

Verga 腔, 透明中隔腔嚢胞および巨大大槽と general fibrosis syndrome

中島 徹*, 波島 紫織*, 高橋 功一*, 青沼 秀実*, 新田千賀子*, 安倍 芳子**

*浜松医科大学眼科学教室, **富士宮市立病院眼科

要 約

General fibrosis syndrome と考えられた 1 家系を経験した。CT, MRI を施行した 5 例中 4 例に正中過剰腔 (透明中隔腔嚢胞, Verga 腔) または巨大大槽のいずれかを認めた。これらの異常空隙はいずれも正中部に存在していた。また Verga 腔を認めた例は扁平頭蓋を伴っていた。眼位矯正術を施行した例では、上下直筋の付着部は後方かつ鼻側に偏位しており、上斜筋は上直筋に合流癒合していた。組織学的検索を行った 2 例の内直筋または下直筋において、ほぼ正常の筋組織と多量の膠原線維の混在が認められた。電顕では筋線維中にグリコーゲン顆粒が多くみられた。本症は胎生早期における外胚葉、中胚葉系の発生分化の異常に基づき、眼附屬器官および頭蓋内の形成不全を呈する症候群であることが強く示唆された。(日眼会誌 94:537-543, 1990)

キーワード: **General fibrosis syndrome**, ベルガ腔, 透明中隔腔嚢胞, 巨大大槽

Cavum Vergae, Cyst of Cavum Septi Pellucidi, Mega Cisterna Magna, and General Fibrosis Syndrome

Tohru Nakajima*, Shiori Namishima*, Koichi Takahashi*,
Hidemi Aonuma*, Chikako Nitta*, and Yoshiko Abe**

*Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine

**Eye Clinic., Fujinomiya City General Hospital

Abstract

One family of 17 cases of general fibrosis syndrome was reported. Four out of five patients examined with CT and/or MRI revealed cavum Vergae or cyst of the cavum septi pellucidi or mega cisterna magna, which were characterized by existing on the midline of the brain. The patient with cavum Vergae had also platybasia. In one patient, surgical correction of vertical deviation and blepharoptosis of both eyes was performed. There was abnormal insertion of the superior and inferior rectus muscles in posterior and nasal direction, and adhesion of the superior oblique muscle to the superior rectus muscle at the point of its insertion was found in both eyes. Histopathological findings of the extraocular muscles of two patients showed mixture of relatively normal muscle tissues and vast amounts of collagen fibers. Electron microscopically many glycogen granules were found in muscle fibers. From these findings, this syndrome may be based on failure in development and differentiation

別刷請求先: 431-31 浜松市半田町3600 浜松医科大学眼科学教室 中島 徹
(平成元年12月29日受付, 平成2年3月6日改訂受理)

Reprint requests to: Tohru Nakajima, M.D. Dept. of Ophthalmol., Hamamatsu Univ. School of Med.
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

(Received December 29, 1989 and accepted in revised form March 6, 1990)

of ectodermal and mesodermal tissues in the early fetal stage, resulting in dysplasia of eye-adnexa and brain structures on the midline. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94 : 537—543, 1990)

Key words: General fibrosis syndrome, Cavum Vergae, Cavum septi pellucidi, Mega cisterna magna

I 緒 言

Brown¹⁾は先天性の外眼筋構造異常により眼球運動制限を呈する疾患を分類し、3筋以上の広範囲の線維性変化による症候群を general fibrosis syndrome (以下 GFS と略す)として報告した。本症の特徴は、1) 両眼の下方固定、2) 著明な眼瞼下垂、3) 下顎挙上、4) 上方または側方視時の異常幅転運動、5) 家族性発症、などである²⁾。本症の成因については外眼筋のみではなく、核または核上性の発達異常も推定されている^{3)~5)}。今回筆者らは GFS と考えられた1家系を経験し、CT または MRI を施行し得た5例中4例に、正中線上に位置する異常空隙(Verga 腔、透明中隔腔嚢胞、巨大大槽のいずれか)を認めた。このうち2例の外眼筋組織についても併せて検索した。

II 症 例

症例1 (III-10: 数字は家系図中の番号を示す): 33歳, 女性。

初診: 1988年5月1日。

現病歴: 1988年5月1日, 自動車を運転中に電柱に激突して顔面および頭部を打撲。富士宮市立病院脳神経外科に入院後, 右眼の霧視を訴え, 球結膜下の腫瘤と両眼の眼球運動障害を指摘され, 5月9日同院眼科を紹介されて受診した。

