

D. 考察

広義の外リンパ瘻に分類される上半規管裂隙症候群は、特発性外リンパ瘻や外傷性外リンパ瘻と同じく頭位や外気圧の変化でめまいが生じるなど臨床症状の類似点が多いが、治療法は大きく異なる。したがって神経耳科学的検査で正確に診断する必要があるが、特発性外リンパ瘻の診断は必ずしも容易でないことが多い。上半規管裂隙症候群は高分解能CTにより上半規管の裂隙を証明することで診断可能であるので、鑑別疾患として重要である。中耳洗浄液中のCTP蛋白陰性の外リンパ瘻疑い例においては、本症を念頭においた骨迷路の高分解能CT検査が必要と考える。

本例における25dBの気骨導差は、上半規管裂隙による「third window theory」とともに、中頭蓋窩硬膜とツチ骨頭との癒着所見が関わっていることが外科的に証明された。本症における難聴のメカニズムの一つとして銘記する必要がある。

E. 結論

特発性外リンパ瘻や外傷性外リンパ瘻と臨床症状の類似点が多い上半規管裂隙症候群症例に手術的治療を行い、手術前後で臨床症状や検査所見を検証した。上半規管裂隙症候群では中耳にCTP蛋白は漏出してないと考えられるため、中耳洗浄液中のCTP蛋白の証明は除外診断としての意義があろう。上半規管裂隙症候群と特発性外リンパ瘻や外傷性外リンパ瘻との鑑別にはマルチスライスCTの多断面再構成画像が極めて重要

な役割を演じる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・福留真二, 東野哲也: 前庭・蝸牛症状を呈したアブミ骨ならびに代用アブミ骨前庭陥入例の画像所見と治療経験. *Equilibrium Res* 69(4): 218-224
2010年

2. 学会発表

- ・清水謙祐, 鳥原康治, 東野哲也, 中山明峰, 五島史行, 福留真二: 心因性めまい(精神疾患合併例)の検討—第2報—. 第69回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2010年11月18-19日
- ・佐藤伸矢, 福留真二, 清水謙祐, 東野哲也: 上鼓室天蓋骨欠損を合併した上半規管裂隙症候群例. 第69回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2010年11月18-19日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

外リンパ瘻に関する研究

研究協力者 岸本逸平 神戸市立医療センター中央市民病院 耳鼻咽喉科

研究分担者 内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長・耳鼻咽喉科部長

研究要旨

当科で平成16年4月から平成22年12年までの間に、外リンパ瘻が疑われて試験的鼓室開放術・瘻孔閉鎖術を施行し、最終的に外リンパ瘻と診断した18名19耳を対象として、臨床経過、検査所見、予後を検討し、外リンパ瘻の臨床像、外科的治療の効果、CTP検査結果を評価した。臨床所見では従来の報告と同様の傾向が確認された。外科的治療（内耳窓閉鎖術）はめまいの改善には有効であった。手術による聴力改善の頻度は低いが、聴力改善は発症から手術までの期間が相対的に短い例が多くみられた。今回CTP検査を行った8症例は、全例CTP陰性であった。本検査を日常臨床で活用可能なものにするためには、より検査感度を高めるとともに、有効な検体採取法を決定して標準化する必要がある。

A. 研究目的

外リンパ瘻は臨床症状のみでは診断が困難な場合があり、また治療による聴力改善も得られにくい疾患である。本研究では当科で経験した症例の臨床経過、検査所見、予後を検討し、外リンパ瘻の臨床像、外科的治療の効果、CTP検査結果を評価した。

性12耳、女性7耳、年齢12歳～76歳(平均48.8歳)であった。

当研究では、患者の診療記録から医学的なデータ収集のみを行った。本報告によって患者個人名が特定される可能性や患者が不利益を被る危険は極めて低く、倫理面での問題はないと判断した。

B. 研究方法

神戸市立医療センター中央市民病院の耳鼻咽喉科において、平成16年4月から平成22年12年までの間に、外リンパ瘻が疑われて試験的鼓室開放術・瘻孔閉鎖術を施行し、最終的に外リンパ瘻と診断した18名19耳を対象として、診療記録をもとに臨床所見の特徴、手術前後の聴力やめまい症状の変化、CTP検査結果を評価した。対象の内訳は、男

C. 研究結果

【臨床所見の特徴】

自覚症状の種類とその頻度は、めまい15耳(79%)、難聴14耳(74%)、耳鳴6耳(32%)、耳閉塞感1耳(5%)であった(図1)。症状を蝸牛症状、前庭症状の二つに大別すると、蝸牛症状のみが4耳(21%)、前庭症状のみが4耳(21%)、蝸牛・前庭症状ともにある例が11耳(58%)であった(図2)。また、外

リンパ瘻に特徴的な症状の頻度は、発症時のポップ音が1耳(5%)、水流様耳鳴が3耳(17%)、瘻孔症状が6耳(31%)であった。また前庭機能については、15耳のうち8耳(53%)に眼振を認め、全てにめまい症状を認めた。

