

症例報告

海綿静脈洞近傍の動眼神経に MRI 造影効果を認め、頭痛、複視を繰り返した
再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー類似の 14 歳男性例

阪本 直広¹⁾ 本郷 悠¹⁾ 高崎 寛¹⁾
海田 賢一¹⁾²⁾ 池脇 克則¹⁾ 鈴木 一詩^{1)*}

要旨：症例は 14 歳男性。9, 12 歳時に眼痛を伴う複視を発症したが自然寛解した。2019 年、拍動性右頭頂部痛の 2 日後に右眼瞼下垂と複視が出現。MRI で右海綿静脈洞部に造影効果を伴う動眼神経腫脹を認めた。1 年後の再発時には複視の 11 日後に頭痛が出現。いずれの再発時もステロイド大量療法が奏功し再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー (recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy, 以下 RPON と略記) と類似していた。RPON は一般に血液脳関門の脆弱部位である神経根部に好発するが、本例では海綿静脈洞部に異常を認めた。さらに再発の度に異なる先行症状を認めており、発症に免疫的機序と血管的機序の両方が関与している可能性が示唆された。
(臨床神経 2022;62:281-285)

Key words：再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、眼筋麻痺性片頭痛、発症機序、海綿静脈洞

はじめに

再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー (recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy, 以下 RPON と略記) は、片側性の頭痛と、頭痛と同側の外眼筋支配脳神経 (III・IV・VI 脳神経) のうち 1 本以上の麻痺を繰り返す疾患である¹⁾。若年発症が多く、画像的には脳神経根部の腫脹や造影増強効果を認める場合がある²⁾。かつては眼筋麻痺性片頭痛 (ophthalmoplegic migraine) と呼ばれ、本症候群の本態は、三叉神経血管系の障害による頭蓋内血管拡張と、それによる脳神経圧迫と考えられていた (片頭痛機序)³⁾。しかし、外眼筋支配脳神経を主に標的とする、再発性有痛性ニューロパチーが主な病態機序と考えられる症例の報告⁴⁾⁵⁾ が相次いだ結果 (神経炎機序)、現行の診断名へと変更された。疾患名の変更以後も、本症候群の発症機序については片頭痛機序説、神経炎機序説で見解が分かれている⁶⁾⁷⁾。

今回、我々は、頭痛を伴う外眼筋麻痺を繰り返し、海綿静脈洞近傍での動眼神経腫脹と造影増強効果を示し、経過と画像所見から Tolosa-Hunt 症候群 (Tolosa-Hunt syndrome, 以下 THS と略記) との鑑別を要した RPON 類似の症例を経験した。本例のような特徴的な臨床経過・画像所見を示す、眼球運動麻痺を伴う頭痛について、その病態を推定することは、

いまだに未解明である RPON の病態機序の理解の一助となりうると考える。THS などとの鑑別点とともに報告する。

症 例

症例：14 歳、男性

主訴：複視、右眼瞼下垂、右眼痛

既往歴：9 歳時と 12 歳時に自然寛解する眼痛と右眼の外転障害あり。

9 歳時と 12 歳時の既往歴について：2015 年 (9 歳時：初発時)、突然の右眼痛と右眼の外転障害が出現した。1 週間程度で改善傾向となり、2 週間後には自然寛解した。2018 年 1 月 (12 歳時：再発 2 回目)、インフルエンザウイルス感染症を発症し、その 2 週間後に右眼痛と右眼の外転障害が出現した。眼症状は出現 1 週間後に改善傾向となり、2 週間後に自然寛解した。

現病歴：2019 年 8 月 X 日、拍動性の右頭頂部痛が出現し (再発 3 回目)、近医を受診した (第 1 病日)。拍動性の頭痛で、片頭痛の家族歴があることから片頭痛と診断され、対症療法で経過観察となった。X + 2 日、頭痛は右頭頂部痛から右眼痛へと変化し、さらに右眼瞼下垂が出現した。X + 3 日には複視も出現した。X + 8 日、当院脳外科を受診し、脳血

*Corresponding author: 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科 [〒 359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2]

¹⁾ 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科

²⁾ 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

(Received August 24, 2021; Accepted December 8, 2021; Published online in J-STAGE on March 29, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001691

