

# コクリントモプロテイン(CTP) —世界初の外リンパ漏出診断マーカー—について

Cochlin-tomoprotein: a marker for the diagnosis of perilymphatic fistula

まつ だ はん いけ ぞの てつ お  
松 田 帆 : 池 園 哲 郎  
Han MATSUDA Tetsuo IKEZONO

## はじめに

外リンパ瘻は、内耳リンパ腔と周囲臓器の間に瘻孔が生じ、めまい、難聴、耳鳴、耳閉感、自律神経症状をきたす疾患であり、集中力が低下するなどの認知機能低下の報告もある。わが国では突発性難聴の鑑別疾患として診断基準が作成された<sup>1)</sup>。また、難聴を伴うめまいを繰り返すこともあり、メニエール病の鑑別疾患としても重要である<sup>2)</sup>。瘻孔の存在という病因学的診断である外リンパ瘻は、多彩な症状を呈するため、症候学的診断である突発性難聴やメニエール病と症状が類似することも多い。そのため臨床経過、耳科学的検査、画像検査等から外リンパ瘻を診断することは困難であり、瘻孔もしくは外リンパ漏出の視認、が唯一の確定診断法であった。

近年、外リンパ特異的蛋白であるコクリントモプロテイン (cochlin-tomoprotein: CTP) 検出検査 (CTP 検査) が報告された<sup>3)</sup>。CTP は外リンパ特異的に存在するため、中耳から CTP が検出されれば外リンパの漏出が証明される。これまでは、外リンパ漏出を判定する診断マーカーは存在せず、CTP は世界初の外リンパ漏出の生化学的診断マーカーである。これにより、これまで術者が目視で主観的に確認していた瘻孔や外リンパ漏出の有無を、客観的かつ低侵襲で検査できるようになり、外リンパ瘻の診断基準が改訂された。CTP 検査は、多施設共同研究でのデータ蓄積が継続され、2022 年 7 月 1 日に ELISA 法による CTP 検査が保険収載された。

本稿では、外リンパ瘻の一般的な臨床所見、治療

および CTP 検査の開発により改訂された診断基準、CTP 検査の意義、判定基準について記載する。また CTP 検査は、「中耳洗浄液 (middle ear lavage: MEL)」という新規の検体を使用するため、正しく採取、処理を実施しないと正確な検査結果が得られない可能性がある。そのため検体採取方法、検査体処理方法についても述べる。

## I. 外リンパ瘻の症状、 カテゴリー分類と診断基準

### 1. 症状・検査所見

まず外リンパ瘻の主要症状は難聴とめまいである。難聴の経過は、突発性、進行性、再発性とさまざまである<sup>4)</sup>。また、流水耳鳴や発症時のポップ音は特徴的な症状であり、外リンパ瘻との関連性が指摘されている<sup>5)</sup>。外リンパ瘻に特異的なめまいの性状があるわけではなく、急性期の場合は、一般的な急性の内耳障害と同様、回転性のめまいを自覚することが多く、発症後 3 か月以上の慢性期に入ると浮動感、浮遊感が主になる。突発性難聴に伴うめまいで、急性期を過ぎてもめまいが持続する場合は、外リンパ瘻を鑑別する必要がある。瘻孔症状とあって、鼓膜に陽圧・陰圧をかけた際に、めまいや眼振を認める徴候は、外リンパ瘻を疑う所見として重要である。

### 2. カテゴリー分類

外リンパ瘻診療では、症例を発症の誘因ごとにカテゴリー分類することが重要である (表 1、図 1)。

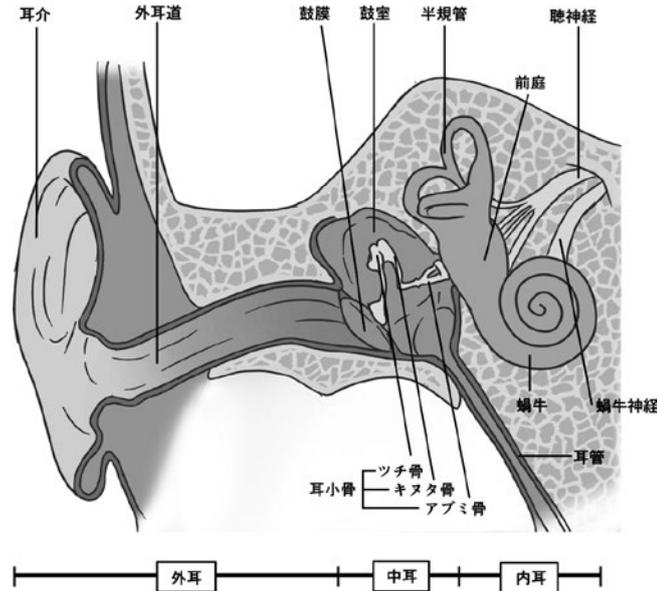


図1 耳の解剖図 (看護師イラスト集より)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

表1 外リンパ瘻カテゴリー分類

外リンパ瘻は、発症の誘因によりカテゴリー1～4に分類されている。

	外傷、疾患、手術など
1	(1) a. 迷路損傷(アブミ骨直達外傷、骨迷路骨折など) b. 他の外傷(頭部外傷、全身打撲、交通事故など)
	(2) a. 疾患(中耳および内耳疾患。真珠腫、腫瘍、奇形など) b. 医原性(中耳または内耳手術、処置など医療行為)
2	外因性の圧外傷(爆風、ダイビング、飛行機搭乗など)
3	内因性の圧外傷(はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど)
4	明らかな原因、誘因がないもの(idiopathic)

外リンパ瘻は一般的には中耳・内耳疾患、外傷、外因性および内因性の圧外傷にもなって、内耳外リンパと中耳腔の間に瘻孔を生じるが、特に誘因の見当たらない場合もある。発症の誘因により、カテゴリー1：外傷、中耳・内耳疾患、カテゴリー2：外因性の圧外傷(爆風、ダイビング、飛行機搭乗など)、カテゴリー3：内因性の誘因(鼻かみ、くしゃみ、重量物運搬など)、カテゴリー4：明らかな原因・誘因がない、に分類される<sup>6)</sup>。カテゴリー2～4の外リンパ瘻の存在は研究者によっては異論があり、医学トレーニングを受けた国によって認識が大きく異なり、その国際比較はとても興味深い。日本の長年にわたる外リンパ瘻の研究活動は海外でも知られ、最近ではアメリカでもこの分類が活用されている<sup>7)</sup>。

### 3. 診断基準の変遷

先述した通り、CTP検査の開発により、診断基準が改訂された。従来の診断基準では、「内視鏡検査もしくは手術(試験的鼓室開放術)により蝸牛窓、前庭窓のいずれかまたは両者より外リンパあるいは髄液の漏出を確認できたもの。または瘻孔を確認できたもの」が外リンパ瘻確実例とされていた<sup>1)</sup>。実際には、瘻孔を確認できることはまれであり、外リンパを思わせる液体の流出所見により診断していることが多かった。しかし、内耳窓窩は周囲より陥凹しており、手術時の頭位では手術侵襲にともなう組織液、術野洗浄用の生理食塩水などの液体が流入して貯留する。この液体の貯留と外リンパの“流出所見”の区別は容易ではない。一方で、CTPは外リンパ特異的に存在するため、中耳からCTPが検出されれば外リンパの漏出が証明される。そこで、外リンパ瘻の確定診断項目が改訂され、「瘻孔が確認できたもの、もしくは外リンパ特異的蛋白が検出されたもの」が確実例となった(表2)<sup>6)</sup>。

2018年に改訂された「外リンパ瘻診断基準」では、頭部外傷や圧外傷を契機に難聴、めまいを生じた場合、外リンパ瘻疑い例となる。多施設共同研究の最新データでは、誘因がある症例(カテゴリー1～3)では、誘因がない症例(カテゴリー4)と比

表2 外リンパ瘻診断基準

現在、生化学的検査として使用されているのはCTP検査のみである。

外リンパ瘻診断基準から抜粋

(厚生労働省難治性聴覚障害に関する調査研究班、2016年改訂)

外リンパ瘻確実例

1)顕微鏡検査・内視鏡検査

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に生じる。

2)生化学的検査

中耳から外リンパ特異的蛋白が検出できたもの

較してCTP陽性率が高い傾向があった。一方、カテゴリー4症例でもCTP陽性例は存在し、誘因がなくても外リンパ漏出が生じることが示されている。このように、誘因ごとにさまざまな特徴があり、誘因の有無、カテゴリーを確認することは重要である。

#### 4. 治療

瘻孔は自然治癒する場合もあり、急性の症状が生じてから1週間程度は安静を保ち自然治癒を待つ。この間頭部を30度挙上しての床上安静、鼻かみ・いきみ等の禁止、副腎皮質ステロイド投与等を行う。めまい症状が1週間以上改善しない場合や、高度難聴や難聴が進行・変動する場合には、手術治療も選択される。慢性にめまいが持続している症例や、聴力変動が持続している症例では、瘻孔や外リンパ漏出が自然閉鎖する可能性は低く、手術治療が選択されうる。手術は、結合組織、筋膜や軟骨を内耳窓周囲に留置もしくは充填する内耳窓閉鎖術が施行される。手術中には瘻孔が確認できない場合にも、閉鎖

により症状が改善するとされており、術中の瘻孔・漏出の有無にかかわらず両内耳窓を閉鎖することが多い。

#### 5. 予後

保存的加療で症状が治癒する症例もあるが、重症例ほど手術治療が選択されるため、保存的加療と手術の効果の差を比較することは難しい。手術後にめまいは改善することが多い。一方、難聴はより早期の手術で改善する可能性が高いと報告されており<sup>8)</sup>、難聴とめまいで予後は異なる。

## II. コクリントモブロテイン検出検査

### 1. CTP検査の開発から保険収載まで

われわれは内耳プロテオーム解析の結果を応用して、外リンパ特異的蛋白CTPを同定し、外リンパ漏出の生化学的診断マーカーとなりうることを報告してきた<sup>3,9,10)</sup>。2012年4月以後、受託臨床検査会社SRLの協力を得て、医師主導多施設共同研究として全国レベルでのELISA法によるCTP検査を開始した。その後さまざまな審査を経て、本検査は2022年7月に保険収載され、日常臨床で検査が可能となった。同時に日本耳科学会から「外リンパ瘻の診断におけるcochlin-tomoprotein (CTP)検査の運用指針」(表3)<sup>11)</sup>が発表され、検査の実施に必要な一定の条件が示された。

表3 「外リンパ瘻の診断におけるCochlin-tomoprotein (CTP)検査の運用指針」(日本耳科学会承認)

CTP検査を実施する前に、本運用指針を参考に検査するか否かを判断する必要がある。

「外リンパ瘻診断基準」におけるCTP検査は、外リンパ瘻確実例と診断するために重要な検査であるが、下記の点に留意し実施されるべき検査である。

難聴やめまいの症状があり、外リンパ瘻が疑われた場合、「外リンパ瘻診断基準」に記載の「カテゴリー分類」においてカテゴリー1、2、3又は4のどれに該当するかを判断する。

・下記①～④に当てはまるかどうか検討し、検査の適応を慎重に判断して実施する。

- ①原因既知の疾患、診断基準が定められている疾患【聴神経腫瘍、自己免疫性・遺伝性・薬剤性・感染性(ウイルス、細菌)内耳疾患、突発性難聴、メニエール病、急性低音障害型感音難聴、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎など】に該当しない。
- ②症状が不安定<sup>注1)</sup>である。
- ③特徴的徴候<sup>注2)</sup>が認められる。
- ④経過観察<sup>注3)</sup>をしても、②③の症状が改善されない。

注1.急速に悪化する難聴、変動・進行性難聴、遷延する平衡障害

注2.流水耳鳴(「水の流れるような耳鳴」または「水の流れる感じ」、ポップ音(発症時にパチンなどという膜が破れるような音)、瘻孔症状(外耳、中耳の加圧または減圧でめまいを訴える。または眼振を認める。)

注3.急性発症の場合、数日～2週間程度。慢性の場合、2週間～2ヶ月程度。

・日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会認定耳鼻咽喉科専門医によって実施される。

(文献11)より一部転載)

## 2. 「運用指針」のポイント

難聴、めまいを訴える患者を診察した際、まずは発症の誘因の有無を問診する。過去の圧外傷などは忘れておくことも多く、どれだけ過去の誘因が発症に関与するのかなど、まだ不明な点も多いため慎重に問診を行う。そして原因既知の疾患、診断基準が定められている疾患に該当しないことを確認する。もし他疾患の診断基準に該当した場合でも、症状が不安定であること、つまり急速に悪化する難聴、変動・進行性難聴、遷延する平衡障害などでは、CTP 検出検査の適応になる可能性がある。急性発症の場合は、数日～2週間程度。慢性の場合、2週間～2か月程度経過を観察し、検査の適否を判断する。また、外リンパ瘻では流水耳鳴、ポップ音、瘻孔症状を認めることがあり、問診の際に留意する。

## 3. CTP 検査の結果の解釈について

CTP 測定値のカットオフ値を表 4 に示す。30 ng/ml 未満を陰性、30～60 ng/mL を中間値、60 ng/ml 以上を陽性と定義した。MEL (後述) は新規の生体材料であり、CTP も新規診断マーカーである。このため、どのような偽陽性因子・偽陰性因子が関与するのかすべては解明されておらず、今後、臨床知見の蓄積により、外リンパ瘻陽性判定の数値は変更される可能性がある。CTP 値の生理的、経時的変化、性差、年齢差 (小児、高齢者)、日内変動などは知られていない。

表 4 CTP 検査判定基準

CTP (ng/ml)	判定
<30	陰性
30≤、<60	中間値
60≤	陽性

表 5 CTP 検査結果と診断

- ・CTP 検査が陽性  
瘻孔及び外リンパ漏出がある
- ・CTP 検査が陰性
  - ①外リンパ瘻以外の疾患
  - ②瘻孔からの漏出があったが自然停止した
  - ③漏出が間歇的もしくは微量漏出であった、などの可能性がある

※ CTP 検査が陰性でも外リンパ瘻を否定しない

CTP 検査が陽性の場合、瘻孔および外リンパ漏出が存在することを示している。一方 CTP が陰性の場合には、①外リンパ瘻以外の疾患、②瘻孔からの漏出があったが自然停止した、③漏出が間歇的もしくは微量漏出であった、などの可能性がある。このため、CTP が陰性だからといって外リンパ瘻を否定できないということは重要なポイントである (表 5)。

## 4. 検体採取と保存法

本検査では新たな検体である MEL を用いる。検体採取には、1 mL のシリンジと軟性針を用いる。中耳腔に生理食塩水を注入し、通常は極めて少量しか漏出しない外リンパを洗浄液に捕捉して検査に供する。この検体を MEL と呼称する。MEL の採取にはさまざまな場面が想定され、鼓膜切開の後、手術中では鼓膜挙上後、鼓膜穿孔症例では穿孔から、などである。この液体をシリンジで回収後、その回収した液体をさらに 2 回程度出し入れして、中耳腔全体に行き渡るようにしてから、検体を回収する。その後、検体中に混入した血球や微小组織などの除去のために、遠心分離機で血球等を沈殿させ上清を採取する。遠心分離機が無い場合には、検体を回収後に、シリンジを 1～2 時間直立させ上清を採取する。血球の量が比較的多い場合でも、2 時間程度直立させればほとんどの血球が沈殿する (図 2)。この上清をサンプルチューブに入れ凍結保存する。CTP は安定性の高い蛋白であり、検体採取後から処理ま

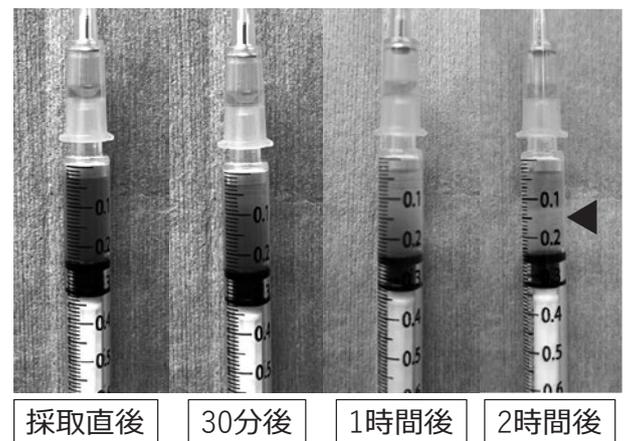


図 2 中耳洗浄液のサンプル処理

遠心分離機が無い場合は、シリンジを直立に立てかけておくことで血球等を沈殿させることができる。左から直立直後、直立30分後、1時間後、2時間後。矢頭をサンプルとして提出する。

(図 2 は巻末にカラーで掲載しています)

で数時間を要しても検査結果への影響はほとんど無く、その後長期の凍結保存が可能である。

中耳洗浄液採取は採血や尿検査と異なり、鼓膜切開や耳小骨周囲の操作が必要であるため、より慎重な操作が必要となる。このため、本検査は耳鼻咽喉科専門医のみが実施できる検査とされている。検査中に耳の違和感、軽いめまいなどを自覚することがあるが、これは通常自然に改善する。鼓膜切開などの処置をした場合には、穿孔が残存する可能性があることを説明する。

### 5. 検体採取の注意点

- 1) 最低 0.1ml の中耳洗浄液を回収するようにする。
- 2) 鼓室に血液がなるべく混入しないように注意する。血液には CTP が含まれないため混入しても問題はないが、われわれの施設では、血液混入を防ぐためレーザーで鼓膜切開を施行している。
- 3) 過去に発生した誤った検査方法に「0.3 ml の生理食塩水を 3 回使用し、合計 0.9 ml のサンプルを提出」「0.3 ml の生理食塩水を 2 回使用し破棄、再度の 0.3 ml で中耳を洗浄し提出」などがある。最初に注入した生理食塩水 0.3 ml のみを使用し続けることに特に注意して頂きたい。

### まとめ

外リンパ瘻の症状は、多彩で検査所見も正常から各種の異常まで多岐にわたる。CTP 検出検査は、外リンパ瘻という病因学的疾患を客観的に診断可能にした検査法である。CTP 検出検査の普及により、今後外リンパ瘻に関する多くの報告がなされることが予想される。そのことにより、外リンパ瘻の臨床的特徴がより明らかになると思われる。その結果、

CTP 検出検査の実施が推奨される病歴、検査所見も変化するものと思われる。

### 文 献

- 1) 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20頁, 1991
- 2) Fitzgerald D. Perilymphatic fistula and Meniere's disease. Clinical series and literature review. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 2001, 110: 430-436.
- 3) Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al. Cochlin-tomoprotein: a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. Audiol Neurootol 2009, 14: 338-344.
- 4) 松田帆、池園哲郎.【難聴を治す - 2020年版】急性感音難聴 外リンパ瘻. JOHNS 2020, 36: 26-28.
- 5) Matsuda H., Sakamoto K., Matsumura T., et al. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. Acta Otolaryngol 2017, 137: S53-S59.
- 6) 一般社団法人日本聴覚医学会：急性感音難聴診療の手引き2018年版, 2018.
- 7) Sarna B, Abouzari M, Merna C, et al. Perilymphatic Fistula: A Review of Classification, Etiology, Diagnosis, and Treatment. Frontiers in neurology 2020, 11: 1046.
- 8) Komori M, Yamamoto Y, Yaguchi, Y., et al. Cochlin-tomoprotein test and hearing outcomes in surgically treated true idiopathic perilymph fistula. Acta Otolaryngol 2016, 136: 901-904.
- 9) Ikezono T, Shindo S, Li L, et al. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. Biochem Biophys Res Commun 2004, 6: 440-446.
- 10) Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, et al. The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage. PLoS One 2018, 13: e0191498.
- 11) 日本耳科学会、「外リンパ瘻の診断における Cochlin-tomoprotein (CTP) 検査の運用指針」2022  
<https://www.otology.gr.jp/common/pdf/CTP20220701.pdf>

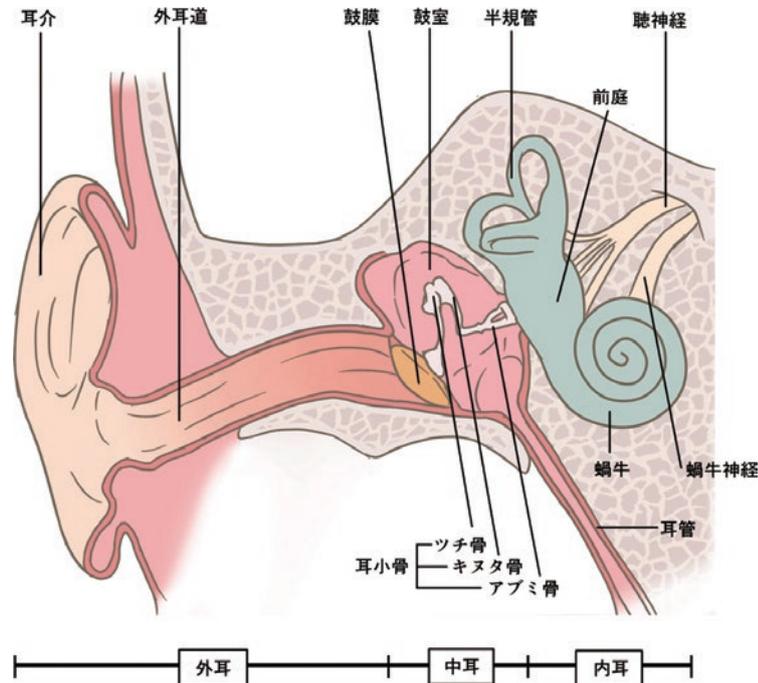


図1 耳の解剖図

(看護師イラスト集より)

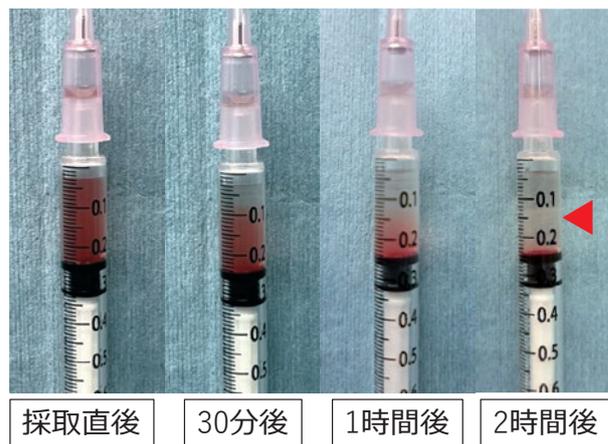


図2 中耳洗浄液のサンプル処理

遠心分離機が無い場合は、シリンジを直立に立てかけておくことで血球等を沈殿させることができる。左から直立直後、直立30分後、1時間後、2時間後。矢頭をサンプルとして提出する。