

ヒト胚子期、胎児期初期における上気道、口腔の形態形成 3D morphology and morphometry of the nasal and oropharynx region during the human embryonic and early fetal period

高桑徹也* 尾脇なつみ

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
Tetsuya Takakuwa, Natsumi Owaki
Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University,
53 Sakyo-ku Shogoin-Kawahara-cyo, Kyoto, 606-8507, Japan

1 はじめに

上気道とは、鼻腔、咽頭、喉頭をまとめて示す名称である。鼻腔は CS13 で鼻窩と呼ばれる顔表面のくぼみとして現れる。CS17~18 頃に内側鼻突起の癒合部分から内側口蓋突起が隆起し、内方へ伸びる。これは一次口蓋と呼ばれている。その後、CS19 になると一對の外側口蓋突起が伸び、正中で癒合して二次口蓋を形成する。これにより鼻腔は後方に伸び、咽頭とつながる (1, 2)。口腔も鼻腔と同様口窩と呼ばれる顔表面のくぼみが内側へ拡大することで形成される。咽頭は前腸に由来し、CS11 で口腔と咽頭を隔てる口咽頭膜が破れることによって口腔と咽頭がつながる。咽頭には咽頭嚢と呼ばれる袋状の構造があり、耳管をはじめ頭頸部の様々な器官に分化する。喉頭は、咽頭域の最後端から腹側に突出して形成された呼吸嚢と第4、第6咽頭弓を原基として形成される (3)。

この領域には、口唇裂や口蓋裂といった例数の多い先天異常が存在することもあり、口腔や口蓋等の研究は多く行われている。また、鼻腔や喉頭についても、単独での研究は行われている。しかし、上気道、口腔という広範囲にわたった立体的な解析はあまり行われていない。

本研究では、ヒト胚子期~胎児期初期の正常個体における上気道、口腔領域を立体化、可視化し、領域全体の形態形成過程を観察すること、また、発生段階ごとに鼻腔・口腔・咽頭の計測を行い、成長の定量化を行うこと、を目的とした。

2 対象と方法

1) 対象

京都大学医学部先天異常解析センターが保有する京都コレクションより、正常ヒト胚子個体および胎児期初期個体計 48 個体を対象とした (表 1)。

位相 CT は放射光科学研究施設、BL14C (つくば市) において撮像したものを使用した。MRI 画像は

7T MR system (BioSpec 70/20 USR; Bruker Biospin MRI、ドイツ)を用いて撮像したものを使用した。

表 1 研究対象

stage	個体数	CRL(mm)	画像
CS13	4	4.4~5.9	位相 CT
CS14	4	6.3~7.4	
CS15	4	6.4~8.0	
CS16	4	7.6~9.7	
CS17	4	10.2~12.0	
CS18	4	11.6~16.0	
CS19	4	14.9~17.7	
CS20	4	15.5~18.1	
CS21	4	18.8~23.0	
CS22	4	22.0~24.6	7T MRI
CS23	4	26.8~33.5	
EF	4	34.0~43.5	

※ EF……Early Fetus (胎児期初期)

2) 上気道、口腔領域の立体化と観察

3次元画像解析ソフト Amira(5.5.0; Visage Imaging; ドイツ)を用いて対象の CT、MRI 画像から上気道、口腔領域とその周辺を抽出して立体化した (図 1)。

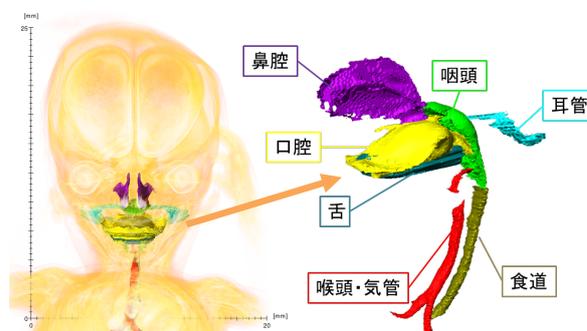


図 1 上気道、口腔領域の立体化

本レポートの図において、色、咽頭は緑色、喉頭・気管は赤色、舌は青緑色、耳管は水色、食道は黄土色で示した。

2) 鼻腔・口腔・咽頭の計測

鼻孔の外表部に点を取り、左右 2 点間の距離を計測した。また、頭部の大きさと比較するため、外耳孔の外表部にも点を取り、左右 2 点間の距離を計測した。なお、外耳未形成の胚子期では第 1 咽頭弓間の距離を計測した。

