

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

平成 28 年度～平成 29 年度 総合研究報告書

研究代表者 武田 憲昭

平成29(2017)年3月

# 目 次

## . 総合研究報告

---

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..... 10

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..... 27

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..... 34

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 ..... 39

肥塚 泉

5. 遅発性内リンパ水腫の疫学調査に関する研究 ..... 43

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 ..... 48

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..... 52

土井 勝美

8. 内リンパ水腫画像検査の精度と定量性の向上に関する研究 ..... 58

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.....	61
堀井 新	
10. 前庭神経炎の診断基準の改訂に関する研究.....	66
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.....	71
山下 裕司	

## **. 研究成果の刊行に関する一覧表**

---

### **. 実施体制**

---

# ・ 総合研究報告

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。

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。今後もパラニー学会や 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。

# . 分担研究報告

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  
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  
研究分担者 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FileMaker Proで作成した。こ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。

2. 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。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。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。最近では遅発性内リンパ水腫の治療として中耳加圧治療や副腎皮質ステロイド鼓室内投与が行われるようになってきたため、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。また、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。

A. 研究目的

1. 指定難病である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と研究協力者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を用いて、遅発性内リンパ水腫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。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。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、班員と研究協力者に配布した。

次に、班員と研究協力者による評価に基づき、症例登録レジストリとデータベースの改良を行った。

2. メニエール病診療ガイドライン 2011年版は、2008年～2010年度厚生労働難治性疾患克服事業、前庭機能異常に関する調査研究班(渡辺行雄班長)により作成された。このメニエール病診療ガイドライン 2011年版には、遅発性内リンパ水腫について、遅発性内リンパ水腫はどのような疾患か？遅発性内リンパ水腫に対する臨床的対応は？の項目があるのみで

ある。今後、指定難病である遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインを作成する必要がある。そこで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では、遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインの企画書であるスコープを作成した。次に、作成したスコープに基づいて遅発性内リンパ水腫のクリニカルクエスチョン（Clinical Question; CQ）を設定し、エビデンスの収集と評価を行った。

## 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。

次に、班員と研究協力者による評価に基づき、症例登録レジストリとデータベースの改良を行った。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変え、重症例と軽症例を比較できるようにした（表1）。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。

2. 診療ガイドラインの企画書である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。

エビデンスのデータベースである 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。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。Minds では、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで、患者アウトカムの改善が期待できる場合、そのポイントをクリニカルクエスチョンとして取り上げることが提案している。そこでスコープに基づき、遅発性内リンパ水腫の治療に関する CQ を策定した。

（倫理面への配慮）

レジストリの作成と文献調査であり、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、複数選択が可能な設計とした。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 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。

次に、班員と研究協力者による評価に基づき、症例登録レジストリとデータベースの改良を行った。アプリケーションのシステムとしては、タイトル画面から同側型、対側型を選択すると新たに作成したそれぞれのトップページに移動するように変更した(図1)。トップページでは登録した症例数が確認でき、各研究班員施設においても入力データを利用できるように《登録データをエクスポート》ボタンを設置した。このボタンにより Excel ファイル形式での入力データの抽出が可能となった。また登録画面ではヘッダーに入力中の症例を表示するように変更し、ヘッダーとフッターに《登録中止》ボタンを設置した(図2)。このボタンでは入力中の症例レコードを削除しつつタイトルページに移動することが可能となり、前回調査でみられた入力を中断した症例のレコードが残ってしまう問題が解決された。その他操作性を高めるために、ボタンの配置やボタンをクリックした時のアラートの文章などに修正を加えた。

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3)。(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3)。

次に、作成したスコープに基づいて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?

しかし、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

バ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。中耳加圧治療に関する論文が2編(2011年: Meniett, 2011年: 鼓膜マッサージ器)、副腎皮質ステロイド鼓室内投与に関する論文が2編(2016年、2015年)、ゲンタマイシン鼓室内投与に関する論文が1編(2015年)、高圧酸素療法に関する論文が1編(2007年)、内リンパ嚢開放術に関する論文が1編(2001年)、cochleosacculotomyとSM infusionによる選択的前庭機能破壊術に関する論文が1編(2001年)、前庭神経切断術に関する論文が1編(1995年)、内耳破壊に関する論文が2編(1997年、1996年)であった(重複あり)。

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。

#### 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. エビデンスのデータベースである 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。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。Minds では、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで、患者アウトカムの改善が期待できる場合、そのポイントをクリニカルクエスチョンとして取り上げることが提案している。この提案に基づき、遅発性内リンパ水腫の治療に関するCQを策定した。しかし、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く、CQの推奨度、推奨文を作成できなかった。そこでCQは項目のみとして、遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン(案)を作成した。今後、メニエール病診療ガイドラインのCQを参考にして、遅発性内リンパ水腫診療ガイドラインを完成させていく必要がある。

#### 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 FileMaker Pro で作成した。こ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。

2. 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。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。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。最近では遅発性内リンパ水腫の治療として中耳加圧治療や副腎皮質ステロイド鼓室内投与が行われるようになってきたため、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。また、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。

## F. 研究発表

・M. Fukushima, K. Yokoi, J. Iga, S. Akahania, H. Inohara and N. Takeda: Contralateral type of delayed endolymphatic hydrops may consist of two phenotypes based on a magnetic resonance imaging preliminary study. *Acta Otolaryngol* 137: 1153-1157, 2017.

・M. Fukushima, T. Kitahara, R. Oya, S. Akahani, H. Inohara, S. Naganawa and N. Takeda: Longitudinal up-regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical treatment. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2: 344-350, 2017.

・S. Okazaki, T. Imai, K. Higashi-Shingai, K. Matsuda, N. Takeda, T. Kitahara, A. Uno, A. Horii, Y. Ohta, T. Morihana, C. Masumura, S. Nishiike, H. Inohara: Office-based differential diagnosis of transient and persistent geotropic positional nystagmus in patients with horizontal canal type of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta*

*Otolaryngol* 137: 265-269, 2017.

・T. Okumura Imai T, Takimoto Y, Takeda N, Kitahara T, Uno A, Kamakura T, Osaki Y, Watanabe Y, Inohara H: Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274: 1413-1421.

・T. Imai, Y. Takimoto, N. Takeda, T. Okumura, H. Inohara: Three-dimensional analysis of linear vestibulo-ocular reflex in humans during eccentric rotation while facing downwards. *Exp. Brain Res.* 2018, in press.

・Y. Takimoto, T. Imai, T. Okumura, N. Takeda and H. Inohara, Evaluation of otolith function by three-dimensional analysis of vestibulo-ocular reflex during eccentric rotation in humans. *Neurosci Res*, 2018, in press.

## 2. 学会発表

・メニエール病患者における耳石機能の評価～偏中心回転検査, VEMP と内耳造影MRI の比較, ポスター, 奥村朋子, 今井貴夫, 滝本泰光, 武田憲昭, 鎌倉武史, 大園芳之, 太田有美, 佐藤 崇, 岡崎鈴代, 花田有紀子, 大畠和也, 今井隆介, 宇野敦彦, 北原 紘, 猪原秀典, 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会, 広島, 平成29年5月17日-20日, 国内

・当科における脊髄小脳変性症の平衡機能検査所見, 口頭, 蔭山麻美, 三好仁美, 松田和徳, 佐藤 豪, 武田憲昭, 日本耳鼻咽喉科学会第43回中国四国地方部会, 平成29年6月17日, 国内

・偏中心回転を用いた耳石動眼反射と半規管動眼反射との同時解析, 口頭, 今井貴夫, 滝本泰光, 奥村朋子, 武田憲昭, 太田有美, 大崎康宏, 佐藤 崇, 猪原秀典, 第35回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 大阪, 平成29年8月26日, 国内

・指定難病の医療費助成と遅発性内リンパ水腫, ミトコンドリア病, 神経線維腫症, 口頭, 武田憲昭, 日本耳鼻咽喉科学会第31回専門医講習会, 神戸, 平成29年11月11日, 国内.

・Video head impulse test におけるHIMPとSHIMPのVOR gainおよびsaccadeの関係, 口頭, 佐藤豪, 松田和徳, 関根和教, 武田憲昭, 第76回日本めまい平衡医学会, 軽井沢, 平成29年11月30日～12月1日, 国内

・メニエール病の立場から, 口頭, 武田憲昭, 第76回日本めまい平衡医学会, 軽井沢, 平成

29年11月30日～12月1日，国内

・メニエール病患者のvHIT所見と内リンパ水腫，口頭，福嶋宗久，武田憲昭，第76回日本めまい平衡医学会，軽井沢，平成29年11月30日～12月1日，国内

・同側型遅発性内リンパ水腫の疫学的検討，ポスター，將積日出夫，高倉大匡，藤坂実千郎，赤荻勝一，渡辺行雄，鈴木 衛，武田憲昭，第76回日本めまい平衡医学会，軽井沢，平成29年11月30日～12月1日，国内

・vHITを施行した脊髄小脳変性症患者の神経耳科学的所見，ポスター，蔭山麻美，三好仁美，佐藤 豪，松田和徳，武田憲昭，第76回日本めまい平衡医学会，軽井沢，平成29年11月30日～12月1日，国内

・内耳破壊ラットにおける免疫組織化学的手法による前庭代償の新しい評価法と前庭代償の進行過程の可視化，ポスター，松田和徳，北原 紘，伊藤妙子，佐藤 豪，蔭山麻美，東 貴弘，関根和教，北村嘉章，阿部晃治，武田憲昭，第76回日本めまい平衡医学会，軽井沢，平成29年11月30日～12月1日，国内

・当院へめまい，ふらつきを主訴に救急搬送された症例の検討，ポスター，松岡百百世，松田和徳，佐藤 豪，武田憲昭，第76回日本めまい平衡医学会，軽井沢，平成29年11月30日～12月1日，国内

・一側内耳破壊術後のラットにおける免疫組織化学的手法を用いた前庭代償の進行過程の可視化，口頭，松田和徳，佐藤 豪，蔭山麻美，金村 亮，神村盛一郎，遠藤亜紀，武田憲昭，日本耳鼻咽喉科学会第43回四国四県地方部会連合学会，徳島，平成29年12月10日，国内

## 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

## 表1 重症度分類に関する事項

### 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）

注：平衡機能検査で一側の半規管麻痺を認める場合。

○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：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）

○3a点：高度進行（中等度以上の不可逆性難聴）

注：純音聴力検査で平均聴力が一側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

○3b点：高度進行（不可逆性の一側性高度難聴）

注：純音聴力検査で平均聴力が一側 70dB 以上で 70dB 未満に改善しない場合。

○4a点：両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）

注：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。

○4b点：両側性高度進行（不可逆性の両側性高度難聴）

注：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。

### 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。

注：A：平衡障害・日常生活の障害が4点かつB：聴覚障害が4a点または4b点の場合。

# 遅発性内リンパ水腫病疫学調査

## 症例登録システムの修正

The screenshot shows the FileMaker Pro Advanced interface for the '遅発性内リンパ水腫 疫学調査' (Late-onset lymphedema epidemiological survey). The main content area is titled '<同側型DEH>' (Unilateral DEH). It features a green button labeled '症例登録を開始する' (Start case registration), a display of '登録症例数 3 人' (Registered cases: 3 people), a red '登録終了' (Registration complete) button, and a button for '登録データをエクスポート' (Export registration data). Three red arrows point from the interface to external text labels: one from the title to '型ごとのトップページ作成' (Create top page by type), one from the registration count to '登録症例数の表示' (Display of registered case count), and one from the export button to 'Excel 形式でのデータ抽出' (Data extraction in Excel format).

