トピックス

内耳奇形と平衡障害

三浦 誠

Inner ear anomaly and equilibrium disturbance

Makoto Miura

Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

はじめに

Mondini が1791年に内耳奇形について詳細な記述を行った後、Cock, Thompson, Michel, Mygind, Alexander, Siebenmann らが様々な内耳奇形を報告してきた¹⁾。Ormerod²⁾ は1960年に上述の内耳奇形を体系化した分類を発表した。一方、Schuknecht³⁾ は側頭骨組織病理学的手法と実用的観点から、内耳奇形を、1) Scheibe dysplasia, 2) Mondini dysplasia, 3) 染色体異常のカテゴリーに分け、臨床的意義が低いとの理由で Michel dysplasia など低頻度の内耳奇形を重視しない分類を提唱した。この分類では、臨床的に診断可能な骨迷路に異常を伴う内耳奇形の大部分を Mondini dysplasia とすることができる。Mondini が報告した内耳奇形は蝸牛頂回転と第2回転間の隔壁が欠落し、嚢状前庭拡大、前庭水管拡大を認めるものであるが、実際には他の形態異常に対しても Mondini 奇形の名称が使用され拡大解釈されてきた。

近年、側頭骨 CT をはじめとする画像診断の進歩により、内耳骨迷路の形態的評価が容易になったが、Jackler ら⁴⁾ は1987年に画像所見と内耳発生の観点から内耳奇形を分類し、Mondini dysplasia を細分化して高い評価を受けた。その後、内耳奇形例に対する人工内耳適応拡大を受け、Senaroglu ら⁵⁾ は2002年に人工内耳術後成績に関連する重症度に基づき蝸牛形態を再分類した。

一方、前庭系内耳奇形と平衡障害との関連は一部の疾患を除いて未だ不明な点が多く、蝸牛奇形に比べて前庭系内耳奇形に対する関心度は低い。本稿では、内耳奇形、特に前庭系内耳奇形の分類および平衡機能との関連について述べる。

内耳奇形（特に前庭系）の分類

I. 膜迷路奇形

骨迷路に異常を認めない膜迷路単独奇形は現在でも画像診断困難で、診断確定には剖検が必要となるため、側頭骨病理報告が主体となる。

1) Bing-Siebenmann 奇形

蝸牛・前庭系膜迷路両者の完全もしくは部分欠損を示すが骨迷路形態は正常なものである。Usher 症候群の一部などにみられ、側頭骨病理標本ではコルチ器、血管条の萎縮、ラセン神経節細胞数減少、球形嚢・卵形嚢萎縮などが報告されている⁶⁾⁷⁾。

2) Scheibe dysplasia

発生学的に遅く発達する内耳 pars inferior に属する蝸牛、球形嚢の異常を認めるが pars superior に属する卵形嚢・半規管には異常を認めない。骨迷路は正常形態を示す。側頭骨病理標本では血管条の萎縮や蓋膜・ライスネル膜・コルチ器の形態異常、球形嚢萎縮などが特徴的で、先天性風疹症候群、トリソミー13、トリソミー18、Waardenburg 症候群などに認められる^{6)8)~10)}。

II. 骨迷路・膜迷路両者の奇形

骨迷路異常があれば骨迷路内部の膜迷路異常を通常伴う。骨迷路奇形は高分解能側頭骨 CT で十

図1 半規管・前庭奇形のCT画像（軸位断，左耳）

- (A)半規管無形成：前庭を認めるものの外側半規管が認められない
 (B)拡大前庭・嚢状外側半規管：拡大した前庭と低形成な外側半規管が一体化している。
 (C)外側半規管 dysplasia（異形成）：低形成な外側半規管が前庭と広く交通している。

分診断できるため、臨床的に診断可能な内耳奇形は骨迷路・膜迷路両者の奇形となる。Jackler ら⁴⁾は画像所見と内耳発生の観点から内耳奇形を分類した。蝸牛膜迷路は妊娠8週末までに2.75回転まで発達するため、発達が停止した時期によって様々な形態異常を示すとし、以下の蝸牛分類を行った。

