

症 例 報 告

抗血小板薬内服が有効であった血小板凝集能亢進を伴う
頭痛症例 7 例の臨床的検討

佐藤 沙紀¹⁾ 南 里 和 紀²⁾ 田 中 伸 幸²⁾
大熊 美咲³⁾ 赫 寛 雄²⁾ 上 田 優 樹²⁾
金丸 晃大²⁾ 竹 内 裕 紀¹⁾ 畝 崎 榮¹⁾
相 澤 仁 志⁴⁾

¹⁾東京薬科大学医療実務薬学教室

²⁾東京医科大学八王子医療センター神経内科

³⁾東京薬科大学総合医療薬学講座

⁴⁾東京医科大学神経内科学講座

【要旨】 片頭痛の発症機序として血管説、神経説、三叉神経血管説、また血小板凝集によるセロトニン放出の関与についても報告されている。我々は、血小板凝集能亢進を伴う難治性片頭痛に対し低用量アスピリンの投与が有効であった患者を経験し、他にも低用量アスピリンまたはクロピドグレルが有効であった血小板凝集能亢進を伴う頭痛患者を 6 例経験したので報告する。頭痛患者には血小板凝集能亢進が病態に関与し抗血小板治療が有効な患者が存在している可能性がある。

はじめに

片頭痛の社会生活に与える影響は大きく、本邦では慢性頭痛患者が約 4,000 万人存在する¹⁾とされているなかで、発症機序の解明と根本治療の確立が急がれている。しかし、片頭痛の発症機序についての研究は進んでいるものの、いまだその全容の解明には至っていない。発症機序について諸説唱えられているが、血小板凝集能が関与している可能性についても報告されている^{2,3)}。

このような状況下で、我々は血小板凝集能亢進を伴う頭痛患者について低用量アスピリンまたはクロピドグレルによる抗血小板療法が有効であった 7 例

を経験したので、文献的考察を加え報告する。

方 法

臨床検討を行った頭痛症例は 2004 年以降、東京医科大学八王子医療センター神経内科外来を受診した頭痛患者のうち、血小板凝集能亢進を伴い抗血小板薬投与により頭痛が改善した 7 症例である。

血小板凝集能は、興和社製レーザー散乱光血小板凝集能測定装置 PA-200 を用いて散乱光法により測定した。凝集血小板の全凝集塊算積数 (Area under curve : AUC (T)) に対する大凝集塊算積数 (AUC (L)) と小凝集塊算積数 (AUC (S)) の割合から Table 1 を用いてクラス分類し、血小板凝集能の判

平成 29 年 4 月 13 日受付 平成 29 年 8 月 10 日受理

キーワード：血小板凝集能測定、血小板凝集能亢進、抗血小板薬、片頭痛

(別冊請求先：〒 193-0998 東京都八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター神経内科 田中伸幸)

TEL : 042-665-5611 FAX : 042-665-5639

Table 1 Platelet aggregation class criteria

ADP aggregation		AUC(S)/AUC(T)	AUC(L)/AUC(T)
Decreased	-2	≥65%	<5%
	-1	55≤, <65%	5≤, <15%
Normal	0	25≤, <55%	15≤, <45%
	+1	15≤, <25%	45≤, <55%
Increased	+2	<15%	≥55%
Collagen aggregation		AUC(S)/AUC(T)	AUC(L)/AUC(T)
Decreased	-2	≥55%	<15%
	-1	45≤, <55%	15≤, <25%
Normal	0	30≤, <45%	25≤, <40%
	+1	20≤, <30%	40≤, <50%
Increased	+2	<20%	≥50%

定を行った。投与前測定値は抗血小板薬投与開始前1～12日に測定したものとし、投与後測定値はアスピリンの抗血小板作用発現期間を考慮し投与開始後2週間以降の測定値とした。血小板凝集能の亢進に対しアスピリン100mgによる抗血小板療法を行った。アスピリンを投与しているにも関わらず、血小板凝集能が低下しない症例については、アスピリンからクロピドグレルに投与変更をし、抗血小板療法を続けた。7症例について、頭痛の性状、めまいの有無、抗血小板薬投与による治療効果、血小板凝集

