>16</sup>、今後、酵素補充療法施行例および非施行例を蓄積して解析する必要がある。

**CQ12: ALP 酵素補充療法は HPP の頭蓋骨縫合早期癒合の改善のために推奨されるか。**

**【推奨】**

現時点では、ALP 酵素補充療法が HPP の頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響は不明である。（推奨グレードなし、エビデンスレベル D）

**【解説】**

重症型 HPP に対するアスホターゼアルファの効果を示した最初の論文において、6 ヶ月までの治療中、11 名中 2 名で頭蓋骨縫合早期癒合を認めたと報告されている<sup>10</sup>。7～12 ヶ月間の治療が

行われた 10 名については、そのうち 4 名が頭蓋骨縫合早期癒合を呈し、2 名が手術を要した<sup>10</sup>。このことから、HPP の頭蓋骨縫合早期癒合については、アスホターゼアルファによる酵素補充療法は改善効果がない可能性が高い。我が国で行われた多施設共同医師主導治験においては、0 歳から 34 歳までの 13 名の HPP 患者のうち、最長 868 日の治療期間中に頭蓋骨縫合早期癒合を示した症例は 2 名であり、うち 1 名は治療との関連性が示唆された<sup>12</sup>。アスホターゼアルファの頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響について結論づけるためには、さらなる経過観察と症例の蓄積が必要である。

#### CQ13: ALP 酵素補充療法は HPP の運動機能の改善のために推奨されるか。

##### 【推奨】

ALP 酵素補充療法は、HPP における運動機能の改善のために推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

##### 【解説】

HPP の小児患者(6~12 歳))に対する 5 年間のアスホターゼアルファ投与による酵素補充療法の効果をまとめた論文において、6 分間歩行検査における歩行距離の延長、運動機能の評価法である Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency™–Second Edition (BOT™–2) のスコアの改善、身体機能を主に反映する小児の QOL の指標である Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) の指標の改善が得られたことが報告されている<sup>35</sup>。従って、ALP 酵素補充療法は HPP 患者における運動機能低下を改善することが期待される。

#### CQ14: ALP 酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨されるか。

##### 【推奨】

周産期重症型や乳児型の HPP の場合、生命予後を改善するためには、可及的早期に酵素補充療法を開始することが推奨される。呼吸機能が改善するまでには時間がかかり、その間、集中治療を要する場合もあるため、可及的早期に酵素補充を開始することが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

##### 【解説】

CQ10 の項で記載したように、国際共同治験の結果によれば、アスホターゼアルファによる酵素補充療法を受けた周産期重症型あるいは乳児型症例の 5 歳時の生存率は 84% で、無治療のヒストリカルコントロールの 27% に対して著明に改善したと報告されている<sup>11</sup>。また、骨石灰化の改善に伴って呼吸機能も改善し、酵素補充療法を受けた群では人工呼吸管理を受けた症例の 76% が生存し、そのうち 75% は人工呼吸管理を離脱できていた<sup>11</sup>。ただし、骨石灰化の改善には時間がかかるため、治療開始時には呼吸管理を要さなかった症例の中には、治療開始早期に呼吸機能が悪化して一時的に人工呼吸管理を要した症例も存在する。従って、生命予後不良と考えられる症例については、酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨される。迅速な診断および酵

素補充療法の早期開始により、集中治療を要する期間の短縮や生命予後の改善が期待できる<sup>11,36</sup>。

**CQ15: ALP 酵素補充療法の減量や中断は治療効果に影響を及ぼし得るか。**

**【推奨】**

これまで ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの投与量と治療効果に関する検討は報告がなく、エビデンスに乏しい。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

**【解説】**

重症例において、骨石灰化が十分に改善する前のアスホターゼアルファの減量や中止は、症状を悪化させると推察される。症状の改善後や軽症例においては、アスホターゼアルファを減量または中断できる可能性があるが、減量や中断が治療効果に及ぼす影響についてはこれまであまり検討されておらず、エビデンスに乏しい。

