先天性内耳奇形症例の走査および透過電子顕微鏡的観察

長 寛正・中井 義明・江崎 裕介・丸岡 健一
三木裕一郎・小西 一夫・趙 重生

A Case of Congenital Anomaly of the Inner Ear

—Light and Electron Microscopic Study—

Hiromasa Cho, Yoshiaki Nakai, Yusuke Ezaki, Kenichi Maruoka,
Yuichiro Miki, Kazuo Konishi and Joong Saeng Cho

(Osaka City University)

Light microscopic and scanning and transmission electron microscopic findings from a patient with Mondini type at right ear and Michel type at left ear genetic aplastic deafness are described.

The round window of each ear was absent. The medial surface of stapedial foot plate of right ear was depressed roundly at central part and it was covered by thick membrane to make a partition of the middle and the inner ear.

The course of the internal auditory meatus of left ear was deviated ventrally. The cochlea was presented by only three fourths of turn at right ear and total aplasia at left ear. Three rows of spherical bulging thought to be outer hair cell were found between outer pillar cells and Hensen's cells. The other superstructures of cochlear duct were not present. Round dome shaped modiolus of the left ear contained some nerve fibers and spiral ganglions sparsely. In the spiral ganglion cell, a small number of neurofibril and a few Nissle Bodies were present in the cytoplasm of it. The saccule, utricle and semicircular canals of each ear were missing to make a common cavity of vestibular system. There were several otolith under the surface of membrane covered the common cavity. The sensory cells and its related tissues were not found in the both ear.

Key words : human, inner ear, congenital anomaly, pathologic finding, electron microscopy

緒 言

先天性感音性難聴の一原因である内耳奇形について病理学的観点から発表者によって若干の相違があるが、最も簡明な Ormerod の分類に従って Michel, Mondini-Alexander, Bing-Siebenmann, Scheibe の4つに区分される。こ

の疾患の側頭骨病理組織所見についてほとんどの文献発表は光学顕微鏡レベルであったが、その詳細な超微構造について未だ観察されていない。今回、私どもは生下時より聾の患者が他病死後の剖検機会を得たのでその側頭骨を採取し実体、光学顕微鏡、さらに走査および透過電子

顕微鏡を用いてその詳細を観察した。

症 例

症例は74歳男性，生下時より聾であり，死亡3年前に咽喉頭部異常感を主訴として来院し，初診時声帯腫瘍を認め，生検の結果は悪性腫瘍であり，抗腫瘍剤，放射線療法および頸部廓清，喉頭全摘出術を受けたが，2年後頸部リンパ節再発及び胸部転移を認め，昭和60年6月25日死亡した。死亡3時間後側頭骨を採取し得た。家族歴では調べられる範囲内には加齢以外による難聴を呈するものはいなかった（表1）。本症例は知能障害，網膜色素変性，甲状腺や腎臓の病変，その他の奇形および平衡感覚障害などは認められなかった。側頭骨X線検査はSchuller法のみ施行したが，明瞭な異常所見

は認められなかった。

観 察 方 法

病理解剖時に得られた両側頭骨は直ちに5%グルタルアルデヒド固定液（燐酸緩衝 pH 7.4）に移し，浸透を十分にするため実体顕微鏡下にて中頭蓋底の上半規管に当たる部位を開放し，鐙骨を卵円窓より外し，同固定液内に数日間前固定を行なったのち，燐酸緩衝液内に骨迷路部を削除し，膜迷路の一部を開放して2%オスミック酸液（燐酸緩衝 pH 7.4）数時間の後固定を行ない，上昇系列アルコールにより脱水を施行した。右側耳は臨界点乾燥後金蒸着を施し，走査型電子顕微鏡（H-405-S）にて観察を行ない，左側耳はPropylene Oxide置換後EPON 812に包埋し，1mmの厚さに薄切して再包埋後約1μmの光学顕微鏡標本を作成し（トルイジンブルー染色），超薄切片作成後二重電子染色し透過型電子顕微鏡（HS-9，H-300）にて観察を行なった。

