

令和4年度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）
分担研究報告書

難治性聴覚障害に関する調査研究

遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析（疫学的特徴の検討）

研究分担者 將積 日出夫（富山大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

指定難病となった遅発性内リンパ水腫（DEH）について、調査研究班の分担研究者と協力研究員の施設調査でデータ入力するため平成30年度に症例登録レジストリが構築された。令和元年度からレジストリへの症例登録が開始され、令和4年度も登録が行われた。また、令和2年度に実施されたDEHに関する全国疫学調査の2次調査において収集された患者データも同レジストリに登録され、合計で全国86施設から525例のDEH患者データがレジストリに登録された。本研究ではレジストリに登録された患者データを用いて、DEHの疫学的特徴を検討した。DEHでは、確実例および同側型が全体の6割、一側型が殆ど、女性に多い、普通体重に多い、先行する高度難聴は10歳未満に多い、高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、聴覚症状では耳鳴の合併が半数にみられる、高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも20%未満、喫煙・飲酒習慣は1割程度、家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。今後、登録症例を重ね、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価していく必要がある。

A. 研究目的

指定難病である遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に内耳に内リンパ水腫が形成され、難治性めまい発作が反復、音や圧刺激によりめまいが誘発される。先行する高度難聴

耳と同側に内リンパ水腫ができる同側型、対側にできる対側型に分けられる。DEH患者において、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴を比較するために、国内多施設からデータ収集可能な症例登録レジストリが平成30年度に構築された。令和元年度から構築さ

れた DEH 症例登録レジストリに対して調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設からの新たなデータの登録が開始された。

また、令和 2 年度に DEH に関する全国疫学調査（1 次調査）が行われたが、本年度は 1 次調査において症例の報告があった全国の施設に対して、患者データの収集を目的とした 2 次調査を行い、2 次調査にて収集された患者データも同症例登録レジストリへ登録を行った。その結果、令和 4 年度末までに全国 86 施設（うち 30 施設が調査研究班の研究分担者および協力研究者の施設）から計 525 例の DEH 患者データがレジストリに登録された。そこで本研究では、令和 4 年度末までにレジストリに登録された DEH 患者の疫学的特徴を検討した。

B. 研究方法

DEH の症例登録レジストリに用いられる臨床情報調査票では、(1)施設名、(2)調査年月日、(3)診断基準（確実例・疑い例）、(4)疫学的調査項目：タイプ（同側型・対側型）、性別、年齢、身長、体重、生年月日、先行する高度難聴発症年月日、めまい発症年月日、めまい発症年齢、問診調査項目（発作頻度、耳鳴、耳閉感、自声強調、聴覚過敏、頭痛、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、飲酒習慣、ストレス、過労、睡眠不足、不安症状、家系内患者、先行する難聴の原因）、(5)臨床的調査項目：治療内容、平衡機能検査、画像検査、聴覚検査、前庭機能検査結果、重症度分類（mRS）、重症度分類（聴覚障害）、平

衡障害から構築される。

令和 4 年度末までに、調査研究班の分担研究者と協力研究員の 30 施設および全国疫学調査（2 次調査）において回答を得られた 56 施設の計 86 施設から 525 症例のデータがインターネットにより信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室に設置されたサーバー上の症例登録レジストリに登録された。本研究では、レジストリに登録された情報のうち、先の(1)～(4)までに示した疫学的調査項目を中心に DEH の 525 症例全体の疫学的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）および臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守して行った。

C. 研究結果

症例登録レジストリに登録された DEH の 525 症例中、診断基準で確実例は 316 例（60.7%）、疑い例は 189 例（36.0%）、回答なしが 20 例（3.8%）と確実例が多いものの、疑い例が 4 割を占めた。タイプでは同側型が 324 例（61.7%）、対側型が 165 例（31.4%）、回答なしが 36 例（6.9%）であり、同側型が全体の 6 割を占めていた。DEH の患側では右側が 222 例（42.3%）、左側が 244 例（46.5%）、両側が 39 例（7.4%）、回答なしが 20 例（3.8%）であり、一側例が約 9 割を占めた。性別では男性が 227 例（43.2%）、女性が 289 例

