

小脳性運動失調をともなう孤発性片麻痺性片頭痛の1例

岩中行己男^{1)*} 岡田 和将¹⁾ 赤松 直樹¹⁾
魚住 武則¹⁾ 足立 芳樹²⁾ 辻 貞俊¹⁾

要旨：症例は34歳の男性である。小児期より体幹のバランス不良が緩徐に進行し、18歳頃よりろれつ不良が出現した。33歳時より右上下肢の異常感覚と脱力、運動性失語、健忘症状、嘔気をともなう左側頭部の激しい拍動性頭痛発作をくりかえした。発作間欠期の神経学的所見では軽度の失調性構音障害と体幹失調のみをみとめ、頭部MRIでは小脳上虫部から前葉に中等度萎縮をみとめた。頭痛発作間欠期の脳波では左前頭側頭部に間欠性 δ 波をみとめた。本例の頭痛発作は片麻痺性片頭痛の臨床的特徴と合致し、家族歴がなく、小脳性運動失調をともなう孤発性片麻痺性片頭痛(SHM)と診断したが、小脳性運動失調は孤発性ではきわめてまれであり、CACNA1A遺伝子異常による家族性片麻痺性片頭痛(FHM1)の約50%にみとめられるため、本例は臨床像の類似性よりFHM1と共通の病態機序を有することが推測された。

(臨床神経, 49: 267—270, 2009)

Key words: 孤発性片麻痺性片頭痛, 小脳萎縮, 小脳性運動失調

はじめに

片麻痺性片頭痛には、家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine, FHM)と孤発性片麻痺性片頭痛(sporadic hemiplegic migraine, SHM)がある。その中でも、19番染色体上のP/Qtype Ca^{2+} channel α_1 subunit (CACNA1A) 遺伝子異常によるFHM1では、頭痛発作に加えて眼振、小脳性運動失調、小脳萎縮をともなう家系も報告されている¹⁾²⁾。さらにSHMでもまれながら、小脳萎縮と小脳性運動失調をともなう症例においてT666M (MIM 601011.0002), Y1385C (MIM 601011.0013)のCACNA1A遺伝子変異が報告されている^{3)~6)}。われわれも小脳性運動失調と小脳萎縮をともなうSHMの1症例を経験した。本例とFHM1との関連性をふくめ文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：34歳男性。

主訴：体幹のバランスが不良、ろれつ不良、右上下肢の脱力・異常感覚および失語をともなう片頭痛発作。

現病歴：5歳頃から体のバランスをとるのが軽度苦手であった。16歳頃には片足立ちの保持も不安定になり、18歳頃からろれつ不良を自覚し始めた。30歳頃には階段昇降時には手すりを使用するようになった。33歳時の4月某日、とくに

誘因なく突然、右上下肢のジンジン感と脱力が出現し、右手で物を持つことができず起立不能になった。その数分後には「いたいことはわかるが言葉が出ない」という失語症状が出現し、同時に嘔気と光過敏をともなう左頭頂部の激しい拍動性頭痛が出現した。経過中の意識は清明で、言葉は出ないもののいわれたことに対する理解は保たれていた。翌朝にはすべての症状は消失したが一部記憶を失っていた。その後も1回/月の頻度で右上下肢のジンジン感と脱力、失語症状に続いて嘔気をともなう左側頭部の拍動性頭痛発作をくりかえしたが、症状は24時間以内に完全に消失していた。34歳時の1月某日に、当科に精査目的で入院した。

既往歴：特記なし。

家族歴：本人の兄弟、両親、両親の同胞には片頭痛をふくめて同様の頭痛発作はみとめなかった。両親の近親婚なし。

入院時現症：全身理学所見は正常であり、神経学的所見では意識清明で、軽度の失調性構音障害と体幹失調のみをみとめた。高次脳機能障害や四肢脱力および感覚障害はみとめられず、腱反射は正常であった。

検査所見：血液および髄液検査は正常であった。脳波で左前頭側頭部に間欠性不規則 δ 波をみとめた(Fig. 1)。頭部MRIで小脳上虫部から前葉を中心とした中等度萎縮をみとめた(Fig. 2)。

頭痛発作は完全可逆性の右上下肢の運動麻痺と同部位の異常感覚、運動性失語症状といった前兆の出現中もしくは前兆出現後60分以内に嘔気・嘔吐をともなう激しい拍動性頭痛

*Corresponding author: 産業医科大学神経内科 [〒807-0855 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1]

¹⁾産業医科大学神経内科

²⁾国立病院機構松江病院神経内科

(受付日：2008年8月28日)

