

脊柱諸靱帯骨化の病因に関する臨床的研究

山口大学整形外科教室（指導：服部奨教授）

（愛媛労災病院整形外科）

大 本 秀 行

〔原稿受付：昭和54年10月22日〕

Clinical Studies on Causative Factors of Ossification of the Spinal Ligaments.

HIDEYUKI OMOTO

Ehime Rosai Hospital

Department of Orthopedic Surgery, Yamaguchi University School of medicine.

(Director : Prof. Dr. SUSUMU HATTORI)

One of the important roentgenographic features of ankylosing spondylitis and ankylosing hyperostosis is marked ossification of the spinal ligaments. The pathogenesis of ossification of the ligaments surrounding the spine is little known, and this paper intends to clinically study the causative factors of the ossification. In regard to ankylosing spondylitis (AS), which is known as having genetical background, a genetical study was made of a family with emphasis on HLA-B27.

This family was composed of one female in the first generation, 11 males or females in the second and 20 males or females in the third. A total of five AS cases were discovered, one in the 1st generation, 3 in the second generation and one in the 3rd generation. The 83 year old female of the 1st generation was found to be of HLA-B27, and it was found to be inherited to the second generation in 6 cases, and to the third generation in 3 cases. Shirakura et al proposed a hypothesis that the gene determining predisposition to AS consists of 2 independent pairs of opposite genes, one being euchromosome dominant and closely associated with HLA-B27 gene, while the other is a recessive gene existing on X-Sex chromosome. Obtained below are some results of the family showing application of the hypothesis.

The study suggests that the genes controlling this disease are not limited to the euchro-

Key Words : Ankylosing spondylitis, HLA-B27, Ankylosing hyperostosis, Ossification of posterior longitudinal ligaments, Hahn's groove.

索引語：強直性脊椎炎, HLA-B27, 強直性脊椎骨増殖症, 後縦靱帯骨化, 椎体窩溝.

Present Address : Department of orthopedic surgery, Ehime Rosai hospital, Niihama, Ehime, 792, Japan.

mosome dominant genes in close proximity with HLA-B27 and X-linkage recessive genes, the disease thus seems to be of multigenic nature.

In regard to ankylosing hyperostosis, it was presumed that a causative factor in the ossification of spinal ligaments was Hahn's groove. A study was also made of ankylosing hyperostosis and ossification of the posterior longitudinal ligaments (OPLL). Hahn's groove which has been rarely encountered in post youth ages, was noticeable in 30 out of 48 cases of ankylosing hyperostosis. A population study of Hahn's groove, consisting of 573 cases, was also made for control purposes.

Statistically the difference between ankylosing hyperostosis and the controls was significant ($p < 0.001$ in all ages).

The same frequency of Hahn's groove was obtained in the 62 cases of OPLL. The fact mentioned above leads to Hahn's groove having a causative factor in the ossification of the spinal ligaments.

Therefore it is thought the significance of Hahn's groove, noted in ankylosing hyperostosis, is that vertebral bodies having Hahn's groove suggests a rich blood supply and favors the progression of ossification.

緒 言

後縦靱帯骨化 (OPLL) と前縦靱帯骨化 (OALL) をはじめとして脊柱周囲の諸靱帯骨化の成因は未だ不明であるといわざるをえない。OPLL は、月本⁵⁹⁾の報告以来数多くの報告があり、糖尿病との関連性、弗素説、姿勢との関連性など諸説があるが、定説はなく、その臨床症状が重篤なことも多く成因の究明が急がれている現在である⁵⁶⁾⁶²⁾。OPLL の約 6 割は OALL を主な所見とする ankylosing hyperostosis of the spine (AH) を合併している³⁷⁾³⁸⁾。AH は OALL を主徴とする全身の靱帯の骨化傾向の強い疾患であり、Forestier¹¹⁾らの秀れた業績により一つの独立疾患として認められているが、その成因は不明である³⁾⁴⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁶¹⁾。

この AH ともっとも鑑別すべき疾患である強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS) は、脊柱に主病変をおき、やはり全身の靱帯の骨化傾向の高い疾患である。また遺伝性を持ち原因不明であり、OPLL と同様難病の一つに数えられている¹⁶⁾²⁷⁾³²⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁵¹⁾。

著者は脊柱周囲の諸靱帯骨化の成因を研究しようとして、その代表的な AS と AH について検討することにした。

すでに日整会誌に AS と AH の同一家系内発生例を報告したが³⁴⁾、靱帯の骨化傾向の強いこの 2 疾患に

特異的な所見がみられた。一つは AS と HLA-B27 の相関性であり、もう一つは AH と椎体窩溝の関連性であった。

すなわち、遺伝的要素の高い AS についてはある 1 家系を 3 系にわたって検討し、遺伝学的な方面 (主として HLA) より骨化の素因成因を研究したので報告する。

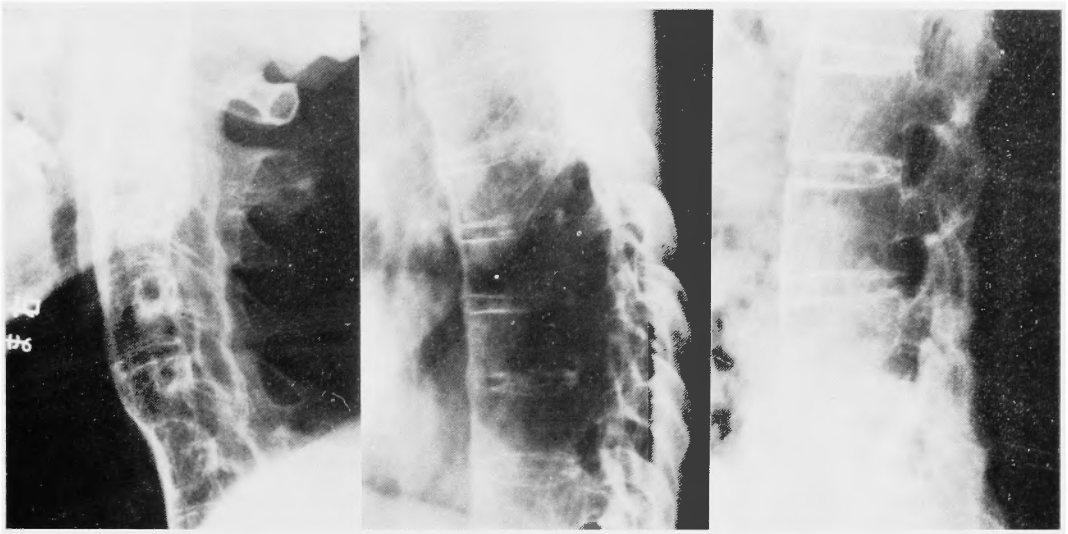
また椎体窩溝は 20 代以降まれであるとされ、しかも生理的な影象としてしか扱われていなかったが、AH の骨化の一成因ではないかと推測し、調査研究した結果、あきらかに AH に多く遺残しており³⁷⁾³⁸⁾、靱帯骨化の重要な一因子であると思われるので考察を加えて報告する。

第 1 章 強直性脊椎炎の遺伝学的検討

第 1 節 目 的

AS は HLA-B27 との関連性において遺伝学的要素が重視されているが²⁹⁾³⁰⁾⁵⁵⁾、いまだに病因と遺伝学的分析も不明である。AS に HLA-B27 が高頻度に見られることは、Brewerton⁶⁾、Caffray⁸⁾、Schlosstein⁴⁸⁾らが相次いで報告し、いずれも 90% 前後の高率であり、本邦においてもほぼ同様である⁴⁹⁾⁵⁸⁾。

HLA 抗原と疾患との関連性については、諸説があるが、現在では疾患感受性遺伝子と HLA 抗原遺伝子



X-ray shows complete acampaia of back bone, osteoporosis, syndesmophye and squaring.