さらに、鼻腔、口腔の成長過程を比較するために、以下の計測を行った (表 2)。口腔については最大舌幅も計測した。また、鼻腔と口腔がつながった CS19 以降において、鼻孔の外表部の点の中心から鼻腔または咽頭と口腔との接続点までの距離を測定し、口蓋形成の過程を観察した。咽頭については、幅の最長部、最短部を計測した。

表 2 鼻腔と口腔の計測

項目	測定箇所	
鼻腔	高さ	鼻腔の縦方向で最も大きい部分
	奥行	鼻腔の外表部の点から鼻腔の最奥部 (咽頭につながる場合はその境界部) まで
口腔	高さ	舌表面から鼻腔の上端まで (鼻腔と舌がつながる CS19 以降で計測)
	奥行	口腔の外表部の点から咽頭最奥部まで

3 結果および考察

1) 上気道、口腔領域の立体化と観察

① 外観

鼻窩は CS14 からみられ、内側へ伸長しつつ正中に向かう様子が正面像で確認できた (図 2)。咽頭は、CS14 頃に 4 つの咽頭囊の形が顕著に現れる。CS17 頃から第 1 咽頭囊から耳管が分化すると咽頭の幅は徐々に狭くなった。

② ラトケ囊の形成

CS13 から CS18 にかけて、口腔上端に突出した部分がみられた (図 3)。これは下垂体前葉、中葉の原基 (ラトケ囊) である。

③ 口蓋の形成

口蓋形成時期の形態変化を以下に示す (図 4)。本研究では空間を抽出しているため、立体像で外側口蓋突起が伸びる様子を直接見ることはできないが、外側口蓋突起の癒合に伴って鼻腔と口腔が分けられ、鼻腔と咽頭がつながる様子が確認できた。さらに、MRI では CS23 で二次口蓋の正中部に輝度の低い筋が見え、外側口蓋突起が癒合途中であることがわかる。胎児期初期では完全に癒合している。