発症の契機・原因では、耳かきや耳内処置中の物理的な力による直達外力が7耳(37%)、中耳圧変化・圧外傷・脳脊髄圧の変化などの介達外力が6耳(32%)、特に誘因のない原因不明が3耳(16%)、突発難聴後の経過中、偶発的発覚、外リンパ瘻に対する前回の術後経過中がそれぞれ1耳(各5%)であった(図3)。

【手術前後の聴力・めまい症状の推移】

18耳の平均気導聴力レベル(3分法)は術前78.1 dB、術後66.0 dBで、全体としては手術前後で聴力に有意の差を認めなかった(χ^2 乗検定 $P=0.0735$)。これに対して、めまいのあった15耳中、手術後によってめまいが改善したものは12耳(80%)であり、眼振のあった8耳中5耳(62.5%)で術後に眼振が消失した。残る3耳中1耳で眼振が持続し、2耳では術後の眼振の有無が確認できなかった。

聴力改善のあった症例(閾値が10dB以上低下したものは18耳中5耳(28%)であり、それらの平均気導聴力レベルは術前75.0dB、術後25.7dBで、改善幅は49.3dBであった。聴力改善群(5耳)と聴力非改善群(13耳)について、めまい、ポップ音、水流様耳鳴、

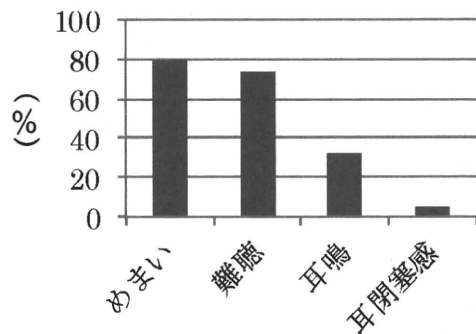


図1: 自覚症状

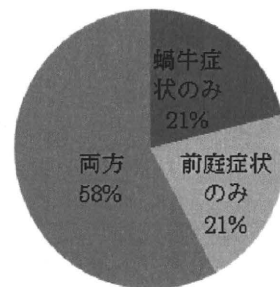


図2: 蝸牛・前庭症状の比率

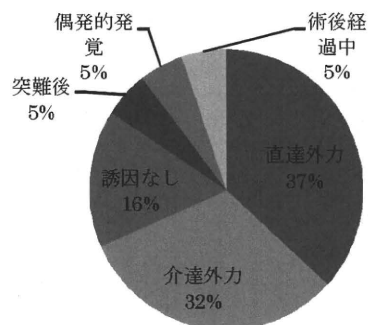


図3: 外リンパ瘻の原因

眼振、瘻孔症状の5項目を比較したが、いずれも両者に有意の差を認めなかった(表1)。発症から手術までの期間は改善群が平均9日、非改善群が212.5日で、改善群の術前期間が短い。

表1 聴力改善群と非改善群における臨床症状の頻度比較（記載のない例は除いて集計）

	めまい	ポップ音	水流様耳鳴	眼振	瘻孔症状
改善群（5耳）	40%	0%	20%	40%	50%
非改善群（13耳）	69%	8%	15%	55%	50%

【CTP検査結果】

CTP検査を施行したのは19耳中8耳であり、全例術中に鼓室を0.3mlの生理食塩水で洗浄し、その洗浄液を採取した。結果は8耳全て陰性であった。

D. 考察

【臨床所見の特徴】

外リンパ瘻の主症状は難聴、耳鳴、めまいであるが、今回の検討症例では各々の症状が単独で生じる場合より、両者が合併する場合の方が多くみられ、蝸牛と前庭両者に影響する病態が多かったことを示している。外リンパ瘻に特徴的とされるポップ音、水流様耳鳴、瘻孔症状の頻度はそれほど高くなく、特にポップ音はわずか5%の発現率であり、外リンパ瘻を示唆する症状ではあるが、この症状がないことで外リンパ瘻を除外することはできない。発症の契機・原因では直達外力によるものが最も頻度が高く、従来の報告¹⁾に一致する。

【手術前後の聴力・めまい症状の変化・手術時期】

外リンパ瘻に対する瘻孔閉鎖術でめまいが改善する割合は60~80%、難聴が改善する割合は25%程度とされるが²⁾、今回の結果も同様の傾向であり、本手術では相対的

に前庭症状より聴力改善の方が困難である。しかし聴力改善群と聴力非改善群と比較すると、発症から手術までの期間は、改善群（中央値9日間）が非改善群（中央値90日間）で、改善群で短い傾向が見られた。

【CTP検査結果】

現在、外リンパ瘻の確定診断には、試験的鼓室開放術もしくは内視鏡による外リンパ漏出の目視確認が一般的である³⁾。しかし実際には中耳の詳細な観察を行っても漏出の確認は容易ではない。その理由としては、内耳窓を露出する操作自体が組織液漏出を促すこと、陥凹した内耳窓窩には術中周囲から自然と液体が流れ込むこと、などがあげられ³⁾、この判断には術者の主観が入り込む余地があり、より客観的な指標が求められてきたところである⁴⁾。これまでいくつかの生化学的診断マーカーが報告されてきたが⁴⁾、そのうちのCTP (cochlin-tomoprotein) は外リンパ液に特異的に存在する蛋白であり、外リンパ瘻診断に用いる生化学的マーカーとして注目されている。

