加齢によるマウス内耳の組織学的検討

稲福 繁*・瀧本 勲・犬塚 一男*

Histological Changes in the Inner Ear of Senile Mice

Shigeru Inafuku, Isao Takimoto and Ichio Inuzuka

(Aichi Medical University)

Age-related changes in the inner ear were investigated histopathologically in senile mice. Histological changes with age were first observed after 12 months of age. In mice, loss of outer hair cells was greater than that of inner hair cells. The characteristics of aging observed in the inner ear included a diminishing number of cells in Corti's organ, stria vascularis and spiral ganglions as well as a decrease in supporting cells. However, we could not classify the age-related changes into sensory, neural, strial and/or cochlear conductive presbycusis.

Key words: aging, inner ear, histopathology, mice

はじめに

加齢による内耳の変化についての研究は多い。特に老人性難聴に関する臨床的研究、すなわち加齢による生理的聴力変動の推移についてはかなりの研究報告がある。これらを総括すると、老人性難聴の初期は主として高音域障害で基底回転から障害されることが一般的に認められている。また、域値上の聴力検査や語音聴力検査などのデータから老人における聴力障害の病変部位は、毛細胞型、聴神経型、両者の混合型あるいは中枢神経障害型の合併など各種が存在していると報告されている。これらを裏付ける研究として、近年では聴力検査を施行したヒト内耳の臨床病理学的研究つまり autopsy case with audiometry¹⁾ がかなり検討されてきた。さらに現在では、この内耳研究に走査電顕的手法が導入され、いわゆる surface cochleogram

が作成され、聴毛あるいは cochleogram と聴力像が対比して研究されるようになってきた。これらヒト内耳の研究は直接的に臨床に関わる重要な領域であるが、いくつかの弱点も備えている。すなわち、その第一は聴力検査を施行した時期と死亡して内耳を摘出した時期との時間的ズレが最も大きな問題点であり、第二は多数の内耳を入手するのは困難であり、第三に実験動物に比しヒト内耳は重厚な骨組織に包まれているため、固定・脱灰など組織標本作成の段階で artifact が入りやすいことである。さらに第4にヒト高齢者における内耳組織像が加齢のみによる内耳の変化なのか、炎症あるいは音響外傷などが加味された内耳の変化なのか判断がつかぬことである。

これらの点に比し、実験動物における加齢の研究は聴覚特に周波数別の正確な域値を測定し

愛知医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：瀧本 勲教授）

* 愛知医科大学加齢医学研究所兼任

難い弱点はあるが、長期飼育が可能で音響暴露が避けられること、中耳炎を明確に除外できること、さらに同時に多数の同一年齢の内耳が入手でき群として系統的に研究できるなど大きな利点を有している。

以前より、我々は上記の利点を考慮しマウスにおける内耳の加齢変化を追究してきた。研究対象としたマウスはその寿命が2～3年という短い期間であり、群として生涯の全経過を追究できる大きな利点を備えている。以下、マウスにおいて得られた若干の知見を報告し、併せて動物における加齢の研究を文献的に検討したので報告する。

材料と方法

既に報告した^{2)~5)}したごとく、当大学小動物室で飼育した DDY 系マウスを組織学的、走査電顕的に検討した。すなわち、全身状態が良好で、音に対する驚愕反応の良好な生年月日の明確なマウスを雌雄別に飼育し、下記の各月齢で断頭し組織学的に検討した。対象月齢は生後15日、1カ月齢、6カ月齢、9カ月齢、12カ月齢、15カ月齢、18カ月齢、24カ月齢、で1群5匹以上を群として検討した。但し、12カ月齢を越えた月齢については、マウスの状態により13カ月齢や17カ月齢で断頭した例もありこれらは近傍の月齢群に含め検討対象とした。よって標本は正確な月齢を記すこととした。さらに15カ月齢、18カ月齢、24カ月齢については、生年月日の明確な ICR 系マウス⁴⁾も比較検討した。なお、両系のマウスは11カ月齢以下についても比較したが加齢による内耳の変化は光顕的には認められず、DDY 系と基本的に同一の変化をたどり差異を認めなかった。

