

# 医科と歯科の 連携の在り方

～低ホスファターゼ症(HPP)の視点から～



監修・出演

大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学  
教授 **大園 恵一 氏**



監修・出演

大阪大学歯学部附属病院 小児歯科  
講師 **大川 玲奈 氏**

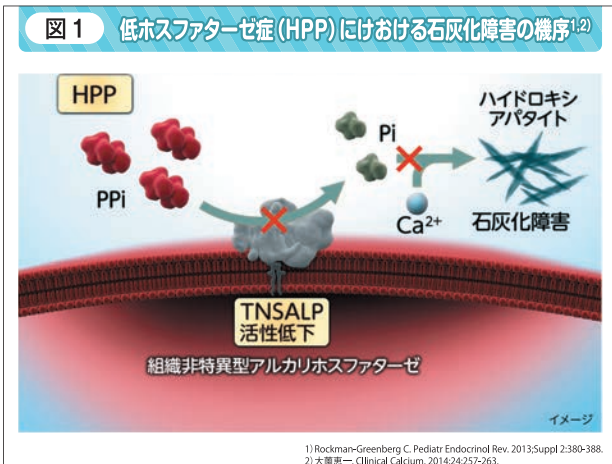
アレクシオンファーマ合同会社

提供：

企画・制作：

## 低ホスファターゼ症(HPP)とは？

**大川** 低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia:HPP)は、骨や歯をはじめとして全身に重篤な影響を及ぼす恐れのある疾患です。HPPでは、全身に存在する組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)の活性が遺伝的に低下することで、TNSALPの基質が代謝されずに蓄積し、骨や歯の石灰化障害をはじめ、全身に臨床症状が現れます(図1)<sup>1,2)</sup>。



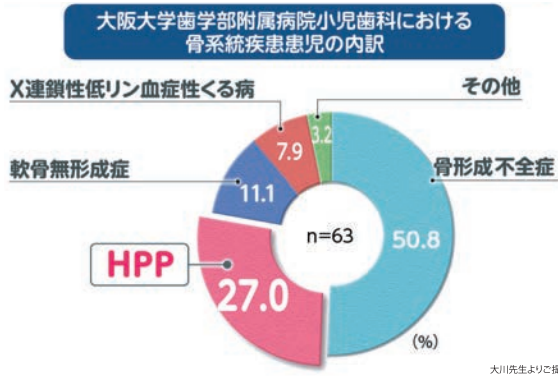
**図2 HPP患者さんに見られる特徴的所見**



特徴的な所見として、たとえば、くる病様症状や、骨幹端の不整像、骨折(非外傷性、複数回、治りにくい、などの特徴)、骨痛などが挙げられます(図2)<sup>1,3)</sup>。これらの所見のほか、HPPでは歯にも影響が認められます<sup>4,5)</sup>。

## HPPが疑われる患者はどのくらいいるのか

**図3 HPPが疑われる患者さんはどのくらいいる？**



**大川** HPPをはじめとして、骨系統疾患では歯科的問題を有することが多いといわれています<sup>5)</sup>。実際に、大阪大学歯学部附属病院小児歯科のデータベースを用いて、骨系統疾患を有する患児を調査した結果でも、さまざまな骨系統疾患患者が見つかり、そのうち約3割がHPP患者であることが確認されました(図3)。とくに、HPPとX連鎖性低リン血症性くる病は、歯科症状をきっかけに歯科を受診し、小児科での診断につながることもありますので、歯科医師は、歯科症状からHPPなどの全身性の疾患を疑うことが重要だと考えています。

## HPP患者に現れる歯科症状

**大川** 代表的な歯科症状として、通常より早い時期に乳歯が抜けるという特徴があります。海外では、HPPで見られる乳歯の早期脱落発生率が、1～4歳で98.6%と報告されており(図4)<sup>6)</sup>、永久歯の脱落が見られた症例も報告されています<sup>7)</sup>。