FileMaker Pro Advanced - [遅発性内リンパ水腫疫学調査]  
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(M) レコード(R) スクリプト(S) ツール(T) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

遅発性内リンパ水腫 疫学調査

<同側型DEH>

症例登録を開始する

登録症例数 3 人

登録終了

登録データをエクスポート

型ごとのトップページ作成

登録症例数の表示

Excel 形式でのデータ抽出

# 遅発性内リンパ水腫病疫学調査

## 症例登録システムの修正

### ヘッダー

遅発性内リンパ水腫 臨床調査個人票 **登録中止**  
症例No. 3

登録症例数の表示

### フッター

戻る 登録終了 次の症例を登録する **登録中止**

登録中止ボタンの作成

### 図3 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と(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する記載がある。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

# 遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン（案）

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班

(2016～2017年度) / 編

## 研究代表者

武田憲昭 徳島大学・耳鼻咽喉科学・教授

## 研究分担者

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

## 研究協力者

青木光広 岐阜大学・医療情報部・准教授  
池園哲郎 埼玉医科大学・耳鼻咽喉科学・教授  
伊藤壽一 京都大学名誉教授  
伊藤八次 岐阜大学・耳鼻咽喉科学・教授  
稲垣太郎 東京医科大学・耳鼻咽喉科・准教授  
今井貴夫 大阪大学・耳鼻咽喉科学・講師  
岩崎真一 東京大学・耳鼻咽喉科学・准教授  
大森孝一 京都大学・耳鼻咽喉科学・教授  
折笠秀樹 富山大学・臨床疫学・教授  
瀬尾 徹 近畿大学・耳鼻咽喉科学・准教授  
西尾信哉 信州大学・耳鼻咽喉科学・助教  
福嶋宗久 関西労災病院・耳鼻咽喉科・副部長  
山中敏彰 奈良県立医科大学・耳鼻咽喉科学・准教授  
渡辺行雄 富山大学名誉教授

## 目 次

1. 遅発性内リンパ水腫の診断基準
2. 遅発性内リンパ水腫の疾患概念
3. 遅発性内リンパ水腫の症状
4. 遅発性内リンパ水腫の検査
5. 遅発性内リンパ水腫の治療
6. 遅発性内リンパ水腫の疫学

## 1. 遅発性内リンパ水腫の診断基準

本ガイドラインの遅発性内リンパ水腫の診断基準を以下に示す。

### 遅発性内リンパ水腫 (Delayed endolymphatic hydrops) 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。
3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
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. 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. 遅発性内リンパ水腫と類似した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、原因既知のめまい疾患を除外できる。

#### 診断

遅発性内リンパ水腫確実例 (Definite delayed endolymphatic hydrops)

A症状の4項目とB検査所見の4項目を満たしたもの

遅発性内リンパ水腫疑い例 (Probable delayed endolymphatic hydrops)

A症状の4項目を満たしたもの

#### 診断にあたっての注意事項

遅発性内リンパ水腫は、多くの場合一側耳が先行する高度難聴または全聾で対側耳は正常聴力であり、難聴耳に遅発性に生じた内リンパ水腫が病態と考えられているため、遅発性内リンパ水腫(同側型)とも呼ばれる。一方、一側耳が先行する高度難聴または全聾で、難聴発症より数年～数10年経過した後に対側の良聴耳の聴力が変動する症例を遅発性内リンパ水腫(対側型)と診断する場合がある。対側の良聴耳に遅発性に生じた内リンパ水腫が病態と考えられているためである。めまいを伴う場合と、伴わない場合がある。しかし、遅発性内リンパ水腫(対側型)は、先行する難聴とは関連なく対側の良聴耳に発症したメニエール病と鑑別できないことが多く、独立した疾患であるかについては異論もある。

## 2. 遅発性内リンパ水腫の疾患概念

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。

遅発性内リンパ水腫の概念は、Kamei et al. (1971) により若年の一側聾症例がめまいを発症しやすいことを報告したことに始まる<sup>1)</sup>。Nadol et al. (1975)、Wolfson and Lieberman (1975) は、高度感音難聴発症後、遅発性に前庭水管の閉塞による内リンパ水腫が生じ、めまい発作が発症する可能性があることを報告した<sup>2,3)</sup>。Schuknecht (1976)はこの病態を遅発性内リンパ水腫 (Delayed Endolymphatic Hydrops) と呼称した<sup>4)</sup>。また、高度感音難聴耳の内リンパ水腫によりめまいをきたす遅発性内リンパ水腫を同側型、対側の良聴耳の内リンパ水腫により良聴耳に聴力変動をきたす遅発性内リンパ水腫を対側型に分類した。なお、対側型にはめまい発作を伴う場合と伴わない場合がある。

遅発性内リンパ水腫の原因は不明である。遅発性内リンパ水腫同側型の病態について、Schuknecht (1978)は先行する高度難聴引き起こした内耳の陳旧性病変により内リンパ嚢や前庭水管の2次的変化として萎縮、線維性閉塞が生じて内リンパの吸収が障害され、その結果、長期間を経て内リンパ水腫が形成されると推定している<sup>5)</sup>。遅発性内リンパ水腫対側型は、先行する高度感音難聴発症時に、良聴耳にも同じ原因による軽微な潜在的な内耳病変が生じて遺残しており、その結果、長期間を経て良聴耳に内リンパ水腫が発生すると推定している。

症候的に考えると遅発性内リンパ水腫同側型は、メニエール病非定型例 (前庭型) と類似している。しかし、メニエール病の病態が特発性内リンパ水腫であるに対して、遅発性内リンパ水腫は続発性内リンパ水腫である点が異なっている。遅発性内リンパ水腫対側型について武田ら (1998)は、遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討から、先行する難聴とは関連なく対側の良聴耳に発症したメニエール病と鑑別できないことが多く、遅発性内リンパ水腫対側型が独立した疾患であるかについては今後さらに検討が必要であると報告している<sup>6)</sup>。

### 参考文献

- 1) Kamei T, Noro H, Yabe S, Makino S: Statistical observation of unilateral total deafness and characteristics of unilateral total deafness among young children with tendency towards occurrence of dizziness. *Otolaryngology (Tokyo)* 1971; 43: 349-358.
- 2) Nadol JB, Weiss AP, Parker SW. Vertigo of delayed onset after sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975; 84: 841-846.
- 3) Wolfson RJ, Lieberman A: Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope* 1975; 85: 1762-1766.
- 4) Schuknecht HF. Pathophysiology of endolymphatic hydrops. *Arch Otorhinolaryngol* 1976; 212: 253-262.
- 5) Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87: 743-748.
- 6) 武田憲昭ら. 遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 1998.

## 3. 遅発性内リンパ水腫の症状

遅発性内リンパ水腫の症状の特徴は片耳または両耳の高度難聴ないし全聾が先行し、難聴発症より数年から数十年経過した後に発作性の回転性めまい、時に浮動性めまいを反復することである。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である。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1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。患側耳が高度難聴のために、聴覚症状は変動せず、まれに耳閉感や耳鳴の増悪を自覚する。第 脳神経以外の神経症状がない。めまい発作の頻度は遅発性内リンパ水腫で月平均発作回数は1.9~6回で平均2.5回、めまいの持続時間は30分から1日と報告されている<sup>1)</sup>。

遅発性内リンパ水腫は発現するめまい症状に関してメニエール病と区別できないが、難聴に関しては

先行する難聴疾患があること、および少なくとも1耳が聾ないし高度難聴であることより、メニエール病と区別される。

#### 参考文献

1) 水田啓介ら. 遅発性内リンパ水腫例の検討. *Equilibrium Res* 57: 328-334. 1998.

### 4. 遅発性内リンパ水腫の検査

遅発性内リンパ水腫症例は、標準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。遅発性内リンパ水腫のみならず、めまい疾患の診断に対して行う各種平衡機能検査が施行される。眼振は発作時に水平回旋性の自発眼振を認めることが多い。温度刺激検査において難聴耳に半規管麻痺を認めることが多い。

遅発性内リンパ水腫症例の内リンパ水腫推定検査は、高度感音難聴のためグリセロールテストや蝸電図検査は行えない。工藤ら(1986)はフロセミドテストにより同側型DEH22例中19例(86%)で陽性を認めた1)。伊東(1996)はフロセミドVOR検査によりDEH 21症例中11例(52%)が陽性を認めた。

遅発性内リンパ水腫の造影内耳MRI検査による内リンパ水腫画像検査では、Kasai et al. (2009)は、DEH 7症例(同側型2例、対側型5例)の全例に内リンパ水腫をも認めた3)。宇野ら(2013)は、遅発性内リンパ水腫例において、造影剤の鼓室内投与では88%、静脈投与では90%に内リンパ水腫を認めた4)。

#### 参考文献

1) 工藤裕弘ら. 遅発性内リンパ水腫の診断と治療. *耳鼻臨床* 補8. 1986.

2) 伊東宗治. 内リンパ水腫推定法としてのフロセミド VOR 検査の臨床的意義. *日本耳鼻咽喉科学会会報*.1993.

3) Kasai et al. Endolymphatic space imaging in patients with delayed endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129: 1169-1174.

4) 宇野敦彦ら. 内リンパ水腫診断における内耳造影MRIの有用性. *日耳鼻会報*.2013

### 5. 遅発性内リンパ水腫の治療

遅発性内リンパ水腫の病態が内リンパ水腫であるため、その治療は基本的にメニエール病の治療に準じる。めまい発作期の治療は、安静に加え、抗めまい薬、制吐薬、電解質バランス補正や脱水に対する補液が行われる。発作間欠期には、めまい発作を予防するために生活指導や保存的治療から開始する。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点があれば、これを明らかにし、生活改善を指導する。浸透圧利尿薬による薬物治療も行われる。有酸素運動も有効とされる。

保存的治療により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、中耳陽圧器(Meniect®、鼓膜マッサージ器)を利用した中耳加圧療法、ステロイド鼓室内注入療法の有効性が報告されている。Shojaku et al. (2011)は、難治性メニエール病および遅発性内リンパ水腫症例にMeniect®を用いた中耳加圧療法を行った。遅発性内リンパ水腫5例にMeniect®を3か月間使用した結果、全例にめまい発作が消失し、有害事象は生じなかった1)。Watanabe et al. (2011)は、難治性メニエール病および遅発性内リンパ水腫の鼓膜マッサージ器を用いた中耳加圧治療とMeniect®を用いた中耳加圧治療を比較した。両群ともめまい発作の頻度が有意に減少し、鼓膜マッサージ器とMeniect®の差を認めなかった2)。以上から、中耳加圧治療は難治性遅発性内リンパ水腫のめまい発作抑制に有効であると考えられる。Liu et al. (2015)は、難治性遅発性内リンパ水腫症例に対して鼓室内ステロイド注入療法とゲンタマイシン注入療法の抗めまい効果を検討した。遅発性内リンパ水腫症例にゲンタマイシン注入療法を行い、9症例中4例でめまい強度、持続時間、頻度の減少に効果があった3)。他の遅発性内リンパ水腫症例に鼓室内ステロイド注入療法を行い、5症例中4例でめまいの軽減を認めた。三澤ら(2005)は、難治性遅発性内リンパ水腫例にゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行し、1年以上の長期にわたり有効であったと報告している4)。以上から鼓室内ステロイド注入療法とゲンタマイシン注入療法は難治性遅発

性内リンパ水腫のめまい発作抑制に有効と考えられる。

これら治療でもめまい発作が抑制できない場合、内リンパ嚢開放術に加えて、より侵襲性の高い選択的前庭機能破壊術が考慮される。高度難聴耳がめまいの責任耳と判断できれば、迷路破壊術が選択されることもある。

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？

#### 参考文献

- 1) Shojaku et al. Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. *Acta Otolaryngol.* 131: 277-283, 2011.
- 2) Watanabe et al. Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: a preliminary report. *Acta Otolaryngol.* 131: 1178-1186, 2011.
- 3) Liu et al. Intratympanic injection in delayed endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol.* 135: 1016-1021, 2015.
- 4) 三澤ら. メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法の長期成績. *Equilibrium Res.* 64: 465-471, 2005.

## 6. 遅発性内リンパ水腫の疫学

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と、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<sup>1)</sup>。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(12.6%)、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。

#### 参考文献

- 1) Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, et al. Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the peripheral vestibular disorder research committee of Japan. *Acta Otolaryngol* 130: 1135-1140, 2010.

