

【文献レビュー】

メニエール病に対する薬物治療効果を内耳造影MRIによる内リンパ腔容積3次元解析で評価する

原著論文 Yamashita A, Kitahara T, Sakagami M, Ueda K, Fujita H, Inui H.: Evaluation of changes in endolymphatic hydrops volume after medical treatments for Meniere's disease using 3D-MRI. *Auris Nasus Larynx* 50: 743-748, 2023.

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 (奈良県)

山下 哲範、北原 紘、阪上 雅治、植田 景太、藤田 裕人、乾 洋史

メニエール病の内リンパ水腫発生やめまい難聴の発症のメカニズムは、わかっていないことが多い。しかしながら、内リンパ水腫がヒトの内耳機能に障害をもたらすことは明らかにされている。近年、メニエール病の内リンパ水腫を内耳造影MRIにて描出、さらには定量化することができるようになった。今回われわれは、メニエール病に対して薬物投与した際、その治療効果と内リンパ腔容積の変化を検討した。

Keywords メニエール病、内リンパ水腫、利尿薬、漢方薬、内耳造影MRI

背景

メニエール病はめまいと難聴を繰り返す疾患であり、10万人に15~50人程度の発症率を持つ、稀ではない疾患である¹⁾。1938年に大阪とロンドンで同時に、メニエール病患者の側頭骨剖検例から、その病理病態が内リンパ水腫であると報告された^{2, 3)}。最近では名古屋大学の長縄らのグループが、3テスラのMRIを用いた内耳造影MRIにて、メニエール病患者の内リンパ水腫を診察室にて可視化することに成功した^{4, 5)}。

メニエール病の内リンパ水腫が可視化されたのち、3D解析ソフトによりめまい症状の軽減と内リンパ水腫容積の減少の相関性が示された^{6, 7)}。今回われわれは、臨床上よく使用されるベタヒスチンメシル酸塩の頓服治療(CONT)に比べ^{8, 9)}、アデノシン三リン酸(ATP)¹⁰⁾、イソソルビド(ISO)¹¹⁾、柴苓湯(SAI)^{12, 13)}を用いた治療効果を、めまい症状と内リンパ水腫容積の推移から検討した。

方法

今回の検討では、2015年から2021年までに奈良県立医科大学附属病院めまいセンターを受診しためまい症例のう

ち、2015年のBarany Society診断基準¹⁴⁾および2020年の日本めまい平衡医学会診断基準¹⁵⁾にしたがい、臨床的に一側メニエール病と診断した202例を対象とした。さらに、ベタヒスチンメシル酸塩12mg(/回)頓服^{8, 9)}、アデノシン三リン酸3.0g(/日)毎日内服¹⁰⁾、イソソルビド90mL(/日)毎日内服¹¹⁾、柴苓湯8.1g(/日)毎日内服^{12, 13)}を一年間継続し、めまい発作頻度と内耳造影MRIを治療開始前、治療終了後の2回確認できた症例を以下の4群、Group I (G-I: CONT n=40)、Group II (G-II: ATP n=42)、Group III (G-III: ISO n=44)、Group IV (G-IV: SAI n=46)に分けて検討した。

めまい発作頻度の治療前後の効果検討方法は、1995年のAAO-HNS治療効果判定法を、観察期間24ヵ月ではなく12ヵ月に修正して使用した¹⁶⁾。薬物治療は副作用等を訴えた場合、即時中止する計画であったが、特記すべき副作用を認めた症例は皆無であった。治療法別4群において、性別、年齢、罹病側、罹病期間、治療前めまい発作頻度(回/月)、治療前平均聴力レベル[(250+500+1000+2000Hz)/4]、聴力レベルに基づいた病状段階(stage I-IV)を集計し、群間に統計学的に有意差を認めないことを確認した¹⁴⁻¹⁶⁾(表: 次頁参照)。