Fig. 1 First case of AS in the family (43 year old male, 2nd generation)

座（例えば HLA-B27）が、密接して存在し、しかも両者に強い連鎖不平衡があるという説が最有力である¹⁷⁻²⁴⁾⁵⁰⁾。数多くの報告は、population study であるが、これは連鎖不平衡が存在するという前提になりたっている。そうであるかどうかは、family study を行った方がより信頼性があるが、調査するのに困難なことが多く、この種の報告は少ない。

著者は、AS ともっとも鑑別を要する AH の両疾患を一家系にもつ貴重な経験をえたので、3系にわたって AS に対する HLA-B27 の関連性を遺伝学的に検討し、その意義について述べる³³⁾³⁶⁾。

第2節 方法および対象

AS の発端者は43才男性（第2系5男）である（Fig. 1）。このM家系は、第1系女性1人、第2系11人、第3系20人の32人で構成されている。可及的に直接検診をおこない、X線撮影を全脊柱、仙腸関節、骨盤に施行し、HLA の typing もおこないえたのは、第1系1例、第2系10例、第3系12例の計23例であった。

AS は、Rome および New York で定められた診断基準³¹⁾を参考に、HLA-B27 を加味して診断し、AH は Forestier のいう各 stage にならったが、stage II, III を採用した。

HLA の typing は、microlym phocyte cytotoxicity test でおこない、A, B locus の haplotype を調べた。第1系男性はすでに死去していたが検索した第1

系と第2系より、その haplotype は推測できた。

第3節 結果

AS は第1系1例、第2系3例、第3系1例の計5例であった。X線所見は、仙腸関節において女性 AS 例が部分強直、2系の3例は完全強直、3系の1例は所見に乏しかった。脊椎は、完全強直2例、部分的強直1例、女性例は squaring がある程度で bamboo-spine は呈さず、第3系 AS 例は正常と思えた。椎間関節は脊柱の骨化形態に応じ、完全強直、癒合、狭小を示したが第3系 AS 例は正常であった。OPLL は1例に認めた。

AH は、第2系にのみ5例（男性1例、女性4例）に認めいづれも典型的なX線所見を呈し、OPLL を全例（頸椎全例、胸椎2例、腰椎1例）に認め hyperostotic type⁶⁰⁾であった。3例は無症状であるが、他の2例は脊髄症状を呈していた（Fig. 2）。

脊柱骨盤周囲の諸靱帯骨化は Table 1 のごとく AS, AH に共通してみられ、椎体窩溝を AS 1例、AH 全例に認めたのは興味深い。HLA の検索では、第1系女性83才（AS）が A11-B27 の haplotype をもっており、第2系の男性3例、女性3例にも同様 HLA-B27 を認めたが、AS と診断したのは男性3例で3例の女性は AH であった。第3系における HLA-B27 保有者は男性3例であったが、AS 診断例は1例のみであった。AH では、4例に A10-BW40 の同

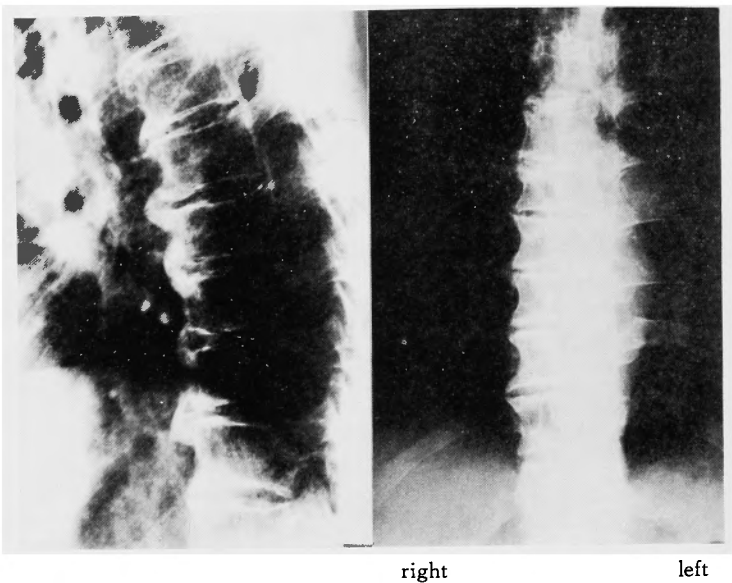


Fig. 2 An AH case (t61 year old female, 2nd⁷ generation)
Lateral view : OALL(+), OPLL(+), Hahn's groove(+)
A-P view : Ossifications around the spine are the most characteristics findings of AH.

Table 1. Ossification of ligament

	AH	AS
Around back bone		
Anterior longitudinal ligament	5 cases	1 case
Posterior longitudinal ligament	5	2
Yellow ligament	1	2
Interspinous ligament	1	1
Supra-spinous ligament	1	1
Around pelvis		
Ilio-lumbar ligament	3	4
Lig. sacrotuberale	2	0
Sacrospinous ligament	1	0
Anterior sacroiliac ligament	0	2

じ haplotype がみられた (Fig. 3).

第4節 小 括

AS の遺伝学的解釈には諸説があるが、もっとも興味をひくことは男性に多く発症し女性に少ないということである。

Hersh¹⁵⁾ らは AS の50家族を分析し常染色体優性遺伝だとしたが、浸透率にその説の矛盾がある。この疾患は一对の対立遺伝子で説明できるものではなく、Emery¹⁰⁾, Linden²⁶⁾ らのように multigenic な支配によると考えた方が良いであろう。

HLA-B27 が第6染色体上にあり、また AS と HLA-B27 の相関性が認められるということは、常染

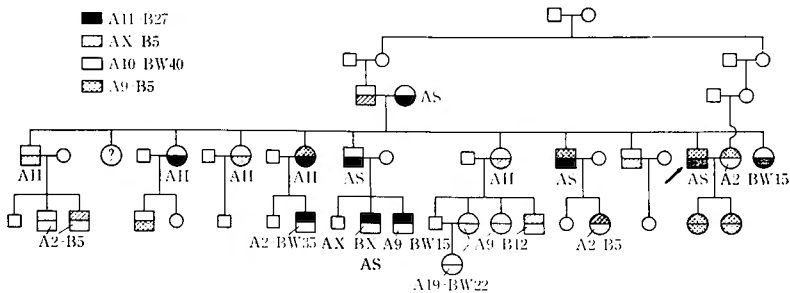


Fig. 3 HLA in M-family

Table 2. Conditions for outbrea of AS (according to Shirakura et al.)

Euchromosome dominant gene (HLA-B 27)	Represented by “+” (Example: $\underline{XY}^+$)
Recessive gene on X-chromosome	Represented by “ $\underline{X}$ ” (Example: $\underline{XY}$)
Positively ill (outbreak) only in the case of $\underline{XX}^+$ and $\underline{XY}^+$	

染色体優性遺伝子がこの疾患の発症に関与していることである。

AS の家系においても、著者の調査したM家系でも HLA-B27 の相関性は認められる。M家系では HLA-B27 陽性例が第2系に6例あったが、AS と診断した症例はX線所見、他覚的所見より男性3例のみであった。すなわち、常染色体優性遺伝では説明がつかず、どちらかという伴性劣性遺伝といった方が近いかもしれないが遺伝型式は不明である。Linden²⁶⁾ はY染色体上にはこの疾患に関連するものはないと述べている。

白倉⁵²⁾⁵³⁾らは、AS の遺伝様式を考えて一つの仮説をたてている。その仮説は、「AS の発症を支配する遺伝子は、独立した2対の対立遺伝子からなり、一方はHLA-B27 遺伝子に密接した常染色体優性遺伝子であり、もう一つはX性染色体上にある劣性遺伝子である」という説である。

すなわち、性染色体の男性はXY、女性はXXであり、X連関劣性遺伝子を太字のXで表わし、HLA-B27 陽性を性染色体の右肩にXY⁺, XY⁺のように表記する。そしてXX⁺, XY⁺のみがASを発症とする。要するに、X連関劣性遺伝子をもってしかもHLA-B27 があれば発症するのである。よってXY⁻, XY⁺, XX⁻, XX⁺, XX⁻, XX⁺は素因をもっているが発症はしない。XY⁻, XX⁻は素因すらもないことになる (Table 2)。