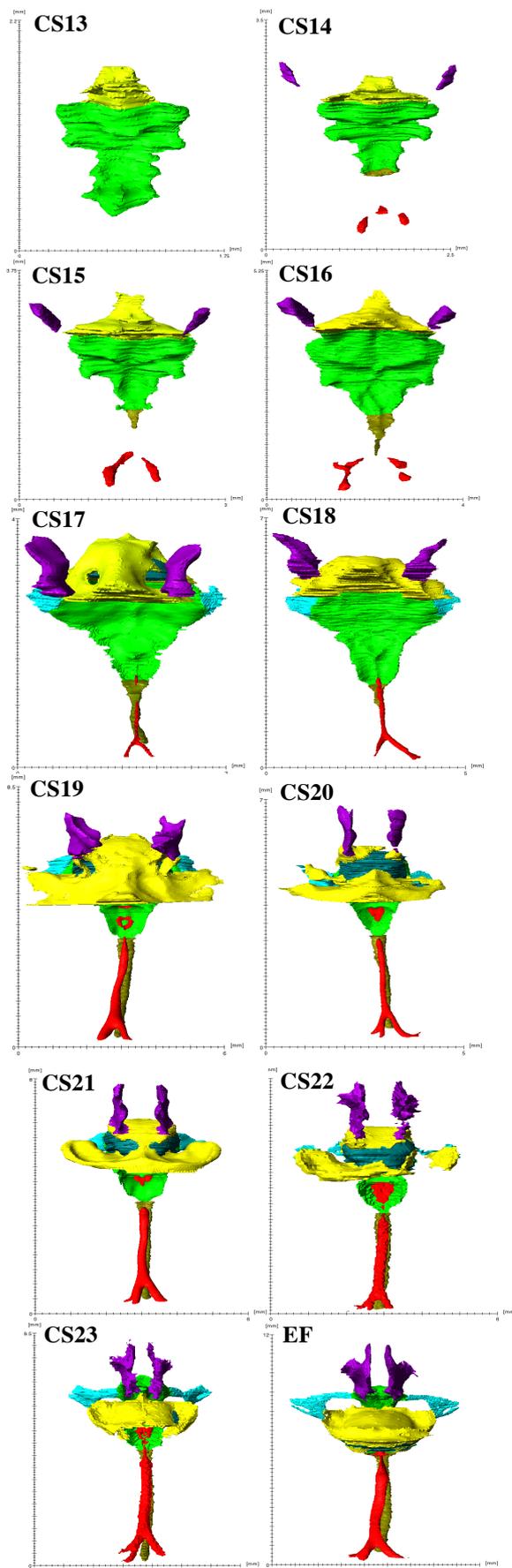


図 2 上気道・口腔周辺の正面立体像

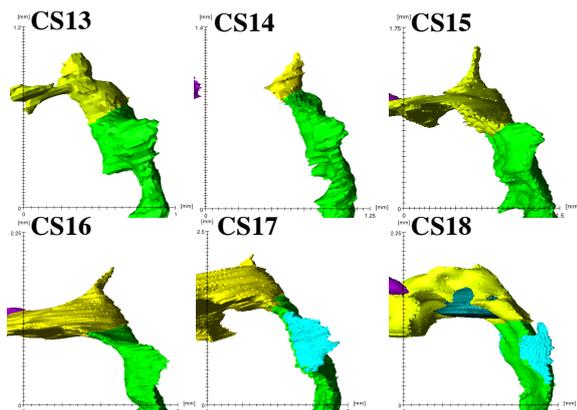


図3 ラトケ囊の形態変化 (側面から)

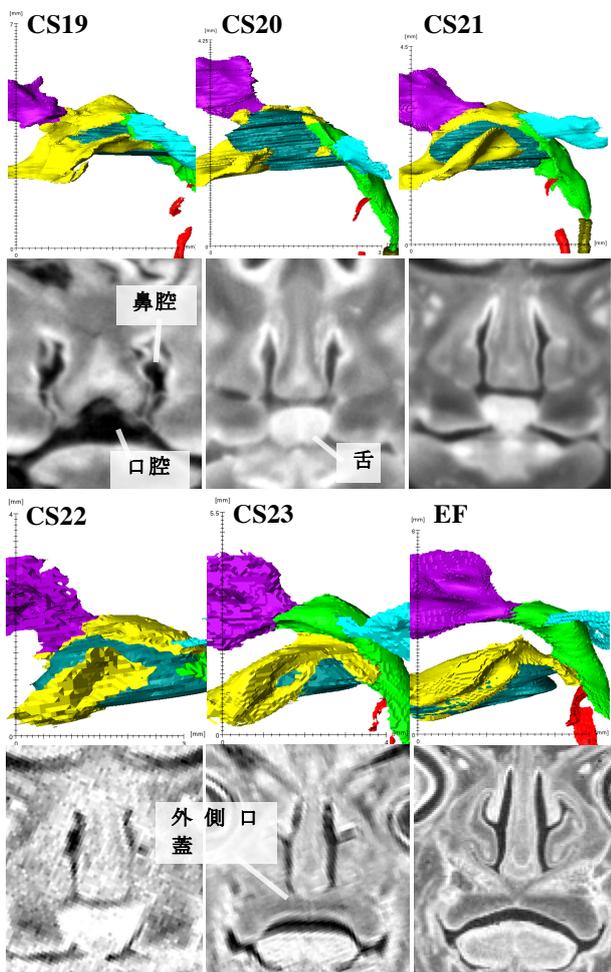


図4 口蓋形成に伴う変化
上は側面から見た立体像
下は前顎断のCT、MRI
画像で鼻腔高が最大となる断面 (右図)

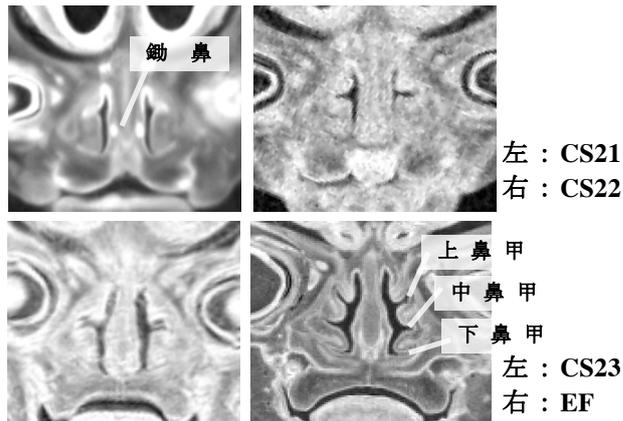
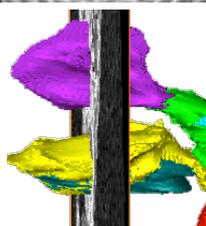


図5 鼻中隔の形成 (前顎断のCT、MRI
画像で鼻中隔が最も明瞭な断面)

