

厚生労働科学研究費補助金（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

総合研究報告書

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

平成 28 年度と平成 29 年度の全国疫学調査の結果、遅発性内リンパ水腫は同側型が 6 割、対側型が 4 割、性差は女性優位であった。先行する高度難聴の原因では、突発性難聴、原因不明の若年性一側聾、ムンプス難聴の順であり、家族歴はみられなかった。

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全国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。作成した症例登録レジストリを班員で評価し、修正を行った。また、遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリとメニエール病の症例登録レジストリと共通化を行った。さらに、重症例と軽症例を比較できるようにした。

メニエール病の全国疫学調査から、有病率は人口 10 万人対 46～74 人（本邦患者数推定 5 万 8 千人～9 万 4 千人）と推定され、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が認められた。

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

内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査の精度の向上を行った。次に定量性の向上を行った。内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査を標準化し、検査マニュアルを作成した。遅発性内リンパ水腫症例では高度感音難聴耳に内耳造影MRIで内リンパ水腫を認めたが、めまいの既往のない高度感音難聴症例では内リンパ水腫を認めず、高度感音難聴に何らかのトリガーが作用して遅発性に内リンパ水腫が形成されると考えられた。

全国疫学調査結果を解析し、遅発性内リンパ水腫 46 症例のうち、両耳の平均聴力がともに 40dB 以上の 2 症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 点であった。この結果に基づいて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）を、B：聴覚障害が 4 点、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）に改訂した。

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、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。その調査結果に基づいて診断基準を改定した。

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

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診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。スコープに基づいて CQ を設定し、エビデンスの収集と評価を行った。しかし、世界的にも遅発性内リンパ水腫に関する比較試験は行われておらず、遅発性内リンパ水腫の治療に関するエビデンスはほとんどないのが現状であった。そこで CQ は項目のみとして、遅発性内リンパ水腫の診断基準、遅発性内リンパ水腫の重症度分類、遅発性内リンパ水腫の疾患概念、遅発性内リンパ水腫の症状、遅発性内リ

リンパ水腫の治療、遅発性内リンパ水腫の疫学を含む遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン(案)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)、2) 診断・治療指針(医療従事者向け)と3) FAQ(よくある質問と回答)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、2) 一般医師用、3) 患者用を作成した。

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

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

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、遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを作成し、遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査を行う。

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全国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、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。作成した症例登録レジストリを班員で評価し、修正を行う。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全国疫学調査を行う。

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

内リンパ水腫画像検査の国際的標準化を行う目的で、造影MRIによる内リンパ水腫画像検査の精度の向上を行い、次に定量性の向

上を行う。遅発性内リンパ水腫症例と高度感音難聴症例の内耳造影MRIによる内リンパ水腫画像検査を比較する。また、内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査を標準化し、検査マニュアルを作成する。

遅発性内リンパ水腫の重症度分類を改訂する目的で、遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査結果を解析する。その解析結果に基づいて、遅発性内リンパ水腫の重症度分類を改訂する。

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目的で、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国内外の診断基準の調査を行う。その調査結果に基づいて、診断基準の改訂を行う。

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、ガイドラインの企画書であるスコープを作成する。スコープに基づいてCQを設定し、エビデンスの収集と評価を行う。

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を改訂し、日本めまい平衡医学会のホームページに解説を作成する。

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 29 年 12 月 31 日までに研究分担者の医療機関を受診した同側型および対側型遅発性内リンパ水腫患者を対象とした。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全国疫学調査を行った。

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。作成した症例登録レジストリを班員で評価し、修正を行った。平成 28 年 1 月 1 日から平成 29 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の類縁疾患であるメニエール病確実例の新規発症患者のみを対象とし、全国疫学調査を行った。

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

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 を行い、得られた MRI 画像から HYDROPS 画像を作成する内リンパ水腫画像診断の標準化を行い、検査マニュアルを作成した。

