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
分担研究報告書
日本めまい平衡医学会のホームページに関する研究

研究分担者　土井勝美　近畿大学教授

研究要旨
　難治性めまい疾患に関する調査研究班では、指定難病の啓蒙のための解説の作成が望まれる。遅発性内リンパ水腫の耳鼻咽喉科専門医向けの解説を作成し、次に患者用および一般医師用の解説を作成した。同等の解説は、すでに難病情報センターのホームページ 公開されている。これを精査した結果、完成度の高いものであり、今回はこれを一部修正、簡潔化するにとどめた。本研究による解説は、日本めまい平衡医学会のホームページに掲載を予定している。

A．研究目的

　難治性めまい疾患に関する調査研究班では、指定難病の啓蒙のため、一般医師用および患者用の遅発性内リンパ水腫の解説の作成を目指す。本疾患の解説は、すでに本研究班の前身の手により指定難病センターのホームページ上に公開されている。よってこの解説事項を基盤とし、啓蒙用のコンテンツを作成する。作成した遅発性内リンパ水腫の解説は、日本めまい平衡医学会のホームページに掲載予定である。

B．研究方法

　難病情報センターのホームページ(http://www.nanbyou.or.jp/entry/148)における遅発性内リンパ水腫の医療従事者向け診断・治療指針等および一般利用者向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針等の内容の一部に修正、追加を加える形で解説を作成した。

（倫理面への配慮）
　ホームページの解説の作成であり、特に倫理面での問題は生じない。

C．研究結果

1．耳鼻咽喉科専門医向けの解説

１）概要

a．定義
　遅発性内リンパ水腫とは、突発性または発症時期が不明の片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年以上の間隔をあけてからメニエール病と類似した回転性めまい発作あるいは両聴耳の変動性感音難聴を反復する疾患である。責任耳が先行する感音難聴と同じ耳に生じる場合（同側型）と両聴耳に生じる場合（反対側型）とがある。同側型は、メニエール病と異なり難聴は変動しないが、めまい発作を繰り返す。一方対側型は、両聴耳の変動性聴力障害およびめまい発作が生じる。

b．疫学
　厚生労働省前庭機能異常に関する調査研究班による疫学研究結果に基づくと、本邦における遅発性内リンパ水腫の患者数は4,000～5,000人と考えられている。

c．病因・病態
　原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経てその耳の内耳に続発性に内リンパ水腫が生じ、めまい発作が発症したものが同側型であると推定されている。一方で、対側型については、先行難聴の発症時すでに対側の不顕性のウイルス感染が成立しており、遅発性に内リンパ水腫が成立するという説がある。

d．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、日常生活に支障を生ずる。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は大きく低下する。

e．治療

根治できる治療法はない。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である中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などを行う。ただし、対側型に関しては、責任耳が良聴耳であるために侵襲的治療の選択は慎重に行うべきである。平衡障害に対するリハビリテーションも併用で行われる。

両側高度難聴に対しては、補聴器を用いた介入が最初に行われるが、十分な聴取能が得られない症例では、人工内耳手術の適応となる。遅発性内リンパ水腫に対する人工内耳の治療成績は、他の病因による両側高度難聴の治療成績と同等である。

f．ケア

特になし。

g．食事・栄養

メニエール病の食事・栄養管理に準じ、減塩を心掛け、カフェインや過剰カロリーの摂取についても注意すべきである。中性脂肪やコレステロールが高値にならないよう、栄養管理に気をつける。

h．予後

内科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高度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

２）診断

①診断基準

Ａ．症状

1．片耳または両耳が高度難聴ないし全聾。

2．難聴発症より数年～数10年経過した後に、発作性の回転性めまい（時に浮動性）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。数秒～数十秒のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週に数回の高頻度から年に数回程度まで多様であるが、一日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

3．同側型においては、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。対側型においては良聴耳の聴力が変動する。

4．第Ⅷ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片耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。

2．温度刺激検査において難聴耳に眼振反応の低下を認めうる。しかし、その場合でも迷路機能は廃絶には至っていない。前庭誘発頸筋電位においても、反応が存存していることが多い。また利尿剤負荷後に前庭誘発頸筋電位の反応が回復することがあり、とくに同側型において内リンパ水腫の存在を推定しうる。

3．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。

4．3テスラMRIを用いガドリニウムを経静脈的投与することで内リンパ水腫の存在を可視化することができる。

5．神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。

5．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原因既知のさまざまなめまい疾患、具体的には、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を除外する。

②重症度分類

以下の3項目の全てが4点以上を最重症例とする。

A:平衡障害・日常生活の障害

0点：正常

1点：日常生活が時に制限される（可逆性の平衡障害）

2点：日常生活がしばしば制限される（不可逆性の軽度平衡障害）

3点：日常生活が常に制限される（不可逆性の高度平衡障害）

4点：日常生活が常に制限され、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）
注：不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。
B:聴覚障害
0点：正常
1点：可逆的（低音部に限局した難聴）
2点：不可逆的（高音部の不可逆的難聴）
3点：高度難聴（中等度以上の不可逆的難聴）
4点：両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）
注：中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、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
C:病態の進行度
0点：生活指導のみで経過観察を行う。
1点：可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。
2点：保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。
3点：保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。
4点：不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

３）治療　治療指針

根治できる治療法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、メニエール病の治療に準じた薬物が用いられる。利尿剤であるイソソルビドなどの薬物治療が行われる。また、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である中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などを行う。

４）鑑別診断

めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒から数十秒程度のきわめて短いめまいである点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

2．患者用および一般医師用の解説

一般医師用

定義

遅発性内リンパ水腫とは、突発性または発症時期が不明の片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年以上の間隔をあけてからメニエール病と類似した回転性めまい発作あるいは良聴耳の変動性感音難聴を反復する疾患である。責任耳が先行する感音難聴と同側耳に生じる場合（同側型）と対側耳すなわち良聴耳に生じる場合（反対側型）とがある。同側型は、メニエール病と異なり難聴は変動せず、めまい発作のみを繰り返す。一方対側型は、良聴耳の変動性聴力障害およびめまい発作が生じる。厚生労働省前庭機能異常に関する調査研究班による疫学研究結果に基づくと、本邦における遅発性内リンパ水腫の患者数は4,000～5,000人である。

病因・病態

先行する高度感音難聴の原因として、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。遅発性に内リンパ水腫を生じさせる原因は不明である。同側型は、先行した高度感音難聴の病変が長い年月を経て続発性に内リンパ水腫を生じさせるのではないかと推定されている。一方で、対側型については、先行難聴の発症時すでに対側の不顕性のウイルス感染が成立しており、遅発性に内リンパ水腫が成立するという説がある。

症状

先行する高度感音難聴の発症から数年から数十年後に回転性めまい発作を反復し、発症する。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。

診断

診断は、日本めまい平衡医学会作成の診断基準(難病情報センターのホームページ: http://www.nanbyou.or.jp/entry/297）に基づく。正確な聴力の把握が必要であり、耳鼻咽喉科専門施設での精査が望ましい。

治療

根治できる治療法はない。めまい発作を予防するために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である中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などを行う。

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高度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。

患者用

遅発性内リンパ水腫とは、高度の難聴が発症してから数十年の後にぐるぐる回るめまい（回転性めまい）を繰り返す病気です。高度の難聴の原因として、子供の頃からの片方の耳の難聴、ウイルス感染による内耳炎や突発性難聴などがあります。厚生労働省の前庭機能異常調査研究班によって行われた調査では、日本における遅発性内リンパ水腫の患者数は4,000～5,000人と考えられます。

回転性めまいを繰り返すことが特徴ですが、さらに聴力の良いほうの耳の難聴、耳閉感などを引き起こすこともあります。ひとたび発症すると、完全に治癒させる治療は見つかっていません。しかし、めまい発作を予防するために利尿薬などの薬物を服用します。また、ストレスがめまい発作を引き起こしやすくしている場合は、日常生活の環境を改善してストレスを軽減することも有効とされています。これらの治療でめまい発作を抑えきれない場合は、中耳加圧治療や手術を行うこともあります。

