

ALPL 유전자의 돌연변이를 가진 양성 주산기 저인산증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과¹, 의학유전학센터²

김준일¹ · 강은구¹ · 김윤명¹ · 이범희^{1,2} · 김구환² · 유한욱^{1,2}

A Case with Perinatal Hypophosphatasia Caused by the ALPL Mutations

Joonil Kim¹, Eungu Kang¹, Yoon-Myung Kim¹, Beom Hee Lee^{1,2,*}
Gu-Hwan Kim², Han-Wook Yoo^{1,2}

Department of Pediatrics¹ and Medical Genetics Center², Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Hypophosphatasia is caused by the mutations in *ALPL*, which encodes tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP). It can be inherited either in an autosomal dominant or recessive manner. Clinically, hypophosphatasia is characterized by skeletal findings similar to those in rickets or osteomalacia, but serum alkaline phosphatase levels are decreased in the affected patients. Hypophosphatasia can be classified into six clinical forms according to age at diagnosis and severity of symptoms: perinatal lethal, infantile, childhood, adult, odontohypophosphatasia, and perinatal benign. As being a very rare disease, only one case has been reported in Korean population. Here we describe a case with perinatal benign hypophosphatasia with recessive *ALPL* mutations. Bowing of lower legs was detected in prenatal period and low serum alkaline phosphatase level was noted after birth. During the follow-up evaluation for 4.5 years, bone mineralization and legs bowing were improved but the growth retardation was persistent. As the recombinant bone-targeted human TNSALP became available, the clinical improvement of the affected patients is expected including the case described here with this treatment. More efforts are needed to identify the cases affected by hypophosphatasia.

Key words: Hypophosphatasia, *ALPL*, TNSALP, Alkaline phosphatase, Asfotase alfa

서론

저인산증(hypophosphatasia) (OMIM#146300, #241500, and #241510)은 희귀 선천성 대사 이상 질환으로, 알칼리 포스파테이스 중 조직-비특이 동위 효소, 즉 tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP)를 코딩하는 *ALPL* 유전자 내의 기능소실 돌연변이(loss-of-function mutation)에 의한 것으로

로 알려져 있다¹⁾. 저인산증은 상염색체 열성 또는 우성 유전형식을 보이며, 현재까지 300여 가지의 *ALPL* 유전자 돌연변이가 알려져 있다^{2,3)}. 저인산증은 환자마다 임상 증상의 중등도의 차이가 많으며, 매우 드문 질환으로 알려져 있어 중증 환자의 경우 유럽 인구에서는 30만 명 당 1명의 유병률을 보이는 것으로 알려져 있으나, 최근 *ALPL* 유전자 변이 분석을 통해서 경증의 저인산증의 경우 유럽 인구에서 6,370명 당 1명 정도로 보고된 바도 있다⁴⁾.

TNSALP는 간, 신장 및 성장하는 치아의 세포 표면에 풍부하게 발현하는 인산가수분해효소(phospho-

책임저자: 유한욱, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

hydrolase)로서⁵⁾, 결핍시 무기피로인산염(inorganic pyrophosphate) 등의 TNSALP의 기질들(substrates)이 세포 외측에 축적되면 무기질 침착을 억제하여 치아 손실, 구루병 혹은 골연화증 및 석회성 관절병증과 같은 뼈, 치아와 관절의 합병증을 일으킨다. 저인산증 환자는 혈액 검사에서 혈청 알칼리 포스파테이스 활성도가 현저하게 저하된 소견, 즉 저포스파테이스증(hypophosphatasemia)을 가장 특징적으로 보이고, 골격으로 무기질의 진입이 차단되어 종종 고칼슘혈증 및 고칼슘뇨증을 보인다⁶⁾. 저인산증은 근본적인 치료가 불가능하였으나, 2008년부터 심한 저인산증이 있는 소아 환자에서 뼈를 표적으로 한 재조합 TNSALP인 asfotase alfa (Strensiq™, Alexion Pharmaceuticals, CN, USA)가 개발되어 환자들의 근골격계 이상의 호전 및 생존율의 향상을 기대할 수 있게 되었다⁷⁾.