しかし今回、臨床的に外リンパ瘻と考えられCTP検査を行った8症例では、全例CTP陰性であった。一般的にCTP検査で陰性が出た場合は、①採取した時点では瘻孔の自然閉鎖が起こっていた、②外リンパ液が間欠的に

漏出するタイプの外リンパ瘻であった、③漏出した外リンパ液が微量であり検出可能な濃度の下限を下回っていた、④そもそも外リンパ瘻ではなく漏出はなかった、などの可能性があげられる⁴⁾。今後、本検査を日常臨床で活用可能なものにするためには、より検査感度を高める技術的工夫とともに、多数例の集計と検討に基づいてもっとも有効な検体採取法を決定して標準化する必要があるであろう。

E. 結論

今回検討した症例の臨床所見では従来の報告と同様の傾向が確認された。外科的治療（内耳窓閉鎖術）はめまいの改善には有効であった。手術による聴力改善の頻度は低いが、聴力改善は発症から手術までの期間が相対的に短い例で多くみられた。今回、臨床的に外リンパ瘻と考えられCTP検査を行った8症例では、全例CTP陰性であった。本検査を日常臨床で活用可能なものにするためには、より検査感度を高めるとともに、有効な検体採取法を決定して標準化する必要がある。

参考文献；

- 1) 江島正義, 久保和彦, 中川尚志, 他: 外リンパ瘻症例の臨床的検討. 耳鼻54: 146-150, 2008.
- 2) Ostrowski VB, Bojrab DI. Otolith dysfunction and semicircular canal dysfunction. In: Neurotology. (Eds. Jackler RK and Brackmann DE) Elsevier/Mosby. Philadelphia, 2005. pp. 241-255.
- 3) 池園哲郎: 診断におけるコクリンの意義と検査精度・診断精度. ENTONI 94:51-56, 2008.
- 4) 池園哲郎: 専門講座 外リンパ瘻. 日耳鼻111: 676-679, 2008.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

新規診断マーカーCTPを用いた 難治性内耳疾患の多施設検討

研究分担者 萩森 伸一

大阪医科大学感覚器機能形態医学講座耳鼻咽喉科学教室 准教授

研究要旨

「大阪医大におけるCTPを用いた内耳疾患診断の臨床応用」

近年、中耳内の内耳特異的蛋白(CTP)の検出が、外リンパ瘻の診断に用いられるようになった。その結果、従来突発性難聴と診断された症例中に、外リンパ瘻が少なからず含まれることが明らかになってきた。当科では倫理委員会の承認を得たうえで、突発性難聴や外リンパ瘻を疑う患者の中耳洗浄液を採取し、日本医大に洗浄液中CTPの測定を依頼している。その結果、11例中3例にCTPが検出された。内耳障害の病態診断に対するCTP検出の有用性を確認するとともに、いわゆる狭義の特発性外リンパ瘻が既知の頻度より高い可能性が示唆された。

A. 研究目的

急性感音難聴には、突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻などがある。その治療は疾患毎に大きく異なり、突発性難聴にはステロイド投与、メニエール病には利尿剤や内リンパ嚢開放術、外リンパ瘻では瘻孔閉鎖術を行うが、この三疾患の鑑別に難渋することは決して少なくない。近年、日本医科大学の池園らのグループによって内耳関連蛋白 (cochlin-tomoprotein、以下CTP) の検出、測定が可能になり、特に外リンパ瘻例の診断精度の向上が期待される。そこで我々は、急性感音難聴患者の中で外リンパ瘻が占める割合を明らかにすることを目的に、本研究を開始した。本研究によって外リンパ瘻を発症早期に診断・治療するこ

とが可能になれば、今まで難治であった急性感音難聴から、より多くの患者の救済が期待される。

B. 研究方法

大阪医科大学倫理委員会の承認を得た上で研究を開始した(「内耳関連蛋白解析の臨床応用—外リンパ瘻診断」)。

I. 研究の対象

本研究の対象被験者は以下のものとした。

- ・年齢：20～80歳、性別は問わない。
- ・急性感音難聴で受診した患者で、問診・理学所見・諸検査から外リンパ瘻も疑うもの。

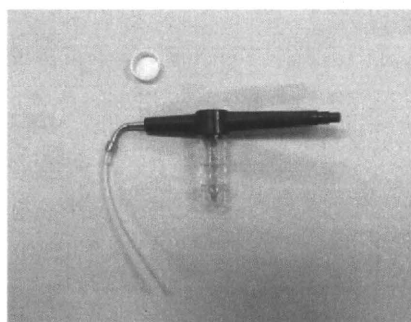
II. サンプル採取・保存・分析

研究に先立ち、概要について患者に口頭および文章で説明し、同意書による同意を得た。サンプル（中耳腔洗浄液）採取は外来にて行った。顕微鏡下に鼓膜麻酔後、鼓膜切開刀を用いて鼓膜に1mm大の切開孔を作製、シリンジとカテラン針を用いて0.3cc生理食塩水を中耳腔へ注入後吸引し、その後サンプルをマイクロチューブ内へ吸引回収した。この回収にはメドトロニック社製のジャンティムタップ®を用いた（図1）。サンプルを直ちに冷蔵・10分間静置し、遠心分離器6,000rpmで15秒間遠心後、上清を-80℃で凍結・保存した。凍結保存したサンプルを日本医科大学耳鼻咽喉科学教室へ郵送し、ウェスタンブロット法によってCTPの有無を測定した。研究のフローチャートを別に示す（図2）。