1) Michel dysplasia（内耳無形成）

内耳発達が全く認められず無形成を示す稀な奇形で、内耳発生初期（妊娠3週）の otic placode 発達障害で生じる。

2) Cochlear aplasia（蝸牛無形成）

前庭系は認められるものの蝸牛が認められない。内耳発生で otocyst から蝸牛、前庭、内リンパ嚢の原基が分化する妊娠5週で蝸牛原基発達が停止した場合に生じる。

3) Common cavity

前庭と蝸牛が広く交通し隔壁がない大きな共通腔を形成している。otic placode から otocyst が形成される妊娠4週時の障害で生じる。

4) Cochlear hypoplasia（蝸牛低形成）

妊娠6週で蝸牛発達が障害された場合に生じるが、蝸牛形態は痕跡程度から1回転近く見られるものまで様々である。

5) Incomplete partition

妊娠7週で蝸牛発達が障害された場合に生じるが、蝸牛形態は1.5回転程度で蝸牛内隔壁が欠陥したもの、2回転程度あるが蝸牛内隔壁異常が軽

度みられるものなど様々である。

しかし、Jackler 分類の Incomplete partition は様々な形態を含むことから、Sennaroglu ら⁵⁾は、Incomplete partition を Type I (unpartitioned cochlea, cystic cochleovestibular malformation) と Type II (incompletely partitioned cochlea) に分類し、Mondini が報告した内耳奇形は頂回転と第2回転間の隔壁が欠落した Type II に相当するとした。内耳発生的にも Type I は妊娠5週時、Type II は妊娠7週時の蝸牛発達障害、また Jackler らと異なり Cochlear aplasia は Common cavity よりも未熟な形態で妊娠3週以内の障害とした。Type I と Type II では蝸牛軸形成の程度に差があり、人工内耳手術時の電極選択も異なるため、より妥当な臨床的分類と思われる。

前庭系内耳発生では妊娠6週時点で前庭原基から半規管分化が開始され、半円状に突出した粘膜ひだの中央部が間葉組織に置き換わり半規管が形成される。最初に上半規管、続いて後半規管、最後に外側半規管が発達するため、最も遅く分化する外側半規管奇形が生じやすくなる¹¹⁾。Jackler ら⁴⁾は発達障害の時期によって1) 半規管 aplasia（無形成）、2) 前庭と完全に交通し一体化した拡大前庭・嚢状半規管、3) 前庭と部分的に交通が広がった短い半規管 dysplasia（異形成）が生じるとした（図1）。Sennaroglu ら⁵⁾は前庭、半規管をそれぞれ aplasia, hypoplasia, 拡大に分類している。外側半規管単独もしくは外側半規管と他

の半規管との複合奇形が認められる場合が多く、外側半規管 dysplasia (異形成) が最も高頻度である。外側半規管が正常な場合、他の半規管奇形が生じることは稀であるが、サリドマイド奇形での上半規管奇形¹²⁾ や Alagille's 症候群での後半規管奇形¹³⁾ の報告がある。また、トリソミー22の側頭骨病理報告¹⁴⁾ では、pars superior に属する卵形囊班・半規管は正常だが pars inferior に属する球形囊班の萎縮が蝸牛奇形を伴って認められ、画像で蝸牛骨迷路奇形・前庭系骨迷路が正常な場合でも前庭系膜迷路奇形を合併している可能性がある。

発生の初期過程で前庭水管と内部を走行する内リンパ管および内リンパ囊は成熟時よりも大きな形態を示す。妊娠5週で形成された内リンパ管・囊原基は妊娠6週時に管腔および囊を形成し、その後徐々に狭小化していくが、蝸牛管など他の内耳器官と異なり内リンパ管・囊の発達は出生後も持続する¹¹⁾。前庭水管拡大は最も高頻度な骨迷路形態異常の一つだが、80%程度で古典的 Mondini 奇形 (Incomplete partition Type II) や蝸牛軸形成不全など他の様々な蝸牛、前庭系奇形を合併する¹⁵⁾。一方、前庭水管拡大の単独奇形に小児期から発症し変動する進行性感音難聴、めまいを伴う病態が前庭水管拡大症候群として報告されている¹⁶⁾。

内耳奇形と平衡障害

内耳奇形と聴覚障害の関連については以前より多くの報告があり、内耳奇形例に対する人工内耳適応拡大に伴って、さらに関心が高まっている。一方、内耳奇形を伴う先天性疾患の側頭骨病理所見で約3分の2は前庭系異常を伴う¹⁷⁾ にも関わらず、内耳奇形と平衡障害との関連に関する報告は多くない。

めまい・平衡異常のない症例にCT撮影を行った際、外側半規管 dysplasia (異形成) が偶然発見されることはしばしば経験される。このように前庭系奇形があっても必ずしも平衡障害を伴うとは限らない。CTで発見された内耳奇形の60%弱が外側半規管単独奇形であるが、めまいを主訴とするものは20%に過ぎないとされる¹⁸⁾。一側外側半規管低形成と囊状拡大前庭がCTで確認されBPPV 様めまいに引き続きメニエール病様めまい発作を生じた例では、聴力正常、カロリックテス

図2 Noonan 症候群の側頭骨病理所見

L : 拡大した外側半規管, S : 上半規管, U : 卵形囊

トで患側高度半規管麻痺 (CP 80%), フロセミドテスト陽性を示したと報告されている¹⁹⁾。Noonan 症候群の側頭骨病理所見では拡大した外側半規管が特徴的であるが²⁰⁾ (図2), 本疾患の眼振合併率は9%程度で²²⁾, ENG 記録で注視・頭位眼振・カロリックテスト無反応を示した報告がある²³⁾。外側半規管と他の半規管の複合奇形では難聴、半規管麻痺を伴う例が多いが¹⁸⁾, 両側外側半規管・後半規管複合奇形がCT・MRIで確認され非回転性めまい・歩行時ふらつきを主訴とする例では、聴力正常で異常眼振を認めないが、両側カロリック反応低下、前庭誘発筋電位 (VEMP) では一側の反応低下を示し、水平性前庭眼反射は保たれていたとの報告がある²³⁾。半規管奇形例での聴覚・前庭機能障害には多様性があり、画像による骨迷路形態評価で機能障害の推測が難しいことが示唆される。

三つの半規管がいずれも無形成で孤立した前庭が存在する半規管無形成例は稀な内耳奇形であるが、高度な平衡障害が予想される病態である。半規管は発生学的に pars superior に属し、pars inferior に属する蝸牛よりも早く発達を開始するが、半規管無形成例では蝸牛形態は正常もしくは軽度奇形を認めることが多く²⁴⁾, 内耳全体の発達

障害では説明が難しい。本疾患は CHARGE 連合に合併することが多いことから、遺伝子の関与した選択的な半規管発達障害や pars superior 骨化障害などの可能性がある²⁴⁾。本疾患では蝸牛窓形態は70%以上で正常だが、前庭窓無形成など前庭窓形態異常が3分の2を占める特徴があり、高度難聴合併が多い²⁴⁾。CHARGE 連合合併例の平衡発達障害・姿勢運動発達障害は、合併する視力障害や精神発達障害等の影響も考慮する必要がある。しかし、カロリックテスト無反応^{25)~27)}、垂直軸回転刺激検査無反応^{25)~28)}だが偏垂直軸回転刺激検査では反応が認められた報告^{26)~28)}、また半規管無形成であっても球形囊班・卵形囊班・前庭神経が認められた側頭骨病理報告²⁹⁾などから、耳石機能は残存しているものの高度の半規管機能低下が予想され、半規管無形成に伴う前庭機能障害の関与が大きいと思われる。

前庭水管拡大症候群では30-50%にめまいを合併するとの報告が多く¹⁶⁾³⁰⁾³¹⁾、特に Pendred 症候群を含む検討では70%でめまいを合併するとされる³²⁾。一方、前庭症状は4%にしか生じなかったとする報告もあり³³⁾、ばらつきが大きい。めまいの性状は回転性めまい発作が多いが、回転する物体を固視できない、前方にもたれかかる際の不安定感などを訴える場合もある³⁰⁾。めまい発作は30分-1日程度持続し、2-3週以内にめまい感は消失する。発作時には患側向き刺激性眼振を認めるが、2-3日で健側向きに変化する³²⁾。小児例のめまい評価は難しいが、めまい頻度は成人例でも小児例でも同程度とされる³¹⁾。カロリックテストを施行すると反応低下例ではCP16-46%、一部では無反応例もあり、正常範囲内は1例のみであったとの報告がある³⁰⁾。本疾患に人工内耳手術を施行した場合、術前には無かっためまいが30%で認められる³¹⁾。本疾患の内耳奇形は本来前庭水管単独奇形であるが、画像診断の向上で他の内耳奇形合併が発見されることが増えてきており、単独奇形例の頻度は下がっている。本疾患に前庭水管拡大以外の内耳奇形を合併する場合、平衡障害の病態を内リンパ管・嚢異常のみでは説明できない。また Pendred 症候群など症候性疾患では遺伝子特異的な内耳障害が生じている可能性もあり、本疾患は様々な病態を包括した症候群と考えるべきであろう。

