HEREDITARY STUDIES ON CONGENITAL ATRESIA OF THE EAR

By

H. HAYASAKI

*From the Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Keio University
(Director: Prof. T. Nishihata)*

The systematic hereditary studies of congenital atresia of the ears of 98 families among 144 patients were observed. These patients consisted of the outpatients of the Department of Otorhinolaryngology, Keio University Hospital, patients examined in Shizuoka-Prefecture, students in Primary and Junior High Schools in Tokyo and Deaf-mute Schools in Japan.

The results were as follows:

- 1) The possibility of heredity could be considered. The reasons are as below mentioned.
 - (a) The familiar appearances were found among 98 families.
 - (b) The morbidity was 2.02% among probands' fathers and 0.61% among their aunts. These morbidities were higher compared with 0.0016%, the mean of the morbidities of the general population.
 - (c) The same disease was found in twin brothers (monozygotic twin supplied by Dr. Fujita)
- 2) It was pointed out by many authors that the sex ratios in hereditary malformations and diseases were higher in the male than in the female. The ratio observed by the author was 78.49% in the male and 21.51% in the female patients. Affected-side ratios were 30.63% on the left, 63.96% on the right and 5.41% on both sides. These ratios were almost similar to those reported by American, European and other Japanese authors.
- 3) Several associated malformations and congenital diseases are often found in probands, their sibships and other relatives when one congenital malformation is investigated. The observation of these associations were also very important in view of the embryology and heredity. In my studies, the associated ratio was 18.18% in probands and 29.90% in their families. The kinds of associations were Atresia auris congenita, congenital paralysis of facial nerves, congenital lameless, congenital scoliosis, microphthalmus congenita, polydactylia, several kinds of psychosis, congenital deaf-mutism, etc.
- 4) The familiar appearances were not frequent enough to investigate the families of the 98 probands by means of statistical and biometry examination. But by observing their pedigrees directly, the author obtained the results as follows:
 - (a) In most pedigrees, the charactor appeared in the father's or mother's side only.
 - (b) There were pedigrees that the charactor was handed down from one of the parents to their children.
 - (c) The intermarriage ratio, as observed by the author, was $8.08 \pm 2.72\%$, which had no significant difference compared with $4.69 \pm 0.33\%$, the ratio of the general population reported by Dr. Kawakami, and 7.1% reported by Dr. Tachikawa.
 - (d) The morbidity of their sibships was very low, in spite of the fact that the morbidity percentage would be higher in their sibships if this disease had a very low percentage and followed the recessive hereditary system.
 - (e) The penetrance of this disease was $1.02 \pm 10.09\%$ among 98 pedigrees.

From the above stated results, the author concludes that Atresia auris congenita follows the dominant hereditary system with very low penetrance.

先天性外耳道閉鎖症の遺伝学的研究

慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：西端驥一教授）

早 崎 弘 晃
ハヤシ サキ ヒロ アキ

目 次

第1章 はしがき
第2章 先天性外耳道閉鎖症の一般的知見
第1節 定 義
第2節 成 因 論
第3節 一般住民、および耳鼻科外来患者中の頻度
第4節 性比および患例比
第5節 合 併 症
第3章 自家調査資料および方法
第4章 自家調査成績
第1節 家系症例
第2節 家族性出現症例
第3節 血族結婚率
第4節 家族内罹患率
第5節 表 現 率
第5章 総括ならびに考察
第6章 む す び

第1章 はしがき

耳鼻咽喉科領域における身体畸形、および遺伝性疾患には、嚥咽¹⁾をはじめ兎唇および口蓋破裂²⁾、家族性内耳性難聴³⁾、先天性耳瘻孔⁴⁾、各種耳介畸形⁵⁾、および耳硬化症⁶⁾等、数多くの疾患を認めるが奇形に関しては耳鼻咽喉科領域以外における身体畸形と同様にその遺伝性について実際に家系調査を行うと意外にも家族性出現の少ないものがある。このためか今日でも、なお一般には奇形の成因に関しては遺伝的因子よりも環境的因子が多く考えられているように思われる。本疾患もこの例にもれず、従来その成因としては、その大部分が環境的因子について述べられており、本疾患々者の多数の家系を調査し、その遺伝についての系統的研究を行つた報告は未だ内外の文献中に見出す事ができず、単に同一家系内に本疾患を認め遺伝説を暗示した数例に接するのみである。即ち、外国においては、Krampitz⁸⁾ (1912) をはじめ12例の報告と、我国においては、増田⁹⁾ (1956)、浅井¹⁰⁾ (1957) の夫々1例の報告のみである。私は、今日迄遺伝的因子の関与については不明とされている本疾患につき観察し、144例の本疾患々者中98家系を調査、