#### 研究要旨

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病は、蝸牛症状を伴った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。

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患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。

まず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。次に班員により、実際にレジストリシステムを使ってシステムのレビューを行い、修正が必要な箇所、追加が必要な項目等のフィードバックを受け、システムの改良を行った。今後、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

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病は、蝸牛症状を伴った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、全国统一した情報収集を



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、可能な限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、可能な限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のは言うまでもないが、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。

#### （４）症例登録レジストリシステムの評価

本年度は前年度まで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。

その結果、以下のような改良要望が寄せられた。

1. 検査と治療の日時を入力できるようにする。
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する。
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する。
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する。
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する。
6. 内リンパ水腫画像検査の画像を保存できるようにする。
7. 聴力検査は、悪化時聴力、改善時聴力だけでなく、さらに入力できるようにする。
8. 両側の場合、両耳の聴力を入力できるようにする。
9. 平衡機能検査にoVEMPとvHITを追加する。

これらの項目に関して、研究代表者、研究分担者と打ち合わせを行い、1～5の項目に関しては本年度レジストリシステムの改良を行い、6～9に関しては調査内容（どの程度の頻度でデータ収集を行うか、どのような画像を収集しどのように分析のかなど）が確定していないことより、次年度以降、さらに詳細に打ち合わせを行い、システムに反映させることとした。

#### （５）症例登録レジストリシステムの改良

上記の結果を受け、症例登録レジストリシステムの改良を行った。症例登録レジストリシステムの改良に際しては、予備的に登録したデータを移行できるよう配慮を行った。

（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

いた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。本年度は前年度までに作成したしょう例登録レジストリシステムの班員による評価と、評価結果のフィードバック、レジストリシステムの改良を行った。

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、可能な限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、前年度までに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）に関して症例登録レジストリの作成を行った。また、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。

次に、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、試験運用および評価を行った。

その結果、

1. 検査と治療の日時を入力できるようにする。
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する。
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する。
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する。
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する。
6. 内リンパ水腫画像検査の画像を保存できるようにする。

7. 聴力検査は、悪化時聴力、改善時聴力だけでなく、さらに入力できるようにする。

8. 両側の場合、両耳の聴力を入力できるようにする。

9. 平衡機能検査にoVEMPとvHITを追加する。

の9つの要望、改善意見が収集された。このうち6の内リンパ水腫画像検査の結果に関しては、どのような画像を収集すべきかの統一した見解が無いこと、また、症状を反復することが特徴であるメニエール病に対して、どのタイミングで画像診断を行うことが有用かに関してもコンセンサスが得られていないことより、次年度以降詳細に打ち合わせを行い、収集項目に加えることとした。

また、7の聴力検査に関しても同様に、症状を反復することが特徴であるメニエール病に対し、どのタイミングの聴力検査のデータを収集することが最も効果的かが明確で無いことから次年度以降に反映させることとなり、本年度は1～5の項目に関してレジストリシステムの改良を行った。

### D. 考察

まず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。

次に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試験運用および分担研究者による評価および改良を行った。

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。また、要望のあった改良事項のうち、画像検査および聴力検査に関しては、症状を反復することが特徴であるメニエール病の病態を捉えるためには、どのようなタイミングでのデータを収集すべきか、また、画像データに関しては収集されたデータをどのように分析するかに関して統一した見解が得られていない状況であることより、次年度以降に研究代表者、分担研究者間で打ち合わせを行い、収集手法に関して詳細に検討しシステムに反映させる計画である。また、指定難病である遅発性内リ

ンパ水腫と共通する部分も多い疾患であることより、収集項目の統一に関しても検討を行うこととした。また、厚生労働省の難病データベースが運用開始されることより、臨床調査個人票の収集データは活用できるため、より研究的意義の高い調査項目（治療実態の把握や治療効果の収集など）に限定してより詳細に調査を行うことも視野に入れる必要が考えられる。

今後、本研究で開発したデータベースシステムが疾患の基盤情報（臨床実態の把握、治療実態の把握、治療効果の分析）として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

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患であるメニエール病は、蝸牛症状を伴った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。

遅発性内リンパ水腫の類縁疾患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。

まず調査項目を選定するとともに、可能な限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。次に班員により、実際にレジストリシステムを使ってシステムのレビューを行い、修正が必要な箇所、追加が必要な項目等のフィードバックを受け、システムの改良を行った。今後、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。

## 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。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
「難治性平衡機能障害に関する調査研究班」症例登録レジストリ ver. 1.0

Prev Next Add New Search End Search

信州大学使用欄: \_\_\_\_\_

**(1)メニエール病 臨床情報調査票** ※リンクの番号・グラフは自動入力です。

匿名化ID: demo

施設名: \_\_\_\_\_

調査年月日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

診断基準:  確定例  
 非典型例(蝸牛型)  
 非典型例(前庭型)  
 疑い例

聴覚側:  右  左  両側

性別:  男  女

身長: \_\_\_\_\_ cm

体重: \_\_\_\_\_ kg

生年月日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

発症年月日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

発症年齢: \_\_\_\_\_ 歳

○ 2009年修正 厚労省研究班診断基準(簡易版) [詳細版へ](#)

①メニエール病 確定例  
 耳鳴、耳鳴、耳鳴感などの聴覚症状を伴うめまい発作を反覆する。

②メニエール病 非典型例(蝸牛型)  
 聴覚症状の増悪・軽快を反覆するが、めまい発作は伴わない。

③メニエール病 非典型例(前庭型)  
 メニエール病非典型例に類似しためまい発作を反覆する。一側または両側の聴覚などの聴覚症状を合併している場合があるが、この聴覚症状は固定性で、めまい発作に緊密して変動することはない。  
 この病型の診断には、めまい発作の反覆の状況を慎重に評価し、内リンパ水腫による反復的めまいの可能性が高いと判断された場合にメニエール病非典型例(前庭型)と診断すべきである。

○原因不明の疾患の除外  
 メニエール病非典型例、非典型例の診断に当たっては、メニエール病と類似の症状を呈する外リンパ腫、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管性脳症候群などの内耳・後述難聴疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など原因疾患の排除を要する必要がある。

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。

○ 問診調査項目

発作頻度:  週  月  年  一定せず

耳鳴:  有  無  不明

耳閉感:  有  無  不明

自声強感:  有  無  不明

聴覚過敏:  有  無  不明

頭暈:  有  無  不明

高血圧:  有  無  不明

糖尿病:  有  無  不明

高脂血症:  有  無  不明

喫煙習慣:  有  無  不明

飲酒習慣:  有  無  不明

ストレス:  有  無  不明

睡眠不足:  有  無  不明

不安症状:  有  無  不明

家系内罹患者:  有  無  不明

各施設用:  1  2  3  4  
※各施設独自の評価法にご利用ください。

遺伝子ID: \_\_\_\_\_  
※遺伝子ランブルの採取がある場合はID番号を入力してください。

○ 治療内容(診療ガイドライン2011年 P13, P39に準拠)

① 既存の治療

●イソソルジド……………  有  無 一日投与量: \_\_\_\_\_ ml 日間

●ATP製剤……………  有  無 一日投与量: \_\_\_\_\_ mg 日間

●ドパミン阻害剤……………  有  無 一日投与量: \_\_\_\_\_ ug 日間

●抗不安薬……………  有  無 薬剤名: \_\_\_\_\_  
 一日投与量: \_\_\_\_\_ mg 日間

●ステロイド全身投与……………  有(点滴)  有(内服)  無  不明  
 全身投与薬剤名: \_\_\_\_\_  
 投与総量: \_\_\_\_\_ mg 投与期間: \_\_\_\_\_ 日間  
 全身投与詳細: \_\_\_\_\_

●その他……………  有  無  
 その他の治療の詳細: \_\_\_\_\_

② 中耳加圧療法……………  有  無  不明

③ 内リンパ嚢摘除術……………  有  無  不明

④ 聴覚的前庭機能減感術……………  有  無  不明

### 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。

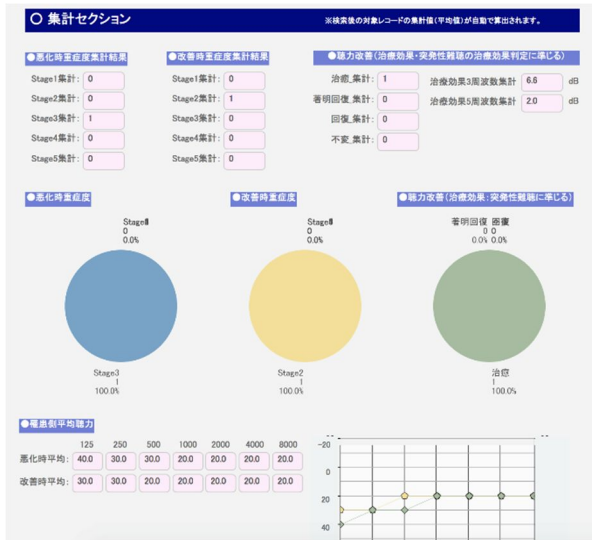


### D : 平衡機能検査結果

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。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

1. 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。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。メニエール病の診断基準の項目に内リンパ水腫画像検査を含めるか、今後、検討が必要である。内リンパ水腫画像検査の精度と定量性のさらなる向上が必要である。シーメンス以外の他社の 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。

2. 遅発性内リンパ水腫は「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の場合を除き、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

1. 2006年に長縄らは、ガドリニウムの経中耳腔投与、経静脈投与を用いた内耳造影MRIにより、内リンパ水腫の画像検出に成功した。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、国際展開を図る目的で、標準化した検査マニュアルを作成した。

2. 遅発性内リンパ水腫は「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、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。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。

#### B . 研究方法

1. 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画像診断

を行った。

2. 対象は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。

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認を得て実施した。

#### C . 研究結果

##### 1. 内リンパ水腫画像検査

##### a . 内耳造影 MRI の原理

通常量鼓室内投与や高用量静脈内投与の侵襲性を回避するため、通常量のガドリニウム造影剤を静脈内に投与する経静脈法を採用した。造影剤は経静脈投与 4 時間後に外リンパ腔に到達し、内リンパ腔は造影されないと考えられる。非内リンパ腫疾患の内耳はほとんどが外リンパ腔であり、造影剤によって造影される。一方、内リンパ水腫疾患の内耳では造影剤が入らない内リンパ腔が拡大しているため、蝸牛および前庭における内リンパ水腫は造影欠損像として確認される。

## b. 内耳造影 MRI の種類

日本では既に広く3テスラMRI装置が普及しており、頭部撮像においてその性能を最も発揮できる32チャンネル頭部コイルも多くの施設で使用されている。MRIの画像解像度はこの2条件によって規定されるところが大きく、内耳造影MRIにはシーメンス社の3テスラMRI、32チャンネル頭部コイルを採用した。

## c. 内耳造影 MRI の撮像

撮像は、造影剤静注前および造影剤が外リンパ腔に到達すると考えられる4時間後、2度にわたり施行した。処理は、内リンパ、外リンパ、骨、空気の区別をつけるべく反転時間を調整し、3D-FLAIR constant 2250 + INV 2050の画像を構成した。このような画像の撮像法および処理法をHYDROPS(hybrid of reversed image of positive endolymph signal and negative image of perilymph signal)法と呼び、蝸牛、前庭における造影欠損の有無、すなわち内リンパ水腫の有無を一枚の画像で確認することが可能となる。最近ではHYDROPS画像を取得するのに必要な撮像時間は20分以内と短縮された。

## d. 内耳造影 MRI の判定

内リンパ水腫の有無の判定は、中島らの報告に従い行う。蝸牛水腫の判定基準は、蝸牛軸付近の水平断を使用し、基底回転を中心に観察、蝸牛管断面積が前庭階外リンパの断面積を超えた場合に著明な内リンパ水腫と判定する。また、ライスネル膜の位置に偏位があり、蝸牛管の拡張がみられるが、蝸牛管の断面積が前庭階外リンパの断面積を超えない場合、軽度の内リンパ水腫と判定する。

前庭水腫の判定基準は、前庭が最大面積となるスライスを中心に評価し、半規管膨大部は評価から除外した。内リンパ断面積が全前庭の1/2を超えた場合を著明な内リンパ水腫と判定し、内リンパ断面積が全前庭の1/3より大きく、1/2以下である場合を軽度の内リンパ水腫と判定する。

2. 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

1. 内リンパ水腫はメニエール病の病態であり、内リンパ水腫画像検査は、メニエール病の診断に置いて非常に重要である。メニエール病の診断基準の項目に内リンパ水腫画像検査を含めるか、今後、検討が必要である。

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。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。

2. 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。このことから、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。

## E. 結論

1. 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。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、中島らの報告に従い行う。メニエール病の診断基準の項目に内リンパ水腫画像検査を含めるか、今後、検討が必要である。内リンパ水腫画像検査の精度と定量性のさらなる向上が必要である。シーメンス以外の他社の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。



2. 遅発性内リンパ水腫 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の場合を除き、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。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Ouji-Y, Sakagami-M, Omori-H, Higashiyama-S, Kawai-N, Kitahara-T, Wanaka-A, Yoshikawa-M. Efficient induction of inner ear hair cell-like cells from mouse ES cells using combination of Math1 transfection and conditioned medium from ST2 stromal cells. *Stem Cell Res.*, in press  
 Kitahara-T. Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease - review -. *Auris Nasus Larynx*, in press  
 Imai-T, Uno-A, Kitahara-T, Okumura-T, Horii-A, Ohta-Y, Sato-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Ozono-Y, Watanabe-Y, Hanada-Y, Imai-R, Ohata-K, Inohara-H. Evaluation of endolymphatic hydrops using 3-T MRI after intravenous gadolinium injection. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol*, in press  
 Morimoto-C, Nario-K, Nishimura-T, Shimokura-R, Hosoi-H, Kitahara-T. Effects of noise exposure to pregnant guinea pigs at gestational periods on neonatal auditory brainstem response thresholds. *J Obstet. Gynaecol. Res.* 43: 78-86, 2017  
 Okazaki-S, Imai-T, Higashi-Shingai-K,

Matsuda-K, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, Horii-A, Ohta-Y, Morihana-T, Masumura-C, Nishiike-S, Inohara-H.

### Office-based differential diagnosis of transient and persistent geotropic positional nystagmus in patients with horizontal canal type of benign paroxysmal positional vertigo.

*Acta Otolaryngol.* 137: 265-269, 2017

Miyamae-R, Nishimura-T, Hosoi-H, Saito-O, Shimokura-R, Yamanaka-T, Kitahara-T. Perception of speech in cartilage conduction. *Auris Nasus Larynx* 44: 26-32, 2017

Kitahara-T, Yamanaka-T.

