

A Case of Marfan Syndrome Complicated with Low Cerebrospinal Fluid Pressure Syndrome

Jinya SHIOTE¹⁾, Takako FUJITA¹⁾, Tatsuki MIYAMOTO¹⁾,
Yukiko IHARA¹⁾, Kazuko YOSHIMURA¹⁾, Yukako YOSHIKANE¹⁾,
Hiroshi IDEGUCHI¹⁾, Takahito INOUE¹⁾, Sawa YASUMOTO²⁾,
Shinichi HIROSE¹⁾

¹⁾ Department of pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Medical Education Center, Fukuoka University School of Medicine

Abstract

We report a case of the low cerebrospinal fluid pressure syndrome with Marfan syndrome (MIM 154700). The patient is a 7 year old girl, who developed headaches after falling out of bed. The headache is increased in a standing position and is relieved by lying in bed. Cranial MRI findings showed a thickening of the endocranium and an expansion of its veins; a spinal cord MRI showed an expansion of the extradural space. Because of the difficulty of collecting cerebrospinal fluid our diagnosis was low cerebral spinal fluid pressure syndrome. In addition, a diagnosis of concurrent Marfan syndrome was made. After being given rest, infusion and Angiotensin II Receptor Blocker dosage, the patient improved. It is reported that the Marfan syndrome of the adult is complicated with 17-20% of low cerebrospinal fluid pressure syndrome. However, there are few merger examples in children. A connective tissue disease may exist as an underlying disease for the low cerebrospinal fluid pressure syndrome in children. We thought that a careful medical examination was necessary.

Key words: Headache, thickening of the endocranium, Low cerebrospinal fluid pressure syndrome, Marfan syndrome

低髄液圧症候群を呈しマルファン症候群の診断に至った7歳女児例

塩手 仁也¹⁾ 藤田 貴子¹⁾ 宮本 辰樹¹⁾
井原由紀子¹⁾ 吉村 和子¹⁾ 吉兼由佳子¹⁾
井手口 博¹⁾ 井上 貴仁¹⁾ 安元 佐和²⁾
廣瀬 伸一¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部小児科

²⁾ 福岡大学医学部医学教育推進講座

要旨: 症例は7才の女児。背部打撲後より起立時・体動時の頭痛、嘔吐が持続し、精査加療のため入院した。髄液検査では、髄液圧が低く測定困難であった。頭部MRIで硬膜の肥厚、上矢状静脈洞の拡張を認め、腰仙部MRIで硬膜外腔拡大を認めた。臨床経過、検査所見から低髄液圧症候群と診断し、安静と水分負荷にて頭痛、嘔吐は改善した。また高身長の家歴やクモ状指、側彎、大動脈基部径拡大、僧房弁逸脱症より、マルファン症候群が基礎疾患にあると診断した。成人のマルファン症候群では17～20%で低髄液圧症候

群を合併すると報告されているが、小児の合併例は少ない。小児の低髄液圧症候群では、本症例のように結合織疾患が基礎疾患として存在している可能性があり、注意深い全身診察と評価が必要と考えた。

キーワード：頭痛，硬膜肥厚，低髄液圧症候群，マルファン症候群

はじめに

低髄液圧症候群は、立位・座位で増悪し、臥位で改善する頭痛を特徴とし、小児では稀な疾患である。原因として外傷、結合織異常などが挙げられる。今回我々は、低髄液圧症候群を契機にマルファン症候群の診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

症例：7歳女児

主訴：頭痛，嘔吐，背部痛

周産期歴：在胎37週0日，出生体重2870g

発達歴：遅滞なし。

既往歴：2歳時に右鼠径ヘルニア，3歳時に左内斜視の手術歴あり。左眼の弱視あり。

家族歴：心疾患なし。母，妹が高身長。母は手指足趾が長い。5歳の妹に熱性けいれんあり。

現病歴：X月Y日とY+2日に就寝中，高さ30cmのベッドから計4回転落し背部を打撲した。転落は家族が物音で確認した。Y+4日より背部痛，頭痛が出現し，同日A病院を受診した。血液検査，胸椎X線検査に異常所見なく，帰宅した。しかしその後も頭痛，背部痛は持続し，嘔吐も見られるようになったためY+5日に同院を再診した。頭部CT検査で右側脳室後部外側に嚢胞形成を認めしたが，頭痛の原因になるような所見は認めなかった。経過観察目的で同日同院に入院となった。ウイルス性髄膜炎の可能性も考えられ，髄液検査を試みられたが，腹圧をかけても少量しか採取できず，髄液圧測定はできなかった。髄液細胞数13/3，蛋白42.1mg/dl，髄糖75mg/dl，細菌培養は陰性であった。輸液，鎮痛薬投与にて経過観察されたが，体動時の頭痛，背部痛の改善はなく，Y+10日に当院へ精査加療目的で転院となった。