この両系のマウスを通例のごとく頸髄を脱臼後断頭し、ホルマリン固定後にパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン(以下、HE)染色を施し光顕的に、可及的に連続切片にして検討した。また、一部はボデイアン染色、クリューバー・バレーラ染色を併用した。さらに一部は聴毛の観察と cochleogram として検討

するために走査電顕的に検討した。これは蝸牛骨包を摘出後2%グルタルアルデヒド、2%オスミウム酸にて重固定し、イオンスパッタリングを施しJSM-U3型走査電顕にて検鏡した。なお、中耳炎が存在すると実験動物ではほとんどが内耳障害を併発しているため除外項目とした。さらに、電顕組織作成中または組織標本で中耳粘膜の肥厚が見られ陳旧性中耳炎が疑われた例も除外した。

結 果

マウスにおいては、加齢による内耳の変化は基本的には9カ月齢までは認められなかった²⁾³⁾⁵⁾。また、DDY系、ICR系⁴⁾共にほぼ同一の経過をたどり、この両者には組織学的な差を認めなかった。9カ月齢より12カ月齢の間で加齢変化の初期像が得られると思われるが、今のところ確定的な期日は不明である。以下、12カ月齢以上について記す。

1. コルチ器の変化について

マウスでの加齢による内耳の明確な変化は12カ月齢を越える群で初めて認められた。すなわち、図1の13カ月齢では外毛細胞は1個のみ確認され支持細胞も消失していた。また、図2の15カ月齢群ではすべての外毛細胞が消失し著明な萎縮変化を呈していた。しかし、すべての内耳組織で柱細胞は存在しコルチトンネルに沈着

図1 13カ月齢基底回転

外毛細胞は1個のみで、ラセン神経節細胞も著明に減少。

物は認められなかった。毛細胞脱落は基底回転で主に認められたが、15カ月齢以上では全回転の消失をきたしていた(図3)。

HE 標本では内外リンパ腔内の変化を明確に捉え得るが、断頭による出血以外に特に沈着物は認められなかった。

2. 血管条について

図3に示すごとく、血管条も主に基底回転から萎縮変性を来し上方回転へ進行していた。図

4～図7は様々な程度の萎縮像を示しているが、中程度萎縮・高度萎縮、図7ではさらに進行し線条の痕跡程度の所見であった。血管条の各細胞すなわち辺縁細胞、中間細胞、基底細胞は同程度に萎縮消失しているものと思われた。しか

図2 15カ月齢基底回転
外毛細胞は全て消失。

図4 血管条は若年では萎縮していない
12カ月齢基底回転。

図3 18カ月齢全回転

15カ月齢を越えると全回転で毛細胞の消失を来し血管条も萎縮、蝸牛窓膜は特に異常所見は認めなかった。

図5 血管条はさらに萎縮
15カ月齢基底回転。

し、経中耳性内耳障害にみられるような血管条における空胞変性はみられなかった。ヒトでは Suga ら⁶⁾は血管条に著明な囊胞状変性を認めているが、マウスでは血管の変性については透過電顕的検討が必要と思われた。

図6 血管条はさらに萎縮
16カ月齢基底回転.

図7 18カ月齢基底回転
血管条の萎縮とともにラセン靱帯の細胞数の減少も著明.

Schuknecht⁷⁾は老人性難聴における血管条変性の型を Strial presbycusis としているが、高齢マウスでは全例に血管条の変性が観察された。しかも、主たる変化は毛細胞消失、ラセン神経節細胞の減少であり、血管条は比較的保たれているように思われた。また、血管条の変性はその支持組織であるラセン靱帯と同期しているものと思われた。すなわち、変性した血管条の部位のラセン靱帯はすべて細胞数の減少をきたしていた。このことは特に図7で明確に認められた。

ラセン隆起については特に内リンパ液の代謝機能に重要な役割を果しているものといわれるが、特に高齢になっても平坦化の所見は認められなかった。ただし、この部はラセン靱帯の一部を形成しているものであり、ラセン靱帯の細胞成分の減少と同様に細胞過疎化が観察された。

3. ラセン神経節および蝸牛軸内の変化について

加齢に伴う内耳の変化は主としてラセン神経節に最も著明であった。毛細胞の変化も同様に著明な所見であったが、図1、図2、図8、図

図8 ラセン神経節細胞の減少
頂回転では神経節細胞は残存し基底回転における神経節細胞の減少は著明.

