

症例報告

中脳下部病変により眼球運動障害と尿閉をきたした1例

齊ノ内 信^{1)2)*} 中村 道三¹⁾³⁾ 増田 裕一¹⁾⁴⁾ 大谷 良¹⁾

要旨：症例は86歳女性。調理中に突然出現した複視を主訴に来院した。両眼性複視、両側眼球内転障害と輻湊障害、両側側方注視時に外転眼のみに粗大な単眼性眼振を認めた。入院翌日のMRIで中脳下部背側に拡散低域を認めた。入院1日半後に尿閉、尿意の消失に気付かれた。脳梗塞を念頭に抗血小板薬で治療を行い、発症2ヶ月後には眼球運動は正常になり、複視も消失。尿閉も消失した。眼球運動障害については動眼神経の内転筋亜核から両側medial longitudinal fasciculusにかけての病変を想定している。尿閉については排尿中枢の一つである中脳水道周囲灰白質への障害が原因と考えている。中脳の微小な梗塞で尿閉を呈する例は稀であるため報告する。(臨床神経 2021;61:24-28)

Key words：尿閉、眼球運動障害、MLF症候群、中脳水道周囲灰白質、中脳梗塞

はじめに

脳卒中の合併症として排尿障害を呈する症例はしばしば経験されるが、その正確な責任病巣については議論があるところである。これまでFunctional MRIやpositron emission tomographyを使った研究により、排尿に関与する領域が同定されてきた。橋や延髄、大脳辺縁系、前頭葉が関与することが以前から提唱されており、特に橋排尿中枢(pontine micturition center, 以下PMCと略記)がよく知られているが、中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray, 以下PAGと略記)も蓄尿と排尿の調節に極めて重要な働きをしていることがわかってきている¹⁾。蓄尿と排尿は末梢と中枢の自律神経による調節を受けており、脊髄と脳幹の連絡により排尿反射が起り、さらに大脳からの支配を受けることで、随意的な排尿調節が可能になっている。PAGは上行する感覚情報と上位中枢からの入力がある場所に位置しており、尿意の感覚や蓄尿から排尿への切り替えにかかわるとされる²⁾。また、PAGは排尿以外にも痛覚の調節や恐怖、防衛行動、発声、生殖行動にも関わりとされる³⁾。

今回我々は中脳の微小な梗塞により尿閉と眼球運動障害をきたした症例を経験した。ヒトの排尿コントロールに関する構造を考察する上で貴重な症例と考えられ、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：86歳女性

主訴：複視

既往歴：十二指腸潰瘍、内臓逆位。

生活歴：独居、喫煙なし、機会飲酒。

現病歴：入院当日の夜、調理中に突然複視が出現した。その後ふらつき、嘔気も出現したため救急要請した。頭痛はなかった。

一般身体所見：体温36.1°C、血圧181/68 mmHg、脈拍89回/分、整。意識清明。

神経所見：視野障害なし。眼瞼下垂はなく、瞳孔径は両側ともに3 mm大で、対光反射は敏速であった。両眼性複視あり。両側眼球は軽度外転位で、両側眼球の内転障害を認めた。上下方向への眼球運動は正常であった。両側への側方注視時に外転眼のみに粗大な単眼性眼振を生じた。両側で輻湊はできなかった(Fig. 1)。顔面感覚は正常。顔面筋は正常で、構音障害はなかった。舌運動は正常であった。四肢に麻痺および失調はなかった。指鼻指試験はやや拙劣であったが、複視が影響していると考えられた。四肢に感覚障害はなかった。

血液生化学的所見：Hb8.9 g/dlと貧血を認めた以外に血算、凝固、生化学的検査に異常は認めなかった。甲状腺機能、ビタミンB1は正常範囲であった。抗AQP4抗体は陰性であった。

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構京都医療センター脳神経内科〔〒612-0861 京都市伏見区深草向畑町1-1〕

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構京都医療センター脳神経内科

²⁾ 現：新潟大学脳研究所病理学分野

³⁾ 現：社会医療法人愛仁会尼崎だいまつ病院脳神経内科

⁴⁾ 現：大阪医科大学内科学IV教室脳神経内科

(Received May 29, 2020; Accepted July 27, 2020; Published online in J-STAGE on December 15, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001489

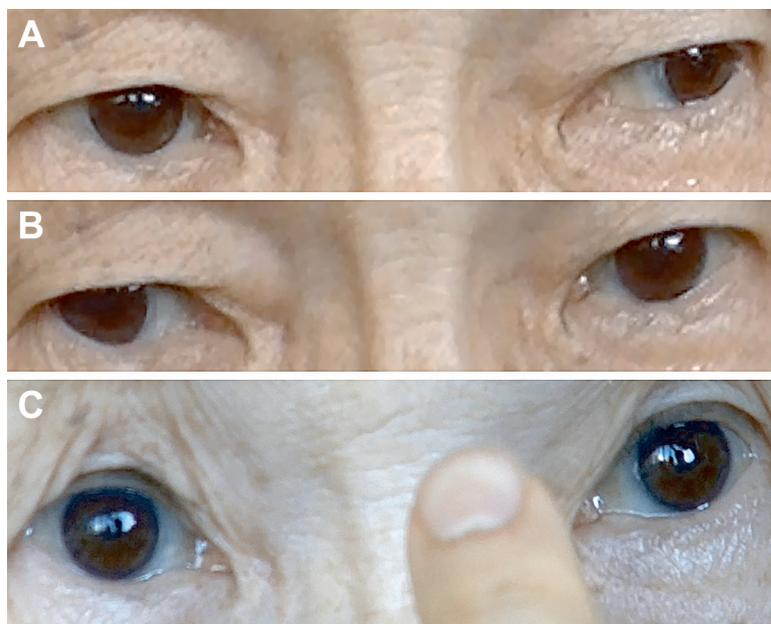


Fig. 1 Representative images of the oculomotor disorder. The patient presented bilateral adduction weakness (A, B) and convergence disorder (C). Fig. 1 is published with patient's permission.

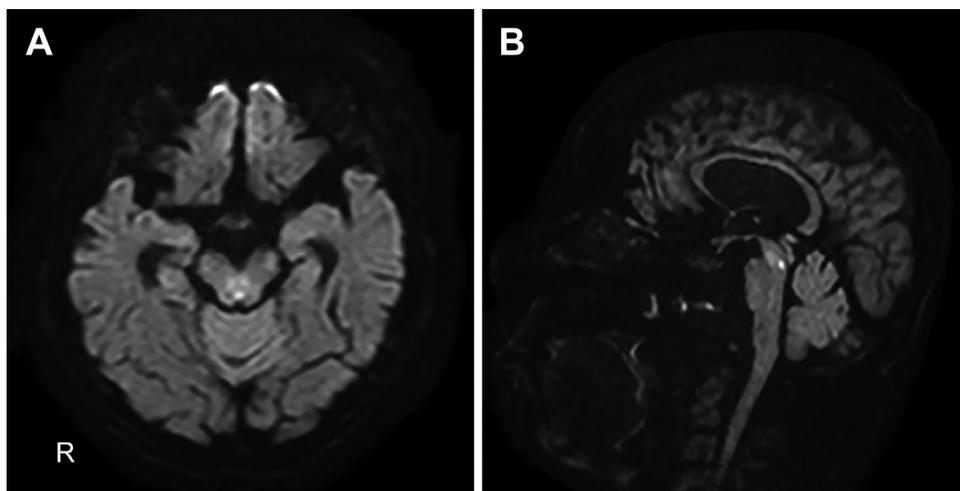


Fig. 2 Brain MRI diffusion-weighted image on the second day after onset. A small abnormal signal is evident in the dorsal part of the lower midbrain. The lesion is markedly hyperintense. The mildly hyperintense areas in the ventral part of the lower midbrain are artifacts. A: Diffusion-weighted image (Axial, 1.5 T; TR 3,172.0 ms, TE 92.3 ms), B: Diffusion-weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 2,990.3 ms, TE 93.5 ms).

