先天性難聴の臨床病理

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：広戸幾一郎教授）

牧 島 和 見

先天性難聴と遺伝性難聴

今回主題としてとりあげられた遺伝性難聴は、その臨床的または形態学的多様性もさることながら、語彙においても先天性難聴と混用され、区別され、使用法の統一をみない。家族性難聴、非遺伝性難聴、後天性難聴などの語彙においても同様である。

病因学的に疾病の原因は、その主因が内因、つまり遺伝物質の欠陥による遺伝性のものであるか、内因と外因（環境）の両方に原因があるのか、主因を外因に求めるのか、により3群に分けられる。

この観点から考えると内因性のもは胎児のもつ遺伝子型が環境のいかんを問わず決定的な役割を演ずるもので、先天性ろう啞の一部、白子、Down 症候群などにみられるものである。奇形は胎児形成の途中で生じる異常で分化が急速に行なわれる器官でより好発することはよく知られているが、奇形誘発作用をもつ外因が加わると個体は遺伝性の形質と類似の形質を示し、すなわち表型模写として表れる。母体のサリドマイド剤などの薬剤服用、ビールス感染、放射線被曝、慢性疾患などが外因として考えられる。しかしここで外因に対する個体の感受性の違いについての遺伝的な体質についても考慮せねばならない。

また個体の出生時および出生後の環境因子、つまり広義の外因の影響による障害、さらには出生時までは障害がなく成長過程において障害が発現してくる内因性のものの存在に注意せねばならない。

遺伝物質の欠陥が判明しない生れつきの難聴は、先天性難聴の語彙を用いるのが適当ではないかと思われる。

臨床的先天性難聴

先天性難聴の臨床的分類については、諸家の詳細な報告が多数あるのでここでは一部参照するととどめる。Konigsmark⁶⁾は遺伝性先天性難聴を以前の彼の分類を整理して、19の型に分類している。これは大別し

て他部位の奇形を伴わない難聴と、他部位奇形を伴う難聴であり、前者では優性遺伝、劣性遺伝のものを含め6型に分けている。そうして遺伝性先天性難聴のうち50%は先天性難聴であると述べている。

Ruben と Rozycki¹³⁾は348人の難聴児を観察して、その難聴の40%は原因不明のもので、また39%は後天性のものであると述べている。さらに20%にみられた遺伝性と考えられる難聴症例では、優性遺伝を示すもの、劣性遺伝のもの、それぞれの65%、75%に適当な遺伝性難聴の診断が不可能であったとしている。Proctor と Proctor¹²⁾は優性遺伝を示すものは、他の遺伝性疾患がそうであるように、難聴においてもわずかに10%で、90%は劣性の遺伝形式を示していると述べている。

これらの諸家の報告にある事実は、この種の難聴を目前にしたとき診断、鑑別の困難さを感じさせる原因となっている。先天性難聴を考えると、難聴以外の随伴先天異常の存在などで困難があろうが、家族全員の聴力検査、前庭機能検査の施行が望まれる。

形態学的先天性難聴

临床上、先天性難聴者の機能検査に多くの困難があるが、形態学的にも先天性難聴者、とくに機能的検査所見の完備した、その側頭骨の検索の機会が少ないことから未だ充分な所見は得られていない。

われわれが標本で観る形態学的変化は、内因または外因の影響を受けた各発生段階における病変の現れであって、原因的に分けるか、病変により分けるかにより、その形態学的分類は異ってくる。

Ormerod¹¹⁾は、病変を發育過誤、發育障害、変性に分け、さらに古くより知られている内耳奇形を主体として7群の分類を試みている。一方 Altmann⁹⁾は遺伝性難聴を一次病変が蝸牛管と球形のうにあるものと、ラセン神経節にあるものの2型に分類し、前者をさらに3群に細分している。著者の見解では Altmann の形態学的分類の方が合理的であると思うが、理解が容

易なように Ormerod の分類に準じて病変を整理してみたいと思う。

A. 代表的症例

1. Michel 型

Michel¹⁰⁾は、先天性ろう啞の11才の少年の側頭骨を検索し、内耳の構築と聴神経がなく、さらにアブミ骨とアブミ骨筋がないこと、またツチ骨、キヌタ骨、鼓膜張筋、鼓膜、外耳道が存在することを記載している。