本疾患の遺伝に關しての系統的研究を行い若干の知見を得たので諸賢の御批判を仰ぐ次第である。

第2章 先天性外耳道閉鎖症の一般的知見

第1節 定 義

先天性外耳道閉鎖症とは、その文字の示す如く、先天性に外耳道の閉鎖されているものを総称するが、これは通常2種類に大別される。その一つは、外耳道が軟部組織により閉鎖されている膜性閉鎖で、この場合は未成育の外耳道が深部に盲状を呈して存在する。後者は、外耳道が骨により閉鎖されている骨性閉鎖で、骨性外耳道が欠如しており、鼓膜は稀に痕跡程度に存在する他は、殆ど全てに認められず、耳小骨は全く存在しない例よりは、正常の形態を有する例に至るまで種々の段階があるが、槌骨と砧骨が癒着を示している事が最も多い。膜性閉鎖は骨性閉鎖に較べて非常に稀である。我々の教室で聴力改善手術を行つた本疾患々者、22例、23例については前者は1例にすぎず、これとは別に本疾患々者の耳部の断層撮影を行つた12例においても全例に骨性外耳道を認める事ができなかった。内耳は、外耳および中耳とは発生原基を異にするためか、私が直接検査した本疾患々者43例では、その機能はほぼ正常であつた。

第2節 成 因 論

本疾患の成因に關しては、Virchow¹¹⁾ は本疾患は單に發育阻止のために生ずるばかりではなく、急性ならびに慢性の刺激機転による過剰發育も関与すると説き、Joel¹²⁾ は Virchow と同様に發育阻止および炎症病變を原因とし、その誘因として遺伝梅毒を重視している。Moos u. Steinbrügge¹³⁾ は、本疾患の多くは、聴器における腔洞の大部分が、骨異常發育により閉鎖又は充塞する事を本疾患の主因として、脳神経異常、體質異常、梅毒又は、アルコール中毒等による胚泡發育障礙、羊膜癒着、あるいは臍帶纏絡等をあげ、特に Alexander u. Moszkowicz¹⁴⁾ は卵巣漏斗靱帶中妊娠の胎兒觀察例において、その左側顔面に羊膜癒着の瘍跡を左耳奇形の原因とし、外部からの機械的發育阻止作用により惹起されるものが多いと述べている。安田¹⁵⁾ はその剖検例において第一鰓弓における異常發育であり、認められた各部

の奇形は、いづれも抑圧発育と考えるのが妥当であり過剰発育と考える事はできない、と論じている。又、本疾患には耳介奇形、口蓋破裂、頸瘻孔、半側顔面萎縮を伴う事が多い理由から、Moos, Steinbrügge, および Wreden¹⁶⁾等は第一咽破裂の改造期に発生するものと考えられる、と述べている。又、前述の如く、家族性出現を認め、それを報告した Krampitz を初め数名の学者は遺伝も因子の一つに考えられる可能性がある、と遺伝説を暗示している。この他、Sundal¹⁷⁾は、放射能、X線も因子になりうる、と述べ、Gillman¹⁸⁾(1948), Hamburgh, Waddington¹⁹⁾(1952), および林²⁰⁾(1952), 村上²¹⁾(1955)は妊娠中の実験動物に Trypanblue を静注する事により各種身体奇形の発現を見ている。Gillmanによれば、60~80%に奇形を認め、この中5.9%に耳部の奇形を見た、と報告している。このように本疾患の発生機軸については種々の説があり未だ定説がな

い。

第3節 一般住民および耳鼻科外来患者中の頻度

ある疾患の遺伝につき系統的研究を行うに当つては、その対照とする形質が一般住民中にいかなる頻度で存在するかを明らかにする事が必要である。そして、その家族性を証明するためには、先づ本疾患々者の家族における頻度が一般住民におけるそれよりも高い事が必要である。しかし、本疾患の一般住民における頻度に関しては、内外文献中には、これを全く見出す事ができない。私が調査した所は、静岡県の一部、東京都内小・中学校、および全国聾啞学校の3カ所で充分多くはないが、Table 1. の如くで、本疾患がいかに稀な疾患であるか、という凡その推定はつくと思われる。

各所耳鼻科を訪れた患者中、本疾患の頻度は Table 2. の如くである。

このように Table 1, 2 に示す如く、本疾患は耳鼻科

Table 1. Incidence of congenital atresia of the ear (by the author)

	No. of affected	Total number	Frequency (%)
Shizuoka Prefecture	13	1,034,827	0.0012
Primary & Junior High Schools in Tokyo	7	307,024	0.0020
Deaf-mute Schools in Japan	33	15,025	0.2196

Table 2. Incidence of congenital atresia of the ear (reported by the author and others)

Author	No. of affected	Total number	Frequency (%)
Jacobson ²²⁾ (1883)	2	4,607	0.04
Brückner ²³⁾ (1884)	42	43,730	0.04
Bezold ²⁴⁾ (1904)	11	20,468	0.05
Wagenhäuser ²⁵⁾	2	307	0.65
Toyoda, Komachi ²⁶⁾ (1940)	11	17,374	0.06
Hayasaki (1959)	91	53,208	0.17

領域における他の疾患に較べて非常に稀な疾患であり本疾患の家系の調査にあつては、多くの困難を伴つた。

第4節 性比および患側比

性染色体に関係を有しない遺伝性疾患においても、先天性股関節脱臼のように高い性比を示すものがあるが、本疾患の従来知見、および私の調査した結果を総括すると、Table 3. に示す如くである。

このように、各学者の報告、および私の経験例においても、男子に非常に高い値を示している。患側比は Table 4. に示したが、この比を計算するに当つて、聾啞学校における33例は除外した。それは、聾啞学校の学生は日常会話に不自由を感じずる者のみであり、本疾患に関してはこれは両側の場合が殆んどであり、正確な数値が得られない事を怖れたからである。患側別は Table

Table 3. Sex ratios (reported by Meurman, Japanese authors and Hayasaki)

		Meurman ²⁷⁾ (1957)	No. reported by Japanese authors (1802~1958)	Hayasaki (1959)
Sex	Male	50 cases (67.57%)	84 cases (60.87%)	113 cases (78.49%)
	Female	24 ♀ (32.43%)	38 ♀ (27.54%)	31 ♀ (21.51%)
	Unknown		16 ♀ (11.59%)	
Total		74 cases	138 cases	144 cases

Table 4. Affected side-ratios (reported by Ombrédanne, Japanese authors and Hayasaki)

		Ombrédanne ²⁸⁾ (1952)	No. reported by Japanese authors (1802~1958)	Hayasaki (1959)
Affected Side	Left side	21 cases (26.58%)	30 cases (20.27%)	34 cases (30.63%)
	Right side	37 ♀ (46.84%)	66 ♀ (44.59%)	71 ♀ (63.96%)
	Both sides	21 ♀ (26.58%)	21 ♀ (17.57%)	6 ♀ (5.41%)
	Unknown		21 ♀ (17.57%)	
Total		79 cases	148 cases	111 cases

4. に見られる如く、いずれの報告においても右側に高い値を示している。

このように、本疾患は男子に、そして右側に多く現れている事が分る。多くの遺伝的異常の頻度が男子に、より高いという事実は、他の遺伝的異常についても多くの学者が報告する所であり、私の調査課程において対照の選び方に差があつたとは思われない。これは発生の際、特定の遺伝子に誘発される反応が男子の背景の下で行われる時、女子の場合と違った経路をたどる結果であろう、という発生上よりの説明と、遺伝による説明としては、特殊な形が多遺伝子説を利用して説明がなされているようである。

第5節 合併症

一般に、奇形の調査を行うと、発端者およびその家族に、他の種々の奇形を見出す事があり、これらを調査する事は発生学的にも遺伝学的にも重要な意味がある。内外の文献中にこれらの記載のあつたものを述べると、Moos, Steinbrügge および Wreden は耳介附属症、口唇および口蓋破裂、および顎腮瘻孔を、Altmann²⁹⁾ は橈骨发育障碍、Sack³⁰⁾ は頭蓋骨の奇形、Alexander³¹⁾ は頭胸癒合児の3例、Kretschmann³²⁾ は聾を伴つた例と、1婦人の同側に先天性顔面神経麻痺を伴えるものにつき、Imhofer³³⁾ は1才6カ月の小児で両側性本疾患患者の右側に眼瞼を欠損している症例を、Virchow は

男子新生児にて左側臍動脈欠如、口唇および口蓋破裂を伴つた例を、Schwendt³⁴⁾ は腮溝のう腫の3例を、Alexander, Benesi³⁵⁾ は右側の本疾患患者に右側口蓋帆の不全麻痺、右下顎の发育不全例と、同じく右側の本疾患患者に軟口蓋欠損、右顔面神経、および右外旋神経麻痺を合併していた例を報告している。我国においては、岩田³⁶⁾ が34才男子の本疾患に分裂口蓋垂の合併を記載したのを初めとして、松沢³⁷⁾ は15才男子の右側の本疾患に同側角膜のデルモイドを、藤森³⁸⁾ は1才男子の両側のものに軟口蓋破裂を、城所³⁹⁾ は22才男子左側のものに分裂口蓋垂を、富家⁴⁰⁾ は新生児男子の両側のものに両側の兔唇と狼咽を、大山⁴¹⁾ は5カ月男子の右側のものに同側顔面横裂を、久慈⁴²⁾ は2卵性双生児の第2児男子(第1児も男子)の右側のものに先天性眼球欠損症、兔唇、および鼻梁欠損を、河辺⁴³⁾ は女子新生児の左側のものに大口症、および先天性眼球突出を、河瀬⁴⁴⁾ は2才男子の右側のものに眼瞼下垂、斜頸、および右側角膜輪部のデルモイドを、後藤⁴⁵⁾ は左側本疾患の7カ月男子の父に兔唇を、大藤⁴⁶⁾ は本疾患に合併せる半側軟口蓋麻痺を指摘し、その6例に臨床的観察を行つている。私が調査を行つた98例における発端者、およびその家族における合併症、および変質徴候をまとめて Table 5. に表示する。

これによると、先天性外耳道閉鎖症、先天性跛行、先

Table 5. Associated malformations and hereditary diseases. (observed by Hayasaki)