能の変化を検討した。

本研究は厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い、臨床計画書を作成し、学内倫理委員会で承認をえた。

結 果

7症例について、頭痛の性状、めまいの有無、抗血小板薬投与による血小板凝集能の変化について検討し、Table 2に7症例の患者背景を、Table 3に7症例それぞれの治療効果についてまとめた。片頭痛

Table 2 Patient background

Case	Age/ Sex	Chief complaint(s)	Properties of headache	Imaging findings (MRI)	Imaging findings (MRA)	Platelet aggregation	
						ADP	Collagen
1	71/F	Headache, dizziness, tinnitus	Mild headaches for past 10 years	Cerebellar atrophy present	Normal	+ 2	+ 2
2	56/M	Headache, vertigo	Throbbing headache few times a month, with whole head headache almost every day	Normal	Normal	+ 2	+ 2
3	51/M	Headache, vertigo, memory disturbance	Throbbing headache in center of head for past year	Small hyperintensity at two sites in left hippocampus	Narrowing of left vertebral artery	+ 2	+ 2
4	44/F	Headache, dizziness, lightheadedness, numbness in left hand	Mild headache every day, from about 5 years ago. Moreover, strong headaches occurring 8 times a month recently.	Normal	Normal	+ 2	+ 2
5	44/M	Headache	severe, throbbing, whole head headache, hurting all day	Normal	Normal	+ 2	+ 1
6	66/F	Headache Temporary visual field disturbance Dizziness	Head always feeling heavy for past year	Mild small hyperintensity present	Normal	+ 2	+ 2
7	25/F	Headache	Once throbbing headache occurring every 2 weeks.	Hyperintensity in right frontal lobe	Normal	+ 2	+ 2

Table 3 Results

Case	Age/ Sex	Administration	Platelet aggregation following administration		Symptoms following administration
			ADP	Collagen	
1	71/F	Aspirin 100 mg Alternate days	0	0	Dizziness and headaches disappeared
2	56/M	Aspirin 100 mg Daily	-1	-1	Headaches and vertigo disappeared
3	51/M	Aspirin 100 mg Alternate days	0	-1	Pain in center of head disappeared
4	44/F	Aspirin 100 mg Alternate days	0	-2	Symptoms of headaches and dizziness improved to extent that only slight headache remained
5	44/M	Aspirin 100 mg Alternate days → Daily	1	-2	Alternate-day administration was insufficient, but improvement seen with daily administration
6	66/F	Aspirin 100 mg Daily	1	-2	Symptoms of headaches and dizziness improved
7	25/F	Aspirin 100 mg → Clopidogrel 25mg	0	+1	Symptoms of headaches almost disappeared

様症状を呈した患者は7例中4例（症例2、3、5、7）、緊張型頭痛様症状を呈した患者は2例（症例4、6）、分類不能が1例（症例1）であった。5例にめまいが併発していたが、回転性が2例、浮動性が3例であった。

抗血小板薬投与前後での凝集能の比較を Fig. 1 に示す。全例で血小板凝集能の亢進は是正された。血小板凝集能の是正に伴い、頭痛・めまいの症状は全例で改善した。

以下に、低用量アスピリンが著効した難治性片頭

痛の男性例を呈示する。

[症例2]

