原 著

当院めまいセンターにおけるメニエール病
内リンパ水腫陽性率の検討

伊藤 妙子¹⁾・乾 洋史¹⁾²⁾・塩崎 智之¹⁾・藤田 信哉¹⁾³⁾
和田 佳郎¹⁾・山中 敏彰¹⁾・北原 紵¹⁾

Incidence of endolymphatic hydrops among patients with Meniere's
disease attending the vertigo clinic of Nara Medical University

Taeko Ito¹⁾, Hiroshi Inui¹⁾²⁾, Tomoyuki Shiozaki¹⁾, Nobuya Fujita¹⁾³⁾,
Yoshiro Wada¹⁾, Toshiaki Yamanaka¹⁾, Tadashi Kitahara¹⁾

¹⁾*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nara Medical University*

²⁾*Inui ENT clinic*

³⁾*Nissay Hospital*

Objectives: Our aim was to compare the incidence of endolymphatic hydrops (EH) between patients with unilateral/bilateral Meniere's disease (MD) and controls using a glycerol test, electrocochleogram, and 3-T magnetic resonance imaging (MRI) with intravenous gadolinium.

Methods: A total of 82 patients were diagnosed as having MD: 71 with unilateral MD (uMD), and 11 with bilateral MD (bMD). We enrolled 47 healthy volunteers as controls. The patients underwent a glycerol test, an electrocochleogram, and 3-T MRI at 4 h after the intravenous injection of gadolinium (inner ear MRI).

Results & Conclusions: The incidences of cochlear and/or vestibular EH as observed using inner ear MRI were significantly higher in the affected ears of patients with MD than in the ears of healthy controls or the contralateral ears of the patients with MD. The positive glycerol test and electrocochleogram rates were also significantly higher in the affected ear than in the contralateral ear of the patients with MD. In the present study, all the tests were useful for diagnosing MD, but inner ear MRI had the highest rate of positive results among all three tests.

Key words: endolymphatic hydrops, MRI, gadolinium, asymptomatic ear, healthy controls

¹⁾ 奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科学

²⁾ いぬい耳鼻咽喉科

³⁾ 日本生命済生会付属日生病院

はじめに

めまいの原因は診療科の垣根を越えて多岐にわたるため、原因となる病態の診断や治療が困難であることは珍しくない。そこで当科では、他院で原因不明とされた、いわゆるめまい症の患者や生活指導、薬物治療に抵抗性の難治性めまい患者を対象として、1週間の検査入院を行い、客観的にめまい・平衡障害を評価し、適切な診断、治療を行うことを目指している。

1938年に大阪の山川¹⁾、ロンドンのHallpikeら²⁾は、メニエール病症例の側頭骨病理所見が内リンパ水腫であることを、ヒト剖検例から報告した。その後、蝸牛系の推定検査としてグリセロール・テストおよび蝸電図、前庭系の推定検査としてフロセミド試験が行われ、メニエール病診断の一助となってきた。そのうち、グリセロール・テストおよび蝸電図はともに、60%程度の内リンパ水腫検出率に留まった^{3)~6)}。今世紀に入り2006年にNakashima, Naganawaらは、ガドリニウムの経中耳腔投与⁷⁾⁸⁾、経静脈投与⁹⁾¹⁰⁾を用いた内耳造影MRIにより、画像的に内リンパ水腫の検出に成功した。

本研究の目的は、メニエール病診療ガイドラインにしたがってメニエール病確実例と診断した症例に各種水腫検査を施行し、その陽性率から水腫検査の有用性を検討することである。

対象と方法

1. 検査対象

平成26年7月から平成29年3月までに当科を受診し、上記検査入院に同意し、検査を施行した82症例。そのうち、メニエール病診療ガイドライン¹¹⁾にしたがって、メニエール病確実例と診断した一側メニエール病 (uMD) 71例 (71耳)、両側メニエール病 (bMD) 11例 (22耳)、計82例 (93耳) とした。内リンパ水腫推定検査とされている検査、すなわち内耳造影MRI、グリセロール・テスト、蝸電図を、この82例 (93耳) に施行し、各々の内リンパ水腫陽性率 (全症例における水腫陽性例の人数%) を算出した。まためまいの自覚がなく、外耳、中耳、内耳、頭蓋内に明らかな異常のない成人で鼻副鼻腔手術の術前検査として副鼻腔造影MRIを施行した患者47例 (94耳) に対して造影4時間後に再度MRIを施行し、コントロール群として比較検討した。本研究は奈良県立

医科大学医の倫理審査委員会の承認を得ている (承認番号: 889)。

2. 方法, 判定基準

①内耳造影MRI

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Naganawaらの報告の通りに行った¹⁰⁾。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hT2W 3D-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hT2W 3D-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。