内リンパ水腫画像検査の精度に影響を与える造影剤の種類について検討した。また、外リンパ液の造影効果に影響を与える因子であるパルスシーケンス・パラメーターの検討を行い、内リンパ水腫画像診断の定量性の向上を行った。遅発性内リンパ水腫症例と高度感音難聴症例の内耳造影 MRI による内リンパ水腫画像検査を比較した。

遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査結果を解析した。その解析結果に基づいて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 40 dB 以上で 40 dB 未満に改善しない場合) を改訂した。

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の比較をおこなった。その結果に基づいてメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準を改定した。

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

診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。スコープに基づいて、CQ を設定し、エビデンスの収集と評価を行った。

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) 2) 診断・治療指針 (医療従事者向け) 3) FAQ (よくある質問と回答) 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、2) 一般医師用、3) 患者用を作成した。(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。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

平成 28 年度と平成 29 年度の全国疫学調査の結果、遅発性内リンパ水腫では同側型が 6 割、対側型が 4 割、性差は女性優位であった。先行する高度難聴の原因では、突発性難聴、原因不明の若年性一側聾、ムンプス難聴の順であり、家族歴はみられなかった。過去の厚生労働省前庭機能異常調査研究班による遅発性内リンパ水腫の疫学調査と比較すると、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。

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全国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。作成した症例登録レジストリを班員で評価し、修正を行った。また、遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリとメニエール病の症例登録レジストリと共通化を行った。さらに、重症例と軽症例を比較できるようにした。

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 コ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。

作成した遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリを班員で評価し、匿名化 ID での入力、メニエール病の症例登録レジストリと共通化を行った。次に、遅発性内リンパ水腫の重症度分類を改変し、重症例と軽症例を比較できるようにした。最後に、タイトル画面から同側型、対側型のトップページへの移動するボタンの設置、トップページでは登録した症例数の表示、各研究班員施設においても入

力データを利用可能とした。

作成したメニエール病の症例登録レジストリを班員で評価し、以下の点を改良した。1．検査と治療の日時を入力できるようにした。2．保存的治療は治療開始と終了の年日時を入力できるようにした。3．中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、選択的前庭機能破壊術は1つをチェックすると全てにチェックが入るので、別々にチェックできるようにした。4．中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、選択的前庭機能破壊術は行った年日時を入力できるようにした。5．研究班による重症度分類が改定されたため、新しい重症度分類に変更した。

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病の全国疫学調査を行った。平成 28 年度のメニエール病の全国疫学調査では、新規発症確実例は計 140 例であった。平成 29 年新規発症メニエール病確実例は計 253 例であった。性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が認められた。

平成 28 年度の糸魚川市調査で、メニエール病の有病率は人口 10 万人対 74 人（本邦患者数推定 9 万 4 千人）と推定され、平成 29 年度の糸魚川市調査では、有病率は人口 10 万人対 46 人（本邦患者数推定 5 万 8 千人）と算出された。

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

内耳造影 MRI を用いた内リンパ水腫画像検査の標準化した検査マニュアルを作成した。すなわち、シーメンス社の 3TMRI (Verio) と 32 チャンネル頭部コイルを用いて、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。得られた MRI 画像から HYDROPS 画像を作成する。外リンパが造影されるため、内リンパ水腫が造影欠損像として認められる。内リンパ水腫の有無の判定は、中島らの報告に従う。

遅発性内リンパ水腫症例では、高度感音難聴耳に内耳造影 MRI で内リンパ水腫を認めたが、めまいの既往のない高度感音難聴症例では内リンパ水腫を認めず、高度感音難聴に何らかのトリガーが作用して遅発性に内リンパ水腫が形成されると考えられた。

内リンパ水腫画像検査の精度に影響を与える造影剤の種類について検討したが、非イ

オン性線状型オムニスキャンと、非イオン性環状方プロハンスやガドピストの間に差を認めなかった。また、外リンパ液の造影効果に影響を与える因子であるパルスシーケンス・パラメーターの検討を行い、内リンパ水腫画像診断の定量性の向上を行った。