来院時画像所見：明らかな拡散低下域は認めず，FLAIRで異常信号は認めなかった。MRAで主幹動脈に狭窄病変は認めなかった。

入院後経過：画像上病変は指摘できなかったものの，突然発症の病歴から脳梗塞が疑われたため入院とし，当日よりオザグレルで治療を開始した。入院翌日のMRIで中脳下部に新たに拡散低下域が確認された (Fig. 2)。入院1日半後に下腹部の緊満に気づかれ，導尿で1リットル近くの残尿を認め

た。尿意が消失しており，生理食塩水を膀胱に注入し，自尿の有無を確認するも，自尿は出なかった。脊髄MRIでは異常所見を認めなかった。発症約3週間後の転院時まで両側眼球の内転障害と尿閉は残存し，尿道カテーテル留置を要したが，クロピドグレルによる治療を続け，その後は経時的に症状は改善した。発症約2ヶ月後には眼球運動はほぼ正常化し複視も消失していた。排尿についても3時間以上の間隔で自尿が出るようになり，入院前と同じ状態に戻った。発症20日後

の MRI では FLAIR で同部位に淡い高信号域を認め、半年後の撮影では異常信号は消失していた。

考 察

本症例では両側眼球の内転障害と両側への側方注視の際に外転眼の単眼性眼振を認めることから、一見両側 medial longitudinal fasciculus (MLF) への障害が示唆された。しかし、輻輳がみられないことと正面視で両眼がやや外転している点は MLF 症候群のみでは説明できない。PAG と動眼神経核、MLF の位置関係を Fig. 3 に示す。動眼神経核の尾側極は MLF の背内側に位置している。動眼神経核の中でも内直筋を支配する亜核には三つのサブグループ A, B, C があり、A は動眼神経核の腹側、B は背側、C は背内側に位置しており、特に B と C はともに動眼神経核の尾側極まで延びているとされる⁴⁾。特に C は輻輳への関与が示唆されており興味深い⁴⁾。本症例には内転以外の外眼筋麻痺はないため、これらの内直筋を支配する亜核から MLF に入る経路が限局的に障害されたと推測している。

脳血管障害発症後に排尿障害を呈する症例はしばしば経験される。様々な病理学的研究や動物実験から延髄、橋、中脳、大脳辺縁系や前頭葉が排尿コントロールに関わることが示唆されているが、ヒトの尿閉に関わる正確な領域については議論がなされているところである。脳幹の排尿中枢として PMC がよく知られているが、中脳の PAG も排尿中枢として提唱さ

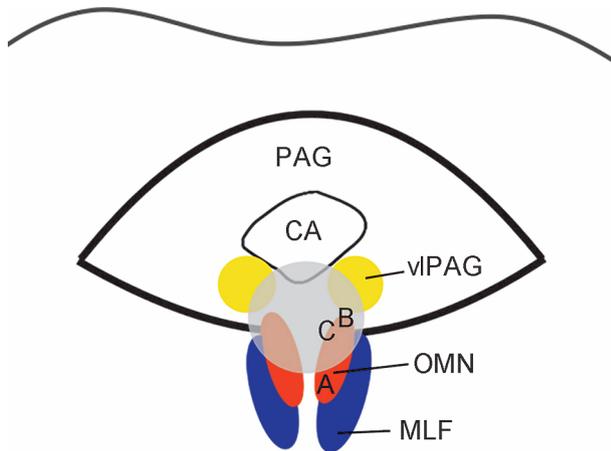


Fig. 3 Location of the lesion. Transverse section of the midbrain. Red areas indicate the oculomotor nucleus (OMN). A, B and C indicate the ventral, dorsal and dorsomedial parts of the medial rectus subnuclei in the OMN, respectively. Blue areas represent the medial longitudinal fasciculus (MLF). The area bounded by the bold outline is the periaqueductal gray (PAG). The yellow areas are the ventrolateral columns in the PAG (vIPAG). The area bounded by the narrow outline is the cerebral aqueduct (CA). The translucent circular area overlapping the vIPAG, OMN and MLF represents the lesion.

