や突発性難聴に準じてビタミンB12、循環改善薬とステロイドの投与を行っている。ステロイドの投与にあたっては全身状態を十分に把握し、副作用の発現防止に努める。また排便時の怒責で病状が悪化する可能性があるので、便秘がある場合にはその治療も併せて行うようにしている。

（処方例）

1) メチコバール錠500μｇ　３錠
　アデホスコーワ顆粒10%　3.0ｇ(製剤量)
　朝・昼・夕食後　10日間

2) 水溶性プレドニン
　100ｍｇ　１日１回点滴静注
　10日間で漸減して終了する

保存的治療で改善が見られない場合には鼓室試験開放術を行って瘻孔の有無を確認し、外リンパの漏出が見られた部分の粘膜を除去して骨膜や軟骨膜を留置、充填し、フィブリン糊で接着固定する。術中、即座に漏出が見られない場合でも頭部を低くすると漏出が確認できる例がある。最終的に漏出が確認できなくても、臨床的に本症の可能性が高ければ予防的に好発部位の正円窓、卵円窓周辺に同じ処置を行う。術後は、保存的対処法と同じく頭部を高くして安静臥床させる。本手術でめまいの多くは軽快する。難聴の改善は難しい場合が多いが、稀に手術治療後、数週間の経過で聴力が改善する例も経験されるので、手術治療の選択肢は常に念頭に置くべきである。

E．患者への説明

・安静によって瘻孔の自然閉鎖を期待するのが第１の治療法であることを説明する

・怒責（重いものを持ち上げる、排便で力む、咳やくしゃみ）や鼻かみ、急な頭部運動など日常の何気ない動作が病状を悪化させうるので、これらを極力避けるように指導する

・手術治療は、めまいには有効性が高いが難聴の改善は困難な場合が多いことを説明する

F．研究発表

1. 論文発表

・ 内藤　泰:外リンパ瘻.今日の治療指針、1277-1278頁,医学書院、東京、2011

G．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

なし

H．健康危険情報について

なし

特発性外リンパ瘻を疑い手術を行った症例の聴力改善についての検討

研究分担者　　萩森　伸一　　大阪医科大学准教授

研究要旨

特発性外リンパ瘻を疑い内耳窓閉鎖術を施行した患者21名について、術後聴力改善が得られた6例と得られなかった15例の2群に分け、聴力改善と関連した臨床所見を検討した。検討項目は性別、年齢、誘因、流水音様耳鳴、遷延するめまい、頭位眼振、方向交代性眼振、瘻孔症状、手術前聴力悪化、患側難聴の既往の有無、手術前聴力レベル、発症から手術までの期間の12項目である。その結果、年齢および発症から手術まで期間の2項目が術後聴力改善と間に関連をみとめた。これを基に以下の計算式を求めた。

$$Z = -0.07171 \times (\text{年齢}) - 0.00574 \times (\text{手術までの日数}) + 3.546147$$

$Z \geqq 0$ならば改善群に判別、$Z < 0$ならば不変群に判別

以上の判別式を用いることで、術前において術後聴力改善が予測できる可能性を述べた。

A．研究目的

急性感音難聴を生ずる疾患として、突発性難聴、メニエール病、(特発性) 外リンパ瘻、音響外傷、聴神経腫瘍などが挙げられる。このうち、突発性難聴、メニエール病および特発性外リンパ瘻は発症形式や画像所見で特徴的なものがなく、鑑別がに難渋することが珍しくない。

特発性外リンパ瘻に対する治療は、まず安静およびステロイドを中心とする点滴治療を試み、難聴やめまいのコントロール不良例については鼓室試験開放、内耳窓閉鎖術を行うことが一般的である。内耳窓閉鎖術は筋膜・皮下結合織あるいは難骨膜などを用いて前庭窓・蝸牛窓周囲をシーリングする術式であり、めまいのコントロールとしては有用である一方、聴力に対する効果が限定的であるとされる。しかし、臨床の場においては術後に著明な聴力改善を認める症例をしばしば経験する（図１）。そこで今回、筆者は外リンパ瘻を疑い手術を行った自験例の術前術後聴力を比較し、聴力改善が得られた症例の臨床上の特徴について検討した。

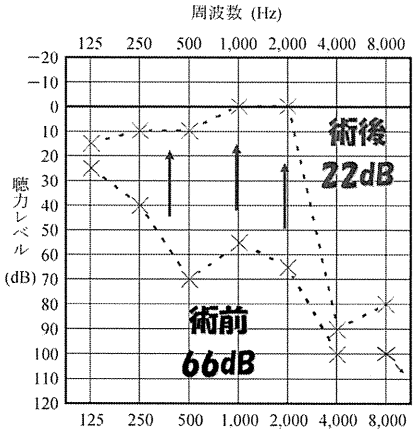


図１　25 歳女性。発症 11 日めに手術を行い著明な聴力改善が得られた。

B．研究方法

対象は大阪医科大学耳鼻咽喉科にて特発性外リンパ瘻を疑い、内耳窓閉鎖術を施行した21名21耳である。性別は男性9名、女性12名、平均年齢は19歳～78歳で平均48.9歳である。術中に確認した外リンパ液漏出部位は、卵円窓12例、正円窓2例、卵円窓＋正円窓3例、不明4例であった。

聴力評価は5分法（250～4,000Hz）にて行い、術後聴力の算術平均が術前に比べ30dB以上改善したもの、または聴力レベルが30dBnHL以内になったものを”改善”、それ以外を”不変”とした。その結果21例中6例が改善、15例が不変であった。

