

# マウス奇形耳小骨の病態に関する 病理形態学的研究

岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：小倉義郎教授）

梶 原 正 行

（昭和59年2月29日受稿）

**Key word** : hypervitaminosis A ビタミンA過剰投与  
mouse fetus マウス胎仔  
malformed ossicles 耳小骨奇形

## 緒 言

実験奇形学は、臨床的に数の少ない奇形症例の病態を実験動物に発現させる、研究上極めて重要な領域である、実験に用いられる催奇形因子には生物学的、物理学的、化学的など多くのものが知られているが、ビタミンA過剰投与による催奇形実験は1953年 Cohlan<sup>1)</sup>がビタミンAを使って、成獣ラットの骨格変化を観察している時に、妊娠母獣が各種の先天異常を有する仔を出産したことに始まる。その後 Giroud と Martinet (1956)<sup>2)</sup>が同じ方法で追試を行ないビタミンAの催奇形性を確認した。

本法による聴器奇形の観察には中村(1958)<sup>3)</sup>、稲葉(1960)<sup>4)</sup>、Kalter-Warkany (1961)<sup>5)</sup>、竹越(1961)<sup>6)</sup>、Baba-Kuzukawa (1962)<sup>7)</sup>、Murakami-Kameyama (1965)<sup>8)</sup>、Hayashi (1972)<sup>9)</sup>、増田(1979)<sup>10)</sup> (1981)<sup>11)</sup>、Weidenbecher (1981)<sup>12)</sup>の諸家による報告がある。聴器奇形のうち伝音系奇形に関しては中村<sup>3)</sup>、Hayashi<sup>9)</sup>、増田<sup>10)11)</sup>、Weidenbecher<sup>12)</sup>が外耳、中耳の異常所見について記載しているが、耳小骨奇形の詳細な報告は見当らない。

一方、臨床疾患としての伝音系奇形は、近代的な耳科手術により聴力を改善させ、患者の社会復帰の期待できる疾患である。この手術を成功させるためには、術者が伝音系各部の複雑な奇形病態を正しく理解、把握することが必要であり、伝音系の主軸をなす耳小骨の観察は特に重要と考えられる。

このような見地から、著者はビタミンA過剰投与方法により実験的にマウスに奇形を作り、奇形耳小骨の病態を観察、検討して臨床応用の一助にしたいと考えて研究を行なったのでその結果を報告する。

## 研究材料と方法

### 1) 実験動物

日本クレア社より購入した25g以上の ddN 系マウスを使用した。

### 2) 実験方法

#### i) 奇形動物の作成

妊娠8日目のマウスに水性ビタミンA15,000単位を腹腔内注射し、18日目に開腹して胎仔を取り出した。なお妊娠日数の計算は雌雄を同居させ翌朝陰栓を認めたものを妊娠0日と判定した。16匹の母獣にビタミンAを投与して得られた胎仔数は157胎、そのうちで生存していたもの137胎であり、外表奇形を示した胎仔が90胎、65.7%を占めていた（写真1）<sup>10)</sup>。

#### ii) 試料の処理と観察方法

これら90胎の奇形胎仔の中から20胎を無作為に選び、パラフィンに包埋、これを略、眼球と耳介とを結ぶ水平面で水平断し、40耳の連続切片標本を作製した。染色法はヘマトキシリン・エオジン重染色、一部は塗銀染色によった。全切片標本について50倍の実体顕微鏡を用いて全体的観察を行ない、組織学的な細部については双眼顕微鏡下に観察した。

その対象は中耳、特に耳小骨に重点を置き、

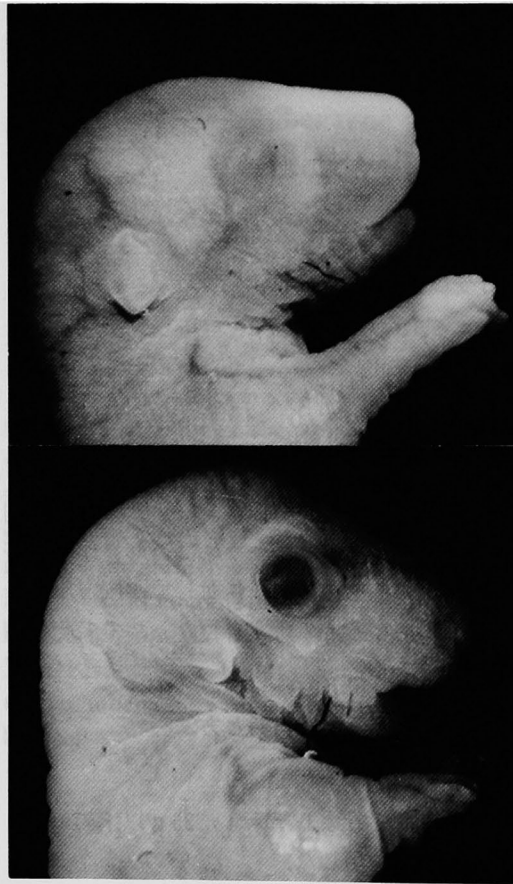


写真1. マウス胎仔

上は正常胎仔。下は奇形胎仔の外表奇形（兔眼、小耳症、外耳道閉鎖症、上肢の短小）を示す。

各耳小骨の奇形病態、及びツチ・キヌタ骨とメッケル氏軟骨との連続性、キヌタ骨とアブミ骨との接続、アブミ骨と茎状突起（ライヘルト氏軟骨由来）との関係などについて観察した。

## 結 果

ツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨、各骨の、それぞれを中心とした観察結果について述べる。

### 1) ツチ骨所見

観察されたツチ骨の奇形病態を、1) 欠如、2) 短突起短小、3) 柄の過長、4) 不定形とに分類した。正常ツチ骨は12耳であった。4分類の各奇形耳数は順次、16耳、3耳、1耳、8耳であった（表1）。

不定形と分類した8耳は、メッケル氏軟骨背側端との区別が非常に難しく、あたかもその延長物として中耳領域に介在しており、全体的に

表1. ツチ骨の形態(メッケル氏軟骨との関連性)

ツチ骨所見		メッケル氏軟骨との連続性(+)
異常	欠如	16耳
	短突起短小	3
	柄の過長	1
	不定形	8
正常	12	12
計		40

は細長く、大きさも正常にくらべて小形であった。また「欠如」群を除く奇形ツチ骨の全例は、正常例と同様にメッケル氏軟骨と連続、または同軟骨より移行していた（写真2）。

軟骨組織において軟骨基質の中で軟骨細胞の占める割合は、ツチ骨の方がメッケル氏軟骨にくらべ、より大であった。細胞レベルでみればツチ骨の方がより幼若な前軟骨性の細胞から成っていた。

