小耳症549例の臨床統計的観察

馬場 駿吉・梅田 敬子・北垣 徹・岡嶋 初枝

Clinical and Statistical Analysis of 549 Patients with Microtia

Shunkichi Baba, Keiko Umeda, Toru Kitagaki and Hatsue Okajima

(Nagoya City University Medical School)

We experienced 549 patients with microtia between 1968 and 1991.

Males distinctly predominated, with sex ratio being 9:5.

Of the 549 patients, the right ear was malformed in 319 and the left in 181, and malformation was bilateral in 49.

In almost all patients with microtia, it was associated with congenital aural atresia or high-grade stenosis.

Seven cases of familial microtia were found, in which 3 of the fathers had cup-ears.

About 27% of the patients' mothers had had a cold, threatened spontaneous abortion, toxemia or other complication during their pregnancy.

No obvious genetic or environmental factors in the etiology of microtia were found.

Key words: microtia, statistical analysis, congenital aural atresia

はじめに

小耳症とは先天的に耳介が小さくかつ変形を伴うものの総称である。発生頻度は、米国ではHolmes¹⁾が20,000人に1人、Conway²⁾が12,500人に1人と報告している。本邦では、福田ら³⁾が10,000人に1人、黒木ら⁴⁾は10,000人に2.1人と推定されるとしており、比較的稀な疾患である。

その原因としては、遺伝子の突然変異、染色体の異常、妊娠初期のサリドマイド、葉酸拮抗剤の服用が報告されているが、多くの小耳症は遺伝の法則には従わず、妊娠歴の調査によっても特定の原因がつきとめられないことが多い。

今回、過去23年間に当科を受診した小耳症患者549例に対し、性別、罹患側、耳介変形度、

他の奇形との合併、家族内発生、妊娠中の異常、薬物療法などについて統計的観察を行ったので、若干の考察を加えて報告する。

調査対象

昭和43年4月より平成2年12月までに名古屋市立大学耳鼻咽喉科を受診した小耳症患者549例、598耳である。

調査結果

1) 性別

男子352例(64.1%)、女子197例(35.9%)であった。

2) 罹患側

罹患側別にわけると右側319例(58.1%)、左側181例(33.0%)、両側49例(8.9%)であった。性別、罹患側を組み合わせると図

1のごとくで、男子の右側に発生したものが最も高い頻度を示した。

3) 重症度別分類

小耳症の重症度を荻野ら⁵⁾の基準(表1, 図2)に従って5型に分類した。

また、外耳道奇形を合併するものが多く、外耳道奇形については太田ら⁶⁾の基準(表2)に

従って4型に分類した。

小耳症は、第Ⅲ度の peanuts-shell type が最も多く、336耳(56.2%)であった。また、小耳症のうち92.4%は何らかの外耳道奇形を伴っていて、そのうち71.4%は外耳道完全閉鎖であった(表3)。軽度の小耳症のものは外耳道奇形も軽く、重度の小耳症のものは外耳道奇形も

表1 小耳症の分類
(荻野洋一, 他: 1979⁵⁾より改変)

第Ⅰ度: 耳介各部の識別可能なもの
第Ⅱ度: 耳介の構造の一部が存在し中等度の奇形を示すもののうち耳介窩を有するもの
第Ⅲ度: 中等度の奇形で耳介窩を有しないいわゆる peanuts-shell type のもの
第Ⅳ度: 高度の奇形で耳垂のみわずかに形態を有するもの
第Ⅴ度: 無耳症

表2 外耳道奇形の分類
(太田文彦, 他: 1965⁶⁾より改変)

第Ⅰ度: 外耳道狭窄のみのもの
第Ⅱ度: 骨部外耳道のみ閉鎖し軟部外耳道の存在するもの
第Ⅲ度: 外耳道入口部に浅い陥凹を認めるもの
第Ⅳ度: 完全閉鎖のもの

図1 性別, 罹患側

図2 小耳症の分類(荻野)