既往歴: 生来両側の眼瞼下垂と眼球運動障害があった。

初診時所見: 視力はVd=0.4(n.c.), Vs=0.2(0.3p × cyl.+5.0D A180°)。眼圧は両眼とも17mmHg。顔面は左右非対称に変形しており, 正面を向けると下顎を挙上し, 両側の著明な眼瞼下垂を認めた。右眼鼻側

球結膜には眼窩内脂肪組織の嵌頓によると思われる黄白色の隆起を認めた。左眼はほぼ正位だったが右眼は外下転位で, わずかな右眼外転以外は著しい眼球運動制限があり, Bell現象もみられなかった。運動制限のわりには幅転は可能であった。右眼眼底には網膜中心静脈の拡張蛇行と, 視神経乳頭の充血, 軽度の網膜および硝子体出血を認めた。

経過: X線にて前頭骨, 両側頬骨, 上顎骨, 下顎骨, 鼻骨を含む顔面多発骨折を認め, 特に眼窩下壁は両側とも粉碎骨折の状態であった。直ちに全麻下で骨折の整復術を行い, 右眼テノン嚢下に脱出した眼窩内脂肪組織を整復した。術中の forced duction test では右眼の外転以外は非常に強い抵抗を示した。組織学的検索の目的で内直筋筋腹の一部を試験切除したが, 肉眼的にはやや白みがかかった強い光沢がみられた。切除にあたっては腱が含まれないように附着部より10mm以上後方で行った。なお頭部X線側面像で, 先天的に頭底角が大きい扁平頭蓋(platybasia)の存在が確認された



