

IDIOPATHIC OSTEOSCLEROSIS
A REPORT OF SIX RELATED CASES

特発性骨硬化症，1家系6例の報告

WALTER J. RUSSELL, M.D.
O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.
YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

IDIOPATHIC OSTEOSCLEROSIS
A REPORT OF SIX RELATED CASES

特発性骨硬化症，1家系6例の報告

WALTER J. RUSSELL, M.D.¹

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.^{2†}

YOSHIAKI OMORI, M.D.^{2‡} 大森義昭

Approved 承認 9 June 66



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会 ， 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

Departments of Radiology¹ and Medicine,²

放射線部¹ および臨床部²

†Surgeon, US Public Health Service, The National Center for Radiological Health Population Studies Program, assigned to ABCC

米 国 公 衆 衛 生 局 放 射 線 保 健 セ ン タ ー 人 口 調 査 計 画 部 門 所 属 医 師 で ABCC へ 派 遣

‡Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health

国 立 予 防 衛 生 研 究 所 広 島 支 所

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors are grateful to Dr. Philip Rubin, University of Rochester, and Dr. Arthur D. Bloom of the ABCC Department of Clinical Laboratories for their suggestions and criticisms. Our sincere appreciation to Dr. Y. Scott Matsumoto and Mr. Masakazu Komatsu of the ABCC Department of Medical Sociology for contacting and making arrangements for follow-up examinations of the patients in this study.

いろいろ意見や批評を寄せられた Rochester 大学の Dr. Philip Rubin および ABCC 臨床検査部 Dr. Arthur D. Bloom に感謝する。また、本研究において患者との連絡、経過観察検査の実施についてご尽力下さった ABCC 医科社会学部の Dr. Scott Y. Matsumoto および小松正和氏に深く感謝の意を表する。

A paper based on this report was published in the following journal.

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した。

Radiology 90:70-6, 1968

CONTENTS

目次

Background 背景	1
Results 結果	1
Discussion 考察	2
Summary 要約	6
References 参考文献	11
Table 1. Laboratory findings in family members	
表 家族員における臨床検査所見	3
2. Twenty-four hour urinary excretion values and renal clearance results on the two propositi	
発端者2名における24時間尿排泄値および腎臓クリアランス値	3
3. Comparison of findings previously reported and present series	
以前に報告された症例と本研究における症例との比較	5
Figure 1. Family pedigree	
図 家系	7
2. The moderate prominence of the chin and somewhat broad face typical of the involved cases in this study	
本研究の罹患者にみられる典型的なあごの中等度の突出およびやや広い顔面	7
3. Skull changes (Case III 1)	
頭蓋骨変化(症例Ⅲ1)	8
4. Skull changes (Case III 2)	
頭蓋骨変化(症例Ⅲ2)	9
5. Increase in bone density of the cervical spine and thorax	
頭蓋骨頸椎および胸部骨格の陰影増強を示す例	10

IDIOPATHIC OSTEOSCLEROSIS

特発性骨硬化症

A REPORT OF SIX RELATED CASES

1 家系 6 例の報告

BACKGROUND

This report describes six cases of osteosclerosis which, though resembling a type of hyperphosphatasemia,^{1,2} do not have all its characteristics, and may represent a variant of one or two types of osteosclerosis previously reported.

The initial two cases in this series are members of the ABCC-JNIH Adult Health Study³ and were detected by noting an increase in density of the thoracic skeleton on routine chest roentgenography. Survey of skeletal roentgenograms verified this initial impression. Additional laboratory data and detailed family histories were obtained. It was then found that the two propositi are sisters. Both were beyond 5000 m from the hypocenter at the time of the atomic bomb. Subsequent evaluation of the other family members revealed four additional cases.

Evaluation of all six patients consisted of detailed family histories, physical examinations by one of the authors, radiographic skeletal survey, and various detailed laboratory studies. For both propositi 24-hour urine values and renal clearances of creatinine, phosphorus and calcium were also obtained.

RESULTS

Family Description and Medical Evaluation There are 20 living members of the family pedigree shown in Figure 1. To date, 13 of these (8 female, 5 male) ranging from 13 to 50 years of age have been studied. None experienced exposure to the A-bomb at less than 5000 m.

In the 13 patients studied, the 6 with osteosclerosis ranged from 15 to 49 years of age. Five were female (Figure 1). Complete clinical histories and physical examinations failed to reveal any pertinent symptoms or physical findings. Height and weight were normal for Japanese of their age and sex. Their general physical appearance was also unremarkable except for moderate prominence of the chin and broadness of the face (Figure 2).