検討項目は、性別、誘因、流水音様耳鳴、遷延するめまい、頭位眼振、方向交代性眼振、瘻孔症状、手術前聴力悪化、患側難聴の既往の有無についてFisher直接確率法を用いて、また年齢、手術前聴力レベル、発症から手術までの期間についてはStudent's t-testまたはMann-Whitney's U testを用いて行った。

（倫理面への配慮）

手術に際しては十分な説明を行い、患者の承諾を得た。データ解析においては患者のプライバシーに配慮し、匿名化を行った。

C．研究結果

・性別

男性9例中聴力改善2例、不変7例、女性12例中改善4例、不変8例であり、性別による差はみられなかった（P=0.48）。

・年齢

聴力改善群6例の平均年齢は36.5歳（26～62歳）、不変群15例の平均年齢は53.8歳（19～78歳）であり、聴力改善群は不変群と比較して有意に低年齢であった（P=0.04）。

・誘因

嗅鼻や怒責、重量物運搬などの誘因があった7例中聴力改善1例、不変6例、誘因がなかった14例中改善5例、不変9例であった。誘因の有無による差はみられなかった（P=0.31）

・流水音様耳鳴

流水音を訴えた2例中聴力改善は0例、不変2例、流水音を訴えなかった19例では改善6例、不変13例であった。流水音の有無による差はみられなかった（P=0.50）。

・遷延するめまい

手術前に遷延するめまいを訴えた19例中、聴力改善は6例、不変13例、めまいがなかった2例では改善0例、不変2例であった。遷延するめまいによる差はみられなかった（P=0.50）。

・頭位眼振

頭位眼振検査は18例に対して施行されていた。頭位眼振を認めた11例中、聴力改善は5例、不変6例、頭位眼振を認めなかった7例中改善は1例、不変6例であった。頭位眼振の有無による差はみられなかっ

た（P=0.20）。

・方向交代性眼振

頭位眼振がみられた11例中、その眼振が方向交代性であった4例中聴力改善は2例、不変2例、方向交代性眼振がみられなかった7例中改善は3例、不変は4例であった。方向交代性眼振の有無による差はみられなかった（P=0.65）。

・瘻孔症状

瘻孔症状の検査は18例で施行されていた。瘻孔症状がみられた4例中聴力改善は2例、不変は2例、瘻孔症状がみられなかった14例中改善4例、不変10例であった。瘻孔症状の有無による差はみられなかった（P=0.41）。

・手術前聴力増悪

初診以降手術までに聴力増悪がみられた13例中聴力改善は4例、不変9例、聴力増悪がみられなかった8例中改善は2例、不変6例であった。手術前聴力増悪の有無による差はみられなかった（P=0.59）。

・患側難聴の既往

発症前に患側難聴の既往があった3例中聴力改善は0例、不変3例、既往がなかった18例中改善6例、不変12例であった。患側難聴既往の有無による差はみられなかった（P=0.34）。

・術前聴力レベル

手術直前の聴力レベルは聴力改善群で平均75.0dB（30～105dB）、不変群で79.2dB（31～115dB）であった。術前聴力レベルと聴力改善の間には関連はみられなかった（P=0.74）。

・発症から手術前までの期間

聴力改善群では中央値12.5日（11～17日）、不変群では中央値20.0日（9～485日）であった。聴力改善群は不変群に比べ、有意に手術までの期間が短かった（P=0.04）。

D．考察

今回の検討では年齢および発症から手術までの期間が聴力改善と関連するという結果であった。この結果を基に、多変量解析の中の判別分析を行った。

$$Z = -0.07171 \times (\text{年齢}) - 0.00574 \times (\text{手術までの日数}) + 3.546147$$

$Z \geqq 0$ならば改善群に判別

$Z < 0$ならば不変群に判別

とした結果、誤判別数21例中4例、正判別率81%（P=0.01）であった。

以上の判別式を用いることで、例えば”25歳、発症25日めに手術”した場合、Z=1.61となり聴力改善が期待され、他方”55歳、発症7日めに手術”例ではZ=-0.43で、聴力改善は困難な可能性がある。したがってこの判別式は術前における術後聴力改善予測に有用と考えられる。しかし今回の検討は全症例数が21例と少ない。また実際の手術

においては外リンパの漏出確認が困難なことがあり、今回の症例すべてが必ずしも外リンパ瘻ではなかった可能性もある。今後さらに経験数を増やすとともに、外リンパ液特異的蛋白であるcochlin-tomoprotein(CTP)陽性の外リンパ瘻確実例における検討を行うことが必須の課題である。

E．結論

大阪医科大学耳鼻咽喉科において特発性外リンパ瘻を疑い内耳窓閉鎖術を行った21症例のうち、聴力改善が得られた6例と得られなかった15例の、臨床所見の違いについて検討した。その結果、年齢および発症から手術までの期間において聴力改善群と不変群との間に差がみられた。すなわち年齢が低く、手術までの期間が短い例で聴力改善が多くみられた。今後はCTP陽性の外リンパ瘻確実例におけるデータの解析が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

準備中。

2. 学会発表

・ 萩森伸一、森　京子、櫟原崇宏、野中隆三郎、河田　了： 外リンパ瘻を疑い手術を行った症例の聴力改善について. 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23年度成果報告会. 平成24年1月，東京.

・ 乾　崇樹、萩森伸一、稲守真璃、長谷川恵子、櫟原崇宏、藤山吉更、金沢敦子、森　京子、河田　了： メニエール病における頭振り眼振所見について. 第317回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会. 平成23年6月，　大阪市.

