

메니에르병 환자에서 고실내 Gadolinium-diethylen -triamine pentaacetic acid 주입 후 자기공명영상을 통한 내림프공간의 시각화

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 영상의학교실²
서영준¹, 심대보¹, 김진아², 이원상¹

Visualization of endolymphatic hydrops using Magnetic Resonance Imaging after intratympanic Gd-DTPA administration in patients with Meniere's disease

Young Joon Seo, MD¹, Dae Bo Shim, MD¹, Jinna Kim, MD², Won Sang Lee, MD¹

Departments of ¹Otorhinolaryngology and ²Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: Endolymphatic hydrops are known as major causes of Meniere's disease. MRI (Magnetic resonance imaging) with contrast tried recently makes it possible to visualize perilymphatic and endolymphatic space without invasive procedures. There are no tryouts in the interior of our country. We attempted MRI after injection of gadolinium-diethylen -triamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) in normal adults and patients with Meniere's disease to make sure 3D-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) MRI parameters and to visualize endolymphatic spaces.

Materials and Methods: Five normal adults and Five patients with Meniere's disease were included in this study. Twenty-four hours after Gd-DTPA intratympanic injection, we performed 3D-FLAIR and 3D-IR imaging at 3T. MRI region of interest signal intensity was used to determine the diffusion of Gd-DTPA into the perilymphatic fluid spaces over time.

Results: Five of five in normal group, using 3D-IR MRI after Gd injection, had enhanced imagings (perilymphatic spaces) of inner ears. Five of five in patients group, using 3D-IR after Gd injection, had enhanced perilymphatic spaces and non-enhanced endolymphatic hydrops.

Conclusions: Delayed contrast imaging of the inner ear with 3D-IR MRI after Gd-DTPA intratympanic injection revealed in vivo visualization of endolymphatic hydrops.

Key words: Endolymphatic hydrops, 3D-FLAIR MRI, Gd-DTPA, Intratympanic injection

• Address for correspondence: **Won Sang Lee, MD**
Departments of Otorhinolaryngology,
Yonsei University College of Medicine,
250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 02-2228-3606, Fax: 02-393-0580
E-mail: wsleemd@yuhs.ac

서론

메니에르병은 반복적인 어지럼증과 청력장애, 이

명, 이충만감을 특징으로 하는 질환으로 그 원인은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나, 현재까지 내림프액의 과도한 생성 혹은 흡수장애로 인한 내림프수종(endolymphatic hydrops)이 발병기전으로 제시되고 있다.¹ 메니에르병은 유병률이 높은 반면 진단은 환자의 증상에 대부분 의존하며 아직 객관적인 진단 방법이 미미한 실정이다.² 이에 대한 영상학적 평가가 가능하다면 환자를 진단하는 데에도 큰 도움이 될 뿐만 아니라, 치료 대상과 방법을 선정하며 재발의 예측 인자를 평가하는 데도 큰 도움이 될 것이다.

최근에 고자장 자기공명영상(High resolution magnetic resonance imaging; MR imaging)을 이용하여 내림프액 공간을 영상화하고자 하는 연구들이 진행되고 있으며 이들은 MR 조영제인 Gd-DTPA (gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid)를 고실 내에 주입하여 외림프액만을 선택적으로 조영증강시킴으로써 상대적으로 조영증강이 되지 않는 내림프액 공간의 영상을 얻고 있다.³⁻⁶ 저자들은 아직 국내에서는 시도되지 않았던 자기공명영상 기법을 이용하여 내이에 질병이 없는 정상 성인과 메니에르병 환자에서 고실을 통한 Gd-DTPA 주입 후 고자장 자기공명영상을 이용하여 내이의 내림프액 공간을 비교해 봄으로써 내림프수종을 시각화할 수 있는지에 대한 연구를 진행하였으며 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상피실험자는 외이도 및 중이, 내이에 질병이 없는 건강한 성인 5명과 본원에서 메니에르병으로 진단 및 치료받는 5명의 환자들을 선정하여 실험하였다. 정상군의 대상피실험자들은 각각 질병 과거력, 어지럼, 청력, 고막상태 등에 대해 이비인후과 전문의 2명에 의해 이중선별검사를 받았으며 모두 특별한 이상을 보이지 않았다. 정상군의 평균 연령은 연령은 24~34세까지였으며, 평균 연령은 25.5±3.78세, 남녀비는 4:1이었으며 모두 좌측에 조영제를 주입하였다. 실험 환자군은 병력과 청각 및 전정기능검사를 통해 일측성이며, 명확한(definite) 메니에르병으로 진단되고, 이과적 수술치료를 받지 않은 환자로, 현재 보존치료에도 불구하고 지속적으로 어지럼 및 청각 장애, 이명, 이충만감 증상을 가지는 환자 5명을 대상으로 Gd-

