

201128149B

厚生労働科学研究費補助金

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に関する研究

平成22,23年度 総合研究報告書

研究代表者 池園 哲郎

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金

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に関する調査研究

平成 22,23 年度 総合研究報告書

研究代表者 池園 哲郎

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
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	3
池園 哲郎	
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.....	32
宇佐美 真一	
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.....	39
小川 郁	
外リンパ瘻における画像評価に関する研究	43
小川 洋	
耳かき外傷による外リンパ瘻に関する研究	45
柿木 章伸	
迷路瘻孔、並びに迷路気腫に関する研究.....	48
小林 俊光	
外リンパ瘻、人工内耳手術、気圧変化で起こるめまいの機序に 関する研究.....	53
鈴木 衛	
外傷性外リンパ瘻と特発性外リンパ瘻の違いに関する研究.....	60
高橋 克昌	

Perilymphatic oozer と特発性外リンパ瘻に関する研究-----	63
武田 憲昭	
当科における CTP 検出検査例の検討-----	73
東野 哲也	
外リンパ瘻の研究と臨床-----	76
内藤 泰	
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-----	81
萩森 伸一	
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-----	87
福島 邦博	
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-----	89
松田 秀樹	
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-----	93
山下 大介	
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-----	98
山下 裕司	
新須磨病院における外リンパ瘻疑い例と確実例の経験-----	105
牧野 邦彦	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	109
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	121

I. 総合研究報告

「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

1. 検査精度の評価と精度向上
2. 診断基準改定
3. 診療ガイドライン
4. 基礎研究

研究代表者 池園 哲郎 埼玉医科大学教授

<本研究の目的と概要>

我々は、難聴・めまいの原因を生化学的に診断する世界初のバイオマーカーCTP（外リンパ特異的蛋白 Cochlin-tomoprotein）を発見し、CTP検出検査法を開発した。その精度評価、診断能評価、外リンパ瘻関連内耳疾患の診断基準と診療ガイドラインの作成を本研究班の目的とした。CTPが中耳から検出されれば、内耳の外リンパが中耳に漏出している、すなわち外リンパ瘻と確定診断できる。これを診断基準に明記した。CTP検出検査の普及により手術治療により完治できる外リンパ瘻の治癒率向上へ大きな期待が持たれる。本研究成果は医師、患者、行政それぞれに大きなメリットを生みだし医療費削減へ貢献する。（別表 1 流れ図）

1. 検査精度の評価と精度向上への取り組み

ウェスタンブロット法を用いたCTP検出法を規準化し、臨床検査として理想的とも言える十分な精度があることを示した。中耳に $3\mu\text{l}$ の外リンパがあれば陽性となる検査感度を達成した。診断精度は、感度100.0%、特異度は83.3%である。本検査法は研究期間内に国内・国際特許(USA, EU, Australia, China)を取得した。さらに感度が数十倍の高感度エライザCTP検出キットが完成し、ウェスタンブロットの欠点である高タンパク濃度検体での非特異反応が大幅に軽減された。

2. 診断基準改定

厚生労働省特定研究急性高度難聴班（難聴班）が作成した外リンパ瘻診断基準は昭和 58 年(1983 年)に作成、平成 2 年度に改訂され、現在の診断基準となっている。我々は難聴班と協力し、研究班横断的な取り組みを行い、外リンパ瘻の診断基準改訂最終案を示し、確実例の項目にCTP検査陽性例が加わることとなった。真珠腫による内耳瘻孔の診断に関しても案が示された。

3. 診療ガイドラインへの取り組み

国内外で耳科学専門医との議論を行い、外リンパ瘻の診療は国によって大きく異なり、国内でも担当医の考え方に大きく左右されることが判明した。現段階では、先ず新たな診断基準の普及を目指し、さらに研究班での外リンパ瘻診療に関する議論の結果を「外リンパ瘻FAQ Frequently Asked Questions」という形で発表し、今後も広く意見を集約していく方針となった。その成果を将来的にガイドラインという形でまとめる方針である。