さらにツチ骨・キヌタ骨が塊状となり将来の両者の癒合を思わせる所見が2耳に認められた（写真3）。

### 2) キヌタ骨所見

ツチ骨に準じた奇形分類を行なった。すなわち、1) 欠如、2) 細小、3) 長脚の弯曲、4) 不定形である（表2）。正常キヌタ骨は11耳で4分類の各奇形耳数は順次、18耳、3耳、4耳、4耳であった。

正常11耳と、奇形耳の「細小」群中の2耳、「弯曲」群中の3耳、および「不定形」群の全例4耳、計20耳のキヌタ骨は、ツチ骨を介してメッケル氏軟骨と連絡していた。

軟骨組織において、軟骨基質中で占める軟骨細胞の割合は、ツチ骨のそれとほぼ同程度で、メッケル氏軟骨にくらべ、より大であった。また細胞レベルでは、メッケル氏軟骨に比し幼若であった。

アブミ骨との接続については、連絡しているものは、正常11耳中9耳、「細小」群中の1耳、「長脚弯曲」群中の2耳であった。このうち索状物による連続が、「細小」群中1耳、「長脚弯曲」群中の1耳の計2耳に認められた（写真4）。

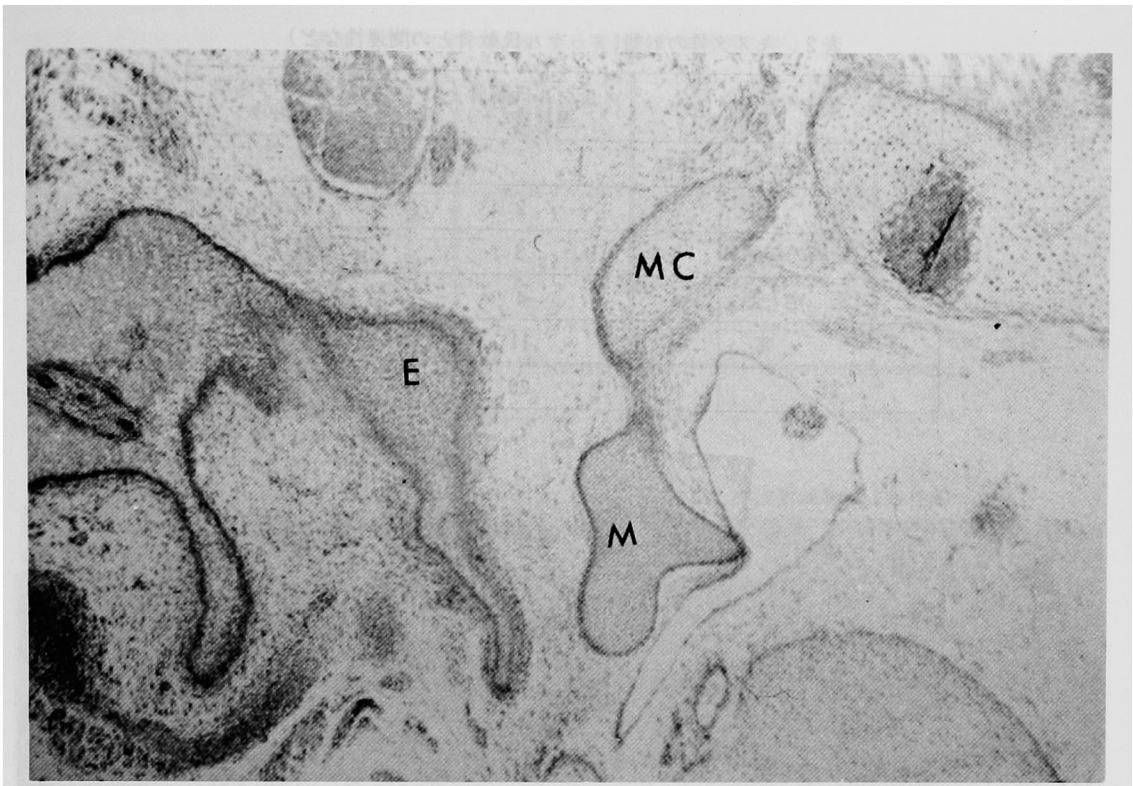


写真2. 正常ツチ骨とメッケル氏軟骨 M; ツチ骨, MC; メッケル氏軟骨, E; 外耳道上皮素



写真3. 底のみのアブミ骨と塊状のツチ骨, キヌタ骨 M; ツチ骨, I; キヌタ骨, S; アブミ骨, F; 顔面神経

表2. キヌタ骨の形態(メッケル氏軟骨との関連性など)

キヌタ骨 所見			メッケル氏軟骨との 連続性(+)	キヌタ・アブミ骨 関節(+)
異常 29	欠如	18耳		
	細小	3	2耳	1(1)耳
	長脚の弯曲	4	3	2(1)
	不定形	4	4	
正常	11	11	9	
計		40	20	12

( ) 内は索状物による連絡

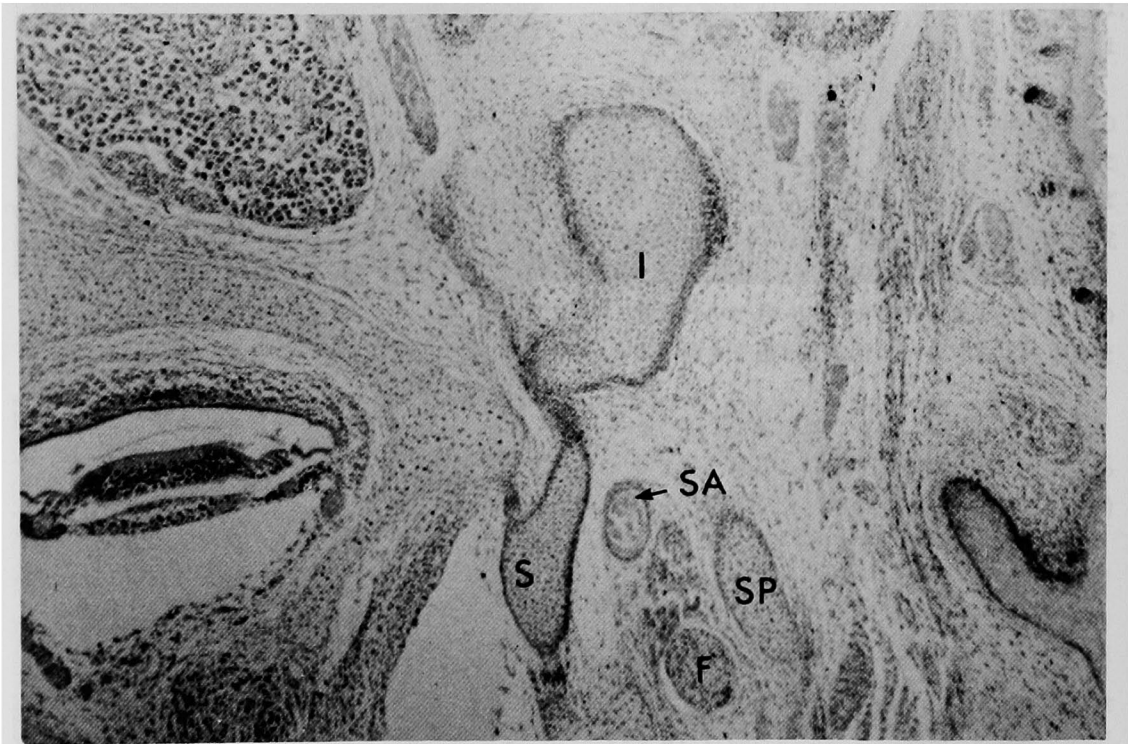


写真4. 単脚状アブミ骨とキヌタ骨長脚の弯曲および正常茎状突起

I; キヌタ骨                    SP; 茎状突起  
S; アブミ骨                    F; 顔面神経  
SA; アブミ骨動脈

