

前兆のある片頭痛・反復性めまい発作を合併した 遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例

米川 智 土井 光 立石 貴久 田中 弘二
井浦 とも 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は29歳の女性である。12歳ごろより年に3回視覚性前兆のある片頭痛発作があり、20歳時に回転性めまい発作をみとめた。29歳時には言語性前兆も視覚性前兆と同時に出現し、その頃に頭位性めまい発作がくりかえし出現した。舌や鼻粘膜などに毛細血管拡張を、左頸髄外側や左頭頂葉、両肺などに複数の動静脈瘤をみとめ、遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）と診断した。肺動静脈瘤にコイル塞栓術を施行後、片頭痛発作は減少した。HHTでは前兆のある片頭痛の合併が多いが、HHTを背景に頭位性めまいをも合併したことに言及した報告はなく、その病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

（臨床神経 2012;52:499-502）

Key words：遺伝性出血性毛細血管拡張症、前兆のある片頭痛、回転性めまい

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症（Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT）は、毛細血管拡張による出血を主症状とする遺伝性疾患であり、前兆のある片頭痛との関連が報告されている。一方、片頭痛と頭位性めまいとの関連も報告されている。今回、私たちは、HHTに前兆のある片頭痛および頭位性めまいをともなった症例を経験したので、ここに報告する。

症 例

患者：29歳、女性

主訴：頭痛

既往歴：23歳、26歳時に交通外傷による脳挫傷。

家族歴：叔母に鼻出血が多い以外、特記事項無し。

現病歴：幼いころから鼻出血が多かった。12歳ごろより年に3回、両眼に光るもやもやしたものが出現し徐々に広がり、30分後に体動により増悪し吐き気をともなうこめかみの拍動性頭痛を経験していた。20歳時には回転性めまい発作を経験し、軽度の右難聴があったが、以後めまいはみとめず難聴も増悪していなかった。26歳時に第1子を出産後、前兆のある拍動性頭痛は年に1回となったが、29歳時の2008年3月には視覚性前兆と同時に、うまくしゃべれず、「あー、でねー」しか出てこない症状が出現、その約10～20分後に拍動性頭痛

が出現した。同年9月にも同様の視覚および言語性の症状をともなう頭痛をみとめたため、同年11月に入院となった。

入院時現症：身長156.0cm、体重52.3kg、血圧117/73 mmHg、脈拍72/分、酸素飽和度97%、右膝、舌、口蓋、鼻粘膜に微小な毛細血管の拡張をみとめた。神経学的所見では、右耳に軽度の難聴をみとめる以外、明らかな異常所見はみられなかった。

入院時検査所見：血液ガス分析では動脈血酸素分圧（PaO₂）79.2mmHg、動脈血二酸化炭素分圧42.9mmHgをみとめた。胸部CT検査では左肺上葉S3、右肺下葉S10に拡張した肺動静脈と末梢の血管性腫瘤をみとめ、肺血流シンチグラフィでは全身撮像で両腎が描出され、動静脈シャントがうたがわれた。腹部エコー検査では肝S4に肝血管腫を示唆する高エコー域をみとめた。頭部頸椎MRI検査では、左小脳半球背側、左頭頂葉、頸髄C1レベル左側にT₂延長病変、右側脳室後角の壁に出血後のヘモジデリン沈着と思われるT₂*短縮、T₂延長病変があり、左上前頭回内側部には皮質下白質主体の病変を（Fig. 1）、左頭頂葉、頸髄病変にはガドリニウム（Gd）増強病変をみとめ、左頭頂葉の病変内部には小血管様の増強がみられた。頭部血管造影検査では、左頭頂葉、頸髄病変のMRI上のGd増強病変に一致し、微小な毛細血管の拡張をみとめた（Fig. 2）。脳血流シンチグラフィでは明らかな異常をみとめなかった。HHT1、HHT2の原因遺伝子である endoglin（ENG）、activin receptor-like kinase（ALK）-1 に対してPCR直接シーケンシング法をもちい、ENGはエクソン1から14まで、ALK-1はエクソン2から10まで解析したが、エクソ

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

九州大学大学院医学研究院神経内科学

（受付日：2011年7月22日）

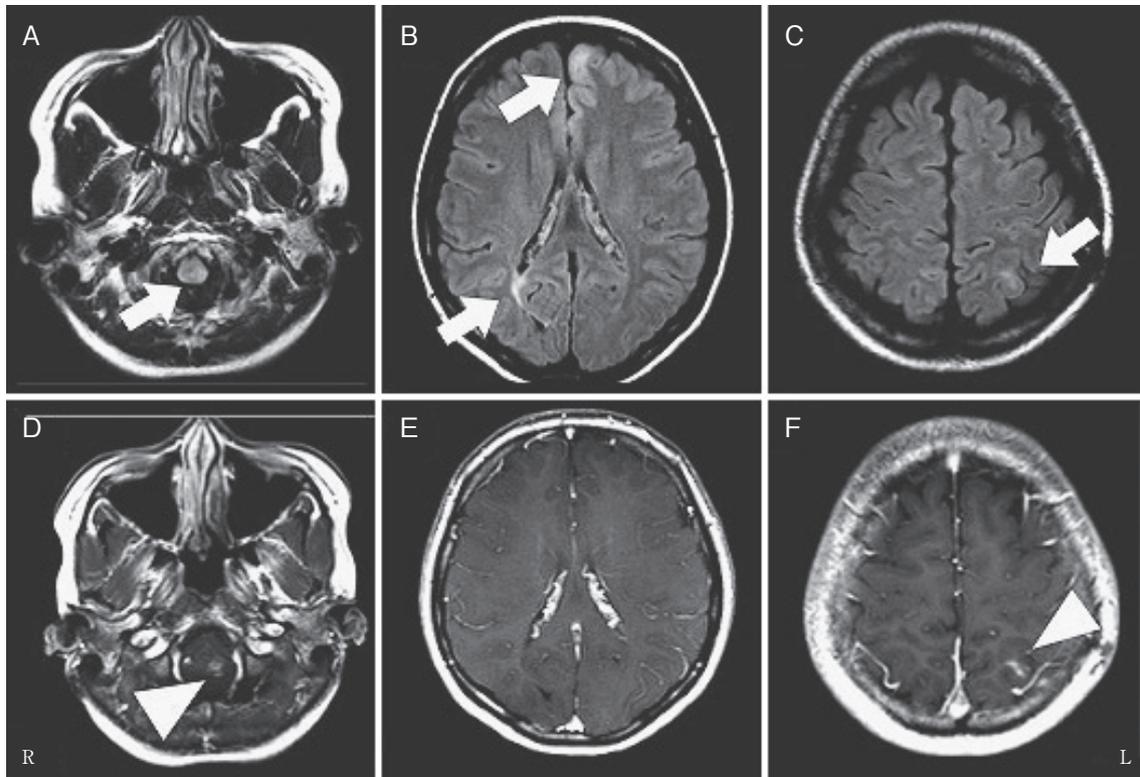


Fig. 1 MR imaging of brain.

A, B, and C: FLAIR images of the brain and spinal cord MRI (TR 10,000ms, TE 120ms) demonstrated high intensity lesions in the upper cervical cord, left frontal lobe, right white matter adjacent to the posterior horn of the lateral ventricle, and left parietal lobe (arrows). D, E, and F: gadolinium (Gd)-enhanced T₁ weighted images (TR 399.99ms, TE 17.10ms) show Gd-enhanced lesions in the upper cervical cord and left parietal lobe (arrow heads).

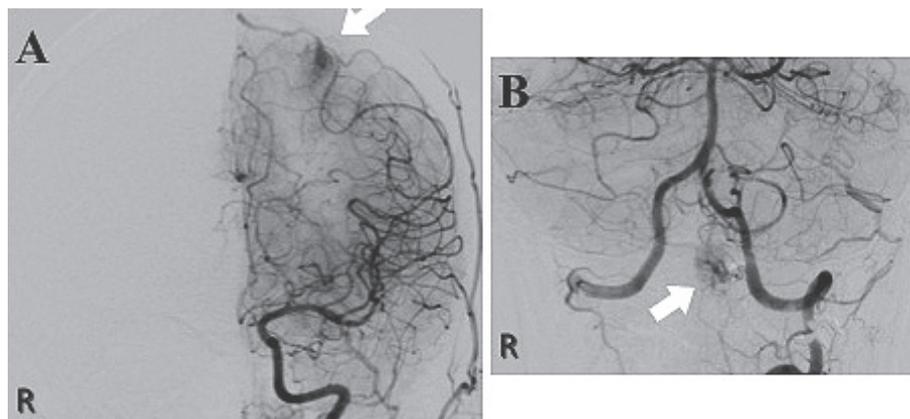


Fig. 2 Digital subtraction angiography of brain.

A and B: Digital subtraction angiography demonstrates dilatation of capillary vessels which are in accord with the Gd-enhanced lesions seen on MRI.

ン領域には遺伝子異常をみとめなかった。

入院後経過：頭痛は国際頭痛分類第2版に基づき前兆のある片頭痛と診断した¹⁾。多発性の毛細血管拡張や動静脈瘻は、HHT1 および HHT2 の遺伝子異常はないものの、Shovlin ら²⁾ による診断基準を満たし HHT と診断した。鼻出血に対し

レーザー焼灼術を、肺動静脈瘻に対しコイル塞栓術を2009年2月に施行し、術後 PaO₂ は 105.4mmHg に改善した。同年6月ごろには、視覚性前兆のある片頭痛発作が1週間に2度出現、同時期に臥位になると出現する回転性めまい発作を頻繁にくりかえしたが、約1カ月で消失した。その後2年間の経

過中, 前兆の無い片頭痛発作が2010年2月に1度あったのみで, めまい発作は出現していない。

考 察

本症例は, 視覚性前兆のある片頭痛の経過中に言語性前兆も出現し, さらに頭位性めまい発作が反復して出現している。交通外傷時のMRIで左小脳半球や左前頭葉, 右側脳室病変をすでにみとめ脳挫傷と診断されているが, 前兆のある片頭痛は12歳時より, 頭位性めまい発作は20歳時にはみとめていたことから, 脳挫傷との関連は無いと考える。

HHTは原因遺伝子によりHHT1からHHT4に分類され, 血管内皮細胞におけるtransforming growth factor-beta (TGFβ)の制御障害が考えられている³⁾。また, 片頭痛を高率に合併し, とくに肺動静脈瘻を合併したばあい, 前兆のある片頭痛は38.5%と高率にみとめられる⁴⁾。肺動静脈瘻に対する塞栓術後に片頭痛の発作回数が有意に減少したとする報告が散見され, 右左シャントが片頭痛の誘因であるとする意見が多いが⁵⁾⁶⁾, 肺動静脈瘻を合併しないHHTは前兆の無い片頭痛が多く, HHTの要因である血管内皮細胞でのTGFβの制御障害の関与も推測されている⁴⁾。一方, 片頭痛, とくに前兆のある片頭痛患者では, めまい疾患との合併率が有意に高く, Neuchausser⁷⁾による片頭痛性めまいの概念が提唱されている。めまいがおこる5年以上前から片頭痛が出現し, 発作性にくりかえす頭位変換で増悪する前庭性めまいが主体であり, めまい発作の時に片頭痛兆候をとまうことが多く, 蝸牛症状はあっても進行性の聴力低下は無いなど, 本症例のめまい発作の特徴に矛盾しない。HHT自体に特徴的なめまい発作は, われわれがしらべたかぎりみとめられなかった。

本症例の回転性めまいが, 前兆のある片頭痛に随伴したものであるか, あるいはHHTの病態そのものに関連しているかを確定することは難しい。片頭痛のばあい, 発作時の三叉神経の活性化が前庭神経に波及したり, 皮質拡張抑制が脳幹に作用したりすることで回転性めまいを誘導する可能性も考えられている⁷⁾⁸⁾。他方, HHTによる回転性めまいであるばあい, 延髄の血管病変, 微小血栓, 右左シャントによる脳幹の虚血症状, 血管内皮細胞障害などがその原因として考えられる。延髄の血管病変や微小血栓に関しては, われわれがおこなった頭部MRIでは血管病変や微小血栓はみとめられておらず可能性は低い。HHTでは10代に肺動静脈奇形が増加するので³⁾, 本例でも20歳ごろに回転性めまいが頻回に出現していることは, 右左シャントの増加による脳幹での虚血症状に関連している可能性を示唆する。さらに, 本症例の20歳および29歳時の回転性めまいは片頭痛発作時以外にも頻回にみとめている点は, HHTにともなう右左シャントによる虚血症

状, あるいは血管内皮細胞障害が, めまいの発症に寄与した可能性を支持する。

最近になり原因不明とされためまいの大部分は片頭痛性めまいである可能性も報告されている⁹⁾。しかしながら, HHTの病態を背景に前兆のある片頭痛および頭位性めまいの両者を呈したことに言及した報告はわれわれがしらべたかぎりなく, 片頭痛やめまいといった発作性疾患の病態を考える上で非常に貴重な症例と考えられた。

謝辞: 遺伝子解析を施行していただきました旭川医科大学小児科杉本昌也先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9-160.
- 2) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 2000; 91:66-67.
- 3) Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 2003;79:18-24.
- 4) Marziniak M, Jung A, Guralnik V, et al. An association of migraine with hereditary haemorrhagic telangiectasia independently of pulmonary right-to-left shunts. Cephalalgia 2009;29:76-81.
- 5) Post MC, Letteboer TGW, Magen JJ, et al. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. Chest 2005;128:2485-2489.
- 6) Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. Neurology 2006;66:202-205.
- 7) Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. Neurology 2006;67:1028-1033.
- 8) Straube A, Rauch SD. Vertigo and migraine: a more than two-fold connection. Cephalalgia 2010;30:774-776.
- 9) 園生雅弘, 清水輝夫. 片頭痛性めまい: 自験23例の臨床特徴とめまい患者中の相対頻度の検討. 神経内科 2007;67: 459-466.

Abstract**Migraine with aura and recurrent vertigo attacks in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia**

Tomomi Yonekawa, M.D., Hikaru Doi, M.D., Ph.D., Takahisa Tateishi, M.D., Ph.D., Koji Tanaka, M.D.,

Tomo Iura, M.D., Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is characterized by systemic vascular diseases mainly shown as arterio-venous fistula (AVF). Here, we presented a 29-year-old woman with HHT complicated with migraine with aura (MWA) and vertigo. At the age of twelve years, she developed migraine with visual aura. At that time, migraine attacks were seen three times a year. At the age of 29 years, she also developed speech disturbance as migraine aura. At the ages of 20 and 29 years, she repeatedly suffered from positional vertigo attacks for a month. Physical examination revealed dilation of the capillary vessels at tongue, soft palate, and nasal mucosa and AVFs were located in the upper cervical cord, parietal lobe, and bilateral lungs. These clinical findings were consistent with the diagnostic criteria of HHT. Embolization of pulmonary AVF decreased the frequency of migraine attacks during 2-year follow-up after the embolization. The frequency of migraine in patients with HHT is higher than that of general population as well as the prevalence of vertigo. Therefore, MWA and vertigo presented in the patient with HHT suggests that there is a common pathological mechanism of dysfunction of endothelial cells and R-L shunt, among HHT, MWA, and vertigo.

(Clin Neurol 2012;52:499-502)

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, migraine with aura, vertigo