この仮説によると、のちに述べる説明困難の家系もあるが、今回調査したM家系では比較的理解が容易である。第3章でその仮説にそってM家系の症例を考察する。

第2章 Ankylosing Hyperostosis と椎体窩溝との関連性

第1節 目的

Ankylosing Hyperostosis (AH) は日整会学術用語委員会で強直性脊椎骨増殖症と訳されているが、脊椎

のみならず全身の靱帯の骨化傾向が強く、OPLLをも合併することが多く注目されている。AH について前世紀より諸々の報告があるが、Forestier らが形態学的かつ病理学的特徴を詳細に報告し一つの独立疾患として認められるにいたっている⁵⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。

著者は第1章でASとAHの同一家系内発生例を報告したが、この調査をおこなった時に非常に興味深いことに気づいた。すなわち幼児には高頻度に存在するが、20代以降ではまれであるとされている椎体窩溝をAHの全症例にみたことである。もしこの椎体窩溝が靱帯骨化を主病変とするAHに関連深いものであるとすると、OALL, OPLLの成因の解明の助けとなるかもしれないと考えたのでAHと椎体窩溝についてpopulation studyをおこない、文献的考察を加えて報告する。

第2節 方法および結果

1. 健常人の椎体窩溝

椎体窩溝については、東²⁾による詳細な報告があるがそれ以後の研究は殆んどない。椎体窩溝は幼児では高頻度に観察されるが、25才以上では5%以下のまれなものとされている。

しかし、この頻度の点ではかなりの誤解があると思われる。著者は、8才より88才までの健常人男性297

Table 3. Frequency of Hahn's groove in normal person

age	No. of cases	Hahn's groove(+)	Frequency (%)
~19	52	32	61.5%
20~29	66	16	24.2
30~39	71	19	26.8
40~49	84	13	15.5
50~59	79	12	15.2
60~69	66	6	9.1
70~79	121	3	2.5
80~	34	1	2.9
	573		

人, 女性276人, 計573人を調査した。表3のように19才以下では61.5%と高頻度にみられ20代になると20%台に激減するが, 東の報告の5%以下のまれなものではない。40~50代では15%前後となり, 70代でも2.5%に椎体窩溝はみられるものである (Table 3)。

椎体窩溝の遺残部位は第3胸椎より第1腰椎まで分

布しており第9,10胸椎に最も多くみられる (Fig. 4)。1脊柱に1椎体から6椎体まで遺残していたが, 女性では多椎体にわたることが多い。後述するAHの椎体窩溝と比較すると, 健常例では1~2椎体のものが多く多椎体にみられるものは少ない。AHの椎体窩溝は溝状の線は硬化しているものが多く, 健常人例は硬

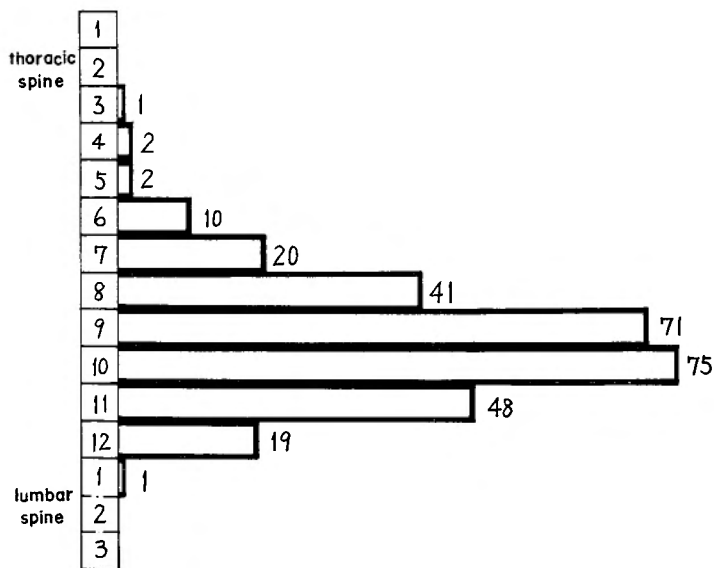
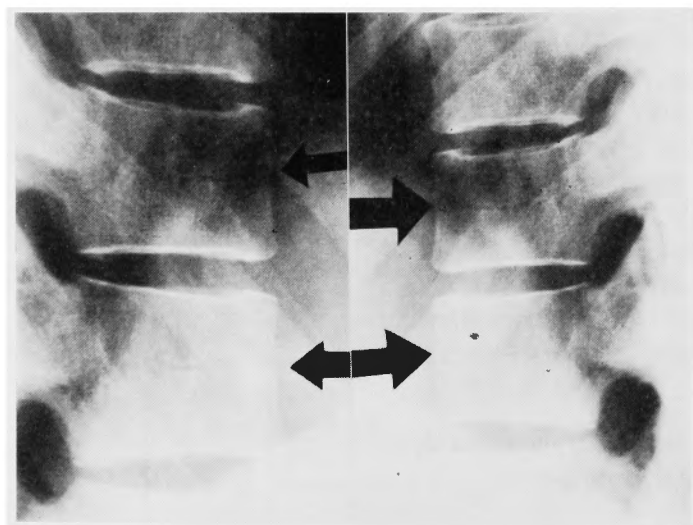


Fig. 4 number of the vertebral body with Hahn's groove (573 cases, normal person)



29 year old female

35 year old male

Fig. 5 Hahn's groove in normal person

Table 4. Ankylosing hyperostosis and Hahn's groove in a home for the aged.

	number of cases			OPLL	Hahn's groove		frequency of Hahn's groove (%)
	total	male	female		(-)	(+)	
SP	83	27	56	0	79	4	4.8
AH	17	10	7	1	6	11	64.7
total	100	37	63	1	85	15	
65~88 years					$\chi^2 = 39.69$		
mean age : 77 years					$p < 0.001$		

Table 5. Frequency of Hahn's groove in AH

Statistically the difference between AH and the controls (Table 3) was significant. ($P < 0.001$ in all ages)

age	No. of cases	Hahn's groove		%	
		(-)	(+)		
40~49	7	2	5	71.4	$X^2 = 12.64$ $P < 0.001$
50~59	10	4	6	60.0	$X^2 = 11.14$ $P < 0.001$
60~69	12	2	10	83.3	$X^2 = 33.74$ $P < 0.001$
70~79	17	8	9	52.9	$X^2 = 46.37$ $P < 0.001$
80~	2	2	0	0	
計	48	18	30	62.5	

化がほとんどなく透亮像としてみられるものが多かった (Fig. 5).

30~50代の椎体窩溝遺残椎体は15~26%であったが、女性に多くみられる傾向がある。

2. 疫学的調査³⁵⁾ (AH と椎体窩溝)

AH の診断基準がはっきりと定まってない現在、この疾患の疫学上の調査研究は少ないが、さほどまれな疾患とは思われない。

某老人ホームの160人のうち100人を無作為に抽出し、頸・胸・腰椎、仙腸関節、骨盤のX線撮影を施行し調査検討した。症例は65才より89才までの老人であり、平均年齢77才、男性37例、女性63例である。

その結果は、変形性脊椎症 (SP) 83例、AH 17例で平均年齢は前後者ともに77才で差はみられない。椎体窩溝を認めたのは、SP 83例中4例4.8%であり、これらの症例は osteoporosis が高度であった。AH では、17例中11例64.7%に椎体窩溝の遺残があり、明らかに高頻度で AH と SP において有意差を認めた (Table 4)。

OPLL は C_1-C_3 の連続型を1例に認めたが stage III の AH であった。棘間・棘上靱帯の骨化は SP にも存在したが、AH の骨化形態は kissing spine 様の高度なものが多くみられた。

3. AH の椎体窩溝^{37/38)}

AH の調査対象例は、頸・胸・腰椎の全脊柱のX線写真の整っている48症例のみを対象とした。40才より84才までの男性28例、女性20例で平均年齢64.2才であった (Table 5)。

AH 48例中30例 (男性16例、女性14例) 62.5%に椎体窩溝の遺残を認めた。椎体窩溝の項で述べたように、窩溝は硬化像を呈すもの、多椎体にわたるものが多かった。一椎体のみにみられるのは少なかったが、椎体窩溝の遺残椎体数による前縦靱帯の骨化形態には特異的な所見がみられなかった。

OPLL は12症例25%に認めた。そのうち頸椎 OPLL 11例、胸椎 OPLL を5例に認めたが椎体窩溝は前者に4例36%、後者に4例80%と遺残がみられ、胸椎 OPLL は全例女性であった。

Table 6-1. Frequency of Hahn's groove in OPLL cases

age	number of cases	Hahn's groove (+)	Frequency (%)
38~39	2	1	50.0
40~49	17	8	47.1
50~59	25	15	60.0
60~69	14	6	42.9
70~76	4	3	75.0
	62	33	53.2

4. OPLL と椎体窩溝

山口大学と愛媛労災病院における OPLL は男性102例，女性50例の計152例である。椎体窩溝と OPLL，脊柱疾患との関連性をみるために頸・胸・腰椎の全脊柱の X線写真が整っている62症例を調査対象とした。男性38例，女性24例の38才より76才までの症例で平均年齢は55才である。

OPLL 62例中椎体窩溝は33例53.2%に遺残しており，健常人の同世代と比較すると $\chi^2=61.15$ で危険率 0.001以下で有意差を認めた (Table 6-1)。好発部位は健常人とはほぼ同様であったが，椎体の前中部に位置して硬化を伴うものが多かった。

OPLL を脊柱の部位別にして椎体窩溝の頻度をみると，頸椎のみ骨化例では41例中19例 46.3%，頸・胸・腰椎合併例では16例中11例 68.8%，胸椎のみの OPLL は5例中3例に窩溝の遺残がみられた。多椎体にわたる骨化症例に椎体窩溝を多くみる傾向がある

(Table 6-2)

OPLL を OALL の合併の有無で検索すると SP (OALL なし) は23例でありそのうち30.4%に，AH は39例中26例66.7%に椎体窩溝を認めた (Table 6-3)。

OPLL を伴う AH は，AH と椎体窩溝の項で報告した62.5%を少しうわまわる頻度であり，SP でも健常人に比較すると多くみる。

すなわち，椎体窩溝は OPLL，OALL の症例において高頻度に認められ，特に OPLL を合併している AH で著明である。

第3節 小括および考察

老人ホームでの疫学的調査は前述したように，AH は17%，OPLL は1%でこの頻度は諸家の報告と一致する⁵⁷⁾このうち椎体窩溝がみられたのは AH では64.7%に，SP では4.8%であり，明らかに AH に有意の差をもって遺残している ($\chi^2=39.69$, $P<0.001$)。

当院における AH 48例中30例，62.5%に椎体窩溝の遺残があり，老人ホーム例の頻度とほぼ同率を示す。興味あることは，その AH の OALL の部位と椎体窩溝の遺残部位がほとんど一致していることである (Fig. 6)。諸家の報告にみるように，OALL の好発部位は T₇~L₁ であるが，椎体窩溝の遺残も同部位に好発しており，OALL が高度にみられる部位に椎体窩溝が明確に写しだされていることである (T₉-T₁₂)。いずれの世代も健常人と比較して χ^2 検定で統計的処理を行うと表5のように明らかに有意の差を認めた (すべて $p<0.001$)。

OPLL においても同様の結果がみられる (Fig. 7)。

Table 6-2. frequency of Hahn's groove in level of OPLL.

level of OPLL	number of cases	Hahn's groove (+)	frequency (%)
cervical spine alone	41	19	46.3
cervical+thoracic +lumber spine	16	11	68.8
thoracic spine alone	5	3	60.0

Table 6-3. Hahn's groove in OPLL cases

OPLL	number of cases	Hahn's groove (+)	Frequency (%)
AH	39	26	66.7
SP	23	7	30.4

すなわち、OPLL は AH に合併することが多いことから必然的に椎体窩溝との関連性もうまれる。OALL を伴わない OPLL 例は窩溝の遺残頻度が低いが健康人よりは少し多くみられ、OALL を伴う症例 (AH) では66.7%と椎体窩溝の遺残頻度は高い ($P<0.001$)。

胸椎 OPLL は女性に多くみられるが、椎体窩溝の

点より検討する。胸椎 OPLL 21例中16例76.2%が AH で OALL を伴っており、女性が14例66.7%を占めていて、胸椎 OPLL は AH の女性に多く認められる。

胸椎 OPLL とその椎体窩溝の好発部位をみると、骨化は第6胸椎に、椎体窩溝は第9胸椎に好発部位の山がある。健康人や OPLL 全般における椎体窩溝の

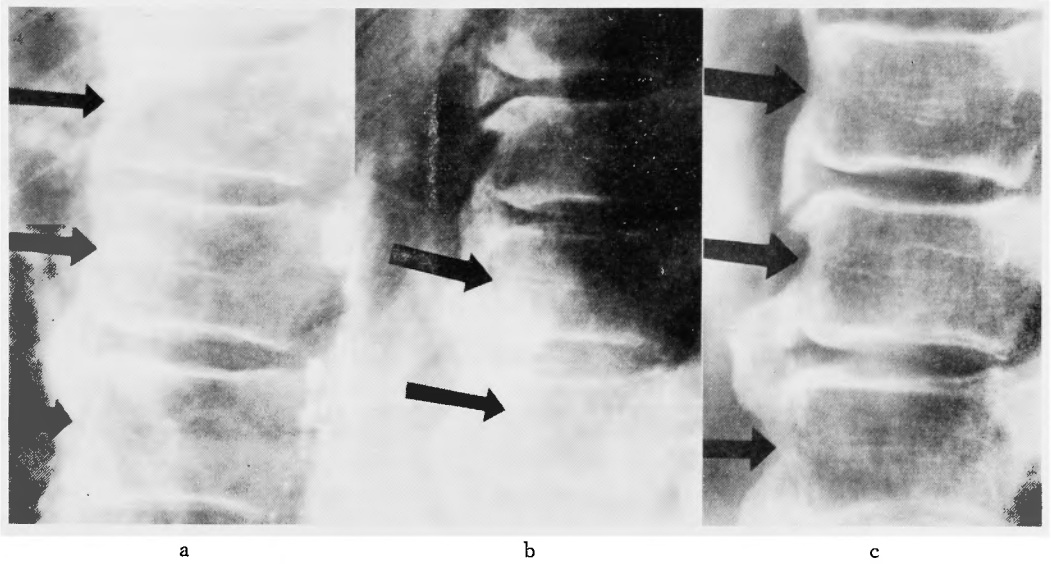


Fig. 6-1 Hahn's groove are found at the level where OALL is evident.

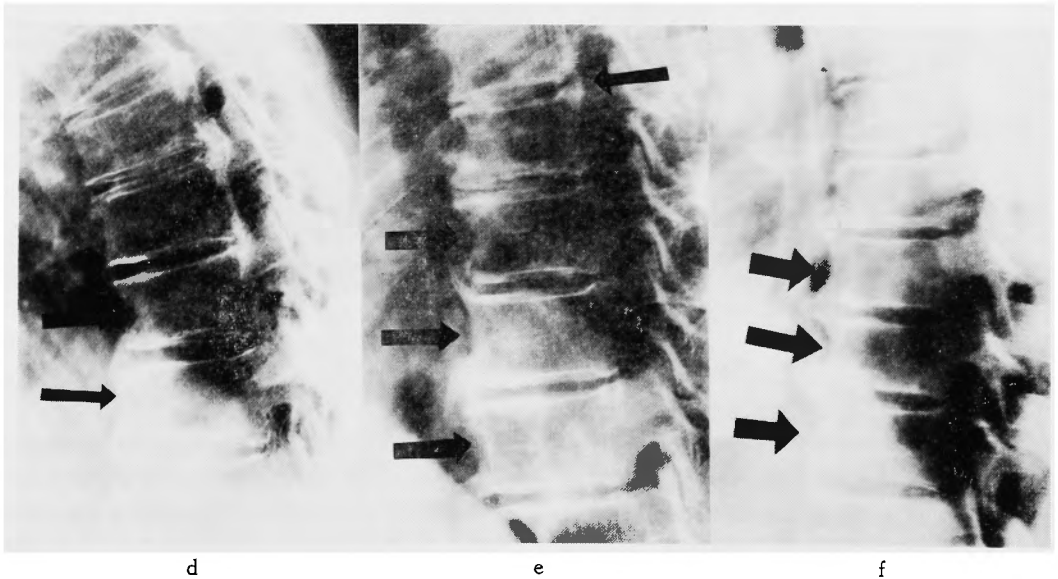


Fig. 6-2 OPLL in d and e

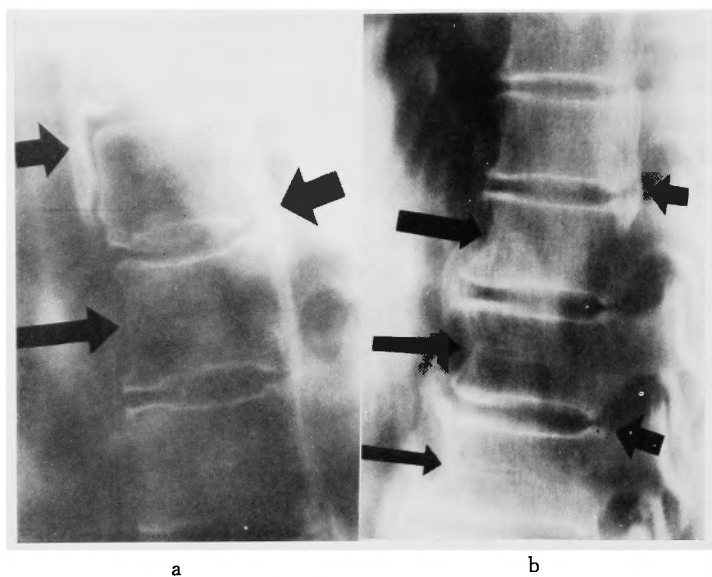


Fig. 7-1 Hahn's grooves are seen in cases of OPLL

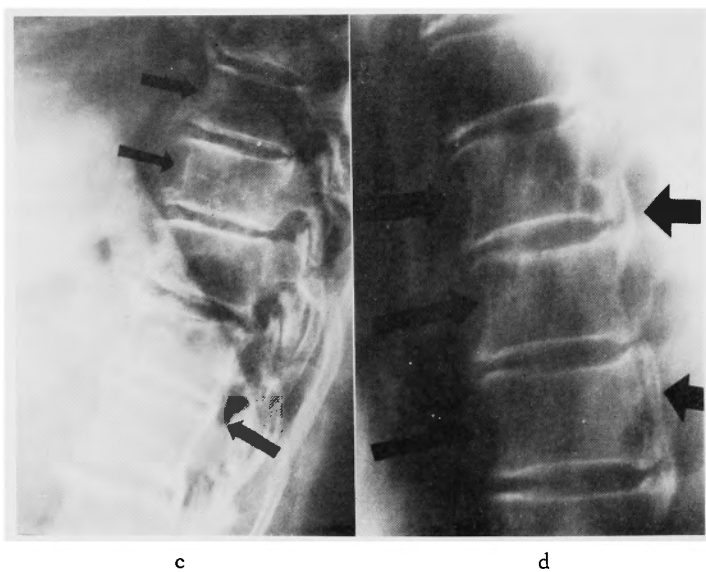


Fig. 7-2 Hahn's grooves in cases of OPLL

部位と胸椎 OPLL 例の部位を比較すると胸椎 OPLL 例では、第9胸椎より上位の骨化に近い部位にみられる傾向がある (Fig. 8)。また女性では、多椎体かつ上位でしかも高頻度 (71.4%) に遺残している。すなわち女性胸椎 OPLL と椎体窩溝の関連性は高度に認められる。

更に椎体窩溝で興味深いことは、健康人では60才以降においてほとんど男女差がみられないが、60才より若年者では女性に多くみられることである。特に胸椎 OPLL の好発年齢である40~70才までをみると、3.7倍程女性に多く椎体窩溝が存在している (Fig. 9)。

このように AH の女性には胸椎 OPLL をおこさ

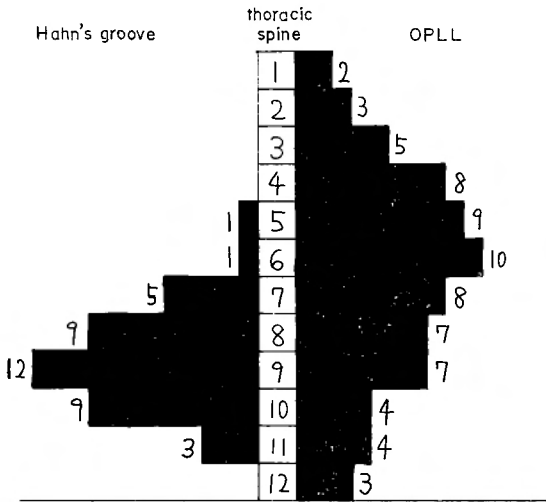


Fig. 8 Hahn's groove in OPLL (Thoracic level)

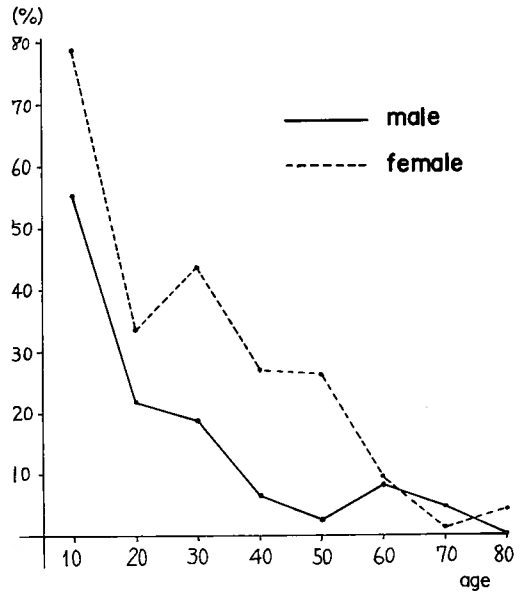


Fig. 9 frequency of Hahn's groove in normal person

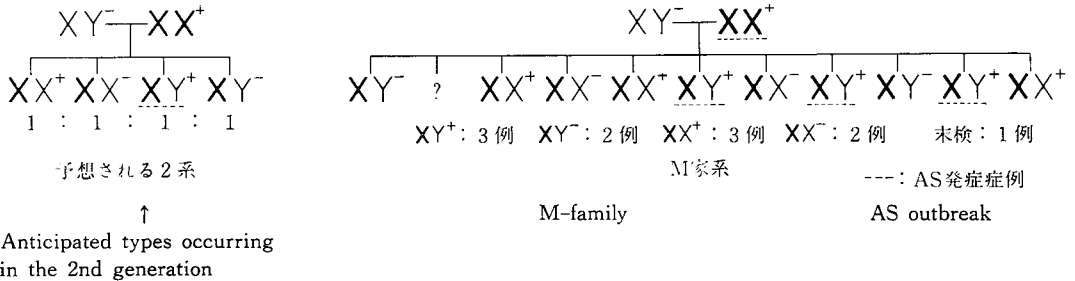


Fig. 10 The ratio with M-family is 3 : 2 : 3 : 2 being roughly the same as the anticipated ratio of 1 : 1 : 1 : 1.

せる椎体窩溝などの何かの素因があるように推測されるが、一元論的にはもちろん断定できない。

以上述べてきたように、椎体窩溝の遺残と AH の OALL, OPLL とは非常に関連性があり、何らかの機転がはたらいて骨化と関係していると考えざるをえない。

第3章 総括ならびに考察

脊柱諸靱帯骨化の成因をみるためには、遺伝学的に研究することも必要でありその要素の高い AS について、3系にわたってM家系の調査を施行し AS の遺伝学的検索を行い第1章で報告した。

また脊柱諸靱帯骨化の代表的な疾患である AH において、20代以降まれであるとされていた椎体窩溝が骨化の一成因となっていると考え調査研究した結果、AH において有意の差をもって椎体窩溝が観察され第2章で報告した。

これらの2疾患について更に詳しく考察を加える。

1. 強直性脊椎炎

M家系に HLA の typing を施行し、第1系の女性 AS 例が A11-B27 の haplotype をもっており、第2系に6例、第3系に3例同じ haplotype をみた。第2系の HLA-B27 陽性者は男性3例、女性3例で男性にのみ AS が発症し、女性は3例とも AS ではなく

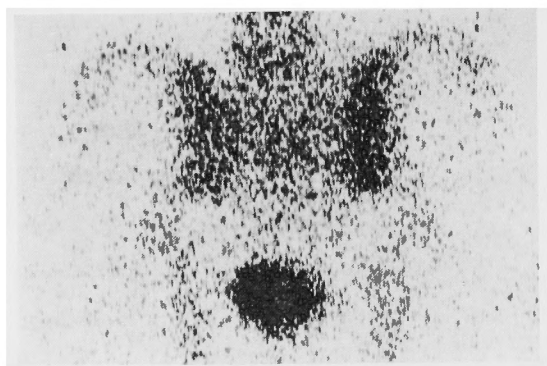


Fig. 11 AS 23 year old male in the third generation. Bone scintigram indicates marked accumulation of RI in bilateral sacroiliac joints.

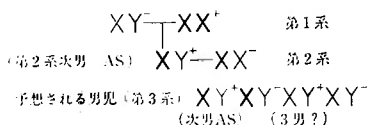


Fig. 12 The second son in the third generation has XY^+ . The third son having XY^+

AH であった。

これを白倉らの仮説でみると、第1系男性は XY^- 、女性は XX^+ で、第2系は Fig. 10 のようになる。第2系の男性は、 XY^+ 、 XY^- の2つの型で表わされ、HLA-B27 陽性の男性はすべて発症し、陰性のものは発症しないことになる。女性は、 XX^+ 、 XX^- の型で表わされ、HLA-B27 陽性でも陰性でも発症の条件は満たされず、保因者ではあるが AS には罹患しないことになる。M家系の第2系はこれで説明された (Fig. 10)。

第3系において、第2系53才 AS 例の次男と三男が A11-B27 の haplotype をもっている。三男19才は症状がまったくない。次男23才は、中学生の頃より頑固な腰部痛があり他医で椎間板ヘルニアと診断されたこともある。仙腸関節の圧痛が著明であり Mennel's sign は陽性である。X線所見では、脊柱、仙腸関節にほとんど著明な変化をみないが、 ^{99m}Tc -ヒロリン酸による骨スキャンニングにより、RI の著明な集積を両仙腸関節に認めた (Fig. 11)。またフェニールブタゾン投与により著効があり AS と診断した。

すなわち次男が XY^+ 、三男が XY^+ か、いまだ発症しない XY^+ かもしれない。

この父親 (第2系53才) の配偶者が B27 をもって

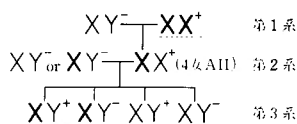


Fig. 13 The second son, 30 year old in the third generation, is presumed to have XY^+

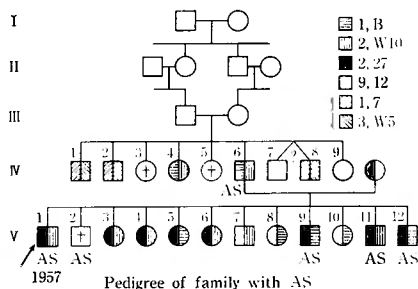


Fig. 14 Family reported on by Linden (Lancet, 1. 520, 1975)

.....which cannot be explained by the hypothesis of Shirakura et al.

いることは、きわめてまれなので省略すると、父親は XY^+ であり、配偶者は XX^- 、 XX^- 、 XX^- が考えられる。 XX^- であると HLA-B27 陽性の男児はすべて発症することになり不適当で、また XX^- であるならば AS は発症しないこととなり、結局配偶者は XX^- となる。よって前述した結果と合致する (Fig. 12)。

三男を XY^+ であるとするとなんが trigger point となって発症するかもしれないが、発症好発年齢に達していると思われる長男27才が問診により正常と診断できた。よって XY^+ の保因者であると考え AS とは診断していないが30才すぎまで経過観察は必要であろう。

第2系55才女性 AH 例の次男30才は、HLA-B27 陽生であるが症状はまったくない。母親は XX^+ であり、父親は XY^- 、 XY^- が考えられるが、男児はどちらにしても XY^+ 、または XY^+ の2つである。発症好発年齢に達していることから、保因者としての XY^+ がより考えられ AS と診断していない (Fig. 13)。

以上のように白倉らの仮説は諸説に比べると充分妥当性がある。この仮説を立証するには HLA-B-27 陰性例の AS の祖先を調べ組み替えのおこっていること

を立証すれば良いが、疾患自体がまれであり、家系調査が困難であることからいまだに証明されていない。

もっともこの仮説では、まったく説明のできない家系もみられる。Linden²⁶⁾の報告にみるように、母親が HLA-B27 陽性で健康、父親が陰性で AS、その次の代の HLA-B27 陽性の女性は全例正常であり、男性の陽性例は全例 AS である (Fig. 14)。母親と父親の HLA の型が入れかわっていれば簡単に説明できるが、そうではないので白倉らの仮説では説明できない。すなわち、第 2 系の男性は XY^+ , XY^- , 女性は XX^+ , XX^- がもっとも考えられることにより、第 1 系は XY^+ , XX^- となる。しかし、実際には父親は HLA-B27 陰性であり母親は陽性である。そこでまず第 1 系から検討し分析すると、母親は XX^+ または XX^+ であり、父親は先代で cross over があったと考え $XY^{\ominus}$ (HLA-B27 は陰性であるが、AS の疾患感受性遺伝子をもっているとして $\ominus$ と記号する) となる。

そうすると第 1 系の女性が XX^+ の場合、第 2 系の男性は XY^+ , $XY^{\ominus}$, XY^+ , $XY^{\ominus}$, 女性は XX^+ , $XX^{\ominus}$, XX^+ , $XX^{\ominus}$ となり発症するのは、 XY^+ , $XY^{\ominus}$, XX^+ , $XX^{\ominus}$ であり、第 2 系における男性 AS: 女性 AS 健康男性: 健康女性の比率は 1:1:1:1 となる。しかし Linden の報告例は 5:0:1:6 であり、これは推計学上無視できる。

第 1 系母親が XX^+ の場合では、第 2 系男性は XY^+ , $XY^{\ominus}$ となりどちらにしても AS は発症しえないこととなる。

すなわち白倉らの説では説明できない。

McDevitt²⁸⁾ は HLA と疾患の相関性が完全でない理由として次のことを挙げている。①環境因子がちがうこと、②必ずしも同じ疾患ではないこと (例えば AS と AH を混同する)、③他の遺伝子が関与していること、④疾患感受性遺伝子と近接する HLA の間に組みかえが起こり、必ずしも同じ HLA と連鎖しないことを理由としている。

AS の女性例は、男性にくらべて頻度が少なくまた臨床的経過が比較的緩徐であり、脊柱の形態も男性 AS のように典型的ではないことが多いこと¹³⁾⁴³⁾からも、女性に対して何らかの抑制因子が働くのではないかと推測される。

著者は常染色体優性遺伝子と X 性染色体上にある劣性遺伝子の 2 つの gene に加えて、ひきがねとなる環境因子 (たとえばある感染症にかかるか) と、Ir-gene に対し抑制する因子などが関与しているのでは

ないかと思う。

いずれにしても、2 つの gene だけで説明できるようなものではなく、multigene なものであらうと思われる。この問題はこれからの研究課題であらう。

AH の HLA は、population study の報告 (特に OPLL) では相関関係があまりないとされている。しかし、family study をおこなうと asthma と同じように特定の haplotype では AH が発症しやすいというようなことが判明するかもしれない。またこれは AS と AH の両疾患に云えることだが D-locus の研究がすすめばもっとはっきりしたことがわかるであらう。この問題もこれからの課題である。

2. 靱帯骨化における椎体窩溝の意義

椎体窩溝は幼若者の脊柱側面 X 線像で、その前面中央の窩状または溝状の切れ込み像であり、10 才頃までには胸腰椎移行部の側面 X 線像で椎体中央を横走する透亮像となる²⁵⁾。

この椎体窩溝は 20 代をすぎると 5% 以下でまれであるとされていたが、前述したように 20 代では 24.2%、70 代でも 2.5% に認められ、成書にあるようにまれなものではない。

このような結果を得たことについて、①優秀な X 線撮影装置が出現し細かい部位まで観察できるようになったこと、②先達の研究者のいうように椎体骨端核の化骨時期に一致して自然に消失し、20 代をすぎるとまれであると信じられてきたこと、③疾患との関連性がありなく、生理的なものと考えられ注目されなかったこと、④ OPLL が戦前から存在し現在と同頻度であったのに気づかれなかったことと同じようなことが、椎体窩溝のこの調査結果にもいえるのではないだろうか。

この椎体窩溝は、日常診療中注意深く X 線像を読影すると AH によくみられることは明らかであり、Forestier¹¹⁾, Resnick⁴⁴⁾, 青池¹⁾らの文献においても彼らは指摘していないが、椎体窩溝が多く散見される。Hahn, Hanson, 東²⁾らが詳細にこの窩溝について報告し、東が椎体窩溝と命名した (Hahn's groove, Hahnsche Grube)。

東によると、椎体窩溝は乳幼児において著明にみられるが、14~15 才以後すなわち椎体骨端核の化骨時期に一致して窩溝は消失し、25 才以上のものにこの影像をみることはまれである。椎体窩溝の組織学的検索によると前縦靱帯の直下に静脈があり、靱帯は骨髓細胞の密集する骨髓に接している。また窩溝部には骨質が

なく、静脈および骨髄組織よりなる軟骨組織が充満しており、骨梁はない。境界は大きな骨梁で境されている。この窩溝は、椎体内部に新生された血球を体外に搬出するある種の血管であり、成長のさかなない胎児より思春期においてこの椎体窩溝が発達するのは当然である。

時に40才以後でも椎体窩溝を認めることがあり、その椎体の検索においても、椎体窩溝は一層の内皮細胞よりなる静脈管であり内椎骨静脈叢と外椎骨静脈叢を連絡している。またこの椎体の骨髄は一般に血行に富んでいると報告している。

東らの報告後約50年間、椎体窩溝に関する研究がほとんどなされていなかったが、V. R. Herlbauer¹⁴⁾ (1977) は、椎体窩溝について、窩溝の存在する程度は骨内血液循環の一つの指標であるとしている。

この椎体窩溝が脊柱周囲靱帯の骨化に関連しているのは明白であるが、OALL、OPLL の成因については諸々の説や推測がなされている。

佐々木⁴⁷⁾らは OPLL の剖検所見より本症の発生には周辺血管結合組織などの関与が大きいと報告しており、Smukler⁵⁴⁾ は、前縦靱帯の骨化が進行しやすいのはその靱帯が結合組織性の血行に富む組織であるからとしている。

以上のことから推察すると、椎体窩溝遺残椎体は血行が健康椎体より大であり、このことより前縦靱帯または後縦靱帯の骨化がより一層おこりやすいのではないかと考えられる。椎体窩溝と脊柱周囲諸靱帯骨化との関連性は、不規則かつ著明な窩溝像を呈す Scheuermann's disease が AH 様骨化をきたすことによってもうづつけられているように思える⁷⁾。すなわち、AH は50才以上によくみる疾患であるが比較的に30才前後の若年者にみることもある。これらは、Scheuermann's disease (少年期脊柱後彎症) のような Predisposing condition をもっているからではないかと考える。というのは、Scheuermann's disease の椎体窩溝は不規則かつ著明であり²⁾、また往々にして椎体前縁に AH 様の帯状の骨化像を呈すことがあるからである。この点でも椎体窩溝が、何らかの骨化機転を促進させているのではないかと推測する。

OPLL 症例に対して観血的治療をおこなう機会が多くなってきているが、AH、OPLL の靱帯骨化症例と非骨化症例の脊椎への手術の際、あきらかに骨化症例が術中出血大であるという経験からも、上述のことやうなづけるのではないだろうか。

また、椎体窩溝は椎体に大なる穴を有することにより構築上その椎体に脆弱性をもたらすと考えられ、それを代償するためにも生理的に周辺の靱帯骨化をおこしやすいとも考えられる。

以上のことより、著者は椎体窩溝と脊柱周囲諸靱帯骨化との関連性を調査研究した結果、何らかの骨化促進機転や骨化素因と椎体窩溝が関連しており、椎体窩溝の遺残する脊柱は血行が大であり、構築上の問題からも骨化をおこしやすいのではないかと考えている。

結 語

1. AS の遺伝学的検討をおこない、この疾患を支配している因子は、HLA-B27 に近接する常染色体優性遺伝子と、X連鎖劣性遺伝子の他にもあり、multigenic なものと思われた。AH においても haplotype の遺伝があるかもしれないと推測している。

2. 椎体窩溝は、25才をすぎるとまれであるとされてきたが、573人の健康人を調査し、さほどまれではない頻度の数値を示した。

3. AH において、椎体窩溝は約60%に認められ健康人の窩溝頻度と比較して、各年代とも有意の差をみた。

4. AH の OALL の部位と椎体窩溝の遺残部位は、胸椎において著しく一致しており靱帯骨化の重要な一因子となっていると考える。

特に OPLL を伴う AH 例では椎体窩溝の遺残が著明にみられた。

5. 胸椎 OPLL が AH の女性に多くみられ、椎体窩溝の点より検討した。

6. AH と椎体窩溝の関連性は明白であり、その意義について、椎体窩溝の遺残する脊柱は血行が大であり、かつ構築上の問題からも骨化をおこしやすいのではないかと考えている。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なご指導とご校閲をいただいた、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 HLA の測定にあたり格別の援助をいただいた東京大学輸血部十字猛夫先生に深謝します。また、愛媛労災病院整形外科森脇宣充前部長の御教示とそのほか各位のご協力に感謝いたします。なお本研究は労働福祉事業団昭和52年度53年度特別研究援助費の助成をうけ感謝いたします。

(本論文の要旨は第50回、51回、52回日本整形外科学会総会で報告した。)

