

低ホスファターゼ症

1. 疾患名ならびに病態

低ホスファターゼ症

病態：

組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) の活性喪失によって骨の石灰化障害をきたす疾患である。TNSALP をコードする *ALPL* 遺伝子の機能喪失型病的バリエントによって発症し、血清 ALP 値(活性値)の低下を認める。TNSALP の活性低下により石灰化阻害物質であるピロリン酸が分解されないため蓄積し、局所のリン濃度が低下して石灰化障害をきたすと考えられている。発症年齢や重症度の違いにより異なる臨床症状を呈し、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。

2. 小児期における一般的な診療

主な症状：

全身骨の低石灰化、長管骨の変形、骨幹端の不整、体重増加不良、乳歯の早期脱落などを認める。周産期重症型は、重度の骨石灰化障害、膜様頭蓋、呼吸障害、けいれんなどを示し、治療が行われなければ早期に死亡する。乳児型は、発育障害、くる病様骨変化、高カルシウム血症・尿症、頭蓋骨縫合早期癒合症などの症状を呈し、無治療では呼吸器合併症のために約半数が死亡する。一方、周産期良性型は、生命予後は良好で長管骨の変形を認めるが低石灰化はほとんどない。小児型は、乳歯早期脱落やくる病様骨変化を認めるが、生命予後は良好である。成人型は、骨折遷延治癒、偽関節、骨痛、筋力低下などの症状により発症する。歯限局型は、乳歯早期脱落や歯周疾患など、症状は歯のみにとどまる。

診断の時期と検査法：

各病型によって診断の時期は異なり、周産期重症型と周産期良性型は胎児期から新生児期、乳児型は生後 6 ヶ月まで、小児型は生後 6 ヶ月～18 歳未満、成人型は 18 歳以降に診断される。歯限局型の診断時期は問わない。

治療法（外科的治療、内科的治療）：

重症例における呼吸不全やけいれん、高カルシウム血症、などの症状に対しての対症療法は必要であるが、ALP 酵素補充療法により呼吸管理を要する期間は短縮し生命予後の改善が期待できる。また、骨低石灰化やくる病様変化も著明に改善する。長管骨の弯曲や脚長差に対して骨端線抑制術や骨切り術が行われているが、骨切り手術後の骨形成は不良であるために注意が必要である。

3. 成人期以降も継続すべき診療

症状がほとんどない場合でも骨折や歯周病などのリスクは高いので、過度な活動量の制限や適切な口腔衛生指導による歯周状態の管理が推奨される。偽関節が遷延する場合は、ALP酵素補充薬の投与が検討される。骨折や偽関節がない場合でも、本症に基づく骨痛や筋力低下、偽痛風などの症状がある場合は酵素補充療法が考慮される。本症患者において、ビスホスホネート剤投与後に非定型大腿骨骨折が発生したという症例報告が複数存在するため、ビスホスホネートの使用を避けるのが望ましい。

4. 成人期の課題

医学的問題：

従来死亡率が高かった周産期重症型や乳児型は酵素補充療法により長期生存が可能となつた。これらの生存例に合併した骨変形などに対して整形外科的な治療が必要になる可能性がある。本症の骨症状に対するビスホスホネート剤の効果は期待できないため、投与は推奨されない。重症例の多くは、成人期にも酵素補充療法を継続する必要がある。また、軽症例であっても、成人期に骨折や骨痛などのために酵素補充療法を要する場合がある。内分泌医、整形外科医、リハビリテーション科、歯科など、多診療科・多職種連携による集学的管理が必要である。

生殖の問題：

妊娠や出産は可能である。日本人では *ALPL* 遺伝子の p.Leu520ArgfsTer86 (c.1559delT) と p.Phe327Leu (c.979T>C) 病的バリアントの頻度が高い。p.Leu520ArgfsTer86 (c.1559delT) の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、このバリアントのホモ接合体の発症頻度は 150,000 人に 1 人程度と推定されている。周産期型および多くの乳児型では常染色体潜性遺伝を呈する家系が多く、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。この場合、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通常は無症状である。一方、軽症の病型(特に成人型および歯限局型)では、常染色体顕性遺伝を呈する家系もあり、この場合は 1/2 の確率で子どもは病的バリアントを受け継ぐ。

社会的問題：

骨折した場合の骨形成が遷延するため、強度の強い運動や長時間の運動は避けるのが望ましい。骨変形や脚長不等に対する手術のために長期の入院加療が必要となる場合には、就学や就労の妨げとなることがある。

5. 社会支援

医療費助成：

本症は小児慢性特定疾患の医療費助成（申請は 18 歳未満の小児が対象、継続の場合は 20 歳未満まで助成対象）および指定難病に認定されており、医療費助成制度の対象疾患である。ただし難病指定に関しては、modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールいずれかが 3 以上を対象とするため、軽症・中等症場合には対象とならない。

生活支援：

偽関節が遷延するために不動を余儀なくされる場合、あるいは歩行ができない例に対しては、介護リフトや車椅子、福祉車両、スロープなどのさまざまな介護・福祉機器が必要となる。

社会支援：

移動能力が制限される場合には、ホームヘルパーや入浴介助などのさまざまな介護サービスが必要となる。

〔参考文献〕

低ホスファターゼ症診療ガイドライン（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」低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会）

〔文責〕

日本小児整形外科学会、日本小児内分泌学会