結 果

1) 実体顕微鏡所見：

両側迷路の大きさは正常より小型かつ扁平であるが外耳道から鼓膜までは正常であり，側頭部顔面神経は正常の走行を呈していた。

両側骨迷路ともに蝸牛窓部が閉鎖され蝸牛窓小窩および蝸牛窓膜欠損の解剖上奇形を呈していた（図1）。右側鐙骨底板に円形の凹みが見られ，膜様構造によって中，内耳が分離されていた。左側鐙骨底は正常である。両側鐙骨弓，きぬた，槌骨は正常であった。蝸牛骨壁を開放して通常2回転半ら旋形を呈する蝸牛回転は見られない，右側は基底部に3/4回転のみ観察され，蝸牛と前庭は交通する様な骨欠損がみられ（図2），左側に回転は存在しなかった。内耳道では右側は正常位置にあったが左側は蝸牛に続く蝸牛軸とほぼ垂直に腹側方へ突出した位置にあった（図3）。内耳道内に神経線維は少数のみ観察された。前庭は巨大な単一空洞であり，それを覆う膜組織の表面に平滑な円ないし楕円形の隆起が多数観察された（図2）。

表 1

図1 両側内耳は正常より小型であり、かつ扁平であった。両側ともに蝸牛窓が欠損している。

図2 右側耳の実体顕微鏡像。

蝸牛基底部に3/4回転の蝸牛管が見られる(矢印)。前庭は単一の巨大空洞であり、平衡斑や膨大部は観察できなかった。白色斑は耳石らしきものの集合体である。

図3 左側内耳の実体顕微鏡像。

内耳道は腹側に突出する奇形を示す。卵円窓の右側は発生していなかった蝸牛である。

図4 右側蝸牛のSEM像。
3/4回転のみ観察される。(×30)

図5 右側蝸牛コルチ器の強拡大表面像。

表面平滑の柱細胞と微絨毛を持つヘンゼン細胞の間に外有毛細胞と思われる数列の円形隆起が見られるが、感覚毛は存在しなかった。(×2000)

P: 外柱細胞 H: ヘンゼン細胞

2) 走査型電子顕微鏡所見：(右側のみ)

右側蝸牛では基底部に3/4回転のみ見られ(図4)，外柱細胞および微絨毛を持つヘンゼン細胞の間に3列の外有毛細胞と思われる円形突起が観察されたが，感覚毛は見られなかった(図5)．内有毛細胞は標本作成時の亀裂によって観察できなかった．

図6 右側アブミ骨底板に骨欠損による陥凹を認め，膜様組織によって内，中耳が分離される。
(×30)

図7 蝸牛や前庭の膜様組織に見られる濃染されたいわゆる PAS 陽性物質である。(トルイジンブルー染色) (×200)

図8 左側蝸牛 1 μm 切片像。

蝸牛は単一空洞であり，コルチ器，血管条，ら旋韧带などは存在しない．円形ドーム状蝸牛軸内に索状構造を呈している．

図9 左側蝸牛軸光顕像。

神経線維，血管および小数の旋神経節細胞が認められ，神経節細胞は無髄である。(×200)

図10 前庭部膜内に円形小型耳石が集中して存在する．その下方に感覚細胞は観察できなかった。
(×200)

蝸牛軸は發育せず, 蝸牛基底部に骨性隆起のみ見られた. 前庭は巨大な単一空洞であり, 球形囊, 卵形囊, 水平および前半規管は發育せず, 耳石や感覚細胞も見られなかった. 前庭中央部壁に拡大して盲管形成が観察された. 右側アブミ骨底板中央の陥凹に上皮細胞から形成された膜様構造が観察される (図6).

3) 光学顕微鏡所見: (左側のみ)

EPON 包埋後垂直断 1 μ m の厚さの切片の観察では蝸牛にコルチ器は発見出来なかった.

蝸牛側壁は薄い膜様構造であり骨壁と接続して存在し, 骨ら旋板, 血管条およびライスネル膜は観察できなかった. 膜組織は数層の細胞に

図11 後半規管起始部と思われる拡大した盲管に連結して存在したゲラチン物質が見られる. (×200)

図12 蝸牛ら旋神経節細胞の断面像. 無髄神経節細胞であり, シュワン細胞内に電子密度の高い物質が多数見られる. (×1500)
S: シュワン細胞

より構成され, その表層下面に円形の濃染物質の集積が多数見られた (図7). 蝸牛軸は円形ドーム状骨性壁を呈しているが, その中に疎な索状構造がみられ, 神経組織と思われる所見が観察された (図8). この索状構造の間には旋神経節細胞と思われる大型円形細胞が見られた

図13 ら旋神経節細胞の強拡大像.
Axon である突起に神経 filament は多数存在している. 細胞質内には小器官は豊富に存在する.
F: 神経フィラメント H: 水解小体 (×3500)

