

## 難治性内耳疾患の克服をめざして



### ● 研究の目的および対象とする疾患

本プロジェクトでは、患者さんの生活の質（QOL）を低下させる難治性内耳疾患を対象にしています。プロジェクトの発展により、疾患の発症メカニズムが明らかになるとともに、将来的には患者さんひとりひとりに合わせたオーダーメイド医療を実現し、これらの疾患を克服し、患者さんの生活の質を向上させることを目的としています。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

#### 1. 突発性難聴

ある日突然に発症する感音難聴で、特に原因不明なものを指します。原因としては、従来より内耳の血流障害やウイルス感染によると言われてきましたが、決定的なものではなく、本疾患は難聴という症状を示す種々の病態を包含する一種の症候群であると考えられています。治療としては一般に副腎皮質ステロイド剤・代謝改善剤・循環改善剤・ビタミンB群の投与が実施されますが、治療による聴力の改善は一定ではなく、このことから本疾患が、複数の病態からなっている可能性があると考えられます。

**遺伝子との関連性：**循環障害を生じやすいという観点から、血栓形成に関連したタンパク質をコードする遺伝子の多型が関係している可能性を示唆する報告があります。

## 2. 急性低音障害型感音難聴

突然耳が詰まった様な症状で発症する耳の疾患です。「聞こえない」と言うほど強い症状ではないのですが、「耳が詰まった感じ」とか「音が変にゆがんで聞こえる」などの症状になります。人の話し声の周波数よりもむしろ低い周波数が聞こえにくくなる、急性感音難聴の一つです。若い女性にやや多いですが、それ以外の年齢層でも生じますし、男性にももちろん起こります。近年、原因として内リンパ水腫が示唆されてきていますが、明確な原因は不明です。

**遺伝子との関連性：**本疾患の原因の1つと考えられている内リンパ水腫は、多因子疾患と考えられており、その発症には遺伝的素因（かかりやすさ）と環境因子が密接に関与していることが推測されています。内リンパの産生・吸収に関与する遺伝子等の相違の関与が考えられます。

## 3. 特発性両側性感音難聴

進行する両側性感音難聴のうち原因不明のものを特発性両側性感音難聴と呼んでいます。現時点では根本的な治療法はなく他の感音難聴と同様に血管拡張剤、代謝賦活剤、ビタミン製剤などが用いられています。また、難聴の急性進行期にはステロイド剤が用いられています。これらの治療薬は難聴の進行防止を期待して用いられています。

**遺伝子との関連性：**若年発症のものには遺伝的素因の関与が考えられています。大人になって発症したものには遺伝的素因のほかに、環境因子の関与も考えられています。最近の遺伝子研究の進歩により、遺伝子変異によることが明らかな難聴は遺伝性難聴として特発性両側性感音難聴から除外されつつあります。

## 4. メニエール病

反復するめまい発作に、難聴・耳鳴などの症状が随伴する疾患です。病気の期間が長期化することによって聴力が悪くなる可能性があります。病気の原因は内リンパ液の産生・吸収の不均衡に伴う、内リンパ水腫（蝸牛の内リンパと呼ばれる液体の過剰状態）と考えられていますが、そのメカニズムは未だ解明されていません。頻度は10万人あたり15～40人とされています。治療には抗めまい薬や利尿薬などの保存的治療や内リンパ嚢開放術などの手術治療があります。

**遺伝子との関連性：**現在、メニエール病は多因子疾患と考えられており、その発症には遺伝的素因（かかりやすさ）と環境因子が密接に関与していることが推測されています。遺伝的素因としては、内リンパの産生・吸収に関与するカリウムイオンチャンネルの遺伝子多型や、免疫系を構成するHLA多型についての報告があります。

## 5. 遅発性内リンパ水腫

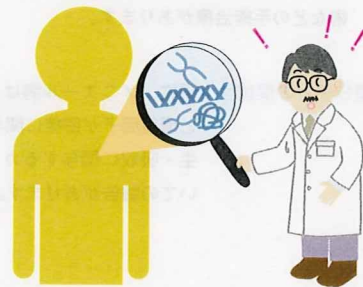
突発性または発症時期のわからない高度の難聴が先にあって、その数年から数十年後に回転性めまいがおこる病気です。この病気には、先に存在する高度難聴のある耳における同側型遅発性内リンパ水腫と、高度難聴のある耳の反対耳に変動する難聴やめまいをおこす対側型遅発性内リンパ水腫があります。根本的治療法はありません。対症療法として、運動制限、食事療法（減塩、蛋白制限）などが行われています。