9のごとくラセン神経節細胞は著明に減少していた。標本のすべてが連続切片ではないので蝸牛像再構築はできなかったが、mid-modiolar section または組織切片の切線方向にもかなり影響されるので mid-modiolar section に近い部位の標本4枚でのラセン神経節細胞数平均を比較検討した。ラセン神経節細胞の数は前述のごとく11カ月齢以下では加齢によると考えられる変化は少なく、9カ月齢では基底回転で98個から156個、頂回転で60個から74個であった。9カ月齢に比し、13カ月齢では20個から48個であり、かなり減少していることがわかる。16カ月齢から19カ月齢では、これが図10のごとく数個にも減少していた。Keithley⁸⁾はラット蝸牛におけるラセン神経節細胞数を1型細胞と2型細胞とに分けて観察しているが、1型2型の鑑別はできなかった。Spoendlin⁹⁾の報告のごとくラセン神経節細胞の90%は1型細胞であり、鑑別には透過電顕的観察が必須なのであろう。

一般にラセン神経節細胞の減少も基底回転から上方へ進行するものと思われ、図8に示すごとく加齢のある時期では上方回転のラセン神経

節細胞はかなり残存していることが観察された。この段階から月齢を重ねると、変性はさらに進行し図9のごとくラセン神経節細胞は全回転でまばらになる。蝸牛軸内の神経線維も減少するが、一般に前庭神経の方はより高齢まで残存する。これは図9で特徴的に示されている。

図8、図9に示されているごとく、蝸牛軸内の軸索は軸内の特定の位置をとるわけではない。これはモルモット蝸牛神経が通常軸内を捻転しながら、頂回転は内方、基底回転は神経外側を走行する状態とは異なるようにみえた。このことはマウスの軸内は2回転と言う短いことも原因であるかも知れない。

4. plexus cochlearis について

モルモットにおいては plexus cochlearis は比較的発達していて、その血管病変も観察しやすいが、マウスでは plexus といってもそれほど発達はなく、血管病変を捉え難かった。一部の加齢マウスにおいて図10に示すごとく血管内腔の狭少化を思わせる所見が認められた。しかし、plexus cochlearis 内の末梢血管では一般に血管の加齢変化は認められないのが通常であった。

5. 蝸牛窓膜について

蝸牛窓膜は図3に示すごとく、若年のそれと同様に変化を示していない。膜の肥厚は内耳伝

図9 15カ月齢を過ぎると頂回転のラセン神経節細胞まで著明に減少する
ラセン神経節細胞は数個の場合もあり。

図10 plexus cochlearis 内の血管
内腔の狭少化。

音難聴の一因として予想されていたが、肥厚像は得られなかった。

6. 前庭, 半規管について

前庭部分の中でも特に球形嚢は前庭窓に近いこともあり変化を受けやすいと考えられるし、また蝸牛・球形嚢部は特に変化を示しやすい部位であるが、加齢における内耳の変化においても球形嚢の感覚細胞の空胞形成が著明であった。この所見は球形嚢自体の加齢による変化が考えられるが、生存期間中のなんらかの外的影響を受けた球形嚢がその変化の痕跡を示している可能性も否定できない。卵形嚢, 半規管膨大部稜

も全体に空胞形成が強かったが、平衡障害も認めなかった。加齢動物の平衡維持については中枢を含めて検討しなければならないものと思えた。また *cisterna perilymphatica* を含め球形嚢, 卵形嚢などの腔内には沈着物は認められなかった。

7. 走査電顕的検討

走査電顕による観察結果について今までに報告してきたが^{2)~5)}, 今回は走査電顕による cochleogram を作成したのでこれを図示した(図11)。マウスの蝸牛は2回転なので cochleogram で明らかなように12カ月齢を過ぎると蝸