이에 본 저자들은 산전에 골격계 질환을 보인 환자에서 양성 주산기 저인산증을 유전자 검사로 진단한 바 이 를 보고하고자 한다.

증 례

환이는 재태 기간 38주 0일, 출생 체중 2.9 kg (25-50백분위수), 아프가 점수 8/9점, 제왕 절개로 출생하였다. 환이는 근친간이 아닌 한국인 부모의 첫째 남아로, 가족력상 돌연사 및 선천성 대사 질환 병력은 없었다. 환아 모는 임신 중에 약물을 복용 한 적이 없었고, 발열의 병력도 없었다. 산전 검진 상 재태 기간 22주경 시행한 산전 초음파에서 양수과다증 및 태아의 장골이 짧은 것이 발견되었고, 재태 기간 33주경 시행한 산전 초음파에서도 태아의 장골 기형이 확인되었다(Fig. 1A).

환이는 출생 직후 신체징후 안정적인 상태였고, 신장 44.5 cm (3-10백분위수), 체중 2.9 kg (25-50백분위수), 두위는 34.7cm (75-90백분위수)로 머리가 상대적으로 컸으며 얼굴 모양의 기형은 없었다. 진찰상 상지와 하지가 짧았으며, 그 중 하지가 특히 더 짧고 휘어져 있었다. 양측 경골 앞 오목(pretibial dimpling)이 관찰되었고, 양측에 경한 곤봉발(club foot)이 있었다. 단순 촬영 방사선 검사에서 양측 흉곽의 모양은 정상적이었고, 늑골과 척추체의 골화가 잘 이루어져 있으나,

양측 견갑골이 작았고, 좁은 형태를 가진 장골날개(ilial wings)가 수직 방향으로 있었으며, 휘어진 대퇴골과 경골이 확인되었다(Fig. 1B).

출생 1일째 혈액 검사상, 혈색소 14.5 g/dL (참고치, 13.0-20.1g/dL); 백혈구 수 15,500 /mm³ (참고치, 9,000-30,000/mm³); 혈소판 210,000/mm³ (참고치, 80,000-480,000/mm³)이었다. 혈청 총 칼슘 9.3 mg/dL (참고치, 8.6-10.2 mg/dL); 이온화 칼슘 1.52 mmol/L (참고치, 0.98-1.13 mmol/L); 인산

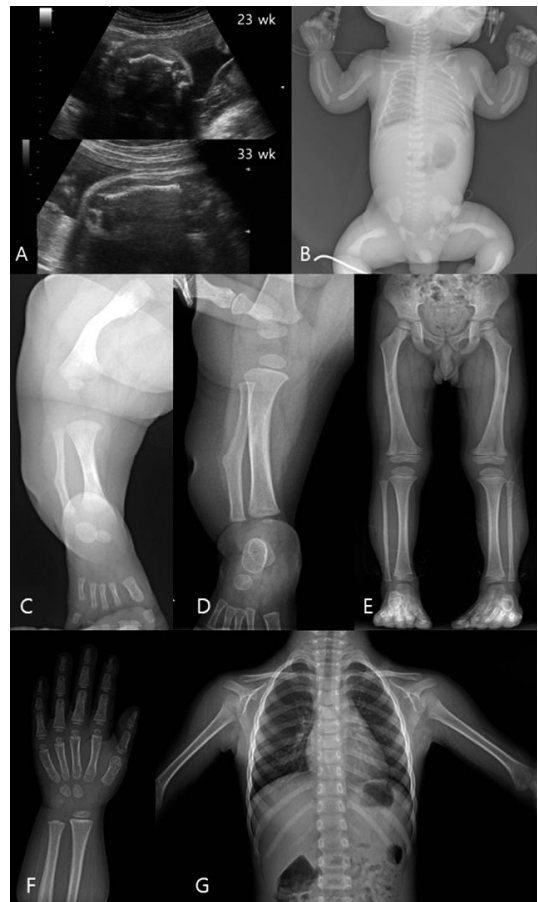


Fig. 1. Short and curved femur at 23 weeks of gestation and at 33 weeks of gestation were observed by prenatal ultrasound (A). Bilateral bowing of long bones with metaphyseal flaring is noted on the skeletal radiography taken at birth (B). Improvement of bowing of long bones among the skeletal radiographies at the ages of 2 months (C), 8 months (D), 53 months (E). Improved mineralization in the epiphyses and metaphyses in the left hand (F) and the thorax at 53 months of age (G).

