論 説

めまい症例の血小板凝集能

加藤 功・朝倉 美弥

Platelet Hyperaggregability as a Possible Cause of Vertigo

Isao Kato and Miya Asakura

(St. Marianna University of Medicine)

Platelet aggregability was investigated in 81 patients with vertigo and 12 patients with Menieres disease in which microcirculation can be impaired. Increased platelet aggregability was observed in about 75%. At the same time, their low density lipoproteinemia (LDL) were about 75% higher than the norm.

In the present study, platelet aggregability responding to adenosine diphosphate (ADP) was analysed in relation to dose of ticlopidine and simvastatin from grading scores of disability based on equilibrium function. Treatment of both platelet hyperaggregability and hyperlipoproteinemia with ticlopidine and simvastatin, respectively, resulted in improved disability and equilibrium function.

Hence, increased platelet aggregability accompanied by hyperlipoproteinemia are suggested as factors influencing microcirculation in these patients.

Key words : platelet hyperaggregability, vertigo, hyperlipoproteinemia

はじめに

当院の夜間救命センターにはめまい患者が毎日必ず少なくとも2~3人は来院している。彼等は異口同音に脳溢血だと思ったという。神経症状がないことを確かめられ、CT撮影をされ、異常がないことを確かめられて耳が原因であるといわれ耳鼻科を受診することになる。

このような患者は明所、フレンチェル下ではもはや眼振等認められなくなっており、暗所開眼で初めて眼振を認める場合が多い。これが一般的だが、もちろん、夜間救命センターに来て、めまいがひどくそのまま耳鼻科に入院される患者も週に1~2人はいる。いわゆる、めまい症として循環改善剤、鎮暈剤、ビタミン剤、神経賦活剤、ステロイド等の注射を受けて遅くとも1週間位で退院していく。これが一般的なパターンであるが、この中にはまためまいをくり返して再来に来る人、入院してく

る人がある。このようなときでも、神経症状がなければ末梢疾患として経過を追えばめまい症がなくなって治る。しかし、職員の1人のめまい患者は3回ものめまい発作で内科に入院した。この患者は蝸牛症状を伴わず、勿論、神経症状も伴わなかった。前庭型メニエール病とも言うべきものであった。これらは一体どのような機序でめまいを反復するのであろうか。そんなある日、突発難聴を来した2症例の聴検を内科より依頼があった。52歳の女性で糖尿病と高血圧があり、顔面神経麻痺と突発難聴を来した患者でCT上脳幹に梗塞があった。もう1人は38歳男性でやはり糖尿病、高血圧を基礎疾患に突発難聴を来していた。内科での検査データから2人とも血小板凝集能が亢進して高脂血症があった。これを契機に突発難聴、顔面神経麻痺、メニエール病、めまい症と血小板凝集能の関係を調べてみるようになった。

症 例

1995年3月から1996年7月までにめまい外来を受診したメニエール病12例と日本平衡神経学会のめまいの診断基準化委員会答申案の診断基準¹⁾に合致しないめまい症81例を対象とした(表1)。表よりメニエール病、めまい症共に男女の格差、優位性もなく、平均年齢も近似していたがめまい症の年齢にばらつきが多かった。

表1 1995年3月から1996年7月までにめまい外来を受診したメニエール病12例、日本平衡神経学会めまいの診断基準化委員会答申案(1987年)の診断基準に合致しない耳性めまい症81例を対象とした。

	症 例 数	性差(男:女)	平均年齢
メニエール病	12	7:5	58.7(46~74)
め ま い 症	81	35:36	53.7(15~86)

検査方法

採血は原則として空腹時に行い、血小板凝集惹起物質として1 μ M 濃度のADP (adenosine diphosphate)を添加、凝集によって生じる変化を透光度を用いて経時的に測定し、自動記録による血小板最大凝集率を計測した。測定機種はNBS HEMATRACER 601 (MC Medical)を使用した。

採血は初診時を含め可能な限り1~2週間以内に行い、4週間毎に検査を行い、薬物の影響を検査した。薬物は抗血小板薬として塩酸チクロピジン200 mg/日と高脂血症の治療薬であるシンバスタチン10 mg/日を4週間ごとに処方し、1~2カ月おきにめまいに対する治療効果判定基準案²⁾に従い臨床症状の評価を行った。

治療効果判定基準

1993年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申案によるメニエール病を中心としためまいに対する治療効果判定基準案に従い、臨床症状を評価した。日常診療に遭遇するめまい症例は激しいめまい症例を訴える症例はもちろんのこと、いわゆるめまいの治療に抵抗し、一時的に軽快してもまためまいが反復する症例が多く認められる。ここでは表2に示す如く、めまい発作が定型的であれ、非定型的であれ、日常生活の支障度と勤務能力の低下を disability として4段階に分けて評価した。

