

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462632

研究課題名(和文)画像解析に基づいたメニエール病患者の新規診断法の確立と遺伝子解析

研究課題名(英文)Diagnosis of endolymphatic hydrops using 3T MRI in patients with Meniere's disease.

研究代表者

福岡 久邦 (FUKUOKA, Hisakuni)

信州大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90419391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：メニエール病は回転性めまいと難聴・耳鳴・耳閉感の症状が同時に重なる症状を繰り返す内耳疾患であり、特定疾患(難病)に含まれており、患者のQOLを著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。本研究では、メニエール病患者を対象に、ガドリニウム造影MRIを用いた画像診断を行い、内リンパ水腫の程度との臨床症状の関係、グリセオールテストや蝸電図などの検査法との比較検討を行なった。その結果、ガドリニウム鼓室内投与3T-MRI撮影は非常に鋭敏に内リンパ水腫を捉えることが可能な優れた検査であり、リセオールテストや蝸電図などの既存の検査手法よりも感度が高いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The hallmark of Meniere's disease (MD) is the confirmed presence of endolymphatic hydrops (ELH). We performed 3T MRI after a intratympanic injection of GBCAs (IT-Gd) contributes to an improved diagnosis and understanding of the pathological conditions in patients with MD. As a results, we revealed image-based diagnosis is expected to lead to reevaluation and reclassification of the diagnostic criteria for MD and ELH-related diseases, such as DEH.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：メニエール病 画像診断 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

メニエール病は回転性めまいと難聴・耳鳴・耳閉感の症状が同時に重なる症状を繰り返す内耳疾患であり、特定疾患(難病)に含まれており、患者の QOL を著しく低下させるため疾患の克服が期待されている。厚生省調査研究班の報告によると、罹患者は女性に多く、発症年齢は 30 歳後半から 40 歳前半にピークを持ち、厳密な診断基準に沿った有病率は人口 10 万人当たり 15~18 人程度とされている。

メニエール病の病態に関しては、内リンパ水腫が原因と考えられるようになってきたが、その誘因については未だ明らかではない。これまでに、ウイルス感染、片頭痛、自己免疫疾患、循環障害、アレルギー疾患などの多くの疾患がメニエール病の病態に関連があるとの報告がなされているが、いずれも世界的なコンセンサスを得るに達していない。また、メニエール病の遺伝的背景に関する研究としては、水チャンネルであるアクアポリン(AQP)やカリウムイオンチャンネルなどの遺伝子の解析が行われており、メニエール病の発症に遺伝的要因も強く関わっているとされていた(土井ら 2008、Jeffrey et al. 2008)。

メニエール病の発症に遺伝的要因の関与が強く示唆されているにもかかわらず、未だ原因遺伝子の解明が難航していた。その原因の 1 つとしてメニエール病診断の正確性の問題が考えられる。

現在のメニエール病の診断基準は「耳鳴、難聴に伴い回転性めまいが反復すること」とされており、患者の訴えのみで診断されるケースが多い。この診断基準は簡便であるが、申告のみに依存するなど正確性に問題があることが予想される。

近年、メニエール病(内リンパ水腫)の診断に MRI での画像診断が有効である報告がなされており、当施設でも MRI によるメニエール病の診断を行い、その有効性について報告してきた。

図 3T-MRI で描出した蝸牛における内リンパ水腫



2. 研究の目的

現在のメニエール病の診断基準は「耳鳴、難聴に伴い回転性めまいが反復すること」と

されており、患者の訴えのみで診断されるケースが多いため、診断の正確性に問題があるケースが含まれる可能性が考えられる。

そこで、本研究では、メニエール病患者を対象に、臨床症状(めまい、難聴、耳鳴、耳閉感)の調査を行うとともに、ガドリニウム造影 MRI を用いた画像診断を行い、内リンパ水腫の程度との臨床症状の関係、カロリック、VEMP などの前庭機能検査との相関、グリセオールテストや蝸電図などの検査法との比較検討を行ない、メニエール病診断ツールとしての画像診断の有用性を検討する。特に、メニエール病の発作期と寛解期における内リンパ水腫の程度を画像的に比較し、病態の変化と内リンパ水腫の程度の相関について検討する。また、メニエール病の治療に用いられる薬剤(浸透圧利尿剤、ステロイド、脳循環改善薬など)の投与前後で、内リンパ水腫の程度を比較する検討を行い、治療法の他覚的効果判定への有用性を検討する。

