

症例報告

先天性顔面神経麻痺に核上性眼球運動障害を呈し、 Möbius 症候群と診断した 1 例

古田 充¹⁾ 三原 雅史¹⁾ 木村 康義¹⁾
奥野 龍禎¹⁾ 高橋 正紀¹⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：症例は 18 歳男性である。生下時より咀嚼筋、顔面筋の筋力低下があり、当科を受診した。両側咬筋の萎縮と顔面筋力の重度低下をみとめ、閉口困難・兔眼を呈していた。左眼に内外転障害と随意運動時の上転障害をみとめたが Bell 現象は残存していた。顔面神経伝導検査で遠位潜時は保たれていたが瞬目反射は導出不能で、針筋電図では舌に神経原性変化をみとめた。上肢筋生検や皮膚生検でも異常所見はなく、先天性顔面神経麻痺に核上性眼球運動障害を呈した Möbius 症候群と診断した。Möbius 症候群は先天性の顔面麻痺と外転麻痺を呈する症候群だが、その病態と症状は多様である。同症候群を考える上で貴重な症例であり、ここに報告する。

(臨床神経 2015;55:233-237)

Key words：Möbius 症候群，先天性顔面神経麻痺，核上性眼球運動障害

はじめに

Möbius 症候群は先天性顔面神経麻痺を主として、外転神経麻痺などの他の脳神経麻痺や四肢、口腔顔面の形成異常をともなう一群である。症状が多様であるため診断基準の定義は困難であるが、1990 年に Kumar らは先天性顔面神経麻痺を必須症状として、四肢の形成異常(合指症、欠指症、短指症、彎足)、III/IV/V/VI/IX/X/XII 脳神経麻痺や口蓋裂や小顎症、耳介形成異常などの口腔顔面形成異常、Klippel-Feil 奇形や大胸筋・肋骨・上腕筋の欠損などの骨格筋奇形を参考所見として挙げた¹⁾。合併する脳神経麻痺としては外転神経麻痺がもっとも多く、Verzijl らは 2003 年に先天性顔面筋力低下に外転神経麻痺をともなうことを定義として提唱しており²⁾、2007 年の Moebius Syndrome Foundation Research Conference では先天性かつ非進行性の顔面筋力低下に片側または両側の外転障害をともなうものと定義されている³⁾。

Möbius 症候群の脳神経麻痺の障害部位については諸説あり、顔面神経麻痺に関してもいくつかの症例集積研究で電気生理学的な局在診断がおこなわれているが^{4)~6)}、核上性、核性・核下性がうたがわれる症例が混在している⁴⁾。合併する眼球運動障害についても多様であり⁷⁾、多様な病態の混在する概念と考えられることから、今後丁寧な症例の蓄積による分類が必要と考えられる。

われわれは、先天性両側顔面神経麻痺と咀嚼筋筋力低下、Bell 現象の保たれた左眼球の随意上転障害と内・外転障害を

ともなった症例を経験した。身体所見や電気生理学検査からは核上性の顔面神経麻痺と眼球運動障害をきたしていたと考えられた。Möbius 症候群の報告の中で垂直注視障害を合併する症例は多いが、Bell 現象について記載のある症例は少なく⁶⁾⁸⁾、それらも両側性障害である点で本症例とことなる。Möbius 症候群の多様性を示す上でも有用な症例であり、若干の文献的考察とともにここに報告する。

症 例

症例：18 歳，男性

主訴：表情の乏しさ

既往歴：分娩麻痺（右上肢 C5~6 領域）。左記に対して両側腓腹神経をもちいた神経修復術が施行されている。

家族歴：同胞 3 人，長兄。妹が先天性難聴。父母・祖父母までで類症はなし。

現病歴：3,040 g で満期出生，母体妊娠中にとくに薬物曝露歴はなかった。出生時より表情の乏しさ，吸啜の弱さをみとめており，幼少時から咀嚼時には左手で下顎を支えていた。処女歩行に問題なく，以降も明らかな症状の進行は無かった。学童期の運動・学業成績は良好であった。18 歳時に矯正目的で受診した歯科で顔貌異常から先天性筋疾患をうたがわれ，精査目的で入院となった。

入院時現症：血圧，脈拍，呼吸には異常をみとめなかった。一般所見では身長 175 cm に対して体重 50.6 kg (BMI 16.5)

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2〕

¹⁾ 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

(受付日：2014 年 2 月 26 日)

(A)



(B)



Fig. 1 Images of the eyes.

