## 原 著

# 頭部 MRI による延髄梗塞における難治性吃逆責任病巣の検討

植村 順一<sup>1)</sup>\* 井上 剛<sup>1)</sup> 青木 淳哉<sup>1)</sup> 佐治 直樹<sup>1)</sup> 芝崎 謙作<sup>1)</sup> 木村 和美<sup>1)</sup>

要旨: 当科に入院した発症 2 週間以内の急性期延髄梗塞 90 例(右側 48 例,左側 33 例,両側 9 例)で,難治性吃逆は 5 例(5.5%)だった。急性期延髄梗塞例を難治性吃逆群と吃逆なし群の 2 群に分けて,頭部 MRI 像での病変部位を比較すると,難治性吃逆群の頻度が右側で有意に高く (p=0.048),とくに延髄右側中部内側が多かった (p<0.001). PubMed で検索しえた論文中に難治性吃逆があり,頭部 MRI 像で責任病巣が確認しえた症例は 16 例あり,その責任病巣は延髄中部内側が 11 例だった.難治性吃逆の責任病巣は中部延髄の疑核,大縫線核と推定されているが,延髄中部右側内側が発症機序に関係している可能性がある.

(臨床神経 2014;54:403-407)

Key words: 難治性吃逆, 延髓被蓋部, 頭部 MRI

## はじめに

多発性硬化症,急性期脳卒中,神経ベーチェット病,播種性転移性脳腫瘍,抗アクアポリン4抗体関連疾患で難治性吃逆を呈した症例の報告は散見され,責任病巣は延髄被蓋部が考えられている 1<sup>1~11</sup>. 臨床の現場では,延髄梗塞後に吃逆が出現し,メトクロプラミドや芍薬甘草湯では改善せず,食欲不振,誤嚥性肺炎を生じて治療に難渋する例に遭遇することがあり,バクロフェンを開始・増量すると吃逆は止まることが多い. しかし,延髄梗塞後に難治性吃逆をきたす頻度とその責任病巣は明らかではない. 今回の研究の目的は,急性期延髄梗塞患者で難治性吃逆の頻度を検出し,その責任病巣はどこか,頭部 MRI DWI で検討することである.

## 対象・方法

対象は2007年4月から2012年12月まで川崎医科大学付属病院脳卒中科に入院した発症2週間以内の頭部MRIDWI像(1.5 T)で責任病変を同定しえた急性期延髄梗塞患者である.「難治性吃逆」は吃逆が2週間以上継続したと定義した. 難治性吃逆が生じた患者の頻度と神経症候をしらべた. 患者を難治性吃逆群と吃逆なし群の2群に分類した. 頭部MRIDWI像の病変部位は,延髄右側・左側・両側,上部・中部・下部,内側・外側に分けた. 病変部位が複数あるものはそのすべてを記載した. 難治性吃逆群と吃逆なし群で頭部MRIDWI像での病変部位で比較・検定した. 検定は M×N検定でおこなっ

た. 統計解析は、統計ソフト SPSS Ver. 18 for Windows をもちい、p < 0.05 で有意差ありと判定した.

また、PubMed で検索しえた難治性吃逆があり頭部 MRI 像で責任病巣が確認しえた症例を抽出し、本例をふくめて難 治性吃逆の病変部位を検討した。本研究は川崎医科大学医倫 理委員会の承認をえた。

## 結 果

当科に入院した延髄梗塞 90 例(男性 64 例,平均年齢  $64 \pm 1$  歳,右側 48 例,左側 33 例,両側 9 例)中,難治性 吃逆を発症したのは 5 例(5.5%)であった.