図14 蝸牛の膜様組織内に神経線維は束状に存在する像が見られる. (×1000)

図15 耳石の TEM 像
硬度の高い円形状耳石が多数観察される。(×5000)

図16 蝸牛部膜様組織内に電子密度の高い無構造物質が集团的に存在する。(×500)

(図9). 前庭部では薄い膜様組織から形成された単一空洞であり、膜様組織に密度の高い物質を含有する円形突出が散在的に存在する像が見られた。卵形嚢、球形嚢、平衡斑、膨大部などの存在は見られなかった。

前庭膜表面下に耳石らしき高硬度の円形結晶物が観察された(図10). 半規管の拡張と思われる管状構造の両側壁には数層の細胞から形成さ

図17 図7の同一部位の TEM 像
細い線維は脱水、乾燥後のゼラチンである。(×2000)

れその内面に連続して存在する無構造物質が見られた(図11).

4) 透過型電子顕微鏡所見：(左側のみ)

蝸牛軸には円形細胞核を持つ無髄神経節細胞および有髄神経線維が見られた。神経節細胞核の核小体は濃縮され細胞核の中央に存在した(図12). シュワン細胞の胞体内に密度の高い小胞が多数見られた。

神経節細胞の細胞質内に、神経フィラメントは少数観察された。ニッスル小体の存在密度は疎であり、水解小体は少数認められた(図13). 神経線維も少数のみであり、軸内に神経フィラメントは明瞭に観察された。蝸牛部膜様部には集团的に有髄神経線維が存在するが前庭部にはこの所見は見られなかった(図14). 血管条、コルチ器、ライスネル膜などは観察できなかった。前庭部膜表面下内にカルシウムを含んだ円形状耳石と思われる硬度の高い構造物が観察された。その下方に細い線維状構造が見られるが、感覚細胞あるいは神経組織は認められなかった(図15). 各部の膜表面下に存在する円形突出は一層の細胞に取り囲まれた電子密度の高い

無構造物質の集合体であった(図16). 盲管になった半規管の管腔に面する細胞表面に連続して存在した細かい線維状構造が観察された(図17).

考 察

先天性難聴の一つである内耳奇形の病理所見は報告者によって若干の相違があるが, 最も簡明である Ormerod¹⁾ の分類では 1) Michel: 内耳無発育, 2) Mondini-Alexander: 蝸牛の回転形成不全および前庭, 半規管の形成不全, 3) Bing-Siebenmann: 骨迷路は正常, 膜迷路とくに感覚器の形成不全, 4) Scheibe: 蝸牛および球形囊の膜迷路の形成異常など四種の内耳病変であり, また Schuknecht²⁾ は Michel, Mondini, Scheibe と Alexander の 4 種に分類し, 特に Mondini 型に蝸牛の異常の有無を問わず広い範囲の奇形を含んでいる. この種の内耳形成不全では Mondini, Scheibe の二つが多く見られるが, その頻度は中耳や外耳の奇形に比して極めて稀な疾患であり, 本邦における内耳奇形報告について稲福ら⁴⁾ は文献上診断方法を問わず内耳奇形として報告したものは24報告38名にすぎないと発表している. その奇形について診断の根拠が病理的に確認できたものは10耳, 他はすべてX線学的判断である. われわれは蝸牛が短く基底回転の一部しかないもの, 回転間の隔壁, 蝸牛軸, 骨ラセン板の未発達, 巨大前庭を示すものと定義される Mondini 型に属する先天性内耳形成不全の側頭骨の観察機会を得られ, 今までの病理報告の様に光学顕微鏡の観察以外に電子顕微鏡を用いて, より詳細な微細構造を観察し得た.

本症例を観察した結果では, Fraser³⁾ の報告した症例と同様に同一個体に両側ともに先天性形成不全であってもその両側に奇形の程度に量的の差がある. 本症例の右側耳はコルチ器が存在するいわゆる Mondini 型の奇形であるが, 左側耳では蝸牛と前庭が完全に発生していなかった所見から, 右側耳はすなわち奇形の極めて高度の Michel 型に属することである. 妊娠 6

ないし 7 週で内耳の発育がとまり, 基底回転のみ形成され, それより上方の回転は形成不全, いわゆる Mondini 型の内耳奇形が生ずる. それより早期に発育が停止すれば蝸牛, 前庭とも全体が未分化となり, Michel 型奇形が出現する. 文献的には両側耳が異なった奇形を示す症例は極めて少なく, 本症例のように形態上で確認した報告はなかった.