4. 基礎研究への取り組み

最先端の蛋白解析技術を用いて、外リンパの解析を行い外リンパの生理的作用、内耳障害時の役割を研究した。具体的には、1) 内耳リンパ液のメタボローム解析、2) 内耳特異的メタボロームとCTPの関連の2つの研究を行った。メタボローム解析では、生物の持つ全ての細胞活動により生じる代謝産物（メタボローム）を網羅的に解析する。モルモット内耳リンパ液のガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）により、約60種の代謝物が得られた。さらに主成分分析により、約20種の内耳特異的代謝物が同定された。現在この研究成果を特許出願中である。

分担研究者：

宇佐美真一	信州大学	東野哲也	宮崎大学
小川 郁	慶應義塾大学	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院
小川 洋	福島県立医科大学		
柿木章伸	東京大学	萩森伸一	大阪医科大学
小林俊光	東北大学	福島邦博	岡山大学
鈴木 衛	東京医科大学	松田秀樹	横浜市立大学
高橋克昌	群馬大学	山下大介	神戸大学
武田憲昭	徳島大学	山下裕司	山口大学

1. 検査精度の評価と精度向上への取り組み

A. 研究目的

臨床検査には厳密な品質管理が求められる。国際基準 (STARD statement : STAndards for the Reporting of Diagnostic Accuracy studies) では、検査の精度、診断精度、検査の欠点を明らかにすることが求められている。CTP検出検査について基準に則り検討を加えた。

B. 研究方法

1. CTP発現の特異性
2. 検査の精度管理
3. 測定手順書
4. 診断マーカーとしての安定性
5. ヒト外リンパの平均検出下限
6. 診断精度
7. 非特異バンドの検討
8. CTP検出法の欠点
9. CTP検出法の欠点とその解決法
10. 診断精度の第2次検討

C. 研究結果

①CTP発現の特異性を検討した。その結果、外リンパサンプル85検体中、80検体がCTP陽性、脳脊髄液80サンプルはすべてCTP陰性だった。血清28検体、唾液29検体が陰性であった。外リンパ発現特異性の高さが改めて示された。

②検査の精度管理 a. 検出限界をヒトリコンビナントCTP蛋白0.27ngと設定し、検査を規準化した。 b. 最新式イメージアナライザーで最適なSN比をもつ結果画像

を選定。 c. 臨床経過を知らない第3者の立場の担当者が結果判定。

③CTP検出法の測定手順書<Standard operating procedure (SOP)>を公開した。

④CTPの診断マーカーとしての安定性を検討した。室温25度と冷蔵4度に5日間放置したサンプルを測定したところ、検出反応に大きな変化は無かった。また、解凍凍結を10回反復しても変化はみられず、非常に安定した蛋白であることが判明した。

⑤ヒト外リンパの平均検出下限は0.161 ul / lane (ウェスタンブロットの1レーンあたりの泳動量)であった。

⑥診断精度についての第一次検討結果。外リンパ瘻が否定される症例 (non-PLF caess)における本検査の感度は、非炎症耳55検体で98.2%、炎症・感染耳46検体で93.5%であった。外リンパ瘻確実例 (人工内耳手術例)の特異度は85%であった。

⑦ヒトサンプルで検出される非特異バンドの検討を行ったところ、主に抗IgG抗体(2次抗体)に反応する免疫グロブリンであった。

⑧CTP検出法の欠点

- ・偽陽性：通常の偽陽性率は1.8%、炎症や感染を伴う中耳の中耳洗浄液では6.5%となる。

- ・蛋白濃度：溶血、感染あるサンプルは蛋白濃度が高すぎ、ウェスタンブロット法に適していない。このため希釈して泳動する必要があり感度が低下する恐れがある。

- ・検査時間：検査の実施には通常2日間を要

し、サンプル数、検査の頻度により結果がでるまで1〜3週間を要する。さらに精度管理上問題があれば再検査が必要となる。

- ⑨上記欠点の解決 さらに平成23年度、エライザ法による高感度CTP検出検査の開発に成功した。検査感度は従来の約数十倍であり、希釈試験および添加回収試験（Human CTP標準品を血液や尿に添加し測定性能を評価）ともに良好な結果が得られた。本研究では平成24年度からこの高感度エライザ法を用いてその検査方法の評価を行い、平成25年度から実用化し実際の臨床サンプルの検討を行う。中耳洗浄液のみならず上咽頭スワブの検査も行うことでより低侵襲な検査が可能となる。

