



|              |                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | パノラマエックス線写真を用いた小児低ホスファターゼ症における歯槽骨石灰化不全の評価                                             |
| Author(s)    | 大川, 玲奈                                                                                |
| Citation     | 大阪大学歯学雑誌. 2026, 69(2), p. 13-16                                                       |
| Version Type | VoR                                                                                   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/105178">https://hdl.handle.net/11094/105178</a> |
| rights       |                                                                                       |
| Note         |                                                                                       |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# パノラマエックス線写真を用いた小児低ホスファターゼ症における歯槽骨石灰化不全の評価

大川 玲奈\*

(令和7年3月25日受付)

## はじめに

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 (TNSALP) の活性喪失によって骨と歯の石灰化障害をきたす疾患である<sup>1)</sup>。TNSALP をコードする *ALPL* 遺伝子の機能喪失型病的バリエーションによって発症し、血清 ALP 値の低下を認める。

HPP の診療ガイドラインでは、骨の石灰化不全と4歳未満の乳歯の早期脱落が主症状として挙げられており、この主症状のどちらか、もしくは両方と、血液検査で ALP 低値が認められれば HPP を疑い、遺伝子検査によって確定診断するとされている<sup>2)</sup>。HPP は、この乳歯の早期脱落をきっかけに小児歯科領域から診断に繋がることもある全身疾患である<sup>3)</sup>。乳歯の早期脱落は、セメント質の形成不全に起因し、永久歯への交換が開始する6歳前後よりも早く、1歳から4歳にかけて下顎乳前歯部に好発する<sup>4)</sup>(図1)。



図1 HPP における乳歯の早期脱落  
(A) 口腔内写真 (歯限局型: 3歳0か月 男児) (B) 脱落乳歯 (下顎左側乳中切歯)

症状は、軽度なものから重度なものまで幅広く、発症した年齢と症状により、周産期重症型および周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6つの病型に分類される<sup>1,2)</sup>。2015年に世界に先駆けて、日本で ALP 酵素補充療法薬 (ERT: Enzyme Replacement Therapy) が承認された。これにより、これまで生後1年以内の死亡が約半数を占めていた重症型の生命予後が改善されるなど画期的な効果をもたらした<sup>2)</sup>。

しかし、全身症状による歯科症状の違いや ERT の歯科領域への影響は解明されておらず、また、顎骨石灰化不全の定量評価法も存在しなかった。そこで本研究では、パノラマエックス線写真を用いて HPP の歯科症状を定量評価することを目的とした。本稿では、研究成果の概要<sup>5)</sup>を報告する。

## 歯槽骨骨密度の定量評価法の確立

本研究は大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会承認 (H29-E26-7) のもとで実施した。パノラマエックス線写真は、小児歯科領域において顎顔面領域の成長発育の診査に用いられることが多い。本学歯学部附属病院小児歯科を受診し、う蝕または歯列咬合の異常などの診査の一環としてパノラマエックス線写真の撮影が必要であった2歳から15歳の健常児200名 (2~4歳, 5~7歳, 8~10歳, 11~13歳, 14・15歳の5つの年齢群: 各40名) を対象とした。撮影時にインジケータとして、ステップウェッジを装着した特製のチンレストを本院の撮影機種である朝日レントゲン社の Hyper-X に装着し、

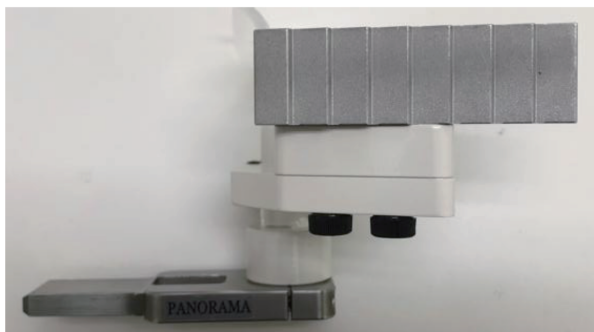
\* 大阪大学大学院歯学研究科 小児歯科学講座

12mA・60kV の条件のもと撮影した (図2)。

下顎左側第二小臼歯または第二乳臼歯の遠心部の  $20 \times 20$  ピクセルの範囲を ROI (Region of Interest) として輝度を測定し、ステップウェッジの輝度と比較することで、補正ピクセル値として歯槽骨の骨密度を測定した。(図3)。

その結果、健常児の歯槽骨の補正ピクセル値は、14・15歳のグループと比較して、それよりも低年齢のグループは有意に低値を示し、年齢とともに増加した (図4)。これらの結果を、健常児における補正ピクセル値を歯槽骨骨密度の年齢別標準値とした。

