Platelet Aggregability and Disaggregability in Migraine

Tomoo Furui

*Department of Neurosurgery, Aichi Medical University,
Aichi, Japan*

(Received 19 March 1992, accepted 11 May 1992)

Abstract

Platelet aggregability and disaggregability were studied in 16 patients with common migraine at headache-free periods and in the same number of normal volunteers. The aggregation rate at 5 minutes after adding adenosine diphosphate (ADP) and maximal aggregation rate in patients were $76.2 \pm 11.1\%$ and $76.8 \pm 10.6\%$, respectively, both of which were significantly higher ($p < 0.05$) than values in control subjects ($67.3 \pm 9.9\%$ and $69.3 \pm 9.7\%$, respectively). Also, hyperaggregability was statistically shown among male patients as compared to corresponding controls. Percent disaggregation failed to show a difference between patients and controls. These results suggest that platelet function may be implicated in the pathogenesis of migraine and lend support to proposals calling for the use of platelet aggregation inhibitors in migraine.

Key Words: migraine, headache, platelet aggregation

片頭痛症例における血小板凝集能について

古井 倫士

愛知医科大学 脳神経外科学教室

はじめに

片頭痛の発生機序に関しては Graham および Wolff による頭蓋外血管拡張説¹⁰⁾ から最近の内因性オピオイド機構障害説¹⁹⁾ に及ぶまで諸説紛々で、未だ一定の見解が示されるに至っていない。冒頭にも

述べたごとく、その中にあって有用なひとつとして挙げられるものにセロトニンの関与で説明しようとするものがある。周知のごとくセロトニンの大半は血小板によって貯蔵、運搬されることから、近年片頭痛と血小板機能との関係も注目されるに及んでいる^{7,11~13,15)}。今回われわれも同症例における血小板

の凝集能および解離能について検討したところ、有意の結果を得ることができたので報告する。

対象および方法

頭痛を主訴として愛知医科大学附属病院脳神経外科の外来を訪れた症例のうち、普通型片頭痛¹⁾と考えられた男性 10 例 (平均年齢 34.5 ± 10.2 歳) および女性 6 例 (32.5 ± 15.0 歳) の計 16 例 (33.8 ± 11.8 歳) を対象とした。各々より午前中に採血を行い、直ちに調製した多血小板血漿における ADP (終濃度 2×10^{-5} M) に対する凝集能を比濁法 (Born 法⁹⁾) によって測定した。凝集計は Lumi-aggregometer (Chrono-Log 社製) を使用した。凝集能は最大凝集率および ADP 添加 5 分後の凝集率 (5 分値) によって評価した。また解離能は Davis の方法⁹⁾、すなわち最大凝集を示した時点から 3 分間で透光度が何%回復したかによって評価した。採血はいずれの症例も頭痛間歇期で酒石酸エルゴタミンを含め鎮痛剤を服

用していない状態で実施した。なお対照群として承諾を得た健康成人男性 10 名 (平均年齢 32.7 ± 5.0 歳) と女性 6 名 (24.7 ± 2.8 歳) の計 16 名 (29.7 ± 5.8 歳) についても上と同様の測定を行った。

結 果

Table 1 に結果を一覧した。片頭痛群における血小板凝集能の 5 分値および最大率は 16 例全てについてみた場合、その平均値 $\pm$ 標準偏差はそれぞれ $76.2 \pm 11.1\%$ および $76.8 \pm 10.6\%$ で、対照群の $67.3 \pm 9.9\%$ および $69.3 \pm 9.7\%$ に対していずれも統計的有意 (共に $p < 0.05$, 以下 unpaired t-test によって検定) に亢進していた。性別にみると、片頭痛男性群における 5 分値および最大率は $76.5 \pm 10.6\%$, $76.6 \pm 10.4\%$ で同性対照群の値 $64.7 \pm 11.4\%$, $66.7 \pm 10.8\%$ に対して有意性 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.1$) をもって高値を示した。女性群も同性対照群 ($71.5 \pm 5.3\%$, $73.7 \pm 5.9\%$) より高値 ($75.7 \pm 12.9\%$,