Associated malformation and hereditary disease	Sib	Parents	Sibship	Grd. father Grd. mother	Uncle Aunt	Cousin	Nephew Niece	Others	Total
Atresia auris congenita		2			1				3
Congenital lameness					1	4	1	2	8
Congenital scoliosis	1								1
Congenital microphthalmus	1								1
Polydactylia						1			1
Congenital nystagmus	1								1
Congenital speech disorder	2		1			1			4
Congenital heart disease	1								1
Deaf-mutismus	3	1	1		2				7
Congenital blind						1			1
Psychosis { Mental deficiency	8			1	4				13
Schizophrenia					4			2	6
Epilepsy			1		1	2			4
M.D.I.			1						1
Hysteria				5					5
Total	17	3	4	6	13	9	1	4	57

天性側彎, 先天性小眼球症, 多指症, 各種精神疾患, 先天性聾啞, 先天性盲, 先天性眼震等各種の身体奇形, および遺伝性疾患等表に示す如くである。これら合併症は発端者においては 18.18%, 家族の者には 29.90% に見られる。なお, 同側の耳介奇形, および同側顔面萎縮は発端者には程度の差はあつても殆ど全てに合併しているのて特別表示せず, 又, 合併率にも加算はしなかつた。

第3章 自家調査資料および方法

調査方針としては, 勿論多数の患者について家族調査を行うべきであるが, 前述の如く本疾患は非常に頻度が低く, 又, 表現率も低いので家系調査には困難を伴つた。私の調査の対照は, 我々の臨床を訪れた本疾患々者, 静岡県下の巡回診療に際して遭遇した本疾患々者, 東京都小・中学生, および全国聾啞学校を調査して得られた本疾患々者, 合計 144 例中 98 例の家系で, 直接, 患者家族に面接して調査したものと, アンケートにより調査し, なお, 不審な点のある場合は家庭訪問によつてその点を明らかにした。調査の範囲は発端者の同胞, 父母, 祖父母, 叔伯父母, および従兄弟姉妹としたが, 地理的な関係で, その詳細は調査不能の所もあつたが, 遺伝的要因について考察を行うのに支障のあつたものは, これを全部除外した。このようにして集めた家系より, いかにこれらの成績を遺伝学的に分析するか, という事であるが, 現在迄の全文献よりの資料を比較考察すべき事は

勿論是非とも必要な事ではあるが, 現在迄の内外の文献を通読するも M. Schwarz⁴⁷⁾, Kahler⁴⁸⁾ (Fig. 7, 8), および Gaus⁴⁹⁾ の報告に本疾患々者の家系を見るのみであり, その他には全く本疾患々者の家系図の記載はなく, 遺伝学的考察が試みられた報告は見られなかつた。私は本疾患々者の 98 家系を観察し, 家族性出現を見たる家系 (Fig. 1, 2, 4) も併せて観察する機会を得たので, 本疾患々者の多数例による, 遺伝についての系統的研究が現在迄なされていない本疾患について, 遺伝学的考察を行う事は意義ある事と考え, 敢えて報告する次第である。

第4章 自家調査成績

第1節 家系症例

前述の方法により調査を行つた家系総数は 98 家系で, 調査人員は発端者, 父母, 祖父母, 父系および母系の叔伯父母 733 名, 同じく従兄弟姉妹 1050 名の総計 2503 名であり, 一家系の平均調査人員は約 25 名であつた。この 98 家系中, 次節にて述べる 3 家系の家族性出現例の他はすべて単発例であつた。

第2節 家族性出現症例

私の家系調査を行つた 98 家系中, 家族性に出現を見た症例は, Fig. 1, 2, 4 の 3 家系である。図示するに先だつて家系図中の各々の略記号を示すと, □, ○, は夫健康な男子, 女子, ▨, ●, は遺伝性疾患, あるいは

Fig. 1. (Pedigree No. 26)

Fig. 2. (Pedigree No. 33)

1. Congenital lameness.
2. Mental deficiency.

● Congenital lameness.

Fig. 3. Father and his son of Ped. No. 33 above showed.

Father had the plastic operation of the ear lobe and the operation to prove the hearing

Fig. 5. Father and his son of Ped. No. 77 above showed

先天性奇形を有する男子、女子。■, ●, は本疾患を有する男子、女子で、黒色にて示すのは夫々患側である。□—○, は結婚を, □+, 右肩の+は死亡を意味する。

Fig. 4. (Pedigree No. 77)

以上示した如く Fig. 1 は血族結婚はあるが母系側に出現しており、又、Fig. 2, 4 は血族結婚もなく、親から子へ直接形質が伝わっている。

第3節 血族結婚率

ある形質の遺伝学的考察を行うに際しては、対照内における血族結婚率も大なる意義を有する事は周知の事である。私の調査観察した 98 家系については、全例に血族結婚の有無について詳しく調査を行ったが、98 家系中、家系番号 26, 50, 70, 76, 84, 89, 96 の計 7 家系に血族結婚を認めた。これらは悉く同親の血族結婚であり、叔父姪結婚の 1 例を除いては 6 例とも従兄弟姉妹結婚で、これらの血族結婚率は——この計算にあたっては、川上⁵⁰⁾の方法に基づき、従兄弟姉妹同志を 1, 叔父姪結婚を 2 とした。—— $8.08 \pm 2.72\%$ であり、川上の東京市内一般住民の血族結婚率 $4.69 \pm 0.33\%$ 、立川、桑原⁵¹⁾の 7.1% とは有意の差を認めず、本疾患を有する家系中の血族結婚率は一般住民のそれに比して高いとは云えない。