- ⑩診断精度の第2次検討 ウェスタンブロット法とエライザ法による測定結果の比較を行った。平成21年度から23年度まで3年間に全部で552検体を検査した。そのうち、エライザでも再検査できた検体417検体について検査性能、診断性能を検討した。417検体のうち、ウェスタンブロットの判定基準に従い判定した結果、判定不能検体（スメアー状のバンド、spiked

standardや外リンパ陽性コントロールとの泳動度の違いから近傍バンドと判定されたもの）が28検体7%あった。一方、結果を判定した389検体のうち、サンプルの詳細が判明している国内の検体287検体を対象にウェスタンブロットとエライザの検査結果一致率を算出した。その結果、陽性一致率86%、陰性一致率が91%であった。

正常中耳33検体（人工内耳手術で内耳の開窓前28、伝音難聴の試験的鼓室開放術5）、外科的外リンパ瘻確実例（人工内耳電極挿入後）32検体を対象としてエライザ法を用いたCTP検出検査の外リンパ瘻診断能を算出したところ、特異度97.0%、感度87.5%であった。同じ症例をウェスタンブロットで検査した場合の特異度は100.0%、感度は83.3%となる。

D. E. 考察と結論

このように、本検査の「検査精度」「診断精度」は実際に臨床で活用できるレベルに達した。正確な診断により外科的治療の適応の判断に寄与することが期待されている。今後の研究の方向性を別表1に記載した。

2. 診断基準改定

A. 研究目的

厚生労働省特定研究急性高度難聴班（難聴班）が作成した外リンパ瘻診断基準は、昭和58年（1983年）に作成され、平成2年度に改訂、現在の診断基準となっている。

外リンパ特異的CTPが外リンパ瘻の診断に用いられるようになったことから、診断基準の見直しを行う必要がでてきた。我々は難聴班と協力し、研究班横断的な取り組みを行い、外リンパ瘻の診断基準改訂を行う。

B. 研究方法

厚生省特定研究急性高度難聴班が外リンパ瘻の診断基準の改訂（案）を作成し、本研究班での意見を集約して最終改訂（案）とする。

C. 研究結果

1. 確実例

外リンパ瘻診断基準 案

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班、1983年 1990年改訂)

(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班および新規診断マーカーCTPを用いた難治性内耳疾患の多施設検討に関する研究班、2012年 改訂中)

1. 確実例（又は診断基準項目） 下記項目のうちいずれかを満たすもの

- (1) 顕微鏡、内視鏡などにより中耳と内耳の間に瘻孔を確認できたもの。瘻孔は蝸牛窓、前庭窓、骨折部、microfissure、奇形、炎症などによる骨迷路破壊部などに生じる。
- (2) 中耳からCochlin-tomoprotein (CTP) が検出できたもの。

2. 疑い例

外リンパ瘻の症状、経過、検査所見について以下に該当するものを疑い例とする。

- A 突発的、または数日間の経過で発症する場合がある。
- B 難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などの症状が短期間に変動する場合がある。
- C 蝸牛、末梢前庭障害の程度は様々であり、明らかな異常が認められないものから、高度機能障害までである。
- D 下記の症候が認められる場合がある。
 - ・「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」がある。
 - ・発症時にパチッなどという膜が破れるような音（pop音）を伴う。
 - ・外耳・中耳の加圧・減圧などでめまいを訴える。または眼振を認める。
 - ・画像上、迷路気腫、骨迷路の瘻孔など外リンパ瘻を示唆する所見を認める。

