

## 1 カ月健診の体重増加不良を契機に発見された 乳児型低ホスファターゼ症の1例

小口 弘子<sup>1)\*</sup> 日高 義彦<sup>2)</sup> 塩原 正明<sup>2)</sup> 小池 健一<sup>2)</sup>

1) 波田総合病院小児科

2) 信州大学医学部附属病院小児科

### A Case of Infantile Hypophosphatasia with Poor Body Weight Gain at One Month Old

Hiroko OGUCHI<sup>1)</sup>, Yoshihiko HIDAKA<sup>2)</sup>, Masaaki SHIOHARA<sup>2)</sup> and Kenichi KOIKE<sup>2)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Hata General Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Shinshu University Hospital*

Hypophosphatasia is a hereditary autosomal recessive disease characterized by a defect in tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) activities. A one-month-old boy showed poor weight gain. His body weight and height were 3,202 g (-2.7SD) and 53 cm (-1.4SD), respectively, 7 weeks after birth. Serum calcium level was very high with a value of 17.6 mg/dl. Serum alkaline phosphatase level was 30 IU/l, while bone-type ALP was undetectable. Urine phosphoethanolamine, one of the substrates of ALP, was 3,056.8 nmol/mgCr. Urine Ca/Cr ratio was 1.4. Radiological findings showed osteopenia of cranial bones and irregular ossification of metaphyses of long bones. He was diagnosed with infantile type hypophosphatasia. He was treated with diuretics, a low Ca diet and calcitonin to decrease his serum calcium level. Appropriate body weight gain was not achieved even after the serum Ca level improved. He repeatedly suffered respiratory tract infection and died from pneumonia at 6-months. Analysis of TNSALP gene of the patient revealed compound heterozygous mutations of K207E and T1559del. *Shinshu Med J* 55 : 333—337, 2007

(Received for publication June 26, 2007 ; accepted in revised form July 24, 2007)

**Key words :** infantile hypophosphatasia, hypercalcemia, tissue non-specific alkaline phosphatase gene, compound heterozygote

乳児型低ホスファターゼ症, 高カルシウム血症, 組織非特異的アルカリホスファターゼ遺伝子, 複合ヘテロ接合体

### I はじめに

低ホスファターゼ症は組織非特異的アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, 以下 TNSALP) の活性低下を特徴とし, 全身骨の低石灰化とくる病様変化を呈する疾患である<sup>1)</sup>。主に常染色体劣性遺伝形式を示し, 発症時期や症状により周産期型, 乳児型, 小児型, 成人型, 歯限局型の5つの病型に分類される。早期に発症するタイプほど症状が

重いとされ, 最も重症型である周産期型は10万出生に1人程度の頻度でみられる<sup>2)</sup>。今回乳児型低ホスファターゼ症の1例を経験し, TNSALP 遺伝子解析の結果と合わせて報告する。

### II 症 例

症例: 1 カ月, 男児。

主訴: 体重増加不良。

家族歴: 母が橋本病で2年前からレボチロキシンナトリウムを内服中。

周産期および既往歴: 母の妊娠中特記すべきことな

\* 別刷請求先: 小口 弘子 〒390-1401

東筑摩郡波田町4417-180 波田総合病院小児科

し。在胎38週2日，出生時体重2,952 g，身長51 cm，頭位34.5 cm。Apgar score は1分8点，5分9点。周産期感染症(起因菌特定できず)で日齢2-5に抗生剤治療，新生児黄疸で日齢3-5に光線療法を受けた。

現病歴：1カ月健診で1日体重増加13 gと不良を指摘されたため哺乳指導しつつ経過観察したが，体重増加傾向がみられなかったため精査治療目的で入院となった。栄養は母乳とミルクの混合で，母乳への吸い付きが弱く，ミルクの哺乳量は1日1回30 mlだった。

