口腔内に興味ある所見を呈した autosomal dominant osteosclerosis (hereditary gnatho-diaphyseal sclerosis) の1例

篠原 和子¹⁾・福井 治英¹⁾・木村 哲¹⁾・土光 茂治²⁾
安田 譲³⁾・中野 龍一³⁾・新保慎一郎³⁾・日野 恵⁴⁾

Autosomal dominant osteosclerosis with hyperostosis of the jaw: Report of a case

Kazuko SHINOHARA¹⁾・Haruhide FUKUI¹⁾・Satoru KIMURA¹⁾
Shigeharu DOKOH²⁾・Yuzuru YASUDA³⁾・Ryuichi NAKANO³⁾
Shinichiro SHIMBO³⁾・Megumi HINO⁴⁾

Abstract: A case of autosomal dominant osteosclerosis in a 44-year-old woman is presented. Hyperostosis of the maxillo-mandibular alveolus is featured in clinical symptom through the dent-maxillofacial examination. Routine radiographic examination revealed the findings of osteosclerosis and hyperostosis of the jaw, endosteal sclerosis of the neurocranium with loss of the diploë, and also endosteal sclerosis of the diaphyses of tubular bones. Laboratory data shows only the serum 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ level is in higher abnormal limit. Bone biopsy taken from the iliac crest proved the histopathological findings of the narrowing medullary cavity as well as the widened, increased amounts of trabecular bone, and significantly decreased osteoblast and osteoclast.

Key words: autosomal dominant osteosclerosis, hereditary gnatho-diaphyseal sclerosis, Van Buchem disease

緒 言

Autosomal dominant osteosclerosis は, 1977年 Gelman¹⁾, Gorlin ら²⁾ の報告による全身の骨硬化と同時に顎骨の著しい硬化と過形成を特徴とする, 常染色体優性遺伝型のきわめてまれな疾患である。今回われわれは全身性骨硬化症に上下顎骨の過骨症を伴う autosomal dominant osteosclerosis の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 44歳 女性。

主 訴: ㊦ 冷水痛。

初 診: 1984年7月 〇〇。

家族歴: 家族の協力が得られず家系全体の調査はできなかったが, 単純X線検査が可能であった7例全員において骨硬化が認められた(図1)。

-
- 1) 京都市立病院歯科
(主任: 木村 哲部長)
  - 2) 京都市立病院放射線科
(主任: 森川 進部長)
  - 3) 京都市立病院内科
(主任: 新保慎一郎部長)
  - 4) 京都大学医学部放射線核医学科
(主任: 鳥塚爾爾教授)
  - 1) Department of Odontology, Kyoto City Hospital (Chief: Dr. Satoru Kimura)
  - 2) Department of Radiology, Kyoto City Hospital (Chief: Dr. Susumu Morikawa)
  - 3) Department of Internal Medicine, Kyoto City Hospital (Chief: Dr. Shinichiro Shimbo)
  - 4) Department of Radiology and Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyoto University (Chief: Prof. Kanji Torizuka)
- 受付日: 昭和60年5月7日

図1 家系図

写真1 A: 初診時口腔内写真
 B: 顎模型一咬合時正面
 C: 顎模型一咬合面

既往歴: 1977年子宮筋腫にて子宮摘出手術を施行した際, 骨硬化像を指摘されるも放置.

現病歴: 1984年5月■日, 右肩より右手先への疼痛・しびれ感のため内科受診. X線検査より全身骨硬化症を指摘され精査目的で1984年7月■日入院となり, 入院中 ㊦ 冷水痛にて歯科受診. 急性歯髄炎と診断され治療を

受けた際に上下顎骨の腫大を発見された.

現 症: 体格・栄養は中等度 (156 cm 64 kg). 全身状態良好. 眼瞼結膜に貧血は認めず, 頭部・顔面・体幹・四肢の変形, 筋萎縮, 脳神経症状, 肝脾腫はみられなかったが, 両眼球に青色鞏膜が認められた. 口腔内では ㊦ はアマルガム充填および2次う蝕あり. その他の歯牙