管障害を疑われ、頭部 CT angiography 撮影を施行されたが異常所見を認めず、精査目的で当科に入院した。

家族歴：父親に片頭痛あり、複視、低身長、難聴の家族歴なし。

一般内科学的所見：身長 165.8 cm、眼瞼付近の血管雑音なし、副鼻腔叩打痛なし。

神経学的所見：右散瞳 (5 mm) あり、右対光反射は緩慢であった。右眼の眼球運動は高度の内転・上下転障害、軽度の外転障害を認め、右眼瞼下垂もあった (Fig. 1A)。その他、脳神経系に異常なし。筋力低下や腱反射の異常はなく、感覚系や小脳系、自律神経系の異常もみられなかった。

検査所見：血液所見では総ビリルビンの軽度高値を認めた以外に血算、凝固、生化学的検査に異常を認めなかった。IgG4、甲状腺機能、ビタミン B 群、アンギオテンシン変換酵素、可溶性 IL-2 受容体、アセチルコリン受容体抗体、GQ1b 抗体を含む抗糖脂質抗体なども異常がなかった。脳脊髄液検査では蛋白 63 mg/dl と軽度高値を認めたが、脳脊髄液細胞数、IgG index、QA1b、ミエリン塩基性蛋白、オリゴクローナルバンドは全て正常範囲であった。電気生理検査では blink reflex は異常所見なく、右上下肢の神経伝導検査も正常所見であった。頭部 MRI では T₁ 強調画像で右海綿静脈洞近傍の動眼神経の腫脹を認め、同部位では造影増強効果も認めた。一方で、動眼神経根部の腫脹は認めなかった。また、右視神経鞘の造影増強効果も認めた (Fig. 2)。

経過：本例は小児期に自然に再発・寛解する眼球運動障害を伴う頭痛症状を示し、頭部 MRI では海綿静脈洞近傍の動眼神経に腫脹と造影増強効果とを認めた。これらの特徴は、既

報告の RPON 例と類似する点が多いため²⁾⁸⁾、本例も一部 RPON と共通する病態を有しているのではないかと推定した。なお、MRI でみられた視神経鞘の異常信号については、動眼神経に生じた炎症が眼窩先端部にまで及んで髄液量が増加し、髄液腔拡張により視神経周囲の異常信号を呈したものと考えた⁹⁾。病態の推定に基づき、RPON の 26 症例中 14 例でステロイドに反応性を示したとする Gelfand らの報告⁷⁾を根拠に、第 13 病日よりメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間点滴投与 (intravenous methylprednisolone, 以下 IVMP と略記) を施行した。IVMP 1 日目から眼痛は消失し、IVMP 1 クール施行後には眼球運動障害や眼瞼下垂についても改善傾向を示した (Fig. 1B)。第 43 病日、眼瞼下垂は消失したものの眼球運動障害が残存していたため、IVMP 2 クール目を施行した。最終的に第 144 病日には対光反射も正常化し、運動障害および眼瞼下垂は消失した。

その後、症状消失から約 1 年後に、先行する頭痛を欠く右外転神経麻痺で再発した (再発 4 回目)。発症後第 2 病日から IVMP 1 クール施行し、第 6 病日には右外転神経麻痺の軽度改善を認めた。しかし、右外転神経麻痺発症から第 11 病日に同側の拍動性頭痛が出現し、さらに、第 14 病日には右内転障害や右上転障害も出現した。そのため第 17 病日から IVMP 2 クール目を施行し、拍動性頭痛は IVMP 初日投与後に速やかに軽快した。第 24 病日、右内転障害がわずかに改善したが、治療効果は不十分と考えて IVMP 3 クール目を施行した。第 39 病日の時点で右内転障害や右上転障害の改善を認めた。以後は経過を観察中である。

