めまい疾患の血小板機能†

神 畠 俊 子・守 田 雅 弘*・武 田 憲 昭*
荻 野 仁*・松 永 亨*

はじめに

メニエール病を始めとする様々のめまい疾患では、その原因の1つに脳幹・内耳の循環障害があげられる¹⁾。我々は血小板凝集計により血小板機能を測定する事でめまい患者に血小板機能亢進例の多い事を報告し、脳幹・内耳の循環障害に血小板機能異常が関係している可能性を示唆してきた²⁾。しかし、血小板凝集計による測定では血小板機能低下は容易に検出できるのに比べ、亢進の判定は難しい。今回我々は、血小板の α 顆粒に含まれ血小板凝集に際して血中に放出される β -thromboglobulin (β -TG), 血小板第4因子 (PF-4)³⁾⁴⁾を測定し、めまい患者における血小板機能亢進の存在について検討を加えた。また、めまいの発症に血小板機能亢進が関与している可能性を薬理効果の面から検討する目的で、血小板凝集抑制薬である塩酸チクロピジン (商品名 パナルジン) を各種めまい患者に投与し、その効果を検討した。

対象と方法

① β -TG, PF-4 の測定

対象：昭和62年1月から8月にかけて大阪大学耳鼻咽喉科めまい外来を受診した58名 (男30名, 女28名, 平均49.4歳) で、内訳はメニエール病27例, 末梢性めまい9例, 中枢性めまい10例, 末梢性中枢性いずれとも診断できないいわゆるめまい症12例である。

β -TG, PF-4 の測定：早朝空腹時, 18G以下の注射針にて駆血帯を使用せず, 緩徐に静脈血 2.5 ml を採取し, ただちに EDTA, 及びテオフィリン入りのサンプリングチューブに入れ, ゆっくりと混合し, 氷冷下で15~30分放置後2000Gで30分間 2~4°C にて測定までの間凍結保存した。測定はRIAにより行なった。なお, 本測定法による正常値は β -TGが, 50 ng/ml 以下, PF-4 が 20 ng/ml 以下である⁵⁾⁶⁾。

②塩酸チクロピジンの臨床効果の検討

対象：昭和62年1月から8月にかけて、大阪大学耳鼻咽喉科めまい外来を受診した37名 (男23名, 女14名, 平均51.1歳) で内訳はメニエール病13例, 末梢性めまい3例, 中枢性めまい16例, めまい症5例である。

投与方法：塩酸チクロピジンを1日 200 mg/分2で4週間の経口投与を行ない他剤との併用は避けた。

効果判定：臨床効果の判定は自他覚所見の推移に従い, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とし, やや有効以上の割合で有効率を求めた。

結 果

①各種めまい疾患における血中 β -TG, PF-4 の値を図1に示す。メニエール病での β -TG, PF-4 いずれか一方が, 異常高値を示した血小板機能亢進の症例は14.8%, 末梢性めまいでは22.2%, 中枢性めまいでは50.0%, めまい症では9.1%であった。

②塩酸チクロピジン投与 (200 mg/日×4週間) による各種めまい疾患に対する効果を表1に示す。やや有効

図1 めまい疾患の血小板機能

† Platelet aggregation in Meniere's disease

Toshiko Kamihata, Masahiro Morita*, Noriaki Takeda*, Hitoshi Ogino* and Toru Matsunaga*

吹田市民病院耳鼻咽喉科

* 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

表 1 パナルジンの疾患別有効率

	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)
メニエール病	1	7	1	4	69.2
末梢性めまい	0	1	1	1	66.7
中枢性めまい (VBI)	2 (2)	5 (4)	4 (2)	5 (0)	68.8 (100)
めまい症	0	2	0	3	40.0

図 2 パナルジン投与前後の血小板機能の推移

以上の有効率はメニエール病では 69.2%, 末梢性めまいでは 66.7%, 中枢性めまいでは 68.8% で, その内椎骨脳底動脈循環不全症 (VBI) に限れば 100%, その他のめまい症例では 40.0% であった。

③塩酸クロピジン投与前後の血中 β -TG, PF-4 値の推移とそれぞれのめまいに対する効果は図 2 の如くであった。塩酸クロピジンの投与により, めまいに対し有効であった症例での血中 β -TG, PF-4 値はいずれも塩酸クロピジン投与により有意に低下した。また塩酸クロピジン投与前に血中 β -TG, PF-4 値が異常高値を示した 5 例は, 3 例がメニエール病, 1 例が中枢性めまい, 1 例がめまい症であったが, いずれも塩酸クロピジンの投与により値は低下し, 1 例を除き有効であった。

考 察

メニエール病をはじめ, 種々のめまい疾患において脳幹・内耳の循環障害がその原因の 1 つにあげられるが,

循環障害の 1 つの要因として血小板機能亢進の存在について検討した。 β -TG, PF-4 は血小板特異蛋白であり, 血小板凝集に際して放出されることから, 血小板機能亢進をとらえる上で, 重要な検査法である。めまい患者における β -TG, PF-4 を測定すると, いずれか一方で異常高値を示した割合は, 中枢性めまいにおいては 50% と高いのに比べ, メニエール病では 14.8% であった。亀山らはメニエール病の発作期で β -TG 値は高い傾向にあるが非発作期では正常と変わらなかった⁷⁾と報告している。今回の我々の測定対象となったメニエール病患者は全て非発作期であり, 亢進を示した 4 症例の内, 1 例は発作 1 日後, 1 例は 2 日後であった事より, 今後メニエール病患者の発作期における β -TG, PF-4 の測定が必要であると考えられる。

