

実際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。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、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臨床応用もすでに始められている。その具体的な採取方法としては手術中もしくは外来で鼓膜切開を行い、鼓室内の洗浄液を採取するという方法が推奨されているが、偽陰性や偽陽性のケースも報告されている。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。当報告での結果の原因が上記のいずれであったのかについては現時点では推測の域を出ないが、今CTP検査をより信頼のおける検査として位置付けるために努力可能な事項としては、③もしくは④に対しての工夫があげられる。③については外来鼓膜切開による採取の試行や、術中の複数回の採取、胸腔内圧を上昇させることによる漏出

の促進などが考えられ、④については発症の契機や自覚症状についての詳細な問診をとること、局所所見を正確に把握することなどが考えられる。

#### 【診断と病態のまとめ】

外リンパ瘻とは内耳の外リンパ腔と中耳の間の異常な交通路により難聴、めまい、耳鳴を生じるもので、先天性のものとは後天的病因によるものとがある。先天例では内耳奇形に伴う例が多く、後天例としては、中耳真珠腫や腫瘍などの骨破壊病変、側頭骨骨折、圧外傷（潜水、飛行機旅行など）、怒責や咳などによる脳脊髄圧の上昇、頭部打撲などが挙げられ、原因が特定できない特発例もある。外傷や特発例での好発部位は卵円窓、正円窓付近にある。特発性外リンパ瘻の存在や頻度については諸家の意見が分かれるが、池園らにより外リンパ特異的タンパクであるCTP (cochlin-tomoprotein)の鼓室腔での検出による本症診断が報告され、議論の新たな進展が期待されている。

外リンパ瘻の診断には瘻孔症状が有用で、外耳道に陽圧あるいは陰圧を加えてめまい感や眼振、眼球変位が観察されれば陽性とする。筆者は過大な負荷を避けるために患者自身の指を外耳道に入れてもらって自分で加圧あるいは減圧をしてもらうようにしている。強大音を聞くとめまいを生じるTullio現象も迷路瘻孔の診断に役立つ。ただし、メニエール病の高度例では拡大した球形嚢がアブミ骨底板に接して外耳道圧負

荷や強大音聴取でめまいを生じる偽瘻孔症状が見られることがあり、慢性に生じる外リンパ瘻との鑑別が難しい。

#### 【治療方針のまとめ】

圧外傷やアブミ骨の損傷が明らかな例などでは出来るだけ早期に後述する手術治療を行う。その他の場合はまず、保存的アプローチとして頭部を高くした床上安静を保ち、怒責や鼻かみも禁じて、1から2週間程度経過を観察する。本症に有効な薬物療法は確立していないが、著者は内耳の外傷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ため、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) メチコバル錠500 $\mu$ g      3錠  
アデホスコワ顆粒10%    3.0g  
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. 結論

今回外リンパ瘻19耳についての臨床所見の特徴を把握し、一般的な報告と同様の傾向を得た。また外科的治療がめまいを改善させる頻度は比較的高いが、聴力改善につながる頻度は低いという結果を得、発症から手術までの期間が短いほど聴力改善の可能性が高いという傾向も認めた。また、CTP検査結果は8耳全てで陰性であった。今後は採取方法の工夫を行い、非侵襲的な診断能力も極力高めていく必要がある。

#### F. 研究発表

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
- ・栗原理紗、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、岸本逸平: アブミ骨脚切断にスキータードリルとKTPレーザーを用いたアブミ骨手術の検討. Otol Jpn 21: 227-232, 2011