表3 耳介奇形と外耳道奇形の相関

		外 耳 道 奇 形					
		normal	I °	II °	III °	IV °	Total
小 耳 症	I °	30 (5.0%)	29 (4.8%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	15 (2.5%)	79 (13.2%)
	II °	11 (1.8%)	51 (8.5%)	8 (1.3%)	12 (2.0%)	43 (7.2%)	125 (20.9%)
	III °	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	319 (53.3%)	336 (56.2%)
	IV °	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	0	44 (7.4%)	51 (8.5%)
	V °	0	1 (0.2%)	0	0	6 (1.0%)	7 (1.2%)
Total		45 (7.5%)	84 (14.0%)	20 (3.3%)	22 (3.7%)	427 (71.4%)	598耳

重度の傾向にあるようであった。

4) 他部位の奇形の合併頻度

聴器周辺の奇形である副耳は同側43例, 他側22例, 両側3例, 計68例 (12.3%) と比較的頻度にみられた。他にも, 先天性耳瘻孔, 耳垂裂, 折れ耳, カップ耳などがみられた (表4)。

また, 第1, 第2鰓弓症候群が21例みられた。その中には下顎の形成不全のみで, 巨口症を伴わないものが12例含まれている。他にも, Treacher-Collins 症候群が5例, dermoid あるいは上眼瞼の欠損, 耳介異常および耳介前部の皮膚隆起, 脊椎の異常を3主徴とする Goldenhar 症候群と思われる症例が1例みられた。

表4 合併した外耳奇形の頻度

外耳道奇形	閉鎖	469 (78.4%)
	狭窄	84 (14.0%)
	他側狭窄	5 (0.9%)
副耳	同側	43 (7.8%)
	他側	22 (4.0%)
	両側	3 (0.5%)
先天性耳瘻孔	同側	10 (1.8%)
	他側	2 (0.4%)
	両側	2 (0.4%)
耳垂裂	同側	1 (0.2%)
	他側	2 (0.4%)
折れ耳	他側	3 (0.5%)
	同側	1 (0.2%)
カップ耳	同側	1 (0.2%)
	他側	2 (0.4%)
	両側	1 (0.4%)

また, 同側の顔面神経麻痺が13例に, 軟口蓋裂が6例, 唇, 口蓋裂が3例に, 心奇形が7例に合併していた。染色体異常と思われる症例は, みられなかった (表5)。

5) 遺伝的關係

父親の小耳症例が3例みられた。1例は父親が第Ⅱ度小耳症で, 次男が右の第Ⅲ度小耳症, 1例は父親が左の第Ⅰ度小耳症で, 長男が左の第Ⅳ度小耳症, もう1例は父親が左小耳症で, 長女が左Ⅲ度, 右Ⅲ度の両側小耳症であった。その他, 従兄弟が同側の小耳症が2例, 父の叔

表6 遺伝的關係

〈小耳症の家族内発症〉	
父親	3 (同側)
従兄弟	2 (同側)
父の叔父	1 (同側)
母の従兄弟	1 (同側)
〈小耳症患者の家族にみられたその他の奇形〉	
カップ耳	3 (父親: 両側2, 同側1)
副耳	2 (兄1, 姉1)
唇, 口蓋裂	6 (父親1, 母親1, 母の従兄弟2, 父の叔母2)
眼瞼下垂	1 (兄)
上肢短肢症	1 (父方の叔父)
〈その他〉	
先天性聾	2 (父方の叔父1, 母親の叔父1)
血友病	1 (母と姉)

表5 その他の合併症の頻度

第1, 第2鰓弓症候群	21 (3.8%)	下顎骨肥大	1 (0.2%)
Treacher-Collins 症候群	5 (0.9%)	巨口症 (対側)	1 (0.2%)
Goldenhar 症候群	1 (0.2%)	顔面血管腫 (同側)	1 (0.2%)
顔面神経麻痺 (同側)	13 (2.4%)	斜頸	2 (0.4%)
斜視 (同側)	3 (0.5%)	心奇形	7 (1.3%)
(他側)	1 (0.2%)	漏斗胸	1 (0.2%)
(左右不明)	1 (0.2%)	脊椎破裂	2 (0.4%)
眼裂狭小	1 (0.2%)	先天性股関節脱臼	1 (0.2%)
軟口蓋運動障害 (同側)	7 (1.3%)	重複拇指 (同側)	1 (0.2%)
軟口蓋裂	6 (1.1%)	その他	3 (0.5%)
唇・口蓋裂	3 (0.5%)		

