

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（臨床的特徴の検討）

研究分担者 北原 糺（奈良県立医大耳鼻咽喉科）

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の初診時の臨床的特徴を検討した。DEHでは、発作頻度は月1回以上が約半数、薬物治療が主体であり、イソソルビドとATP製剤の使用例が多い、有酸素運動や水分摂取療法は3割で実施、保存的治療に抵抗して中耳加圧療法や侵襲的治療法が実施されたのは約1割、平衡機能検査では温度刺激検査とVEMPの実施は半数に満たず、内リンパ水腫推定検査はいずれも1割未満の実施率、初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多く、今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ねて、重症例と対象外の軽症例との疫学的・臨床的特徴を比較することが必要である。

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する。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年度末までに登録されたDEH患者の臨床的特徴を検討した。

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、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〔保存的治療（有酸素運動、水分摂取療法）、イソソルビド、ATP製剤、ビタミンB12製剤、抗不安薬、ステロイド全身投与、ステロイド鼓室内投与、中耳活療法、内リンパ嚢開放術、選択庭前庭機能破壊術（前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与）〕、平衡機能検査〔温度刺激検査、前庭誘

発筋電位（VEMP）、内リンパ水腫推定検査（フロセミドVOR、グリセロールVEMP、フロセミドVEMP）〕、画像検査（内耳造影MRI検査）、聴覚検査（純音聴力検査、グリセロールテスト、蝸電図）、重症度分類（mRS、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、めまい発作の頻度と先の(5)に示した初診時の臨床的調査項目を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、発作頻度が一定せずが204例（40.6%）と最多であり、月1回が152例（30.2%）、週1回が83例（16.5%）、年1回が64例（12.7%）の順であり、約半数で発作頻度が月一回以上であった。

保存的治療法については、有酸素運動は

実施ありが 129 例 (28.4%)、なしが 326 例 (71.6%)、水分摂取療法の実施はありが 145 例 (31.7%)、なしが 313 例 (68.3%)、イソソルビドの使用ありが 292 例 (60.7%)、なしが 189 例 (39.3%)、ATP 製剤の使用ありが 237 例 (49.9%)、なしが 238 例 (50.1%)、ビタミン B12 製剤の使用ありが 178 例 (37.7%)、なしは 294 例 (62.3%)、抗不安薬の使用ありが 56 例 (12.2%)、なしが 402 例 (87.8%)、副腎皮質ステロイド薬の全身投与ありが 72 例 (15.2%)、なしが 399 例 (84.2%)、不明が 3 例 (0.6%) であった。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与のうち点滴によるものが 30 例 (41.7%)、内服によるものが 42 例 (58.3%) であった。副腎皮質ステロイド薬の鼓室内投与はありが 15 例 (3.1%)、なしが 461 例 (96.4%)、不明が 2 例 (0.4%)、中耳加圧治療は実施ありが 26 例 (5.4%)、なしが 456 例 (94.6%) であり、保存的治療法ではイソソルビドと ATP 製剤の使用頻度が高い結果となった。

侵襲的治療法では、内リンパ嚢開放術は実施ありが 21 例 (4.4%)、なしが 451 例 (95.6%)、選択的前庭神経切断術は実施ありが 1 例 (0.2%)、なしが 471 例 (99.6%)、不明が 1 例 (0.2%)、ゲンタマイシン鼓室内投与は実施ありが 7 例 (1.5%)、なしが 465 例 (98.3%)、不明が 1 例 (0.2%) であり、DEH に対するこれらの治療法の実施頻度は保存的治療の各種薬剤に比べて低率であった。

次に臨床検査項目の結果を示す。前庭機能検査では温度刺激検査は施行率 45.6%で

あり、施行例 210 例中、半規管麻痺 (CP) が 161 例 (76.7%)、正常が 49 例 (23.3%)、VEMP は施行率 27.4%であり、施行例 122 例中、反応減弱が 40 例 (32.8%)、無反応が 42 例 (34.4%)、正常が 40 例 (32.8%) であった。蝸牛系の内リンパ水腫推定検査ではグリセロールテストは施行率 9.6%であり、施行例 42 例中、陽性が 21 例 (50.0%)、陰性が 21 例 (50.0%)、蝸電図は施行率 9.4%であり、施行例 41 例中、異常-SP が 18 例 (43.9%)、正常が 23 例 (56.1%) であった。前庭系内リンパ水腫推定検査ではグリセロール VEMP、フロセミドテスト、フロセミド VOR、フロセミド VEMP の施行率がそれぞれ 0.5%、4.1%、3.9%、5.2%に止まった。前庭機能検査に比して内リンパ水腫推定検査の施行率は低く、いずれも施行率が 1 割未満であった。