・ 萩森伸一： 耳科手術の工夫－確実で安全な手術のために－. 第1回北摂感覚器研究会.　平成23年9月，高槻市.

・ 乾　崇樹、萩森伸一、松村　麗、辻村恵子、櫟原崇宏、藤山吉更、金沢敦子、森　京子、荒木倫利、河田　了： メニエール病における頭振り眼振所見の検討. 第70回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会.　平成23年11月，千葉市

・ 櫟原崇宏、萩森伸一、金沢敦子、森　京子、野中隆三郎、河田　了: 耳硬化症疑い例に対する術式選択と聴力成績.　第21回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成23年11月，宜野湾市.

・ 萩森伸一、森　京子、櫟原崇宏、金沢敦子、河田　了： アブミ骨の可動方向を考慮した鼓室形成術.　第21回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成23年11月，宜野湾市.

・ 森　京子、萩森伸一、櫟原崇宏、金沢敦子、河田　了： 大阪医大耳鼻科で治療した中耳真珠腫の進展度と聴力成績について.　第21回日本耳科学会総会・学術講演会.　平成23年11月，宜野湾市.

・ 櫟原崇宏、萩森伸一、森　京子、金沢敦子、河田　了: 大阪医大におけるアブミ

骨手術. 第319回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会. 平成23年12月, 大阪市.

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。

H. 健康危険情報について
該当なし。

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　　福島　邦博　　岡山大学講師

研究要旨
中耳洗浄液CTP検出により術前診断が可能であった鐙骨術後外リンパ瘻例を経験したので報告する。本症例は新規診断マーカーCTPが外リンパ瘻の術前確定診断を可能とすることを示す症例である。

A．研究目的

中耳洗浄液CTP検出により術前診断が可能であった鐙骨術後外リンパ瘻例を報告し、新規診断マーカーCTPが外リンパ瘻の術前確定診断を可能とする例として呈示する。

B．研究方法

症例報告

（倫理面への配慮）

本例の病歴、CTP検出に基づく治療は岡山大学病院において文書によるインフォームドコンセントを得て行った。またCTP検査については検査を委託した日本医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

症例は43歳男性。13歳時にテフロンワイヤーピストンを用いた右鐙骨手術をうけている。

他に家族歴、既往歴に特記事項はない。

平成21年12月1日、右耳鳴を主訴に当院受診。軽度の浮動感があったが回転性めまいはなく、聴力低下の自覚もなかった。聴力検査上、20年前の最終受診時と比較して右聴力低下がみられたため、急性に発症した混合難聴・耳鳴として、プレドニゾロン、ATP、ビタミンB_{12}を投薬した。左側の聴力は正常であった。

平成22年6月末頃から、耳鳴、難聴に加えて回転性めまいが出現するようになり、7月2日、再診した。この時非注視、注視下での左向水平性眼振をみとめ、右聴力は前年12月よりも

悪化し、高度の混合性難聴を呈し聾の状態となっていた。急性の感音成分低下に対し7月2日よりハイドロコルチゾン（500mg/日より漸減）点滴を行った。回転性めまいは軽快したが、浮動性めまいは持続し日常生活に困難をきたす様になった。

鐙骨手術の既往があり、症状に変動を認める点から外リンパ瘻を疑い、中耳洗浄液を採取してウエスタンブロット法によるCTP検査を行ったところCTP陽性であった。従って外リンパ瘻と診断し、平成22年11月1日、右内耳窓閉鎖術をおこなった。

術中所見ではキヌタ骨長脚は壊死、欠損

しており、テフロンワイヤーはキヌタ骨から解離して卵円窓方向に嵌頓していた。テフロンワイヤーピストンを抜去し、卵円窓の上部を側頭筋膜で覆い、ボルヒールで固定した。術中に外リンパの漏出を明視下に確認することは出来なかった。

術後浮動性めまいは次第に回復し、12病日で退院した。以後外来経過観察をおこなっているが症状の増悪は認めていない。

D．考察

鐙骨手術後の術中所見として外リンパ瘻が確認される例はBakhos,Vincentらによるとそれぞれ8%,5.5%であると報告されている。Vincentは鐙骨術後外リンパ瘻36例で瘻孔症状を伴うめまいにより、術前に外リンパ瘻を疑っているが、その中で術中に瘻孔を確認できた例は23例であり、残る13例は術中所見でも瘻孔の同定が不可能であった。

本症例でも術中に外リンパ瘻を確認することはできなかったが、従来術中観察による外リンパ瘻の確認は主観的で曖昧なものである。

外リンパ漏出でのCTP検出の感度は92.3%,特異度は98.2%と報告されており、(CTP [Cochlin-tomoprotein] detection in the profuse fluid leakage [gusher] from cochleostomy. Ikezono T,et al. ActaOtolaryngol. 2010) 今後エライザ法による検出法の安定化などによりさらなる向上が予想される。 本症例はCTP陽性、また病歴からも外リンパ瘻の診断は確実と考えられ、術前に中耳洗浄液CTP検出にもとづく外リンパ瘻の確定診断が可能であることを示す症例であるといえる。

E．結論

中耳洗浄液CTP検出により術前診断が可能であった鐙骨術後外リンパ瘻例を報告した。本症例は術前に中耳洗浄液CTP検出にもとづく外リンパ瘻の確定診断が可能であることを示す症例である。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

片岡祐子、池園哲郎、福島邦博、結縁晃治、濱田浩司、菅谷明子、前田幸英、西﨑和則:中耳洗浄液 CTP 検出により術前診断が可能であった外リンパ瘻例　第112 回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2011.5.20