DTPA 고실내 주입 이후에 3T IR (inversion-recovery) MRI를 촬영하였다. 연령은 32세부터 57세까지였으며, 평균 연령은 49.7±5.83세, 남녀비는 3:2였다. 메니에르병의 진단은 AAO-HNS (1995)의 진단기준을 이용하였고 양측성 메니에르병이 의심되거나 진단된 환자는 연구에서 제외하였다. 이 실험에 참가한 피실험자들에게 모두 서면으로 된 동의서를 받았으며, 이 연구는 본원에서 임상시험심사위원회(Institutional review board; IRB)의 승인을 얻어 시행하였다.

Gd-DTPA 조영제(Omniscan, GE healthcare AS, Oslo, Norway)를 생리 식염수와 1:7로 희석하여 사용하였으며, 23게이지 바늘을 이용하여 1 mL 주사기에 담아 주입하였다. 피실험자는 천장을 보고 누운 채로 머리를 시상면에서 실험할 귀의 반대측으로 약 30° 기울인 후 통증을 줄이기 위해 피실험자의 귀에 마취연고(emla 5% cream)를 바르고 30분 뒤에 조영제를 주입하였다. 동일한 한 명의 이비인후과 전문의가 희석된 조영제를 고막천자를 통해 고실로 주입하였으며 외에도 조영제가 흘러나올 때까지 주입하였고 평균 주입량은 0.3~0.6 mL였다. 주입 후에 피실험자는 시상면에서 실험한 귀의 반대측으로 머리를 60° 기울여서 누운 채 60분간 정원창을 통해 조영제가 충분히 흡수 되도록 기다렸다.

3T 자기공명영상장치(Magnetom Trio, Siemens, Erlangen, Germany)에서 receive-only 12-channel phased-array coil을 이용하여 영상을 얻었으며 영상은 조영제의 고실내 주입 24시간 후에 획득하였다. 내이 미로의 해부학적 구조와 림프액을 확인하기 위해 fast spin-echo (FSE) T2 강조영상을 얻은 후 내림프액과 외림프액 공간을 구분하기 위해 3D-FLAIR 및 3D IR turbo spin-echo (TSE) 영상을 얻었다. 사용된 parameter는 다음과 같다; TR (repetition time), 9,000 ms; TE (effective echo time), 128 ms; TI (inversion time), 2,500 ms, 1700 ms; flip angle, 180° (constant) for the turbo spin-echo refocusing echo-train; echo-train length, 23; matrix size, 384×384; 12 axial 2-mm-thick sections covering the labyrinth with a 16-cm square FOV acquired with use of the generalized autocalibrating partially parallel acquisition parallel imaging technique with an acceleration factor of 2; NEX, 1, and scan time, 14 minutes. 3D-FLAIR 및 IR로 획득한 영상은 영상의학과 전문의가

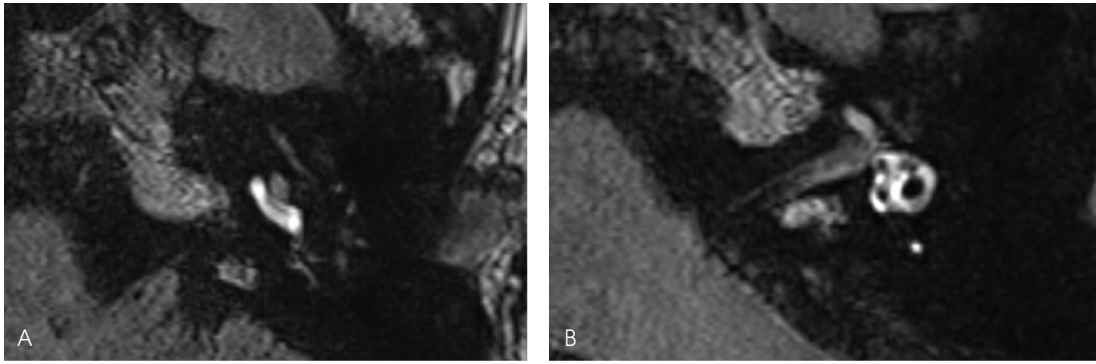


Fig. 1. Perilymphatic spaces were enhanced in 3D-IR MRI after Gd-DTPA intratympanic injection in normal adults. (A) in cochlea, all turns seen well enhanced diffusely. (B) in vestibule and semicircular canals, well enhanced. Endolymphatic spaces non-enhanced were not seen in all normal adults.