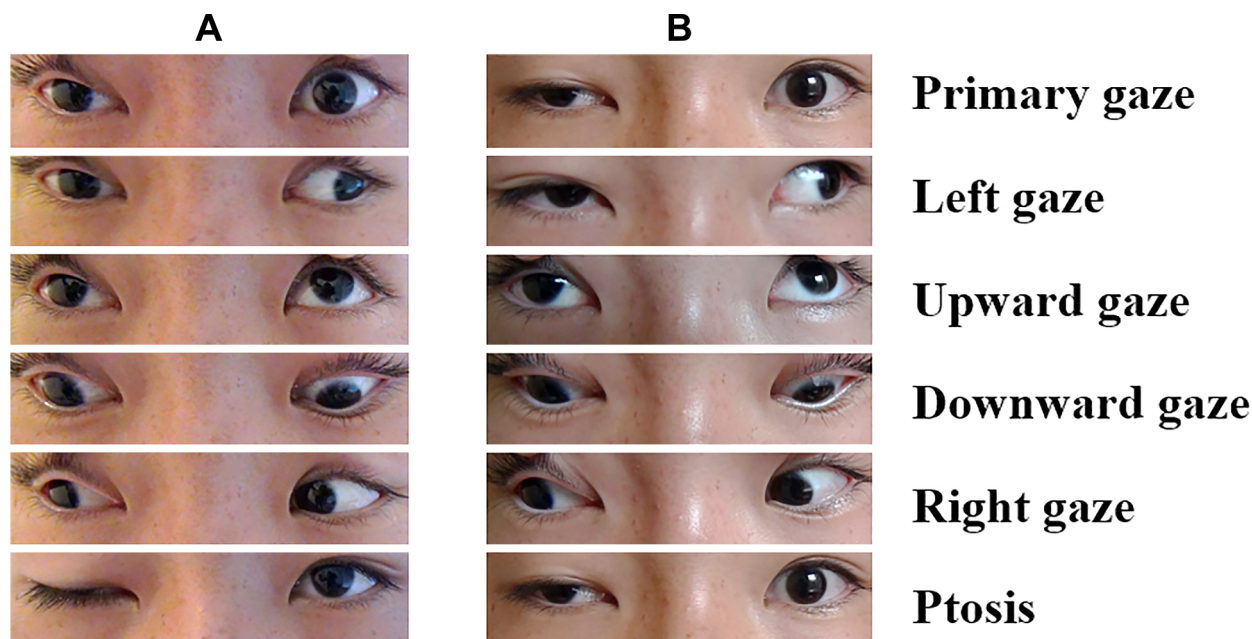


Fig. 1 Representative images of oculomotor disorder and ptosis before and after treatment.

(A) On day 10 (before intravenous methylprednisolone (IVMP)), the right eye was abducted on primary gaze. The right eyelid was lifted by the examiner. Left, upward, and downward gaze were impaired in the right eye. Complete right-side ptosis was also noted. (B) On day 17 (after IVMP), left and upward gaze of the right eye and right-side ptosis were partially improved. Fig. 1 is published with patient's permission.

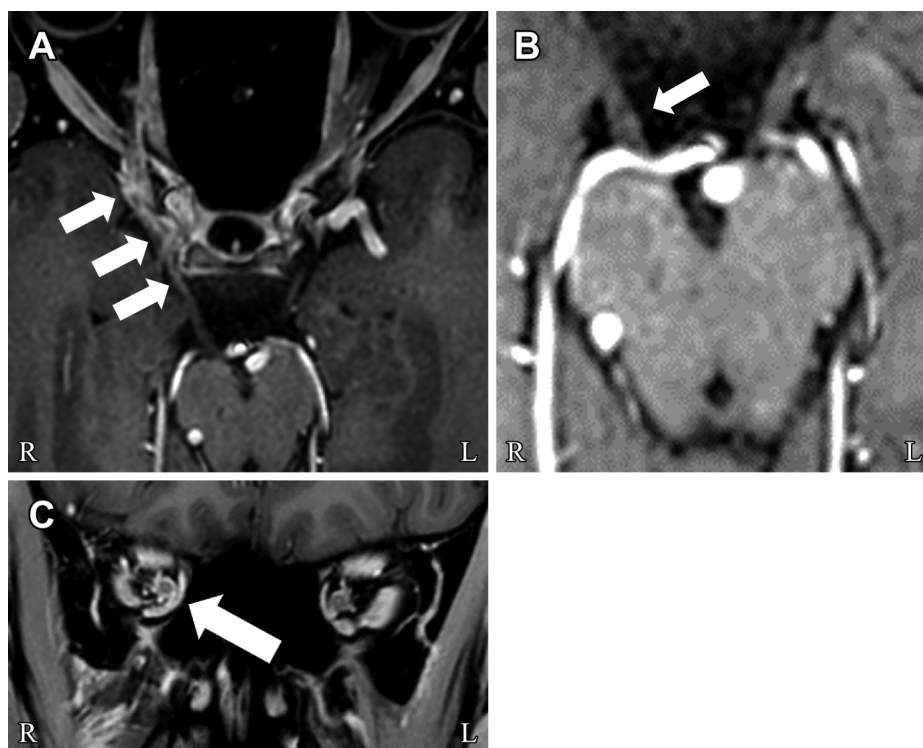


Fig. 2 MRI findings for the right oculomotor nerve on the 8th day after onset.

Axial gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI showed contrast enhancement and thickening in the cavernous portion of the right oculomotor nerve (A, arrows), but no nervous enlargement was evident in the cisternal portion of the right oculomotor nerve (B, arrow). Coronal gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI showed contrast enhancement in the right optic nerve sheath (C, arrow).

考 察

本例は、再発・寛解型の眼球運動障害を伴う頭痛、という点では、国際頭痛分類のなかでも最も RPON に類似した特徴を持つ。ただし、RPON はその定義の中に「適切な検査により眼窩内、傍トルコ鞍または後頭蓋窩の病変が除外されている」という条件が含まれており、海綿静脈洞での動眼神経腫脹と造影効果を示した本例は、厳密には RPON と診断できない。しかしながら、本例は既報で RPON とされている症例群に共通する病態を有しているのではないかと考えた。以下に現在想定されている RPON の病態機序を紹介し、併せて本例との共通点について考察する。

RPON は詳細な発症機序が不明の疾患であるが、過去の報告に基づいて片頭痛機序、または神経炎機序、の二つの機序が想定されている^{3)5)~7)}。

片頭痛機序説は、本疾患を片頭痛の亜型と捉える考え方³⁾⁶⁾である。以前の報告では、RPON は、発症時に片頭痛発作に伴った内頸動脈壁拡張と浮腫が起り、動脈壁拡張のために海綿静脈洞部で III・IV・VI 神経が圧迫されることによって病態を完成させると推定されていた³⁾。本疾患で見られる頭痛は片側性かつ拍動性という頭痛の部位・性状については片頭痛の特徴を備えていること⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾、疼痛伝達成分のない、滑車神経や外転神経のみの麻痺を伴い、頭痛発作を伴う症例の報

告があること^{11)~13)}などが、片頭痛機序説を支持する根拠となっている。

本例も片頭痛機序による発症を示唆する所見があり、例えば本例で確認された海綿静脈洞部での動眼神経腫脹は、上述の三叉神経血管系の過剰興奮によって引き起こされた内頸動脈拡張と、それによる神経圧迫の結果としての腫脹¹⁴⁾である可能性がある。すなわち、本例では再発のたびに右海綿静脈洞部での内頸動脈拡張³⁾が起り、近傍を走行する動眼神経と外転神経の麻痺が引き起されているという機序が想定される。ただし、今回確認できた神経腫脹は、すでに入院前に完成していたと考えられ、その後の画像検討でも明確な内頸動脈拡張は確認できていない。

一方で、本例では神経麻痺が先行し、遅れて頭痛を発症する再発エピソード(4 回目の再発)も確認されていることや、上述のように、画像上、明確な頭蓋内血管拡張を確認できないことなどから考慮すると、本例の発症機序を片頭痛機序のみで説明するのは困難であると考えられる。

上記の片頭痛機序説に対し、神経炎機序説は、本疾患の MRI 画像において、血液脳関門 (blood-brain barrier, 以下 BBB と略記) が脆弱である脳神経根部に腫脹および造影増強効果が観察される場合があること⁴⁾⁵⁾、頭痛及び動眼神経麻痺はステロイド治療に良く反応すること⁷⁾などを根拠とした考え方であり、外眼筋支配脳神経の自己免疫性炎症 (ウイルス

感染に伴う自己免疫反応などが想定されている⁴⁾⁵⁾による眼球運動障害と、それに伴う頭痛・眼痛を本疾患の本態と捉える立場である。

本例の4回の再発エピソードのうち、2回目の再発時に発熱を伴う感染エピソードが先行しており、また、3回目・4回目再発時にはステロイドへの良好な治療反応性が確認できている。さらに、脳脊髄液中で蛋白軽度上昇が見られた点も、何らかの自己免疫機序を背景とした病態を推測させる。

しかしながら、本例ではMRIでは通常BBBの脆弱部位ではない海綿静脈洞部位のみでの神経腫脹が見られる一方、神経根部は正常所見であり、この点は神経炎機序のみでの説明を困難にしている。

上述の検討を総合すると、本例はRPONにおける片頭痛説と神経炎説の両者の機序を有する症例である可能性がある。すなわち、本例では感染などを契機に自己免疫機序が働くことで動眼神経・外転神経および三叉神経の炎症が惹起され、一方では神経炎のために眼球運動障害がおこり、他方では過剰興奮した三叉神経終末から血管作動性物質が分泌される¹⁴⁾ことで内頸動脈の拡張および片頭痛様の頭痛が引き起こされ、外眼筋支配神経の圧迫が生じた³⁾¹⁵⁾と推測される。本例は、現在の診断基準においてはRPONには含まれないが、推定されているRPONの二つの病態機序の両者を併せ持つ例である可能性があり、RPONの亜型と言っているのではないかとと思われる。

本例のようにMRIで海綿静脈洞近傍の異常を来し、ステロイド反応性を示す疾患としては、RPONの他にTHSも鑑別に挙がる。3回目の発症時にMRIで確認された海綿静脈洞近傍の異常所見を肉芽腫性炎症と捉えると、3回目の発症時点においてはICHD-3のTHSの診断基準¹⁾に合致する。一方で、本例の4回目の再発エピソードでは頭痛に先行する外眼筋麻痺が見られており、ICHD-3¹⁾によれば、定義上THSでは外眼筋麻痺と同時あるいは先行して片頭痛を発症するのに対し、RPONでは外眼筋麻痺が頭痛に先行しうることから、RPONの診断が支持される。ただし通常、RPONでは外眼筋麻痺発症から4日以内に頭痛を発症するとされるが、本例では頭痛発症まで10日以上の間隔が認められた点は、特異であると思われる。また、THSでは平均発症年齢56.3歳¹⁶⁾で、脳神経の造影増強効果はきわめて稀である¹⁷⁾点も、本例がTHSと異なる疾患であることを支持する知見と考えられる。本例で見られたような若年での発症や、眼球運動障害先行の病歴、脳神経の画像所見に留意することがTHSの鑑別に役立つと考えられる。

本例は先行感染を伴い自然寛解する複視症状を呈したエピソードもあり、Fisher症候群(Fisher syndrome, 以下FSと略記)も鑑別として挙げられる。FSでは本例のように眼瞼下垂¹⁸⁾や眼痛¹⁹⁾・頭痛²⁰⁾を来す例の報告や、稀ではあるが小児での発症例の報告²¹⁾もある。また、FSの10.8%あるいは14.3%で再発例がみられ²²⁾²³⁾、初発時と再発時ではいずれも先行感染を伴うことが多いと報告されている²⁴⁾。本例は先行感染を伴ったエピソードは1度のみであり、特徴的な画像所

見やステロイド反応性、およびFSのマーカーである抗GQ1b抗体が陰性である点¹⁸⁾からFSと鑑別できると考えた。

発症様式および画像所見からは、本例の病態形成には片頭痛機序・神経炎機序の両者がいずれも関わっている可能性が示唆される。本例はRPONの病態機序について再考を促す症例であると思われ、今後は症例を蓄積し、同様の機序が推定される症例について、詳細に解析する研究が望まれる。