(A) Exotropia can be observed at the primary eye position. Adduction of the left eye is impaired and its abduction is mildly limited. (B) The supra-ducted left eyeball was observed while the patient was closing his eyes. The left eye lid does not close properly because of muscle weakness.

とるいそうをみとめ、高口蓋・扁平足をみとめた。右上肢は分娩麻痺のために萎縮していた。認知機能は正常で、明らかな高次機能障害はみとめなかった。正中視で左眼は外転位であり、強い内転障害と軽度の外転障害をみとめたが(Fig. 1A)、輻輳は可能で、眼球頭位反射は保たれていた。複視はなかった。随意運動では左眼上転も障害されていたが、Bell 現象は保たれていた (Fig. 1B)。瞳孔は 3 mm/3 mm で対光反射の異常はみとめず。咬筋は萎縮しており閉口・咀嚼には上肢支持を必要としたが、顔面感覚は正常であった。前頭筋・眼輪筋・口輪筋など両側の顔面筋は著明に筋力低下しており、左では兎眼を呈していた。唾液分泌や味覚には異常なし。咀嚼以外には嚥下困難はみとめず。舌は外観・運動ともに正常であった。右上肢 C5~6 支配筋では MMT 3~4 程度の筋力低下をみとめたが、他の運動系、感覚系、協調運動系、自律神経系には異常をみとめなかった。

検査所見：血算、一般生化学、血清コレステロール値、ピルビン酸・乳酸、甲状腺機能検査、GH/ソマトメジンをふくめ、臨床検査値には異常をみとめなかった。骨 Xp で顎が顕著に下垂しているのが確認されたが、頭蓋冠には明らかな異常をみとめなかった (Fig. 2A)。頭部 CT・MRI では咬筋・外側翼突筋・内側翼突筋に萎縮をみとめたが、脳幹をふくめた脳実質に明らかな萎縮や異常信号をみとめず、MRI で顔面神経が確認できた (Fig. 2B)。四肢・体幹 CT では右上肢筋の一部に萎縮をみとめたが、他に明らかな異常はなし。四肢の神経伝導検査では腓腹神経を除いて運動・感覚神経ともに異常をみとめず、眼輪筋では CMAP は低下していたものの耳介前部刺激での潜時は正常であった (Fig. 3)。瞬目反射は両側 R1/R2 成分ともに導出できず。針筋電図上、顔輪筋・口輪筋では運動単位活動 (MUP) を確認できなかったが、舌では MUP は高振幅で動員不良をみとめ、干渉波の形成は不十分であった。

僧帽筋では明らかな異常をみとめなかった。ABR は異常なし。左上腕二頭筋の筋生検では、筋線維の大小不同や線維タイプに異常をみとめず、筋線維内に構造異常や異常沈着物をみとめず。皮膚生検でもアミロイドの沈着などふくめて異常所見はみとめなかった。

以上、顕著な両側顔面神経および三叉神経支配筋の萎縮・筋力低下と上転や左側内転を中心とした外眼筋麻痺、高口蓋をみとめたが、血液検査、神経伝導検査・針筋電図、筋生検ではいずれも筋疾患や代謝性疾患を示唆する所見はなく、先天性多発脳神経障害と考えられ、Möbius 症候群と診断した。

考 察

本症例は臨床的に顔面もふくめて感覚系や不随意筋には明らかな異常はなく、顕著な両側顔面麻痺とともに左眼球の随意運動での上内転障害・外転障害をみとめていた。

本症例では画像上顔面神経が残存しており、末梢刺激での眼輪筋遠位潜時が保たれているにもかかわらず、針筋電図上は随意運動での MUP が捉えられなかった。これは核性・核下性障害後に神経再支配がおきていると考えるよりは核上性障害による動員の障害とすると考えやすい。また、瞬目反射が R1/R2 ともに導出できず、感覚系の異常がないこともあわせると、三叉神経主知覚核から顔面神経核への入力および三叉神経脊髄路核から外側網様体を介した顔面神経核への入力にも障害があると考えられた。以上の点から本症例の顔面神経麻痺は核間性・核上性の障害が中心と考えられた。ただし、本症例でも舌では慢性神経原性変化をみとめており、顔面神経においても核性・核下性の要素が混在している可能性は完全には否定できない。

