

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

難治性めまい疾患に関する調査研究

研究代表者 武田憲昭 徳島大学教授

研究要旨

1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

全国疫学調査により、遅発性内リンパ水腫の先行する高度難聴の原因で原因不明の若年性一側聾の割合が減少していた。また、メニエール病の両側例は5%であった。

2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

遅発性内リンパ水腫とその類縁疾患であるメニエール病の症例登録レジストリを FileMaker Pro を用いて作成した。

3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

遅発性内リンパ水腫症例は高度感音難聴に加えて何らかのトリガーが遅発性に内リンパ水腫を引き起こすと考えられた。

遅発性内リンパ水腫の重症度分類の B：聴覚障害が4点：両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）（純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合）は、B：聴覚障害が4点：聴覚障害：両側性高度進行（両側性不可逆性高度難聴）（純音聴力検査で平均聴力が両側 70dB 以上で 70dB 未満に改善しない場合）に変更する必要が示唆された。

4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改訂の検討

国内外の診断基準を調査し、診断基準の問題点を明らかにした。

5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成を目指したスコープの作成とエビデンスの収集

スコープとして、疾患の臨床的特徴、疫学的特徴、診療の流れを作成した。

6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

難病情報センターのホームページの遅発性内リンパ水腫の1) 病気の解説（一般利用者向け）を改訂した。日本めまい平衡医学会のホームページに遅発性内リンパ水腫の解説1) 耳鼻咽喉科専門医用を作成した。

研究分担者

宇佐美真一 信州大学教授  
北原 紘 奈良県立医科大学教授  
肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学教授  
將積日出夫 富山大学教授  
鈴木 衛 東京医科大学学長  
土井勝美 近畿大学教授  
長縄慎二 名古屋大学教授  
堀井 新 新潟大学教授  
室伏利久 帝京大学溝口病院教授  
山下裕司 山口大学教授

重症例である臨床調査個人票のデータベースと疫学調査の軽症例のデータと比較する目的で、本年度に作成した遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを用いて遅発性内リンパ水腫の疫学調査を行う。さらに、遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査も行う。

2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを構築してバイオバンクの構築めざす目的で、本年度は遅発性内リンパ水腫とメニエール病の症例登録レジストリを作成する。

3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と

A. 研究目的

1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

## 遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

遅発性内リンパ水腫の診断基準に造影 MRI による内リンパ水腫画像検査を含めて改訂する必要性を検討する目的で、本年度はめまいの既往のない高度感音難聴症例と、遅発性内リンパ水腫症例に内耳造影 MRI を行い、内リンパ水腫の有無を比較検討する。また、遅発性内リンパ水腫の重症度分類を改訂する必要性を検討する目的で、本年度は平成 28 年の遅発性内リンパ水腫の疫学調査をもとに、指定難病の医療費助成対象の重症例（遅発性内リンパ水腫総合的重症度 Stage 5）と軽症例（遅発性内リンパ水腫総合的重症度 Stage 1~4）を比較する。

### 4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改定の検討

遅発性内リンパ水腫と確実に鑑別するため、鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改定の必要性を検討する目的で、本年度はメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の国内外の診断基準の調査を行う。

### 5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成を目指したスコープの作成とエビデンスの収集

遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインを作成する目的で、本年度はガイドラインの企画書であるスコープを作成する。

### 6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

指定難病である遅発性内リンパ水腫を医師だけでなく国民に広く啓蒙する目的で、本年度は難病情報センターのホームページの解説の一部を改訂し、日本めまい平衡医学会のホームページに解説の一部を作成する。

## B . 研究方法

### 1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

平成 28 年 1 月 1 日から平成 28 年 12 月 31 日までに研究分担者の医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫患者およびメニエール病確実例を対象とした。本年度に作成した遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを用い、同側型および対側型遅発性内リンパ水腫を対

象とした。メニエール病の類縁疾患であるメニエール病については新規発症患者のみを対象とし、エクセルの調査ファイルを用いた。

### 2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

FileMaker 社のデータベースソフトウェアである FileMaker Pro を用いて遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを作成した。また、データベース化にも FileMaker Pro を用いた。さらに、FileMaker Pro を用いてメニエール病の症例登録レジストリも作成した。

### 3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

対象はめまいの既往のない高度感音難聴 2 症例、診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫と診断した 8 症例である。シーメンス社の 3T MRI を用いて、経静脈的に造影剤を投与し、4 時間後に内耳造影 MRI を施行した。平成 28 年の遅発性内リンパ水腫の疫学調査をもとに、遅発性内リンパ水腫の重症度分類の聴覚障害が 4 点すなわち、重症の聴覚障害：両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）（純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合）に加えて、最重症の聴覚障害：両側性高度進行（両側性不可逆性高度難聴）（純音聴力検査で平均聴力が両側 70dB 以上で 70dB 未満に改善しない場合）も調査を行った。

### 4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患の診断基準の改定の検討

遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の外国の診断基準と日本めまい平衡医学会の診断基準と比較する。

### 5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成をめざしたスコープの作成とエビデンスの収集

スコープとして、疾患の臨床的特徴、疫学的特徴、診療の流れを作成する。

### 6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

難病情報センターのホームページの遅発性内リンパ水腫の 1) 病気の解説（一般利用者向け）を改訂する。日本めまい平衡医学会の

ホームページに遅発性内リンパ水腫の解説  
1) 耳鼻咽喉科専門医用を作成する。

(倫理面への配慮)

疫学調査と内リンパ水腫画像検査に関する研究については、倫理委員会の承認を得て行った。年齢と性別を除く患者の個人情報抽出せず、診療情報は匿名化を行った。それ以外の研究については、倫理面の問題は生じない。

## C. 研究結果

### 1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

本年度に作成した遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを用いて遅発性内リンパ水腫の疫学調査を行った。平成 28 年の遅発性内リンパ水腫患者は 46 例で同側型が 61%、対側型は 39%であった。男性患者は 44%、女性患者は 54%、高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴の順であった。

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査も行った。平成 28 年の新規発症メニエール病確実例は計 140 例であった。男性患者は 39%、女性患者は 61%、両側化率は 5%であった。発症年齢のピークは 40 才台～60 才台で 60 才以上は 31%であった。家族歴があったのは 4%であった。

### 2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを、FileMaker Pro を用いて作成した。タイトル画面から同側型、対側型それぞれの症例登録に分岐し、セクションごとに順にページを移動しながらデータ入力を進められるように設計した。Developer ユーティリティを用いて FileMaker Pro が導入されていない環境でも起動できるランタイムソリューションアプリケーションに変換した。FileMaker Pro はデータベースソフトウェアであるため、データはそのままデータベースとしても活用することができた。また、FileMaker Pro と Excel のデータは双方向に変換が可能であり、過去の Excel を用いて行われてきた疫学調査の結果と今回調査の結果を統合し、データベース化することができた。

メニエール病の症例登録レジストリも

FileMaker Pro を用いて作成した。チェックボックスなどを多用して効率的なデータ収集および解析を可能とするシステムにした。従来行われていた Excel を用いた調査から、選択項目を容易に作成、入力可能な FileMaker Pro システムをベースとすることで、データクリーニングを容易にすることが可能となった。Inclusion criteria としてメニエール病の診断基準をレジストリ画面に明示するとともに、確実例、非典型例(蝸牛型)、非典型例(前庭型)、疑い例をチェックする欄を設け、その後の解析時に典型例と非典型例の比較などを容易にするように配慮を行った。

### 3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

右高度感音難聴を有し左耳鳴を主訴とする 69 歳女性と両側高度感音難聴を有する 29 歳女性には、内耳造影 MRI 内リンパ水腫を認めなかった。しかし、診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫診断された 10 症例には、高度感音難聴耳に著明な内リンパ水腫を認めた。

遅発性内リンパ水腫 46 例のうち、遅発性内リンパ水腫重症度分類の B: 聴覚障害が 4 点、両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)(純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合)の重症は 2 例、4.3%であった。聴覚障害が 4 点の両側性高度進行を、両側性不可逆性高度難聴で聴力が両側 70dB 以上で 70dB 未満に改善しないとした場合、この最重症は上記の 2 例であった。

### 4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改定の検討

遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の外国の診断基準と日本めまい平衡医学会の診断基準と比較した。メニエール病の日本の診断基準は内リンパ水腫を病態としているが、パラニー学会の診断基準では触れていない点である。パラニー学会の診断基準は聴力の基準はパラニー案で詳しく設定している。一方、日本の診断基準は前庭型、蝸牛型などの非定型例について記述している。前庭神経炎は、

急性に発症する末梢前庭機能障害であり、他の神経症状・蝸牛症状を伴わない単発性のめまい発作、を特徴とする疾患であること

にはコンセンサスがあり、診断基準はこの特徴を有する症例を適切に選別できる必要がある。両側性的機能障害の診断基準は、国内では1981年に厚生省研究班が作成した両側前庭機能高度低下の診断の手引きがあり、温度刺激検査で評価を行う。海外ではバラニー学会が診断基準を作成し、温度刺激検査による低周波数刺激とhead impulse test (HIT)などの高周波数刺激の両方で評価を行う。

5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成をめざしたスコープの作成とエビデンスの収集

スコープとして、疾患の臨床的特徴、疫学的特徴、診療の流れを作成した。

6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

難病情報センターのホームページの遅発性内リンパ水腫の1) 病気の解説(一般利用者向け)を改訂した。日本めまい平衡医学会のホームページに遅発性内リンパ水腫の解説1) 耳鼻咽喉科専門医用を作成した。

## D. 考察

1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

今年度の遅発性内リンパ水腫患者は、病型や性差の特徴は過去の前庭機能異常調査研究班の調査結果と同様であった。先行する高度難聴の原因では原因不明の若年性一側聾が過去の調査に比べ減少しており、昨年度の調査では突発性難聴よりも少なかったが、今年度は先行する高度難聴の原因疾患として最多であった。

今年度のメニエール病確実例新規発生患者は、女性患者数は全体の約6割、両側化率は全体の5%、60歳以上の高齢者は3割であった。今年度の調査では、両側化の比率が過去の前庭機能異常調査研究班の調査結果に比べて低率であった。一方、女性患者優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向は同様であった。

2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリのソフトウェアとしてFileMaker Proを採用し、ページのデザインや入力フィールドの設

定を工夫することによって、スムーズかつ確実にデータの入力ができるようになり、調査項目数の大幅な増加に対して入力担当者の負担を軽減できた。また入力フィールドの機能を限定することで、誤入力やデータ入力のばらつきを減らすことができた。回収したデータのデータベース化もFileMaker Proを用いて行い、過去の疫学調査のExcelデータと今回のFileMaker Proでの疫学調査のデータを統合することができ、連続性を持った調査、解析を行うことができた。

メニエール病の症例登録レジストリもFileMaker Proを用いて作成し、チェックボックスなどを多用して効率的なデータ収集および解析を可能とするシステムにした。

3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

めまいの既往のない高度感音難聴2症例では内耳造影MRIで内リンパ水腫を認めなかった。一方、遅発性内リンパ水腫症例には、全例に高度感音難聴耳に内耳造影MRIで内リンパ水腫を認めた。高度感音難聴に何らかのトリガーが作用し、遅発性に内リンパ水腫が形成されたと考えられた。

遅発性内リンパ水腫症例46例のうち、両耳の平均聴力がともに40dB以上の症例2例は全て両耳の平均聴力が70dB以上であり、40dB以上で70dB未満の症例はなかった。さらに、この2例は遅発性内リンパ水腫重症度分類のA:平衡障害・日常生活の障害が4点、日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害:平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合)であった。遅発性内リンパ水腫重症度分類のB:聴覚障害が4点の両側性高度進行は、(両側性不可逆性高度難聴(純音聴力検査で平均聴力が両側70dB以上で70dB未満に改善しない場合)に変更する必要性が示唆された。

4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改定の検討

メニエール病の病態は内リンパ水腫であることから、メニエール病の診断基準には内リンパ水腫推定検査など病態が反映される検査の記載が望まれる。前庭神経炎の診断基準改定における検討課題として、末梢前庭機能低下の証明法として温度刺激検査以外の方法

である vHIT や VEMP をどう扱うか、非定型例としての下前庭神経炎という疾患概念をどう扱うか、前庭神経炎という名称自体が適切か、が挙げられる。両側前庭機能障害の診断基準では、両側前庭機能障害を評価する検査に関する検討が必要と思われる。

5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成を目指したスコープの作成とエビデンスの収集

スコープとして、疾患の臨床的特徴、疫学的特徴、診療の流れを作成した。

6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

難病情報センターのホームページの遅発性内リンパ水腫の 1) 病気の解説(一般利用者向け)を改訂した。日本めまい平衡医学会のホームページに遅発性内リンパ水腫の解説 1) 耳鼻咽喉科専門医用を作成した。

## E . 結論

1. 指定難病である遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

全国疫学調査により、遅発性内リンパ水腫の先行する高度難聴の原因で原因不明の若年性一側聾の割合が過去の調査より減少していた。また、メニエール病の両側例は5%であった。

2. 遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の疫学調査と両疾患のレジストリの構築

遅発性内リンパ水腫とその類縁疾患であるメニエール病の症例登録レジストリを FileMaker Pro を用いて作成し、ページデザインや設定によって円滑にデータ入力を行えるようにした。これにより効率の良いデータの集計、解析が可能となった。

3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化と遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類の改訂の検討

遅発性内リンパ水腫症例において、高度感音難聴のみでは内リンパ水腫が形成さず、何らかのトリガーが遅発性に内リンパ水腫を引き起こす可能性が考えられた。

遅発性内リンパ水腫の重症度分類の B : 聴覚障害が 4 点 : 両側性高度進行 ( 中等度以上の両側性不可逆性難聴 ) 純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しな

い場合 ) は、B : 聴覚障害が 4 点 : 聴覚障害 : 両側性高度進行 ( 両側性不可逆性高度難聴 ) ( 純音聴力検査で平均聴力が両側 70dB 以上で 70dB 未満に改善しない場合 ) に変更する必要が示唆された。

4. 遅発性内リンパ水腫の鑑別疾患であるメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準の改定の検討

国内外の診断基準を調査し、診断基準の問題点を明らかにした。

5. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの作成を目指したスコープの作成とエビデンスの収集

スコープとして、疾患の臨床的特徴、疫学的特徴、診療の流れを作成した。

6. 難病情報センターと日本めまい平衡医学会のホームページの遅発性内リンパ水腫の解説の作成と改訂

難病情報センターのホームページの遅発性内リンパ水腫の 1) 病気の解説(一般利用者向け)を改訂した。日本めまい平衡医学会のホームページに遅発性内リンパ水腫の解説 1) 耳鼻咽喉科専門医用を作成した。

## F . 健康危険情報について

本研究における健康被害はないが、内リンパ水腫画像検査で用いるガドリニウム造影剤のうち、線状型構造のものが脳に沈着することが問題となりつつあり、注目されている。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/03/news\\_detail\\_002708.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/03/news_detail_002708.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

上記のリンクにあるように European Medical Agency より、2017年3月10日、線状型ガドリニウム製剤の一時販売停止を勧告する文書も発出されており今後はより安全な環状型ガドリニウム製剤を用いることが多くなると思われる。

## G . 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

## H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。