

# 先天性角膜混濁および重度の上気道狭窄を合併した重症

## Crouzon 病の 1 例

奈良県立医科大学小児科学教室

西村 龍夫, 坂上 義次, 吉岡 章

奈良県立医科大学産婦人科学教室

赤田 忍, 一條 元彦

奈良県立医科大学眼科学教室

名和 良晃, 西信 元嗣

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

南 有紀, 家根 旦有, 宮原 裕

奈良県立医科大学脳神経外科学教室

黒川 紳一郎, 榎 寿右

奈良県立医科大学新生児病室

西久保 敏也, 高橋 幸博

### CROUZON DISEASE COMPLICATED WITH CONGENITAL CORNEAL OPACITY AND SEVERE DYSPNEA DUE TO UPPER AIRWAY STENOSIS

TATSUO NISHIMURA<sup>1)</sup>, YOSHITSUGU SAKAGAMI<sup>1)</sup>, AKIRA YOSHIOKA<sup>1)</sup>,  
SHINOBU AKADA<sup>2)</sup>, MOTOHIKO ICHIJO<sup>2)</sup>, YOSHIAKI NAWA<sup>3)</sup>, MOTOTSUGU SAISHIN<sup>3)</sup>,  
YUKI MINAMI<sup>4)</sup>, KATSUNARI YANE<sup>4)</sup>, HIROSHI MIYAHARA<sup>4)</sup>,  
SHINICHIRO KUROKAWA<sup>5)</sup>, TOSHISUKE SAKAKI<sup>5)</sup>, TOSHIYA NISHIKUBO<sup>6)</sup>  
and YUKIHIRO TAKAHASHI<sup>6)</sup>

*Department of Pediatrics<sup>1)</sup>, Obstetrics and Gynecology<sup>2)</sup>, Ophthalmology<sup>3)</sup>, Otorhinolaryngology<sup>4)</sup>, Neurosurgery<sup>5)</sup>  
and Division of Neonatology<sup>6)</sup>, Nara Medical University*

Received January 31, 1994

*Abstract*: A case of Crouzon disease complicated with congenital corneal opacity and severe dyspnea due to upper airway stenosis is reported.

A male infant with a birth weight of 2.960 g and a gestational age of 38 weeks and 6 days, was admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) due to odd facial features and recurrent severe cyanosis. He exhibited a bulging forehead, exophthalmos and corneal opacity, however, there was no syndactyly. X-ray films of the skull demonstrated early synostosis in all sutures and digital impressions, and he was diagnosed with Crouzon

disease. The case was complicated by incomplete dislocations of both elbow joints, synostosis between the third and fourth cervical vertebrae and atrial septal defect. We began intermittent mandatory ventilation soon after admission because severe cyanosis with bradycardia recurred. Computed tomography and X-ray films revealed severe stenosis in the oropharyngolaryngeal cavity, and tracheotomy was performed at 44 days old. Craniectomy, keratoplasty and ventriculo-peritoneal shunt surgery were performed at 64 days, 136 days, and 318 days, respectively. He left NICU at 318 days. However, respiratory infection recurred frequently and he died due to bronchopneumonia at 387 days.

Our case seems to be a very rare and severe case of Crouzon disease.

### Index Terms

Crouzon disease, congenital corneal opacity, upper airway stenosis, neonate

## 要 旨 症 例

先天性角膜混濁と出生時から重度の呼吸困難を合併した Crouzon 病の 1 例を経験した。

症例は日齢 0 の男児。在胎 38 週 6 日、出生体重 2.960 g にて出生。奇異な顔貌と頻発するチアノーゼ発作のため、出生 2 時間後に当院新生児病室に入院した。入院時の顔貌は、両側の眼球と前額部が著明に突出し、両眼に角膜混濁を認めた。上顎は低形成で、下顎は相対的に突出していた。合指症はなし。また、頭部単純 X 線写真で骨縫合の早期癒合と指圧痕が認められたことより Crouzon 病と診断した。入院後も徐脈を伴う重度のチアノーゼ発作が出現し、直ちに人工呼吸管理を開始した。その後、日齢 44 に気管切開術、日齢 64 に側頭骨離解術、日齢 136 に角膜移植術および日齢 236 に脳室腹腔シャント術を施行した。日齢 318 に新生児病室を退院したが、上気道感染を繰り返す、日齢 387、気管支肺炎にて死亡した。