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

H．健康危険情報について

なし

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

特発性外リンパ瘻を疑い、横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科において試験的鼓室形成術を施行して、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に照らして確実例と診断した6症例を検討した。

検討項目は、性年齢、症状、誘因、初発から初診までの日数、初発から手術までの日数、外リンパ液の漏出部位、術前術後の聴力、手術中に採取した中耳洗浄液中のCTPの検出であった。

内耳窓閉鎖術によって聴力が改善した症例は、比較的若年で、手術までの日数が短い傾向があった。

中耳洗浄液中からCTPを検出できた症例は1例のみであったため、中耳洗浄液の採取方法を再検討する必要性が示唆された。また、術前に本症を診断する方法特に中耳洗浄液中のCTP迅速診断の実現が期待される。

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。また内耳窓閉鎖術の有効性とその適応を検証する。

B．研究方法

2008 年 4 月から 2010 年 12 月までに特発性外リンパ瘻を疑い、横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科において試験的鼓室形成術を施行して、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に照らして確実例と診断した 6 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をウェスタンブ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。

表1　症例一覧

	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
年齢、性	69、男	12、男	31、男	14、男	34、女	70、男
患側	左	左	左	左	右	右
症状	難聴	難聴、めまい	めまい、難聴	難聴、めまい	難聴、めまい	難聴
誘因	なし	飛び込み	鼻かみ	鼻かみ	転倒	打撲
初診までの日数	5日	2日	1日	4日	7日	10日
手術までの日数	15日	7日	28日	17日	24日	24日
漏出部位	正円窓	正円窓	正円窓	正円窓	正円窓	正円窓
術前聴力	60	80	85	70	15	70
術後聴力	60	50	50	70	13.3	70
CTP	陰性	陰性	陽性	陰性		

C．研究結果

症例一覧を表1に示す。男性5例、女性1例で、年齢は12～70歳、真の特発性が1例、誘因ありが5例であった。誘因はすべて軽微な圧外傷で、鼻かみが2例、頭部打撲2例、飛び込み1例であった。同期間に入院加療した突発性難聴の症例数に対する頻度は4.2%であった。初発から初診までの日数は1～10日で、手術までの日数は7～28日であった。

試験的鼓室開放術の所見では、6例全例で正円窓からの外リンパ液の漏出を認めた。

内耳窓閉鎖術により聴力が改善した症例は比較的若年で、手術までの期間が短い傾向があった。

中耳洗浄液からCTPが検出できた症例は4例中1例であった。

D．考察

CTPは外リンパ液中に存在する特異性の高いタンパク質であり、外リンパ瘻の確定診断への応用が検討されている。

今回は試験的鼓室開放術によって外リンパ液の漏出を確認した、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で外リンパ瘻確実例の中耳洗浄液中のCTPを測定した。その結果、CTPが検出された症例は4例中1例であった。そこで、採取方法を他施設と比較検討したが、施設間で大きな相違はなかった。したがって、今後はCTP測定方法の感度の向上を検討する必要がある。

われわれが経験した症例や過去の報告例から、外リンパ瘻症例の難聴は変動を示したり急速に進行する場合がある。その際は

できるだけ早期に内耳窓閉鎖術を施行する必要がある。したがって、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。CTP検出による外リンパ瘻の早期診断の実現のためにはウェスタンブロット法のみならずエライザ法によるCTPの検出感度を検討する必要性が示唆された。

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．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・ 松田秀樹：特発性外リンパ瘻の 2 症例 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

・ 高橋優宏、松田秀樹：当院における特発性外リンパ瘻 6 症例の検討　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 23 年度成果報告会

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

H．健康危険情報について

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

研究分担者　山下　大介　神戸大学助教

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。そこで、まずモルモット内耳リンパ液のメタボローム解析を行うことで、内耳特異的な代謝物を同定することを目的とする。

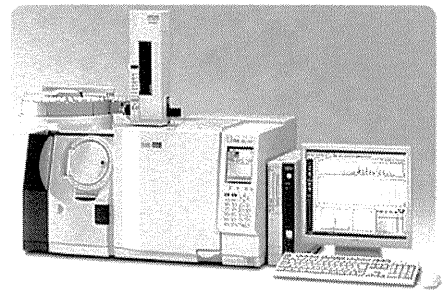
B．研究方法

モルモット（ハートレー系、オス、８週齢：250-300g）を用いた。

まずモルモットを深麻酔下に断頭し、蝸牛を摘出した。その際、同時に血液も採取した。次に顕微鏡下に正円窓・卵円窓からマイクロピペットを用いて、内耳リンパ液を採取した。

（1匹2耳より約5～10μl）

採取した内耳リンパ液および血漿から水溶性代謝物を抽出し、フリーズドライ、誘導体化の過程を経て、最後にガスクロマトグラフィー質量分析計（GCMS-QP2010）にて代謝物を測定した。得られたデータは主成分分析にて内耳リンパ液に特異的な代謝物を検討した。