当院入院時の身体所見：身長139.6cm (+2.8SD)，体重30.3kg (肥満度-29.5%)，アームスパン138.0cm。体温37.0度，血圧110/66mmHg，その他バイタルサインに異常は認めなかった。意識は清明だが，常時臥床しており，頭を上げた際に頭痛を訴えていた。胸部診察で呼吸音は清，心雑音なく，胸郭変形はなかった。腹部は平坦，軟，腸蠕動音正常，肝脾腫なく圧痛は認めなかった。クモ状指，リストサイン陽性，サムサイン陽性，側

彎が認められた。神経所見では，脳神経系異常なし，四肢筋力正常，筋緊張正常，深部腱反射正常。感覚系に異常なく，協調運動障害なし。髄膜刺激徴候なし。眼科診察で，水晶体亜脱臼や水晶体偏位は認めなかった。

検査所見：血算，生化学所見，アミノ酸分析，尿中GC/MS (ガスクロマトグラフィー/質量分析)，血液MS/MS (タンデム質量分析) 検査に異常はなかった。当院でも髄液検査を行ったが，体位調整，腹圧負荷でも，髄液は採取困難だった。胸部X線検査では心拡大なく，肺野に異常は認めなかった。心電図は正常洞調律，心臓超音波検査では大動脈基部に25mmの拡張 (正常上限は24mm) と僧帽弁逸脱症を認めた。頭頸部MRI検査では，上矢状静脈・静脈洞の一部拡張，テント上下の硬膜のガドリニウム造影効果が目立ち，軽度肥厚を認めた (図1a)。上部胸椎では，硬膜外腔の拡大を認めた (図1b)。腰仙部MRI検査でも同様に硬膜外腔の拡大を認め (図2a)，T2強調画像で硬膜外腔に脳脊髄液と同強度の信号域を認めた (図2b)。

経過：背部打撲後の起立性頭痛，硬膜肥厚や硬膜外腔の拡大といったMRI所見，体位調整や腹圧負荷でも髄液の採取が困難であったことから低髄液圧症候群と診断した。またクモ状指，リストサイン陽性，サムサイン陽性，側彎といった特徴的な身体所見，大動脈基部の拡張と僧帽弁逸脱症といった心臓超音波検査所見より，基礎疾患としてマルファン症候群が存在していると診断した。ベッド上安静，水分負荷で，徐々に嘔吐，頭痛は改善した。マルファン症候群の大動脈瘤形成抑制のためにアンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与を開始し，入院26日目に退院した。その後頭痛の再燃はなく，退院2ヶ月後，頭蓋内病変の再評価のため頭部MRI検査を行い，テント上下の硬膜の増強効果は改善していた。臨床症状，画像所見から低髄液圧症候群は改善したと判断した。発症から1年以上経過しているが，頭痛の再燃は認めていない。

考 察

本症例は，マルファン症候群を基礎疾患とし，軽微な外傷を契機に低髄液圧症候群を発症したと診断した。

低髄液圧症候群は，立位・座位で増悪し，臥位で改善する起立性頭痛を特徴とした疾患で，10万人に5人 (女1.5：男1) の頻度で発生する¹⁾。原因として外傷，結合織異常などが挙げられ，1/3が本症例のように外傷に起

