

氏 名 伊東 伸祐
いとう しんすけ

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第94号

学位授与年月日 令和5年1月25日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目
Nationwide Epidemiological Survey of Delayed Endolymphatic Hydrops
in Japan
(遅発性内リンパ水腫に関する全国疫学調査)

論文審査委員

(主査)	教授	足立 雄一
(副査)	教授	野口 誠
(副査)	教授	関根 道和
(副査)	教授	稻寺 秀邦
(紹介教員)	教授	將積 日出夫

論 文 要 旨

論 文 題 目

Nationwide Epidemiological Survey of
Delayed Endolymphatic Hydrops in Japan

遅発性内リンパ水腫に関する全国疫学調査

氏 名 _____ 伊東 伸祐 _____

備考 ① 論文要旨は、2,000字程度とする。

② A4判とする。

〔背景と目的〕

遅発性内リンパ水腫（DEH）は先行する高度感音難聴に続発する内リンパ水腫により、メニエール病様の繰り返すめまい発作や、対側耳の聴力変動をきたす内耳疾患である。先行難聴耳と内リンパ水腫の左右の局在の関係から同側型（IDEH）と対側型（CDEH）に分類され、CDEHはめまい発作を伴うタイプ（CDEHwV）と伴わないタイプ（CDEHwoV）に分けられる。日本では2015年にDEHは指定難病に選定されたが、CDEHについては症状が類似するメニエール病との鑑別が困難であることが懸念されることから、対象に含まれていない。DEHは1987年にその疾患概念が提唱されたが、希少な疾患であることからその実態は未だ不明な点が多い。そこで本研究では、DEHに関する2つの全国疫学調査を通して、DEHの疫学的特性を明らかとすることを目的とした。

（疫学調査1）

日本における患者数を把握することを目的に、全国調査を実施し、推計患者数および有病率を評価した。

（疫学調査2）

DEHの臨床疫学像を把握することを目的に、全国疫学調査14年分の患者情報を蓄積したデータベースをもとに、DEHの疫学的特性を評価するとともに、診断型（IDEH、CDEHwV、CDEHwoV）による特性の違いを検討した。

〔方法ならびに成績〕

（疫学調査1）

方法：日本全国の耳鼻咽喉科を有する病院を病床数に応じて、大学病院、500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下の一般病院の7つのカテゴリーに分類し、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%の抽出率とし、調査対象施設を無作為抽出した。

2020年から2021年にかけて調査対象施設に調査票を送付し、2019年の一年間に受診した全DEH患者数、そのうち男性の人数の2項目について回答を依頼した。カテゴリーごとに報告患者数に抽出率と回収率の逆数を乗じ、それらを合計することで患者総数を推定した。有病率は総務省が公表する人口推計（2019年10月1日時点）をもとに算出した。

成績：781施設が抽出され、回答の回収率は68.0%であった。589例のDEH患者が報告され、そのうち241例（40.9%）が男性であった。日本におけるDEH患者総数は962人（95%信頼区間：811-1114）と推定され、有病率は0.8（人口10万人対）と算出された。

（疫学調査2）

方法：1998年、2001年、2006年から2017年にかけてDEHに関する全国疫学調査が実施され、21の国公立・私立大学病院から患者が登録された。日本めまい平衡医学会による診断基準（1987年）が使用され、年齢、性別、診断型、患側、先行難聴発症年齢、DEH発症年齢、先行難聴の原因疾患の項目について患者情報が登録された。DEH患者を診断型によってIDEH、CDEHwV、

CDEHwoV の 3 群に分類し、平均年齢、性別および患側の分布、先行難聴発症平均年齢、DEH 発症平均年齢、先行難聴から DEH 発症までの期間 (TD) の平均年数および分布、先行難聴の原因疾患の分布を評価指標とし、比較検討した。


成績: 662 例の患者情報が登録された。診断型は IDEH が CDEH に比べやや多く (55.4%)、CDEH の 7 割が CDEHwV であった。診断型による各指標の比較では、平均年齢、性別および患側の分布、先行難聴発症平均年齢、DEH 発症平均年齢について有意差を認めず、すべての診断型で女性がやや多い結果であった。先行難聴の原因疾患の分布においても診断型の間で有意差を認めず、すべての診断型で主要な原因疾患は、多い順に若年性一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴の 3 疾患であった。またすべての診断型に共通し、先行難聴の原因が若年性一側聾の場合、TD が有意に長くなることが示された。診断型による比較では唯一、TD に関して有意差を認め ($p=0.003$)、CDEHwV、CDEHwoV は IDEH に比べ TD が長いことが明らかとなった。

[総括]

本研究では、全国規模の 2 つの疫学調査を通して DEH の臨床疫学像を明らかとした。疫学調査 1 では、日本における DEH 患者数を 962 人と推定し、有病率を人口 10 万人あたり 0.8 と求め、DEH の希少性が示された。これは日本における DEH の患者数の推計と有病率の算出を目的とした初めての全国調査であり、特定の地域における DEH の患者数、有病率を報告した世界で初めての研究である。疫学調査 2 では、14 年に及ぶ多施設共同研究を通して、662 例の DEH 患者情報を蓄積し、その疫学的特徴を分析した。DEH の疫学的特徴として、IDEH がやや多く、CDEH の 7 割にめまいを伴うこと、女性がやや多い傾向であること、先行難聴の原因疾患は若年性一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴の順に多いこと、先行難聴の原因疾患が若年性一側聾の場合に TD が有意に長くなることが示された。そして診断型毎の疫学的特性を明らかとし、IDEH、CDEHwV、CDEHwoV の 3 つの診断型が疫学的にほぼ均質であることを示した。メニエール病と CDEH の独立性について懸念が指摘されているが、本研究が示した疫学的な均質性から、CDEH は IDEH と同一の病態からなるメニエール病とは区別される疾患であると考えられる。世界的に見てもこれほどの規模と正確性を持った調査はなく、貴重なデータであると思われる。

様式 8

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	伊東 伸祐
論文審査委員	職 名 (主査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授 (副査) 教 授	氏 名 足立 雄一 野口 誠 関根 道和 稲寺 秀邦	
指導（紹介）教員	教 授	將積 日出夫	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本文の場合は英訳を付記すること) Nationwide Epidemiological Survey of Delayed Endolymphatic Hydrops in Japan (遅発性内リンパ水腫に関する全国疫学調査)			(判定) 合格
<p>[背景と目的]</p> <p>遅発性内リンパ水腫 (DEH) は先行する高度感音難聴に続発する内リンパ水腫により、メニエール病様の繰り返すめまい発作や、対側耳の聴力変動をきたす内耳疾患である。先行難聴耳と内リンパ水腫の左右の局在の関係から同側型 (IDEH) と対側型 (CDEH) に分類され、CDEH はめまい発作を伴うタイプ (CDEHwV) と伴わないタイプ (CDEHwoV) に分けられる。日本では 2015 年に DEH は指定難病に選定されたが、CDEH は症状が類似するメニエール病との鑑別が困難であることが懸念されることから、対象に含まれていない。DEH は 1987 年にその疾患概念が提唱されたが、希少な疾患であることからその実態は未だ不明な点が多い。そこで伊東氏は本研究において、DEH に関する 2 つの全国疫学調査を通して、DEH の疫学的特性を明らかとすることを目的とした。</p> <p>[方法ならびに成績]</p> <p>(疫学調査 1) 日本における患者数を把握することを目的とした全国調査</p> <p>方法: 伊東氏は全国の耳鼻咽喉科を有する病院を病床数に応じて、大学病院、500 床以上、400-499 床、300-399 床、200-299 床、100-199 床、99 床以下の一般病院の 7 つのカテゴリーに分類し、それぞれ 100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%の抽出率とし、調査対象施設を無作為抽出した。2020 年から 2021 年にかけて調査対象施設に調査票を送付し、2019 年の一年間に受診した全 DEH 患者数について回答を依頼した。カテゴリーごとに報告患者数に抽出率と回収率の逆数を乗じ、それらを合計することで患者総数を推定した。有病率は総務省が公表する人口推計 (2019 年 10 月 1 日時点) をもとに算出した。</p>			

そのうち 241 例 (40.9%) が男性であった。日本における DEH 患者総数は 962 人 (95%信頼区間: 811-1114) と推定され、有病率は 0.8 (人口 10 万人対) と算出された。

(疫学調査 2) DEH の臨床疫学像を把握することを目的とした全国調査

方法: 1998 年、2001 年、2006 年～2017 年にかけて DEH に関する全国疫学調査が実施され、21 の国公立・私立大学病院から患者が登録された。伊東氏は日本めまい平衡医学会による診断基準 (1987 年) を使用し、DEH 患者を診断型によって IDEH、CDEHwV、CDEHwoV の 3 群に分類し、平均年齢、性別および患側の分布、先行難聴発症平均年齢、DEH 発症平均年齢、先行難聴から DEH 発症までの期間 (TD)、先行難聴の原因疾患の比較検討を行った。

成績: 662 例の患者情報が登録された。診断型は IDEH が CDEH に比べやや多く (55.4%)、CDEH の 7 割が CDEHwV であった。診断型による各指標の比較では、平均年齢、性別および患側の分布、先行難聴発症平均年齢、DEH 発症平均年齢について有意差を認めず、すべての診断型で女性がやや多い結果であった。先行難聴の原因疾患の分布においても診断型の間で有意差を認めず、すべての診断型で主要な原因疾患は、多い順に若年性一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴の 3 疾患であった。またすべての診断型に共通し、先行難聴の原因が若年性一側聾の場合、TD が有意に長くなることが示された。診断型による比較では唯一、TD に関して有意差を認め ($p=0.003$)、CDEHwV、CDEHwoV は IDEH に比べ TD が長いことが明らかとなった。

[総括]

伊東氏は、稀少疾患であるため全体像が十分把握されていなかった遅発性内リンパ水腫について、2つの全国調査を通してその臨床疫学像を明らかにした。一つは、全国の耳鼻咽喉科を有する病院を病床数に応じて7つのカテゴリーに分類して無作為抽出し、68.0%という高い回収率で得られたデータをもとに、2019年の時点で日本における患者総数は962人と推定され、有病率は人口10万対0.8人と算出された。また、21大学病院における1998～2017年までの計14年間の調査で得られた662症例の臨床データを用いて3つの病型の差異を解析した結果、同側型が対側型に比べやや多く (55.4%)、対側型の7割がめまい発作を伴うタイプであるが、診断型による年齢、性別、患側、発症年齢、先行難聴の発症年齢や原因疾患など臨床的指標に有意差はないことを明らかにした。

本研究は世界的にも未だ大規模な疫学研究がない中で本邦における遅発性内リンパ水腫の臨床疫学像を初めて明らかにした点に新規性があり、また3つの診断型の臨床像がほぼ均質であることを初めて明らかにした点で学術的重要性が高く、今後検査データを含めたより詳細な臨床疫学研究に繋がる点で臨床的発展性が期待できる。

以上より、本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。