III. 研究における倫理的配慮について

本研究に関する被験者のプライバシーは、氏名を匿名化、番号化するなど厳重に保護する。また本研究の結果は、学会や学術雑誌にて公表する際、個人名を含めあらゆる個人情報厳重に守られる。また研究に同意しない場合でもその後の治療などに不利益を受けることはなく、一度同意した後でも、いかなる場合においても同意を撤回できる。またその場合においてもその後の治療などに不利益を受けることはないことなど、文書および口頭にて被験者本人に説明した。また、対象被験者に申請研究の目的、

方法、予測できる危険性（疼痛や出血、めまい、鼓膜穿孔など）、緊急時の対処法についても口頭および文書にて説明し、同意書に本人に署名していただいた。被験者本人から研究計画書の開示、研究結果の公開の求めがあった場合には、速やかにこれを開示、公開する予定である。



ジャンティムタップ®(メドトロニック社製)を使用

図1. 洗浄液回収

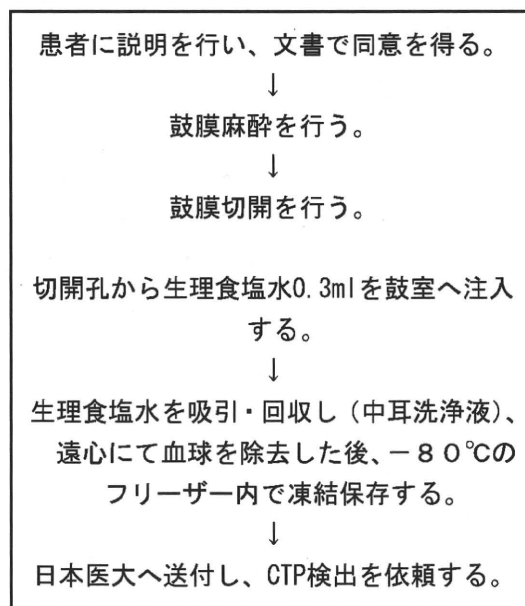


図2. 研究の流れ

平成22年5月に左難聴を自覚、近医にて53dBの難聴を指摘された。6月に突然回転性めまいを自覚し、当院に救急搬送された。耳鳴はめまい発作当初のみ自覚。流水様耳鳴やポップ音はなし。

図3. 急性感音難聴例(1)

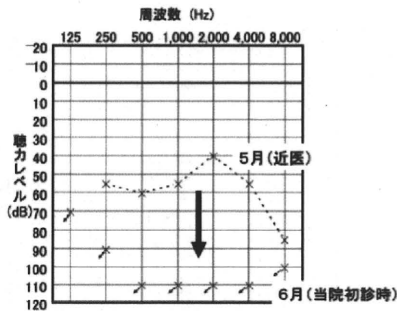


図4. 急性感音難聴例(1)
オーディオグラム

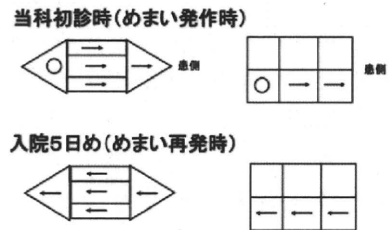


図5. 急性感音難聴例(1)
眼振所見

C. 研究結果

急性感音難聴患者11名より中耳洗浄液を採取し分析した結果、CTPは3名であった。その内訳は、めまいを伴う急性感音難聴2例、外傷性鼓膜穿孔1例である。前者はいわゆる狭義の特発性外リンパ瘻である。以下にそれぞれの経過、検査所見を示す(図3~10)。

D. 考察

中耳洗浄液からCTPが検出されたのは11例中3例(27%)と、他施設の報告に比べ高率であった。これはジャンティムタップ®を使用して吸引したことで、洗浄液を十分に回収できたことが理由として考えられる。急性感音難聴のなかで、特にめまいを伴う症例に関しては、特発性外リンパ瘻が一般的に考えられている以上に高率に含まれる可能性が示唆された。また洗浄液を複数回採取した外傷例では、採取時期によってCTPが検出される時と検出されない時があることが判明した。これは外リンパ液の

漏出が間歇的である、もしくは外リンパ瘻そのものが自然治癒した可能性が考えられる。したがって初回検査でCTPが検出されなくてもその後の経過で外リンパ瘻を疑う例には、複数回検査を行うか、外リンパの漏出を促す操作(頭位を下げる、怒責するなど)を行うなど、洗浄液採取上の更なる工夫が必要と考えられる。

E. 結論

- 急性感音難聴患者における外リンパ瘻診断に、中耳洗浄液中のCTP検出の有用性が確認された。
- 急性感音難聴患者中に特発性外リンパ瘻が既知以上に多く含まれる可能性が示唆された。
- ジャンティムタップ®は中耳洗浄液回収に極めて有用であった。
- 検査時期によってはCTPが検出されない場合があることが判明した。
- 中耳洗浄液の回収方法については、更なる改良の必要がある。