## 3) アブミ骨所見

アブミ骨の奇形病態は、1) 欠如、2) 底のみ、3) 単脚状、4) 小変形(三角形などの)、5) その他と分類した。ツチ骨・キヌタ骨とくらべて正常アブミ骨は2耳と極めて少数であった(表3)。

分類上「その他」とした3耳は、全例ともアブミ骨が卵円窓より遊離し、形状も小円形もしくは三角形の小変形を呈し、中央の閉鎖孔に当たる部分にはアブミ骨動脈と思われる血管が貫通していた(写真5)。しかし、これら3耳とも、卵円窓は pit 状の奇形を示しながらも存在し、

表3. アブミ骨の形態(茎状突起との関連性など)

アブミ骨所見		茎状突起との 連絡(+)	キヌタ・アブミ骨 関節(+)	卵円窓 欠如
異	欠如	11耳		2耳
	底のみ	8		
常	単脚状	10	1(1)耳	3(2)耳
	小変形	6	5(2)	6
	その他	3	2	1
正	常	2	2	
計		40		

( ) 内は索状物による連絡

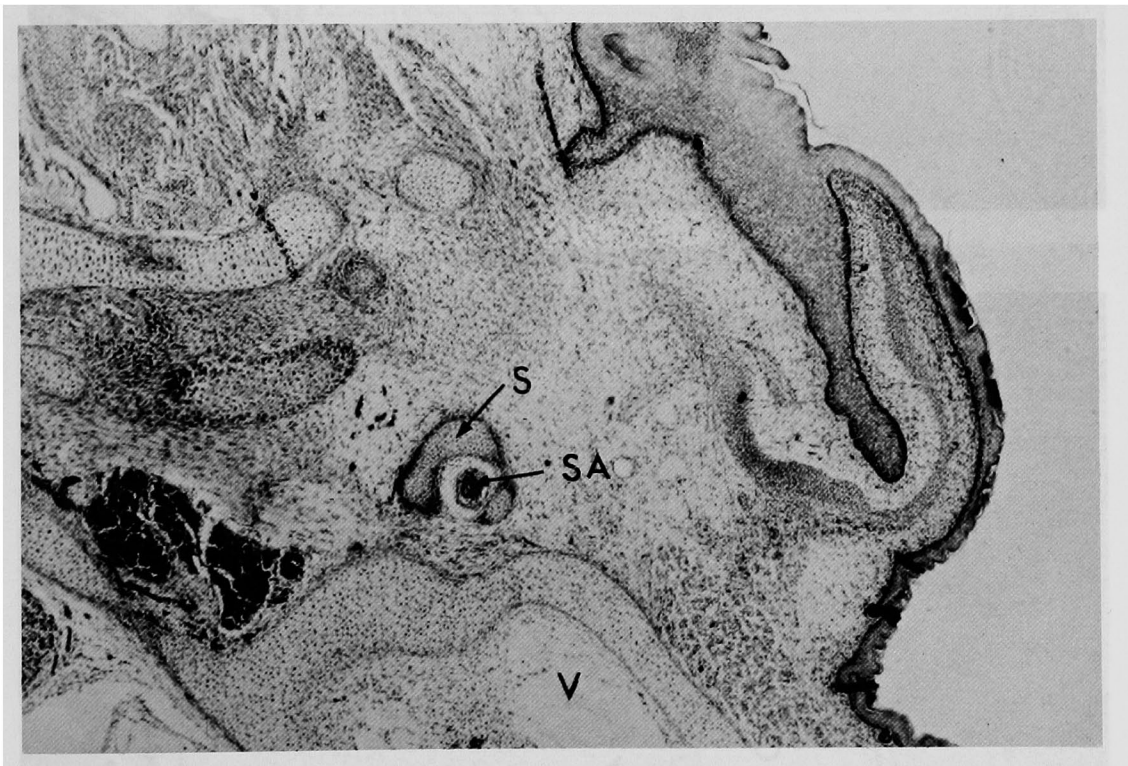


写真5. 遊離アブミ骨

S; アブミ骨  
SA; アブミ骨動脈  
V; 前庭

窓部には靭帯様のものがあるだけで、アブミ骨底は認められなかった(写真6)。「その他」群中の2耳のアブミ骨はライヘルト氏軟骨由来の茎状突起と連続性を有し、さらに1耳では正常キヌタ骨との間に、キヌタ・アブミ骨関節も認