図11 走査電顕による cochleogram

頂回転より基底回転へ、徐々に毛細胞が減少する。

牛は基底回転から毛細胞の脱落を呈してくる。基本的には外毛細胞が脱落してくる。最終的には一列になって内毛細胞のみが残存していたが(図12), この段階で既にマウスは音刺激に対する驚愕反応が認められなくなっているの、感覚細胞として機能しているか疑問である。また個々の毛細胞は加齢変化に伴い聴毛の数の減少

や配列の乱れが認められた。部分的に聴毛の丈が長くなっているのもあったが(図13, 図14), 普遍的な所見とはいえなかった。加齢による変化は基本的には毛細胞の減少であった。

考 案

実験動物における内耳の加齢変化を検討した報告は意外に少ない。Schuknecht¹⁰⁾はネコ72匹について組織学的に内耳を検索し、そのbehavioral audiogramと共に検討報告している。この論文によると、老齢性難聴は膜迷路の萎縮性変化によって特徴づけられるとしていて、かつ遠心性神経と求心性神経の変性を含み、変性は基底回転から始まり頂回転へ進むと結論している。また、高音域損失のある例では、毛細胞、ラセン神経節細胞、柱細胞の著明な萎縮性変化を認めたが、ラセン靱帯、血管条、蝸牛軸内の血管内には何の変化も認められなかったと報告している。この報告では聴覚域値 (behavioral test, cortical test) も施行した研究であるが、その内3匹に他覚的聴覚障害例があり、これを組織学的に検討し基底回転における変性病変を発見したものである。しかし、ネコの年齢に関する検討はなく、加齢のみによる変化とはいえない側面がある。Miller¹¹⁾はチンチラの聴力

図12 基底回転
内毛細胞のみ。

図13 毛細胞の変性

図14 毛細胞の変性

像を検討し、チンチラの聴覚感受性は年齢と共に多分減少するであろうと類推して、若い成熟群と14年および12年齢の老齢チンチラの組織像と聴覚域値感受性を比較検討した。その結果、老齢チンチラでは若い成熟チンチラに比し70%の神経数しかないが、聴力像では同一に近いカーブを呈し、ほぼ正常の聴力感受性を持っていたと述べている。チンチラの寿命は約20年¹²⁾というが、何年ごろから加齢の変化が顕著になって来るか年齢と対比した組織学的検討が待たれる。チンチラの加齢の研究報告は少なくわが国ではさらに少ない。Fieandt ら¹³⁾はイヌの加齢変化を検討し、その変化は老人の蝸牛の退行変性に似ていると記載している。このような比較的発達した哺乳動物における加齢による内耳の変化を検討した報告は上記の三論文のみであった。

これに比し齧歯類などの小動物ではラット⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、モルモット^{16)~23)}、マウス¹⁴⁾¹⁶⁾²⁴⁾²⁵⁾などの論文がある。

ラットにおける内耳の加齢変化については、まずCrowley ら¹⁵⁾の報告がある。彼らはラットにおいて各々1, 6, 12, 18, 24カ月齢で cochlear microphonics (CM) と第 8 神経の action potential (AP) を測定し老人性難聴の実験モデルとして報告している。すなわち CM と AP voltage の減少は AP の高音成分で最も著明であり、機能的な高音域障害はラットの加齢における予期された結果であるようであると記している。また、Keithley ら⁸⁾はラット12カ月齢から34カ月齢について組織学的に検討し、特にラセン神経節細胞の減少を各月齢毎に追跡した結果、1~2カ月齢のラットでは約15800個の細胞があるが、23カ月齢では14%もの減少を来し、27~29カ月齢では20%、33~34カ月齢では17%の減少であったと報告している。また、ラセン神経節細胞を1型と2型に分けて検討している。

佐藤¹⁴⁾は Wistar 系ラット38匹についてその28カ月齢までを surface preparation 法と光学顕微鏡による検討結果を詳細に報告している。

それによると、ラット有毛細胞は12カ月齢より消失し始めるが、外毛細胞により著明であったとしている。また、18カ月群より28カ月群の HE 標本ではラセン神経節細胞は減少し、外毛細胞は散在性消失はあるがコルチ器は比較的保たれていたと報告している。