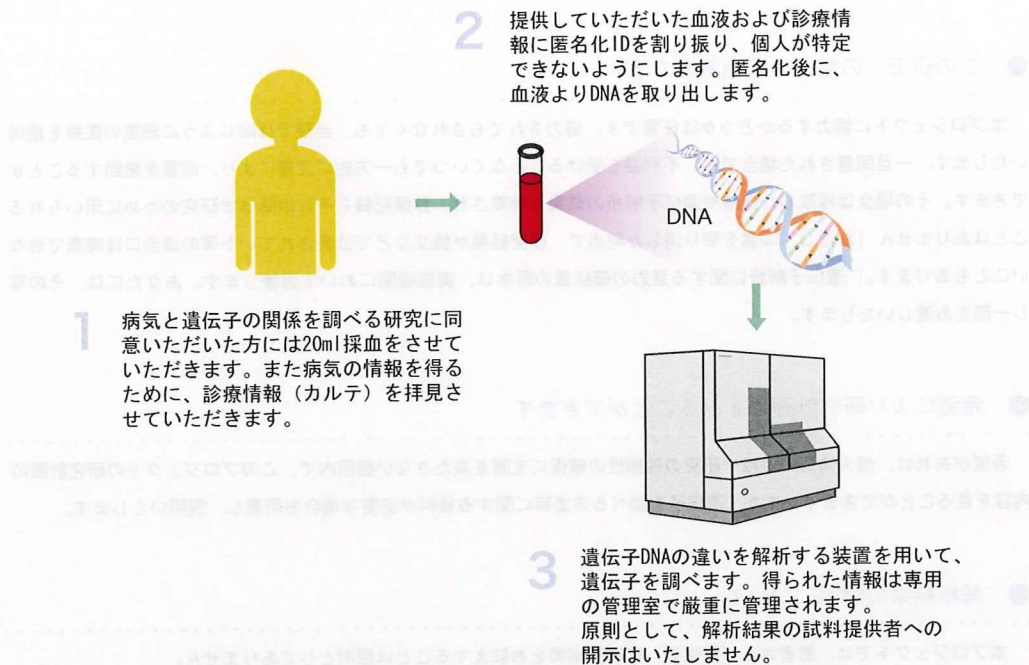
**遺伝子との関連性：**内リンパ水腫の発症には遺伝的素因と環境因子が密接に関与していることが推測されています。内リンパの産生・吸収に関与する遺伝子等の相違の関与が考えられます。

## 6. 良性発作性頭位めまい

内耳の前庭器官（ぜんていきかん）は、頭が地面に対してどのような位置にあるかを感じるための機能をもっています。良性発作性頭位めまいは、前庭器官に異常が生じたために、頭の位置の変化を過敏に感じてしまう結果起こる病気と考えられています。前庭器官の耳石器（じせきぎ）の上には、炭酸カルシウムでできている耳石が多数のっています。この耳石や半規管内の沈殿物が本来の位置から外れて、別の種類の前庭器官である半規管のクブラに付着したり、半規管（はんきかん）のなかに遊離したりして、それが頭を動かした際に動いて半規管を刺激するのが原因であるという説が有力になっています。治療としては、遊離した耳石（沈殿物）をもとにもどす方法（浮遊耳石置換法）があり、良好な成績を上げています。

**遺伝子との関連性：**現在明らかな関連性は示唆されていませんが、耳石の形成や沈殿物の形成には個人差があり、何らかの遺伝的背景の相違が関与していると考えられます。





### ● 遺伝子研究の方法

本プロジェクトで対象としている疾患のほとんどが、遺伝的要因（個人の体質）と環境要因（ストレスなど）により引き起こされる複合的な疾患であり、疾患の発症のメカニズムなども明らかになっていません。これらの疾患の発症メカニズムを明らかにするためには、患者さんからの試料および診療情報が必要不可欠です。

病気と遺伝子の関係を調べる研究に同意いただいた方には、20ml採血をさせていただきます。また、病気の情報を得るために、氏名等の個人情報を除いて診療情報（カルテ）を記録させていただきます。提供いただきました血液よりDNAを取り出して、疾患の原因の候補遺伝子を解析します。

### ● 個人情報の保護に関して

本プロジェクトでは、分析を行う前に、住所・氏名などの個人情報を削り、匿名化ID番号を付けます。従いまして、DNAの解析結果だけから個人が特定されることはありません。個人の情報と匿名化IDを対応させる対応表は、採血を行った機関が保管します。また、血液から取り出されたDNAおよび得られた解析結果は専用の保管庫・管理室で厳重に管理されます。本プロジェクトにより得られた、研究の成果は、個人が特定されない方法で公表されることがあります。

### ● 費用負担について

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。また、この研究への協力に対する報酬は支払われません。本研究の費用は（科学研究費や委任経理金などの研究費）によっています。

## ● この研究への協力は自由意志です

本プロジェクトに協力するかどうかは任意です。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。その場合は採取した血液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません（ただし、同意を取り消した時点で、研究結果が論文などで公表されていた等の場合には廃棄できないこともあります。）遺伝子解析に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。あなたには、その写し一部をお渡しいたします。

## ● 希望により研究計画書を見ることができます

希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、このプロジェクトの研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意し、説明いたします。

## ● 解析結果の開示について

本プロジェクトでは、患者さん（提供者）に解析結果をお教えることは原則としてありません。

## ● 試料提供者に対する利益と不利益について

本研究の結果が直接、試料提供者個人に直接有益な情報をもたらすことはありません。しかし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与し、その結果、将来、同じ病気にかかった方の診断や予防、治療などがより効果的に行われることが期待されます。また、提供者にもたらされる不利益の可能性として個人情報の漏洩の可能性が考えられます。しかし、本研究では、採血後、遺伝子解析前に匿名化IDの付与と、氏名・住所などの個人情報の削除を行いますので、DNA解析結果だけから個人が特定されることはありません。また個人と匿名化IDを対応させる対応表は採血を行った機関が保管しますため、個人情報とDNA解析結果が情報漏洩により結びつく可能性はきわめて低いです。対応表から、住所・氏名などの個人情報漏洩する可能性がありますが、管理体制を強化し、個人情報の漏洩の無い様に努めております。

## ● 研究成果の公表について

本研究の成果は、個人が特定されない方法で学術雑誌等に公表されることがあります。

## ● 研究から生じる知的財産について

本研究の成果により特許権などの知的財産が生じる可能性がありますが、その権利は、国、研究機関および研究遂行者などに属し、試料提供者には属しません。

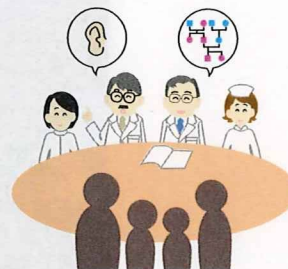
## ● 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱いについて

提供いただきました血液などの試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、匿名化したまま試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、保存試料を別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し倫理審査委員会の承認を受けます。

## ● 疑問や不安がある場合

病気のことや、遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、担当医もしくは遺伝カウンセリング担当者が相談を受けます。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者等に申し出てください。

- ・ 研究内容全般に関するお問い合わせは裏表紙にありますお問い合わせ先までお願いいたします。
- ・ 苦情がある場合は下記にお申し出下さい。



### 遺伝子解析研究の実施計画 (概要)

本遺伝子解析研究計画は信州大学医学部「遺伝子解析倫理委員会」で審査され、信州大学医学部長により承認されたものです。

研究題目	難治性内耳疾患の遺伝子解析
研究代表者機関名	信州大学医学部耳鼻咽喉科
研究代表者氏名	宇佐美真一・教授
対象とする疾患名	突発性難聴・メニエール病 遅発性内リンパ水腫・特発性両側感音難聴・良性発作性頭位めまい 急性低音障害型感音難聴
調べる遺伝子	ゲノムワイド
採血量	20ml
研究期間	平成 21 年 9 月 1 日より 平成 26 年 3 月 31 日まで
解析結果保持期間	平成 30 年 3 月 31 日まで
本解析に関する 問い合わせ先	信州大学医学部耳鼻咽喉科 TEL : 0263-37-2666
本文書作成日	平成 21 年 6 月 1 日

#### 研究目的

耳鼻咽喉科領域におけるコモンディージズのうち、特に患者のQOLを低下させ、かつ発症メカニズムがほとんど明らかになっていない突発性難聴・メニエール病・老人性難聴・騒音性難聴・良性発作性頭位めまい・急性低音障害型感音難聴の遺伝子解析を行い、疾患の発症メカニズムを明らかにすることを目的としています。

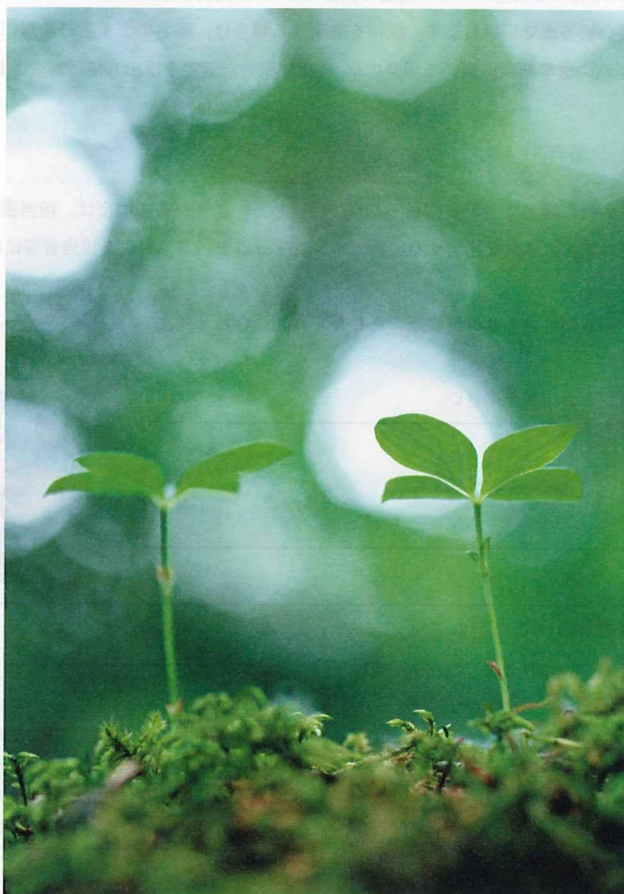
#### 研究計画

信州大学耳鼻咽喉科及び共同研究機関にて、対象者の全血 20ml を採血し、DNA を抽出後、ゲノムワイドの遺伝子解析を行います。原因の候補となる遺伝子が見つかった場合には、その遺伝子を更に詳しく調べます。また、病気の程度などの情報を得るために、診療記録（カルテ）より研究に必要な情報を利用させていただきます。

#### 個人情報保護に関して

本研究では採血後、遺伝子解析前に氏名・住所などの個人情報情報を削除し、匿名化 ID を付与します。提供していただきました試料および得られた情報は専用の管理庫・管理室にて管理いたします。

## 難治性内耳疾患の克服をめざして



お問い合わせ先

〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1  
 国立研究開発法人 国立研究開発機関 国立研究開発法人 国立研究開発機関  
 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関  
 〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1  
 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関  
 〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1  
 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関

〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関
〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1	国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関 国立研究開発機関

## 遺伝子解析研究への協力についての意思の確認書

ID :

殿

私は難治性内耳疾患の遺伝子解析プロジェクトについて、説明文書を用いて説明を受け、その目的、不利益の可能性、解析結果の取り扱いの方法等について十分な説明を受け理解しました。

説明を受け理解した項目をチェックしてください。

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子について            | <input type="checkbox"/> 研究計画の開示について          |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子と病気について         | <input type="checkbox"/> 資料提供者にもたらされる利益および不利益 |
| <input type="checkbox"/> 研究の目的および対象となる疾患    | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産の帰属       |
| <input type="checkbox"/> 研究の方法              | <input type="checkbox"/> 試料等の取り扱いの方針          |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護に関して        | <input type="checkbox"/> 研究費用の負担              |
| <input type="checkbox"/> 検解析結果の開示について       | <input type="checkbox"/> 疑問や不安がある時の対応         |
| <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と同意の撤回について |   |