入院時現症：体温37.1℃，血圧90/50 mmHg。体重3,202 g (-2.7SD)，身長53 cm (-1.4SD)，頭囲34.5 cmで出生時と比べいずれも増加を認めなかった。大泉門は3 cm開大し，平坦で軟だった。胸部ではLevine I/Ⅵ度の収縮期雑音を聴取した。腹部では肝脾腫なし。四肢の筋緊張低下を認めた。身体所見上，四肢短縮および狭胸郭は明らかなではなかった。

入院時検査所見：

1．血液(表1)：血算，血清，血液ガスは異常を認めなかった。生化学では摂取不足のためと考えられる低Na血症および高Ca血症を認めた。BUNの高値は脱水に起因すると考えられた。ALP値は30 IU/lと低値であった。甲状腺機能には異常を認めなかった。骨代謝関連パラメーターでは骨型ALP感度以下，尿

中Ca/Cr比は1.4と上昇していたが，I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(PICP)，オステオカルシン，尿中デオキシピリジノリンは正常範囲であった。ALPの基質であるホスフォエタノールアミン(phospho-ethanolamine, PEA)の尿中濃度は3,056.8 nmol/mgCrと著明に上昇していた。

2．頭部単純X線検査(図1)：頭蓋骨の菲薄化を認めた。

3．四肢のX線検査(図2，3)：骨幹端が不整でくる病様変化がみられた。骨幹端から骨幹に向かいX線透過性の舌様の突出がみられた。

なお，腹部X線検査では腎石灰化はみられなかった。

入院後経過(図4)：以上の所見から低ホスファターゼ症と診断した。十分な補液と利尿剤投与，低Caミルクで血中Ca値は10 mg/dl台に低下し，尿中Ca/Cr比も正常化した。入院当初みられた哺乳不良は血中Ca値の低下に伴い一時的に改善したが，体重増加を継続できず，ミルクの経管栄養を併用した。生後10週頃からふたたび血中Ca値の上昇がみられたため，カルシトニン(4 IU/kg 隔日)を併用した。4カ月頃から肺炎，無気肺に伴う多呼吸，発熱症状を繰り返したため，抗生剤投与を行うとともに，呼吸リハビリテーションを行い，呼吸機能の改善を計った。体重，頭位はわ

表1 入院時検査所見 血液・尿

(血液)		(生化学)		(骨代謝関連パラメーター)	
WBC	13,600/ $\mu$ l	Na	131.4 mEq/l	ALP	30 IU/l
Meta	1 %	K	5.52 mEq/l	ALP アイソザイム	低活性のため測定不能
Stab	2 %	Cl	101.7 mEq/l	骨型 ALP	<2.0 U/l
Seg	18 %	Ca	17.6 mg/dl	intact-PTH	<3 pg/ml
Eosino	4 %	P	4.4 mg/dl	PTHrP	0.2 pmol/l
Mono	6 %	Mg	1.8 mg/dl	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	7.1 pg/ml
Lymph	69 %	Zn	73 $\mu$ g/dl	カルシトニン	180 pg/ml
RBC	364 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TP	6.8 g/dl	PICP	893 ng/ml
Hb	12.3 g/dl	Alb	4.5 g/dl	オステオカルシン	48 ng/ml
Ht	34.2 %	BUN	31.8 mg/dl	PEA (尿)	3,056.8 nmol/mgCr
Plt	59 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr	0.9 mg/dl	デオキシピリジノリン (尿)	106 nmol/mmolCr
(血清)		GOT	32 IU/l	Ca (尿)	12.0 mg/dl
CRP	0.1 mg/dl	GPT	22 IU/l	Cr (尿)	8.6 mg/dl
IgG	595 mg/dl	LDH	199 IU/l		
IgA	9 mg/dl	CK	29 IU/l	(ホルモン)	
IgM	40 mg/dl	T.chol	120 mg/dl	freeT <sub>3</sub>	3.79 pg/ml
(血液ガス 静脈血)		乳酸	11.6 mg/dl	freeT <sub>4</sub>	1.34 ng/ml
pH	7.405	ピルビン酸	0.68 mg/dl	TSH	5.66 $\mu$ U/ml
Pco <sub>2</sub>	36.5 mmHg	アンモニア	109 $\mu$ g/dl		
Po <sub>2</sub>	40 mmHg				
HCO <sub>3</sub>	23 mmol/l				
BE	-2 mmol/l				

