原 著

椎骨脳底動脈循環不全によるめまい症例の赤血球変形能

長場 章

Measurement of Red Blood Cell Deformability in Patients with Vertigo due to Vertebro-basilar Insufficiency

Akira Nagaba

Department of Otorhinolaryngology, Niigata University School of Medicine

Hemorheological impairment is thought to be one of the pathological conditions of vertebro-basilar insufficiency (VBI). To determine the contribution of impaired red blood cell deformability (RCD), one of the important factors of hemorheological impairment, to the pathogenesis of VBI, RCD was measured and compared between a group of VBI patients (21 males, 42 females) and a group of control adults without vertigo (22 males, 23 females). Diagnosis of VBI was based on the Guidelines established by the Japan Society for Equilibrium Research. RCD was measured by the red blood cell (RBC) centrifugation method according to the criteria established by the International Committee for Standardization in Haematology. RCD was significantly decreased in the VBI group ($p < 0.01$). Blood levels of total cholesterol and triglyceride in the VBI group were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$). RCD was not correlated with RBC counts, Hb, Ht, MCV, MCHC, platelet count or total cholesterol or triglyceride level. Administration of dilazep dihydrochloride (300 mg/day for 8 weeks) to VBI patients induced significant ($p < 0.05$) improvement in RCD and relieved vertiginous symptoms. Vertigo in VBI is considered to result from a combination of conditions involving microcirculation disorder induced by decreased RCD, decreased vertebral arterial blood flow due to high blood levels of total cholesterol and triglyceride, and rapid occurrence of right-left difference in blood flow by action stimulation.

Key words: red blood cell deformability, vertebro-basilar insufficiency, centrifugation method

はじめに

めまいの原因は多岐にわたるが、中枢性機能性めまいの代表的な原因のひとつに椎骨脳底動脈循環不全 (vertebro-basilar insufficiency; 以下 VBI) があげられる。これは一過性脳虚血発作の一種で、椎骨脳底動脈領域の血流量の一過性減少が原

因と推定される¹⁾。最近、VBI には血管の屈曲、蛇行、狭窄などの血管走行、すなわち血管力学的な異常が原因で発症する症例の他に、血圧や血小板凝集能などの血液レオロジー因子の異常が絡み合って発症する症例のあることがわかってきた²⁾。そこで、VBI が原因と思われるめまい患者について赤血球変形能を中心とした血液レオロジー因子の関与について検討を加えた。

対象と方法

1. 対象

VBI の診断は、日本平衡神経科学会によるめまい診断の基準化の資料¹⁾を参考にし自家考案した診断基準を満たし(表1)、強く VBI が疑われたものとした。対象は、1993年6月より1995年7月までに新潟大学医学部耳鼻咽喉科を受診した VBI 症例のうち、赤血球変形能などの血液レオロジー因子の検討が可能であった63例(男性21例、女性42例、33~78歳、中央値59.4歳)でこれを VBI 群とした。なお、対照群はめまいや VBI を示唆する症状がなく、検査の内容を説明し同意の得られた成人45例(男性22例、女性23例、18~71歳、中央値46.6歳)である。

2. 検査ならびに方法

1) 病歴

VBI 群の病歴をめまいの性状、発症の状況、持続時間、随伴症状、既往歴などにわけ検討した。

2) 眼振検査およびシェンクテスト

VBI 群全例に ENG 記録による眼振検査を施行した。すなわち自発・注視・頭位眼振検査、温度刺激検査、回転刺激検査、追跡眼球運動検査(Eye Tracking Test; ETT)、視運動性眼振(Optokinetic Nystagmus; OKN)検査である。またシェンクテストも全例に施行した。

3) 赤血球変形能

赤血球変形能の測定には、赤血球濾過法の一種である赤血球遠心法³⁾⁴⁾を用いた。これは採血後、2時間以内に全血 20 μ l を緩衝液(東亜医科

機械製セルパックTM) 10 ml で500倍に希釈したのち 5 μ l のフィルターを持つ遠心濾過チューブ(日本ミリポア社製ウルトラフリー C3SVTM)にて150 G、5分間遠心するが、その際遠心前後の検体から 100 μ l を採取後さらに緩衝液 10 ml で希釈し、それぞれの赤血球数を自動血球計算機で求め、その濾過率で赤血球変形能を表す方法である。VBI 群と対照群の赤血球変形能を測定し、両群間での比較を行った。

4) 末梢血液検査、総コレステロール、トリグリセリド

末梢血液検査のうち、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数と総コレステロール、トリグリセリドを測定し、VBI 群と対照群の間で比較検討した。また、VBI 群については、赤血球変形能と末梢血液検査、総コレステロール、トリグリセリドとの相関も検討した。

