

# 卵円孔カテーテル閉鎖術による片頭痛治療

赤木 禎 治

岡山大学病院 循環器内科

## Migraine treatment using transcatheter closure of a patent foramen ovale

Teiji Akagi

Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Hospital

### 卵円孔開存とは

卵円孔は胎児循環に必須の心内構造である。胎盤から臍帯を経由して供給される酸素飽和度の高い血液を右心房から左心房へ通過させ、胎児の体循環へ供給している。出生後は肺循環血流が増加し左心房圧が上昇するため、多くは生後数日から数ヵ月以内に機能的に閉鎖する。しかし卵円孔周囲の一次中隔と二次中隔が完全に癒合しない場合、フラップ状の一方弁の形態となり右房圧が左房圧を越えた場合に右左短絡を生ずるようになる。このような状態を卵円孔開存 (patent foramen ovale : PFO) と呼び、一般健常成人の約15~20%に認められる心内構造である<sup>1)</sup>。

PFO はこれまで健常人でもしばしば認められる病的意義を持たない心内構造と考えられてきたが、近年の診断技術の向上や多くの臨床経験により、様々な疾患との関連性が指摘されるようになってきた (表1)。中でも PFO を静脈血栓が通過することによって発症する潜因性 (奇異性) 脳塞栓に関しては、卵円孔をカテーテル閉鎖することによって薬物治療よりも再発を有意に減少させるということが2017年に相次いで発表

され<sup>2-4)</sup>、欧米においては脳梗塞治療のガイドラインが大きく変わろうとしている。今後国内でも臨床において卵円孔開存の診断の意義、治療方針について同様の変化が起こってくると思われる。卵円孔開存と疾患との関連を証明する上で最も難しい要因は、PFO が健常人でも一定の割合で存在するという事実である。潜因性脳塞栓における PFO カテーテル閉鎖の有用性を検討する臨床研究においても、偶発的に存在する PFO と実際の病態に関連した PFO をどのように区別するかは大きな問題であった。そしてこれから述べる片頭痛治療の研究においても同様に、避けることのできない難しい要

因である。

### 片頭痛とは

片頭痛はきわめて一般的な疾患 (症状) である。我が国での片頭痛有病率は、成人男性3.6%、成人女性12.9%、全体で8.4% (約840万人) といわれており、最も片頭痛有病率の高い30歳代女性では約20%、40歳代女性でも約18%と高い有病率を示している<sup>5)</sup>。片頭痛には大きく2つのタイプがあり、前兆のある片頭痛 (2.6%) と前兆のない片頭痛 (5.8%) に分けられる。前兆とは片頭痛発症の15~30分前に現れる閃輝暗点や視野異常、眼前暗黒感といった感覚症状である。片頭痛は一過性の症状で

表1 卵円孔開存の関与する疾患・病態

|                       |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 奇異性脳梗塞                | Kizer JR, Devereux RB. Patent Foramen Ovale in Young Adults with Unexplained Stroke. N Engl J Med. 2005 ; 353 : 2361-2372.                                                                      |
| 片頭痛                   | Wahl A, Praz F, Tai T et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. Heart. 2010 ; 96 : 967-973. |
| 潜水病                   | Wilmshurst P. Patent foramen ovale and decompression illness. SPUMS J. 1997 ; 27 : 82-83.                                                                                                       |
| Platypnea Orthodeoxia | Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale : a review of associated conditions and the impact of physiological size. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 38 : 613-623.            |
| エコノミークラス症候群 (脳梗塞)     | Isayev Y, Chan RK, Pullicino PM. "Economy class" stroke syndrome? Neurology. 2002 ; 58 : 960-961.                                                                                               |
| 高山病                   | Allemann Y, Hutter D, Lipp E, et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. JAMA. 2006 ; 296 : 2954-2958.                                                                      |
| 若年性痴呆                 | Purandare N, Oude Voshaar RC, McCollum C, Jackson A, Burns A. Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in dementia. Br J Radiol. 2008 ; 81 : 30-34.                           |

平成30年1月6日受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話 : 086-235-7351  
FAX : 086-235-7683  
E-mail : t-akagi@cc.okayama-u.ac.jp

ありなんら後遺症を残さず完全に消失する。痛みの程度には個人差があるものの、日常生活に及ぼす影響をみると、いつも寝込む4%、時々寝込む30%、寝込まないが支障大40%と、片頭痛患者の74%で日常生活に支障がみられている。痛みだけでなく、悪心・嘔吐、光・音・臭いに対する過敏症状、めまいなどの随伴症状も日常生活の支障となり、我が国において片頭痛のために年間3,000億円の経済的損失が生じていると報告されている<sup>5)</sup>。