内リンパ水腫を可視化可能な内耳造影 MRI 検査は施行率が 23.9%であり、施行例 107 例中、水腫ありが 93 例 (86.9%)、水腫なしが 14 例 (13.1%) であり陽性率が高い結果であった。

めまいによる日常生活における障害度を測る質問紙検査である DHI (Dizziness Handicap Inventory) は 91 例 (17.3%) で施行されており、合計点の平均点が 40.1 (標準偏差 23.9) であり、重症とされる 46 点以上を 38 例 (41.8%) に認めた。各評価尺度については身体面 (DHI-P) が平均点 10.3 (標準偏差 7.4)、感情面 (DHI-E) が平均点 14.8 (標準偏差 10.1)、機能面 (DHI-F) が平均点 14.7 (標準偏差 11.0) であった。

聴力検査では、数値データが入力された

505 例について解析を行い、平均値を算出した。初診時患側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力の平均値はそれぞれ 67.0dB (標準偏差 29.0)、75.3dB (標準偏差 33.0)、71.8dB (標準偏差 33.8) であった。また初診時患側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴を認めた症例は 292 例 (57.8%) であった。

一方、初診時対側の低音 3 周波数平均聴力、高音 3 周波数平均聴力、4 分法平均聴力の平均値は、それぞれ 42.5dB (標準偏差 33.4)、48.7dB (標準偏差 38.4)、44.1dB (標準偏差 38.8) であった。また初診時対側 4 分法での平均聴力において、70dB 以上の高度難聴～重度難聴を認めた症例は 149 例 (29.5%) であった。

次に初診時の重症度分類の結果を示す。mRS は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 21 例 (4.6%)、1 点が 248 例 (54.1%)、2 点が 144 例 (31.4%)、3 点が 28 例 (6.1%)、4 点が 17 例 (3.7%) であり、比較的軽症な例が多く、平均点は 1.5 点 (標準偏差 0.8) であった。平衡機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 119 例 (26.2%)、1 点が 237 例 (52.2%)、2 点が 75 例 (16.5%)、3 点が 22 例 (4.8%)、4 点が 1 例 (0.2%) であり、こちらも比較的軽症な例が多く、平均点は 1.0 点 (標準偏差 0.8) であった。聴覚機能障害は 0 点から 4 点まで分布し、0 点が 223 例 (48.7%)、1 点が 78 例 (17.0%)、2 点が 71 例 (15.5%)、3 点が 28 例 (6.1%)、4 点が 48 例 (10.5%) であり、同様に比較的軽症な例

が多くみられたが、重症である 4 点の例が他の 2 項目に比べ多い結果となった。平均点は 1.1 点 (標準偏差 1.4) であった。今回、重症度分類 3 項目すべてで重症となる医療費助成該当者は確認することができなかった。

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。

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 例について臨床的特徴の検討を行った。DEH の初診時の臨床的特徴として、発作頻度が月 1 回以上は約半数を占め、治療法としては薬物治療が主体であり、中でもイソソルビドと ATP 製剤の使用例が比較的多いことが明らかとなった。また、有酸素運動や水分摂取療法は全体の 3 割程度で行われていた。これに対して、保存的治療に抵抗を示し、めまい発作を繰り返す難治例に対して推奨されている治療法 (中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、ゲンタマイシン鼓室内投与) については、実施例はそれぞれ 26 例、21 例、1 例、7 例であり、合計 55 例 (10.5%) であった。これらの治療法の集計結果より、今回登録された 525 例の 9 割が保存的治療のみでめまい発作が制御された比較的軽症例か、対側型で聴力変動のみでめまい発作を伴わない症例であった可能性が示唆された。

臨床検査結果のうち平衡機能検査では、

温度刺激検査は 45.6%の症例で実施されていたが、前庭誘発筋電位の施行率は 27.4%であり、末梢前庭障害の診断法として前者の方が一般的であることが明らかとなったが、いずれも半数に満たなかった。

今回、症例レジストリに登録された 525 例のうち約 4 割は疑い例であった。DEH は、2017 年に改定された診断基準により確実例と疑い例に分類され、疑い例は、①片側または両耳が高度難聴（全聾）、②難聴発症に続発するメニエール病様発作を反復する、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高度難聴（全聾）の確認、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庭障害の所見を確認、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。めまい発作時の眼振が観察できない症例も少なくないため、平衡機能検査による前庭障害所見は検者所見②を満たすために貴重な情報となる。今回、温度刺激検査や前庭誘発電位の実施率が過半数に満たなかったことは、疑い例の登録が多くなった原因の一つではないかと推定される。

内リンパ水腫推定検査では、グリセロー

ルテスト、蝸電図、フロセミドテスト、グリセロール VEMP、フロセミド VEMP、フロセミド VOR が行われたが、施行率はいずれも 1 割未満と低く、内耳造影 MRI 検査も約 2 割の例でしか実施されていなかった。内リンパ水腫推定検査は、内リンパ水腫耳の診断のために行われる。そのため、片側性と診断されている症例の中に存在する両側性内リンパ水腫の検出に役立つ可能性がある。内リンパ水腫の両側化と重症度との関係を明らかにするためにより導入することが望ましいと考えられる。

初診時の重症度については mRS、平衡障害、聴覚障害のいずれの項目においても正常～軽症例が多い結果となった。平衡障害の重症度では 3 点が 22 例（4.8%）、4 点が 1 例（0.2%）と少なく、それが難治例に対して行われる中耳加圧治療以降の段階的治療の実施例が少なかった理由ではないかと考えられる。また今回の調査では重症度分類 3 項目すべてで重症となり医療費助成の対象となる患者は登録を確認することができなかった。今後、登録症例を重ねることで、該当者と非該当者の差異について検討していく必要がある。

E. 結論

DEH 症例登録レジストリにて、令和元年度から令和 3 年度末までに登録された 525 例の解析からその初診時の臨床的特徴を検討した。DEH では、①発作頻度は月 1 回以上が約半数、②薬物治療が主体であり、イソソルビドと ATP 製剤の使用例が多い、③有酸

素運動や水分摂取療法は3割で実施、④保存的治療に抵抗して中耳加圧療法や侵襲的治療法が実施されたのは約1割、⑤平衡機能検査では温度刺激検査とVEMPの実施は半数に満たない、⑥内リンパ水腫推定検査はいずれも1割未満の実施率、⑦初診時の患側聴力では高度～重度難聴、対側聴力では正常～軽度難聴がそれぞれ多く、⑧重症度分類3項目いずれも正常から軽症例が多い、⑧今回の症例では医療費助成の対象となる重症例は見られなかった、ことが明らかとなった。今後、医療費助成の対象となる重症例を含めて症例を積み重ね、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ことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Y, Shiozaki-T, Yamanaka-T, Kitahara-T. Gravity perception disturbance in patients with unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 8: 1-8, 2023.
- 2) Inui-H, Ito-T, Sakamoto-T, Kitahara-T. Magnetic resonance imaging of endolymphatic spaces in patients with long-lasting benign paroxysmal positional vertigo: volume ratio and distribution rate in the inner ear. *Acta Otolaryngol.* 142: 113-117, 2022.
- 3) Fujita-H, Kitahara-T, Koizumi-T, Ito-T, Inui-H, Kakudo-M. Investigation

of endolymphatic hydrops positivity rates in patients with recurrent audiovestibular symptoms by inner ear MRI. *Auris Nasus Larynx* 49: 188-194, 2022.

- 4) Sakagami-M, Wada-Y, Shiozaki-T, Ota-I, Kitahara-T. Results in subjective visual vertical tests in patients with vertigo/dizziness. *Auris Nasus Larynx* 49: 342-346, 2022.

2. 学会発表

- 1) 北原 紘、山中敏彰. 内リンパ嚢開放術後および中耳加圧治療後の内リンパ腔容積変化. 第31回日本頭頸部外科学会、2022.03
- 2) 西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘. 原因不明のめまい症として紹介された症例の疾患内訳. 第37回耳鼻咽喉科情報処理研究会、2022.06.
- 3) 藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘. 内耳造影MRIから得られる情報によるめまい・難聴疾患分類. 第37回耳鼻咽喉科情報処理研究会、2022.06.
- 4) 藤田裕人、伊藤妙子、塩崎智之、大山寛毅、乾 洋史、山中敏彰、北原 紘. 一側メニエール病患者におけるストレスと内リンパ腔体積の関係. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会、2022.07.
- 5) 北原 紘. ストレスと内リンパ水腫とメニエール病. 第81回日本めまい平衡医学会・モーニングセミナー、2022.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

【登録商標】 ベスティブルフレイル®

【登録番号】 登録第 6662954 号

【登録日】 令和 5 年 1 月 17 日

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他
特になし。