この型の奇形は非常に少なく、最近では、Jorgensen⁵⁾らのサリドマイド児の側頭骨の報告にみられる。

2. Mondini-Alexander 型

Mondini の報告症例では蝸牛は短い単一管腔からなっていたと Ormerod¹¹⁾の記載にみられる。詳細なこの種の奇形の顕微鏡下の所見の記載は Alexander²⁾による。この型の病変には、蝸牛が基底回転のみ発達し、前庭器の發育不全のあるものから、ほぼ完全な蝸牛殻を示し卵形のう、球形のうを判別できるものまで種々の發育段階のものが含まれる。必然的に聴力はラセン器、血管条、ラセン神経節の病變の程度により、全ろうから正常聴力の症例まで存在することになる。

内耳がかなりよく發育した症例としては Albrecht¹⁴⁾の報告があり、最近では杉浦と野村¹⁵⁾の報告がある。

3. Siebenmann-Bing 型

Siebenmann と Bing¹⁷⁾の色素性網膜炎と知能障害を伴った難聴症例の記載によれば、骨蝸牛の發育は正常であるが、膜蝸牛には病變があるとしている。とくに血管条には蝸牛全長にわたって変性があり、またラセン器には萎縮の像が強く、ラセン神経節細胞とその線維は強く萎縮性である。蝸牛管の大きさには著変がない。

4. Scheibe 型

Scheibe¹⁵⁾は、47才のろう啞の仕立屋見習の剖検で、その側頭骨に、骨迷路の正常な發育に比べ蝸牛から球形のうに到る膜迷路に發育不全があることを見出した。同時に蝸牛基底回転と球形のうへの神経の萎縮を記載している。先天性ろうの動物の多くにもこれと同様の形態学的所見が観察されている。

5. その他

Ormerod¹¹⁾は上記の内耳病変を主とする型の他に、中耳病變のある Siebenmann 型、外耳奇形を主とする型、母体原因型を分類している。

B. 著者の症例

病歴ならびに剖検記録の詳細は既に記載⁶⁾したので

ここでは簡単にのべる。症例は80才の女性で先天性ろう啞である。平衡機能障害および他部位の奇形異常なく、近親者に高度難聴者はいない。

1. 脳の所見

a. 病理解剖学的所見：脳は左右対称性であるがかなり萎縮性で重量850g。大脳には陳旧性脳軟化巣を多数認める。小脳、橋、延髄には限局性病變を認めない。脳底部動脈硬化度5% (0, 10, 0, 0)。

b. 病理組織学的所見：側頭葉では髄膜に好中球の浸潤があり、脳実質は少しく浮腫様である。一部 corpora amylacea の著明な集積が認められ、神経細胞にはニッスル顆粒の消失、リポフスチンの沈着が著明である。頭頂葉、基底核部でも同様の所見を認める。

2. 側頭骨の所見

両側頭骨とくに骨迷路は正常に完成している。左右の側頭骨の形態学的所見はほぼ同じであり、右側を主体として所見をのべる。

a. 病理解剖学的所見：両側の鼓膜は強く混濁しているが穿孔は認めない。両側の耳小骨とその連鎖には異常なく、炎症の所見もない。

b. 病理組織学的所見：

(i) 第8脳神経：内耳道内小血管には軽度の血管壁の線維性肥厚がある。第8脳神経の中枢側と末梢側の境界部には著しい corpora amylacea の集積がある。蝸牛枝は少しく粗鬆であるが、前庭枝および前庭神経節細胞には著変を認めない。

(ii) ラセン神経節：全蝸牛回転にわたってラセン神経節は著るしく萎縮性で神経節細胞をほとんど認めることができない。神経節細胞の中枢および末梢の神経線維は著るしくその数を減じている。所見は左側においてもほぼ同様であるが左側の上方回転では少数のラセン神経節細胞の集りを認める。

(iii) ラセン器：中回転の一部を除いてラセン器は極めて萎縮性であり、また消失もしくは高度の扁平化を呈している。ラセン器様の高まりを認める中回転の一部においても、支持細胞はほぼ水平に位置し、トンネルや内外有毛細胞は判然としない。有毛細胞に到る神経線維はほとんど認められない。

(iv) 血管条：血管条には部分的に不規則な膨隆を認めるが全般的に極めて萎縮性である。血管条の毛細血管は著るしくその数を減じており、また一部の毛細血管には石灰もしくは無構造物質の存在がある。ラセン靱帯は極めて粗鬆である。

(v) 蓋膜：蓋膜は蝸牛回転の一部で、球状もしくは

写真1 蝸牛軸を通る水平断。蝸牛管は著るしく拡張し、基底回転では前庭階壁に付着している。血管条の萎縮とラセン器の消失、蓋膜の変性が認められる。ラセン神経節は全蝸牛回転で極めて萎縮性である。×22倍。

写真2 ライスネル膜の変位、ラセン器萎縮が認められる。蓋膜は一層の扁平な細胞でとり囲まれ球状を呈している。ラセン神経節細胞とその末梢線維の消失が著明である。×63倍。

写真3 血管条毛細血管には石沈の沈着があり、管腔は閉塞している。×250倍。

桿状を呈し表面は一層の扁平な細胞で囲まれ、内ラセン溝または前庭唇上方に変位している。

(iv) 蝸牛管：ライスネル膜は伸展、偏位し前庭階壁にまで到る所見が認められる。極めて強い蝸牛管の拡大は全蝸牛回転に認められる。左側においても同様の拡大があるがその程度は右側に比し少し弱い。蝸牛管内には雲架様物質を認める。

(v) 球形のう：内リンパ腔の拡大と感覚上皮の変性消失が高度に認められる。篩状斑の神経線維には著変を認めない。球形のう斑の部位には球形の無構造物質の存在と石灰の沈着があり、感覚上皮下の組織は著しく粗鬆化している。この傾向は左側において高度である。

(vi) 卵形のう、半規管：卵形のう斑、半規管膨大部稜の感覚上皮には死後変化を認めるほか著変をみない。

考 察

Scheibe 型の病変は諸家のヒトにおける観察や、ダルマチアンおよびコリーなどの犬をはじめ猫、兎、マウスなどの先天性ろう動物の内耳所見として知られている。

本症例は蝸牛と球形のうの病変を主体としているので従来の形態学的分類からすれば、概括的に Scheibe 型に近い病変と言えよう。しかしながらその病変の程度や様相において従来の報告とかなりの相違を示している。これらの問題となる所見について検討してみたい。

ヒトにおいて蝸牛管の拡張の記載は、その虚脱の報告に比べれば非常に少ない。Scheibe 型の報告のほとんどは蝸牛管虚脱の記載をしていると言って過言でない。Sáxén¹¹⁾ はろう啞者の剖検で、その 2 番目の症例に蝸牛管の拡張を認めている。また Altmann³⁾ は 22 才の女性のろう啞者で、蝸牛中回転下半分の部位に著明な蝸牛管の拡張の像を認めているが、その他の部位では正常な蝸牛管の状態であったと記載している。

蝸牛管拡張の記載は、また Ormerod¹¹⁾ の Scheibe 型の症例、さらに Lindsay⁷⁾ の 6 才女子症例で右耳では全蝸牛回転、左耳では基底回転を除く回転に認めたものがある。

しかし本症例のごとく蝸牛全回転にわたる両側性の蝸牛管の拡張のある、先天性ろう啞（難聴）の記載は見当らない。一般に広範な蝸牛管の拡張はメニエール病の際の所見¹⁰⁾ として知られており、また漿液性迷路

炎の際にも拡張するとの記載がある¹⁹⁾。

蝸牛管拡張の原因として、もしこれが水腫によるものであると仮定するなら、内耳発生過程における内リンパ液の組成の異常、さらにはその後の内リンパ液の分泌、排泄の異常を考えねばならない。血管条の機能、とくに後で検討する血管条毛細血管の病変との関連が問題であろうと思われる。

次いで蓋膜の病変であるが、蓋膜が一層の扁平な細胞で覆われ変位している所見は、突発難聴や風疹、麻疹、耳下腺炎など一連のウイルス感染症における内耳所見の報告⁴⁾⁷⁾ で知られている。Lindsay⁷⁾ は生後に麻疹に患った Mondini 型を示す症例、またインフルエンザ様症状のあった Scheibe 型を示す症例にも同様の所見を認めている。このような所見は Altmann³⁾ の先天性ろう啞症例にもみられる。この例では蝸牛管の拡張を一部に認めている。このような蓋膜の病変のある症例ではコルチ器病変、さらには血管条、ライスネル膜の沈下と蝸牛管虚脱を伴っていることが多い。

それでは血管条萎縮とライスネル膜の位置、さらにはコルチ器病変との関連はどうであろうか。病変相互に必ずしも相関があるとはかぎらないが、そのような報告は多く、Altmann³⁾ は post-hydropic neurcepithelial degeneration として血管条病変と蝸牛管腔との関係を記載している。血管条の上皮、固有層、毛細血管、さらにはラセン器下のラセン血管の役割をめぐって論議のあるところである。内因や外因による内リンパ液組成の異常、末梢循環不全による内リンパ液代謝の異常などがこれらの形態学的変化の原因となるのではないと思われる。

末梢循環不全を示唆する所見として、著者の症例にも認められた血管条の著しい萎縮とその毛細血管数の減少があり、さらに一部の毛細血管では管腔内に無構造物質の塞栓ないしは石灰沈着がある所見が考えられる。無構造物質貯留の記載は Altmann³⁾ の報告にもあり、また山川²⁰⁾ はメニエール病症例で血管条の結石の所見を記載している。著者は同様の物質を球形のう斑部にも認めている。類似した記載を、Lindsay⁷⁾ は、知能障害を伴う難聴の 53 才の女性でしており、同時にラセン器の未発達、基底回転におけるラセン神経節細胞とその線維の減少を認めている。

基底回転から先回転に到る全蝸牛回転に認められたラセン神経節の高度萎縮とその末梢神経枝の消失は極めて特異な所見である。著者は老人性難聴の報告⁹⁾ など、高令者の内耳に認められる最も著明な形態学的

変化はラセン神経節の萎縮であることを記載しているが、本症例より高令者の内耳においても、これほど強い萎縮、むしろ脱落消失と言える、は認めていない。

ラセン神経節細胞の病変は、キニーネ、砒素、ストレプトマイシンなど内耳中毒性薬剤による障害が知られており、また先天性梅毒においてもラセン神経節と神経線維の病変が認められる。Siebenmann と Bing¹⁷⁾ は、Usher 症候群の症例の内耳に強いラセン神経節とその線維の萎縮を認めている。同時にラセン器と血管条の病変を記載している。

以上の所見からラセン神経節には、形成不全や循環不全などを生来する内因、外因の影響があり、さらに二次的にその末梢の変性を来したものと考えられる。

本症例の側頭骨所見が Scheibe 型に近い蝸牛と球形のうの病変を示すものの、メニエール病症例を思わせる内リンパ水腫の所見や血管条毛細血管の石灰化の所見、またビールス感染症にみられるような蓋膜変性の所見、さらにはラセン神経節とその線維の変性所見など、多彩な病変を伴っており、これらの病変の一次的解釈を困難にしている。

しかしここに推論を許されるなら、内因または外因の何らかの機序による一次的なラセン神経節、内耳血管の形成不全それに伴う二次的病変をこの症例の形態学的所見の本態と考えたい。

先天性難聴の発現に到る内因と外因の存在、多遺伝子遺伝の域値の問題、個体の感受性の相違、聴力像の不均一性、形態学的所見の多彩さ、すべてがわれわれの前に提出された症例の診断と分類を困難にしている。オージオロジー学会で討論となった形態学的分類の問題であるが、著者の意見では、この種の側頭骨の検索は 100 年以上行なわれてきたが、未だ明確な所見を得ていない現状にあるので、単に個々の症例が現在ある形態学的分類のどの型に属するかを検索の目標とすべきでなく、症例のもつ個々の所見を重視して代表的症例との比較をすべきであると考ええる。

結 語

先天性難聴のもつ、語彙や、臨床的または形態学的問題点について、著者の得た形態学的所見を中心として検討を加えた。

この論文の要旨は、第16回日本オージオロジー学会総会（1971.9.14～15）において口述報告した。

Clinicopathology of Congenital Deafness

By

Kazumi Makishima, M.D.

