

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical research project for rare/intractable diseases

研究開発課題名： (日本語) 難治性めまい疾患の診療の質を高める研究  
(英語) Research for improving the quality of clinical practice of intractable vestibular diseases

研究開発担当者 (日本語) 武田憲昭 徳島大学 耳鼻咽喉科学 教授  
所属 役職 氏名： (英語) Noriaki Takeda, Tokushima University, Department of Otolaryngology, Professor

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 前庭神経炎のベタヒスチン大量療法に関する研究と前庭神経炎診療ガイドラインの作成  
開発課題名： (英語) Research for therapy with high dose of betahistine for vestibular neuritis, and creation of practical guideline for the diagnosis and treatment of vestibular neuritis

研究開発分担者 (日本語) 大森孝一 京都大学 耳鼻咽喉科学 教授  
所属 役職 氏名： (英語) Koichi Omori, Kyoto University, Department of Otolaryngology, Professor

分担研究 (日本語) 遅発性内リンパ水腫の中耳加圧療法に関する研究とメニエール病診療ガイドライン (遅発性内リンパ水腫を含む) の改訂  
開発課題名： (英語) Research for middle ear pressure therapy for delayed endolymphatic hydrops, and revision of practical guideline for the diagnosis and treatment of Meniere's disease including delayed endolymphatic hydrops

研究開発分担者 (日本語) 伊藤八次 岐阜大学 耳鼻咽喉科学 教授  
所属 役職 氏名： (英語) Yatsuji Ito, Gifu University, Department of Otolaryngology, Professor

分担研究 (日本語) メニエール病の中耳加圧療法に関する研究とメニエール病診療ガイドライン (遅発性内リンパ水腫を含む) の改訂

開発課題名: (英語) Research for middle ear pressure therapy for Meniere's disease, and revision of practical guideline for the diagnosis and treatment of Meniere's disease including delayed endolymphatic hydrops

研究開発分担者 (日本語) 北原 紘 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Tadashi Kitahara, Nara Medical University, Department of Otolaryngology, Professor

分担研究 (日本語) 前庭神経炎のステロイド治療に関する研究と前庭神経炎診療ガイドラインの作成

開発課題名: (英語) Research for steroid therapy for vestibular neuritis, and creation of practical guideline for the diagnosis and treatment of vestibular neuritis

研究開発分担者 (日本語) 肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Izumi Koizuka, St. Marianna University School of Medicine, Department of Otolaryngology, Professor

分担研究 (日本語) メニエール病の中耳加圧療法に関する研究とメニエール病診療ガイドライン (遅発性内リンパ水腫を含む) の改訂

開発課題名: (英語) Research for middle ear pressure therapy for Meniere's disease, and revision of practical guideline for the diagnosis and treatment of Meniere's disease including delayed endolymphatic hydrops

研究開発分担者 (日本語) 將積日出夫 富山大学 耳鼻咽喉科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Hideo Shojaku, University of Toyama, Department of Otolaryngology, Professor

分担研究 (日本語) 前庭神経炎のステロイド治療に関する研究と前庭神経炎診療ガイドラインの作成

開発課題名: (英語) Research for steroid therapy for vestibular neuritis, and creation of practical guideline for the diagnosis and treatment of vestibular neuritis

研究開発分担者 (日本語) 鈴木 衛 東京医科大学 学長

所属 役職 氏名: (英語) Mamoru Suzuki, Tokyo Medical University, President

分担研究 (日本語) メニエール病の中耳加圧療法に関する研究とメニエール病診療ガイドライン (遅発性内リンパ水腫を含む) の改訂

開発課題名: (英語) Research for middle ear pressure therapy for Meniere's disease, and revision of practical guideline for the diagnosis and treatment of Meniere's disease including delayed endolymphatic hydrops

研究開発分担者 (日本語) 土井勝美 近畿大学 耳鼻咽喉科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Katsumi Doi, Kindai University, Department of Otolaryngology, Professor