図1 中央: 症例1, 向かって左: 症例2, 向かって右: 症例3

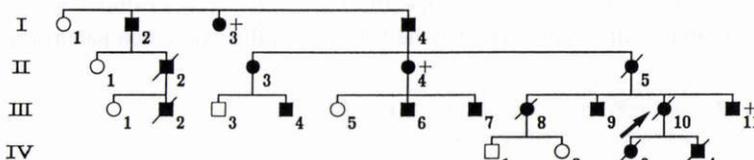


図2 家系図

●, ■: affected, /: examined, +: deceased

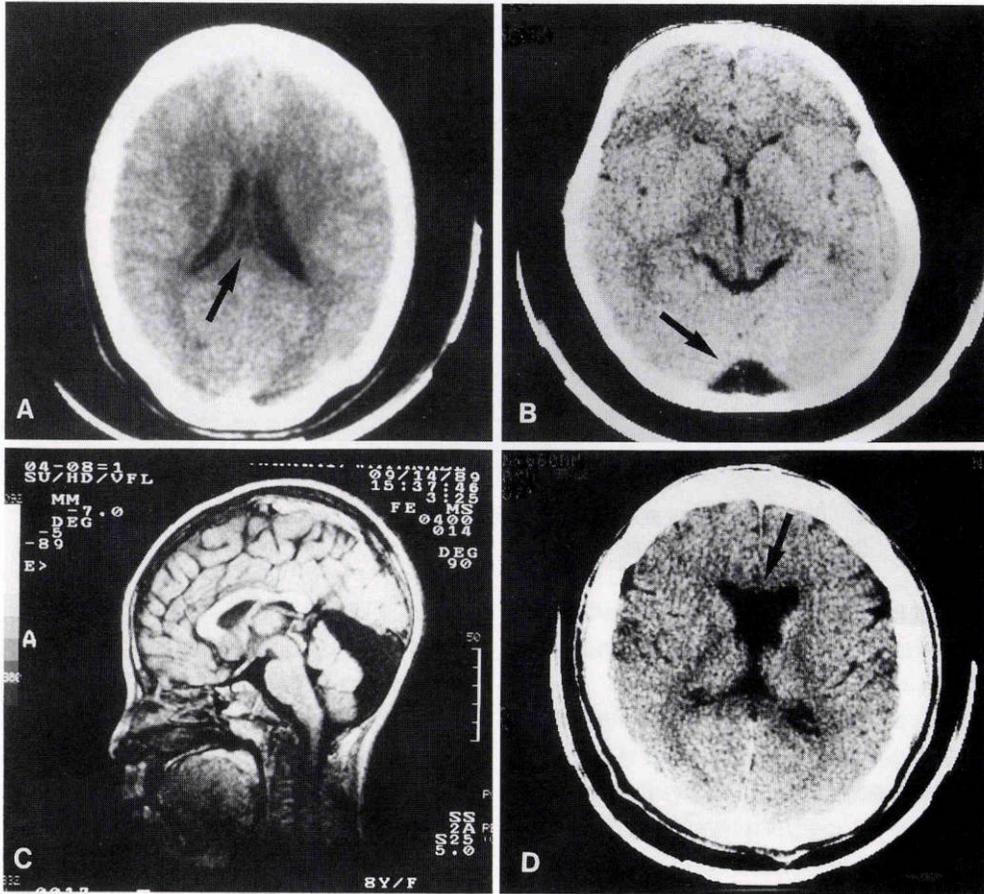


図3 各症例のCTまたはMRI所見

- 3A: 症例1のCT所見. 両側側脳室のやや後方正中部にVerga腔を認める(矢点).
- 3B: 症例2のCT所見. 後頭蓋窩下方正中部に巨大大槽を認める(矢印).
- 3C: 症例3のMRI所見. 小脳虫部背側に巨大大槽を認める.
- 3D: 症例5のCT所見. 左右側脳室間に透明中隔囊胞を認める(矢印).

(図1).

CT所見: X線にて確認された骨折所見のほかに, 右眼窩および上顎洞内には多量の出血が認められた. 脳内には外傷による異常所見はなかったが, 左右側脳室間のやや後方正中部にVerga腔と呼ばれる異常空隙を認めた(図3A).

組織所見: Masson-trichrome染色ではほぼ正常と思われる筋組織と膠原線維の混在が認められた. 電顕像では筋線維中にグリコーゲン顆粒が多くみられた. 筋組織と膠原線維の境界は明瞭で, 炎症細胞浸潤などは認められなかった.(図5A).

症例2 (IV-4): 6歳, 男児, 症例1の長男.
初診: 1988年12月5日.

現病歴: 生下時より両眼の眼瞼下垂と眼位異常を指摘されていたが, 母親(症例1)の退院後, 眼位矯正および眼瞼下垂の手術を希望して浜松医大眼科を受診した.

既往歴: 在胎中および出産時異常なし.

初診時所見: 視力はVd=0.1 (0.2×+1.0D cyl.+1.0D A180°), Vs=0.4(n.c.). 両側の眼瞼下垂があり, 頭位は著明な下顎挙上位であった. 眼球は両眼とも下転位で, 右眼はやや外転したまま固定しており, 眼球運動は全方向に不可能で, Bell現象も認めなかった. ただし輻輳させると両眼とも内転がみられた(図1). 前眼部・中間透光体には異常なかったが, 眼底では軽度の網膜色素上皮の色調変化があり, 視神経乳頭はや