本症例の左眼球上転障害は Bell 現象が保たれていることか

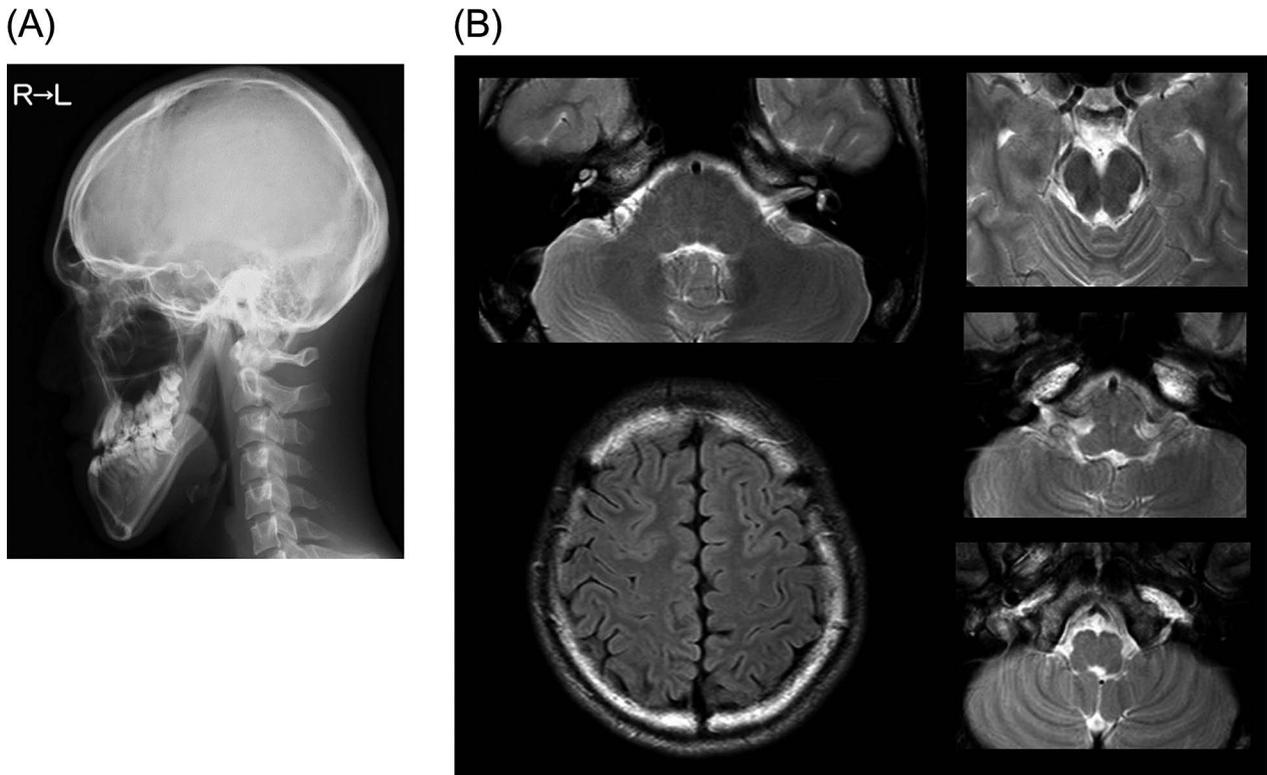


Fig. 2 (A) A X-ray image of the skull. (B) MRI findings.

(A) The cranium is normal but the mandible is sagging. (B) T₂ weighted images (upper left panel and right column) show no abnormal findings in the brain stem. Facial nerves can be identified in the internal acoustic meatuses (upper left). No anomalies are found in the cerebral cortex in FLAIR image (lower left).