- 分担研究 (日本語) メニエール病の中耳加圧療法に関する研究とメニエール病診療ガイドライン (遅発性内リンパ水腫を含む) の改訂
- 開発課題名: (英語) Research for middle ear pressure therapy for Meniere's disease, and revision of practical guideline for the diagnosis and treatment of Meniere's disease including delayed endolymphatic hydrops
- 研究開発分担者 (日本語) 室伏利久 帝京大学 耳鼻咽喉科 教授
- 所属 役職 氏名: (英語) Toshihisa Murofushi, Teikyo University Department of Otolaryngology, Professor
- 分担研究 (日本語) 前庭神経炎のベタヒスチン大量療法に関する研究と前庭神経炎診療ガイドラインの作成
- 開発課題名: (英語) Research for Therapy with high dose of betahistine for vestibular neuritis, and creation of practical guideline for the diagnosis and treatment of vestibular neuritis
- 研究開発分担者 (日本語) 山下裕司 山口大学 耳鼻咽喉科学 教授
- 所属 役職 氏名: (英語) Horoshi Yamashita, Yamauchi University, Department of Otolaryngology, Professor

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

### ①メニエール病と遅発性内リンパ水腫の中耳加圧療法に関する研究

難治性メニエール病患者 44 例の患側耳に鼓膜マッサージ器を用いた中耳加圧治療を 4 か月間、行った。男性 21 例、女性 23 例、平均年齢は 52.5 歳であった。めまいの自覚症状は有意に低下し、月平均発作回数は減少する傾向を認めた。今後、研究を継続して症例数が増えれば、鼓膜マッサージ器を用いた中耳加圧療法の難治性メニエール病に対する有効性が明らかになるものと思われた。しかし、中耳加圧治療後の患側耳の平均聴力や温度刺激検査の CP%は、中耳加圧治療前と比較して変化しなかった。鼓膜マッサージ器を用いた中耳加圧治療は、難治性メニエール病患者の平衡機能検査や聴力検査には影響を与えないと考えられた。鼓膜マッサージ器を用いた中耳加圧治療のメニエール病への保険適応を目指す必要がある。さらに、メニエール病診療ガイドラインにおける中耳加圧療法の位置づけを再検討する必要があると思われた。

### ②前庭神経炎のステロイド治療に関する研究

Historical control として、急性期治療としてステロイドを使用しなかった前庭神経炎患者 23 例の発症後のめまいの自覚症状の変化について検討した。男性 1 例、女性 22 例、平均年齢  $58.4 \pm 12.9$  歳であった。DHI で評価しためまいの自覚症状は、発症後 6 か月で改善していたが、めまいが残存している患者も少なからず存在していた。自発眼振は、発症早期には約 60%で認められたが、発症後 6 か月ではほとんどの症例で自発眼振は消失していた。一方、頭振後眼振は、発症早期には約 40%の症例で認められ、発症後 6 か月では頭振後眼振が認められる症例は約 10%と減少していた。来年度は、急性期治療としてステロイドを投与した前庭神経炎患者 (Active 群) の DHI で評価しためまいの自覚症状、眼振や CP%の改善を評価し、急性期治療としてステロイドを使用しなかった Historical control 群のめまいの自覚症状と比較する予定である。

### ③前庭神経炎のベタヒスチン大量療法に関する研究

前庭神経炎などの末梢性めまいのために3か月以上、平衡障害が持続している患者9例に高用量（12錠 72mg/日）のメリスロンを投与した。男性7例、女性2例、平均年齢53.6歳であった。DHIで評価するめまいの自覚症状は、4週間までの投与では効果を認めなかったが、8週間の投与により改善した。しかし、ベタヒスチン大量療法により平均聴力や温度刺激検査のCP%は、治療前と比較して変化しなかった。以上の結果から、ベタヒスチン大量療法は、前庭代償が不十分で長期に平衡障害を訴える前庭神経炎などの末梢性前庭障害患者の前庭代償を促進するために有効であると考えられた。今後、研究を継続して症例数を増やすと同時に、継続投与の研究にも登録し、さらに3か月の長期投与を行い、効果を明らかにする予定であるベタヒスチンを3錠 18mg/日で用いることが多いが、本研究結果から、一般臨床ではベタヒスチンは保険適応のある6錠 36mg/日の用量で使用の方が抗めまい作用が強いと思われる、前庭神経炎診療ガイドラインに掲載する必要があると考えられた。

