

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

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 武田 憲昭

平成28(2016)年3月

目 次

. 総括研究報告

難治性めまい疾患に関する調査研究..... 1

武田 憲昭

. 分担研究報告

1. 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..... 7

武田 憲昭

2. 遅発性内リンパ水腫のレジストリに関する研究..... 12

宇佐美真一

3. 内リンパ水腫画像検査の国際的標準化に関する研究..... 18

北原 紘

4. 遅発性内リンパ水腫の診断基準・重症度分類に関する研究 21

肥塚 泉

5. 遅発性内リンパ水腫の疫学調査に関する研究 25

將積日出夫

6. メニエール病の診断基準の改訂に関する研究 27

鈴木 衛

7. 日本めまい平衡医学会のホームページに関する研究..... 29

土井 勝美

8. 内リンパ水腫画像検査の国際標準化に関する研究..... 32

長縄 慎二

9. 難病情報センターのホームページに関する研究	34
堀井 新	
10. 前庭神経炎の診断基準の改訂に関する研究.....	36
室伏 利久	
11. 両側前庭機能障害の診断基準の改訂に関する研究.....	38
山下 裕司	
. 研究成果の刊行に関する一覧表	41

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

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。

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コープの作成

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、スコープを作成した。

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、企画書であるスコープを作成した。

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. スコープの作成には、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）

レジストリとスコープの作成であるので、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歧し、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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

遅発性内リンパ水腫のレジストリに関する研究

メニエール病の症例登録レジストリの作成

研究分担者 宇佐美真一 信州大学教授

研究要旨

メニエール病は蝸牛症状を伴い、発作性めまいを反復する内耳性めまい疾患の代表的な疾患のひとつである。発作時には、めまい・平衡障害のため就床を要することが多く、悪心・嘔吐などの自律神経症状を伴うことが多く社会活動上の大きな障害となる。また、間歇期には正常に回復する例もあるが、発作を反復するなかで、聴力障害・前庭・半規管障害が不可逆に進行する例も多い。このようにQOLを著しく低下させることより、疾患の克服に向けた種々のアプローチによる検討が行われてきたが、未だ治療法は確立していない状況である。

メニエール病の有病率は人口10万人あたり32.6人、罹患率は人口10万人あたり4.3人と推定されており、新規罹患患者数は必ずしも多くはないことより、All Japanの研究体制で大規模な症例を用いた疫学的検討が必要な状況である。そこで、本研究では全国の共同研究実施施設において効率的に症例の臨床情報を収集するための基盤となるレジストリシステムの開発を行った。特に従来の疫学調査ではMicrosoft Excelなどの表計算ソフトウェアを用いて実施していたため、記入の際の誤記などが多く、その後のデータクリーニングに多大な時間を要することより、本研究ではデータベースシステムとしてFileMaker Proを用いるとともに、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開発を目的とした。具体的には、調査項目を選定するとともに、可能なかぎり誤回答を減らすためにチェックボックスを多用するシステムとしてプロトタイプを開発した。次年度は分担研究者のフィードバックを受けた改良を行う。本格稼働することで、大規模なデータ集積のための重要な基盤となることが期待される。

A．研究目的

メニエール病は蝸牛症状を伴い、発作性めまいを反復する内耳性めまい疾患の代表的な疾患のひとつである。

発作時には、めまい・平衡障害のため就床を要することが多く、悪心・嘔吐などの自律神経症状を伴うことが多く社会活動上の大きな障害となる。また、間歇期には正常に回復する例もあるが、発作を反復するなかで、聴力障害・前庭・半規管障害が不可逆に進行する例も多い。このようにQOLを著しく低下させることより、疾患の克服に向けた種々のアプローチによる検討が行われてきたが、未だ治療法は確立していない状況である。

メニエール病の病態としては、側頭骨の病理学的検討の結果より内リンパ水腫が存在することが明らかにされており、また各種検査からも内リンパ水腫が発症に強く関与することが示唆されるが、内リンパ水腫発生の原因はいまだ明確とはなっていない。

調査研究班が平成26年に実施した検討で

は、メニエール病の有病率は人口10万人あたり32.6人、罹患率は人口10万人あたり4.3人と推定されており、新規罹患患者数は必ずしも多くはないことより、All Japanの研究体制で大規模な症例を用いた疫学的検討が必要な状況である。そこで、本研究では全国の共同研究実施施設において効率的に症例の臨床情報を収集するための基盤となるレジストリシステムの開発を行った。特に従来の疫学調査ではMicrosoft Excelなどの表計算ソフトウェアを用いて実施していたため、記入の際の誤記などが多く、その後のデータクリーニングに多大な時間を要することより、本研究ではデータベースシステムとしてFileMaker Proを用いるとともに、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開発を目的とした。

B．研究方法

(1) 調査項目の検討

本研究では全国疫学調査の基盤システムと

なる症例登録レジストリシステムの構築を目的としている。したがって、調査およびデータベースシステムの構築の前に、全国統一した情報収集を行うための調査項目を選定する必要がある。特に、調査項目の後からの追加は多大な労力を必要とするため、必要な項目は網羅しつつも、可能なかぎり簡便に入力可能な項目を絞り込むバランスをとる必要がある。そこで、本年度は従来行われていたメニエール病の疫学調査項目を参考に、研究分担者は研究代表者と連携の上、メニエール病に随伴する各種症状を調査項目（基本情報、問診項目、治療内容、聴力（悪化時、改善時）、前庭機能（悪化時、改善時）、重症度分類）に関して選定を行った。

（２）症例登録レジストリシステムの開発

前項のプロセスにより選定された調査項目をベースに症例登録レジストリシステムの構築を行った。構築に際しては、入力後の疫学的検討におけるデータクリーニングを簡便にすることを目的にチェックボックス等を用いるとともに、治療実態を把握できるように、ガイドラインに記載されている典型的な治療法以外に自由記載欄を設け、その他の治療法の実態についても調査可能なシステムとした。

また、聴力検査および各種前庭機能検査の結果は、疾患の進行などを把握するための重要な情報となるため、可能なかぎり多くの時点でのデータ取得が望ましいが、その反面、項目数が多くなりすぎることによるデータの完全性の低下が問題となる可能性も考えられる。そこで、今回のレジストリでは増悪時と改善時の２点でのデータを登録するシステムとした。

開発するデータベースシステムは、これらの要素を盛り込んだ使いやすいシステムであることが必要であるとは言ってもないが、それに加え、各施設でもメリットのあるシステムを構築することが疫学調査の成功の鍵となる。そこで、今回のデータベースには各施設で独自に症例選別可能なチェックボックスを用意するとともに、登録症例の統計値を自動で計算するシステムを組み込んだ。これにより、各施設において、例えば特定の治療介入を行った症例のデータを速やかに集計して集計値を表示し、比較検討を行うことが可能というシステムとし、各施設においてもデータを登録することにメリットがあるよう配慮

