

平成21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591964

研究課題名（和文） 内外リンパの画像化と内耳病態の検索

研究課題名（英文） Endolymphatic and perilymphatic imaging and investigation of inner-ear diseases.

研究代表者

中島 務 (NAKASHIMA TSUTOMU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30180277

研究成果の概要：

ペンドリンノックアウトマウスは、内リンパ水腫を呈し難聴はあるが、甲状腺腫大はみられない。本研究では、ペンドリン遺伝子異常のマウスにおいてヨード欠損食の甲状腺、内耳への影響を検討した。ヨード欠損食を食べているマウスは、コントロールダイエットをとっているマウスに比べて甲状腺が腫大した。

ガドリニウム非注入耳と注入耳でMR I 内耳造影所見が全く異なり、マウスでも鼓室内ガドリニウムが内耳に移行することが捉えられた。

ペンドリンノックアウトマウスでは、コントロールマウスと比べて内リンパのスペースが大きかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外来系臨床医学、耳鼻咽喉科学

キーワード：内リンパ水腫、ペンドリン、ノックアウトマウス、ガドリニウム, MRI

1. 研究開始当初の背景

内リンパ水腫のMR Iによる画像化がヒトでも可能であることを、我々は2007年3月に発表した(Laryngoscope, 2007)。本研究(2007年度と2008年度)は、動物において内リンパ水腫の画像化を試み、動物とヒトでどのように異なるか検討し、より良

い内外リンパ腔画像を描出しようとした。

2. 研究の目的

内リンパと外リンパは、成分が大きく異なるにもかかわらず、内外リンパを区別して描出することは困難であった。死後、側頭骨病理でメニエール病では、内リンパの体積が増大

する内リンパ水腫があることが報告されてきたが、生きている段階で内リンパ水腫があるかどうか形態的に評価することができれば、メニエール病など内耳疾患の診断や病態の解明に大きな進歩である。本研究では、動物の内耳MRIを撮影し、臨床例と比較検討しようとした。

3. 研究の方法

(1)神戸にある4.7テスラ動物用MRI装置を用いて、マウス内耳のMRIを撮影した。マウス用ヘッドコイルを使いTR/TE=300/15ms FOV=4x2cm, Matrix 256x128, Slice Thickness=0.6mm(gap 0.6mm)とした。コントロールマウス3匹4耳、ペンドリンノックアウトマウス1匹2耳において、顕微鏡下に鼓膜経由で鼓室内にガドリニウム造影剤(オムニスキャン)を注入し6時間後にMRIを撮った。

(2)メニエール病や突発性難聴患者に鼓室内にガドリニウム造影剤(オムニスキャンまたはマグネビスト)を注入し24時間後に3テスラMRIを撮った。またガドリニウム造影剤(プロハンス)を静脈内に投与し4時間後に同様MRIを撮った。これらは、倫理委員会の許可のもとに行った。

4. 研究成果

(1)ガドリニウム非注入耳と注入耳でMRI内耳造影所見が全く異なり、マウスでも鼓室内ガドリニウムが内耳に移行することが捉えられた。ガドリニウムは、外リンパに入っていくが内リンパには入っていかず、内外リンパのコントラストから内リンパ水腫を評価できる。ペンドリンノックアウトマウスでは、コントロールマウスと比べて内リンパのスペースが大きかった。ただ、マウスMRI画像は臨床例より画像の質が悪かった。臨床例は3テスラ、今回の動物用MRIは、4.7テスラであったが、動物用ではT1での検討であり、3D-FLAIRなど、微量のタンパクやガドリニウムの描出に有利な方法がとれなかったことが内外リンパの描出に不利であったと考えられた。