病気の初期には、めまい発作の後、ほとんど症状がないていどにまで回復しますが、めまい発作を繰り返すうちに持続するふらつきが残ることがあります。さらにめまい発作を繰り返して後遺症期になると、めまい発作は止まりますが高度で持続するふらつきが持続し、日常生活に大きな支障が生じることがあります。適切な診断、治療が必要と考えられています。

D．考察

1．耳鼻咽喉科専門医向けの解説

難病情報センターのホームページ(http://www.nanbyou.or.jp/entry/148)における遅発性内リンパ水腫の医療従事者向け診断・治療指針等の解説は、簡潔で必要十分な内容である。この内容の一部に修正、追加を加えることで耳鼻咽喉科専門医向けの解説を作成した。この解説では対側型遅発性内リンパ水腫に関する記載が欠落していたので、これを補った。ガドリニウム造影MRIによる内リンパ水腫の画像診断は、本邦で開発・実用化され、すでに一部の施設で積極的に実施されている。よって診断の項に画像診断を追加した。また利尿剤投与前後の前庭誘発頸筋電位の比較により内リンパ水腫を推定する方法も、本邦より発信された研究成果である。とくに聴覚変動を伴わない本疾患（同側型）の病巣の推定に有用であるとされており、追加記載した。

2．患者用および一般医師用の解説

難病情報センターのホームページ(http://www.nanbyou.or.jp/entry/148)における遅発性内リンパ水腫に対する一般利用者向けの病気の解説および医療従事者向けの診断・治療指針等の解説は、簡潔で必要十分な内容である。これを大きく改定することは、臨床医の混乱を招くことも考えられ、一部を修正することにとどめた。遅発性内リンパ水腫の診断については、ガドリニウム造影MRIによる内リンパ水腫の画像診断および利尿剤投与前後の前庭誘発頸筋電位の比較により内リンパ水腫を推定する方法など、本邦発のすぐれた研究成果があるが、現在進行中の研究である。今回は患者向けおよび一般医師向けの

解説であるので、これらの記載は見送った。なお疫学事項に関しては、本研究班で現在最新の疫学研究が進行中である。この結果がまとまり次第、最新のデータに改定すべきである。

E．結論

難治性めまい疾患に関する調査研究班では、指定難病の啓蒙のための解説の作成が望まれる。遅発性内リンパ水腫の耳鼻咽喉科専門医向けの解説を作成し、次に患者用および一般医師用の解説を作成した。同等の解説は、すでに難病情報センターのホームページ公開されている。これを精査した結果、完成度の高いものであり、今回はこれを一部修正、簡潔化するにとどめた。本研究による解説は、日本めまい平衡医学会のホームページに掲載を予定している。

F．研究発表

1．論文発表

・Sato MP, Higuchi T, Nin F, Ogata G, Sawamura S, Yoshida T, Ota T, Hori K, Komune S, Uetsuka S, Choi S, Masuda M, Watabe T, Kanzaki S, Ogawa K, Inohara H, Sakamoto S, Takebayashi H, Doi K, Tanaka KF, Hibino H. Hearing Loss Controlled by Optogenetic Stimulation of Nonexcitable Nonglial Cells in the Cochlea of the Inner Ear. Front Mol Neurosci. 2017 21;10:300. doi: 10.3389/fnmol.2017.00300. eCollection 2017.

・Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kitano M, Fujita T, Saito K, Doi K. Revision of a furosemide loading vestibular evoked myogenic potential protocol for detecting endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2017;137:1244-8

・Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kitano M, Fujita T, Saito K, Doi K. Residual dizziness after successful treatment of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo originates from persistent utricular dysfunction. Acta Otolaryngol. 2017: 137:1149-52.