(付記)外リンパ瘻の原因・誘因を表記する用語について国内外で多少の混乱があった。

その経緯を概説し、外リンパ瘻診断の一助としたい。

外リンパ瘻の原因・誘因はおおむね下記4項目に大別される。

- A 外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙など）、中耳・内耳手術など。

B 外因性の圧外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。(antecedent events of external origin)

C 内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど。(antecedent events of internal origin)

D 明らかな原因、誘因がないもの。(idiopathic)

1980-90年代に海外で報告されたSpontaneous Perilymphatic Fistulaは、おおむね上記のB、C、Dを対象としていた。一方、本来の言葉の定義から、Spontaneous 症例はC とD の2項目のみとするか、もしくはDのみを対象とすべきとの報告がある*。すなわち、少なくとも Spontaneous 症例から Bは除くべきであるとの意見である。平成2年に作成した本邦の外リンパ瘻診断基準案が対象としたのは、sPLFと同様にB、C、Dであった。国内の論文・学会報告では、これらの症例を「特発性外リンパ瘻」と表記して報告されることが多い。これらの報告では、必ずしも特発性の本来の定義であるDのみを対象としているとは限らず、B、C が含まれている。近年、確定診断法がより明確になったため、本診断基準ではA、B、C、D全てを対象とした。

(*参考文献 Am J Otol. 1993 Sep;14(5):478-81. Spontaneous perilymphatic fistula: myth or fact. Meyerhoff WL.)

日本耳科学会 中耳真珠腫進展度分類にCTP検査結果を付記することを学会で検討中

StageⅢ：迷路瘻孔の定義

*2008年試案：膜迷路と母膜が接している

*2010年改定案：大きく窪んだ瘻孔(母膜を内骨膜から容易に剥離できない状態)

付記 外リンパ漏出を伴う瘻孔の診断にCTP検出検査が有用である(迅速診断が望まれる)

D. 考察

従来の外リンパ瘻診断基準は「広義の特発性症例」の診断基準であったが、今回これを明記した。中耳洗浄液からCochlin-tomoprotein (CTP) が検出できたもの、を確実例に加えた。CTP陽性となった外リンパ瘻確実例の所見を整理し記載した。真珠腫瘻孔の進展度診断について案が作られた。

E. 結論

現在我々が研究を進めているその他の疾患カテゴリーの外リンパ瘻(下記)については、順次案を作成していきたい。

・外傷性外リンパ瘻(側頭骨外傷、全身打撲など)

・原因の明らかな外リンパ瘻(腫瘍*、梅毒、奇形、カナルデヒーセンス、医原性)

・内耳と脳脊髄液腔との交通に関して(内耳道底の異常、ガッシャー、蝸牛小管など)

3. 診療ガイドラインへの取り組み

A. 研究目的

本邦で外リンパ瘻と言え、特発性外リンパ瘻が想起され突発性難聴が鑑別診断となる。しかしながら、北米では外リンパ瘻といえ、外傷性外リンパ瘻をさすことが多く、メニエール病が鑑別診断となる。北米、ドイツ、オランダ等、耳硬化症が多い国では、アブミ骨術後の混合難聴増悪時に外リンパ瘻が想起される。

国によって専門医の意見が特に異なるのが特発性外リンパ瘻である。国内に於いては、年間に数十例の特発性外リンパ瘻症例に手術をしている施設もあれば、全く手術を行わない施設もある。また、北米では特発性外リンパ瘻に対する手術は殆ど行われていないが、中米メキシコでは日本と同様の手術が行われている。このように専門家との議論の結果、外リンパ瘻の診療は国によって大きく異なり、国内でも担当医の考え方に大きく左右されることが改めて確認された。

このように、今まで外リンパ瘻の客観的な確定診断法が無かったことから、その実体が十分に認知されていないことが改めて確認された。そこで、研究班での外リンパ瘻診療に関する議論の結果を「外リンパ瘻 FAQ Frequently Asked Questions」という形でまとめ、その成果を将来的にガイドラインにつなげる方針である。