Roentgenological Findings Abnormal roentgenological findings in the six positive cases consisted of a diffuse symmetrical increase in bone density involving most of the skeleton, predominantly in the skull, decreasing in degree

背景

ここに報告する骨硬化症 6 例は、過燐酸塩血症の一種^{1,2} に似ているが、その特徴を必ずしもすべて有するものではなく、従来医学文献に報告されているいずれかの病型の骨硬化症の変異を示すものかもしれない。

最初の 2 例は、広島のアbcc-予研成人健康調査³ の対象者であって、通常の胸部レントゲン検査で胸部骨格の濃厚陰影を認めたことによって発見され、骨格レントゲン検査でこの最初の所見を確認した。そのほか、各種の臨床検査も行なった。家族歴を詳しく調べた結果、この 2 例は姉妹であることが判明した。この姉妹は原爆時に爆心地から 5000 m 以遠にいた。その後、その家族全員についても検査を行ない、さらに、4 例を発見した。

6 名の患者全員について、詳細な家族歴聴取、著者の 1 人による診察、骨格レントゲン検査およびその他各種臨床検査を行なった。2 名の発端者に対しては、クレアチニン、燐およびカルシウムの 24 時間排泄量検査と腎臓クリアランス検査を実施した。

結果

家系調査および医学的調査 図 1 に示す家系における生存中の者は 20 名である。この中で今までに検査を完了したのは 13 名 (男性 8 名, 女性 5 名) で、その年齢は 13 歳から 50 歳にわたっている。爆心地から 5000 m 未満で被爆した者はいなかった。

被検者 13 名中に骨硬化症を 6 例認めたが、その年齢は 15 歳から 49 歳までの範囲であった。5 名は女性であった (図 1)。完全な臨床病歴聴取および診察の結果、何らの関連症状も診察所見も認めなかった。身長および体重は、この年齢および性別の日本人としては正常範囲内であった。患者の全般的な外観も、あごがやや隆起していることと、顔幅が広いことを除いては著変を認めなかった (図 2)。

レントゲン検査所見 異常者 6 例のレントゲン検査所見としては、全身の大部分の骨、ことに頭蓋骨に陰影の瀰漫性対称性増強があり、その程度は体の下部へ行くほど軽減する。この頭蓋骨の変化は、5 名において強度であ

in the caudad direction. This skull change was marked in five of the subjects; minimal in one—an adolescent. The cortex of all bones was increased in density, with encroachment of the medullary portions and obliteration of diploe. There was marked thickening of bones in the skull approximating twice the average. There was little if any increase in diameter of the long bones. A striking increase in bone density was seen throughout the skull, especially in the calvarium. The basal foramina were normal in size, the mandible dense, but with some trabeculae still visible, and normal dental structures. The ribs were diffusely dense, but not appreciably thickened. The medullary portions of bones were less involved in the trunk and extremities than in the skull. In the long bones no "splaying," periosteal reaction, or other deformities were evident.

The roentgenological findings showed no correlation with sex, but there was a suggestion of increasing bone density with age. Typical roentgenographic changes are shown Figures 3-5.

Laboratory Data Hemoglobin, red blood cell sedimentation rate, total white blood cell count and differential, protein electrophoresis and serum glutamic oxalic transaminase and urinalysis were normal in all patients. Results of other clinical studies are shown in Table 1. In these six cases all tests were within normal range except for serum phosphorus and alkaline phosphatase which were slightly elevated initially in Case III 4, but at the upper limits of normal when repeated. Renal clearance studies and 24-hour urinary excretion rates of calcium, phosphorus and creatinine of the two propositi were unremarkable (Table 2). Radioisotope studies and bone biopsies could not be performed.

Pedigree At this time little can be said about a mode of genetic transmission in this family. One possible mode of inheritance might be that of an X-linked dominant gene, similar to that seen in vitamin D resistant rickets.⁴ However, the small number of cases studied in this family precludes a definite conclusion. Of interest is the number of affected females and the cluster of positive cases seen in one subgroup (Figure 1; Cases II 2 and III 1-4). Careful histories in this latter group failed to reveal any extraneous cause that could explain this clustering.

DISCUSSION

Subtle increases in density of cranial bones have long been recognized within normal limits. Extensive increases in density, though abnormal, may be of unknown etiology requiring evaluation of the patient's condition as a whole

り、思春期にある1名では軽度であった。一般に、あらゆる骨の皮質の陰影は増強し、髄質は若干侵食され、板間層の消失があった。頭蓋骨は平均の約2倍に肥厚していた。長骨には直径の増大があっても軽度であった。頭蓋骨全体にわたり、特に頭蓋冠において陰影の増強が著しい。基底孔の大きさは正常であった。下顎骨の陰影は濃厚であるが、若干の骨柱が認められ、歯牙構造は正常であった。肋骨に瀰漫性陰影増強が認められるが、著しい肥厚は認めなかった。骨の髄質侵食は、頭蓋骨よりは軀幹部および四肢において軽度である。長骨には、彎曲、骨膜反応またはその他の奇形を認めなかった。

