

## 骨形成不全症の2剖検例

山崎 英夫

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

菊田 浩

札幌医科大学産婦人科学教室 (主任 大野教授)

### Two Autopsy Cases of Osteogenesis Imperfecta

By

HIDEO YAMAZAKI

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. K. SHIMPO & Prof. T. ONOÉ)

HIROSHI KIKUTA

Department of Gynecology and Obstetrics, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. S. OHNO)

### 緒 言

1833年 Lobstein により発見され、1849年 Vrolik によつて命名された Osteogenesis imperfecta の原因については多数の論議が出されているが、未だ本症の決定的因子の定論を見ない状態にある。本邦において現在までに100余例の報告中剖検例は10例に過ぎず、その他骨のみの検索を行つたものも7例に過ぎない。このような剖検例の不足が本症の原因究明に多大の難関となつていゝと考えられる。幸にわれわれは最近本症剖検例2例を経験したのでここに報告し、若干の考按を加えてみたい。

### 症 例

**症例 I** 生後28日。♂ 父母は梅毒に罹患し不十分なサルバルサン療法を受け、現在ともにワ氏反陽性である。同胞5人の中1人が9箇月で死産している。本例は10箇月で正常分娩を経て、出生時体重500g、後頭部より前頭部に亘り軟く骨欠損を思ひしめ、四肢は短く彎曲していた。哺乳力が漸次弱化し衰弱死亡した。

レ線所見\* ではレ線透過性が著しく増大し骨皮質は極めて薄く髓質と区別し得ないところが多く、鎖骨、肩胛骨、肋骨、四肢に総計47箇所の骨折線を認めるが、一般に仮

骨形成は良好である。しかし四肢は骨折のため彎曲著しく醜惡な形をなしている。

病理解剖的所見は皮下脂肪、筋の發育悪く肋骨の骨軟骨境界は念珠を形成し、肋骨結節より約3cmの部の全肋骨に骨折があり、その部の多くは念珠状に腫大している。腹部に異常なく、心は卵円孔閉存、肺後面にかなり廣い胸膜下点状出血を認め、脾は表面細顆粒状で濾胞は殆ど見えな。脾門部に小指頭大の副脾を認める。肝には多数の灰白色亜粟粒大の小結節を認める。脳は水腫強く、頭頂葉に左右対称的に軟化囊腫を認め、内に崩壊した脳小片を交えた暗赤褐色の液を容れている。囊腫の形は不規則で壁は平滑であり、左右の大きさはそれぞれ2.0×4.5×3.5cm、4.5×3.0×2.5cmで側脳室には及んでいない。大腿骨剖面では皮質は一般に薄い凹凸不正で骨折部は特に厚く見える。

鏡検すると肺はうつ血、出血著明で肺胞上皮の脱落が著しい。喉頭軟骨の軟骨細胞は小で軟骨嚢形成は弱い。脾の濾胞は極めて小で細網細胞は腫大増殖し、洞内皮も腫大している。腎はうつ血のみで著変なく、肝はうつ血、肝細胞索の分離が見られ、星細胞も若干腫大している。なお多数の小さい肉芽腫形成を認め、結合組織細胞、リンパ球、多核白血球などより成つている。グリッソン鞘、結節周囲に円形細胞及び形質細胞の浸潤を見る。脂肪は慢性に中等量見られ顆粒は小さい。脳軟化壁では実質が変性に陥入り、グリア細胞の増殖、リンパ球の浸潤を伴つた反應がある。壁より離れた部では一般にグリア細胞が増加し血管が拡張