内耳造影MRIの撮像は、長縄らの報告に従いシーメンス

社の3T-MRIを使用し^{4, 5)}、通常量(0.2mL/kg)のガドリニウム造影剤(Magnescape)を経静脈的に投与、造影剤が外リンパ腔に到達したと考えられる4時間後に撮影し、3D-FLAIR constant 2250+INV 2050の画像を構成、蝸牛、前庭における造影欠損の有無を確認した。内リンパ腔容積、内リンパ水腫容積の測定方法に関しては、乾らの報告に従いPixSpace社のAttractiveを使用し^{6, 7, 17)}、3D解析することで内耳全体の体積に占める内リンパ腔容積の割合を内リンパ腔容積率(ELS ratios)として算出した。

統計検定法は基本的に4群比較として、図1と図2に関してはKruskal-Wallisとpost-hoc Mann-Whitney U-testsの組み合わせ、図4と図5に関してはOne-way ANOVAとTukey-Kramer testsの組み合わせで、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

表 一側メニエール病に対する治療法別4群における患者背景

characteristics	G-I : CONT n=40	G-II : ATP n=42	G-III : ISO n=44	G-IV : SAI n=46	statistics
Gen(m/f)	18/22	20/22	22/22	21/25	NS
Age(yr)	42.7+16.4	44.7+13.5	49.7+14.5	48.7+11.7	NS
Lat(l/r)	20/20	20/22	23/21	24/22	NS
Dur(mo)	19.3+13.7	20.1+13.2	22.3+11.9	21.8+14.2	NS
Vf(mo)	1.7+1.5	1.8+1.1	1.9+1.2	1.8+1.3	NS
HL(dB)	42.3+11.5	40.7+12.0	44.5+11.3	42.1+13.2	NS
Stg(I-IV)	10/21/9/0	10/22/10/0	11/23/10/0	11/25/10/0	NS

患者背景として性別(Sex)、年齢(Age)、罹病側(Lat)、罹病期間(Dur)、めまい発作頻度(Vf)、平均聴力レベル(250+500+1000+2000Hz/4(HL)、聴力レベルに基づいた重症度(Stg)。この4群間の患者背景に有意差を認めず。

Stg : Stg I <25dB, 26<Stg II <40dB, 41<Stg III <70dB, 71dB<Stg IV.
NS : not significant, χ^2 test, Mann-Whitney U-test.

結果

治療介入1年後のめまい成績に関して¹⁶⁾、回転性めまい発作が完全消失した症例の割合は、G-I : CONT群で57.5%(23/40)、G-II : ATP群で78.6%(33/42)、G-III : ISO群で81.8%(36/44)、G-IV : SAI群で82.6%(38/46)であり、統計学的有意差は $G-I < G-II = G-III = G-IV$ であった($\chi^2 = 9.45$; $p = 0.02$) (図1)。同期間の聴力成績に関して¹⁶⁾、G-I : CONT群で10dB以上の聴力改善した症例の割合は5.0%(2/40)、不変は77.5%(31/40)、10dB以上の聴力増悪は17.5%(7/40)であった。同じくG-II : ATP群ではそれぞれ16.7%(7/42)、73.8%(31/42)、9.5%(4/42)であり、G-III : ISO群ではそれぞれ18.2%(8/44)、72.7%(32/44)、9.1%(4/44)であり、G-IV : SAI群ではそれぞれ21.7%(10/46)、69.6%(32/46)、8.7%

(4/46)であった(統計学的有意差は $G-I = G-II = G-III = G-IV$) ($\chi^2 = 6.39$; $p = 0.35$) (図2)。

治療法別4群において、回転性めまい発作が完全消失した症例のうち、内耳造影MRIにより画像的に劇的に水腫軽減した典型例を図3に示す。治療法別各群それぞれ全症例で、内耳各部位別の治療前後の内リンパ腔容積率(ELS ratios)の変化を検討した(図4)。前庭においてのみ、G-II : ATP群、G-III : ISO群、G-IV : SAI群で有意に内リンパ腔容積率(ELS ratios)は減少した。一方、治療法別各群それぞれ回転性めまい発作完全抑制症例で、内耳各部位別の治療前後の内リンパ腔容積率(ELS ratios)の変化を検討

