

症例報告

錯乱や遷延性意識障害を伴い「前兆のある片頭痛」の亜型と
考えられた急性発症頭痛の1例

加納 裕也^{1)*} 小栗 卓也¹⁾ 杉山 華子²⁾
 菊井 祥二²⁾ 竹島多賀夫²⁾ 湯浅 浩之¹⁾

要旨：22歳女性。起床時からの激しい頭痛と、錯乱を伴う意識障害で入院した。当初は急性脳炎などを疑い集学的に治療したが、その後は頭痛と意識水準の変動が3週間以上持続した。脳血流シンチグラフィーでは両側後頭葉優位にびまん性血流低下を認め、脳波では安静閉眼時の後頭部優位律動が不明瞭化していた。国際頭痛分類第3版（The International Classification of Headache Disorders 3rd edition; ICHD-3）の「脳幹性前兆を伴う片頭痛」の診断基準は発作回数や持続時間の項目で完全には満たさず、むしろ ICHD-3 にない「錯乱型片頭痛」の疾患概念に類似し、バルプロ酸ナトリウムとトピラマートの投与が有効であった。成人でも急な頭痛で発症し、錯乱や遷延する意識障害を伴う症例では、このような病態も考慮すべきである。

（臨床神経 2020;60:46-50）

Key words：脳幹性前兆を伴う片頭痛、錯乱型片頭痛、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、国際頭痛分類第3版

はじめに

国際頭痛分類第3版（The International Classification of Headache Disorders 3rd edition; ICHD-3）では、意識障害を伴う片頭痛として「脳幹性前兆を伴う片頭痛」と「片麻痺性片頭痛」が挙げられている¹⁾。我々は、若年成人で錯乱と遷延性意識障害を伴い、ICHD-3のいずれの診断基準も満たさない経過を呈した急性発症の頭痛症例を経験した。本例の経過は主に小児期～思春期に「錯乱型片頭痛」として報告が散見される病態に類似し、バルプロ酸ナトリウムとトピラマートが有効であったので報告する。

症 例

症例：22歳、女性

主訴：頭痛、意識混濁

既往歴：6歳頃から年に数回の発作性頭痛あり。悪心・嘔吐、光・音過敏性を有し、2～3日間持続する両側性の拍動性の頭痛で、明らかな前兆はなかった（この頭痛歴はのちに入院経過中の問診で判明した）。

生活歴：医療器具洗浄作業に従事。有機溶媒など特殊な化学薬品への暴露なし。喫煙、飲酒習慣なし。

家族歴：母に「前兆のない片頭痛」の既往あり。その他に特記なし。

現病歴：2017年4月某日、朝起床時から強い頭痛、悪心が出現した。昼頃から過換気状態となり、徐々に意識が混濁し救急搬送された。

入院時所見：体温 37.1℃、血圧 133/82 mmHg、脈拍 98 回/分、SpO₂ 99%、呼吸数 24 回。一般理学的所見に特記すべき異常はなく、項部硬直など髄膜刺激兆候も認めなかった。Glasgow Coma Scale で 8 (E2V2M4)、Japan Coma Scale で II-10 相当の意識障害を認め、理解不能となり声を上げ四肢を大きく動かし、処置に抵抗するなど錯乱状態だった。瞳孔は直径 4 mm で左右差なく、対光反射迅速、眼位は正中で、顔面の明らかな運動麻痺は認めなかった。ほかに神経所見を取りうる限り、四肢体幹の麻痺や病的反射、不随意運動、けいれんを認めなかった。

入院時検査所見：一般血液検査では WBC 13,400/mm³、CRP < 0.02 mg/dl で、肝・腎機能、血糖・電解質、甲状腺機能に異常は認めず、抗核抗体など各種自己抗体は陰性であった。髄液検査では初圧 10 cmH₂O、無色透明で細胞数 1/μl、糖 58 mg/dl、蛋白 31 mg/dl で正常であった。頭部 MRI (単純/造影/MRA) では脳実質および脳血管・周囲組織に異常は認めなかった。

*Corresponding author: 公立陶生病院脳神経内科 [〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町 160 番地]

¹⁾ 公立陶生病院脳神経内科

²⁾ 富永病院脳神経内科

(Received June 24, 2019; Accepted September 14, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001337