5) 塩酸ジラゼブの効果

VBI 群のうち、虚血性心疾患・脳血管障害治療剤である塩酸ジラゼブを投与した11例について投与前、投与後の8週の赤血球変形能とめまい症状の自覚的改善度を比較した。なお、めまい症状の自覚的改善度は、山口ら⁵⁾の判定基準を参考に、めまいの著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。

有意差の判定には両側検定による Wilcoxon 検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。

結 果

1. 病歴(表2)

VBI 群におけるめまいの性状は、回転性が43例(68.2%)と最も多く、浮動感19例(30.2%)、眼前暗黒感1例(1.6%)であった。めまい発症時の状況は朝の起床時(臥位から座位)が27例(42.9%)と最も多く、ついで頭位変換時が11例(17.5%)、体動時が9例(14.3%)であった。これを頸部捻転時、起立時など何らかの体動に伴って発症したものとそうでないものとに分けると前者53例(84.2%)に対し体動とは全く関係のない後者は10例(15.8%)になる。めまいの持続時間は数時間以上が23例(36.5%)に対し数十分以内が40例(63.5%)と比較的短い例が多い傾向にあった。随伴症状は悪心、嘔吐が33例(52.4%)と

表1 VBI の診断基準

1. 病歴
 - 頭位変換、頸部運動、体動時に誘発されるめまい
2. 平衡機能検査
 - 1) 頭位眼振(主に方向交代性)、頸部後屈、頸捻転時の眼振の出現
 - 2) ETT*や OKN**の異常
3. 除外した疾患
 - 1) 頸性めまい
 - 2) 小脳出血
 - 3) 脳梗塞、脳出血
 - 4) 内耳性めまい

* ETT; Eye Tracking Test

** OKN; Optokinetic Nystagmus

表2 めまいの病歴

		例数(%)
めまいの性状	回転性	43(68.2)
	浮動感	19(30.2)
	眼前暗黒感	1(1.6)
発症の状況	朝起床時	27(42.9)
	頭位変換	11(17.5)
	体動時	9(14.3)
	頸部捻転時	5(7.9)
	起立時	1(1.6)
	立位時	4(6.3)
	安静時	4(6.3)
	覚醒時自発	1(1.6)
	自動車運転時	1(1.6)
めまいの持続時間	数秒	13(20.6)
	数分	19(30.2)
	数十分	8(12.7)
	数時間	21(33.3)
	一日以上	2(3.2)
随伴症状 (重複あり)	悪心、嘔吐	33(52.4)
	肩凝り	6(9.5)
	頭重感	6(9.5)
	蝸牛症状	3(4.8)
	手のしびれ	2(3.2)
	なし	18(28.6)
既往歴	高血圧	11(17.5)
	糖尿病	3(4.8)
	脳梗塞*	3(4.8)
	低血圧	2(3.2)
	心筋梗塞	1(1.6)

* 陳旧性のテント上脳梗塞で、めまいと関連がないと判断された症例

半数以上にみられ、他に肩凝り、頭重感がそれぞれ6例(9.5%)であった。

既往歴では高血圧11例(17.5%)、軽度の糖尿病3例(4.8%)、脳梗塞(陳旧性のテント上脳梗塞で、めまいと関連がないと判断された症例)3例(4.8%)、低血圧2例(3.2%)、心筋梗塞1例(1.6%)がみられた。

2. 眼振検査(表3)およびシェロングテスト

中枢性障害が疑われる眼振検査所見について検討した結果、頭位眼振では方向交代性眼振が8例(12.7%)、頸部後屈、頸部捻転に伴う眼振が9例(14.3%)にみられた。眼運動系の検査では、水平ETTにおいてsaccadic pursuitが12例(19.0%)に、またataxic pursuitが1例(1.6%)にみられた。垂直ETTではsaccadic pursuitが20例(31.7%)に、またataxic pursuitが7例(11.1%)にみられた。

表3 VBI群の眼振検査

	(重複あり) 例数(%)
方向交代性眼振(+)	8(12.7)
頸部誘発眼振(+)	9(14.3)
水平ETT:saccadic pursuit	12(19.0)
水平ETT:ataxic pursuit	1(1.6)
垂直ETT:saccadic pursuit	20(31.7)
垂直ETT:ataxic pursuit	7(11.1)
水平OKN抑制	22(34.9)
垂直OKN抑制	32(50.8)
異常なし	8(12.7)

濾過率(%)