第4節 家族内罹患率

Weinberg の方法の原理に基づき、発端者を除外して、発端者を中心とし、男子同胞、女子同胞、父、母、叔伯父、および叔伯母に分けて、各々の罹

患率を計算した結果は、父は2.02%で叔伯母は0.61%であり、他は0%であった。この成績は、この他の単純遺伝性の疾患に較べて非常に低いが、これは、家族性出現例のみに興味を持つ事なく、各家族を調査した結果であり、実際に本疾患は家族性に出現する事は予想に反して甚だ少ないものである。しかし、この数値は、一般住民の頻度の平均0.0016%に較べ本疾患々者の家族内において遙かに高い罹患率を示し、本疾患の遺伝性は否定できないものと思われる。

第5節 表現率

種々の環境的要因,あるいは遺伝的要因により,ある遺伝子を持つものでも,その全員にその遺伝子に対応する形質が現れるとは限らない。このような種々の条件の下で,夫々の形質が現れる率を表現率と云う。そして,その遺伝的疾患の種類によつて,表現率にも差のある事は勿論である。この遺伝子の表現率を量で表わすと,Sturn⁵²⁾によれば,優性遺伝型式をとるものでは,第1の方法として,優性遺伝子で持主全員に現れるなら,表現率は100%である。持主の半数にだけ効果が現れるものは,表現率は50%である。ある特定形質の表現率を求めるには効果の現われた遺伝子の持主の数も,効果の現われなかつた持主の数も知る必要がある。そのためには,表現不完全な優性形質の患者を子供に持っている親の中で,両親ともこの形質を持たない場合と,少くとも片親は患者である場合との数を勘定する。この方法に従うと,私の調査例においては,患者を出した家系は98家系で,この中夫婦の片方が患者であつたのは2組であるので,本疾患が優性遺伝型式をとると仮定すると,表現率は $1.02 \pm 10.09\%$ である。第2の方法

は片親がヘテロの家族を全部集め患児と正常児を夫々合計して比を求め、理論比1:1を比較する方法であるが、この方法は更に多数の家族にて検討せねばならないと思われる。

第5章 総括ならびに考察

内外の文献によると、Czörsz⁵³⁾ は不規則性劣性遺伝と推測し、Windle⁴⁾ (1891) は、発端者と父系の従姉妹に本疾患を見、Krampitz (1912) は、母と娘の同側に、同程度の本疾患を、Torrighiani⁵⁵⁾ (1927) は、姉妹2人に、Ernst-Hanhart⁵⁶⁾ (1949) は、不完全優性遺伝と推測、Farbe Hansen⁵⁷⁾ (1954) は、姉妹2人に、Frenzel⁵⁸⁾ は、父が片側、息子に両側の本疾患を、Eckert-Mobius⁵⁹⁾ は、母の両側、息子の片側、Bracht⁶⁰⁾ は、父の片側、息子の両側、又、Gaus は、優性遺伝と推測している。この他、M. Schwarz (1953)、および Kahler は、夫々1例づつ、数代に亘つて本疾患を見た例を、夫々家系図と共に報告している (Fig. 6, 7)。又、我国においては、増田 (1956) は、同胞に2人の本疾患を、浅井 (1957) は、伯母に本疾患を見た例を報告している。M. Schwarz と Kahler により報告された家系図は、下に示す如くである。Fig. 1, 2 および 4 に用いた以外の略記号としては、 , は夫々耳部奇形はあるが、本疾患の有無が不明である男子、女子を表わしている。

以上の如く、内外諸学者の症例報告および、家系図より見て、又、私の調査成績をもととして、遺伝学上いかなる解釈を下すべきか？ これらの成績をもつて、本疾患の成因に關与する遺伝的因子を否定する事はできない。その根拠は、多数例とは云えないが、家族性に本疾

Fig. 6. Pedigree of Atresia auris congenita (reported by Schwarz)

- 1, 2, 4 and 8. one-side affected.
5. both-sides affected.
3, 6 and 7. slight malformation of the ear lobe.

Fig. 7. Pedigree of Atresia auris congenita (reported by Kahler)

