

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09354

研究課題名（和文）メニエール病診断法の開発ー内リンパ水腫の新しい評価法の確立ー

研究課題名（英文）New method for diagnosis of Meniere's disease

研究代表者

北野 公一（Kitano, Koichi）

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：70790129

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：メニエール病は難聴、耳鳴りなどの蝸牛症状を伴うめまいを繰り返す疾患である。その原因は明らかにはなっていないが、内リンパ水腫がその症状の発生に関係していると考えられている。内リンパ水腫の観察は難しいとされてきたが、ガドリニウム造影剤を使用したMRIを施行することで可能となった。この手法（内耳造影MRI）をメニエール病患者と健常成人に施行して内リンパ腔を比較することでメニエール病の診断に役立つ基準を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メニエール病は難聴や耳鳴りを伴うめまいを繰り返す疾患である。この原因は未だ明らかにはなっていないが、内耳に発生する水腫（内リンパ水腫）が症状に関係していると管耐えられている。本研究では内耳造影MRIを使用して、メニエール病患者と健常成人の内リンパ水腫を描出し比較することで内耳造影MRIを用いたメニエール病診断のための指標を構築しようとしたものである。

研究成果の概要（英文）：Meniere's disease is a disease with a recurrent vertigo accompanied by cochlear symptoms such as hearing loss and tinnitus. The cause is still unclear; however the endolymphatic hydrops is thought to have the relationship with the onset of the symptoms of Meniere's disease.

While the observation of the endolymphatic hydrops has been considered difficult, MRI using a gadolinium enhancement could visualise the endolymphatic hydrops.

In the present study, we performed this new method (inner ear-enhanced MRI) on the patients with Meniere's disease and healthy volunteers. Then comparing their endolymphatic space, we established criteria useful for diagnosing Meniere's disease.

研究分野：めまい

キーワード：メニエール病 内リンパ水腫

### 1. 研究開始当初の背景

メニエール病 (MD) はめまいの中で最も有名な疾患の一つであり、正確な診断ができれば clinical ladder に基づいて適切な治療が可能である。またその診断基準は 2015 年 Bárány society を中心とした各国のグループにより新たに制定された (Bárány 基準)。Bárány 基準によると、Definite Ménière's disease は 1) 20 分から 12 時間持続するめまいが 2 回以上あること、2) めまいのある時またはその前後に低音から中音域に閾値上昇を認めること、3) その他の疾患が除外できること、と定義されている。現代においても MD 診断は患者の現病歴や問診から得られた情報をもとに診断されており、客観的で定量的な検査方法に乏しい。このことは経験の少ない非専門医にとって正確な診断を困難としている可能性がある。実際 Grill らは primary care unit のめまい患者のうち 40-80% は正確な診断、治療がうけられていないと報告している。問診、経験のみに頼らずに正確な診断が可能となる客観的な診断方法の確立が望まれる。

1938 年に山川と Hallpike がそれぞれ MD 患者の側頭骨標本から内リンパ水腫の存在を公表して以来、内リンパ水腫は MD の症状に関係があると考えられている。内リンパ水腫の存在を推定する検査として、蝸電図やグリセロール試験、フロセミド試験、フロセミド VEMP などが施行されてきたが、内リンパ腔を画像的に評価することは難しかった。しかし 2006 年に長縄らが世界で初めて MRI を用いて内リンパ腔を描出することに成功し (内耳造影 MRI)、2009 年に中島らが内リンパ水腫の評価基準を確立したことで、内リンパ腔、内リンパ水腫の程度を評価することが可能となった。MD の患側耳における内耳造影 MRI の陽性率は 80% 程度と他の水腫推定試験と比較して高く、内耳造影 MRI は MD の診断に有用である可能性が示唆される。客観的なメニエール病の診断基準の構築がメニエール病の正確な診断、治療には必要と考えられる。