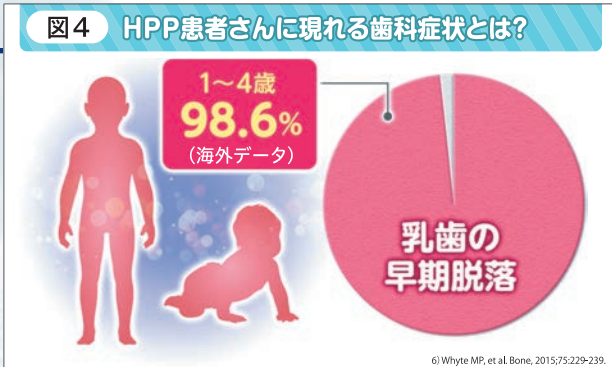
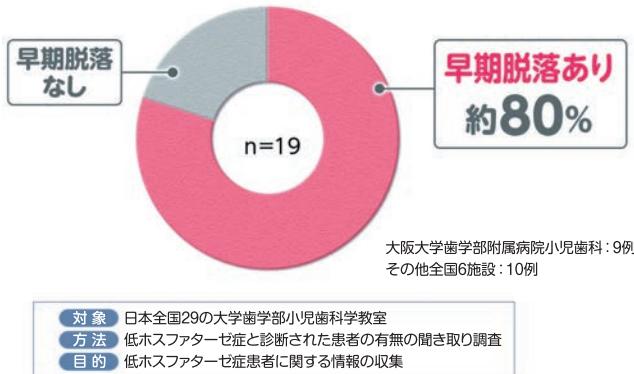


図5 HPP患者さんに現れる歯科症状とは？

HPP患者における乳歯の早期脱落発生率



4) Okawa R, et al. Ped Dent J. 2012;22:155-162.

さらに、大阪大学歯学部附属病院小児歯科が、HPP患者の歯科症状における情報を収集するために実施した全国調査でも、約80%で乳歯の早期脱落が確認されています(図5)<sup>4)</sup>。

## HPP患者で見られる乳歯の早期脱落の特徴

**大川** HPP患者で見られる乳歯の早期脱落は、下の前歯から起こることが特徴です<sup>4,5)</sup>。さらに、歯が抜ける際、痛みを伴わない<sup>8)</sup>、抜けた歯の根が細長い形をしている<sup>5)</sup>といった特徴もあります(図6)。

乳歯の早期脱落は、歯根部分を覆っているセメント質の形成が阻害され、歯根と歯槽骨の接着部分が減少することで起こります(図7)<sup>4,5)</sup>。

図6 HPP患者さんで見られる乳歯の早期脱落の特徴は？



5) 大川玲奈 ほか. 小児歯科臨床. 2013;18:59-63.  
8) Whyte MP. Academic Press. 2013: 337-360.

図7 HPP患者さんで見られる乳歯の早期脱落の特徴は？



これらの特徴のうち、乳歯が早期に歯根ごと下の前歯から抜ける点は、HPPに特有であると考えられています<sup>9)</sup>。その他の骨系統疾患、たとえば、骨形成不全症では象牙質に形成不全が起こり、歯冠がややグレーがかった透明度の高い琥珀色を呈します<sup>5)</sup>。また、X連鎖性低リン血症性くる病でも象牙質の形成不全が起こり、健全に見える歯に突然膿瘍が形成されるなどの歯科的特徴があります(図8)<sup>10)</sup>。

図8 HPP以外の骨系統疾患の歯科症状



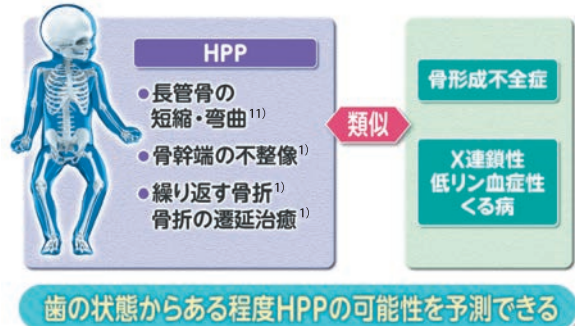
5) 大川玲奈 ほか. 小児歯科臨床. 2013;18:59-63.  
10) 大橋 隆. 小児の歯科治療. 2009;186. 大阪大学出版会. 大阪

## HPPと類似疾患との鑑別の手がかり

**大菌** HPPは、骨形成不全症や、X連鎖性低リン血症性くる病と医科的な臨床症状が類似している(図9)<sup>1,11)</sup>、鑑別が困難な場合もありますが、有用な所見の1つである図6や、図8にあるような歯科症状から、HPPの可能性をある程度予測することができそうですね。

しかし、医師は、口腔内を診ることはあっても、あまり歯を診ることが習慣化されていないのが現状です。何か注意する点といふポイントなどあるのでしょうか。

図9 HPPと類似疾患との鑑別の手がかり



<sup>1)</sup> Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;Suppl 2:380-388.  
<sup>11)</sup> Belachew D, et al. *JIMD Reports.* 2013;11:17-24.



## 医師が歯を気にかける際、注意すべきポイント

図10 歯を気にかける際、注意すべきポイントは?