5.6 mg/dL (참고치, 2.5-4.5 mg/dL); 알칼리 포스파테이스 20 IU/L (참고치, 150-240 IU/L), 마그네슘 2.1 mg/dL (참고치, 1.8-3.0 mg/dL); 나트륨 143 mEq/L (참고치, 133-146 mEq/L); 칼륨 3.5 mEq/L (참고치, 3.2-5.5 mEq/L)이었다. 간기능 검사상, AST / ALT 55 IU/L / 15 IU/L (참고치, 22-77 IU/L / 10-40 IU/L)이었으며, 신기능 검사상, BUN/creatinine 5.0 mg/dL / 0.5 mg/dL (참고치, 3-12 mg/dL / 0.03-0.5 mg/dL)이었다. 출생 3일째 염색체 검사 및 Campomelic dysplasia의 가능성에 대해 SOX9 유전자 검사를 시행하였으나 정상 결과를 보였다. 출생 3일째 및 출생 5일째 시행한 두뇌 및 심장 초음파에서도 특이소견은 없었다. 출생 당일부터 시작한 수유는 양호하게 진행되어 출생 6일째 신생아중환자실에서 퇴원하였고, 이후 외래에서 출생 11일째 시행한 복부 초음파에서도 특이소견은 보이지 않았다.

이후 외래에서 경과 관찰하던 중 혈청 알칼리 포스파테이스가 20-27 IU/L로 지속적으로 낮게 측정되어,

생후 4개월째 양성 주산기 저인산증의 가능성에 대해 *ALPL* 유전자 검사를 시행하였다. 환자의 말초 혈액으로부터 genomic DNA를 분리하여 중합효소연쇄반응-염기서열분석법으로 *ALPL* 유전자의 12개 exon 및 exon-intron 인접 부위를 검사하였다. 그 결과, 이전에 알려진 유전자 변이인 c.[928T>C] (p.[phe310Leu]) 및 c.[1507del] (p.[Leu503fs*86])가 발견되었다(Fig. 2A)^{8,9)}. 이후 부모의 *ALPL* 유전자 검사를 시행하였고 각각 아버지가 c.[928T>C] (p.[phe310Leu]), 어머니가 c.[1507del] (p.[Leu503fs*86])로 모두 보인자임을 확인하였다(Fig. 2B). 신경학적 발달로는 생후 3개월째, 눈 맞춤과 웅얼이가 가능하였고, 생후 10개월째 혼자 서는 모습을 보였고, 생후 12개월 이후 혼자 걸을 수 있었다. 생후 12개월 당시 신장 44.5 cm (3-10백분위수), 체중 2.9 kg (25-50백분위수), 두위는 34.7 cm (75-90백분위수)으로 성장지연이 확인되었다(Fig. 3). 생후 4세 5개월에 추적 진찰 상, 정상 지능을 보이거나 혼자 걸을 때 오리걸음(waddling gait)이 관찰되었