(55.0%)、回答なしが9例(1.7%)と若干女性が多い結果であった。身長と体重から肥満度を表す体格指数であるBMI (Body Mass Index) が算出可能であった337例に関して、WHO基準に準じて体型をやせ、普通、肥満に分けると、それぞれ27例(8.0%)、228例(67.7%)、82例(24.3%)となり、普通体重の割合が高かった。

先行する高度難聴の発症年齢の項目には392例について回答を得られ、0歳が52例(13.3%)、1歳～9歳が104例(26.5%)、10歳～19歳が34例(8.7%)、20歳～29歳が20例(5.1%)、30歳～39歳が37例(9.4%)、40歳～49歳が44例(11.2%)、50歳～59歳が46例(11.7%)、60歳～69歳が41例(10.5%)、70歳以上が14例(3.6%)であり、10歳未満が全体の3割と最も多い結果となったが、0歳から70歳台にかけて幅広く分布を示していた。

DEHの発症年齢の項目では485例において回答を得られ、0歳～9歳が9例(1.9%)、10歳～19歳が43例(8.9%)、20歳～29歳が57例(11.8%)、30歳～39歳が68例(14.0%)、40歳～49歳が76例(15.7%)、50歳～59歳が62例(12.8%)、60歳～69歳が86例(17.7%)、70歳～79歳が64例(13.2%)、80歳以上が20例(4.1%)であり、10歳台から70歳台まで広く分布していた。

先行する高度難聴の原因の項目は457例で回答が得られ、原因不明が最も多く217例(47.5%)、続いて突発性難聴が133例(29.1%)、ムンプス難聴が60例(13.1%)、

中耳炎が18例(3.9%)の順であった。その他少数例の原因としてはメニエール病8例、内耳奇形6例、手術5例、頭部外傷4例、高熱4例、単独例ではアミノ配糖体抗菌薬、髄膜炎が報告された。

問診調査項目のうち聴覚症状では、耳鳴はありが266例(52.5%)、なしが161例(31.8%)、不明が81例(16.0%)、耳閉塞感はありが171例(33.5%)、なしが223例(43.6%)、不明が117例(22.9%)、自声強調はありが37例(7.3%)、なしが303例(59.5%)、不明が169例(32.2%)、聴覚過敏はありが45例(8.8%)、なしが302例(59.2%)、不明が163例(32.0%)であり、DEH患者の半数に耳鳴症状の合併がみられた。

既往歴では、高血圧はありが94例(18.5%)、なしが364例(71.8%)、不明が49例(9.7%)、糖尿病はありが38例(7.5%)、なしが423例(83.3%)、不明が47例(9.3%)、頭痛はありが87例(17.2%)、なしが297例(58.8%)、不明が121例(24.0%)、高脂血症はありが47例(9.3%)、なしが400例(78.7%)、不明が61例(12.0%)であり、既往歴はいずれも20%未満と少なかった。

嗜好歴では、喫煙習慣はありが64例(12.6%)、なしが319例(62.7%)、不明が126例(24.8%)、飲酒習慣はありが65例(12.8%)、なしが309例(60.8%)、不明が134例(26.4%)であり、どちらも1割程度に止まった。

環境要因では、ストレスはありが121例(23.8%)、なしが102例(20.1%)、不明が

285例(56.1%)、過労はありが89例(17.6%)、なしが128例(25.2%)、不明が290例(57.2%)、睡眠不足はありが86例(17.0%)、なしが126例(24.9%)、不明が295例(58.2%)であり、不明が多い結果となった。

家族内発症はありが4例(0.8%)、なしが282例(56.4%)、不明が214例(42.8%)であり、家族内発症は殆どなく、遺伝的要因の関与は明らかではなかった。

D. 考察

DEHは、先行する高度難聴に続き、数年から数十年後に難治性のめまいが反復する指定難病である。

DEHの診断基準は2017年に改定され、確実例と疑い例に分類された。疑い例は、①片側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、持続時間が10分程度から数時間程度の発作性の回転性めまいを誘因なく反復する、③めまい発作に伴って聴覚症状に変動がない、④第Ⅷ脳神経以外の神経症状がないという4項目の自覚症状全てを満たした場合に診断される。一方、確実例は、自覚症状4項目に検査所見として①純音聴力検査において片耳または両耳が高度難聴ないし全聾、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または体平衡障害など内耳前値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Ⅷ脳神経以外の障害を認めない、④DEHと類似しためまいを呈する既知のめまい疾患を除外できるという検査所見4項