角膜混濁を合併した Crouzon 病の報告はなく、自験例は、胎生期から高度に頭蓋骨が変形し、そのため角膜混濁と呼吸困難を呈した極めてまれな Crouzon 病と考えられた。

## 緒 言

Crouzon 病は、頭蓋顔面異骨症ともいわれ、頭蓋骨縫合の早期癒合、上顎骨の發育不全および眼球突出を主徴とする常染色体性優性の遺伝性疾患で、発生頻度は約 30 万人に 1 人と言われている<sup>1)~3)</sup>。我々は出生時既に両側の角膜混濁と頭蓋骨の癒合を有し、重度の上気道狭窄症状を合併した Crouzon 病の 1 例を経験した。

患 児：G. M., 日齢 0, 男児。平成 2 年 11 月 29 日生 (ID: 27-7273-6)。

主 訴：奇異な顔貌およびチアノーゼ発作。

家族歴：両親は血族結婚ではなく、同胞 2 名中第 2 子。第 1 子は正常女児。他に特記すべきことなし。

現病歴：在胎 38 週 6 日、某院にて経膈自然分娩で出生。アプガースコアは 1 分 7 点、5 分 9 点。出生時奇異な顔貌に気付かれ、同時にチアノーゼ発作が頻発し、出生 2 時間後当院新生児病室に入院となった。なお、出生前に胎児超音波検査は施行されていない。

入院時現症：体重 2.960 g, 頭囲 36 cm, 胸囲 39.0 cm, 腹囲 27.5 cm, 心拍数 168 回/分, 呼吸数 42 回/分, 血圧 61/44 mmHg, 体温 37.0°C。全身状態はやや不良で、四肢末梢に軽度のチアノーゼあり。大泉門は 5~5 cm で平坦。顔貌は、両側の眼球と前頂が著しく突出し、両側の角膜混濁あり (Fig. 1)。鼻はオウムの嘴様。上顎は小さく低形成で下顎は相対的に突出していた。頸部は短く、強い前屈障害あり。胸部は軽度の陥没呼吸あり。心音は

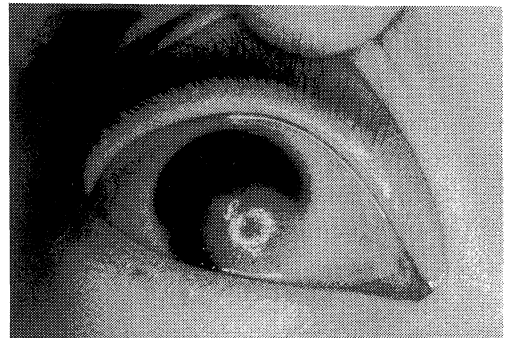


Fig. 1. Corneal opacity.

整で、肺野も清。腹部は平坦で肝脾腫なし。また尾骨部には人尾を有し、両側の肘関節には強い可動制限あり。合指症はなし。

入院時検査所見(Table 1)：末梢血に貧血なく、血小板数および白血球数は正常。CRPは陰性で、血液生化学検査にて採血時の溶血によると思われる軽度のLDHの上昇以外には他に異常所見なし。血液ガス分析では、中等度の呼吸性アシドーシスあり。染色体検査の結果は正常男性核型であった。

入院時の頭部正面および側面単純X線写真に、冠状縫合、矢状縫合および人字縫合の癒合と多数の指圧痕あり(Fig. 2)。また頭蓋底角は減少し頭蓋底亀背を呈し、浅い眼窩、上顎骨の劣成長および下顎骨の相対的な突出あり。そのため口腔は小さく、舌根部から咽頭・喉頭腔に著しい気道狭窄を認めた。また、第3・第4頸椎間に癒合あり。胸部単純X線写真では、軽度の心拡大が、肘関節X線写真では、両側の肘関節の亜脱臼が認められた。頭部超音波検査には、脳室拡大なく異常所見なし。心臓超音波検査で心房中隔欠損症が認められた。

入院後の経過：入院後も、徐脈を伴う重度のチアノーゼ発作が出現し、直ちに気管内挿管を行い人工呼吸管理

を開始した。また入院後口腔内は常時唾液が満溢し、強い嚥下障害が示唆された。そのため胃管を使用し経腸管栄養を行った。日齢5、頭部および頸部CT検査を施行したところ(Fig. 3)、頭蓋内に異常所見はなかったが、両側の浅い眼窩と著明な眼球突出、副鼻腔の形成不全および鼻中隔の著しい狭小化が認められた。また咽頭・喉頭腔はほとんど存在しなかった。以上よりチアノーゼの成因は、入院時の単純X線写真の所見とあわせて、咽頭・喉頭腔の狭窄に起因する換気障害と考えられた。日齢16、抜管を試みたところ、抜管直後に再び徐脈を伴う重度のチアノーゼ発作が出現し、直ちに再挿管した。再抜管後も、同様のチアノーゼ発作を繰り返したため、日齢44、気管切開術を施行した。

頭囲は頭蓋骨の早期癒合のため、出生後の増大はほとんどなかった。そのため日齢64、頭蓋内圧亢進の軽減を目的に左側頭骨離開術を施行し、その後頭囲は順調に増大した。しかし、日齢150頃より頭部超音波検査にて脳室拡大が認められ、日齢230、脳室腹腔シャント術(V-Pシャント術)を施行した。

次に、入院後の眼科精査にて、角膜糜爛、角膜混濁および緑内障が明らかになった。そのため点眼剤と眼軟膏

Table 1. Laboratory data on admission

Blood Picture			Blood Chemistry		
RBC	4.45×10 <sup>6</sup>	/μl	T. Bil	7.8	mg/dl
Ht	42.5	%	D. Bil	2.8	mg/dl
Hb	16.9	g/dl	I. Bil	5.0	mg/dl
Plt	140×10 <sup>3</sup>	/μl	GOT	50	IU/l
WBC	9.900	/μl	GPT	10	IU/l
Bas	0	%	LDH	1488	IU/l
Eos	0	%	CK	932	IU/l
Neut			AIP	610	IU/l
Stab	7	%	T. P.	4.4	g/dl
Seg	68	%	Alb	3.0	g/dl
Lym	22	%	BUN	14	mg/dl
Mon	3	%	Cr	0.8	mg/dl
			BS	86	g/dl
			Na	128.6	mEq/l
			K	5.69	mEq/l
			Ca	7.0	mg/dl
			P	5.0	mg/dl
Blood Gas Analysis			Urinalysis		
pH	7.260			n. a	
pCO <sub>2</sub>	56.3	mmHg	Chromosome		
pO <sub>2</sub>	54.9	mmHg	46,XY		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.5	mmol/l	(Peripheral blood)		
BE	-3.1	mmol/l			
	(heel prick)				
	FiO <sub>2</sub>	0.35			
Serum examination					
CRP	0.0	mg/dl			
IgA	<1.0	mg/dl			
IgG	717.4	mg/dl			
IgM	10.9	mg/dl			

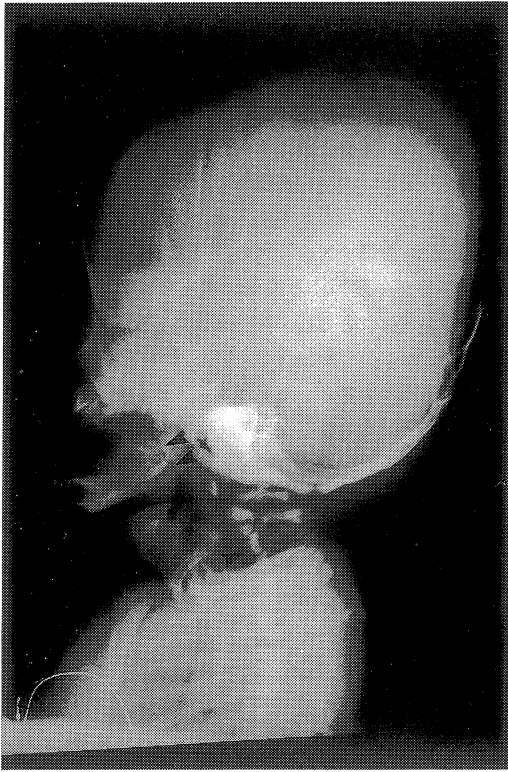
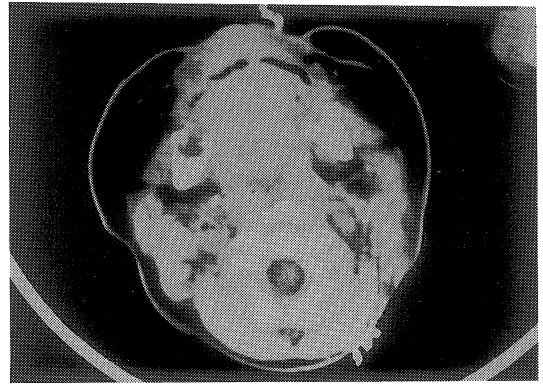