図1 回転性めまい発作に対する治療効果の4群比較

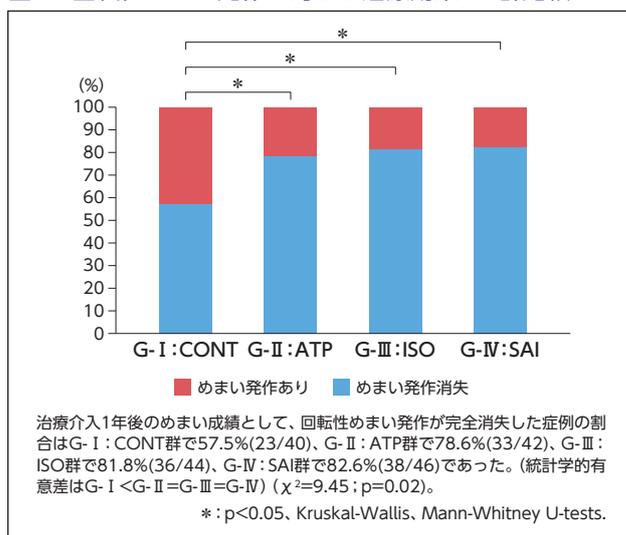
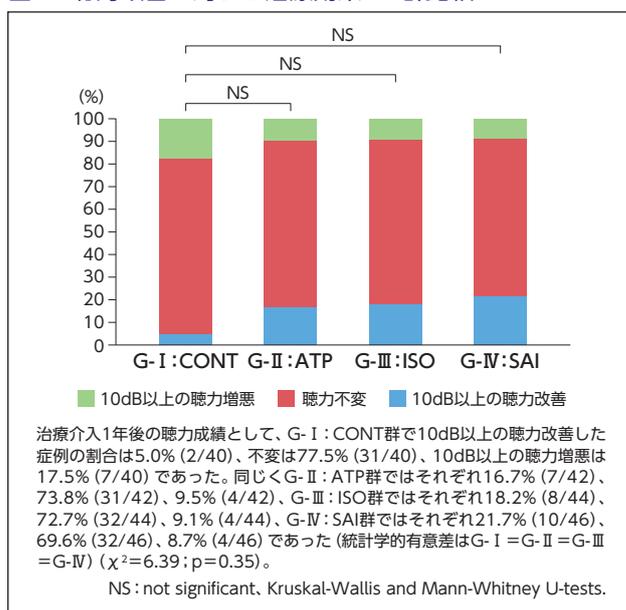
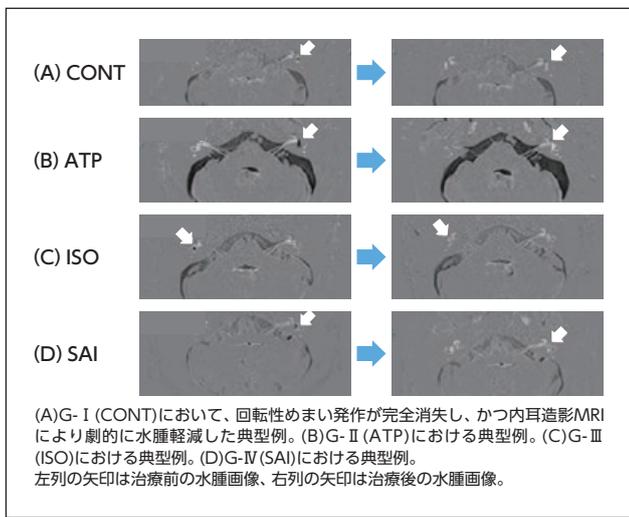


図2 聴力改善に対する治療効果の4群比較



した(図5:次頁参照)。蝸牛においてG-III:ISO群、G-IV:SAI群で、前庭においてG-II:ATP群、G-III:ISO群、G-IV:SAI群で、内耳全体においてG-II:ATP群、G-III:ISO群、G-IV:SAI群で有意に内リンパ腔容積率(ELS ratios)は減少した。