症例：56歳男性

主訴：頭痛、めまい

既往歴：自律神経失調症

家族歴：特記すべき事項なし

嗜好：特記すべき事項なし

現病歴：2003年頃より、頭痛と回転性めまいが出現。頭痛の性状は、動作で増強し、光過敏、音過敏あり。頭全体の痛みがほぼ毎日、月に数回拍動

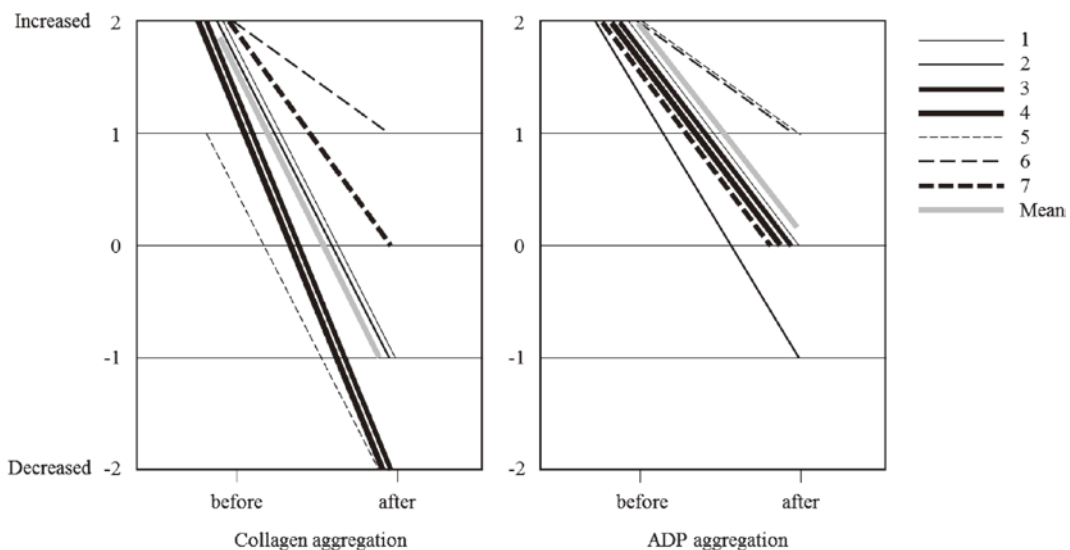


Fig. 1 Change in platelet aggregation measurement between before and after administration : numbers in legend represent patient numbers 1-7. Platelet hyperaggregability was corrected in all cases.

性の痛みが起こっていた。めまいの性状は、回転性または、後ろ髪を引かれるようなめまいで頭痛との関連はなく、手すりが無いと歩けなくなることもあった。2004年、当院当科を紹介受診した。

現症：血圧、脈拍、体温、胸部聴診など一般身体所見に異常を認めなかった。神経学的所見では、高次脳機能、脳神経系、運動系、感覚系などに明らかな異常所見を認めなかった。

検査所見：血液検査ではHDLコレステロール39.5 mg/dl、中性脂肪279 mg/dl、尿酸7.9 mg/dlと脂質異常症、高尿酸血症をみとめた。甲状腺機能は正常、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体、抗核抗体は陰性であった。画像所見では頭部MRI、頭頸部MRAでは異常はみとめられなかった。血小板凝集能はコラーゲン凝集+2、ADP凝集+2と凝集能亢進状態であった。

経過：Fig. 2に処方薬と頭痛の程度についての経過を示した。片頭痛治療薬（エチゾラム、ロメリジン、エレトリプタン、ロキソプロフェン）を処方し、頭痛は軽快するも不十分であり、症状は6年間続き血小板凝集能は亢進状態が継続していた。2010年、アスピリン100 mg/日を処方したところ、著効を示し頭痛とめまいはほぼ消失した。2015年4月現在

も緩解を維持している。

考 察

本症例報告では、血小板凝集能亢進を伴い低用量アスピリンまたはクロピドグレルの投与により頭痛が改善した7例について検討した。7例中5例にめまいを伴っており、抗血小板薬投与により全例で血小板凝集能は是正され、頭痛だけでなくめまいも改善した。

—血小板凝集能亢進と片頭痛—

本症例報告では対象患者の半数以上が片頭痛様の症状を示した。片頭痛の発症機序については、従来から血管説、神経説、三叉神経血管説が唱えられていたが、現在では三叉神経血管系、脳幹部の下降疼痛制御系、および各種神経ペプチドが片頭痛の疼痛に重要な役割を果たしていると考えられており、特にセロトニン（5-HT）およびその受容体（5-HT_{1B/1D}受容体）、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide（CGRB）が片頭痛発作疼痛に関与している可能性が高いとされている。Borgdorffらは凝集血小板からの5-HT放出が片頭痛の前兆、発作の引き金となると述べている⁴⁾。片頭痛患者の循環血中の凝集血小板率はコントロールと比較して高