レントゲン検査所見と性との相関関係は認めなかったが、年齢とともに骨陰影が増強することが示唆された。レントゲン検査で認められた典型的な変化を図3-5に示す。

臨床検査所見 全例の血色素量、赤血球沈降速度、総白血球数、白血球分類像、血清蛋白電気泳動、血清グルタミン酸トランスアミナーゼおよび尿検査は正常であった。その他の臨床検査の結果は表1に示した。骨硬化症6例に対するすべての検査は、症例Ⅲ4の血清燐およびアルカリ性フォスファターゼが最初の検査で軽度の増加を示し、2度目には正常値の上限にあった以外は、正常範囲であった。発端者2名のカルシウム、燐およびクレアチニンの腎臓クリアランス検査と24時間尿中排泄量に異常は認めなかった(表2)。ラジオアイソトープによる検査および骨の生検は行なうことができなかった。

家系 現在のところ、この家族における遺伝的伝達形式について言及することはほとんどできない。考えられる1つの遺伝形式は、抗ビタミンDくる病にみられるものに類似したX連鎖優性遺伝子の形式である。⁴しかし、この家系の少人数を調査しただけでは、断言できない。興味あることは、罹患者が女性に多く、1家族(図1、症例Ⅱ2およびⅢ1-4)に異常者が集中していることである。この家族の病歴を注意深く調査してみたが、この集中的な罹患者発生の外因となりうるようなものは何ら発見することはできなかった。

考 察

正常範囲内の軽微な頭蓋骨陰影増強が生ずることがあると以前から認められている。広範囲の陰影増強は異常ではあるが、その原因が不明で、診断を下すためには、患者の健康状態全般を調査する必要がある場合もある。⁵

TABLE 1 LABORATORY FINDINGS IN FAMILY MEMBERS

表1 家族員における臨床検査所見

MF Number 基本名簿番号	Pedigree Position 家系における 位置	Age 年齢	Sex 性	Height 身長 cm	Weight 体重 kg	Alkaline Phosphatase Units アルカリ性フォ スファターゼ 単位 2.9*	Acid Phosphatase 酸性 フォスファターゼ mg/100 ml 0.0-1.1*	Calcium カルシウム mg/100 ml 9.0-11.5*	Phosphorus 磷 mg/100 ml 3-4.7*	Urea Nitrogen 尿素窒素 mg/100 ml 8-20*
Osteosclerosis Cases 骨硬化症										
	II 2	44	F 女	157.4	67.6	3.62	0.20	9.4	4.14	13.2
	II 7	39	F 女	155.2	61.8	3.82	0.05	9.4	3.69	16.9
	III 1	23	F 女	148.0	50.0	2.03	-	8.8	4.23	16.3
	III 2	20	F 女	163.0	70.0	5.41	0.08	9.4	4.27	10.5
	III 3	18	F 女	161.0	55.0	2.71	-	9.5	4.67	10.8
	III 4	15	M 男	174.0	60.0	8.84	-	9.1	4.94	12.2
Normal Cases 正常例										
	II 3	55	M 男	162.2	64.0	4.26	-	8.9	2.78	16.2
	II 8	40	M 男	161.4	48.4	4.03	-	9.7	3.95	23.2
	II 5	42	F 女	149.3	64.4	2.95	-	9.9	3.35	16.7
	III 5	21	F 女	-	-	4.48	-	10.0	3.70	9.4
	III 7	14	M 男	159.6	53.8	6.86	-	9.7	3.00	10.4
	III 8	15	F 女	-	-	5.66	-	11.0	4.44	15.8
	III 9	13	M 男	148.9	32.4	13.65	-	9.4	4.85	18.8

*Normal ABCC Laboratory values. ABCC 検査における正常値

TABLE 2 TWENTY-FOUR HOUR URINARY EXCRETION VALUES AND RENAL CLEARANCE RESULTS ON THE TWO PROPOSITI

表2 発端者2名における24時間尿排泄値および腎臓クリアランス値

MF Number 基本名簿番号	Pedigree Position 家系における 位置	Age 年齢	Sex 性	Calcium カルシウム 50-300*	Phosphorus 磷 500-2000*	Creatinine クレアチニン 700-2000*
Urinary Excretion mg/24 Hours						
尿排泄mg/24時間						
	II 7	39	F 女	94.2	578.9	860.0
	II 2	44	F 女	175.3	868.4	1290.0
Renal Clearance ml/minute †						
腎臓クリアランスml/分†						
	II 7	39	F 女	0.78	10.81	69.2
	II 2	44	F 女	1.38	14.81	101.8

*Normal ABCC Laboratory values ABCC 検査における正常範囲

†Corrected to 1.73 square meters of body surface area 体表面積1.73 m² 当たりについて計算

for diagnosis.⁵ Diffuse osteosclerosis in other than malignant disease or posttraumatic conditions has been classified in two main categories: hereditary, including marble bone disease; and those of unknown etiology, with primary changes in the bone marrow.⁶ Variations in bone density have long been identified with chronic renal disease and abnormalities of the parathyroid glands. Though bone resorption with decrease in bone density on roentgenography is the usual manifestation in adult chronic renal insufficiency, cases of increased bone density have been reported in these conditions.⁷⁻¹¹ Valvassori and Pierce¹² postulated that pure osteosclerosis was the final manifestation after the osteoporotic phase in bones containing relatively active marrow. They and Zimmerman¹¹ noted, however, that this was more manifest in the spine than skull. Osteosclerosis of a "spotty" rather than homogeneous character has also been reported in hyperparathyroidism without renal disease,¹³⁻¹⁵ most prominent in the skull, lumbar spine and pelvis on roentgenography.