本症例において調べられる範囲内の家族歴には先天性難聴を呈する方は認めなかったことから遺伝形式については不明と考える. 追跡できなかった母親の妊娠初期の感染や催奇作用のある薬物の服用などによる形成不全は本症例においては除外できない.

今まで発表された症例の多くには内リンパ囊の拡張及び内リンパ管の拡大が見られるが³⁾⁵⁾, 本症例の内リンパ囊および内リンパ管は標本作成上観察できなかった.

この種の内耳形成不全の内耳道の位置的变化についての文献は見られなかったが, はかの奇形を伴う内耳病変では Igarashi ら⁶⁾ により Pierre Robin 症候群の症例に変位を示す一例の報告のみが見られる. IIlum⁷⁾ のこの型の内耳奇形は胎生 7 週時蝸牛軸の発生奇形によるものの推論からみて本症例の左側内耳道の位置的变化は右側より強度の内耳病変の原因になると考えられる. Mondini 型内耳奇形の蝸牛窓欠損について Fraser³⁾, Sando ら⁸⁾ の報告に記載されているが, その頻度は極めて低いとされている. Paparella⁵⁾ はこの型の先天奇形症例について中耳に高度な病変, すなわち鼓室岬部の過化骨や前庭, 蝸牛両窓の閉鎖が見られると報告したが, 本症例の如く両側蝸牛窓ともに閉鎖されている所見の報告は殆どみられない.

アブミ骨底の骨欠損の所見は Mondini 型奇形内耳に出現頻度はかなり高いと発表されていて, 患者は反復性髄膜炎の発生頻度は極めて高いとされているが²⁾, 本症例のアブミ骨底板欠損部に膜構造の存在による内, 中耳の遮断が病

歴に髄膜炎に罹患しなかった原因とも言える。

今まで Mondini 型内耳奇形に関する文献の大多数は蝸牛が一回転半位見られる²⁾³⁾⁵⁾。そのコルチ器は一部の欠損から Windle-Taylor⁹⁾, Schmid¹⁰⁾ の様にコルチ器は存在するも感覚細胞は消失やコルチ器は痕跡的しか見られないまでさまざまであるが、本症例の左側耳は蝸牛回転もなければコルチ器もなかった奇形発生の最も強度なものに属している。走査電子顕微鏡の観察結果では感覚細胞と思われる円形平滑な隆起に感覚毛は存在しなかった所見から、右側耳のコルチ器も未熟であると推察される。

蝸牛軸の発生不全や骨ら旋板の欠損により上部回転は空洞化いわゆる Scala communis が形成される所見は典型的な所見である。

この Scala communis の側壁に当たる組織は疎な細胞から構成された数層の膜であり、超微構造上特異性を認めない。

蝸牛軸内に存在する少数の神経線維は有髄であり、軸索に神経フィラメント及び糸粒体が見られ、正常像を呈している。今まで発表されなかったら旋神経節細胞の超微形態について、無髄、少数のニッスル小体及び神経フィラメントの存在を透過型電子顕微鏡によって確認された。

前庭部の奇形形成の程度は軽度なものから Fraser³⁾, Paparella and Elfiky⁵⁾ らの報告した前庭は単一空洞で半規管、卵形嚢、膨大部及び感覚細胞は全部欠損する高度な奇形までさまざまであるが、本症例の所見から諸報告と同様に前庭の発育は極めて未熟なものに属する。巨大前庭空洞を囲む薄い膜組織は部位によって厚さが変化するが、その膜内に感覚細胞、神経組織や終末は皆無であった。膜の空洞に面する細胞内には蝸牛に見られる無構造物質の集積像はここにも同様に観察できる。本症例についてその組成は検討しなかったが、Gussen¹¹⁾ らにより PAS 陽性であって、濃縮された内リンパ液であると推測されている。Schuknecht²⁾, Nomura and Kawabata¹²⁾ は Scheibe 型内耳奇形

の Pars inferior すなわち変性した血管条および球形嚢に PAS 陽性の嚢胞がみられると報告した。本症例の蝸牛および前庭に薄い膜に囲まれた細胞成分を認めず、電子密度の高い無構造物質は濃縮された液体であると推定される。その成因は分泌や吸収の変化によって、濃縮された内リンパ液であるか、変性破壊された細胞の集積体あるいは加齢によるものと推測される。

