

歯科医との連携で診断につながる難病“低ホスファターゼ症”

岡山大学病院 小児科

長谷川高誠

骨の発生や成長にはさまざまなホルモン、転写因子や成長因子などさまざまな因子が関わっており、これらの異常により骨系統疾患が発症します。国際骨系統疾患分類の2019年版にはさまざまな特徴、頻度、重症度を示す461の骨系統疾患が42グループに分類されています。

今回の講演では骨系統疾患の中から低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia:HPP)を取り上げます。HPPは組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子(TNSALP)の異常によりアルカリホスファターゼ(ALP)の活性が低下する先天性疾患です。ALPは生体内の石灰化の抑制因子であるピロリン酸を分解して無機リン酸を産生することや神経伝達物質の合成に関わるビタミンB6の代謝にも関わっています。ALPの活性低下によりピロリン酸の蓄積や無機リン酸の生成が低下し、骨の石灰化が障害されることでくる病様変化、骨折、骨痛などの骨症状を呈するのがHPPの病態です。

HPPの臨床像は均一ではなく、ALP活性低下の程度によって出生直後に肋骨の低石灰化から呼吸障害をきたし致命的になるもの(周産期重症型)から周産期には問題がなく乳歯の早期脱落が診断の契機かつ唯一の症状となるもの(歯限局型)まで重症度に幅があり、現在6つの病型に分けられています。またHPPでは骨症状以外にも筋力低下や重症例ではビタミンB6代謝の異常によって痙攣を合併するなど骨外の症状を呈することもあります。

HPPには長らく疾患特異的な治療がありませんでしたが、2015年にアスホターゼアルファによる酵素補充療法の登場で骨症状の改善をはじめとして患者さんの生命予後やQOLに影響を与える事が報告されています。

HPPのうち周産期以降で診断される乳児型、小児型や前述の歯限局型では乳歯の早期脱落が最初の症状であることが多く、初回の乳歯の脱落年齢は平均1.7歳とされています。最近我々も小児歯科の先生がたから乳歯の早期脱落を契機に小児科にご紹介をいただき精査を行うことでHPPの診断につながったお子さんを経験しました。小児科で診療を行うなかで歯科の先生がたには様々な場面でお世話になっておりますが、今回の経験をお示しすることで歯科と医科の連携をはじめとした多職種連携により1人のお子さんの疾患の診断、治療、経過観察を行っていく重要性を皆さんとともに再確認できればと考えています。



平成 6 年 3 月 香川県立高松高等学校卒業
平成 6 年 4 月 岡山大学医学部医学科入学
平成 12 年 3 月 岡山大学医学部医学科卒業
平成 12 年 5 月 岡山大学医学部附属病院 小児科 医員 (研修医)
平成 14 年 7 月～平成 15 年 6 月 松山赤十字病院 小児科 研修医
平成 15 年 4 月 岡山大学医歯学総合研究科 小児医科学 入学 (平成 20 年 3 月修了)
平成 16 年 2 月～平成 17 年 3 月 国立病院機構 南岡山医療センター小児科 レジデント
平成 18 年 4 月～平成 19 年 8 月 倉敷市立児島市民病院 小児科 医長
平成 19 年 9 月 岡山大学病院 小児科 医員
平成 19 年 10 月 同上 助教
平成 28 年 4 月 同上 講師

所属学会

日本小児科学会、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本マスキニング学会
日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、米国内分泌学会

免許、資格

平成 12 年 5 月 医師免許 免許番号(第 409491 号)
平成 18 年 10 月 日本小児科学会専門医 (第 024070 号)
平成 20 年 3 月 博士(医学)(岡山大学)
平成 22 年 4 月 日本内分泌学会内分泌代謝科(小児科)専門医 (第 2100003 号)
平成 25 年 4 月 日本内分泌学会 内分泌代謝科指導医 (第 4130006 号)
平成 28 年 2 月 日本小児科学会認定指導医

委員

平成 24 年 7 月～ Journal of Bone and Mineral Metabolism, Editorial Board Member
平成 28 年 4 月～ 日本内分泌学会 評議員
平成 28 年 4 月～ 日本小児内分泌学会 評議員

平成 29 年 9 月～ 成長科学協会 軟骨異栄養症専門委員会 委員

平成 29 年 7 月～ Clinical Pediatric Endocrinology, Editorial Board Member

賞罰：

平成 18 年 4 月 ノボノルディスク 成長・発達研究賞 2005

平成 18 年 10 月 日本骨粗鬆症学会研究奨励賞受賞

平成 22 年 5 月 ノボノルディスク 成長・発達研究賞 2009

平成 23 年 7 月 小児分子内分泌研究会 優秀演題賞

平成 24 年 6 月 ノボノルディスク 成長・発達研究賞 2012

平成 28 年 9 月 大藤内分泌医学賞

平成 30 年 8 月 大藤内分泌医学賞

低ホスファターゼ症～歯科からの病態解説と地域医療連携の重要性～

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学分野

仲野 道代

低ホスファターゼ症は遺伝性の骨系統疾患の1つであり、*ALPL* 遺伝子変異によって、組織非特異型アルカリホスファターゼの活性が低下することに起因して発症します。発症時期により、周産期型（重症型・良性型）、乳児型、小児型、成人型に分類され、歯にしか症状が表れない「歯局限型」も存在しています。「歯局限型」の主症状としては、「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ます。

低ホスファターゼ症の重症例の発生頻度は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小児歯科専門医へと紹介される症例がほとんどです。一方で、歯局限型のような軽症例では、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くみられます。最近では、低身長などの全身症状が既に出現している小児型の乳幼児において、歯科医師の気づきで診断に至る症例が出てきています。

歯の早期脱落の部位としては乳前歯部の報告がほとんどで、1歯のみの脱落症例から多数歯にわたり脱落する症例まで多様性があります。最近になって、乳前歯だけではなく乳臼歯や永久歯における脱落の症例も報告されています。歯の脱落部位への対応としては、審美性だけではなく機能的な問題を解決するために、義歯の装着が有効な手段として広く実践されています。また、脆弱な歯周状態に対しては、専門的なアプローチの継続が必要です。

小児期における歯周病の発症は極めて稀ですが、全身疾患との関連の可能性があるため注意が必要です。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ます。一方で、軽症型の低ホスファターゼ症に関しては、歯科医師の気づきで医科領域に紹介して診断に繋がる症例もみられます。最近では、診断当初は歯局限型とされていても、成長とともに全身症状が出現する症例の報告がなされています。このことから、歯科領域における啓発活動が大変重要であると考えています。

本講演では、開業歯科医院から小児歯科専門医を経て、小児科医によって低ホスファターゼ症の診断に至った具体例を提示し、地域医療連携の重要性を実感していただければと思います。



略歴

- 1993年 3月 広島大学歯学部 卒業
- 2002年 10月 大阪大学歯学部附属病院小児歯科 助手
- 2003年 12月 ニューヨーク州立大学バッファロー校 博士研究員
- 2007年 4月 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室 助教
- 2008年 7月 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室 准教授
- 2011年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学分野 教授