Other causes considered in the genesis of osteosclerosis have included the myelosclerosis phase of myelofibrosis with a diffuse uniform sclerosis excluding the skull, and an accompanying anemia and hepatosplenomegaly.¹⁶ Fluorine poisoning causes a diffuse increase in bone density usually sparing the skull but with increase in bone diameter and a decrease in size of medullary cavities.

Van Buchem et al^{1,2} reported seven cases of diffuse increased bone density which did not conform to descriptions of skeletal disease recorded in the literature to that time. All had similar skeletal changes and all were extensively studied. Two of the patients were binocular twins; two were brother and sister; and the grandmothers of one patient were cousins. The patients' ages ranged from 23 to 52 years. Symptoms in four of them suggested presence of the disease from an early age. Three had facial nerve paralysis and several had hearing and sight disturbances. On roentgenography, the skull and mandible were more markedly affected. Though Van Buchem's cases had acromegaloid facies with prominent chins, and though hyperostosis of the vault occurs with acromegaly,¹⁷ nothing to substantiate acromegaly was found in his series. All had elevated alkaline phosphatase values. No chronic renal disease nor endocrine abnormality was established, and there were no other abnormal laboratory findings. Scanning with Sr85 showed a marked increase of activity over the skull with return to normal in approximately 1 year in the affected individuals. Three cases were investigated for chromosomal abnormalities, but none was found. One case was autopsied; all foramina of the skull were decreased in size, the calvarium thickened, without

悪性疾患または外傷後の状態以外の場合における瀰漫性骨硬化症は、2つの主要分類に分けられている。すなわち、(a)大理石症などの遺伝的なもの、および、(b)骨髄に主要変化の認められる原因不明のもの⁶がある。骨陰影の変化は、慢性腎臓疾患および上皮小体の異常が存在する場合に起こることが以前から認められている。成人の慢性腎臓機能不全では、レントゲン検査上骨陰影の減少を伴う骨吸収を認めることが多いが、骨陰影の増強を示した症例も報告されている。⁷⁻¹¹ Valvassori および Pierce¹² は、比較的活動性の骨髄を有する骨では、骨鬆粗症の時期を過ぎると純粋な骨硬化症が最終的に現われると仮定した。しかし、かれらおよび Zimmerman¹¹ は、この現象が頭蓋骨よりも脊椎骨においていっそう顕著であることを認めている。また、腎臓疾患を伴わない上皮小体機能亢進でも、均質性のもよりはむしろ「点状」の骨硬化症が認められており、¹³⁻¹⁵ この変化はレントゲン検査で頭蓋骨、腰椎骨および骨盤において最も顕著に認められる。

そのほか、骨硬化症の発生原因になると考えられるものとしては、骨髄線維症の骨髄硬化化時期があり、これは頭蓋骨以外の骨の瀰漫性均質性硬化症ならびに貧血および肝脾肥大を伴う。¹⁶ 弗素中毒も一般に頭蓋骨以外の骨の瀰漫性陰影増加をきたし、骨の直径は増加し、骨髄腔の大きさは減少する。

Van Buchem ら^{1,2} は、従来の医学文献に述べられた骨格疾患とは異なった瀰漫性骨陰影増強を示した7例を報告した。いずれも同じような骨格変化を有しており、詳細な検査が行なわれている。このうち2例は2卵性双生児、2例は兄妹、1例の祖母たちはいとこであった。患者の年齢は23歳ないし52歳で、4例では若年のころから疾患があったことを示唆する症状が認められ、3例に顔面神経麻痺、数例に聴力および視力の障害を認めた。レントゲン検査では、頭蓋骨と下顎骨の変化が顕著であった。Van Buchem の例では、あごの突出したアクロメガリー様顔貌を認めた。巨端症では、頭蓋弓部の過骨症が発生するものであるけれども、¹⁷ これらの例では、巨端症を裏づけるような所見は何も認められていない。これらの例ではすべてアルカリ性フォスファターゼ値の上昇を認めた。慢性腎臓疾患も内分泌異常も認めず、その他の異常臨床所見もなかった。また、Sr85 追跡検査では、頭蓋骨に放射性活動の著しい増加が認められたが、これは約1年で正常に回復した。3例について性染色体検査を行なったが、異常は認めなかった。1例に対しては剖検を行なったが、種々の頭蓋孔はすべてその大きさを減じ、頭蓋冠は肥厚し、板間層は消失し、頭蓋骨および他

