

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医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究

研究分担者 道上敏美 大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門 部長

研究要旨：低ホスファターゼ症 (hypophosphatasia: HPP)は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害や乳歯早期脱落など、多彩な症状を呈する骨系統疾患である。酵素補充療法の導入や遺伝子検査の保険適用など HPP に対する診療環境の変化に対応するため、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、2019年に公開した。さらに、2021年には患者の管理中にモニタリングすべき項目をまとめた「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成し、研究分担者が管理する HPP 医療情報 Web サイトで公開した。今年度は、「HPP 診療ガイドライン」と「HPP モニタリングガイダンス日本版」の実臨床での活用を目的として、学会セミナーなどで普及に努めた。また、診断に難渋する成人例や特異な臨床経過を示した症例について確実な診断を提供するため、同定されたバリエーションの機能解析を行った。さらに、HPP 診療ガイドラインの改訂に向けて HPP 診療における現在の課題を抽出、検討した。HPP の病態の理解や診療環境が向上したことから、骨系統疾患マニュアルの改訂第3版の出版に際して、本疾患に関する記載を大幅に更新した。

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* 遺伝子の機能喪失に起因する骨系統疾患で、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示す。発症年齢や重症度には幅があるところから、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病型に分類される。本邦では最重症である周産期重症型の症例が半数近くを占め、次いで海外では稀な周産期良性型が2番目に高い頻度で認められる。研究分担者らの解析により、日本人の創始者バリエーションと考えられる p.Leu520ArgfsX86(c.1559delT)及び 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と推察されている。2015年から、ALP 酵素補充薬が使用可能となり、周産期重症型や乳児型の生命予後は大きく改善した。さらに HPP 診断のための *ALPL* 遺伝子検査が保険適用となり、かずさ遺伝子検査室などで検査が行われている。こうした診療環境の変化を鑑み、研究分担者らは2019年にエビデンスに基づいて HPP の診断や治療に関する21の臨床クエスチョン(CQ)に対する推奨を示した 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。本診療ガイドラインは Minds

ガイドラインライブラリに収載され、また、2020年には英語版を *Clinical Pediatric Endocrinology* 誌に発表した。また、ALP 酵素補充療法中のモニター項目に関する CQ17 に対する推奨作成の根拠とした論文 (Kishnani et al.: *Mol Genet Metab*, 2017) に記載されているガイダンスを本邦で活用するために修正や補筆を行い、「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成し、2021年に、医療従事者を対象とする HPP 医療情報 Web サイト (<https://hpp-keihatsu.jp/>) で公開した。しかしながら、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイダンス日本版」の実臨床での活用は、まだ充分とは言えないのが現状であり、今年度も、学会でのセミナーやウェビナーなどにより、これらの更なる普及に努めることとした。

また、HPP の疾患認知度の向上に伴い、これまで診断に至っていなかった成人の症例や特異な臨床像を呈する症例についても、血清 ALP 値の低下から *ALPL* 遺伝子検査が行われることが増えてきている。これまでに報告されていない新規変異については、病原性を確認するための機能解析を行うこととした。さらに、「HPP診療ガイドライン」の改訂に向けて、HPP診療における課題を抽出、検討することとした。

B. 研究方法

① 「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリ

ングガイドランス日本版」の普及

研究分担者は、当研究班への助成により、医療従事者を対象とした HPP 医療情報ウェブサイト (<https://hpp-keihatsu.jp/>) を運営している。各コンテンツページには、疾患概要と病型分類、病態、診断、治療、診療ガイドラインについて記載しており、2021 年 11 月から当サイトで「HPP モニタリングガイドランス日本版」の PDF を公開した (<https://hpp-keihatsu.jp/guidelines/pdf/HPPMonitoringguidance.pdf>)。

今年度、第 95 回日本内分泌学会学術総会や第 73 回北日本小児科学会での共催セミナー、和歌山県小児希少疾病 Web セミナー、静岡県 HPP Web セミナーなどを介して、「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドランス日本版」の普及に努めた。

② 新規 *ALPL* バリエーションの病的意義に関する検討

HPP の疾患認知度の向上に伴い、非典型的な臨床像を示す症例や、日本人では頻度が低い成人期発症の例で、*ALPL* 遺伝子検査により HPP と診断される症例が増えてきている。HPP ではこれまでに 400 を超える病的バリエーションが同定されており、国際的なデータベースが作られている (<https://alplmutationdatabase.jku.at/>)。研究分担者が運営している HPP 医療情報サイトからもこのデータベースにリンクしており、HPP の分子診断において有用である。しかしながら、これまでに報告のないバリエーションが同定される症例もあり、バリエーションの病的意義を明らかにしてデータベースに追加していく必要がある。HPP の軽症例では常染色体劣性(潜性)遺伝家系と常染色体優性(顕性)遺伝家系が存在し、特に片アレルにのみ変異が同定された場合は、常染色体優性(顕性)HPP の罹患者であるのか、常染色体劣性(潜性)HPP の保因者であるのかを鑑別する必要がある。そこで、遺伝カウンセリングや治療介入の判断に役立てることを目的に、新規に同定されたバリエーションについては、病原性やドミナントネガティブ作用の有無などを検討するため、発現プラスミドを作製し、培養細胞に遺伝子導入して機能解析を行った。