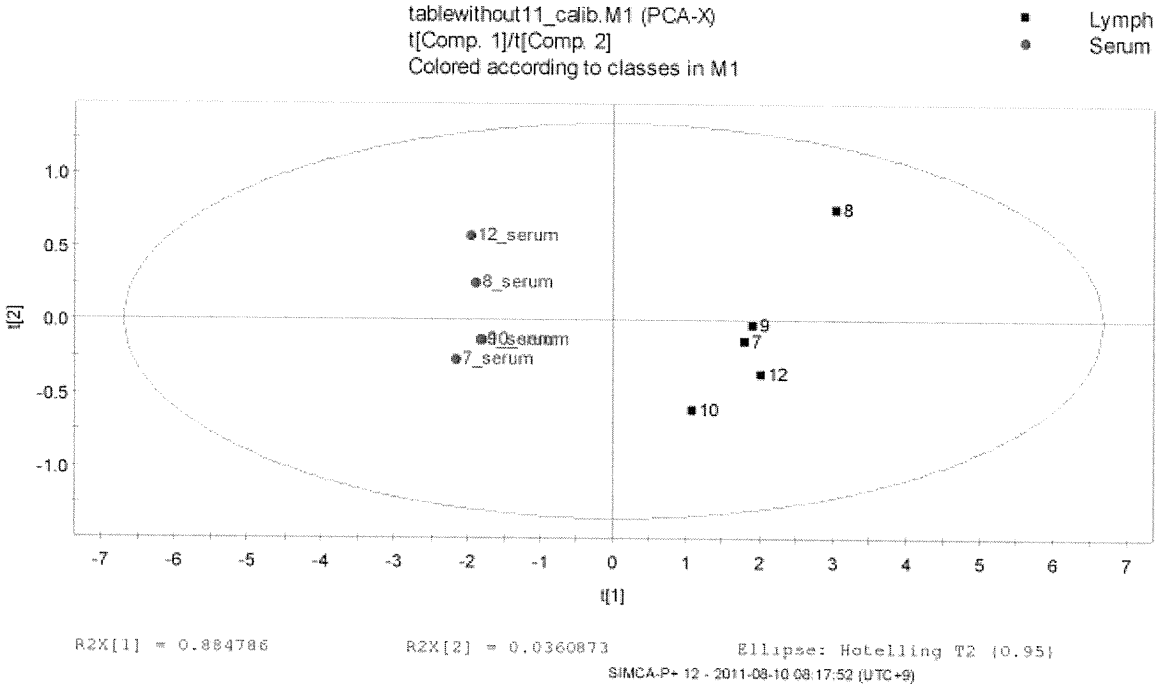


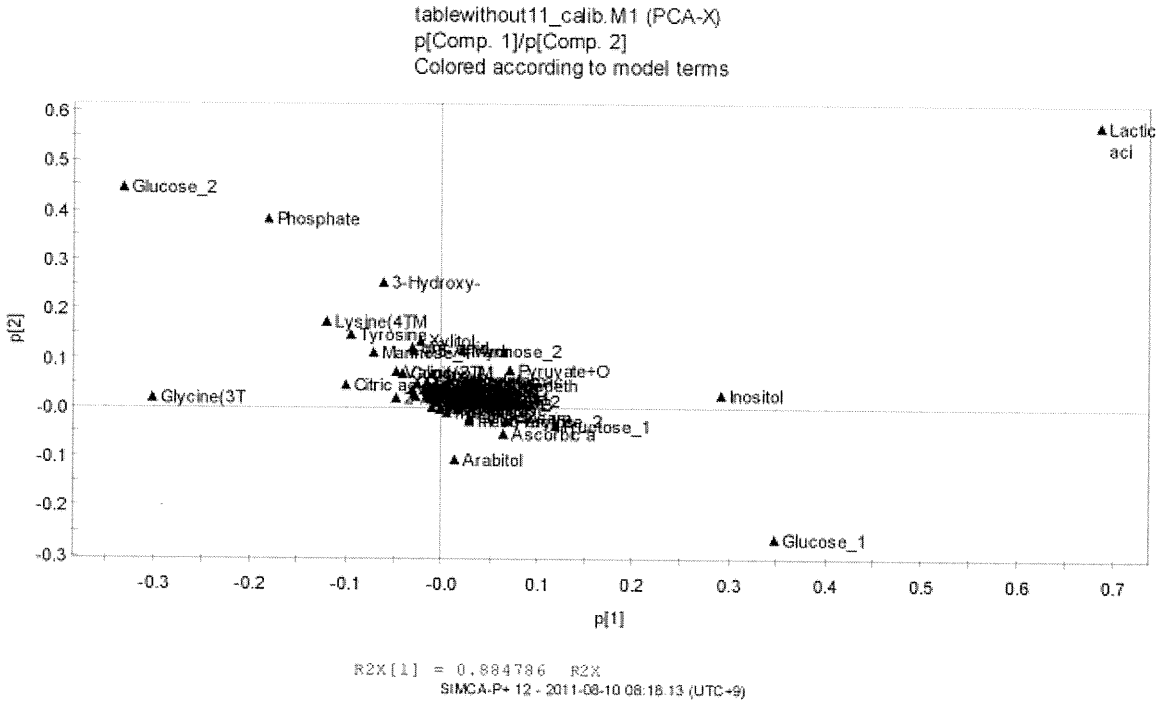
（倫理面への配慮）

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。

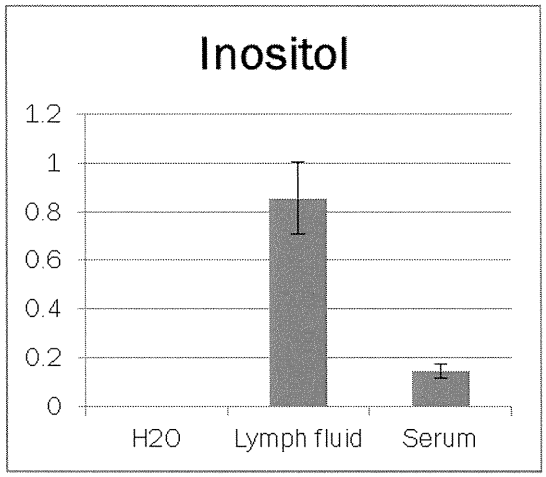
C．研究結果

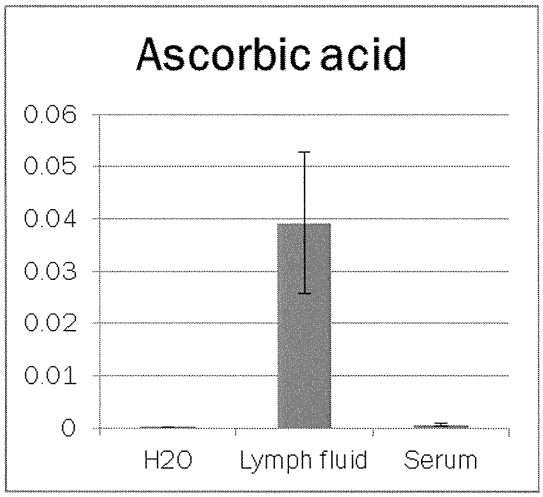
下記表が示すように、主成分分析の結果から、内耳リンパ液に特異的な代謝物が合計34種検出された。





内耳リンパ液と血漿代謝物組成の比較によりイノシトールやアスコルビン酸など計12種の代謝物組成が検出された。





D．考察

今回我々は、モルモット内耳リンパ液中の主成分分析により、34種の特異的代謝物を検出した。また血漿成分との比較により、計12種の代謝物を同定した。例えば、今回検出されたアスコルビン酸には、フリーラジカルスカベンジャーとして音響外傷に対する内耳保護効果があることが報告されている これまでの報告では、聴覚機能(ABR)や内耳形態から内耳保護効果を証明してきたが、この手法を用いることで、直接内耳リンパ液内での代謝物の変化を調べ、統計学的に検討することが可能になると考える。現在は、内耳リンパ液中の代謝物の定量化を進めている。また音響外傷モデル動物における、内耳障害後のリンパ液中の代謝物の変化を探ることにより Metabolic pathwayから内耳障害におけるメカニズム解明につながるのではないかと考えている。さらに治療薬開発への応用も可能と考える。

E．結論

今回モルモットの内耳リンパ液の質量分析を行うことにより、内耳特異的代謝物を同定し得た。今後は、障害モデルでのリンパ液の代謝物組成の変化を調べる事により、内耳障害のさらなるメカニズムの解明および、治療薬への開発につながると考える。また今後はＣＴＰとの関連も検討する予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

- 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;268(7) 973-978
- Shibata T, Yamashita D, Hasegawa S, Saito M, Otsuki N, Hashikawa K, Tahara S, Nibu K. Oral candidiasis mimicking

tongue cancer. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(3) 418-420

2. 学会発表

・ Yamashita D, Matsunaga T, Fujita T, Hasegawa S, Nibu K: Neuroprotective effects of SA4503 against noise-induced hearing loss, 34th Association for research in otolaryngology, (Baltimore, USA) 2011.2