以上のラットの加齢による内耳の変化は、我々のマウスの結果に比し比較的軽度である。これはラットの寿命が2~3年¹²⁾と言う説もあるが、3~5年と比較的長期に生存している報告もあり、真に高齢のラットの内耳を観察したか検討を要すると思われた。

モルモットについては、各種の実験に使用されているが、加齢研究についてもいくつかの報告がある。Covell ら¹⁹⁾は1年306日から4年209日の老齢群と生後39日から93日の若年群を比較し組織学的に検討した。その結果、老齢群においては第3, 第4回転においてラセン神経節細胞の減少と末梢神経の二次的変性を認め、第一回転(基底回転)の低い部分の変化がより少ないこと、また神経萎縮はコルチ器の萎縮より先行すると述べた。そして、モルモットにおける加齢変化はヒトで報告された基底回転の低い部分における変性に比し、頂回転で変性が認められたことはモルモットの特殊な系のためのみの特異性と考えるべきであると結論している。さらに、Pestalozza ら¹⁷⁾はCovell ら¹⁹⁾のモルモットを断頭前に電気生理学的に検討し、モルモットにおいても老齢性難聴過程が発生すると報告している。

1976年、Coleman²⁰⁾はモルモットにおける加齢と毛細胞消失について報告し、モルモット1年齢までを surface preparation technique で追跡している。これによると、1年齢までのすべての群で外毛細胞消失は第3列において著明であり、頂回転の方で最高であり内毛細胞消失は極めて少なかったと報告している。これらのモルモットの実験報告はモルモットの寿命が7~8年といわれるので、なお青壮年期の内耳所見と思われる。しかし、中井ら¹⁶⁾は19カ月齢

のモルモット内耳の走査および透過電顕の所見を報告し、青年期といわれる19カ月齢においてそのラセン器は既に加齢による変化と考えられるライソゾームの増量と小胞体の増量、蓋板様無構造物質の出現など種々の形態的变化が主として外毛細胞で観察されたと報告している。

このように Covell ら¹⁹⁾、Pestalozza ら¹⁷⁾ および Coleman²⁰⁾ の実験では頂回転の内耳変性を報告しているが、これに比し今ら²¹⁾ は加齢モルモットラセン神経節細胞を観察した結果、72カ月齢では各回転特に基底回転で細胞密度の低下が著明であったと報告している。しかし、ラセン神経節細胞の核酸、総蛋白、PAS 陽性物質には加齢による変化は認められなかったという。

Covell ら¹⁹⁾、Pestalozza ら¹⁷⁾、Coleman²⁰⁾ などの報告と今ら²¹⁾ の報告の違い、特に変性の発現した部位が頂回転と基底回転の違いについては、モルモットの系による差であるのか観察方法の違いであるか判断しにくい、今ら²¹⁾ の組織標本では72カ月齢群においてもなおコントロール群に近いラセン神経節細胞がみられる。

我々が実験材料としたマウスについては中井ら¹⁶⁾、Ehret²⁴⁾、Henry ら²⁵⁾ 佐藤¹⁴⁾ の報告が認められる。中井ら¹⁶⁾ によると15カ月齢マウスではラセン器感覚細胞の変性消失が認められたが、その程度は下部回転が大であったとして、我々の観察結果と一致していた。さらに、外毛細胞の部分的消失と内毛細胞の変形融合、消失を示し電顕的には電子密度大の物質が出現増量するという。内毛細胞の変形融合は我々の観察でも認められたが、炎症性変化がなくて融合に到るのはなぜかさらに検討を要する課題である。細胞活動の低下のみでは説明できず、感覚細胞が再生する証拠はなく融合の説明はつかない。また Henry ら²⁶⁾ は16カ月齢では何ら変化を認めず25カ月齢で基底回転起始部と頂回転の外毛細胞消失を認めている。Ehret²⁴⁾ も17カ月齢と22～24カ月齢で同様の所見を認めているが、我々の結果に比しかなり高齢まで変性が進行して