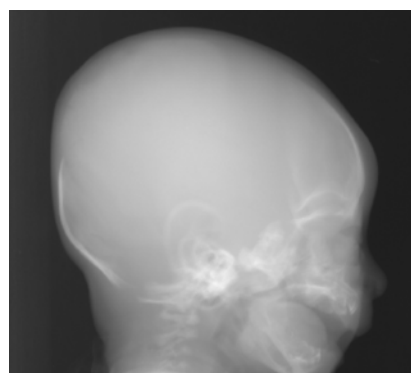
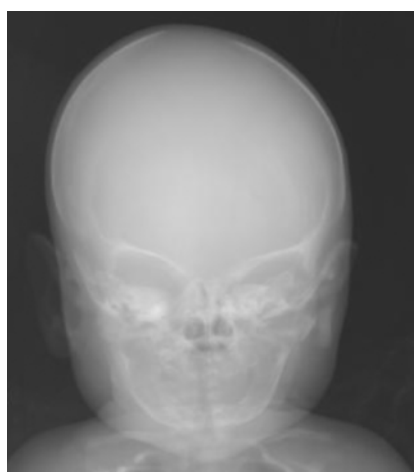


図1 頭部単純X線検査  
頭蓋骨の菲薄化を認めた。



図2 上肢X線検査

橈骨および尺骨の骨幹端が不整でくる病様変化がみられた。骨幹端から骨幹に向かいX線透過性の舌様の突出がみられた。

→印：くる病様変化

△印：骨幹端から骨幹に向かう舌様の突出

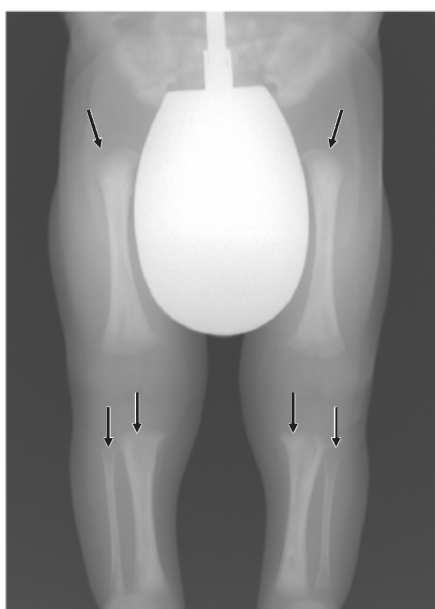


図3 下肢X線検査

脛骨、腓骨のくる病様変化がみられた。大腿骨骨核は認められない。

→印：くる病様変化

ずかに増加したが、胸囲は入院時とかわらず発育不全が顕著で、胸部レントゲン上、狭胸郭が明らかになってきた。脳の発育と骨の発育のアンバランスから大泉門からの脳実質の張り出しがみられた。児の呼吸状態は次第に悪化、呼吸性アシドーシスが増悪し、7カ月を目前に死亡した。経過中けいれんは認めなかった。

### III 遺伝子検査

6カ月時に患児と両親のTNSALP遺伝子検査を施行した。患児ではK207EとT1559delの複合ヘテロ接合体変異を認めた<sup>3)</sup>。K207E変異は児の父親由来、T1559del変異は母親由来であった。K207E変異は本症例が3例目の症例であり、Michigamiら<sup>3)</sup>の報告(本症例はcase19にあたる)では、T1559del変異は日本人に比較的多くみられ、ALP活性はほぼ完全に失われるとされる。

### IV 考 案

ALPはアルカリ性の条件でリン酸エステル化合物を加水分解する酵素で、組織非特異型(TNSALP)、小腸型、胎盤型、類胎盤型に分類される。このうちTNSALP遺伝子は1p34-36.1に存在し、12のエクソンからなっている。このうちエクソン2から12がタンパクコード領域であると報告されている<sup>4)</sup>。TNSALPは糖鎖などの翻訳後修飾を受けて肝型、骨型に分かれ、他の遺伝子型と合わせてALPアイソザイムとなる。1948年にRathbun<sup>5)</sup>によって最初に報告された低ホスファターゼ症は、TNSALPの遺伝子異常によるALP活性低下をきたす疾患である。低ホスファターゼ症の5病型のうち周産期型は出生時に四肢短縮、狭胸郭、肺低形成などを認め、生後早期に死亡すること