**CQ16: ALP 酵素補充療法の副作用や副反応は何か。また、その対応には何が推奨されるか。**

**【推奨】**

アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応が発現することがあるため、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。また、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるため、モニタリングを行うことが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

**【解説】**

アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応（紅斑、発疹、変色、搔痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮、肥厚など）が発現することが報告されているので<sup>10,35</sup>、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。自己注射を開始する前に、注射の方法について患者を十分に教育することが重要である。注射の 15 分以上前にバイアルを冷蔵庫から取り出して室温に戻すことで疼痛などの局所反応の危険性は低下する。ただし、冷蔵庫から出したバイアルは 1 時間以内に使用しなくてはならない。アスホターゼアルファの投与により、発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛、アナフィラキシー等が現れる場合もあるため、患者の状態を十分に観察し、このような過敏反応が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う<sup>7</sup>。治療開始後に、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるので、血清カルシウム値、リン値をモニターし、必要に応じて補正を行う<sup>12,36</sup>。また、酵素補充療法中にアスホターゼアルファに対する中和抗体が出現することがある<sup>35</sup>。

**CQ17: ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか。**

**【推奨】**

HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行うことが提案される。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

#### 【解説】

HPP に対する酵素補充療法中にモニターすべき項目や評価の頻度については、まだ十分な検討がなされているとはいえないが、2017 年に国際的なエキスパートパネルによるガイダンスが発表されており<sup>7</sup>、患者の年齢に応じた集学的チームによるフォローアップを推奨している。生化学検査や骨 X 線検査に加え、呼吸機能や成長、痛み、運動機能、歩行、筋力、生活の質などを定期的に評価する。また、この論文では、生化学的検査項目としては、血中 ALP 活性、PLP、ピロリン酸、尿中 PEA、カルシウム、リン酸、PTH、腎機能関連項目、アスホターゼアルファ中和抗体などを挙げている。放射線学的には、骨単純 X 線に加えて、年長児や成人では骨密度検査 (DXA) を行う。歯科的評価、眼や腎臓などの異所性石灰化の有無の評価も必要となる。運動機能の評価には 6 分間歩行検査などを行う。痛みや QOL の評価には質問紙を使用する。

**CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。**

#### 【推奨】

HPP においてビスホスホネートが非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しいが、骨症状の改善は期待できないため、投与を避けることが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

#### 【解説】

HPP 患者において、ビスホスホネート剤投与後に骨症状が悪化し、非定型大腿骨骨折が起こったとの症例報告が複数存在する<sup>38,39</sup>。しかしながら、HPP が非定型大腿骨骨折発症の危険因子となりうるかどうかについての症例対照研究においては否定的な結果が報告されており<sup>40</sup>、ビスホスホネートが HPP における非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しい。一方、HPP の骨症状に対するビスホスホネート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、ビスホスホネート投与を避けることが推奨される。

**CQ19: HPP におけるけいれんに対する治療には何が推奨されるか。**

#### 【推奨】

HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン (pyridoxine) 投与による治療が行われるが、不応例も存在する。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

#### 【解説】

HPP 患者においては、TNSALP の活性が失われているため、ビタミン B6 の一種である PLP か

ら PL への脱リン酸化が障害される。PL は細胞膜を通過できるが PLP は通過できないため、中枢神経系がビタミン B6 欠乏状態となり、けいれんを引き起こすと考えられている<sup>41</sup>。従って、HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン投与（ピリドキサルではない）による治療が行われる<sup>42</sup>。しかしながら、効果が一時的な症例や不応例も存在し<sup>43</sup>、他の抗けいれん薬の投与が必要になる場合もある。その際には、脳症の可能性も考慮する<sup>23</sup>。酵素補充療法により、ビタミン B6 投与が中止できるかどうかについては、現在のところエビデンスがない。

#### CQ20: HPP における高カルシウム血症の管理や治療のためには何が推奨されるか。

##### 【推奨】

酵素補充療法は HPP における高カルシウム血症の根本的な治療となる。一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンの投与などが行われるが、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。（推奨グレード 1、エビデンスレベル C）