- 十名洋介、内藤 泰、佐藤慎一、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗： 救急外来におけるめまい症例の検討. *Equilibrium Res* 70: 30-36, 2011
  - 金沢佑治、菊地正弘、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、十名洋介、山崎博司、栗原理紗： 気道症状のみを呈した再発性多発性軟骨炎例. *日耳鼻* 114: 30-33, 2011
  - 内藤 泰： 人工内耳と高次脳機能. *コミュニケーション障害学* 27(3) : 189-194, 2010
  - 山崎博司、内藤 泰、藤原敬三、菊地正弘、十名洋介、金沢佑治、栗原理紗： 抗菌薬動脈注射が奏功した頭蓋底骨髄炎合併悪性外耳道炎の2例. *日耳鼻* 113:851-855, 2010
  - 菊地正弘、内藤 泰： 前庭情報と空間識の皮質処理機構－fMRIによる知見一. *Equilibrium Res* 69:66-75, 2010
  - 内藤 泰： 大脳機能画像としてのPET. *耳喉頭頸* 83: 763-771, 2011
  - 内藤 泰： こどもの難聴の診断と治療. *兵庫県小児科医会報* 55: 6-9, 2011
  - 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、中富浩文、臼井雅昭、関要次郎、内藤 泰： 【耳鼻咽喉科領域の新しい診療機器】 聴性脳幹インプラント(解説/特集). *JOHNS* 26: 833-837, 2010
  - Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Keizo Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. *Acta Otolaryngol* (accepted for publication)
  - Yamazaki H, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kurihara R, Kishimoto I, Naito Y: Reversible cochlear disorders with normal vestibular functions in three cases with Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx* 39: 236-240, 2011
  - Moteki H, Naito Y, Fujiwara K, Kitoh R, Nishio SY, Oguchi K, Takumi Y, Usami S: Different cortical metabolic activation by visual stimuli possibly due to different time courses of hearing loss in patients with GJB2 and SLC26A4 mutations. *Acta Otolaryngol*. 131:1232-6, 2011
  - Taura A, Ohgita H, Funabiki K, Miura M, Naito Y, Ito J: Clinical study of vertigo in the outpatient clinic of Kyoto University Hospital. *Acta Otolaryngol Suppl.* 563: 29-33, 2010
- 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

研究分担者 萩森 伸一 大阪医科大学准教授

### 研究要旨

#### 「研究1. 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、18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。

#### 「研究2. 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」

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名を、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、聴力改善に影響した臨床所見について検討した。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。

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

$Z \geq 0$ 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明らかにした。

### 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、埼玉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ている。そこで筆者は、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、「研究 1. CTP を用いた内耳疾患診断の臨床応用」の研究を行った。

一方、難治性外リンパ瘻に対す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が、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。そこで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、聴力改善に関連する臨床上的特徴について検討した（「研究 2. 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」）。

## B. 研究方法

### 研究1

#### I. 研究の対象

本研究の対象被験者は以下とした。

- ・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®（図1）を用いた。サンプルを直ちに冷蔵・10分間静置し、遠心分離器6000rpm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）。

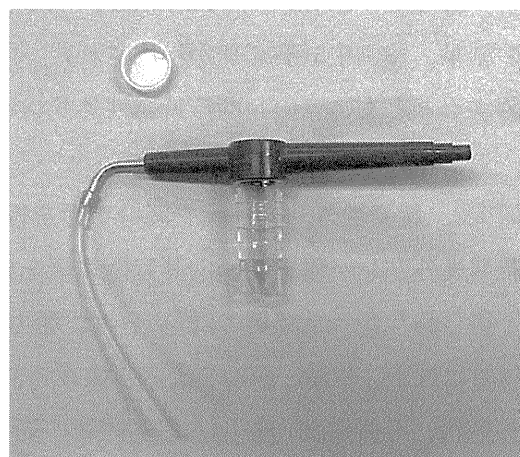


図1 メドトロニック社製ジャンティムタップ®

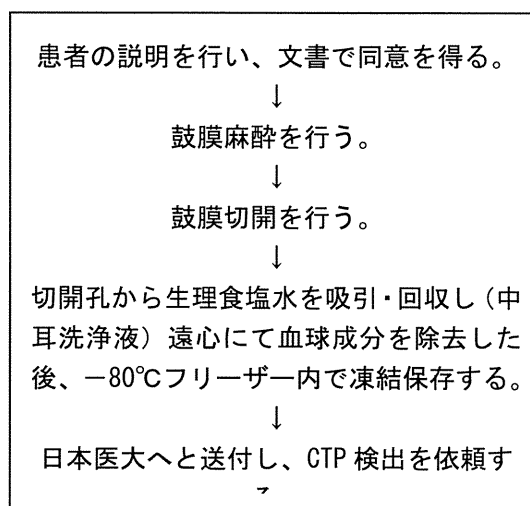


図2 研究の流れ

## 研究2

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）

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。研究1については、大阪医科大学倫理委員会の審査・承諾を得て行った（「内耳関連蛋白解析の臨床応用—外リンパ瘻診断」）。

## C. 研究結果

### 研究1

急性感音難聴患者18名より中耳洗浄液を採取し分析した結果、CTP陽性は3名（17%）

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例であった。前者はいわゆる狭義の特発性外リンパ瘻を指す。外傷性鼓膜穿孔1例については異なる日に合計2回採取を実施し、1回めはCTP陽性、2回めは陰性であった。

### 研究2

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し、他の項目は聴力改善と関連がみられなかった。この結果を基に、多変量解析の中の判別分析を行った。

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

$Z \geq 0$ 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。

## D. 考察

### 研究1

中耳洗浄液からCTPが検出されたのは18例中3例（17%）と、他施設の報告に比べ約2倍の高率であった。これはジャンティムタップ®を使用することで洗浄液を十分に回収できた可能性などが考えられる。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た。

## 研究2

今回の検討で得られた判別式

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

$Z \geq 0$ ならば改善群に判別

$Z < 0$ ならば不変群に判別

を用いることで、術前に術後聴力改善が予測できる可能性がある。しかし今回の検討は全症例数が21例と少なく、術中の外リンパ液の漏出確認は困難である症例も多いことから、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要である。

## E. 結論

### 研究1

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。ま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。外リンパ瘻各実例であっても、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。

### 研究2

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、年齢が低く、手術までの期間が短い症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、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，東京。
- ・ 萩森伸一：耳疾患診断と治療の工夫。京阪神耳鼻咽喉科臨床研究会。平成22年4月，大阪市。
- ・ 萩森伸一、森 京子、櫛原崇宏、金沢敦子、野中隆三郎、河田 了：軟素材を用いた外耳道後壁再建を行う鼓室形成術

- －大阪医科大学における工夫－ 第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成 22 年 10 月, 松山市.
- ・ 森 禎章、乾 崇樹、森 京子、長谷川 恵子、荒木倫利、萩森伸一、河田 了、窪田隆裕: 無呼吸負荷による蝸牛内直流電位低下における PKC 依存性蛋白リン酸化過程の関与. 第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成 22 年 10 月, 松山市.
- ・ 乾 崇樹、森 禎章、森 京子、渡辺正仁、長谷川恵子、荒木倫利、萩森伸一、窪田隆裕、河田 了: 蝸牛内直流電位の維持に対する血管条辺縁細胞の Ca<sup>2+</sup>透過性チャンネルの役割. 第 20 回日本耳科学会総会・学術講演会. 平成 22 年 10 月, 松山市.
- ・ 萩森伸一、森 京子、櫛原崇宏、河田 了. 大阪医大での 3D Accuitomo の使用経験. 第 5 回耳鼻咽喉科 3D 断層画像研究会. 平成 22 年 10 月, 松山市.
- ・ 萩森伸一: 大阪医大における耳科手術の現況. 京阪神耳鼻咽喉科臨床研究会. 平成 23 年 1 月, 大阪市.
- ・ 萩森伸一: 大阪医大の耳科手術の現況と看護のポイント. 第 8 回大阪医科大学病棟外来看護師勉強会. 平成 23 年 3 月, 高槻市.
- ・ 萩森伸一、森 京子、櫛原崇宏、野村文恵、金沢敦子、河田 了: 当科における中耳真珠腫の治療方針. 日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会. 平成 22 年 6 月, 大阪市.
- ・ 萩森伸一、森 京子、櫛原崇宏、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、櫛原崇宏、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.
- ・ Takahashi H, Haginomori S: How to prevent recurrent cholesteatoma: a new concept. Instruction Course, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2011 Annual Meeting & EXPO. 平成 23 年 9 月, San Francisco.
- ・ 萩森伸一: 耳科手術の工夫－確実に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、櫛原崇宏、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
- ・ 櫛原崇宏、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、櫛原崇宏、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、櫛原崇宏、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。
- ・ 櫛原崇宏、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<sub>12</sub>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

鑑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は鑑骨術後外リンパ瘻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るが、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鑑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、西崎和則: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

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症例、すなわち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症例の臨床経過を詳細に検討した。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、術前術後の聴力やめまいの経過、手術中に採取した中耳洗浄液中のCTPの検出の有無であった。

内耳窓閉鎖術によってめまいは全例で改善した。術前に難聴を認めた症例では40%で聴力は改善した。手術によって聴力が改善した症例は、比較的若年で、発症から手術までの期間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25%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。

### 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、内耳窓閉鎖術後の聴力やめまいの経過を検討した。

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。

### 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。

術中に採取した中耳洗浄液からCTPが検出された症例を提示する。

症例は31歳男性（図1）。鼻かみ後から急激なめまいと左難聴を自覚し、発症当日に当科を受診した。入院のうエステロイドの漸減療法を開始し、左感音難聴は軽度改善した（図2）がめまいは持続していたため、発症から28日目に左試験的鼓室開放術と内耳窓閉鎖術を施行した。術後にめまいは改善し、85dBであった術前の聴力は50dBに改善した（図3）。

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		

患者 : 31歳 男  
 主訴 : めまい、左難聴  
 既往歴 : 特になし。  
 現病歴 : 12月8日 鼻かみ後、急激なめまいを認め近医受診。  
 左感音難聴を認め、外リンパ瘻が疑われ当院紹介。  
 入院の上、デキサメサゾン 8mg/day から漸減療法を開始した。  
 1月6日左低音部聴力の軽度改善。  
 (250Hzで80dB ⇒ 70dB、500Hzで95dB ⇒ 85dB)  
 を認めしたが、左内耳閉鎖術を施行した。

図1 病例

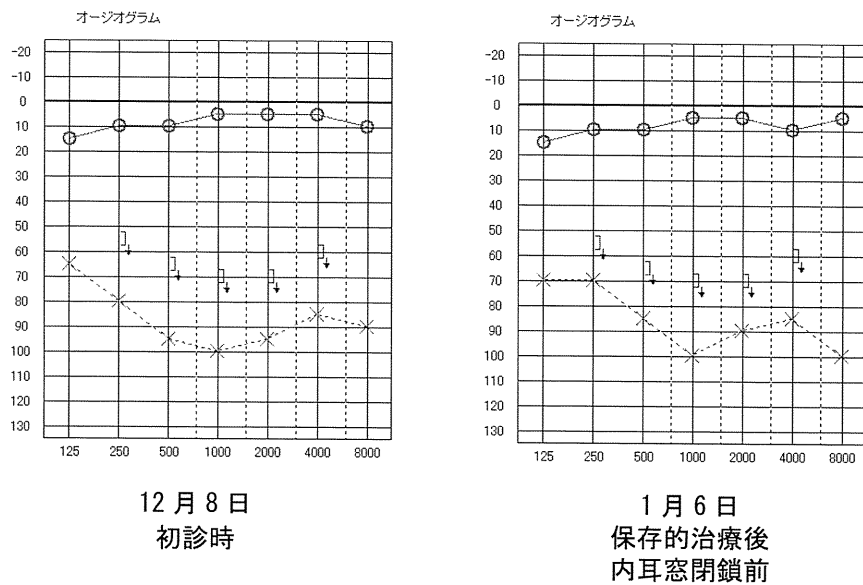


図2

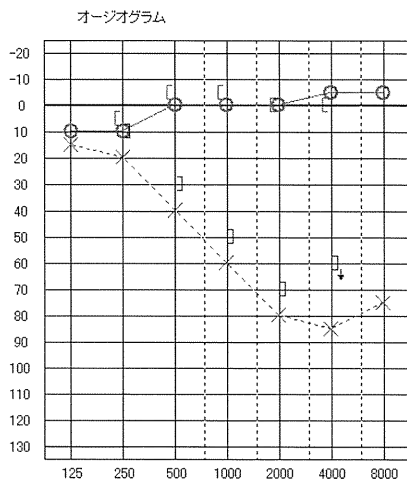
#### D. 考察

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、われわれが経験した症例のように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。われわれが経験した症例

や過去の報告例から、特発性外リンパ瘻が疑われた際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。

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



内耳窓閉鎖後  
術後めまい、眼振認めず。  
中耳洗浄液中：CTP 陽性

図 3

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。

外リンパ瘻を早期に診断し、できるだけ早い時期に内耳窓閉鎖術を施行するためには、本症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。

## 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

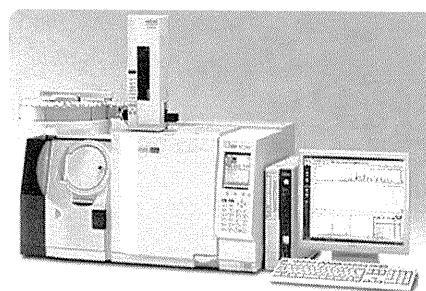
モルモット（ハートレー系、オス、8週齢：250-300g）を用いる。

まずはbaselineとして、アダルトモルモットの正常聴力を測定した。機能的聴力の評価には、聴性脳幹反応 ABR (Auditory Brainstem Response)を用いた。深麻酔下 (midazolam, medetomidine, butorphanol tartrate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、聴力域値を測定した。

次に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5~10 $\mu$ l)

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。



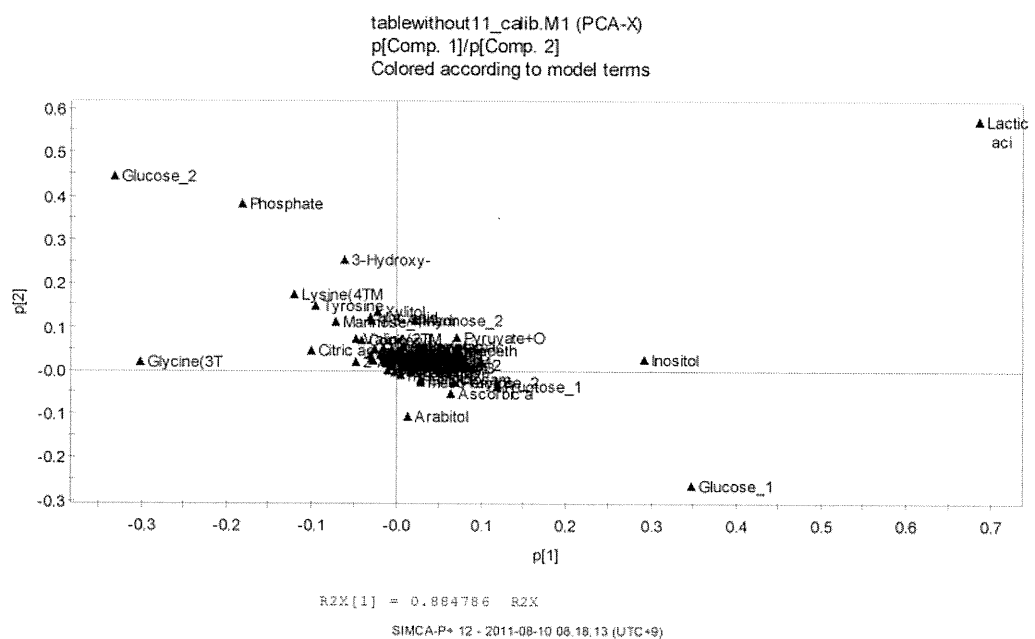
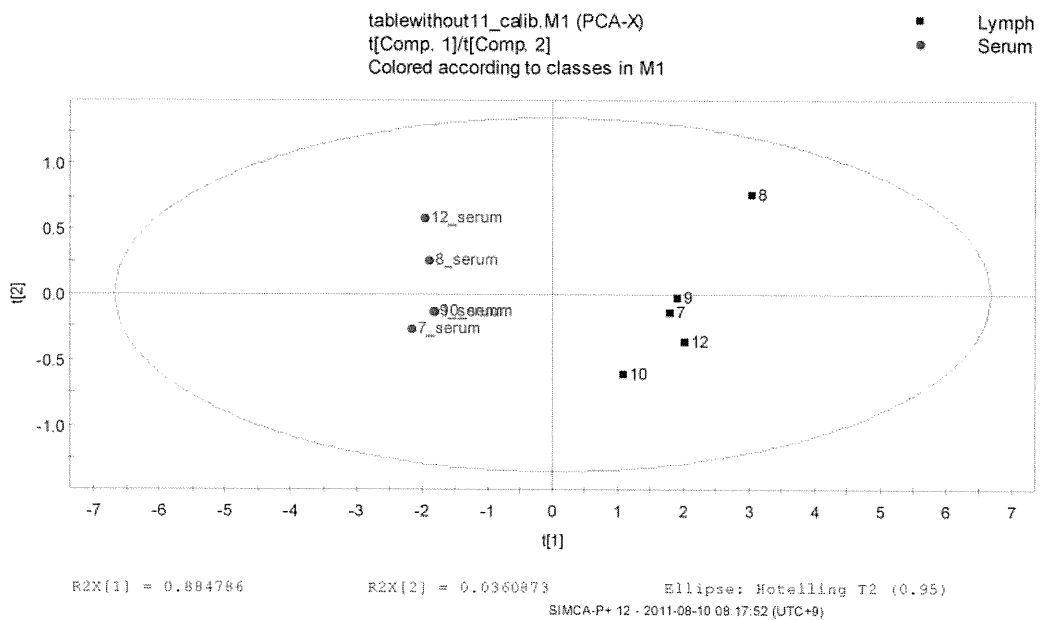