また、メニエール病において SNPs を用いた遺伝子相関解析などが行われ関連遺伝子が報告されているが、いずれも再現性がなく偽陽性の可能性が高いとされる。再現性が得られない原因の一つとして、メニエール病の診断の正確性の問題が考えられる。本研究では、臨床症状だけでなく、画像に基づいて明らかに内リンパ水腫を認めた、メニエール病患者(画像上確実例)だけを第一段階の解析対象とした候補遺伝子関連解析を行い、発症に関連する遺伝子の同定を目指す。

3. 研究の方法

(1)メニエール病症例に対するガドリニウム造影 3T-MRI 撮影による内リンパ水腫の確認

メニエール病患者を対象に、臨床症状(めまい、難聴、耳鳴、耳閉感)の調査を行うとともに、ガドリニウム造影 MRI を用いた画像診断を行い、内リンパ水腫の程度との臨床症状の関係、カロリック、VEMP などの前庭機能検査との相関、グリセオールテストや蝸電図などの検査法との比較検討を行なった。ガドリニウム造影 MRI に関しては両側鼓室内に希釈したガドリニウムを投与し、正円窓から内耳に浸潤させたのちに撮像を行う手法で得られた画像データを元に、3D 再構築を行い、左右の内リンパ腔の面積を測定することで内リンパ水腫の診断を行った。

また、メニエール病の発作期と寛解期における内リンパ水腫の程度を画像的に比較し、病態の変化と内リンパ水腫の程度の相関について検討する。また、メニエール病の治療に用いられる薬剤(浸透圧利尿剤、ステロイド、脳循環改善薬など)の投与前後で、内リンパ水腫の程度を比較する検討を行い、治療法の他覚的効果判定への有用性を検討した。

(2)3T-MRI 撮影により内リンパ水腫を確認した症例の SNPs 解析

前項の画像診断を実施した症例を対象に、

過去にメニエール病との関連が報告されている AQP5 などの遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子、脳梗塞の原因遺伝子などの候補遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) を対象に、TaqMan genotyping 法による遺伝子型の決定を行った。遺伝子型の決定には、アプライドバイオシステムズ社の TaqMan Genotyping assays と Step One Plus を用いた。また、コントロールとしては、HapMap Japan におけるアリル頻度情報と、信州大学で収集した健常コントロールにおけるアリル頻度情報を用いた。

4. 研究成果

(1)メニエール病症例に対するガドリニウム造影 3T-MRI 撮影による内リンパ水腫の確認

本研究では、臨床的にメニエール病の診断のついている症例 40 例を対象に、ガドリニウム鼓室内投与 3T-MRI 撮影を行い、内リンパ水腫の有無に関して検討を行った。その結果、95%の症例に内リンパ水腫を認めた。

これらの症例に対して、カロリック、VEMP などの前庭機能検査との相関、グリセオールテストや蝸電図などの検査法との比較を行ったところ、グリセオールテストでは約 60% で陽性、蝸電図では約 70% の症例で内リンパ水腫を示唆するデータが得られていた。以上のことより、ガドリニウム鼓室内投与 3T-MRI 撮影は非常に鋭敏に内リンパ水腫を捉えることが可能な優れた検査であり、リセオールテストや蝸電図などの既存の検査手法よりも感度が高いことが明らかとなった。

また、メニエール病の治療に用いられる浸透圧利尿剤の投与前後で同様にガドリニウム鼓室内投与 3T-MRI 撮影を実施したところ、内リンパ腔の面積の左右差が、薬剤投与後には明確に減少しており、治療効果を反映するマーカーとしても有用であることが示唆された。

