

症例報告

頭痛が視野障害より2か月先行した視神経脊髄炎関連疾患の1例

砂金 瑛実¹⁾ 石鎚 啓¹⁾ 滝沢 翼^{1)*}
 藤原 広和²⁾ 伊澤 良兼¹⁾ 中原 仁¹⁾

要旨：症例は50代女性で、2か月前より持続する右上眼瞼周囲の頭痛のため受診となった。頭部MRI T₂強調画像で脳梁、両側放線冠に多発性の高信号病変を認めた。自己免疫疾患を考えステロイドパルス療法を施行したが、右眼に下方水平性半盲と対光反射減弱が出現した。眼窩MRIのT₂強調画像で右視神経腫大、視神経上半側の高信号、ガドリニウム造影増強効果を認め、抗AQP4抗体陽性と併せ視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorders, 以下NMOSDと略記）と診断した。NMOSDの初発症状として頭痛がみられることがあるので、鑑別の際に念頭に置く必要がある。

（臨床神経 2021;61:722-726）

Key words：視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）、頭痛、視野障害、三叉神経・自律神経性頭痛、視神経炎

はじめに

頭痛を主訴に様々な患者が外来を受診するが、二次性頭痛の可能性も考えながら診療していくことは重要である。視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorders, 以下NMOSDと略記）をはじめとする中枢神経系炎症性脱髄疾患においても頭痛を呈することが報告されているが、今回我々は頭痛が視野障害より2か月先行したNMOSDの1例を経験したため、文献的な考察を加えて報告する。

症 例

症例：52歳、女性

主訴：右上眼瞼周囲の頭痛

既往歴：卵巣嚢腫摘出術、慢性頭痛の既往なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2020年4月より、右上眼瞼周囲に週に2日、30分程度持続する頭痛を自覚するようになった。性状は拍動性（ズキズキ）であり、強さは最大でnumerical rating scale (NRS) 6/10まで増悪し、1日10回程度認めることもあった。発作の好発時間帯はなかった。随伴症状として音過敏、光過敏、嗅覚過敏、易疲労性、両眼の流涙、悪心や食思不振があった。閃輝暗点などの前兆や、眼球運動による疼痛の増悪はなかった。5月の頭部単純CTでは異常を指摘されなかった。2か月間で5kgの体重減少があった。6月Y-7日に当院頭痛外来を

受診した際にもNRS 6/10の頭痛が持続しており、頭部MRI T₂強調画像で脳梁および右放線冠に多発性の高信号病変が認められたため、精査加療目的に6月Y日に入院となった。

入院時現症：身長：157 cm、体重：37 kg、血圧：90/60 mmHg、脈拍：100/分、整、体温：36.2℃。両眼に流涙と眼球結膜充血を認めたが、鼻汁や発汗異常はなかった。神経学的所見としては、意識は清明であり、視力や眼底所見は正常であった。瞳孔は左右同大（3/3 mm）で対光反射は両側迅速であり、眼球運動制限や眼振はなかった。四肢の運動障害や感覚障害はなく、腱反射は正常であり、病的反射は認めなかった。髄膜刺激徴候はなかった。高次脳機能障害としては左上肢の観念運動失行を認めたが、失語や失認はなかった。

検査所見：血液検査ではCK 293 IU/lと軽度高値を呈したほか、抗TPO抗体5.6 IU/ml（正常<2.9 IU/ml）、抗核抗体40倍（Granular型）であった。髄液検査では初圧50 mmH₂O、細胞数11/μl、蛋白44 mg/dl、髄液糖71 mg/dl（血糖79 mg/dl）、ミエリン塩基性蛋白355 pg/ml、オリゴクローナルバンド陰性であった。頭部MRIで脳梁、両側放線冠にT₂強調画像と拡散強調画像で高信号を呈する多発性の病変を認めた（Fig. 1）。脊髄MRIでは異常は認めなかった。

経過（Fig. 2）：頭痛は改善傾向であったが、入院時NRS 3で残存していた。頭部MRI所見および臨床経過より自己免疫疾患を疑い、第3病日よりステロイドパルス療法を3日間施行し、プレドニゾロン0.6 mg/kgで後療法を開始した。第4病日より右眼で視力低下（視力0.2、もともと0.9）と下側の

*Corresponding author: 慶應義塾大学医学部神経内科〔〒160-8582 新宿区信濃町35〕

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科

²⁾ 慶應義塾大学医学部放射線診断科

（Received February 24, 2021; Accepted June 9, 2021; Published online in J-STAGE on October 16, 2021）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001607

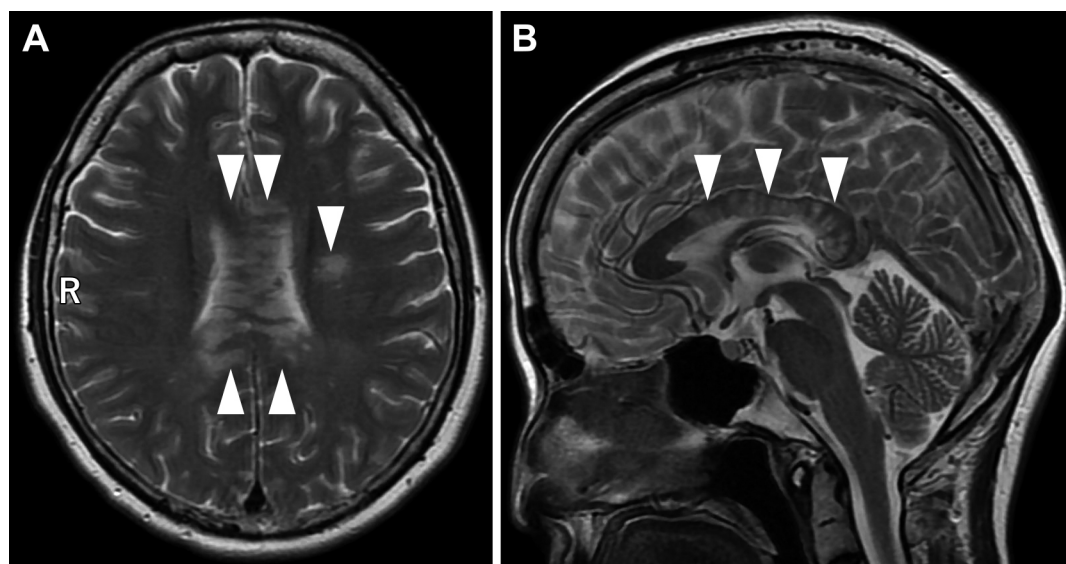


Fig. 1 Brain MRI findings at admission.

(A) Axial and (B) sagittal T₂-weighted MRI. The MRI revealed multiple high-signal-intensity lesions in the corona radiata and corpus callosum.

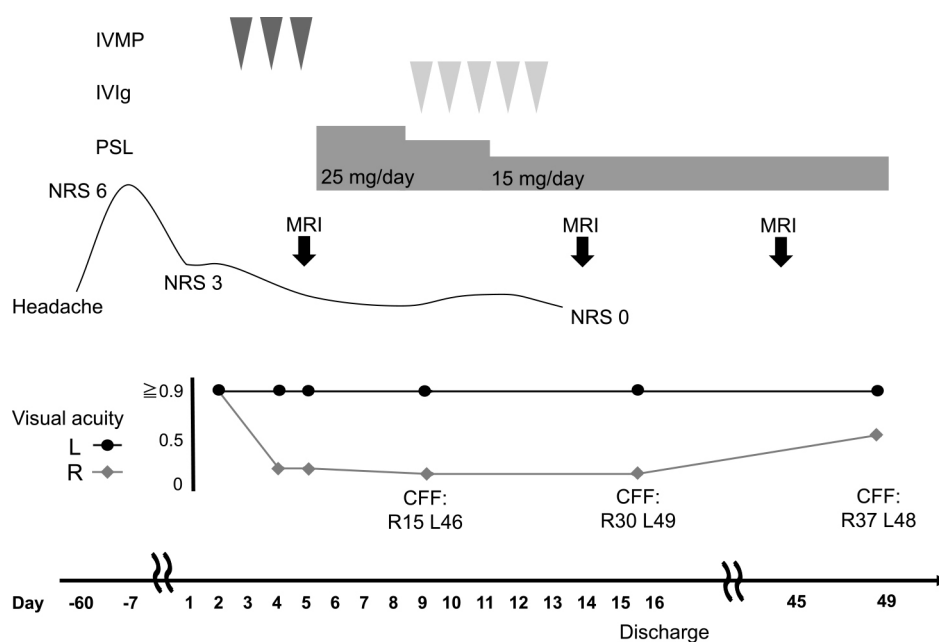


Fig. 2 The patient's clinical course.

The patient experienced a headache in the right orbit for 2 months. She was treated with IVMP. The light reflex of the right eye diminished, and the patient developed inferior altitudinal hemianopsia. She was therefore diagnosed with optic neuritis and was treated with IVIg therapy. Her CFF had returned to normal by the day 49. Abbreviations: CFF, critical fusion frequency; IVIg, intravenous immunoglobulin; IVMP, intravenous methylprednisolone; NRS, numerical rating scale.

水平性半盲，対光反射減弱が生じた。第5病日に撮像した眼窩MRI脂肪抑制T₂強調画像で右視神経の腫大を認め（Fig. 3A），抗AQP4抗体陽性（ELISA法：抗体価>40 U/dl）が判明したことから，NMOSDと診断した。ステロイドパルス療法後も症状が残存したため，追加の免疫治療として血漿交換

療法を検討したが，処置に対する不安が強く見送った。代替として第9病日より免疫グロブリン療法を5日間施行した。入院中，明らかな視力改善は認めなかったものの，右眼のフリッカー値は15 Hz（第9病日）から30 Hz（第16病日）まで改善した（正常値は35 Hz以上）。第14病日に撮像した眼

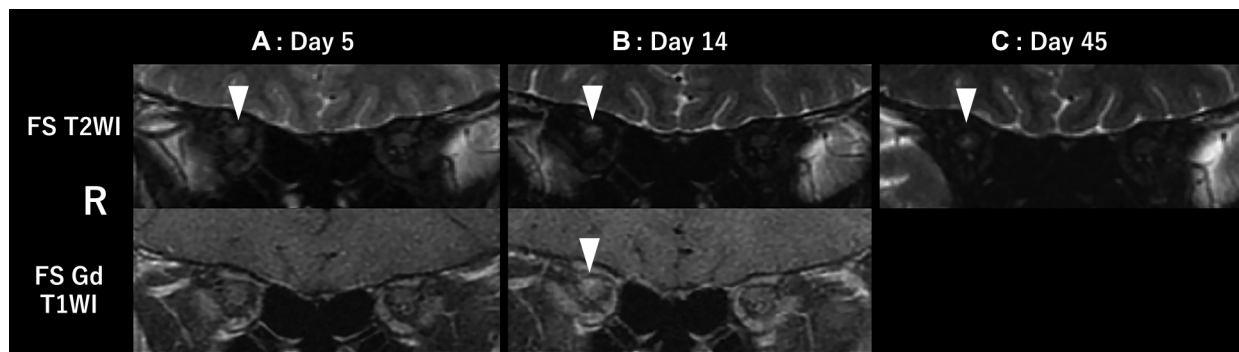


Fig. 3 Changes in orbital MRI.

(A) Fat-suppressed T₂-weighted MRI revealed thickening of the right optic nerve on day 5, but there was no gadolinium enhancement of the optic nerve. (B) By day 14, a high-intensity signal in the upper portion of the right optic nerve had become evident. Gadolinium enhancement of the optic nerve had also appeared. (C) The high-signal-intensity lesion had become smaller 1 month after discharge. Abbreviation: FS, fat-suppressed; Gd, gadolinium.

窩 MRI で腫大は軽減したが、脂肪抑制 T₂ 強調画像において右視神経の上半分の高信号があり、同部位にガドリニウム造影増強効果を認めていた (Fig. 3B)。

頭痛に関しては、ステロイドパルス療法施行後に軽快した。その後、免疫グロブリン療法の副作用と考えられる頭痛を一過性に認めたが、第 13 病日には消失した。経過良好のため第 16 病日に退院とした。なお、退院 1 か月後の視力検査では右眼は 0.5、フリッカー値も 37 Hz と更なる改善を示しており、脂肪抑制 T₂ 強調画像での右視神経の高信号は軽減していた (ガドリニウム造影効果は確認していない (Fig. 3C))。

考 察

頭痛が視野障害より 2 か月先行した抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の 1 例を経験した。2 か月間で 5 kg の体重減少や左手の観念運動失行のほか、流涙や眼球結膜充血の所見を認めたことから、二次性頭痛を鑑別に挙げた。片頭痛については、片側性かつ拍動性の頭痛であり、悪心や光・音過敏を伴った点は支持するものの、持続時間が 30 分と短いことから否定的と考えた。頭部 MRI で脳梁に多発する病変が認められた。本病変は多発するまだらな浮腫性病変であり、NMOSD で認められる marbled pattern として矛盾しないと考えられた¹⁾。脳梁病変は頭痛の原因とは考えにくかったが、脳梁離断による両側大脳間の交連線維の障害によって左手の観念運動失行をきたしていると考えた。