全国疫学調査の解析の結果、遅発性内リンパ水腫 46 症例のうち、両耳の平均聴力がともに 40dB 以上の 2 症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 点であった。この結果に基づいて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)を、B：聴覚障害が 4 点、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)に改訂した。

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。その調査結果に基づいてメニエール病、前庭神経炎、両側前庭機能障害の診断基準を改訂した。

メニエール病の診断基準にメニエール病の画像診断を追加した。すなわち、AAO-HNS のメニエール病の診断基準には側頭骨病理組織検査で内リンパ水腫を認めた Certain Meniere's disease があるが、これに対して造影 MRI で内リンパ水腫を認めたメニエール病確実例をメニエール病確定診断例とした。

メニエール病診断基準改定

A. 症状

1. めまい発作を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は 10 分程度から数時間程度。
2. めまい発作に伴って難聴、耳鳴、耳閉感などの聴覚症状が変動する。
3. 第 脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見

1. 純音聴力検査において感音難聴を認め、

初期にはめまい発作に関連して聴力レベルの変動を認める。

2. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。

3. 神経学的検査においてめまいに関連する第 脳神経以外の障害を認めない。

4. メニエール病と類似した難聴を伴うめまいを呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる。

5. 聴覚症状のある耳に造影 MRI で内リンパ水腫を認める。

診断

メニエール病確定診断例 (Certain Meniere's disease): A. 症状の 3 項目を満たし、B. 検査所見の 5 項目を満たしたものの。

メニエール病確実例 (Definite Meniere's disease): A. 症状の 3 項目を満たし、B. 検査所見の 4 項目を満たしたものの。

メニエール病疑い例 (Probable Meniere's disease): A. 症状の 3 項目を満たしたものの。

前庭神経炎の診断基準を改訂した。

前庭神経炎診断基準改定

A. 症状

1. 突発的な回転性めまい発作で発症する。回転性めまい発作は 1 回のことが多い。
2. 回転性めまい発作の後、体動時あるいは歩行時のふらつき感が持続する。
3. めまいに随伴する難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を認めない。
4. 第 脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見

1. 温度刺激検査により一側または両側の末梢前庭機能障害(半規管機能低下)を認める。
2. 回転性めまい発作時に自発および頭位眼振検査で方向固定性の水平性または水平回旋混合性眼振を認める。
3. 聴力検査で正常聴力またはめまいと関連しない難聴を示す。
4. 前庭神経炎と類似のめまい症状を呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる。

診断

前庭神経炎確実例 (Definite vestibular neuritis): A. 症状の 4 項目を満たし、B. 検査所見の 3 項目を満たしたものの。

診断

前庭神経炎確実例 (Definite vestibular neuritis): A. 症状の 4 項目を満たし、B. 検査所見の 3 項目を満たしたものの。

前庭神経炎疑い例 (Probable vestibular neuritis): A. 症状の 4 項目を満たしたもの。

両側前庭機能障害の診断基準を改定した。

両側前庭機能障害診断基準改定

A. 症状

1. 頭部の運動や体動時に非回転性めまいや動揺視が誘発される。閉眼などにより視覚が遮断されると身体のふらつきが増強する。

2. めまいと関連する中枢神経症状を認めない。

B. 検査所見

1. 温度刺激検査により両側の末梢前庭機能 (半規管機能) の消失または高度低下を認める。

[注]10ml 以上の氷水の外耳道注入でも温度眼振を認めない場合を「消失」、温度眼振が微弱な場合を「高度低下」。

2. 両側前庭機能障害と類似のめまい症状を呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる。

診断

両側前庭機能障害 : A. 症状の 2 項目を満たし、B. 検査所見の 2 項目を満たしたもの。

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

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、診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。

Cochrane Library を用いて遅発性内リンパ水腫のエビデンスを検索したが、“delayed endolymphatic hydrops” をキーワードに検索したところ、遅発性内リンパ水腫のエビデンスは認められなかった。“Vertigo” をキーワードに検索したところ、24 のエビデンスが得られたが、遅発性内リンパ水腫に関するエビデンスは認められなかった。次に、文献データベースである PubMed を用いて “delayed endolymphatic hydrops” をキーワードに検索を行った。その結果、88 の文献が検索された。そのうち、遅発性内リンパ水腫の治療に関する文献は 9 編であった。いずれも保存的治療でめまい発作がコントロールできない遅発性内リンパ水腫症例を対象とした少数例の retrospective study であり、エビデンスレベルの高い比較試験はなかった。

作成した診療ガイドラインの企画書であるスコープに基づき、遅発性内リンパ水腫の治療に関する以下の CQ を作成した。CQ: 遅発性内リンパ水腫に抗めまい薬は有効か? CQ: 遅発性内リンパ水腫に利尿薬は有効か? CQ: 遅発性内リンパ水腫に中耳加圧治療は有効か? CQ: 遅発性内リンパ水腫に対する内リンパ嚢開放術は有効か? CQ: 遅発性内リンパ水腫に選択的前庭機能破壊術は有効か?

CQ は項目のみとして、遅発性内リンパ水腫の診断基準、遅発性内リンパ水腫の重症度分類、遅発性内リンパ水腫の疾患概念、遅発性内リンパ水腫の症状、遅発性内リンパ水腫の治療、遅発性内リンパ水腫の疫学を含む遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン (案) 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) 2) 診断・治療指針 (医療従事者向け) と 3) FAQ よくある質問と回答) 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、2) 一般医師用、3) 患者用を作成した。

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

遅発性内リンパ水腫患者の全国疫学調査では、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疾患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、今回の調査では先行する高度難聴の原因疾患として突発性難聴が最多であった。今後も先行する高度難聴の原因疾患に変化が現れるかどうか推移を見極める必要がある。

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全国疫学調査と両疾患のレジストリの構築

メニエール病確実例の新規発生患者の全国疫学調査では、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が認められ、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。

一方、今回の調査では両側化の比率が平成 28 年度で 5%、平成 29 年度で 5.5%であり、平成 13 年以降に行われた前庭機能異常調査研究班の調査結果と比べて低率であった。

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。

また、FileMaker Pro を用いたことにより、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るようになった。回収したデータのデータベース化にも FileMaker Pro を用いた。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。

班員による症例登録レジストリの評価により、画像検査および聴力検査の保存の必要性が指摘された。しかし、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は症状が反復、消長することが特徴であるため、どのようなタイミングでのデータを保存すべきか、また画像データをどのように分析して保存すべきか班員の統一した見解が得られなかった。今後、詳細に検討し、症例登録レジストリに反映させる必要がある。

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

内リンパ水腫画像検査の精度のさらなる向上の検討が必要であるが、精度に影響を与

える造影剤の種類について検討したところ、これまで用いてきた非イオン性線状型オムニスキャンと、今後用いられる非イオン性環状方プロハンスやガドピストの間に差を認めなかった。また、内リンパ水腫画像検査の定量性については、3次元解析が望ましく、さらに自動定量についても検討が必要である。

現在、内リンパ水腫画像検査が行えるのはシーメンスの3TMRIに限られる問題がある。GEなどの他社の3TMRIでも行えるようにすることが、内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査を全国に普及させ、国際展開を図るためには不可欠である。

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 であり、40dB 以上で 70dB 未満の症例はなかった。日本聴覚医学会の難聴の程度分類では、中等度難聴を 40dB 以上で 70dB 未満、高度難聴を 70dB 以上で 90dB 未満と定義している。そこで遅発性内リンパ水腫の重症度分類の聴覚障害が 4 点を高度難聴に改訂したが、今後、その妥当性を検討する必要がある。