いない。これはマウス系列の違いだけなのか検討を要する。

マウスにおける加齢による内耳の変化は既に報告したごとく^{2)～5)}、コルチ器と主として基底回転から上方へ向かって変性が進行する。今回の光顕的所見で得られた結果は、コルチ器とラセン神経節細胞の変化がほとんど同時および同程度に進行していてその差を捉えることはできなかった。この所見は佐藤¹⁴⁾ もラセン神経節の障害部位と外毛細胞の障害の部位についてははっきりした関係を認めず、さらにコルチ器に変化が起きると二次的にラセン神経節細胞が消失するという Bredberg²⁶⁾ の説を支持する所見は認めなかったと報告している。コルチ器と血管条の関連については感覚細胞—神経節細胞のような直接的関連ではないが、蝸牛管内において聴覚機能に直接的に影響しうる組織であることより比較検討してみたが、コルチ器が標本作成の過程で artifact を来しやすい点を考慮しても、コルチ器の方がより早期に変性し血管条は比較的正常に近い形で存続しているものと思えた。また、一部の標本で血管条の部分的変性すなわち基底回転より第2回転移行部の一部で血管条菲薄化が強く、その上方回転で再び厚く正常近くなる所見が得られた。この所見は Chou ら²⁷⁾ も shaker-1 マウスの血管上で観察し報告している。Shaker-1 マウスは急速に退行変性を来す遺伝的特徴を持つマウスだが、Chou ら²⁷⁾ は血管条の変性はいずれの回転からでも起こり得ると述べている。また、Schuknecht⁷⁾ もヒトでこの所見を報告し、Johnsson ら²⁸⁾ も加齢による血管条の変化は典型的には中回転から頂回転に認められる patchy atrophy であるとしている。この所見は加齢による変化のみでみられる所見なのか、他の変性でも血管条は局所の変性を示すのか興味ある所見である。

Schuknecht⁷⁾ はヒト老人性難聴を4型に分類している。すなわち、1) sensory presbycusis 2) neural presbycusis 3) strial presbycusis 4) cochlear conductive で4型に分類し、

それぞれのヒト組織像を呈示し、各々の聴力像を 1) 高音急墜型, 2) 語音弁別障害, 3) 水平型聴力損失, 4) 高音漸傾型を呈すると報告している。この分類はその後の老人性難聴の組織学的研究でよく引用されているが、我々のマウスにおける実験的研究には合致しない所がある。

マウスにおける加齢による内耳の変化は図 8, 図 9 で示すごとくコルチ器毛細胞の変性が主になるが、同時に同一標本におけるラセン神経節細胞はコルチ器の変性と平行して減少しており、Schuknecht⁷⁾ のいう sensory presbycusis と neural presbycusis の区別は不可能であった。また, strial presbycusis については、我々の標本では血管条はコルチ器やラセン神経節細胞の消失に比べ比較的残存するかはほぼ同時期に扁平萎縮するかの 2 点であり、strial presbycusis とする所見は得られなかった。また, Schuknecht⁷⁾ のいう基底膜の硬化を証明できる所見も組織学的には観察されなかった。同様に Covell ら¹⁹⁾ がモルモットで観察した骨炎、すなわち加齢と共に骨炎が増加しラセン神経節細胞が減少するであろうとする所見は全く認められなかった。この点も佐藤¹⁴⁾ の報告と一致している。

Nomura²⁹⁾ は老人性難聴の組織学的研究で基底回転の基板にリピッドが沈着していることを証明し、老人性難聴の一型にリピッド沈着型を提唱している。我々の標本は作成方法や観察手段が異なるためリピッド沈着は観察できなかったが、マウスにおいても加齢変化で本症が認められるか興味ある所見である。

以上、ヒト老人性難聴の各型とマウスを比較検討したが、実験動物では各組織が平行して萎縮変性するものと思われる。但し、蝸牛窓やライスネル膜については特に変化はなく、その厚さにおいても若年群に比し変化が認められなかった。現在まで報告された各動物の加齢による内耳の研究においても、Schuknecht⁷⁾ の様な病型分類をした報告はなく、おそらく動物においてはコルチ器変性とラセン神経節細胞の減少