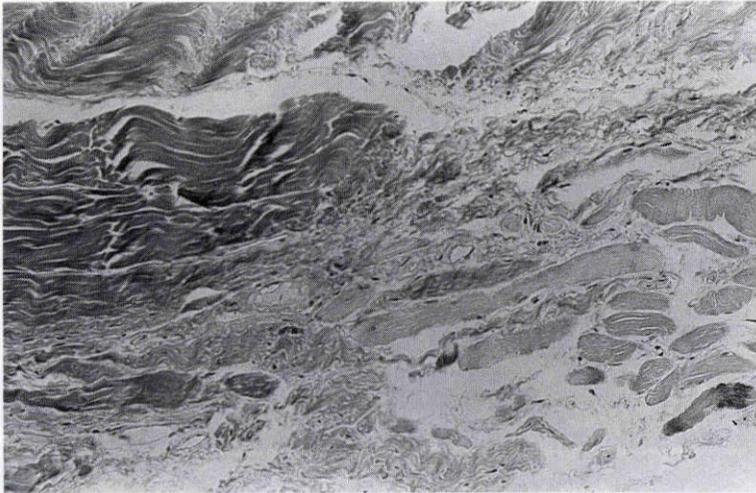


図4 症例2の下直筋光顕所見。Masson-trichrome染色(×200)。膠原線維が多量に認められるが筋線維も存在する。

や大きく、乳頭上の血管走行にも軽度の異常がみられた。なお眼症状以外の精神・神経学的異常や外表奇形はみられなかった。

経過：1989年2月9日、全麻下にて両眼下直筋切腱と上直筋前転術(右4mm, 左3mm)、および両側の上眼瞼吊り上げ術を同時に行った。術中のforced duction testでは両眼ともに全方向に強い抵抗を認めた。結膜嚢は異常に浅く、上・下直筋は白みがかかった光沢があり、後方かつ鼻側に偏位した付着異常を認めた。上斜筋は細く上直筋付着部鼻側に合流するような形で癒合していた。術後両眼の下転位はほぼ矯正され、頭位は著明に改善した。

CTおよびMRI所見：後頭蓋窩下方の延髄背側正中部に巨大大槽と思われる異常空隙を認めた(図3B)。

組織所見：切腱した下直筋筋腹を、付着部より10mm以上後方で切除し標本を作成した。Masson-trichrome染色では症例1よりも膠原線維の占める割合が多くなっているが、筋組織は明瞭に認められた(図4)。電顕像では筋線維の走行やミトコンドリアなどの微細構造は比較的正常であるが、グリコーゲン顆粒がさらに多く認められた(図5B)。

家系調査を行った結果、4世代にわたり少なくとも17名以上に同様の眼症状を呈する者がいることがわかり、前述の2名を含む7名に検査を行いGFSと診断した。調査し得た家系図(図2)を示したが、このうちCTまたはMRIを行うことのできた眼症状を有するほかの3名につきその所見を述べる。

症例3(IV-3)：8歳、女児。症例1の長女(症例2の姉)(図1)。

CTおよびMRI所見：症例2と同様に、後頭蓋窩下方正中部にさらに大きな巨大大槽を認めた。MRI正中矢状断では小脳虫部の背側に非常に大きな空隙としてみられた(図3C)。

症例4(II-2)：62歳、男性。症例1の母親の従兄弟。

CT所見：本例は慢性硬膜下血腫を来した際にCT検査を行った。術後のCTでも、まだ脳室系の圧排所見が存在する以外は異常所見は認められなかった。

症例5(III-2)：34歳、男性。症例4の長男。

CT所見：左右側脳室の間に透明中隔腔嚢胞を認めた(図3D)。

III 考 按

先天性の外眼筋異常の中でもGFSはきわめて稀な疾患と考えられるが、成因に関しては未だ意見の一致をみていない。Ferrer³⁾は脳幹部病変との症状の共通性を指摘し、筋肉のfibrosisは二次性変化であろうと述べている。また青木ら⁴⁾⁵⁾は動眼神経核付近の血管分布異常あるいは循環障害が加わって発生したものと推定している。これに対し橋本ら⁶⁾は一次的に外眼筋の発生異常があり、これに異常神経支配が合併していると推定した。