Identification of operculum and surgical results in endolymphatic sac surgery. *Auris Nasus Larynx* 44: 116-118, 2017

Okumura-T, Imai-T, Takimoto-Y, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, Kamakura-T, Osaki-Y, Watanabe-Y, Inohara-H. Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Ménière's disease. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 274: 1413-1421, 2017

### 2. 学会発表

北原 紘、岡安 唯、山下哲範、太田一郎、山中敏彰. 内リンパ嚢開放術における裏面骨同定の意義

第 27 回日本頭頸部外科学会、H29.02

北原 紘、伊藤妙子、乾 洋史、山中敏彰. 内耳造影 MRI の 2D 評価法による内リンパ水腫解析. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H29.05

伊藤妙子、乾 洋史、山中敏彰、北原 紘. 内耳造影 MRI の 3D 評価法による内リンパ水腫解析. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H29.05

乾 洋史、伊藤妙子、山中敏彰、北原 紘. 内耳造影 MRI の 3D 評価法による各種神経耳科疾患の検討. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H29.05

北原 紘. 心身症としてのめまい：前庭系と精神疾患の相互関連とめまい治療への応用。ストレスが末梢前庭系に与える影響（AVP を介したメニエール病のストレス仮説）。第 58

回日本心身医学会・日本めまい平衡医学会共催企画シンポジウム、H29.06

北原 紘、伊藤妙子、阪上雅治、乾 洋史、松村八千代、和田佳郎、山中敏彰、藤田信哉。内耳造影 MRI の 2D 評価法による内リンパ水腫陽性率。第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会、H29.07

伊藤妙子、乾 洋史、山中敏彰、北原 紘。内耳造影 MRI の 3D 評価法による内リンパ水腫陽性率。第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会、H29.07

乾 洋史、伊藤妙子、山中敏彰、北原 紘。内耳造影 MRI の 3D 評価法による各種神経耳科疾患の検討。第 79 回耳鼻咽喉科臨床学会、H29.07

北原 紘、山下哲範、疋田紀子。突発性難聴予後因子としての耳鳴。第 3 回耳鳴・難聴研究会、H29.07

野田和裕、山下哲範、北原 紘、土井勝美。耳鳴統合的音響療法のための携帯型シンセサイザーの開発。第 3 回耳鳴・難聴研究会、H29.07

阪上雅治、伊藤妙子、大山寛毅、山中敏彰、北原 紘。めまい・難聴疾患における神経・精神症状。第 9 回日本耳鼻咽喉科心身医学研究会、H29.10

伊藤妙子、阪上雅治、大山寛毅、山中敏彰、北原 紘。重心動揺検査から見た心因性めまい。第 9 回日本耳鼻咽喉科心身医学研究会、H29.10

北原 紘、伊藤妙子、阪上雅治、乾 洋史、山中敏彰、今井貴夫。上半規管裂隙症候群の 3 次元画像診断。第 27 回日本耳科学会テーマセッション、H29.11

北原 紘、大山寛毅、伊藤妙子、阪上雅治、和田佳郎、藤田信哉、山中敏彰。良性発作性頭位めまい症における予後因子の検討。第 76 回日本めまい平衡医学会テーマセッション、H29.11

北原 紘、牛尾宗貴、城倉 健、関根和教、中村 正、伏木宏彰、宇佐美真一、内藤 泰、室伏利久。めまい平衡リハビリテーションの実態に関するアンケート調査。第 76 回日本めまい平衡医学会、H29.11

Kitahara-T. Stress hormone management may cure patients with Meniere's disease. ICORL2017 in Seoul, Symposium of Meniere's disease: Can we stop vertigo attack in Meniere's disease?, April, 2017

Kitahara-T. Endolymphatic sac drainage with intra-endolymphatic sac application of steroids for patients with intractable Meniere's disease. IFOS in Paris, Round Table: State of the art treatments in Meniere's disease, June, 2017

Kitahara-T. Our treatment algorithm of Meniere's disease. IFOS in Paris, International Consensus Conferences: Treatment of Meniere's disease, June, 2017

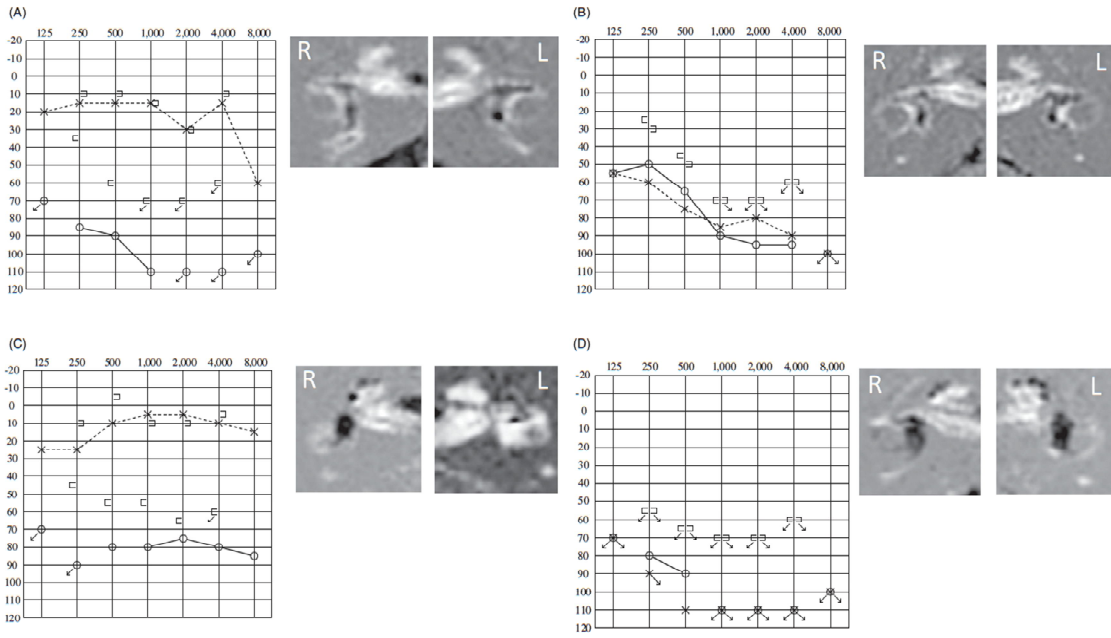
Kitahara-T. Stress, stress hormone and Meniere's disease. IFOS in Paris, Instruction Course: Psychosomatic aspects of dizziness, June, 2017

## 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



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

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  
研究分担者 肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学教授

研究要旨

1. 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行った平成28年度の遅発性内リンパ水腫の疫学調査結果を解析した。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。

2. 遅発性内リンパ水腫の疫学調査結果の解析から、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、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）に改訂した。

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：高度進行（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

しかし、メニエール病の重症度分類のA、B、Cの各項目の点数によっては、遅発性内リンパ水腫の重症度分類が決定できないという問題が生じた。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。すなわち上記、メニエール病の重症度分類のA、B、Cを、遅発性内リンパ水腫の重症度については、A: 平衡障害・日常生活の障害、B: 聴覚障害、C: 病態の進行度に変更した。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で承認されている。

#### 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

Stage 5: 後遺症期

A: 4 点、B: 4 点、C: 4 点

本研究では、平成28年度に行った遅発性内リンパ水腫の疫学調査の結果をもとに、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)の改訂について検討した。

## 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遅発性内リンパ水腫の疫学調査を行い、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)についても調査を行った。

(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年度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

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28年度の疫学調査結果を踏まえて、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、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)に改訂した。

### E. 結論

1. 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行った平成28年度の遅発性内リンパ水腫の疫学調査結果を解析した。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。

2. 遅発性内リンパ水腫の疫学調査結果の解析から、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、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）に改訂した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- ・肥塚 泉：【診療に苦慮した耳鼻咽喉科疾患-私が経験した症例を中心に-】回転性めまいが持続した末梢性および中枢性めまい症例. ENTONI 205: 38-43, 2017
- ・肥塚 泉：【網様体-古くて新しいシステム】網様体の機能と病態 めまい,眼振. Clinical Neuroscience 35: 719-721, 2017
- ・肥塚 泉：めまいの鑑別診断とリハビリテーション. 日本耳鼻咽喉科学会会報 120: 1092-1095, 2017
- ・肥塚 泉：【もう迷わない耳鼻咽喉科疾患に対する向精神薬の使い方】向精神薬の使い方 良性発作性頭位めまい症に対する向精神薬の適応と使い方. ENTONI 210: 73-78, 2017
- ・肥塚 泉：回転性めまいが持続した末梢性および中枢性めまい症例. ENTONI 205: 38-43, 2017

### 2. 学会発表

- ・望月文博,谷口雄一郎,肥塚 泉, 他：当科

におけるめまい疾患での紹介患者の傾向ならびにめまい疾患を複数有する症例に関して.第79回耳鼻咽喉科臨床学会, 2017, 7, 山口.

- ・肥塚 泉：めまいリハビリテーション.第76回日本めまい平衡医学会,2017, 11, 長野.
- ・大原章裕,晝間 清,肥塚 泉, 他：温度刺激検査, video Head Impulse Test, VEMPを用いた前庭神経炎の障害部位の検討. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017, 11, 長野.
- ・望月文博,谷口雄一郎,肥塚 泉, 他:video head impulse test (v-HIT)におけるICSimpulseとEyeSeeCamでの比較について. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017, 11, 長野.
- ・Izumi Koizuka: Topical diagnosis of patients with vestibular neuritis. The 14<sup>th</sup> Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology and Head and Neck Surgery, 2017, 12, Kaohsiung, Taiwan.

## 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

分担研究者 將積日出夫 富山大学教授

研究要旨

1. メニエール病の全国疫学調査

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。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認められた。平成 29 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 253 例であった。メニエール病の有病率は人口 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。

2. 遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

平成28年度の遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査では、患者は46例で同側型が61%、対側型は39%であった。平成29年度の遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査では、患者は64例で同側型が60.9%、対側型は39.1%であった。性差は女性優位、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。

A . 研究目的

前庭機能異常調査研究班の班員を対象にして行われてきた疫学調査は、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日本医療研究開発機構研究費（AMED）難治性疾患実用化研究事業 難治性めまい疾患の診療の質を高める研究班の班員施設患者調査を行った。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。

本研究では市販のデータベースソフトウェアであるFileMaker Proを用いて構築したメニエール病および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にて運用した。

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 29 年 1 月 1 日から平成 29 年 12 月 31 日までに班員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。

1. メニエール病の全国疫学的調査

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、DHI 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前回調査で作成したファイルメーカープロを用いた患者登録レジストリを修正し、患者調査を行った。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を基にした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 29 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。

2. 遅発性内リンパ水腫の全国疫学調査

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



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

さらに前回調査から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。

また、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(表1)。

(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

1. メニエール病患者調査では、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。男性患者は32.0%、女性患者は68.0%、両側化率は5.5%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36.0%であった。DHIの平均点は40.9点であった。

糸魚川市調査で、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20人であり、平成29年の糸魚川市の人口<sup>1)</sup>から有病率は人口10万人対45.7人と算出された。新規発症患者は1人であり、罹患率は人口10万人対2.3人と算出された。

2. 遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成29年遅発性内リンパ水腫患者は64例で同側型が60.9%、対側型は39.1%であった。男性患者は42.2%、女性患者は57.8%、高度難聴の原因は、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った。家族歴は認められなかった。重症度の結果は、平衡障害では0点11人(17.2%)、1点46人(71.9%)、2点6人(9.4%)、3点0人、4点1人(1.6%)であった。聴覚障害では0点1人(1.6%)、1点4人(6.3%)、2点1人(1.6%)、3a点4人(6.3%)、3b点38人(59.4%)、4a点10

人(15.6%)、4b点6人(9.4%)であった。病態の進行度は0点9人(14.1%)、1点45人(70.3%)、2点3人(4.7%)、3点6人(9.4%)、4点1人(1.6%)であった。

## D. 考察

1. 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68%、両側化率は全体の5.5%、60歳以上の高齢者は36%であった。今回の調査では前回と同様に、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。DHIについては平均40.9点であった。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57911人と推定(平成29年10月1日人口推計結果の概要統計表<sup>2)</sup>より計算)された。

2. 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、今回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、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。

## E. 結論

1. 地区調査によりメニエール病、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確認された。

2. 遅発性内リンパ水腫では同側型が6割、性差は女性優位で有り、厚労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結果と同様であった。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。

## 参考文献

1) 糸魚川市人口及び世帯表  
<http://www.city.itoigawa.lg.jp/secure/5403/H2909.pdf>

- 2) 総務省統計局 人口推計の結果の概要統計表 年齢(5歳階級)男女別人口(平成29年5月確定値、平成29年10月概算値) <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201710.pdf>

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, et al.: Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl 565): 34-7.
- 2) Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, et al.: The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl 565): 30-3.
- 3) Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, et al.: Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl565): 17-23.
- 4) Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, et al.: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl. 565): 38-

- 43.
- 5) Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, et al.: Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137 (Suppl 565): 8-16.
  - 6) Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, et al.: Japanese standard for clinical stabilometry assessment: Current status and future directions. *Auris Nasus Larynx.* 2017, in press. doi: 10.1016/j.anl.2017.06.006.
  - 7) 藤坂実千郎, 將積日出夫. 三半規管内蔵頭部モデルを使用した良性発作性頭位めまい症に対する頭位療法の理解. *耳鼻ニューロサイエンス*. 2016; 30: 50-2.