### 2. 研究の目的

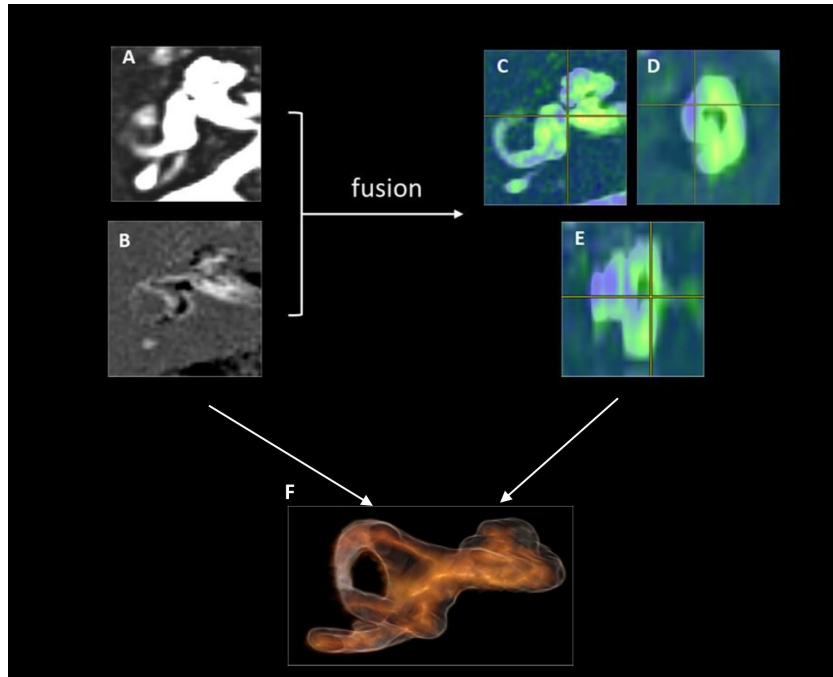
内耳造影 MRI によりメニエール病患者の内リンパ水腫を描出することでメニエール病の鑑別診断が可能かを検討する。また得られた内耳造影 MRI を 3 次元構築し内リンパ腔容積を測定する手法を応用し、メニエール病と診断しうる内リンパ腔容積の基準を策定する。

### 3. 研究の方法

Barany 基準をみたす一側メニエール確実例を対象とし内耳造影 MRI を施行する。また対照群として、めまい、難聴等の外耳、中耳、内耳疾患や頭蓋内疾患のない健常成人に対しても内耳造影 MRI を施行する。本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会で承認されている。

MRI にはシーメンス社の 3 テスラ MRI, 32 チャンネル頭部コイル (MAGNETOM Verio; Siemens, Erlangen, Germany) を採用した。造影剤は通常量 (0.2 ml/kg or 0.1 mmol/kg) のガドリニウム造影剤 (マグネスコープ®; ゲルベ・ジャパン, 東京) を使用し、経静脈投与 4 時間後に MRI を撮影した。撮像条件は長縄らの報告の通りに行った。外リンパ腔と内リンパ腔の両方をあわせて評価するために T2-SPACE 画像を、外リンパ腔を評価するための外リンパ陽性画像 (PPI) として hT2W3D-FLAIR (TI, 2250 ms)、内リンパ腔を評価する内リンパ陽性画像 (PEI) として hT2W3D-FLAIR (TI, 2050 ms) を作成し、PPI-PEI 画像を得た。この画像では閾値が 0 以下の領域は内リンパ腔と考えられている。

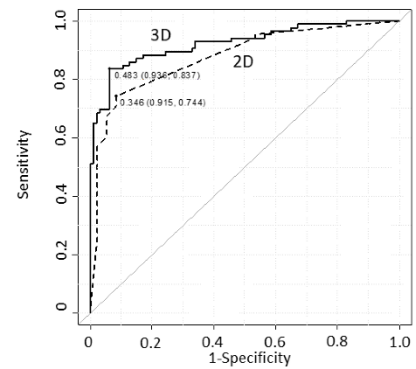
得られた画像を workstation (Virtual Place; Aze, 東京) に取り込み 3 次元構築し、内耳全体の体積、内リンパ腔容積を測定した。内耳体積の個体差、左右差の影響を最小限とするために、内耳体積における内リンパ腔容積の割合 (ELS 率) を算出した。得られたデータから ROC 曲線を描出、感度、特異度を算出した。



