

# 小児型低ホスファターゼ症の早期スクリーニングのための アルカリフォスファターゼ低値症例の検討

坂本 優子<sup>1)</sup>・櫻井 夏子<sup>2)</sup>・越智 宏徳<sup>1)</sup>  
金 勝 乾<sup>1)</sup>・野沢 雅彦<sup>1)</sup>・金子 和夫<sup>2)</sup>

1) 順天堂大学医学部附属練馬病院 整形外科

2) 順天堂大学大学院医学研究科整形外科・運動器医学

**要旨** 低ホスファターゼ症(HPP)の小児型は、低身長や骨痛が主な症状であるため、未診断例も多いと考えられている。アルカリホスファターゼ(ALP)低値の発見が重要なきっかけとなるが、ALPは年齢によって基準値が大きく異なり、低値であることが気づかれていない可能性が高い。**【目的】**ALPが低値を示した症例が過去にどのくらいあったのか、また、それらがHPPを疑うべき症例だったかどうか明らかにすること。**【対象と方法】**5年間に当院で血液検査を行った10歳未満の患者のうち、ALPが300 IU/L未満だった症例を抽出した。**【結果と結語】**ALPが300 IU/L未満になった症例は10118例中108例(1%)あり、そのうち31例(32%)は正常化を確認できていなかった。HPPを疑って精査すべき症例がALP低値例の4例(4%)だった。

## 序 文

低ホスファターゼ症(HPP)は組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)の欠損により引き起こされる遺伝性骨疾患である<sup>1)2)</sup>。その中でも「小児型」という、生後6~18か月未満に発症し「くる病」様骨変化や歩容異常を示すが生命予後良好であるタイプは、低身長や骨痛が主な症状の場合もあり、未診断例も多いと考えられている<sup>4)</sup>。アスホターゼアルファを使用した酵素補充療法が可能となった現在、アルカリホスファターゼ(ALP)低値が発見の重要なきっかけとなる小児型HPPを早期に診断することが患者の予後を改善するためにとっても重要であるが、ALPの基準範囲は成人でおよそ100~350 IU/Lである一方、小児では骨格系の成長を反映して下限値が約500 IU/Lとなる。よって、小児の検査結果でも成人の基準範囲で表記されている施設ではALP

低値を見落としかねない。

そこで、当院一施設で一定期間に行われた血液検査を調査し、ALPが異常低値を示した症例がどのくらい存在したのか、また、それらが小児型HPPを疑うべき症例だったかどうか検討した。

## 対 象

当院倫理委員会の承認を受け、2014年3月から2019年2月の5年間に当院で血液検査を行った10歳未満の患者のうち、ALPを一度でも計測しており、過去の報告<sup>7)</sup>から、「小児型」の症例すべてが含まれる300 IU/L未満だった症例をデータベースから抽出した。

## 方 法

低ホスファターゼ症診療ガイドライン<sup>6)</sup>に基づき、ALP<300 IU/Lおよび主症状(骨石灰化障害または乳歯早期脱落)のうち一つがあるものを

**Key words** : hypophosphatasia(低ホスファターゼ症), alkaline phosphatase(アルカリホスファターゼ), threshold(閾値), childhood-onset(小児型), blood test(血液検査)

**連絡先** : 〒177-8521 東京都練馬区高野台3-1-10 順天堂大学医学部附属練馬病院 整形外科 坂本優子  
電話(03)5923-3111

**受付日** : 2020年5月23日

HPP と診断した。

症例の診療録から、年齢・性別・採血時の疾患名・投薬内容を抽出した。HPP を疑うべき症例に対しては、血液検査日前後での ALP 値へのコメントがあったか、単純 X 線撮影で石灰化障害があったか、乳歯早期脱落について問診していたか、ということも抽出した。血清亜鉛濃度が高いと ALP が低下するため、亜鉛の検査の有無とその値についても調査した。