図1 赤血球変形能

VBI群の赤血球変形能(濾過率)は、対照群と比較して有意に低下していた。

%)にみられた。OKNの解発抑制は水平方向では22例(34.9%)に、また垂直方向では32例(50.8%)にみられた。

シェロングテストでは16例(25.4%)が陽性であった。

3. 赤血球変形能(図1)

VBI群63例の赤血球濾過率平均 $68.6 \pm 8.7\%$ に対し対照群45例のそれは $80.6 \pm 5.9\%$ であった。VBI群の赤血球濾過率、すなわち赤血球変形能は対照群と比べて有意に低下していた($p < 0.01$)。

4. 末梢血液検査、総コレステロール、トリグリセリド(表4)

赤血球数ならびに血色素量、ヘマトクリット値はVBI群と対照群の間に差がなかった。MCVはVBI群が対照群に比べて有意に大きかったが($p < 0.05$)、MCHCでは差を認めなかった。血小

表 4 血液学的検査結果

血液因子	VBI群	対照群	両群の比較
赤血球数($\times 10^4$ /mm)	442 $\pm$ 42	460 $\pm$ 52	有意差なし
血色素量(g/dl)	13.8 $\pm$ 1.4	13.5 $\pm$ 2.0	有意差なし
ヘマトクリット値(%)	41.0 $\pm$ 3.6	40.9 $\pm$ 4.9	有意差なし
MCV(fl)	92.7 $\pm$ 3.5	89.1 $\pm$ 7.3	p<0.05
MCHC(%)	33.7 $\pm$ 1.0	33.1 $\pm$ 1.3	有意差なし
血小板数($\times 10^4$ /mm)	23.4 $\pm$ 4.8	26.2 $\pm$ 5.2	p<0.05
総コレステロール(mg/dl)	214 $\pm$ 32	191 $\pm$ 41	p<0.05
トリグリセリド(mg/dl)	148 $\pm$ 86	99 $\pm$ 47	p<0.05

(平均 $\pm$ SD)

表 5 赤血球変形能と各血液因子の相関

	相関係数	P 値
赤血球数	-0.041	0.7507
血色素量	-0.033	0.8017
ヘマトクリット値	-0.071	0.5825
MCV	-0.092	0.4769
MCHC	0.049	0.7083
血小板数	-0.061	0.6445
総コレステロール	0.176	0.1707
トリグリセリド	0.021	0.8742

図 2 薬剤投与による赤血球変形能の変化

板数は対照群の方が有意に多かった (p<0.05)。総コレステロールとトリグリセリドの値は、VBI群が対照群に比べて有意に高かった (p<0.05)。

5. 赤血球変形能と末梢血液検査、総コレステ

ロール、トリグリセリドとの相関 (表 5)

VBI 群の赤血球変形能と末梢血液検査、総コレステロール、トリグリセリドとの相関を検討したが、いずれの因子とも相関はみられなかった。

6. 塩酸ジラゼブの効果 (図2)

塩酸ジラゼブを投与した VBI 11例のうち、めまい症状の自覚的改善度は、めまいの著明改善が4例 (36.4%)、改善が3例 (27.3%) あり、計7例 (63.7%) が改善以上であった。これら改善以上の7例では塩酸ジラゼブ投与により全例赤血球変形能も改善した。全体では11例中9例 (81.8%) に、薬剤投与による有意な赤血球変形能の改善がみられた ($p < 0.05$)。なおめまい症状が悪化した症例はなかった。

考 察

中枢性めまいの原因は多岐にわたるが、中枢性機能性めまいの原因として VBI はきわめて重要と考えられる。当科における中枢性機能性めまいの疾患別頻度では脳循環障害が最も多く、中でも椎骨脳底動脈系の障害とめまいとの関係が深い⁶⁾。これに対し器質的な血管病変が同定される中枢性めまい症例²⁾⁷⁾は思ったより少ないため、画像検査とともに病歴、眼振検査、血液学的検査が重要となる。当科における VBI 症例の特徴として、病歴ではほとんどの症例で頸捻転、起立時などの体動に伴いめまいが発症していた。また眼振検査では、中川ら⁸⁾の報告と同様に OKN の異常が見られる症例が多くを占めた。一方、血液自体における循環障害の原因としては、貧血など酸素運搬に関わる因子のほかに血流に影響を与える因子があり、これを血液レオロジー因子と呼ぶ。具体的には血小板凝集能、血液粘度、ヘマトクリット、赤血球変形能、赤血球凝集能、血漿粘度、白血球変形能などがあげられる⁹⁾¹⁰⁾。このうち血小板凝集能とめまいについて加藤ら¹¹⁾は、メニエール病、めまい症では血小板凝集能の亢進による微小循環障害が、めまいの発症に関与していると述べている。今回われわれは血小板凝集能以外の因子として赤血球変形能に注目し、検討を加えた。さらに、血液レオロジー因子の改善を目的とした治療が VBI によるめまいにも有用かどうかを検討した。