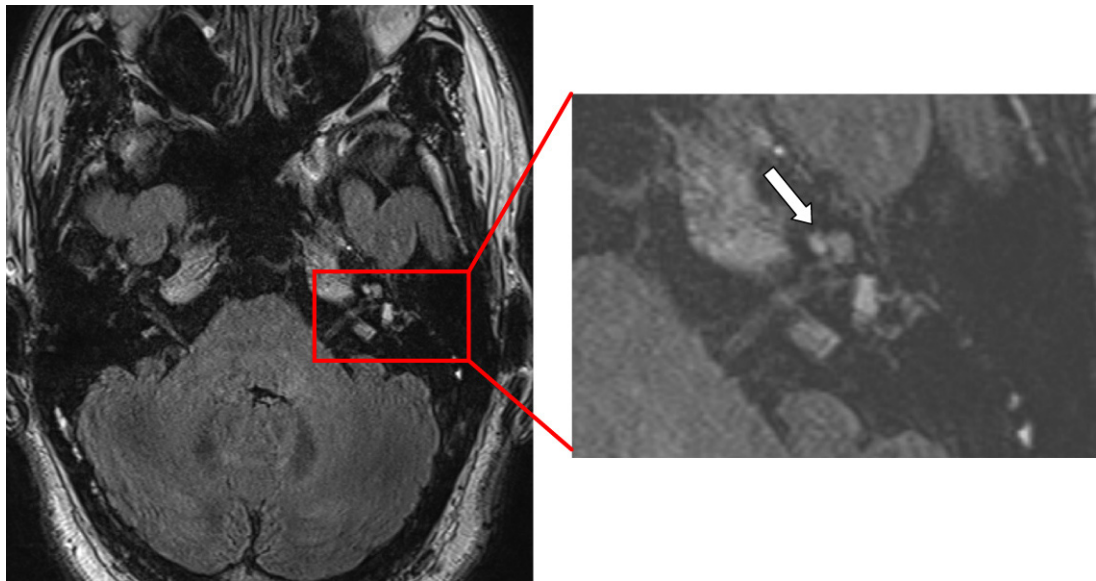


Fig. 2. In normal group, 1 person had non-enhanced space (arrow) but he had no symptoms of Meniere's disease. We suppose that he had idiopathic endolymphatic hydrops visualized.

분석하였으며, 피실험자들은 1달간 외래에서 추적관찰하였고 실험 전과 동일한 이학적 검사가 이루어졌다.

결 과

10명의 피실험자들에서 Gd-DTPA를 고실내에 주입하는 동안 피실험자들은 특별한 증상을 호소하지 않았으며 외래 추적관찰에서도 고막은 정상적으로 healing 되었으며 다른 이상 소견은 보이지 않았다.

모든 5명의 정상군에서 조영제를 주입한 좌측 내이에서 외림프액 공간들의 조영증강을 확인할 수 있었

으며, 조영제는 달팽이관, 전정기관, 반고리관의 모든 외림프액 공간에서 확인할 수 있었다(Fig. 1A,B). 5명 중 4명의 환자에서는 조영결손을 보이는 부위가 없어 내림프액 공간을 확인할 수 없었으나, 1명의 환자에서 달팽이관의 기저회전에서 내림프액 공간으로 생각되는 조영결손 부위를 발견하였다(Fig. 2). 명확한 메니에르병으로 진단된 5명의 환자에서 Gd-DTPA 조영제 주입 후에 촬영한 3D-IR MRI에서 5명 모두에서 외림프액의 조영증강을 확인할 수 있었으며, 5명 중 1명(20%)에서만 세반고리관에서 외림프액 공간을 확인할 수 없었으며, 그 외 외림프액 공간은 모두 조영

