



# 第66回秋季 日本歯周病学会学術大会

## ランチョンセミナーI

2023年10月13日(金)

12:10-13:00

B会場(出島メッセ長崎 1F「101」)

オンデマンド配信期間 2023年11月1日(水)～11月30日(木)(予定)

本セミナーは整理券制です

当日8:30より、1F ホワイエの整理券配布デスクにて、整理券の配布を予定しております。  
セミナー開始後5分を過ぎてもご来場されない場合、お食事の引き換えができませんので予めご了承ください。

## 未診断患者が多くいる遺伝性の難病： 低ホスファターゼ症(HPP)

～「あの患者さん、もしかしたら!？」という気づきが重要～

座長 齋藤 淳 先生 東京歯科大学 歯周病学講座

基礎の観点から見た臨床現場における低ホスファターゼ症：  
現状と課題

演者 高橋 有希 先生 東京歯科大学 薬理学講座

低ホスファターゼ症における歯科領域の基礎知識と最新知見

演者 仲野 和彦 先生 大阪大学大学院歯学研究科 小児歯科学講座

# 第66回秋季日本歯周病学会学術大会 ランチョンセミナーI

## 基礎の観点から見た臨床現場における低ホスファターゼ症:現状と課題

高橋 有希 先生 東京歯科大学 薬理学講座

低ホスファターゼ症(HPP)は、組織非特異的アルカリホスファターゼ遺伝子の変異により、呼吸困難、痙攣発作、成長障害、硬組織の石灰化不全、乳歯の早期脱落を主徴とする先天性疾患である。HPPの病型は、発症時期・症状により六病型(周産期重症型・周産期良型・乳児型・小児型・成人型・歯限局型)に分類され、周産期型や乳児型のように致死性のものから小児型、成人型および歯限局型のように典型的な症状を持たないものまで多岐に渡る。

しかし、現在のHPPの診断は、胎児エコーでの長管骨の低形成や彎曲、もしくは乳歯の早期脱落を認めて、初めてHPPが疑われ、種々の検査を経て確定診断に至る。そのため、小児科や小児歯科を専門とする医師および歯科医師を除くとHPPの認知度は低い。したがって、4歳以上の小児型HPPや成人型HPP、歯限局型HPPは、HPPであるにも関わらず、HPPとの診断がつかずに骨粗鬆症や関節リウマチ、歯周病と診断され、HPPには適さない治療が行われることがある。その結果、症状の悪化を来す症例もある。例えば、骨粗鬆症の治療薬として幅広く使用されているビスホスホネート(BP)製剤の投薬は、症状の改善を期待できないばかりか、非定型大腿骨骨折の発生につながるとの報告もあり、日本小児内分泌学会のHPP診療ガイドラインにも、HPP患者に対しBP製剤の投与を避けるべきと記載されている。一方、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版には、生命予後・QOL維持の観点から大腿骨近位部骨折は予防すべき骨折として挙げられ、大腿骨近位部骨折リスクの高い患者には、アレンドロネートやリセドロネートが第一選択薬として挙げられている。したがって、HPPと診断がつかずにBP製剤の投与が避けられるかどうか疑問が残る。

そこで本シンポジウムでは、典型的な症状を持たないHPPについて紹介するとともに、そのモデルマウスである $Akp2^{-/-}$ マウスを対象に行った研究、BP製剤の投与が大腿骨に与える影響について、骨粗鬆症や歯周病の水面下に隠れているHPPを診断する意義について考察していきたい。

また今年で、HPPの治療薬であるアスホターゼアルファ(ストレンジック®)が使用され始めてから約7年が経過した。そのため、今後は致死性であった周産期重症型や乳児型のHPP患者が無事に成長し、小児科や小児歯科を卒業して成人外来に受診することが予測される。そこで、典型的なHPPモデルマウス( $Akp2^{-/-}$ マウス)に酵素補充遺伝子治療を行った解析結果を併せて示し、臨床現場における健常者とHPP患者との差異から生じる注意事項等を考えていきたい。

## 低ホスファターゼ症における歯科領域の基礎知識と最新知見

仲野 和彦 先生 大阪大学大学院歯学研究科 小児歯科学講座

低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia; HPP)は、遺伝性の骨系統疾患の1つであり、骨の形成に関与するアルカリホスファターゼの活性が低下することで発症する。主症状としては、「骨の石灰化障害」と「乳歯の早期脱落」が挙げられており、歯の脱落はセメント質形成不全に起因すると考えられている。発症時期により、周産期型(重症型・良型)、乳児型、小児型、成人型に分類され、歯にしか症状が現れないものは「歯限局型」と称されている。

我が国におけるHPP重症型の発生頻度は10~15万出生あたり1人と報告されており、医科領域でのアプローチによって全身状態が落ち着いてから、歯のフォローのために歯科領域へと紹介される症例がほとんどである。一方で、歯限局型のような軽症型の頻度は不明であり、歯の動揺や脱落などの症状から、歯科医師が疑いを持つことで小児科医に紹介し診断に至ることが多い。確認されている事例として、低身長などの全身症状が出現していてもHPP未診断の乳幼児において、歯科医師の気づきによってHPP診断に至る症例が増加している。

小児期における歯周炎の発症頻度は極めて低く、遭遇した際には背景に潜む全身疾患を疑う必要がある。歯周炎に関連する全身疾患の多くは、医科領域で診断されてから、歯科治療や口腔管理のため歯科領域へ紹介される。一方で、上述のような全身症状が顕著でないHPP患者に関しては、歯科医師の気づきで医科領域に紹介して診断に至る症例が多い。最近になって、HPP診断当初は歯限局型とされていても、成長とともに全身症状が出現する症例の報告があり、歯科領域における気づきが重要視されている。

HPPにおける歯周炎は、歯周組織が脆弱なことによって生じ、基本的には歯肉の発赤や腫脹を伴わない。一方で、深い歯周ポケット部にプラークが蓄積することで、二次的に歯肉炎や歯周炎の症状を呈する症例も存在している。そこで、徹底した口腔衛生指導を行うとともに、必要に応じて機械的歯面清掃や歯石除去処置などを行うことで、歯周組織が脆弱な歯を可及的に長く保存できるように配慮することが重要である。歯が脱落した症例では、機能面や審美面での改善につなげるために、可及的早期に義歯の装着を行うことが望ましいとされている。

我が国は、2015年に世界に先駆けて酵素補充療法が承認されたことで、HPPの臨床や研究のあらゆる面においてフロントランナーである。最近になって、これまでに知られていなかった様々な知見が明らかになってきた。その1つが、周産期重症型とそれ以外の病型では異なる歯科症状を呈するという点である。酵素補充療法によって命が繋がれた症例が分析できるようになると、このような周産期重症型の症例では「歯や顎骨自体の形成不全」を呈しており、いわゆる「乳歯の早期脱落」という所見がそれ以外の病型の特徴であるということが明らかになった。また、HPPは常染色体潜性遺伝の形式であるとされてきたが、周産期重症型以外の病型では常染色体顕性遺伝の形式をとるとも示されてきている。このことからHPPの発症頻度は周産期重症型以外を考慮するとかなり高いことが推測されるようになってきている。

本講演では、HPPに関する基礎知識と最新知見についてお示しすることで、これまでに明確にされていない成人患者における歯科領域の実情の把握につなげていただきたい。