### 2. 学会発表

- 1) Shojaku H, Aoki M, Fujisaka M, Takakura H, Tsubota M, Watanabe Y, Ito Y: Pressure Treatment of Meniere's Disease and delayed endolymphatic hydrops in Japan. AAO-HNS Annual Meeting; 2017 Sep 12; Chicago, USA. ポスター
- 2) 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. 重心動揺検査各種面積値とサンプリング周波数. 第15回姿勢と歩行研究会, 2017 Mar 18; 東京. 口演
- 3) 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫. Microsoft Excelを用いた重心動揺解析. 第15回姿勢と歩行研究会, 2017 Mar 18; 東京. 口演
- 4) 將積日出夫, 青木光広, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 渡辺行雄, 上田直子, 伊藤八次. 難治性内リンパ水腫疾患に対する新型鼓膜マッサージ機の臨床治験. 第118回日本耳鼻咽喉科学会; 2017 May 18-20; 広島. 口演
- 5) 藤坂実千郎, 將積日出夫. 三半規管内蔵頭部モデルを使用した良性発作性頭位めまい症に対する頭位療法の理解. 第118回日本耳鼻咽喉科学会; 2017 May 18-20; 広島. 口演
- 6) 高倉大匡, Nguyen Nghia T, 上田直子, 將積日出夫: 回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析 - fNIRSによる研

- 究 - .第 118 回日本耳鼻咽喉科学会;2017 May 18-20; 広島 . 口演
- 7) 伊東伸祐, 將積日出夫, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 赤荻勝一, 渡辺行雄, 鈴木 衛, 武田憲昭 . 同側型遅発性内リンパ水腫全国患者調査結果の検討 .第 65 回日耳鼻中部地方部会連合会; 2017 Jul 15; 福井 . 口演
  - 8) 伊東伸祐, Nghia Nguyen Trong, 中西亮人, 館野宏彦, 阿部秀晴, 高倉大匡, 石田正幸, 藤坂実千郎, 將積日出夫 . フリーソフトを用いた前庭動眼反射の教育用ツール開発 .第 35 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会; 2017 Aug 26; 大阪 . 口演
  - 9) 高倉大匡, 上田直子, 將積日出夫: めまいを主訴に来院したアーノルド・キアリ奇形の 1 例 . 第 17 回北陸めまい研究会; 2017 Aug 27; 金沢 . 口演
  - 10) 將積日出夫, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 上田直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄, 坪田雅仁 . 難治性内リンパ水腫疾患に対する新型鼓膜マッサージ器の長期治療成績 .第 76 回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演
  - 11) 高倉大匡, Nguyen Nghia T, 伊東伸祐, 西条寿夫, 將積日出夫: 全頭型 NIRS 測定装置を用いた動的姿勢制御中の大脳皮質血流応答の計測 .第 76 回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演
  - 12) 伊東伸祐, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 赤荻勝一, 將積日出夫, 渡辺行雄, 鈴木 衛, 武田憲昭 . 同側型遅発性内リンパ水腫の疫学的検討 .第 76 回日本めまい平衡医学

- 会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演
- 13) 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫 . Microsoft Excel を用いた重心動揺解析 . 第 76 回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演
  - 14) 上田直子, 浅井正嗣, 將積日出夫 . 重心動揺単位面積軌跡長と心理的評価スコアの検討 . 第76回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 .
  - 15) 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫 . Microsoft Excel を用いた重心動揺解析 . 第 76 回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演
  - 16) Trong Nguyen Nghia, 和田佳郎, 上田直子, 將積日出夫 . Clinical values of the head tilt-subjective visual vertical test and oVEMP . 第76回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 .
  - 17) 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫 . Microsoft Excel を用いた重心動揺解析 . 第 76 回日本めまい平衡医学会; 2017 Nov 30-Dec 1; 軽井沢 . 口演

## 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

# 遅発性内リンパ水腫病疫学調査

## 重症度分類の変更

[ 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 )

**3a 点 : 高度進行 ( 中等度以上の不可逆性難聴 )**

注 : 純音聴力検査で平均聴力が一側 ( 先行難聴耳 ) 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

**3b 点 : 高度進行 ( 不可逆性の一側性高度難聴 )**

注 : 純音聴力検査で平均聴力が一側 ( 先行難聴耳 ) 70dB 以上で 70dB 未満に改善しない場合。

**4a 点 : 両側性高度進行 ( 中等度以上の両側性不可逆性難聴 )**

注 : 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。

**4b 点 : 両側性高度進行 ( 不可逆性の両側性高度難聴 )**

注 : 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。

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

メニエール病の診断基準の改訂に関する研究

研究分担者 鈴木 衛 東京医科大学学長

研究要旨

1. メニエール病は原因不明の特発性疾患であり、その特異的確定診断法はいまだに確立していない。診断は症候の組み合わせから成る診断基準による。今までメニエール病の診断基準を学会レベルで公式に発表している国として、日本と米国が知られてきたが、2015年に国際的なめまい平衡医学の学会であるバラニー学会から診断基準が発表された。日本には2つの診断基準が存在する。厚生省研究班による診断基準とめまい平衡医学会による診断基準である。これらの日本の診断基準と、米国耳鼻咽喉科学会（AAO-HNS）による診断基準、さらにはバラニー学会による診断基準と比較検討した。メニエール病の病態は内リンパ水腫であることから、内リンパ水腫画像健さんを含めたメニエール病の診断基準の改訂を行った。

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い、メニエール病の診断基準の改訂を行う。

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. 日本には2つの診断基準が存在する。ひとつは研究班による診断基準で、厚生省特定疾患メニエール病調査研究班（1974年）および厚生省前庭機能異常調査研究班（2008年）から発表されている。それぞれ研究班基準（1974）、研究班基準（2008）とする。研究班基準（2008）に基づき、2011年にはメニエール病診療ガイドラインも作成されている。

もうひとつは、日本平衡神経科学会（現日本めまい平衡医学会）による診断基準（1987年）である。めまい学会基準（1987）とする。

米国では、米国耳鼻咽喉科学会（AAO-HNS）が、1972年、1985年、1995年に発表している。今回は、1995年のものと比較した。米国基準（1995）とする。

バラニー学会は、Classification Committee for an International Classification of Vestibular Disorders（ICVD）を組織し、2015年にメニエール病診

断基準を発表した。バラニー基準とする。

研究班基準（1974）、研究班基準（2008）およびめまい学会基準（1987）と、米国基準（1995）、さらにはバラニー基準を用いて、以下の項目について比較検討した。

めまい発作の性状

めまい発作と聴覚症状の時間的一致

めまい発作の持続時間

聴力像

臨床症状と病態（内リンパ水腫）の一致  
鑑別疾患

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）

文献調査に基づく研究であり、倫理的な問題は生じない。

C . 研究結果

1. メニエール病の診断基準の改訂

めまい発作の性状

研究班基準（1974）では「回転性めまい」であったが、研究班基準（2008）では浮動性の場合もあるとして単に「めまい」と表記されている。めまい学会基準（1987）では「発作性の回転性（時に浮動性）めまい」となっ

ている。米国基準(1995),バラニー基準ではとも「vertigo」と記載されているがその意味合いは異なる。米国基準(1995)では回転性めまいを意味しているが、バラニー基準では動揺感もその範疇に入れている。

#### めまい発作と聴覚症状の時間的一致

研究班基準(2008)では「難聴,耳鳴,耳閉塞感などの聴覚症状を伴うめまい発作を反復する」、めまい学会基準(1987)でも「めまい発作に伴って変動する蝸牛症状がある」となっているが、どの程度の時間的一致が「伴う」と表現するかのコンセンサスは得られていない。米国基準(1995)では「聴力検査で感音難聴を確認する」としているが、前庭症状との時間的一致については述べられていない。バラニー基準では、時間的にかなり広い幅をもたせている。

#### めまい発作の持続時間

研究班基準(2008),めまい学会基準(1987)では、診断基準には記載されていないが、その解説文には各々「10分程度から数時間程度」、「10数分~数時間」と記載されている。米国基準(1995)では「20分以上」、バラニー基準では「20分~12時間(Definite MD)」、「20分~24時間(Probable MD)」となっており、バラニー基準には上限時間も記載されている。

#### 聴力像

研究班基準(2008)では特に言及していない。めまい学会基準(1987)では、「病歴による診断」の項目で「変動する蝸牛症状」を挙げているが特に制限はない。米国基準(1995)では「変動性あるいは固定した感音難聴」とのみ表現されている。バラニー基準では「一側性の低音から中音域の変動性の感音難聴(Definite MD)」、「低音障害型でない変動性の感音難聴(Probable MD)」となる。

#### 臨床症状と病態(内リンパ水腫)の一致

研究班基準(2008)では、メニエール病と内リンパ水腫との関連について明確に述べている。米国基準(1995)では、臨床症候がdefinite MDに合致し、かつ側頭骨病理で内リンパ水腫を認めた場合にcertain MDとし、最も確実であるとしている。一方、めまい学会基準(1987)では臨床症状から定義している。その後、内リンパ水腫が存在することは明らかだが、その発生の原因ははまだ明確でない。」と述べている。バラニー基準ではめまい学会基準(1987)と同様のスタンスがと

られている。

#### 鑑別疾患

原因既知のめまい・難聴(あるいは前庭疾患)を除外する、ということで共通している。バラニー基準では、最も重要な鑑別疾患として片頭痛関連めまいを挙げている。

以上の結果から、メニエール病の診断基準を改訂した。

#### メニエール病診断基準改定(案)

##### 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。

##### 2. 内リンパ水腫画像検査および推定検査

##### 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。

##### 2. 内リンパ水腫画像検査および推定検査

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。

#### D. 考察

1. “vertigo”という言葉の使い方について考える必要がある。日本では一般的に、vertigoは回転性めまい、dizzinessはふらつきや浮動性のめまいとされている。米国基準(1995)は同様であるが、バラニー基準では異なっているため、使い方に注意が必要である。日本語では、あえて「回転性」を入れず、「めまい発作を反復する。」とする。

めまい発作と聴覚症状の時間的一致に関するコンセンサスは得られていないことから、「めまい発作に伴って聴覚症状が変動する。」とし、具体的な時間は記さない。

めまい発作の持続時間は、下限については主に良性発作性頭位めまい症との鑑別を想定しており、「10～20分」と日米欧の全ての診断基準で一致している。また、発作性疾患の診断基準では発作持続時間の上限を設けることが通例となっているため、日本の過去の基準を踏襲し、「数時間程度まで」とする。

聴力像を「一側性の低音から中音域の感音難聴」と言及しているのはバラニー基準でのDefinite MDだけである。聴力像の制限は設けず、「後迷路性難聴が否定された感音難聴で、初期にはめまい発作に関連して聴力レベルの変動がある。」とする。

メニエール病診断基準は「症候の組み合わせ」から成り立っているが、メニエール病という一つの疾患概念を考える上で内リンパ水腫という病態を考えることは重要である。「造影MRIで内リンパ水腫を認める。」ことも含める。

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. メニエール病の診断基準の改訂

メニエール病診断基準の改訂に向けて、日米欧のメニエール病の診断基準を比較検討し、メニエール病の診断基準を改訂した。以下に改訂内容について記す。

1. めまい発作を反復する。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聴覚症状が変動する。
3. 後迷路性難聴が否定された感音難聴で、初期にはめまい発作に関連して聴力レベルの変動がある。
4. 造影MRIで内リンパ水腫を認める。

今後も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。

##### 2. 内リンパ水腫画像検査および推定検査

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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・城守美帆,大塚康司,許斐氏元,鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症における眼振消失・再出現のメカニズム - 新しい概念"クリスタ結石症" - Equilibrium Research 76: 277-285, 2017

##### 2. 学会発表

・鈴木 衛: 特別講演: 頭位性めまい診療の歴史と問題点. 欽火会学術研究会, 2017.1.21, 奈良.

・鈴木 衛: ランチョンセミナー7: 国際化を見据えたプレゼンテーションスキルアップ. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会 2017.5.17-20, 広島.

・Otsuka K, Itani S, Ogawa Y, Inagaki T, Nagai N, Konomi U, Kouno M, Tsukahara K,

Suzuki M: Study on 166 Acoustic Neuroma patients with Electro-nystagmography. 21th IFOS ENT World Congress, 2017, 6, Paris (France).

・ Inagaki T, Ichimura A, Otsuka K, Itani S, Ogawa Y, Suzuki M, Tsukahara K: The secondary phase nystagmus without head position changes. 21th IFOS ENT World Congress, 2017, 6, Paris (France).