先天性内耳奇形の病理所見の文献で耳石に関する報告は Nomura and Kawabata¹²⁾ の Scheibe 型奇形内耳の卵形嚢または蝸牛に耳石を認めたという報告がある。しかし奇形程度の高い Mondini 型において耳石についての報告はみられない。本症例の前庭に見られた小型耳石は薄い膜によって囲まれ、数カ所に認められた。この結晶体はほぼ円形状を呈しているが、大小さまざまであった。透過電子顕微鏡所見では硬度の高い円形体の下方に疎であるが、正常平衡斑耳石下に存在する cupula zone であるゼラチン様物質とほぼ同じ微細構造を呈していたが感覚細胞や感覚毛は観察できなかった。

先天性高度難聴者ではめまいなどの前庭機能障害の症状はないのが原則であるが、本症例の如く形態上両側前庭は完全に発生しなかった所見が得られたにも拘らず前庭症状がないことは、早期に代償されたと考えられる。

総 括

稀な疾患である Mondini 型先天性内耳奇形症例を経験した。その内耳を光顕、走査と透過型電子顕微鏡的に観察し、以下の所見を得た。

- 1) 両側骨迷路ともに蝸牛窓部が閉鎖され蝸牛窓小窩および蝸牛窓膜欠損の解剖上奇形を呈していた。右側内耳道は蝸牛軸とほぼ垂直位置にあって、腹側に変位していた。
- 2) 右側鐙骨底板に円形の凹みが見られ、膜様構造によって中、内耳が分離されていた。
- 3) 蝸牛回転は右側は基底部に 3/4 回転のみ観察され、左側には回転は見られなかった。両側ともに血管条、ライスネル膜などは観察できなかった。

- 4) 右側蝸牛回転に外柱細胞およびヘンゼン細胞の間に 3 列の外有毛細胞と思われる円形突起が観察されたが, 感覚毛は見られなかった。
- 5) 前庭は巨大な単一空洞であり, 球形嚢, 卵形嚢, 半規管は存在しなかった。
- 6) 左側内耳蝸牛軸は円形ドーム状骨性壁を呈していてその中に疎な神経線維, ら旋神経節細胞が見られた。
- 7) 蝸牛ら旋神経節細胞核の核小体は濃縮され核中央に存在し, 細胞質内に神経フィラメントは少数観察され, ニッスル小体の存在密度は疎であった。
- 8) 前庭部膜表面下内に円形状耳石が観察され, その下方に感覚細胞あるいは神経組織は認められなかった。
- 9) 内耳および前庭の膜組織は数層の細胞により構成され, その表層下に一層の細胞に取り囲まれた電子密度の高い無構造物質の集合体が多数見られた。

本研究は厚生省特定疾患調査研究費の補助を受けて行われたものである。

参 考 文 献

- 1) Ormerod FC: The pathology of congenital deafness. *J Laryngol Otol* 74: 919~950, 1960.
- 2) Schuknecht HF: Mondini Dysplasia; A clinical and pathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89 Suppl 65: 3~23, 1980.
- 3) Fraser J: A case of congenital deafness with malformation of the bony and membranous labyrinths on both sides. *Epidioscope demonstration. Proc R Soc Med* 20: 475~477, 1927.
- 4) 稲福 繁, 瀧本 勲, 森本高弘, 他: 片側下口唇麻痺を伴う先天性内耳空洞奇形. *耳鼻臨床* 77: 889~899, 1984.
- 5) Paparella MM: Mondini's deafness. *Arch Otolaryng* 95: 134~140, 1972.
- 6) Igarashi M, Filippone MV and Alford RR: Temporal bone findings in Pierre Robin Syndrome. *Laryngoscope* 86: 1679~1687, 1976.
- 7) IIIum P: The Mondini type of cochlear malformation. *Arch Otolaryng* 96: 305~311.
- 8) Sando I, Takahara T and Ogawa A: Congenital anomalies of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 112: 110~118, 1984.
- 9) Windle-Taylor PC: The Mondini defect in Turner's syndrome. A temporal bone report. *Clin Otolaryngol* 7: 75~80, 1982.
- 10) Schmide JM: Cochlear neuronal populations in developmental defects of the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 99: 14~20, 1985.
- 11) Gussen R: Mondini type of genetical undetermined deafness. *J Laryngol* 82: 41~55, 1968.
- 12) Nomura Y, and Kawabata I: Scheibe dysgenesis of the inner ear. *J Laryngol Otol* 94: 1345~1352, 1980.

(別刷請求先: 長 寛正
〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7
大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)