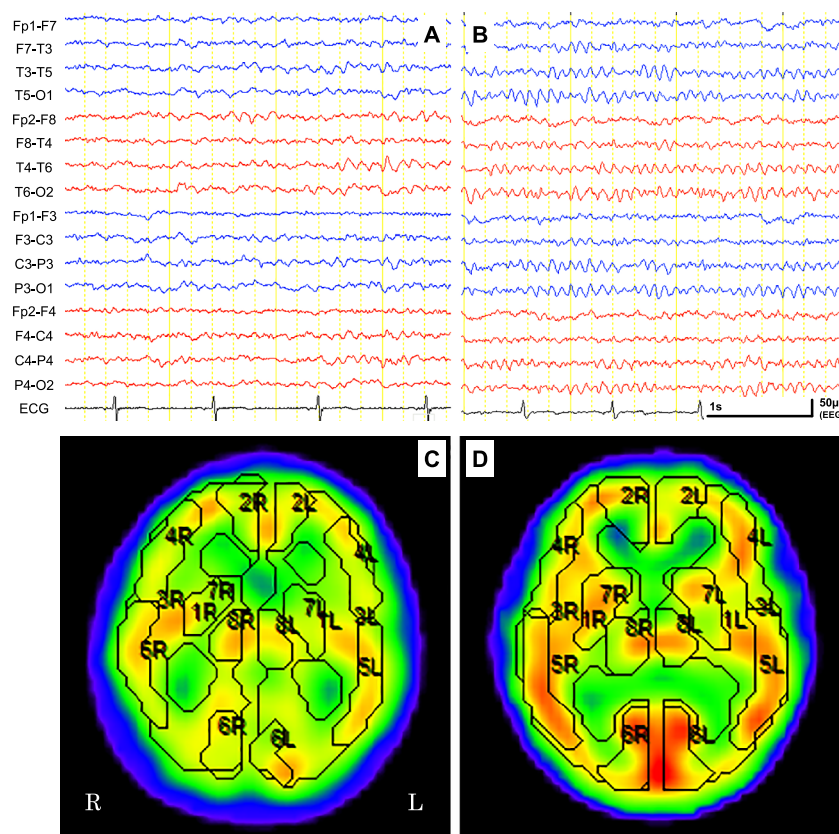


Fig. 1 Electroencephalogram and cerebral blood-flow single-photon emission CT (SPECT) findings.

During a symptomatic episode, her electroencephalogram (EEG) showed lack of posterior dominant rhythm (A), and SPECT also revealed a decrease in cerebral blood flow predominantly in the occipital lobes (right: 37.33 ml/min/100 g, left: 37.84 ml/min/100 g) (C). After the administration of sodium valproate, the posterior dominant rhythm emerged (B) and cerebral blood flow increased (right: 45.51 ml/min/100 g, left: 46.62 ml/min/100 g) (D) in association with clinical amelioration.

入院後経過：入院当初は診断を確定できず、急性脳炎を想定し副腎皮質ステロイド大量投与とアシクロビル（ACV）投与を行った。また非けいれん性てんかん重積も考慮しレベチラセタム（LEV）も投与した。入院後に行った脳波記録では、不規則かつ非律動的な5～10 Hz程度のびまん性活動が持続し、後頭部優位律動が不明瞭化していたが、非けいれん性てんかん重積を示唆する所見は認めなかった（Fig. 1A）。また脳血流シンチグラフィ（single-photon emission CT; SPECT）では両側後頭葉優位のびまん性血流低下を認めたが、焦点性てんかん重積や脳炎を示唆する局所の血流上昇は認めなかった（Fig. 1C）。全身の画像検査でも卵巣奇形腫を含め特記すべき異常は認めず、血清と髄液のウイルスマーカー（単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス）は陰性であった。錯乱状態は第1病日中に改善を認め、第6病日にACVとLEVの投与を終了したが、その後は頭痛と意識混濁の程度に時間～日単位で変動があり、頭痛増強時は同時にJCS II桁程度まで意識混濁する傾向がみられた。一方、頭痛が軽度のときには意識もJCS I桁程度に回復したが、その際は動作が緩慢で周囲への注意が払えないほか、病