した。

（３）データベースシステムの試験運用および改良

また、実際に作成したデータベースシステムの問題点や改善点を明らかにすることを目的に、分担研究施設に配布し、試験運用を開始した。報告書執筆時点で各施設からのフィードバックを待っている状況ではあるが、近年臨床研究として実施され、有用性に関する報告が多数なされている3T-MRIを用いた内リンパ水腫の画像診断の結果の画像を格納できるように改善を求める意見があがっており、次年度に他の改善意見を取りまとめてデータベースシステムの改良を行い、本格運用を開始する計画である。

（倫理面への配慮）

本研究は主にデータベース構築を目的として検討であり、現時点ではデータ収集は行っていないため倫理的問題は生じない。

なお、データベースシステムでは、患者名等の個人情報を入力する欄は設けず、匿名化IDのみ入力して登録するように配慮をおこなっている。

C．研究結果

本研究では全国疫学調査の基盤システムとなる症例登録レジストリシステムの構築を目的としている。本年度は研究計画書年度であり、なおかつ研究実施期間が短かったことより、主にデータベースシステムの開発を実施した。

データベースシステムの構築にあたり、全国統一したフォーマットで情報収集を行う必要があることより、調査項目の選定を行った。特に、調査項目の後からの追加は多大な労力を必要とするため、必要な項目は網羅しつつも、可能なかぎり簡便に入力可能な項目を絞り込むバランスをとる必要がある。そこで、本年度は従来行われていたメニエール病の疫学調査項目を参考に、研究分担者は研究代表者と連携の上、メニエール病に随伴する各種症状を調査項目（基本情報、問診項目、治療内容、聴力（悪化時、改善時）、前庭機能（悪化時、改善時）、重症度分類）に関して選定を行った。特に、聴力検査および各種前庭機能検査の結果に関しては、症状の改善と悪化を繰り返すことが特徴の疾患であり、疾患の進行把握等の重要な情報となるため、可能なかぎ

り多くの時点でのデータ取得が望ましいが、その反面、項目数が多くなりすぎることによるデータ入力者の負荷の増加や、データ完全性の低下が問題となる可能性も考えられる。そこで、今回のレジストリでは増悪時と改善時の2点でのデータを登録するシステムとした。なお、この点に関しては初診時の結果を入れて3点にした方が進行が把握できるため良いとの意見もあり、次年度のシステム改良の際に最終調整を行う計画である。

今後、分担研究施設以外からの情報収集も視野に入れ、inclusion criteriaとしてメニエール病の診断基準(2008年策定、2009年改定、前庭機能障害に関する調査研究班)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配慮を行った。

D . 考察

本年度はメニエール病の疫学調査の基盤となるデータベースシステムの開発を主たる目的として、調査項目の選定、データベースシステムの開発を行った。データベースシステムとしては、従来行われていたMicrosoft 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。

次年度は、作成したデータベースシステムの問題点や改善点を明らかにすることを目的に、分担研究施設に配布して試験運用を開始する予定である。3T-MRIを用いた内リンパ水腫の画像診断の結果の画像を格納できるように改善するかについては、次年度のデータベースシステムの改良で検討する計画である。

本研究で開発したデータベースシステムは、本研究とは独立した別の研究ではあるが、先行事例として平成26～28年度 難治性疾患政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」班の実施した全国疫学調査において用いたFileMaker Proを用いた症例登録レジストリを雛形に用いて開発を行った。難治性聴覚障害に関する調査研究班で実施された疫学調査では3,000例を超える突発性難聴症例の実態把握が行われるなど多くの成果が得られており、本研究においても同様にAll Japan

体制での多大なデータ収集とその分析に、本研究で開発したデータベースシステムが重要な役割を果たすと考えられる。また、次年度以降のデータ集積およびデータ分析によりガイドラインに資するデータが得られることが期待される。

E . 結論

本研究によりメニエール病の症例登録レジストリシステムを開発した。次年度に分担研究者のフィードバックを受けて改良を行い、全国規模の症例登録を目指す予定である。

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 本研究により開発したデータベースソフトウェアの画面

A: 患者基本情報

インクルージョンクライテリアである診断基準を明示するとともに、非典型例も分類登録可能なシステムとした。

B: 問診調査項目・治療内容

問診での調査項目および治療内容に関する調査項目。各施設での独自の分類にも対応可能とすることで、各施設で活用してもらえるデータベースを目指した。

C：聴力検査結果

メニエール病は聴力の悪化と改善を繰り返すことが特徴の一つであるため、聴力検査結果データの収集数は議論のあるところであるが、入力者の手間を考慮し増悪時と改善時の2回とした。



D：平衡機能検査結果

メニエール病はめまいの悪化と改善を繰り返すことが特徴の一つであるため、聴力検査と同様に平衡機能結果データの収集数は議論のあるところであるが、入力者の手間を考慮し増悪時と改善時の2回とした。また、重症度分類についても増悪時と改善時の2点での重症度を調査することとした。

E：集計セクション

構築したデータベースでは自動的に集計が行われるようシステム開発を行った。これにより、各施設において特定の治療を行った群だけの結果の集計などを簡易に表示可能とし、各施設においてもメリットのあるシステムとなるよう開発を行った。



研究要旨

遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH) は「一側の高度感音難聴をきたす内リンパ水腫以外の先行する内耳病変から2次性に形成される内リンパ水腫」と定義されている。しかし、外傷等によって内リンパ代謝ルートが明らかに閉塞した外因性的場合を除き、高度感音難聴耳に内リンパ水腫形成を促進する性因子は不明である。今回我々は、外傷の既往のない高度感音難聴2症例と診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫と診断した10症例に対して内耳造影MRIを行った。高度感音難聴症例には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、高度感音難聴耳に著明な内リンパ水腫を認めた。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。

A．研究目的

遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops) は「一側の高度感音難聴をきたす内リンパ水腫以外の先行する内耳病変から2次性に形成される内リンパ水腫」と定義されている。しかし、外傷等によって内リンパ代謝ルートが明らかに閉塞した外因性的場合を除き、高度感音難聴耳に内リンパ水腫形成を促進する因子は不明である。

今回我々は、外傷の既往のない高度感音難聴症例と、診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫と診断した症例に対して内耳造影MRIを行い、内リンパ水腫の有無を比較検討した。また、初診時の血中バソプレッシン濃度も比較した。

B．研究方法

対象は2014年4月以降に当科を受診しためまいの既往のない高度感音難聴の男性1名、女性1名と、診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫と診断した男性2名、女性8名の合計12名である。