内リンパ水腫の有無の判定は、患者の病歴、症状を知らないめまい平衡医学会認定専門会員1人 (めまい専門医) と頭頸部専門の放射線読影医 (読影医) 1人の合計2人で行った。2人の判定が異なった場合は、協議を行い判定した。判定基準はNakashimaらの報告⁷⁾に従った。蝸牛水腫の判定基準は、蝸牛軸付近の水平断を使用し、基底回転を中心に観察、蝸牛管断面積が前庭階外リンパの断面積を超えた場合に著明な内リンパ水腫を認めるとした。また、ライスネル膜の位置に推移があり、蝸牛管の拡張がみられるが、蝸牛管の断面積が前庭階外リンパの断面積を超えない場合、軽度内リンパ水腫を認めるとした。今回の蝸牛水腫の検討では、著明な内リンパ水腫、軽度内リンパ水腫の両方を陽性と定義した。

前庭水腫の判定基準は、前庭が最大面積となるスライスを中心に評価し、半規管膨大部は評価から除外した。内リンパ断面積が全前庭の1/2を超えた場合を著明な内リンパ水腫とし、内リンパ断面積が全前庭の1/3より大きく、1/2以下である場合を軽度内リンパ水腫とした。今回の前庭水腫の検討では、著明な内リンパ水腫、軽度内リンパ水腫の両方を陽性と定義した。

②グリセロール・テスト

図1 内耳造影 MRI の水腫陽性率

一侧メニエール病患側は健側、コントロールと比較して有意に水腫陽性率が高い結果となった。両側メニエール病の陽性率はコントロールより有意に高い結果となった。

50%グリセリン溶液 2.6 ml/kg を内服し、3時間後再度純音聴力検査を施行した。内服前後で2つ以上の周波数において 10 dB 以上の改善をみた症例を+、250、500、1000 Hz の3周波数で平均 5 dB、1周波数について 10 dB 以上の改善をみた症例を±と判定し、今回は+、±の症例をともに陽性とした。

③蝸電図

ボール電極を外耳道最深部の後上壁に設置し外耳道深部誘導法にて測定を行った。無水エタノールと生体信号モニタ用皮膚前処理剤（スキンピュア、日本光電工業株式会社）にて外耳道を前処理し、電気抵抗値が 20 Ω 以下になるようにした。測定器は NeuropackX 1（日本光電株式会社）を用いた。刺激音にはクリック音を用いた。判定基準には聴力正常の26例に対し蝸電図を施行した結果を用いた¹²⁾。すなわち -SP/AP の平均と標準偏差の2倍の和の値である 0.37 を基準として、-SP/AP > 0.37 となった場合に水腫の存在を疑うとし、陽性と判断した。

結 果

内耳造影 MRI に関して、コントロール（94耳）で蝸牛に造影欠損を認める症例は4耳（4.3%）で、前庭に造影欠損がみられる症例5耳（5.3%）、蝸牛または前庭のいずれかに造影欠損を認める症例は7耳（7.4%）であった。uMD 健側（71耳）で蝸牛に造影欠損がみられた、蝸牛水

図2 グリセロール・テストの陽性率

一侧メニエール病患側は健側よりも有意に陽性率が高くなった。

腫を疑う症例は8耳（11.3%）で、前庭に造影欠損がみられた、前庭水腫を疑う症例は7耳（9.9%）、蝸牛または前庭のいずれかに造影欠損を認める症例は10耳（14.1%）であった。uMD 患側（71耳）で蝸牛に造影欠損がみられた、蝸牛水腫を疑う症例は43耳（60.6%）で、前庭に造影欠損がみられた、前庭水腫を疑う症例は44耳（62.0%）、蝸牛または前庭のいずれかに造影欠損を認める症例は52耳（73.2%）であった。bMD（22耳）では蝸牛水腫を疑う症例は8耳（36.4%）で、前庭水腫を疑う症例は14耳（63.6%）、蝸牛または前庭のいずれかに造影欠損を認める症例は14耳（63.6%）であった。全症例に占める水腫陽性となった症例の割合（陽性率）は、コントロール、uMD 健側と比較すると uMD 患側、bMD は有意に高い結果となった（ $p < 0.01$, χ^2 検定）（図1）。めまい専門医と読影医で判断が異なったものは4耳（1.6%）であった。再度一緒に計測を行い協議したところ、めまい専門医が前庭水腫陽性、読影医が陰性と判断した uMD 患側2耳は陽性（前庭の軽度内リンパ水腫）に、めまい専門医が前庭水腫陽性、読影医が陰性と判断した uMD 健側1耳は陰性に、めまい専門医が蝸牛水腫陽性、読影医が陰性と判断した bMD 1耳は陰性とした。