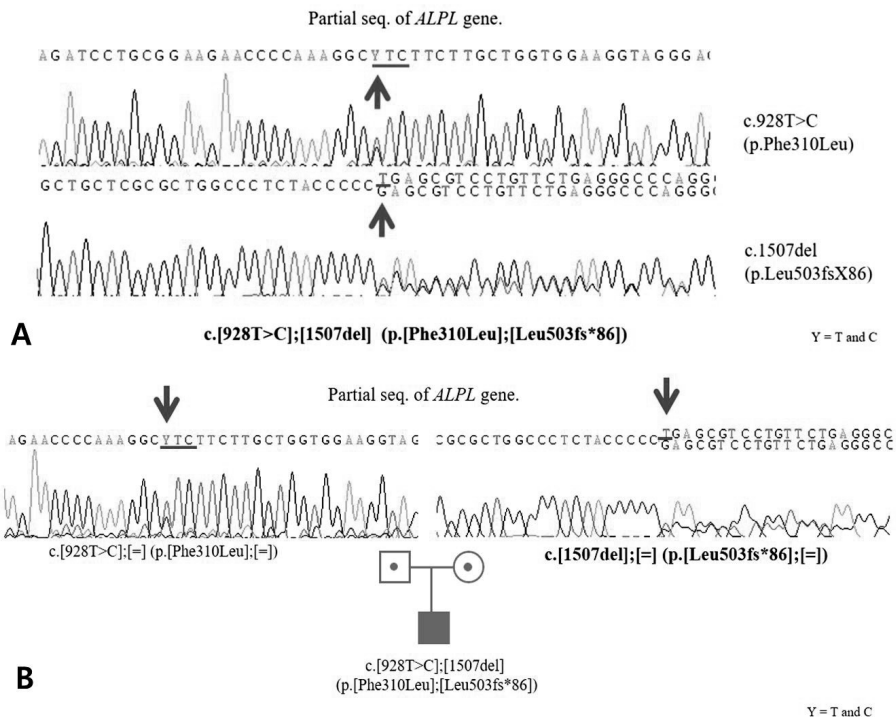


Fig. 2. The compound heterozygous mutations, c.[928T>C];[1507del] p.[phe310Leu];[Leu503fs*86]), in the *ALPL* gene of the patient (A). Mutations in the *ALPL* gene of the father and the mother (both carriers of the *ALPL* gene) (B).

으며, 유치의 조기 손실 및 골질의 병력은 없는 상태였다. 신장 94.0 cm (3백분위수 미만), 체중 14.1 kg (3백분위수 미만)은 여전히 작았지만, 두위는 50.0 cm (50백분위수)로 확인되었고, 혈액 검사에서 총 칼슘 9.5 mg/dL; 알칼리 포스파테이스 42 IU/L, parathyroid hormone (PTH) 15.9 pg/mL (참고치, 10-65 pg/mL), 25-hydroxyvitamin 35.0 ng/mL (참고치, 19.6-54.3 pg/mL)이었다. 추적 관찰한 단순 촬영 방사선 검사에서 뼈의 휘어짐과 무기질화가 호전된 것을 확인 할 수 있었다(Fig. 1C-G).

고 찰

본 증례 보고는 산전 진찰에서 골격계 이상이 확인되었고, 출생 후 지속적인 저포스파테이스증 및 골격계의 이상을 보인 영아에서 *ALPL* 유전자 검사로 양성 주산기 저인산증이 확진된 환자의 보고이다.

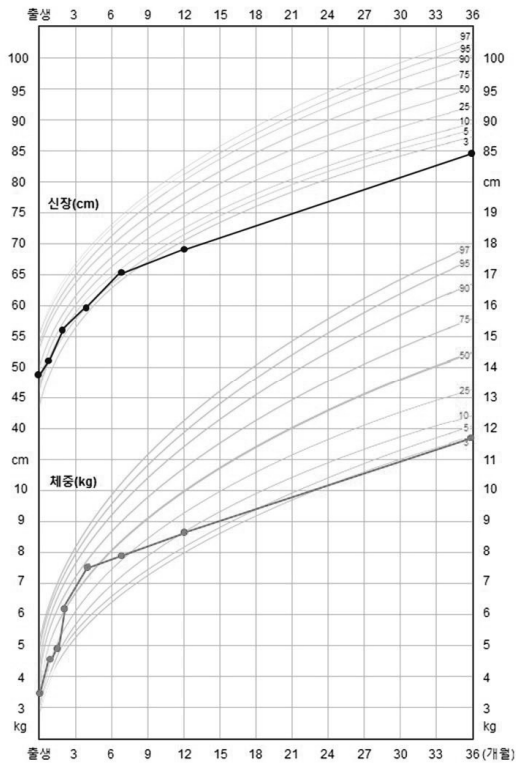


Fig. 3. Decreased growth velocity of the patient until the age of 36 months.