患が出現していると云う事実と、Table 1. に示す如く、一般住民中の頻度の平均0.0016%と比較しても、更に、Table 2. に見る如く、耳鼻科外来患者中の本疾患の頻度の平均0.16%と較べて見ても、98家系における本疾患における罹患率は高く、発端者の家族内に本疾患がより頻発している事、又、一卵性双生児の両者(共に男子)に本疾患の出現例がある事(三井厚生病院藤田肇一博士の提供による)等からも、遺伝的因子の関与を無視する事はできないと思われる。しかし、本疾患の表現率は $1.02 \pm 10.09\%$ であり、単純遺伝性疾患と比較すれば甚だ低い。これを左右する因子としては、第2章第2節ですでに述べた如く、種々の環境因子があげられる。環境的因子にも、胎児の发育途上において、子宮内で受ける種々の内環境がある。特に Alexander, Moszkowicz の説に関しては、私も興味ある経験例(Pedigree No. 30)を持つている。すなわち、母親が双角子宮を持ち(東京都内、某婦人科医の診断によると、右が正常で、左が小さい)第2子迄(ともに男子)は、右側子宮にて正常妊娠、および正常分娩の経過をとつた。発端者である第3子(男子)は、左側にて妊娠、生下時体重640匁の未熟児であつたが、幸いにも一命を取り止めた。その後、3回左側にて妊娠したが、発端者の事もあり、夫々3カ月で人工流産せしめた例である。これら内環境の他に、外環境による因子、すなわち、母体を介して胎児になんらかの影響を与えうると考えられる事も第2章、第1節において述べた所であるが、この種のものに関しても、Sundal の説になんらかの関係がありそうな自験例⁶¹⁾(Pedigree No. 29)がある。この症例は、19才の少女が広島で爆心地より820mの地点にて被爆、明らかな急性放射能症に罹患し、彼女を含む5名を除いた他は全部放射能症で死亡、幸い彼女はこの難を免かれ、4年後に結婚、被爆後8年目に第1子(男子)を出産、その後2回の妊娠は、共に3カ月にて自然流産、被

爆後11年目に発端者(男子)の出生を見た例である。勿論この1例だけで、又、その時の放射能を受けた条件から推測しても、放射能によつて、性細胞に突然変異をきたしたという可能性は少く、勿論このように断定するものではないが、又、一方、全くその可能性がないとも断定する事はできないと思われる。第2に遺伝的背景であるが、主遺伝子の他に、非常に多数の遺伝子が形質表現に対して効果を及ぼしている事は、遺伝子の相互作用が大変複雑であるという概念から容易に推測され得る事である。又、主遺伝子の遺伝的背景は個人により異なるから、一定座位の主遺伝子を等しくする人達でも形質表現の仕方に差のある事が多いと想像される。なお、私の調査例においては、母親が妊娠中にウイルス性疾患に罹患した例はなく、又、特定の薬品を長期間使用した例もなく、外傷を受けた例も認めなかつた。さて、以上私の調査した成績、および文献上からも本疾患の成因に関しては、広い意味での環境的因子の他に、遺伝的因子も否定できないという結論に到達したが、それでは本疾患の主遺伝子は優性か劣性か、という点が残されている。本疾患の如く表現率の非常に低い奇形においては、特に優性劣性の決定は極めて困難であるが、恐らくは表現率の非常に低い不完全優性と考えるのが妥当であるように思われる。この理由としては、家族性出現が少く正確な推計学的、ならびに生物測定学的考察を加える事はできなかったが、家系図の直接観察によると、1) 父系または母系の1側のみに本疾患が出現する例が多いという事実。2) 家系図で親から子へ直接、形質の伝つてくる例がある事。3) 血族結婚率は $8.08 \pm 2.72\%$ であり、一般住民中の血族結婚率としての川上の $4.69 \pm 0.33\%$ 、および立川の7.1%と比較して有意の差を認めない事。4) 血族結婚率が高く、表現率の非常に低い劣性遺伝性疾患であれば、一般に、発端者の同胞罹患率が高い、と云われているが、私の調査例においては、血族結婚率も低く、同胞罹患率も低い事等から、本疾患が劣性遺伝であるとは考えにくいという理由によるものである。

第6章 む す び

先天性外耳道閉鎖症の遺伝に關しての系統的研究は現在迄、症例数の多少を問はず、又、国内国外を問はず行われていないが、私は慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科を訪れた本疾患々者、静岡県下数ヶ所の巡回診療、東京都内小・中学校、および全国聾啞学校の本疾患々者、合計144例中98例につき家族調査を行い、本疾患の遺伝に關する系統的研究を行つて次の結果を得た。

1. 本疾患の成因に関与しているものゝ一つとして、遺伝的因子が考えられる。この根拠として、家族性の出現症例を認めたという事実、一般住民中の頻度の平均0.0016%と比較して、98家系における本疾患の罹患率は、父が2.04%、叔伯母では0.61%と、発端者の家族内に同疾患がより頻度している事、又、一卵性双生児の両方に本疾患の出現を見た事等からも推定されうる事である。

2. 他の多くの遺伝的疾患、および先天性奇形は男子に、より頻度が高いという事は、多くの学者の指摘する所であるが、本疾患について、私が調査した結果では、男子78.49%、女子21.51%、患側別は左側30.63%、右側63.93%、両側は5.41%で夫々男子、右側が高い値を示している。本疾患に関するこれらの数値は、内外の報告の平均値とは同じ値である。

3. 先天性奇形の調査に際しては、発端者およびその家族に、他の種々の先天性奇形にも遭遇する事があり、偶然とは考えられない事がある。これらについて調査する事は、発生学的にも遺伝学的にも重要な意味があると思われるが、私の調査では、先天性奇形および遺伝性疾患の合併率は、発端者では18.13%、発端者の家族においては29.90%であり、それらの疾患には先天性外耳道閉鎖症、先天性跛行、先天性側彎、先天性小眼球症、多指症、各種精神疾患、嚥嚥、先天性眼震等、各種の身体奇形、および遺伝性疾患等が認められた。

