

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861548

研究課題名(和文)内リンパ水腫の症状出現様式に関する実験的臨床的解析

研究課題名(英文) Experimentally and clinically analysis of the symptoms with endolymphatic hydrops

## 研究代表者

吉田 忠雄 (Yoshida, Tadao)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90567017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：内耳の内リンパ水腫画像評価についてメニエール病とコントロール群を比較した研究はこれまでになく初めての成果である。この研究では内耳前庭の内リンパ水腫は症状のあるメニエール病確実例の有用なマーカーであることが明らかとなった。コントロール群では前庭内リンパ水腫は非常に少なかった。また、蝸牛の内リンパ水腫はよりコントロール群でも頻度は低い認められた。ほとんどは両側対称性で蝸牛の頂回転に認められた。蝸牛の内リンパ水腫は聴力のより悪い例で大きくメニエール病の進行例の指標として役に立つ可能性があると考えられる。メニエール病の予防、早期治療介入において前庭の内リンパ水腫が役に立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This is the first investigation comparing EH in the inner ear between patients with MD and controls. This study showed that EH in the vestibule is a useful indicator of symptomatic definite MD, as EH in the vestibule was rare in the control population. Using our criteria, EH in the cochlea was common in the control patients. Most EH in the cochlea was bilateral, symmetric, and confirmed at the apical turn. The presence of EH in the cochlea may be a useful evaluation criterion along with hearing in MD because the EH in the cochlea was larger in advanced cases of hearing loss in MD patients. In our study, the presence of EH in the vestibule was a useful marker of symptomatic definite MD. EH in the apex of the cochlea was common in the control population, as shown in histopathological studies. The degree of EH in the cochlea was correlated with the hearing level and the progression of MD.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：内リンパ水腫 メニエール病 内リンパ水腫モデルマウス

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 内耳 MRI による内リンパ水腫の描出

MRI を用いた内耳画像診断は近年、脚光を浴びている研究の1つである。ガドリニウム造影剤の鼓室内投与で蝸牛の外リンパへ造影剤が拡散することにより、MRI 画像で内外リンパの識別が可能である。その後、造影剤を通常の2倍量静注することにより内リンパ水腫の画像化が可能となり、最近ではMRI プロトコルの改良により通常量の造影剤でも鼓室内注入法と遜色なく内リンパ水腫の画像化が可能となり、より侵襲の少ない方法での撮影が行われている。

### (2) メニエール病と内リンパ水腫

メニエール病の患者では過去の研究により側頭骨病理にて蝸牛に内リンパ水腫を認めたとの報告から内リンパ水腫が主な病態として知られている。しかし、内リンパ水腫がどのように形成され、メニエール病の発作は内リンパ水腫がどのように作用しているか未だ不明である。元来蝸牛内リンパ水腫は蝸電図 SP/AP 比の増大、前庭内リンパ水腫は VEMP の消失として捉えられてきた。MRI による内リンパ水腫の画像化でこれらの生理検査との関連が明らかになった。さらに、主に半規管の機能を反映するとされるカロリックテストと内リンパ水腫の関連はないことも示された。このように、MRI による内リンパ水腫の描出により、メニエール病の生理検査と内リンパ水腫の関係が徐々に明らかになってきた。しかし、内リンパ水腫はメニエール病の健側耳にもしばしば見られ、メニエール病とは診断されない周辺疾患である耳鳴りのみの症例やめまい、難聴の症例にも存在が確認されている。側頭骨病理でもメニエール病周辺疾患での内リンパ水腫は同様に確認されている。

### (3) 内リンパ水腫モデル動物を用いた内耳構造の3Dモデル作成

ペンドレッド症候群のモデルマウスである Slc26a4-null mutant mouse は内リンパ水腫を先天的に有しており内リンパ水腫のモデルマウスとしても知られる。内耳の断面を得るのは容易であるが内耳構造を立体的、視覚的に把握することは困難である。新しい技術であるマイクロ CT を用いて微細な内耳スライス画像を取得し、立体画像を再構成することで内耳構造の3Dモデリングや内リンパ水腫の体積をノーマルマウスと比較することも可能となる。将来的には内リンパ水腫の形成過程を立体視できる可能性のある技術と考える。

## 2. 研究の目的

本研究はメニエール病の早期診断や予防を可能にするために健常群と疾患群について内リンパ水腫の保有率や症状との関連につき比較対照を行う。また内リンパ水腫モデル動物を利用し内リンパ水腫形成のメカニズムを解析する。メニエール病は症状の増悪、軽快を繰り返す慢性疾患でありその早期診

断と予防は大変重要な意義がある。メニエール病およびその周辺疾患は症状の出現形式が様々であり、コントロールとの比較を用いてMRIによる内リンパ水腫評価と蝸牛前庭症状の出方との関連を検討する。また、内リンパ水腫モデルマウスの内耳標本を3Dモデル化し解析を行う。

## 3. 研究の方法

本研究計画では健常コントロール例とメニエール病に関連する様々な病態の症例に対し内耳 MR 画像撮影を行う。また、疾患群では詳細な病歴、臨床所見、臨床検査データの解析を行う。現在までに様々な内耳疾患や蝸牛前庭症状をもつ症例のMRI所見の蓄積があり報告を行ってきたが、今回健常者のデータと内リンパ水腫の有無や大きさ、その他内耳所見の比較検討を行い、統計学的解析によって内リンパ水腫と蝸牛前庭症状の出方に関する評価を行う。

また、難聴と前庭障害の症状を持つ内リンパ水腫モデルマウスを用いて内リンパ水腫の立体的な構造を把握する。モデルマウスより摘出した内耳標本を物理的にスライスすることなくマイクロ CT を用いて画像化し、さらにコンピュータ解析を行い内耳の内リンパ水腫の3D画像化を行う。

## 4. 研究成果

### (1) メニエール病と内リンパ水腫

302例のメニエール病症例、21例の健常コントロールについて内耳の内リンパ水腫評価を行った。メニエール病は American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) criteria in 1995 を用いて possible, probable, definite に程度分類を行いグループ別に検討した。平均年齢は53.1歳、男性126例、女性176例であった。健常コントロールとして耳の症状を有しない他の耳鼻咽喉科疾患で造影MRI検査が必要な症例を選択した。男性12例、女性9例で平均年齢は56.1歳であった。コントロール群では耳鼻咽喉科疾患でMRIを通常通り撮影した4時間後に内耳MRIを撮影した。

MRIは3テスラMRI(Magnetom Verio; Siemens, Erlangen, Germany)、32チャンネルコイルで造影剤(Omniscan; GE Healthcare)静注4時間後に内耳を撮影した。撮像方法は Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR)、Heavily T2-weighted 3D-FLAIR MRI、A hybrid of the reversed image of a positive endolymph signal and the native image of a positive perilymph signal (HYDROPS)を用いて蝸牛、前庭の内リンパ水腫を定性的に評価した。評価の方法は表1に示す。

	前庭内リンパ腔の内 外リンパ腔に対する 面積比	蝸牛
水腫無	3分の1まで	ライスネル膜伸展なし
水腫軽度	2分の1まで	蝸牛管面積 前庭階面積
水腫高度	2分の1超	蝸牛管面積 前庭階面積

MRI による内リンパ水腫の画像診断  
Equilibrium Res, vol. 70(3), 197-203, 2011

表 2 に各群の詳細を示す。

	Definite MD	Probable MD	Possible MD	Control	<i>p</i>
年齢	52.7	54.6	53.1	56.1	
男女比	54 : 49	11 : 15	61 : 112	12 : 9	<0.01
発症から MRI まで の日数	84.7	91.9	73.5		
聴力レベル	51.1	45.4	29.0		<0.001

Possible MD 群では女性が有意に多く、聴力レベルは有意に良好であった。その他は有意差を認めなかった。

表 3 に各群の内リンパ水腫の分布を示す。

	Definite (n=115)	Probable (n=28)	Possible (n=262)	Control (n=42)
蝸牛水腫				
著明	90 (78.9%)	14 (50.0%)	106 (41.1%)	4 (9.5%)
軽度	16 (14.0%)	9 (32.1%)	60 (23.3%)	12 (28.6%)
なし	8 (7.0%)	5 (17.9%)	92 (35.7%)	26 (61.9%)
前庭水腫				
著明	91 (80.5%)	15 (53.6%)	122 (47.3%)	0 (0%)
軽度	18 (15.9%)	9 (32.1%)	83 (32.2%)	3 (7.1%)
なし	4 (3.5%)	4 (14.3%)	53 (20.5%)	39 (92.9%)

Definite MD 群ではほぼすべての症例で内リンパ水腫を認め、内リンパ水腫の大きさも大きい傾向にあるが、Probable、Possible と病期が軽くなるにつれ内リンパ水腫の保有率も下がる傾向にあった。健常コントロールでは疾患群と比較して非常に内リンパ水腫の保有率は低いが、蝸牛には 38% 程度認められた。一方で、前庭にはほとんど認められなかった。これらの結果は内リンパ水腫を評価する上で非常に有用な情報である。蝸牛の内リンパ水腫は側頭骨病理所見においても蝸牛の頂回転には生理的に内リンパ水腫を認めると評価されており、我々のデータでも画像的に頂回転に内リンパ水腫を認めた。画像評価においても側頭骨病理所見と同様の結果が得られることが示された。また、メニエール

ル病症例の蝸牛内リンパ水腫と比較すると聴力が悪く、病期の進んだ症例では内リンパ水腫がより大きいことが分かった。蝸牛の内リンパ水腫はメニエール病の病期と比例する可能性があり、特に聴力悪化の程度と関連が強く示された。また、前庭の内リンパ水腫はコントロール症例ではほとんど存在しないことが分かった。メニエール病症例では前庭内リンパ水腫は蝸牛内リンパ水腫と同程度の割合で存在していることから症状発現との関連があることが示唆された。前庭内リンパ水腫はメニエール病かどうか判別する因子として、またメニエール病の早期発見、予防、治療介入のマーカーとして非常に役に立つ可能性があることが示された。

(2) 内リンパ水腫モデル動物を用いた内耳構造の 3D モデル

ペンドレッド症候群のモデルマウスである Slc26a4-null mutant mouse のヘテロ、ホモについて ABR の測定、 $\mu$ -CT の撮影を行った。ヘテロではコントロールと比較して ABR は正常、画像所見でもほぼ正常と同等であった。ホモでは ABR は反応なく、画像所見も正常とは異なり、蝸牛の骨壁の菲薄化、回転異常、蝸牛軸の形成不全、前庭水管の拡大が確認できた。さらに、ライスネル膜の描出が可能であり、内リンパ水腫を画像的に確認できた。

## 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 12 件)

Inagaki N, Yoshida T, Sone M, Sugimoto S, Otake H, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T.

Ossicular Anomaly and Endolymphatic Hydrops as Risk Factors for Complications after Ossiculoplasty.

Austin Journal of Radiology, 査読有 2: 1-3, 2015.

<http://austinpublishinggroup.org/radiology/fulltext/ajr-v2-id1029.php>

Mukaida T, Sone M, Yoshida T, Kato K, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T.

Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Endolymphatic Hydrops in Cases With Otosclerosis.

Otol. Neurotol. 査読有, 36: 1146-50, 2015. DOI: 10.1097/MAO.0000000000000685

Sone M, Yoshida T, Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S.

Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes.

Laryngoscope, 査読有 2015. Epub Nov 3 DOI:10.1002/lary.25747

Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Naganawa S, Nakashima T.  
Changes in endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease treated conservatively for more than 1 year. Acta Otolaryngol. 査読有, 135: 866-70, 2015.  
DOI: 10.3109/00016489.2015.1015607

Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T.  
Patient with an SLC26A4 gene mutation who had low-frequency sensorineural hearing loss and endolymphatic hydrops. J. Laryngol. Otol. 査読有, 129: 95-7, 2015.  
DOI:10.1017/S0022215114003399

Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykko I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T.  
Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Meniere's disease. J. Neurol. 査読有, 261: 2079-84, 2014.  
DOI: 10.1007/s00415-014-7458-9

Yoshida T, Teranishi M, Kato M, Otake H, Kato K, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.  
Endolymphatic hydrops in patients with tinnitus as the major symptom. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 査読有, 270: 3043-8, 2013.  
DOI: 10.1007/s00405-013-2380-9

Iida T, Teranishi M, Yoshida T, Otake H, Sone M, Kato M, Shimono M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.  
Magnetic resonance imaging of the inner ear after both intratympanic and intravenous gadolinium injections. Acta Otolaryngol. 査読有, 133: 434-8, 2013.  
DOI: 10.3109/00016489.2012.753640

Pyykko I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S.  
Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. Bmj Open, 査読有 3, 2013.  
DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001555

Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, Kato M, Sano R, Otake H, Kato K, Sone M, Ohmiya

N, Naganawa S, Nakashima T.  
Endolymphatic Hydrops Revealed by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Low-Tone Sensorineural Hearing Loss. Otol. Neurotol. 査読有, 34: 1241-6, 2013.  
DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182990e81

吉田 忠雄, 中島 務  
内リンパ水腫 メニエール病とその周辺疾患(総説)  
耳鼻咽喉科臨床、査読無、106, 861-870、2013  
http://dx.doi.org/10.5631/jibirin.106.861

吉田 忠雄, 加藤 正大、他  
一側性メニエール病におけるMRIによる両側内リンパ腔サイズの評価  
Equilibrium research、査読有、72、247-253、2013  
http://dx.doi.org/10.3757/jser.72.247

[学会発表](計 6 件)

Endolymphatic space in Meniere's and non-otological diseases  
7<sup>th</sup> International symposium on Meniere's disease and inner ear disorders  
Tadao Yoshida  
2015/10/17 ~ 10/20 Roma (Italy)

A reappraisal of Meniere's disease supported by variable latency of symptoms and MRI visualization of the endolymphatic hydrops  
7<sup>th</sup> International symposium on Meniere's disease and inner ear disorders  
Tadao Yoshida  
2015/10/17 ~ 10/20 Roma (Italy)

メニエール病と非耳疾患症例の内リンパ腔画像評価  
第25回日本耳科学会総会・学術講演会  
吉田 忠雄  
2015/10/7 ~ 10/10 長崎県長崎市 長崎ブリックホール

Endolymphatic space in Meniere's disease and non-otological diseases  
AAO-HNSF Annual meeting 2015  
Tadao Yoshida  
2015/9/27 ~ 9/30 Dallas (USA)

低音障害型感音難聴に内リンパ水腫を伴った SLC26A4 遺伝子変異症例  
第77回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会  
吉田 忠雄  
2015/6/25 ~ 6/26 静岡県浜松市 オークラアクトシティホテル浜松

耳鳴と内リンパ水腫画像評価  
愛知県難聴・耳鳴に関する懇話会  
吉田 忠雄  
2014/4/12 愛知県名古屋市 エーザイホール

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 忠雄 (YOSHIDA, Tadao)  
名古屋大学 医学部附属病院・助教  
研究者番号：90567017