上半規管裂隙症候群は Minor ら³⁴⁾によって初めて報告され、上半規管骨壁欠損部が「第3の窓」となり、音響負荷や中耳もしくは頭蓋内圧負荷で、回転性めまいや動揺視などの平衡障害を生じ、上半規管骨欠損部を介した内リンパ異常刺激による上半規管刺激もしくは抑制性の垂直回旋性眼球偏倚が認められる。音刺激による Tullio 現象や外耳道圧負荷による Henneberts 徴候がみられ、Valsalva 手技で眼振誘発される。純音聴力検査では低音部骨導閾値が低下して気骨導差が生じ、VEMP 閾値が低下する特徴がある。正常上半規管天蓋部は内耳骨包、海綿骨（しばしば含気化する）、皮質骨の3層構造になっているが³⁵⁾、実際には一体化した骨になっていることも多く、側頭骨病理1000耳による検討では、0.5%で完全骨欠損、1.4%で0.1ミリ以下の厚さであったと報告されている³⁶⁾。骨菲薄化・欠損の病因として先天性内耳奇形（骨迷路奇形）、生後の中頭蓋窩底骨發育障害、外傷・感染・腫瘍・先天性脳静脈奇形による骨融解など様々な要因が挙げられ^{34)36)~38)}、多彩な病態を含んでいると思われる。本疾患の画像診断に関して、0.55ミリヘリカルCTで上半規管面に平行な再構築画像を作成しても上半規管裂隙描出率が4%と側頭骨病理報告による頻度より高く、陽性的中率が低い過剰診断となる危険性が指摘されている³⁵⁾。

おわりに

従来、内耳奇形は剖検例による側頭骨病理報告が主体であったが、近年の画像診断法の進歩により骨迷路奇形に関しては生存中に診断される症例が増えている。しかし、膜迷路奇形は現在の画像技術でも依然として診断困難であり、最終的には側頭骨病理診断を必要とする状況は大きく変化していない。今後、MRI 解像度の改善や光コヒーレンストモグラフィーなど新技術の実用化により、膜迷路の形態異常診断の進歩が期待される。また内耳奇形に伴う末梢前庭機能障害は難聴に比べ注目度が低いですが、特に両側性の場合は平衡・姿勢運動発達に大きく関わっている。今後、人工前庭器の実用化の可能性も視野に入れ、内耳奇形分類に準拠した平衡機能知見の体系化が望まれる。