められた。また「その他」群中の1耳においてはアブミ骨が部分的に骨化していた。

臨床例においても観察される単脚状アブミ骨は10耳(25%)にみられ、卵円窓面からの高さには正常な高さのものと低い異常例とがあった。



写真6. 遊離アブミ骨例における卵円窓 O; 卵円窓, V; 前庭, C; 蝸牛

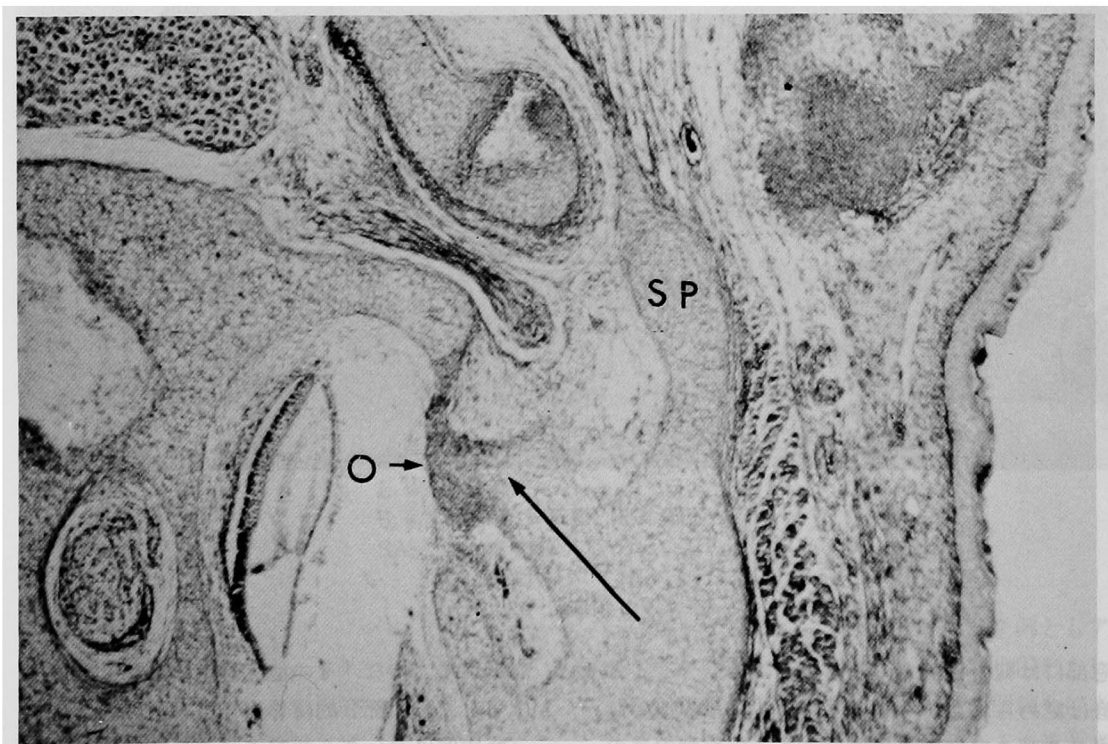


写真7. 卵円窓に向い突出する基状突起由来と思われる軟骨(矢印)  
SP; 基状突起, O; 卵円窓

「単脚状」群のアブミ骨の立つ角度は全例、窓に対して垂直でなく前方へ傾斜しており、後方へ傾斜した例はなかった(写真4)。また卵円窓の欠如がアブミ骨欠如群中の2耳に認められた。

キヌタ・アブミ骨関節部では、離断例が高頻度にみられた。この関節部の所見をアブミ骨側からみれば、「欠如」群および「アブミ骨底のみ」

群を除いた21耳中9耳には接触が認められず、とくに単脚状アブミ骨では10耳中7耳と高率に離断が存在していた。この場合、アブミ骨の卵円窓よりの高さは7耳とも正常耳よりも低いことが観察された。一方これをキヌタ骨側から観察すると(表2)、奇形キヌタ骨29例中26例においては明らかな接触はなく、また連絡も索状物

表4. アブミ骨と茎状突起(ライヘルト氏軟骨由来)との関係

アブミ骨		茎状突起				
		欠如	高度前方偏位	軽度前方偏位	正常	
異	欠如 11耳	5耳	6耳			
	底のみ 8	1	5	2耳		
常	単脚状 10		1	3	6耳	
	小変形 6				6	
	その他 3	1	1	1		
正 常 2					2	

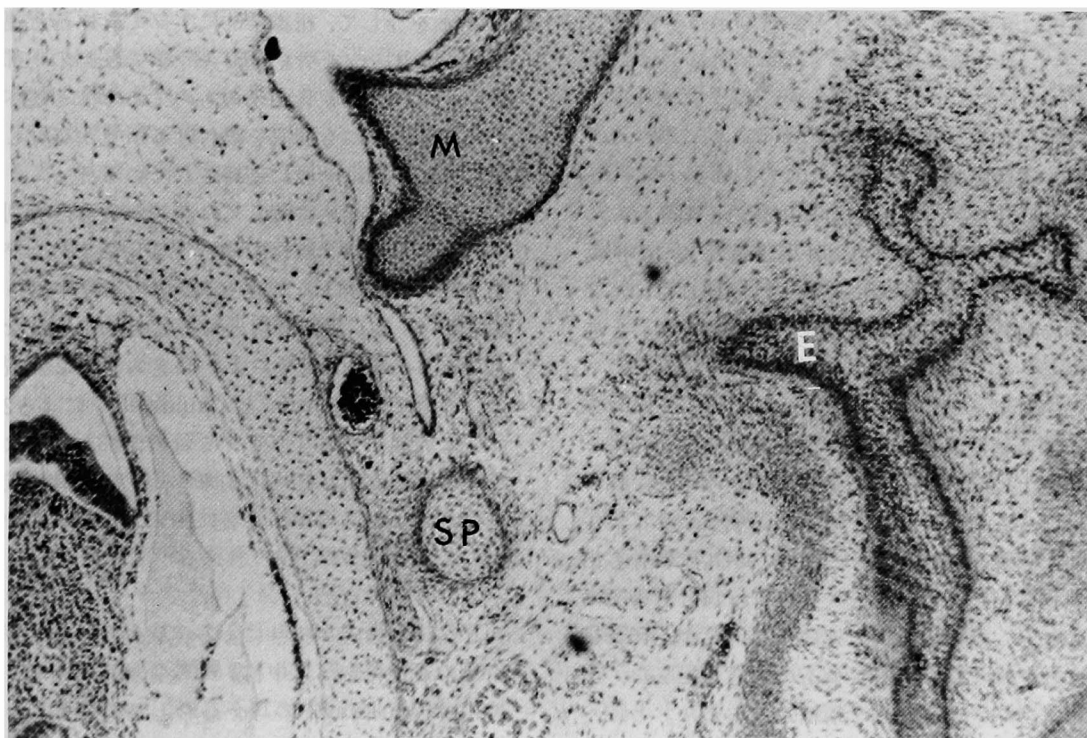


写真8. 茎状突起の軽度前方偏位

M; ツチ骨

SP; 茎状突起

E; 外耳道上皮索

でわずかに連絡しているものが2例存在した。

さらにアブミ骨「欠如」群中の2耳、「底のみ」群中の5耳、「単脚状」群中の2耳において、卵円窓後方の内耳骨包と連続する、おそらくはライヘルト氏軟骨由来と思われる部分と、アブミ骨底、あるいは靱帯様のものとの接続が見られた(写真7)。

#### 4) 茎状突起の所見

また発生原基としてアブミ骨と関連の深い茎状突起(ライヘルト氏軟骨由来)の所見を、1) 欠如、2) 高度前方偏位、3) 軽度前方偏位、4) 正常の4群に分類し、アブミ骨と茎状突起との関係を調べると表4のようになった。すなわち、茎状突起異常例(写真8)ではすべてアブミ骨に何らかの奇形所見を認めた。また、茎状突起正常例にも2例を除き、アブミ骨の異常を認めた。茎状突起正常群の異常アブミ骨所見は「単脚状」が6耳(写真4)、「小変形」6耳と高率であった。