・瀬尾　徹. VEMPの診断的価値. Equilibrium Research 76: 219-24, 2017

・瀬尾　徹. 重心動揺検査. 耳鼻咽喉科頭頸部外科 29増刊号:149-154, 2017

・瀬尾　徹. めまいの発症に関与する自律神経の検査法は？耳鼻咽喉科頭頸部外科 29増刊号:168, 2017

2．学会発表

・Seo T, Shiraiishi K, Kobayashi T, Fujita T, Saito K, Doi K. Furosemide loading VEMP may confirm rupture of membranous labyrinth theory for Meniere's disease. 24th ENT world congress. Paris, France, 6.24-28, 2017　ポスター

・Kitano M, Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Doi K. Association between the caloric test and vHIT in acoustic neuroma. 24th ENT world congress. Paris, France, 6.24-28, 2017　ポスター

・Kobayashi T, Seo T, Shiraishi K, Saito K, Doi K. Stabilogram of patients with otolithic vertigo. 24th ENT world congress. Paris, France, 6.24-28, 2017　ポスター

・Seo T, Fujita T, Doi K. Furosemide loading VEMP for Meniere's disease -Confirming rupture of membranous labyrinth theory-. 40th Annual MidWinter Meeting Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, USA. 2.11-15, 2017　ポスター

・白石　功、小林孝光、藤田　岳、斎藤和也、瀬尾　徹、土井勝美. めまいと難聴を主訴とした小脳悪性リンパ腫の1例. 第３４３回日耳鼻大阪地方連合会　12/3, 2017　口演

・瀬尾　徹. VEMPの応用とvHIT. 第76回日本めまい平衡医学会11/30-12/1, 2017　軽井沢　口演

・小林孝光, 瀬尾 徹, 白石 功, 北野睦三, 土井勝美. 耳石器障害めまい患者の重心動揺検査. 第76回日本めまい平衡医学会11/30-12/1, 2017　軽井沢　ポスター

・白石 功, 藤田 岳, 小林孝光, 瀬尾 徹, 土井勝美. めまいと難聴を主訴とした小脳悪性リンパ腫の１例. 第76回日本めまい平衡医学会11/30-12/1, 2017　軽井沢　ポスター

・白石 功, 瀬尾 徹, 小林孝光, 藤田 岳, 土井勝美. 上前庭神経障害の評価に関する検討

・渡邉寛康, 瀬尾 徹, 土井勝美. 良性発作性頭位めまい症の聴力. 第76回日本めまい平衡医学会11/30-12/1, 2017　軽井沢. 第76回日本めまい平衡医学会11/30-12/1, 2017　軽井沢　ポスター

・瀬尾　徹、白石　功、小林孝光、藤田　岳、

斎藤和也、土井勝美．メニエール病非定型例（蝸牛型）の病態に関する考察－フロセミド負荷VEMPによる検討－第27回日本耳科学会 110/21-11/22，2017　横浜　口演
・藤田　　岳、瀬尾　徹、、斎藤和也、土井勝美.聴神経腫瘍から分泌される細胞外小胞(エクソソーム）による蝸牛障害．第27回日本耳科学会　110/21-11/22，2017　横浜 ポスター
・渡邉寛康、瀬尾　徹、土井勝美．良性発作性頭位めまい症の聴覚所見．第３４2回日耳鼻大阪地方連合会　9/2，2017　口演
・瀬尾　　徹，小林　孝光，白石　　功，土井　勝美．メニエール病非定型例（蝸牛型）に対するフロセミドVEMPテスト．第79回耳鼻咽喉科臨床学会 7/6-7,2017 下関　ポスター
・藤田　岳、斎藤和也、瀬尾　徹、土井勝美.突発性難聴患者における聴神経腫瘍患者の頻度．第３４１回日耳鼻大阪地方連合会　6/3，2017　口演
・瀬尾　　徹，小林　孝光，白石　　功，土井　勝美．メニエール病非定型例（蝸牛型）に対するフロセミドVEMPテスト.第118回日本耳鼻咽喉科学会総会 5/17-20,2017 広島　ポスター

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