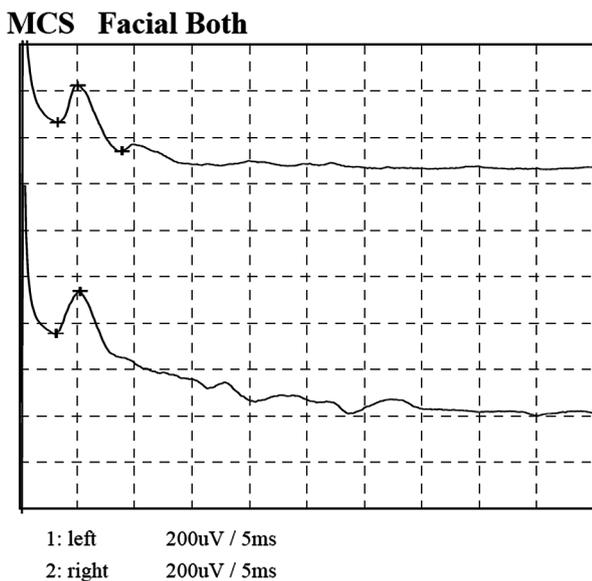


Fig. 3 Electrophysiological findings.

A stimulus was delivered to the preauricular area and the response of the ipsilateral orbicularis oculi was simultaneously recorded. (Upper trace: left, lower trace: right). CMAPs are small but do not delay.

ら核上性障害と考えられ、内外転障害についても輻輳や眼球頭位反射が保たれていたことから核上性と判断した。通常、核上性の上転障害のばあいは両眼性に症状をきたし、Möbius 症候群においても Jaradeh らの症例 1 や本邦の山崎らの症例報告で Bell 現象陽性の両側性垂直注視麻痺の記載がある⁶⁾⁸⁾。本症例における核上性垂直注視麻痺は左に強いが、これまで Möbius 症候群では片側性の核上性垂直注視麻痺の報告はない。中脳傍正中部の脳梗塞で片眼の核上性上転障害をきたす例では内側縦束側間質核 (rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus; riMLF) の出力線維が障害部位と推測されていることから⁹⁾、本症例の上転障害についても riMLF から動眼神経核への入力までの障害が考えられる。また、内転優位の水平運動障害については傍正中橋網様体 (paramedian pontine reticular formation; PPRF)、MLF から動眼神経核にかけての障害が推測されるが、本症例では水平眼球運動にも左右差があり、riMLF および PPRF、MLF から動眼神経核にいたる神経細胞連絡の障害が左側優位に生じている可能性が示唆される。

これらの所見から、本症例の顔面神経麻痺および外眼筋麻痺に関しては、核性・核下性の障害よりも、核間性および核上性の障害が示唆され、本症例は胎生期における中脳・菱脳内の神経回路形成の異常が考えやすい。

Möbius 症候群の病因については虚血説と遺伝説があるが結論は出ていない²⁾。虚血説では、胎生期に下位脳幹の腹側傍正中部で血流に乏しい領域があること¹⁰⁾、Poland 症候群などの合併奇形を説明しうるものが根拠として挙げられる¹¹⁾。一方、少数ながら家族例も存在し^{3)12)~17)}、その一部では遺伝子異常が同定されている³⁾ことは、遺伝性素因の存在を強く示唆している。本症例では神経核細胞の脱落というよりも細胞間連絡の異常が想定される点から、遺伝性機序の関与が推測される。

Möbius 症候群は先天性・非進行性の顔面麻痺・外転障害を中心として多様な症状を呈し、おそらく多種のことなる病因・病態生理をふくんでいる。本邦でも数例の報告があるが、多彩な神経症状・電気生理所見、合併奇形など個々の症例の呈する障害は複雑である⁸⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。本症例では顔面神経、動眼神経、外転神経の核間経路の障害がうたがわれたが、既報例でも Verzijl らの症例 10、Cattaneo らの症例 2、Jaradeh らの症例 3 が本症例に近い神経生理学的所見を示している^{4)~6)}。また本邦からも野呂らが体性感覚誘発電位での中枢伝導時間の延長や瞬目反射での R1/R2 潜時差といった脳幹伝導路の障害を有する症例を報告しており¹⁸⁾、Möbius 症候群の成因としての脳幹の神経回路形成異常の可能性を示唆するものと考えられる。今後、神経所見とともに電気生理や画像所見などで障害部位を丁寧に検索・蓄積することによって、同症候群のより正確な分類が可能になるとともに、障害部位からの発症・病態機序の推定、または逆に脳幹の発生メカニズムの推定などにつながりうると考える。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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

