

低ホスファターゼ症－病因学、疾病分類学、発症機序、診断および治療

Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment.

Whyte MP

Nat Rev Endocrinol. 2016;12:233-246.

doi: 10.1038/nrendo.2016.14.

要約

低ホスファターゼ症は、血清中のアルカリホスファターゼの活性の低下を特徴とする先天的な代謝の異常である。その生化学的な特徴は、組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) を設計している遺伝子の機能が喪失する変異を反映している。TNSALP は、細胞の表面に存在するホモ二量体 (同じ二つの蛋白のペアから成る) のリン酸加水分解酵素であり、骨、肝臓、腎臓や発達中の歯に多く発現している。低ホスファターゼ症では、TNSALP が本来基質とする物質 (骨のミネラル化を妨げる無機ピロリン酸も含まれる) が細胞外に蓄積し、このことが歯の喪失、くる病または骨軟化症、および石灰沈着性の関節症を特徴とする歯牙・骨・関節の合併症の原因となる。重症の乳児では、骨のミネラル化が阻害されているために、高カルシウム血症および高リン血症がみられる。また、ピリドキサル 5 リン酸 (循環しているビタミン B6 の主な形態であり、神経伝達物質の合成に必要) の細胞外での加水分解が不十分であるため、ピリドキシン依存性の痙攣発作がみられる。*ALPL* 遺伝子 (別名 TNSALP 遺伝子) の変異は、常染色体劣性または優性遺伝形式をとり、300 以上も報告されていて (主にミスセンス変異)、低ホスファターゼ症において症状が非常に幅広い原因となっている。血清中のピリドキサル 5 リン酸濃度の高値は、低ホスファターゼ症において、感度・特異度とも高い生化学的マーカーとなる。また、ホスホエタノールアミン濃度は血清および尿中で通常は高値を来すが、診断における信頼性は低い。TNSALP 遺伝子の変異の検出は、再発リスクの評価および出生前診断において重要である。小児の低ホスファターゼ症では、骨の症状が重篤な場合には、本症に特徴的な X 線画像上での変化が診断の助けとなる。低ホスファターゼ症は、くる病または骨軟化症のうち、治療法の開発が待たれる最後のタイプであった。現在、骨を標的とした組換え TNSALP であるアスフォターゼアルファの使用が、重症の小児患者の治療において顕著な成功を収めている。

コメント

低ホスファターゼ症における世界的第一人者である Michael P. Whyte 先生によるレビューの論文である。低ホスファターゼ症について、疫学的な解説、その歴史、症状による分類 (歯限局型、成人型、小児型、乳児型、周産期型など)、アルカリホスファターゼの役割と病気が起こる仕組み、診断方法、そして治療と予後について、写真やイラストを交えてそれぞれ

詳しく説明・解説されている。Whyte 先生は TNSALP の補充薬であるアスフォターゼアルファの開発者でもあり、この薬剤が開発されたことで、非常に重篤な患者に顕著な効果が得られるようになったことについても触れられている。この論文（2016 年）の前年に、低ホスファターゼ症に対するアスフォターゼアルファの使用が本邦を皮切りに世界各国で承認され、現在までに多数の重症小児で効果が得られたとの報告がなされている。