④鼻中隔の形成

鼻腔の形状に注目すると、CS22 頃より鼻甲介が発生し上、中、下の各鼻道が形成されていった (図5)。CS21 で両鼻腔の内側に輝度の高い部分があるが、これは鋤鼻器である。鋤鼻器は CS20~CS21 の位相 CT 画像で見られた。

2) 鼻腔・口腔・咽頭の計測

①鼻腔間の幅

頭部の大きさ (外耳孔間) は成長に伴って大きくなり、舌幅も緩やかに伸長するが、鼻腔間の距離は CS15~CS19 で急激に短縮した (図6, 7)。これは、図2からもわかる通り、この時期に両鼻腔が正

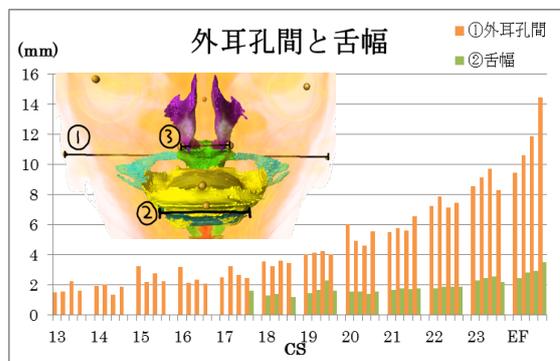


図6 外耳孔間と舌幅

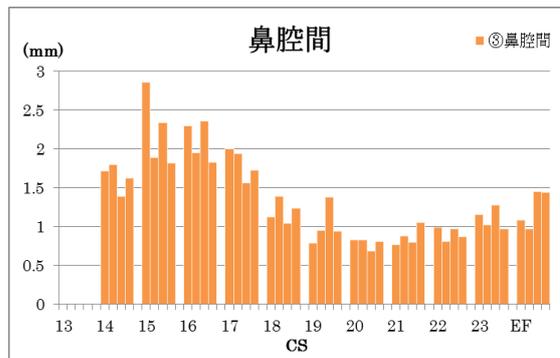


図7 鼻腔間の距離

中に移動しているためである。CS20 以降は鼻腔間の距離が伸長しているが、外耳孔間に比べ成長速度は遅く、相対的に鼻腔間の距離は短縮し続けているといえる。

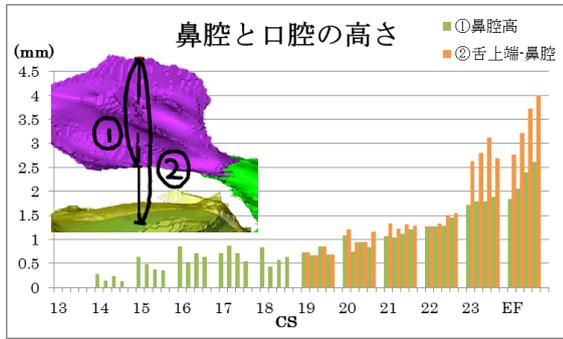


図8 鼻腔と口腔の高さ

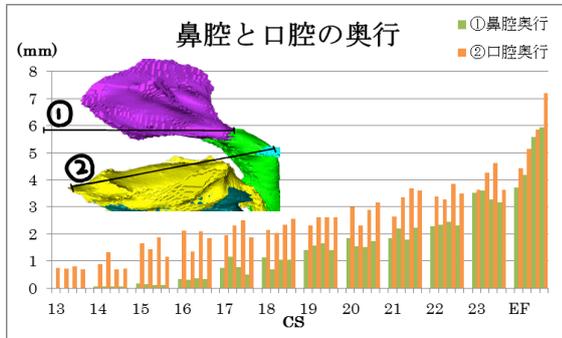


図9 鼻腔と口腔の奥行

②鼻腔と口腔の成長

CS22 までは鼻腔と口腔の関係に大きな変化はないが、CS23 から胎児期初期にかけて二次口蓋が形成されることで舌上端と鼻腔との間が開き、鼻腔の奥行が急激に伸長する（図8，9）。

③鼻腔と口腔の接続

鼻腔の奥行と比較すると、CS22 までは鼻腔が直接口腔に接続しているが、二次口蓋の形成に伴って鼻腔と口腔との接続点が後退し、鼻腔と口腔が分けられることがわかる（図10）。