平成13年に右突発性難聴の既往があり。平成22年2月に右難聴が増悪、近医で加療するも回復せず、耳鳴、耳閉感および回轉性めまいを反復している。流水様耳鳴やポップ音はないが、プシュッという耳鳴がときどきある。

図6. 急性感音難聴例(2)

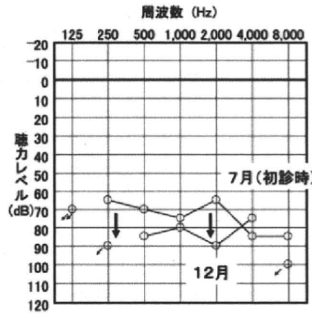
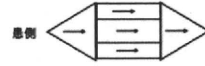


図7. 急性感音難聴例(2)
オージオグラム

当科診察時は常時麻痺性眼振



外耳道加圧で眼振は誘発されな
いが、動揺あり

図8. 急性感音難聴例(2)
眼振所見

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会・研究会発表

萩森伸一、池園哲郎：大阪医大におけるCTPを用いた内耳疾患診断の臨床応用。
厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
「新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討」平成22年度成果報告会。平成23年2月27日，東京。

平成22年5月に耳掃除中、受傷。キーンという耳鳴と難聴、めまいにて救急搬送された。左鼓膜後上象限に穿孔あり。入院中、パチンという音とともにめまいが増悪した。自発眼振は麻痺性であった。

図9. 外傷性鼓膜穿孔例



G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

左内耳窓閉鎖術施行
アブミ骨の垂脱臼がみられた
手術前洗浄液・・・CTP (+)
術中洗浄液・・・CTP (-)

図10. 外傷性鼓膜穿孔例

「新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討」

特発性外リンパ瘻の中耳洗浄液中における CTP検出に関する研究

分担研究者 松田 秀樹 横浜市立大学准教授

研究要旨

臨床経過から特発性外リンパ瘻を疑い、試験的鼓室開放術の際に正円窓から外リンパ液の漏出を認めたため、厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班が定めた外リンパ瘻の診断基準に照らして、外リンパ瘻確実例と診断した2症例を経験した。2症例とも内耳窓閉鎖術を施行し術後に臨床症状が軽快したが、手術中に採取した中耳洗浄液中のCTPは陰性であった。

A. 研究目的

外リンパ瘻には特発性外リンパ瘻、外傷性外リンパ瘻、原因の明らかな外リンパ瘻がある。その中で特発性外リンパ瘻に関して、厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班が定めた外リンパ瘻の診断基準の妥当性を検証するとともに、新規診断マーカーCTPの術前における診断確定に対する有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

聴力の変動から真の特発性外リンパ瘻を疑った症例と、誘因が明らかな特発性外リンパ瘻の症例の詳細な病歴、試験的鼓室開放術の所見、内耳窓閉鎖術後の経過から臨床診断を検討した。また、手術中に採取した中耳洗浄液中のCTPをウェスタンプロット法によって測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、横浜市立大学附属病院の倫理委

員会の承認を得ており（承認番号B090903005）、患者に研究の目的、方法、危険性を十分に説明したうえで同意書を受け取った。

C. 研究結果

症例1. 69歳、男性。誘因なく左難聴が出現し、5日後にさらに聴力が増悪した(73.8dB)がめまいはなかった。左急性感音難聴と診断しステロイドの漸減療法を施行したが、低音部のみ軽度改善した(図1)。初発から37日目にめまいを自覚し、聴力は20dB低下した。左外耳道の加圧により左向きの眼振を認めた(図2、3)。経過から外リンパ瘻を疑い、左試験的鼓室開放術を施行して正円窓からの外リンパの漏出を認め、外リンパ瘻確実例と診断した。内耳窓閉鎖術を行いめまいと眼振は消失したが、聴力は改善しなかった。術中に採取した中耳洗浄液中のCTPは陰性であった(図4)。

<症例 1>

患者：69歳 男

主訴：左難聴

既往歴：前立腺肥大症で加療中。

現病歴1：10月1日特に誘因なく突然左難聴を自覚。めまい・耳鳴りはなかった。近医耳鼻咽喉科を受診し21.3dBの左感音難聴を認め、メチルプレドニゾロンを36mg/day処方された。

10月5日左難聴が増悪し(53.3dB)、当科を紹介された。

10月6日当科初診。左難聴はさらに低下(73.8dB)していたため、入院のうえ、デキサメサゾン8mg/dayから漸減療法を開始した。

10月17日左65.0dBで退院した。

発症から退院までめまいは認めなかった。

図 1.

<症例 1>

現病歴2：11月17日起床時にめまいを自覚し当科を受診。左難聴の増悪(65.0dB⇒83.3dB)を認めた。外リンパ瘻を疑い内耳窓閉鎖術を勧めたが同意を得られず、入院のうえ再度ステロイド療法を施行した。

現症：鼓膜所見正常。

頭位眼振なし。

左外耳道の加圧にて、左向き水平眼振あり。

グレセオールテスト陰性。

現病歴3：ステロイドの投与によって聴力の改善なくめまいも持続しており、患者の同意が得られたため、12月1日左内耳窓閉鎖術を施行した。

図 2.