これらの症例にシーメンス社の3TMRI (Verio)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画像を作成し内リンパ水腫を評価・比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、院内の倫理委員会の承認を得て実施された。

C．研究結果

左耳鳴を主訴とする右高度感音難聴症例 (69歳女性、図A)と両側高度感音難聴症例 (29歳男性、図B)の2症例には内耳造影MRIで内リンパ水腫を認めなかった。一方、診断基準に基づいて遅発性内リンパ水腫と診断した10症例では、高度感音難聴耳に著明な内リンパ水腫を認めた (図C、D)。

D．考察

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。高度感音難聴のみでは内リンパ水腫は形成されないと考えられた。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。

内耳水代謝に関与し、長期投与により動物で内リンパ水腫の形成が報告されているバソプレッシンは、内リンパ水腫形成のトリガーの候補である。しかし、本研究では、症例1、2と遅発性内リンパ水腫症例との間に初診時の血中バソプレッシン濃度に差を認めなかった。

E．結論

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。

F．研究発表

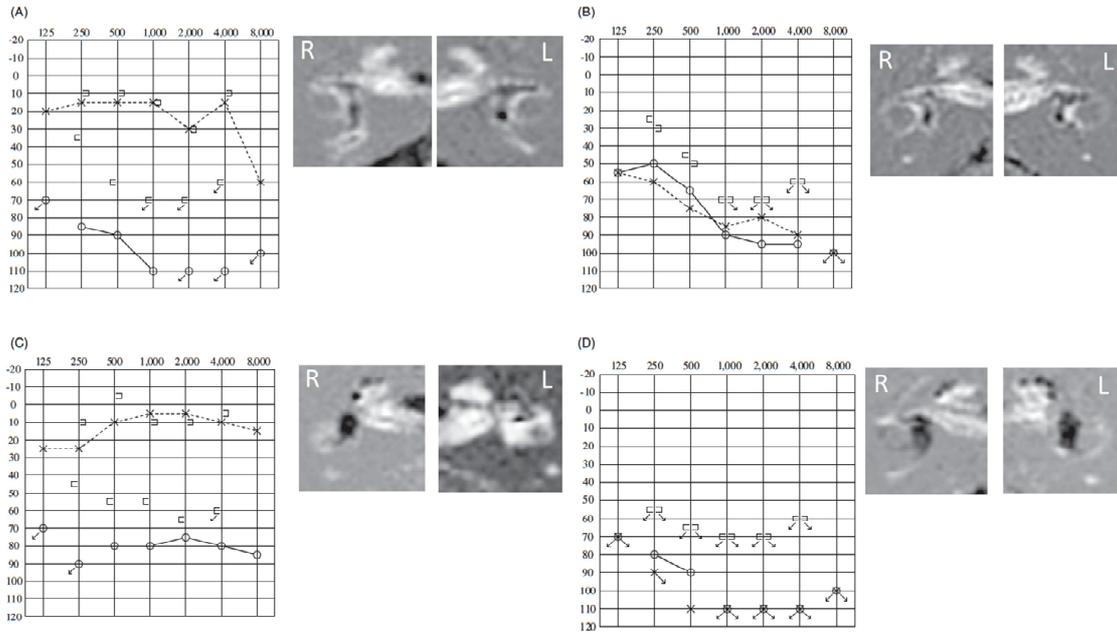
- 1．論文発表
なし。
- 2．学会発表
なし。

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 高度感音難聴症例 (A、B) と遅発性内リンパ水腫症例 (C、D) の内リンパ水腫画像検査



研究要旨

本研究班で開発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疫学調査を行った。遅発性内リンパ水腫症例 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。すなわち、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）に変更する必要があると思われる。来年度は指定難病データベースから遅発性内リンパ水腫の医療費助成対象の重症例（遅発性内リンパ水腫総合的の重症度 Stage 5）の調査を行う予定である。

A. 研究目的

平成 11 年度に厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会が以下のメニエール病の重症度分類を提案した。

メニエール病重症度分類（平成 11 年）

A. 病態の進行度（聴力検査を加味した評価）

- 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（高音部の不可逆性難聴）
- 3 点：高度進（中等度以上の不可逆性難聴）

B. 自覚的苦痛度（主観的評価：めまい、耳閉塞感、耳鳴、難聴）

- 0 点：正常
- 1 点：自覚症状が時に苦痛
- 2 点：自覚症状がしばしば苦痛
- 3 点：自覚症状が常に苦痛

C. 日常活動の制限（社会的適応、平衡障害）

- 0 点：正常
- 1 点：日常活動が時に制限される（可逆性の平衡障害）
- 2 点：日常活動がしばしば制限される（不可逆性の軽度平衡障害）
- 3 点：日常活動が常に制限される（不可逆性の高度平衡障害）

メニエール病総合的の重症度

Stage 1：準正常（無症状で正常と区別できない）
病態：0 点、自覚的苦痛度：0 点、日常活動の制限：0 点

Stage 2：可逆期（病態は可逆的である）
病態：1 点、自覚的苦痛度：0～1 点、日常活動の制限を問わない

Stage 3：不可逆期
（病態は不可逆的であるが進行していない）
病態：2 点、自覚的苦痛度：（1～2 点、日常活動の制限 0～1 点）

Stage 4：進行期（不可逆病変は進行し、自覚症状の苦痛や日常活動の制限がある）
病態：3 点、自覚的苦痛度：（2～3 点、日常活動の制限 2～3 点）

Stage 5：後遺症期
（不可逆病変は高度に進行し、後遺症がある）
病態：3 点、自覚的苦痛度：3 点、日常活動の制限を問わない

メニエール病重症度分類の治療への応用

Stage 1：生活指導のみで与薬を必要としない時期

Stage 2：生活指導と与薬を必要とする、完治可能な最も重要な時期

Stage 3：初期治療が不成功に終わり、不可

逆病変を伴う対症療法の時期

Stage 4：進行し、保存的治療に抵抗し外科的治療が考慮される時期

Stage 5：高度に進行し、病態は活動的ではないが後遺症が明らかな時期

遅発性内リンパ水腫が指定難病に指定される際に、メニエール病の重症度分類を遅発性内リンパ水腫の重症度分類に応用しようとしたが、A、B、Cの各項目の点数によっては重症度分類が決定できない問題点が生じた。そこで、平成26年度に厚生省難治性平衡障害に関する調査研究班が、遅発性内リンパ水腫の重症度分類を作成した。すなわち、メニエール病の重症度分類が、A.病態の進行度(聴力検査を加味した評価)、B.自覚的苦痛度(主観的評価：めまい、耳閉塞感、耳鳴、難聴)、C.日常活動の制限(社会的適応、平衡障害)であるのに対し、遅発性内リンパ水腫の重症度は、A：平衡障害・日常生活の障害、B：聴覚障害、C：病態の進行度と変更した。現在の遅発性内リンパ水腫の重症度分類を以下に示す。この重症度分類は、日本めまい平衡医学会が承認している。