本報告の要旨は、第234回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、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) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会. 国際頭痛分類第3版. 東京: 医学書院; 2018.
- 2) Carlow TJ. Oculomotor ophthalmoplegic migraine: is it really migraine? J Neuroophthalmol 2002;22:215-221.
- 3) Walsh JP, O'Doherty DS. A possible explanation of the mechanism of ophthalmoplegic migraine. Neurology 1960;10:1079-1084.
- 4) Mark AS, Casselman J, Brown D, et al. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1887-1891.
- 5) Lance JW, Zagami AS. Ophthalmoplegic migraine: a recurrent demyelinating neuropathy? Cephalgia 2001;21:84-89.
- 6) Lal V, Caplan L. Are some ophthalmoplegias migrainous in origin? Neurol Clin Pract 2019;9:256-262.
- 7) Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, et al. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. J Child Neurol 2012;27:759-766.
- 8) Takizawa T, Shibata M, Fujiwara H, et al. Adult-onset recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy displaying atypical oculomotor nerve gadolinium-enhancement pattern in the orbit and cavernous sinus. Cephalgia 2016;36:199-200.
- 9) 田村麻子, 谷口 彰, 落合直美ら. 脂肪抑制MRI T₂強調画像で病巣側に"tram-track" sign と "donut configuration" がみられた Tolosa-Hunt 症候群. 臨床神経 2008;48:271-274.
- 10) Forderreuther S, Ruscheweyh R. From ophthalmoplegic migraine to cranial neuropathy. Curr Pain Headache Rep 2015;19:21.
- 11) Lal V, Sahota P, Singh P, et al. Ophthalmoplegia with migraine in adults: is it ophthalmoplegic migraine? Headache 2009;49:838-850.
- 12) Lane R, Davies P. Ophthalmoplegic migraine: the case for reclassification. Cephalgia 2010;30:655-661.
- 13) Chen PK, Wang SJ. Ophthalmoplegic migraine: migraine variant or cranial neuralgia? Cephalgia 2012;32:515-517.
- 14) Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci 1992;13:307-311.
- 15) Sharma B, Sannegowda RB, Kumar S, et al. Ophthalmoplegic

- migraine with trigeminal nerve involvement. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
- 16) Huang C, Amasanti M, Lovell B, et al. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Pract Neurol* 2017;17:318-320.
 - 17) 山本大輔, 津田笑子, 齊藤正樹ら. 造影 MRI で左動眼神経と三叉神経に造影効果をみとめた非典型的 Tolosa-Hunt 症候群の 1 例. *臨床神経* 2014;54:903-906.
 - 18) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.
 - 19) Oomura M, Uchida Y, Sakurai K, et al. Miller Fisher syndrome mimicking Tolosa-Hunt syndrome. *Intern Med* 2018;57:2735-2738.
 - 20) Friedman DI, Potts E. Headache associated with miller fisher syndrome. *Headache* 2007;47:1347-1348.
 - 21) Grosso S, Verrotti A, Tei M, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2014;50:269-271.
 - 22) 音成秀一郎, 吉本武史, 竹島慎一ら. Guillain-Barré 症候群および Fisher 症候群の再発に関する臨床分析. *臨床神経* 2014;54:577-580.
 - 23) Chida K, Nomura H, Konno H, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features and HLA antigens. *J Neurol Sci* 1999;165:139-143.
 - 24) Heckmann JG, Dütsch M. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features. *Eur J Neurol* 2012;19:944-954.

Abstract

A case of recurrent headache and ophthalmoplegia with a contrast-enhanced lesion of the oculomotor nerve in the cavernous region: an atypical phenotype of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy

Naohiro Sakamoto, M.D.¹⁾, Yu Hongo, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroshi Takazaki, M.D.¹⁾, Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Katsunori Ikewaki, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kazushi Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Anti-aging and Vascular medicine, Division of Internal Medicine, National Defense Medical College

²⁾ Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

The patient was a 14-year-old boy with two previous episodes of self-remitting right ophthalmoplegia with right temporal pain at ages 9 and 12. In 2019, he developed right eyelid ptosis and diplopia 2 days after a pulsating right-sided temporoparietal headache. Recurrent headaches with ophthalmoplegia responded to high-dose steroid therapy, and the clinical features resembled recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy (RPON). RPON generally presents with MRI findings of hypertrophy and inflammation at the root of the oculomotor nerve, a vulnerable site of the blood-brain barrier. However, the imaging features in this case were different from those in typical cases of RPON, and oculomotor nerve inflammation was found in the cavernous sinus. The order of onset of headache and oculomotor nerve palsy differed in each recurrence, suggesting that both autoimmune and vascular mechanisms may have been involved in the onset of the disease in our case.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:281-285)

Key words: recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy, ophthalmoplegic migraine, mechanism of pathogenesis, cavernous sinus