**大川** まず、1~4歳という早い時期に歯が抜けることが挙げられます。抜けた歯の形が、歯根が付いたままの細長い形状をしていることが多いため、患者さんに抜けた歯を持ってきていただくなどして、形を確認することも重要な情報となります。さらに、比較的年齢が高い患者さんで、HPPが疑われる場合には、4歳頃までに歯が複数本抜けた経験があるかどうかを確認していただくことも、診断の一助になると思います(図10)。

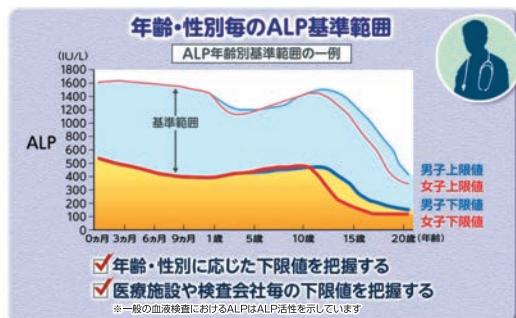
では、歯科医師が歯科症状からHPPの可能性を感じた場合にはどのように対応したらよいのでしょうか。



## 歯科医師が歯科症状からHPPの可能性を感じた場合

**大菌** HPPの可能性がある場合、医科では、全身症状を確認し、そのうえでHPP鑑別の決め手となる血中ALP値の低下を確認することが重要な役割となります(図11)<sup>13)</sup>。歯科症状をきっかけにHPP患者さんが見つかる可能性は大いにありますので、気になる症状を見かけた場合には、ためらうことなく医科に相談してほしいと思います(図12)。

図11 医師がHPPの診断を行う



HPP鑑別の決め手は、血中ALP値の低下

図12 医科と歯科の連携



歯科症状からHPP患者さんが見つかる可能性が大いにあります

ためらうことなく相談を





## 医科と歯科の協働の仕組み

**大川** 歯科医師としては、乳幼児健診や歯科健診などで、より慎重に歯の状態を診ていくことが大切だと考えています。

**大藪** 歯科では、乳歯の早期脱落など気になる症状が見られた場合には、HPPの可能性を考慮し、医科に相談する。そして、歯科医師から相談を受けた際には、医科では、全身症状、ALP値を確認する、といった仕組み(図13)を構築することができれば、医科と歯科の協働はより円滑に行われるのではないのでしょうか。さらにHPPでは、成人後に全身症状が現れる場合もありますので、小児の頃だけでなく、長期にわたって協力していくことが重要です。

**大川** 歯科としては、永久歯への影響をモニターしていくことも大切な役割となりますので、そういった協力体制は重要だと思います。

**大藪** 今HPPは、周産期に発症するタイプのきわめて重篤な患者さんでも酵素補充療法により予後の改善が期待できるようになりました<sup>14)</sup>。そのため、気になる歯科症状を見かけた場合には、医科と歯科が相互に連携していくことが、1人でも多くの患者さんを診断・治療に導き、さらにその後の長期にわたるフォローを行っていくうえで重要です。

図13 医科と歯科の協働の仕組み



## まとめ

- HPPは、歯や骨をはじめとして、全身に重篤な影響を及ぼす恐れのある疾患である。
- HPPをはじめとする骨系統疾患では、歯科的問題を有することが多く、歯科症状をきっかけにHPP患者が見つかるケースもある。
- HPP患者に現れる歯科症状は、「通常より早い時期(1~4歳)に乳歯が抜ける」、「歯が抜ける際、痛みを伴わない」、「抜けた歯の根が細長い」という特徴があり、「乳歯が早期に下の前歯から抜ける」ことは、HPPに特有であると考えられている。
- 歯科サイドは、歯科症状からHPPの可能性を感じた場合には、ためらうことなく医科に相談すること。医科サイドは、歯科医師から相談があった場合には、全身症状を確認し、HPP鑑別の決め手となる血中ALP値の低下を確認することが重要である。

## 参考文献

- 1) Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;Suppl 2:380-388.
- 2) 大藪 恵一. *Clinical Calcium.* 2014;24:257-263.
- 3) Uras I, et al. *Korean J Radiol.* 2005;6:52-54.
- 4) Okawa R, et al. *Ped Dent J.* 2012;22:155-162.
- 5) 大川 玲奈 (ほか). *小児歯科臨床.* 2013;18:59-63.
- 6) Whyte MP, et al. *Bone.* 2015;75:229-239.
- 7) Foster BL, et al. *Cells Tissues Organs.* 2011;194:382-405.
- 8) Whyte MP. *Academic Press.* 2013: 337-360.
- 9) Mornet E, et al. *Hypophosphatasia. GeneReviews.* 2016.
- 10) 大嶋 隆. *小児の歯科治療.* 2009;186. 大阪大学出版会. 大阪
- 11) Belachew D, et al. *JIMD Rep.* 2013;11:17-24.
- 12) 田中 敏章. *日本小児科学会雑誌.* 2008;112:1117-1132.
- 13) Mohn A, et al. *Acta Paediatr.* 2011;100:e43-46.
- 14) Whyte MP, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:334-342.