遅発性内リンパ水腫の重症度分類(平成28年)

A：平衡障害・日常生活の障害

- 0点：正常
- 1点：日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)
- 2点：日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)
- 3点：日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)
- 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)

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(高音部の不可逆性難聴)
- 3点：高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)
- 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。

遅発性内リンパ水腫総合的重症度

Stage1：準正常期

A：0点、B：0点、C：0点

Stage2：可逆期

A：0~1点、B：0~1点、C：1点

Stage3：不可逆期

A：1~2点、B：1~2点、C：2点

Stage4：進行期

A：2~3点、B：2~3点、C：3点

Stage5：後遺症期

A：4点、B：4点、C：4点

本研究では、遅発性内リンパ水腫の重症度分類の妥当性を検討する目的で、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Stage5)と軽症例(遅発性内リンパ水腫総合的重症度Stage1~4)を比較した。

B. 研究方法

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り疫学調査を行い、そのデータを解析した。疫学調査では、本研究班で開発した遅発性内リンパ水腫症例登録レジストリを使用した。

遅発性内リンパ水腫の診断基準のA.症状には、1.片耳または両耳が高度難聴ないし全聾が含まれている。そのため、遅発性内リンパ水腫の重症度分類の聴覚障害が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)は十分に重症度を反映していない可能性がある。

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。このことから、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。

（倫理面への配慮）

疫学調査については、倫理委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

平成28年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46例のうち、高度難聴耳が重症度分類のB：聴覚障害の4点相当、すなわち高度進行（中等度以上の不可逆性難聴：純音聴力検査で平均聴力が40dB以上で40dB未満に改善しない場合）の重症は28例で、このうち26例が70dB以上の最重症であった。良聴耳が重症度分類のB：聴覚障害の4点相当、すなわち高度進行（中等度以上の不可逆性難聴：純音聴力検査で平均聴力が40dB以上で40dB未満に改善しない場合）の重症は8例で、このうち2例が70dB以上の最重症であった。

両耳ともB：聴覚障害が4点、すなわち両側性高度進行（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例で、この2例は両耳とも70dB以上の最重症であった。

遅発性内リンパ水腫46例のうち、両耳とも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）は2例であり、この2例は両耳の均聴力がとも70dB以上の最重症であった。

D．考察

本研究班で開発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疫学調査を行った。遅発性内リンパ水腫症例46例のうち、両耳とも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例であり、4.3%であった。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、聴覚障害の両側性高度進行を（両側性不可逆性高度難聴）で（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）とした場合、この最重症例は上記の2例であった。すなわち、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。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。

平成29年度から指定難病データベースが稼動することから、来年度には遅発性内リンパ水腫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）の調査を行う予定である。この結果と本年度の疫学調査結果を合わせて、遅発性内リンパ水腫の重症度分類の妥当性を検討する必要がある。特に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）に変更する必要があると思われる。

E．結論

本研究班で開発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疫学調査を行った。遅発性内リンパ水腫症例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。すなわち、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）に変更する必要があると思われる。来年度は指定難病データベースから遅発性内リンパ水腫の医療費助成対象の重症例（遅発性内リンパ水腫総合の重症度Stage 5）の調査を行う予定である。

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。

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の疫学調査に関する研究
平成 28 年度遅発性内リンパ水腫とメニエール病の疫学調査
分担研究者 將積日出夫 富山大学教授

研究要旨

平成 28 年の遅発性内リンパ水腫の疫学調査では、患者は 46 例で同側型が 61%、対側型は 39%であった。平成 28 年度のメニエール病の疫学調査では、新規発症確実例は計 140 例であった。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、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が確認された。

A．研究目的

これまで厚生労働省前庭機能異常調査研究班の班員が行ってきた疫学調査は、メニエール病および遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴の推移を明らかにしてきた。本研究では、両疾患の難病性の実態を明らかとするため、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り疫学調査を行った。さらに、メニエール病の有病率、罹患率を推定するために比較的受療圏が限定された特定地区（新潟県糸魚川市）でのメニエール病の患者調査を行った。

B．研究方法

メニエール病および遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成 28 年 1 月 1 日から平成 28 年 12 月 31 日までに班員の医療機関を受診したメニエール病確実例および遅発性内リンパ水腫患者を対象とした。メニエール病については新規発症患者を対象とし、患者調査にはマイクロソフトエクセルの調査ファイルを用いた。調査項目は、性別、患側、年齢に加えて、家族歴を調査した。遅発性内リンパ水腫では、同側型および対側型遅発性内リンパ水腫を対象として、患者調査にはファイルメーカープロの患者登録レジストリを新たに作成した。調査項目としては、性別、患側、年齢、先行する高度難聴の原因、発症までの期間、純音聴力検査結果に加えて厚生労働省特定疾患前庭機能異常調査分科会(1999)によるメニエール病の重症度分類に従って重症度分類に

関する事項とした。メニエール病の地区調査では、新潟県糸魚川市対象として、平成 28 年 1 月 1 日から 12 月 28 日までに糸魚川市では唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例を診療録から調査した。

（倫理面への配慮）

疫学調査については、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。

C．研究結果

遅発性内リンパ水腫患者の疫学調査では、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。

メニエール病患者の疫学調査では、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。

糸魚川市の疫学調査で、平成 28 年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診、治療をした患者は 15 人であり、有病率は人口 10 万人対 33.7 人と算出された。新規発症患者は 0 人であった。

D．考察

遅発性内リンパ水腫患者調査では、病型や

性差の特徴は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、昨年の調査では突発性難聴よりも少なかったが、今回は先行する高度難聴の原因疾患として最多であった。今後も、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。地区調査の結果からメニエール病の有病率が算出され、本邦のメニエール病有病者数は 42723 人と推定（平成 28 年 10 月 1 日人口推計結果の概要 統計表より計算）された。

メニエール病確実例新規発生患者の班員施設調査では、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。今回の調査では、両側化の比率が平成 13 年以降に行われた前庭機能異常調査研究班の疫学調査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前庭機能異常調査研究班の調査結果と類似であった。家族歴については 140 人中 5 人であった。昨年度の前回調査では 218 人中 2 人であり、合計すると全体の 2%であった。