抗血小板薬である塩酸クロピジンは血小板のアデニレートサイクラゼを活性化し血小板の凝集を抑制する作用をもつ⁸⁾⁹⁾。血小板凝集抑制作用を持つ他の多くの抗めまい薬と違い, 血管拡張作用を欠くため純粋に血小板の関与を検討するのに適した薬物である。近年, 血小板凝集能の亢進が, TIA の発症要因の 1 つとして注目され, 塩酸クロピジンを含め抗血小板薬が, TIA の発作を消失あるいは減少させる事が明らかになり, 脳血栓の予防を目的に抗血小板薬が頻用されるようになって¹⁰⁾¹¹⁾。今回, 血小板機能の亢進がより関与していると考えられている椎骨脳底動脈循環不全症 (VBI) では, 塩酸クロピジンの投与により 8 例中全てで有効性を示した。一方, メニエール病でも 69.2% の有効率が得られ, メニエール病においても血小板機能の亢進がめまい発症に関与していると推測された。めまい患者における塩酸クロピジンの有効性は, 岡田らも報告しており, めまいに対し 72.7% の有効率が示されている¹²⁾。さらに塩酸クロピジン投与前後の β -TG, PF-4 の推移から, 塩酸クロピジンがめまいに有効であった症例では血小板機能が有意に低下していた。又, 投与前に血小板機能の亢進していた 5 例は, 3 例がメニエール病, 1 例は中枢性めまい, 1 例はめまい症であったが, 投与後全例で血小板機能が低下し, かつ 1 例を除き全てでめまいに対し有効であった。以上の結果もめまいの発症に血小板の機能が関与している可能性を示唆するものである。

結 語

(1)めまい患者 58 例における血中 β -TG, PF-4 の値を測定し, 血小板機能亢進の有無を検討した。中枢性めまいでは 50% に血小板機能の亢進がみられたのに対し, メニエール病では 14.8% と低かったが測定時は全て非発作期であったため, 今後発作期での検討が必要と思われる。

(2)血小板凝集抑制薬である塩酸チクロピジンをめまい患者37名に1日200mg/分2で4週間投与した時のめまいに対する有効率は、椎骨脳底動脈循環不全症(VBI)では100%でありメニエール病でも69.2%の有効率を示した。

(3)塩酸チクロピジンの投与でめまいに対し有効であった症例では、血小板機能が前後で有意に低下した。

(4)以上の結果よりメニエール病を含む各種めまい疾患におけるめまいの発症に血小板機能亢進が関与している可能性が示唆された。

謝辞

本研究の一部は厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の援助によった。

文 献

- 1) 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回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告 1983
- 2) 松永 亨，頼建 澄：めまいと血小板凝集能について(第1報)。日耳鼻 82：822, 1979
- 3) Ludlam CA, Moore S, Balton AE, et al: The release of a human platelet specific protein measured by radioimmunoassay. Thromb Res 6: 543-548, 1975
- 4) 5) 松田 保，関 俊子，小河原 緑，三浦玲子，横内正利，他：血漿中 β -トロノグロブリンならびに血小板第4因子に関する研究。日血会誌 43：871-878, 1980
- 6) 佐藤マキ，遠藤安行，間宮繁夫：血漿 β -thromboglobulin の測定に関する基礎的検討とその臨床的意義について。臨床病理 12：1104-1108, 1979
- 7) 亀山正邦，塩 栄夫，大槻雄三，宮田 学：脳血管障害，メニエール病と血小板機能。耳鼻臨床 73：1936-1940, 1980
- 8) Dawes J, Smith RC, Pepper DS: The release, di-

tribution, and clearance of human β -thromboglobulin and platelet factor 4. Thromb Res 12: 851-861, 1978

- 9) Ashida S, Abiko Y: Inhibition of Platelet Aggregation by a New Agent, Ticlopidine. Thrombos Haemostas 40: 542-550, 1979
- 10) 山野和成，成松 衛，鹿島嗣一，網島康博，片山宗一：虚血性脳血管障害における血小板凝集能と抗血小板凝集薬の効果。内科 50：963-967, 1982
- 11) 竹内 恵，内山真一郎，小林逸郎，丸山勝一：虚血性脳血管障害における Ticlopidine の効果—血小板凝集能， β -TG, PF-4 を中心として。現代医療 16：1233-1236, 1984
- 12) 岡田博文，井元俊夫，山根英雄，小西一夫，箕輪靖弘，他：めまい症例に対する塩酸チクロピジン(パナルジン®)の使用経験。耳鼻臨床 78：1137-1145, 1985

Abstract

β -thromboglobulin (β -TG) and platelet factor 4 (PF-4), which are indexes of intravascular platelet activation, were measured in patients with Meniere's disease. Serum concentrations of β -TG and PF-4 were elevated in 15% of the patients. Ticlopidine, a platelet aggregation inhibitor, decreased the serum levels of β -TG and PF-4, and was effective clinically in 69% of the cases. These findings suggest that platelet aggregation is one of the causes of vertigo in Meniere's disease.

Key words: Meniere's disease, β -thromboglobulin
Platelet factor 4, Ticlopidine

(原稿到着：昭和63年3月31日)

(別刷請求先：神島俊子)

(〒564 大阪府吹田市片山町2-13-20)

(吹田市民病院耳鼻咽喉科)