グリセロール・テストに関しては uMD 健側では11耳（15.5%）、患側では28耳（39.4%）、bMD では7耳（31.8%）が陽性となった（図2）。uMD 患側は健側に比して有意に陽性率が高い結果であった（ $p < 0.01$, χ^2 検定）。蝸電図に関しては

図3 蝸電図の陽性率

一側メニエール病患側は健側と比較して有意に陽性率が高い結果となった。

uMD では 5 耳 (7.0%), 患側では 40 耳 (56.3%), bMD では 14 耳 (63.6%) が陽性であった(図 3)。uMD 健側と比較して, uMD 患側, bMD は陽性率が有意に高い結果であった ($p < 0.01$, χ^2 検定)。

uMD 患側で内耳造影 MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図の全てで水腫を疑う所見が得られた症例は 15 耳 (21.1%), bMD では 3 耳 (13.6%) であった。一方, uMD 患側で内耳造影 MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図のうち少なくとも一つで水腫を疑う所見を得られた症例は 60 耳 (84.5%), bMD では 14 耳 (63.6%) であり, 3 種の水腫検査を組み合わせた場合に高い陽性率をしめた。

3 種の水腫検査の関連性を検討すると, MRI において水腫を示唆する所見が蝸牛, 前庭のいずれかにあれば蝸電図が陽性となり, MRI で水腫を示唆する所見が全く見られない場合は蝸電図が陰性となる傾向がみられたが, 相関はみられなかった。

考 察

メニエール病に先行して存在する内リンパ水腫は, メニエール病の発症において大きな役割を演じていると考えられる¹³⁾。したがって, メニエール病において水腫の存在を確からしめる検査は重要であり, 施行する意義は大きい。今回は水腫検査のうち, 内耳造影 MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図を施行し, 一側メニエール病患側の各検査の陽性率は 73.2%, 39.4%, 56.3% であった。

グリセロール・テストの陽性率は一般に 50% 程度⁶⁾といわれているが, 今回の検討では 39.4% とやや低い結果であった。グリセロール・テストは水腫が存在しない場合は陰性となるため, 聴力が良好で, 水腫が可逆性で存在しないタイミングで施行されたとすれば, 陽性率がやや低く出る可能性がある。一方, グリセロール・テストはメニエール病 stage 4, 5 のように難聴が進行し不可逆となっている場合にも, 検査が困難な場合や陽性とならない可能性もある。

メニエール病の蝸電図では, -SP 振幅および -SP/AP が増大すると考えられている。一般的には, -SP/AP が 0.3~0.4 が正常上限とされており, 当科でも -SP/AP > 0.37 を陽性としている。メニエール病における蝸電図の水腫陽性率は報告によりばらつきがあり, 80% 以上との報告¹⁴⁾¹⁵⁾もあるが 50~60% とする報告^{3)~5)}が多い。今回の蝸電図の水腫陽性率は 56.3% と, 従前の報告と同様の結果となった。蝸電図は罹病期間の長さや聴力レベルの程度に影響される可能性が考えられ, 聴力が良好の症例では陽性とならない可能性が高くなる。一方, グリセロール・テストと同様, 蝸電図もメニエール病 stage 4, 5 のように難聴が進行し不可逆となっている場合にも, 検査が困難な場合や陽性とならない場合がある。

2007 年中島, 長縄らが 3 テスラ MRI を用いてガドリニウム造影剤を静脈投与することで, 内リンパ腔の描出を可能にした⁸⁾。日本では既に広く 3 テスラ MRI 装置が普及しており, 頭部撮像においてその性能を最も発揮できる 32 チャンネル頭部コイルも多くの施設で使用されている。MRI の画像解像度はこの 2 条件によって規定されるところが大きく, 当科の内耳造影 MRI もシーメンス 3 テスラ MRI, 32 チャンネルコイルを使用し長縄らの方法にしたがって施行した。ガドリニウム造影剤の投与方法は鼓室内投与⁷⁾⁸⁾や高用量静脈内投与¹⁶⁾の侵襲性を回避するため, 通常量のガドリニウム造影剤を静脈内に投与する経静脈法を採用した¹⁰⁾。造影剤は経静脈投与 4 時間後に外リンパ腔に到達し, 内リンパ腔は造影されないと考えられる非内リンパ水腫疾患の内耳はほとんどが外リンパ腔であり造影剤によって造影される。一方, 内リンパ水腫疾患の内耳では造影剤が入らない内リンパ腔が拡大しているため, 蝸牛および前