\* レ線像その他について整形外科河部教授に種々御教示をいただいたことを深く感謝する。

している。内分泌系では副腎皮質は髄状帯及び網状帯の発達が悪く、髄質では靜脈洞のうつ血出血が著明で髄細胞も発達悪く、リンパ球が散在性に浸潤している。脂肪染色では束状帯では微細、橙黄色を呈し、網状帯では粗大、橙赤色でともに正常より少ない。下垂体にはうつ血があり、前葉では主細胞が大部を占め、大小不同で核の濃縮したものもある。好酸細胞は少なく塩基好酸細胞は殆ど見られない。特異な点は肉芽腫が数箇所に散在することで肝におけるそれと性質は似ており、円形細胞、結合組織細胞より成っている。その他上皮小体、甲状腺、脾島、胸腺に病変なく、耳下腺も普通染色では正常である。大腿骨の末梢端及び肋骨の骨軟骨境界部を見ると、前者では骨核は正常で血管侵入による軟骨の吸収像が見られる。軟骨柱状層はやや短かいが特別なことはない。軟骨内骨増殖は高度に障害され、骨梁は少なく細小で骨芽細胞に乏しい。骨膜の厚さは正常、骨皮質は薄い。特異な点は骨折後の反応と思われる類骨組織が廣範囲に存することである。破骨細胞は殆ど見られない。肋骨でもほぼ同様所見を呈する。ただ軟骨境界に近い肥厚部では骨折により一側皮質がくい違い、出血後の囊胞仮骨組織及び結合組織の増殖を認める。その反対側では皮質が強く内部に凹み楔状の類骨組織がその凹所を充している。骨折のない尺骨、脊椎骨ではなお骨梁形成は弱い。

**症 例 II** 8 箇月半早産男児。父に青色鞏膜を見るのみで性病は父とも否定している。妊娠 8 箇月半で突然分娩、第 2 度仮死状態で人工呼吸を行つたが死亡した。分娩時両下肢、両上腕に骨折を認めまた内反足、睪丸の陰囊内未下降を認める。レ線所見では上記の部に合計 7 箇所の骨折を認めるが、骨折端には治癒反應は全くない。骨は皮質薄く、レ線透過度が強い。両症例ともいわゆる透明層は見られない。

剖検所見としては腹部に異常なく、心では右心室表面の点状出血、卵円孔、ボタロ管の開存がある。両肺は表面に点状出血を見、空気に乏しいが水に浮く。脾濾胞は見難い。肝は前縁に米粒大の出血巣を認めるのみ。副腎は皮質が水腫状で厚く、髄質の発達は弱い。

鏡検上の主な変化は肺では多くの肺泡が開かれておるが無氣肺状になつていところも多い。喉頭軟骨細胞は小さく、細胞嚢の形成が不完全である。脾にうつ血あり、濾胞は萎縮し、細網細胞の増殖、内皮細胞膨化がある。腎では細尿管形成が不充血である。肝では肝細胞索の開離が甚しく、致る所に円形細胞が小さな集団をなして散在し核分裂も多く、造血を營んでおる像と考えられる。内分泌系では副腎皮質はよく発達し、既に髄状層は他の層と区別し得るが網状帯は未だ分化していない。最内層にはかなりの出血

を見るが、それに伴つて原形質に大きな脂肪滴を有する細胞がかなり認められる。皮質に比し髄質の発達は著しく弱く、僅かに中心靜脈の周辺の一部に存在し、細胞核は核質に富み細胞質に乏しく Sympathogonia の段階にあると考えられる。下垂体の前葉では好酸細胞は主細胞に比し少なく好塩基細胞は殆ど認められない。中等の管腔にはコロイドの形成は見られず、後葉は大体正常である。胸腺、甲状腺、脾島は正常で耳下腺も普通染色上著変はない。骨組織では大腿骨末梢部は骨端軟骨に血管が侵入して軟骨の吸収像が認められるが明瞭な化骨点は認められない。成長帯はかなり厚いが軟骨細胞の排列はやや乱れ、骨端との間は明かな境界をなして離開している。骨幹部は皮質は著しく薄く一例では成長帯にまで達していない。これに反し骨膜は著しく肥厚し化骨線はやや不規則であるが骨梁に移行し、骨梁は骨幹部に進むにつれて太さを増しているが、骨の長軸に平行で大半は骨芽細胞層を欠いている。肋骨の骨軟骨境界部でも皮質の形成は悪いがこれに代つて結合組織が厚くなつてい。しかし軟骨内骨増生はやや旺盛であるが、骨梁形成は悪く、しかも骨軟骨境界を隔ると骨質形成を伴わない造骨組織の増殖でとりこまれ、皮質部及び骨質の消失せんとする部には破骨細胞がかなり見られる。骨折断端にはなん等の反應も認められず、他の骨でも骨増生は弱い。なお第 1 例にもこの例にも眼球の赤道面を鏡検したがはずきりした変化は認め難い。