E．結論

今回、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

調査より減っていることが明らかとなった。

メニエール病の両側例は 5%であった。メニエール病の有病率はそれぞれ人口 10 万人対 34 人と推定され、昨年調査と同様であった。

1) 糸魚川市人口及び世帯表

<http://www.city.itoigawa.lg.jp/secure/5403/H2809.pdf>

2) 総務省統計局 人口推計結果の概要 統計表 年齢（5 歳階級）男女別人口（平成 28 年 5 月確定値、平成 28 年 10 月概算値）

<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201610.pdf>

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。

研究要旨

1. メニエール病の診断基準について、日本の新基準と主にバラニー学会委員会案とを比較した。日本の診断基準では内リンパ水腫を病態としており、バラニー学会の診断基準では触れていない点である。バラニー学会の診断基準は聴力の基準が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。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。

2. 内リンパ水腫画像検査としては、造影剤を用いたMRI検査がある。同検査により、内リンパ水腫の存在を可視化できるようになった。内リンパ水腫推定検査としては、グリセオールテスト、フロセミドテスト、蝸電図が挙げられる。近年はグリセオール、フロセミドを用いたVEMP検査が試行されている。

A. 研究目的

1. メニエール病（Ménière's disease: MD）の診断基準について国際的な比較を行う。
2. 内リンパ水腫の画像検査および推定検査について調査する。

B. 研究方法

1. 日本の新基準（研究班基準：2008年）、バラニー学会の基準（2015年）、AAO-HNSの診断基準（1995年）を比較した。
2. 造影MRI検査を用いた内リンパ水腫の評価法とその他の内リンパ水腫推定検査を提示する。

（倫理面への配慮）

文献調査のため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

1. 日本の新基準では、MDの病態は内リンパ水腫であるとの考えに基づいた症状や所見の特徴が示されている。蝸牛症状のみ、前庭症状のみを呈する症例は、以前は疑い例としていたが、非定型例とし、「蝸牛型」、「前庭型」と定義し直している。また、注意事項として内リンパ水腫推定検査についての記載がある。

バラニー学会の基準では、めまいの持続時間と聴力閾値の上昇がみられる周波数帯が絞られているが、繰り返す症候性めまいと変動する蝸牛症状があればメニエール病と診断できる。内リンパ水腫については、病理学的関

連はあるが、すべての臨床症状が説明できるわけではないとしている。また、コメントの中で片頭痛関連めまい、内耳自己免疫疾患（Autoimmune inner ear disease: AIED）、さらにTransient ischemic attack (TIA)や脳卒中の除外について触れている。

以上2つの診断基準では、MDのめまいの性状は回転性であることが多いが、浮動性であることもあるとしている。

AAO-HNSの診断基準（1995年）は、バラニー学会の基準の基礎となっている。この基準では、めまいの性状は回転性であるとしている。蝸牛症状については、少なくとも1度は聴力検査により、変動性あるいは固定した感音難聴があることとしている。また、解説の中でMDの病態は内リンパ水腫であると限定している。

2. 2007年にガドリニウム鼓室内注入24時間後の3テスラMRIにて、内リンパ水腫の可視化が報告された。最近では、通常量のガドリニウム静注4時間後のMRIでも内リンパ水腫の描出が可能になっている。

従来からの内リンパ水腫推定検査としては、グリセオールテスト、フロセミドテスト、蝸電図がある。基本的には、グリセオールテスト、蝸電図が蝸牛の、フロセミドテストが半規管の内リンパ水腫を推定する検査である。近年では、これらの検査にVEMP検査を組み合わせる研究が進められている。グリセオー

ルVEMP検査、フロセミドVEMP検査共に内リンパ水腫推定検査として有用であると報告されている。

なし。

D．考察

1．メニエール病の病態は内リンパ水腫である。研究班基準では、内リンパ水腫という病態を基軸としていて、症候はそれに随伴するものとしてとらえられている。一方、バラニー学会の基準では、臨床症状に重きを置いた上で、「原因既知の鑑別疾患」を除いている。内リンパ水腫そのものには重きを置いているわけではない。これは、メニエール病の病態が内リンパ水腫であることを否定するわけではなく、内リンパ水腫が側頭骨病理でしか診断しえないための苦肉の策とも考えられる。結果として、研究班基準は「メニエール病」の診断基準、バラニー学会の基準は「メニエール症候群」の診断基準に近いものとも言えるかも知れない。

2．内リンパ水腫画像検査、内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫の存在を臨床上知りうる有用な検査である。両検査がより発展し、バラニー学会の診断基準に病態を考慮した項目が入ることで、症状と病態を反映したより適切な診断基準の確立が期待される。両検査の更なる発展が望まれる。

E．結論

1．メニエール病の国内外の診断基準の調査を行った。

2．内リンパ水腫画像検査、内リンパ水腫推定検査の更なる発展が期待される。

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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
遅発性内リンパ水腫の解説（耳鼻咽喉科専門医向け）の作成
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。本年度は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た。同疾患についての解説は、過去の本研究班によって、すでに難病情報センターのホームページ上に公開されていて、今回、その内容の一部に修正、追加を加える形で改訂することとした。本研究班による解説は、日本めまい平衡医学会ホームページ上で公開を予定している。

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、耳鼻咽喉科専門医用の遅発性内リンパ水腫の解説の作成を目指している。本疾患の解説は、すでに本研究班の前身の組織により、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礎とし、耳鼻咽喉科専門医向けの啓蒙用のコンテンツを作成する。完成した内容は、日本めまい平衡医学会のホームページ上で公開する予定である。

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・治療指針等の内容の一部に修正、追加を加える形で改訂を行った。

（倫理面への配慮）

ホームページに関する検討のため、倫理的な問題は生じない。

C．研究結果

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

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 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 脳神経以外の障害を認めない。

6.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、外リンパ嚢、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。

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。

D．考察

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を有した。内容の一部に修正、追加を加えることで改訂を行った。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。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。この結果がまとめ次第、さらなる改訂を行う予定である。

E．結論

難病情報センターのホームページにおける遅発性内リンパ水腫の医療従事者向け診断・治療指針等の解説の一部に追加、修正を加えることで、同疾患に対する耳鼻咽喉科専門医向けの啓蒙用の解説を作成した。

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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