・ 山下大介、藤田岳、長谷川信吾、丹生健一：色素性乾皮症における聴覚障害の検討，第21回 日本耳科学会総会・学術講演会 2011.11

・ Yamashita D: Symposium. Mechanism and Strategy to Prevent Noise-Induced Hearing Loss, KANSAI RESEARCH SEMINAR for 80th Anniversary of ENT in Kansai Medical University, (Osaka, Japan) 2011.11

・ Yamashita D, Kanzaki S, Ogawa K, Nibu K : Symposium. Mechanism and Protection Against Noise-Induced Hearing Loss, 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, (Kobe-Hyogo, Japan) 2011.12

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

外リンパ瘻疑い症例における
CTP定性検査の意義に関する研究

研究分担者　　山下　裕司　　山口大学教授

研究要旨

これまで臨床経過によって診断されてきた外リンパ瘻の確定診断の方法として，新規診断マーカー CTPを検出する方法が開発された。我々は，外リンパ瘻が疑われる症例より，鼓室内洗浄液を採取し，CTPの有無を評価することで，外リンパ瘻の診断におけるCTP定性検査の有用性について検討した。これまでの診断基準では，試験的鼓室開放術の術中所見で外リンパの漏出を認めた場合に確実例と診断されていた。しかし，外リンパの流出は断続的に生じている可能性があり，また，炎症や出血などで修飾されると目視が困難になる可能性がある。そのような場合にもCTPが検出されれば，外リンパ瘻の診断が可能となると考えられた。

A．研究目的

外リンパ瘻は，様々な原因により外リンパが内耳より中耳腔に漏出する結果生じる疾患である。これまでは臨床経過で診断，手術適応を決定し，試験的鼓室開放術が行われてきた。最近では池園らが発見したCTPを生化学的に検査することで，外リンパ瘻の確定診断に有用であると期待されている。本研究では，CTP定性検査を実際の外リンパ瘻疑い症例に実施して，その有用性について検討することが目的である。

B．研究方法

外リンパ瘻疑い症例に対してCTP定性検査を行った症例について症例報告を行い，有用性について考察する。

C．研究結果

症例 1

患者：16 歳，女子。

主訴：耳鳴，難聴

現病歴：某年 8 月 5 日　耳掃除中に耳かきにて受傷した。直後より聴力の低下を自覚し，近医を受診後，当院を紹介された。

検査所見：左鼓膜後上象限に穿孔と血塊の付着を認めた。標準純音聴力検査では 46.3 デシベルの混合性難聴を認めた（図 1)。座位正面で左向きの持続性眼振を認めた。瘻孔症状検査は陰性であった。