・ 大塚康司, 井谷茂人, 稲垣太郎, 小川恭生, 永井賀子, 河野道宏, 塚原清彰, 鈴木 衛: 聴神経腫瘍症例における視刺激検査と腫瘍径および症状の検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2017, 5, 広島.

・ 稲垣太郎, 市村彰英, 大塚康司, 北島尚治, 井谷茂人, 小川恭生, 鈴木 衛, 塚原清彰: 2相性眼振を来す病態の検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2017, 5, 広島.

・ 鈴木 衛: 平衡機能検査時の留意事項. 日本めまい平衡医学会平衡機能検査技術講習会, 2017, 8, 東京.

・ 大塚康司, 井谷茂人, 稲垣太郎, 小川恭生, 永井賀子, 河野道宏, 塚原清彰, 鈴木 衛: 聴神経腫瘍症例における視刺激検査と温度刺激検査および症状の検討. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017, 11, 軽井沢.

・ 稲垣太郎, 鈴木 衛, 大塚康司, 小川恭生, 井谷茂人, 塚原清彰: ウシガエル短期間循環障害モデルにおける前庭の形態変化. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017, 11, 軽井沢.

## 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

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

##### 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。

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。

##### 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で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
- ・ 渡邊寛康, 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、

齋藤和也、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、齋藤和也、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

・渡邊寛康、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、齋藤和也、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

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  
内リンパ水腫画像検査の精度と定量性の向上に関する研究  
研究分担者 長縄慎二 名古屋大学教授

研究要旨

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

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。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

内リンパ水腫画像検査の定量性の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度への高感度が定量性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パルスシーケンスの感度向上に注目して研究を進めた。MRのパラメータはたくさんあるが、そのうちの繰り返し時間の延長とフリップアングルの増加による信号雑音比の大幅向上による撮像法をimproved HYDROPS (i-HYDROPS)として発表し、論文化した。さらにこの方法の応用で、内リンパと外リンパの分離に優れ、定量に圧倒的に有利な3D-real IR法を静脈注射のガドリニウム造影剤投与による方法による画像化に世界で初めて実用化に成功し、論文化した。これもアクセプトの状態となっている。国外の施設へのパルスシーケンス提供も行っている。3D-real IRにより、検査の成功率も上がり、画像処理も不要となるため、検査方法の普及に有益と思われる。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、やはり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はまだ画期的な進歩はしばらく掛かりそうである。定量のための人工知能の開発も我々の講座で着手したところである。

A . 研究目的

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

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。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

内リンパ水腫画像検査の定量性の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影感度が定量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のうちパルスシーケンスパラメータを変更してあらたな撮像プロトコルを提案すること。

## B．研究方法

後方視的にすでに様々なパラメータで得られた画像データから比較可能な症例を抽出して検討した。

(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。倫理委員会承認も得ている。

## C．研究結果

### 1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

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。

### 2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

繰り返し時間の延長とフリップアングルの増加による信号雑音比の大幅向上により、造影効果が弱い場合でも安定して定量が出来るようになる撮像法をimproved HYDROPS (i-HYDROPS)として発表し、論文化した。さらにこの方法の応用で、内リンパと外リンパの分離に優れ、定量に圧倒的に有利な3D-real IR法を静脈注射のガドリニウム造影剤投与による方法による画像化に世界で初めて実用化に成功し、論文化した。これもアクセプトの状態となっている。国外の施設へのパルスシーケンス提供も行っている。

## D．考察

### 1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

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ば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。

### 2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

3D-real IRにより、検査の成功率も上がり、従来必要であった、差分やマスク処理といった画像処理も不要となるため、検査方法の普及に有益と思われる。外リンパはプラス、内リンパはマイナスの信号値となるので、セグメンテーションが容易で、定量には圧倒的に有利である。この方法が通常量静脈注射ガドリニウム造影剤使用によって実現したことは、様々な偶然が重なったこともあるが、多数の検査を絶えず全力で行ってきた成果と思われる。

## E．結論

内リンパ水腫画像検査の精度と定量性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

・1: Fukushima M, Kitahara T, Oya R,

Akahani S, Inohara H, Naganawa S, Takeda N.

Longitudinal up-regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical



treatment. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017 Oct 31;2(6):344-350. doi: 10.1002/liv2.115. eCollection 2017 Dec. PubMed PMID: 29299506; PubMed Central PMCID: PMC5743151.

・2: Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Okazaki Y, Naganawa S, Sone M. The relationship between endolymphatic hydrops in the vestibule and low-frequency

air-bone gaps. *Laryngoscope.* 2017 Nov 6. doi: 10.1002/lary.26898. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29105767.

・3: Ohashi T, Naganawa S, Katagiri T, Kuno K. Relationship between Contrast Enhancement of the Perivascular Space in the Basal Ganglia and Endolymphatic Volume Ratio. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Jan 10;17(1):67-72. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0001. Epub 2017 Jun 8. PubMed PMID: 28592709; PubMed Central PMCID: PMC5760235.

・4: Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Sone M. Improved HYDROPS: Imaging of Endolymphatic Hydrops after Intravenous Administration of Gadolinium. *Magn Reson Med Sci.* 2017 Oct 10;16(4):357-361. doi: 10.2463/mrms.tn.2016-0126. Epub 2017 May 22. PubMed PMID: 28529249; PubMed Central PMCID: PMC5743528.

・5: Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima

T, Sone M. Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease.

*Auris Nasus Larynx.* 2018 Feb;45(1):33-38. doi: 10.1016/j.anl.2017.02.002. Epub 2017 Feb 28. PubMed PMID: 28256285.

・6: Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Differences in Signal Intensity and

Enhancement on MR Images of the Perivascular Spaces in the Basal Ganglia versus Those in White Matter. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Jan 18. doi:

10.2463/mrms.mp.2017-0137. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29343658.

## 2. 学会発表

・長縄 慎二：Glymphatic system と MR imaging放射線医学における意義.

第76回日本医学放射線学会，2017.4，横浜

・長縄 慎二：Glymphatic system and MR imaging第47回日本神経放射線学会，2018.2，つくば.

## 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

遅発性内リンパ水腫は指定難病であり医療費助成の対象となっており、難病情報センターのホームページで疾患の解説が閲覧できる。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、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解説の1) 病気の解説（一般利用者向け）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。次に、2) 診断・治療指針（医療従事者向け）を改訂し、あらたに3) FAQ（よくある質問と回答）を策定した。この改訂により、一般利用者ならびに医療従事者の利便性が向上すると考えられる。

## A．研究目的

遅発性内リンパ水腫は難病指定されており医療費助成の対象となっている。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、情報提供を行っている。

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、まず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）を改訂する。次に2) 診断・治療指針（医療従事者向け）を改訂し、あらたに3) FAQ（よくある質問と回答）を策定する。

## 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/> 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。まず1) 病気の解説（一般利用者向け）を改訂する。次に診断・治療指針（医療従事者向け）を改訂し、新たに FAQ（よくある質問と回答）を策定する。

（倫理面への配慮）

ホームページの改訂であり、特に倫理面での問題は生じない。

## C．研究結果

1) 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）の改訂

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/>

2) 遅発性内リンパ水腫（指定難病 305）

診断・治療指針（医療従事者向け）の改定

概要

1. 概要

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。片耳又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。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約4,000～5,000人

2. 発病の機構

不明(長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで、根治できる治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(進行性で、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する。)

5. 診断基準

あり(2017年日本めまい平衡医学会作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

重症度分類3項目の全てが4点以上を対象

とする。

情報提供元

「難治性平衡機能障害に関する調査研究班」  
研究代表者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授 武田憲昭

< 診断基準 >

遅発性内リンパ水腫確実例を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準(2017年)

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～数十年経過した後に、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。
- 3 . めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
- 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 . 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 . 遅発性内リンパ水腫と類似した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、原因既知のめまい疾患を除外できる。

診断

遅発性内リンパ水腫確実例 ( Definite delayed endolymphatic hydrops )

A . 症状の4項目とB . 検査所見の4項目を満たしたものの。

遅発性内リンパ水腫疑い例 ( Probable delayed endolymphatic hydrops )

A . 症状の4項目を満たしたものの。

診断にあたっての注意事項

遅発性内リンパ水腫は、多くの場合一側耳が先行する高度難聴または全聾で対側耳は正常聴力であり、難聴耳に遅発性に生じた内リンパ水腫が病態と考えられているため、遅発性内リンパ水腫(同側型)とも呼ばれる。一

方、一側耳が先行する高度難聴または全聾で、難聴発症より数年～数10年経過した後に対側の良聴耳の聴力が変動する症例を遅発性内リンパ水腫(対側型)と診断する場合がある。対側の良聴耳に遅発性に生じた内リンパ水腫が病態と考えられているためである。めまいを伴う場合と、伴わない場合がある。しかし、遅発性内リンパ水腫(対側型)は、先行する難聴とは関連なく対側の良聴耳に発症したメニエール病と鑑別できないことが多く、独立した疾患であるかについては異論もある。

< 重症度分類 >

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の両側高度難聴)

注: 不可逆性の両側性高度難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 70 dB 以上で 70 dB 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。

## 総合的重症度

Stage 1：準正常期

A：0点、B：0点、C：0点

Stage 2：可逆期

A：0~1点、B：0~1点、C：1点

Stage 3：不可逆期

A：1~2点、B：1~2点、C：2点

Stage 4：進行期

A：2~3点、B：2~3点、C：3点

Stage 5：後遺症期

A：4点、B：4点、C：4点

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

本疾患の関連資料・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/>

治験情報の検索：国立保健医療科学院

外部のサイトに飛びます。

3) FAQ（よくある質問と回答）の策定

Q1. 子供が生まれつき片方の耳が聞こえません。将来、遅発性内リンパ水腫になるのでしょうか？

A1. 生まれつき難聴のある方が全員遅発性内リンパ水腫になるわけではありません。ただし、もし将来めまいを起こすようなら耳鼻咽喉科で検査を受けるようにしてください。

Q2. 私は生まれつき右耳が聞こえませんが、最近時々左耳がつまった感じがしてめまいもします。遅発性内リンパ水腫でしょうか？

A2. 生まれつき聞こえない耳と反対の耳に遅れて内リンパ水腫ができることがあり、遅発

性内リンパ水腫（対側型）と呼ばれることもあります。メニエール病との鑑別も難しいです。一度専門医を受診してください。

## 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、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）、2) 診断・治療指針（医療従事者向け）を改訂し、3) FAQ（よくある質問と回答）を策定した。FAQは一般利用者からの質問を想定し分かりやすく解説した。

## 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遅発性内リンパ水腫の解説の1) 病気の解説（一般利用者向け）、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。次に、2) 診断・治療指針（医療従事者向け）を改訂し、あらたに3) FAQ（よくある質問と回答）を策定した。この改訂により、一般利用者ならびに医療従事者の利便性が向上すると考えられる

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Horie A, Mitani K, Masumura C, Uno A, Imai T, Morita Y, Takahashi K, Kitahara T, Inohara H. Hippocampal gene expression, serum cortisol level, and spatial memory in rats exposed to hypergravity. *J Vestibular Res* 27: 209-215, 2017

・Morita Y, Takahashi K, Izumi S, Kubota Y, Ohshima S, Horie A. Vestibular involvement in patients with otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 38: 97-101, 2017

・Okazaki S, Imai T, Higashi-Shingai K, Matsuda K, Takeda N, Kitahara T, Uno A, Horie A, Ohta Y, Morihana T, Masumura C, Nishiike S, Inohara H. Office-based differential diagnosis of transient and persistent geotropic positional nystagmus in patients with horizontal

canal type of benign paroxysmal positional vertigo. Acta Otolaryngol. 137: 265-269, 2017

- Shodo R, Hayatsu M, Koga D, Horii A, Ushiki T. Three-dimensional reconstruction of root cells and interdental cells in the inner ear by serial section scanning electron microscopy. Biomed Res 38: 239-248, 2017
- Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. J Vestibular Res 27: 191-208, 2017
- Imai T, Uno A, Kitahara T, Okumura T, Horii A, Ohta Y, Sato T, Okazaki S, Kamakura T, Ozono Y, Watanabe Y, Hanada Y, Imai R, Ohta K, Inohara H. Evaluation

of endolymphatic hydrops using 3-Tesla MRI after intravenous gadolinium injection. Eur Arch Otorhinolaryngol 274: 4103-4111, 2017

## 2. 学会発表

- Horii A. Instruction course: Psychosomatic aspects of dizziness. IFOS ENT World Congress. 27 June 2017, Paris (France)

## 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  
前庭神経炎の診断基準の改訂に関する研究  
研究分担者 室伏利久 帝京大学溝口病院耳鼻咽喉科教授

研究要旨

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、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。

2. 前庭神経炎の診断基準に関する海外文献の調査結果に基づき、前庭神経炎の診断基準の改訂を行った。改訂後の診断基準は、以下のごとくである。

(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4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の。