は同時期同程度に進行するものであり、次いで血管条も萎縮し最終的にはラセン靱帯の細胞数の減少まで惹き起こすものと思われた。コルチ器においても最終的に支持細胞まで著明に減少し、走査電顕像では平坦化した一枚の板状に観察された。

聴毛の変化については、川端ら³⁰⁾ はヒト内耳の走査電顕的研究において聴毛の変性、消失が認められたことを報告している。そして、聴毛の変性があるにも拘らず細胞体が正常の外観を呈すと述べていて、内耳の形態学的複雑さを呈示している。同様に星野ら³¹⁾ はヒト内耳を走査電顕で観察し巨大聴毛の存在を報告しているが、これは一般的のようで我々も観察し得た。しかし、マウスにおいては第11図、第12図、第13図に見られるごとく巨大聴毛は観察できたが、著明な長さではなかった。しかし、部分的にせよ巨大聴毛が認められたことは、聴毛が発生時の長さのままで終わることはなく細胞体の状態により融合消失のみならず、変性において過長になる例があることを示している。

なお、Lowell ら³²⁾ は老人性難聴の検討項目に非遺伝性すなわち音響外傷、耳毒性物質、炎症、代謝などの影響を論じ純粋に推移した老人性加齢変化を区別しているが、実験動物ではそれに準じた変化が得られたと思われる。

結 語

マウスにおける加齢による内耳の変化を組織学的に追究し、下記の結果が得られた。

1) マウス(DDY 系, ICR 系)においては、生後 9 カ月齢までは加齢による内耳の変化は認められなかった。しかし、12 カ月齢を越えると加齢による内耳の変化が認められるようになり、走査電顕の所見では特に基底回転を中心に毛細胞の変性消失をきたしていた。

2) コルチ器の変性とラセン神経節細胞の減少とは比較的平行しており、各々独立してあるいは先行して変性するという所見はなく sensory presbycusis, neural presbycusis の区別はできなかった。

3) 血管条もコルチ器やラセン神経節細胞の変性と同様に変性して行くが、光学顕微鏡下では血管条の扁平化は遅れて進行しているようである。

4) また、血管条も基底回転から上方へ進行性に変性が進み、コルチ器と同様であった。特に基底回転での萎縮扁平化は著明で、最終的には光顕でも線条でしか捉えられない程萎縮を呈していた。

5) ラセン神経節細胞も加齢により細胞数の減少を認めた。

6) 蝸牛軸内血管については、血管壁の変化が認められたものがあり、加齢において血管病変が並存している可能性があると判断した。

7) 前庭神経やその感覚細胞は蝸牛神経やコルチ器に比し高齢まで残存する率が高かった。

8) 走査電顕像で見られる聴毛は、大きな聴毛は存在したが巨大なものではなかった。加齢による聴毛の変化は聴毛数の減少・聴毛の乱れや不揃いがあり、一部に融合の聴毛が見られた。