冒頭で述べた臨床的特徴のほか筋肉の付着異常の存在が指摘されている⁷⁾。自験例でも上下直筋付着部の後方かつ鼻側への偏位と、上直筋と上斜筋の合流癒

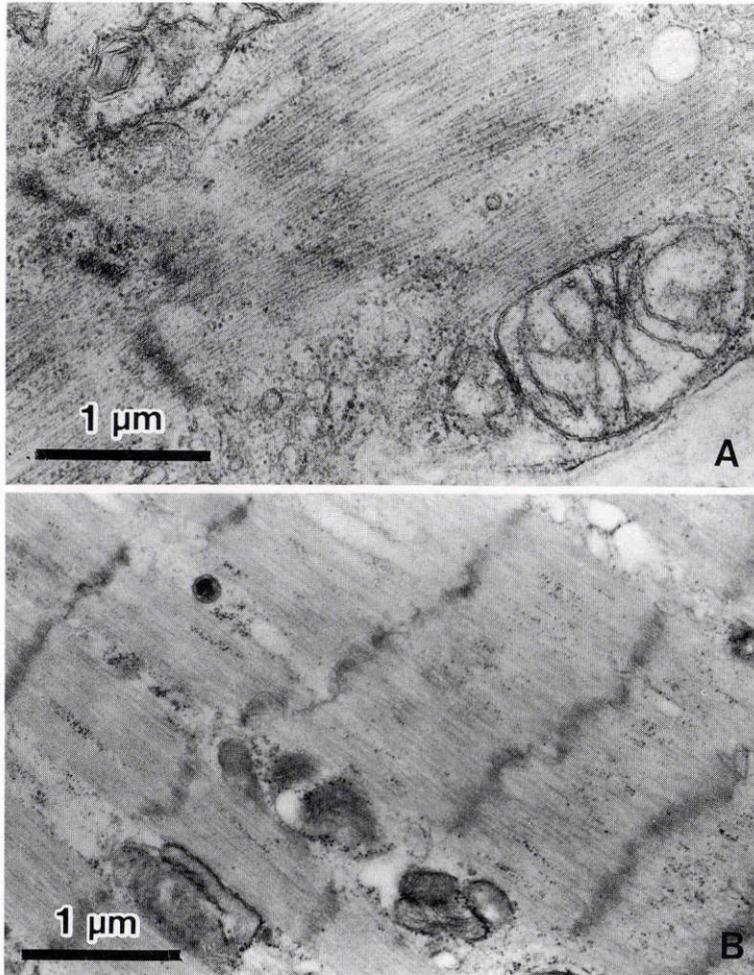


図 5 外眼筋の電顕組織所見

5A：症例 1 の内直筋組織所見(×22,000)。ほぼ正常の筋線維の走行がみられる。筋線維中にグリコーゲン顆粒がみられるが、ミトコンドリアなどの微細構造は保たれている。5B：症例 2 の下直筋組織所見(×21,000)。

合がみられた。また結膜嚢が異常に浅く、眼底では網膜色素上皮の変化や視神経乳頭上の血管走行異常など、外眼筋のみでなく眼内構造やそのほかの附属器官を含むより広範囲の発生異常、形成不全を疑わせる所見を呈していた。

中枢性病変の存在に関しては、CT または MRI で異常所見を指摘した報告はなく、以下今回認められた異常空隙、外眼筋の組織学的所見および本症の本態について検討する。

1. 透明中隔腔および Verga 腔について

透明中隔腔 (cavum septi pellucidi) および Verga 腔 (cavum Vergae) は、脳室間腔 (cavum veli inter-

positi) とともに正中過剰腔 (midline extra-cavities) と呼ばれる先天性の異常空隙である。透明中隔は側脳室の正中壁で 2 葉より成り、これはしばしば分離して種々の大きさを持った腔を形成するが、2 葉間が異常に拡大したものが透明中隔腔囊胞 (第 5 脳室) と呼ばれる。前方は脳梁膝、上方は脳梁体、前下方は脳梁吻側部および前交連、後方および後下方は脳弓前柱により境されている⁸⁾⁹⁾。

Verga 腔は透明中隔の後方にできた空隙で第 6 脳室とも呼ばれる。前方は脳弓体部、上方は脳梁体、後方は脳梁膨大、側方は脳弓後柱、底部は transverse fornix (psalterium) により境されている。単独で存在

することもあるが、多くは透明中隔腔と交通している。両者とも脳室上皮で被われておらず、脳室系の一部ではない^{8)~11)}。

透明中隔腔は胎生12~13週頃に大脳半球が癒合してくる際に、中間質 *massa commissuralis* の前縁下方で正中溝の隆起の間に空隙として形成される。この空隙ははじめは開放しているが次第に脳梁吻側より閉鎖する¹²⁾。未熟児では100%に認められ、出生後次第に減少し、6カ月以降には10%前後となる。Verga腔はこれより遅れて出現し、かつ早期に消失する⁶⁾ため発見頻度はより少ない。臨床的には精神・運動発達遅延や頭痛、てんかん、脳波異常を呈する頻度が高いことが知られている¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。症例1ではVerga腔を、また症例5では透明中隔腔嚢胞を認めた。2例とも眼症状はGFSと一致していたが、それ以外の精神・神経症状などはみられなかった。症例1でみられた *platybasia* とVerga腔の関連については不明である。

2. 巨大大槽について

大槽 (*cisterna magna*) はくも膜下槽の中では最大のもので、後頭蓋窩の後下部に位置し、前方は延髄の背部でMagendie孔と交通し、後方は後頭蓋骨で境され、上部は後頭部硬膜および小脳半球部硬膜の接合部と接し、下部は脊髄くも膜下腔と交通する。これが拡大したものが巨大大槽 (*mega cisterna magna*) であるが、両者の区別は明瞭ではない¹⁵⁾。