室の窓際に立って外を落ち着きなく眺めるなどの異常行動がみられた。また食事摂取時も手探りで食器を探すなど一見皮質盲のような行動を認めた。さらに意識水準がよいときは意思疎通が可能で、その際の本人への問診により、前述の片頭痛を疑う頭痛歴が判明した。第19病日から片頭痛に準じて塩酸ロメリジン10 mg/日の内服を開始したところ、頭痛の程度や意識の変動は徐々に改善に向かったが、その過程でも時折病棟廊下を徘徊するなどの異常行動がみられた。第30病日からバルプロ酸ナトリウム（sodium valproate; VPA）200 mg/日を追加したが、その頃には病棟内でのADLが自立するまで回復しており、第32病日に自宅退院とした。その後、外来で徐々にVPAを増量し、400 mg/日で維持したところ、頭痛もさらに改善し単独で外出できるようになった。症状改善後の脳波記録では、10～11 Hzの組織化良好な後頭部優位律動を認めるようになり、脳血流SPECTでの後頭葉の血流低下も改善した（Fig. 1B, D）。以降は月単位で順調に経過したため、本人の減薬希望を考慮し塩酸ロメリジン投与を終了し、さらに一旦VPAを200 mg/日に減量した。すると再度頭痛が出現し、悪心を伴い、発話が緩慢になり、視線が合わなくなるな

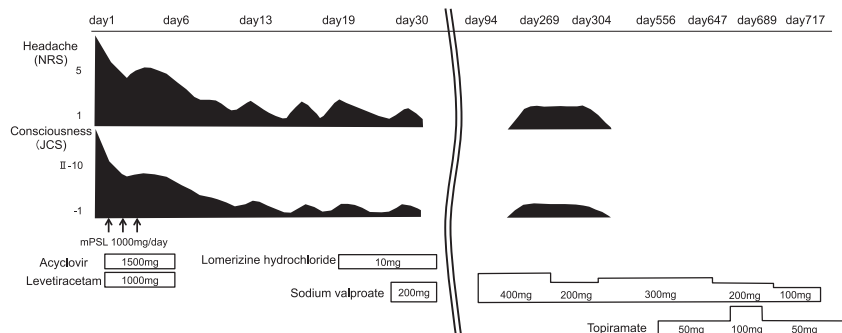


Fig. 2 Clinical course and treatments.

The level of consciousness fluctuated in parallel with the severity of headache over the next several weeks since the admission. Oral administration of sodium valproate followed by topiramate was remarkably effective to improve her headache and consciousness. mPSL = methylprednisolone, NRS = Numerical rating scale, JCS = Japan coma scale.

ど入院後の意識混濁状態に酷似した症状が出現したが、VPAを300 mg/日に再増量したところ、これらは再び消失した。その後VPAの副作用と思われる眠気と過食が出現し、起床が正午頃となり、体重が入院時よりも約8 kg増加した。そこでトピラマート (topiramate; TPM) 50 mg/日を追加し、VPAを再度漸減したところ、今度は頭痛や意識混濁がみられることなく、最終的にはVPA投与を終了した。またその間に日中の眠気も改善し、起床時刻は朝まで前進し、体重も入院時と同程度まで減量できた (Fig. 2)。

考 察

本例は、若年成人で急性の頭痛と錯乱を伴い遷延する意識障害で発症したため、当初は脳血管障害や急性脳炎、非けいれん性てんかん重積などの鑑別や治療を要した。経過中に片頭痛らしい頭痛歴が判明したが、今回のエピソードは「脳幹性前兆を伴う片頭痛」などICHD-3にあるいずれの病型の診断基準も完全には満たさなかった。一方で塩酸ロメリジン投与のほか、VPAやTPMといった片頭痛としての内服治療が有効であった。

本例では、片頭痛らしい頭痛歴が判明した時点で「脳幹性前兆を伴う片頭痛」など意識障害を伴う片頭痛の類型が鑑別疾患として挙げられた。「脳幹性前兆を伴う片頭痛」は、片頭痛発作の前兆として、意識障害のほか可逆性の構音障害、回転性めまい、耳鳴、難聴、複視、運動失調などの多彩な神経徴候を伴う疾患概念である。本疾患では意識水準の低下が診断基準にも挙げられており、実際には昏睡、昏迷、困惑、興奮、一過性全健忘など様々な意識の変容が知られていて、神経救急における重要な鑑別疾患の一つである²⁾。本例では、本症の臨床的特徴に共通する症状がみられたものの、通常1時間以内とされる前兆としての意識混濁の持続時間がはるかに長かった点と、意識混濁を伴う頭痛のエピソードが今回初めてであった点で、本症の診断基準を完全には満たさなかった。