③ 診療ガイドラインの改訂に向けた HPP 診療上の課題の抽出

「HPP 診療ガイドライン」の改訂に向けて、新たな CQ の設定のためには、HPP の診療上の課題を抽出する必要がある。そこで、HPP の診療に携わっている医師とのディスカッションを通じて課題を抽出

し、当研究班において HPP に造詣が深い 6 名の班員で意見交換を行った。意見交換の結果については、研究班の全体会議において、全班員に共有した。

(倫理面への配慮)

ALPL 遺伝子検査および変異体の機能解析研究については、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、研究対象者の同意を得て行った。

C. 研究結果

① 「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドランス日本版」の普及

HPP 医療情報ウェブサイトにおける「HPP 診療ガイドライン」及び「HPP モニタリングガイドランス日本版」の公開、普及は今年度も継続的に行った。

第 95 回日本内分泌学会学術総会の共催セミナー(2022 年 6 月 3 日)において、研究分担者は「HPP モニタリングガイドランス日本版～長期管理とチーム医療の重要性～」というタイトルで講演を行った。HPP の疾患概要や診断基準、診療ガイドラインについて述べた後、「HPP モニタリングガイドランス日本版」の内容について概説した。具体的には、まず、HPP の診療において、多様な症状や合併症への対応のために多職種から構成された連携チームが関与することの重要性を述べた。また、酵素補充療法を行う際には患者の年齢層に合わせて治療目標を設定すること、治療中には安全性と有効性をモニターする必要があることを説明し、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の具体的な項目や評価頻度を例示した。また、HPP 医療情報サイトの URL についても、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイドランス日本版」が当サイトからダウンロード可能であることを含めて紹介した。

第 73 回北日本小児科学会の共催セミナー(2022 年 9 月 10 日)においては、「低ホスファターゼ症：病態と診断のポイント」というタイトルで講演を行い、「HPP 診療ガイドライン」について紹介した。その他、和歌山県小児希少疾病 Web セミナー(2022 年 5 月 26 日)、静岡県 HPP Web セミナー(2022 年 9 月 6 日)においても、「HPP 診療ガイドライン」や「HPP モニタリングガイドランス日本版」の周知に努めた。

② *ALPL* 新規バリエーションの病的意義に関する検討

多発骨折と血清 ALP 値の低下を認めた 64 歳女性について *ALPL* 遺伝子解析を行い、c.319G>A

(p.Val107Ile) バリアントをホモ接合性に同定した。本バリアントは前述の国際的な *ALPL* 病的バリアントデータベースに収載されていないため、発現プラスミドを構築して機能評価を行った。その結果、p.Val107Ile バリアント TNSALP は野生型 TNSALP の約 40% に活性が低下していることが判明した。本症例では両アレルに本バリアントが同定されており、成人期発症（成人型）の常染色体潜性 HPP と確定診断した。日本人の成人型 HPP 症例については、これまで報告が極めて少なく、症例の蓄積が必要であるため、論文として症例報告を行う予定である。

また、ピロリン酸カルシウム結晶 (CPPD) 沈着症（偽痛風）を呈した成人例で同定された新規バリアント c.77C>A (p.Pro26His) についても、発現プラスミドを構築して病原性の有無を検討した。p.Pro26His バリアント TNSALP は野生型 TNSALP の約 70% に相当する高い残存活性を有することが判明した。本症例は本バリアントと、活性を喪失している別のバリアントとの複合ヘテロ接合体であり、成人型の常染色体潜性 HPP と確定診断した。p.Pro26His バリアント TNSALP は高い残存活性を有するため、本バリアントの保因者が HPP を発症するのは残存活性をほとんど喪失している別のバリアントとの複合ヘテロ接合体の場合に限られると推察される。