(倫理面への配慮)

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。

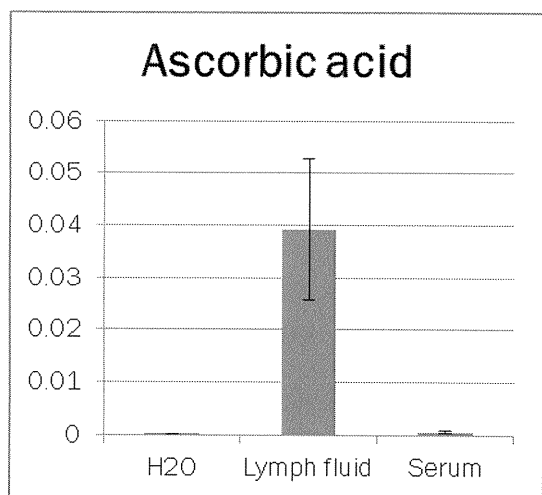
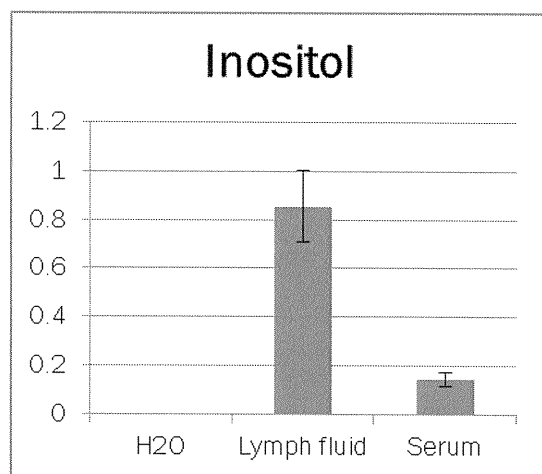
### C. 研究結果

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。



内耳リンパ液のメタボローム解析では、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

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。

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。

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

- 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

- 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

### 2. 学会発表

- Yamashita D. Watada Y. Kanzaki S. Hasegawa S. Nibu K. Ogawa K. Detection System for Transplanted Bone Marrow Stem Cells in Inner Ear by SPIOARO (第33回) H22. 2. 8
- 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
- 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
- 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 80<sup>th</sup> 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