④咽頭の成長

CS14～CS18 で第1咽頭嚢が最長部に該当するが、第1咽頭嚢が分化して耳管が形成されると咽頭全体の幅も小さくなっていった。その後 CS20～CS22 では一定の値をとっていたが、CS23 から胎児期にかけて緩やかに伸長した。最短部は、胚子期ではほぼ一定の値をとっていたが、胎児期に入ると最長部と同様に伸長し始めた（図12）。

3) 考察

1) 上気道、口腔領域の立体化と観察

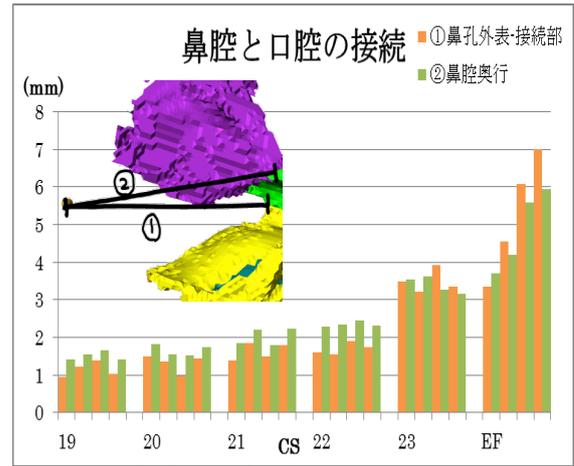


図10 鼻腔と口腔の接続

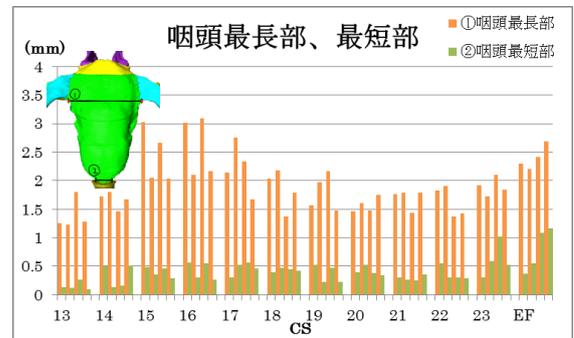


図11 咽頭最長部、最短部

胚子期～胎児期初期の立体化を行うことで、上気道、口腔領域の全体的な形態形成を観察することができた。組織切片の画像を確認すると CS13 の時点で気管が確認できたが、空間が非常に狭く、CT、MRI 画像では空間として認識することができなかった。CT、MRI 画像で空間として抽出されなかった部位が実際どうなっているかを、組織切片等を参照して確認する必要があると考えられる。

2) 鼻腔・口腔・咽頭の計測

上気道、口腔領域の各部位を計測し、鼻腔、口腔の大きさは頭部の成長と同じペースで成長していくことが分かった。しかし、鼻腔間の距離と咽頭の形状については、CS15～CS19 にかけて急激に変化した。このことから、鼻腔、咽頭は CS15～CS19 で形態学的に大きく変化すると考えられる。また、二次口蓋の形成は CS19 頃から起こるとされているが、鼻腔や口腔の変化は CS23～胎児期初期にかけて多く見られた。1) の形態観察でもわかるように、CS23～胎児期初期での外側口蓋突起の癒合が鼻腔、口腔に大きな影響をもたらすと考えられる。

4 まとめ

ヒト胚子期～胎児期初期の正常個体における上気道、口腔領域を立体化、可視化し、領域全体の形態形成過程を観察した。発生段階ごとに鼻腔・口腔・咽頭の計測を行い、成長の定量化を行った。本研究で得られたデータは、ヒトの正常発生の理解を助け、異常発生の検出等への応用が可能であると考えられる。

謝辞

ヒト胚子・胎児標本の維持、管理、提供に御尽力いただいた医学研究科附属先天異常標本解析センターの巻島美幸博士、上部千賀子氏、同センタースタッフの皆様へ深謝します。胎児標本の MRI 撮像に御協力していただいた京都大学情報学研究科システム科学専攻の今井宏彦博士、松田哲也博士に深謝致します。多方面にわたりご指導頂いた京都大学大学院医学研究科山田重人教授に深謝します。

参考文献

- (1) 寺木良巳：Avery 口腔組織・発生学 第2版、医歯薬出版株式会社、1999年
- (2) Bertram S. Kraus, Hironori Kitamura, Ralph A. Latham : Atlas of Developmental Anatomy of the face, Hoeber Medical Division, 1966
- (3) Bruce M. Carlson : カールソン人体発生学、西村書店、2002年

* tez@hs.med.kyoto-u.ac.jp