興味あることに、これまでの研究で片頭痛患者、特に前兆のある患者は高率にPFOを合併することが知られている。一般的に前兆のある片頭痛患者では約50%にPFOが合併し、逆にPFOのある患者も片頭痛の有病率が高く、オッズ比は3.21と報告されている<sup>6)</sup>。

## PFOと片頭痛の関連

では、PFOは本当に片頭痛の原因となっているのでしょうか？もしもそうであれば、そのメカニズムとはいったんどのようなことが考えられるのでしょうか？

現実のところ、PFOと片頭痛との関連はまだ確立しておらず推測の域を出ないが、現在2つの仮説が提唱されている<sup>5)</sup>。ひとつは微小血栓説であり、PFOを介して微小血栓が視覚中枢付近に微小な虚血領域をもたらし、その虚血病変から発生する皮質拡散性抑制によって片頭痛が引き起こされるというものである。もう一つは科学物質説でセロトニンを主体とする物質を高濃度に含む静脈血がPFOを介して全身血流に紛れこみ脳に達することで皮質拡散性抑制を引き起こすという説である。いずれにしてもPFOを介して微小血栓あるいは何らかの原因物質を含む静脈血が脳に達することが大きな要因

であることが推測されている(図1)。もしも、これらの仮説が正しければ、(少なくともこれらの原因で発症している場合には)PFOを閉鎖することで片頭痛が改善することが予想される。

これまでPFOを閉鎖して片頭痛の治療効果を確認しようとする無作為前方視的検討は海外で3回実施されている。ところがいずれの治療もPFOのカテーテル治療の有効性を証明することはできていない。最初に実施されたのはMIST試験であり、STARFlex閉鎖デバイス(NMT Medical Inc, Boston, Mass)を用いて、前兆を有する片頭痛患者を対象にランダムにカテーテル治療群とSham治療群にわけ検討された<sup>7)</sup>。その結果、主要エンドポイントである片頭痛の消失はカテーテル治療群とSham治療群で有意差を認めず、副次エンドポイントである片頭痛頻度に関しても有意差を認めることはできなかった。残る2つの試験はAmplatzer PFO device (Abbott, Plymouth, MN, USA)を用いて実施されたPRIMA試験<sup>8)</sup>とPREMIUM試験<sup>9)</sup>である。PRIMA試験では、前兆を有する片頭痛患者を対象にカ

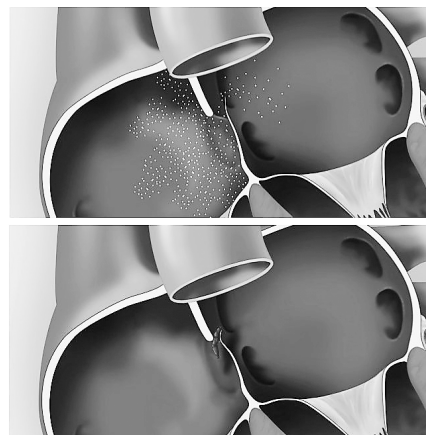


図1 PFOと片頭痛との関連  
上：静脈血の中に含まれる物質がPFOを通過する。下：静脈血栓がPFOを通過する。血栓が大きいと脳塞栓を発症する。

テーテル治療群と薬物治療群との比較が行われ、主要エンドポイントとしてはカテーテル治療後12か月後における月平均片頭痛減少日数が設定された。その結果、主要エンドポイントではカテーテル治療群で2.9日の減少であったのに対し薬物治療群では1.7日の減少で有意差は認めなかった。しかしながら副次エンドポイントである前兆を伴う片頭痛の減少(2.4日 vs. 0.6日,  $p=0.0141$ )、前兆を伴う片頭痛の消失率(40% vs. 10%,  $p<0.005$ )などではカテーテル治療群が有意に有効性を示していた。PREMIUM試験はカテーテル治療群とSham治療群を比較する無作為前方視的検討であり、主要エンドポイントは片頭痛発作が50%減少し有効と判断された患者数であった。その結果有効と判断された患者数は、カテーテル治療群とSham群との間に有意差は認めなかった。しかしながら、副次エンドポイントである片頭痛日数の減少についてはカテーテル治療群(-3.4日)とSham群(-2.0日)間に有意差を認めた。以上のように、これまでのコントロールスタディでPFOのカテーテル治療によって主要エンドポイントでは有用性を確認できずにいるが、必ずしもすべてを否定するデータとはなっていない。片頭痛は非常に幅の広い疾患群であるため、どのような特徴を持つ片頭痛がPFOと関連しているのかを突き止めるのが重要な課題と思われる。