B. 研究方法

客観的生化学的診断法であるCTP検出法

を用いて外リンパ瘻疑い症例に検査を行い、CTP陽性例（生化学的确实例）と疑い例の検討を行い、将来の診療ガイドラインの作成へ向けて臨床所見、検査所見を検討する。

C. 研究結果

結果の詳細は各分担研究報告に譲る。外リンパ瘻はカテゴリーA、B、C、Dと大まかに分類されるが、それぞれの症例について各班員が具体的な検討を行った。なお、下記分類のうち、B、C、DもしくはC、Dが従来特発性と呼ばれていたものである。

- A 外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙など）、中耳・内耳手術など。
- B 外因性の圧外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。（antecedent events of external origin）
- C 内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど。（antecedent events of internal origin）
- D 明らかな原因、誘因がないもの。（idiopathic）

研究成果報告会で今後研究班全体として診療ガイドライン作成へ向けて進めていく具体的な議論がなされた。現段階では「外リンパ瘻 FAQ Frequently Asked Questions」という形で議論の成果を公表し（次ページに抜粋を、別表2に全文を掲載）、広く外リンパ瘻の診療について学会等で意

見を集約していくこと方針となった。

D. E. 考察と結論

特発性外リンパ瘻は、海外ではその存在すら否定されてきたが、本年度の研究によりその存在は間違いないものと考えられた。今まで曖昧とした疾患と考えられてきた外リンパ瘻の診断基準を整備し、各カテゴリーの知見を整理することで、診断・治療に関するガイドラインをまとめて行きたい。

EBMの大家として知られるSackett博士は診断研究のPhaseを下記の4段階に分類している。

1. 正常者と患者でテスト結果が有意に異なるか。
2. テストの結果から正常者と患者を区別出

来るか。

3. 疑い症例の中から診断を確定できるか。
4. テストを受けた患者の治療成績はより良いか。(The architecture of diagnostic research. BMJ 2002.)

今後も我々は「CTP検出検査を受けた症例の治療成績の向上(Phase4)」を最終的な目標として、研究に取り組んで行きたい。CTP検出検査が普及することで、適切な医療が施行され無駄な投薬、通院、入院が減り、医療費の軽減、適正使用が推進される。鬱や痴呆発症との関連が指摘されている聴覚・平衡障害の治癒率向上により、後遺障害に悩む症例が減り、健康で労働可能な成人数を増加させうる。

「外リンパ瘻FAQ Frequently Asked Questions」(一部のみ抜粋して記載)

Q. 外リンパ瘻にはどのようなものがありますか？

Ans.

特発性外リンパ瘻(狭義の特発性、軽微な圧外傷<はなかみ、ダイビング、飛行機搭乗、りきみなど>)

外傷性外リンパ瘻(アブミ外傷、側頭骨外傷、全身打撲など)

原因の明らかな外リンパ瘻(真珠腫、腫瘍、梅毒、奇形、カナルデヒーセンス(半規管裂隙)、医原性)

*Leakageの無いFistulaも外リンパ瘻と呼ばれています。

文献)

Labyrinthine fistulae: pathobiology and management. Minor LB. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Oct;11(5):340-6. Review

Neurotology, 2nd Edition, Robert K. Jackler, Derald E. Brackmann ed. Elsevier 2005

Q. 外リンパ瘻診断基準は特発性外リンパ瘻を対象にしていますか？

Ans.

厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班 平成2年度研究業績報告書(p20, 1991)に、「外リ

ンパ瘻の診断基準平成2年度(案)」が掲載されています。ここには、「海外では外傷や内耳奇形によるものも含めた報告が多いが、本研究班の対象は原因不明なものである」と記載されています。すなわち本邦で有名な診断基準は、“特発性外リンパ瘻”を対象としています。今年度予定されている改定では、「特発性外リンパ瘻診断基準」とされる予定です。

Q. 鼻かみを契機に発症したのに特発性外リンパ瘻という診断名は不適切ではないですか？

Ans.

「軽微な圧外傷(はなかみ、ダイビング、飛行機搭乗、りきみなど)で発症したという明らかなエピソードがあるのに、これを特発性と呼ぶのは不適切。」という指摘をよく耳にします。1993年にMeyerhoffは論文で同様の指摘をしており、その議論は今でも続いています。そこで我々は発症エピソードが思い当たらない症例は「狭義の特発性」、エピソードがある場合を「広義の特発性」と呼んで区別しています。

文献)

Spontaneous perilymphatic fistula: myth or fact. Meyerhoff WL. Am J Otol. 1993 Sep;14(5):478-81.

Q. 北米では特発性外リンパ瘻という疾患が批判されていると聞きます。日本とは考え方が違うのですか、それとも人種差でしょうか。

Ans.

1980年代には、特発性を含めた“外リンパ瘻”が大変注目を集めました。しかし、特発性外リンパ瘻の確定診断法が開発されず、もっぱら、外リンパ漏出・瘻孔を視認する方法に頼っていたため、これが主観的と批判されました。1990年代初頭には外リンパ瘻はmyth(神話、作り話)であると言われ、ついには耳鼻咽喉科の癌とまで呼ばれました。これは主に特発性外リンパ瘻に対する論争であったにもかかわらず、その他の外傷性、奇形に伴うものなどのカテゴリーにおいてもこの用語はつかわれぬ傾向にあります。最近はこの用語を見直す動きも出てきています。

一方国内においては、外リンパ瘻の存在は否定されることなく、優れた研究が行われ、主に突発性難聴の鑑別診断として常に念頭におかれる疾患となっています。

文献)

The myth of spontaneous perilymph fistula. Shea JJ. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992 Nov;107(5):613-6.

Myths in neurotology. Schuknecht HF. Am J Otol. 1992;13:124-126.

Spontaneous perilymphatic fistula: myth or fact. Meyerhoff WL. Am J Otol. 1993;14:478-81.

Perilymph fistula: concept, diagnosis and management. Nomura Y. Acta Otolaryngol Suppl.

1994;514:52-4. <以下全27項目 9ページ>

4. 基礎研究への取り組み

最先端の蛋白解析技術を用いて、外リンパの解析を行い外リンパの生理的作用、内耳障害時の役割を研究した。具体的には、1) 内耳リンパ液のメタボローム解析、2) 内耳特異的メタボロームとCTPの関連の2つの研究を行った。メタボローム解析では、生物の持つ全ての細胞活動により生じる代

謝産物（メタボローム）を網羅的に解析する。モルモット内耳リンパ液のガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）により、約60種の代謝物が得られた。さらに主成分分析により、約20種の内耳特異的代謝物が同定された。現在この研究成果を特許出願中である。

研究協力者

田浦晶子 平海晴一 京都大学

牧野邦彦 新須磨病院

新藤 晋 埼玉医科大学

杉崎一樹 埼玉医科大学

松田 帆 埼玉医科大学

関根久遠 日本医科大学

椎葉恭子 日本医科大学

<研究全体を通じての倫理面への配慮>

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。患者に対しては試料最終前に研究の趣旨を説明し検体採取による不利益がないこと、検査の危険性の内容を説明、理解を得た上で同意を得る。倫理委員会承認済みである。

動物実験は、大学動物実験倫理委員会の審査を経て許可を受けて行う。倫理的な動物実験を遂行し、動物の愛護的扱いに留意する。

F. 研究発表

各班員分はそれぞれの報告書に記載

1. 論文発表 (英文論文のみ抜粋)

• 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 Otolaryngol.* 131(9):937-44, 2011

• 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 Neurootol.* 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 Neurootol.* 15(3): 168-174, 2010.

• Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. *Acta Otolaryngol.* 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-Laryngologica.* 130(8): 868-880, 2010.

• Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H. *Acta Otolaryngol.* Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral

- Vestibular Disorder Research Committee of Japan. 130(10):1135-40. 2010
- Sekine K, Ikezono T, Matsumura T, Shindo S, Watanabe A, Li L, Pawankar R, Nishino T, Yagi T. Expression of cochlin mRNA splice variants in the inner ear. *Audiol Neurotol.* 15(2): 88-96, 2009.
 - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Charuk H, Li L, Pawankar R, Morizane T, Baba S, Koizumi Y, Sekine K, Watanabe A, Komatsuzaki A, Murakami S, Kobayashi T, Miura M, Yagi T. Cochlin-tomoprotein (CTP), a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurotol.* 14: 338-344, 2009.
 - Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. Acta Otolaryngol.* 129:155-160, 2009.
2. 学会発表
1. 池園哲郎: シンポジウム 頭頸部外傷への対応 -聴器外傷- 第20回日本頭頸部外科学会2010.1
 2. 池園哲郎: シンポジウム 感音難聴とめまい:病態はどこまで分かったか 外リンパ瘻 ~その確定診断がもたらす新しい難聴・めまい診療~ 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010.5
 3. 池園哲郎: シンポジウム めまいの新しい疾患概念 外リンパ瘻の確定診断法とその臨床像, 第69回日本めまい平衡医学会(京都府京都市) 2010.11
 4. 池園哲郎, 新藤晋, 杉崎一樹, 松田帆, 関根久遠, 椎葉恭子, 加瀬康弘: 公募シンポジウム 耳科診療における新技術 難聴・めまいのバイオマーカーCTPの新展開, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会(沖縄宜野湾市) 2011.11
- 以下一般演題
1. 新藤晋, 池園哲郎, 岩崎聡, 稲井俊太, 八木聰明, 大久保公裕: 人工内耳埋込術を施行した好酸球性中耳炎の1症例: 第20回日本耳科学会総会・学術講演会(愛媛県松山市) 2010.10
 2. 関根久遠, 池園哲郎, 木村百合香, 片岡遼平, 椎葉恭子, 新藤晋, 喜多村健, 八木聰明, 大久保公裕: 高齢者剖検例の内耳におけるmicroRNAの発現: 第20回日本耳科学会総会・学術講演会(愛媛県松山市) 2010.10
 3. 松田帆, 池園哲郎, 新藤晋, 関根久遠, 椎葉恭子, 八木聰明, 大久保公裕: いわゆる"特発性外リンパ瘻"症例15例の

- 検討：第20回日本耳科学会総会・学術講演会（愛媛県松山市）2010. 10
4. 池園哲郎, 新藤晋: バイオマーカーを用いた外リンパ漏出の診断法の実際とその限界, 第73回耳鼻咽喉科臨床学会（長野県松本市）2011. 6
 5. 新藤晋, 池園哲郎, 森美穂子, 大久保公裕: 人工真皮とシリコン板を用いた外耳道皮膚再生療法, 第73回耳鼻咽喉科臨床学会（長野県松本市）2011. 6
 6. 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, 西崎和則: 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・学術講演会（京都府京都市）2011. 5. 19~21
 7. 平岡美紀, 池園哲郎, 平岡満里, 黒田呈子, 高田昌彦, 宮地重弘, 大黒浩: 分子のサル眼組織における局在とアイソフォームの検討, 第115回日本眼科学会総会（東京都千代田区）2011. 5. 12~15
 8. 坂本圭, 池園哲郎, 新藤晋, 岩崎千明, 城間将江, 小淵千絵, 大金さや香, 大久保公裕: 人工内耳装用者の語音聴取能と背景要因に関する検討, 第56回日本音声言語医学会（東京都新宿区）2011. 10
 9. 松田帆, 池園哲郎, 杉崎一樹, 坂本圭, 伊藤彰紀: 外リンパ瘻診断基準改訂案について, 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会（福岡県福岡市）2011. 10
 10. 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 坂本圭, 伊藤彰紀: 正円窓アプローチによる人工内耳電極挿入についての考察, 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会（福岡県福岡市）2011. 10
 11. 堤内亮博, 中嶋正人, 新藤晋, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘, 池園哲郎: 受傷後1年3ヶ月経過後も迷路気腫が残存している右耳かき外傷の1症例, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会（沖縄宜野湾市）2011. 11
 12. 新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘: 携帯型眼球運動記録装置の開発 第一報, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会（沖縄宜野湾市）2011. 11
 13. 杉崎一樹, 池園哲郎, 新藤晋, 松田帆, 小川洋, 堤内亮博, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 中嶋正人, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘: CTP検査を用いた中耳真珠腫による内耳瘻孔深達度診断の工夫, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会（沖縄宜野湾市）2011. 11
 14. ○ 関根久遠, 池園哲郎, 木村百合香, 椎葉恭子, 喜多村健, 八木聰明, 松根彰志, 大久保公裕: 高齢者及び超高齢者における内耳microRNA発現の比較検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会（沖縄宜野湾市）2011. 11
 15. 小川洋, 小林徹郎, 松井隆道, 野本幸男, 今泉光雅, 大森孝一, 池園哲郎: 中耳真珠腫における迷路瘻孔 外リン