なお、ヨード欠損食を食していたマウスはコントロールダイエットのマウスに比べ、甲状腺が腫大していた。

(2)臨床例では、ガドリニウム鼓室内投与後のMRIで、内外リンパの描出ができ、内リ

ンパ水腫その程度分類も可能になった。この程度分類は、T1ではなく3D-FLAIR 3D-real IR MRIが貢献した。ガドリニウムを鼓室内注入でなく静注して内リンパ水腫が評価できればさらなる臨床応用が期待できる。今回、ガドテリドールを通常量の2倍(転移性脳腫瘍の描出では保険で認められている量)を静注し4時間後に3D-FLAIR MRIを撮ることにより内リンパ水腫の評価が可能になることがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

①Sone M, Mizuno T, Naganawa S, Nakashima T: Imaging analysis in cases with inflammation-induced sensorineural hearing loss.

(査読有) Acta Otolaryngol 129: 239-243, 2009

②Otake H, Yamamoto H, Teranishi M, Sone M, Nakashima T:

Cochlear blood flow during occlusion and reperfusion of the anterior inferior cerebellar artery - effect of topical application of dexamethasone to the round window.

(査読有) Acta Otolaryngol 129:127-131, 2009

③Mizuno T, Sugiura M, Kimura H, Ando Y, Sone M, Nishiyama Y, Nakashima T: Detection of cytomegalovirus DNA in preserved umbilical cords from patients with sensorineural hearing loss.

(査読有) Eur Arch Otorhinolaryngol 266:351-355, 2009

④Naganawa S, Satake H, Iwano S, Sone M, Nakashima T:

Communication between cochlear perilymph and cerebrospinal fluid through the cochlear modiolus visualized after intratympanic administration of Gd-DTPA.

(査読有) Radiat Med 26: 597-602, 2008

⑤Sone M, Kato T, Nakashima T:

A woman with biliary reflux into her middle ear.

(査読有) Otolaryngol Head Neck Surg 139: 600-601, 2008

⑥Naganawa S, Satake H, Iwano S, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T:
Imaging endolymphatic hydrops at 3 tesla using 3D-FLAIR with intratympanic Gd-DTPA administration.
(査読有)Magn Reson Med Sci 7:85-91, 2008

⑦ Yoshida T, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakata S, Nakashima T:
Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss.
(査読有) Laryngoscope 118:1433-1437, 2008

⑧ Naganawa S, Satake H, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T:
Separate visualization of endolymphatic space, perilymphatic space and bone by a single pulse sequence; 3D-inversion recovery imaging utilizing real reconstruction after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 Tesla.
(査読有) Eur Radiol 18: 920-924, 2008

⑨Kobayashi M, Sone M, Umemura M, Nabeshima T, Nakashima T, Hellstrom S:
Comparisons of cochleotoxicity among three gentamicin compounds following intratympanic application.
(査読有) Acta Otolaryngol 128:245-249, 2008

⑩ Naganawa S, Sugiura M, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T:
Imaging of endolymphatic and perilymphatic fluid at 3T after intratympanic administration of gadolinium-diethylene-triamine pentaacetic acid.
(査読有) AJNR Am J Neuroradiol 29: 724-726, 2008

⑪Sugiura M, Naganawa S, Ishida IM, Teranishi M, Nakata S, Yoshida T, Nakashima T:
Vestibular aqueduct in sudden sensorineural hearing loss.
(査読有) J Laryngol Otol 122:887-892, 2008

⑫Sugiura M, Naganawa S, Sone M, Yoshida T, Nakashima T:
Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in a patient with cochlear otosclerosis.
(査読有) Auris Nasus Larynx 35: 269-272, 2008

⑬ Ishida IM, Sugiura M, Teranishi M, Katayama N, Nakashima T:
Otoacoustic emissions, ear fullness and tinnitus in the recovery course of sudden deafness. (査読有) Auris Nasus Larynx 35: 41-46, 2008

⑭ Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, Tominaga M, Nakashima T:
Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan.
(査読有) Acta Otolaryngol 127: 1259-1265, 2007