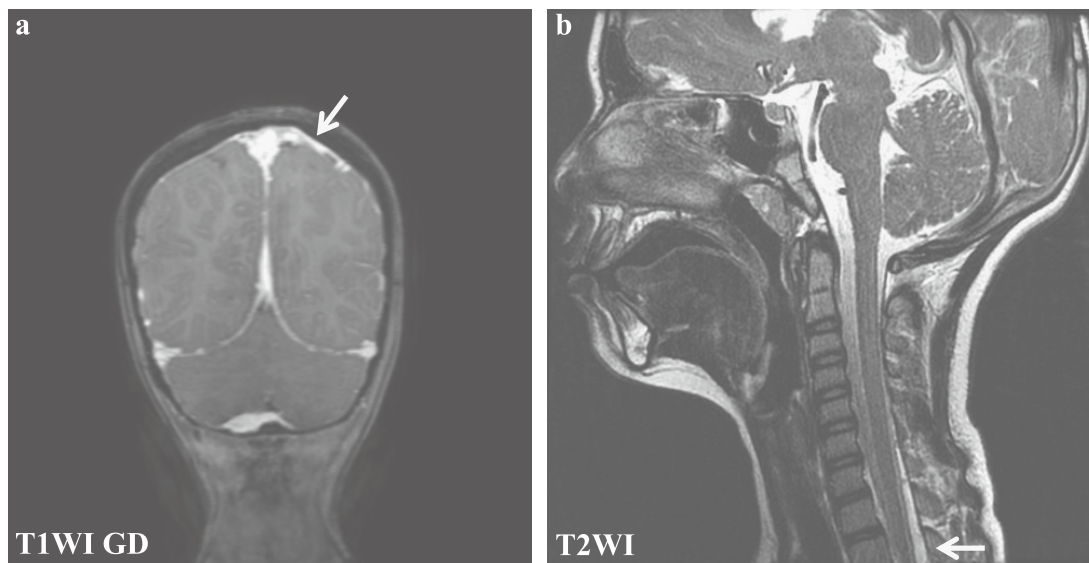


図1 頭頸部 MRI

図1-a) 頭部冠状断, 造影 T1 強調画像. 上矢状静脈・静脈洞の一部の拡張, テント上下の硬膜のガドリニウム造影効果が目立ち, 軽度肥厚を認めた (矢印).

図1-b) 頭頸部矢状断, T2 強調画像. 上部胸椎に硬膜外腔拡大を認めた (矢印).

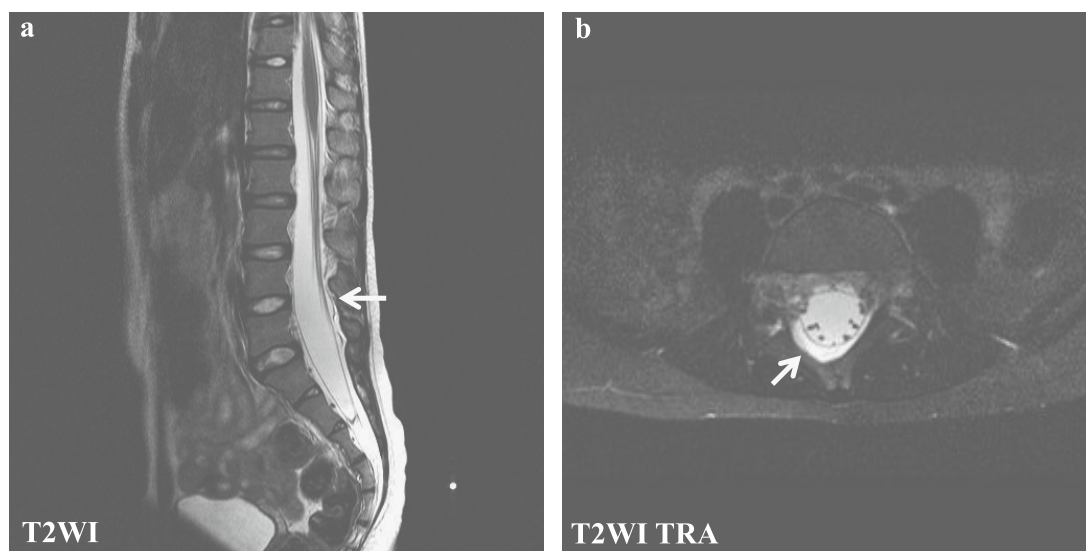


図2 腰仙部 MRI

図2-a) 腰仙部矢状断, T2 強調画像. 硬膜外腔拡大と脳脊髄液と同信号域の存在を認めた (矢印)。

図2-b) 腰部水平断, T2 強調脂肪抑制. 脳脊髄液と同等の信号強度を認めた (矢印)。

因し発生する。

病態として、脳脊髄液が外傷などをきっかけに硬膜外に漏出することで、脳を支持する脳脊髄液が起立時に脊柱管側へ移動し、疼痛感受性血管が牽引され頭痛が発生する。また同様の機序で脳神経が牽引され、脳神経症状（外転神経の伸展による複視や聴神経の伸展による聴力障害、視神経の伸展による視野欠損など）を発生することがある。硬膜下から脳表までの間隔が増大し、架橋静脈が伸展し破綻することで硬膜下血腫を形成することや、脊髄根部の牽引による頸部痛、回転性めまいなども