Table 1 Summary of data on platelet aggregability and disaggregability induced by ADP in migrainous patients and controls

control subjects					migrainous patients				
sex	age	aggregation (%)		disaggregation (%)	sex	age	aggregation (%)		disaggregation (%)
		5 min*	max**				5 min*	max**	
male	34	61	64	6	male	43	60	60	5
	27	70	73	<5		35	87	87	<5
	33	59	60	6		40	84	84	<5
	29	74	76	<5		23	88	88	<5
	29	78	79	<5		38	76	76	<5
	33	47	50	<5		14	78	78	<5
	40	76	76	<5		43	67	66	<5
	32	74	75	<5		33	75	75	<5
	42	60	64	<5		47	62	64	8
	28	48	50	6		29	88	88	<5
mean $\pm$ SD	32.7 ± 5.0	64.7 ± 11.4	66.7 ± 10.8		mean $\pm$ SD	34.5 ± 10.2	76.5 ± 10.6	76.6 ± 10.4	
female	22	68	70	<5	female	12	80	80	<5
	29	71	72	<5		31	76	76	<5
	22	77	80	<5		49	99	99	<5
	24	67	68	<5		39	68	73	<5
	27	79	82	<5		18	67	67	<5
	24	67	70	8		46	64	67	14
mean $\pm$ SD	24.7 ± 2.8	71.5 ± 5.3	73.7 ± 5.9		mean $\pm$ SD	32.5 ± 15.0	75.7 ± 12.9	77.0 ± 11.9	
TOTAL	29.7 ± 5.8	67.3 ± 9.9	69.3 ± 9.7		TOTAL	33.8 ± 11.8	76.2 ± 11.1	76.8 ± 10.6	

*rate at 5 min after adding ADP

**maximum rate

Fig. 1 Comparison of platelet aggregability between controls and migrainous patients. Left column: aggregation rate at 5 minutes after adding ATP. Right column: maximum rate of aggregation.

77.0±11.9%)を示したが、統計的には有意性を認めるには至らなかった (**Fig. 1**).

血小板解離能は片頭痛群および対照群のいずれにおいても顕著なものは少なく、両群に有意な差を認めることはできなかった。

考 察

1961年 Sicuteri および Anselmi は、片頭痛患者ではセロトニンの主要代謝産物である 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA) が一部の症例において

頭痛のある間、尿中に過剰に排泄されることをみいだした¹⁸⁾。その後 Anthony らは血中におけるセロトニン濃度は片頭痛発作の前に上昇し、頭痛の出現と共に頭痛間歇期に対して有意に下降すると報告した^{2,3)}。これらの結果から、平滑筋収縮作用を有するセロトニンの減少による二次的な頭蓋血管の拡張が片頭痛発作の原因ではないかとする説が生まれた。そして、このセロトニンは生体内において大部分が血小板によって貯蔵、運搬、放出されるところから、片頭痛の病因を血小板機能との関連で理解しようとする研究が行われるところとなった。

1971 年 Hilton および Cumings は、片頭痛患者より採取した血小板はセロトニンに対して正常人よりも高い凝集率を示すことをみいだした^{11,12)}。セロトニン以外に凝集惹起物質とされる ADP やエピネフリンに対しても、片頭痛患者の血小板は頭痛間歇期においても凝集亢進を示すという報告^{7,13,15)}がこの後あいついでなされた。血小板中に保有されるセロトニンは凝集惹起物質に代表されるような刺激を受けると、血小板の凝集に伴って濃染顆粒より放出される。したがってこれらの結果は、片頭痛患者ではセロトニンは血中に放出されやすい状態、ひいてはセロトニンの枯渇を来しやすい状態にあることを示していると理解され、前述のセロトニン関与説に対する血小板機能の観点からの説明となった。今回の結果も基本的にこれらの報告と一致したもので、男女ともに片頭痛群において凝集能は高値を示した。男性群においては統計的有意差も認められた。ただ女性群では有意性が示されなかった。後者の理由は明確ではないが、凝集能に関しては正常値にも性差が存在し、女性では高値を示す傾向があるよう²¹⁾で、この点を考慮すべきであるかもしれない。