4. 遺伝型式については、家族性出現が少く、正確な推計学的、ならびに生物学的考察を加える事はできなかったが、家系図の直接観察によると、父系または母系の1側のみに本疾患の現れる例が多いという事、親から子へ直接、形質の伝っている例がある事、私の調べた98家系における血族結婚は $8.08 \pm 2.72\%$ であり、川上の459中0.33%、立川の7.1%の夫々一般住民中の血族結婚率と比し有意の差がない事、血族結婚率が高く、表現率の低い劣性遺伝であれば、同胞により高い罹患率を示す傾向があるにも拘らず、本疾患においては、血族結婚率は一般住民中のそれと較べて有意の差がなく、同胞に本疾患を1例も見なかった事。

以上の事より先天性外耳道閉鎖症は、 $1.02 \pm 10.09\%$ という表現率の非常に低い不完全優性遺伝に従うものであろうと推論した。

参考文献

1) 鈴木安恒：嚥嚥の遺伝，人類遺伝学叢書，第1冊，(1939)． 2) 穴沢順一：兔唇及び口蓋破裂の遺伝，慶

應医学，21 (7)：711～770，(1941)． 3) 小林八州男：兔唇・口蓋裂の遺伝学的研究，人類遺伝学雑誌，3 (3)：73～97，(1958)． 4) 高岡壯一郎：家族性内耳性難聴の遺伝学的研究，日耳鼻，62 (1)：1～16，(1959)． 5) 椿宏治：先天性耳癒孔の遺伝型式と長崎県下における頻度差，民族衛生，17：3～4；88，(1950)． 6) 花田清：遺伝関係を認めた袋耳，耳鼻咽喉，6 (2)：101～104，(1933)． 7) 堀口申作，他：我国における臨床的耳硬化症について，日耳鼻，58 (11)：1289～1294，(1955)． 8) *Paul Krampitz*: Über einige seltenere Formen von Missbildungen des Gehörorgans. Zschr. Ohr. hk. 65; 44～54, (1912). 9) 増田周：先天性耳閉鎖症の症例，日耳鼻，59 (8)：1421，(1956)． 10) 浅井良三，他：先天性外耳道閉鎖症，特に外耳道成形手術，耳鼻臨，50 (8)：776～780，(1957)． 11) *Virchow*: Über Missbildungen am Ohr u. in Bereiche des ersten Kiemenbogens. Virchow's Arch. 30; 221, (1864). 12) *Joel*: Über Atresia auris congenita. Zschr. Ohr. hk. 18; 278, (1887). 13) *Moos u. Steinbrügge*: Zschr. Ohr. hk. 10; 15, (1881). 14) *G. Alexander u. L. Moszkowicz*: Über eine seltene Missbildung der Ohrmuschel. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 50; 97～101, (1900). 15) 安田安治：先天性鎖耳の形態学及び成立に関する知見補遺(病理学的組織検索)，耳鼻臨，21：195～206，(1927)． 16) *Wreden*: Beschreibung u. Kritik einer angeborene Missbild des Ohres. Arch. Augenhk. 3 (2)：56. 17) *Sundal*⁵⁷⁾: cit. par Falbe-Hansen (1954). 18) *Gillman*: cited by Altmann²⁰⁾ (1949). 19) *Hamburgh & Waddington*: Malformation in Mouse Embryos induced by Trypan Blue. Nature. 169: 27～28, (1952). 20) 林一郎，他：胎生環境と形成異常に関する実験的研究，(第1報)日病会誌，41，総会号；110～112，(1952)． 21) 村上氏広，他：異常胎生環境による畸形の成立，第2編 生体染色々素による胚の異常形成(第4報)，環研年報，Ⅶ；154～155，(1955)． 22) *L. Jacobson*: Bericht über die vom 1. Nov. 1877 bis zum 1 April 1881 untersuchten u. behandelten Kranken. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 19: 28～54, (1883). 23) *K. Brückner*: Beiträge zur Statistik der Ohrenkrankheiten. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 20: 81～103, (1884). 24) *Bezold*: Hörvermögen bei doppelseitigen angeborener At-