父，母の従兄弟に小耳症がみられた症例が各1例みられた。また，父親が両側カップ耳で，長女が右の第Ⅲ度小耳症，父親が右カップ耳で，次男が右の第Ⅱ度小耳症，父親が両側軽度のカップ耳で，長男が右Ⅲ度，左Ⅰ度が各1例みられ，血縁内に何らかの耳介奇形がみられるものが10例存在した。また血縁内の唇，口蓋裂が6例にみられた。X染色体性遺伝である血友病が母と姉にみられた症例が1例存在した（表6）。

6) 母胎妊娠中の異常および薬物療法

この調査において妊娠中に異常を生じた母親は549名中147名（26.8%）であり，耳介が形成

される妊娠初期の感冒罹患，切迫流産，妊娠中毒症などが，比較的高頻度にみられた（表7）。

また妊娠中の異常に伴う薬物療法については，感冒治療薬，流産予防薬，酔い止め，抗生物質，鎮痛剤などがみられたが，明らかな因果関係を証明するには，正常児を産んだ母親の集団との比較が必要である。すでに，明らかな因果関係が証明されているサリドマイドを妊娠初期に服用していた症例が2例みられた（表8）。

考 察

従来小耳症は男性に多く，右側に多いとされている。福田ら⁷⁾は1207例で，右側63%，左側37

表7 妊娠中の異常（総症例549例）

	～3M	4～6M	7M～	不明	TOTAL
感冒罹患	32	4	4	3	43 (7.8%)
切迫流産	20	5	3	3	31 (5.7%)
妊娠中毒症	12	1	10	2	25 (4.5%)
貧血	1	3	3	6	13 (2.4%)
転倒腹部打撲	2	4	2	0	8 (1.5%)
風疹	1	0	0	0	1 (0.2%)
その他	9	2	2	13	26 (4.7%)
合 計	77	19	24	27	147 (26.8%)

表8 妊娠中の薬物療法

薬 剤	妊娠前後	～3M	4M～6M	7M～	不明	Total
流産予防薬	0	9	4	1	2	16
鎮痛剤	1	4	0	0	0	5
乗り物酔いの薬	0	6	1	1	1	9
睡眠薬	0	3*	1	1	0	5*
抗貧血剤	0	1	3	3	2	10
感冒治療薬	0	11	2	2	2	17
抗生物質	0	5	0	1	0	6
精神安定剤	0	1	0	0	0	1
下剤	0	1	0	0	0	1
抗ヒスタミン剤	0	1	0	0	1	2
降圧剤	0	0	0	0	1	1
漢方薬	0	0	0	0	1	1
不妊症治療薬	2	0	0	0	0	2
インスリン	1	0	0	0	0	1

* サリドマイド（2）を含む

%, 両側7.7%, 男女比7:3, 牧島ら⁸⁾は174例で右側60%, 左側29%, 両側10%, 男女比約7:3, 菅谷ら⁹⁾は537例で, 右側54%, 左側36%, 両側10%, 男女比2:1, Meurmann¹⁰⁾は82例で右側60%, 左側40%, 男女比約2:1と報告している。われわれの集計でも男性64.1%, 女性35.9%で男女比9:5と男性に多く, 右側58.1%, 左側33.0%, 両側8.9%と右側に多く発現し, 諸家の報告と一致する。

小耳症の耳介変形の程度はさまざまであるが, われわれの集計では第Ⅲ度が56.2%で, 最も高頻度にみられた。福田らは耳垂型 (peanut ear) 59%, 菅谷らは第Ⅲ度が58%と報告しており, われわれと同結果である。

耳介の発生には, 第1, 第2鰓弓と第1鰓溝の一部が関与して, 第12週頃形状ができあがり, また第1鰓溝は外耳道の原基ともなり第28週頃に完成するといわれている。ゆえに外耳道の耳介の発生は, 密接に関連し, 奇形発生に相関があって当然である¹¹⁾。小耳症の多くに外耳道の狭窄ないし閉鎖を合併することについて, 小倉¹²⁾は445耳の94%, 菅野らは537耳の92.7%と報告しているが, われわれの集計でも92.4%と高率であった。また, 第Ⅳ度, Ⅴ度の小耳症に, 外耳道の開存例, 狭窄例もみられたが, だいたい耳介と外耳道の奇形度は平行するという結果がえられた。