**A**



**B**



図2 特製チンレストを用いたパノラマエックス線写真の撮影

(A) ステップウェッジを装着した特製のチンレスト (B) パノラマエックス線撮影装置に装着した特製チンレスト (矢印)

## HPP 患者における歯槽骨骨密度の評価

健常児と同様に、当科に口腔内管理のため受診している HPP 患児において、パノラマエックス線写真の撮影が必要であった際に、特製のチンレストを用いて撮

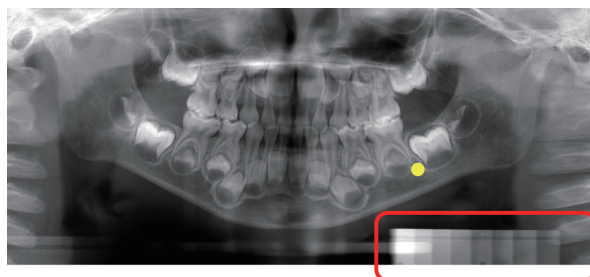


図3 特製チンレストを用いて撮影したパノラマエックス線写真

赤色□：下顎骨の左下方に投影されたステップウェッジ  
黄色○：ROI (下顎左側第二小臼歯または第二乳臼歯の遠心部の  $20 \times 20$  ピクセルの範囲)

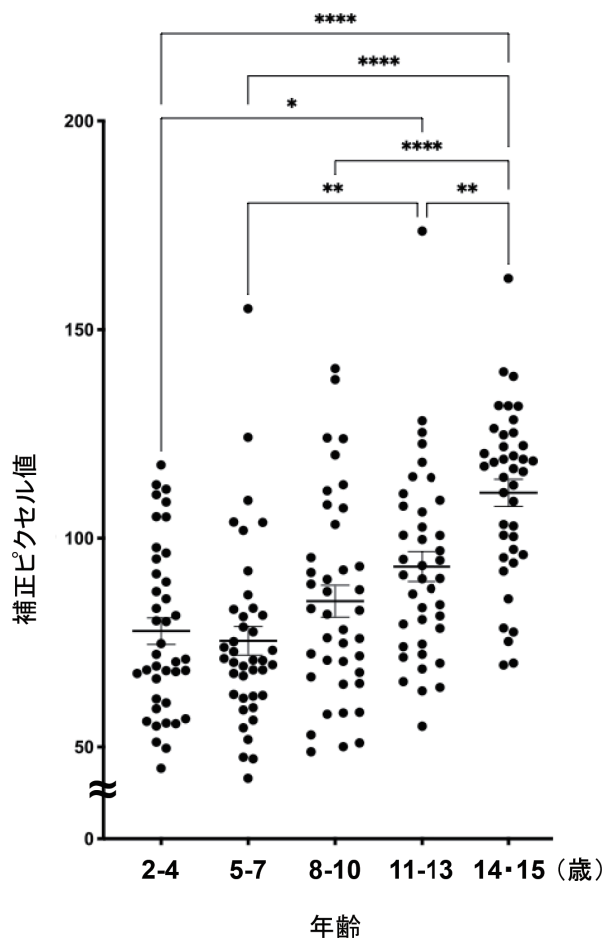


図4 各年齢群における補正ピクセル値の分布  
\*\* $P < 0.01$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$  (14・15歳のグループとの比較)。  
Anova の後 Bonferroni 法

影を実施した。その結果、17名のHPP患児のパノラマエックス線画像を収集した。また、カルテ情報をもとに、病型、ERT実施の有無、撮影時年齢、病型HPP診断時年齢、HPP診断時血清ALP値などを調査した。

病型の内訳は、周産期重症型3名、周産期良性型2名、乳児型1名、小児型3名、歯限局型8名であった。このうち、6名がERTを受けており、重症型とされる周産期重症型と乳児型は、すべての症例においてERTを受けていた。

補正ピクセル値は、ERTを受けているHPP患児の1/3において健常者の標準値よりも高値であり、健常児よりも高い歯槽骨骨密度と推定された。このことから、重症型HPPにおいて歯槽骨の石灰化不全は、ERTによって改善される可能性が示された(図5)。

また、歯限局型HPP患児の3/4において健常者の標準値よりも補正ピクセル値の低値を認めた。全身の骨に症状がないとされている歯限局型のHPP患児においても歯槽骨の石灰化不全を伴ったことから、乳歯の早期脱落には、セメント質形成不全だけではなく、歯槽骨の石灰化不全も関与していること、ALP値の低値と歯槽骨の骨密度低下との関連が示された。

さらに、HPPの病型は連続的で、歯限局型HPPと診断されても、骨痛などの骨症状が成長とともに出現して小児型HPPへと移行することがある。本研究においても、小児型と歯限局型のHPP患児において、診断時血清ALP値やHPP診断時年齢に有意な差は認めな