内リンパ水腫画像検査の国際標準化に関する研究

内リンパ水腫画像検査の精度の向上の検討

研究分担者 長縄慎二 名古屋大学教授

研究要旨

内リンパ水腫画像検査の精度の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度が精度に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本である、外リンパ液の造影効果について、注目して研究を進めてきた。特に外リンパ造影効果の左右差をきたす原因の検討、ガドリニウム造影剤の種類（線状型、環状型などの分子構造、緩和度、電荷などの違いが製剤ごとである）ごとでの外リンパ液造影効果の比較を行った。またガドリニウム造影剤の脳沈着問題が神田らの3年前のRadiology誌への報告から脚光を浴びてきており、放射線医学領域のトピクスともなっている。ガドリニウム脳沈着のリスクが大きいと言われている線状型製剤を避ける傾向が欧米でも我が国でも強まってきているので、新世代の環状型造影剤での内リンパ水腫画像検査の精度検討も必要となってきた。特に2017年3月10日にはEuropean Medical Agencyより、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、環状型ガドリニウム製剤への切り替えが一気に進むと思われる。左右差をきたす病態としては、前庭神経鞘腫、遅発性内リンパ水腫、メニエール病が程度の順で列記される。さらに突発性難聴や耳硬化症も病的やほかの画像診断から診断はできるものの、顕著な外リンパ造影効果の左右差をきたす。造影剤の比較では、外リンパや脳脊髄液、血管周囲腔の造影効果について、線状型でもっとも内リンパ水腫画像検査に頻用されてきた非イオン性線状型オムニスキャンと今後使用されていくと思われる非イオン性環状型プロハンスやガドピストの間に有意な差はないとの結果を我々が報告した。今後、イオン製環状型ガドリニウム製剤であるマグネスコープでの検討が残っている。MRのメーカーごとの開発については、シーメンス社以外の各社に開発を申し入れているが、まだ十分な成果が上がっていない。自動定量についても重要な課題であるが、ワークステーションソフトの開発で世界的な地位を占める複数のメーカーに依頼しているがこちらもまだ画期的な進歩はしばらく掛かりそうである。

A．研究目的

内リンパ水腫画像検査の精度の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度が精度に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本である外リンパ液の造影効果に影響を与える因子を明らかにすること。

B．研究方法

後方視的にすでに得られた画像データから顕著な左右差のある症例を抽出して検討した。また造影剤種ごとでの造影効果も検討した。（倫理面への配慮）

後方視的検討であり、介入はない。個人情報 は削除して検討している。倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

左右差をきたす病態としては、前庭神経鞘腫、遅発性内リンパ水腫、メニエール病が程度の順で列記される。前庭神経鞘腫は顕著に高い造影効果を示す。さらに突発性難聴や耳硬化症も病的やほかの画像診断から診断はできるものの、顕著な外リンパ造影効果の左右差をきたす。造影剤の比較では、外リンパや脳脊髄液、血管周囲腔の造影効果について、線状型でもっとも内リンパ水腫画像検査に頻用されてきた非イオン性線状型オムニスキャンと今後使用されていくと思われる非イオン性環状方プロハンスやガドピストの間に有意な差はないとの結果を我々が報告した。今後、イオン製環状型ガドリニウム製剤であるマグネスコープでの検討が残っている。

D．考察

ガドリニウムの脳沈着問題は、臨床放射線

医学領域に大きな影を落としたが、沈着すると言われる線状型は発売後25年以上経過しすでに世界で数億ドーズ使用され、特に脳沈着による健康被害はないと考えられている。さらに新世代の環状型ガドリニウム製剤では沈着がほぼないことも組織学的にも証明されつつあり、ガドリニウム造影剤が使用できなくなるということはなさそうである。外リンパにおいても製剤ごとでの違いは、さらに検討は必要であるが、なさそうである。ということであるので、研究は継続すべきと考えられる。さらに興味深いことにガドリニウム脳沈着問題から、Glymphatic systemという脳や脳神経の老廃物排泄機構に注目が集まり、この機能を人体において画像で明らかにするための検査法開発に、内リンパ水腫画像診断をおこなってきた我々が世界ではじめて、成功しつつある。

E．結論

内リンパ水腫画像検査の精度の向上という一見地味なテーマから極めて重要な知見が生まれつつある。新世代の環状型ガドリニウム製剤でも内リンパ水腫画像検査は可能と思われる。

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。

研究要旨

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、難病情報センターのホームページの解説の1) 病気の解説（一般利用者向け）を、情報をアップデートし、より分かりやすい内容に改訂した。

A．研究目的

遅発性内リンパ水腫は、1987年の日本めまい平衡医学会が作成した「めまいの診断基準化のための資料」に含まれる末梢性めまい疾患である。最近、日本めまい平衡医学会では遅発性内リンパ水腫の診断基準を改訂した。また、遅発性内リンパ水腫が指定難病に指定され医療費助成の対象となった。

難病情報センターは、国民への周知を図るためにホームページ上で指定難病に関する解説、情報提供を行ってきた。本研究では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1) 病気の解説（一般利用者向け）を改訂した。

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/>に掲載されている指定難病の解説には、遅発性内リンパ水腫の解説：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) FQA（よくある質問と回答）がある。本年度は難病情報センターのホームページの解説の1) 病気の解説（一般利用者向け）を、情報をアップデートし、より分かりやすい内容に改訂した。

（倫理面への配慮）

ホームページに関する検討のため、倫理的な問題は生じない。

C．研究結果

遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）病気の解説（一般利用者向け）

1. 「遅発性内リンパ水腫」とはどのような病気ですか

遅発性内リンパ水腫とは、急にあるいはいつの間にか耳が聞こえなくなり、数年から数十年経った後にぐるぐる回るめまい（回転性めまい）を繰り返すようになる病気です。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

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。

3. この病気はどのような人に多いのですか

子供の頃から片方の耳が全く聞こえない人、またはウイルス感染による内耳炎や突発性難聴になった人に多いとされます。

4. この病気の原因はわかっているのですか

原因は分かっています。以前に起こった難聴が、長い年月を経て内耳に内リンパ水腫と言う水ぶくれを引き起こして発症すると考えられています。

5. この病気は遺伝するのですか

遅発性内リンパ水腫は遺伝性の病気とは考えられていません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

片方または両方の耳が何らかの原因で聞こえなくなった後に、数年から数十年経ってぐるぐる回るめまいを繰り返すようになります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

完全に治す治療法はありません。しかし、内耳の水ぶくれを軽くしてめまい発作を予防するために尿の出をよくする薬を服用します。また、ストレスがめまい発作を引き起こして

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が治らない場合は、内耳の水ぶくれを解消するための中耳加圧治療や手術を行います。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

初めのうちはめまい発作の後、軽くふらつく程度まで回復しますが、めまい発作を繰り返すようになると、発作の後ふらつきが持続するようになります。さらにめまい発作を繰り返して後遺症期になると、めまい発作は少なくなります。普段から高度なふらつきが持続し、日常生活に大きな支障が生じます。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

過労や介護などの問題によりストレスを抱えている場合や、睡眠不足や不規則な生活を送っている場合には、めまい発作が起こりやすくなります。生活環境を改善し、ストレスの軽減を図ることが大切です。

10. この病気に関する資料・関連リンク

日本めまい平衡医学会ホームページ「診療ガイドライン等」

<http://www.memai.jp/>

D. 考察

本研究では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1) 病気の解説(一般利用者向け)を改訂した。来年度は2) 診断・治療指針(医療従事者向け)、3) FQA(よくある質問と回答)を改訂する予定である。