## 当院における片頭痛に対するPFOカテーテル治療の試み

我々がPFOと卵円孔開存の関連性に注目し始めたのも偶然ではなく、これまで推測されていた、しかし科学的に証明されていない現象を、実臨床の場で確認することができるようになったからである。2010

年、当院では国内に先駆け奇異性脳塞栓患者に対して脳梗塞の再発予防のための Amplatzer PFO 閉鎖栓を用いたカテーテル治療を開始した(図2, 3)。治療そのものは、あくまでも脳梗塞の再発予防を目的とした研究であったのだが、症例を重ねるうちに高い頻度で片頭痛患者が存在することに気づいた。さらにそれらの患者がPFO カテーテル閉鎖術を受けた後、それまで経験したこと

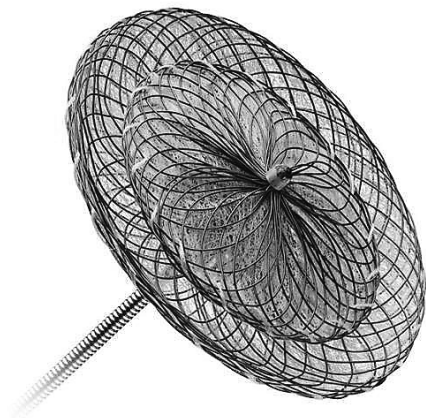


図2 Amplatzer PFO occluder (国内未承認)  
ニチノールのワイヤーメッシュで構成されており、メッシュ内にはダクロン繊維が縫い付けられている。左房側のディスクが小さくなっている。

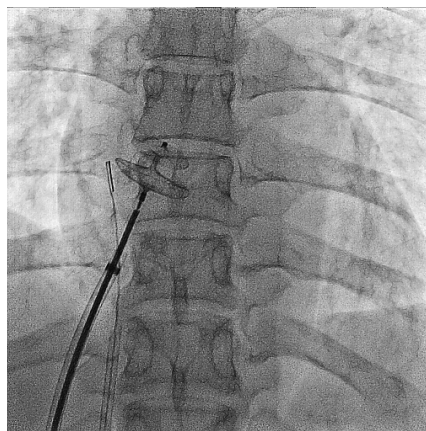


図3 Amplatzer PFO occluder を用いた PFO 閉鎖術  
卵円孔の部分に閉鎖栓が留置されている。

のないほど片頭痛が改善したと喜ぶ姿を外来で経験することになった<sup>10)</sup>。治療を担当するものとして大きな驚きであり、また新たな興味を沸き立たせることになった。そこで2014年、国内で初めて脳梗塞の既往のない卵円孔開存を有する片頭痛患者に対し、片頭痛治療を目的としたPFOのカテーテル治療を実施することになった。2017年末時点で28例の患者に対し治療を実施しており、現在治療効果を観察中である。正式な治療結果は、PFO 閉鎖後12か月後に判定することになっており、まだ結論を出すことはできないが、現時点では約30%程度の患者で頭痛の消失(頭痛が一度もない)、80%近い患者で頭痛の改善・軽快が得られている。特筆しておくべきことは、これらの患者はこれまでの薬物治療ではほとんど効果の見られなかった、もしくは患者の満足を得られるような効果がなかった患者群であるということである。残念なことに、現在の治療プロトコルは新たな治療手技確立のための治験ではない。このため、この結果をもとに今後は薬物治療群とPFO カテーテル治療群との無作為前方視的検討を実施して、両者の関連性に結論を出したいと考えている。

## 文 献

- 1) Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD : Patent foramen ovale : a review of associated conditions and the impact of physiological size. J Am Coll Cardiol (2001) 38, 613-623.
- 2) Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, et al. : Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med (2017) 377, 1022-1032.
- 3) Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, et al. :

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med (2017) 377, 1033-1042.

- 4) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, et al. : Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med (2017) 377, 1011-1021.
- 5) 慢性頭痛の診療ガイドライン2013, 日本神経学会・日本頭痛学会監修, 慢性頭痛診療ガイドライン作成委員会編, 医学書院, 東京 (2013).
- 6) Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS : Patent foramen ovale and migraine : closing the debate-A review. Headache (2016) 56, 462-478.
- 7) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, et al. : Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial : a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. Circulation (2008) 117, 1397-1404.
- 8) Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, et al. : Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. Eur Heart J (2016) 37, 2029-2036.
- 9) Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, et al. : Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine : The PREMIUM Trial. J Am Coll Cardiol (2017) 70, 2766-2774.
- 10) Takaya Y, Akagi T, Kijima Y, Nakagawa K, Kono S, et al. : Influence of transcatheter closure of atrial communication on migraine headache in patients with ischemic stroke. Cardiovasc Interv Ther (2016) 31, 263-268.