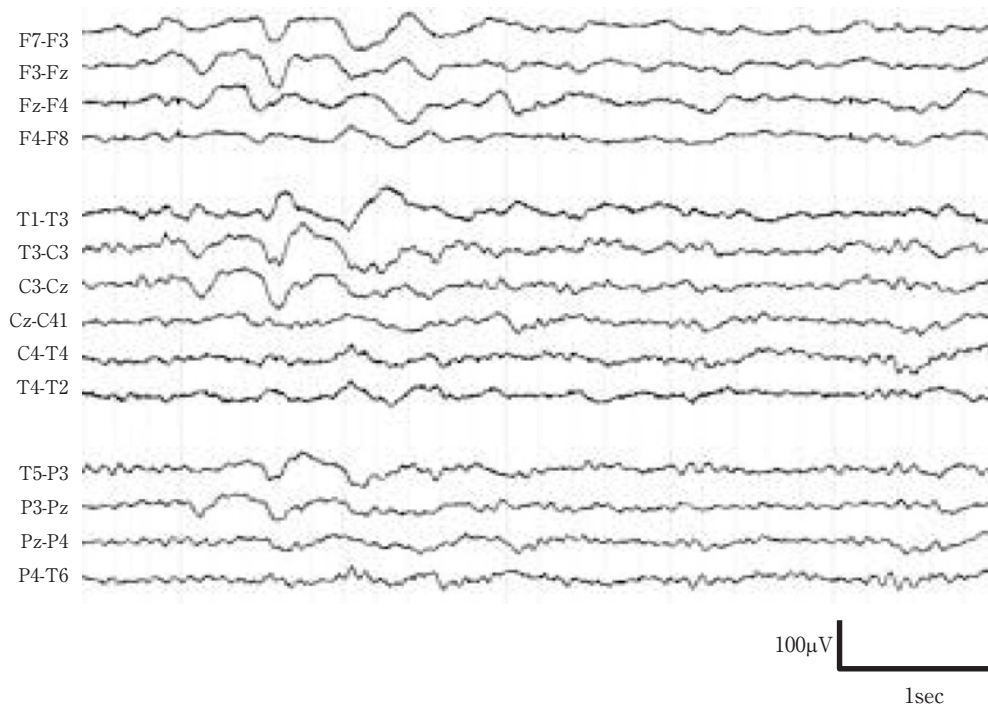


Fig. 1 EEG

The EEG showed left fronto-temporal intermittent irregular delta activities.

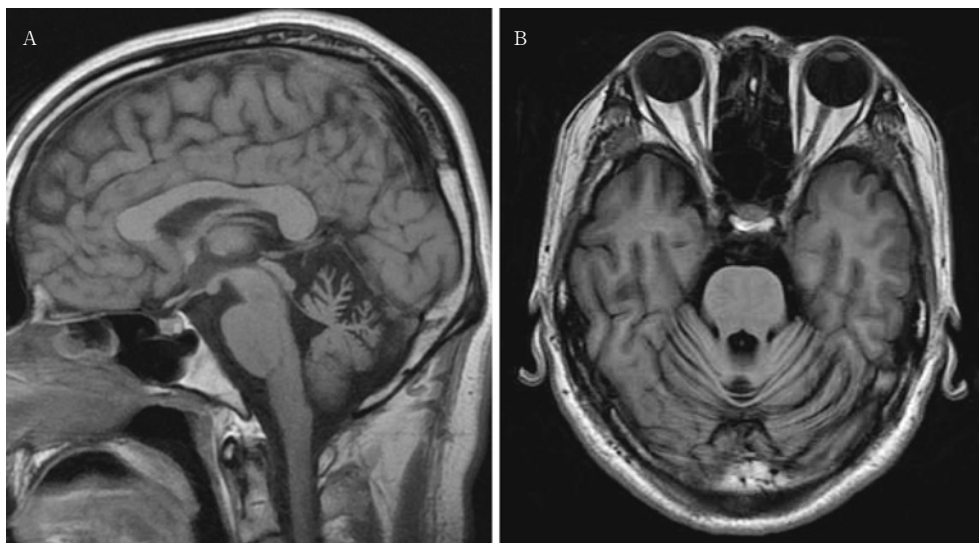


Fig. 2 Brain MRI, SPECT

Sagittal T1-weighted image (3 Tesla) (A) and axial T1-weighted image (3 Tesla), TR=33.3, TE=3.1 (B) showed a moderate atrophy of superior cerebellar vermis and anterior cerebellar lobe.

が生じていること、第1度もしくは第2度近親者に同様の頭痛発作がないことから小脳性運動失調をともなうSHMと診断した⁷⁾。本人の同意をえてFHM1でこれまで報告されている18カ所のCACNA1A遺伝子変異のうち、小脳性運動失調をともなうSHMで報告されているT666M, Y1385Cをふくむ9カ所について塩基配列解析をおこなったが異常をみとめ

ず、CACNA1A遺伝子内のCAGリピート数も正常であった。

考 察

本例は家族歴がないことから孤発性としたが、臨床像はFHM1の特徴と一致していた。前兆と頭痛発作自体はFHM1

も SHM も同様であるが, FHM1 では随伴症状として意識障害や錯乱状態や健忘をともなうことがあり, FHM1 の約 50% に小脳性運動失調や小脳萎縮の合併が報告されている¹⁾⁸⁾. しかし本例のように小脳性運動失調と小脳萎縮をともなう SHM の報告はきわめてまれであり, さらに頭痛発作時に健忘症状をともなっていた点も SHM としては非典型的であった. 本例では, 頭痛発作間欠期に左前頭側頭部に局在性の脳波異常がみとめられた. 頭痛発作間欠期に片麻痺と対側に局在性徐波をともなう FHM1 症例が報告されており, 本例と FHM1 との類似性を支持するものと考えられる⁹⁾.

FHM1 は CACNA1A 遺伝子異常が原因として考えられていること, これまで小脳性運動失調と小脳萎縮をともなう SHM は 2 例が報告されており, 各々 CACNA1A 遺伝子の T666M 変異と Y1385C 変異を有していたことから, 本例でも T666M と Y1385C をふくむ FHM1 で報告されている 9 カ所の CACNA1A 遺伝子異常について解析したが異常はみとめられなかった. しかしながら本例では過去に報告されたすべての CACNA1A 遺伝子変異を解析しえたわけではなく, また新たな CACNA1A 遺伝子異常が存在する可能性もある. さらに FHM1 では同一家系内でも臨床像の多様性があることから CACNA1A 遺伝子以外の因子の関与も推測されており, 本例でも CACNA1A 遺伝子以外の遺伝子異常が存在する可能性も否定できない¹⁰⁾.

本例では, 小脳性運動失調の出現と頭痛発作の出現の間には約 28 年の時間差がみとめられた. R583Q 変異をともなう FHM1 の多数例の検討で小脳性運動失調の出現は 8~11 歳で頭痛発作の出現は 5~44 歳と 2 つの症状の発症時期には時間的解離があることが報告されており, 本例のように小脳失調と頭痛発作の発症に時間的解離があっても両者の関連を否定するものではない¹⁾.

本例は臨床像の類似性より FHM1 と共通の病態機序を有することが推測され, SHM でも小脳萎縮や小脳性運動失調をともなう症例では CACNA1A 遺伝子をふくむ FHM1 と共通の遺伝子異常を有する可能性がある.

本論文の要旨は第 180 回日本神経学会九州地方会 (2007 年 12 月, 大分) にて発表した.

謝辞: 最後に CACNA1A 遺伝子 T666M 検査をしていただきま

した新潟大学脳研究所脳科学リソース研究部門の小野寺理先生に深謝いたします.

文 献

- 1) Thomsen L, Kirchmann M, Bjornsson A, et al: The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* 2007; 130: 346—356
- 2) Thomsen L, Eriksen M, Roemer S, et al: A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002; 125: 1379—1391
- 3) Terwindt G, Kors E, Haan J, et al: Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol* 2002; 59: 1016—1018
- 4) Ducros A, Denier C, Joutel A, et al: The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutation in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345: 17—24
- 5) Ducros A, Denier C, Joutel A, et al: Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 89—98
- 6) Vahedi K, Denier C, Ducros A, et al: CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology* 2000; 55: 1040—1042
- 7) 国際頭痛分類第 2 版日本語版. 国際頭痛学会誌 2004; 31: 49
- 8) 竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二: 頭痛発症に関与する遺伝子(1)片麻痺性片頭痛. *神経内科* 2007; 66: 244—251
- 9) Carrera P, Piatti M, Stenirri S, et al: Genetic heterogeneity in Italian families with familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1999; 53: 26—32
- 10) Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, et al: Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 676—677

Abstract**A case of sporadic hemiplegic migraine with cerebellar ataxia**

Yukio Iwanaka, M.D.¹⁾, Kazumasa Okada, M.D.¹⁾, Naoki Akamatsu, M.D.¹⁾,
Takenori Uozumi, M.D.¹⁾, Yoshiki Adachi, M.D.²⁾ and Sadatoshi Tsuji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

²⁾Division of Neurology, Matsue National Hospital

A 34-year-old man was admitted with his unsteady gait, difficulty in speech and a paroxysmal severe headache accompanied with sensori-motor disturbance of the right extremities and aphasic symptom. His family history was unremarkable. His unsteadiness has progressed very slowly from childhood. He noted to be inarticulate at the age of 18 years. At the age of 33 years, he suddenly had an attack of severe throbbing headache, which was mainly left parietal, with nausea and photophobia. During the headache, his right extremities were paralyzed and he became aphasic. He had lost a partial memory of the event. All these symptoms had gone within 24 hours. Thereafter, the same headache occurred about once a month. Neurological examination revealed a mild truncal ataxia and ataxic dysarthria. Electroencephalography (EEG) showed intermittent delta waves restricted over the left fronto-temporal region. Brain MRI showed a moderate atrophy of superior cerebellar vermis and anterior cerebellar lobe. The diagnosis of sporadic hemiplegic migraine (SHM) with cerebellar ataxia was made.

Our case was very similar to familial hemiplegic migraine (FHM) 1, of which some families are accompanied with transient amnesia, cerebellar ataxia and EEG abnormality. Although we did not detect any mutations in CACNA1A gene previously reported in FHM1, our case might share same pathogenesis with FHM1.

(Clin Neurol, 49: 267—270, 2009)

Key words: sporadic hemiplegic migraine, cerebellar atrophy, cerebellar ataxia