Fig. 2. Radiograph of the skull ; synostosis (↑) , severe stenosis in the oropharyngolaryngeal cavity (↑↑)



Fig. 3. CT scan of the head and neck.



(ジクロフェナクナトリウム, クロラムフェニコール)を使用し経過観察し, 日齢 136, 右眼には角膜全層移植術と隅角線維柱帯切開術, 左眼には虹彩形成術を行った. しかし, 術中に両眼の視神経萎縮が確認された. 一方, 摘出した角膜の組織学的検索では, 角膜実質の外側部に带状の角膜変性を認め(Fig. 4), それが角膜混濁の原因であることが判明した. 術後は副腎皮質ホルモン剤を投与し拒絶反応の防止に努めたが, 移植角膜は術後 40 日目にはほぼ完全に白濁した.

日齢 43 の頭部 CT にて両側の中耳上鼓室に soft density mass を認め, 慢性中耳炎と診断した. その後音刺激に対する反応なく, 日齢 295, 聴性脳幹反応検査にて両耳の高度の伝音性難聴と診断した.

気管切開術後, チアノーゼ発作は消失したが, 気道感染を繰り返した. そのため日齢 250 よりエリスロマイシンの少量持続投与を開始した. 日齢 318, 新生児病室を退院した. しかし, その後も呼吸器感染症を繰り返し, 日齢 387, 気管支肺炎にて死亡した. 病理解剖は行えなかった.

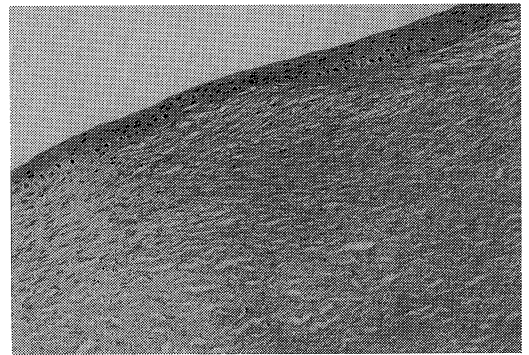


Fig. 4. Histological findings of the cornea.

### 考 案

自験例は出生時より既に両眼に角膜混濁を合併していたが, 我々が検索し得た限りでは本症に角膜混濁を合併した症例の報告はない. その成因としては, 組織学的に角膜実質の外側部に带状変性を認めたこと, また出生時すでに頭蓋骨の早期癒合に伴う眼窩の変形と緑内障を合併していたことから, 胎生期に著しい眼内圧亢進が長期

間持続し、過剰の張力が角膜実質の内側よりも外側へ強く加わった結果、角膜実質の外側の繊維が断裂し、瘢痕化したものと考えられた。

我々は角膜混濁に対して角膜移植術を施行したが、拒絶反応のため術後40日に移植角膜は白濁した。一般に先天性角膜混濁に対する角膜移植の予後はよくない。その理由は、先天性角膜混濁を有する児は他の眼科的異常や全身性系統的疾患を伴うことが多いこと、乳幼児は術後の拒絶反応への対応が遅れ易いこと、また視機能訓練を行いにくく廃用性弱視になりやすいことなどのためである<sup>4)5)</sup>。

自験例は、角膜移植術に緑内障手術を併用したが、緑内障の改善が不十分であったこと、また眼窩の変形がその後も進行したことなどのため、ステロイド剤の投与にもかかわらず移植角膜に混濁をみた。