結 果

激しい回転性めまいは誰でも起立出来ないめまいとして認識することが出来るが非定型的発作の評価は難しい。これを日本平衡神経学会答申案²⁾により4段階で評価すると(表2)、初診時の血小板凝集率は disability のスコアは3(▲)か4(×)を示すものが大部分で、これらの血小板凝集率は約75%がADP% 80%付近に分布した。残りは50%付近に散在している。これらの症例を塩酸チクロピジンとシンバスタチンで治療した3カ月後ではADP 1 μ M に対する凝集率は30%位に低下していることがわかる(36.9 $\pm$ 18.0%・縦軸)(図1)。血小板凝集能と disability を塩酸チクロピジン、シンバスタチンで治療した後観察すると、ほとんどの症例が軽度障害スコア2(□)か、障害なしスコア1(○)になっているのがわかる(図2)。

これらの症例の総コレステロール値はADP% が70%以上で235 mg/dl 以上亢進している症例は26例で約20%だったが(横軸)、塩酸チクロピジン、シンバスタチンで治療したあとは160.9 mg $\pm$ 12.5 mg/dl となり低下し

表2 めまいに対する治療効果判定基準案(メニエール病を中心に)
—1993年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申案—

症状の評価

めまい発作(definitive spells)

約20分~24時間の起立できない程度の激しいめまい。

非定型的発作(adjunctive spells)

間欠的におこる定型的でないめまい発作。日常生活の支障度と勤務能力の低下(disability)により4段階で評価する。

1. 障害なし
2. 軽度障害(危険な労働のみできない)
3. 中等度障害(軽労働のみできる)
4. 高度障害(日常生活に支障あり、勤務できない)

図1 血小板凝集能の変化と disability

初診時には80%付近に分布がみられるが(横軸), 治療により30%台になっている(縦軸).

図2 薬物治療により, disability のスコアの改善がみられる.

ている(縦軸)(図3).

同様に low density lipoprotein (LDL) の治療前後の推移をみた. 初診時の LDL は 496.7 ± 35.5 mg/dl で, 460 mg/dl 以上の亢進を示している症例は59例64.3%であった(横軸). 塩酸クロピジン, シンバスタチンで治療

すると, 400.3 ± 25.4 mg/dl に低下している(縦軸)(図4).

まとめ

無作為にめまい患者の血小板凝集能を検査すると約75

図3 治療前後の総コレステロールの変化
血小板凝集惹起物質 (ADP) 70%以上の高値の症例で総コレステロール値が亢進しているものは20.5%であった。

図4 治療前後の LDL の変化
ADP 70%以上の高値の症例の中で LDL 値が亢進していたものは64.3%であった。治療後は減少している。

%の患者で血小板凝集能が亢進していることがわかった(図1)。これらの症例を塩酸クロピジン、シンバスタチンで治療することにより、disability のスコアが下り軽度障害(□)、障害なし(○)になった。この中にはメニエール病確実例が12例含まれている。4例が術後の症例である。術後回転性めまい、この時に蝸牛症状を伴っ

ていた症例、浮動性めまい等を訴えていた症例でめまいが消失した。メニエール病の中には常時耳鳴を訴えて日中でも聞こえると訴えていた症例が、高脂血症、凝集能の正常に伴い、耳鳴がするけれども気にならなくなった、耳鳴がしなくなったと言う症例をみるようになった。めまいが群発していた症例は前庭症状、蝸牛症状を抑える

ことが出来ず、内リンパ嚢減荷術を行い、めまいの消失をみた。残り症例のうち、1例は内リンパ嚢減荷術後の症例で、浮動感、頻度は少ないが回転性めまいがおさまリ、耳鳴は気にならなくなった。他の症例は浮動感、頻度の少ない回転性めまいと常時していた耳鳴がなくなっていたが、めまい発作に伴う耳鳴は不変であった。

このことはメニエール病の随伴する前庭、蝸牛症状を抑えることは出来ないが、同時に併存する高脂血症、凝集能亢進によると思われる耳鳴、浮動性、回転性めまいは治ると考えられる。