症例2. 12歳、男児。5mの飛び込み台からプールに数回飛び込み、数時間後にめまいが出現した。翌朝起床時に左難聴とめまいを自覚した。左感音難聴(97.5dB)と左向き眼振を認めた(図5、6)。経過から外リンパ瘻を疑い、左試験的鼓室開放術を施行して

正円窓からの外リンパの漏出を認め、外リンパ瘻確実例と診断した。内耳窓閉鎖術を行い聴力は低音部が改善し、めまいと眼振は消失した。術中に採取した中耳洗浄液中のCTPは陰性であった(図7)。

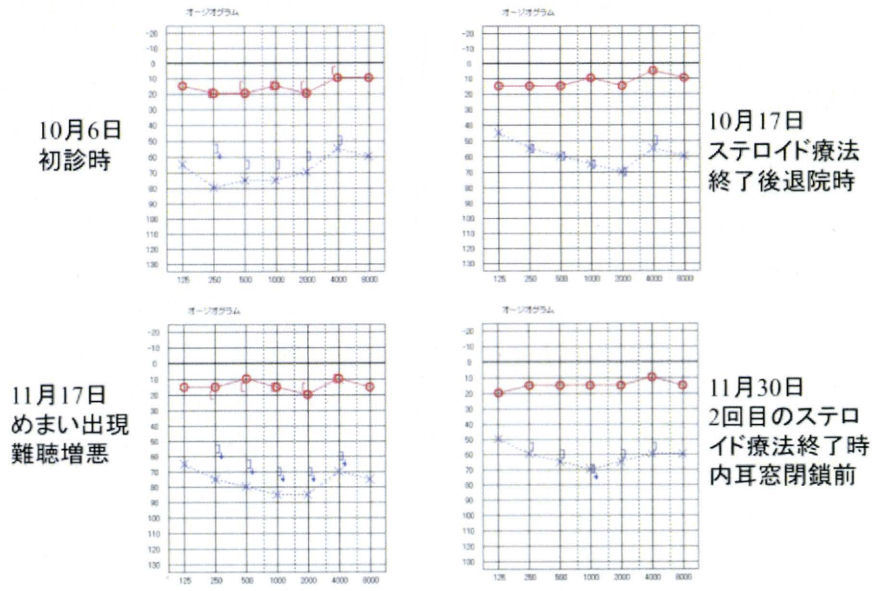
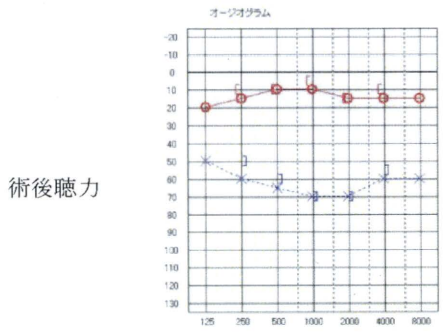


図 3.



術後 14 カ月経過しめまいなく、眼振認めず。
 中耳洗浄液中：CTP 陰性

図 4.

D. 考察

特発性外リンパ瘻には、圧外傷による特発性外リンパ瘻と、誘因が明らかでないいわゆる真の特発性外リンパ瘻がある。特に真の特発性外リンパ瘻の診断には苦慮することがしばしばある。臨床経過で、症例1で見

られたような変動する聴力特に進行性の難聴の場合、また難聴とめまいの出現時期が異なる場合は本症を念頭に入れる必要がある。今回経験した2症例の術後経過と過去の報告例から、特発性外リンパ瘻が疑われた際にはできるだけ早期に内耳窓閉鎖術を行うことが望ましい。そのためには、外リンパ瘻の診断に中耳洗浄液中のCTP測定を利用すること特にエライザ法による迅速検査への期待が高まる。今回の2症例の術中に採取した中耳洗浄液中のCTPは陰性であったが、術中検体には組織間液や血液の混入が否定できないため、今後は術前に鼓膜切開を行って中耳洗浄液を採取してCTPを測定することにより、CTP測定の精度を確認する必要性が示唆された(図8)。

＜症例 2＞

患者：12歳 男

主 訴：左難聴とめまい

既往歴：特になし。

現病歴1：6月24日午前中中学校の体育で5mの飛び込み台から数回プールに飛び込んだ。夕方帰宅時にめまいがあったが歩行可能であった。

6月25日起床時からめまいと左難聴を自覚し、近医耳鼻咽喉科を受診。97.5dBの左感音難聴と左向き水平性眼振を認めたため当科を紹介された。入院のうえデキサメサゾン8mg/dayから漸減療法を開始するとともに、内耳窓閉鎖術を予定した。

7月1日左低音部聴力の軽度改善(250Hzで80dB⇒70dB、500Hzで95dB⇒85dB)を認めたが、左内耳窓閉鎖術を施行した。

図 5.