本症の重症例は上気道狭窄を生じることが報告<sup>6)7)</sup>されている。しかし自験例のごとく出生直後より呼吸困難を呈した症例は極めて稀である。本症での上気道狭窄の原因は、舌根沈下、咽頭喉頭の狭小化、下顎骨の發育不全、リング状気管軟骨などが報告されている<sup>8)-10)</sup>。自験例では中頭蓋窩の前下方への変形に伴う咽頭後壁の突出、口腔、咽頭・喉頭腔の狭小化および頸椎の可動制限などが原因と考えられた。これらの変化は一般に加齢と共に進行し<sup>11)</sup>、そのため気管内挿管が困難なことも多く注意が必要である。自験例も気管内挿管が極めて困難で、長期の気道確保を必要としたため、途中からは気管切開術を行い安全に気道を確保した。

本症における脳の發育は頭蓋内圧亢進がなければ一般に良好である。そのため早期の頭蓋骨離解術が推奨されており<sup>7)</sup>、平林ら<sup>11)</sup>は生後3～6ヶ月での骨離解術を提唱している。一方、水頭症の合併は約40%にみられ、骨離解術後にも出現すると言われている。出生時既に高度の内圧亢進所見がある症例は骨離解術後、急速に脳室拡大が進行する事があるため、予防的にV-Pシャント術を施行すべきとの報告<sup>12)</sup>もある。自験例では頭囲の増大が得られないことから生後早期に骨離解術を行い、更に経時的に頭部超音波検査を行ったところ、やはり脳室拡大が出現した。本症に合併する水頭症の発症機序は、静脈洞形成不全に基づく髄液の還流障害や、頭蓋底の發育不全による脳底部のクモ膜下槽の流出障害によると考えられている<sup>12)13)</sup>。

本症の遺伝形式は常染色体性優性とされているが、孤発例も多く<sup>14)</sup>、自験例も孤発例と考えられた。本症の遺伝子座は未だ不明であり、遺伝子解析を用いた出生前診断は不可能である。近年、胎児超音波検査による出生前診断の報告が散見されるが<sup>15)</sup>、その診断時期は妊娠後期であり、重症例では、自験例のごとくすでに各種病変が進行していることが多い。そのため本症の病因の解明と治療および出生前診断とその意義は今後に残された課題と考えられた。

本論文の要旨は第5回近畿小児科学会(平成4年3月15日)にて発表した。

## 文 献

- 1) Crouzon, O.: Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 33: 545-555, 1912.
- 2) 鳥飼勝行, 塩谷信幸, 上石 弘: 小児科Mook 37. 金原出版, 東京, p200-209, 1985.
- 3) 植村恭夫: 日本臨床 35: 820-821, 1977.
- 4) 金井 淳: 眼科 28: 1189-1202, 1986.
- 5) 澤 充: 小児内科 24: 241-246, 1992.
- 6) 提箸延幸, 原田和明, 酒井倫明, 高浜宏光: 日形会誌. 11: 847, 1990.
- 7) Sagehashi, N.: J. Cranio. Maxillo. Facial. Surg. 20: 21-23, 1992.
- 8) 玄景 華, 棚橋徳重, 加藤利政, 渡辺章久, 西脇孝彦, 高井良招: 日歯麻誌. 19: 126-131, 1991.
- 9) Sally, J. P., Samuel, P., Pamela, J. P. and Joanne, L.: Cleft Palate J. 18: 237-250, 1981.
- 10) Jacquelynne, P. C., David, D. C. and Herbert, J. G.: Am. J. Otol. 8: 14-17, 1987.
- 11) 平林慎一, 波利井清紀: 小児外科 20: 1291-1298, 1988.
- 12) Hanieh, A., Sheen, R. and David, D. J.: Child's Nerv. Syst. 5: 188-189, 1989.
- 13) Rohatgi, M.: Acta Neurochir. 108: 45-52, 1991.
- 14) 岡本美恵, 河原 茂, 嘉藤幹夫, 大東道治, 田中利一: 小児歯誌. 28: 199-205, 1990.
- 15) Menashe, Y., Ben, Baruch, G., Rabinovitch, O., Katzenelson, M. B. M. and Shalev, Y.: Prenat. Diagn. 9: 805-808, 1989.