血清 ALP が Japan Society of Clinical Chemistry transferable method (CicaLiquid ALP: Kan-to Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定された。この方法における対象年齢 10 歳未満の基準値は約 500 から 1600 IU/L であり、他の方法と相関性が高く、また、ALP は本研究の対象年齢においては変動があまりなく、男女差もないことから、HPP を疑うカットオフ値を男女や年齢に関係なく一律 300 IU/L 未満とした。

## 結 果

当該期間に 10 歳未満で ALP を含んでいた血液検査を受けていた症例数は 10226 例であり、ALP が一度でも 300 IU/L 未満だった症例は 108 例 (1%)、男児 54 例、女児 54 例だった。年齢平均は  $3.0 \pm 3.0$  (0~9) 歳、ALP の平均値は  $264.1 \pm 30.8$  (143~299) IU/L だった。39.4% は 280 から 300 IU/L の間だったが、240 IU/L 未満の症例も 20 例存在した (図 1)。どの年代においても 300 IU/L 未満の症例が存在し、男女の値に明らかな差は認めなかった。

血液検査を行った原因疾患もしくは病態のうち、直接 HPP には関係ないが一時的に ALP が低下するかもしれないと考えられる疾患もしくは病態だったものは計 101 例 (94%) で、詳細な内訳は肺炎などの重症感染症が 51 例 (47%)、川崎病・IgA 血管炎など自己免疫性疾患 (ステロイド使用なし) が 19 例 (18%)、ステロイド投与中が 18 例 (16%)、栄養不良・新生児呼吸障害が 9 例 (8%)、重度の貧血が 2 例 (2%)、白血病・甲状腺機能亢進症が 1 例 (0.9%) ずつだった。これら、ALP 低

値を示す可能性のある疾患に対する血液検査が行われていた症例のうちの 70 例 (69%) は、その前後の血液検査で ALP が 300 IU/L 以上であることを確認できていた。しかし残りの 31 例 (32%) は疾患継続中のみ、もしくは 1 回だけの血液検査だったため、正常化を確認できていなかった (ALP の平均 260 IU/L)。この 31 例について、四肢の関節を含む単純 X 線が撮影されていたのは 6 例で、石灰化障害は認めなかった。乳歯の早期脱落に関する記述や ALP 低値に関しての記述はなかった。血清亜鉛濃度を検査していた症例もなかった。

ALP が低値になる可能性が低い病態で検査をしていたのは 3 例で、詳細な内訳は停留精巣・単径ヘルニアなど小児外科の術前検査として血液検査を行っていた症例が 2 例 (2%)、腹痛 (便秘) 精査の症例が 1 例 (0.9%) だった。全例 1 回だけのみの

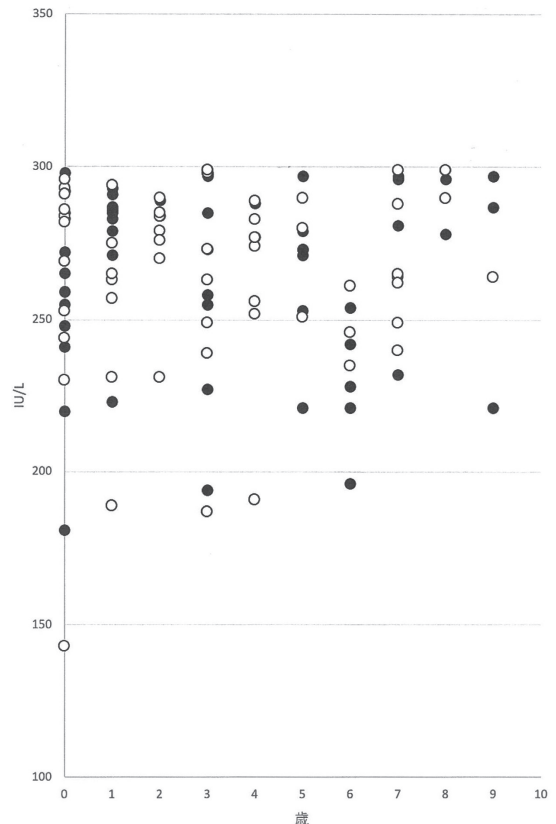


図 1. 全症例の ALP 値の散布図 (●: 男児, ○: 女児) 明らかな年齢差、性差を認めない。

検査で、四肢の関節を含む単純 X 線は撮影されていなかった。乳歯の早期脱落に関する記述や ALP 低値に関しての記述はなかった。血清亜鉛濃度を検査していた症例もなかった。

