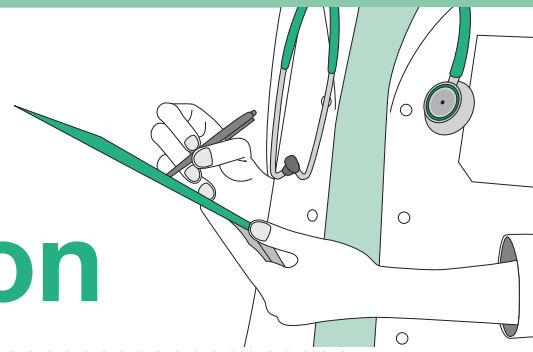


Clinical Question



Q3 酵素補充療法に伴う血中 ALP 値の上昇は問題ないでしょうか？

回答 窪田拓生

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

A

酵素補充療法に伴う血中 ALP 値の上昇による異所性石灰化への影響は現時点では不明である。また、血中 ALP 値の上昇は、臨床検査値に影響を与える場合がある。

解説

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 (alkaline phosphatase : ALP) の欠損によって引き起こされ、骨 X 線検査で骨の低石灰化やくる病様変化がみられ、血液検査で血清 ALP 値の低下を認めることが特徴である¹⁾²⁾。ALP の活性低下によって、基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸 (pyrophosphoric acid : PPI), ピリドキサル 5'-リン酸 (pyridoxal 5'-phosphate : PLP) の上昇がみられる。

HPP に対するアスホターゼ アルファ (asfotase alfa: AA; 商品名ストレンジック®, アレクシオンファーマ社製) による酵素補充療法が 2015 年 7 月に世界に先駆けて日本で承認された。AA はヒト ALP の細胞外ドメインにヒト IgG Fc ドメインと 10 個のアスパラギン酸残基を付加することによって、血中半減期と骨への親和性を高めている。AA の医薬品インタビューフォーム、第 4 版 (2017 年 10 月改訂) によると、第 I 相試験での皮下注射後の見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 5 日 (平均 112~135 時間) であった。後述するように、

AA 投与後、血清 ALP 値は著増する。ALP は石灰化抑制物質である PPI を分解し、無機リンを供給するため、理論上、異所性石灰化が懸念される。また、臨床検査において ALP を用いた測定法の場合、血中 ALP の上昇が検査値に影響を与える可能性がある。本稿では、AA の治験や総説などの報告から、AA 治療による ALP 値や PPI 値、異所性石灰化、臨床検査値への影響について述べる。

2012 年に周産期重症型と乳児型に対する AA のオープンラベル治験における良好な成績が発表された。11 名が参加し、1 名が最初の静注時の反応のため脱落した (この治験では初回のみ静注した)。1 名は肺炎のため死亡した。残り 9 名において、骨 X 線検査におけるくる病様変化の著明な改善が認められた³⁾。投与前の血清 ALP 値 (中央値) は 20 U/L であったが、投与開始 24 週後の ALP 値は 5,460 U/L、48 週後の ALP 値は 5,304 U/L と著明に増加した。PLP の投与前の血漿値 (中央値) は 262 ng/mL であったが、投与開始 24 週後の PLP 値は 46 ng/mL、48 週後の PLP 値は 23 ng/mL と低下した。また、PPI の投与前の血漿値 (中央値) は 5.2 nM であったが、投与開始 24 週後の PPI