発生機序に関しては、先天性の發育異常、小脳の形成不全や萎縮によるとする説¹⁶⁾¹⁷⁾や、大槽から *basal cistern* への循環障害によるとする説¹⁸⁾がある。髄液の通過障害や *mass effect* により後頭蓋窩症状を呈することもあるが稀であり、その臨床的意義については不明な点が多い。くも膜嚢胞との異同も問題となるが、症例2および症例3では後頭蓋窩の後下方に非常に大きな空隙として認められている。2例とも眼病変以外の臨床症状は呈していなかった。

3. 外眼筋の組織学的所見について

GFSにおける組織学的検索では、外眼筋には筋線維が認められず膠原線維に置換しているとする報告が多い⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。これに対し武田ら²¹⁾²²⁾は軽い *fibrosis* を認めるのみで筋肉の変性萎縮が主体であるとし、従来の報告が腱組織だった可能性を指摘した。またAptら²³⁾は組織学的には結合組織に囲まれたほぼ正常の筋組織があり、炎症細胞や脂肪組織の浸潤はなかったと報告している。自験例でもほぼ正常と思われる筋組織は明らかに存在しており、その周囲を膠原線維が取り囲んだ

所見であった。電顕でみられたグリコーゲン顆粒は筋肉の変性所見の一つとも考えられるが、ミトコンドリアなどの構造は正常で炎症細胞や脂肪組織などの浸潤は認めていない。自験例でも眼球運動障害の程度に差があることから、症例によって膠原線維と正常の筋組織の占める割合にかなりの差があると考えるのが妥当であろう。少なくとも組織学的にはほとんど正常の筋線維が存在し、膠原線維と境界を画していることは、筋肉の変性によって生じた *fibrosis* というよりも、筋組織への分化過程の障害を疑わしむるものである。

4. GFSの本態について

外眼筋原基は胎生5~6週頃に動眼神経などの支配神経とともに発生し、胎生2カ月の終わり頃までに筋線維が形成される。上直筋は最も早期に出現し、上眼瞼挙筋は上直筋内背側より分化して4カ月目に完成する。直筋と強膜との融合は胎生3カ月の終わり頃に生じるとされている²⁴⁾²⁵⁾。したがって今回確認された組織学的所見や付着異常の存在から胎生4カ月頃までの *superior mesodermal complex*²⁶⁾の発生分化の過程に障害があることは疑いない。また異常神経支配が指摘されていることは本症が核上性の異常に基づいていることを強く示唆している。最近Simonszら²⁷⁾は実験的に本症患者の上下直筋にほぼ正常の収縮が生じることを認めており、このことを裏付けている。

今回みられた頭蓋内の異常空隙は臨床的に無症状のことも多く、眼病変との因果関係は明らかではない。しかし家族内発生については筆者らの知る限りではNova²⁸⁾の報告した巨大大槽の1家系のみである。GFSの発生頻度がきわめて低いことからみても、二つの病態が同一家系に偶然発症することは考えにくい。本家系にみられた異常空隙はいずれも正中線上に位置し、脳幹部に隣接していることから、眼球運動障害に関連している可能性は高いと思われる。過去に同様の報告がないことから、今後さらに他の家系での検討が必要であるが、大脳半球の癒合、外眼筋および支配神経の発生学的見地からは、GFSは胎生早期における神経外胚葉および中胚葉系の広範囲の発生分化の異常に基づく症候群であり、これらの異常が頭蓋内の形成不全に関連している可能性が示唆された。

本稿の要旨は第43回日本臨床眼科学会において発表した。稿を終えるにあたり御指導御校閲いただいた渡邊郁緒教授、ならびに多大な御助言をいただいた富士宮市立病院脳神経外科中島正二、山本俊樹両博士に深謝いたします。