저인산증은 매우 다양한 임상형을 보이는 질환으로, 상염색체 우성 유전과 열성 유전이 모두 가능하며, 상염색체 열성 유전의 경우에 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다^{2,3}. 발생시기에 따라서 주산기, 영아기, 아동기, 성인기로 나누며, 증상이 일찍 발현할수록 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다^{3,10}. 본 환자는 열성 유전 및 주산기 시기의 발병을 보였으나, 생후 4세까지의 추적 관찰 상 비교적 양호한 임상상을 보이고 있다.

주산기 저인산증(perinatal hypophosphatasia)은 골격의 무기질화가 충분히 이루어지지 않으면서 장골이 짧고 휘어진 모습을 산전초음파를 통해 확인할 수 있다¹¹. 일부 환이는 매우 치명적인 임상 경과를 보이는데, 이 환자들은 사산되거나 태어나더라도 폐기능부전(pulmonary insufficiency)으로 사망할 수 있다. 고칼슘혈증으로 무호흡 또는 발작이 동반될 수 있고, 피리독신 의존성 발작(pyridoxine-dependent seizures)도 발생할 수 있다. 이외에 양성의 임상 경과를 보이는 환자가 있는 바, Wenkert 등은 본 환자와 비슷한 양성의 임상경과를 보였던 17명의 환자들을 보고하였는데¹², 이 환자들은 자궁 내에서는 골격의 변형이 보였지만 출생 이후에는 오히려 임상경과가 호전되어, 증상이 경한 경우 치아만 침범하는 저인산증(치아 저인산증, odontohypophosphatasia)의 임상양상 보이기도 하였다. 따라서, 주산기 저인산증 환자는 치명적인 임상 경과를 보이는 아형과 양성 경과를 보이는 아형을 보일 수 있으며 산전 초음파 검사로 저인산증의 예후를 예측하기는 어렵다. 하지만 산전 초음파에서 흉곽의 크기나 복부 둘레가 정상일 경우, 양성 주산기 저인산증의 가능성을 시사하며¹², 출생 시의 진찰 소견과 추적 관찰을 통해 이 아형들의 명확한 구분이 가능하다⁶.

저인산증의 다른 유형인 영아기 저인산증(infantile hypophosphatasia)은 출생 시에는 정상이지만 출생 6개월 이내에 두개골조기유합증(craniosynostosis), 무기질 감소, 구루병성 변형, 성장장애, 근긴장저하 등이 나타나며 생후 1세 이전의 사망율이 50%에 이르는 것으로 알려져 있다⁶. 이외 아동기 저인산증(childhood hypophosphatasia)은 생후 6개월 이후에, 성인기 저인산증(adult hypophosphatasia)은 대부분 중년기에 증상을 나타내며, 다양하지만 대부분 경한 임상 양상을 보

인다^{3,10}).

저인산증의 병리기전은 조직-비특이 알칼리 포스파테이스(TNSALP)의 결핍으로 인한 세포외측에 기질이 축적되는 것에 기인하는 것으로 이해하고 있다. TNSALP의 세가지 기질은 포스포에탄올아민(phosphoethanolamine), 인산피리독살(pyridoxal 5'-phosphate), 무기피로인산염(inorganic pyrophosphate)이다¹. 포스포에탄올아민은 현재까지는 특별한 임상적 영향이 없는 것으로 보이며, 인산피리독살은 비타민 B6의 주요 순환 형태로서 피리독신 의존성 발작과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 무기피로인산염은 뼈의 무기질화에 대한 중요한 억제제로서 역할을 하여 소아기 구루병과 성인기 골연화증을 유발한다. 또한 치근을 덮는 시멘트질에 무기질화가 부족하여 유치의 조기 소실이 발생한다¹³.