- パ瘻分類における診断基準作成へ向けての検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
16. 野口佳裕, 高橋正時, 靱山直子, 池園哲郎, 岸本誠司, 喜多村健: 側頭骨 Giant Cell Reparative Granuloma の1例, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
17. 木村百合香, 池園哲郎, 加藤智史, 喜多村健: 高齢者ヒト蝸牛ラセン靱帯における Cochlin の発現と年齢に関する検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
18. 吉村豪兼, 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, 君付隆, 中西啓, (Usher 症候群に関する調査研究班) Usher 症候群の全国アンケート調査結果とタイプ分類における課題 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
19. 岩佐陽一郎, 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, (優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班) 「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究」第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
20. 柴崎修, 堤内亮博, 中嶋正人, 善浪弘善, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 加瀬康弘
- 外耳スプレーによる外耳道および中耳への薬液浸透 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
21. 畑裕子, 小嶋康隆, 松本有, 田中友佳子, 桑内麻也子, 馬場美雪, 奥野妙子, 池園哲郎 ダイビングが誘因となった急性聴覚前庭障害の2症例 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
3. 特許取得
1. 【日1. ○ 【日本】 発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法
特許権者: 学校法人日本医科大学・三菱化学株式会社
発明者: 池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号: 特許第4172777号 (2008年8月22日)
公開番号: 特開2004-85552 (2004年3月18日)
出願番号: 特願2003-182860 (2003年6月26日)
2. 【日本】 発明の名称: 耳治療用成型物
特許権者: 学校法人日本医科大学・株式会社高研
発明者: 池園哲郎、八木聰明
特許番号: 特許第4172808号 (2008年8月22日)
公開番号: 特開2008-161545 (2008年7月17日)
出願番号: 特願2006-356080 (2006年12月28日)

3. 【外国 中国】発明の名称：外リンパ
瘻の検出方法
特許権者：学校法人日本医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：ZL03815172.3（2007年9
月5日）
公告番号：CN100335502-C（2007年9月5
日）
出願番号：03815172.3（2003年6月26
日）
4. 【外国 オーストラリア】発明の名
称：外リンパ瘻の検出方法
特許権者：学校法人日本医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
出願番号：2003243985（2003年6月26
日）
特許番号：2003243985（2009年7月3日）
5. 【外国 米国】発明の名称：外リンパ
瘻の検出方法
特許権者：学校法人日本医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：US 7,863,005 B2
（2011年1月4日）
公開番号：US 2006/246516 A1
（2006年11月2日）
出願番号：10/517,778（2003
年6月26日）
6. 【外国 欧州】発明の名称：外リンパ
瘻の検出方法
特許権者：学校法人日本医科大学
発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬
特許番号：EP 1533319 B1（2011
年1月12日）
公開番号：EP 1533319 A1
（2005年5月25日）
出願番号：03736265.4（2003
年6月26日）
7. 発明の名称：眼振誘発装置
出願番号：特願2005-179515 出願
日：2005年6月20日
公開番号：特開2006-346346 公開
日：2006年12月28日
特許番号：特許第4625973号 登録
日：2010年11月19日
発明者：加藤政利、新藤晋、野原秀明、
池園哲郎、八木聰明
特許権者：学校法人日本医科大学
特許満了予定日：2025年6月20日

F. 健康危険情報について

特に無し