血小板凝集能の亢進が頭痛の発生に関係するとなれば、凝集を阻止することが治療に貢献するのではないかと考えるのは当然のことである。事実、凝集抑制作用を有するアスピリン^{8,17)}やカルシウム拮抗剤の投与が有効であったとする報告²⁰⁾もみられる。今回の結果はこれらの裏付けといえよう。ただ凝集能の意義には限界があり、片頭痛の本質的な原因な

のか二次的な現象なのか物語るものではない。セロトニンは血小板上に存在する摂り込み部分の余地に応じて血小板を凝集させることが知られている⁵⁾が、凝集能亢進はこの摂り込み部分の特殊性に由来するものか、あるいは血中における存在の指摘されている血小板からセロトニンの放出を促す因子の活動に端を発するの^{4,14,16)}などが今後の検討課題である。

文 献

- 1) Ad Hoc Committee on Classification of Headache, A classification of headache, J. A. M. A., **179**(1962)717-718.
- 2) Anthony, M., Hinterberger, H. and Lance, J. W., Plasma serotonin in migraine and stress, Arch. Neurol., **16**(1967)544-552.
- 3) Anthony, M., Hinterberger, H. and Lance, J. W., The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome, Res. Clin. Stud. Headache, **2**(1968)29-59.
- 4) Anthony, M., Role of individual free fatty acids in migraine, Res. Clin. Stud. Headache, **6**(1978)110-116.
- 5) Baumgartner, H. R. and Born, G. V. R., Effects of 5-hydroxytryptamine on platelet aggregation, Nature, **218**(1968)137-141.
- 6) Born, G. V. R., Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, **194**(1962)927-929.
- 7) Couch, J. R. and Hassanein, R. S., Platelet aggregability in migraine, Neurology, **27**(1977)843-848.
- 8) D'Andrea, G., Toldo, M., Cananzi, A. and Ferro-Milone, F., Study of platelet activation in migraine: control by low doses of aspirin, Stroke, **15**(1983)271-275.
- 9) Davis, J. W., Defective platelet disaggregation associated with occlusive arterial diseases, Angiology, **21**(1973)391-397.
- 10) Graham, J. R. and Wolff, H. G., Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate, Arch. Neurol. Psychiat., **39**(1938)737-740.
- 11) Hilton, B. P. and Cumings, J. N., An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine, J. Clin. Pathol., **24**(1971)250-258.
- 12) Hilton, B. P. and Cumings, J. N., 5-Hydroxytryptamine levels and platelet aggregation

- responses in subjects with acute migraine headache, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **35**(1972) 505-509.
- 13) Kalendovsky, Z. and Austin, J. H., "Complicated migraine" its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors, *Headache*, **15**(1975) 18-35.
 - 14) Kozubski, W. and Stanczyk, L., The influence of plasma free fatty acids and cholesterol on the aggregation of blood platelets in migraine patients, *Headache*, **25**(1985) 199-203.
 - 15) Kruglak, L., Nathan, I., Korczyn, A. D., Zolotov, Z., Berginer, V. and Dvilansky, A., Platelet aggregability, disaggregability and serotonin uptake in migraine, *Cephalalgia*, **4** (1984) 221-225.
 - 16) Launay, J. M. and Pradalier, A., Common migraine attack: platelet modifications are mainly due to plasma factor(s), *Headache*, **25** (1985) 262-268.
 - 17) O'Neill, B. P. and Mann, J. D., Aspirin prophylaxis in migraine, *Lancet*, **2**(1978) 1179-1181.
 - 18) Sicuteri, F. and Anselmi, B., Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxy-indoleacetic acid excretion during migraine attacks, *Int. Arch. Allergy*, **19**(1961) 55-58.
 - 19) Sicuteri, F., Endorphins, opiate receptors and migraine headache, *Headache*, **17**(1978) 253-256.
 - 20) Solomon, G. D., Steel, J. G. and Spaccavento, L. J., Verapamil prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study, *J. A. M. A.*, **250**(1983) 2500-2502.
 - 21) 山中 学: 血小板機能測定の問題点, 臨床検査, **12**(1968) 937-943.

Address for correspondence: Tomoo Furui, M.D., Department of Neurosurgery, Aichi Medical University, Iwasako Karimata 21, Aichi-gun, Aich 480-11, Japan.
Telephone: 0561-62-3311