저인산증은 특징적인 X-ray 소견으로 진단에 도움을 받을 수 있다⁶. 골격의 구루성 변형(rachitic deformities), 두개골 기형(misshapen skull), 염주성 갈비연골 관절(beading of costochondral junctions), 내반슬(bowed legs), 골간단의 벌어짐(metaphyseal flaring) 등을 확인할 수 있다. 그러나, 주산기 혹은 영아기 저인산증의 경우, 중증 불완전골생성증(osteogenesis imperfect)이나 빗장머리뼈형성이상(cleidocranial dysplasia)과의 감별이 어려울 수 있는데^{14,15}, TNSALP의 결핍으로 인한 혈청 저포스파테이스증이 발견된다면 저인산증을 의심해 볼 수 있다. 저포스파테이스증을 확인하는데 있어 고려해야 할 중요한 점은 혈청 알칼리 포스파테이스 수치는 반드시 연령과 성별을 고려한 참고치와 비교하여야 한다는 점이다. 일부에서는 성인 참고치를 비교하여 저인산증을 진단하지 못하거나 가성 저인산증(pseudohypophosphatasia)으로 진단하는 경우가 있다¹⁶. 이외에도 중증 저인산증에서 고칼슘혈증과 고칼슘뇨증이 동시에 나타나며 이로 인해 고인산혈증이 동반될 수 있다. 따라서, 임상적으로 저인산증이 의심되는 환자는 혈청 알칼리 포스파테이스의 동종효소에 대한 정량적 분석을 하거나 ALPL 유전자 검사로 확진할 수 있으며, 저인산증 환자의 95% 이상에서 ALPL 유전자의 돌연변이가 발견된다³. 이외에 혈청 인산피리독살의 상승이 민감도와 특이도가 높은 생

화학 표지자로 이용될 수 있다¹.

본 환자는 주산기형의 조기 발현형임에도 불구하고 생후 4세까지 비교적 양호한 임상 경과를 보였는데, 이는 이 환자에서 발견된 돌연변이의 잔존 효소능과 연관이 있다. 본 환자에서 나타난 두 유전자 변이는 모두 저인산증에서 알려진 변이로서, c.[928T>C]의 경우 주산기에 발병하지만 상대적으로 양성 경과를 갖는 환자에서 주로 나타나며¹⁷, 정상 유전자에 비해 TNSALP 활성도가 65%를 보이는 것으로 알려져 있다⁸. ALPL의 c.1507delT 변이는 치명적 주산기 저인산증을 일으키는 흔한 돌연변이로 알려져 있으며, 두 유전자 모두 주로 일본인 환자에서 보고 되었다^{9,17}.

효소 보충 요법이 개발되기 전에 저인산증의 치료는 증상의 완화를 목표로 하는 대증요법과 각종 부작용과 합병증을 조절하고 완화시키기 위해 지지요법이 주를 이루어 왔다. 2003년과 2007년에 치명적 주산기 저인산증 환아에서 골수이식 치료를 하여 골격 내 TNSALP의 활성을 증가시켰다는 보고가 있으나, 확실한 효과는 아직 입증되지 않았다¹⁸. 2008년부터 뼈를 표적으로 한 재조합 TNSALP인 asfotase alfa가 개발되어 치료에 대한 연구가 시작되었다¹⁹. 주산기 치명적 저인산증 환아나 영아기 저인산증 환아를 대상으로 asfotase alfa를 투여하였고 연구 결과 방사선적, 생화학적, 신경 발달적 향상이 확인되었다⁹. 2015년 미국 FDA 승인을 받고 시판되어 주산기, 영아기, 소아기 저인산증 환자의 치료에 이용되고 있다. 2016년에 보고된 최근 연구에서는 5년 동안의 asfotase alfa 치료 후 골격의 발달, 근육의 강도, 호흡 기능, 성장 등의 측면에서 좋은 결과를 확인하였다⁷. 현재까지 우리나라에서 asfotase alfa로 치료 효과에 보고는 아직 없으나 추후 저인산증 환자의 치료에 중요한 역할을 할 것이다.

결 론

저인산증은 혈청 알칼리 포스파타아제가 현저하게 떨어져 있는 것이 특징이고 구루병과 유사한 X-ray 소견을 보이며 다양한 중증도를 보이는 질환이다. 따라서, 임상적, 방사선학적 소견으로 이 질환이 의심되는 경우에는 ALPL 유전자 검사를 시행하여 확진이 가능

하다. 현재까지 국내에서 저인산증 환자에 대한 보고는 매우 드물어 2016년에 보고된 영아기 저인산증 환자 1명이 유일하다²⁰⁾. 현재 효소대체요법이 가능하다는 점을 고려할 때 좀더 많은 환자를 진단하기 위한 노력이 필요하다.