TABLE 3 COMPARISON OF FINDINGS PREVIOUSLY REPORTED AND PRESENT SERIES

表3 以前に報告された症例と本研究における症例との比較

Category 区分	Van Buchem Series Van Buchem の症例	Witkop Series Witkop の症例	Worth Series Worth の症例	Present Series 本研究の症例
Changes in skull 頭蓋骨変化	Yes あり	Yes あり	Yes あり	Yes あり
Progressive in skull 頭蓋骨変化の進行性	Yes あり	Yes. Up to age 20 years. Slight after that あり. 20歳まで. その後は軽度	No なし	No なし
Neurologic involvement 神経系統侵襲	Yes あり	Yes あり	No なし	No なし
Vertebral involvement 椎骨侵襲	Mostly processes. Bodies slight 主として突起部. 椎骨体部は軽度	Whole vertebra dense 椎骨全体が濃厚	Mostly processes. Bodies slight 主として突起部. 椎骨体部は軽度	Whole 全体
Pelvis affected 骨盤侵襲	"More or less." Especially around acetabula 「多少」特に寛骨臼周囲	Whole pelvis very dense 骨盤全体がきわめて濃厚	Some density not very marked あまり顕著でない陰影もある	Some 若干
Clavicles enlarged 鎖骨拡大	Somewhat やや大きい	Grossly. Twice normal かなり大きい. 正常の2倍	Slight in one case 1例は軽度	Somewhat やや大きい
Deformity in mandible 下顎奇形	Marked in some. Slight in others 顕著な例もあり. 軽度の例もある	Marked 顕著	Marked in one. Substantial in some. Others none 1例は顕著. 若干例は かなり著しい. その他なし	Marked in some 若干例は顕著
Osteophytes on surface of bone 骨表面の骨増殖体	Yes あり	Yes あり	No なし	No なし
Hyperphosphatasia 過燐酸塩血症	In all 全例にあり	In some 若干例にあり	No なし	No なし
Torus palatinus 口蓋隆起	No なし	No なし	In three 3例にあり	No なし

diploe, and many excrescences were present in the skull as well as in other bones. Microscopic study and chemical analysis of bones were normal; the parathyroid glands were not found. Van Buchem et al² concluded that hereditary factors, transmitted by autosomal recessive gene, were responsible for the bone changes.

The findings described by Van Buchem et al^{1,2} have been accepted as part of a disease entity, a form of hyperphosphatasia, with an error in development of bone attributed to excessive endosteal lamellar or osteone formation as described by Rubin.¹⁸

There are notable differences between Van Buchem's series and ours. Those in this study are all in the same family, the same general age range, and all have osteosclerosis of the same distribution and degree. Unlike Van Buchem's cases, only one of our patients is a male. All have normal serum alkaline phosphatase values, except one, an adolescent in whom they were initially elevated. Neither clinical nor roentgenological studies have to date suggested encroachment on the basal foramina nor progression of disease. There was no definite evidence of increase in long bone diameter or of bony excrescences on radiography.

の骨に多くの骨突起を認めた. 骨の顕微鏡検査および化学分析の結果は正常であった. 上皮小体は認められなかったという. Van Buchemら²は, これら骨の変化の原因は, 常染色体劣性遺伝子によって伝達される遺伝因子であると結論した.

Van Buchemら^{1,2}が報告した所見は, ある1つの疾患, すなわち, 1種の過燐酸塩血症の1部であるとみなされており, これには Rubin¹⁸のいうように骨内膜層板過形成または骨質過形成による骨の発育異常がある.

Van Buchemの症例とわれわれの症例との間には著しい差異がある. 本研究における症例はすべて同一家族であり, 年齢の範囲はだいたい同一であり, 骨硬化症の分布および程度も同一である. Van Buchemの症例とは異なっており, われわれの患者のうち1名だけが男性である. 初めに高値を示した思春期にある1名を除いて, その他のものの血清アルカリ性フォスファターゼ値は正常である. 臨床検査またはレントゲン検査では, 基底孔が侵されているとは思われないし, 疾患が進行していることを示唆する所見は今までのところ認められていない. レントゲン検査で長骨直径の増加または骨突起の確実な形跡は認めなかった.

Worth and Wollin¹⁹ have cited Witkop's series of hyperostosis, similar to Van Buchem's but with hyperphosphatasemia only in some patients. They added a series of their own with bone changes resembling those of the Van Buchem and Witkop series but without any cases of alkaline phosphatase elevation. Similarities and differences between the previously reported series and the present one are shown in Table 3, after Worth and Wollin.¹⁹ The findings in patients of the present series appear to resemble most closely those described by Worth and Wollin.¹⁹ The skull changes apparently are not progressive; there was no neurological involvement; and no periosteal reaction was seen about any of the bones. There were no cases of elevated serum alkaline phosphatase. Despite differences among the series, the underlying disease process in these series may well be similar. Inheritance by an X-linked dominant gene is suggested as a causative factor.

SUMMARY

A rare type of osteosclerosis was found in six members of the same family. This study was prompted by a suspicion of increased density of the thoracic skeleton on routine chest roentgenograms of two of them. Complete histories revealed the two to be related, and four additional family members with this finding were subsequently discovered. All received complete examinations, the results of which are described. Similarities and differences between the present series and three other rare case series are cited.

Worth および Wollin¹⁹ は、Witkop の報告した過骨症の症例について述べているが、これらの例は Van Buchem の症例に似ているけれども、過リン酸塩血症が認められるのはその1部の若干名にすぎない。かれらは、Van Buchem および Witkop の症例の呈した骨変化に似た症状を有する症例を追加報告したが、そのいずれにもアルカリ性フォスファターゼ値の上昇は認めなかった。以前に報告されている症例と本研究の症例との類似および差異を Worth および Wollin¹⁹ の資料に従って表3に示す。本研究における症例の所見は、Worth および Wollin¹⁹ が報告している所見に最もよく類似しているように思われる。頭蓋骨の変化は進行性ではないように思われる；神経系統は侵されていなかった；各骨について骨膜反応はみられなかった。血清アルカリ性フォスファターゼの上昇を示す例はなかった。これらの調査の間に差異がみられるが、その根本的な疾患経過はそれぞれよく似ているものであるかもしれない。その原因としては、X連鎖優性遺伝子による遺伝が示唆される。

要 約

同一家族6名に、珍しい病型の骨硬化症が認められた。通常胸部レントゲン検査で2例に胸部骨格の陰影増強の疑いを認めたことが、本研究の発端となった。病歴を詳細に調べた結果、この2例は互いに関係があることが明らかになった。その後、この家族の中のほかの4名にこの所見を認めた。全員について完全な検査を行ない、その結果を報告した。今回の調査例と、そのほかの3つの調査で認められている珍しい症例との間の類似点および差異についても述べた。

FIGURE 1 FAMILY PEDIGREE

図1 家系

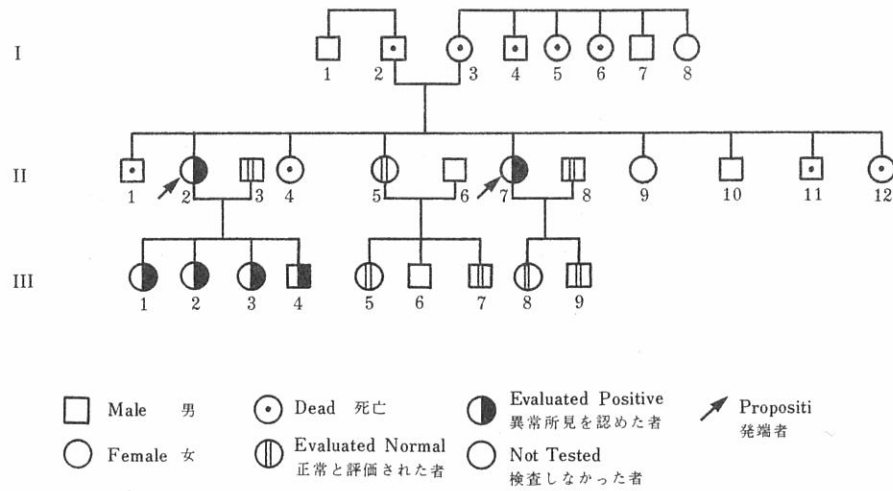


Figure 2 The moderate prominence of the chin and somewhat broad face typical of the involved cases in this study (Case II 7).

図2 本研究の罹患者にみられる典型的なあごの中等度の突出およびやや広い顔面(症例II7)。

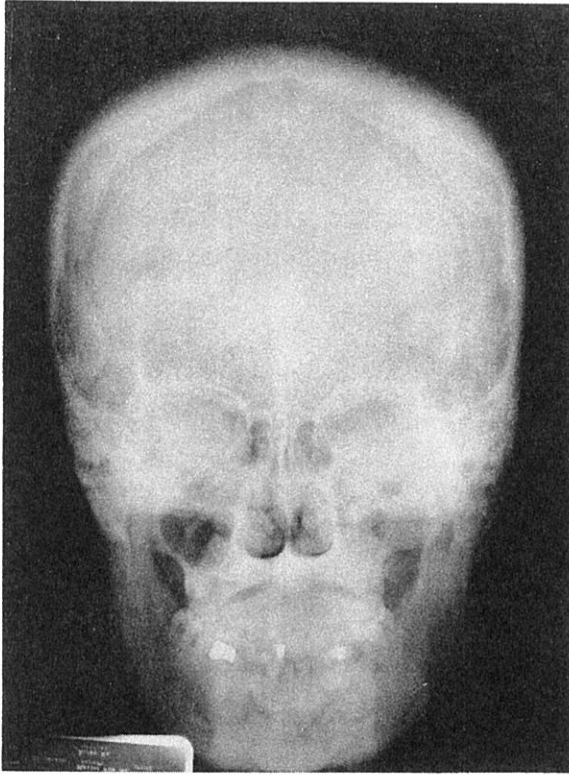
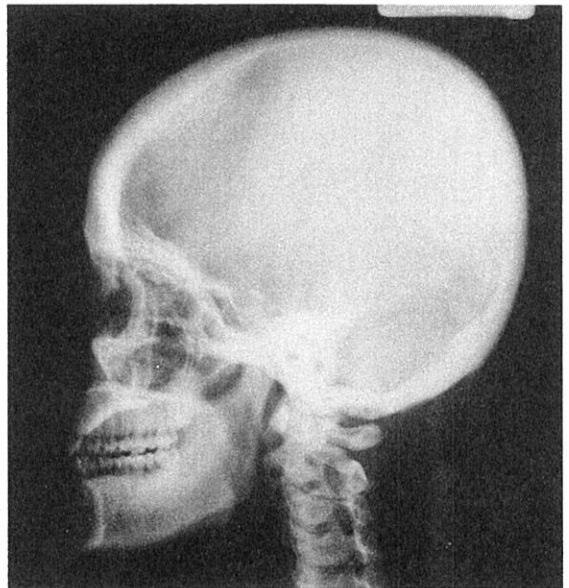