文 献

- 1) **Brown HW**: Congenital structural muscle anomalies, In Allen JH (eds): Strabismus Ophthalmic Symposium I, St Louis, The CV Mosby Co, 205—236, 1950.
- 2) **Brian HM, von Noorden GK**: Binocular vision and ocular motility. St Louis, The CV Mosby Co, 368—392, 1974.
- 3) **Ferrer JA**: General fibrosis syndrome. The second congress of the international strabismological association. Fells P (eds): Diffusion Generale De Librairie. Paris-Marreille, 352—365, 1974.
- 4) 青木 繁, 向野和雄, 石川 哲: General fibrosis syndrome の1例—その神経眼科学的考察—, 眼臨 73: 929—933, 1979.
- 5) 青木 繁, 向野和雄, 石川 哲: General fibrosis syndrome の外眼筋電図学的検討, 眼臨 75: 1058—1061, 1981.
- 6) 橋本克枝, 丸尾敏夫: General fibrosis syndrome に伴う異常幅湊運動について, 眼科 25: 1039—1042, 1983.
- 7) 菅原美雪, 粟屋 忍, 馬嶋 明, 他: General fibrosis syndrome の7例—外眼筋の解剖学的異常と手術法の検討—, 日眼会誌 86: 657—668, 1982.
- 8) **Bruyn GW**: Handbook of Clinical Neurology vol XXX, Amsterdam. North Holland Publ Comp 299—336, 1977.
- 9) 森 惟明, 半田 肇: 先天異常の臨床とCT, にゅーろん社, 東京, 135—147, 1979.
- 10) 玉木紀彦, 秋本 宏: 透明中隔の発生異常—神経放射線学のおよび臨床的研究—, 脳と神経 22: 789—801, 1970.
- 11) 三輪哲郎: 神経系先天異常の臨床, 正中過剰腔, Clinical Neuroscience 5: 296—299, 1987.
- 12) **Rakic P, Yakovlev PI**: Development of the corpus callosum and cavum septi in man. J Comp Neurol 132: 45—72, 1968.
- 13) 佐野圭司, 吉岡真澄, 新井紀元, 他: 透明中隔腔およびVerga腔嚢胞, 臨床神経学 6: 726—733, 1966.
- 14) 木村健一, 山里景祥, 茅野淑朗, 他: 精神症状を現した透明中隔腔およびベルガ腔症例について, 精神医学 22: 409—420, 1980.
- 15) 鈴木幹男, 蛭名国彦, 原田範夫: The mega cisterna magna, CT研究 2: 585—588, 1980.
- 16) **Gonsette R, Potvliege R, Andre-Balisiaux G, et al**: La méga grande citerne: étude clinique, radiologique et anatomopathologique. Acta Neurol Belg 68: 559—570, 1968.
- 17) 熊谷頼佳, 山川健太, 辻田喜比古, 他: Mega cisterna magna, CT研究 3: 339—343, 1981.
- 18) **Adam R, Greenberg JO**: The mega cisterna magna. J Neurosurg 48: 190—192, 1978.
- 19) **Laughlin RC**: Congenital fibrosis of the extraocular muscles. A report of six cases. Am J Ophthalmol 41: 432—438, 1956.
- 20) **Harley RD, Rodrigues MM, Crawford JS**: Congenital fibrosis of the extraocular muscles. Tr Am Ophth Soc 76: 197—226, 1978.
- 21) 武田啓治, 桜井 泉: General fibrosis syndrome の1例, 眼紀 28: 1475—1480, 1977.
- 22) 武田啓治, 守田 潔, 今井済夫: General fibrosis syndrome の1家系, 臨眼 35: 1156—1158, 1981.
- 23) **Apt L, Axelrod RN**: Generalized fibrosis of the extraocular muscles. Am J Ophthalmol 85: 822—829, 1978.
- 24) **Duke-Elder S, Cook C**: System of ophthalmology, vol III. St Louis, The CV Mosby, 211—231, 1963.
- 25) **Duane TD, Jaeger EA**: Biomedical Foundations of Ophthalmology, vol 1 Harper & Row Publ Philadelphia, 76—79, 1987.
- 26) **Sevel D**: A reappraisal of the origin of human extraocular muscles. Ophthalmology 88: 1330—1338, 1981.
- 27) **Simonsz HJ, Kolling GH, van Dijk B, et al**: Length-tension curves of human eye muscles during succinylcholine-induced contraction. Invest Ophthalmol Visual Sci 29: 1320—1330, 1988.
- 28) **Nova HR**: Familial communicating hydrocephalus, posterior cerebellar agenesis, mega cisterna magna, and port wine-nevi. J Neurosurg 51: 862—865, 1979.