##### 【解説】

HPP における高カルシウム血症/高カルシウム尿症の原因は、骨石灰化障害に伴うカルシウムの骨への蓄積の低下である<sup>13</sup>。従って、ALP 酵素補充療法が根本的な治療となる。著明な高カルシウム血症に対する一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンなどの投与が行われるが<sup>44</sup>、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。ステロイド剤やビスホスホネート剤の投与報告例もあるが<sup>45</sup>、推奨レベルにはない。腎不全を伴う場合は、透析によるカルシウム補正を考慮する<sup>46</sup>。

#### CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

##### 【推奨】

HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨される。（推奨グレード 1、エビデンスレベル C）

##### 【解説】

HPP においては歯のセメント質形成不全のために乳歯の動揺、早期脱落を来す<sup>47</sup>。歯根が吸収されずに残ったまま、乳歯が脱落するのが特徴であり、しばしば小児義歯の装着が必要となる。通常、前歯が脱落するが、重症例では他の歯も脱落する。重症型の HPP では、エナメル質形成不全や歯の萌出遅延を認める場合もある。X 線検査においては、歯槽骨の減少や歯髓腔の拡大を認める。永久歯の動揺性や早期脱落も報告されている<sup>48</sup>。管理としては歯周状態の管理が中心となる。口腔衛生指導と歯周治療により、動揺歯であっても、永久歯に交換される時期まで乳歯を可及的に温存する。乳歯早期脱落に対しては、審美性の回復、発音機能の獲得、残存乳歯への咬合圧の低下などを目的として小児義歯の装着がなされる。我が国では、HPP に対する小児義歯の使

用は保険適用となっている。

● 文献

1. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:113-127.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone* 2017;102:15-25.
3. Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, et al. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* 2011;56:166-168.
4. Ozono K, Michigami T. Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and researchers: a commentary on Prevalence of c. 1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* 2011;56:174-176.
5. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, et al. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2005;164:277-282.
6. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-239.
7. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017;122:4-17.
8. Müller HL, Yamazaki M, Michigami T, et al. Asp361Val Mutant of alkaline phosphatase found in patients with dominantly inherited hypophosphatasia inhibits the activity of the wild-type enzyme. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:743-747.
9. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:398-416.
10. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904-913.
11. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:334-342.
12. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:10-19.
13. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:233-246.
14. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:40.
15. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013;54:21-27.
16. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res* 2011;26:2389-2398.
17. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2869-2892.

18. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2017;28:2653-2662.
19. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009;25:217-223.
20. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem* 2015;76:309-322.
21. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1493-505.
22. Chapple IL. Hypophosphatasia: dental aspects and mode of inheritance. *J Clin Periodontol* 1993;20:615-622.
23. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S25-33.
24. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, et al. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* 1990;65:130-131.
25. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, et al. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 1991;21:421-427.
26. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1132-1134.
27. Riancho-Zarrabeitia L, Garcia-Unzueta M, Tenorio JA, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016;29:40-45.
28. Gehring B, Mornet E, Plath H, et al. Perinatal hypophosphatasia: diagnosis and detection of heterozygote carriers within the family. *Clin Genet* 1999;56:313-317.
29. Simon-Bouy B, Taillandier A, Fauvert D, et al. Hypophosphatasia: molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling. *Prenat Diagn* 2008;28:993-998.
30. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015;26:2743-2757.
31. Reibel A, Manière MC, Clauss F, et al. Oro-dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:6.
32. Hofmann C, Girschick H, Mornet E, et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1160-1164.
33. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017;32:667-675.
34. Tenorio J, Alvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet A* 2017;173:601-610.
35. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1:e85971.
36. Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, et al. Lethal hypophosphatasia successfully treated with

enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr* 2016;175:433-437.

37. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, et al. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4458-4461.
38. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, et al. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:987-994.
39. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res* 2015;30:1726-1737.
40. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, et al. Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:332.
41. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011;104:48-60.
42. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40:1655-1661.
43. de Roo MGA, Abeling N, Majoie CB, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab* 2014;111:404-407.
44. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* 1997;130:825-828.
45. Demirbilek H, Alanay Y, Alikasifoglu A, et al. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:34-38.
46. Whyte MP, Leelawattana R, Reinus WR, et al. Acute severe hypercalcemia after traumatic fractures and immobilization in hypophosphatasia complicated by chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4606-4612.
47. Hollis A, Arundel P, High A, et al. Current concepts in hypophosphatasia: case report and literature review. *Int J Paediatr Dent* 2013;23:153-159.
48. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *J Dent* 2010;38:296-306.

【作成委員および作成協力者】

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）  
 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会

作成委員

委員名	委員所属	専門領域
道上敏美(委員長)	大阪母子医療センター 研究所 環境影響部門	小児科専門医
大幡泰久	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
藤原誠	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 臨床遺伝専門医
望月弘	埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科) 日本腎臓学会専門医 日本透析学会専門医

作成協力者

協力者名	協力者所属	専門領域
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
大藪恵一	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
北岡太一	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
窪田拓生	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
澤井英明	兵庫医科大学 産科婦人科学	産婦人科専門医 臨床遺伝専門医 生殖医療専門医
難波範行	JCHO 大阪病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
長谷川高誠	岡山大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
藤原幾磨	東北大学大学院医学系研究科 小児環境医学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)

【作成委員および作成協力者の利益相反】

各委員および作成協力者より日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成29年3月）に従って、以下のような申告を得た。その他の作成委員および作成協力者に、開示すべき利益相反はなかった。

大藪恵一：講演料、原稿料、研究費、奨学寄付金（アレクシオンファーマ合同会社）

窪田拓生：研究費、奨学寄付金（アレクシオンファーマ合同会社）

### 【作成のための資金源】

本ガイドラインの作成に要した資金は、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」（研究開発代表者：大藪恵一）によるものである。

### 【作成の経過】

本ガイドラインの作成については、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にし、低ホスファターゼ症の症状と診断、治療と管理に関するクリニカルクエスション(clinical question：CQ)を設定し、システマティックレビューで得られたエビデンス総体に基づいて各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員および作成協力者全員の議論により決定した。

#### 1. クリニカルクエスション(CQ)の設定

CQ の構成要素として、PICO (P：patients、problem、population、I：interventions、C：comparisons、controls、comparators、O：outcomes) を用いた。患者アウトカムに対して CQ を作成し、抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、各アウトカムに 1～9 点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重性が高いとする方法を採用した。1～3 点は「重要ではない(not important)」、4～6 点は「重要(important)」、7～9 点は「重大(critical)」として分類し、実際に SR を行うアウトカムは「重大」なものとも 6 点でより重要と判断したものに対して行った。

#### 2. 文献検索

各 CQ について作成委員が検索キーワードを決定し、検索式を作成したのち、MEDLINE (PubMed)を用いて検索した。一次スクリーニングではタイトルおよびアブストラクトから CQ に合っていないものを除外した。二次スクリーニングにおいては各作成委員がフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択した。さらに、その後、有用と判断した論文は追加した。

#### 3. 文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

低ホスファターゼ症は稀少疾患であり、また、重症型の症例については酵素補充療法が行われなければ生命予後不良であるため、無作為化比較試験の報告はなく、横断研究および症例報告が主体であった。本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表 1 に示す定義づけを行った、推奨の強さについては、各作成委員が作成した推奨文について委員間で利益と害のバランスの評価を検討したのち、作成委員および協力者全員の校閲を受けて決定した（表 2）。

表1 エビデンスの強さと定義

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

1 強い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 弱い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを提案する
なし	どちらともいえない

#### 4. 外部評価

- ① 日本小児内分泌学会会員意見聴取 (2018 年 8 月 16 日-9 月 30 日)
- ② 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2018 年 9 月 25 日)
- ③ 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2018 年 12 月 7-21 日)
- ④ 日本小児内分泌学会理事会承認 (2018 年 12 月 21 日)

#### 5. 患者団体への意見聴取

患者団体 (低フォスファターゼ症の会) への意見聴取を行った (2018 年 8 月 29 日)

#### 【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えと考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。