文 献

- 1) Kumar D. Moebius syndrome. *J Med Genet* 1990;27:122-126.
- 2) Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, et al. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003;61:327-333.
- 3) Webb BD, Shaaban S, Gaspar H, et al. HOXB1 founder mutation in humans recapitulates the phenotype of *hoxb1*^{-/-} mice. *Am J Hum Genet* 2012;91:171-179.
- 4) Verzijl HT, Padberg GW, Zwarts MJ. The spectrum of Möbius syndrome: an electrophysiological study. *Brain* 2005;128:1728-1736.
- 5) Cattaneo L, Chierici E, Bianchi B, et al. The localization of facial motor impairment in sporadic Möbius syndrome. *Neurology* 2006;66:1907-1912.
- 6) Jaradeh S, D'Cruz O, Howard JF Jr, et al. Möbius syndrome: electrophysiologic studies in seven cases. *Muscle Nerve* 1996;19:1148-1153.
- 7) Rucker JC, Webb BD, Frempong T, et al. Characterization of ocular motor deficits in congenital facial weakness: moebius and related syndromes. *Brain* 2014;137:1068-1079.
- 8) 山崎 薫, 片山宗一, 平田幸一ら. 交叉性身体半側萎縮症を合併した Möbius 症候群の 1 例. *臨床神経* 1994;34:1046-1051.
- 9) Hommel M, Bogousslavsky J. The spectrum of vertical gaze palsy following unilateral brainstem stroke. *Neurology* 1991;41:1229-1234.
- 10) Leong S, Ashwell KW. Is there a zone of vascular vulnerability in the fetal brain stem? *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:265-275.
- 11) Bavincck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23:903-918.
- 12) Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, et al. Localization of a gene for Möbius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 1996;5:1367-1371.
- 13) Verzijl HT, van den Helm B, Veldman B, et al. A second gene for autosomal dominant Möbius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 1999;65:752-756.
- 14) Donahue SP, Wenger SL, Steele MW, et al. Broad-spectrum Möbius syndrome associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993;14:17-21.
- 15) Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, et al. Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997;51:122-123.
- 16) Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet* 1991;28:413-414.
- 17) Graziadio C, Lorenzen MB, Rosa RF, et al. New report of a familial case of Moebius syndrome presenting skeletal findings. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2134-2138.
- 18) 野呂浩史, 若井周治, 石川幸辰ら. Moebius 症候群の 1 例—電気生理学的検査による顔面神経および脳幹機能評価—. *臨床神経* 1991;31:1192-1196.
- 19) 村上郁子, 荒川健次, 原 英夫ら. Poland-Möbius 症候群の 1 例. *臨床神経* 1999;39:1153-1155.

Abstract**A case of Möbius syndrome with congenital facial palsy and supranuclear oculomotor palsy**

Mitsuru Furuta, M.D.¹⁾, Masahito Mihara, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasuyoshi Kimura, M.D.¹⁾,
Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.¹⁾, Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

An 18-year-old man with congenital weakness in the facial and mastication muscles was referred to us. His facial senses were intact; however, the bilateral masseter and facial muscles were extremely weak and atrophic. He presented lagophthalmos and had difficulty in closing his mouth. The voluntary movements of his left eye, such as abduction, adduction, and elevation, were partially impaired, without the impairment of the Bell phenomenon. Nerve conduction studies of the facial nerves revealed normal distal latencies for bilateral *orbicularis oculi*. Blink reflexes were not evoked on both sides. Needle electromyography showed a chronic neurogenic change in the tongue. A biopsy of the biceps brachii and skin did not show abnormality. We diagnosed his condition as Möbius syndrome with congenital facial palsy and supranuclear oculomotor palsy. Möbius syndrome, which manifests itself as congenital and non-progressing facial and abducens palsy, is associated with many clinical symptoms and is probably heterogenous nosological entity. Although several cases of Möbius syndrome with supranuclear binocular elevation palsy were previously known, this is the first case of Möbius syndrome presenting supranuclear monocular elevation palsy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:233-237)

Key words: Möbius syndrome, congenital facial palsy, supranuclear oculomotor palsy