またアブミ骨と茎状突起の連続性については表3に示した。

## 考 按

### 1) 耳小骨の正常発生

#### i) 実験動物

林(1972)<sup>9)</sup>は、マウス耳小骨の正常発生について、「胎生16日目には耳小骨原基が3つの前軟骨塊として中耳領域に形成され、18日目には3つの軟骨として原始耳小骨が観察された」と述べた。

1981年、増田ら<sup>13)</sup>は ddN または CF 系マウスでの聴器の正常発生を詳細に観察した結果、「胎生12日目にはアブミ骨原基がみられ、13日目に入ると同原基は一層明瞭となり、ライヘルト氏軟骨と連続する。またメッケル氏軟骨も出現していた。ツチ骨とキヌタ骨は14日目まではまだメッケル氏軟骨と連続していたが、15日目にはそれぞれ独立して個有の形態を呈した。またアブミ骨の底部は2層構造を示した」と述べた(図1)。

#### ii) ヒト

一方、ヒト胎児での耳小骨発生に関する報告は、Meckel<sup>14)</sup>、Reichert<sup>15)</sup>を始めとして枚挙

にいとまがない<sup>16)~23)</sup>。耳小骨の発生時期については1924年 Klaauw<sup>24)</sup>が、「胎生第6週の間には耳管鼓室陥凹の末端の原始中耳腔の前方にメッケル氏軟骨、後方にライヘルト氏軟骨を生じ、まずメッケル氏軟骨の背側端からキヌタ骨原基が、少し遅れてツチ骨原基が生じ、殆んど同時にライヘルト氏軟骨よりアブミ骨原基が生じる」と述べた。1899年 Broman<sup>25)</sup>は、「キヌタ骨は胎生第7週から第8週の後半に出現し、すでに第4週中に出現しているアブミ骨原基に接して発達しつつあるとし、16mmの胎児において、第1鰓弓の間葉組織中に、前軟骨性の2つの塊りがみえてきて、1つはキヌタ骨の頭部と短脚に、他の1つはツチ骨の頭部とメッケル氏軟骨にあたる」と述べた。

ツチ骨およびキヌタ骨に関しては、現在では、胎生第6週頃、メッケル氏軟骨背側端より生ずるという見方が強く、さらにHansonら<sup>30)</sup>は「発生の早期にはツチ骨柄部とキヌタ骨長脚部は第2鰓弓由来の interconnecting mesenchymal bridge を介して、組織学的にアブミ骨原基と連続しており、ツチ骨柄部、キヌタ骨長脚の一部はライヘルト氏軟骨由来のものである」と述べた。臨床例中にも同説を裏付ける所見が存在し<sup>32)~35)</sup>、この説は一般に支持されている。

アブミ骨の発生に関しては諸説がある。大別すると、1) 第2鰓弓由来<sup>15)36)</sup> 2) 第1および第2鰓弓由来<sup>37)</sup> 3) 耳嚢由来<sup>38)~42)</sup> 4) 非鰓弓由来<sup>43)~45)</sup> 5) 第2鰓弓と耳嚢よりの2元説などである。Schmid<sup>46)</sup>により唱えられた2元説は、最近では、Anson と Cauldwell<sup>47)</sup>による2元説に発展しており、アブミ骨の頭部、脚および底の上面は第2鰓弓に由来し、アブミ骨底前庭面、および底周縁は耳嚢に由来するとの説が有力である<sup>26)31)48)~53)</sup>。

### 2) 耳小骨奇形

ビタミンA過剰投与による実験動物の伝音系奇形の観察報告は、中村<sup>3)</sup>の軟骨塊状耳小骨、Kalter-Warkany<sup>5)</sup>の耳介奇形と耳管閉鎖例、村上一亀山<sup>8)</sup>の耳小骨欠如例、林<sup>9)</sup>の耳介奇形の程度による分類と、各分類別の奇形所見の観察、増田<sup>10)11)</sup>、Weidenbecher<sup>12)</sup>の中耳異常所見の観察があるが、耳小骨奇形の詳細な所見に



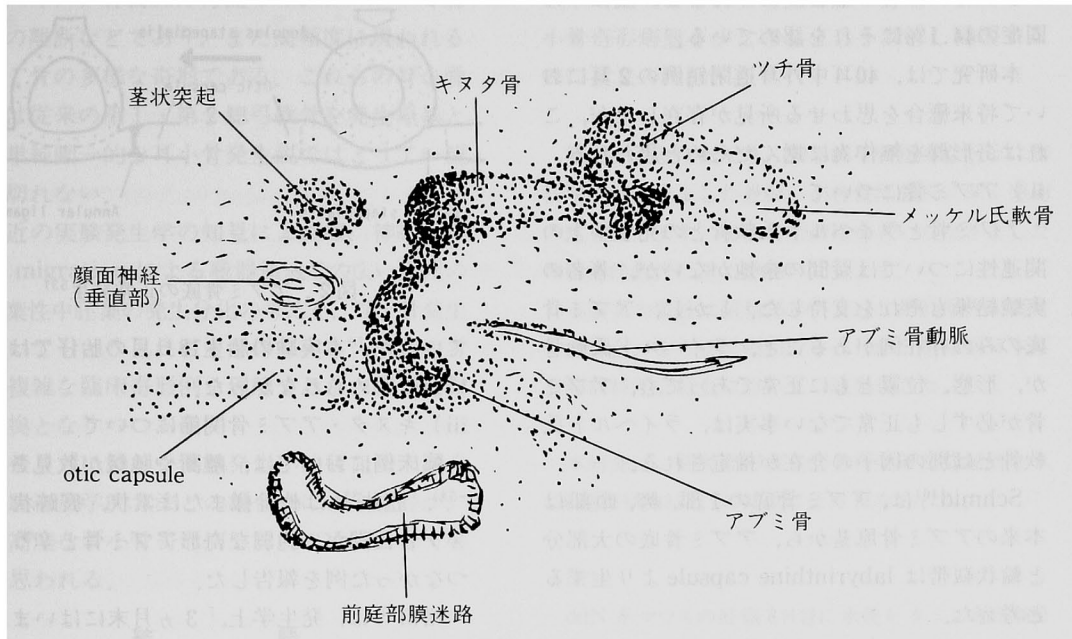


図1. マウス聴器の正常発生(胎生14日目の組織像, 水平断)<sup>13)</sup>

については記載されていない。

他方、臨床医学においては、各耳小骨の奇形は多く報告されている。

まずツチ骨では、全欠如、柄や短突起の欠如など。キヌタ骨では、全欠如、長脚の形成不全や欠損、ツチ・キヌタ骨の癒合など。さらにアブミ骨においては、欠如、底の固着、単脚状アブミ骨など、多様な異常が報告されている<sup>54)~58)</sup>。

これら臨床上での奇形病態と、著者の催奇形実験で得られた所見とは極めて類似していた。

### 3) 研究結果

#### i) ツチ骨およびキヌタ骨について

マウスの胎生18日目はヒトで胎生約3ヵ月に相当する。ヒトの胎生学的研究から Rathke<sup>16)</sup> は、鼓室後壁から両骨が生じるとし、また Hushke<sup>37)</sup> はツチ骨が第1鰓弓より、キヌタ骨は第2鰓弓よりと述べた。Siebenman<sup>45)</sup> のように第1、第2鰓弓に関係なく生ずるという説、さらには Gruber<sup>41)</sup> のように3耳小骨とも otic capsule からとする説など、種々の見解があるが、前述のように、ツチ骨、キヌタ骨に関してはメッケル氏軟骨背側端から生ずるという見方が強いようである。

著者の観察においても、ツチ骨、キヌタ骨が存在しておればごく1部の例外を除いて、メッケル氏軟骨とはツチ骨を介してキヌタ骨と連続していた。また同軟骨背側端との区別が非常に困難な不定形ツチ骨も存在したことから、ツチ骨およびキヌタ骨の発生においては、メッケル氏軟骨との関連性は極めて強いと思われる。

増田<sup>31)</sup> は、「胎生初期においては、キヌタ骨とアブミ骨とは組織学的に連絡をもっており、ツチ骨柄部、キヌタ骨長脚部、アブミ骨小頭部は胎生3ヵ月までは互に密接して発育していた」と述べ、Hansonら<sup>30)</sup> のツチ骨柄、およびキヌタ骨長脚の一部が第2鰓弓性組織と関連して発達する説に同調している。

本実験の遊離アブミ骨例において、キヌタ骨長脚が存在し、アブミ骨にはライヘルト氏軟骨由来の茎状突起が連続していた所見は、一面からみればキヌタ骨長脚がライヘルト氏軟骨由来であるとの推測が可能であるが、十分条件とはなり得ず、またツチ骨柄についても同様に、Hansonらの説を示唆している所見は見い出せなかった。

鈴木<sup>54)</sup> は先天性外耳道閉鎖症の24耳中12耳に

ツチ・キヌタ骨の癒合があったとし、増田<sup>57)</sup>は同症の44.1%にそれを認めている。

本研究では、40耳中外耳道閉鎖例の2耳において将来癒合を思わせる所見が存在したが、これは奇形群を無作為に選んだためと思われる。

## ii) アブミ骨について

アブミ骨とライヘルト氏軟骨との発生学上の関連性については疑問の余地がないが、著者の実験結果もそれを支持した。しかし、アブミ骨底のみの存在例があること、ライヘルト氏軟骨が、形態、位置ともに正常であっても、アブミ骨が必ずしも正常でない事実は、ライヘルト氏軟骨とは別の因子の介在が推定される。

Schmid<sup>46)</sup>は、アブミ骨底の1部、脚、頭部は本来のアブミ骨原基から、アブミ骨底の大部分と輪状靭帯は labyrinthine capsule より生ずると考えた。

また Bast と Anson<sup>26)</sup>によれば、lamina stapedialis は間葉細胞性構造物で、アブミ骨原基がその内側に存在する otic capsule と接する帯状に見える部分であり、胎長25 mmでそれらしい所見を現わす。これを前庭に近い内側の濃染する部と、アブミ骨原基に接してその basal perichondrium と並んだ外側の明るい部分の2層を区別している。

さらに増田<sup>52)</sup>は、アブミ骨の初期発生をみると「annulus stapedialis が間葉組織から pre-cartilaginous さらに cartilaginous と分化していく第2鰓弓性のライヘルト氏軟骨由来の形成過程と、lamina stapedialis が間葉組織から pre-cartilaginous, cartilaginous さらに一部は発生過程が逆行して fibroblastic tissue から fibrous tissue へと逆分化して卵円窓を形成していく2つの過程が組み合わされたものである」と述べている(図2)。

本実験での遊離アブミ骨3耳の存在は、すなわち、アブミ骨底が、otic capsule より発生しなかったためとも考えられ、それら3耳とも、靭帯様のもは認められたが、アブミ骨底は存在しなかった。これは、アブミ骨底の2元発生説の一端を裏付ける所見と思われる。

増田<sup>13)</sup>はマウスの正常発生において、「15日目にアブミ骨底に2層構造がみられた」と述べ

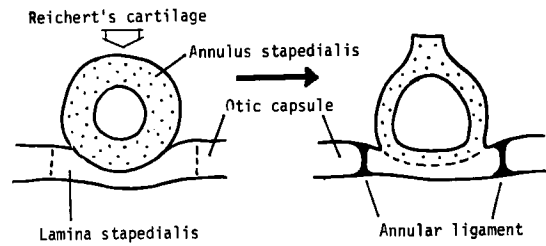


図2. アブミ骨底の正常発生<sup>53)</sup>

ているが、本実験の胎生18日目の胎仔では2層構造は認められなかった。

## iii) キヌタ・アブミ骨関節について

臨床例においては、離断や弛緩が散見され<sup>55)~58)</sup>、笠井<sup>35)</sup>は軟骨様または索状、痕跡状のキヌタ骨長脚が、脆弱な奇形アブミ骨と辛うじてつながった例を報告した。

増田<sup>31)</sup>は、発生学上、「3ヵ月末にはいまだ形態的に不完全で、胎生4ヵ月末でキヌタ・アブミ骨関節が完成される」と述べ、笠井は、「胎生12週で、核が細長い7~8層の細胞が層状に走り、関節の形成がツチ・キヌタ関節面に比し遅れ、胎生22週で略、完成する」と述べた。

大島<sup>59)</sup>は、超軟X線および骨の Alizarin red S 染色による観察から、キヌタ・アブミ骨関節部の両骨の骨化が最も遅れることを観察した。

Holmes<sup>60)</sup>は、キヌタ・アブミ骨関節の離断が多いのは、両骨の発生原基が異なるためと考えたが、Anson<sup>ら</sup><sup>26)30)</sup>、Hough<sup>32)33)</sup>、松崎<sup>34)</sup>、増田<sup>31)</sup>、笠井<sup>35)</sup>らは、むしろツチ骨柄部とキヌタ骨長脚の奇形が、同一発生原基を含むアブミ骨の高度の異常を伴うためとしている。

著者の実験でも全例の7割にキヌタ・アブミ骨関節がみられず、キヌタ骨長脚の異常も存在したが、アブミ骨奇形の方が、より高度であった。

## 総 括

以上の結果を察すると、マウスの奇形耳小骨の病態は、耳科臨床での中耳奇形聴力改善手術例でしばしば遭遇する奇形耳小骨病態に極めて類似していることが明らかにされた。すなわち、高度の耳介奇形と外耳道閉鎖症の合併例に多いツチ骨の欠如、あるいはツチ骨とキヌタ骨の癒

合例、キヌタ骨長脚の弯曲やキヌタ・アブミ骨関節の離断などであり、また高頻度に現われるアブミ骨の多様な奇形である。これらの耳小骨病態は従来の第1・第2鰓弓軟骨を発生原基とする単純画一的な耳小骨発生説ではどうてい説明し切れない。

最近の実験発生学の知見によれば、神経堤細胞の migration による聴器領域での広い範囲の外胚葉性中胚葉の発生分化の考えを、耳小骨発生についてもとり入れざるを得ない<sup>61)</sup>、この考察は複雑な臨床奇形例を理解するための不可欠な論拠となりつつある。

今後さらに精細な実験発生学的研究法の導入と実験奇形学的方法との組合せによる検討が、複雑高度な耳小骨奇形病態解明の手段として必要と思われる。

## 結 語

伝音系奇形患者に対する聴力改善手術を適切に行なうために特に必要な耳小骨奇形の病態を明らかにする目的で、実験的に動物を用いて奇形を作り奇形病態の病理形態学的研究を行なった。

水性ビタミンA 15,000単位をddN系マウスの妊娠8日目に腹腔内注射し、胎仔に生じた耳小骨奇形を組織学的に観察して下記の結果を得た。

1) ツチ・キヌタ骨とメッケル氏軟骨；またアブミ骨とライヘルト氏軟骨のそれぞれが発生学的に極めて密接な関係にあることが分かった。

2) 異常例として遊離アブミ骨が観察されたことは、アブミ骨の2元発生説を支持するとともに、底の一部が内耳骨包から発生する可能性が示唆された。

本研究で得られた知見は臨床患者における耳小骨奇形病態を少しでも正しく理解し把握するのに役立った。

稿を終るにあたり、御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師、小倉義郎教授に深く感謝の意を表します。また終始御指導をいただきました増田游助教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は昭和56年7月11日第21回先天異常学会総会、ならびに昭和57年5月15日第83回日本耳鼻咽喉科学会総会において口演発表した。

本研究は、昭和55年度文部省科学研究費補助金(課題番号348311)の助成により行なわれた。

(訳)

ddN系マウスの妊娠8日目に水性ビタミンA15,000単位を腹腔内注射し、妊娠18日目に開腹して胎仔を取り出した。

得られた胎仔の中から20胎を無作為に選び組織学的観察のため水平断しヘマトキシリンエオジン重染色を行なった。そして奇形耳の病理形態学的所見について詳細に観察した。

得られた結果は下記のごとくである。すなわち

1. ツチ骨・キヌタ骨とメッケル氏軟骨；アブミ骨とライヘルト氏軟骨のそれぞれが、発生学的に密接な関係にあることが推察された。

2. 遊離アブミ骨が存在することは、アブミ骨底の2元発生説を示唆する所見と思われた。

上述の結果について発生学的また文献的に考察した。

## 参 考 文 献

1. Cohan, S.Q.: Excessive intake of Vitamin A as a course of congenital anomalies in the rat. *Science* 117, 535—536, 1953.
2. Giroud, A. and Martinet, M.: Malformations de la face et hypervitaminose A. *Rev. Stomatol.* 57, 454—463, 1956.
3. 中村昭三: Vitamin A 過剰投与動物産仔の聴器, 特に内耳の変化に就いて. *阪市医誌* 7, 486—494, 1958.
4. 稲葉豊茂: Vitamin A 過剰投与による奇形発生の実験学的研究. *阪市医誌* 7, 558—566, 1960.
5. Kalter, H. and Warkany, J.: Experimental production of congenital malformations in strains of inbred

- mice by maternal treatment with hypervitaminosis A. *Am. J. Pathol.* **38**, 1—21, 1961.
6. 竹越省一：ビタミンA過剰投与と他の催奇形因子（コーチゾン，トリバンブルー，騒音，ウレタン，コンドロイチン硫酸）との併用による奇形発生について，日耳鼻 **64**，1489—1497，1961.
  7. Baba, T. and Kuzukawa, S.: Morphogenesis of malformation due to excessive Vitamin A (V). *Osaka City Med. J.* **8**, 105—119, 1962.
  8. Murakami, U. and Kameyama, Y.: Malformations of the mouse fetus caused by hypervitaminosis A of the mother during pregnancy. *Arch. Environ. Health* **10**, 737—741, 1965.
  9. Hayashi, Y.: Malformations of the ear in the mouse fetus caused by maternal hypervitaminosis A during pregnancy. *Cong. Anom.* **12**, 73—80, 1972.
  10. 増田 游，梶原正行，渡辺周一，小倉義郎：Vitamin A 過剰投与による奇形マウスの中耳所見について，臨床耳科 **6**，112—113，1979.
  11. Masuda, Y., Kajihara, M., Watanabe, S. and Ogura, Y.: Ear malformations of the mouse fetus induced by maternal hypervitaminosis A during pregnancy. *Cong. Anom.* **21**, 237—244, 1981.
  12. Weidenbecher, M.: Vitamin A induced ear malformations in rats as a model for analysis of atresia auris congenita. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **90**, Supple 81, No2, 1981.
  13. 増田游，莊正郷，古城靖，内藤正之，西崎和則，小倉義郎：中耳を主としたマウス聴器の正常発生，Audiology Japan **26**，630—635，1983.
  14. Meckel, J. F.: *Handbuch der menschlichen Anatomie*. Vol. 4 Besondere Anatomie, Halle und Berlin, 1820.
  15. Reichert, C.B.: Ueber die Visceralbogen der Wirbelthiere im allgemeinen und deren Metamorphosen bei den Vögeln und Säugethieren. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* **120**—220, 1837.
  16. Rathke, M.H.R.: Anatomisch-physiologische Untersuchungen über den Kiemenapparat und das Zungenbein. Riga und Dorpat. 1823.
  17. Kolmer, W.: Moellendorff's Handbuch der microscopischen Anatomie des Menschen. Berlin. 1927.
  18. 鶴野六良：日本人胎児に於ける聴器の發育に就きて，日耳鼻 **48**，1289—1319，1942.
  19. Eggston, A. A. and Wolff, D.: *Histopathology of The Ear, Nose and Throat*. 1947.
  20. Patten, B.M.: *Human Embryology*, 2nd edition. New York McGraw-Hill Book, 415—426, 1953.
  21. 何逢慶：人胎児における中耳の早期発生，新潟大解剖誌 **33**，1—78，1954.
  22. 高原滋夫，小倉義郎，増田游，大島昭夫：超軟X線装置を応用せる聴器骨化過程の胎生学的研究，日耳鼻 **70**，440—445，1967.
  23. 小倉義郎：伝音系奇形，第80回日耳鼻総会宿題報告，1979.
  24. Klaauw, C.J.: Bau und Entwicklung der Gehörknöchelchen. *Ergebnisse Anat. Entwicklungsgeschi.* *Bd.* **25**, 599— , 1924.
  25. Broman, I.: Die Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen beim Menschen. *Anat. Hefte* **11**, 507—670, 1899.
  26. Bast, T.H. and Anson, B.J.: *The Temporal Bone and the Ear*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1949.
  27. Altmann, F.: Normal development of the ear and its mechanics. *Arch. Otolaryngol.* **52**, 725—766, 1950.
  28. Anson, B.J., Hason, J.S. and Richany, S.F.: Early embryology of the auditory ossicles and associated structures in relation to certain anomalies observed clinically. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **69**, 427—447, 1961.
  29. Strickland, E.M. and Hanson, J.R.: Branchial sources of auditory ossicles in man. Part 1. *Arch.*

- Otolaryngol.* **76**, 100—122, 1962.
30. Hanson, J.R., Anson, B.J. and Strickland, E.M.: Branchial sources of the auditory ossicles in man. II : Observations of embryonic stages from 7mm to 28mm (CR length). *Arch. Otolaryngol.* **76**, 200—215, 1962.
  31. 増田游：伝音系奇形耳の障害部位に関する胎生学的考察 第2編。ヒト胎児を用いての中耳の発生学的観察。日耳鼻 **71**, 15—23, 1968.
  32. Hough, J.V.D.: Malformations and anatomical variations seen in the middle ear during the operation for mobilization of the stapes. *Laryngoscope* **68**, 1337—1379, 1958.
  33. Hough, J.V.D.: Congenital malformation of the middle ear. *Arch. Otolaryngol.* **78**, 335—343, 1963.
  34. 松崎力, 鳥山稔：先天性外耳道閉鎖症の3症例, 耳喉 **39**, 457—467, 1967.
  35. 笠井英夫：奇形耳小骨の形態に関する臨床的ならびに胎生学的研究。一特にツチ・キヌタ, キヌタ・アブミ関節について一。日耳鼻 **80**, 11—21, 1977.
  36. Arey, L.B.: *Developmental Anatomy*. W.B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1965.
  37. Huschke, F.H.: *Beiträge zur Physiologie und Naturgeschichte*. Vol. 1 Weimar 1824.
  38. Burdach, K.F.: *Die Physiologie als Erfahrungswissenschaften*, Ed. 2 Vol. 2, Leipzig, 1837.
  39. Huxley, T.H.: *A Manual of the Anatomy of Vertebrated Animals*. 1872.
  40. Parker, W.K.: On the structure and development of the skull in the pig. *Trans. Roy. Soc.* **164**, 289—, 1874.
  41. Gruber, J.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Steigbügels und ovalen Fensters. *Msschr. Ohrenheilk.* **11**, 154—, 1877.
  42. Anthony, W.P.: Congenital and acquired atresia of the external auditory canal. *Arch. Otolaryngol.* **65**, 479—486, 1957.
  43. Salensky, W.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Knorpeligen Gehörknöchelchen bei Säugethiere. *Morph. Jahrb.* **6**, 415—431, 1880.
  44. Frazer, A.: On the development of the ossicla auditus in the higher mammalia. *Phil. Trans. Roy. Soc.* **193**, 90—, 1882.
  45. Siebenman, F.: Die ersten Antragen von Mittelohrraum und Gehörknöchelchen des menschlichen Embryo in der 4 bis 6 Woche. *Arch. Anat. Entwickl.* **355—365**Jg, 1894.
  46. Schmid, H.: Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Stapes. *Anat. Anz.* **66**, 109—115, 1928.
  47. Anson, B.J. and Cauldwell, E.W.: The developmental anatomy of the human stapes. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **51**, 891—904, 1942.
  48. Gradenigo, G.: Die embryonale Anlage des Mittelohres; Die morphologische Bedeutung der Gehörknöchelchen. *Med. Jahrb.* **83**, 257—, 1887.
  49. Von Noorden, W.: Beiträge zur Anatomie der Knorpeligen Schädelbasis. *Arch. Anat. Entwicklungsgesch.* **241—257**, 1887.
  50. 遠藤洋一：本邦人胎児胎生中期の聴器の骨化について一特にアブミ骨と顔面神経管に関して一。日耳鼻 **75**, 1—9, 1972.
  51. 近藤稜：日本人胎児における中耳発生一主としてアブミ骨について一。日耳鼻 **76**, 929—939, 1973.
  52. 増田游, 遠藤洋一, 近藤稜, 小倉義郎：アブミ骨底の発生に関する組織学的観察。日耳鼻 **80**, 237—240, 1977.
  53. Masuda, Y., Saito, R., Endo, Y., Kondo, Y. and Ogura, Y.: Histological development of the stapes footplate in human embryos. *Acta Med. Okayama* **32**, 109—117, 1978.
  54. 鈴木安恒, 岩井宏方, 早崎弘晃：先天性外耳道閉鎖症の聴力改善手術について。耳喉 **32**, 535—541, 1961.

55. 高原滋夫, 小倉義郎, 増田游: 聴器伝音系の先天性奇形に対する手術的療法と胎生学的考察について 日耳鼻 68, 799—805, 1965.
56. 小倉義郎, 増田游: 伝音系奇形耳の胎生学的考察とその治療. 耳鼻臨床 61, 671—679, 1968.
57. 増田游: 伝音系奇形耳の障害部位に関する胎生学的考察 第1編. 手術所見よりみた中耳奇形の統計的観察. 日耳鼻 71, 8—14, 1968.
58. 笠井英夫, 高原滋夫: 伝音系奇形耳の臨床的考察—外耳道と耳介, 鼓室腔, 耳小骨, 乳突蜂巣, 顔面神経との関連について—. 日耳鼻 80, 52—71, 1977.
59. 大島昭夫: 本邦人胎児聴器骨化過程の超軟X線および Alizarin red S 骨染色による観察. 日耳鼻 74, 6—14, 1971.
60. Holmes, E.M.: In a discussion of Woodman's Article. 1952.
61. 増田游, 莊正郷, 内藤正之, 小倉義郎: マウスにおけるアブミ骨の正常発生—底部の二層構造について—基礎耳科 14, 257—259, 1983.

**Pathomorphological study of malformed ossicles in the mouse  
fetus caused by maternal hypervitaminosis A**

**Masayuki KAJIHARA**

**Department of Otolaryngology Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. Y. Ogura)**

Pregnant ddN mice were injected with 15,000 I.U. of water miscible vitamin A intraperitoneally on day 8 of pregnancy. Fetuses were removed surgically on day 18. Twenty of them were selected randomly to be sectioned horizontally and stained with hematoxylin and eosin solution for histological observation of the malformed ossicles.

The malleus, incus and stapes were suggested by the observations to have developed directly from branchial arch cartilage: the former two from Meckel's cartilage and the latter from Reichert's cartilage.

That the stapes was isolated might lend support to the theory of dual origin of the footplate.

The above results were discussed with embryological and bibliographical considerations.