E. 結論

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、難病情報センターのホームページの解説の1) 病気の解説(一般利用者向け)を、情報をアップデートし、より分かりやすい内容に改訂した。

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。

研究要旨

前庭神経炎の診断基準の改訂に向けて、国内外の研究論文における診断基準について、PubMedで“vestibular neuritis or vestibular neuronitis”をキーワードに2012年以降の文献を検索し、そのなかで診断基準について明確な記載のある文献を抽出し、検討した。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。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、具体的には、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。

A．研究目的

前庭神経炎は、通常単発で突発的に発症する急性末梢前庭機能障害に起因するめまい発作を特徴とし、蝸牛症状やその他の神経症状を呈さない。末梢前庭性めまいのなかでは、良性発作性頭位めまい症、メニエール病に次ぎ、三番目に多い疾患である。(前庭性片頭痛も症例数は多いが、この疾患は、末梢性なのか中枢性なのか判定できない部分がある。)症例とその特徴をまとめて報告したのは、Dix and Hallpike である(1)。彼らの示した前庭神経炎の特徴の多くは、今日でも認められているが、一部は必須なものとは考えられていない。わが国においては、日本めまい平衡医学会の前身である日本平衡神経科学会による診断基準がある(2)。しかし、今日の診断法の進歩や疾患概念の変遷に伴い、診断基準の見直しが求められている。本研究班では、前庭神経炎の診断基準の改訂をその使命の一つとしている。

診断基準の改訂案の作成に先立ち、国内外での前庭神経炎の診断に用いられている診断基準の現状について文献的調査を行い、改訂案の作成に資することが今回の研究目的である。

B．研究方法

PubMedで“vestibular neuritis or vestibular neuronitis”をキーワードに2012年以降の文献を検索し、そのなかで診断基準について明

確な記載のある文献を抽出した。

(倫理面への配慮)

文献調査のため、倫理的な問題は生じない。

C．研究結果

PubMedでの検索に基づき、文献の内容を精査できた18編の論文について検討した(3-20)。

基本的には、急性に発症した単発性(非反復性)のめまい発作であり、定方向性眼振を認め、一側末梢前庭機能の低下を認め、中枢神経症状、蝸牛症状、他の脳神経症状を欠く、という4点を満たすものを前庭神経炎とするという点ではほぼ一致していた。体平衡障害の存在については記載のあるものもないものがあった。また、めまい症状の持続時間についても記載のあるものもないものがあった。しかし、いずれの文献においても持続時間の比較的長いめまい発作であるという点では一致していた。

文献によって差異が認められたのは、末梢前庭機能の低下の証明法であった。方法としては、多くの文献が温度刺激検査(caloric test)を用いていた。低下の判定法には、反応の左右比(canal paresis, CP)を用いていた。ただし、左右比の呼び方は、canal paresisのほか、caloric paresis、vestibular paresis、caloric deficitなど様々な呼称が用いられていた。また、カットオフラインには、CP 25%とするものが多かったが、この他、

20%、30%、50%とするものなど、さまざまであった。一部には、vHIT (video head-impulse test) や VEMP (vestibular evoked myogenic potential) を末梢前庭機能低下の証明法として認める研究も存在した。また、下前庭神経領域に限局した前庭神経炎 (inferior vestibular neuritis) という疾患概念を用いている研究も存在した。病変が迷路にあるか後迷路 (前庭神経) にあるかの鑑別を診断基準に含めているものは認めなかった。

D . 考察

海外文献の検索からも、前庭神経炎を、通常単発で突発的に発症する急性末梢前庭機能障害に起因するめまい発作を特徴とし、蝸牛症状やその他の神経症状を呈さないものとするには、ほぼ議論の余地はないものと考えられた。検討点は、末梢前庭機能障害の証明法として、診断基準上何を採用するか、

下前庭神経領域に限局した病変によるめまいを前庭神経炎として認めるか、Dix and Hallpikeの指摘する後迷路に病巣が存在することの証明を診断基準に加えるか、疾患の名称は前庭神経炎のままではよいか、という点に集約される。

末梢前庭機能障害の証明法については、現状では、温度刺激検査を主体とすべきであるが、vHITやVEMPについても検討の余地がある。下前庭神経炎については、現行の診断基準のなかに、前庭神経全体の障害による症例に加えて、病変が上前庭神経に限局した症例も含まれることから(21)、何らかの形で前庭神経炎のなかに含めてゆくことを考える必要があると思われた。後迷路に病変があることの証明は、電気刺激に対する反応をみることで、ある程度可能と考えられる(22)が、診断基準は、一般的な医療施設で利用可能である必要があること、国際的にも一般的でないことから、診断基準には含まない方向で検討することが適当ではないかと考えられた。疾患の名称については、今後の国際学会などの動向を見極めてゆく必要があり、将来的な検討課題と考えられた。

E . 結論

1 . 前庭神経炎の診断基準の改訂に向けて、国内外の研究論文における診断基準について調査検討した。

2 . 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。

3 . 前庭神経炎の診断基準改定における課題として、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をどう扱うか、非定型例としての下前庭神経炎をどう扱うか、前庭神経炎という名称自体が適切か、が挙げられる。

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。

研究要旨

両側前庭機能障害は、両側の前庭機能が障害されるために体動時あるいは歩行時のふらつき感が長期に残存する原因不明の難治性前庭機能障害疾患である。両側の前庭機能が高度に障害されると、持続する体動時のふらつきや歩行中の動揺視などのjumbling現象が生じ、日常生活に支障をきたす。患者数が少なく、症状が重く、あらゆる治療法に抵抗することから難病の対象疾患候補に挙げられている。今回、両側前庭機能障害の診断基準を改訂する目的で、国内外の診断基準の調査を行った。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用いられていた。海外では、これまでコンセンサスを得た診断基準は存在せず、Barány学会が診断基準の試案を作成し、パブリックコメントを求めている。Barány学会の試案では、症状を満たすことと、head impulse test (HIT)、video-HIT (vHIT)、サーチコイル法など高周波数刺激と温度刺激検査（カロリック反応）による低周波数刺激での、両側の著明な前庭動眼反射機能の低下あるいは消失を必要としていた。その他各報告における私案でも、症状と検査所見から診断するようになっていた。検査所見としては、温度刺激検査（カロリック反応）、HIT、回転椅子検査などが用いられており、判定基準も報告により差異があった。診断基準に盛り込む検査所見と判定基準について、他の診断基準等を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるよう検討が必要と考えられた。

