

# 脊柱諸靱帯骨化の素因に関する遺伝学的検討 —家系調査を中心にして—

山口大学医学部整形外科学教室（指導：服部 奨教授）

瀬 戸 信 夫

〔原稿受付：昭和56年3月7日〕

## Genetic Study for Ossification of the Spinal Ligaments

NOBUO SETO

Department of Orthopedic Surgery, Yamaguchi University School of Medicine  
(Director: Prof. Dr. SUSUMU HATTORI)

AS (ankylosing spondylitis) and AH (ankylosing hyperostosis of the spine) are apparently of different causes, but the roentgenographic features of both diseases is marked ossification of the spinal ligaments—posterior longitudinal ligament, yellow ligament and supra-spinous ligament. Most of the reports on the subject are based on population studies but there are few reports on family studies. This paper intends to study the causative factors of the ossification genetically through family studies.

In regards to AS, a genetical study was done on three families with emphasis on HLA-B27. These families were composed of 32 cases and a total of eight AS cases were discovered. In M and S families, six males and a female with AS were found to be of HLA-B27. In K family, the proband with AS had no HLA-B27 and the other members were normal without HLA-B27. Some results of this genetic study of these families were as follows.

It was suggested that HLA-B27 might be relevant to AS but the genes controlling AS was not limited to HLA-B27 only. The other factors—HLA-D locus, some infections and control factors for females—might trigger the disease. Thus the disease was deemed to be of multigenic nature.

There has been no report concerning genetic investigations for ankylosing hyperostosis (AH). This is to report the influence of hereditary factors for AH on seventeen probands and forty-two relatives of sixteen AH families.

1) In the AH families ossification of the yellow ligament (OYL), ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) and ossification of the supra-spinous ligament (OSSL) were frequently observed roentgenographically in or around the spine, compared with the control

Key words: Ankylosing spondylitis, Ankylosing hyperostosis of the spine, Family study, Heredity, Hahn's groove.

索引語：強直性脊椎炎，強直性脊椎骨増殖症，家系調査，遺伝性，椎体窩溝。

Present address: Department of Orthopedic Surgery, Ehime Rosai Hospital, Niihama, Ehime, 792, Japan.

group. There were 32 cases with OYL, 8 with OPLL and 29 with OSSL in total numbers of 59 cases. Especially OYL and OSSL were frequently seen even in those under the age of thirty.

2) There were 6 families in which the sibships of probands were able to be examined. Eleven of 15 cases of these 6 families were involved with AH. That is, more than half of the sibships were affected by AH. Fourteen out of 15 had some ossifications of the spinal ligament.

3) In this series, Hahn's grooves of the vertebral bodies were observed in 44 out of 59 members. Hahn's groove is presumed to be a causative factor of AH, which we have already reported, and is rarely encountered in normal persons after 20 years of age.

These results suggest that there exists a genetic diathesis of ossification of the spinal ligaments and a heredity of ankylosing hyperostosis.

## 緒 言

強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS) と強直性脊椎骨増殖症 (ankylosing hyperostosis of the spine, AH) の2疾患は、共に全身の靭帯骨化傾向が大なる疾患であり、また臨床的に重要な疾患である後縦靭帯骨化 (OPLL), 黄色靭帯骨化, (OYL) を合併する事が多く注目されている<sup>21,23,30,35)</sup>。

しかし脊柱周囲諸靭帯骨化の成因はいまだ不明と言わざるを得ない。今回の解明の一助として AS・AH の家系調査をおこなった。

周知のごとく、AS は炎症性疾患であり、HLA-B27 との関連性において遺伝性が重視されている。しかしいまだに AS の病因・遺伝性について不明の部分も多く解明が急がれている。今回家系調査によって、HLA を中心として AS の遺伝性について検討をおこなった。

一方 AS とは明らかに病因は異なるが、最も鑑別を要する疾患である AH の成因については諸説あるが、いまだ定説はない。Forestier<sup>8)</sup>, Resnick<sup>32)</sup> らは "ossifying diathesis" という語で遺伝的な素因の存在を示唆しているが、AH の遺伝性についての報告は少なく、渉猟し得た限りでは大本<sup>29)</sup>, Beardwell<sup>3)</sup> の文献をみるのみである。この検証のために AH の家系調査をおこない、AH の遺伝性を示唆する結論を得たので報告する。

なお本稿では AS の診断は New York 診断基準にもとづいておこない、RI, HLA などの結果も加え総合的におこなった。

また AH については Forestier の stage の分類に従い、Stage II・III を AH とした。

## I. AS の遺伝学的検討

### 1. 目的

AS が家系内発症する事は古くから知られていたが、組織的な家系調査は 1936年 Clausen ら<sup>45)</sup> の報告をもって嚆矢となす。以後 Böni ら、Hersh ら<sup>14)</sup> の報告により AS の遺伝性が確認されてきたが、1973年 Brewerton<sup>4)</sup>, Caffrey<sup>5)</sup>, Schlosstein<sup>37)</sup> らが相ついで AS と HLA-B27 の密接な関連性を報告するにいたって、HLA を中心とした遺伝学的分析に注目が集まってきた。しかしその解明はいまだ不十分で、AS の発症が単に HLA-B27 とのみ相関するものではないことも判明してきた。この解明の一助として AS の3家系を調査し得たので、その遺伝性について検討し、HLA を中心に文献的考察を加え報告する。

### 2. 方法および対象

AS の3家系32例について直接検診を施行し、以下の検査をおこなった。

(1) X線検査：全例に頸・胸・腰椎各2方向(前後・側面)、骨盤前後像を撮影した。必要に応じて、断層撮影、仙腸関節撮影 (Barsony 法、Lorgoscino 法) を追加した。

(2) HLA: locus A・B の typing を microdroplet lymphocyte cytotoxicity test にて施行した。

(3) 脊柱可動性 (Schober's test), 胸郭拡張差の測定。

(4) 既往歴の聴取：皮膚、眼、泌尿器科疾患、腸疾患を中心に。

### 3. 結果

(1) S家系 (Fig. 1)

AS 発端者, S.S.: 29才, 男性. 20才ごろより頑固な

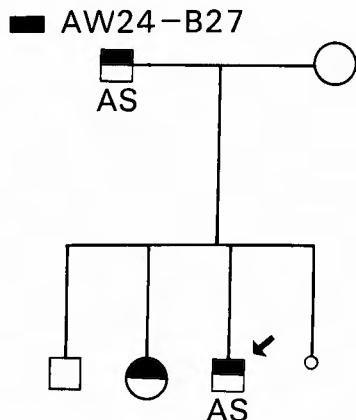


Fig. 1. S family

There were two B-27 positive males, and they were affected by AS.  
One B-27 positive female was healthy.

腰痛が持続している。脊柱は軽度 round back を呈し、腰椎の可動性は各方向著明に制限されている。Schober's test 10/11 cm, 胸郭拡張差 1.5 cm であった。RA-test ⊖, CRP1⊕, 血沈 30 mm/h. X線所見は、両仙腸関節に部分強直を認め、椎間関節に癒合、狭小、硬化像を認める。胸腰椎に squaring, 腰椎に syndesmophyte を認める (Fig. 2-1).