赤血球変形能とは、赤血球 (直径 $7\mu\text{m}$) が微小な血管 (内径 $3\sim 5\mu\text{m}$) を通過する際に、その形態を変形させる能力をいう¹²⁾。赤血球変形能の低下は糖尿病¹³⁾、末梢動脈閉塞疾患¹⁴⁾、妊娠中毒症¹⁵⁾などで認められており、この変形能の低下が、逆にこれらの疾患の微小循環障害を増悪させ

るといわれる。

赤血球変形能の測定方法としては、赤血球濾過法が一般的な方法とされているが⁴⁾、今回はその一種である赤血球遠心法を用いた。本法は、①全血を用いるため、赤血球浮遊液を作製する必要がなく、簡便で検体の損傷が少ない、②全血を利用すると、赤血球変形能の測定値に血漿成分が影響を及ぼすことがあるが、全血を大量の緩衝液で希釈することで影響を薄くしている、③遠心濾過チューブ以外に特別な器具を必要としないなどの利点がある³⁾。

今回の検討では、VBI 群の赤血球変形能は対照群に比べて有意に低下していた。一方、ヘマトクリット値は対照群と差はなかった。また、VBI 群の総コレステロールとトリグリセリドは対照群に比べて有意に高値であった。山中ら¹⁶⁾は、総コレステロールやトリグリセリドが高値を示す症例では、椎骨動脈の血流速度が低下すると報告している。すなわち、VBI によるめまいは、血管走行などの形態的異常がみられなくとも、赤血球変形能の低下をはじめとした血液レオロジー因子の異常による微小循環障害に、総コレステロール、トリグリセリドの高値による椎骨動脈血流の低下が加わり、さらに頸捻転や体動などの動作刺激によって急激に血流の左右差が生じ、めまいが誘発されるのではないかと考えられた。

赤血球変形能は①赤血球内部粘度 (ヘモグロビン濃度に依存)、②赤血球膜の性状、③赤血球の形態によって規定されるといわれる¹²⁾。VBI 群の血液所見をみると、赤血球数、色素量は正常範囲内であり、MCV は対照群より高値を示したものの赤血球変形能との相関がなく、また赤血球の形態異常を起こすような基礎疾患も含まれていなかった。従って赤血球変形能の低下は赤血球膜性状の異常によって起こったものと考えられる。赤血球膜性状の異常の原因として澤村¹⁷⁾は赤血球膜脂質のコレステロールおよびコレステロール/リン脂質比の増大を、織田ら¹⁸⁾は血中総コレステロール値の高値を、工藤ら¹³⁾は HDL コレステロール値の低下をそれぞれあげている。今回の検討では VBI 群の総コレステロール値は対照群より高値であるものの、赤血球変形能との相関を得るには至らなかったため、赤血球膜性状の異常の原因については今後の検討が必要である。

赤血球変形能を改善させる薬剤として塩酸ジラゼプを使用した^が、本剤は赤血球形態の維持と変形能の亢進のほか^に脳動脈血流量の改善や血小板凝集抑制などの作用がある^{19)~21)}。今回投与した症例のうちめまい症状の自覚的改善度が改善以上を示した7例は赤血球変形能も改善しており、脳動脈血流量改善や血小板凝集抑制などの効果とともに赤血球変形能の改善が臨床症状の改善に貢献したものと思われた。以上のことから、VBIは赤血球変形能などの血液レオロジー因子をはじめとして^は、血圧、血行、血流などの様々な因子が絡み合^{って}て発症しているものと考えられた。

ま と め

1. VBI 症例に対してめまいの病歴、眼振検査、シェロングテストについて検討し、血液レオロジー因子については赤血球変形能とヘマトクリット値、さらに総コレステロール、トリグリセリドの測定を行い (VBI 群)、これをめまいや VBI を示唆する所見のない成人 (対照群) と比較検討した。

