

付録

片頭痛に対する
経皮的卵円孔閉鎖術に
関するステートメント

はじめに

卵円孔は心房中隔の発生過程に生じる間隙で、胎児期に機能していない肺をバイパスして酸素化された血液を右房から左房へと導く。通常、出生後に自然閉鎖するが、成人後も開通しているのが卵円孔開存(patent foramen ovale：PFO)であり、健康成人にも約15～25%に存在する。

片頭痛とPFOの関連については、1990年代後半から注目され、数多くの検討が行われてきた。同様に片頭痛治療としての経皮的PFO閉鎖術の検討も行われ、多くの観察研究で有効性が示されたが、前向きランダム化比較試験で有効性が相次いで否定された。その結果、欧米では、片頭痛治療としての経皮的PFO閉鎖術は推奨されていないのが現状である。

こうしたなか、わが国では2015年6月より岡山大学病院で自由診療としてAmplatzer PFO閉鎖栓を用いた経皮的閉鎖術が開始され注目されている。こうした現状を踏まえ、2016年10月、日本頭痛学会慢性頭痛診療ガイドライン委員会の中で「片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント委員会」が発起され、日本頭痛学会としての声明を発表することになった。

ステートメント委員会について

ステートメント作成にあたり、委員会が2016年11月に発足した。委員会の構成は委員長：加藤裕司、副委員長：竹島多賀夫、委員：平田幸一、五十嵐久佳、喜多村孝幸、永田栄一郎、荒木信夫である。外部委員として、赤木禎治、小林俊樹を加えた。

2017年5月1日

片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント委員会
加藤裕司、竹島多賀夫、平田幸一、五十嵐久佳、喜多村孝幸、永田栄一郎、荒木信夫
外部委員 赤木禎治、小林俊樹

片頭痛患者における卵円孔開存の有病率はどのくらいか

推奨

前兆のある片頭痛患者における卵円孔開存の有病率は約 50% で両疾患には関連があると考えられるが、前兆のない片頭痛患者の有病率は非片頭痛対照と有意差がない。

グレード B

背景・目的

片頭痛患者における卵円孔開存 (patent foramen ovale : PFO) の有病率を検討した患者対象研究、症例シリーズの多くは、前兆のある片頭痛 (migraine with aura : MA) 患者で PFO の有病率が約 40 ~ 60% と有意に高く、前兆のない片頭痛患者 (migraine without aura : MO) では、対照群と有意差はなかったとしている。本邦についても同様の結果が追認されている。

解説・エビデンス

20 研究、総計 2,444 例の片頭痛患者における PFO 有病率を検討した 2016 年のレビューでは、MA で 16 ~ 90%、MO で 11 ~ 34% であった¹⁾。10 の患者対象研究、症例シリーズにおいて MA で PFO 有病率が 50% 以上であり、MA と PFO の関連が示されている。2008 年の Schwedt らのレビューでは片頭痛患者における PFO 共存の OR は 1.87 ~ 5.88 で、エビデンスレベルが低い ~ 中等度の観察研究のメタ解析から算出された OR は 2.54 (95% CI 2.01 ~ 3.08) であった²⁾。また、本邦で行われた片頭痛患者 112 例を対象にした経頭蓋ドプラを用いた検討では、PFO の有病率は MA で 54.8%、MO で 30.0% であり、従来の研究を支持する結果であった ($p=0.008$)³⁾。

一方、地域住民 1,101 名を対象にした経胸壁心臓超音波を用いた研究では、PFO の有病率は、片頭痛患者と対照群 (14.6% vs 15%)、MA と MO (19% vs 11%) で有意差は認められなかった⁴⁾。ただし、対象となったコホートの平均年齢は 61 歳で、片頭痛の好発年齢と異なる点に留意する必要がある。結果に一貫性がない点については、対象群や検査手法の相違が考えられるほか、PFO の有無だけでなく、片頭痛合併には PFO のサイズやシャント量に関係している点が考えられる^{5,6)}。

●文献

- 1) Tariq N, Tepper SJ, Krieger JS : Patent foramen ovale and migraine : closing the debate-A review. *Headache* 2016 ; 56 (3) : 462-478.
- 2) Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW : Patent foramen ovale and migraine : a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008 ; 28(5) : 531-540.
- 3) Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, Takashima R, Suzuki A, Suzuki S, Hirata K : Prevalence of right to left shunts in Japanese patients with migraine : a single-center study. *Intern Med* 2017 ; 56(12) : 1491-1495
- 4) Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, Homma S : Patent foramen ovale and migraine : a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008 ; 118(14) : 1419-1424.
- 5) Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E : Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke : data from 420 patients. *Neurology* 2006 ; 66(5) : 765-767.
- 6) Schwerzmann M, Nedelchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C : Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005 ; 65(9):1415-1418.