表 1 入院時一般検査

血液一般検査			(正常範囲)	血清生化学検査			(正常範囲)
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	493		(380—520)	総コレステロール (mg/dl)	206		(130—250)
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	55		(40—90)	トリグリセライド (mg/dl)	98		(30—135)
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.6		(12—28)	総蛋白 (g/dl)	7.6		(6.4—8.0)
ヘモグロビン (g/dl)	14.5		(12—16)	アルブミン (g/dl)	4.7		(3.9—5.0)
ヘマトクリット (%)	44.6		(35—48)	A/G	1.6		(0.9—1.5)
網赤血球数 (%)	8		(3—11)	総ビリルビン (mg/dl)	0.7		(0.2—1.2)
白血球分画 Neu	56		(25—55)	GOT (U/L)	23		(0—40)
% Lym	33		(20—50)	GPT (U/L)	18		(0—40)
Eo	1		(0—10)	Al-P (U/L)	39		(28—110)
Ba	2		(0—3)	α -GTP (U/L)	14		(0—45)
Mon	8		(1—7)	LDH (U/L)	186		(100—225)
血沈 (mm/hr)	12		(20以下)	BUN (mg/dl)	12		(8—20)
尿検査				クレアチニン (mg/dl)	0.8		(0.7—1.4)
蛋白		(—)		尿酸 (mg/dl)	4.1		(2.5—6.0)
糖		(—)		Na (mEq/L)	140		(135—145)
沈渣		円柱 (+)		K (mEq/L)	4.3		(3.5—5.0)
		細菌 (+)		Cl (mEq/L)	105		(98—110)

図 2 A: 模型計測—各歯冠の幅径

および口腔粘膜に異常はなかったが、上下歯槽突起部に著しい骨膨隆を認めた(写真1 A, B, C)。これらの顎模型分析では歯槽突起部の著しい肥厚と歯間空隙の発生により、上顎歯列弓、歯槽基底弓の幅径および下顎歯槽基底弓の増大を示した(図2 A, B)。

図 2 B: 模型計測—歯列弓および歯槽基底弓

臨床検査所見: 入院時一般検査では血液、血清、尿に特別な異常を認めず(表1)。骨・カルシウム代謝に関する検査では活性型ビタミンDである1, 25(OH)₂ vitamin D₃が高値である点と尿中P排泄量増加を認める以外は異常を認めなかった(表2)。

	Mean	S.D.	本症例
Facial angle	84.83	3.05	82.45
Convexity	7.58	4.95	3.73
A-B plane	-4.81	3.50	-1.34
Mandibular plane	28.81	5.23	30.70
Y-axis	65.38	5.63	60.26
Occlusal plane	11.42	3.64	14.44
Interincisal	124.09	7.63	136.02
L-1 to Occlusal	23.84	5.28	9.57
L-1 to Mandibular	96.33	5.78	78.63
U-1 to A-P plane	8.92	1.88	8.99
FH to SN plane	6.19	2.89	14.25
SNA	82.32	3.45	102.35
SNB	78.90	3.45	103.21
SNA-SNB diff.	3.39	1.77	0.86
U-1 to N-P plane	11.74	2.73	8.55
U-1 to FH plane	111.13	5.54	98.30
U-1 to SN plane	104.54	5.55	84.08
Gonial angle	122.23	4.61	116.89
Ramus angle	2.93	4.40	0.00

(Standard: by Iizuka-Ishikawa)

図 2 C : 頭部X線規格写真分析

X線検査所見：頭部X線写真では、頭蓋冠の硬化性変化が著明で板間層は完全に消失し（写真2A）、パノラマX線写真でも、上下顎骨のび慢性硬化が存在し、皮質骨の著明な肥厚が認められた（写真2B）。さらに全身の骨のX線撮影を施行したところ全身の骨にび慢性硬化があり、骨硬化は骨幹部皮質とくに強く認められVan Buchem 病と酷似したX線所見であり、骨硬化は手指の末端まで及んでいた（写真2C）。なおアルミ段階（写真2C中央部）を加えて撮影した手のX線写真（写真2C）を densitometer で読み取り、コンピューター解析をして求める井上らの考案した骨量縮度判定法³⁾による結果の一部を図3に示す。ΣGS/D は骨塩量を反映す

る index であり、本症例および長女の ΣGS/D は陰影部分で示す正常値より著明な高値を取り、骨硬化症が定量的に評価された。また全身骨シンチグラムでは特定部位への集積はみられず正常所見であった。なおセファロ分析より頭蓋底に対する顔面骨の過成長が主として顎骨歯槽突起部に局限することが判明した（図2C）。

骨組織所見：左腸骨より骨生検を行い脱灰後 H-E 染色で観察した。写真3はその骨髄部であり、骨梁は著明に肥厚しているため骨髄腔の著しい狭小化が認められ、骨髄腔内に広範囲に石灰化（写真3矢印）が認められた。また類骨はほとんどみられず、骨芽細胞・破骨細胞の減少がみられ、とくに破骨細胞は全視野中1箇も認められ

なかった。

考 察

全身性の骨硬化を伴う遺伝性疾患として大理石病, Van Buchem 病, congenital hyperphosphatasia, sclerosteosis, Camurati Engelmann 病等があげられる。Van Buchem 病は1955年 Van Buchem らが顎骨の肥大を示