### ④メニエール病診療ガイドライン（遅発性内リンパ水腫を含む）の改訂

メニエール病診療ガイドライン（遅発性内リンパ水腫を含む）改訂版の開発を行い、メニエール病の利尿薬、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術改訂、選択的前庭機能破壊術の項目の改訂し、遅発性内リンパ水腫の症状、治療の項目の改定を行った

### ⑤前庭神経炎診療ガイドラインの作成

前庭神経炎診療ガイドラインの作成を行い、診断基準、障害部位、鑑別診断、慢性期のリハビリテーションの項目の作成を行った。

英文

### ①Research of middle ear pressure therapy for the treatment of Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops

In the present study, 44 patients with intractable Meniere's disease (male: 21, female: 23; mean age: 52.5 years old) were treated with middle ear pressure therapy for 4 months. DHI scores and the incidence of vertigo attack decreased after middle ear pressure therapy for 4 months in patients with intractable Meniere's disease. But, hearing level and the percentage of canal paresis of the affected ear did not change. For the treatment of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops, the middle ear pressure therapy should be firstly used before endolymphatic sac surgery. Further studies are needed in order to use the middle ear pressure therapy as health insurance treatment.

### ②Research of steroid therapy for the treatment of acute vestibular neuritis

In the present study, 23 patients with vestibular neuritis, who did not receive steroid therapy in the acute stage (male: 1, female: 22; mean age: 58.4 years old) were enrolled as a historical control group. DHI scores were decreased 6 months after the onset in the most patients, but not someone. Spontaneous nystagmus was observed in about 60% of patients in the acute stage, but disappeared in the almost all patients 6 months after the onset. On the other hands, head shaking after nystagmus was observed in about 40% of patients in the acute stage, but in about 10% 6 months after the onset. Next year, patients with vestibular neuritis, who received steroid therapy in the acute stage will be enrolled as an active group of the present study. Then, DHI scores, nystagmus and CP% will be compared between the historical control and active groups.

### ③Research of therapy with high dose of betahistine for the treatment of chronic vestibular neuritis

In the present study, 9 patients with vestibular neuritis, who showed chronic dizziness for more than 3 months (male: 7, female: 2; mean age: 53.6 years old) were treated with betahistine at a high dose of 72 mg/day. DHI scores were unchanged after therapy with high dose of betahistine

for 4 weeks, but then were decreased after the therapy for 8 weeks. But, hearing level and the percentage of canal paresis did not change. Further studies are needed to clarify the long-term effect of therapy with betahistine at the high dose for 3 months. In Japan, betahistine is usually administrated as a dose of 18 mg/day. But, based on the present findings, betahistine should be administrated at a dose of 36 mg/day, of which dose is maximally approved by Health, Labour and Welfare Ministry of Japan.

#### ④Revision of practical guideline for Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops

The practical guideline for Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops was revised with updating the items of diuretics therapy, middle ear pressure therapy, endolymphatic sac surgery and selective vestibular ablation.

#### ⑤Development of practical guideline for vestibular neuritis

A practical guideline for vestibular neuritis was edited with making up the items of diagnostic criteria, site of lesion, differential diagnosis and rehabilitation therapy.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 8件)

1. Murofushi T, Komiyama S, Hayashi Y, Yoshimura E. Is otolithic vertigo accompanied by hearing loss caused by sacculocochlear endolymphatic hydrops? *Acta Otolaryngol.* 2016, 136:38-42.
2. Kitahara T, Okamoto-H, Fukushima-M, Sakagami-M, Ito-T, et al. A two-year randomized trial of interventions to decrease stress hormone vasopressin production in patients with Meniere's disease. *PLOS ONE.* 2016, 11: e0158309.
3. Yokota-Y, Kitahara T, Sakagami-M, Ito-T, Kimura-T, et al. Surgical results and psychological status in patients with intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2016, 43: 287-291.
4. Murofushi T. Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP) . *Auris Nasus Larynx.* 2016, 43:367-376.
5. Ito-T, Kitahara T, Inui-H, Miyasaka-T, Kichikawa-K, et al. Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls. *Acta Otolaryngol.* 2016, 136: 879-882.
6. Murofushi T, Komiyama S, Suizu R. Detection of saccular endolymphatic hydrops in Ménière's disease using a modified glycerol cVEMP test in combination with the tuning property tes. *Oto. Neuroto.* 2016, 37:1131-1136.
7. M. Fukushima, R. Ito, S. Miyaguchi, T. Hirai, Y. Otami, S. Akahani, H. Inohara, N. Takeda. Preceding profound deafness and co-factors promote development of endolymphatic hydrops in preliminary patients with delayed endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol.* 2016, 136: 1304-1308.
8. Sakagami-M, Kitahara T, Okayasu-T, Yamashita-A, Hasukawa-A, et al. Negative prognostic factors for psychological condition in patients with audio-vestibular diseases. *Auris Nasus Larynx.* 2016, 43: 632-636.
9. 白石 功, 瀬尾 徹, 小林孝光, 北野睦三, 小泉敏三, 斎藤和也, 土井勝美. cVEMP と vHIT で診断された下前庭神経炎例. *耳鼻咽喉科臨床.* 2016, 109:833-837.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Plenary Lecture. Endolymphatic hydrops of Meniere's disease: the past and the future (口頭) N. Takeda, 29<sup>th</sup> Barany Society Meeting, , Seoul, Korea, June 5-8, 2016, 国外.
2. Epidemiological characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: update (ポスター) H. Shojaku, S. Ito, Y. Watanabe, H. Takakura, M. Fujisaka, M. Suzuki, N. Takeda, 29<sup>th</sup> Barany Society Meeting, Seoul, Korea, June 5-8, 2016, 国外.
3. Assessment of the otolith function in patients with Meniere's disease using eccentric rotation test (口頭) T. Okumura, T. Imai, Y. Takimoto, N. Takeda, T. Kitahara, A. Uno, T. Kamamura, Y. Osaki, Y. Watanabe, H. Inohara, 29<sup>th</sup> Barany Society Meeting, Seoul, Korea, June 5-8, 2016, 国外.
4. video Head Impulse Test による新しい半規管機能検査の取り組み (口頭) 石谷圭佑, 松田和徳, 佐藤 豪, 三好仁美, 武田憲昭, 日本耳鼻咽喉科学会第 42 回四国四県地方部会, 高知, 2016 年 12 月, 国内.
5. 内リンパ水腫変化からみたメニエール病症例 (保存的治療と外科的治療) (口頭) 福嶋宗久, 北原 紘, 武田憲昭, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016 年 10 月, 国内.
6. 遅発性内リンパ水腫全国患者調査結果の検討 (ポスター) 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, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016 年 10 月, 国内.
7. めまい患者における video Head Impulse Test とカロリックテストとの比較 (口頭) 林 寿光, 川浦 僚, 高田菜月, 中山素子, 梅田実希, 寺澤耕祐, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次, 第 166 回日耳鼻東海地方部会連合講演会, 名古屋, 2016 年 9 月, 国内.
8. めまい患者における video Head Impulse Test の診断的特徴 (口頭) 林 寿光, 青木光広, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016 年 10 月, 国内.
9. 従来の平衡機能検査との比較した Video Head Impulse Test の特徴 (口頭) 林 寿光, 青木光広, 若岡敬紀, 西堀丈純, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 第 43 回東海めまい平衡障害研究会, 名古屋, 2016 年 12 月, 国内.
10. メニエール病における重力感受性障害 (ポスター) 宇野春日, 和田芳郎, 山中敏彰, 伊藤妙子, 村井孝行, 北原 紘, 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会, 鹿児島, 2016 年 6 月, 国内.
11. MRI を用いた内耳 3D 再構築によるメニエール病患者の内耳形態について (ポスター) 乾 洋史, 阪本 剛, 伊藤妙子, 松村八千代, 阪上雅治, 和田芳郎, 山中敏彰, 藤田信哉, 北原 紘, 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会, 鹿児島, 2016 年 6 月, 国内.
12. 内リンパ水腫変化からみたメニエール病症例: 保存的治療と外科的治療 (口頭) 福嶋宗久, 北原 紘, 武田憲昭, 第 75 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016 年 10 月, 国内.
13. Clinical and basic inner ear studies for endolymphatic hydrops - using inner ear MRI and human endolymphatic sac tissue -. (口頭) Kitahara-T, Eaton Peabody Labs SAP Seminars in Harvard University Eye & Ear, 2016 年 4 月, 国外.
14. Current status of the treatment procedure for the patients with Meniere's disease in JAPAN-Unique treatment methods in JAPAN. (口頭) Koizuka I. International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, Rome, 2016, 国外.
15. video Head impulse Test と VEMP を用いた前庭神経炎の障害部位の検討 (ポスター) 阿久津正利, 北島明美, 望月文博, 加藤雄仁, 三上公志, 肥塚 泉, 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会, 名古屋, 2016 年 5 月, 国内.

16. Epidemiological characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan ~update~ . (ポスター) Shojaku H, Ito S, Watanabe Y, Takakura H, Fujisaka M, Takeda N, 29<sup>th</sup> Barany Society Meeting, Seoul, 2016年6月, 国外.
17. シンポジウム 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 (口頭) 將積日出夫, 第75回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016年10月, 国内.
18. Furosemide-loading vestibular evoked myogenic potentials: up-to-date experience. (口頭) Seo T, Shiraiishi K, Kobayashi T, Kitano M, Doi K, The 16th Japan-Korea joint meeting of otolaryngology-head and neck surgery, Tokyo, 5/28-30, 2016, 国内.
19. Normalizing methods for cervical vestibular evoked myogenic potentials. (ポスター) Seo T, Doi K, 39th Annual MidWinter Meeting Association for Research in Otolaryngology, SanDiego, USA, 2.20-24, 2016, 国外.
20. メニエール病のめまい発作とフロセミド負荷 VEMP (ポスター) 瀬尾 徹, 白石 功, 小林孝光, 北野睦三, 土井勝美, 第75回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016年10月, 国内.
21. フロセミド負荷 VEMP—メニエール病におけるめまい発作の発現機序に関する考察 (口頭) 瀬尾 徹, 白石 功, 小林孝光, 藤田 岳, 小泉敏三, 斎藤和也, 土井勝美, 第26回日本耳科学会, 松本, 2016年10月, 国内.
22. cVEMP tuning の高音側へのシフトはメニエール病に特異的か? (口頭) 室伏利久, 水津亮太, 坪田雅仁, 白馬伸洋, 津田幸子, 吉村恵理, 第117回 日本耳鼻咽喉科学会, 名古屋, 2016年5月, 国内.
23. Symposium: VEMP (basic)Neural pathway of cVEMP: Insights from clinical findings. (口頭) Murofushi T, 29<sup>th</sup> Barany Society Meeting, , Seoul, Korea, June 5-8, 2016, 国外.
24. 耳加圧治療は内リンパ水腫を改善させるか?—治療前後の cVEMP tuning の比較から (口頭) 室伏利久, 坪田雅仁, 水津亮太, 第26回日本耳科学会, 長野, 2016年10月, 国内.
25. シンポジウム1 「めまい疾患の診断基準—日本めまい平衡医学会の新診断 基準と Bárány Society の新診断基準」. 前庭神経炎 (口頭) 室伏利久, 第75回日本めまい平衡医学会, 大阪2016年10月, 国内.
26. cVEMP を用いた内リンパ水腫推定検査成績とメニエール病の病期 (口頭) 室伏利久, 坪田雅仁, 水津亮太, 津田幸子, 吉村恵理子, 第75回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2016年10月, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし