

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性めまい疾患に関する調査研究

分担研究報告書

遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインとレジストリに関する研究

遅発性内リンパ水腫のレジストリの作成と診療ガイドラインのスキームの作成

研究分担者 武田憲昭 徳島大学教授

研究要旨

1. 指定難病となった遅発性内リンパ水腫について調査研究班の班員施設調査で使用することを目的として、市販のデータベースソフトウェアである FileMaker Pro により症例登録システムおよび分析のためのデータベースを作成した。
2. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインを作成するために、スキームを作成した。

A. 研究目的

1. 本研究では、指定難病となった遅発性内リンパ水腫について厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性めまい疾患に関する調査研究班の班員による疫学調査で使用することを目的として、市販のデータベースソフトウェアである FileMaker Pro により症例登録レジストリおよび分析のためのデータベースを作成した。
2. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン作成のために、企画書であるスキームを作成した。

B. 研究方法

1. これまでに難治性平衡機能障害に関する調査研究班が行ってきた遅発性内リンパ水腫（同側型および対側型）の患者調査を踏襲し、以下の調査項目を設定した。

（1）同側型遅発性内リンパ水腫

患側、性別、年齢、初診年、初診時年齢、平均聴力レベル（高度難聴耳および良聴耳）、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい性状、DHI 点数

（2）対側型遅発性内リンパ水腫

患側、性別、年齢、初診年、初診時年齢、平均聴力レベル（高度難聴耳および良聴耳）、聴力最大変動幅、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、めまい性状、DHI 点数

さらに今回調査では遅発性内リンパ水腫が指定難病に追加されたことを受け、上記項目に加え指定難病の臨床調査個人票の項目についても調査を行った。

これまでの厚生労働省前庭機能異常に関する調査研究班の班員施設調査では Microsoft 社の Excel を用いて作成した症例登録システムを使用してきた。臨床調査個人票は「基本情報」、「診断基準に関する事項」、「重症度分類に関する事項」、「人工呼吸器に関する事項」の4つのセクションから成り、調査項目は50を超え、自由記載や単一回答、複数回答など形式も多岐にわたり、従来の症例登録システムでは入力が煩雑になり、入力担当者の負担が増加することが予想された。そのため本研究では FileMaker 社のデータベースソフトウェアである FileMaker Pro を用いて作成した新たな症例登録システムを班員施設に配布し、入力を要請した。また返送されたデータのデータベース化にも FileMaker Pro を用いた。

2. スキームの作成には、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014(医学書院)を参考にした。

（倫理面への配慮）

レジストリとスキームの作成であるので、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. FileMaker Pro はカード型データベースをもとに多テーブル構造を取り入れ、大きな規模のデータベースを構築できるデータベー

スソフトウェアである。また簡易 Desktop publishing (DTP) 機能を備えており、自由度の高いページデザインが可能である。FileMaker Pro シリーズのうち、Advanced 版ではスタンドアロン型ランタイムソリューション機能が使用でき、FileMaker Pro が導入されていない環境下でも運用が可能なアプリケーションソフトウェアの作成が可能である。本研究では研究班員施設に配布するために、症例登録のための入力用アプリケーションソフトウェアを FileMaker Pro Advanced のランタイムソリューション機能を用いて作成した。

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。ページの移動に関しては、「次の事項の入力へ進む」や「戻る」などのボタンを画面の上下に配置することで、入力担当者が直感的にボタンをクリックするだけでページの移動を行えるように工夫した。また各調査項目の様式に合わせて、データを入力するフィールドのコントロールスタイルを選択、設定することでより簡便で確実な入力を可能とした。単一回答の項目では、コントロールスタイルのラジオボタンセットを選択し、値一覧で各選択肢の名称を設定することにより、複数の選択肢から一つしか選択できない設計とした。複数回答の項目では、コントロールスタイルのチェックボックスセットを選択し、値一覧で各選択肢の名称を設定することにより、複数選択が可能で設計とした。日付を回答する項目では、コントロールスタイルのドロップダウンカレンダーを選択することで、カレンダー画面から日付をクリックで選択できる設計とした。文章や数字を入力して回答する必要がある項目ではコントロールスタイルを編集ボックスとすることで対応した。特に平均聴力レベルなどの数字のみの回答が望ましい項目では、フィールドの動作設定でインプットメソッドを半角数字に限定することで、他の文字入力をした時に誤入力を知らせるポップアップが出現する設計とした。

FileMaker Pro Advanced で作成した症例登録システムを、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することで、研究班員施設への配布を可能とした。

FileMaker Pro はデータベースソフトウェアであるため、研究班員施設から回収した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。

2. スコープには、(1) 疾患トピックスの基本的特徴として疾患トピックスの臨床的特徴、疾患トピックスの疫学的特徴、疾患トピックスの診療の全体的な流れを作成した(図1)。(2) 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項には、1) タイトル、2) 目的、3) トピック、4) 想定される利用者、5) 既存のガイドラインとの関係、6) 重要臨床課題、7) ガイドラインでカバーする範囲、8) 臨床上の必要事項を作成した(図1)。

D. 考察

1. 従来の Excel を用いた症例登録システムでは、入力を簡潔かつ簡便にするためにワークシート機能やプルダウン機能を活用することで一定の効果を得てきた。しかし複数回答の項目には対応が難しく、さらに調査項目数が増えるにつれ見づらく、入力に手間がかかるなどの課題があった。今回、新たな症例登録システムのソフトウェアとして FileMaker Pro を採用した。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るように努めた。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。これによって、回収したデータを解析する際にデータを整える作業が容易になり、円滑に解析作業を行うことができた。

回収したデータのデータベース化にも FileMaker Pro を用いた。同一のソフトウェアで症例登録およびデータベース化を行うため、データの変換等の工程を要せずに運用することが可能であった。また FileMaker Pro は Excel との互換性があるため、過去の Excel で運用されてきた疫学調査結果と今回の FileMaker Pro での調査結果を支障なく統合

することが可能であり、連続性を持った調査、解析を行うことが可能であった。

2. スコープには、クリニカルクエスチョン (CQ)、システマティックレビューに関する事項、推奨作成から最終か、公開までの事項も作成する必要がある。CQ として、遅発性内リンパ水腫に抗めまい薬は有効か？利尿薬は有効か？抗ウイルス薬は有効か？中耳加压治療は有効か？内リンパ嚢開放術は有効か？選択的前庭機能破壊術は有効か？が考えられる。しかし、PubMed で delayed endolymphatic hydrops を検索するとヒットするのは 86 文献のみであり、システマティックレビューが行えないことがわかった。そこで、メニエール病のシステマティックレビューとメタアナリシスを用いて遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの治療の項目を作成することとした。

E. 結論

1. 遅発性内リンパ水腫の症例登録システムおよびデータベースとして FileMaker Pro を用いたシステムを構築した。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工夫を凝らした。また単一ソフトウェアでシステムを運営することによって、効率の良いデータの集計、解析が可能となった。

FileMaker ホームページ

<https://www.filemaker.com/jp/>

2. 遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン作成のためにスコープを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

G. 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。

図1 遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインのスコープ

(1) 疾患トピックスの基本的特徴

< 臨床的特徴 >

1) 疾患概念

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

2) 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

3) 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者のQOLを大きく障害する。

4) 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5) 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者のQOLも高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

< 疫学的特徴 >

日本における2001~2008年における厚生労働省前庭機能異常研究班が行った5回の国内多施設共同研究に基づく(Shojaku et al. 2010)、本邦における遅発性内リンパ水腫の患者数は同側と対側型合わせて、4000~5000人と考えられている。すなわち、メニエール病の推定患者数は40,000~50,000人であり、1998年の疫学調査で遅発性内リンパ水腫の患者数はメニエール病の0.098(9.8%)であったため、本邦における遅発性内リンパ水腫の患者数は4,000~5,000人と推定される。

研究班で収集された198症例の詳細な検討では、同側型が94名(男性43、女性51)と対側型104名(男性39、女性64)で両群ほぼ同数であった。また、対側はやや女性優位であった。

先行する高度難聴の原因は原因不明(61.6%)が最も多く、突発性難聴(12.56%)、ムンプスによる難聴(12.5%)が続く結果となった。同側型における難聴からのめまいの発症期間は、原因不明の難聴が先行した場合、平均26.4年、突発性難聴例では13.7年、ムンプス例では19.9年であった。対側型では、同様にそれぞれ29.7年、16.8年、17.2年であった。原因不明の難聴例では比較的長い期間を経て発症するケースが多かった。

< 診療の全体的な流れ >

遅発性内リンパ水腫は、日本めまい平衡医学会の遅発性内リンパ水腫の診断基準により診断する。症状の問診に加えて、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査を行う必要がある。さらに、耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。

遅発性内リンパ水腫のめまい発作の治療には、内リンパ水腫の軽減を目的として利尿薬などの薬物治療が行われる。また、めまい発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療として中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

(2) 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

- 1) タイトル：遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン
- 2) 目的：遅発性内リンパ水腫の診療に関する情報のまとめ
- 3) トピック：遅発性内リンパ水腫の診断と治療
- 4) 想定される利用者：めまい診療に従事する耳鼻咽喉科医、神経内科医、脳神経外科医、救急医など
- 5) 既存のガイドラインとの関係：メニエール病診療ガイドライン 2011 年版に遅発性内リンパ水腫に関しての記載がある。本診療ガイドラインはこの改訂版である。
- 6) 重要臨床課題：遅発性内リンパ水腫の診断と鑑別疾患、遅発性内リンパ水腫の知慮ウアルゴリズム
- 7) ガイドラインでカバーする範囲：本邦における遅発性内リンパ水腫の診断と治療
- 8) 臨床上の必要事項：遅発性内リンパ水腫の疾患概念、遅発性内リンパ水腫の疫学、遅発性内リンパ水腫の診断基準、遅発性内リンパ水腫の症状と検査、遅発性内リンパ水腫の治療