私は、以上の説明を十分理解したうえで、提供する試料が本プロジェクトに使用されることに同意いたします。

同意日

平成 年 月 日

署名

住所

(試料提供者の署名または記名・押印)

電話

説明者の職名および記名・押印（または署名）



ID番号:

施設名:

信州大学使用欄

# (1)突発性難聴 DNA採血時チェックリスト

診断基準:  確実例  疑い例 罹患側:  右  左  両側

採血日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

性別:  男  女 発症年齢: \_\_\_\_\_ 歳

身長: \_\_\_\_\_ cm 体重: \_\_\_\_\_ Kg

生年月日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 歳

**○1973年厚労省班研究診断基準**

<b>I. 主症状</b>	<b>II. 副症状</b>
1) 突発の難聴	1) 耳鳴
2) (高度な) 感音難聴	2) めまい
3) 原因が不明または不確実	

**【診断の基準】**

- ・ 確実例: 主症状、副症状の全項目を満たすもの
- ・ 疑い例: 主症状の1) 2) の事項を満たすもの

**【除外基準】**

- ・ 経過中に聴力の悪化を反復したもの
- ・ 発症時20歳未満の症例
- ・ 発症時に非罹患耳の高度難聴を伴っている症例
- ・ 急性低周波型感音難聴の診断基準を満たすもの
- ・ 特定の基礎疾患を有するもの

## ○問診調査項目

発症から初診までの期間: \_\_\_\_\_ 日間

めまい:  有  無  不明

耳鳴:  有  無  不明

家系内罹患:  有  無  不明  
※家系内罹患者の場合は家系図を添付してください。

糖尿病:  有  無  不明

高脂血症:  有  無  不明

腎疾患:  有  無  不明

脳梗塞:  有  無  不明

心疾患:  有  無  不明

喫煙習慣:  有  無  不明

飲酒習慣:  有  無  不明

## ○治療内容

ステロイド全身投与:  有  無

ステロイド鼓室内投与:  有  無  
※漸減した場合は具体的に記載してください。

薬剤名: \_\_\_\_\_

投与量: \_\_\_\_\_

投与期間: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 ~ \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

プロスタニン製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

ビタミンB12製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

ATP製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

その他:  有  無 ※有の場合は下記に記載してください。  
(薬剤名: \_\_\_\_\_ 1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)

治療中の聴力悪化の有無:  有  無

初診時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

固定時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

10番号：

10シール貼付欄

施設名：

信州大学使用欄

## (2)急性低音障害型感音難聴 DNA採血時チェックリスト

診断基準：確実例 准確実例

罹患側：右 左 両側同時 両側異時

採血日：西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

性別：男 女 発症年齢： \_\_\_\_\_ 歳

身長： \_\_\_\_\_ cm 体重： \_\_\_\_\_ Kg

生年月日：西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日 \_\_\_\_\_ 歳

### ○2000年厚労省班研究診断基準試案

#### I. 主症状

- 1) 急性あるいは突発性に蝸牛症状が発症する
- 2) 聴力が以下を満たす (a) 低音3周波合計が70dB以上、(b) 高音3周波合計が60dB以下
- 3) 難聴の原因は不明または不確実である
- 4) めまいを伴わない

#### 【診断の基準】

- ・ 確実例：主症状の全項目を満たすもの
- ・ 准確実例：2)-(b)以外を満たし、高音3周波の左右差が10dB未満のもの

#### 【除外基準】

- ・ 発症時20歳未満の症例
- ・ 特定の基礎疾患を有するもの

### ○問診調査項目

発症から初診までの期間： \_\_\_\_\_ 日間

めまい：有 無 不明

耳鳴：有 無 不明

耳閉感：有 無 不明

自声強聴：有 無 不明

聴覚過敏：有 無 不明

家系内罹患者：有 無 不明

※家系内罹患者有の場合は家系図を添付してください。

糖尿病：有 無 不明

高血圧：有 無 不明

喫煙習慣：有 無 不明

飲酒習慣：有 無 不明

### ○治療内容

ステロイド全身投与：有 無

ステロイド鼓室内投与：有 無

※漸減した場合は具体的に記載してください。

薬剤名： 投与量： 投与期間： _____年 _____月 _____日 ~ _____年 _____月 _____日
---

ATP製剤：有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間) 無

イソバイド：有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間) 無

ビタミンB12製剤：有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間) 無

その他：有 無 ※有の場合は下記に記載してください。

(薬剤名： \_\_\_\_\_ 1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)

初診時オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日)

--

改善時・固定時オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日)

--

○ 現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

--

ID番号:

施設名:

信州大学使用欄

### (3) 両側特発性感音難聴 DNA採血時チェックリスト

診断基準:  確実例  参考例

採血日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

性別:  男  女

身長: \_\_\_\_\_ cm 体重: \_\_\_\_\_ kg

生年月日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 歳

発症日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 歳

#### 1977年厚労省班研究診断基準

##### I. 主症状

- 1) 進行性であること
- 2) 原因不明であること
- 3) 両側性であること

##### 【診断の基準】

・ 確実例: 主症状の全項目を満たすもの  
 ・ 参考例: 明らかな進行性を訴えるもので進行前のオーディオグラムの無いもの

##### 【除外基準】

- ・ めまい発作をくりかえすもの
- ・ 典型的突発性難聴
- ・ ひんぱんに発作性聴力変動を繰り返すもの

#### 問診調査項目

蝸牛症状:  耳閉感  耳鳴  自声強聴  聴覚過敏

家系内罹患:  有  無  不明

めまい感:  有  無  不明

※家系内罹患者の場合は家系図を記載してください。

糖尿病:  有  無  不明

高血圧:  有  無  不明

喫煙習慣:  有  無  不明

飲酒習慣:  有  無  不明

結核の既往歴:  有  無  不明

アミノ配糖体使用歴:  有  無  不明

甲状腺腫:  有  無  不明

耳瘻・頸部瘻孔:  有  無  不明

騒音環境での就業歴:  有  無  不明

CT・中耳・内耳奇形:  有  無  未施行

初診時オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

最新の聴力オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

ID番号:

施設名:

信州大学使用欄

### (4)メニエール病 DNA採血時チェックリスト

AAO-HNS:  確実例  疑い例  見込み例

日本診断基準:  確実例  疑い例

罹患側:  右  左  両側

採血日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

性別:  男  女 身長: \_\_\_\_\_ cm 体重: \_\_\_\_\_ kg

生年月日: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 歳

発症年月: 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 歳

#### 1995年AAO-HNS/1974年厚労省班研究診断基準

【AAO-HNS診断基準】

- 1) 確実例
  - (a) 20分以上の自発性回転性めまい発作が2回以上
  - (b) 1回以上の聴力検査により難聴の確認
  - (c) 難聴側の耳鳴または耳閉感
  - (d) 他の原因疾患が否定
- 2) 疑い例
  - (a) 1回の明らかな回転性めまいがあり、1)の(b)~(d)を満たすもの
- 3) 見込み例
  - 回転性めまい発作を繰り返すが難聴の無い場合、あるいは明らかなめまい発作ではない非回転性めまいと変動あるいは固定した難聴を認める場合で、他の原因疾患が否定される場合

【厚労省班研究 診断基準】

- 1) 回転性めまいを反復すること
  - 2) 耳鳴、難聴などの蝸牛症状が反復、消長すること
  - 3) 1,2の症状をきたす注性神経疾患ならびに原因既知のめまい、難聴を主訴とする疾患が除外できる
- ・ 確実例: 全項目を満たすもの  
 ・ 疑い例: 1と3または1と2を満たすもの

#### 問診調査項目

発作頻度:  週  月  年  一定せず

頭痛:  有  無  不明

高血圧:  有  無  不明

糖尿病:  有  無  不明

高脂血症:  有  無  不明

喫煙習慣:  有  無  不明

飲酒習慣:  有  無  不明

家系内罹患:  有  無  不明

\*家系内罹患者の場合は家系図を添付してください。

#### 治療内容

ステロイド投与:  全身  鼓室内  無

薬剤名:

\*漸減した場合は具体的に記載してください。

投与量:

投与期間: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 ~ \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ATP製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

イソバイド:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

ビタミンB12製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)  無

その他:  有  無 \*有の場合は下記に記載してください。  
(薬剤名: \_\_\_\_\_ 1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)

#### 治療効果 (単剤投与の場合のみ記載)

イソバイドの効果:  有  無  不明  未投与

ATPの効果:  有  無  不明  未投与

ビタミンB12製剤の効果:  有  無  不明  未投与

#### 機能検査項目

グセロールテスト:  陽性  陰性  未施行

カロリック:  正常  CP  未施行

VEMP:  正常  反応低下  反応無し  未施行

初診時オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

改善時オーディオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

ID番号:

施設名:

信州大学使用欄

## (5) 遅発性内リンパ水腫 DNA採血時チェックリスト

診断基準:  確定例  確実例  濃厚疑い例  疑い例

罹患側:  同側  対側 難聴からめまい発作まで: \_\_\_\_年 \_\_\_\_ヶ月

難聴発症時期:  生下時  幼少時期  \_\_\_\_歳頃

難聴の原因:  ムンプス  中耳炎  髄膜炎  突発性難聴  
 不明  その他 ( )

採血日: 西暦 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

性別:  男  女 身長: \_\_\_\_cm 体重: \_\_\_\_kg

生年月日: 西暦 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日 \_\_\_\_歳

### 問診調査項目

発作頻度:  週  月  年  一定せず

頭痛:  有  無  不明

高血圧:  有  無  不明

糖尿病:  有  無  不明

高脂血症:  有  無  不明

喫煙習慣:  有  無  不明

飲酒習慣:  有  無  不明

家系内罹患者:  有  無  不明

※家系内罹患者有の場合は家系図を添付してください。

### 機能検査項目

カロリック:  正常  CP  未施行

VEMP:  正常  反応低下  反応無し  未施行

初診時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日)

改善時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日)

現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

### 診断基準(めまい診断基準化のための資料)

#### 【同側型診断基準】

##### ●病歴からの診断

- (1) 1耳または両耳が高度難聴ないし全聾 (以前より存在)
- (2) 長年月経過後、メニエール病様前庭症状が発現
- (3) めまい発作発症時に場歪症状とくに聴覚変動は不随伴

※上記症状1)、2)を満たす場合疑い例、3)も満たせば濃厚疑い

##### ●検査からの診断

- (1) PIAで1耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾
- (2) 温度刺激検査で難聴耳に眼振反応を認める。しかしその場合でも迷路機能は異常に至っていない。
- (3) 発作時に水平回旋性の自覚眼振の出現、ないし誘発眼振の証明
- (4) 第VIII脳神経以外の神経症状、ことに中枢神経症状の欠如
- (5) 圧刺激検査 (内リンパ液種の証明)、フロセミドテスト、B超検査などを実施

※1)、2)でほぼ確実。さらに3)、4)が認められれば確定。

※メニエール病・内耳梅毒との鑑別診断を行なうことが必要

#### 【対側型診断基準】

- ① 1耳高度難聴ないし全聾、他耳に新たに聴力障害が出現
- ② 良聴耳聴力が変動
- ③ とくにメニエール病様前庭症状が出現
- ④ 温度眼振検査では良聴耳に迷路機能低下を証明しうる
- ⑤ めまい発現時は発作時に水平回旋性の自覚眼振の出現または誘発眼振の証明
- ⑥ 中枢神経症状の欠如
- ⑦ 補助検査は同側型に類次、グリセロールテスト、顕微鏡検査も加え実施する

### 治療内容

ステロイド投与:  全身  鼓室内  無

薬剤名:  ※漸減した場合は具体的に記載してください。  
投与量:   
投与期間: \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日 ~ \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

ATP製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_mg 期間 \_\_\_\_日間)  無

イソバイド:  有 (1日投与量 \_\_\_\_mg 期間 \_\_\_\_日間)  無

ビタミンB12製剤:  有 (1日投与量 \_\_\_\_mg 期間 \_\_\_\_日間)  無

その他:  有  無 ※有の場合は下記に記載してください。  
(薬剤名:  1日投与量 \_\_\_\_mg 期間 \_\_\_\_日間)

### 治療効果 (単剤投与の場合のみ記載)

イソバイドの効果:  有  無  不明  未投与

ATPの効果:  有  無  不明  未投与

ビタミンB12製剤の効果:  有  無  不明  未投与

ID番号：

IDシール貼付欄

施設名：

信州大学使用欄

## (6) 良性発作性頭位めまい DNA採血時チェックリスト

責任半規管：水平 前 後 不明

反復の有無：有 無

採血日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

性別：男 女 身長：\_\_\_\_\_ cm 体重：\_\_\_\_\_ Kg

生年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 歳

発症年月：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 歳

### ○ 問診調査項目

頭痛：有 無 不明

高血圧：有 無 不明

糖尿病：有 無 不明

高脂血症：有 無 不明

喫煙習慣：有 無 不明

飲酒習慣：有 無 不明

家系内罹患者：有 無 不明

※家系内罹患者有の場合は家系図を添付してください。

### ○ 治療内容

浮遊耳石置換法：( \_\_\_\_\_ 法)

ATP製剤：有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間) 無

ビタミンB12製剤：有 (1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間) 無

その他：有 無 ※有の場合は下記に記載してください。

(薬剤名： \_\_\_\_\_ 1日投与量 \_\_\_\_\_ mg 期間 \_\_\_\_\_ 日間)

### ○ 治療効果

浮遊耳石置換法：有 無 不明 未施行

ATPの効果：有 無 不明 未投与

ビタミンB12製剤の効果：有 無 不明 未投与

初診時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

改善時オージオグラム (西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日)

○ 現病歴・その他特記事項 (特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami SI.	Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease.	Acta Otolaryngol	129 (11)	1326-1329	2009
Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, S ugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami SI.	Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium- based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease.	Acta Otolaryngol		1-7. [Epub ahead of print]	2009



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

CASE REPORT

## Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease

MAIKO MIYAGAWA<sup>1</sup>, HISAKUNI FUKUOKA<sup>1</sup>, KEITA TSUKADA<sup>1</sup>,  
TOMOHIRO OGUCHI<sup>1</sup>, YUTAKA TAKUMI<sup>1</sup>, MAKOTO SUGIURA<sup>2</sup>, HITOSHI UEDA<sup>3</sup>,  
MASUMI KADOYA<sup>3</sup> & SHIN-ICHI USAMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology and <sup>3</sup>Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto and

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Kariya Toyota General Hospital, Kariya, Japan

### Abstract

A 53-year-old male with fluctuating low frequency sensorineural hearing loss and tinnitus, but without vertigo, was evaluated by MRI obtained by intratympanic injection of a gadolinium-based contrast agent (GBCA) before and after the administration of isosorbide. The endolymphatic hydrops was semi-quantitatively evaluated by a 3.0-T MR scanner. For quantification, the affected side/contralateral side ratios were calculated. A gadodiamide (a kind of GBCA)-enhanced space surrounding the endolymph in the affected side with a 0.50 ratio (which may have represented endolymphatic hydrops) improved after isosorbide therapy to a 0.98 ratio. Thus, endolymphatic hydrops was demonstrated in a patient with 'atypical' Meniere's disease (MD), suggesting that at least some atypical MD may share similar etiology with, and therefore be a continuum of, MD. Also, therapeutic effects could be visualized by using MRI. Therefore, MRI-based diagnosis of MD-related disease will be a powerful tool not only because of its precision but also its usefulness for therapeutic evaluation.

**Keywords:** Atypical Meniere's disease, cochlear Meniere's disease, endolymphatic hydrops, MRI, gadolinium-based contrast agents (GBCAs), osmotic diuretics, isosorbide

### Introduction

Meniere's disease (MD) is an idiopathic disorder of the inner ear characterized by fluctuating sensorineural hearing loss (SNHL), tinnitus and aural fullness, and recurrent spontaneous episodic rotational vertigo (see Sajjahi and Paparella for review [1]).

Clinical diagnosis of MD has sometimes been hampered by the diagnostic criteria, because the full complement of symptoms does not develop simultaneously in some cases. These cases have been reported as so-called 'atypical' MD. 'Vestibular' MD is characterized by recurrent episodic vertigo but without hearing loss. In contrast, 'cochlear MD' is defined as having fluctuating low frequency hearing loss without vertigo [2,3].

Although, in 1995, the Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)

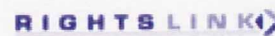
limited the diagnostic term MD to those patients in whom the full complement of symptoms was present, functional testing results for atypical MD mimic classical MD [1]. For example, cochlear MD shows positive glycerol test and histopathologic findings similar to classical MD [2,3], and increased summating potential to eighth nerve action potential (SP/AP) was reported in vestibular MD [4,5]. On the basis of these findings, atypical MD is thought to be a continuum of MD but no additional supportive evidence has come to light for quite some time.

Recent advances in imaging by three-dimensional, fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR) of magnetic resonance imaging (MRI), in association with gadolinium-based contrast agents (GBCAs) enhancement, enables visualization of endolymphatic hydrops in patients with MD [6-8]. Interesting questions were 1) whether atypical MD is associated

Correspondence: Shin-ichi Usami, Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan.  
Tel: 81 263 37 2666. Fax: 81 263 36 9164. E-mail: usami@shinshu-u.ac.jp

(Received 27 October 2008; accepted 30 October 2008)

ISSN 0001-6489 print/ISSN 1651-2251 online # 2009 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis As)  
DOI: 10.3109/00016480802593513



with endolymphatic hydrops or not, and 2) whether endolymphatic hydrops can be visualized by MRI. In the present study, we evaluated endolymphatic hydrops, found in cochlear MD, in a quantitative manner before and after osmotic diuretic therapy.

Case study

A 53-year-old male with fluctuating low frequency SNHL and tinnitus, but without vertigo (i.e. not fulfilling the AAO-HNS diagnostic criteria of MD) was evaluated audiological and with MRI obtained by a 3.0-T scanner.

The patient had experienced hearing fluctuation without associated episodic vertigo four times from 2006 to 2008, and had been treated with steroids and osmotic diuretics. The audiogram and hearing fluctuation of this patient are summarized in Figure 1. Normal speech discrimination and the recruitment investigation tests including Bekesy audiometry and short increment sensitivity index (SISI) test confirmed that there was cochlear involvement. A positive glycerol test (10% glycerol 500 ml, intravenous administration for 2 h with hearing test performed before/after injection) suggested possible endolymphatic hydrops (Figure 2). Initial treatment was hydrocortisone sodium succinate (300 mg/day for 2 days, 200 mg/day for 2 days, 100 mg/day for 2 days) and isosorbide 90 ml/day for

6 days, and was followed by oral osmotic diuretics (isosorbide 90 ml/day) for 350 days.

For imaging study, the protocol described previously [6-8] was applied bilaterally. In brief, diluted gadodiamide (a kind of GBCA) was administered to the bilateral tympanic cavity by injection through the tympanic membrane. After 24 h, the endolymphatic hydrops was evaluated by MRI using a 3.0-T scanner. The areas enhanced by gadodiamide (a kind of GBCA) were measured by imaging analysis software, and the affected side/contralateral side ratios were calculated.

The perilymphatic space is enhanced by gadodiamide (a kind of GBCA), in contrast to the endolymphatic space, which is not. The endolymphatic space is comparatively small and difficult to identify as a vacant area in the normal side. In contrast, the endolymphatic space in an ear with endolymphatic hydrops is partially or entirely expanded, making identification of the endolymphatic space easier.

A reduced perilymphatic space surrounding the endolymph (which may have represented endolymphatic hydrops) was observed in this patient (Figure 3). The gadolinium-enhanced area representing the perilymphatic space ratio was reduced, and the quantitative ratio was 0.50 (Figure 2).

The patient gradually recovered hearing after 350 days and it was stabilized to symmetry (Figure 3).

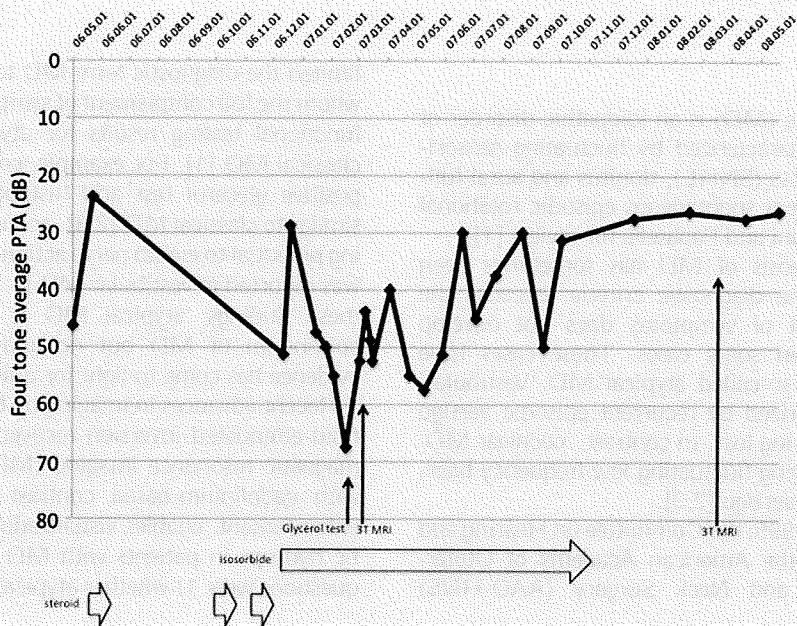


Figure 1. Time course of hearing level (four tone, 500, 1 K, 2 K, 4 K Hz average of pure tone audiometry) and therapeutic agents, indicating that hearing is fluctuated but gradually recovered after long-term osmotic diuretic therapy.