文 献

- 1) 牧島和美：老人性難聴に関する臨床的病理学的研究。耳鼻 13 : 333~364, 1967.
- 2) 稲福 繁, 瀧本 勲, 犬塚一男, 他：加齢による内耳の変化 —マウスにおける実験的研究—。愛知医大誌 10 : 249~256, 1982.
- 3) 稲福 繁, 犬塚一男, 瀧本 勲：正常マウスにおける内耳毛細胞の加齢変化。内耳生化学 9 : 98~100, 1978.
- 4) 犬塚一男, 瀧本 勲, 稲福 繁, 他：加齢による内耳の変化。Ear Res Jpn 14 : 148~150, 1983.
- 5) 黒田正人：加齢による蝸牛の変化 —マウスにおける実験的研究—。愛知医大誌 20 : 657~672, 1992.
- 6) Suga F and Lindsay JR : Histopathological observations of presbycusis. Ann Otol 85 : 169~184, 1976.
- 7) Schuknecht HF : Presbycusis. Pathology of the Ear (HF Schuknecht). pp 388~403, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1974.
- 8) Keithley EM and Feldman ML : Spiral ganglion cell counts in age-graded series of rat cochleas. J Comp Neurol 188 : 429~442, 1979.
- 9) Spoendlin H : Degeneration behavior of the cochlear nerve. Arch. klin. exp. Ohr, Nas, u. Kehlk. Heilk. 200 : 275~291, 1971.
- 10) Schuknecht HF : Presbycusis. Laryngoscope 65 : 402~419, 1955.
- 11) Miller JD : Audibility curve of the chinchilla. J Acous Soc Am 48 : 513~523, 1970.
- 12) 田嶋嘉夫：実験動物学 一総論—。(田嶋嘉夫編) 14頁, 朝倉書店, 東京, 1970.
- 13) Fieandt HV and Saxen A : Pathologie und Klinik der Alters-schwerhörigkeit. Acta Otolaryngol Suppl 23 : 1~102, 1937.
- 14) 佐藤洋子：加齢による内耳障害について —ラット・マウス蝸牛の観察—。耳鼻臨床 78 : 802~820, 1985.
- 15) Crowley DE, Schramm VL, Swain RE, et al : An animal model for presbycusis. Laryngoscope 72 : 2079~2091, 1972.
- 16) 中井義明, 林 節子, 張 寛正, 他：マウス, モルモット蝸牛の加齢による変化 —電子顕微鏡の観察—。厚生省特定疾患, 特発性両側性感音難聴研究班, 昭和52年度研究報告書, 118~122頁, 東京, 1978.
- 17) Pestalozza G, Eldredge DH, Covell WP, et al : Decreased bio-electric potentials in the ears of senile guinea pigs. Laryngoscope 67 : 1113~1122, 1957.
- 18) Axelsson A : The cochlear blood vessels in the guinea pigs of different ages. Acta Otolaryngol 72 : 127~181, 1971.
- 19) Covell WP and Rogers JB : Pathologic changes in the inner ear of senile guinea pigs. Laryngoscope 67 : 118~129, 1957.
- 20) Coleman JW : Hair cell loss as a function of age in the normal cochlea of the guinea pig. Acta Otolaryngol 82 : 33~40, 1976.
- 21) 今 一郎, 菊池和彦, 片桐圭一：加齢モルモットのラセン神経節細胞の観察, Audiology JAPAN 21 : 399~400, 1978.
- 22) Dayal VS and Barek WG : Cochlear changes from noise, kanamycin and aging. Laryngo-

- scope **85** suppl 11 : 3~18, 1975.
- 23) Ulehlova L : Aging and the loss of auditory neuroepithelium in the guinea pig. *Adv Exp Biol* **153** : 257~264, 1975.
- 24) Ehret G : Correlations between hair cell and absolute behavioral auditory thresholds in the house mouse. *Acta Otolaryngol* **87** : 23~38, 1979.
- 25) Henry KR and Chole RA : Genotypic differences in behavioral, physiological and anatomical expressions of age-related hearing loss in the laboratory mouse. *Audiology* **19** : 369~383, 1980.
- 26) Bredberg G : Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti. *Acta Otolaryng Suppl (Stockh)* **236** : 1~135, 1968.
- 27) Chou JTY and Keil K : Scanning microscopical age-related changes in the stria vascularis of shaker-1 mice (*Mus musculus*). *J Laryngl Otol* **101** : 312~323, 1987.
- 28) Johnsson LG and Hawkins JE : Symposium on the basic research. 2. Stria atrophy in clinical and experimental deafness. *Laryngoscope* **82** : 1105~1125, 1972.
- 29) Nomura Y : Lipidosis of the basilar membrane. *Acta Otolaryngol* **65** : 352~357, 1970.
- 30) 川端五十鈴, 野村恭也, 原田勇彦 : ヒト内耳の走査電顕的研究 —内耳毛細胞について—. *内耳生化* **8** : 132~134, 1977.
- 31) 星野知之, 児玉 幸 : ヒトらせん器感覚細胞の変性パターン. *内耳生化* **8** : 135~138, 1977.
- 32) Lowell SH and Paparella MM : Presbycusis. What is it? *Laryngoscope* **87** : 1710~1717, 1977.

(別冊請求先: 稲福 繁
〒480-11 愛知県愛知郡長久手町
大字岩作字雁又21
愛知医大耳鼻咽喉科学教室)