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訂の検討

メニエール病の診断基準を改訂し、内リンパ水腫画像検査を追加した。今後もバラニー学会やAAO-HNSなどの世界の動向に注目しながら、各診断基準の特徴と相違点に留意していく必要がある。

前庭神経炎の診断基準を改訂した。今後、vHIT や VEMP で証明された末梢前庭機能低下の取り扱い、非定型例としての下前庭神経炎という疾患概念の取り扱いを検討する必要がある。

両側前庭機能障害の診断基準を改訂した。今後、両側前庭機能障害を適切に評価する検査に関する検討が必要である。

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

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、診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。スコープに基づいてCQを作成し、エビデンスの収集と評価を行

った。しかし、世界的にも遅発性内リンパ水腫に関する比較試験は行われておらず、遅発性内リンパ水腫の治療に関するエビデンスはほとんどないのが現状であった。今後、エビデンスレベルの高いプラセボ対照ランダム化比較試験を実施し、エビデンスを構築していく必要がある。

エビデンスがほとんどないため、CQの推奨文と推奨度を作成することは非常に困難である。今後、指定難病である遅発性内リンパ水腫の診療ガイドラインを作成する場合、CQの推奨度、推奨文については、メニエール病のCQを参考にするのが現実的であると考えられた。そこでCQは項目のみとして、遅発性内リンパ水腫の診断基準、遅発性内リンパ水腫の重症度分類、遅発性内リンパ水腫の疾患概念、遅発性内リンパ水腫の症状、遅発性内リンパ水腫の治療、遅発性内リンパ水腫の疫学を含む遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン（案）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）、2) 診断・治療指針（医療従事者向け）、3) FAQ（よくある質問と回答）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 2) 一般医師用、3) 患者用を作成した。今後、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必要がある。

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

平成28年度と平成29年度の疫学調査の結果、遅発性内リンパ水腫では同側型が6割、性差は女性優位であった。先行する高度難聴の原因では、突発性難聴、原因不明の若年性一側聾、ムンプス難聴の順であり、家族歴はみられなかった。

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全国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。作成した症例登録レジストリを班員で評価し、修正を行った。また、遅発性内リンパ水腫の症例登録レジストリとメニエール病の症例登録レジストリと共通化を行った。さらに、重症例と軽症例を比較できるようにした。

メニエール病の全国疫学調査から、有病率は人口10万人対46人（本邦患者数推定5万8千人）と推定され、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が認められた。

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

内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査の精度の向上を行った。次に定量性の向上を行った。内耳造影MRIを用いた内リンパ水腫画像検査を標準化し、検査マニュアルを作成した。遅発性内リンパ水腫症例では、高度感音難聴耳に内耳造影MRIで内リンパ水腫を認めたが、めまいの既往のない高度感音難聴症例では内リンパ水腫を認めず、高度感音難聴に何らかのトリガーが作用して遅発性に内リンパ水腫が形成されると考えられた。

全国疫学調査の結果、遅発性内リンパ水腫46症例のうち、両耳の平均聴力がともに40dB以上の2症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点であった。この結果に基づいて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）を、B：聴覚障害が4点、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）に改訂した。

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、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。その調査結果に基

づいて診断基準を改定した。

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

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診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。スコープに基づいてCQを設定し、エビデンスの収集と評価を行った。しかし、世界的にも遅発性内リンパ水腫に関する比較試験は行われておらず、遅発性内リンパ水腫の治療に関するエビデンスはほとんどないのが現状であった。そこでCQは項目のみとして、遅発性内リンパ水腫の診断基準、遅発性内リンパ水腫の重症度分類、遅発性内リンパ水腫の疾患概念、遅発性内リンパ水腫の症状、遅発性内リンパ水腫の治療、遅発性内リンパ水腫の疫学を含む遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン(案)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)、2) 診断・治療指針(医療従事者向け)と3) FAQ(よくある質問と回答)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、2) 一般医師用、3) 患者用を作成した。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

2. 学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。