③ 診療ガイドラインの改訂に向けた HPP 診療上の課題の抽出

現在、HPP の診断基準においては、主症状として (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）と (2) 乳歯の早期脱落をあげており、診断のカテゴリーとして、「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」としている。すなわち、診断においてはまず、HPP に合致する所見を有することが重要であり、その上で血清 ALP 値の低下を確認、遺伝子検査により確定診断という流れになっている。特に成人期に血清 ALP 値の低下に気づかれた症例の場合、明確な骨の低石灰化（骨密度の低下など）を示さず、筋肉痛や易疲労性などの非特異的な症状のみ訴える場合もあり、*ALPL* バリアントが同定されたとしても、患者の症状が *ALPL* バリアントと関連しているかどうか明確ではない場合がある。また、前述したように、片アレルにのみ変異が同定された場合は、常染色体優性(顕性)HPP の罹患患者であるのか、常染色体劣性(潜性)HPP の保因者であるのかを鑑別する必要

がある。ドミナントネガティブ作用を有する顕性バリアントの保有者は、HPP に特異的な症状を呈する場合が多い。一方、ドミナントネガティブ作用を有する潜性バリアントの保有者は、通常は無症状な保因者であるが、軽度の生化学的異常（血清 ALP 値の低下など）や非特異的な症状を呈する場合があり、環境要因や何らかの modifier 遺伝子の存在が推定されている。海外では酵素補充薬アスホターゼアルファの保険適用は小児期発症の HPP に限定されているため、成人発症例が HPP の罹患患者か保因者かという問題は治療の選択という点からはあまり問題にならない。一方、本邦においては、発症年齢や病型に関係なく、すべての HPP 患者に対して保険適用となっている。ただし、極めて高価な薬剤であること、また、軽症例に対する有効性は必ずしも明確ではないことから、「HPP 診療ガイドライン」においては ALP 酵素補充療法の適応に関する CQ8 に対する推奨として、「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)」としており、解説文中に「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。*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 罹患患者であると診断される。」と記載している。

こうした中で、HPP の診療に当たっている成人科の医師から、骨症状を伴わない常染色体潜性 HPP の保因者、特に日本人の一般集団において 1/480 の頻度で存在する p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) バリアントのヘテロ接合体に対する酵素補充治療は不適切ではないかとの問題提起がなされた。HPP の診療において重要な課題と考えられたので、当研究班において HPP に対する酵素補充療法の経験を有する班員 6 名（大幡、鬼頭、窪田、難波、松下、道上）で意見交換を行った。意見をまとめたものを以下に示す。

- ・ ALP 酵素補充薬は高価であるので、投与については慎重に判断するのが前提である。
- ・ しかし、遺伝子検査の限界や、*ALPL* バリアントの効果に影響を及ぼしうる modifier 遺伝子や環境要因の存在の可能性を考慮すると、遺伝子検査の結果のみを根拠に治療の可否を判断することは困難である。
- ・ 保因者と判定される潜性バリアントのヘテロ

接合体であっても、診断基準に合致する症例 (HPP に合致する症状を有する症例) であれば、酵素補充薬の投与を試みる選択肢はあったほうが良い。

- ・ 軽症な症例における酵素補充の効果は明確ではないので、きちんと効果の有無を「定量的に」評価し、効果がなければ中止することを説明して治療を開始する必要がある。治療効果の客観的・継続的な評価が重要である。
- ・ 英国の NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) によるガイドライン (<https://www.nice.org.uk/guidance/hst6>) には 治療中止基準 があり、非典型的な症例に関しては日本でも類似のものを策定する必要があるかもしれない。

意見交換の結果から、HPP の診療における課題として、(1) 非特異的な症状のみ呈する成人発症例の扱い、(2) ドミナントネガティブ作用のない片アレル性ヘテロバリエーションの保有者 (従来の変因者) の扱い、(3) 酵素補充療法の中止基準 (治療目標の明確化、効果判定) が抽出された。「HPP 診療ガイドライン」の改訂においては、これらの課題に関する CQ も新たに盛り込む必要があると考えられる。

D. 考察

HPP の医療水準の向上、ひいては患者の QOL の向上のためには、質の高い診療ガイドラインの作成と活用が必須である。現行の「HPP 診療ガイドライン」は、2019 年 1 月に日本小児内分泌学会のホームページ上で公開され、同年 11 月には質の高いガイドラインとして Minds ガイドラインライブラリにも掲載された。しかしながら、HPP は希少疾患であるため、臨床現場で本疾患に遭遇する診療医、特に小児内分泌医以外の医師が本診療ガイドラインの存在や Minds ガイドラインライブラリを知らない可能性は十分に考えられる。作成した診療ガイドラインは、普及・導入・評価を経て改訂する必要がある。引き続き、HPP 医療情報ウェブサイトや学会セミナー、ウェビナーなどを利用して普及に務め、実臨床での活用を推進したいと考えている。