A．研究目的

両側前庭機能障害は、両側の前庭機能が障害されるために体動時あるいは歩行時のふらつき感が長期に残存する原因不明の難治性前庭機能障害疾患である。両側の前庭機能が高度に障害されると、持続する体動時のふらつきや歩行中の動揺視などのjumbling現象が生じ、日常生活に支障をきたす。海外ではbilateral vestibulopathyと呼ばれる。患者数が少なく、症状が重く、あらゆる治療法に抵抗することから難病の対象疾患候補に挙げられている。

本研究では、両側前庭機能障害の診断基準を改訂する目的で、国内外の診断基準の調査を行った。

B．研究方法

両側前庭機能障害の国内外の診断基準について、文献等の調査を行った。

（倫理面への配慮）

文献調査のため、倫理面での問題は生じない。

C．研究結果

本邦における1981年厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の両側前庭機能高度低下診断の手引きを、以下に示した。

「両側前庭機能高度低下」診断の手引き

1. 温度刺激検査または回転刺激検査によって、両側半規管機能の消失ないしは高度の低下を認めるもの

解説

（1）両側前庭機能高度低下の症例は、上記の他覚的所見のほかに次の自覚的症状を認めることが多い

A. 頭部の運動により、めまいが出現したり対象物がぼやけて見えたりする

B. 閉眼などにより視線の固定ができなくなると、身体のふらつきが増強する

（2）温度刺激では氷水の外耳道注入（10ml以上）によっても、また回転性刺激では20秒10回転の等速回転の停止によっても眼振反応を認めない場合を「反応消失」、眼振反応の微弱な場合を「高度低下」とする

（3）推定される原因があればそれを付記する事。原因不明の例は両側性前庭神経炎にも所属する事が考えられる

(4) 中枢神経障害の合併の問題については、今後検討する

海外において、2006年にBarány学会がめまいの国際診断基準 (International Classification of Vestibular Disorders、ICVD) の作成を開始し、両側前庭機能障害 (bilateral vestibulopathy) については現在パブリックコメントを求めている。その診断基準は以下のようになっていた。

「bilateral vestibulopathy」の診断基準

- A. 以下の症状のうち、少なくとも3つを伴う慢性の前庭障害
1. 姿勢の不均衡
 2. 歩行の不安定
 3. 歩行時または頭部/体を急に動かしたときの、動きによって誘発される blurred vision または動揺視
 4. 暗所かつ/または平坦ではない地面で、姿勢の不均衡あるいは歩行の不安定が増悪する
- B. 静止状態での座位あるいは臥位で症状がない
- C. 以下のように、VOR (vestibulo ocular reflex、前庭眼反射) 機能が両側性に減弱あるいは消失
- video-HIT (head impulse test) あるいはサーチコイル法による測定で、水平半規管刺激におけるVOR gainが両側0.6未満に病的低下、かつ/または
 - カロリック反応の減弱 (冷温刺激による両側の最大緩徐相速度の合計が6度/秒未満
 - 回転椅子 (0.1Hz、最大速度50度/秒) での振り様回転刺激において、水平VOR gainが0.1未満に減弱
- D. よりよく説明ができる他の疾患を認めない

「probable bilateral vestibulopathy」の診断基準

- A. 以下の症状のうち、少なくとも2つを伴う慢性の前庭障害
1. 姿勢の不均衡
 2. 歩行の不安定
 3. 歩行時または頭部/体を急に動かしたときの、動きによって誘発される blurred vision または動揺視
 4. 暗所かつ/または平坦ではない地面で、

姿勢の不均衡あるいは歩行の不安定が増悪する

- B. 静止状態での座位あるいは臥位で症状がない
- C. ベッドサイドHITで、両側の水平VOR機能が病的
- D. よりよく説明ができる他の疾患を認めない

その他、各報告において、両側前庭機能障害について独自のクライテリアが提案されていた。

SimmonsやChambersらは、カロリック反応の消失とした。

Myersはカロリック反応の減弱 (24度/秒未満) とした。

Telianらはカロリック反応の消失あるいは減弱 (緩徐相速度が5度/秒未満) かつ低周波刺激による回転椅子検査で利得の減弱とした。

Furmanらはカロリック反応の消失あるいは減弱 (緩徐相速度が10度/秒未満) かつ低周波刺激による回転椅子検査で利得の減弱 (0.1) とした。

ZinglerらはHITに加え、カロリック反応の消失あるいは減弱 (緩徐相速度が5度/秒未満) で以下のように分類した。完全型を病的HITかつカロリック反応の消失とした。不全型を1.両側性の病的HITかつカロリック反応の減弱 (緩徐相速度が5度/秒未満) 2.両側性の病的HITかつカロリック反応が一侧あるいは両側で5度/秒未満、3.正常HITかつカロリック反応の消失あるいは減弱 (緩徐相速度が毎秒5度未満) とした。

Kimらは臨床所見と検査所見から独自の試案を以下のように提案した。1.ふらつきあるいは動揺視、2.dynamic visual acuity (DVA) あるいはHIT、3.カロリックテスト (20度/秒未満のカロリック反応の減弱) あるいは回転椅子検査 (低周波数刺激で0.2未満の利得の低下)。「definite」: 1 + 2 + 3かつ他の原因を除外できる。「probable」: 他の原因が除外され、1 + 2あるいは3のいずれか。

新藤らは温度刺激検査とvHITの比較検討から両側前庭機能低下症の診断基準の試案を提案した。

D. 考察

これまで本邦では、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用いられてきたが、診断基準として明確に策定する必要がある。

今回文献調査をしたところ、海外でもこれまでコンセンサスを得た診断基準は存在せず、各報告で独自に提案したクライテリアが用いられていた。2006年にBarány学会がめまいの国際診断基準ICVDの作成を開始し、メニエール病、良性発作性頭位めまい症など、既に4疾患について国際的な診断基準が策定されている。2017年2月20日に両側前庭機能障害(bilateral vestibulopathy)について診断基準の試案が発表され、現在パブリックコメントを求めている。両側前庭機能障害(bilateral vestibulopathy)について、数年後には診断基準が確定すると思われる。

各報告における私案を含め、Barány学会の試案でも、症状と検査所見から診断するようになってきている。検査所見としては、温度刺激検査(カロリック反応)、HIT、回転椅子検査などが用いられており、判定基準も報告により差異があった。Barány学会の試案ではvHITの所見が含まれているが、現在本邦では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)の承認・認証を得たvHIT機器が乏しい。他の基準、報告を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるよう検討が必要と思われる。

E . 結論

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用いられていた。海外ではこれまでコンセンサスを得た診断基準は存在せず、各報告で独自に提案したクライテリアが用いられていた。Barány学会が診断基準の試案について、パブリックコメントを求めている。診断基準に盛り込む検査所見と判定基準について、他の基準や報告を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるよう検討が必要と思われる。

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。

書籍（平成28年度）

なし。

雑誌

なし。