第1鰓弓からは, 上顎骨, 頬骨, 下顎骨, 上下唇, 耳輪, 耳珠, 槌骨, 砧骨が, 第2鰓弓からは耳輪後部, 鐙骨, 耳筋が発生する。第1, 第2鰓弓由来の骨や軟部組織の発育障害により, 顔貌がいびつになっているものは第1, 第2鰓弓症候群とよばれる。Tanzer¹³⁾は, 小耳症の約半数が第1, 第2鰓弓症候群の徴候を伴っていると述べているが, 当教室では, 第1, 第2鰓弓症候群と思われる症例は549例中21例であった。

小耳症は, 第1, 第2鰓弓の発育が抑制されるためにおこると考えられるが, 発育過剰である副耳の合併も諸家により報告されており⁸⁾⁹⁾¹³⁾,

われわれの集計でも68例と多かった。

他の合併奇形として, 菅谷らは耳瘻孔, 顔面神経麻痺, 心奇形などをあげているが, 当教室でも多くみられた。

先天異常は一部は遺伝 (20%), 他の一部は環境要因から (5%), 残りの大半は両者が複雑に絡み合って生じるとされている。遺伝疾患は大きく分類すると, 単一遺伝子病 (メンデル遺伝), 染色体異常, 多因子遺伝病にわけられる。西村¹⁴⁾は小耳症の発生の成因について,

1) 単一遺伝子によるもの, 2) 染色体異常, 3) サリドマイド, 葉酸拮抗剤など特定の環境因子が主因をなしたものの, 4) 散発性で遺伝と環境要因の合併によるもの, の4つに分類し, 散発性に現われたもののうち, 優性遺伝性の突然変異の初発にあたる Treacher-Collins 症候群以外は, 4) に属するだろうと述べている。高橋ら¹⁵⁾も小耳症96例のうち, 同一家系内に発症した小耳症7例を報告し, これまで知られている遺伝形式, すなわち, 常染色体優性遺伝, 常染色体劣性遺伝, 性連鎖遺伝, 染色体異常, 多因子遺伝のそれぞれの特徴と対比し, 多因子遺伝の可能性を強く示唆している。また, 菅谷ら¹⁶⁾は, 低い同胞発現率や家族歴から多因子遺伝に対して否定的で, 環境因子を発生原因と考えている。

多因子遺伝の特徴として¹⁷⁾,

- 1) ありふれた疾患が多い (0.1~1%)
 - 2) 一般集団頻度がPのとき, 1度近親の再発危険率は $\sqrt{P}$
 - 3) 性差がしばしばみられる
 - 4) 低頻度の性の患者の近親における再発率の方が高い
 - 5) 1度近親中の患者数が増すにつれて, 再発率は急激に上昇する
 - 6) 奇形の重症度が重いほど再発率が高い
 - 7) 近親度の減少につれて再発率は激減する
- があげられる。今回の集計において1度近親に現われたのは549例中3例で, 再発率は0.5%であった。小耳症の場合, 黒木らのデータでは一

般人口頻度0.021%, 平方根の値は1.4%となり, 1), 2)に合致しない. また3例とも父親で4)もあてはまらない. しかし遺伝的要因も否定しえないように思われる.

胎生期に器官形成障害を及ぼす環境因子には, 化学物質, 薬剤, 放射線, ウイルスなどが考えられている. 薬剤などの化学的要因が原因となるのは, 先天異常の1%以下と推定されているが, 薬剤の催奇性を証明するのは極めて困難である.

今回の集計において, 妊娠中異常を生じた母親は, 549例中147例(26.8%)で, 感冒罹患, 切迫流産, 妊娠中毒症, 貧血などが多くみられた. 菅谷らも37.7%に妊娠中の異常がみられ, 切迫流産, 感冒, 妊娠中毒症などが多かったと報告している. また7月, 9月, 10月の出産例に小耳症の発生数が多く, 妊娠初期が感冒が流行している時期であるためウイルス感染の可能性も示唆している.