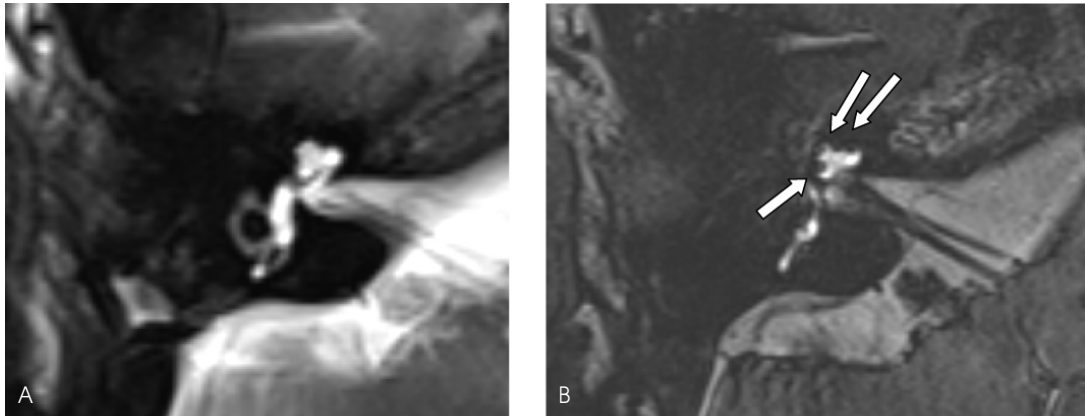


Fig. 3. Endolymphatic hydrops well visualized and enhanced perilymphatic spaces seen surrounding endolymphatic spaces in left side of a definite Meniere's disease patient. After Gd-DTPA intratympanic injection, 3D-IR MRI (A) T2-weighted image shows membranous labyrinth high signals. (B) T1-weighted image after Gd-DTPA enhanced, all cochlear turns had endolymphatic hydrops (arrow).

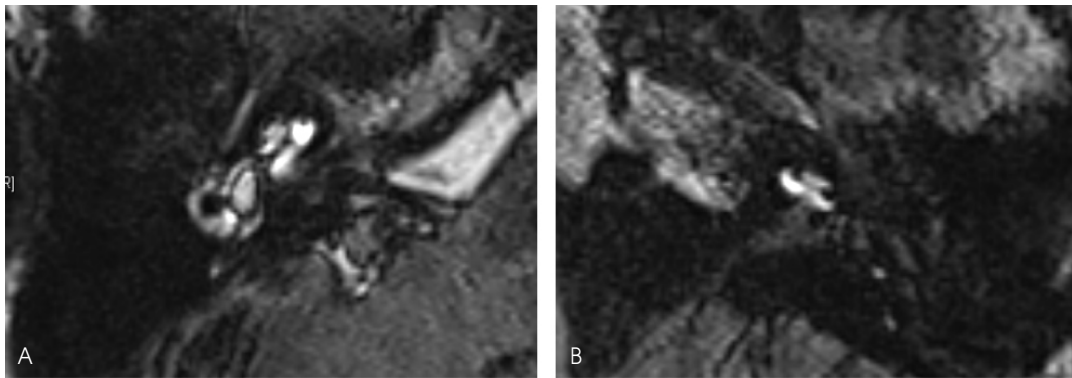


Fig. 4. 12 definite Meniere's disease patients had all endolymphatic hydrops partial or whole turns of cochlea. Those patients had non-enhanced area, endolymphatic spaces in different areas of cochlea (A, B).

증강되어 시각적으로 확인할 수 있었다. 5명의 메니에르병 환자들에서 5명 모두(100%)에서 달팽이관에서 내림프수종으로 생각되는 내림프액 결손이 보였으며(Fig. 3A,B), 달팽이관의 모든 회전에서 조영 결손을 보이는 환자는 3 (60%)명, 기저회전에서만 결손을 보이는 환자는 4 (80%)명, 첨단회전에서 조영 결손을 보이지 않는 경우가 2 (40%)명 있었다(Fig. 4A,B). 구형낭과 타원낭 모두에서 조영결손을 보이는 경우는 1 (20%)이었으며, 세반고리관에서 내림프액 결손을 보이는 경우는 없었다.