かったことから、歯槽骨の骨密度の評価はHPPの病状進行の指標となる可能性もあると考えられる。

## おわりに

本研究では、これまで存在していなかったパノラマエックス線写真を用いた歯槽骨骨密度に関連する定量評価法を確立するとともに、小児における標準値を示すことができた。この定量評価法は、骨形成不全症、X連鎖性低リン血しょう性くる病など、様々な骨系統疾患の顎骨の石灰化不全の評価へと応用できると考えている。

今後の展望としては、HPPは希少疾患であるため、さらなる症例の蓄積が必要であると考えている。現在、HPPの口腔内管理を担っている全国18の研究参加施設において、パノラマエックス線写真の収集を行っている。画像解析にあたっては、撮影機種や撮影条件による標準値の補正を検討する必要があると思われる。

また、重症型の生命予後改善に加えて、歯限局型HPPだけではなく、成長発育に問題を有する小児型や乳児型のHPP患者を、歯科領域からHPPの診断に繋げることができるようになってきており、歯科領域からのスクリーニング体制の確立に伴って、HPP患者の歯科受診が増加している。それに伴って、乳歯の早期脱落以外の様々な歯科的問題点が明らかになると同時に、矯正治療やインプラント治療などへのニーズが高まってきた<sup>6)</sup>。ERTで生命予後が改善された重症型HPP患者は、今後、永久歯列期を迎える。永久歯列完成後の年齢別標準値を設定し、経時の変化を客観的に観察することが重要であると考えている。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究において、ご指導を賜りました大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学講座の仲野和彦教授、広島大学大学院医系科学研究科歯科放射線学の放射線柿本直也教授に、深甚なる感謝を申し上げます。

## 文 献

- 1) Whyte, M.P. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. (2016): *Nat Rev Endocrinol*, 12: 233-246.
- 2) Michigami, T., Ohata, Y., Fujiwara, M., Mochizuki, H., Adachi, M., Kitaoka, T., Kubota, T., Sawai, H., Namba, N., Hasegawa, K., Fujiwara, I. and Ozono, K. (2020):

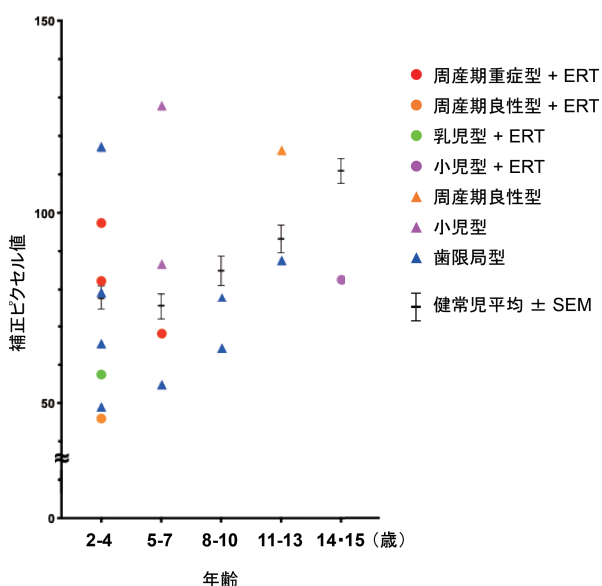


図5 病型ごとのHPP患児と健常者の補正ピクセル値の比較  
○は治療群, △は未治療群。各年齢群における水平線は、健常者の平均±SEM

- Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, **29**: 9-24.
- 3) Okawa, R. and Nakano, K. (2022) Dental manifestation and management of hypophosphatasia. *Jpn Dent Sci Rev*, **58**: 208-216.
  - 4) Okawa, R., Nakano, K., Matsumoto, M., Kawabata, K. and Ooshima, T. (2012): Oral manifestations of patients with hypophosphatasia. *Ped Dent J*, **22**: 155-162.
  - 5) Okawa, R., Nakamoto, T., Matayoshi, S., Nakano, K. and Kakimoto, N. (2022): Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. *Sci Rep*, **12**: 1211.
  - 6) Okawa, R., Kadota, T., Kurosaka, H., Nakayama, H., Ochiai, M., Ogaya, Y., Kubota, T., Yamashiro, T. and Nakano, K. (2025): Japanese nationwide dental survey of hypophosphatasia reveals novel oral manifestations. *Sci Rep*, **15**: 6743.

本総説の内容の一部は、令和7年2月6日に開催された大阪大学歯学会第138回例会において、第27回大阪大学歯学部弓倉奨学会弓倉学術賞の受賞講演（対象論文：Okawa, *et al.* Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. *Sci Rep* 12: 1211, 2022）として発表した。