図4 内耳造影 MRI 画像

右メニエール病確実例。矢印（黒色）は蝸牛の著明水腫、
矢印（白色）は前庭の著明水腫を示す。

庭における内リンパ水腫は造影欠損像として確認される（図4）。撮像は、造影剤静注前および造影剤が外リンパ腔に到達すると考えられる4時間後、2度にわたり施行した。内耳造影MRIに関しては、経中耳腔法、経静脈法の双方で90%前後の陽性率との報告^{17)~19)}が多い。今回の検討では73.2%と従前の報告と比べて水腫陽性率が低い結果となった。内耳造影MRIは、他の2種類の内リンパ水腫推定検査と異なり、メニエール病の進行に伴い聴力が不可逆的に悪化しても測定不能となる可能性は低く、逆に病期進行に伴う健側への移行も観察できるという利点がある。両側メニエール病の陽性率は63.6%と一側メニエール病患側よりも低い陽性率となった。しかしながら両側メニエール病11症例のうち9症例が現在症状のある側の耳（責任耳）に水腫を認めた。両側メニエール病で内服加療に抵抗性をしめしガイドラインに従い鼓膜チューブ留置術、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン投与、メニエットなどの治療が必要で責任耳を明らかにする必要があるが、病歴、聴力検査からは責任耳が分かりにくい場合がある。両側メニエール病では責任耳に内リンパ水腫が描出されやすいという本研究の結果より、内耳造影MRIは両側メニエール病の責任耳を確認し治療方針の決定に有用といえる。同時にコントロール症例の7.4%にも内リンパ腔の拡大を認めた。現在蝸牛症状、前庭症状がなくても将来メニエール病を発症しやすいことを示唆しているのか、一定レベルの内リンパ腔の拡大は病的意義を持たないのか、今後症例数を増やすとともに経過をフォローアップしていくことで明確になり、メニエール

病の病態解明にも役立つと期待できる。

しかし、内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫の測定には、まだまだ改善の余地は多く残されている。内耳、中耳、外耳に明らかな異常がなくめまいを自覚しない例、すなわちコントロール例の内耳造影MRIに関する報告は乏しい。ガドリニウム造影剤を経静脈投与した内耳造影MRIでのコントロール症例の陽性率について報告した論文は2016年我々が初めて報告²⁰⁾した以降も存在しない。コントロール例に耳管経由でガドリニウム造影剤を鼓室内投与した報告はあり、蝸牛では内リンパ腔の面積は外リンパ腔+内リンパ腔の合計面積の7~27%、前庭では内リンパ腔の割合は17~39%となっている²¹⁾が、鼓室内投与かつ耳管にカテーテルを挿入するという侵襲性、手技の煩雑性が問題となる。造影剤の鼓室内投与、経静脈投与で内リンパ腔の描出経路が異なり陽性率が変わる可能性も高く²²⁾、侵襲性の低い方法である通常量のガドリニウム造影剤を経静脈投与する方法でコントロール例とメニエール病確実例とを詳細に比較することで内耳造影MRIの信頼性を向上させる必要がある。そのためには簡便で定量的であり、主観的判断によらない方法の評価方法の開発が待たれる。この結果を踏まえて、今後は得られたMRI画像を当該ソフトにて3D構成し、造影部（=外リンパ腔）と造影欠損部（=内リンパ腔）の容積を測定、その割合を比較していきたい。

内リンパ水腫の存在が疑われる疾患としては突発性難聴があげられるが、突発性難聴症例で内耳造影MRIを施行した場合、患側の蝸牛水腫陽性

率は66%, 前庭水腫陽性率は41%となり, 健側の陽性率(蝸牛水腫52%, 前庭水腫38%)と有意差はなかったとの報告がある²³⁾。患側と健側の内リンパ水腫陽性率に有意差がなかったことがメニエール病と異なる点であり, メニエール病と突発性難聴の病態解明に, 内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫の描出が役立つ可能性もある。

メニエール病の内リンパ水腫はその程度が日々変動すると考えられるため, 内耳造影MRIによる内リンパ水腫陽性率について, 罹病期間や聴力レベルを指標とした検査時期別に検討する必要がある。また, 内リンパ水腫は可逆的なのか, 可逆的であるとすれば不可逆的になるのはいつか, そしてそのような現象は内耳の部位別に異なるのか, 興味深くそれと同時に課題でもある事象は山積している¹⁰⁾。しかし, 内耳造影MRIとメニエール病に真摯に取り組む研究心があれば, それらの事象を解決できる日はそれほど遠くない。