2. VBI 群の赤血球変形能は、対照群に比べて有意に低下していた。

3. VBI 群の総コレステロール、トリグリセリドは、対照群と比較して有意に高値であった。

4. VBI によるめまいは、赤血球変形能の低下による微小循環障害に、総コレステロール、トリグリセリドの高値による椎骨動脈血流の低下が加わり、さらに頭位変換や体動などの動作刺激によって急激に血流の左右差が生じて発症するものと思われた。

5. 赤血球変形能を改善させる塩酸ジラゼプを VBI 群の11例に投与したところ、9例は有意に赤血球変形能が改善し、そのうち7例はめまいが消失または改善した。

6. VBI は、赤血球変形能などの血液レオロジー因子をはじめとして、血圧、血行、血流などの様々な因子が絡み合^{って}て発症するものと考えられた。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲を賜った恩師中野雄一名誉教授に深甚なる謝意を捧げます。また直接御指導いただいた五十嵐秀一前助教授、野々村直文助教授、川名正博講師、ならびに赤血球遠心法による測定について御教示いただいた本

学検査診断学教室、岡田正彦教授に深く感謝致します。

この論文の要旨は第52回、第53回、第54回日本平衡神経科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 1987年めまいの診断基準化委員会答申書：めまいの診断基準化のための資料. *Equilibrium Res* 47: 267-268, 1988
- 2) 松永 喬：椎骨脳底動脈循環動態とめまい. 第96回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告別刷 (千葉市). 100-102頁, 1995
- 3) Okada M, Matsuto T, Sugita O, et al: A simple method to measure red blood cell deformability by centrifugation. *Presse Med* 12: 1613-1615, 1994
- 4) International Committee for Standardization in Hematology: Guidelines for Measurement of Blood Viscosity and Erythrocyte Deformability. *Clin Hemorheol* 6: 439-453, 1986
- 5) 山口秀樹, 木村 仁, 伊藤真郎, 他：めまいに対するコメリアン・アデホス併用治療の有用性の検討. *耳鼻展望* 35 補 2: 107-116, 1992
- 6) 中野雄一：耳鼻咽喉科講義ノート. 122-124 頁, 考古堂書店, 新潟, 1997
- 7) Rieger P, Lischewski R, Sindermann F: Schwindel und Vertebraliseingung. *HNO* 27: 91-95, 1979
- 8) 中川 肇, 水越鉄理, 渡辺行雄, 他：脳血管障害例の平衡機能検査所見 (第一報) 椎骨動脈異常症例について. *Equilibrium Res* 48: 132-137, 1989
- 9) 棚橋紀夫：脳血管障害—ヘモレオロジカルな側面を中心に—. *診断と治療* 81: 674-680, 1993
- 10) 浜野 均, 篠原幸人：脳血管障害慢性期の臨床 4 病態—血液レオロジーの面から. *日医師会誌* 118 No. 8: 10-12, 1997
- 11) 加藤 功, 朝倉美弥：めまい症例の血小板凝集能. *耳鼻臨床* 90: 975-980, 1997
- 12) 山口 寛, 古川欽一：赤血球変形能. *現代医療* 23: 295-298, 1991
- 13) 工藤幹彦, 掛橋健一, 土屋寛子：糖尿病患者の赤血球変形能. *青森中病医誌* 37: 245-249,

1992

- 14) 山口 寛, 土田博光, 清水 隆, 他: 末梢動脈閉塞疾患における赤血球変形能と ticlopidine の効果及び細粒剤の使用経験. 循環器 22: 97-103, 1987
- 15) 光井行輝: 電子スピン共鳴法による赤血球変形能の測定およびその意義に関する研究. 日産婦会誌 43: 157-164, 1991
- 16) 山中敏彰, 藤田信哉, 上田隆志, 他: 椎骨動脈血流動態と血圧, 脂質値との関係. 耳鼻 39: 811-816, 1993
- 17) 澤村俊比古: 慢性閉塞性動脈疾患の赤血球変形能と膜脂質に関する研究. 日外会誌 85: 378-391, 1984
- 18) 織田真智子, 阿部博子, 有地 滋: 赤血球変形能に対する桂枝茯苓散の作用. 和漢医薬会誌 1: 243-248, 1984
- 19) 安永幸二郎, 神崎光也, 木村征夫: Dilazep dihydrochloride の血小板凝集抑制作用. 内科宝函 27: 99-107, 1980
- 20) 葛谷文男: Dilazep の赤血球に及ぼす影響 (第1報) —Dilazep の赤血球変形能に及ぼす影響 (in vivo)—. 基礎と臨 12: 1949-1952, 1978
- 21) 葛谷文男: Dilazep の脳血流量に及ぼす影響 (第2報) —健常者を用いた超音波ドプラー法による量反応の比較検討—. 診療と新薬 18: 1635-1649, 1981

(原稿到着: 平成10年3月11日
別刷請求先: 長場 章
〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室)