低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載



皮下注12mg/0.3mL 皮下注18mg/0.45mL  
皮下注28mg/0.7mL 皮下注40mg/1mL  
皮下注80mg/0.8mL

アスホターゼ アルファ STRENSIQ® for Subcutaneous Injection

アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup> (注意-医師等の処方箋により使用すること)

|            |                                |
|------------|--------------------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87395                          |
| 承認番号       | 12mg/0.3mL : 22700AMX00702000  |
|            | 18mg/0.45mL : 22700AMX00703000 |
|            | 28mg/0.7mL : 22700AMX00704000  |
|            | 40mg/1mL : 22700AMX00705000    |
|            | 80mg/0.8mL : 22700AMX00706000  |
| 承認年月       | 2015年7月3日                      |
| 薬価基準収載年月   | 2015年8月31日                     |
| 販売開始年月     | 2015年8月31日                     |
| 国際誕生年月     | 2015年7月3日                      |

貯法:凍結を避け、2~8℃で保存する。  
有効期間:30箇月

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

1パイアル中

| 販売名  | ストレンジック 皮下注 12mg/0.3mL            | ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL | ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL | ストレンジック 皮下注 40mg/1mL | ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL |        |
|------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| 有効成分 | アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) <sup>※</sup> | 12mg                    | 18mg                   | 28mg                 | 40mg                   | 80mg   |
| 添加剤  | 塩化ナトリウム                           | 2.63mg                  | 3.94mg                 | 6.13mg               | 8.76mg                 | 7.01mg |
|      | リン酸水素二ナトリウム七水和物                   | 1.65mg                  | 2.48mg                 | 3.85mg               | 5.50mg                 | 4.40mg |
| 剤    | リン酸二水素ナトリウム一水和物                   | 0.19mg                  | 0.28mg                 | 0.43mg               | 0.62mg                 | 0.50mg |

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| 販売名  | ストレンジック 皮下注 12mg/0.3mL                        | ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL | ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL | ストレンジック 皮下注 40mg/1mL | ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL |
|------|---|-------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| 性状   | 無色~淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。 |                         |                        |                      |                        |
| pH   | pH 7.1~7.5                                    |                         |                        |                      |                        |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液に対する比)                               |                         |                        |                      |                        |

4. 効能又は効果

低ホスファターゼ症

6. 用法及び用量

通常、アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え)として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

8. 重要な基本的注意

- 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]
- 本剤はたんぱく質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応 (発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等) が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- 本剤投与後、注射部位反応 (紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等) が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。なお、注射部位反応は週3回投与よりも週6回投与で多く報告されているため、週6回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。[14.2.3参照]
- 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
  - 5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
  - 眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査 (超音波検査等) を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
  - 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症 (4.2%)

[8.1参照]

11.2 その他の副作用

|            | 10%以上  | 1~10%未満                      |
|------------|--|------------------------------|
| 全身障害及び投与部位 | 発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮 | 悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹      |
| 皮膚         | 紅斑   | 脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少 |
| 胃腸         | -  | 口の感覚鈍麻、悪心                    |
| 筋骨格        | 四肢痛  | 筋肉痛                          |
| 傷害         | 挫傷   | 瘢痕                           |
| 血管         | -  | ほてり                          |
| 血液         | -  | 内出血                          |
| 感染症        | -  | 注射部位蜂巣炎                      |
| 神経系        | 頭痛   | -                            |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アルカリホスファターゼ (ALP) を含む免疫反応試薬を用いた臨床検査の測定値に影響を与えることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を投与する際は、必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。

14.1.2 本剤を冷蔵庫から取り出した後は、以下の点に注意すること。

- 15~30分かけて室温に戻すこと。加熱、加温しないこと。
- 3時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

14.1.4 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位1ヵ所あたりの最大投与量は、1mLとすること。

14.2.3 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。[8.4参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。使用経験が少ない。

15.1.2 市販後において、本剤に対する中和抗体が確認され、治療効果の減弱が認められた症例も報告されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は避光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| ストレンジック皮下注12mg/0.3mL  | 1パイアル |
| ストレンジック皮下注18mg/0.45mL | 1パイアル |
| ストレンジック皮下注28mg/0.7mL  | 1パイアル |
| ストレンジック皮下注40mg/1mL    | 1パイアル |
| ストレンジック皮下注80mg/0.8mL  | 1パイアル |