表 2 骨・カルシウム代謝に関する検査

項	目	測定結果	単位	正常範圍
血清	c-PTH	0.2	ng/ml	0.5
	n-PTH	0.038	ng/ml	0.12
	Calcitonin	51	pg/ml	40—80
	25(OH)D	13	ng/ml	7—22
	1,25(OH) ₂ D	83	pg/ml	18—60
	Ca	9.4	mg/dl	8.6—10.6
	P	3.1	mg/dl	2.5—4.5
尿	Ca	135	mg/day	80—300
	P	910	mg/day	150—500
	%TRP	89.4	%	82—95
	PEI	4.1×10 ⁴	—	±0.09
	N-c-AMP	2.4	nmol/dl·GF	0.8—2.78

し、血清アルカリフォスファターゼが高値で常染色体劣性遺伝形式を呈する全身性骨硬化症の1家系例を報告して以来、Van Buchem 病として数多くの報告がなされてきた^{4-9,15}。そのうち、常染色体優性遺伝形式をとるものも報告され^{7,8}、それらの症例は Van Buchem 病の1亜型としてみなされてきたが、Van Buchem 病とは明らかに遺伝形式が異なり、また血清アルカリフォスファターゼが高値を呈さない点より Van Buchem 病とは独立した疾患として1977年 Gelman¹¹ および Gorlin ら¹² がそれぞれ個別に autosomal dominant osteosclerosis なる名称を提唱した。われわれの症例はX線所見上 Van Buchem 病に酷似するが、X線調査をし得た血縁関係のあるすべての症例で骨硬化が存在したことから常染色体優性遺伝形式をとっているものと思われ、また臨床像、臨床検査所見、顎骨の肥大等の所見も彼らの報告例とはほぼ一致し、本邦初の autosomal dominant osteosclerosis と思われる。一方、1969年本邦において赤坂らが本症に酷似する1家系例を報告している¹⁰ことは注目に値する^{11,12}。赤坂らの症例も常染色体優性遺伝形式を呈し顎骨の肥大を有し血清アルカリフォスファターゼの正常な症例であり、hereditary gnathodiaphyseal sclerosis として報告している。しかし“hereditary”は Van Buchem 病との鑑別上重要な遺伝形式が優性か劣性かを示していない。また“gnathodiaphyseal sclerosis”は顎骨骨幹硬化症を意味し、全身の骨硬化を適切に表現していない呼

写真 2 A: 頭部X線側面像
B: パノラマX線像
C: 手部背掌X線像

図3 $\Sigma GS/D$ の女性の年齢分布 (陰影部は正常範囲を示す)

写真3 骨組織像 (H-E 染色, $\times 100$)

称であり、さらに顎骨の肥大は本症に特異的ではなく、大理石病^{13,14)}、Van Buchem 病^{4-6,8,9)}、sclerosteosis¹⁵⁾にもみられるのみならず、必ずしも顎骨の硬化や肥大を示さない例もある¹⁾。したがって hereditary gnathodiaphyseal sclerosis”なる呼び名は本症の適切な病態を反映していないと思われる。赤坂らの報告は事実上本邦初の報告例とも考えられるが、著者らは以上の理由からあえて autosomal dominant osteosclerosis の呼称を採用した。

他の鑑別すべき骨疾患として成人型の大大理石病があげられる。本症は小児型と異なり常染色体優性遺伝形式を示し¹⁰⁾、最も鑑別困難な疾患であるが、X線所見上大大理石病特有¹⁷⁾の骨幹部部の“Erlenmeyer-flask 様”の変形

がなく、脊椎骨に“sandwich vertebra appearance”もなく、貧血もないこと、骨組織像で類骨組織の増加がないこと等により本症は除外された。他疾患については臨床像、臨床検査所見およびX線所見より鑑別は容易であった。

口腔内の所見では個々の歯牙の大きさ、形、数は正常範囲であり、X線検査でも埋伏歯、過剰歯、萌出遅延、萌出障害は存在しなかった。またセメント質増殖、歯髓結石、歯髓腔の狭窄もないことが確認されたが、これは歯髓腔は骨髓腔と異なり生理的には破骨細胞による吸収は起こさず、破骨細胞の吸収能低下をきたす状態が生じて歯髓腔は影響を受けない¹⁸⁾ことによると考えられた。顎骨に対する歯牙の変化はきわめて軽いものであり、歯列は顎骨の増大により空隙歯列弓を呈していた。顎骨の変化は下顎角の増大を伴う高径および幅径の肥大を示したという報告が多いが^{1,2,8)}、本症では下顎角の開大、顎骨の前方突出による顔貌の変形や歯牙の萌出度、顎骨の高径には変化がなく、上下顎骨の歯槽突起部の幅径肥大が著明で赤坂らの報告とおおむね一致した^{10,11)}。肥大は口蓋、舌側にも強く骨隆起多発部^{13,19,20)}にも存在したが、その範囲、増殖度、広範な均一硬化X線像等から、骨隆起や多発性外骨腫^{21,22)}よりも、口腔内所見としては化骨性線維腫から線維性骨腫を経てさらに石灰化が進んで骨腫に到った^{13,23,24)}ものに近いと類推される。また骨硬化の結果、浸潤麻酔は困難を伴い、歯周組織炎の治療遅延も認められた。したがって他の骨硬化性疾患同様^{13,14,18)}、