発端者の父, K.S.: AS. 59才. 20才ごろ数カ月間持続する腰痛があったが以後消失。脊柱の可動性は各方向制限され, Schober's test 10/13 cm, 胸郭拡張差 0 cm であった。RA-test ⊖, CRP ⊖, 血沈 7 mm/h. 両仙腸関節に部分強直, 椎間関節に硬化, 狭小化, 胸椎に squaring を認める (Fig. 2-2).

発端者の兄, 33才. 16才ごろより腰痛持続しているが, 脊柱の可動制限なく仙腸関節に異常を認めない。



Fig. 2-1. The proband of S family, 29 years old, male (S.S.).

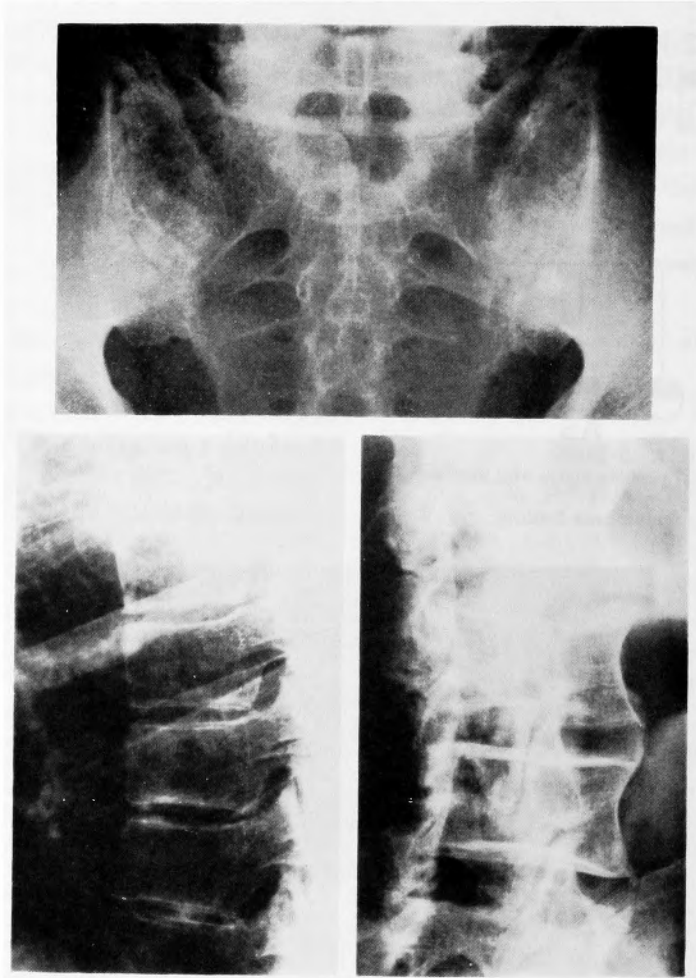


Fig. 2-2. The father of the proband, 59 years old (K.S.)

胸腰椎に棘状の OYL を認める.

発端者の母56才, 姉31才: 共に腰痛の既往なく脊柱運動制限なし. 仙腸関節に異常を認めない.

本家系5例中, 父と発端者および姉の3例に HLA-B27 を認めた.

(2) K家系 (Fig. 3)

AS 発端者, T.K.. 61才, 女性. 4~5年前より頸部~腰部に疼痛生じ, 脊柱の運動制限が出現した. Schober's test 10/11.5 cm, 胸郭拡張差 2cm. RA-test ⊖, CRP ⊖, 血沈 20 mm/h. 両仙腸関節に部分強直を認め, 胸椎に squaring, syndesmophyte を認める. その他頸胸腰椎に OPLL, 胸椎に OYL を認める (Fig. 4).

第2・3系の3例には腰痛の既往なく, 仙腸関節に異常を認めなかった. なお本家系には HLA-B27 を

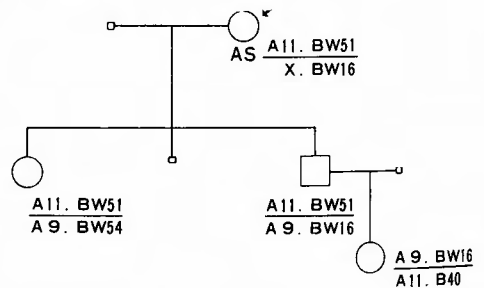


Fig. 3. K family

The mother, 61 years old, was affected by AS, and other members were healthy. There was no HLA-B27 observed.

認めなかった.

(3) M家系 (Fig. 5, Fig. 6)

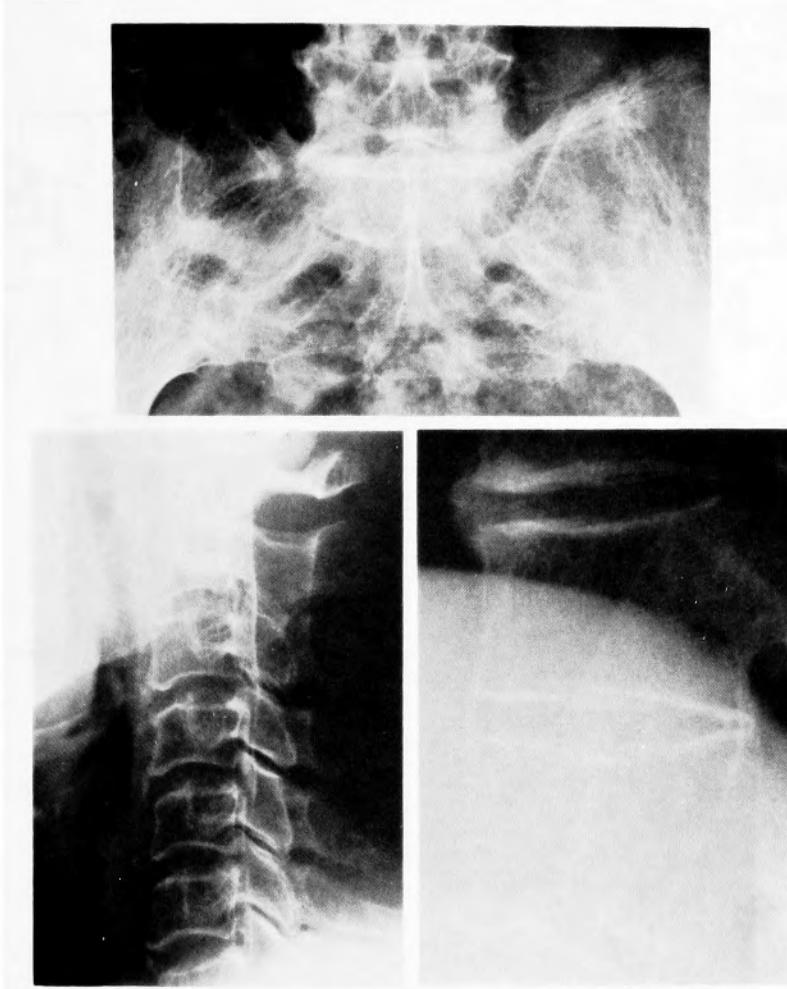


Fig. 4. The proband of K family, 61 years old, female (T.K.)