resie des Gehörorgans. Zschr. Ohr. hk. 48: 107, (1904). 25) *Wagenhausen*: 豊田, 小町²⁰⁾, (1940). 26) 豊田, 小町: 先天性外耳道閉鎖症整形例, 耳鼻臨, 35(12); 943~948, (1940). 27) *Y. Meurman*: Congenital Microtia & Meatal Atresia. A.M.A. Arch. Otolaryng. 66 (4): 443~463, (1957). 28) *Ombredanne, M.M.*: 33 operations d'aplasie d'oreille avec imperforation du conduit auditif. Ann. otolaryng 68: 5~45, (1951). 29) *F. Altmann*: Problem of so-called congenital Atresia of the ear. A.M.A. Arch. Otolaryng. 50: 759~788, (1947). 30) *Sack*: Ein Fall von Atresie des Gehörorgans durch Missbildung des Schädels u. Facialisatrophie kompliziert. Mscr. Ohr. hk. 47, (1913). 31) *G. Alexander*: Zur Kenntnis der Missbildung des Gehörorgans besonders des Labyrinthes. Zschr. Ohr. hk. 46. (1904). 32) *F. Kretschmann*: Kongenitale Facialislähmung mit angeborener Taubheit u. Missbildung des äusseren Ohres. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 73, (1907). 33) *Imhofer*: Beiderseitige angeborene Gehörgangs-atresie u. abgebornes Lolobom der Augenlider. Passow's Beitrage 4, (1911). 34) *A. Schwendt*: Über congenitale Missbildungen des Gehörorgans in Verbindung mit brachiogenen Cysten u. Fisteln. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. hk. 32: 37~52, (1891). 35) *G. Alexander u. O. Benesi*: Zur Kenntnis der Entwicklung u. Anatomie der kongenitalen Atresie des menschlichen Ohres. Mschr. Ohr. hk. 55: 195~230, (1921). 36) 岩田一: 先天性外聴道閉塞兼耳翼畸形患者の聴力について, 大日耳鼻, 9 (1903). 37) 松沢松哉: 耳翼奇形並に外耳道狭窄に伴う角膜「でるもいど」, 愛知医学雑誌, 30 (1); 195~202, (1923). 38) 藤森速水: 外聴道閉鎖に伴える小耳症の1例, 近畿婦人科学会雑誌, 12 (6); 1324, (1929). 39) 城所信五郎: 小耳を伴える先天性外聴道閉鎖の1例, 大日耳鼻, 34 (4); 637, (1928). 40) 富家太郎: 鎖耳・狼咽等を合併せる畸形児の1例, 近畿婦人科学会雑誌, 13(2); 428~435, (1930). 41) 大山栄雄: 先天性外耳奇形を伴う顔面横裂, 臨牀日本医学, 3 (4); 407~418, (1934). 42) 久慈直太郎: 右側先天性眼球欠症及び耳翼奇形, 医界展望, 209号; 27, (1939). 43) 河辺昌

伍: 耳殻畸形を伴える先天性大口症の1例, 日本婦人科学会雑誌, 34 (10); 1104~1107, (1937). 44) 河瀬澄男: 耳畸形を伴った角膜輪部皮様腫, 眼科臨牀医報, 51 (7); 662, (1957). 45) 後藤修二, 他: 先天性外耳道閉鎖症の一手術法, 耳鼻と臨牀, 1 (1); 11~16, (1954). 46) 大藤敏三: 先天性鎖耳(小耳症)における半側軟口蓋麻痺の臨床的観察に就て, 大日耳鼻, 35 (2); 81~90, (1929). 47) *M. Schwarz*: citiert nach Albrecht (1940). Handbuch der Erbbiologie des Menschen. 4(1): 46. 48) *Kahler*, 49) *Gaus*: citiert nach H. Schwarz (1940). Handbuch der Erkrankungen 6: 87~91. 50) 川上理一: 優生学と遺伝病学. 51) 立川, 桑原: 小林八州男⁵¹⁾, (1958). 52) *Curt Sturm*: Principles of Human Genetics. (1949). 53) *Czörsz*: cited by Falbe Hansen⁵²⁾ (1954). 54) *Windle, B.C.A.*: Teratological evidence as to the heredity of acquired conditions. cited by Journal of the Linnean Society. London 23: 448~502, (1891). 55) *Torrigiani, C.A.*: citiert nach Zentralblatt X394 Atresia congenita omolaterale del condotto uditivo osseo in due sorelle. Scritti biol. raccolti da Leizi. Castaldi. s. (1927). 56) *Ernst-Hänhart*: Nachweis einer einfach-dominanten, unkomplizierten sowie einer unregelmässig-dominanten mit Atresia auris, Palataschisis u. anderen Deformationen verbundenen Anlage zur Ohrmuschelkrümmung. Arch. Klaus-Stiftg. Vererbungsforsch usw. 24: 374~398, (1949). 57) *Farbe Hansen*: Atresia of the external auditory meatus. Acta Otolaryng. Suppl. 116: 76~82, (1954). 58) *Frenzel*, 59) *Eckert-Möfius*, 60) *Brach*: citiert nach H. Schwarz (1940). Handbuch der Erkrankungen 6: 91~92. 61) 鈴木安恒, 他: 原爆を受けた母親より生れた先天性外耳道閉鎖症の1例, 耳鼻咽, 30(9); 723~725, (1958).

稿を終るに臨み御校閲を賜った恩師西端謙一教授, 国立公衆衛生院川上理一博士に深謝し, 終始御懇篤なる御指導, 御鞭撻を賜った鈴木安恒助教授, 岩井宏方博士に深謝致します。又, 症例検案に当り御協力下さった静岡赤十字病院耳鼻咽喉科医長高岡壯一郎博士に感謝致します。

(本論文の一部は, 第2, 3回人類遺伝学総会において発表した)。

(原稿到着 = 昭和34.5.4日)