目の全てを満たした場合に診断される。DEHの医療費助成対象者は、確実例と診断され、重症度分類の3項目が全て4点以上と定められている。今後、確実例と疑い例の間で重症度分類の比較をすることで、医療費助成の対象者に疑い例も含まれるかどうかあきらかにする必要がある。

DEHのタイプには、先行する高度難聴に続発して高度難聴耳に内リンパ水腫が生ずる同側型と先行する高度難聴耳とは対側の良聴耳に内リンパ水腫が生ずる対側型に分けられている。対側型については、先行する高度難聴とは関係なく対側の良聴耳に生じたメニエール病と鑑別が困難なこともあり、独立した疾患であるかについての異論がある。今後、同側型と対側型との間で重症度を比較することは、医療費助成の対象として対側型も同側型と同等に扱う必要があるかどうかの判断に役立つものとのと考えられる。

今回、症例登録レジストリにインターネット経由でサーバー上の症例登録レジストリに登録された525例についてDEH臨床的臨床的特徴を検討した。DEHの臨床的特徴として、確実例と同側型が全体の約6割を占め、一側例が殆どで両側例は7.4%のみであることが明らかとなった。さらに、DEHの疫学的特徴として、①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は10歳未満に多い、④高度難聴の原因は原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEHの発症年齢は10歳台から70歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高

血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。同じ内リンパ水腫疾患であるメニエール病では、厚労省メニエール病調査研究班ならびに前庭機能異常調査研究班の疫学調査により女性が全体の約 6 割という調査結果が出おり、今回の DEH 患者においても同様の傾向で確認されたが、メニエール病の発症年齢が 40 歳台から 50 歳台にピークを認めるのに対し、DEH では 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布している点では相違が確認された。

E. 結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度に登録された 525 例の解析からその疫学的特徴を検討した。DEH では①女性に多い、②普通体重に多い、③先行する高度難聴は 10 歳未満に多い、④高度難聴の原因は、原因不明、突発性難聴、ムンプスの順、⑤DEH の発症年齢は 10 歳台から 70 歳台まで幅広く分布、⑥聴覚症状では約半数に耳鳴が合併、⑦高血圧、糖尿病、頭痛、高脂血症の合併はいずれも 20%未満、⑧喫煙習慣、飲酒習慣は 1 割程度、⑨家族内発症はごく僅かであることが明らかとなった。次年度も登録症例を重ねることで、医療費助成の対象となる重症例と対象外の軽症例の疫学的・臨床的特徴をさらに評価することができると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tachino H, Takakura H, Shojaku H, Fujisaka M, Ito S, Oi Y, Do TA, Fuchizawa C, Yunoki T, Hayashi A. Flap suturing endonasal dacryocystorhinostomy assisted by ultrasonic bone aspirator. *Acta Otolaryngol*, 2022;142:316-22.
- 2) Nakazato A, Takakura H, Do TA, Ueda N, Takeda N, Watanabe Y, Shojaku H. Efficiency of a novel middle ear pressure device for intractable definite Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops after certification by the public health insurance system in Japan. *Acta Otolaryngol*, 2022;142:388-94
- 3) Iwasaki S, Shojaku H, Kawahara T, Shindo S, Miyashita T, Aoki M, Tsubota M, Takeda N; Committee for Epidemiology of the Japan Society for Equilibrium Research. Estimated prevalence and characteristics of bilateral vestibulopathy diagnosed in Japan: A nationwide survey. *Auris Nasus Larynx*, 2022;49:347-51.
- 4) Takakura H, Tachino H, Oi Y, Do TA, Shojaku H. Novel Application of an Ultrasonic Bone Aspirator for Endoscopic Modified Medial Maxillectomy. *Front Surg*. 2022 Jun 1;9:870380. doi: 10.3389/fsurg.2022.870380. eCollection 2022.