結 語

当科にめまい検査入院した症例のうち, メニエール病診療ガイドラインに従ってメニエール病確実例と診断した症例に対して, 内耳造影MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図を施行し, 各々の陽性率(全症例中の陽性症例の割合)を算出し, 比較検討した。内耳造影MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図の全てにおいてuMD患側はuMD健側と比較して陽性率が高い結果となった。加えて内耳造影MRIではuMD患側はコントロールと比較して陽性率が高い結果となった。内耳造影MRI, グリセロール・テスト, 蝸電図はメニエール病の診断に有用と考えられる。なかでも内耳造影MRIの有用性は高く, 今後より詳細に病態を把握できる評価基準の作成や症例の蓄積でさらなる発展が期待できると考えられる。

謝 辞

内耳造影MRI検査に関して, 名古屋大学医学部放射線医学教室 長縄慎二教授, 田岡俊昭准教授, 奈良県立医科大学放射線医学講座 吉川公彦教授, 宮坂俊輝先生に多大なるご指導を賜りました。深謝いたします。

文 献

- 1) 山川強四郎: メニエール氏症候を呈せし患者の聴器. 日耳鼻会報 44: 2310-2312, 1938
- 2) Hallpike CS, Cairns H: Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otology). Proceedings of the Royal Society of Medicine 31: 1317-1336, 1983
- 3) Coats AC: The summing potential and Meniere's disease. I. Summing potential amplitude in Meniere and non-Meniere ears. Arch Otolaryngol 107: 199-208, 1981
- 4) Ferraro JA, Tibbils RP: SP/AP area ratio in the diagnosis of Meniere's disease. Am J Audiol 8: 21-28, 1999
- 5) Gibson WP, Moffat DA, Ramsden RT: Clinical electrocochleography in the diagnosis and management of Meniere's disorder. Audiology 16: 389-401, 1977
- 6) 久保和彦, 松本 希, 梅野好啓, 他: 当科におけるグリセロールテスト施行例の検討. 耳鼻と臨床 59: 196-200, 2013
- 7) Nakashima T, Naganawa S, Pykko I, et al.: Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. Acta Otolaryngol Suppl 560: 5-8, 2009
- 8) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al.: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. Laryngoscope 117: 415-420, 2007
- 9) Naganawa S, Suzuki K, Yamazaki M, et al.: Time course for measuring endolymphatic size in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol. Magn Reson Med Sci 13: 73-80, 2014
- 10) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, et al.: Imaging of Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of subtraction images with different inversion time. Magn Reson Med Sci 11: 213-219, 2012
- 11) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. Otolaryngol Head Neck Surg 113: 181-185, 1995
- 12) 北奥恵之, 成尾一彦, 喜多野郁夫, 他: 耳鼻

- 臨床 87 : 39-44, 1994
- 13) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr: Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 26: 74-81, 2005
 - 14) Ge NN, Shea JJ Jr Orchik DJ: Cochlear microphonics in Meniere's disease. *Am J Otol* 18: 58-66, 1997
 - 15) Orchik DJ, Shea JJ Jr Ge X: Transtympanic electrocochleography in Meniere's disease using clicks and tone-bursts. *Am J Otol* 14: 290-294, 1993
 - 16) Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, et al.: Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3 D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *Eur Radiol* 16: 733-737, 2006
 - 17) Morimoto K, Yoshida T, Sugiura S, et al.: Endolymphatic hydrops in patients with unilateral and bilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 137: 23-28, 2017
 - 18) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, et al.: MR imaging of Meniere's disease after combined intratympanic and intravenous injection of gadolinium using HYDROPS 2. *Magnetic resonance in medical sciences. Magn Reson Med Sci* 13: 133-137, 2014
 - 19) 宇野敦彦, 堀井 新, 今井貴夫, 他: 内リンパ水腫診断における内耳造影 MRI の有用性 造影剤投与方法による比較と蝸電図・グリセロールテストとの比較. *日耳鼻会報* 116 : 960-968, 2013
 - 20) Ito T, Kitahara T, Inui H, et al.: Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls. *Acta Otolaryngol* 136: 879-882, 2016
 - 21) Liu F, Huang W, Wang Z, et al.: Noninvasive evaluation of endolymphatic space in healthy volunteers using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol* 131: 247-257, 2011
 - 22) 寺西正明, 曾根三千彦: 内リンパ水腫の画像診断. *Equilibrium Res* 76: 85-92, 2017
 - 23) Okazaki Y, Yoshida T, Sugimoto S, et al.: Significance of Endolymphatic Hydrops in Ears With Unilateral Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* 38: 1076-1080, 2017
- 利益相反に該当する事項はない。