요 약

저인산증은 드문 선천성 대사 이상 질환으로, 조직-비특이 알칼리 포스파테이스(TNSALP)의 결핍으로 인해 발생한다. 상염색체 우성 혹은 열성 유전이 모두 가능하며, 발생시기에 따라서 주산기, 영아기, 아동기, 성인기로 나뉘고, 증상이 일찍 발현할수록 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 혈청 알칼리 포스파테이스가 감소해 있으면서 구루병 혹은 골연화증을 보이는 환자에서 *ALPL* 유전자 변이를 규명하는 것이 저인산증을 진단하는 가장 확실한 방법이다. 본 증례 보고는 산전 초음파에서 장골의 이상과 출생 후 저포스파테이스증이 확인되어 *ALPL* 유전자 검사를 통해 양성 주산기 저인산증으로 진단된 환자 보고이다. 환자는 출생 당시 호흡 곤란이나 고칼슘혈증, 피리독신 의존성 발작 등의 합병증 없이 경과가 양호하였다. 생후 12개월 이후 성장 지연이 확인되었지만, 생후 53개월까지 골격의 무기질화가 호전된 양성 경과를 가지게 되었다. 현재 재조합 TNSALP인 asfotase alfa가 개발되어 주산기 및 영아기 저인산증 환자에서 조속한 진단과 치료가 더욱 중요해진 바, 좀더 많은 환자들의 진단이 이루어져야 하겠다.

참고문헌

- 1) Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology* 2016;12:233-46.
- 2) Tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database [Internet]. SESEP [online]. 2015. Available from: http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php.
- 3) Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-39.
- 4) Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Annals of human genetics* 2011;75:439-45.
- 5) Millan JL. Alkaline Phosphatases : Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic signalling* 2006;2:335-41.
- 6) Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *The New England journal of medicine* 2012;366:904-13.
- 7) Scott LJ. Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia. *Drugs* 2016;76:255-62.
- 8) Ozono K, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, Sakai N, Cai G, et al. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81:4458-61.
- 9) Orimo H, Hayashi Z, Watanabe A, Hirayama T, Hirayama T, Shimada T. Novel missense and frameshift mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese patient with hypophosphatasia. *Human molecular genetics* 1994;3:1683-4.
- 10) Fraser D. Hypophosphatasia. *The American journal of medicine* 1957;22:730-46.
- 11) Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia: clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatric radiology* 1991; 21:421-7.
- 12) Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26:2389-98.
- 13) Lundgren T, Westphal O, Bolme P, Modeer T, Noren JG. Retrospective study of children with hypophosphatasia with reference to dental changes. *Scandinavian journal of dental research* 1991;99:357-64.
- 14) Royce PM, Blumberg A, Zurbrugg RP, Zimmermann A, Colombo JP, Steinmann B. Lethal osteogenesis imperfecta: abnormal collagen metabolism and biochemical characteristics of hypophosphatasia. *European Journal of Pediatrics* 1988;147:626-31.
- 15) El-Gharbawy AH, Peeden JN, Jr., Lachman RS, Graham JM, Jr., Moore SR, Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child

- with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. American journal of medical genetics Part A 2010;152a:169-74.
- 16) Scriver CR, Cameron D. Pseudohypophosphatasia. The New England journal of medicine 1969;281:604-6.
 - 17) 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 2005;164:277-82.
 - 18) Cahill RA, Wenkert D, Perlman SA, Steele A, Coburn SP, McAlister WH, et al. Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2007;92:2923-30.
 - 19) Millan JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2008;23:777-87.
 - 20) Park EG, Cho SY, Lee J, Kim J, Cho H, Kim J, et al. First Korean Case of Infantile Hypophosphatasia with Novel Mutation in *ALPL* and Literature Review. Annals of clinical and laboratory science 2016;46:302-7.