みられることがある¹⁾。

低髄液圧症候群は、特徴的な起立性頭痛から本症を疑い、髄液圧と画像所見で診断する。本症例は、2011年に厚生労働省より公表された診断基準²⁾を用いて診断した。この診断基準では、頭部の冠状断像で両側対称性に大脳鎌・小脳テントが連続的に造影され3 cm以上もしくは硬膜表面の75%以上造影効果を認め、硬膜肥厚が2 mm以上あるものを、びまん性硬膜造影所見とし、60 mmH₂O以下の髄液圧の両方の条件があれば診断確定、いずれかがあれば診断確実とする²⁾。治療は安静と水分

負荷を行い、改善が乏しい場合は生理食塩水の硬膜外腔注入や blood patch による治療が試みられる。治療にも関わらず、再燃を繰り返すこともあり、慢性頭痛の原因となりうる。

本症例では画像所見と測定困難な程の低髄液圧から診断確定に至り、安静と水分負荷のみで改善を認め、再燃なく経過している。

本症例の基礎疾患として認めたマルファン症候群 (MIM:154700) は、FBN1 遺伝子 (15 番染色体) の機能異常で、結合組織成分であるフィブリリン 1 (fibrillin-1) が質的・量的異常を起こす先天結合組織疾患である³⁾。現在、前述の 1 型と、TGFB2 遺伝子 (3 番染色体) が原因となる 2 型が認められている。いずれも染色体優性遺伝で 5000 ~ 10000 人に 1 人の頻度で発生するが、同一家系内でも表現型の差が大きく、25% は家族歴のない突然変異例との報告もある³⁾。

主に骨格系・心血管系・眼球の結合組織が障害され、

側彎などの骨格病変や、大動脈瘤や大動脈解離といった心血管系病変、水晶体の亜脱臼や偏位を来す。

診断は家族歴の有無、水晶体偏位の有無、身体所見項目、大動脈基部拡張の有無、遺伝子変異の有無を項目とした 2010 年改訂ゲント基準が用いられる³⁾⁴⁾ (表 1)。

本症例ではゲント基準の大動脈基部拡張と身体所見項目 7 点の条件を満たしマルファン症候群の診断に至った。

マルファン症候群の神経合併症には硬膜外腔拡張、組織の脆弱性から発症する低髄液圧症候群、頭痛、髄膜瘤、神経軸索障害などがある。腰仙椎領域の硬膜拡張は成人例の 90%、小児例の 40% に認め、これにより神経障害を生じ、四肢の筋力低下やしびれ、硬膜嚢からの脳脊髄液漏出による低髄液圧症候群や頭痛がおこるといわれている⁵⁾。Schievink らの報告⁶⁾では成人例の 17 ~ 20% に低髄液圧症候群を合併するといわれているが、小児の合併例は少なく、本例を含め 5 例の報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ (表 2) を認めたのみであった。本例は低髄液圧症候群の合併報

表 1 マルファン症候群の診断基準 (2010 年改訂ゲント基準)³⁾

マルファン症候群の家族歴なし		マルファン症候群の家族歴あり
<ul style="list-style-type: none"> ・大動脈拡張^{*1}+水晶体亜脱臼 ・大動脈拡張^{*1}+FBN1 遺伝子変異 ・大動脈拡張^{*1}+身体症状\geq7 点 ・水晶体亜脱臼+FBN1 遺伝子変異^{*2} 		<ul style="list-style-type: none"> ・水晶体亜脱臼 ・身体症状\geq7 点 ・大動脈拡張^{*3}
<p>*1 大動脈基部拡張の Z スコアは年齢および体表面積に基づく正常値⁴⁾を用い、(患者の値-正常平均値)÷正常標準偏差で示す Z 値\geq2、または大動脈解離があるもの</p> <p>*2 大動脈瘤患者で同定された変異</p> <p>*3 Z 値\geq2 (20 歳以上)、Z 値\geq3 (20 歳未満)</p>		
身体所見スコア		
3 点	2 点	1 点
<ul style="list-style-type: none"> ・リストサインかつサムサイン (どちらかのみは 1 点) 	<ul style="list-style-type: none"> ・鳩胸 (漏斗胸や胸郭非対称は 1 点) ・後足変形 (扁平足のみは 1 点) ・気胸 ・硬膜腔拡張 ・寛骨白陥凹 	<ul style="list-style-type: none"> ・上半身/下半身長比の減少かつ腕間長/身長比の増加 (強度の側彎はなし) ・側彎あるいは胸腰椎後彎 ・肘関節の伸展制限 ・特徴的顔貌 (長頭, 眼球陥凹, 眼瞼裂斜下, 頬骨低形成, 下顎後退のうち 3 つ以上を満たす) ・皮膚線条 ・-3D 以上の近視 ・僧帽弁逸脱症

表 2 小児におけるマルファン症候群と低髄液圧症候群の合併例

報告例	Rosser ⁷⁾	Mokri ⁸⁾	Voermans ⁹⁾	Milledge ¹⁰⁾	自験例
年齢/性別	10 歳/女児	11 歳/女児	13 歳/男児	14 歳/女児	7 歳/女児
症状	起立性頭痛	起立性頭痛	起立性頭痛	起立性頭痛	起立性頭痛
治療	Blood Patch	記載なし	内科的治療	Blood Patch	安静, 飲水促進
予後	改善	改善	改善	改善	改善
Marfan 診断年齢	受診後	記載なし	5 歳時	13 歳時	受診後
症状出現起因	乗馬	記載なし	記載なし	記載なし	背部打撲

告例の中で、最年少であった。本例や Rosser らの報告例のように、低年齢でもあっても軽度の打撲で発症し、それを契機にマルファン症候群の診断に至る例がある。小児のマルファン症候群に低髄液圧症候群を合併した報告例は未だ少なく、成人では 20% 近く合併すると報告されていることから、神経合併症を来すか否は加齢による影響が考えられた。マルファン症候群の診断後は、循環器以外にも神経合併症の出現も念頭に観察が必要である。

頭痛は小児科診療でよく遭遇する訴えの 1 つである。小児の頭痛としては片頭痛、緊張性頭痛、慢性連日性頭痛といった一次性頭痛と、ウイルス性疾患、副鼻腔炎、頭部外傷、脳腫瘍など二次性頭痛が鑑別に挙げられる¹¹⁾。本症例のように低髄液圧症候群も稀であるが頭痛の原因となりうる。小児の低髄液圧症候群では、マルファン症候群などの結合織疾患が、基礎疾患として存在している可能性があり、注意深く身体診察を行う必要がある。その一方で、マルファン症候群の患者が、頭痛や四肢のしびれを訴えた場合は、低髄液圧症候群やその他の神経合併症を来している可能性を念頭に置くことが重要である。

結 語

マルファン症候群に低髄液圧症候群を合併した症例を経験した。頭痛の原因として小児では稀であるが、低髄液圧症候群も鑑別に挙げ、その基礎疾患として結合織疾患などの有無を評価する必要があると考えられた。

引 用 文 献

- 1) 高橋浩一, 美馬達夫, 秋葉洋一: 髄液循環からみた髄液減少症. 脊椎脊髄 28: 743-749, 2015.
- 2) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野) 脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班: 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準 (2011.10.14). URL: http://www.id.yamagata-u.ac.jp/NeuroSurge/nosekizui/pdf/kijun10_02.pdf
- 3) Harry C Dietz: Marfan Syndrome. Gene Review (Last Update: October 12, 2017) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>
- 4) Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. American Journal of Cardiology 64: 507-512, 1989.
- 5) Shima K, Ishihara S, Tomura S: Pathophysiology and diagnosis of spontaneous intracranial hypotension. Acta Neurochirurgica Supplement 102: 153-156, 2008.
- 6) Schievink WI, Gordon OK, Tourje J: Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. Neurosurgery 54: 65-70, 2004.
- 7) Rosser T, Finkel J, Vezina G, Majd M: Postural headache in a child with Marfan syndrome. Case Report and Review of the Literature. Journal of Child Neurology 20: 153-155, 2005.
- 8) Mokri B, Maher CO, Sencakova D: Spontaneous CSF. leaks: underlying disorders of connective tissue. Neurology 58: 814-816, 2002.
- 9) Voermans NC, Dijk KG, Bos MM, Geus-Oei LF, Verrips A, Lindert EJ: Postural headache in Marfan syndrome associated with spinal cysts and liquor hypotension. Neuropediatrics 40: 201-204, 2009.
- 10) Milledge JT, Ades LC, Cooper MG, Jaumees A, Onikul E: Severe spontaneous intracranial hypotension and Marfan syndrome in an adolescent. Journal of Paediatrics and Child Health 41: 68-71 2005.
- 11) 日本頭痛学会: 小児の頭痛. 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013: 271-289, 2013.
(平成 30. 4. 2 受付, 平成 30. 6. 9 受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」