●検索式

- ・ 検索 DB : Pubmed (2016/2/6)
Migraine & patent foramen ovale 465 件

卵円孔開存患者における片頭痛の有病率はどのくらいか

推奨

卵円孔開存を有する患者では、片頭痛の有病率が高く、前兆のある片頭痛の有病率はオッズ比(OR) 3.21(95% CI 2.38~4.17)と有意に高い。

グレードB

背景・目的

CQ1とは逆に卵円孔開存(patent foramen ovale : PFO)を有する患者における片頭痛の有病率を検討したメタ解析では、PFO患者では片頭痛の有病率が有意に高いことが示されており、これは前兆のある片頭痛(migraine with aura : MA)の有病率が高いことに起因する。報告によりばらつきが大きく再検討の余地がある。

解説・エビデンス

14研究、総計2,602例のPFO患者における片頭痛有病率を検討した2016年のレビューでは、片頭痛全体で16~64%、MAで10~50%、前兆のない片頭痛患者で3~25%であった¹⁾。2008年のSchwedtらのレビューではPFO患者における片頭痛のORは1.82~5.88で、メタ解析ではOR 5.13(95% CI 4.67~5.59)であり、PFO患者は片頭痛有病率が有意に高いことが示され、主にMAの有病率のORが3.21(95% CI 2.38~4.17)と高いことに起因していた²⁾。しかしながら、このORはエビデンスレベルの低い観察研究から算出された値であることに留意する必要がある。

●文献

- 1) Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS : Patent foramen ovale and migraine : closing the debate-A review. *Headache* 2016 ; 56 (3) : 462-478.
- 2) Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW : Patent foramen ovale and migraine : a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008 ; 28 (5) : 531-540.

● 検索式

- ・ 検索 DB : Pubmed (2016/2/6)
Migraine & patent foramen ovale 465 件

経皮的卵円孔閉鎖術は片頭痛の治療として有効か

推奨

片頭痛治療としての経皮的卵円孔閉鎖術の有効性は確立されておらず、現時点では推奨されない。わが国においては保険適用外である。

グレードB

背景・目的

卵円孔開存(patent foramen ovale : PFO)と片頭痛、特に前兆のある片頭痛(migraine with aura : MA)との関連のエビデンス集積に伴い、PFO閉鎖術と片頭痛の改善効果の検討がなされている。初期の報告は有効とするものが多かったが、エビデンスレベルは高くなく、前向きランダム化比較試験で有効性が相次いで否定された。その結果、欧米では、片頭痛治療としての経皮的PFO閉鎖術は推奨されていない。

解説・エビデンス

20の観察研究、総計1,194例のPFOを有する片頭痛患者でPFO閉鎖術の有効性を検討した2016年のレビューでは、フォローアップ期間中(3~50か月)に片頭痛治癒が10~83%、改善が14~83%、不変が1~54%、悪化が4~8%で、大半の研究で治癒と改善を合わせた割合が8割を超えていた¹⁾。また、本邦で行われた虚血性脳卒中の既往のあるPFO、心房中隔欠損症を有する片頭痛患者19例を対象にしたAmplatzer閉鎖栓を用いた閉鎖術の検討においても、術後3か月後の時点で片頭痛治癒と改善を合わせた割合が9割を超えていた²⁾。しかしながら、これらはエビデンスレベルの低い研究であることに留意する必要がある。

近年行われた3つのRCTでは、いずれもPFO閉鎖術の有効性を否定するものであった。1つ目はMIST試験で、2種類以上の予防薬で治療効果が得られなかった中等度以上の右左シャントのあるPFOを有するMA患者を経皮的デバイスSTARFlexによる閉鎖術群(74例)とsham処置群(73例)に無作為に割りつけ、二重盲検で検討がなされた³⁾。追跡期間は6か月で、主要エンドポイントは片頭痛の消失、二次エンドポイントは頭痛日数の50%以上の減少とされた。結果はいずれも両群に有意差はなく、頭痛消失は両群とも4.1%にとどまった(P=0.51)。

2つ目はPRIMA試験で、MA患者をAmplatzer PFO閉鎖栓を用いた閉鎖術群(40例)と薬物治療群(43例)のいずれかにランダムに割りつけ行われた国際多施設共同試験である⁴⁾。主要エンドポイントは9～12か月後の頭痛日数の減少(ベースライン比)とされたが³⁾、閉鎖術群-2.9日(ベースライン8.0日)、薬物治療群-1.7日(ベースライン8.3日)で両群間に有意差はなかった(P=0.17)。二次エンドポイントの中で、頭痛日数50%以上の減少者の割合は、閉鎖術群(38%)が薬物治療群(15%)に比し高率であった(P=0.0189)。

3つ目はPREMIUM試験で、片頭痛発作が月に6～14日かつ少なくとも3つの片頭痛予防薬が奏効しなかった片頭痛患者を対象にAmplatzer PFO閉鎖栓を用いた閉鎖術群(107例)とsham処置群(123例)を無作為に割りつけ、二重盲検で検討がなされた⁵⁾。両群とも約2/3がMAであった。主要エンドポイントの10～12か月後の頭痛日数の50%以上の減少とされたが³⁾、結果は閉鎖術群(38%)、対照群(32%)で有意差はなかった(P=0.3)。二次エンドポイントの頭痛日数の減少では閉鎖術群(3.4日)で対照群(2.0日)に比べて有意な減少がみられた(P=0.03)。

上記3つのRCTからいえることは、PFO閉鎖術による片頭痛改善の程度は極めて少なく、閉鎖術が薬物療法に優先されるものではない。

●文献

- 1) Tariq N, Tepper SJ, Krieglger JS : Patent foramen ovale and migraine : closing the debate-A review. *Headache* 2016 ; 56 (3) : 462-478.
- 2) Takaya Y, Akagi T, Kijima Y, Nakagawa K, Kono S, Deguchi K, Sano S, Ito H : Influence of transcatheter closure of atrial communication on migraine headache in patients with ischemic stroke. *Cardiovasc Interv Ther* 2016 ; 31 (4) : 263-268.
- 3) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A : 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 (11) : 1397-1404.
- 4) Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B : Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016 ; 37 (26) : 2029-2036.
- 5) Charles A, Silberstein S, Sorensen S, Maini B, Horwitz P, Gurley J, Tobis J. Results of the PREMIUM trial : patent foramen ovale closure with the AMPLATZERTM PFO occlude for the prevention of migraine. *Headache* 2015 ; 55 (S5) : 251.

●検索式・参考にした二次資料

・検索DB : Pubmed (2016/2/6)
Migraine & patent foramen ovale closure 250件

経皮的卵円孔閉鎖術の合併症には どのようなものがあるか

推奨

経皮的卵円孔閉鎖術は、従来の開心術に比べ低侵襲で合併症も少なく、確立された処置である。

グレードA

背景・目的

経皮的卵円孔閉鎖術は、卵円孔開存(patent foramen ovale : PFO)を介する奇異性脳塞栓症の再発予防にも行われる。2016年、PFOを介する奇異性脳塞栓症の再発予防に使用される Amplatzer PFO 閉鎖栓が米国食品医薬品局(FDA)の認可を受けた。

解説・エビデンス

PFOを有する前兆のある片頭痛患者を対象にした MIST 試験では、経皮的デバイス STARFlex を用いた閉鎖術群に心房細動、心タンポナーゼ、心嚢水貯留、胸痛など一過性ではあったが17.5%もの重篤な有害事象がみられた¹⁾。

現在、世界的に普及している Amplatzer PFO 閉鎖栓の FDA 認可時の重篤な有害事象は、心穿孔(0.8%、うち治療を要するものは0.4%)、穿刺部出血(0.6%)、右房内血栓(0.2%)、深部静脈血栓(0.2%)、心房細動(0.2%)となっており、わずかではあるが、合併症は存在する²⁾。