図3 回転性めまい発作が完全消失し、かつ内耳造影MRIにより劇的に水腫軽減した典型例

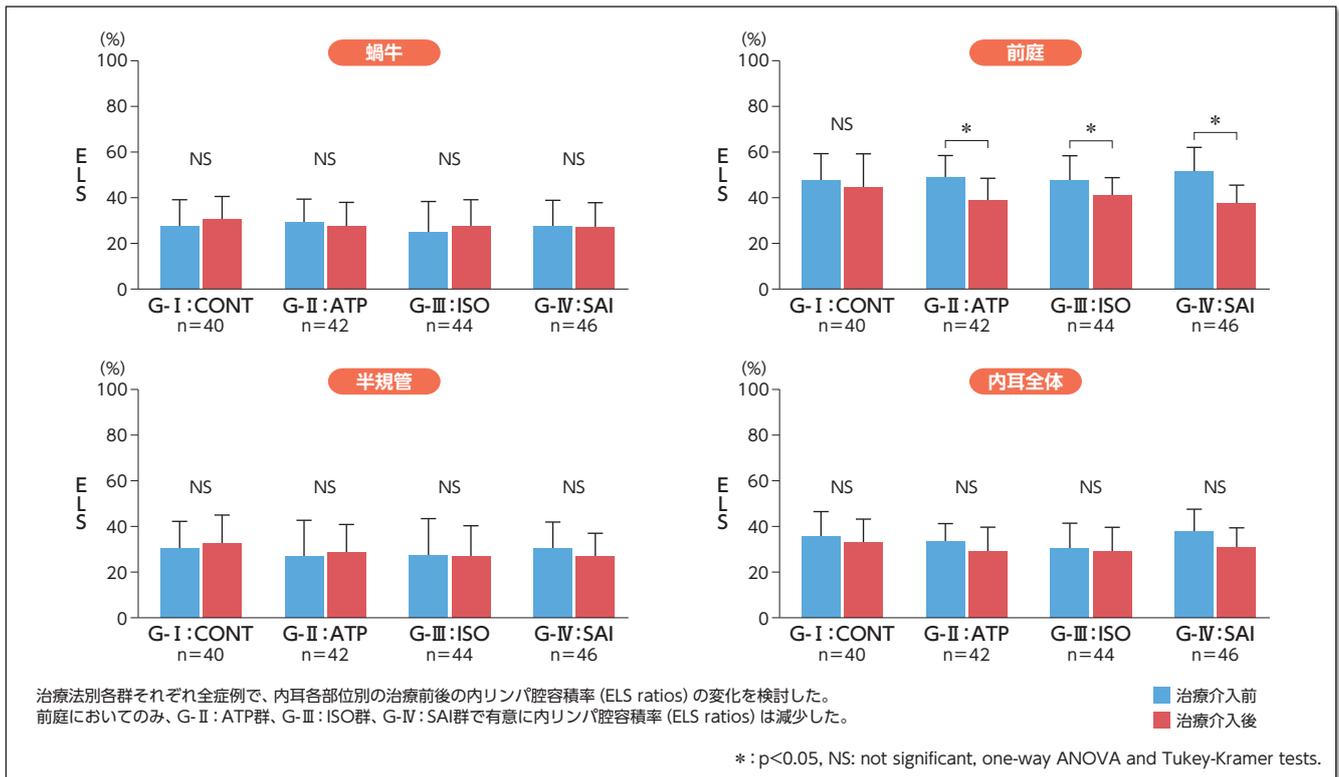


考察

今回われわれは、メニエール病に対して内服治療を行った際、臨床症状および内リンパ水腫への治療効果について報告した。アデノシン三リン酸、イソソルビド、柴苓湯を用いて、1日3回の規則正しい内服治療を1年間実施したところ、ベタヒスチンメシル酸塩のめまい時頓服治療に比して有意に回転性めまい発作の抑制と聴力レベルの維持に関して良好な結果を得た。また、内リンパ水腫の軽減効果に関しても、とくに前庭領域における内リンパ腔容積率(ELS ratios)が有意に減少した。ベタヒスチンメシル酸塩もある一定期間、毎日毎食後内服することで、優れた短期的めまい抑制効果を発揮することが報告されている^{8,9)}。しかしながら、症状をしっかりと抑え込む治療をせず、いたずらに病期を長引かせると、メニエール病の重症度を増悪、難治化させることになり、外科的治療に進まざるを得なくなる¹⁴⁻¹⁶⁾。今回の研究対象である難治性にまだ至ってはいない一側メニエール病は、しっかりと一定期間規則正しい内服治療を実施することで、水腫軽減、症状軽減を十分にもたらすことができると考えられた。