HPP の特徴の一つに低身長があるが、低身長の精査のために血液検査を受けた症例が 4 例 (4%) だった。そのうち 3 例は成長ホルモン分泌不全性低身長と診断されそれぞれ 2 回目の検査で 300 IU/L 以上の数値が確認できたため HPP は否定されたが、残りの 1 例は複数回の検査で ALP 低値だったため、HPP が疑われて単純 X 線を撮影していたが石灰化障害は認めなかった。血清亜鉛は正常だった。喘息の既往はなかったが、乳歯早期脱落の有無に関する問診はなく、ホスホエタノールアミンなどの追加検査も行われておらず、軽症の HPP を否定することはできなかった。

結果をまとめると、当院で血液検査を施行した 10 歳未満の症例のうち、5 年の間に ALP が一度でも 300 IU/L 未満になった症例が 108 例あり、そのうち 68% (70 例+3 例) は 300 IU/L 以上の ALP を確認していたが、残りの 32% (31 例+3 例+1 例) は確認できていなかった。さらに、明らかに ALP 低値と関係のない理由で採血されていたにもかかわらず ALP 低値だった 3 例と低身

長精査のための血液検査で ALP が低値だった 1 例は、積極的に HPP を疑って精査すべき症例だった。この 4 例 (ALP の平均値 245 IU/L) は、今回調査対象となった ALP 低値例全体 (108 例) の 4% であった (図 2)。

## 考 察

当院で過去 5 年間に 10 歳未満に対して行われた ALP を含む血液検査において ALP が 300 IU/L 未満 (小児型 HPP を疑う範囲) だったのは 1% (10118 例中 108 例) であり、そのうちの約 1/3 (31 例) は ALP 低値に気づかれず、精査をされていなかった。

ALP は、HPP だけでなく、重度の感染症 (特にウイルス感染症) や副腎皮質ステロイド投与、甲状腺機能低下症、重度の栄養障害、亜鉛欠乏症、悪性貧血など重度の貧血において低値になると報告されている<sup>7)</sup>。本研究では、ALP の低値を認めた血液検査の目的となっていた疾患の 94% がこれらの疾患だった。これらの疾患に罹患している場合であっても、ALP が 300 IU/L 未満の場合は後日の血液検査で正常化を確認するか、保護者に ALP が現時点では低値であることを伝え、将来、血液検査の機会があったら再検査してもらうように伝えることが必要だろうと考える。

ALP 低値で HPP が疑われた場合、骨単純 X 線所見で骨石灰化障害や長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像を認めるか、乳歯の早期脱落 (4 歳未満の脱落) があれば遺伝子検査を行うことが望ましいとされている<sup>6)</sup>。下肢や手関節の単純 X 線写真を撮影するか、本人や保護者に 4 歳未満で乳歯が抜けなかったか問診するだけでよい。

小児期の ALP の正常の下限値は約 500 IU/L であるが<sup>5)</sup>、重症型の HPP は 200 IU/L 程度の値となることが多く、小児型でも 250 IU/L 程度であると報告されているため<sup>4)</sup>、本研究で採用した 300 IU/L は HPP をスクリーニングする目的として採用するには良い指標だと考えている。