●文献

- 1) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A : 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 (11) : 1397-1404.
- 2) <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM502195.pdf#search=%27amplatzer+PFO+occluder%27>

● 検索式

- ・ 検索 DB : Pubmed (2016/2/6)
 1. patent foramen ovale closure & adverse events 110 件
 2. Amplatzer PFO occlude & adverse events 21 件

経皮的卵円孔閉鎖術後の片頭痛管理はどのような点に留意すればよいか

推奨

経皮的卵円孔閉鎖術による片頭痛の改善効果判定には、6～12か月後以降に行う必要がある。若年者では、閉鎖術直後に片頭痛が増悪する症例も知られており、術直後から少なくとも3か月間の抗血小板薬2剤併用療法(アスピリン+クロピドグレル)が有効とされる。

グレードB

背景・目的

過去の観察研究において、卵円孔開存(patent foramen ovale : PFO)閉鎖術後に片頭痛が悪化した症例が4～8%報告されているが、ほとんど注目されてこなかった¹⁾。一方で、PFO同様に左房と右房が交通する心房中隔欠損症(atrial septal defect : ASD)の閉鎖術は、シャント量に応じて手術適応があり、以前より普及し本邦でも保険適用があるが、閉鎖術後に片頭痛を新規に発症する症例が約10%にみられることから、その病態が注目されてきた^{2,3)}。PFO閉鎖術後に一過性に片頭痛が増悪しうることに留意する必要がある。

解説・エビデンス

ASD閉鎖術後に片頭痛を新規に発症する機序として、クロピドグレルが奏効することから閉鎖栓留置による一過性の血小板凝集能亢進が有力視されている^{2,3)}。2015年、片頭痛の既往のないASD患者171例を対象にしたCANOA試験では、アスピリン+クロピドグレル併用群で、アスピリン単剤群に比べ、術後3か月以内の片頭痛新規発症が抑制されていた(9.5% vs 21.8%)³⁾。従来は経験的に、閉鎖栓の表面が内皮化されるまでの術後3～6か月間、アスピリンが処方されてきたが、近年、片頭痛患者を対象にしたPFO閉鎖術のRCTではすでに抗血小板薬2剤併用療法が採用されており、CANOA試験はその有効性をあらためて証明した^{4,5)}。閉鎖術後の片頭痛増悪は通常、一過性で閉鎖栓表面が内皮化される数か月後には軽快することが多い^{2,3)}。

●文献

- 1) Tariq N, Tepper SJ, Krieger JS. Patent foramen ovale and migraine : closing the debate-A review. Headache 2016 ; 56 (3) : 462-478.
- 2) Kato Y, Kobayashi T, Ishido H, Hayashi T, Furuya D, Tanahashi N : Migraine attacks after transcatheter closure of atrial septal defect. Cephalalgia 2013 ; 33 (15) : 1229-1237.
- 3) Rodés-Cabau J, Horlick E, Ibrahim R, Cheema AN, Labinaz M, Nadeem N, Osten M, Côté M, Marsal JR, Rivest D, Marrero A, Houde C : Effect of Clopidogrel and Aspirin vs Aspirin Alone on Migraine Headaches After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure : The CANOA Randomized Clinical Trial. JAMA 2015 ; 314(20) : 2147-2154.
- 4) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A : 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 (11) : 1397-1404.
- 5) Charles A, Silberstein S, Sorensen S, Maini B, Horwitz P, Gurley J, Tobis J : Results of the PREMIUM trial: patent foramen ovale closure with the AMPLATZER™ PFO occlude for the prevention of migraine. Headache 2015 ; 55(S5) : 251.

●検索式

- ・ 検索 DB : Pubmed (2016/2/6)
 1. patent foramen ovale closure & clopidogrel 25 件
 2. atrial septal defect & clopidogrel 11 件

おわりに

片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術の有効性、安全性、留意点について、最新のエビデンスに基づき、日本頭痛学会のコンセンサスを集約した。日々の診療の中で参考にしていただけたら幸いである。