⑮ Ishida IM, Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Nakashima T:
cochlear modiulus and lateral semicircular canal in sudden deafness.
(査読有) Acta Otolaryngol 127: 1157-1161, 2007

⑯Sone M, Mizuno T, Sugiura M, Naganawa S, Nakashima T:
Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging investigation of inner ear disturbances in cases of middle ear cholesteatoma with labyrinthine fistula.
(査読有) Otol Neurotol 28: 1029-1-33, 2007

⑰Sato E, Sugiura M, Naganawa S, Yoshino T, Mizuno T, Otake H, Ishida IM, Nakashima T:
Effect of enlarged endolymphatic duct on bone conduction threshold.
(査読有) Acta Otolaryngol Oct 4:1-5 (Epub ahead of print) 2007

⑱Sone M, Mizuno T, Nakashima T, Takimoto I:
Middle ear schwannoma extending from the cerebellopontine angle in a patient with neurofibromatosis type 2.
(査読有) Otolaryngol Head Neck Surg 137: 511-512, 2007

⑲Sugiura M, Naganawa S, Nakata S, Kojima S, Nakashima T:
3D-FLAIR MR findings in a patient with Ramsay Hunt syndrome.
(査読有) Acta Otolaryngol 127: 547-549, 2007

⑳Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Yagi E, Niwa Y, Nakashima T:
Prediction of gastroesophageal reflux in otitis media with effusion in adults.
(査読有)Acta Otolaryngol 127: 470-473, 2007

〔学会発表〕(計 30 件)

① 片山直美:
内リンパ水腫と前庭誘発筋原電位の関係: 第 136 回東海地方部会連合講演会
平成 21 年 3 月 8 日 岐阜

②Nakata S, Teranishi M, Katayama N, Yoshida T, Hayashi H, Otake H, Sone M, Nakashima T:
3D-Computer model of endolymphatic and perilymphatic spaces.
Annual Mid Winter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology.
Feb. 14-19, 2009
Baltimore, Maryland, USA

③寺西正明:
パネルディスカッション: 名古屋大学におけるめまいの診断と治療。耳鼻咽喉科の立場から 第 35 回東海めまい平衡障害研究会
平成 20 年 12 月 20 日 名古屋

④Nakashima, Tsutomu:
Clinical significance of endolymphatic imaging after intratympanic gadolinium injection:
2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑤Yoshida, Tadao:
Intratympanic injection of dexamethasone for treatment of tinnitus in patients with sudden sensorineural hearing loss 2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑥Sone ,Michihiko:
Case study of the week 2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑦Yamamoto ,Masako:
Relationship between degree of hydrops and electrocochlegraphy. 2008 Nagoya Symposium

on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑧Katayama,Naomi:
Relationship between degree of hydrops and VEMP 2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑨Tagaya ,Mitsuhiko:
Endolymphatic imaging after intravenous gadolinium injection 2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑩Teranishi ,Masaaki:
3D-computer model of endolymphatic hydrops from temporal bone specimens 2008 Nagoya Symposium on Endolymphatic and Perilymphatic Imaging for Management of Inner Ear Diseases:
Nov.19-20, 2008 , Nagoya