5例は、男性が4例、年齢は49歳から80歳、平均63.8歳だった。頭部MRI DWI 像の責任病巣は右外側中部が3例、両内側中・下部が1例、右外内側上・中部が1例だった。吃逆は全例脳梗塞直後に発症し、全例3週間から1ヵ月間持続したが、バクロフェン開始、増量することで改善した。症状は難治性吃逆の他に、めまいが4例、歩行失調が3例、眼振が1例、嘔気嘔吐が4例、構音障害・嚥下障害が2例、体幹感覚障害が3例、顔面感覚障害が1例、四肢麻痺が1例だった。脳梗塞の発症機序は、2例は椎骨動脈解離、3例は塞栓源、主幹動脈病変共に不明な脳梗塞だった。72歳の男性で、めまい、眼振、歩行失調、嘔気嘔吐、嚥下障害と難治性吃逆を呈した1例の頭部MRI、MRA像をFig.1に示す。

難治性吃逆群と吃逆なし群での病変部位を Table 1 に示す. 病変部位が複数個あるのをふくめたところ, 難治性吃逆群は 7病変, 吃逆なし群は 90 病変だった. 2 群を右側, 左側, 両

(受付日:2013年8月29日)

<sup>\*</sup>Corresponding author: 川崎医科大学脳卒中医学教室〔〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 番地〕

<sup>1)</sup> 川崎医科大学脳卒中医学教室

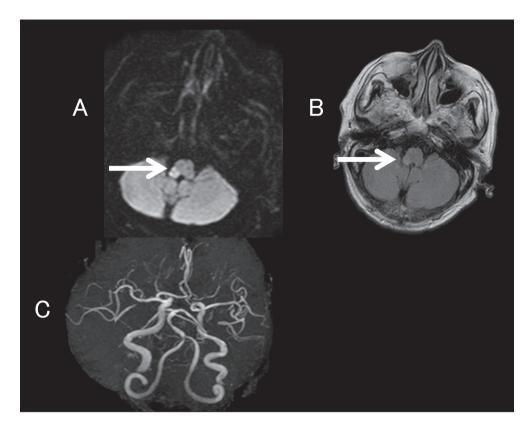


Fig. 1 Brain Magnetic resonance imaging/angiography on admission. A: Head DWI, B: FLAIR, C: MRA. (A) and (B) show the infarction lesion with a high signal intensity in the right medulla (white arrow). A (1.5 T, Axial,  $b = 800 \text{ sec/mm}^2$ ). B (1.5 T, Axial, TR 9,000 ms, TE 89 ms).

Table 1 Lesions detected by head MRI DWI.

	Intractable hiccups $(n = 5)$	Not Intractable hiccups ( $n = 85$ )
Right, Upper, Internal	1	11
External	1	7
Middle, Internal	3	3
Middle, External	0	13
Downer, Internal	0	0
Downer, External	0	10
Left, Upper, Internal	0	11
External	0	12
Middle, Internal	0	2
Middle, External	0	13
Downer, Internal	0	0
Downer, External	0	0
Both, Upper, Internal	0	6
External	0	0
Middle, Internal	1	2
Middle, External	0	0
Downer, Internal	1	0
Downer, External	0	0

 Table 2
 Clinical characteristics of the medullary infarction causing intractable hiccups.

72	M		M, R, E	VD, GA, N/V, DP	Others	our case
80	ĽΊ	88	LM, R, I	VD, GA, NV, IB	Others	our case
49	M	$\mathbb{Z} \otimes$	LM, B, I	TP	Others	our case
69	M		M, R, E	VD, GA, N/V, IF, IB	Rt. VA occlusion dissection	our case
49	M		M, R, E	VD, NS, GA, N/V, DP, IB	Rt. VA aneurysm dissection	our case
Age	Sex	MRI lesion	Lesion	Symptoms	Etiology	

	1 '
M	M
) )	)
1U, L, E MU, R, E	MU, L, E MU, R
i, GA, N/V, VD, GA, N/V, OP, IF, IB DP, IF	VD, GA, N/V         VD, GA, N/V         VD, GA,           DP, IF, IB         DP, IF, IB         DP, II
ark MH <sup>2)</sup> Park MH <sup>2)</sup>	Park MH <sup>2)</sup> Park MI

L; Lower, M; Middle, U; Upper, R; Right, L; Left, B; Both, I; Internal, E; External, VD; vertigo/dizziness, GA; gait ataxia, NV; nausea/vomiting, HS; hoarseness, DP; dysphagia, NS; nystagmus, IB; impaired sensation over the body, IF; impaired sensation over the face, TP; tetraplegia. We translated and modified the Fig. 1 of reference 2 by Park MH.Courtesy of Dr. Park, Korea Unicersity Medical College. MRI lesion shows the middle, upper, and lower medulla oblongata.