さらに、今後解決すべき問題点について提示し、検討した。

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、彼らのあげた特徴の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きた。本研究班では、前庭神経炎の診断基準の改訂を行う。

まず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調査を行った。次に、先に挙げた日本平衡神経科学会作成の診断基準と海外文献の調査研究成果に基づき、

前庭神経炎の診断基準を改訂することが研究目的である。

## B . 研究方法

日本平衡神経科学会による診断基準(2)と昨年度精査した文献(3-20)に基づき、本研究班の班員ならびに日本めまい平衡医学会の議論を経て、新しい診断基準を作成した。

(倫理面への配慮)

文献調査に基づく診断基準の改訂であり、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、の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、その他、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、下前庭神経領域に局限した前庭神経炎(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。

前庭神経炎の診断基準に関する海外文献の調査結果に基づき、前庭神経炎の診断基準の改訂を行った。改訂した前庭神経炎の診断基準は以下のごとくである(21)。

(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4項目を満たしたもの。

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。

## D . 考察

結果の項に示したものが、現在の国内外の状況をふまえ、めまい平衡医学の専門学会である日本めまい平衡医学会においてもコンセンサスを得ることができた前庭神経炎の診断基準である。臨床上の運用には支障はないと考えられるが、もちろん、今後の検査法などの臨床医学の発展に伴い見直しが必要になる点がでてくることも予測される。

その際には、以下のような点が議論の対象になるであろう(21)。

末梢前庭障害の証明法としてのVEMP(前庭誘発筋電位)やvHIT (video head impulse test) (22,23)の活用の問題。

下前庭神経炎や上前庭神経炎という前庭神経のうちの障害部位を限定した疾患概念を許容するか。



前庭神経炎の病巣を前庭神経に限定するか、迷路病変を許容するか。

前庭神経炎という病名が適切であるか。

これらの点については、今後に残された課題である。

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VEMPI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

前庭神経炎の診断基準の改訂を行った。今後議論してゆく必要のある問題点も浮き彫りになり、検査法の発展などを勘案しつつ継続した検討が必要である。

## 参考文献

- 1) Dix MR, Hallpike CS: The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 61:987-1016, 1952.
- 2) 小松崎篤 他：めまい診断基準化のための資料. *Equilibrium Res Supp*11:29-57, 1995.
- 3) Wegner I et al.: Insufficient evidence for effect of corticosteroid treatment on recovery of vestibular neuritis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147:826-831, 2012.
- 4) Kim JS, Kim HJ: Inferior vestibular neuritis. *J Neurol* 259:1553-1560, 2012.
- 5) Jung JY et al.: Difference in the nature of dizziness between vestibular neuritis and sudden sensorineural hearing loss with vertigo. *Otol Neurotol* 33:623-628, 2012.
- 6) Venail F et al.: A protective effect of 5HT3 antagonist against vestibular deficit? Metoclopramide versus ondansetron at the early stage of vestibular neuritis: a pilot study. *Eur Ann Otorhinolaryngol* 129:45-68, 2012.
- 7) Chihara Y et al.: Clinical characteristics of inferior vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 132:1288-1294, 2012.
- 8) Oh SY et al.: Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular neuritis: comparison between air- and bone-conducted stimulation. *J Neurol* 260:2102-2109, 2013.
- 9) Bartolomeo M et al.: Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:681-688, 2014.
- 10) Alessandorini M et al.: Early and phasic cortical metabolic changes in vestibular neuritis onset. *PLoS One* 2013;8(3):e57596. doi: 10.1371/journal.pone.0057596.
- 11) Walter LE, Blodow A: Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 34:1084-1089, 2013.
- 12) Zellhuber S et al.: Relation of video-head-impulse test and caloric irrigation: a study on recovery in unilateral vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:2375-2383, 2014.
- 13) Candidi M et al.: Impaired mental rotation in benign paroxysmal positional vertigo and acute vestibular neuritis. *Front Hum Neurosci*. 2013 26;7:783. doi: 10.3389/fnhum.2013.00783.
- 14) Adamec I et al.: Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 36:91-95, 2015.
- 15) Goudakos JK et al.: Corticosteroids and vestibular exercises in vestibular neuritis single-blind randomized trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:434-440, 2014.
- 16) Cousins S et al.: Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS One*.

2014 18;9(9):e105426.

doi: 10.1371/journal.pone.0105426.

- 17) Govendor S et al.: Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) evoked by air- and bone-conducted stimuli in vestibular neuritis. *Clin Neurophysiol* 126:2004-2013, 2015.
- 18) Taylor RI et al.: Vestibular neuritis affects both superior and inferior vestibular nerves. *Neurology* 87:1704-1712, 2016.
- 19) Kim JC et al.: The effects of intravenous dexamethasone on the nausea accompanying vestibular neuritis: a preliminary study. *Clin Ther* 37:2536-2542, 2015.
- 20) Chung JH et al. Clinical significance of arterial stiffness and metabolic syndrome scores in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 38:7337-741, 2017.
- 21) 室伏利久:めまい疾患の診断基準:前庭神経炎. *Equilibrium Res* 76:310-315, 2017
- 22) Murofushi T: Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Auris Nasus Larynx* 43:367-376, 2016.
- 23) 室伏利久 他:最新のめまい診療 神経耳科学的検査. *耳喉頭頸* 89:12-20, 2017.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: Is alteration of tuning property in cVEMP specific for Meniere's disease? *Front. Neurol.* 8:193, 2017 doi: 10.3389/fneur.2017.00193
- ・Komiya S, Murofushi T, Yoshimura E: A case of cerebellar arteriovenous malformation presented with vertigo, hearing loss, and headache. *Acta Otolaryngol Case Rep* 2:86-88, 2017
- ・Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren S, Della Santina C, Kingma H: Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria. Consensus document Classification Committee of the Bárány Society. *J. Vestib. Res.* 27:177-189, 2017
- ・Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: cVEMP tuning property of patients with recurrent peripheral vestibulopathy: Is it Meniere's disease without hearing loss? *Clin. Neurophysiol.*

128:2491-2492, 2017

- ・Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, Yamanaka T, Fujimoto C, Murofushi T, Yoshida T: Japanese standard for clinical stabilometry: current states and perspective to the future. *Auris Nasus Larynx* in press.
- ・室伏利久:めまい疾患の診断基準:前庭神経炎. *Equilibrium Res* 76:310-315, 2017
- ・室伏利久,牛尾宗貴:最新のめまい診療 神経耳科学的検査. *耳喉頭頸* 89:12-20, 2017.

### 2. 学会発表

- ・室伏利久,水津亮太,坪田雅仁,白馬伸洋,津田幸子,吉村恵理子:どのような症例が前庭型メニエール病と診断できるか? - cVEMP tuning からの考察. 第118回日本耳鼻咽喉科学会, 2017年5月, 広島, 口演
- ・Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: Vestibular migraine/Meniere's disease overlapping syndrome: Consideration of its pathophysiology on the bases of clinical findings. IFOS2017 (世界耳鼻咽喉科学会議), 2017年6月, パリ フランス, 口演
- ・室伏利久,坪田雅仁,水津亮太,北尾恭子,鈴木大士,白馬伸洋,津田幸子,吉村恵理子:新しい疾患概念としての前庭性片頭痛/メニエール病重複症候群について 第27回日本耳科学会, 2017年11月, 横浜, 口演
- ・大木雅文,杉本裕彦,室伏利久: Vibration-induced nystagmusにおける刺激部位の検討. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017年11月, 軽井沢, 口演
- ・室伏利久,坪田雅仁,水津亮太,池田拓也,馬場泰尚:内耳障害のある症例に発症した epileptic vertigo. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017年11月, 軽井沢, ポスター
- ・小宮山櫻子,津田幸子,吉村恵理子,室伏利久:下船病4症例の検討. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017年11月, 軽井沢, ポスター
- ・室伏利久:VEMPの臨床応用 update. 第76回日本めまい平衡医学会, 2017年11月, 軽井沢, 口演

## 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。

まず、両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する研究を行った。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、Bárány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。Bárány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。

次に、調査結果をもとに両側前庭機能障害の診断基準を改訂した。症状として、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、とした。検査所見として、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、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、とした。診断は症状の2項目を満たし、検査所見の2項目を満たしたものとした。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に改訂した。

## 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、まず両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する研究を行う。次に調査結果をもとに、両側前庭機能障害の診断基準を改訂する。

## 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。文献調査をもとに、診断基準の改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

文献調査と診断基準の改訂であり、特に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候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Bárány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)

での振子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側あるいは両側で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。

次に、調査結果をもとに両側前庭機能障害の診断基準を以下のように改訂した。

両側前庭機能障害(bilateral vestibulopathy) 診断基準

#### 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。

#### 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った。

両側前庭機能障害における国内外の診断基準の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。各報告における診断基準では、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。Bárány学会の試案でもvHITの所見が含まれているが、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、検査所見として温度刺激検査所見を用いた改訂案を作成した。

#### E. 結論

両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する調査結果をもとに、本邦の状況をふまえた診断基準の改訂案を作成した。症状として、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、とした。検査所見として、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、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、とした。診断は症状の2項目を満たし、検査所見の2項目を満たしたものとした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Takemoto Y, Hirose Y, Sugahara K, Hashimoto M, Hara H & Yamashita H: Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage in zebrafish. *Auris Nasus Larynx.*, 45: 20-25, 2018

・Nagato S, Sugahara K, Hirose Y, Takemoto Y, Hashimoto M, Fujii H & Hiroshi Yamashita: Oral administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx.*, 2017

・Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio S, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsbara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano S, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, et al: The clinical features and prognosis of

mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 44-47, 2017

- ・Okada M, Hato H, Nishio S, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Yamashita H, et al: The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 30-33, 2017
- ・Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, et al: Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 8-16, 2017
- ・Sato H, Kawashima S, Nishio S, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Yamashita H, et al: Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 34-37, 2017
- ・Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kitahara S, Matsubara A, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Yamashita H, et al: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 38-43, 2017
- ・Unesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kitahara S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Yamashita H, et al: Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 17-23, 2017

・Wada T, Sano H, Nishio S, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami S: Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 48-52, 2017

- ・竹本洋介, 広瀬敬信, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞死におけるKinaseの役割~Kinase inhibitorを用いた試み~. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス.*, 31 : 31-32, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 生活習慣と耳鼻咽喉科疾患 血糖異常. *JOHNS.*, 33 : 963-966, 2017
- ・橋本 誠, 山下裕司. 特集 もう迷わない耳鼻咽喉科疾患に対する向精神薬の使い方 II. 向精神薬の使い方 3. 前庭神経炎に対する向精神薬の適応と使い方. *ENTONI.*, 210 : 69-71, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 抗加齢医学の観点から見た老人性難聴. *ENTONI.*, 211 : 44-48, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 機能性表示食品DATA BOOK【第3版】. 機能性表示食品DATA BOOK【第3版】, 2017

## 2. 学会発表

- ・菅原一真, 樽本俊介, 沖中洋介, 橋本 誠, 山下裕司: 抗 IL-1s 抗体製剤の投与で聴力改善が見られたクリオピリン周期性症候群の小児例. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2017年4月, 旭川. ポスター
- ・山下裕司: めまい・難聴に関する最近の話題 内耳とアンチエイジング. 第84回奈良県耳鼻咽喉科講習会, 2017年4月, 橿原. 口演
- ・山下裕司: 内耳とアンチエイジング. 第1回KOGA ENTカンファレンス, 2017年4月, 久留米. 口演
- ・菅原一真, 竹本洋介, 広瀬敬信, 橋本 誠, 山下裕司: メタボリック症候群モデルマウスにおける糖化最終産物と難聴の関係. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 2017年5月, 広島. 口演
- ・広瀬敬信, 菅原一真, 竹本洋介, 山下裕司: 超音波によるzebrafish 側線器有毛細胞障害

モデル作成の試み.第118回 日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・竹本洋介,広瀬敬信,菅原一真,橋本 誠,山下裕司:有毛細胞死におけるKinase の役割ゼブラフィッシュによるスクリーニング(第二報) .第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,山下裕司:リアルタイム三次元解析可能なVideo oculography 製品と次世代赤外線フレンツェルの開発.第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・広瀬敬信,菅原一真,山下裕司:側線器有毛細胞障害モデルを用いた内耳保護薬物同定の試み.第17回日本抗加齢医学会総会,2017年6月,東京.口演

・菅原一真,津田潤子,堀 健志,広瀬敬信,原 浩貴,山下裕司:メタボリック症候群モデル動物におけるAGE産生と難聴について.第17回日本抗加齢医学会総会,2017年6月,東京.口演

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,山下裕司:リアルタイム三次元解析可能なVideo-oculography製品yVOGの開発.第33回耳鼻咽喉科情報処理研究会,2017年6月,東京.口演

・小林由貴,菅原一真,橋本 誠,橋本智子,沖中洋介,山本陽平,藤井博則,山下裕司:CTP陽性となった外リンパ瘻症例に検討.第43回日本耳鼻咽喉科学会中国四国地方部会連合学会,2017年6月,高松.口演