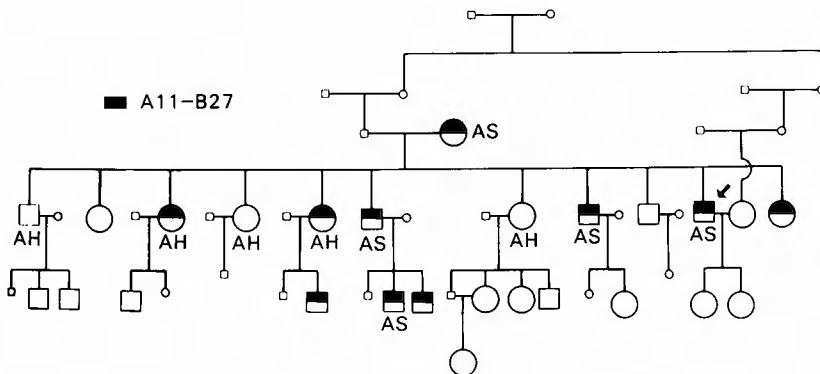


Fig. 5. M family

There were cases of AS and 5 cases of AH.  
All of the AS cases were B-27 positive.

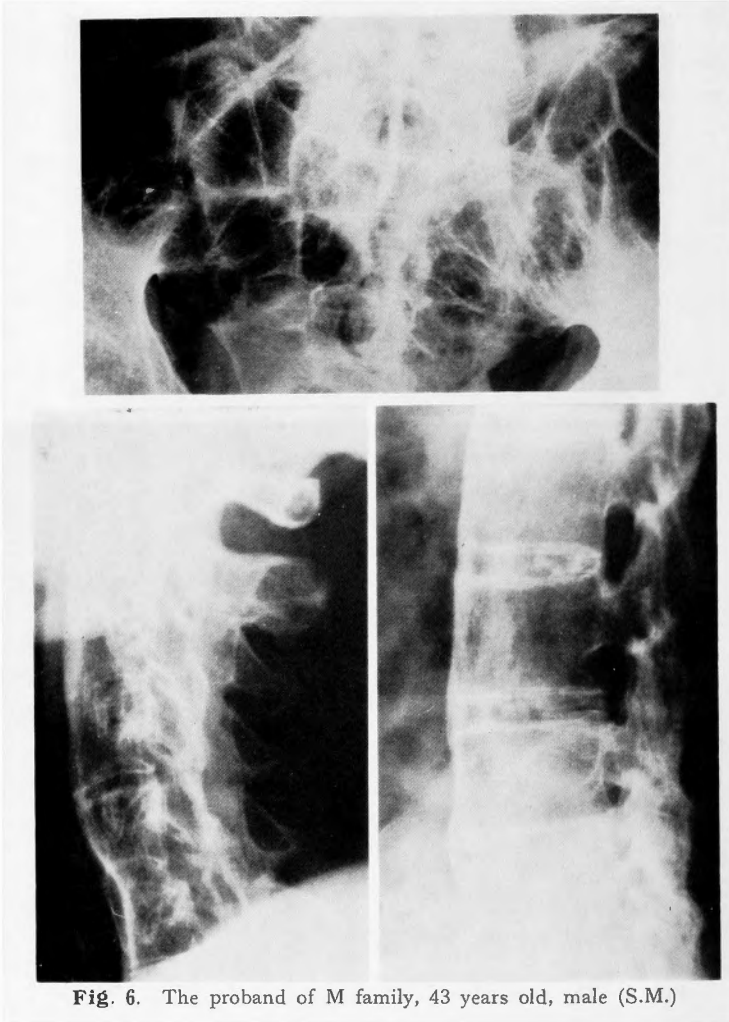


Fig. 6. The proband of M family, 43 years old, male (S.M.)

第1系女性1例, 第2系10例, 第3系12例, 計23例を調査した。本家系についてはすでに当教室大本<sup>24,25,29</sup>らによる詳細な報告がある。ASは第1系1例, 第2系3例, 第3系1例の計5例を認めた。第2系の10例中5例にAHを認め, 5例にOPLL, 9例にOYLが認められた (Fig. 7)。

HLA-B27は第1系母親に陽性で, 第2系10例中6例 (男性3例, 女性3例) に認められ, 男性3例のみASを発症している。第3系のAS例もHLA-B27陽性であった。

#### 4. 小括

S, M家系においては前述のごとくASとHLA-B27の深い関連性が確認された。すなわちS家系では第1系父親がASでB27陽性, 第2系は2例にB27陽性

であったが男性にのみASが発症しており, M家系でも同様であった。

このようなASとHLA-B27の密接な関連性と, ASが男性に多発する事に注目し, 白倉<sup>36)</sup>はASの発症に関して major gene と conditional gene の2つのgeneによる仮説を提唱している。すなわち, 前者をX性染色体連関劣性遺伝子, 後者の marker として HLA-B27 を考えるものである (Table 1)。この仮説で, S, M家系は理解され易いが, 大本<sup>24,29)</sup>らも述べるごとく, この仮説では全く説明できない (染色体の組みかえがあったとしても) 家系もあり, これのみでASの遺伝が説明できるものではないようである。

K家系においてはHLA-B27が認められず, またASの家系内発症も認められなかったため, 当然白倉

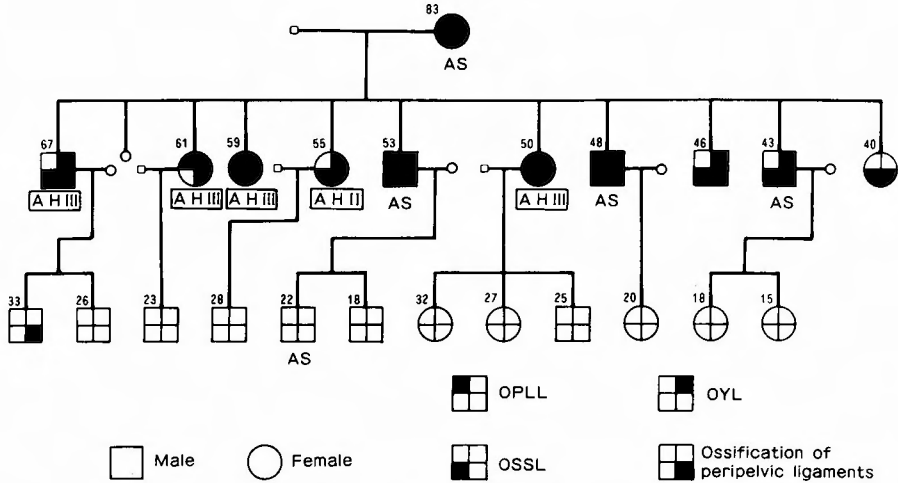


Fig. 7. Many kinds of ossification of the spinal ligaments were observed in M family.

Table 1. Two genetic factors for AS (according to Shirakura et al.)

Euchromosome dominant gene (HLA-B27)	Recessive gene on X-chromosome	Represented by “+”	Represented by “X”
XY <sup>+</sup>	} Patient	XX <sup>-</sup>	} Carrier
XX <sup>+</sup>			
XY <sup>+</sup> XY <sup>-</sup>	} Normal	XX <sup>+</sup>	} Carrier
XX <sup>+</sup> XX <sup>-</sup>		XX <sup>-</sup>	
		XY <sup>-</sup>	

の仮説は適用されない。しかし、園崎<sup>41)</sup>ら、Spencer<sup>42)</sup>ら、Khan<sup>17)</sup>らも述べるごとく AS の臨床症状、X線所見ともに HLA-B27 が陽性でも陰性でも差は認められず、HLA-B27 陰性の AS が存在する事は確かである。

また AS における HLA-B27 の頻度には人種差があり<sup>9,34)</sup>、白人では AS の約90%に HLA-B27 が認められるのに対して、Dejelo<sup>6)</sup>によればアフリカの黒人においては AS の48%に B27 が認められるにすぎず、また B27 陰性の AS 例は多く報告されている。

このように AS と HLA-B27 の相関性が完全でない理由についても多くの問題が残されている。

## II. AH の遺伝学的検討

### 1. 目的

AH は前縦靭帯骨化を主徴とする疾患であるが、臨

床上に重要な疾患である OPLL や OYL を高頻度に合併する事が注目され、これら脊柱靭帯骨化を AH の一部分症とする認識が高まっている<sup>1,13,44,47)</sup>。

AH の成因には諸説あるが<sup>31)</sup>、漠然と ossifying diathesis という語で遺伝的な骨化素因を示唆する論者は多い。しかし AH の遺伝性に関する具体的な報告は少なく、その家系調査も大本<sup>29)</sup>らの AS を伴った一家系と、Beardwell<sup>3)</sup>の胼胝症を伴った一家系の報告をみるにすぎない。

今回 AH の遺伝性を検証するために家系調査をおこない AH の遺伝性を示唆する結果を得たので報告する。

### 2. 方法および結果

AH の16家系59例 (Table 2) について直接検診を施行し、以下の検査をおこなった。

#### (1) X線検査

**Table 2.** Sixteen families of AH (59 cases)

Probands		Relatives	
AH Stage II	2	1st. degree relatives	22
AH Stage III	15	2nd. degree relatives	13
	17 cases	3rd. degree relatives	7
			42 cases
43-77 years old (mean age: 64 years)		9-76 years old (mean age: 39 years)	
Male	13 cases	Male	21 cases
Female	4 cases	Female	21 cases

全例に頸・胸・腰椎各2方向(前後・側面), 第10胸椎中心側面, 骨盤前後像を撮影し, 必要に応じて断層撮影を追加した。

観察の対象としては, 脊柱靭帯骨化 (AH, OPLL, OYL, OSSL, 項中隔石灰化), 骨盤周囲靭帯骨化, および椎体窩溝を中心に調査した。

なお AH 家族の脊柱靭帯骨化傾向の指標として, 比較的観察が容易であり諸家も AH との密接な関連性を指摘する棘上靭帯骨化 (OSSL) を用い, 健康人について疫学調査をおこない対照群とした。

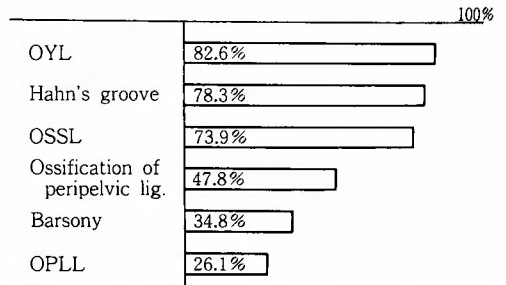
AH 家系59例の脊柱には Table 3 のごとく強い靭帯骨化を認めた。AH は40才代から認められており, 発端者を含めて23例であった。OPLL も40才以降の8例にみられた (このうち AH 合併例は6例)。また椎体窩溝は59例中44例 (76%) に遺残しており, 各年代とも高率であった。

次に AH 例, AH 家族 (AH 家系の発端者を除くものとする), AH 同胞 (兄弟姉妹) について各々の結果をのべる。

① AH 例: AH 例23例 (平均62.5才) についてみ

ると Fig. 8 のごとく OYL, 椎体窩溝, OSSL を70% 以上の高頻度に認め, 骨盤周囲靭帯骨化, 項中隔石灰化, OPLL も多発していた。

② AH 家族: 発端者を除く AH 家族では, 30才代でも OSSL, OYL が11例中各々5例 (45%) に認められ, 以後の各年代にも高頻度に認められた。AH 発症年令と考えられる40才以降の AH 家族20例についてみると Stage II・III の AH を各々3例, 計6例 (30%), OPLL を3例 (15%), OYL を12例 (60%), OSSL



**Fig. 8.** Radiographic findings in 23 cases of AH (Stage II: 5 cases, Stage III: 18 cases)

**Table 3.** Radiographic findings of AH families

Age	Number of cases	AH			OPLL	OYL	OSSL	Barsony	Ossification of peripelvic lig.	Hahn's groove
		Stage I	Stage II	Stage III						
-29	11					1				8
30-39	11					5	5			7
40-49	13	2	3		2	6	7	2		9
50-59	7		2	5	2	5	4	1	2	6
60-69	10			8	3	9	8	4	6	9
70-	7			5	1	6	5	2	3	5
Total	59	2	5	18	8	32	29	9	11	44



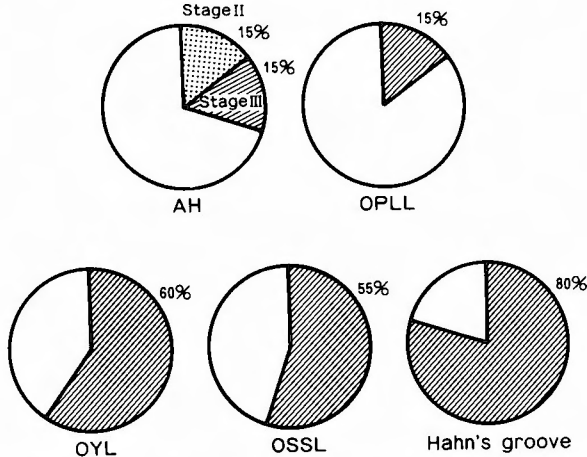


Fig. 9. Radiographic findings of AH relatives over 40 years old (20 cases)

を11例(55%)に認め、椎体窩溝は16例(80%)に遺残していた(Fig. 9).

③ AH同胞:同胞を調査し得たのは6家系で発端者(平均61才)を除く同胞は44~76才(平均56.6才)の9例であった(Fig. 10).この9例中、AHはStage II 2例、Stage III 3例の計5例(56%)で、AH同胞の半数以上にAHを認めた。またOPLL 3例、OYL 8例、OSSL 7例がみられ、AHの同胞には全例に強い脊柱靭帯骨化傾向が認められた。椎体窩溝も9例中8例(89%)と高率に遺残していた。

④ OSSLの疫学調査:OSSLについては浪越<sup>29)</sup>による形態分類の報告をみるのみで、渉猟し得た限りでは疫学調査の報告はない。そこで著者はForestierによ

るAHの分類にならない、浪越の報告を参照してOSSLをFig. 11のごとくStage I~IIIに分類し、10~85才の健常人男性186例、女性146例、計332例の胸・腰椎側面X線写真を調査した(Fig. 12).

Stage IのみのOSSLは20才代ですでに34%に認められたが、Stage IIは30才代ではじめて約16%にみられ、40~60才代で20%台を前後し、70才以上で約42%にみられた。またStage IIIのOSSLは健常人には1例も認めなかった。男女比では男性にやや多発する傾向があった。

なおStage IのOSSLは棘突起後縁の骨硬化像とまぎらわしい事もあるため、本稿ではStage II・IIIをOSSLありとした。

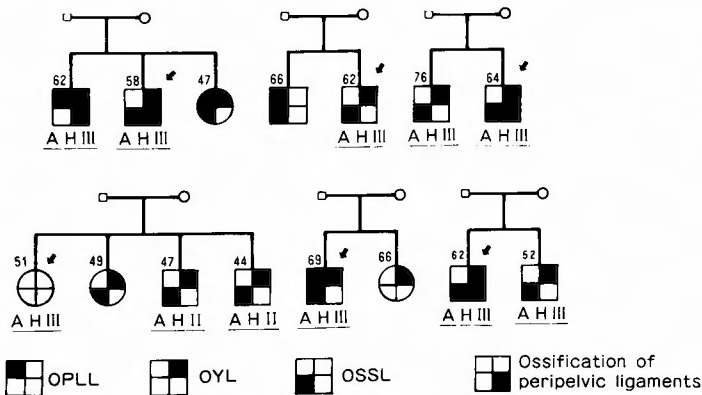
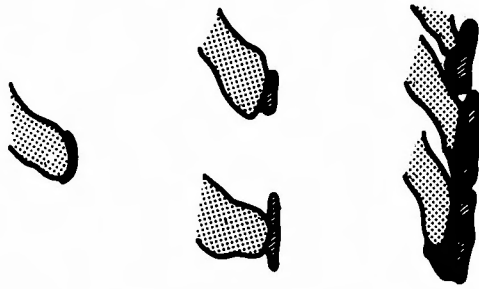


Fig. 10. There were 6 families in which sibships of probands were able to be examined. More than half of the sibships were affected by AH, and 14 out of 15 had some ossification of the spinal ligament.



Stage I                      Stage II                      Stage III

Fig. 11. OSSL

- Stage I    The posterior surface of the spinous process shows a very slight laminated thickening.
- Stage II    The thickening is more accentuated toward sagittal and/or posterior direction and is clearly observed as ossification.
- Stage III:    The ossification is advanced and looks as if fusion is completed.

(2) HLA

53例に locus A, B の typing を microdroplet lymphocyte cytotoxicity test にて施行した。結果は Table 4 のごとくで諸家の報告に比して HLA-A10, AW19, B40 が低率にあらわれていた。HLA-B27 を 2 家系 3 例 (2.8%) に認めしたが、1 例は Stage III の AH で、他の 2 例 (共に 30 才代) には著明な靱帯骨化を認めなかった。また HLA-haplotype による脊柱靱帯骨化の遺伝について検討したが、発端者と同じ特定の haplotype を持つものに骨化が多発する傾向は認めなかつた。

Table 4. HLA Typing (locus A, B)

Type	Cases	%	Type	Cases	%
A 2	32	30.2	B 13	2	1.9
9	28	26.4	15	11	10.4
10	1	0.9	W16	4	3.8
11	12	11.3	17	2	1.9
W19	2	1.9	W22	2	1.9
26	8	7.5	27	3	2.8
W33	3	2.8	W35	13	12.3
B 5	14	13.2	40	9	8.5
7	7	6.6	W44	1	0.9
8	1	0.9	W51	1	0.1
12	4	3.8	W54	10	9.4

た。しかし HLA に関しては今後 locus C, D の解析がすすむにつれて、脊柱靱帯骨化との関連性が見出される可能性は否定できない。

(3) 血液生化学検査

末梢血、血沈、CRP、RA、空腹時血糖、HGH、Ca、P、Alp、GOT、GPT を検査した。

空腹時血糖値は 55 例について検査した (Table 5)。但し今回の調査では糖負荷テストは施行していない。また当院糖尿病外来よりの紹介患者が発端者に含まれているため、本稿では AH と糖尿病の関係を論じていない。

HGH、その他の血液学的検査では著変を認めなかった。

(4) 身長・体重測定

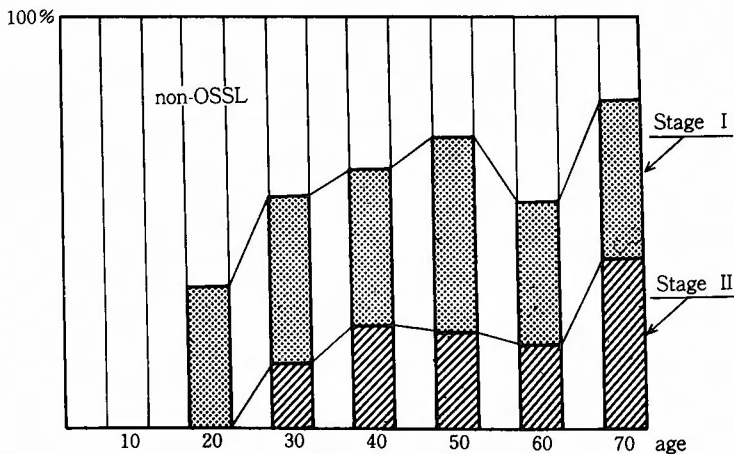


Fig. 12. Frequency of OSSL in normal person (332 cases) Stage III was not observed in them.

Table 5. Fasting blood sugar

	70-110	111- (mg/dl)
AH	10 cases	10 cases
Non-AH	3 cases	32 cases

身長体重比は Fig. 13 のごとくで、AH 家系に特に肥満の傾向を認めなかった。これは今回の調査例に若年者も相当数含まれるためかもしれない。既往歴、家族歴には著変を認めなかった。

3. 小 括

今回の調査から、X線所見では AH 家系に AH をはじめ OPLL, OYL, OSSL など脊柱靭帯骨化の多発があり、椎体高溝の遺残など AH の遺伝性に関して興味深い所見が得られた。

これらの家系調査によって疾患の遺伝性を検討するにあたっては、まず発端者から1親等(親子)間における発病頻度をみる事が重要である。しかし AH は中高年令に発症する疾患であるため、今回の調査では第2系(子)が発症年令に達したものが少なく1親等間の検討はおこなえなかった。今後長期間にわたってこれらの家系を追跡調査すれば、興味深い結果が得られるのではないかと考えている。

今回の調査では次に遺伝関係の深い2親等の同胞(兄弟姉妹)について検討した。同胞を調査し得たのは6家系で、AH 発端者を除く同胞(平均56.6才)の56%に AH が認められた。

大本<sup>28,29)</sup>、辻本<sup>44)</sup>らの報告によると老人ホームにおいては(平均年令は各々77才と73才) AH が共に17%前後に認められており、これが本邦における AH 頻度の一応の目安になると考えられる。

これに対して AH 同胞では老人ホーム例より平均年令で約20才若年であるにもかかわらず AH が半数以上に認められ、AH の家族性発症率(遺伝負荷率)

が非常に高いことが判明した。この事実より環境因子を無視する事はできないが、AH の発症に遺伝的素因が関与している事が強く示唆される。

なお前述したように HLA-locus A, B については有意の結果を得なかった。その他血糖値をはじめ生化学検査所見にも著変を認めなかったのは前述のとおりである。

III. 総括および考察

1. AS の遺伝と HLA

I. で報告した S, M 家系には HLA-B27 が認められ、AS と HLA-B27 の相関性も認められた。

しかし K 家系には HLA-B27 が認められず、また HLA-B27 陰性の AS が存在する事は諸家の述べるところである<sup>17,41,42)</sup>

すなわち AS の発症に関して HLA-B27 以外にも McDevitt<sup>19)</sup> も述べるように、環境因子、AS の診断基準、他の遺伝子の関与、遺伝子の組みかえなどの問題も多く、以下これらについて考察する。

①環境因子：環境因子の影響を検討するためには、一卵性双生児の研究が非常に有用である。Woodrow<sup>46)</sup> は18組の双生児 AS のうち13組は共に AS であったが、5組では双生児の1児のみが AS であった事から AS の発症に環境因子の関与が示唆される事を報告した。著者も AS は遺伝性の他に感染症など何らかの環境因子が引きがねとなって発症するのではないかと考えている。

I. で報告した AS の S, M 家系に白倉の仮説が適用されうる、すなわち HLA-B27 連鎖優性遺伝子と X 連鎖劣性遺伝子の2つの遺伝子で説明できる事は前述した。しかしこの2家系においても2つの遺伝子のみによって AS の発症が規定されたわけではなく、何らかの環境因子が関与してはじめて AS の発症にいたった可能性は否定できないと考えている。

②同一疾患でない可能性：AS と AH を異なる疾患として提唱したのは Forestier<sup>7)</sup> ら (1950年) であり、それ以前は AS, AH, 変形性脊椎症などが混同されていたようである。それと同様に現在 AS と診断され検討されている疾患も、将来細分化され、異なる疾患部類に区別される事があるかも知れない。

現在広く用いられている New York 診断基準(1966年)は、Rome 診断基準(1961年)に比し仙腸関節の変化に重点をおき、より客観的なものとなっている。しかしこれも現在においては完全なものとは言いがたい。

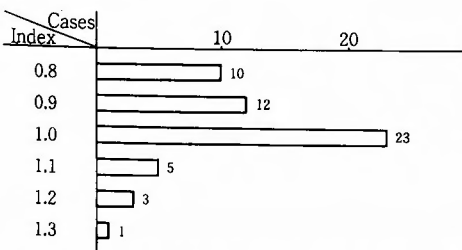


Fig. 13. Weight-height index (weight/height-100)

AS の M 家系の第 3 系 AS 例は頑固な持続性腰痛があり、仙腸関節の圧痛が著明、Mennel's sign が陽性であったが、脊柱・仙腸関節の X 線所見に著明な変化を認めず、New York 診断基準では AS と診断し難い。しかし上記症状に加え  $^{99m}\text{Tc}$  による骨 scanning により RI の著明な集積を両仙腸関節に認め、HLA-B27 陽性であり、また phenylbutazon が著効を呈した事などから AS と診断している。

今後 AS、特にその早期例の診断には RI、HLA などの結果を参考にして、総合的に診断する事が重要ではないかと考えている。

また AS と鑑別を要する疾患として若年性関節リウマチや Moll<sup>20)</sup> らの提唱する seronegative arthritis など仙腸関節炎の X 線所見を呈する疾患が多く知られており、これらとの鑑別を注意深くおこなう必要がある事を強調したい。

③他の遺伝子が関与している可能性：Kemple<sup>16)</sup> らは HLA-B27 の有無にかかわらず AS の発症は HLA-CW1/2 との関係が深いと報告し、Dejelo<sup>6)</sup> らも B27 に関係なく HLA-DR 抗原が AS の特徴的な症状を形成するものであると述べている。著者も Ir gene としての、HLA-D locus の重要性に注目しているが、現時点では D locus の解析はできなかった。

また大本<sup>25,29)</sup> らは AS の頻度、症状に著明な男女差がある事から、女性に対する何らかの抑制因子の存在も推測しており、著者は AS を多くの因子を含む疾患と考えている。

④遺伝子の組みかえの問題：第 6 染色体上で疾患感受性遺伝子と近接する HLA との間に組みかえがおこり、HLA-B27 陰性のものにも AS がおこるのではないかという考えである。

I. の K 家系でも遺伝子組みかえの可能性は否定できない。これを判定するためには、患者の親の代以前にさかのぼって調査する必要があるが、K 家系ではこれはおこなえなかった。今後 AS の家系調査が増えると共に、遺伝子組みかえの分析が進む事が期待される。

Arnett<sup>2)</sup> らは HLA-B27 と B7、BW22 などが cross react し易い事を報告し、Khan<sup>18)</sup> も黒人 AS 例には HLA-B27 の頻度が少なく B7 が 55% に見られ、これは B27 と B7 の cross reaction の結果ではないかと報告している。

K 家系には HLA-B27 と特に cross react し易い HLA 型は認められなかったが、HLA の cross reaction の問題も HLA の分析においては重要なものと考え

えられる。

以上 AS と HLA-B27 の間に完全な相関性が認められない事に関して検討を加えた。上記のどれもが今回調査した 3 家系について問題点となる可能性がある。AS の成因については未だ説明が不十分な現状であるが以上述べた諸問題に特に留意する必要があると考えている。

## 2. AH の遺伝性の検討

II. で、AH 同胞の半数以上に AH が認められ、AH の発症に遺伝学的素因の関与が示唆された事を述べたが、以下にさらに詳細な検討を加えたい。

### (1) 脊柱諸靭帯骨化とその遺伝

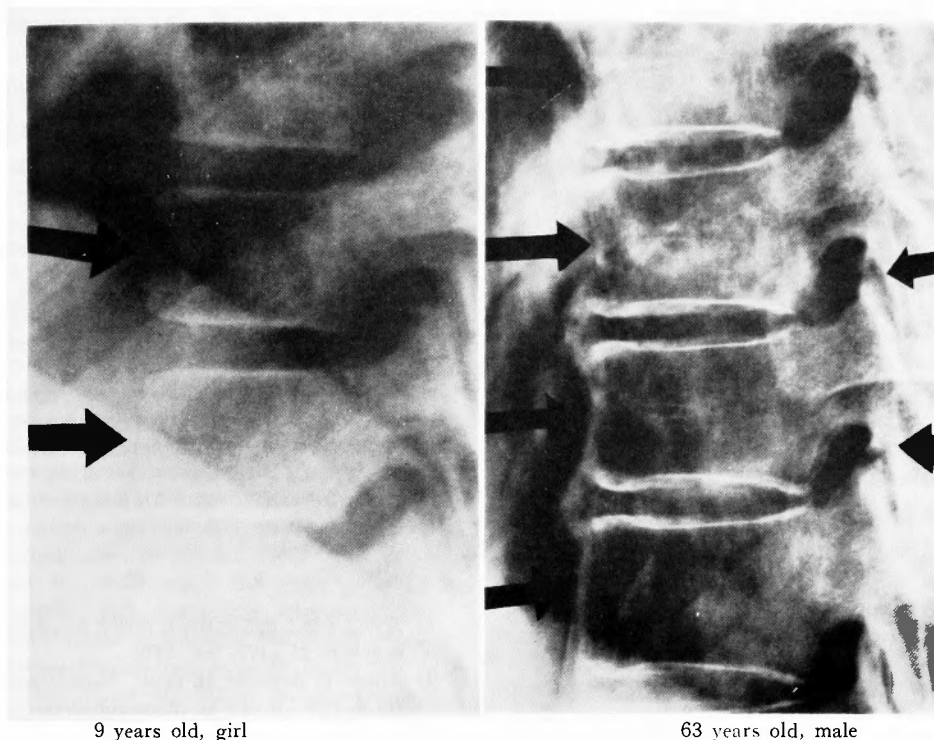
AH 23 例についてみると前述のごとく OPLL、OYL、OSSL など脊柱諸靭帯骨化の合併率が非常に高く、AH とこれら靭帯骨化の間に深い関連性がある事は諸家の報告<sup>10,12,33,43)</sup> と同様であった。

この脊柱諸靭帯骨化に関して著者の家系調査より得られた興味深い所見の一つとして、AH 家系においては比較的若年者から OSSL の多発をみた事があげられる。前述の疫学調査の結果と比較すると 30 才代では 11 例中 5 例 ( $\chi^2=5.03$ ,  $P<0.05$ )、40 才代では 12 例中 7 例 ( $\chi^2=5.40$ ,  $P<0.05$ ) と 30 才代からすでに一般健常人に比し OSSL が有意の差をもって好発しているのである。

OYL についても同様で、30 才代の 45%、40 才代の 50% と若年令層から多発していた。また 40 才以上の AH 家族では 30% に AH が認められたが、これは Julkunen<sup>15)</sup> の報告する 40 才以上の AH 頻度 (約 3%) に比し明らかに高率である。OPLL もこの年令層の 15% とやはり高率に認められた。

すなわち AH 家系の脊柱には若年者からすでに非常に強い靭帯骨化傾向が認められた。さらにこの靭帯骨化傾向がそれぞれに環境の異なった 16 家系に共通して出現していること、また遺伝的に密接な関係にある同胞では全例に強い靭帯骨化傾向を認めたことから、AH 家系各々が共有する靭帯骨化素因 (ossifying diathesis) の存在がうかがわれ、この素因が遺伝学的なものである可能性が強いと考えられる。

なお今回の調査 (Table 3) から筆者は AH の進行について次のような印象をうけた。すなわち AH 家系には遺伝的な靭帯骨化素因が共有され、これが 30 才代に OSSL、OYL としてあらわれ、40 才代で Stage I~II の AH が発症し、50 才代で Stage II~III、60 才以上



9 years old, girl

63 years old, male

Fig. 14. Hahn's groove

- (1) The groove shadow implies the basivertebral vein which connects the internal and external venous plexus.
- (2) It is seen most commonly in lower dorsal spine.
- (3) The frequency of Hahn's groove decrease after 20 years old in normal person but it is observed yet at old age in most of AH spine.

で Stage III の多発をみるという、加齢にともなった骨化進行のパターンがあるように思われる。また若年者にみる OSSL, OYL は AH の部分症として AH に先立ってあらわれる骨化ではないかと推測される。これら AH 家族の若年群で脊柱靭帯骨化傾向の強いものは、遺伝学的にみても将来 AH を発症する可能性の強いものとして「AH 予備軍」と呼びうるものと考えている。

#### (2) 椎体窩溝よりみた AH の遺伝性

椎体窩溝とは脊椎側面 X 線像で椎体の中央を横走る溝状陰影で、これは内・外椎骨静脈叢を連絡する椎体静脈の像である (Fig. 14)。

AH と椎体窩溝の深い関連性について、はじめて注目したのは当教室の大本<sup>24)</sup>である。著者も同様の追試結果を得、すでに報告した<sup>38-40)</sup>。大本は椎体窩溝遺残脊柱は血行が健常椎体より大であり<sup>13)</sup>このために靭帯骨化がおこり易い事、また椎体窩溝は椎体に大なる溝

を有する事により椎体を脆弱にし、これを代償するためにも生理的に周囲の靭帯骨化をおこし易いのではないかと述べ、椎体窩溝を AH の発症因子の一つではないかと報告している。

健常人においては椎体窩溝の遺残頻度は、Fig. 15のごとく10才代の約60%から加齢とともに減少するものである。一方今回の家系調査では AH 家系の椎体窩溝は高令者にいたるまで高頻度に遺残していた。

これを AH 例と非 AH 例の別にみると、AH の23例では78%に遺残を認め、AH と椎体窩溝の深い関連性が確認された (40才代・ $P < 0.05$ , 50~70才代・ $P < 0.001$ )。一方非 AH 例36例においても26例 (72%) と高率に椎体窩溝の遺残が認められた (30才代・ $P < 0.01$ , 50才代・ $P < 0.05$ , 40・60・70才代・ $P < 0.001$ )。

すなわち AH 家系においては AH 例のみならず、非 AH 例にも椎体窩溝が有意差をもって多く遺残していたのである。この AH 家系に前述のごとく AH

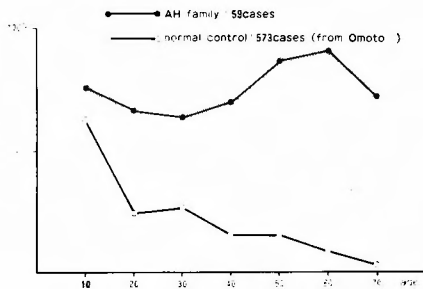


Fig. 15. Frequency of Hahn's groove in AH family and control group.

の多発を認めた事は、大本の仮説—椎体窩溝はAHの発症因子の一つであり、窩溝遺残脊柱にAHが発症し易いのではないかと—を傍証する事実と考えられる。さらに環境の異なる各AH家系に共通して椎体窩溝が高率に遺残しており、またAH同胞にも89%と高率の遺残をみた事から、椎体窩溝を高令者にまで遺残させる何らかの遺伝学的な因子が存在する事が強く示唆される。

以上の点より著者はAHが遺伝学的に規定される疾患であると考えている。

## 結 語

脊柱周囲諸靭帯骨化の成因はいまだ不明と言わざるを得ない。今回この解明の一助として、強直性脊椎炎(AS)の3家系、強直性脊椎骨増殖症(AH)の16家系から、計91例を直接検診し、これらの遺伝性に関して以下の結果を得た。

1. ASの発症を支配する因子にはHLA-B27に関連した遺伝子の他に、環境因子や女性に対する抑制因子などが考えられ、ASは多くの因子を含む疾患ではないかと結論した。

2. ASの成因解明には、ASの診断基準の問題、他の遺伝子が関与している可能性、遺伝子組みかえの問題など未解明の問題も多く、これらについて考察した。

3. AH家系の脊柱には若年者からすでに非常に強い諸靭帯の骨化傾向が認められ、遺伝的な靭帯骨化素因が考えられる。

4. AH同胞の半数以上にAHが認められ、AHの遺伝性が強く示唆された。

5. AH発症因子の一つと考えられる椎体窩溝がAH家系には高率に遺残しており、椎体窩溝を高令者にまで遺残させる何らかの遺伝学的な因子の存在が推測される。

6. 以上の点よりAHが遺伝学的に規定される疾患である可能性が強いと考えざるを得ない。

7. AS, AHをはじめ脊柱諸靭帯骨化の発症機序は異なるにしても、より基本的な次元での遺伝的な脊柱または全身の靭帯骨化素因が存在するとの印象をうけた。

稿を終るにあたり、ご懇篤なご指導とご校閲を賜りました山口大学整形外科教授服部奨先生に深甚なる謝意を表します。また、本研究にあたり直接のご指導とご鞭撻をいただいた愛媛労災病院整形外科部長大本秀行先生に深謝するとともに、終始多大なご便宜をおはからい下さいました愛媛労災病院々長大石省三先生に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第54回日本整形外科学会、第24回日本リウマチ学会、第53・55回中部日本整形外科学会、第55回日本整形外科学会、第55年度厚生省骨髄異常調査研究班から研究費の補助をうけたので併せて謝意を表します。

## 文 献

- 1) 荒井三千雄：過骨性脊椎症に関する2, 3の考察。整形外科 21: 177-183, 1970。
- 2) Arnett F, Schacter B, et al: Homozygosity for HLA-B27—Impact on rheumatic disease expression in two families—. Arthritis and Rheumatism 20: 797-804, 1977。
- 3) Beardwell A: Familial ankylosing vertebral hyperostosis with tylosis. Ann Rheum Dis 23: 518-523, 1969。
- 4) Brewerton D, Hart F, et al: Ankylosing spondylitis and HL-A27. Lancet 28: 904-907, 1973。
- 5) Caffrey M, James D: Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. Nature 242: 121, 1973。
- 6) Dejeo C, Braun W, et al: HLA-DR antigens and ankylosing spondylitis. Transplantation Proceedings 10: 971-972, 1978。
- 7) Forestier J, Rotes-Querol J: Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 9: 321-330, 1950。
- 8) Forestier J, Lagier R: Ankylosing hyperostosis of the spine. Clin Orthop 74: 65-83, 1971。
- 9) Fraga A, Gorodezky C, et al: HLA-B27 in mexican patient with ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism 22: 302, 1979。
- 10) 服部 奨：頸椎を主とする後縦靭帯骨化の手術的療法を中心として。西日本脊椎研究会誌 1: 42-46, 1974。
- 11) 服部 奨, 井上駿一：胸・腰椎部脊椎管狭窄症の病態と治療(その1, 胸椎部)。日整会誌 54: 917-918, 927, 1980。
- 12) 早川 宏, 服部 奨, 他：頸椎後縦靭帯骨化の手術的治療(術後3年以上経過例について)。日整会

- 誌 53 : 1268-1269, 1979.
- 13) Herlbauer V: Die Prognostische Bedeutung Röntgenologisch Nachweisbarer Hahnischer Spalten in Rahmen der Wirbelsäulenpathologie. Beitr Orthop u Traumatol 24: 396-403, 1977.
  - 14) Hersh A, Stecher R, et al: Heredity in ankylosing spondylitis—A study of fifty families—. Ann J Human Genet 2: 391-408, 1950.
  - 15) Julkunen H, et al: The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population. Scand J Rheumatology 4: 23-27, 1975.
  - 16) Kemple K, Gatti R, et al: HLA-D locus typing in ankylosing spondylitis and reiter's syndrome. Arthritis and Rheumatism 22: 371-375, 1979.
  - 17) Khan M, Kushiner I, et al: Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis, arthritis and rheumatism 20: 909-912, 1977.
  - 18) Khan M: Race-related differences in HLA association with ankylosing spondylitis and Reiter's disease in american blacks and whites. J Nationl Medical Association 70: 41-42, 1978.
  - 19) McDevitt H, et al: HLA, immune-response genes and disease. Lancet 1: 1269-1275, 1974.
  - 20) Moll J, Haslock I, et al: Associations between ankylosing spondylitis, Psoriatic Arthritis, Reiter's Disease, the Intestinal Arthropathies, and Behçet's Syndrome. Medicine 53: 343-364, 1974.
  - 21) 森脇宣允, 服部 奨, 他: 胸椎弓間靭帯骨化による脊髄麻痺手術例. 中部整炎誌 16 : 136-138, 1973.
  - 22) 浪越康夫: 奇形性脊椎炎ノ臨床的評価並ニレントゲン学的研究. 日整会誌 2 : 183-217, 1927.
  - 23) 奥山 暁: 頸椎後縦靭帯骨化の臨床的研究. 山口医学 29 : 351-362, 1980.
  - 24) 大本秀行, 森脇宣允, 他: 同一家系内に発生をみた強直性脊椎炎と Ankylosing Hyperostosis 例. 日整会誌 51 1347-1359, 1977.
  - 25) 大本秀行, 森脇宣允, 他: 強直性脊椎炎の遺伝学的検討—HLA-B27 を中心に—. 整形外科 29 : 1015-1021, 1978.
  - 26) 大本秀行, 瀬戸信夫, 他: 脊柱周囲諸靭帯の骨化と椎体窩溝との関連性. 日整会誌 52 : 1521-1522, 1978.
  - 27) 大本秀行, 瀬戸信夫, 他: 後縦靭帯骨化と椎体窩溝. 日整会誌 53 : 1261-1262, 1979.
  - 28) 大本秀行, 瀬戸信夫, 他: Ankylosing Hyperostosis と椎体窩溝. 臨整外 14 : 1004-1011, 1979.
  - 29) 大本秀行: 脊柱諸靭帯骨化の病因に関する臨床的研究. 日外室 49 : 53-68, 1980.
  - 30) 小山正信, 服部 奨, 他: 胸椎部靭帯骨化によるミエロパチーの観血的治療. 日整会誌 52 : 1268-1269, 1978.
  - 31) Ott V, Schwenkenbecher H, et al: Die Spondylose bei Diabetis Mellitus. Z Rheumaforschung 22: 278-290, 1963.
  - 32) Resnick D, Niwayama G: Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). Radiology 119: 559-568, 1976.
  - 33) Roberts B, Pirie C, et al: Pathology of the dorsal spine in ankylosing hyperostosis. Ann Rheum Dis 33: 281-288, 1974.
  - 34) Ruderman R, Ward F: HLA-B27 in black patients with ankylosing spondylitis. Lancet 12: 610, 1977.
  - 35) 斉木勝彦, 服部 奨, 他: 胸・腰椎部黄色靭帯骨化の臨床所見とX線所見. 整形外科と災害外科 28 : 523-526, 1980.
  - 36) 白倉良太: HLA 抗原系と疾患感受性—Ankylosing Spondylitis における HL-A27 の遺伝学的意義—. 臨床免疫 7 : 1165-1171, 1975.
  - 37) Schlosstein L, Terasaki P, et al: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondy. N Engl J Med 288: 704-706, 1973.
  - 38) 瀬戸信夫, 森脇宣允, 他: Ankylosing spondylitis と ankylosing hyperostosis の遺伝学的検討. 第53回中部整炎会発表, 昭和54年10月, 岐阜市, (投稿中).
  - 39) 瀬戸信夫, 大本秀行, 他: Ankylosing hyperostosis の遺伝学的検討—一家系調査を中心にして—. 第55回中部整炎会発表, 昭和55年11月, 松山市, (投稿中).
  - 40) 瀬戸信夫, 大本秀行, 他: 脊柱靭帯骨化の素因について—Ankylosing hyperostosis の遺伝性を中心に—. 第55回中部整炎会発表, 昭和55年11月, 松山市, (日整会誌投稿中).
  - 41) 園崎秀吉, 三井 弘: 内科疾患と HLA 抗原, リウマチ性疾患. 日本臨床 36 : 89-92, 1978.
  - 42) Spencer D, Dick H, et al: Genotypic and phenotypic family study of individuals homozygous and heterozygous for HLA-B27, with and without Ankylosing Spondylosis. Scot med J 23: 312-313, 1978.
  - 43) 寺山和雄: 後縦靭帯骨化症. 日整会誌 50 : 415-442, 1976.
  - 44) 辻本正記, 七川敏次, 他: Ankylosing spinal hyperostosis について. 整形外科 22 : 1024-1032, 1971.
  - 45) West H: The aetiology of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 8: 143, 1949.
  - 46) Woodrow F: Genetics. In ankylosing spondylitis edited by Moll, J. pp 26-41, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, 1980.
  - 47) 厚生省特定疾患後縦靭帯骨化症調査研究班昭和50年度, 51年度, 52年度, 53年度報告書, 昭51.4., 昭52.4., 昭53.4., 昭54.4.