側で比較すると難治性吃逆群が有意に右側で頻度が高く (71% vs 49%, p = 0.048), とくに延髄右側中部内側に多かった (60% vs 4%, p < 0.001).

PubMed で難治性吃逆があり頭部 MRI で責任病巣が確認しえた例は自験例以外に 11 例検索しえた <sup>1)~3)5)6)11)</sup> (Table 2). 自験例をふくめた 16 例の頭部 MRI の責任病巣を右側、左側、両側で比較したところ、右側 11 例、両側 4 例、左側 1 例だった。上・中・下で比較すると上部 6 例、中部 16 例、下部 3 例となり、延髄右側中部内側に多かった。

#### 考 察

難治性吃逆の頻度は、Kumar A らは急性期脳卒中の1%に生じるとした<sup>4</sup>. Park MH らは発症 3 日以内の延髄梗塞 51 例中,難治性吃逆が7例(14%)にあったと報告した<sup>2</sup>. 山崎らの急性期延髄梗塞 114 例の検討では12 例(10%)に吃逆をみとめた<sup>7)</sup>. 本研究では難治性吃逆は延髄梗塞の約6%にみとめ,頻度は過去の文献報告より少なかった. 山崎らの報告では、吃逆の持続期間の定義がなく<sup>7)</sup>, Park MH らは1回の持続時間が12時間以上と定義されている<sup>2)</sup>. 本研究では難知性吃逆の定義が過去の文献より2週間以上と長かったため,頻度が低かったと考えられる.

難治性吃逆の責任病巣は、Park MH ら <sup>2)</sup> は難治性吃逆例は延髄中下部をほとんど含んでいたとし、山崎らは 12 例で延髄上部 4 例、延髄中部 8 例だったと報告している <sup>7)</sup>。本研究から延髄中部右側内側が難治性吃逆の発症機序に関係していると考えられた。

吃逆は横隔膜、胃、食道からの横隔神経、迷走神経からなる求心路、延髄被蓋部から頸髄(第3~5 頸髄)にある嘔吐中枢、横隔神経、迷走神経からなる遠心路で反射弓が構成されると報告されている<sup>3)12)</sup>. 一方、Oshima らはネコの延髄疑核周囲網様体を電気刺激した1連の実験結果から、同部に吃逆の反射中枢が存在し、吃逆反射を抑制するGABA<sub>B</sub>ニューロンが大縫線核に存在する可能性を示した<sup>13)-15)</sup>. しかし、これまで難治性吃逆の責任病巣で左右差に言及した報告はない.

脳梗塞に難治性吃逆をともなった例は多発性硬化症など脳 梗塞以外の疾患に吃逆をともなった例と比較すると,嘔気嘔 吐以外の歩行失調,構音障害・嚥下障害,体幹感覚障害,顔 面感覚障害などの随伴症状が多彩だったが,自律神経症状は ともなっていなかった. 脳梗塞の病因は5例中2例が主幹動 脈病変をともなった動脈解離であり,主幹動脈病変をとも なっていたことが,血管支配領域の吃逆以外の随伴症状をと もなったものと考えられる.

延髄梗塞は右側と左側に頻度差がないのにかかわらず,難治性吃逆病巣は右側で多かった。その理由を考察すると,1)血管走行による病変部位の左右差である可能性,2)自律神経系の左右差により吃逆反射弓を刺激するのが右側で容易である可能性が考えられるが理由は不明である.