小児型 HPP に対しても、アスホターゼアルファを使用した酵素補充療法が報告されている<sup>8)</sup>。

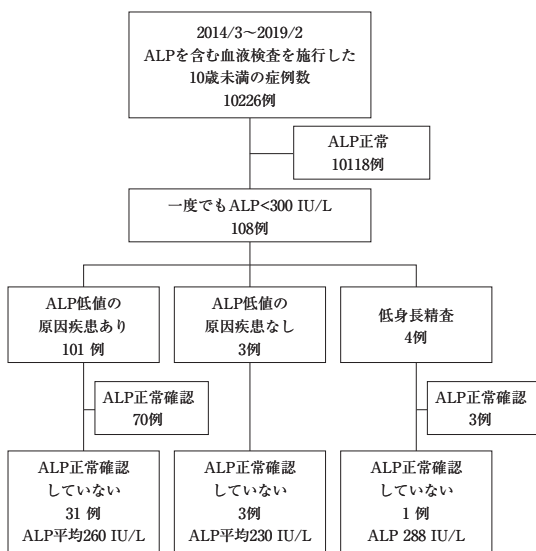


図 2. ALP を含む血液検査症例の詳細

重症の小児型 HPP は ALP が 30~70 IU/L 程度と極端に低値であり、歩行障害、X 脚や筋力低下が主訴で日常生活レベルの低下が著しい。こういった患児へアスホターゼアルファを投与した場合、症状の消失に著明な効果があるため<sup>7)</sup>、患児の Quality of life の向上のためにも、早期発見・早期治療に努めることは大変意義がある。

一方、今回 ALP 低値で抽出された ALP が 100 IU/L を切らない小児型 HPP は軽症例の可能性が高い。特異的な症状や画像所見がなく、唯一 ALP が低いことで気づく可能性もある。軽症例に関してはアスホターゼアルファ投与の効果とリスクを考慮して慎重に適応を決めるべきだろう。治療を始めるか否かにかかわらず、早期診断の意義はほかにもある。そのまま長期間経過し成人になった後、原発性骨粗鬆症と診断されて骨密度が低いからとビスフォスホネート治療を受けてしまうことを回避する意義である。ビスフォスホネート製剤の構造は骨石灰化阻害物質である無機ピロリン酸 (PPi) に類似しているため、PPi の蓄積している HPP 患者に投与されてしまうとその病状を増悪させる可能性が指摘されており<sup>3)</sup>、実際に HPP と診断される前にビスフォスホネート製剤の投与を受けた女性が、大腿骨の非定型骨折を生じた例が報告されている<sup>3)</sup>。

HPP を早期に診断することが、適切な治療と ADL 改善につながる可能性があるため、小児の血液検査を行ったときには、異常値と表示されなくても ALP が 300 IU/L 未満かどうかには注意することが大切だと思われる。

この研究の Limitation は、以下のとおりである。ALP が血液検査項目として施行されるときに明確な基準があるわけではないため、母集団の数は偶発的に定められており、ALP 低値の症例の割合も他の施設にも当てはまる普遍的なものとはいえない可能性があること。ALP が低値になるといわれている疾患や状態については、明確な基準

がなく、広く感染症の症例を「HPP を積極的に疑う症例」から外してしまっていること。この点に関しては、今後さまざまな場面で ALP が低いことに気づかれる中で知見が蓄積していくと思われる。

## 結 語

今回の後ろ向き研究の結果、10 歳未満に ALP 検査を行った場合、1% が 300 IU/L 未満 (10118 例中 108 例) であり、そのうちの約 1/3 (31 例) は ALP 低値に気づかれず精査をされていなかった。さらに 4 例 (4%) は HPP を疑って、単純 X 線撮影や乳歯早期脱落の問診をすべき症例だった。

## 文献

- 1) Fraser D : Hypophosphatasia (Rev). Am J Med 22 (5) : 730-746, 1957.
- 2) NIH Genetics Home Reference, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypophosphatasia#statistics>
- 3) Sutton RA, Mumm S, Coburn SP : "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. J Bone Miner Res 27 (5) : 987-994, 2012.
- 4) Taketani T, Onigata K, Kobayashi H et al : Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. Arch Dis Child. 99 : 211-215, 2014.
- 5) 田中敏章ほか : 日本小児科学会雑誌 112 : 1117-1132, 2008.
- 6) 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」研究班 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会, <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>, 2019
- 7) Whyte M : Hypophosphatasia. In Pediatric Bone (Glorieux F, Pettifor J, Juppner H ed), Second Edition, Elsevier, New York, Chap 28, 2012.
- 8) Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al : Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight Jun 16 : e85971, 2016.