血小板凝集能が亢進している患者のコレステロール値は20%でしか亢進していなかったが、LDLは64.3%が高値を示していることがわかる(図3, 4)。LDLの高値は凝集能に関係するし³⁾、動脈壁の粥状変性に関係する⁴⁾。しかし塩酸クロピジンとシンバスタチン投与により3カ月後には値が正常になっている(図4)。高脂血症における血小板機能亢進の報告は多い。Carvalhoら(1973)⁴⁾は、17名のtype IIの高脂血症患者においては血小板のエピネフリン、コラーゲン、ADPに対する凝集能が著しく亢進していた。家族性のtype II高コレステロール血症の患者では、血小板凝集能が亢進しているとする論文は枚挙にいとまがない^{5)~7)}。脳循環障害によるめまい疾患に総コレステロールや中性脂肪の高値がみられ、大きな危険因子であるし、椎骨脳底動脈循環不全症では椎骨動脈血流速度が中性脂肪、総コレステロールの高値と相関関係にあり、高脂血症では低下するという⁸⁾。一方血小板凝集能の亢進は血液粘調度の増加、血栓形成の機序につながるわけで、高脂血症は血液粘調度に相加的に作用する可能性が強い⁹⁾。経口避妊薬で血小板凝集能が亢進する。若い20代、30代の女性が脳梗塞に罹患することが報告されている¹⁰⁾。薬剤を中止し、アスピリン、抗血小板剤で再発が抑えられているし、家族性高脂血症の症例でシンバスタチンの投与で血小板凝集能が低下する^{4)~7)}。虚血性脳循環不全に抗血小板療法が著効を示す¹¹⁾。また臨床所見、CTから脳梗塞と診断された120名の症例を微量アスピリン・クロピジン併合を行い36カ月経過観察で年間再発率1.0%までコントロール出来た抗血小板療法が発表されている¹²⁾。このような症例から見てもわかるように、いわゆる、反復するめまい症は中枢・末梢を問わず虚血性の脳発作というと考え方は出来ないだろうか。この考え方はめまい疾患には椎骨脳底動脈系の循環障害が多かれ少なかれあり、神経症

状がない場合には脳底動脈の左右差、低血圧、高脂血症の修飾因子で前庭核周辺の虚血発作が発生するとする考えもある⁸⁾。先に述べためまいで3回入院した院内職員は2カ月に1回検血をしながら脂質、血小板を調べて必要に応じ薬剤を投じているが4年経った今発作を1回も経験していないし、他に2年以上経過している職員が2人いる。また、治療して来院しなくなった患者で、再びめまいがして来院した患者が5人いる。この症例は血小板凝集能が亢進していたが、高度亢進が1例で他は中等度であった。

今後は臨床的に再発防止効果をどうすれば持続できるか。さらには正常者でも血小板凝集能が亢進して高脂血症の人は約1割みられる。めまい発症の引き金になるものは何であろうか、今後検討したい。

結 論

1. メニエール病とめまい症例で血小板凝集能が亢進していた。

2. これらの症例ではLDLが亢進していたが($p < 0.01$)、総コレステロールは20%で高値を示した。

3. 日常生活の支障度と勤務能力の低下を4段階に分け臨床症状を評価した。塩酸クロピジン、シンバスタチンの内服投与前後で比較検討した所、有意に支障度のスコアが改善した($p < 0.01$)。

4. めまい症、メニエール病は血小板凝集能の亢進と共に血清脂質の高値を示した。これらに関係した微小循環障害が原因および背景因子として予測される。

参考文献

- 1) 小松崎篤, 二木 隆, 原田康夫, 他: めまいの診断基準化委員会答申書. *Equilibrium Res Suppl* 11: 29~57, 1995.
- 2) 水越鉄理, 渡辺行雄, 将積日出夫, 他: めまいに対する治療効果判定の基準案(メニエール病を中心に) —1993年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申—. *Equilibrium Res Suppl* 10: 117~122, 1994.
- 3) Tremoli E, Maderna P, Colli S, et al: Increased platelet sensitivity and thromboxane B₂ formation in type-II hyperlipoproteinaemic patients. *Eur J Clin Invest* 14: 329~333, 1984.
- 4) Carvalho ACA, Colman RW and Lees RS: Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 290: 434~438, 1974.
- 5) Schror K, Lobel P and Steinhagen-Thiessen E: Simvastatin reduces platelet thromboxane formation and

- restores normal platelet sensitivity against prostacyclin in type IIa hypercholesterolemia. *Eicosanoids* **2** : 39~45, 1989.
- 6) Strano A, Davi G, Avena M, et al : Platelet sensitivity to prostacyclin and thromboxane production in hyperlipidemic patients. *Thromb Haematose (Stuttgart)* **48** : 18~20, 1982.
- 7) Lobel P, Steinhagen-Thiessen E and Schror K : Cholestyramine treatment of type IIa hypercholesterolaemia normalizes platelet reactivity against prostacyclin. *Eur J Clin Invest* **18** : 256~260, 1988.
- 8) 松永 喬 : 椎骨脳底動脈循環動態とめまい. 第96回日耳鼻総会宿題報告モノグラフ. 1995.
- 9) 松永 亨 : めまいの発生機序 —自律神経系の関与について—. 第84回日耳鼻総会宿題報告モノグラフ. 1983.
- 10) Kalendovsky Z, Austin J and Steele P : Increased platelet aggregability in young patients with stroke. *Arch Neurol* **32** : 13~20, 1975.
- 11) AL-Mefty O, Marano G, Rajaraman S, et al : Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness ; ultrastructural and functional correlation. *J Neurosurg* **50** : 449~453, 1979.
- 12) 服部 晃 : 凝集抑制目標を設定した抗血小板療法(微量アスピリン・チクロピジン併合)による脳梗塞の再発防止. 第8回チクロピジンシンポジウム抄録. 1994.
- (別刷請求先: 加藤 功
〒216 川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室)