Figure 3 Skull changes, consisting of marked thickening of the calvarium, and increase in density of bone throughout with loss of diploic detail. The changes are typical of the positive cases in this study (Case III 1).

図3 頭蓋冠の顕著な肥厚および板間層喪失を伴う骨全体の陰影増強などの頭蓋骨変化。これらの変化は本研究における罹患者にみられる典型的なものである(症例Ⅲ1)。



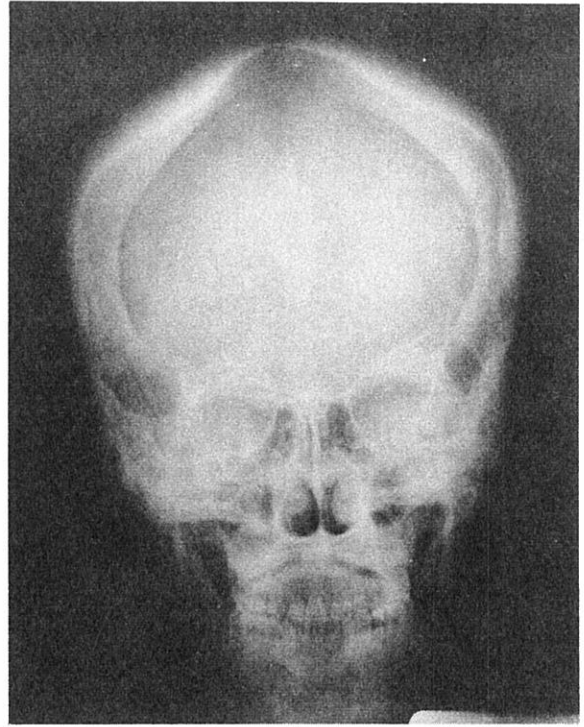
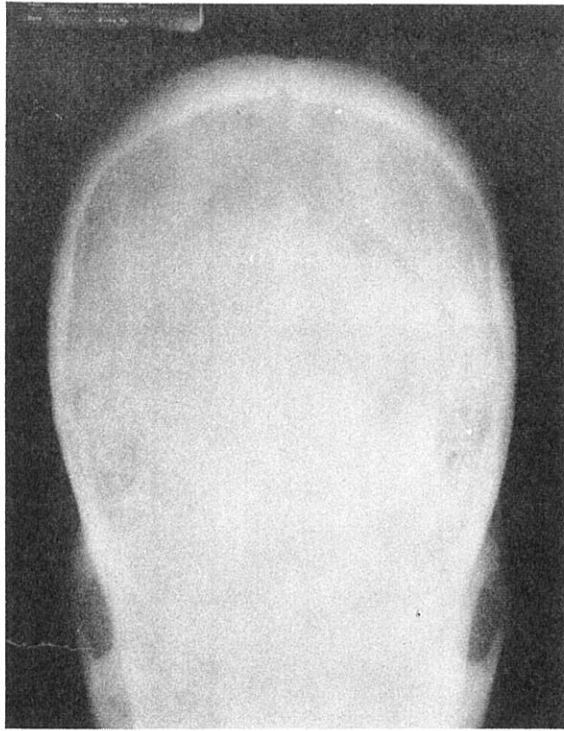


Figure 4 Skull changes, consisting of marked thickening of the calvarium, and increase in density of bone throughout with loss of diploic detail. The changes are typical of the positive cases in this study (Case III 2).