また、2021 年に作成した「HPP モニタリングガイドライン日本版」は、HPP の管理・治療における職種連携チームの構成、年齢に応じた治療目標、酵素補充療法中にモニターすべき項目をまとめた文書であり、HPP 診療の質の向上のために有用なツールであると考えられる。こちらについても引き続き周知に努める必要がある。

ALPL 新規バリエーションの病的意義に関しては、

p.Val107Ile と p.Pro26His の病原性を確認した。多発骨折を呈した成人型症例で同定された p.Val107Ile は野生型の約 40% の残存活性を有することから、ホモ接合体であっても生命予後良好な軽症の病型を示したと考えられる。一方、p.Pro26His については野生型の約 70% の高い残存活性を認めたことから、ホモ接合体ではおそらく発症せず、活性がほとんど失われたバリエーションとの複合ヘテロ説剛体の場合にのみ発症すると考えられる。これらの症例については論文にまとめる予定であり、HPP の分子診断において有用な情報となると期待される。

また、非特異的な症状のみ呈する成人発症例の扱い、軽度の症状を有する潜性遺伝家系の保因者の扱い、酵素補充療法の中止基準など、HPP の診療上における課題も明確になってきた。診療ガイドラインの改訂の際には、新たな CQ を設定して、これらの課題に対する推奨を示す予定である。

E. 結論

HPP 医療情報サイトや学会でのセミナー、ウェビナーなどを介して、「HPP 診療ガイドライン」および「HPP モニタリングガイドライン日本版」の普及活動を継続した。これらの実臨床における活用が進むことで、HPP の医療水準の向上、さらには患者 QOL の改善につながると考えられ、引き続き周知に努める必要がある。また、ALPL 新規バリエーションの残存活性を評価することは、HPP の分子診断に有用な情報となり、国際 ALPL 病的バリエーションデータベースの充実に寄与する。非特異的な症状を呈する症例や保因者の扱い、酵素補充療法の中止基準などの課題については、診療ガイドライン改訂の際に新たな CQ を設定して推奨を示す必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Nakanishi T, Kawai M, Ozono K. Growth-related skeletal changes and alterations in phosphate metabolism. *Bone*, 161:116430, 2022
- 2) Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocr J*, 69(8):881–896, 2022
- 3) Michigami T. Roles of osteocytes in phosphate metabolism. *Front Endocrinol*, 13:967774, 2022
- 4) Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the

pathogenesis of hypophosphatemic rickets.
Front Endocrinol, 13:1005189, 2022

- 5) 道上敏美, 骨系統疾患. 小児科診療指針エッセンス. 大藺恵一監修. 中外医学社, 東京, 2022, pp. 189-195
- 6) 道上敏美. 低ホスファターゼ症. 骨系統疾患マニュアル改訂第 3 版. 日本整形外科学会/小児整形外科委員会/骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ. 南江堂, 東京, 2022, pp. 140-143

2. 学会発表

- 1) 齊藤寛貴, 大川夏紀, 宮林和紀, 松田慎平, 遠藤佳子, 西田江璃子, 西山樹, 石田翔二, 山崎普, 池田奈帆, 東海林宏道, 田久保憲行, 有井直人, 道上敏美, 清水俊明. 血清アルカリフォスファターゼ低値を契機に *ALPL* 遺伝子変異を同定した無症候性低ホスファターゼ症の新生児例. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 2022.4.15-17. 福島, 一般演題
- 2) 道上敏美. HPP モニタリングガイダンス日本版～長期管理とチーム医療の重要性～. 第 95 回日本内分泌学会学術総会. 2022.6.2-6.4. 別府, 共催セミナー.
- 3) 菅野潤子, 川嶋明香, 曾木千純, 上村美季, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 2022.6.2-6.4. 別府, 一般演題
- 4) 道上敏美, 山村なつみ, 立川加奈子, 藤原香緒里, 山本勝輔. 生後1日目より酵素補充治療を開始した周産期重症型低ホスファターゼ症女児例の長期経過. 第 24 回日本骨粗鬆症学会. 2022.9.2-9.4. 大阪, 一般演題
- 5) 道上敏美. 低ホスファターゼ症: 病態と診断のポイント. 第 73 回北日本小児科学会. 2022.9.9-10. Web 開催, 共催セミナー
- 6) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Selda Cohen, 大藺恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査: 診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題
- 7) 中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子,

中野由佳子, 武鏈真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大藺恵一. レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者臨床像の解析-パミドロネートの治療効果を中心に. 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題

- 8) 菅野潤子, 中川智博, 川嶋明香, 曾木千純, 島彦仁, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会. 2022.11.1-11.3. 横浜, 一般演題

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
3. その他
該当なし