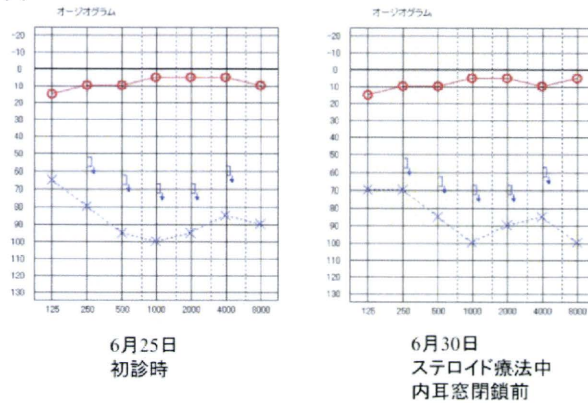
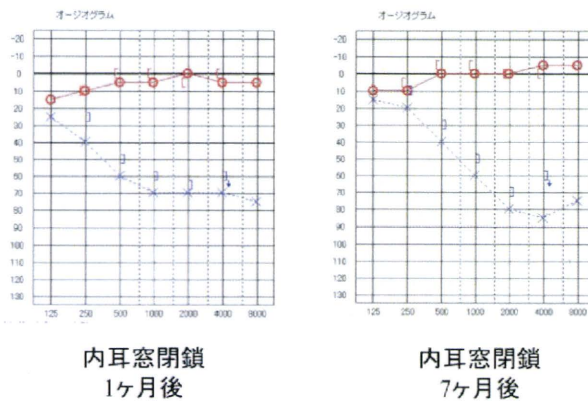


図 6.



術後7カ月経過しめまいなく、眼振認めず。

中耳洗浄液中：CTP 陰性

図 7.

<考察>

特発性外リンパ瘻

真の特発性(誘因なし)

圧外傷

explosive route(力仕事など)

implosive route(鼻かみ、潜水
など)

真の特発性外リンパ瘻の診断

聴力の変動(特に進行性)

難聴とめまいの出現時期の相違

内耳窓閉鎖術の時期

早期手術が望ましい

CTPへの期待

CTP陰性の理由は？

図 8.

E. 結論

急性感音難聴の症例には外リンパ瘻が含まれており、本症と診断されたなら早期の手術が必要である。したがって、術前に本症を診断する方法特に中耳洗浄液中のCTP迅速診断が今後の課題である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の 多施設検討に関する研究

研究協力者 山下 大介 神戸大学医学部耳鼻咽喉科助教

研究要旨

外リンパ瘻とは、外リンパが蝸牛窓、前庭窓、内耳骨折部、minor fissureなどから中耳へ漏出して、難聴、耳鳴、平衡障害などをきたす疾患である。内耳障害のなかでも、内耳窓閉鎖や瘻孔部位の修復など外科的治療が可能な特異的疾患である。しかしその診断にあたっては、外リンパ漏出の有無に対する客観的診断法がないのが現状であり、また聴力型や聴力経過も多様な臨床所見を呈するのが特徴である。そこで本研究では、外リンパ瘻の生化学的確定診断法の確立およびその病態解明が目的であり、またその結果に基づいて、外リンパ瘻の予防や治療についても検討したいと考えている。

A. 研究目的

本研究の目的は、動物を用いた基礎的研究からのアプローチにより、多彩な臨床所見を呈する外リンパ瘻の病態を明らかにすることである。また外リンパ瘻の生化学的診断マーカーであるCTPを質量分析の手技を用いて、その外リンパ発現の特異性を検討することにある。

B. 研究方法

モルモット（ハートレー系、オス、8週齢：250-300g）を用いる。

外リンパ瘻モデル動物作製として以下の3つを検討する。

1) 正円窓開窓、2) アブミ骨摘出による卵円開窓、3) 正円窓から4 μ lの外リンパ液吸引
機能的聴力の評価は、聴性脳幹反応 ABR (Auditory Brainstem Response)を用いる。

深麻酔下（midazolam, medetomidine, butorphanol ttrateの腹腔内投与）に、頭部皮膚に極細針電極を留置し、音響負荷により得られる脳波を加算し、聴力域値を測定する。測定時期は、モデル作製時およびその後各タイムポイント（1, 3, 5, 7日目）とする。その後外リンパを採取し、外リンパ液に含まれる内耳特異的蛋白であるCTPを質量分析で解析する。内耳形態評価としては、外リンパ液採取後に内耳蝸牛を摘出し、一側はsurface preparationにて有毛細胞評価、もう一側はcross sectionにて蝸牛の形態評価を施行する。

（倫理面への配慮）

本研究計画に基づき実施する動物実験は、神戸大学の動物実験倫理委員会の承認を得たものであり、諸規則に則り動物愛護の精神を持って行う。

C. 研究結果

モルモットにおけるモデル作製前（コントロール）の聴力測定を行った。各周波数別域値の平均 (n=5) は、4k:42.2dB, 8k:28.8dB, 16k:16.6dBであった。現在は上記研究方法にある3種のモデルを作製中である。次年度は各タイムポイントでの聴力測定、形態評価、また外リンパ液採取による質量分析での検討を行う予定である。