⑪大竹宏直:
ムンプス難聴の 3D-FLAIR MRI 画像診断:
第 18 回日本耳科学会
平成 20 年 10 月 18 日 神戸

⑫吉田忠雄: 突発性難聴におけるステロイド鼓室内注入の評価:
第 18 回日本耳科学会 平成 20 年 10 月 16 日 神戸

⑬吉岡真弓:
鼓室内に投与した薬物の内耳への移行:
第 18 回日本耳科学会
平成 20 年 10 月 16 日 神戸

⑭山本磨早子:
内リンパ水腫の画像所見と蝸電図:
第 53 回日本聴覚医学会 平成 20 年 10 月 2 日

⑮山本磨早子:
蝸牛内リンパ水腫の MRI 所見と蝸電図検査結果との比較・検討:
第 134 回東海地方部会連合講演会
平成 20 年 9 月 28 日 名古屋

⑩寺西正明：

耳鼻咽喉科からみためまいの取り扱い：
名古屋市西区学術講演会
平成20年9月26日 名古屋

⑪Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Sone M, Nakata S, Sugiura M, Katayama N, Yoshida T, Kasai S, Yoshioka M, Yamamoto M:
Endolymphatic imaging in patients with inner ear diseases.
45th Inner Ear Biology Workshop.
Sep.21-24, 2008 Ferrara, Italy

⑫Teranishi M, Yoshida T, Katayama N, Hayashi H, Otake H, Nakata S, Sone M, Nakashima T:
3D-Computer model of endolymphatic hydrops
45th Inner Ear Biology Workshop.Sep.21-24, 2008 Ferrara, Italy

⑬杉浦 真：

メニエール病に対する鼓室内ゲンタマイシン注入療法による聴力レベルへの影響
第17回愛知県：難聴耳鳴に関する懇話会
平成20年4月19日 名古屋

⑭吉田忠雄：

メニエール病側頭骨病標理本における三次元モデルを用いたコンピュータ解析：
第132回東海地方部会連合講演会
平成20年3月2日 津

⑮片山直美：MRIによる内リンパ水腫の評価からみたメニエール病に対する鼓室内ゲンタマイシン注入療法の効果の検討：
第131回東海地方部会連合講演会
平成19年12月9日 名古屋

⑯水野照和：内耳に波及した炎症に伴う急性感音難聴の病態：
第131回東海地方部会連合講演会
平成19年12月9日 名古屋

⑰Teranishi M, Hayashi H, Sugiura M, Katayama N, Nakata S, Sone M, Naganawa S, Nakashima T:
Visualization of endolymphatic hydrops in patients with inner ear diseases.
9th Japan-Taiwan conference in otorhinolaryngology, head and neck surgery
Nov. 9-10, 2007 Sendai, Japan

⑱Nakashima T, Teranishi M, Sugiura M, Sone M, Hayashi H, Naganawa S:
Endolymphatic and perilymphatic space imaging in patients with inner ear diseases
26th Politzer Society Meeting
Oct. 13-16, 2007 Cleveland, Ohio, USA

⑲Teranishi M, Yoshida T, Hayashi H, Iwata T, Katayama N, Nakata S, Nakashima T:
Intratympanic steroid application for idiopathic sudden sensorineural hearing loss as a salvage treatment.
26th Politzer Society Meeting
Oct. 13-16, 2007 Cleveland, Ohio, USA

⑳Sone M, Mizuno T, Hayashi H, Nakashima T:
Evaluation based on breakdown of blood-labyrinth Barrier.
American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation – Annual Meeting.
2007 Sep. 15-19, 2007 Washington, DC, USA

㉑Ieda IM, Sugiura M, Teranishi M, Katayama N, Nakashima T:
Otoacoustic emissions, ear fullness and tinnitus in the recovery course of sudden hearing loss.
XX Biennial Symposium of the International Evoked Response Audiometry Study Group
June 10-14, 2007 Bled, Slovenia

㉒寺西正明：

急性低音型感音難聴の難治例における内リンパ腔の画像評価：第52回日本聴覚医学会
平成19年10月4日 名古屋

㉓寺西正明：内リンパ水腫の画像診断：
第130回東海地方部会連合講演会
平成19年9月9日 豊明

㉔吉田忠雄：3D-FLAIR MRIによる突発性難聴の内耳病態評価：
第129回東海地方部会連合講演会
平成19年6月17日 岐阜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 務 (NAKASHIMA TSUTOMU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30180277

(2) 研究分担者

曾根 三千彦 (SONE MICHIIHIKO)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30273238

寺西 正明 (TERANISHI MASA AKI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20335037