臨床経過：試験的鼓室開放術を行った。術直前に鼓膜穿孔部分より 0.5 ml の生理食塩水を注入，回収の上，CTP 定性検査の検体とした。術中所見では，キヌタアブミ関節

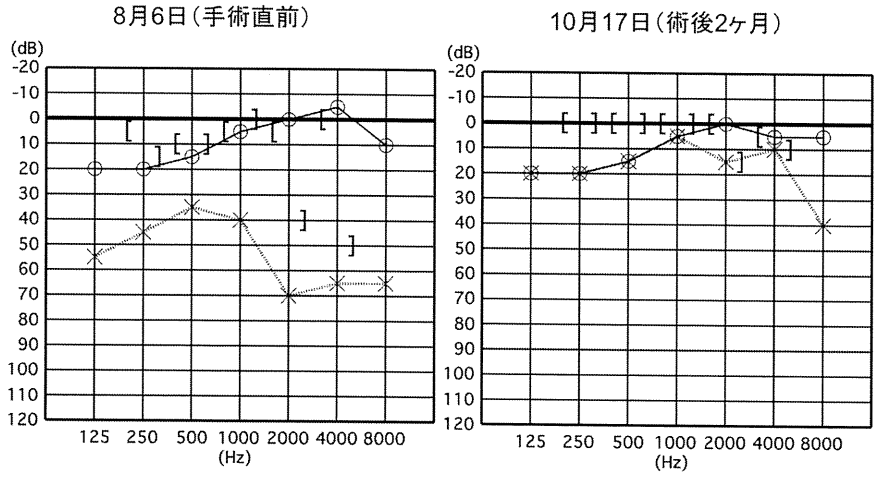


図１　症例１の聴力検査所見

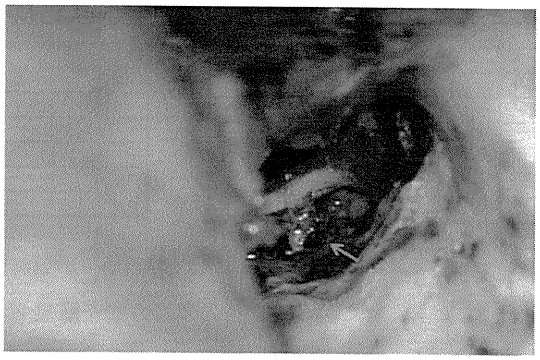


図２　症例１の術中所見
矢印は脱臼したアブミ骨を示す。鼓室内には血塊が充満しており、外リンパの流出を目視するのは困難であった。

の離断とアブミ骨の脱臼を認めた。顕微鏡では鼓室内に血塊が充満していたこともあり，外リンパの漏出は目視できなかったが，耳小骨の状態からは相当量の外リンパの流出が有ったものと考えられた（図２)。耳小骨を整復して手術を終了した。聴力は最終的に正常範囲内まで改善した。洗浄液からはCTPが検出された。

症例２

患者：61 歳，女性。

主訴：めまい，難聴

現病歴：某年 6 月 22 日　鼻かみ直後より，難聴を自覚，めまいが出現したため，近医を受診した。　難聴を指摘され，加療目的に当院を紹介された。

検査所見：鼓膜所見に異常を認めなかった。標準純音聴力検査は右聾であった（図 3）。座位正面で左向きの定方向性眼振を認めた。

臨床経過：外リンパ瘻を疑い，試験的鼓室開放術を行った。外耳道皮膚を挙上し，鼓室内に到達した時点で，鼓室内に 0.5 ml の生理食塩水を注入，回収の上，CTP 定性検査の検体とした。術中所見として，前庭窓からの外リンパの漏出を認めたと記録されていたが，ビデオで確認できるほどの漏出は認めなかった（図 4）。前庭窓，蝸牛窓を側頭筋膜，生体接着剤を用いて閉鎖を行った。術後はめまいは改善したが，聴力は不変であった。洗浄液からは CTP は検出されなかった。

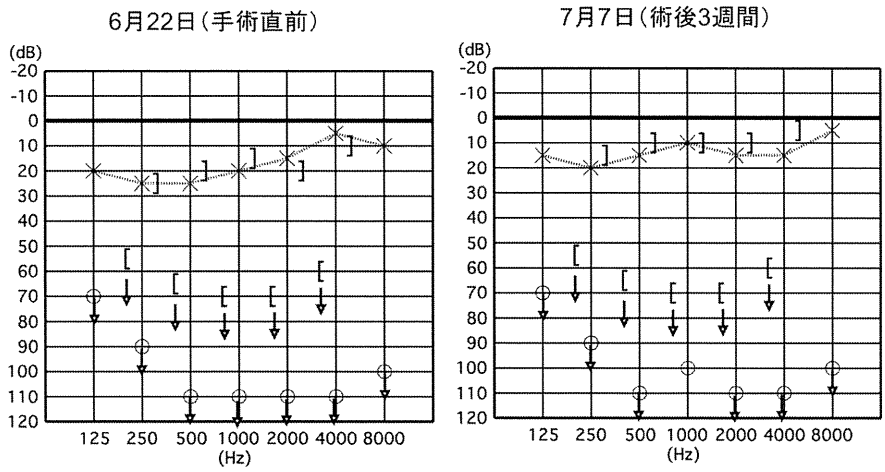


図 3　症例 2 の聴力検査所見

図 4　症例 2 の術中所見
矢印はキヌタ・アブミ間接を示す。術中には外リンパの流出は目視できたが、CTP 検査の検体採取時には流出していなかった可能性が考えられた。