고찰

재발성 어지럼, 청력저하, 이명, 이충만감을 특징으

로 하는 내이 질환인 메니에르병이라는 명칭은 프랑스 의사인 Prosper Meniere (1799~1862)²의 이름에서 유래된 것이다. 1995년 AAO-HSN에서 제시한 메니에르병의 정의⁷는 원인불명의 '내림프수종'이다. 원인 불명이라는 것은 존재하지 않는다는 것이 아니라 아직까지 정확히 알려진 것이 없다는 뜻이다. 메니에르병은 전체 어지럼 환자의 약 10% 정도인 고빈도를 보이는 내이질환 중 한 가지이지만 메니에르병의 증상들을 일으킨다고 알려져 있는 내림프수종을 진단하는데 객관적인 방법이 없다. 이 때문에 대부분의 이비인후과 의사들이 환자의 주관적인 증상으로 병의 경중을 논하며, 진단 및 치료를 시행하고 있다.⁸

고자장의 MRI를 이용하여 내이의 외림프액공간과 내림프액 공간을 구분한 연구는 그동안 많은 진척이

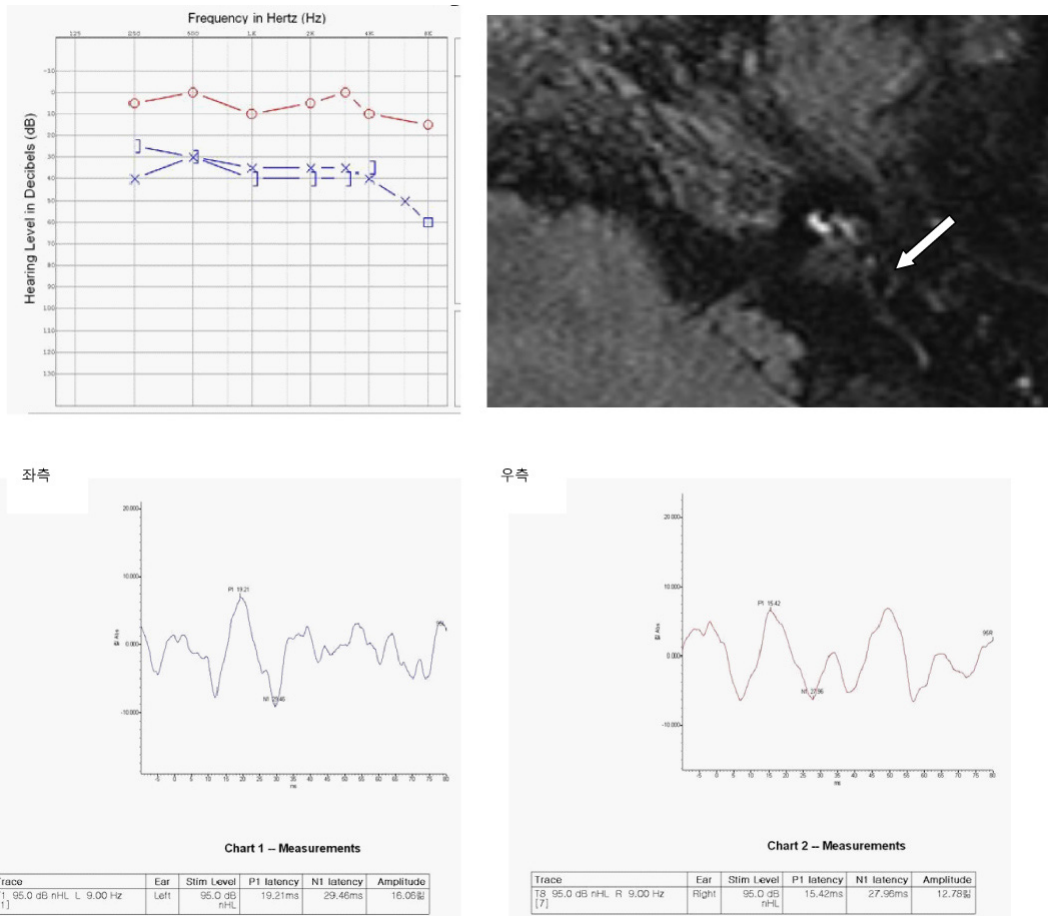


Fig. 5. Acase of a left sided definite Meniere’s disease patient. He had symptoms of left hearing loss proved in PTA, recurrent spinning vertigo over 20 minutes, tinnitus and earfullness. Dilated vestibular hydrops lesion (arrow) might block the flow of Gd-DTPA into semicircular canals non-enhanced. Left sided abnormal VEMP (vestibular evoked myogenic potential) meaning left saccular dysfunction was showed.