Masters-Isailov らによると NMOSD における頭痛には主に、有痛性視神経炎、三叉神経痛、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgia, 以下 TACs と略記)、頸性頭痛がある²⁾。本症例の頭痛については上記の中でも有痛性視神経炎と TACs が鑑別にあがった。

国際頭痛分類第 3 版の診断基準 (Table 1)³⁾ によると、「13・6 有痛性視神経炎」の疼痛部位は眼窩後部、眼窩、前頭部または側頭部いずれか一つ以上の領域である。発症当初は発作性

Table 1 Diagnosis of Painful optic neuritis from The International Classification of Headache Disorders 3rd edition³⁾.

13.6 Painful optic neuritis

Previously used term: Retrobulbar neuritis.

Description: Pain behind one or both eyes caused by demyelination of the optic nerve(s) and accompanied by impairment of central vision.

Diagnostic criteria:

- A. Unilateral or bilateral retro-orbital, orbital, frontal and/or temporal pain fulfilling criterion C.
- B. Clinical, electrophysiological, imaging and/or laboratory evidence confirming optic neuritis.
- C. Evidence of causation demonstrated by both of the following:
 1. pain has developed in temporal relation to the optic neuritis.
 2. pain is aggravated by eye movement.
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

の右上眼瞼痛のみを認めていたが、2 か月後に右眼の下水平性半盲が確認された。眼窩 MRI T₂ 強調画像では右視神経の上半側に高信号を認め、疼痛との関連が疑われた。視神経には感覚線維は含まれないものの、視神経を包む髄膜は三叉神経 (眼神経) 由来の感覚神経を有している⁴⁾ ため、視神経炎でも頭痛を生じることが知られる。本症例でみられた右上眼瞼痛は有痛性視神経炎の可能性も考えたが、診断基準 (Table 1)³⁾ のうち、「痛みは眼球運動によって増悪する」の項目を満たさなかった。Fazzone は 96 例の視神経炎患者の造影 MRI の検討を行っており、91 例に造影増強効果が認められたとしている。また、眼窩内のみで造影増強効果を呈した 35 例においては、眼・眼神経領域の疼痛、眼球運動による疼痛の増悪がともに 9 割以上と高頻度で認められていた⁵⁾。本症例では、第 14 病日の眼窩 MRI では右視神経炎の造影増強効果を認めたにも関わらず、眼球運動による疼痛の増悪がみら

れなかったことは非典型的であった。なお、視神経炎における疼痛の合併頻度は欧米では高い(92%)が、アジアでは約半数(40~56%)と低いことが報告されており^{6)~8)}、集団差も一因の可能性はある。本症例では頭痛を認めていた時期に視神経腫大が最も顕著であったことから、視神経腫大によって髄膜の感覚線維が刺激され、頭痛が生じた可能性が考えられる。視神経炎において、疼痛と視野障害の出現時期の関係は様々であるが、2~3日前⁹⁾あるいは疼痛を認めた患者の57%で1週間以上前⁷⁾からなど、疼痛が先行して生じうるとの報告もある。本症例については疼痛が視野障害よりも2か月と長期間先行した。渉猟しえた範囲では2か月も前から頭痛のみが視神経炎に先行した報告はなく、今後症例の蓄積が望まれる。

本症例の頭痛で鑑別として挙がるもう一つがTACsである。NMOSDにおけるTACsについては三叉神経脊髄路と高位頸髄の交感神経路の関与が考察されている²⁾¹⁰⁾。TACsである発作性片側頭痛あるいは結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing, 以下SUNCTと略記)を伴った抗AQP4抗体陽性のNMOSDの症例が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。Mathewらの報告は2か月前からの片側の頭痛、流涙、結膜充血で来院した症例である。緩徐の視力低下も認めたものの頭痛が主訴であった。8~15分の発作が1日8回おき、インドメタシンによる反応性が良好であることから、発作性片側頭痛と考えられた。発作は片側性であったものの、いずれの側でも生じた点が特徴的であった。MRIにて延髄下部~頸髄に異常信号を認めた¹⁰⁾。Wangらの報告は2か月前からの右側頭部痛、流涙、結膜充血で来院した症例である。20~40秒の発作が1日10~20回生じており、SUNCTと考えられた。頭痛から6週間後に視力低下や左半身のしびれも伴うようになった。MRIにて頸髄を含めた脊髄に異常信号を認めた¹¹⁾。我々の症例においては頭痛の部位は右上眼瞼であり、流涙、結膜充血といった自律神経症状を両側性ではあるものの伴っており、TACsにも近いと考えられた。持続時間からはTACsの中でも発作性片側頭痛と群発頭痛が鑑別にあがるが、インドメタシンは使用しておらず、いずれに該当するかは検討できていない。今回の経過では延髄や頸髄には病変は認めていないことが上記の2報告とは異なっていた(なお、我々の症例では約2か月後に再発により頸髄病変が出現している)が、頭痛が他の症状よりも長期にわたって先行した点はWangらの報告と類似していると考えられた。

NMOSDと鑑別が重要な疾患に多発性硬化症(multiple sclerosis, 以下MSと略記)がある。MS患者の半数に頭痛の既往がある¹²⁾¹³⁾とされ、とくに中脳水道周囲灰白質に病変を認める患者では頭痛を呈しやすい¹³⁾ことが知られる。Doiらの検討では、抗AQP4抗体陽性例(15例)では陰性例(62例)に比べて前兆のある片頭痛の合併が有意に多かった¹⁴⁾。NMOSDではMSよりも痛み全般についての頻度が高いことも報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、今後NMOSDの頭痛に対して更なる検討が望まれる。

視野障害に2か月先行して頭痛を呈したNMOSDの1例を経験した。本症例のように、NMOSDをはじめとする中枢神経系炎症性脱髄疾患においても頭痛を呈する 경우가少なくない。とくに神経学的異常所見を伴う場合は、画像評価を含めた精査を速やかに行い、二次性頭痛の除外を行うことが肝要である。

※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) Nakamura M, Misu T, Fujihara K, et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:695-700.
- 2) Masters-Israilov A, Robbins MS. Headache in neuromyelitis optica. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:20.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- 4) Lepore FE. The origin of pain in optic neuritis. Determinants of pain in 101 eyes with optic neuritis. *Arch Neurol* 1991;48:748-749.
- 5) Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ. Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2003;110:1646-1649.
- 6) Group ONS. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-1678.
- 7) Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:127-132.
- 8) Du Y, Yang J, Li JJ, et al. Unilateral optic neuritis in a Chinese population in three centers. *J Clin Neurosci* 2011;18:902-904.
- 9) Marzoli SB, Criscuoli A. Pain in optic neuropathies. *Neurol Sci* 2018;39(Suppl 1):25-31.
- 10) Mathew T, Nadimpally US, Sarma GRK, et al. Trigeminal autonomic cephalalgia as a presenting feature of Neuromyelitis Optica: "A rare combination of two uncommon disorders". *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:73-74.
- 11) Wang L, Su HJ, Song GJ. A rare case of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing with progression to neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Int Med Res* 2020;48:300060520964349.
- 12) D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004;24:980-984.
- 13) Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005;45:670-677.
- 14) Doi H, Matsushita T, Isobe N, et al. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache* 2009;49:1513-1520.

- 15) Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology* 2011;77:652-658.
- 16) Qian P, Lancia S, Alvarez E, et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol* 2012; 69:1482-1487.

Abstract

A case of neuromyelitis optica spectrum disorder in which headache preceded visual field disturbances by 2 months

Eimi Isago, M.D.¹⁾, Kei Ishizuchi, M.D.¹⁾, Tsubasa Takizawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hirokazu Fujiwara, M.D., Ph.D.²⁾, Yoshikane Izawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jin Nakahara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Keio University School of Medicine

²⁾ Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine

A quinquagenarian woman visited our hospital due to experiencing headache around the right upper eyelid for the previous 2 months. T₂-weighted MRI of the head showed multiple high-signal-intensity lesions in the corpus callosum and bilateral corona radiata. She was thought to have an autoimmune disease and was treated with steroid pulse therapy, but the light reflex of the right eye diminished and the patient developed inferior horizontal hemianopsia. T₂-weighted orbital MRI showed an enlarged right optic nerve, a high-intensity signal in the superior half of the optic nerve, and an enhancing effect. She also tested positive for anti-aquaporin 4 antibodies, so she was diagnosed with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). This case shows that headache can be an initial symptom of NMOSD and that clinicians should consider NMOSD when attempting to diagnose patients presenting with headaches.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:722-726)

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), headache, visual field disturbances, trigeminal autonomic cephalalgias (TACs), optic neuritis