### 総括並びに考按

先天的系統的骨疾患には本症の他に胎生軟骨異栄養症がある。これは軟骨細胞の増殖が一般に不十分でその配列も不規則であり、化骨層は鋸齒状となり軟骨内骨増生は障碍されているが骨膜性のそれは正常である。従つて本例からは明かに区別される。

次に第 1 例の肝及び下垂体に肉芽腫形成を認め両親のワ氏反應が陽性である。先天梅毒の場合肝その他の臓器に慢性の間質炎を認め白血球、リンパ球、形質細胞の浸潤が認められることが多い。Schmitt<sup>1)</sup> 下垂体にもリンパ球を伴つた間質性の線維症を認めている。また骨系統には梅毒性骨軟骨炎を見るのが普通で、これは骨端軟骨の石灰化層が幅広く不規則で重症になると梅毒性の肉芽を形成する。しかしわれわれの第 1 例では上記の如き肝及び脳下垂体の病変は梅毒を推定させるが

1) Schmitt: Zbl. Path. Anat. 34, 466 (1924).

骨変化は梅毒性の骨軟骨炎とは明かに異なるものである。

さて以上の2例の病変を通じて現在までの病因論を検討してみよう。

1. 内分泌系に原因をおく説。下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、生殖腺等について既に発表された文献によれば、その変化は全く区々である。われわれの2例に髄質發育不全を認めた副腎を例にしてみると、Fahrは良く成熟していると述べ Giorgi,<sup>2)</sup> 竹林<sup>3), 4)</sup>は髄質の萎縮を認めている。甲状腺についても Bauer, Tontanelli, Nicklas等は腫大を認め、Borten, Hartmann 柳田等<sup>5)</sup>は甲状腺製剤により症状の軽快を認めている。しかし多くはわれわれのと同様正常の域にあると考えている。緒方<sup>6), 7)</sup>は唾液腺内分泌の研究において胎生軟骨異栄養症は唾液ホルモン不足が原因であろうと述べている。われわれは本症においてこれを追究したが、普通染色上では著変はなかつた。以上の如く内分泌系の変化に相反する病変が発表されている。内分泌系は複雑な相関関係を有し、その病変も普通染色だけで把握することの困難なことが多い。しかし副腎髄質の發育不全或は萎縮は比較的多くわれわれの2例にもこれを認めるのであり本症原因の一因子と考えられる。

2. 遺傳説。われわれの第1例の同胞の1人が9箇月で死産しているが、これが本症であつたか否かは詳にし得ない。第2例の父に青色鞏膜があつたが本人及び同胞にはない。しかし本症に青色鞏膜が合併 (Lobstein's Syndrome) することはしばしば報告され、統計的には Looser は15%、浦山<sup>8)</sup>は14.3%という数字を出している。また骨折、青色鞏膜に難聴を加えて本症の trias と称され、しばしば報告されているが、われわれの例では組織学的に眼組織に異常を認めず、難聴は詳にし得ない。要するに遺傳的傾向は認められるが、それ以上のことはなお不明である。

3. 梅毒説。羊水圧迫説などがあげられている。第1例については前述の如く肝及び下垂体に梅毒を思わせる変化を認めるが、骨には梅毒性の変化はない。多くの報告例によると梅毒は殆ど認められないが、この例では先天梅毒が重要な因子をなしているのではないかと推定される。

次にわれわれの例の骨変化を要約すると

1) 骨芽細胞の減少に基く軟骨内及び骨膜性骨形成障碍。

2) 軟骨層は柱状層がやや短いが著変はない。

3) 破骨細胞は第2例肋骨でやや増加し骨吸収像を見る他は極めて少ない。

4) 第1例で骨折修復反応はかなり旺盛であるが多くは類骨組織の域を出ない。要するに骨芽細胞の機能不全で本病変の基本であることは Dietlich<sup>9)</sup> 等多くの学者の一致して認める所である。しかし骨芽細胞の正常な例 (Bamberg 等), また逆に増加している例も挙げられている。また Karsner<sup>10)</sup> 住田は骨膜性化骨は障碍されるが軟骨内化骨は正常であると述べている。われわれの2例とも両方の骨生成が障碍されており、骨芽細胞は高度に減少している。しかし内藤は刺戟によつて著しく増加を來すことがあると論じたが、検索部位によつてはその多数に変化があり、第2例の脛骨中枢端ではこれがかなり増加していた。故に多くの部位を鏡検する必要がある。