現在までの内リンパ水腫研究では、めまい発作の抑制は

図4 治療法別各群の内耳各部位における治療介入前後の内リンパ腔容積率変化(全症例対象)



内リンパ水腫の軽減とある程度並行に推移するが、聴力レベルの改善と内リンパ水腫の軽減は無関係であると報告されている^{6,7)}。過去の側頭骨剖検例研究では、メニエール病の内リンパ水腫の程度は前庭で最も著しく、次いで蝸牛と報告されている¹⁸⁾。したがって、手術治療に限らず内服治療による内リンパ水腫軽減効果は、聴力改善効果よりむしろめまい抑制効果として発揮されるのではないかと考える。

治療介入に使用された4種類の治療薬について解説したい。ベタヒスチンメシル酸塩は中枢や末梢の循環改善をもたらし、めまいふらつきを軽減すると考えられているので、内リンパ水腫への直接的効果は少ないのかもしれない^{8,9)}。一方、アデノシン三リン酸は血管状を含む内耳微小血管に作用することで血管拡張作用を期待する薬物であり、内リンパ産生吸収の液性恒常性に効果を発揮する可能性がある¹⁰⁾。イソソルビドは液性内服薬であり、浸透圧利尿効果から内耳水代謝を調節する可能性が考えられている¹¹⁾。柴苓湯は利尿作用を有する漢方薬であり、内耳水チャンネルに作用し内耳水代謝を調節する可能性が考えられている^{12,13)}。

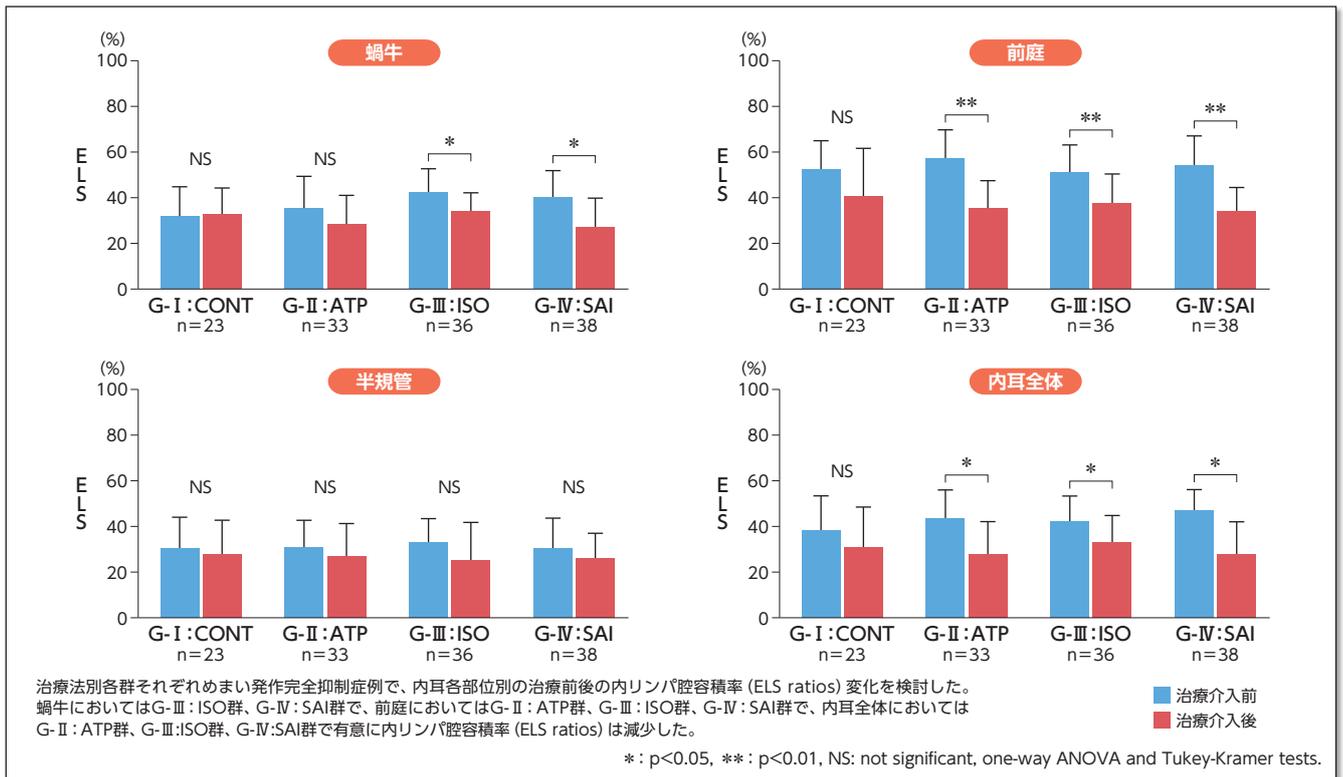
本研究の限界について述べたい。第一に、本研究は前向きに治療を開始し1年間継続しつつ、内耳造影MRI検査を治療介入前後で2回撮影する研究デザインとしたが、どの