予防, 早期治療, 治療に際しての感染防止等が重要なものと考えられた。

結 語

上下顎骨の著明な肥大を呈したきわめてまれなる autosomal dominant osteosclerosis の1例を報告した。

本論文の一部は1984年12月1日日本神経学会近畿地方会, 1984年12月22日京都歯科集談会において発表した。

稿を終えるにあたり, ご指導ご校閲を賜った京都大学医学部口腔外科学教室小野尊睦教授, 飯塚忠彦助教授に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) Gelman, M.I.: Autosomal Dominant Osteosclerosis. *Radiology* 125: 289-296 1977.
- 2) Gorlin, R.J. and Glass, L.: Autosomal Dominant Osteosclerosis. *Radiology* 125: 547-548 1977.
- 3) 大野丞二, 井上哲郎監修: 腎と骨代謝, 第1版, 日本メディカルセンター出版部, 東京, 1980, 125-139頁.
- 4) Van Buchem, F.S.P., Hadders, H.N., et al.: An Uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 44: 109-120 1955.
- 5) Jacobs, P.: Van Buchem disease. *Postgrad Med J* 53: 497-505 1977.
- 6) Eastman, J.R. and Bixler, D.: Generalized Cortical Hyperostosis (Van Buchem Disease): Nosologic Considerations. *Radiology* 125: 297-304 1977.
- 7) Worth, H.M. and Wollin, P.G.: Hyperostosis corticalis generalisata. *J Can Assoc Radiol* 17: 67-74 1975.
- 8) Owen, R.H.: Van Buchem disease (Hyperostosis corticalis generalisata). *Br J Radiol* 49: 126-132 1975.
- 9) Dixon, J.M., Cull, R.E., et al.: Two cases of Van Buchem's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45: 913-918 1982.
- 10) 赤坂庸子, 中島民雄, 他: 新しい系統的骨疾患, Hereditary gnatho-diaphyseal sclerosis の1家系例. *日整外会誌* 43: 381-394 1969.
- 11) 伊藤秀夫, 塩田重利, 他編: 集口腔病変診断アトラス, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1982, 214-215頁.
- 12) 中村平蔵監修: 最新口腔外科学, 第2版, 医歯薬出版, 東京, 1974, 417頁.
- 13) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 増補版, 末永書店, 京都, 1977, 775-778頁, 963-974頁, 975-978頁.
- 14) Bjorvant, K., Moe, O.G., et al.: Oral aspects of osteopetrosis. *Scand J Dent Res* 87: 245-252 1979.
- 15) Beighton, P., Hamersma, H., et al.: The syndromic status of sclerosteosis and Van Buchem disease. *Clin Genet* 25: 175-181 1984.
- 16) Edeiken, J. and Hodes, P.J.: Roentgen diagnosis of diseases of bone. 2nd Ed, The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1970, p 196-199.
- 17) 藤森達朗, 小原惟道, 他: X線上高度の骨硬化像を示す大理石病の1例. *臨放線* 18: 125-130 1973.
- 18) 大塚しおり, 福岡博生, 他: 顎骨に腐骨を認めた大理石病の1例. *日口外誌* 20: 365-369 1974.
- 19) 久田太郎訳: バスカーの口腔病理学, 第1版, 書林, 東京, 1979, 272-287頁.
- 20) 上条雅彦: 口腔解剖学Ⅰ, 第5版, フナトーム社, 東京, 1974, 126頁.
- 21) 伊丹康人, 赤松力也: 骨腫瘍, 第1版, 金原出版, 1980, 東京, 46-55頁.
- 22) 西嶋克巳, 岸 幹二, 他: 右側顎関節部に発生した骨腫の1例. *日口外誌* 20: 365-369 1974.
- 23) Cangiano, R., Stratigos, G.T., et al.: Clinical and radiographic manifestations of fibro-osseous lesions of the jaws: report of five cases. *J Oral Surg* 29: 872-881 1971.
- 24) 馬場正重, 西嶋克巳, 他: 化骨性線維腫の1症例: 臨床的・光顕的・電顕的ならびに統計的観察について. *口科誌* 30: 173-180 1981.