있었다. 동물 실험을 통하여 전정계, 중간계, 고실계를 구분하여 해부학적 소견과 비교를 통하여 정확한 상관관계를 구분⁹했는 뿐만 아니라, 고자기장에 영향을 받지 않는 카테바¹⁰를 Gd-DTPA 주입 후에 7T 자기장 안에서 촬영하여 역시 내이의 해부학적 구조를 영상학적으로 시각화하는 데 성공하였다. 하지만 고자기장 하에서 환자들을 촬영하기 위해서는 위험성이 높아 촬영에 한계가 있었고, Gd-DTPA 주입 방법 및 주입 후 촬영까지 걸리는 시간 등이 정립이 되지 않아 환자들을 대상으로 연구가 이루어지지 않았다. 이후 Zour¹¹ 등은 고실내로 조영제를 주입하면 고실의 정원창을 통하여 고실계(*scala tympani*)를 통해 우선 약물이 확산되고, 이어 전정계(*scala vestibule*)로 확산되어 외림프액이 조영증강된다는 것을 알아내었다.^{15,16}

Naganawa S.¹²⁻¹⁴ 등은 Gd-DTPA 조영제의 주입 방법과 확산되는 시간 등에 대한 방법들을 연구하였을 뿐만 아니라 3T 자기장하에 3D FLAIR MRI를 이용하여 보다 선명하게 내림프수종의 존재를 시각적으로 증명하였다.

본 연구는 내림프수종이 메니에르병을 가진 환자의 내이에서 특징적인 소견이라는 가정하에 인체에서 3T MRI를 촬영하여 내림프수종의 존재를 보고한 방법들을 참고하여 본원 이비인후과에 내원하는 정상인들과 메니에르병을 가진 환자들을 대상으로 동의를 얻은 후 임상시험심사위원회의 승인하에 시행하였다. 실험을 진행하는 동안 침습적인 방법으로 인하여 환자에게 청력감소, 어지럼 악화 등 특별한 문제점들은 발견되지 않았으며, 실험 종료 한 달째까지 검사에 따

른 문제는 발생하지 않았다.

본 연구는 건강한 정상 성인 5명과 일관된 그룹 특성을 가진 명확한 메니에르병 그룹 환자 5명을 대상으로 이루어졌다는 데 의의가 있다. 정상 성인들을 대상으로 우선적인 실험을 거쳐 정상인의 내이에서 내림프공간을 시각적으로 알아보려고 하였으며, 이를 기초로 실험군의 메니에르병 환자와 비교하여 내림프수종의 상대적이고 객관적인 측정이 가능한 지 알아보려고 하였다. 또한 이전 보고 연구들에서는 실험군의 설정의 기준이 모호하였으나, 본 연구에서는 AAO-HSN 에서 제시한 메니에르병의 분류에 입각하여 명확한 메니에르병 그룹에 속한 환자들만을 선택적으로 실험, 실험군 간의 동질성을 높여 보다 객관적인 실험이 이루어지도록 하였다. 정상 성인에서 내림프액 공간은 보이지 않았으며, 이는 내림프수종이 없는 정상 내림프액 공간이 미미해서 3T MRI에서 외림프액공간과 구분이 되지 않을 것으로 생각된다. 한 명의 대조군에서 내림프액 공간을 의심할만한 조영결손이 달팽이관의 기저회전에서 발견되었으나 실험군의 조영결손 부위와 비교하였을 때, 그 크기가 상대적으로 작고 기저회전의 확장 소견이 보이지 않으며, 메니에르병의 증상이 없는 정상 성인에서도 내림프수종이 발견된다는 사실로 미루어 보아 특발성의(idiopathic) 내림프수종으로 생각된다. 이에 반하여, 실험군에서는 대조군에서 보이지 않았던 조영결손 부위가 모든 환자에서 명확히 확인할 수 있었다. 전정기관 이하(세반고리관)의 림프액 공간에서 조영증강이 되지 않은 환자들이 1명 있는데, 이는 난형낭과 구형낭 부위의 내림프수종을 다른 환자와 비교하였을 때 상당히 큰 것으로 보아 심하게 확장된 내림프수종이 외림프액 공간을 막아 Gd-DTPA 조영제가 확산되지 못했을 것으로 사료된다(Fig. 5).^{17,18}

