

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：荒井 光太郎

専攻分野：耳鼻咽喉科学

指導教授：肥塚 泉

主論文の題目：

7.05 テスラ MRI を用いたガドリニウム鼓室内投与後の  
マウス前庭の観察

共著者：

中村 学、瀬尾 徹、肥塚 泉

### 緒言

メニエール病は臨床においてしばしばみられる疾患であるが、めまい発作を引き起こす機序についてはいまだ明らかではない。その理由の一つは、内リンパ水腫の同定は病理組織標本によるものであり、反復消退を繰り返す病態を解明するための経時的な評価が不可能であったことである。これまでに非侵襲的な微小構造物の形態を測定できる MRI による研究がおこなわれてきた。

1991年に Koizuka らは、2.11T の MRI を用いてセロイジン包埋されたヒト側頭骨標本において病理組織検査とほぼ同レベルでライスネル膜を描出することに成功した。2007年に Nakashima らは、臨床的に鼓室内ガドリニウム注入後の MRI により内リンパ腔を同定する方法を報告

した。コントラストの差から内リンパ腔を同定するものである。一方、動物に対しては、2013年に Counter らは 9.4 テスラの MRI を用いて C57BL/6 マウスに対しガドリニウム静脈投与にて、in vivo に内耳を描出した。我々も、以前より 7.05T MRI を用いてマウス蝸牛における内リンパ腔を in vivo に同定し、さらに内リンパ水腫を有する PhexHyp-Duk/Y マウス蝸牛における内リンパ水腫の視覚化にも成功した。しかし、これまでは動物の前庭においては十分に検討されてこなかった。本研究の目的は、C57BL/6 マウスにおける前庭の内リンパ腔を in vivo に描出し、正常前庭において内リンパ腔の占める割合の基準値を求めることである。

#### 方法・対象

C57BL/6 マウス 56 匹を用い、以下の手順で内耳を撮像した。なお測定耳はすべて左側とした。ペントバルビタールを腹腔内投与し麻酔した後、約  $50 \mu\text{l}$  のガドリニウム造影剤を左鼓室内に投与した。投与 1 ないしは 2 時間後に MRI を撮像した。外耳道を中心に 9 mm の surface coil を設置し、7.05 T 高磁場マイクロイメージング装置を用いて撮像した。

内リンパ水腫モデル動物における内リンパ水腫の形態的指標として、前庭における内リンパ腔の占める割合 (endolymphatic space 率: ES 率) を考案した。そのために、描出した画像の蝸牛軸に水平で内リンパ腔が最大径となる部位において、前庭腔 (内リンパ腔と外リンパ腔) と内リンパ腔のピクセル数を Photoshop を用いて計測した。ES 率は、内リンパ腔のピクセル数を前庭腔のピクセル数の和で除して算出した。なお 1 匹については、週齢 7 週および 10 週に計 2 度内リンパ腔を撮像したので、画像の評価は 57 耳において実施した。

本研究は、獨協医科大学動物実験指針に基づいて行った (動物実験委員会 動物実験許可番号第 0691 号)。統計解析は、EZ-R version 1.53 を用いた (Pearson の相関係数、 $p > 0.05$ )。

## 結果

実験対象とした 56 匹、57 耳のすべてにおいて内リンパ腔を視覚化することができた。測定した平均ピクセル数は、前庭腔では  $2073.3 \pm 730.52$  (中央値 2268.8) であり、内リンパ腔では  $874.6 \pm 352.3$  (中央値 958.0) であった。ES 率は  $0.419 \pm 0.05$  (中央値 0.420) であった。ES 率は、週齢や体重との相関に有意差を示さなかった。

## 考察

Nakashima らは MRI における臨床上的内リンパ水腫の程度分類を提案しており、蝸牛水腫の評価はライスネル膜伸展の有無で決定している。蝸牛管面積  $\leq$  前庭階面積が軽度水腫で蝸牛管面積  $>$  前庭階面積が高度水腫とし、回転の部位により水腫程度が異なる時はより高い方を選択する事としている。これまでの我々の研究では、C57BL/6J 系のマウス蝸牛においては蝸牛管面積が前庭階面積よりも大きいので、Nakashima らの重症度の分類は適用できなかつた。Paparella らは、ヒト側頭骨病理において内リンパ水腫の程度をライスネル膜の変位で評価している。これを参考に MRI の画像においても同様にライスネル膜の変位で評価し、ところ、内リンパ水腫モデルである PhexHyp-Duk/Y マウスにおいて内リンパ腔が描出できた 11 例中 7 例で内リンパ水腫と判断できた。よって動物実験において、MRI での蝸牛の内リンパ水腫に対する判断基準としてライスネル膜の変位を用いても差し支えないと思われる。

我々が注目しているのは、メニエール病のめまいの原因の解明に対する応用である。モデル動物に経時的な内リンパ水腫の同定を行うことで、メニエール病のめまい発作の原因の究明に役立つ可能性がある。今後は、内リンパ水腫モデル動物の蝸牛及び前庭の内リンパ水腫に対し MRI を用いた画像解析を行い、メニエール病のめまい発作の原因解明に向けた研究を継続する必要がある。

## 結論

今回の研究により、蝸牛と同様に、マウス前庭においても外リンパ腔との造影剤のコントラストの差より内リンパ腔を同定することが可能であった。そこで、前庭における内リンパ水腫の判断基準の確立が望まれた。本研究では ES 率をパラメーターとして用い、その有用性を確認した。今後、各種内リンパ水腫モデルマウスにおける ES 率の有用性について検証を加える。