#### 4. 研究成果

蝸牛内の ELS 率は MD では 22.5% (中央値) でコントロールでは 8.2%であった。前庭内の ELS 率は MD では 19.5% でコントロールでは 16.3%であった。半規管内の ELS 率は MD では 19.5%、コントロールでは 11.7%であった。蝸牛、前庭、半規管のすべてにおいて ELS 率は MD 症例がコントロールと比して有意に大きい結果となった ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney U test)。MD とコントロールの ELS 率を用いて描出した ROC 曲線からは、感度が 0.84、特異度は 0.94、area under the curve (AUC) は 0.92 という結果が得られた。

本研究の方法はメニエール病の診断に有用であると推測される。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Horinaka Akira, Kitahara Tadashi, Shiozaki Tomoyuki, Ito Taeko, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki, Nario Kazuhiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Head Up Sleep May Cure Patients With Intractable Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A six Month Randomized Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 353 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Taeko, Inui Hiroshi, Miyasaka Toshiteru, Shiozaki Tomoyuki, Fujita Hiroto, Yamanaka Toshiaki, Kichikawa Kimihiko, Kitahara Tadashi	4. 巻 139
2. 論文標題 Relationship between changes in hearing function and volumes of endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 739 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1630757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Taeko, Inui Hiroshi, Miyasaka Toshiteru, Shiozaki Tomoyuki, Hasukawa Akihito, Yamanaka Toshiaki, Kichikawa Kimihiko, Kitahara Tadashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Endolymphatic volume in patients with meniere's disease and healthy controls: Three dimensional analysis with magnetic resonance imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 653 ~ 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Taeko, Inui Hiroshi, Miyasaka Toshiteru, Shiozaki Tomoyuki, Matsuyama Shohei, Yamanaka Toshiaki, Kichikawa Kimihiko, Takeda Noriaki, Kitahara Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reveals the Relationship Between the Control of Vertigo and Decreases in Endolymphatic Hydrops After Endolymphatic Sac Drainage With Steroids for Meniere's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitahara Tadashi, Ota Ichiro, Horinaka Akira, Ohyama Hiroki, Sakagami Masaharu, Ito Taeko, Shiozaki Tomoyuki, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Idiopathic benign paroxysmal positional vertigo with persistent vertigo/dizziness sensation is associated with latent canal paresis, endolymphatic hydrops, and osteoporosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 27 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitahara Tadashi, Sakagami Masaharu, Ito Taeko, Shiozaki Tomoyuki, Kitano Koichi, Yamashita Akinori, Ota Ichiro, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Meniere's disease with unremitting floating sensation is associated with canal paresis, gravity-sensitive dysfunction, mental illness, and bilaterality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 186 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitano Koichi, Kitahara Tadashi, Ito Taeko, Shiozaki Tomoyuki, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Results in caloric test, video head impulse test and inner ear MRI in patients with Meniere's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 71 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inui Hiroshi, Sakamoto Tsuyoshi, Ito Taeko, Kitahara Tadashi	4. 巻 0
2. 論文標題 Magnetic resonance imaging of the endolymphatic space in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Taeko, Inui Hiroshi, Miyasaka Toshiteru, Shiozaki Tomoyuki, Matsuyama Shohei, Yamanaka Toshiaki, Kichikawa Kimihiko, Takeda Noriaki, Kitahara Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reveals the Relationship Between the Control of Vertigo and Decreases in Endolymphatic Hydrops After Endolymphatic Sac Drainage With Steroids for Meniere's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inui Hiroshi, Sakamoto Tsuyoshi, Ito Taeko, Kitahara Tadashi	4. 巻 0
2. 論文標題 Magnetic resonance-based volumetric measurement of the endolymphatic space in patients with Meniere's disease and other endolymphatic hydrops-related diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Taeko Ito, Hiroshi Inui, Takashi Inoue, Toshiaki Yamanaka, Kitahara Tadashi
2. 発表標題 New strategy for diagnosis of Meniere's disease using three dimensional MRI
3. 学会等名 Barany society XXX meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北原 紘  (Kitahara Tadashi)  (30343255)	奈良県立医科大学・医学部・教授   (24601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 妙子  (Ito Taeko)  (60623486)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・診療助教    (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関