・菅原一真,山下裕司:当科で行った経外耳道的内視鏡下耳科手術症例.第297回日本耳鼻咽喉科学会山口県地方部会例会・学術講演会,2017年7月,山口.口演

・菅原一真,津田潤子,橋本 誠,山下裕司:メタボリック症候群モデルマウスの内耳における終末糖化産物の生成について.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・中津愛子,橋本 誠,菅原一真,大田 勇,下郡博明,池田卓生,山下裕司:発達障害を有する難聴児の療育と支援に関わる問題点の検討.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・大田 勇,菅原一真,橋本 誠,中津愛子,山下裕司:当院における聴性定常反応と各聴力検査(乳幼児聴力検査、純音聴力検査、聴性脳幹反応)との比較検討.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・菅原一真,山下裕司:ゼブラフィッシュの内耳疾患の創薬への応用.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.口演

・菅原一真,津田潤子,広瀬敬信,山下裕司:メタボリック症候群モデルマウス内耳における終末糖化産物の生成.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.口演

・広瀬敬信,菅原一真,竹本洋介,山下裕司:zebrafish 側線器有毛細胞音波障害モデルのメカニズム.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・樽本俊介,浅岡洋一,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,清木 誠,山下裕司:ゼブラフィッシュ側線器におけるLOXHD1の発現について.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・山本陽平,菅原一真,山下裕司:マウス音響障害モデルのAdalimumab投与による内耳保護効果の検討.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,山下裕司:高画質・高速度カメラを搭載した赤外線フレンツェルと Video oculography 製品の開発.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.口演

・沖中洋介,藤井博則,橋本 誠,山下裕司:当科での平衡機能検査が診断の契機となったSCA6の2症例.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.ポスター

・藤井博則,橋本 誠,新村和也,菅原一真,山下裕司:外部モニターを用いた追跡眼球検査における評価項目の検討.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.ポスター

・広瀬敬信,菅原一真,竹本洋介,樽本俊介,橋本 誠,山下裕司:超音波発生装置によるzebrafish 側線器有毛細胞障害モデル作成の試み,第6回耳鼻咽喉科フロンティアカンファレンス,2017年12月,軽井沢.口演

・樽本俊介,浅岡洋一,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,橋本 誠,清木 誠,山下裕司:ゼブラフィッシュ側線器におけるLOXHD1の発



現について.第6回耳鼻咽喉科フロンティアカンファレンス,2017年12月,軽井沢.口演

・松浦貴文,津田潤子,橋本 誠,橋本智子,菅原一真,山下裕司:後迷路性難聴を初発症状とした多発性硬化症の1例.第43回日本耳鼻咽喉科学会,中国地方部会連合講演会,2017年12月,岡山.口演

・小林由貴,菅原一真,山本陽平,狩野有加莉,橋本 誠,山下裕司:CTP検査を施行した外リンパ瘻の症例,第43回日本耳鼻咽喉科学会中国地方部会連合講演会,2017年12月,岡山.口演

・Shunsuke Tarumoto, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Yosuke Takemoto, Hiroshi Yamashita: Expression of LOXHD1b gene in the Hair Cell Bundles of Zebrafish.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Makoto Hashimoto, Takuo Ikeda, Yosuke Okinaka, Hironori Fujii, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Hiroshi Yamashita: Development of video-oculography using infrared Frenzel with high quality image camera.41th ARO Annual MidWinter Meeting,2018年2月, San Diego.ポスター

・Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Makoto Hashimoto,

Yosuke Takemoto, Shunsuke Tarumoto, Hiroshi Yamashita: Expression of advanced glycation end-product in the cochlea of metabolic syndrome model mice.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Yosuke Takemoto, Yoshinobu Hirose, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita: A role of kinase inhibitor in hair-cell death of the zebra fish lateral line.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Yoshinobu Hirose, Kazuma Sugahara, Yosuke Takemoto, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita: Hair cell cytotoxicity model of zebra fish lateral line by ultrasonic generator.41th ARO Annual MidWinter Meeting,2018年2月, San Diego.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

## **・ 研究成果の刊行に関する一覧表**

雑誌（平成 29 年度）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Fukushima, K. Yokoi, J. Iga, S. Akahania, H. Inohara N. Takeda	Contralateral type of delayed endolymphatic hydrops may consist of two phenotypes based on a magnetic resonance imaging preliminary study.	Acta Otolaryngol.	137	1153-1157	2017
M. Fukushima, T. Kitahara, R. Oya, S. Akahani, H. Inohara, S. Naganawa N. Takeda	Longitudinal up-regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical treatment.	Laryngoscope Investig Otolaryngol.	2	344-350	2017
S. Okazaki, T. Imai, K. Higashi-Shingai, K. Matsuda, N. Takeda, T. Kitahara, A. Uno, A. Horii, Y. Ohta, T. Morihana, C. Masumura, S. Nishiike, H. Inohara	Office-based differential diagnosis of transient and persistent geotropic positional nystagmus in patients with horizontal canal type of benign paroxysmal positional vertigo.	Acta Otolaryngol.	137	265-269	2017
Okumura T, Imai T, Takimoto Y, Takeda N, Kitahara T, Uno A, Kamakura T, Osaki Y, Watanabe Y, Inohara H.	Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Ménière's disease.	Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.	274	1413-1421	2017
T. Imai, Y. Takimoto, N. Takeda, T. Okumura,	Three-dimensional analysis of linear vestibulo-ocular reflex in humans during eccentric rotation while facing	Exp. Brain Res.		in press.	2018

H. Inohara	downwards.				
Y. Takimoto, T. Imai, T. Okumura, N. Takeda and H. Inohara	Evaluation of otolith function by three-dimensional analysis of vestibulo-ocular reflex during eccentric rotation in humans.	Neurosci Res.		in press.	2018
Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, Yamanaka T, Fujimoto C, Murofushi T, Yoshida T.	Japanese standard for clinical stabilometry: current states and perspective to the future.	Auris Nasus Larynx	45	201- 206	2018
Kitahara T, Yamanaka T.	Identification of operculum and surgical results in endolymphatic sac surgery.	Auris Nasus Larynx	44	116- 118	2017
Kitahara T.	Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease.	Auris Nasus Larynx		in press.	2018
Imai T, Uno A, Kitahara T, Okumura T, Horii A, Ohta Y, Sato T, Okazaki S, Kamakura T, Ozono Y, Watanabe Y, Hanada Y, Imai R, Ohata K, Inohara H.	Evaluation of endolymphatic hydrops using 3-T MRI after intravenous gadolinium injection.	Eur. Arch. Oto-Rhino- Laryngol.	274	4103- 4111	2017
肥塚 泉	回転性めまいが持続した末梢性および中枢性めまい症例	ENTONI	205	38-43	2017
肥塚 泉	めまい, 眼振	Clinical Neuroscience	35	719- 721	2017
肥塚 泉	めまいの鑑別診断とリハビリテ	日本耳鼻咽喉科	120	1092-	2017

	ーション	学会会報		1095	
肥塚 泉	良性発作性頭位めまい症に対する向精神薬の適応と使い方	ENTONI	210	73-78	2017
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 .	137	1149-1152	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.	137	1244-2448	2017
瀬尾 徹	VEMP の診断的価値	Equilibrium Res.	76	219-224	2017
瀬尾 徹	重心動揺検査	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	89 増刊号	149-154	2017
瀬尾 徹	めまいの発症に關与する自律神経の検査法は？	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	89 増刊号	168	2017
Fukushima M, Kitahara T, Oya R, Akahani S, Inohara H, Naganawa S, Takeda N.	Longitudinal up-regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical treatment.	Laryngoscope Investig Otolaryngol.	2(6)	344-350	2017
Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Okazaki Y, Naganawa S, Sone M.	The relationship between endolymphatic hydrops in the vestibule and low-frequency air-bone gaps.	Laryngoscope.		doi: 10.1002/lary.26898.	2017
Ohashi T, Naganawa S, Katagiri T, Kuno K.	Relationship between Contrast Enhancement of the Perivascular Space in the Basal Ganglia and Endolymphatic Volume Ratio.	Magn Reson Med Sci.	17(1)	67-72	2017

Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Sone M.	Improved HYDROPS: Imaging of Endolymphatic Hydrops after Intravenous Administration of Gadolinium.	Magn Reson Med Sci.	16(4)	357-361	2017
Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T, Sone M.	Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease.	Auris Nasus Larynx	45(1):	33-38	2017
Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T.	Differences in Signal Intensity and Enhancement on MR Images of the Perivascular Spaces in the Basal Ganglia versus Those in White Matter.	Magn Reson Med Sci.		doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0137.	2017
Horii A, Mitani K, Masumura C, Uno A, Imai T, Morita Y, Takahashi K, Kitahara T, Inohara H.	Hippocampal gene expression, serum cortisol level, and spatial memory in rats exposed to hypergravity.	J. Vestibular Res.	27	209-215	2017
Morita Y, Takahashi K, Izumi S, Kubota Y, Ohshima S, Horii A.	Vestibular involvement in patients with otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Otol. Neurotol.	38	97-101	2017
Shodo R, Hayatsu M, Koga D, Horii A, Ushiki T.	Three-dimensional reconstruction of root cells and interdental cells in the inner ear by serial section scanning electron microscopy.	Biomed Res.	38	239-248	2017
Imai T, Uno A, Kitahara T, Okumura T,	Evaluation of endolymphatic hydrops using 3-Tesla MRI after intravenous gadolinium	Eur. Arch. Otorhinolaryngol.	274	4103-4111	2017

Horii A, Ohta Y, Sato T, Okazaki S, Kamakura T, Ozono Y, Watanabe Y, Hanada Y, Imai R, Ohta K, Inohara H.	injection.				
Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A.	Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society.	J. Vestibular Res.	27	191-208	2017
Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E.	Is alteration of tuning property in cVEMP specific for Meniere's disease?	Front Neurol.	8	193	2017
Komiyama S, Murofushi T, Yoshimura E.	A case of cerebellar arteriovenous malformation presented with vertigo, hearing loss, and headache.	Acta Otolaryngol. Case Rep.	2	86-88	2017
Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren S, Della Santina C, Kingma H.	Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria. Consensus document Classification Committee of the Bárány Society.	J. Vestib Res.	27	177-189	2017
Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E.	cVEMP tuning property of patients with recurrent peripheral vestibulopathy: Is it Meniere's disease without hearing loss?	Clin. Neurophysiol.	128	2491-2492	2017
室伏利久	めまい疾患の診断基準: 前庭神経炎	Equilibrium Res.	76	310-315	2017
Sato H, Kawashima S,	Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing	Acta Otolaryngol. Suppl	137	s34-37	2017

Nishio S, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsbara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Yamashita H, et al.	loss.		565		
Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kitahara S, Matsubara A, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Yamashita H, et al.	Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan.	Acta Otolaryngol.	137 Suppl 565	s38-43	2017
橋本 誠, 山下裕司	前庭神経炎に対する向精神薬の 適応と使い方	ENTONI	210	69-71	2017



## **. 实施体制**

## . 実施体制

平成 28 年度～平成 29 年度 難治性めまい疾患に関する調査研究班

研究代表者	武田憲昭	徳島大学・耳鼻咽喉科学・教授
研究分担者	宇佐美真一	信州大学・耳鼻咽喉科学・教授
	北原 紘	奈良県立医科大学・耳鼻咽喉科学・教授
	肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学・耳鼻咽喉科学・教授
	將積日出夫	富山大学・耳鼻咽喉科学・教授
	鈴木 衛	東京医科大学・学長
	土井勝美	近畿大学・耳鼻咽喉科学・教授
	長縄慎二	名古屋大学・放射線科学・教授
	堀井 新	新潟大学・耳鼻咽喉科学・教授
	室伏利久	帝京大学溝口病院・耳鼻咽喉科学・教授
	山下裕司	山口大学・耳鼻咽喉科学・教授
研究協力者	青木光広	岐阜大学・医療情報部・准教授
	池園哲郎	埼玉医科大学・耳鼻咽喉科学・教授
	伊藤壽一	京都大学・名誉教授
	伊藤八次	岐阜大学・耳鼻咽喉科学・教授
	稲垣太郎	東京医科大学・耳鼻咽喉科学・准教授
	今井貴夫	大阪大学・耳鼻咽喉科学・講師
	岩崎真一	東京大学・耳鼻咽喉科学・准教授
	大森孝一	京都大学・耳鼻咽喉科学・教授
	折笠秀樹	富山大学・臨床疫学・教授
	瀬尾 徹	近畿大学・耳鼻咽喉科学・准教授
	西尾信哉	信州大学・耳鼻咽喉科学・助教
	福嶋宗久	関西労災病院・耳鼻咽喉科・副部長
	山中敏彰	奈良県立医科大学・耳鼻咽喉科学・准教授
	渡辺行雄	富山大学・名誉教授