D．考察

症例１は外傷性外リンパ瘻であり，アブミ骨の脱臼を認めていたことから，外リンパ瘻が存在したことは明かであった。しかし，これまでの診断基準では，外リンパの流出を術中に確認する必要があった。本症例の鼓室内は血塊で充満しており，外リンパの流出を目視することは困難であった。鼓室内洗浄液から CTP が検出されていることから考えると，術中に外リンパの漏出が困難な症例においても，CTP 定性検査は有用であると考えられた。一方，症例２は臨床経過から外リンパ瘻疑い例と診断された症例である。術中も外リンパの流出が目視されているが，鼓室内洗浄液から CTP は検出されなかった。外リンパの流出は断続的に持続している可能性もあり，そうであれば，術中に複数回，洗浄液を回収することで，陽性率が向上する可能性があると考えた。いずれにせよ，外リンパ瘻は比較的まれな疾患であり，多施設での症例の蓄積が重要である。

E．結論

CTP 検査を行った外リンパ瘻の症例を報告した。 術者の目視で判断困難な症例も CTP 検査を行うことで外リンパ瘻の診断が可能であった。

F．研究発表

1. 論文発表

・ 豊田英樹，下郡博明，菅原一真，吉田周平，山下裕司：AMPAによる末梢前庭障害に対するFGLM+SSSRの効果．頭頸部自律神経25：20-21，2011.

・ 吉田周平，菅原一真，豊田英樹，金川英寿，下郡博明，山下裕司：SSSR、FGLM-ＮH2による有毛細胞保護効果について．頭頸部自律神経25：22-23，2011.

・ Nakamoto T, Mikuriya T, Sugahara K, Hirose Y, Hashimoto T, Shimogori H, Takii R, Nakai A, Yamashita H.: Geranylgeranylacetone suppresses noise-induced expression of proinplammatory cytokinesin the cochlea. Auris Nasus Larynx. 2011 Jul 25. [in print]

・ Toyota H, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H.: Topical application of substasnce P facilitates vestibular functional recovery induced by AMPA in the guinea pig. The Bulletin of Yamaguchi Medical School. 2011 Dec. [in print]

2. 学会発表

・ 山下裕司：めまい・難聴における最近の知見．日本耳鼻咽喉科学会山梨県地方部会定期総会ならびに研修会，2011.5，甲府.

・ 山下裕司：病態に基づいた感音難聴の鑑別診断．第112回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2011.5，京都.

・ 橋本　誠，池田卓生，竹本洋介，菅原一真，藤井博則，下郡博明，山下裕司：video-oculography(VOG)に眼振の定量

的解析と，振幅・頻度のクライテリアの検証．第112回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2011.5，京都.

- 金川英寿，菅原一真，豊田英樹，御厨剛史，竹野研二，下郡博明，山下裕司：音響障害に対するサブスタンスＰの効果．第112回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2011.5，京都.
- 吉田周平，菅原一真，金川英寿，豊田英樹，御厨剛史，下郡博明，山下裕司：IGF-1(SSSR)の有毛細胞保護効果．第112回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2011.5，京都.
- 豊田英樹，下郡博明，菅原一真，吉田周平，山下裕司：急性末梢前庭障害に対するFGLM+SSSRの有効性．第112回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2011.5，京都.
- 山下裕司：酸化ストレスによる内耳障害に対する治療戦略．第11回 日本抗加齢医学会総会，2011.5，京都.
- 菅原一真，御厨剛史，津田潤子，山下裕司：糖尿病モデルマウスにおける加齢と聴覚について．第11回 日本抗加齢医学会総会，2011.5，京都.
- 橋本　誠，池田卓生，藤井博則，菅原一真，竹本洋介，山下裕司：FileMakerと連動したVOGシステム．Videoカメラによる眼運動記録解析に関するワークショップ，2011.5，東京.
- 山下裕司：めまい診療のコツ－脳血管障害によるめまいの鑑別－．2011.6，山口市.
- 菅原一真，下郡博明，橋本　誠，御厨剛史，山本陽平，山下裕司：突発性難聴難治例に対するエダラボン鼓室内投与併用療法．第73回 耳鼻咽喉科臨床学会，2011.6，松本市.
- 菅原一真，津田潤子，御厨剛史，下郡博明，山下裕司：糖尿病モデルマウスの聴覚と加齢による変化．第5回 聴覚アンチエイジング研究会，2011.7，東京.
- 橋本　誠，池田卓生，竹本洋介，菅原一真，下郡博明，山下裕司：FileMakerと連動したvideo-oculography(VOG)の試み．第27回 耳鼻咽喉科情報処理研究会，2011.7，東京.
- 山下裕司：めまい診断のコツ．府中地区医師会学術講演会，2011.8，府中市.
- 吉田周平，豊田英樹，下郡博明，金川英寿，菅原一真，山下裕司：AMPAを用いた前庭障害モデル作成の試み．第29回 頭頸部自律神経研究会，2011.8，大阪.
- 金川英寿，菅原一真，豊田英樹，御厨剛史，下郡博明，山下裕司：音響障害に対するサブスタンプPの作用．第29回 頭頸部自律神経研究会，2011.8，大阪.
- 菅原一真，橋本　誠，御厨剛史，下郡博明，山下裕司：突発性難聴に対するエダラボン鼓室内投与併用療法－第2報－．第56回 日本聴覚医学会総会・学術講演会，2011.10，福岡.
- 御厨剛史，菅原一真，金川英寿，津田潤子，下郡博明，山下裕司：熱ショック応答と蝸牛内凝集体形成についての関連についての検討．第56回 日本聴覚医学