次に破骨細胞では正常が減少を認めているものが多いが、増加による骨吸収の亢進を認めている例も見られる。われわれの2例では減少を認めたが、第2例肋骨ではやや増加している。なお骨折部の假骨形成は一般に良好で多くの人により骨折部に硝子様軟骨島が発生することが報告され、われわれの第1例でも骨折部假骨に軟骨細胞が見られ、その周囲に骨梁状の類骨組織がありまだ突起を有していない。

Smith & Micher<sup>11)</sup> は本症の患者の血清 Phosphatase が増加していると述べている。酵素組織化学の進歩につれ Alkali-Phosphatase が石灰代謝に関與することが知られてきたが本症と Phosphatase との関係はなお未開の分野が多い。また那須等<sup>12)</sup> は本症喉頭軟骨細胞が小で圓味に乏しく囊形成が弱いと述べているがわれわれも同様な所見を得ている。

以上本症の病因論と骨病変に関し定説を見ないままになつている所から、本症の2剖検例を報告

2) Giorgi: Clin. Pediat. 3, 117 (1921).

3) 竹林: 日整会誌 17, 975 (1942).

4) 竹林: 同誌 17, 1313 (1942).

5) 柳田: 札幌医紀要 2, 303 (1952).

6) 緒方: 日病会誌 31, 278 (1941).

7) 緒方: 病理学雑誌 1, 65 (1942); 3, 21 (1944).

8) 浦山: 整形外科 1, 99 (昭25).

9) Dietlich: Henke-Lubarschs Handbuch IX/I, 193 (1929).

10) Karsner: Human Pathology 715 (Phila., 1943).

11) Smith & Micher: Am. J. Med. Sci. 190, 765 (1935).

12) 那須: 日病会誌 40, 96 (1951).

し若干の考按を加えた。

### 結 論

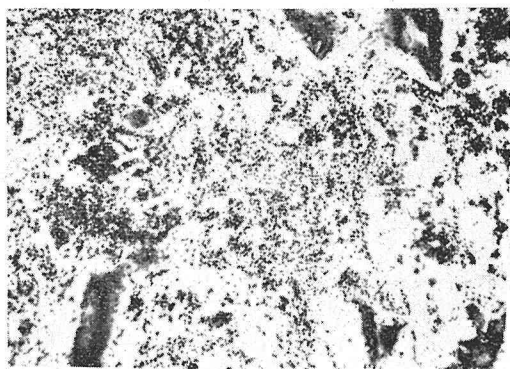
1. われわれは2例の骨形成不全症の剖検例を報告した。

2. 骨変化は比較的定型的であり、骨芽細胞機能不全に帰せられる。

3. 内分泌器系では両例に副腎髄質の發育不全及び萎縮をみ、第1例の下垂体及び肝に梅毒によると思われる肉芽腫を認めた。

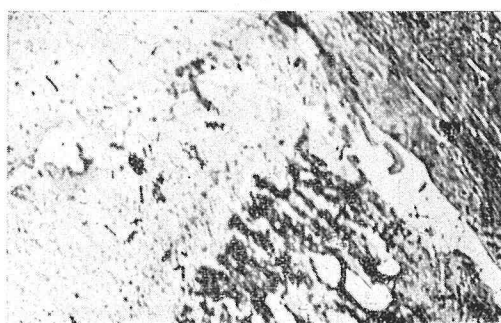
4. 本症の本態に関しては現在断定を下すことは困難である。

(昭和28.7.16 受付)



第1例 大腿骨骨端部

骨梁は少なく細小で骨芽細胞に乏しい。



第2例 大腿骨骨端部

軟骨細胞の排列はやや乱れ、明かな骨端離開を認める。

### Summary

This is a report of two autopsy cases of osteogenesis imperfecta. In both cases the lesions of bones showed imperfect enchondral and periosteal osteogenesis, which is due to the functional deficiency of the osteoblasts.

The adrenal medullae in these cases showed a defective development and atrophy. In one of them there were lesions in the pituitary gland and the liver which were considered to be syphilitic granuloma.

From these findings the pathogenesis of this disease was discussed.

(Received July 16, 1953)