The Department of Otorhinolaryngology

Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. I. Hiroto)

There were enormous number of reports concerning congenital deafness, but unfortunately the exact pathologic findings of the deafness were not still fully understood.

It is a purpose of this paper to present new pathologic findings in a case of deafmute, and the findings were compared with the known inner ear lesions of congenital deafness and other sensory neural deafness. These findings were, for instance, dilated cochlear duct, calcified thrombi in striate vessels, abnormal tectorial membrane, conspicuous spiral ganglion atrophy, and these might be important in clarifying true pathology of congenital deafness and in classifying it.

文 献

- 1) Albrecht, W.: Die Veränderung der Schnecke bei hereditärer Innenohrschwerhörigkeit. Z. Ohrenheilk., 34 ; 261-265, 1933.
- 2) Alexander, G.: Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der kongenitalen Taubheit. Arch. Ohrenheilk., 61 ; 183-219, 1904.
- 3) Altmann, F.: Histologic picture of inherited nerve deafness in man and animals. Arch. Otolaryng., 51; 852-890, 1950.
- 4) Beal, D.D. et al.: Inner ear pathology of sudden deafness. Arch. Otolaryng., 85 ; 591-598, 1967.
- 5) Jorgensen, M.B. et al.: Thalidomide-induced aplasia of the inner ear. J. Laryng., 78 ; 1095-1101, 1964.
- 6) Konigsmark, B.W.: Hereditary congenital severe deafness syndromes. Ann. Otol., 80 ; 269-288, 1971.
- 7) Lindsay, J.R.: Inner ear pathology in congenital deafness. Otolaryngologic Clinics of North America, 4 ; 249-290, 1971.
- 8) 牧島和見：先天性嚥咽者の内耳病理所見。Audiology Japan, 14 ; 339-340, 1971.
- 9) 牧島和見：老人性難聴に関する臨床病理学的研

- 究。耳鼻, 13: 補3, 333-364, 1967.
- 10) Michel, E.M.: Ueber die angeborenen Anomalien des inneren Ohres mit der ersten authentischen Beobachtung eines vollständigen Fehlens des innern Ohres und der Gehörnerven, sowie theilweisem Mangel des mittleren Ohres an beiden Seiten bei einem im eilften Jahre gestorbenen Taubstummen. Arch. Ohrenheilk., 1; 353-354, 1864.
 - 11) Ormerod, F.C.: The pathology of congenital deafness. J. Laryng., 74; 919-950, 1960.
 - 12) Proctor, C.A. and Proctor, B.: Understanding hereditary nerve deafness. Arch. Otolaryng., 85; 23-40, 1967.
 - 13) Ruben, R.J. and Rozycki, D.L.: Clinical aspects of genetic deafness. Ann. Otol., 80; 255-263, 1971.
 - 14) Saxén, A.: Études sur l'anatomie pathologique, et la pathogénie de la surdi-mutité, avec une contribution à la connaissance du la formation de l'endolymphe dans l'oreille interne. Acta Otolaryng., 19; 143-220, 1934.
 - 15) Scheibe, A. von: Ein Fall von Taubstummheit mit Acusticusatrophie und Bildungsanomalien im häutigen Labyrinth beiderseits. Z. Ohrenheilk., 22; 11-23, 1892.
 - 16) Schuknecht, H.F. et al.: Further observations on the pathology of Meniér's disease. Ann. otol., 71; 1039-1053, 1962.
 - 17) Siebenmann, F. and Bing, R.: Über den Labyrinth-und Hirnbefund bei einem an Retinitis pigmentosa erblindeten Angeboren-Taubstummen. Z. Ohrenheilk., 54; 265-280, 1907.
 - 18) Sugiura, S. and Nomura, Y.: Histological findings in a case of Mondini anomaly of the inner ear. Ann. Otol., 79; 1139-1142, 1970.
 - 19) Wittmaack, K.: Die entzündlichen Erkrankungsprozesse des Gehörorgans. Hydrops Labyrinthi. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. (Henke, F., Lubarsch, O.) 12; 290-307, 1926.
 - 20) 山川強四郎, 内藤 備: メニエール氏病の内耳病理組織学。耳喉, 27; 820-839, 1955.

(受付 47.4.7)