今回の研究結果から,難治性吃逆は急性期延髄梗塞の約6%に生じ,責任病巣が延髄中部右側内側であると考えられた.難治性吃逆の責任病巣が延髄中部内側で左右差があった理由は今後の研究課題である.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 芝崎謙作,黒川勝巳,村上龍文ら. 難治性吃逆,嘔気,失神を呈し,延髄被蓋部病変をみとめた多発性硬化症の1例. 臨床神経2006;46:339-341.
- Park MH, Kim BJ, Koh SB, et al. Lesional location of lateral medullary infarction presenting hiccups (singultus). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:95-98.
- 3) 舟川 格,安田 雄,寺尾 章. 難治性吃逆, 睡眠時無呼 吸症候群呈した多発性硬化症の1例. 臨床神経 1992;32:733-738.
- Kumar A, Dromerick AW. Intractable hiccups during stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:697-699.
- 5) 甲斐 太, 田島誠一郎, 荒田 仁ら. 難治性吃逆, 嘔吐で発症し, 広範な脳幹病変を認めたアクアポリン 4 抗体関連疾患の 1 例. 臨床神経 2011:51:255-260.
- 6) 有島英孝, 菊田健一郎. 難治性吃逆を生じた延髄背側の 播種性転移性腫瘍. 臨床神経 2011;51:279-281.
- 山崎貴史,中瀬泰然,小倉直子ら.延髄梗塞の臨床的検討. 脳卒中 2007:29:502-507.
- 8) van der Worp HB, Raaijmakers TW, Kappelle LJ. Early complications of ischemic stroke. Curr Treat Options Neurol 2008;10:440-449.
- 9) 出口一志, 竹内博明, 山田淳夫ら, 吃逆で再燃し呼吸停止 をきたした多発性硬化症の1例, 臨床神経1994;34;854-856.
- 10) 久保博司, 荒川健次, 谷脇考恭ら. 起立性低血圧, 難治性 吃逆, 嘔吐等の自律神経症状のみの再発を呈した多発性硬 化症の1例. 臨床神経1999;39:930-934.
- 11) 門脇 傑, 松田 希, 守谷 新ら. 吃逆を主訴とし, infliximab が奏功した難治性神経ベーチェット病の 1 例. 臨床神経 2010;51:261-265.
- 12) Marsot-Dupuch K, Bousson V, Cabane J, et al. Intractable hiccups: The role of cerebral mr in cases without systemic cause. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:2093-2100.
- 13) Arita H, Oshima T, Kita I, et al. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. Neurosci Lett 1994;175: 67-70
- 14) Oshima T, Sakamoto M, Arita H. Hiccuplike response elicited by mechanical stimulation of dorsal epipharynx of cats. J Appl Physiol 1994;76:1888.
- 15) Oshima T, Sakamoto M, Tatsuta H, et al. GABAergic inhibition of hiccup-like reflex induced by electrical stimulation in medulla of cats. Neurosci Res 1998;30:287-293.

#### **Abstract**

# The lesion of intractable hiccups due to medullary infarction

Junichi Uemura, M.D.<sup>1)</sup>, Takeshi Inoue, M.D.<sup>1)</sup>, Junya Aoki, M.D.<sup>1)</sup>, Naoki Saji, M.D.<sup>1)</sup>, Kensaku Shibazaki, M.D.<sup>1)</sup> and Kazumi Kimura, M.D.<sup>1)</sup>

1)Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

The frequency and clinical characteristics of intractable hiccups due to the medullary infarction is unknown. The aim of this study was to identify the lesions of hiccups using by brain MRI. Ninety acute medullary patients admitted to our stroke center within 14 days of stroke onset between April 2004 and August 2012 were retrospectively studied. We evaluated clinical characteristics and the frequency of the patients causing intractable hiccups among acute medullary stroke patients. We divided the patients into two groups, intractable hiccups group, and not hiccups group. Of 90 patients, five (5.5%) had intractable hiccups. Hiccups group had more frequently involved right middle medullary lesion than not hiccups group (hiccups group vs. not hiccups group; (60%) vs. 4%, p < 0.001). In 16 cases reported the lesion of intractable hiccups, the right middle medullary lesion was 11 cases. We suspected that the lesion of the intractable hiccups was associated with the right middle medullary.

(Clin Neurol 2014;54:403-407)

**Key words:** intractable, medullary tegmentum, head MRI