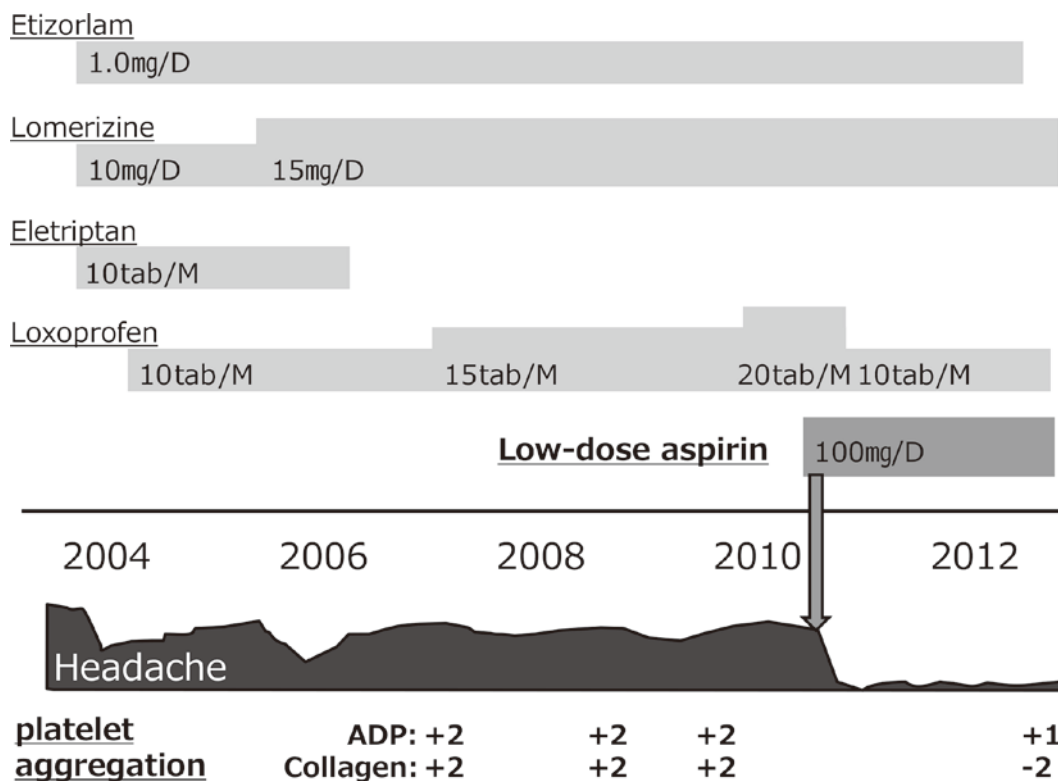


Fig. 2 Dosing schedule and change in platelet aggregation/headache symptoms (Case 2)

率であり⁵⁻⁷⁾、頭痛発作期の血小板中 5-HT 濃度が、発作間欠期や、コントロールと比較して低いという報告もあり⁸⁻¹⁰⁾、片頭痛の発作期には血小板からの 5-HT 放出が起こっていると考えられる。

また、片頭痛患者では 5-HT 代謝産物の髄液中濃度が高く、代謝が亢進していると報告されている¹¹⁾。高濃度の血中 5-HT は代謝により急激に減少し、プロスタグランジン (PG) と一酸化窒素 (NO) の産生を促進し、血管を拡張させ、また、5-HT、PG、NO が痛覚神経を刺激することで片頭痛症状が発生すると考えられている⁴⁾。

以前より低用量アスピリンによる片頭痛の予防治療についての検討はなされており、プラセボと比較して有効であった報告³⁾ や片頭痛予防に用いられているメトプロロールと比較して低用量アスピリンはメトプロロールには劣るが片頭痛改善に有効であったという報告がある¹²⁾。Anoaica らは、前兆を伴う片頭痛患者 203 人について、低用量アスピリン投与群と他の予防薬投与群で比較検討したところ、他の予防薬投与群では発作頻度減少が 59.3% であったに対し、低用量アスピリン投与群では 88.4% と発作頻度が有意に減少し、前兆の時間も著明に減少したと報告している¹³⁾。本邦においても、血小板凝集亢進をとまなう片頭痛患者 13 例において、抗血小板療法が全例で奏効したという報告がある¹⁴⁾。

一方では、アスピリン 100 mg とビタミン E 600 IU の隔日投与でプラセボ群と有意差がなかったとの報告もあり³⁾、2012 年に発行された American Academy of Neurology の Evidence-based guideline では、片頭痛予防におけるアスピリンの投与は evidence level U であり、治療をサポートすることも否定することもできないと記載されている¹⁵⁾。しかし、上述の報告や本報告を総合すると、片頭痛患者では血小板凝集能亢進を伴い血小板凝集能亢進の是正が頭痛の改善につながる患者が存在すると考えられる。

—片頭痛以外の頭痛における血小板凝集能亢進—

また、緊張型頭痛患者 81 人において血小板凝集能亢進を 91.4% と高率にみとめ、抗血小板療法が 68.1% で有効であったとする報告がある¹⁶⁾。本症例報告においても、緊張型頭痛様の症状の患者にも低用量アスピリンが有効であったことから、片頭痛のみならず緊張型頭痛様の症状を示す慢性の頭痛においても血小板凝集能が亢進し抗血小板療法が有効で

ある症例が含まれていると考えられる。さらに、緊張型頭痛患者においても血小板内セロトニン低値が報告されており¹⁷⁾、Agius らは、慢性筋緊張性顔面痛患者に対し、アミトリプチリンを投与し、セロトニンの減少と鎮痛効果を確認し、慢性筋緊張性顔面痛におけるセロトニンの関与を報告している¹⁸⁾。以上より、筋緊張性頭痛においても、血小板凝集能亢進とセロトニンが関与した病態が存在し、抗血小板薬が有効な症例が存在することが推測される。

—血小板凝集能亢進とめまい—

本症例報告の頭痛患者 7 例中 5 例と高率にめまい症状を伴う患者が存在した。片頭痛患者では片頭痛のない患者と比べて 3 倍多くめまいが認められると報告されている¹⁹⁾。また緊張型頭痛のうち 59.6% でめまいが併発していたと報告されており²⁰⁾、頭痛とめまいの関連性が注目されている。片頭痛に伴うめまいとしては片頭痛関連めまい (migraine associated vertigo/dizziness)、片頭痛性めまい (migraineous vertigo) などが国際的に呼称されており、外来めまい患者の 5~15% を占めると言われている²¹⁾。片頭痛関連性めまいの成因としては ① 血管収縮による虚血、② cortical spreading depression と同様の機序による神経障害、③ 神経ペプチドの放出による神経原性炎症、④ 神経原性炎症によって生じた内リンパ水腫、⑤ アロデニアと類似の感作、⑥ イオンチャンネルの異常が考えられている²²⁾。また、めまい感、回転性めまい患者においても血小板凝集能亢進が 72% と高率にみとめられたとの報告があり¹⁶⁾、本症例報告における抗血小板薬投与後のめまいの改善については、抗血小板薬により血小板からのセロトニン放出が減少し血管収縮が抑制されたこと、また脳微小循環の改善によるものが考えられる。血小板凝集能亢進を伴う頭痛患者については、凝集能是正によりめまいの改善も期待できる可能性がある。

結 語

血小板凝集能が亢進しているめまいを伴った頭痛患者に対して抗血小板薬投与が有効である症例が存在した。難治性の頭痛患者においては、血小板凝集能の測定を行い亢進例については抗血小板治療を行うことも考慮する必要があると考えられた。また、血小板凝集能亢進を伴う頭痛患者にはめまいが高率に併発しており、凝集能亢進の是正によりめまいの

改善も期待できることが示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 坂井文彦：【頭痛・疼痛】頭痛の疫学と医療経済学。神経研究の進歩 **46**：343-349, 2002
- 2) Buring JE, Peto R, Hennekens CH：Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* **264**：1711-1713, 1990
- 3) Bensenor IM, Cook NR, Lee IM, Chown MJ, Hennekens CH, Buring JE：Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia* **21**：175-183, 2001
- 4) Borgdorff P, Tangelder G：Migraine：Possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache* **52**：1298-1318, 2012
- 5) Buttinelli C, Lazzaro MP, Lenzi GL, Paolucci S, Prencipe M：Correlation between migraine and circulating platelet aggregates. *Cephalalgia* **5**：87-88, 1985
- 6) Deshmukh SV, Meyer JS, Mouche RJ：Platelet dysfunction in migraine：Effect of self-medication with aspirin. *Thromb Haemost* **36**：319-324, 1976
- 7) Carrieri P, Sorge F, Orefice G, De Feo：Platelet function in childhood migraine. *Cephalalgia* **5**：99-101, 1985
- 8) Ferrari MD, Saxena PR：On serotonin and migraine：A clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* **13**：151-165, 1993
- 9) Izzati-Zade KF：The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neurosci Behav Physiol* **38**：501-505, 2008
- 10) Evers S, Quibeldey F, Grottemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW：Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia* **19**：485-491, 1999
- 11) 岩下達雄、鈴木則宏：片頭痛オーバービュー—片頭痛とはなにか。医学のあゆみ **243**：1097-1102, 2012
- 12) Diener H, Hartung E, Chrubasik J：A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* **21**：120-128, 2001
- 13) Anoaica MB, Anoaica PG, Popescu F：Acetylsalicylic Acid in migraine with aura prevention—a retrospective study. *Curr Health Sci J* **40**：126-128, 2014
- 14) 藤田稠清：血小板凝集能亢進症是正による治療が片頭痛に著効、MIDAS-Jによる評価。日本頭痛学会誌 **31**：50-52, 2004
- 15) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E：Evidence-based guideline update：NSAIDs and other complementary treatment for episodic migraine prevention in adults：report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* **78**：1346, 2012
- 16) 藤田稠清：血小板凝集能亢進症と頭痛、めまい感、回転性めまい、ならびに脳深部白質病変との関連について。神経内科 **50**：69-75, 1999
- 17) Shimomura T, Takahashi K：Alteration of platelet serotonin in patients with chronic tension-type headache during cold pressor test. *Headache* **30**：581-583, 1990
- 18) Agius AM, Jones NS, Muscat R：Serial blood serotonin levels in a randomized controlled trial comparing the efficacy of low-dose amitriptyline, amitriptyline with pindolol and surrogate placebo in patients with chronic tension-type facial pain. *Rhinology*. **51**：236-242, 2013
- 19) Kayan A, Hood JD：Neuro-otological manifestation of migraine. *Brain* **107**：1123-1142, 1984
- 20) 山根清美、白田明子、武田貴裕、小林正樹：緊張型頭痛におけるめまいの臨床的検討。日本頭痛学会誌 **30**：118-120, 2003
- 21) 五島史行：めまいと片頭痛。pharma medica **10**：37-43, 2013
- 22) 室伏利久：片頭痛性めまい その病態の解明にむけて。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 **81**：737-745, 2009

Clinical investigation of seven patients with headache accompanied by platelet hyperaggregability in which oral administration of antiplatelet agent was effective

Saki SATO¹⁾, Kazunori NANRI²⁾, Nobuyuki TANAKA²⁾, Misaki OKUMA³⁾, Hiroo TERASHI²⁾, Yuki UETA²⁾, Kodai KANEMARU²⁾, Hironori TAKEUCHI¹⁾, Sakae UNEZAKI¹⁾, Hitoshi AIZAWA⁴⁾

¹⁾Department of Practical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

²⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

³⁾Department of Pharmacotherapeutics, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

⁴⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University

Abstract

Reported pathogenic mechanisms of migraines include the vascular, neural, and trigeminovascular theories of migraine, as well as the involvement of serotonin release due to platelet aggregation. We report a patient with refractory migraines accompanied by platelet hyperaggregability who responded to low-dose aspirin administration, and 5 other patients with headaches accompanied by platelet hyperaggregability in whom low-dose aspirin or clopidogrel was effective. Platelet hyperaggregability may be involved in the pathology of headaches, and antiplatelet therapy may be effective in some patients.

〈Key words〉 : Platelet aggregation measurement, platelet hyperaggregability, anti-platelet drugs, migraine