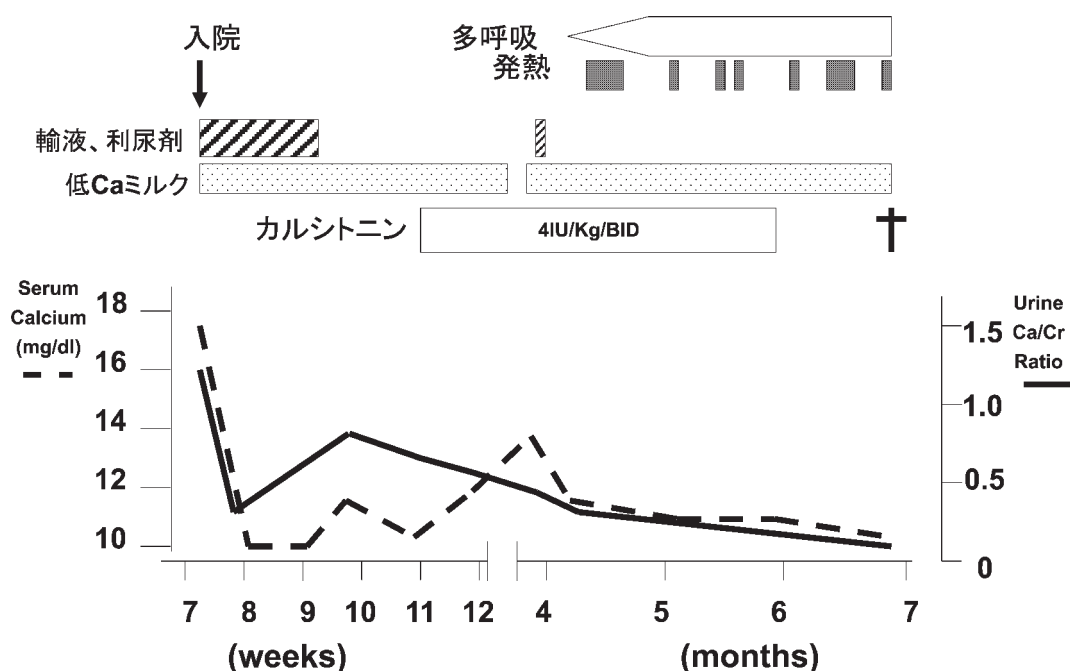


図4 臨床経過

が多い<sup>6)</sup>。乳児型は一般に生後6カ月以内に発症し、体重増加不良、筋緊張低下などを認め、約50%は呼吸不全や呼吸器感染症で死亡する<sup>7)</sup>。今回われわれが経験した症例は、出生時異常を認めず、1カ月健診の体重増加不良が発見のきっかけとなった。血液検査によるALPの低値、レントゲン検査による全身骨の所見から乳児型低ホスファターゼ症と診断した。乳児型低ホスファターゼ症の予後は50%が呼吸器感染症で死亡すると報告されているが、胸郭発育不全による呼吸障害を克服した症例は呼吸、血中Caレベル、骨の異常所見が改善され経過良好とされている<sup>8)</sup>。しかし本病型の成人についての報告は検索した限りない。他の型（小児型、成人型、歯限局型）では比較的生命予後は良好で、小児型ではくる病、乳歯の早期喪失、成人型では病的骨折、骨痛を呈し、歯限局型では歯に異常が限局されると報告されている<sup>9)</sup>。