이 연구의 가장 큰 한계점은 비록 다른 연구들에 비해 많은 환자군을 대상으로 실험을 시행하여 유의한 결과를 추론하였지만 통계적으로 유의한 결과를 이끌어 내기에 여전히 부족한 환자군을 가지고 있으며, 앞으로 보다 많은 환자군의 설정이 필요할 것이다. 영상학적으로 뚜렷한 조영결손 부위를 확인할 수 있었지만 이는 영상적으로 결손 부위, 즉 음성적인 소견이기 때문에 이 부위를 다른 조영결손 부위들(뼈, 공기 등)과 구분될 수 있는 양성적인 소견(positive

finding)이 필요할 것이다. 현재 증상이 있는 급성기의 메니에르병을 가진 환자들에서 이 실험을 시행하였기에 만성기 혹은 무증상기의 환자들의 대상들과 영상학적 특징들의 비교 분석이 이루어 져야 할 것이며, 내림프수종을 보일 수 있는 급성 난청 환자, 전형적인 어지럼증만 있는 환자 등 다른 메니에르병 분류의 환자들과의 비교 분석이 필요할 것이다.

결 론

본 논문에서 내이의 내림프액 공간과 외림프액 공간을 구분하기 위해 3D-IR MRI와 Gd-DTPA 조영제 주입에 대한 방법들을 확인하였으며, 정상 성인의 대조군과 명확한 메니에르병을 가진 환자군의 비교 분석을 통하여 내이의 내림프수종을 시각화하는 데 성공하였다. 이러한 연구를 바탕으로 앞으로 메니에르병이 의심되는 환자들에게 보다 정확한 진단과 치료가 이루어지게 될 것으로 믿는다.

REFERENCES

1. Hallpike CS, Cairns H. *Observations on the pathology of Meniere's syndrome. J Laryngol Otol* 1938;53:625-655
2. Andrews JC, Honrubia V, Baloh RW, Halmagyi GM. *Disorders of the Vestibular System. New York: Oxford University Press; 1996;300-319.*
3. Hans P, Grant AJ, Laitt RD, Ramsden RT, Kassner A, Jackson A. *Comparison of three-dimensional visualization techniques for depicting the scala vestibuli and scala tympani of the cochlea by using high-resolution MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1197-206.
4. Silver RD, Djalilian HR, Levine SC, Rimell FL. *High-resolution magnetic resonance imaging of human cochlea. Laryngoscope* 2002;112:1737-41.
5. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. *Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. Laryngoscope* 2007;117:415-20.
6. Niyazov DM, Andrews JC, Strelhoff D, Sinha S, Lufkin R. *Diagnosis of endolymphatic hydrops in vivo with magnetic resonance imaging. Otol Neurotol* 2001;22:813-7.
7. Edwin MM, Thomas AB, George AG, Robert AG, William LM, John WH. *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* 1995;113:181-5.
8. Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1957;132:1-42.
 9. Counter SA, Bjelke B, Klason T, Chen Z, Borg E. Magnetic resonance imaging of the cochlea, spiral ganglia and eighth nerve of the guinea pig. *Neuroreport* 1999;10:473-9.
 10. Koizuka I, Seo R, Sano M, Matsunaga T, Murakami M, Seo Y, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of the human temporal bone. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991;53:357-61.
 11. Zou J, Pyykkö I, Bjelke B, Dastidar P, Toppila E. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neurootol* 2005;10:145-52.
 12. Naganawa S, Satake H, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T. Separate visualization of endolymphatic space, perilymphatic space and bone by a single pulse sequence; 3D-inversion recovery imaging utilizing real reconstruction after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2008;18:920-4.
 13. Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, Ishigaki T, Takizawa O. Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2006;16:733-7.
 14. Naganawa S, Koshikawa T, Nakamura T, Fukatsu H, Ishigaki T, Aoki I. High-resolution T1-weighted 3D real IR imaging of the temporal bone using triple-dose contrast material. *Eur Radiol* 2003;13:2650-8.
 15. Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;481:617-23.
 16. Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000;110:236-40.
 17. Koizuka I, Seo R, Kubo T, Matsunaga T, Murakami M, Seo Y, et al. High-resolution MRI of the human cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;520 Pt 2:256-7.
 18. Fitzgerald DC, Mark AS. Viral cochleitis with gadolinium enhancement of the cochlea on magnetic resonance imaging scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:130-2.