文 献

- 1) 青池勇雄: Forestier 病の古いレ線写真. 臨整外,

- 7: 417-418, 1972.
- 2) 東陽一: 幼若者脊椎ノレ線側面像ニ現ハルル椎体窩溝ニ就テ. 日整会誌, 4: 257-276, 1929.
- 3) Ball J: Enthesopathy of Rheumatoid and Ankylosing Spondylitis. Ann Rheum Dis 30: 213-223, 1971.
- 4) Beardwell A: Familial Ankylosing Vertebral Hyperostosis with Tylosis. Ann Rheum Dis 23: 518-523, 1969.
- 5) Berens DL: Roentgen Features of Ankylosing Spondylitis. Clin Orthop 74: 20-33, 1971.
- 6) Brewerton DA: Ankylosing Spondylitis and HL-A 27. Lancet 28: 904, 1973.
- 7) Butler BW: Spontaneous Anterior Fusion of Vertebral Bodies. J Bone and Joint Surg 53-B: 230-235, 1971.
- 8) Caffrey MFP: Human Lymphocyte Antigen Association in Ankylosing Spondylitis. Nature 242: 121, 1973.
- 9) Cruickshank B: Pathology of Ankylosing Spondylitis. Clin Orthop 74: 43-58, 1971.
- 10) Emery AEH et al: Genetics of Ankylosing Spondylitis. J Med Genet 4: 239-244, 1967.
- 11) Forestier J, et al: Ankylosing Hyperostosis of the Spine. Clin Orthop 74: 65-83, 1971.
- 12) Harris J: Ankylosing Spondylitis—Clinical and Radiological Features—. Ann Rheum Dis 33: 210-215, 1974.
- 13) Hart FD, et al: Ankylosing Spondylitis in Women. Ann Rheum Dis 18: 15-23, 1959.
- 14) Herlbauer VR: Die prognostische Bedeutung röntgenologisch nachweisbarer Hahnsher Spalten in Rahmen der Wirbelsäulenpathologie. Bertr Orthop u Traumatol 24: 396-403, 1977.
- 15) Hersh AH, et al: Hereditary in Ankylosing Spondylitis. Ann J Human Genet 2: 391-408, 1950.
- 16) Hussey HH: Ankylosing Spondylitis. JAMA 224. 5: 729-732, 1973.
- 17) 板倉克明, 他: ヒトの組織適合抗原 (HL-A) と疾患感受性. 医学のあゆみ 87: 563-569, 1973.
- 18) 板倉克明: HL-A 抗原系研究の進歩(2)—HL-A と疾病—. 医学のあゆみ 91: 637-642, 1974.
- 19) 板倉克明: 組織適合抗原と疾患. 臨床免疫 6: 39-46, 1974.
- 20) 板倉克明: HL-A 抗原と疾患. 感染・炎症・免疫 5: 36-43, 1975.
- 21) 伊藤芳紀, 他: 日本人の HLA Haplotype について. 移植 11: 148-151, 1976.
- 22) 十字猛夫: ヒト白血球型 (HL-A) の意義. 臨床病理 21: 59-64, 1976.
- 23) 十字猛夫: 疾病の遺伝と HL-A 抗原. 内科 35: 664-668, 1975.
- 24) 十字猛夫: HLA と疾患. からだの科学 73: 88-92, 1977.
- 25) 神中正一: 整形外科学, 20版, 南山堂, 東京, 1975.
- 26) Linden JMJP, et al: HL-A27 and Ankylosing Spondylitis. Lancet 1: 520, 1975.
- 27) Macrae IF, et al: Grading of Films for Sacroilitis in Population Studies. Ann Rheum Dis 30: 58-66, 1971.
- 28) McDewitt HO, et al: HLA, Immune-Response Genes, and Disease. Lancet 1: 1269-1275, 1974.
- 29) 三井弘: 整形外科の疾患と HL-A. 整形外科 27: 316-318, 1976.
- 30) 三井 弘, 他: 小児の強直性脊椎炎の診断における HL-A 型の意義. 医学のあゆみ 95: 147-148, 1975.
- 31) Moll JMH, et al: New York Clinical Criteria for Ankylosing Spondylitis— a Statistical Evaluation. Ann Rheum Dis, 32: 354-363, 1973.
- 32) Myers BW, et al: Ankylosing Spondylitis in a Black Woman. JAMA 231 3: 278-279, 1975.
- 33) 大本秀行, 他: 同一家系内における Ankylosing Hyperostosis と Ankylosing Spondylitis の3系にわたる検討. 日整会誌 51: 949-950, 1977.
- 34) 大本秀行, 他: 同一家系内に発生をみた強直性脊椎炎例と Ankylosing Hyperostosis 例. 日整会誌 51: 1347-1359, 1977.
- 35) 大本秀行, 他: 脊椎靱帯骨化とその一因—椎体窩溝との関連性—. 西日本整災誌 27: 88-90, 1978.
- 36) 大本秀行, 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.
- 37) 大本秀行, 他: 脊柱周囲諸靱帯の骨化と椎体窩溝との関連性. 日整会誌 52: 1521-1522, 1978.
- 38) 大本秀行, 他: Ankylosing Hyperostosis と椎体窩溝. 臨整外 14: 1004-1011, 1979.
- 39) Ott VR, et al: Die Spondylose bei Diabetes Mellitus. Z Reumaforsch 22: 278-290, 1963.
- 40) Pitzen P: Die Spondylose bei Diabetes Mellitus. Röntgenpraxis 2: 1123-1130, 1930.
- 41) Querol: HLA-B27 and Modified Bone Formation. Lancet 28: 482-483, 1976.
- 42) Resnick D: Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. Forestier's Disease with Extraspinal Manifestation. Radiology 115: 513-524, 1975.
- 43) Resnick D: Clinical and Radiographic Abnormalities in Ankylosing Spondylitis; a Comparison of Men and Women. Radiology 119: 293-297, 1976.
- 44) Resnick D: Radiographic and Pathologic Features of Spinal Involvement in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. Radiology, 119: 559-568, 1976.
- 45) Riley MJ: Radiological Manifestation of Anky-

- losing Spondylitis According to Age at Onset. *Ann Rheum Dis* **30** : 138-148, 1971.
- 46) Ritzmann SE : HLA Patterns and Disease Association. *JAMA* **236** : 2305-2309, 1976.
- 47) 佐々木正 : 頸椎後縦靱帯骨化の病態について. *災害医学* **18** : 663-669, 1975.
- 48) Schlosstein L, et al : High Association of an HL-A Antigen ; W27, with Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* **5** : 704, 1973.
- 49) 関 寛之, 他 : 強直性脊椎炎及びその類似疾患におけるヒト白血球型 (HL-A) の分析. *整形外科* **26** : 99-103, 1975.
- 50) 柴田洋一, 十字猛夫 : 組織適合性抗原の概念一特にヒト HL-A について一. *臨床免疫* **6** : 15-21, 1974.
- 51) Sigler JW, et al : Clinical Features of Ankylosing Spondylitis. *Clin Orthop* **74** : 14-19, 1971.
- 52) 白倉良太, 他 : Ankylosing Spondylitis の発症における HL-A27 の役割, 免疫遺伝学的検討. 第4回日本免疫学会総会記録, 342-344, 1974.
- 53) 白倉良太 : HL-A 抗原系と疾患感受性一 Ankylosing Spondylitis における HL-A27 の遺伝学的意義一. *臨床免疫* **7** : 1165-1171, 1975.
- 54) Smukler NM : *Arthritic Disorders of the Spine. The Spine*, Saunders Co., London. 721-787, 1975.
- 55) 園崎秀吉, 他 : リウマチ性疾患と HL-A 型一強直性脊椎炎を中心として一. *臨床免疫* **6** : 47-51, 1974.
- 56) 寺山和雄 : 後縦靱帯骨化症. *日整会誌* **50** : 415-442, 1976.
- 57) 辻本正記, 他 : Ankylosing Spinal Hyperostosis について. *整形外科* **22** : 1024-1032, 1971.
- 58) 辻本正記, 他 : 強直性脊椎炎と HL-A27. *整形外科* **26** : 104-108, 1975.
- 59) 月本裕国 : 頸部後縦靱帯骨化により脊髓圧迫症候を呈した1剖検例. *日外宝* **29** : 1003-1007, 1960.
- 60) 山浦伊装吉 : 頸椎後縦靱帯の発生進展機序. *災害医学* **18** : 651-662, 1975.
- 61) Vernon-Roberts B, et al : Pathology of the Dorsal Spine in Ankylosing Hyperostosis. *Ann Rheum Dis* **33** : 281-288, 1974.
- 62) 厚生省特定疾患後縦靱帯骨化症調査研究班昭和50年度, 51年度, 52年度報告書, 昭51. 4., 昭52. 4., 昭53. 4.,