著明な高Ca血症のコントロール、骨低石灰化の改善を目的に、利尿薬、低Caミルクおよびカルシトニンにより治療を行った。低Caミルク摂取については、その効果を疑問視する報告もみられるが<sup>10)</sup>、本例ではその中止により正常化していた血清Ca値の急激な上昇を認めたことから、高Ca血症の是正に一定の効果を示したものと考えられる。治療により高Ca血症は改善傾向となったが、骨低石灰化の改善はみられず、胸郭の発育不全から呼吸機能が低下、肺炎・無気肺を

繰り返し、不幸な転帰をとった。ALP低値が骨石灰化障害をきたす機序は明らかではない。ALPノックアウトマウスの解析では骨の石灰化異常、骨芽細胞の形態的变化を示し離乳前に死亡したと報告されていることから、ALPはマウスの骨石灰化に必須と考えられる<sup>11)</sup>。一方、別のグループでのALPノックアウトマウスの解析では出生時に骨格に異常はみられなかったとする報告もある<sup>12)</sup>。

低ホスファターゼ症におけるTNSALP遺伝子変異は近年数多く報告されてきている。多くはミスセンスで、そのほか1塩基欠失によるframe shiftや3塩基欠失も存在する。変異ALPの残存活性が少ない程度重症になるとされる<sup>9)</sup>。本症例では、一方のアレルにALP活性をほぼ失う、より重症な症状を呈する変異(T1559del)を有していた。日本人の低ホスファターゼ症におけるTNSALP遺伝子異常は、本変異が多いと報告されているが症例報告は少ない。遺伝型では常染色体劣性が多いとされるが、Michigamiら<sup>3)</sup>の報告では、本邦の22症例中15症例が複合ヘテロ接合体異常、3症例がホモ接合体異常、4症例はヘテロ接合体異常だった。

本例は1カ月健診で見つかったが、早期診断し早期治療を行うことは予後の改善にもつながるものと考えられる。対症療法で救命しえなかった本症例のような重症タイプには今後新たな治療法開発が期待される。

## V 結 語

1 カ月健診の体重増加不良を契機に発見された乳児型低ホスファターゼ症を経験した。高 Ca 血症のコントロールは可能であったが、胸郭の発育不全を伴い肺炎を繰り返した。本症における TNSALP 遺伝子解

析の結果 K207E と T1559del の複合ヘテロ接合体変異を認めた。

**謝 辞：**遺伝子検査を行っていただいた大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学 小児科学講座教授 大藁恵一先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Whyte MP: Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 15: 439-461, 1994
- 2) 大藁恵一, 蔡 桂明: 低ホスファターゼ症. *CLINICAL CALCIUM* 7: 1392-1393, 1997
- 3) Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, Tachikawa K, Nakajima S, Ozono K: 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* 164: 277-282, 2005
- 4) Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS, Lamb B, Kadesch T, Harris H: Structure of the human liver/bone/kidney/alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 263: 12002-12010, 1988
- 5) Rathbun JC: Hypophosphatasia: a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 75: 822-831, 1948
- 6) Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS: Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 21: 421-427, 1991
- 7) 望月 弘: 低ホスファターゼ血症. *小児内科* 36: 424-426, 2004
- 8) Mochizuki H, Saito M, Michigami T, Ohashi H, Koda N, Yamaguchi S, Ozono K: Severe hypercalcaemia and respiratory insufficiency associated with infantile hypophosphatasia caused by two novel mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Eur J Pediatr* 159: 375-379, 2000
- 9) 大藁恵一, 内橋隆行: 低フォスファターゼ症. *ホルモンと臨床* 49: 751-756, 2001
- 10) Barcia JP, Strife CF, Langman CB: Infantile hypophosphatasia: Treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* 130: 825-828, 1997
- 11) Narisawa S, Fröhlander N, Millán JL: Inactivation of two mouse alkaline phosphatase genes and establishment of a model of infantile hypophosphatasia. *Dev Dyn* 208: 432-446, 1997
- 12) Waymire KG, Mahuren JD, Jaje JM, Guilarte TR, Coburn SP, MacGregor GR: Mice Lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B<sub>6</sub>. *Nat Genet* 11: 45-51, 1995

(H 19. 6. 26 受稿; H 19. 7. 24 受理)