- 5) Nakazato A, Takakura H, Ueda N, Do TA, Takeda N, Watanabe Y, Shojaku H. 12-month effect of middle ear pressure therapy with the EFET01 device for intractable definite Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops after certification by the public health insurance system in Japan. *Acta Otolaryngol*, 2022;142:491-8.
- 6) Ito S, Takakura H, Akaogi K, Shojaku H, Takeda N, Suzuki M, Watanabe Y, Aoki M, Doi K, Ikezono T, Kakigi A, Kitahara T, Koizuka I, Murofushi T, Naganuma H, Omori K, Takahashi K, Takumida M, Usami SI, Yamashita H. A 14-year nationwide epidemiological analysis of delayed endolymphatic hydrops in Japan. *Acta Otolaryngol*, 2022;142:568-74.
- 7) Nakazato A, Mochizuki M, Shibuya-Takahashi R, Fujimori H, Fujii K, Saijoh S, Morita S, Yamazaki T, Imai T, Sato I, Satoh K, Yamaguchi K, Sugamura K, Yasuda J, Matsuura K, Shojaku H, Asada Y, Tamai K. RELA is required for CD271 expression and stem-like characteristics in hypopharyngeal cancer. *Sci Rep*. 2022;Oct 22;12(1):17751. doi: 10.1038/s41598-022-22736-6.
- 8) Do T Anh, Takakura H, Asai M, Ueda N and Shojaku H. Application of machine learning in the diagnosis of vestibular disease. *Sci Rep* 12, 20805 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24979-9>.
- 9) Ito S, Takakura H, Akaogi K, Shojaku H, Kitahara T, Nishio S, Usami S and The Intractable Hearing Disorder Consortium. Estimated number and prevalence of patients with delayed endolymphatic hydrops in Japan: a nationwide survey. *Acta Otolaryngol*, 2022; 142: 675-8.
2. 学会発表
- 1) Shojaku H. Non-invasive middle ear pressure treatment for intractable Meniere's disease. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 2022/4/6.
- 2) Do Tram Anh. Application of Machine Learning in the Diagnosis of Vestibular Disease. 第37回耳鼻咽喉科情報処理研究会. 2022/6/11, 新潟.
- 3) 十二町美樹、高倉大匡、將積日出夫、大野秀晃、白川勇仁. BPPV治療練習用頭部模型の改良. 第39回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2022/8/20, 京都.
- 4) 高倉大匡、將積日出夫. EFET01を用いた中耳加圧療法の短期治療成績の検討. 第32回日本耳科学会. 2022/10/19-22, 横浜.
- 5) 伊東伸祐、將積日出夫、北原 紘、西尾信哉、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班. 遅発性内リンパ水腫に関する臨床情報収集・データ解析(疫学的特徴の検討) 第2報. 第32回日本耳科学会. 2022/10/19-22, 横浜.

6) 阿部秀晴、將積日出夫. 気象に関連したメニエール病患者に五苓散が有用であった3例. 第37回日本耳鼻咽喉科漢方研究会. 2022/10/22, 東京.

7) 高倉大匡、上田直子、DoTram Anh、渡辺行雄、將積日出夫. EFET 01 を用いた中耳加圧療法の12か月間の治療効果の検討. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

8) 阿部秀晴、高倉大匡、上田直子、Do Tram Anh、浅井正嗣、將積日出夫. 利尿剤負荷cVEMPの比較. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

9) 伊東伸祐、將積日出夫、北原 紘、宇佐美真一、難治性聴覚障害に関する調査研究班. レジストリを活用した遅発性内リンパ水腫の臨床的特徴の解析. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

10) 十二町美樹、高倉大匡、將積日出夫、大野秀晃、白川勇仁. 耳石可動・半規管モデル内臓頭部実態モデルの改良. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

11) 赤荻勝一、大井祐太郎、高倉大匡、將積日出夫、田里 博、芦澤雄三. フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムのソフト開発. 第81回日本めまい平衡医学

会. 2022/11/16-18, 奈良.

12) 上田直子、浅井正嗣、Do Tram Anh、將積日出夫. 100 Hz サンプリングによる30秒間の重心動揺検査基準値. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

13) Do Tram Anh、浅井正嗣、將積日出夫. Research on Machine learning and Equilibrium function tests in the diagnosis of Vestibular Disease. 第81回日本めまい平衡医学会. 2022/11/16-18, 奈良.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 將積日出夫, 他. 頭部装着型ルーペ(特願 2022-062803)

2) 將積日出夫, 他. 画像処理装置、画像処理方法およびプログラム(特願 2022-127065)

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし