

氏 名 ど ちゃむ あん
DO TRAM ANH

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 447 号

学位授与年月日 令和 6 年 3 月 22 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目
Middle ear pressure therapy with the EFET01 device: Study on the inner ear pressure changes in guinea pigs model and evaluation of effects for patients with intractable definite Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops over a two-year follow-up in Japan
(EFET01デバイスによる中耳圧療法:モルモットモデルの内耳圧変化に関する研究と日本の難治性メニエール病および遅発性内リンパ水腫患者におけるEFET01デバイスによる中耳圧療法の2年間の治療効果)

論文審査委員

(主査)	教授	川口 善治
(副査)	教授	中川 崇
(副査)	教授	貝沼 茂三郎
(副査)	教授	高岡 裕
(指導教員)	教授	森田 由香

論文要旨

学位論文題目

(和文)

EFET01 デバイスによる中耳圧療法:

モルモットモデルの内耳圧変化に関する研究と日本の難治性メニエール病および遅発性内リンパ水腫患者におけるEFET01 デバイスによる中耳圧療法の2年間の治療効果

(英文)

Middle ear pressure therapy with the EFET01 device:

Study on the inner ear pressure changes in guinea pigs model and evaluation of effects for patients with intractable definite Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops over a two-year follow-up in Japan

氏名 DO TRAM ANH

〔目的〕

Middle ear pressurization therapy (MEPT) is a minimally invasive treatment for intractable endolymphatic hydrops diseases such as Ménière's disease (MD) and delayed endolymphatic hydrops (DEH). In Japan, a novel middle ear pressure EFET01 device (Daiichi Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan) was approved as the only MEPT device in 2017. In recent years, the impact of this device on the remission of vertigo attacks and improvement of hearing has been investigated in patients with MD and DEH. This dissertation was designed to clarify the effectiveness of pressure transmission of the EFET01 pressure generator from the external ear canal to the inner ear using an animal model. Besides, the clinical efficacy of MEPT with that device in patients with MD and DEH in two years after treatment was evaluated.

〔方法並びに成績〕

In the first study, animal experiments were conducted to measure the hydrostatic fluid pressure in seven healthy guinea pigs. The bi-phasic pressure pulses from -5 to 12 cm H₂O of the EFET01 device were delivered to the external ear canal and transmitted to the middle ear and inner ear cavities with an intact tympanic membrane. A servo-controlled micropipette system recorded the hydrostatic pressure change in the inner ear perilymphatic compartment, and the results were analyzed by the data acquisition software.

The second retrospective study was performed on 32 patients with MD and 2 patients with DEH who underwent MEPT with the EFET01 device from December 2018 to April 2021. According to Japan Society for Equilibrium Research (JSER) guidelines, patients were investigated for the frequency of vertigo attacks and change in hearing levels during a period of 6 months before to 18-24 months after the start of treatment.

The animal model study has shown that the pressure transmission results were obtained in eight ears. The EFET01 device produces a bi-phasic positive/negative pressure pulse, which is instantly transferred into the inner ear through the intact tympanic membrane. The results indicated that the middle ear pressure slightly decreased to air pressure input, whereas a definite decrease in pressure change was obtained in the inner ear.

In the two-year follow-up clinical effective evaluation study, MEPT with EFET01 device significantly decreased the frequency of vertigo attacks and remained stable in hearing levels in both patients with MD and DEH after treatment. Notably, the study showed no side effects over a 24-month follow-up period.

[総括]

The bi-phasic pressure induced by the EFET01 device had the ability to transmit from the external ear canal to the inner ear without inserting a ventilation tube in the guinea pig. Also, the effectiveness of the MEPT with EFET01 device in controlling vertigo attacks in patients with MD and DEH was clarified in a two-year follow-up study. With the superiority of non-invasive and no side effects during and after treatment, the EFET01 device might be a worthwhile option for patients who resist medical treatment.

学位論文審査の要旨

【学位申請者氏名】 DO TRAM ANH

【学位論文題目】

(和文) EFET01デバイスによる中耳圧療法：モルモットモデルの内耳圧変化に関する研究と日本のメニエール病および遅発性内リンパ水腫患者におけるEFET01デバイスによる中耳圧療法の2年間の治療効果

(英文) Middle ear pressure therapy with the EFET01 device: Study on the inner ear pressure changes in guinea pigs model and evaluation of effects for patients with intractable definite Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops over a two-year follow-up in Japan

【学位論文審査委員】

	職名	氏名
(主査)	教授	川口 善治
(副査)	教授	中川 崇
(副査)	教授	貝沼 茂三郎
(副査)	教授	高岡 裕



【指導・紹介教員】 教授 森田 由香

【判定】 合格

【審査の要旨 (2 ページ以内)】

[目的]

メニエール病および遅発性内リンパ水腫患者の治療においては、中耳圧療法が低小侵襲治療として行われている。2017年当時日本では、中耳圧療法を行うデバイスとして鼓膜換気チューブ挿入を必要とする Meniet (Medtronic, Inc., Jacksonville, FL, USA) が使用されていたのみであった。富山大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座では新たに EFET01 という鼓膜換気チューブ留置を必要とせず侵襲のない中耳圧デバイスを開発した。近年、この EFET01 デバイスを用いた治療によってメニエール病および遅発性内リンパ水腫患者のめまいと聴力の改善が報告されるようになった。そのメカニズムおよび長期の臨床的效果を探るため、ANH 氏は本研究において 1) 動物モデルを使用して、外部の外耳道から内耳における圧力伝搬を EFET01 によって測定すること、2) EFET01 を用いて治療したメニエール病および遅発性内リンパ水腫患者の 2 年間の成績を探ること、の 2 つの検討を行った。

[方法並びに成績]

1) モデル動物を用いた検討: ANH 氏は、7匹のモルモットを用いて、EFET01 デバイスにより外部の外耳道から内耳における圧力伝搬を測定した。その結果、EFET01 デバイスによるサーボ制御マイクロピペット・システムは、内耳外リンパ・コンパートメントの静水圧変化を記録す

ることが可能であった。結果をデータ収集ソフトウェアで分析したところ、正常な鼓膜を通して $-5\sim 12$ cmH₂Oの双極性の圧伝搬が認められた。この結果は、中耳圧が入力される気圧によってわずかに減少する一方、圧力変化の確かな減少が内耳で得られることを示すものであった。

2) 患者の治療成績：ANH氏は富山大学附属病院耳鼻咽喉科において、2018年12月から2021年4月の間に、32人のメニエール病患者と2名の遅発性内リンパ水腫患者に対してEFET01を用いた中耳圧療法を施行した。ANH氏は、これらの症例をJapan Society for Equilibrium Research (JSER)のガイドラインに従って、治療施行前6か月および施行後18-24ヶ月時点での、めまい発作の頻度と聴力について検討した。その結果、2年間のフォローアップによってEFET01を用いた中耳圧療法は患者のめまい発作の頻度を明らかに減少させた。一方、聴力については変化はなかった。ANH氏が行ったこの研究では、フォローアップ期間中に治療による副作用は認められなかった。

[総括]

DO TRAM ANH氏は、富山大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座で開発されたEFET01デバイスによるメニエール病および遅発性内リンパ水腫患者への治療を科学的に検証した。ANH氏は、モデル動物を用いた検討ではモルモットを用い、EFET01が外耳から中耳への圧伝搬をもたらすことをマイクロピペット・システムで初めて明らかにした。またEFET01による2年間の治療効果を32人のメニエール病患者と2名の遅発性内リンパ水腫患者に確認した。これらの事実はEFET01デバイスの有効性を基礎実験、臨床的検討の両面から示したものであり、新規性があり、学術的重要性も高く、かつメニエール病患者および遅発性内リンパ水腫患者における臨床的発展性も期待できる。

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。