治療薬を使用するかは個々の医師-患者間の話し合いに委ねられているため、群分けに何らかのバイアスが存在した可能性を否定できない。しかしながら、4群間の患者背景に有意差は認められなかった。第二に、今回使用した治療薬の服用量は1日3回という設定であり、1日の服用回数や2種類以上のコンビネーション効果については明らかではないため、今後の課題である。第三に、今回の内耳造影MRI結果は、現段階での画像解像度での結果にほかならない。今後のMRI機器、解析ソフトの発展をもって、近い将来新たに見えてくるものがあるかも知れない。

結論

本研究結果から、アデノシン三リン酸、イソソルビド、柴苓湯を内服投与する規則正しい治療は、この3種類の薬物治療の間に有意差は認められなかったが、ベタヒスチンメシル酸塩の頓服治療に比べると、より効果的に内リンパ水腫を軽減させ、めまい発作回数を減少させることがわかった。

図5 治療法別各群の内耳各部位における治療介入前後の内リンパ腔容積率変化(めまい発作完全抑制症例対象)



[参考文献]

- 1) Sajjadi H, et al.: Meniere's disease. *Lancet* 372: 406-414, 2008
- 2) Yamakawa K.: Uber die pathologische Veranderung bei einem Meniere-Kranken. *J Otolaryngol Jpn* 44: 2310-2312, 1938
- 3) Hallpike CS, et al.: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Proc R Soc Med* 53: 625-655, 1938
- 4) Nakashima T, et al.: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 117: 415-420, 2007
- 5) Naganawa S, 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* 11: 213-219, 2012
- 6) Ito T, et al.: Three-dimensional magnetic resonance imaging reveals the relationship between the control of vertigo and decreases in endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage with steroids for Meniere's disease. *Front Neurol* 10: e46, 2019
- 7) Ito T, et al.: Relationship between changes in hearing function and volumes of endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage. *Acta Otolaryngol* 139: 739-746, 2019
- 8) Adrion C, et al.: Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomized, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 352: h6816, 2016
- 9) Magnan J, et al.: European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol* 14: 317-321, 2018
- 10) Mizukoshi K, et al.: Clinical evaluation of medical treatment for Meniere's disease, using a double-blind controlled study. *Am J Otol* 9: 418-422, 1988
- 11) Crowson MG, et al.: A systematic review of diuretics in the medical management of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154: 824-34, 2016
- 12) Inada R, et al.: Oryeongsan (Goreisan) ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Intern Med* 59: 55-60, 2020
- 13) Okayasu T, et al.: Indications of kampo medicine for neurotologic disease. *Kampo Med* 72: 1-8, 2021
- 14) Lopes-Escames JA, et al.: Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res* 25: 1-7, 2015
- 15) Iwasaki S, et al.: Committee for Clinical Practice Guidelines of Japan Society for Equilibrium Research. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. *Auris Nasus Larynx* 48: 15-22, 2021
- 16) Committee on hearing and equilibrium. Committee on hearing and equilibrium guidelines for diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 181-185, 1995
- 17) Inui H, et al.: Volumetric measurements of the inner ear in patients with Meniere's disease using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol* 136: 888-893, 2016
- 18) Okuno T, et al.: Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 438-445, 1987