一方、発症時の錯乱性の意識混濁や、回復過程での異常行動がみられた点で、本例はむしろ「錯乱型片頭痛」として小児期～思春期を中心に報告が散見される病態に類似していた。「錯乱型片頭痛」は、1970年に初めて報告され、小児においては片頭痛の稀な亜型の一つとして考えられている疾患概念で、小児の片頭痛で0.45～7.8%にみられるとされている^{3,4)}。これまでの「錯乱型片頭痛」の報告では、片頭痛発作とともに突然の錯乱状態を生じるが、その錯乱状態は片頭痛の典型的な前兆よりも長く持続し、数時間に及ぶことがあるとされる。錯乱以外の症状としては、一過性の失明や感覚異常などの視覚的および体性感覚の症状や言語障害および記憶障害が報告されている。ICHD-3に含まれる概念ではないが、多数例を集めた報告では以前のICHDの片頭痛の診断基準と同様な形で提唱されたものも存在する (Table 1)^{5,6)}。

本例は今回のエピソードを生じた時点ですでに22歳と成人であったが、成人でも「錯乱型片頭痛」に類似する病態が報告されている。皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and Leukoencephalopathy; CADASIL) の成人患者20名の検討で、片頭痛の既往があった10名のうち7名が「錯乱型片頭痛」に類似するエピソードを経験していたと報告されている。それらのエピソードは脳梗塞を初発する以前に生じていたことから、「錯乱型片頭痛」に類似する症状の既往がある患者では潜在的なCADASILの可能性を早期から考慮した方がよいという意見もある⁷⁾。このほか成人発症例10名での「錯乱型片頭痛」の報告では、「脳幹性前兆を伴う片頭痛」や「片麻痺性片頭痛」と同様に前兆を伴う片頭痛の亜型として考えるべきであると主張されている⁸⁾。これまで小児期～思春期に限定されていた「錯乱型片頭痛」の疾患概念は、成人まで拡大されつつある。

有症状時の検査所見については、本例では脳波記録で後頭部優位律動が不明瞭化していたほか、脳血流SPECTで両側後頭葉優位のびまん性血流低下を認めた。「錯乱型片頭痛」の既報告でも、脳波で一過性に後頭部優位に徐波が混入するこ

Table 1 Proposed diagnosis criteria of acute confusional migraine⁶⁾.

(A) At least one attack, fulfilling criteria B to G, not attributed to other medical disorder and/or drug intoxication:
(B) At least one of the following:
i. Decreased attention
ii. Altered awareness
iii. Impaired cognition (disorientation and/or deficits in attention, executive function, memory)
(C) At least one of the following:
i. Agitation or combative behavior
ii. Perception disturbances (i.e., visuospatial abnormalities, photophobia)
iii. Slowing or frontal intermittent rhythmic delta activity on EEG with complete resolution within a week
iv. Aura (reversible visual, sensory, language or brainstem disturbance) for <1 h (typical)
(D) Complete resolution within 24 h or after sleep with partial or complete amnesia of event
(E) Normal neurological or no persistent neurologic deficit examination following the attack
(F) At least one of the following:
i. Past medical history of migraine
ii. Family history of migraine
iii. Headache, if present, may occur before, during and after the confusional state
(G) Not attributed to another disorder

とが報告されているほか⁹⁾、発症 48 時間後の脳血流 SPECT で左後大脳動脈領域の血流低下を示した症例や、発症 4 時間後の錯乱状態で撮像された MRA で左中大脳動脈・後大脳動脈に一過性の血管狭窄を認めた症例が本邦から報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。これらの所見から、後大脳動脈領域の血流低下に起因した後頭葉機能障害を反映しているのではないかと推察されているが、詳細は未だ不明である。前述の「錯乱型片頭痛」の診断基準では一過性の脳波異常が項目として含まれており、脳波検査は本疾患を疑った際に有用とされている⁶⁾。

治療については、本例では VPA と TPM が有用であった。「錯乱型片頭痛」の治療法は確立していないが、既報告でも VPA と TPM の有用性が示唆されており¹¹⁾¹²⁾、神経伝達物質に作用して皮質の過剰興奮を抑制させるものと推察されている。ほか本例でも有効であった塩酸ロメリジンのほか、クロルプロマジンが有用であったとの報告もある¹³⁾¹⁴⁾。

本例の経過は、ICHD-3 の診断基準では「前兆のある片頭痛」の下位病型と考えられたが、完全に一致するものがなく、むしろ ICHD-3 に記載のない「錯乱型片頭痛」の疾患概念に類似していた。錯乱を伴い、通常 1 時間以内とされる典型的な前兆の持続時間を超えて意識障害が遷延し、「前兆のある片頭痛」の下位病型の診断基準を満たさない症例では、「錯乱型片頭痛」の概念に当てはまることがある。本症例で「錯乱型片頭痛」の既報告例と比べて異なる点としては、錯乱後の意識水準の変動が長期間持続した点が挙げられる。既報告においても錯乱状態が 5 日間持続したという症例⁹⁾もあり、本疾患概念には多様性がある可能性が示唆される。今後の症例の蓄積により、本疾患概念の病態や治療について理解が深まることが期待される。

本論文の要旨は第 152 回日本神経学会東海北陸地方会（富山）において発表した。

※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. p. 282.
- 2) 山根清美. 脳幹性前兆を伴う片頭痛. 日本頭痛学会誌 2015; 42:39-42.
- 3) Gascon G, Barlow C. Juvenile migraine, presenting as an acute confusional state. *Pediatrics* 1970;45:628-635.
- 4) Al-Twajri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002;26:365-368.
- 5) Schipper S, Riederer F, Sándor PS, et al. Acute confusional migraine: our knowledge to date. *Expert Rev Neurother* 2012; 12:307-314.
- 6) Farooqi AM, Padilla JM, Monteith TS. Acute confusional migraine: distinct clinical entity or spectrum of migraine biology? *Brain Sci* 2018;8:E29.
- 7) Sathe S, DePeralta E, Pastores G, et al. Acute confusional migraine may be a presenting feature of CADASIL. *Headache* 2009;49:590-596.
- 8) Gantenbein AR, Riederer F, Mathys J, et al. Confusional migraine is an adult as well as a childhood disease. *Cephalalgia* 2011;31: 206-212.
- 9) Pietrini V, Terzano MG, D'Andrea G, et al. Acute confusional migraine: clinical and electroencephalographic aspects. *Cephalalgia* 1987;7:29-37.

- 10) Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, et al. Acute confusional migraine and migrainous infarction in childhood. *Brain Dev* 1997;19:148-151.
- 11) Fujita M, Fujiwara J, Maki T, et al. The efficacy of sodium valproate and a MRA finding in confusional migraine. *Brain Dev* 2007;29:178-181.
- 12) Rota E, Morelli N, Immovilli P, et al. 'Possessed': acute confusional migraine in an adolescent, prevented by topiramate. *Case Rep Neurol* 2012;4:240-243.
- 13) Khatri R, Hershey AD, Wong B. Prochlorperazine—treatment for acute confusional migraine. *Headache* 2009;49:477-480.
- 14) 大森紹玄, 山根清美, 生井良幸. 錯乱を呈した「脳幹性前兆を伴う片頭痛」の一例. *日本頭痛学会誌* 2018;45:176-180.

Abstract

Confusional migraine in a young adult female: Is it a subtype of migraine with aura?

Yuya Kano, M.D.¹⁾, Takuya Oguri, M.D., Ph.D.¹⁾, Hanako Sugiyama, M.D.²⁾, Shoji Kikui, M.D., Ph.D.²⁾, Takao Takeshima, M.D., Ph.D.²⁾ and Hiroyuki Yuasa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tosei General Hospital

²⁾Department of Neurology, Tominaga Hospital

A 22-year-old female was admitted to our hospital due to acute onset of severe headache, confusion, and deterioration of consciousness. Results of initial examinations did not suggest cerebrovascular diseases, encephalitis, or nonconvulsive status epilepticus. Over the next several weeks, her level of consciousness fluctuated in parallel with the severity of headache. The electroencephalogram, recorded during a symptomatic episode, showed lack of posterior dominant rhythm, and the single-photon emission CT (SPECT) also revealed a decrease in cerebral blood flow predominantly in the occipital lobes. Administration of sodium valproate and topiramate, recommended as treatment for migraine, dramatically ameliorated her headache and consciousness. Although this was an adult-onset case, her symptoms and clinical course were similar with the diagnosis of ICHD-3-unlisted confusional migraine rather than other listed subtypes of migraine with aura. Further accumulation of similar adult-onset cases is necessary to clarify the nature of this illness.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:46-50)

Key words: migraine with brainstem aura, confusional migraine, sodium valproate, topiramate, ICHD-3