家族内発生の報告は, 本邦では他に松本ら¹⁸⁾が親子例, 兄弟例を各1例, 早崎ら¹⁹⁾が親子例を2例, 福田らが兄弟例を2例のみで, 少なく, 菅谷らが述べるように, 多因子遺伝の特徴に合致しない点があるが, 右側, 男性に多い傾向がみられ, 他の奇形と合併することが少ないなど, 環境因子のみでは説明できない部分があり, 今後さらに検討を加える必要があると思われる.

ま と め

昭和42年より平成2年までの約23年間に名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科を受診した小耳症患者549例, 598耳について, さまざまな角度から, 統計学的検討を行なった.

性別は, 男性(64.1%), 罹患側は右側(58.1%)に多かった.

変形度は, 第三度(peanut-shell type)が最も多く(56.2%), 合併する奇形は, 外耳道の狭窄ないし閉鎖が圧倒的に多く(92.4%), 耳介と外耳道間の奇形度には, およその相関がみられた.

家族内に発生した小耳症は7例みられ, 親子例は3例で全て父親であった.

母親の妊娠中の異常として, 感冒, 切迫流産, 妊娠中毒症, 貧血などが多くみられた.

Treacher-Collins 症候群に合併した5例, 妊娠中のサリドマイド服用2例以外は, 遺伝, 環境因子など, 明らかな因果関係を証明する原因は得られなかった.

文 献

- 1) Holmes EM : The microtic ear. Arch Otolaryngol **49** : 243, 1949.
- 2) Conway H and Wagner KJ : Congenital anomalies of the head and neck. Plast Reconstr Surg **36** : 71~79, 1965.
- 3) Fukuda O : The microtic ear; survey of 180 cases in 10 years. Plast Reconstr Surg **53** : 458~463, 1974.
- 4) 黒木良和, 小西 宏, 角田昭夫, 他 : 神奈川県における先天異常モニタリング. こども医療センター医学誌 **13** : 143~155, 1984.
- 5) 荻野洋一, 酒井成身 : 耳介の先天異常. 産婦人科の世界 **31** : 11~22, 1979.
- 6) 太田文彦, 細田岩雄, 文殊敏郎, 他 : 中耳所見からみた先天的外耳奇形. 耳鼻臨床 **58** : 501~510, 1965.
- 7) 福田 修, 岡部勝行, 望月政彦, 他 : 小耳症の統計学的観察. 日形会誌 **4** : 747~748, 1984.
- 8) 牧島和見, 徳永 修 : 先天性外耳奇形の統計学的観察. 耳鼻 **12** : 115~125, 1966.
- 9) 菅谷良男, 武田道樹, 荻野洋一, 他 : 537名の小耳症患者の統計的観察. 日形会誌 **4** : 899~909, 1984.
- 10) Meurmann Y : Congenital microtia and meatal atresia (observation and aspect of treatment). Arch Otolaryngol **66** : 443~463, 1957.
- 11) 西村善彦 : 小耳症と外耳道閉鎖症. 形成外科 **32** : 9; 969~980, 1989.
- 12) 小倉義郎 : 伝音系奇形—その基礎的研究と手術. 耳鼻展望 **22** 補 2 : 124, 1979.
- 13) Tanzer RC : Congenital deformities. Reconstructive Plastic Surgery (ed by JM Converse) Vol. 3. pp 1073~1106, WB Saunders Co, Philadelphia, 1964.

- 14) 西村秀雄：小耳症の発生．形成外科 17：453～459, 1974.
- 15) 高橋 元, 前田華郎：同一家系にみられた小耳症の 7 例．形成外科 25：301～319, 1982.
- 16) 菅谷良男, 武田道樹, 荻野洋一：537例の小耳症患者の統計的観察．日形会誌 5：173～187, 1985.
- 17) 黒木良和：遺伝相談．今日の小児治療指針第 7 版．109～111頁, 医学書院, 東京, 1987.
- 18) 松本維明：外耳奇形．標準形成外科（鬼塚卓也編）．194頁, 医学書院, 東京, 1975.
- 19) 早崎弘晃：先天的外耳道閉鎖症の遺伝学的研究．日耳鼻 62：1836～1844, 1959.

（別刷請求先：馬場駿吉
〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室）