(2)3T-MRI 撮影により内リンパ水腫を確認した症例の SNPs 解析

前項の画像診断を実施した症例を対象に、過去にメニエール病との関連が報告されている AQP5 などの遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子、脳梗塞の原因遺伝子などの候補遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) を対象に、TaqMan genotyping 法による遺伝子型の決定を行った。その結果、有意水準 0.05 を満たす多型は認めなかったものの、有意傾向のある複数の遺伝子多型を見出した。

これは、今回解析の対象としたのが 40 例と非常に症例数が少なく、また、HapMap のコントロールも 48 名と少ないことが原因と考えられる。今後、画像診断を実施できる施設の数が増加することにより、さらに症例数を増加させることで、関連遺伝子を明らかにすることが可能であると期待される。

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 2 件)

Tsukada K, Fukuoka H, Usami S. Vestibular functions of hereditary hearing loss patients with *GJB2* mutations. *Audiol Neurootol*. 20(3):147-152. 2015
査読有

Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S. Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function *Acta Otolaryngol*. 133(11):1128-1132. 2013
査読有

[学会発表](計 10 件)

岩佐陽一郎、塚田景大、森健太郎、吉村豪兼、福岡久邦、宇佐美真一. 3T-MRI にて診断された遅発性内リンパ水腫症例の検討. 日本耳鼻咽喉科学会長野県地方部会第 200 回例会. 2016/3/27. 松本

福岡久邦、工 穰、宇佐美真一. 水分摂取による、良性発作性頭位めまい症の再発予防の試み(第 2 報). 第 74 回日本めまい平衡医学会総会. 2015.11.25-27. 長良川国際会議場

吉村豪兼、福岡久邦、塚田景大、森健太郎、小林正史、宇佐美真一. ガドリニウム鼓室内投与 MRI による判定的内リンパ水腫診断. 第 74 回日本めまい平衡医学会総会. 2015.11.25-27. 長良川国際会議場

Usami S.Diagnosis of endolymphatic hydrops using 3T MRI in patients with Meniere's disease. 7th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders. 2015.10.17-20. ROME, ITALY

吉村豪兼、塚田景大、森健太郎、宇佐美真一. ガドリニウム鼓室内投与 MRI を用いた遅発性内リンパ水腫(対側型)の画像診断. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会. 2015.6.25-26. オークラクトシティホテル浜松

福岡久邦、鈴木伸嘉、工 穰、宇佐美真一. 水分摂取による、良性発作性頭位めまい症の再発予防の試み. 第 73 回日本めまい平衡医学会. パシフィコ横浜. 2014.11.5-7

塚田景大、宮川麻衣子、福岡久邦、森健太郎、宇佐美真一. 前庭機能障害合併する遺伝性難聴 (COCH 遺伝子) 症例の 1 家系. 第 73 回日本めまい平衡医学会. パシフィコ横浜. 2014.11.5-7

福岡久邦、工 穰、岩佐陽一郎、吉村豪兼、塚田景大、宇佐美真一. MRI によるインソルビド内リンパ水腫軽減効果の検討. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014.5.14-17. ヒルトン福岡シーホーク

福岡久邦、工 穰、吉村豪兼、宮川麻衣子、塚田景大、宇佐美真一. MRI による内リンパ水腫画像診断～治療効果の評価～. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 2013.11.13-15. 大阪国際交流センター

森健太郎、塚田景大、岩佐陽一郎、吉村豪兼、福岡久邦、宇佐美真一. 3T-MRI にて診断し得た小児発症一側難聴による遅発性内リンパ水腫の一例. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 2013.11.13-15. 大阪国際交流センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福岡 久邦 (FUKUOKA, Hisakuni)
信州大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 90419391

(2) 連携研究者

宇佐美 真一 (USAMI, Shin-ichi)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号: 10184996

塚田 景大 (TSUKADA, Keita)
信州大学・学術研究院医学系 (医学部附属病院)・助教
研究者番号: 90419375