

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22390233

研究課題名（和文）

メニエール病診療に革新的進歩をもたらす先端磁気共鳴画像診断法の開発と確立

研究課題名（英文）

Development and establishment of the novel method for the objective diagnosis of Meniere's disease using advanced MRI techniques

研究代表者

長縄 慎二 (NAGANAWA SHINJI)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50242863

研究成果の概要（和文）：

メニエール病の客観診断法の低侵襲化と高精度化を図るため、以下のような研究を行い、下記の成果を上げた。新型コイルは、商用最コイルよりも約2倍の信号雑音比を確保できた。造影剤投与タイミングは、3.5-4.5時間が最適と思われた。画像撮像法では、内リンパ陽性像 PEI の開発に成功した。画像処理法では、外リンパ陽性像 PPI との差分により、一枚の画像で内リンパ、外リンパ、骨、空気を分離できる HYDROPS 像 を開発した。さらに T2 強調を PPI から差分する HYDROPS2 像 などの開発にも成功し、内リンパを半定量化することに成功した。

研究成果の概要（英文）：

To develop less invasive and robust objective diagnostic method for Meniere's disease, we developed various methods as follows; custom built dedicated four channel coil which has 2 times SNR compared to commercial coil. Optimal timing of imaging after iv-Gd was 3.5h-4.5h. We developed positive endolymph image (PEI). For the image processing, we developed a method to separately visualize bone, endolymph and perilymph on a single image. We subtract PEI from PPI, resulting in the HYDROPS image. We also developed HYDROPS2 image etc by the subtraction of T2 from PPI. Additionally, we succeeded the semi-quantification of endolymph size by iv-Gd.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2012年度	3,000,000	900,000	3,900,000
総計	11,100,000	3,330,000	14,430,000

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：核磁気共鳴画像 (MRI)

キーワード：磁気共鳴医学、耳科学、高磁場、造影剤、メニエール病

1. 研究開始当初の背景

メニエール病はめまい発作を症候の主体とする良性疾患である。ところが現実には、非常に多くの人々の社会的生活を奪う反面、決定的な治療法がまだない難病である。本疾患の診断は症状、病歴などの主観的な診断が主体

で、客観的診断法はなく、他のめまいを来す疾患との鑑別も不十分である。そのため、病態生理解明が十分に進まず、治療効果判定も主観的で EBM (evidence based medicine) の導入にはほど遠い状況にあり治療法の開発も遅れている。

歴史的には、フランス人医師メニエールが本疾患を発見し、約 140 年、大阪大耳鼻科教授の山川が剖検によりメニエール病の本態が内リンパ水腫であることを示して、約 70 年が経過した。

2007 年、ようやく我々が世界ではじめてメニエール病患者における内リンパ水腫を鼓室内 Gd-DTPA 注入後の MRI で画像化することに成功し客観的診断への道が開けた。その後も、次々に描出法のブラッシュアップを独創的に図りつつ、100 例以上の経験を積んだ。さらに鼓室内 Gd-DTPA 注入は現在の耳鼻科先端治療である鼓室内薬剤注入療法後の薬剤分布予想も可能で、将来の内耳再生療法における役割も期待されている。

しかし、多くの耳鼻科医からはメニエール病に EBM を導入するため、MR による内リンパ水腫の高精度体積定量化、本法の広範な普及にむけた簡便化を強く期待されている。

2. 研究の目的

(1) メニエール病診療に客観的指標を導入するため、内リンパ水腫程度の評価に独自の MRI 技術開発によって高精度な定量性を確保しつつ撮像法の侵襲性を低下させること。

(2) 得られた結果と従来までの診断法との相関をみて方法の妥当性を証明すること。

3. 研究の方法

MRI 受信コイルの改良と開発による最適化を図るため、独自の設計で新型コイルを作成し、その有用性を証明する。

造影剤静脈注射投与後の撮影タイミングの最適化を図る。

画像撮像法、画像処理法の最適化を図る。

画像解析、測定法の最適化を図る。

上記の開発を進めると共に臨床例で評価を行い、方法の確立へとつなげる。

4. 研究成果

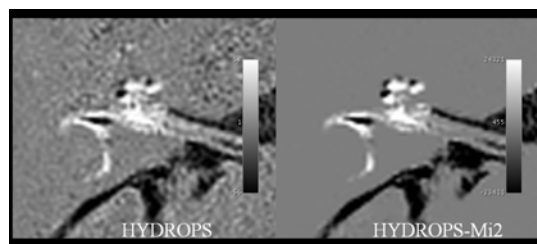
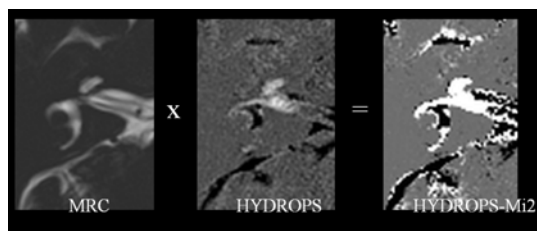
4チャンネル新型受信コイルは、商用最新の 32ch コイルよりも内耳領域で 1.5 から 2 倍の信号雑音比を確保できた。しかし、セットアップに熟練を要し、さらなる改善が必要

と考えられた。

造影剤投与のタイミングについては、4 時間以降が最適と思われ、4.5 時間でも劣化はなかった。6.5 時間経過すると造影剤濃度が低下し始める。ただし 3.5 時間でも水腫診断の能力には遜色はない。

画像撮像法では、反転時間の調整により、造影剤の分布した外リンパの信号を低下させた内リンパ陽性像 PEI (positive endolymph image) の開発に成功した。

画像処理法では、外リンパ陽性像 PPI (positive endolymph image) との差分により、一枚の画像で内リンパ、外リンパ、骨、空気を分離できる HYDROPS 像を開発した。こ



れは世界初の快挙である。さらに T2 強調を PPI から差分する HYDROPS2 像の開発にも成功した。これらはそれぞれ論文化している。つづいて、HYDROPS 像の信号雑音比を向上されるためこの画像に T2 強調像を掛け合わせることを発想し (HYDROPS-Mi2 像)、その評価をおこなった。

200 倍という信号雑音比を達成した。この成功により、3 次元再構成像の作成も可能となり、ついに内リンパの割合を半定量化することに成功した。現在はこれを臨床例において、観察者間でのばらつきが小さいことを証明するために実験が終了し、論文を作成している。



また HYDROPS2 像に T2 強調像を掛け合わせることを行い、HYDROPS2-Mi2 像を作成し、その有用性も検討している。

副次的には、この検討の間に、ガドリニウム造影剤静注 4 時間後の Heavy T2w FLAIR で、脳脊髄液や前眼房液などに造影剤が移行することを発見し、それらについても経時的変化について、論文報告した。

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 42 件)

- ① Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of Endolymphatic and Perilymphatic Fluid after Intravenous Administration of Single-dose Gadodiamide. *Magn Reson Med Sci*.2012;11(2):145-50. 査読有
- ② Kato K, Yoshida T, Teranishi M, Sano R, Otake H, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Peak width in multifrequency tympanometry and endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol*.2012 Aug;33(6):912-5.査読有
- ③ Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops in Ménière's disease after single-dose intravenous gadolinium-based contrast medium: timing of optimal enhancement. *Magn Reson Med Sci*.2012;11(1):43-51. 査読有
- ④ Sone M, Yoshida T, Naganawa S, Otake H, Kato K, Sano R, Teranishi M, Nakashima T. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluation of cholesteatoma with labyrinthine fistulae. *Laryngoscope*. 2012 May;122(5):1121-5.査読有
- ⑤ Sone M, Katayama N, Naganawa S, Yoshida T, Teranishi M, Nakashima T. Audiological signs in pediatric cases with dehiscence of the bony labyrinth caused by a high jugular bulb. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2012 Mar;76(3):447-51.査読有
- ⑥ Sano R, Teranishi M, Yamazaki M, Isoda H, Naganawa S, Yoshida T, Suzuki H, Nakashima T. Contrast enhancement of the inner ear in magnetic resonance images taken at 10 minutes or 4 hours after intravenous gadolinium injection. *Acta Otolaryngol*.2012 Mar;132(3):241-6. 査読有
- ⑦ Yamazaki M, Naganawa S, Tagaya M, Kawai H, Nakashima T. Comparison of contrast effect on the cochlear perilymph after intratympanic and intravenous gadolinium injection. *AJNR Am J Neuroradiol*.2012 Apr;33(4):773-8.査読有
- ⑧ Nakashima T, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Terasaki H, Kondo M, Yasuma T, Wakabayashi T, Nagatani T, Naganawa S. A perspective from magnetic resonance imaging findings of the inner ear: Relationships among cerebrospinal, ocular and inner ear fluids. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Aug;39(4):345-55.査読有
- ⑨ Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Sone M, Nakashima T, Isoda H. Anatomical details of the brainstem and cranial nerves visualized by high resolution readout-segmented multi-shot echo-planar diffusion-weighted images using unidirectional MPG at 3T. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(4):269-75.査読有
- ⑩ Kato M, Teranishi M, Katayama N, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Association between endolymphatic hydrops as revealed by magnetic resonance imaging and caloric response. *Otol Neurotol*. 2011 Dec;32(9):1480-5.査読有
- ⑪ Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Contrast enhancement of the anterior eye segment and subarachnoid space: detection in the normal state by heavily T2-weighted 3D FLAIR. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(3):193-9.査読有
- ⑫ Suzuki H, Teranishi M, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. Contrast enhancement of the inner ear after intravenous administration of a standard or double dose of gadolinium contrast agents. *Acta Otolaryngol*. 2011 Oct;131(10):1025-31 査読有
- ⑬ Naganawa S, Sone M, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops after intratympanic injection of Gd-DTPA: comparison of 2D and 3D real inversion recovery imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(2):101-6.査読有
- ⑭ Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura

- K, Sone M, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops in Ménière's disease with single-dose intravenous gadolinium-based contrast media using heavily T(2)-weighted 3D-FLAIR. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(4):237-42. 査読有
- ⑮ Naganawa S, Ishihara S, Satake H, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Simultaneous three-dimensional visualization of the intra-parotid facial nerve and parotid duct using a three-dimensional reversed FISP sequence with diffusion weighting. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(3):153-8. 査読有
- ⑯ Pyykkö I, Zou J, Poe D, Nakashima T, Naganawa S. Magnetic resonance imaging of the inner ear in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct; 43(5):1059-80. 査読有
- ⑰ Naganawa S, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Increased sensitivity to low concentration gadolinium contrast by optimized heavily T2-weighted 3D-FLAIR to visualize endolymphatic space. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(2):73-80. 査読有
- ⑱ Naganawa S, Ishihara S, Iwano S, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Estimation of gadolinium-induced T1-shortening with measurement of simple signal intensity ratio between the cochlea and brain parenchyma on 3D-FLAIR: correlation with T1 measurement by T1 scout sequence. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(1):17-22. 査読有
- ⑲ Sone M, Naganawa S, Teranishi M, Nakata S, Katayama N, Nakashima T. Changes in endolymphatic hydrops in a patient with Meniere's disease observed using magnetic resonance imaging. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Apr;37(2):220-2. 査読有
- ⑳ Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Tagaya M, Otake H, Kato K, Iwata T, Nishio N. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2010 Mar;130(3):338-43. 査読有
- [学会発表] (計 21 件)
- ① Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T. Clinically applicable objective diagnosis of Meniere's disease by MR: How "to do" it. *European Congress of Radiology 2013*. 2013/3/6-12 Wien, Congress Venue
- ② Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T. Objective Diagnosis of Meniere's Disease by Clinically Applicable MRI Method: How "to Do" It. *Radiological Society of North America 2012* 2012/11/25-30 US, McCormick Place
- ③ 長縄慎二, 山崎雅弘, 川井 恒, 卜蔵公紀, 櫻井康雄, 曾根三千彦, 中島 務 等倍量静注 Gd によるメニエール病の内リンパ水腫描出; 外リンパ陽性画像から T2 強調画像の差分の有用性
第 40 回日本磁気共鳴医学会大会
2012/9/06-08 国立京都国際会館
- ④ Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T. Estimation of perilymph enhancement after intratympanic administration of Gd-DTPA by fast T1-mapping with dual flip angle 3D-spoiled gradient echo sequence.
The 20th annual meeting and exhibition international Society of magnetic resonance in medicine
2012/5/5-11 Australia, Melbourne Convention & Exhibition Centre
- ⑤ 長縄慎二, 山崎 雅弘, 川井 恒, 中島 務 Fast T1-mapping 用 3D-GRE シークエンスによる鼓室内 Gd 投与後の造影効果推定
第 71 回日本医学放射線学会総会
2012/04/12-15 パシフィコ横浜
- ⑥ Naganawa S. MR imaging of Meniere's disease; Objective diagnosis of endolymphatic hydrops by iv-Gd
17th KSMRM
2012/3/30-4/1 Korean, Incheon Hyatt Regency Hotel
- ⑦ Yamazaki M, Naganawa S, Kawai H, Nakashima T. Distribution of gadolinium contrast agent in cochlear perilymph: Comparison of intratympanic and intravenous gadolinium injection. *Radiological Society of North America 2012* 2011/11/27-12/2 US, McCormick Place
- ⑧ 山崎雅弘, 長縄慎二, 川井恒, 中島務 ガドリニウム造影剤鼓室内投与 24 時間後と静脈内投与 4 時間後での蝸牛基底回転と上位回転造影効果の検討
第 39 回日本磁気共鳴学会大会
2011/9/29-10/1 リーガロイヤルホテル小倉
- ⑨ 中道玲瑛, 山崎雅弘, 川井恒, 長縄慎二 3T MRI で CISS を用いて撮像した蝸牛神経および顔面神経の正常径
第 39 回日本磁気共鳴学会大会
2011/9/29-10/1 リーガロイヤルホテル小倉
- ⑩ 長縄慎二, 山崎雅弘, 川井恒, 中島務 等倍量ガドリニウム造影剤静注による内リンパ水腫検出の至適待ち時間の検討; 3.5, 4.0, 4.5 時間の比較
第 39 回日本磁気共鳴学会大会
2011/9/29-10/1 リーガロイヤルホテル小倉
- ⑪ 長縄慎二, 中島 務, 川井 恒, 山崎雅弘 一般臨床における静注 Gd 造影によるメニエール病診断; いま放射線科医が知っておくべきこと
第 70 回日本医学放射線学会総会
2011/05/9-20 web 開催

- ⑫ Naganawa S, Kawai H, Yamazaki M.
Anatomical details in brainstem and cisterns revealed by RESOLVE with unidirectional MPG; comparison with single-shot EPI diffusion weighted image.
The 19th annual meeting of international society of magnetic resonance in medicine
2011/5/7-13 Canada, Montreal Science Center
- ⑬ Naganawa S, Nakashima T, Kawai H.
Diagnostic MR Imaging of Meniere's Disease by Intravenous Gd-DTPA in Routine Clinical Setting: What Radiologists Should Know about the Disease, Procedure, Anatomy, and Abnormal Findings.
Radiological Society of North America 2010
2010/11/28-12/3 US, McCormick Place
- ⑭ Yamazaki M, Naganawa S, Tagaya M, Nakashima T. Contrast Effect of the Cochlear Perilymph on 3D-FLAIR after Two Different Gadolinium Contrast Agent Administration Techniques at 3 Tesla: Comparison of Intratympanic and Intravenous Gadolinium Injection.
Radiological Society of North America 2010
2010/11/28-12/3 US, McCormick Place
- ⑮ Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Teranishi M. Image Evaluation of Endolymphatic Space in Patients with Meniere's Disease.
Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders
2010/11/14-17 国立京都国際会館
- ⑯ 長縄慎二、川井恒、中島務
メニエール病患者での静注ガドリニウム造影による内リンパ水腫の描出
第69回日本医学放射線学会総会
2010/04/08-11 パシフィコ横浜

[図書] (計2件)

- ① 長縄慎二 中外医学社、中内耳-CT・MRI解剖アトラス、2012、200
- ② 長縄慎二 メディカル・サイエンス・インターナショナル、2012、146-186

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/noutokoko/ro/introduction/introduction10.html>

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/rad/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長縄 慎二 (NAGANAWA SHINJI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50242863

(2) 研究分担者

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
二橋 尚志 (NIHASHI TAKASHI)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：50464144

(3) 連携研究者

なし