文 献

- 1) Phelps PD: Ear dysplasia after Mondini. J Laryngol Otol 108: 461-465, 1994

- 2) Ormerod FC: The pathology of congenital deafness. *J Laryngol Otol* 74: 919-950, 1960
- 3) Schuknecht HF: Developmental defects. Pathology of the ear 2nd ed. pp 115-189, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1993
- 4) Jackler RK, Luxford WM, House WF: Congenital malformations of the inner ear, a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope* 97(Suppl 40): 2-14, 1987
- 5) Sennaroglu L, Saatci I: A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 112: 2230-2241, 2002
- 6) Takasaki K, Balaban CD, Sando I: Histopathologic findings of the inner ears with Alport, Usher and Waardenburg syndromes. *Adv Otorhinolaryngol* 56: 218-232, 2000
- 7) Wagenaar M, Schuknecht H, Nadol J Jr, et al.: Histopathologic features of the temporal bone in usher syndrome type I. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1018-1023, 2000
- 8) Sando I, Leiberman A, Bergstrom L, et al.: Temporal bone histopathological findings in trisomy 13 syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84(Suppl 21): 1-20, 1975
- 9) Sando I, Bergstrom L, Wood RP 2nd, et al.: Temporal bone findings in trisomy 18. *Arch Otolaryngol* 91: 552-559, 1970
- 10) Lindsay JR: Inner ear pathology in congenital deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 4: 249-290, 1971
- 11) Pearson AA: Developmental anatomy of the ear. *Otolaryngology*. English M ed. pp 1-68, Harper and Row, New York, 1978
- 12) Phelps PD: Congenital lesions of the inner ear, demonstrated by tomography. *Arch Otolaryngol* 100: 11-18, 1974
- 13) Okuno T, Takahashi H, Shibahara Y, et al.: Temporal bone histopathologic findings in Alagille's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 217-220, 1990
- 14) Miura M, Sando I, Haginomori S, et al.: Histopathological study on temporal bone and eustachian tube in trisomy 22. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 56: 191-198, 2000
- 15) Atkin JS, Grimmer JF, Hedlund G, et al.: Cochlear abnormalities associated with enlarged vestibular aqueduct anomaly. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73: 1682-1685, 2009
- 16) Jackler RK, De La Cruz A: The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 99: 1238-1242, 1989
- 17) Sando I, Orita Y, Miura M, et al.: Vestibular abnormalities in congenital disorders. *Ann N Y Acad Sci* 942: 15-24, 2001
- 18) 小海弘美, 大橋正實, 石川和郎, 他: CT所見による内耳奇形の分類と統計. *日耳鼻会報* 106: 1038-1044, 2003
- 19) Maekawa C, Kitahara T, Horii A, et al.: Vestibular type of Mondini anomalies with BPPV and Meniere's disease-like symptoms. *Auris Nasus Larynx* 36: 218-220, 2009
- 20) Miura M, Sando I, Orita Y, et al.: Temporal bone histopathological study of Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 60: 73-82, 2001
- 21) Lee NB, Kelly L, Sharland M: Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye (Lond)* 6: 328-334, 1992
- 22) Foster CA, Dyhrkopp PJ: Noonan's syndrome with sensorineural hearing loss and vestibular abnormalities. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 508-511, 1998
- 23) Yukawa K, Horiguchi S, Suzuki M: Congenital inner ear malformations without sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 35: 121-126, 2008
- 24) Satar B, Mukherji SK, Telian SA: Congenital aplasia of the semicircular canals. *Otol Neurotol* 24: 437-446, 2003
- 25) Tsuzuku T, Kaga K: Delayed motor function and results of vestibular function tests in children with inner ear anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 23: 261-268, 1992
- 26) Guyot JP, Vibert D: Patients with CHARGE association: a model to study saccular function in the human. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 151-155, 1999

- 27) Murofushi T, Ouvrier RA, Parker GD, et al.: Vestibular abnormalities in charge association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 129–134, 1997
- 28) Wiener-Vacher SR, Amanou L, Denise P, et al.: Vestibular function in children with the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 342–347, 1999
- 29) Haginomori S, Sando I, Miura M, et al.: Temporal bone histopathology in CHARGE association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 397–401, 2002
- 30) Yetiser S, Kertmen M, Ozkaptan Y: Vestibular disturbance in patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). *Acta Otolaryngol* 119: 641–646, 1999
- 31) Grimmer JF, Hedlund G: Vestibular symptoms in children with enlarged vestibular aqueduct anomaly. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71: 275–282, 2007
- 32) Sugiura M, Sato E, Nakashima T, et al.: Long-term follow-up in patients with Pendred syndrome: vestibular, auditory and other phenotypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 737–743, 2005
- 33) Madden C, Halsted M, Benton C, et al.: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 24: 625–632, 2003
- 34) Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, et al.: Sound-and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 249–258, 1998
- 35) Cloutier JF, Bélair M, Saliba I: Superior semicircular canal dehiscence: positive predictive value of high-resolution CT scanning. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:1455–1460, 2008
- 36) Carey JP, Minor LB, Nager GT: Dehiscence or thinning of bone overlying the superior semicircular canal in a temporal bone survey. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 137–147, 2000
- 37) Hirvonen TP, Weg N, Zinreich SJ, et al.: High-resolution CT findings suggest a developmental abnormality underlying superior canal dehiscence syndrome. *Acta Otolaryngol* 123: 477–481, 2003
- 38) Puwanarajah P, Pretorius P, Bottrill I: Superior semicircular canal dehiscence syndrome: a new aetiology. *J Laryngol Otol* 122: 741–744, 2008