れている。PAG は約 14 mm 長で 4~5 mm 幅の中脳水道を取り囲む低分化な灰白質であり、吻側は後交連から尾側は青斑核の高さまで延びており⁵⁾、前述の動眼神経核に対して背側に位置している。PAG は機能的に別れた円柱 (column) からなる⁶⁾。すなわちそれぞれ左右一対の ventrolateral column (vIPAG), lateral column, dorsolateral column と背側にある一つの dorsomedial column である¹⁾。この中で vIPAG は副交感神経系の機能を、lateral column と dorsolateral column は交感神経系の機能を持つ⁵⁾⁷⁾。vIPAG は脊髄と直接の連絡があり、膀胱機能の調節に重要な働きを果たしていると考えられている¹⁾⁸⁾。実際に実験動物で vIPAG への電氣的刺激や化学的刺激により、膀胱収縮が起こることが確かめられており⁹⁾、vIPAG へ抑制因子 (cobalt chloride) と刺激因子 (L-glutamate) の注射を行った実験では、抑制因子の注射により、排尿が抑制され、また刺激因子の注射により排尿が誘発されることが報告されている¹⁰⁾。また、ヒトでも排尿中に橋から中脳を含む領域が活性化されると報告されており、実験動物と同様の排尿回路の存在が提唱されるなど、画像研究によりヒトの正常な排尿に中脳や PAG が関わることを示されてきた¹¹⁻¹³⁾。さらに、尿意を感じる際、PAG の血流が増加し¹⁴⁾、膀胱に尿が溜まるほどに PAG の血流が増加するという報告がある他¹⁵⁾、排尿の最中にも PAG の血流が増加することが報告されている¹⁶⁾。上記の報告などを背景に、現在 PAG は排尿中枢の一つであり、大脳と脊髄の間の中継地点として蓄尿から排尿への切り替えや、尿意の感覚に関わっていると考えられている。これまでに排尿に関わる大脳皮質領域が幾つか明らかになっており、PAG は前頭前皮質や前帯状皮質、島皮質、視床下部、大脳基底核や小脳など多数の領域よりコントロールされていることがわかっている²⁾。現在提唱されている排尿中枢モデルを Fig. 4 に示す。排尿の際、膀胱壁の一次感覚ニューロンが膀胱の充満を検出し、その情報を仙髄背側角の二次感覚ニューロンを介して上位中枢に伝える。PMC は脊髄からの求心性線維を直接受け取ることはなく、排尿反射の主な引き金である膀胱の充満についての情報は、PAG を介して PMC に達する。このことは脊髄から PAG へ濃密な投射があることと矛盾がない³⁾。遠心性ニューロンは下降して仙髄に連絡し、そこから膀胱収縮を起こす経路を興奮させる一方、膀胱括約筋を弛緩させるオヌフ核へ連絡する間接経路を興奮させる¹⁷⁾。この様にして PAG は排尿反射の感覚と運動の橋渡し役を担う。それゆえに PAG の障害により膀胱からの情報が PMC や大脳皮質に伝わらず、尿意の消失、排尿反射の障害が起こると推測される。本症例の病巣が PAG を含んでいると見れば尿意の消失と尿閉を矛盾なく説明できる。

中脳の脳血管障害で意識障害と尿閉をきたした既報告では、中脳下部の左傍正中部の出血性梗塞で、第四脳室内への出血も伴っていた¹⁸⁾。PAG も病巣に含まれていたと考えられる。脳梗塞ではないが、PAG 病変で尿閉と膀胱感覚の消失を呈した症例報告がある。同症例においては各種検査で唯一指摘された異常が微小な PAG の病変のみであった。病態は不明だが、ステロイドが奏効したことから何らかの自己免疫性機序

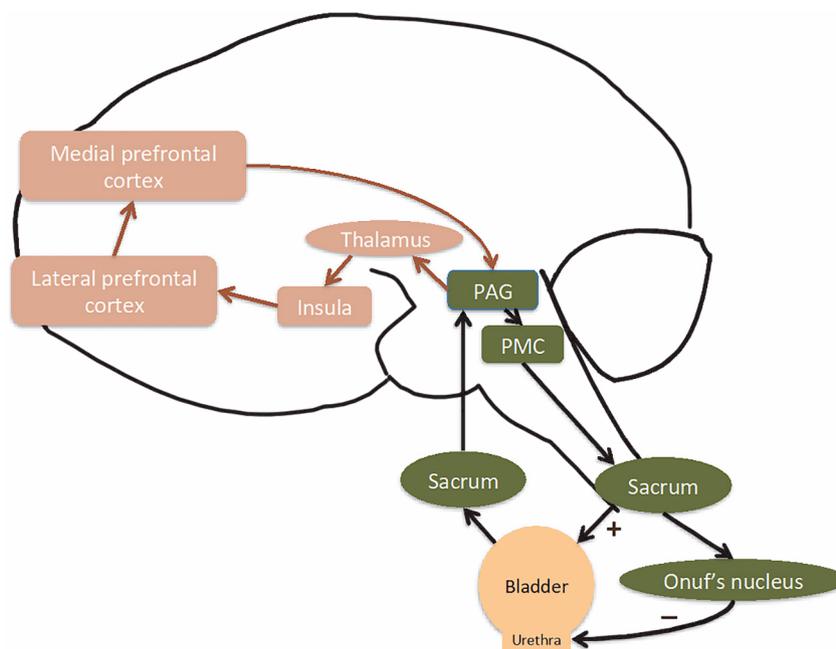


Fig. 4 Schematic diagram of the micturition center.

The PAG receives information from the bladder, and then sends a signal to the PMC, which provides descending output to the sacrum. This results in contraction of the bladder and relaxation of the urethral sphincter. Therefore, the PAG plays a key role in the micturition reflex and occupies a pivotal location between the brain and the bladder. It also passes information about the bladder to the higher regions of the brain and receives information back from the cerebral control system in order to suppress or enhance storage or voiding. PAG: periaqueductal gray, PMC: pontine micturition center

が想定されている¹⁹⁾。本症例も画像検査や血液学的検査において中脳病変以外に有意な所見を認めず、同病変が眼球運動障害と尿閉を引き起こしたのと考えている。今回複視が突然発症したことから、病態は脳血管障害を想定する。抗血小板薬による治療のみで一相性の経過で症状が軽快したことも脳梗塞の経過として矛盾がない。中脳下部の前内側領域は脳底動脈由来の傍正中枝による灌流を受けており、同血管の末梢が今回の責任病巣と考えられる²⁰⁾。今回尿閉に加え、MLF+動眼神経亜核の障害を呈していることから、PAGの中で排尿に関与する部分がこれらの構造の近傍である事が示唆される。特に前述したviPAGは、中脳水道より腹側に位置しており、動眼神経核に近く(Fig. 3)、今回の尿閉に関与していたと推測する。

本報告の要旨は、第108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。

※著者全員に本論文に関連し、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) Zare A, Jahanshahi A, Rahnama'i MS, et al. The role of the periaqueductal gray matter in lower urinary tract function. *Mol Neurobiol* 2019;56:920-934.
- 2) de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 2015;5:327-396.
- 3) Carrive P, Morgan MM. Periaqueductal gray. *The human nervous system*. 2012;3:368-401.
- 4) Büttner-Ennever JA, Akert K. Medial rectus subgroups of the oculomotor nucleus and their abducens internuclear input in the monkey. *J Comp Neurol* 1981;197:17-27.
- 5) Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, et al. Neuroimaging of the periaqueductal gray: state of the field. *Neuroimage* 2012;60:505-522.
- 6) Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci* 1994;17:379-389.
- 7) Benarroch EE. Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. *Neurology* 2012;78:210-217.
- 8) Blok BF, De Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbosacral cord to the pontine micturition center or M-region in the cat: a new concept for the organization of the micturition reflex with the periaqueductal gray as central relay. *J Comp Neurol* 1995;359:300-309.
- 9) Taniguchi N, Miyata M, Yachiku S, et al. A study of micturition inducing sites in the periaqueductal gray of the mesencephalon. *J Urol* 2002;168:1626-1631.
- 10) Matsuura S, Downie JW, Allen GV. Micturition evoked by glutamate microinjection in the ventrolateral periaqueductal gray is mediated through Barrington's nucleus in the rat. *Neuroscience* 2000;101:1053-1061.
- 11) Blok BF, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behav Brain Res*

- 1998;92:119-125.
- 12) Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, et al. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using ^{99m}Tc-HMPAO. *Neuroreport* 1996;7:3009-3012.
 - 13) Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain* 1998;121:2033-2042.
 - 14) Takao T, Tsujimura A, Miyagawa Y, et al. Brain responses during the first desire to void: a positron emission tomography study. *Int J Urol* 2008;15:724-728.
 - 15) Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, et al. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain* 2001;124:369-377.
 - 16) Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997;120:111-121.
 - 17) Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27:466-474.
 - 18) Liao P-W, Liu S-P, Yu H-J, et al. Acute urinary retention after brainstem infarction. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2013;7: 10-11.
 - 19) Yaguchi H, Soma H, Miyazaki Y, et al. A case of acute urinary retention caused by periaqueductal grey lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1202-1203.
 - 20) Kumral E, Bayulkem G, Akyol A, et al. Mesencephalic and associated posterior circulation infarcts. *Stroke* 2002;33: 2224-2231.

Abstract

A case of oculomotor disorder and urinary retention due to a lower midbrain lesion

Makoto Sainouchi, M.D.¹⁾²⁾, Michikazu Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾,
Yuichi Masuda, M.D.¹⁾⁴⁾ and Ryo Ohtani, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

²⁾ Present Address: Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

³⁾ Present Address: Department of Neurology, Amagasaki Daimotsu Hospital

⁴⁾ Present Address: Department of Internal Medicine IV, Division of Neurology, Osaka Medical College

We report an 86-year-old woman who suffered sudden onset of diplopia while cooking. The patient presented with binocular diplopia, bilateral adduction weakness, convergence disorder and bilateral abduction nystagmus. Although brain MRI on admission detected no abnormality, a repeat MRI examination on the following day demonstrated a focal hyperintense lesion in the tegmentum of the midbrain on diffusion-weighted images. At 36 hours after admission, lower abdominal distension became apparent, and about 1 liter of urine was drained via a urethral catheter. Bladder filling sensation was not present, and we considered that the midbrain lesion had been responsible for the oculomotor disorder and urinary retention. As cerebral infarction was the most likely pathology of this lesion, an antiplatelet agent was administered. At two months after onset, the eye movement disorder was resolved and there was no diplopia. Bladder voiding also resumed at normal intervals. We considered that the bilateral medial longitudinal fasciculi and subgroups of the oculomotor nucleus, which contain motor neurons supplying the medial rectus muscle, had been responsible for the oculomotor disorder. The urinary retention was thought to have been caused by a lesion in the periaqueductal gray, which is one structure controlling micturition. This was a rare case of urinary retention due to a small midbrain infarction.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:24-28)

Key words: urinary retention, oculomotor disorder, MLF syndrome, periaqueductal gray, midbrain infarction