図4 頭蓋冠の顕著な肥厚および板間層喪失を伴う骨全体の陰影増強などの頭蓋骨変化。これらの変化は本研究における罹患者にみられる典型的なものである(症例Ⅲ2)。

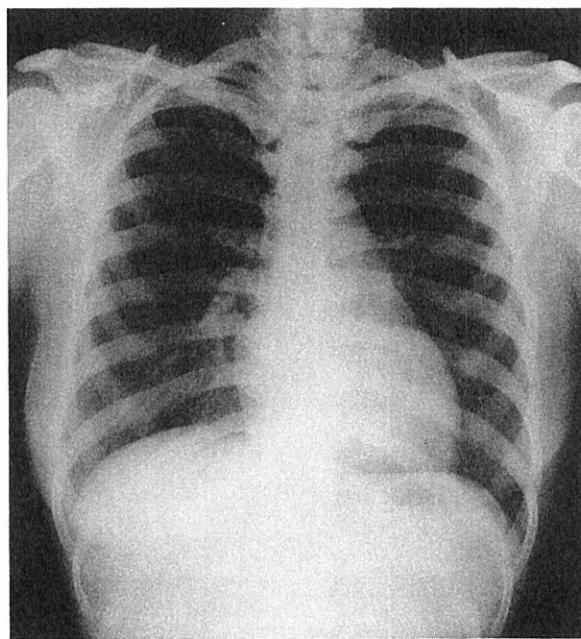


Figure 5 A case of increase in bone density in the skull, with moderate increase in density of bones of the cervical spine and thorax, with normal appearing lumbar spine, pelvis and extremities (Case II 7).

図5 頭蓋骨陰影増強を示す例で、頸椎骨および胸部骨格に中等度の陰影増強があるが、腰椎、骨盤および四肢は正常と思われる（症例Ⅱ7）。

REFERENCES

参考文献

1. VAN BUCHEM FSP, HADDERS HN, UBBENS R: An uncommon familial systemic disease of the skeleton; Hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 44:109-20, 1955
(珍しい家族性全身性骨疾患: 家族性全身性皮質性過骨症)
2. VAN BUCHEM FSP, HADDERS HN, et al: Hyperostosis corticalis generalisata; Report of seven cases. *Amer J Med* 33:387-97, 1962
(全身性皮質性過骨症; 7 症例の報告)
3. Research plan for joint ABCC-JNIH Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
(成人健康調査暫定研究計画)
4. STERN C: Principles of Human Genetics. San Francisco and London, WH Freeman, 1960. p 234
(人間遺伝学の原理)
5. SCHWARTZ CW: Anomalies and variations in the normal skull. From a roentgenological viewpoint. *Amer J Roentgen* 42:367-73, 1939
(放射線学的見地からみた正常頭蓋骨における奇形および変形)
6. SCHINZ HR, BAENSCH WE, et al: Roentgen-Diagnostics. I, Skeleton Part 1. New York, Grune & Stratton, 1951. p 639
(レントゲン診断法)
7. BEVERIDGE B, VAUGHAN BF, WALTERS MNI: Primary hyperparathyroidism and secondary renal failure with osteosclerosis. *J Fac Radiologists* 10:197-200, 1959
(骨硬化症を伴う原発性上皮小体機能亢進および続発性腎臓機能不全)
8. CRAWFORD T, DENT CE, et al: Osteosclerosis associated with chronic renal failure. *Lancet* 267:981-8, 1954
(慢性腎臓機能不全を伴う骨硬化症)
9. GINZLER AM, JAFFE HL: Osseous findings in chronic renal insufficiency in adults. *Amer J Path* 17:293-301, 1941
(成人の慢性腎臓機能不全における骨の所見)
10. WOLF HL, DENKO JV: Osteosclerosis in chronic renal disease. *Amer J Med Sci* 235:33-42, 1958
(慢性腎臓疾患における骨硬化症)
11. ZIMMERMAN HB: Osteosclerosis in chronic renal disease: Report of 4 cases associated with secondary hyperparathyroidism. *Amer J Roentgen* 88:1152-69, 1962
(慢性腎臓疾患における骨硬化症: 続発性上皮小体機能亢進を伴う 4 例の報告)
12. VALVASSORI GE, PIERCE RH: Osteosclerosis in chronic uremia. *Radiology* 82:385-94, 1964
(慢性尿毒症における骨硬化症)
13. ELLIS K, HOCHSTIM RJ: The skull in hyperparathyroid bone disease. *Amer J Roentgen* 83:732-42, 1960
(上皮小体骨疾患における頭蓋)
14. TEMPLETON AW, JACONETTE JR, ORMOND RS: Localized osteosclerosis in hyperparathyroidism. *Radiology* 78:955-8, 1962
(上皮小体機能亢進における限局された骨硬化症)
15. TENG CT, NATHAN MH: Primary hyperparathyroidism. *Amer J Roentgen* 83:716-31, 1960
(原発性上皮小体機能亢進)
16. PUGH DG: Roentgenologic Diagnosis of Diseases of Bones. Baltimore, Williams and Wilkins, 1951
(骨の疾患のレントゲン診断)
17. GARUSI GF: Hyperostosis of the vault of the skull in acromegaly. *Amer J Roentgen* 91:988-95, 1964
(アクロメガリーにおける頭蓋弓部の過骨症)
18. RUBIN P: Dynamic Classification of Bone Dysplasias. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1964
(骨形成異常の力学的分類)
19. WORTH HM, WOLLIN DG: Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Canad Ass Radiol* 17:67-74, 1966
(先天性全身性皮質性過骨症)