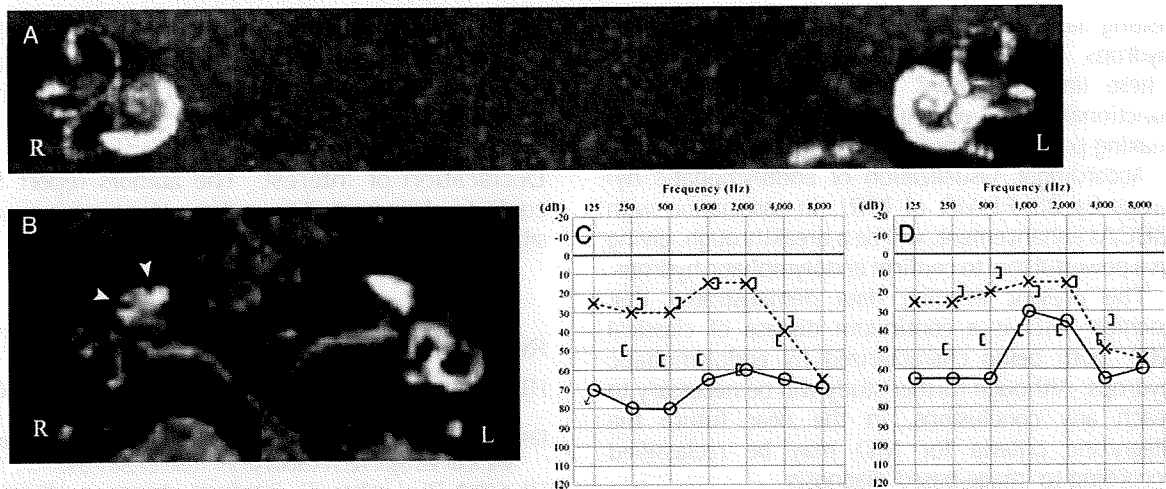


Figure 2. MRI before therapy. (A) The areas enhanced by gadodiamide in the cochlea and vestibule were measured using multi-planar reconstruction (MPR) image by imaging analysis software, and the affected side/unaffected side ratios were calculated. (B) The black area inside the perilymphatic space in the basal turn of the left cochlea that is filled with gadodiamide is the endolymphatic hydrops. On the contralateral side, the endolymphatic space is a significantly small area that is not detectable, likely because of the strong signal intensity in the perilymphatic space. (C, D) Pure tone audiogram: (C) before and (D) after glycerol test.

Discussion

As in definite MD [6-9], in this study, endolymphatic hydrops was demonstrated in an atypical MD patient, who did not fulfill the classical diagnostic criteria for MD, suggesting that at least some atypical MD may share a similar etiology with, and therefore be a continuum of, MD. This concept is supported by the observations that auditory and vestibular symptoms do not always occur simultaneously and the similarity in functional testing results [4]. A series of temporal bone studies also demonstrated that endolymphatic hydrops occurs either locally or

entirely [10]. Against this background, recent MRI studies clearly showed inter-individual differences in regional predominance in hydrops; some cases are cochlear predominant whereas some are vestibular predominant. Such differences may lead to a diagnosis of atypical MD, which is a continuum category of disease, and therefore should be treated by the same protocol.

Although MD has been attributed to endolymphatic hydrops, only post-mortem histopathological confirmation has been available. Electrocochleography (EcochG), glycerol test, or other functional

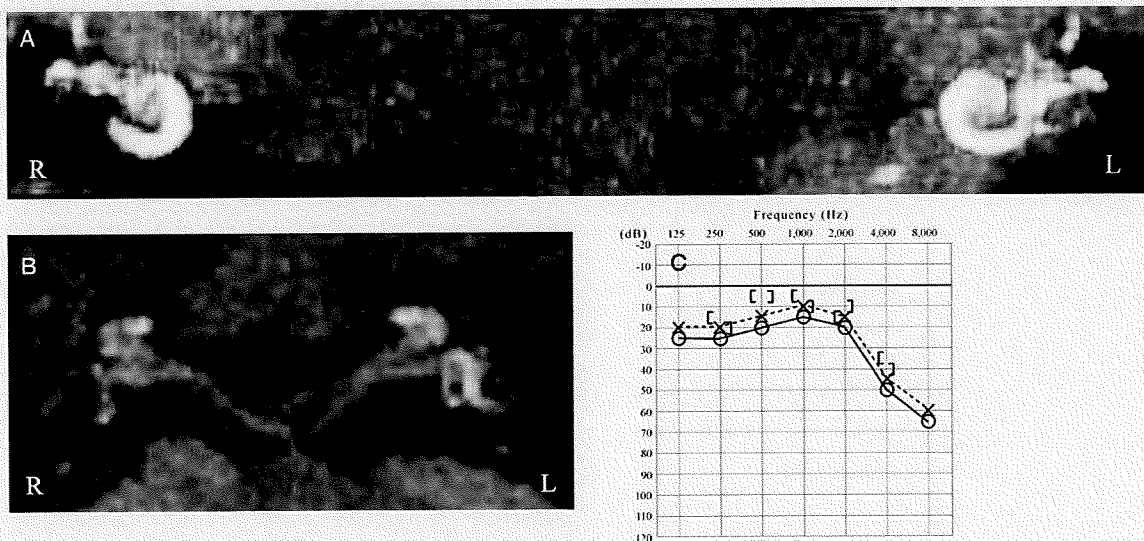


Figure 3. MRI imaging after therapy. (A, B) The area representing the perilymphatic space enhanced by gadodiamide is increased. (C) Hearing is recovered.