D. 考察

これまでの多数の研究報告から、モルモットにおいては蝸牛窓膜や鼓室階開放のみでは高度な蝸牛障害を来さないことが分かっている。一方 McCure & Lycettの報告によると、ネコでは蝸牛窓膜除去後に進行性のABR閾値の上昇を認めたとある。また東野らは、チンチラはモルモットに比べて、外リンパ瘻に伴う蝸牛の受傷性が高いと報告している。このように動物を用いた基礎研究では、その種差による蝸牛回転数や蝸牛孔の大きさが異なることを考慮する必要があると思われる。そこでこれまでの報告からモルモットでは、以下3点が聴力障害モデル作製には必要であると考えられる。

- 1) ライスネル膜の穿孔
Oshiro et al. (1989)
- 2) 外リンパ吸引 (4-8 μ L)
Funai et al. (1988)
- 3) 鼓室階への気泡の侵入
Kobayashi et al. (1990)

現在上記モデルを作製中であり、随時研究

方法に沿った検討を行う予定である。また質量分析を用いたメタボロミクス解析の利点としては、

- 1) 対象とする物質数が少ない
ヒトゲノム約22,000、プロテオーム約1,000,000とも言われるが、代謝物質は約2500と対象が少ないため、解析が容易である。(水溶性代謝物 約1000種類
脂溶性代謝物 約1500種類)
- 2) 表現形に近い
生体の持つホメオスタシス(恒常性)のため、ゲノム・プロテオームレベルでの変動が表現形にまで現れないこともある。しかし代謝物質は生命現象が実行されたときに産生されるもので、表現形に最も近い表現形での変化が観察しやすい。
- 3) 低分子である
個々の代謝物質はこれまでも生化学手法で幅広く取り扱われてきており、生理学的・病理学的意義に関する知識が蓄積している。それら代謝物質を微量のサンプルから、網羅的に一斉分析が可能である。
- 4) 動物種特異性が存在しない
種ごとに異なるゲノム情報や分析法を用意する必要はない。分析手法は共有できる。
- 5) 代謝の変化そのものが疾患の本質が挙げられる。現在外リンパを採取し、髄液と比較する予定である。

E. 結論

現在外リンパ瘻のモデル動物を作製中である。次年度は、上記研究計画に沿って検討を行う予定である。また質量分析によるCTPのメタボローム解析も preliminary studyが終了し、次年度から測定予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Cui Y, Sun G, Yamashita D, Kanzaki S, Matsunaga T, Fujii M, Kaga K, Ogawa K. Noise-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice. *European Arch. Oto.* 2011; (in press)
2. Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Shibata S, Yamashita D, Masuda M, Mihara M, Ohsugi Y, Ogawa K, Okano H. Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neuroscience Res.* 2010;66(4):345-352

2. 学会発表

1. Yamashita D, Watada Y, Kanzaki S, Hasegawa S, Nibu K, Ogawa K. Detection System for Transplanted Bone Marrow Stem Cells in Inner Ear by SPI0 ARO (第33回) H22. 2. 8
2. 山下大介、松永達雄、藤田岳、長谷川信吾、丹生健一 音響外傷性難聴に対するSA4503の内耳防御機能 日本耳鼻咽喉科学会総会(111回) H22. 5. 7
3. 山下大介、和多田有紀子、神崎晶、小川郁 内耳におけるOgg1ノックアウトマウスの機能解析 日本耳科学会 (20回) H22. 10. 7

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池園哲郎	外リンパ瘻	小川 郁	『よくわかる 『聴覚障害』 難聴と耳鳴の すべて』	永井書店		2010	148- 155
池園哲郎	外リンパ瘻の 診断と治療の EBMとは	武田憲昭	EBM 耳鼻咽喉 科・頭頸部腫 瘍の治療	中外医学 社		2010	160- 162

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T	CTP(Cochlin-tomoprot ein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy	Acta Oto-Laryng ologica.	130(8)	881-887	2010
Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T.	Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament.	Acta Oto-Laryngol ogica	130(8)	868-880	2010
Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T.	Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct.	Audiol Neurotol.	15(4)	247-253	2010
Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T.	The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula	Audiol Neurotol.	15(3)	168-174	2010

Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Sekine K, Shiiba K, Matsuda H, KUsama K, Kataoka R, Pawankar R, Baba S, Yagi T, Okubo K.	Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury	Acta Oto-Laryngologica	In press		
池園哲郎, 清千鶴子, 酒主敦子, 小泉康雄, 新藤晋, 八木聰明	めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較	Equilibrium Research	69(1)	16-26	2010
新藤晋, 池園哲郎	鼻咽喉・頭頸部画像アトラス 耳・側頭骨 外リンパ瘻	JOHNS	26	330-331	2010
Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M	Subjective visual vertical in patients with ear surgery.	Acta Oto-laryngologica	130	576-582	2010
Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu A, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Motohashi R	Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal pathology.	Acta Oto-Laryngologica	130	652-658	2010
Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S	Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity.	Acta Oto-Laryngologica	130	1092-1096	2010
品田恵梨子, 鈴木 衛, 河口幸江, 西山信宏, 萩原 晃, 小川恭生, 河野 淳	半規管瘻孔症例の臨床的検討.	耳鼻と臨床	56	1-7	2010