「ビタミンD」過剰症ノ研究(其二)

第二編 「ビタミンD」過剰症ノ聴器ニ及ボス影響

Teiji Shimano: Über den Einfluss der Vigantolüberdosierung auf das Gehörorgan von Ratten.

大阪帝國大學醫學部耳鼻咽喉科教室 (主任 山川教授)

醫學士 島 野 貞 次

内 容 目 次

第一章 緒言並ニ文献	第四章 考 案
第二章 實驗材料及ビ方法	第五章 結 論
第三章 實驗成績	文 獻 附 圖

第一章 緒 言

適宜ナル榮養ヲ攝取セル動物ハ、其發育成長助長サレ、健康状態ニアレド、一度攝取食物ノ不足、或ハ過剰ヲ來サバ健康ハ破壊セラレ、榮養、發育障礙ヲ招來シ、種々ノ疾患ヲ併發シ、高度ニナレバ遂ニ死ノ轉歸ヲ取ルニ至ルハ、既知ノ事實ナリ。而シテ種々ナル榮養素ノ缺乏症狀ニ關シテハ、古來ヨリ幾多ノ業績アリテ、微ニ入り細ヲ穿テテ判明セルモ、之レニ反シ過剰試驗ハ微々タルモノニシテ、未ダ十分ナラズ。動物ノ成長發育ニ關シ、最も重要ナル役ヲ司ルモノハ骨系統ニシテ、全身の骨系統ガ榮養素ニヨリ一定ノ病的變化ヲ齎ス事ハ多數ノ研究報告ニヨリ十分認メラル。延イテハ我耳鼻科領域特ニ骨ニヨリ圍繞セラル、聴器ニモ、一部分現象トシテ變化ノ招來セラルハ想像ニ難カラズ。Mayer, Nager, Jenkins 等ハ全身の骨疾患ノ一部分現象トシテ、人間ノ迷路骨殼ニ所謂 Ostitis fibrosa ヲ招來スト報ズ。

Kaufmann(1922)ハ「ビタミンA」及ビ「カルシウム」缺乏食ヲ以テ「マウス」ヲ飼育シ、其聴器ニ耳硬化症類似ノ佝僂病様變化ヲ認メ、1923 Kaufmann, Greekmur u. Schultz ハ溶脂肪性「ビタミンA」及ビ「カルシウム」缺乏飼料ヲ以テ「マウス」ヲ飼育シ、聴器迷路骨ニ佝僂病様變化ヲ招來セシメ、之レニ反シ、入山(1927)ハ雪花菜ヲ偏食セシメ海狸ニ「バルロー氏病」ヲ惹起セシメ、其聴器ヲ檢セシニ、聴器骨質ニ何等ノ變化ヲ認メズト。小山(1931)ハ「ラッテ」ニ於ケル「ビタミンA」缺乏症ノ聴器特ニ骨組織ニ及ボス影響ニ就イテ實驗的研究ヲナシ、迷路骨殼ニ發育異常ヲ證明シタレド、之ハ「ビタミンA」缺乏症ニ特有ナル骨脆弱症ニシテ、佝僂病様變化ニアラズト。Weber (1932) ハ幼弱犬ニ「ビタミンD」、「カルシウム」缺乏食餌ヲ投與シテ其迷路骨殼ニ Osteodystrophia fibrosa od. Ostitis fibrosa ノ所見ヲ發見セリ。橋本(1934)ハ

實驗的家兎佝僂病ノ臨牀的並ニ病理組織學的聽器所見ニ於テ。之レハ「ビタミンA」缺乏症ニ見タル所見ト相似タルモ。其他ニ小聽骨特ニ馬鐙骨板ト卵圓窓縁トノ軟骨性强直トモ名付クベキ所見。及ビ聽神經節細胞ニ著明ナル退行變性ノ像ヲ認メタリ。又最近小澤ハ雪花菜ヲ以テ家兎ヲ飼育シ。其聽器ニ佝僂病様變化ヲ惹起セシメタリ。

斯ノ如ク「ビタミンA」或ハ「D」缺乏食餌ヲ以テ動物ヲ飼育スル時ハ。聽器殊ニ迷路骨殻ニ。一定ノ病的變化ヲ惹起セシメ得ルモノナルハ明瞭ナリ。

然ラバ之レニ反シ「ビタミンD」過剰攝取セバ生物ニ如何ナル影響ヲ與フルカハ。當然疑問視セルハ所ナリ。之レガ文献ヲ求ムルニ。奥谷。藤澤ハ長管骨ニ。水野ハ齒牙組織ニ所謂「アチドーデス」性骨病招來スト報告ス。

Pfannenstiel, Mayer 等ハ「ビタミンD」過剰ニヨリ生物ノ發育生成ヲ妨害シ得ルモノナリト稱ヘ。布瀬ハ「ヴィガントール」ノ副作用ニ就イテ實驗的研究ヲナシ。家兎ニ於テ唯。脾臟ノ硝子様變性ノミ認メタリト云フ。片山ハ家兎ヲ用ヒ。「ビタミンD」ヲ過剰投與シテ動脈管及ビ各臟器ノ石灰沈着ヲ認メ。更ニ耳鼻科領域ニ普延シテ鼻部並ニ聽器ノ石灰沈着ノ齎セルヲ證明セリ。

T. Collago, P. Rubino, Varda ハ「ビタミンD」過剰ニ依リ管狀骨端ノ骨組織ハ増加シ。成長軟骨部ハ著シク菲薄トナリ。其發育停止スト云フ。又 Selye ハ長管狀骨ノ多發性骨折ヲ報ジ。Toback ハ4匹ノ家兎ニ2ヶ月間1日2cc宛「ヴィガントール」ヲ注射シ。其聽器特ニ迷路骨殻ニ Osteodystrophic fibrose ノ所見ヲ認メタ

リト云フ。Jaffe, Bodansky, Blair 等ハ上皮小體ノ「ホルモン」ノ投與ニヨリ典型的ナル Otitis fibrosa generalisata ヲ犬。海獺ニ起サシメ得タリ。Schmidtman ハ「ヴィガントール」ノ Spätschädigung トシテ斯カル骨變化ガ惹起サルハト論ズ。

斯ノ如ク「ビタミンD」缺乏及ビ過剰症何レモ共ニ骨發育障礙ヲ惹起シ聽器ニ至リテハ其一部分現象トシテ骨組織ニ一定ノ障礙ヲ招來セシムル事ハ推知スルニ難カラズ。

余ハ此點ニ留意シテ「ビタミンD」過剰症ノ耳鼻科領域ニ及ボス諸變化ヲ詳細ニ究メント欲シ鼻部組織ニ關シテハ囊ニ報ゼン所ナリ。其後聽器ノ影響ヲ檢センニ一定ノ所見ヲ得タレバ茲ニ報告シ。諸賢ノ御高教ヲ賜ハラント欲ス。

第二章

實驗材料並ニ實驗方法

實驗動物。發育敏速ニシテ榮養障礙ヲ最モ明カニ確實ニ現ハシ。且ツ飼養シ易キ幼弱白鼠(體重30—50g)ヲ選擇セリ。

實驗方法。(1)飼料。玄米。野菜類ノ普通食ヲ適宜投與ス。

(2)飼養方法。實驗動物ヲバ。1匹宛木製ノ一面金網ヲ張レル檻ニ入レ。光線。通風。溫度。並ニ糞尿ノ清潔ニ細心ノ注意ヲ拂ヒ。動物ノ健康狀態並ニ臨牀的所見ヲ觀察セリ。

(3)注射材料。「ヴィガントール」油液(メルク製)。

(4)注射量及ビ部位。「ヴィガントール」油液0.5cc宛隔日ニ白鼠ノ背部皮下ニ注射セリ。

(5)實驗期間。2ヶ月間(6月1日—7月31日)。

實驗方法。實驗動物ハ豫メ普通食ヲ以テ、1週間飼養シ、異變ナキ健康動物ノミ選ビ、「ヴィガントール」油液 0.5cc(1匹ニ付キ)宛一定時即チ空腹時ニ背部皮下ニ注射セリ。注射部位ハ同一場所ヲ避ケ2ヶ月間續行セリ。體重測定ハ3日目毎ニ行ヘリ。

標本作製。生體固定法(オルト氏液)ヲ施シ、後固定モ同様オルト氏液ヲ以テ操作シタル後、5%「硝酸フォルマリン」ニテ脱灰シ、其完了ヲ俟チテ、「チェロイヂン」包埋ヲ行ヒ、15 μ ノ連續切片ヲ作製シ、之レニ必要ナル各種染色法ヲ施シテ後鏡下ニ検査セルモノナリ。

第三章

實驗成績

第一節 臨牀の所見

實驗開始後1週間ヲ經テ、體重ハ漸次階段的ニ上昇シ、缺乏症狀ノ際ノ如キ體重増加ノ停止、或ハ減少ヲ認メズ。食慾良ク飼料ノ攝取十分ニシテ残量セズ。元氣益々旺盛ニシテ、運動活潑憔悴セズ。體毛ハ麗シク光澤ヲ有シ粗糙脱毛ヲ來サズ。下痢軟便モナシ。

實驗開始後1ヶ月經過スルニ試獸ハ體重依然トシテ増加ヲ來タス。而シ増加率ハ低シ。體ハ肥滿シ、運動稍々鈍クナルモ運動障礙ハ證明セラレズ。四肢骨骼詳細ニ檢スルニ畸形、骨肥厚、念珠形成等認メ難シ。眼所見ニ於イテモ眼漏、糜爛、白濁其他眼症狀發見シ得ズ。ブライエル氏反射減退ヲ認メズ。

實驗開始後6—7週間ニ至レバ、試獸初メテ稍々體重減少ノ傾向ヲ示シ、運動モ不活潑トナリ、體毛ハ光澤ヲ失ヒ、汚色ヲ呈シ、稍々粗糙トナリ一部脱毛ヲ惹起ス。體骨骼ニハ異常ヲ認

メズ。

實驗日數2ヶ月ニ達セバ體重著シク減少シ、死ノ轉歸ヲトルモノ多シ。此時期ニ至レバ元氣衰へ被毛粗糙脱毛ヲ來タスモ眼症狀、運動障礙、四肢骨骼ノ異常ハ認メズ。

剖檢所見。試獸一部剖檢スルニ、胸廓ノ異常、四肢ノ畸形其他骨系統ヲ詳細ニ檢スルニ尙僂病樣ノ病理的變化ハ認メ得ザリキ。又諸臟器ニ於ケル出血其他特記スベキ變化ハ證明セザリキ。

動物番號	2	5	3	8	11	12	17	20
體重								
實驗開始時	1/VI	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
實驗前重	30	35	35	38	35	32	36	35
最高體重	95	95	100	98	98	95	105	100
實驗終了時體重	70	75	80	70	80	82	85	80
實驗日數	30	30	40	40	50	50	60	60
固定法	生體固定	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃

第二節 組織學の所見

實驗動物ノ各例ニ就イテ得タル病理組織學の所見ハ、其程度ノ差異コソアレド其成績ニ於イテ大ナル相違ナケレバ一々記載スルノ煩雜ヲ省略シ一括シテ詳述セントス。

1. 外聽道。凡テ外聽道表皮及皮下組織ハ圓形細胞浸潤ヲ蒙リ、長期飼養動物(第11.17號)ニアリテハ乳嘴狀ニ上皮肥厚シ皮下組織中ニ竅入セルヲ認ム。且ツ量的差異ハアレド汚穢ノ頽廢物、外聽道内ニ含有ス。外聽道骨部ニ於テハ、短期實驗動物(第2.3號)ニ於テハ破骨細胞、骨髓及皮外骨膜ニ增生シ、輕度ノ骨ノ破壊現象ノ像ヲ示ス。斯カル現象ハ實驗日數ニ比例シテ高度トナリ、第12.17號動物ニアリテハ著シクハーヴェ氏管、血管擴張シ、骨髓腔ノ周邊ニハ無數ノ破骨細胞認メラレ、所々巨大細胞介在ス。

腔ノ中心ハ吸收セラレ空胞状ヲ呈ス。第20號動物ニアリテハ更ニハーヴェル氏管ハ其周圍ニ纖維細胞増殖シ淡紅色ヲ帶ビタル纖維組織ニヨリ吸收部一部補充セラレ、擴大ニ反シ狹窄セラレ、骨髓モ同様骨様組織新生セラレ擴張セル骨髓ハ所謂纖維髓ヲ呈ス。

鼓膜、輕度ノ肥厚ヲ認ムルノミ。

2. 中耳。全實驗例ニ於テ中耳炎ノ併發ヲ認ム。即チ中耳腔内ニハ膿細胞、種々ナル白血球粘膜上皮剝脫物、及ビ分泌物ヲ以テ充滿セラレ中耳粘膜ハ肥厚シ、一部ハ乳嘴狀ニ、又粘膜上皮表層角化セルモノモ認ム。粘膜下組織ニハ圓形細胞浸潤著シク、殊ニ長期實驗動物(第17,20號)例ニ於テ高度ナリ。中耳ヲ圍繞スル骨組織ニ於テハ、實驗日數短キ第2.5號動物ニアリテハ僅カニ外骨膜及ビ骨髓ニ破骨細胞ノ増生ヲ發見シ、第3.8號動物ニ於テハハーヴェル氏管ハ棘狀ニ擴張シ骨膜ハ稍々肥厚、骨髓ハ擴張、輕度ノ破壞吸收機轉ヲ示ス。第20號動物ニ於テハハーヴェル氏管骨髓腔共ニ骨様組織増生シ纖維狀ヲ呈ス。新生骨ト舊骨トノ間ハ明カニ劃線ヲ畫クヲ認ム。

聽小骨。輕度ノ破骨細胞増殖シ、破壞現象ヲ認ム。ハーヴェル氏管血管ハ擴張シ、軟骨含有球管腔ハ多稜形ヲナス。骨膜ハ輕度肥厚ス。馬鐙骨足板ノ軟骨層ニハ著變ヲ見ズ。

3. 内耳。骨性迷路。短期實驗動物(第2.3號)ニアリテハ外骨膜層緻密ナルモ、其板層ハ不明、骨腔ノミ存シ、中ニ骨細胞ノ消失セルモノ多ク所謂後退現象著明ニシテ、此現象ハ外骨膜層ニ限ラズ内軟骨層ノ網狀化骨層ニモ見ラル。ハーヴェル氏管ヲ中心トシテ1ノ著明ナル變化アリ。即チ外骨膜ヨリ内軟骨層迄貫通走行スル

Volkman氏管内血管ハ勿論、ハーヴェル氏管内ノ血管モ周壁擴大シ、所々破骨細胞ノ出現ニヨリテ、窩狀吸收ヲ認ム。骨破壞吸收機轉ハ其部位ニヨリ差異アリテ、本實驗例ニアリテハ中耳腔ニ面セル部分最モ高度ニシテ外骨膜及ビ骨髓腔ヨリ漸次侵セル傾向アリ。實驗日數増スト共ニ吸收窩大トナリ、散在性ニ發現シ所々相融合シテ一大腔トナレル部分アリ。實驗日數50日ニ達セバハーヴェル氏、Volkman氏管ノ血管壁外緣ヨリ紡錘狀ノ纖維細胞多數發現シ「エオジン」ニテ淡紅色ニ染マル纖維ノ増殖ヲ吸收窩中ニ認ム。軟骨含有球間腔ハ主ニ多稜形ヲトル。實驗日數2ヶ月ニ至レバ骨髓腔ハーヴェル氏管及ビ其他外骨膜、内軟骨層ノ破壞吸收セラレタル骨組織ハ、纖維細胞増殖ニ伴ヒテ纖維化シ、其境界劃然ト區別セラレ、爲メニ骨髓ハ纖維性髓ニ、ハーヴェル氏管及ビVolkman氏管ハ狹窄セラル。

膜様迷路。著變證明セラレズ。

第四章

考察 案

「ヴィガントール」過剰投與ニヨリ中耳腔ニハ例外ナク粘膜ノ肥厚、粘膜上皮ノ不規則排列、上皮ノ剝脫、角化及ビ分泌物ヲ充タシ、粘膜下組織ニハ圓形細胞浸潤高度トナリ、中耳炎症狀ヲ起コス。之レハ人體ニ於ケル中耳炎ト病理組織學的ニ同一ニシテ、中耳炎ノ原因トシテ鼻腔、副鼻腔疾患、急性熱性傳染病、腺様増殖症、外傷、鼻咽腔手術ニヨル出血等舉ゲラレオルモ本實驗ノ如ク營養障礙ニヨル體質ノ變化等モ中耳炎ノ素因トシテ大ナル價值ヲ有スルモノニアラザルカト思考ス。

又本實驗即チ「ビタミンD」過剰注射ヲ白鼠ニ施シ其聽器。特ニ外。中耳迷路骨殼其他ノ骨組織ニ一定ノ病理的變化。即チ骨ノ退行性變性。及ビ吸收機轉。骨様組織。新生纖維化等ヲ惹起セシム。之レハ Christeller ノ稱セル Osteodystrophia fibrosa ニ甚ダ酷似セル所見ナリ。前述セル如ク Kaufmann, Greckmur Schultz 等ハ「ビタミンA」及ビ「カルシウム」缺乏飼料ヲ以テ「マウス」ニ。小澤ハ雪花菜ノ偏食ニヨリ海獺ニ。Weber ハ「ビタミンD」及ビ「カルシウム」缺乏ニヨリ幼犬ニ。Jobeck ハ「ヴィガントール」投與ニヨリ。何レモ聽器特ニ迷路骨殼ニ Osteodystrophia fibrosa (Otitis fibrosa) ヲ起セリ。

本實驗ニ於テハ血中 CO_2 計ラザリシモ「ビタミン」。「ヴィガントール」過食ハ食餌性「アチドーデス」ヲ惹起セシムル事ハ文献ノ示ス所ナリ。以上ノ諸點ヨリ「ビタミンA、D」缺乏及ビ過剰即チ廣義ノ營養障礙ハ全身的諸疾患ヲ惹起スルハ勿論聽器ニモ部分現象トシテ主ニ骨組織ヲ

破壊スル傾向強ク。之レガ幼時ニ於テハ體質變化トナリテ中耳炎ノ素因ヲ形成スルヤモ知レズ。又 Otitis fibrosa ノ病理組織的變化ハ耳硬化症ノ夫レト甚ダ近似セリト云ハル。サレバ耳硬化症ノ素因トシテ營養障礙特ニ骨變化ヲ齎ス「ビタミンD」。「カルシウム」等ト密接ナル關係アラザルヤ。耳科ノ謎トサル耳硬化症ノ素因並ニ中耳炎ノ豫防治療上ニ本實驗ノ資スル點アラバ欣幸トスル所ナリ。

第五章

結 論

1. 「ヴィガントール」過剰投與ニヨリ幼弱白鼠ノ聽器ニ一定ノ病理的變化ヲ惹起セシム。
2. 「ヴィガントール」過剰投與ニヨリ中耳腔ニ加答兒性及ビ化膿性炎症ヲ招來シム。
3. 聽器骨組織ハ「ヴィガントール」過剰投與ニヨリ骨破壊吸收新生ノ所謂 Osteodystrophia fibrosa ノ像ヲ惹起セシム。

文 獻

1) A. Denker, u. Kahler: Handbuch der Hals Nasen Ohrenheilk. II Band. 2) T. A. Collazo, P. Rubino u. Varda: D. m. Wochenschr. Nr. 43, 1929. 3) A. Tobeck: Centralblatt f. Hals Nasen u. Ohrenheilkunde. Bd. 21. 4) Weber: Acta Otolaryngologie. Vol. 17, S. 19, 1932. 5) Schmidtman: Virch. Arch. Bd. 280, S. 1, 1931. 6) Harris, Innes: Bioch. Journ. 25.

362, 1931. 7) Selye: med. klin. Nr. 4, 1929. 8) 入山義夫: 滿州醫會誌. 6, (昭和2年). 9) 小山卓郎: 東北醫會誌. 14. 10) 小澤茂登治: 臨牀日醫. (原著版) 11. 11) 水野重元: 日齒界. 151. 12) 布瀬七一郎: 兒科誌. 357. 13) 片山正一: 大日耳鼻. 36. 6, 48. 14) 須賀田彦吉: 成醫會誌. 48, 6.

附 圖 說 明

第1圖 中耳腔ノ加答兒性及化膿性炎症ヲ示ス。

(實驗動物第11號)。

第2圖 骨血管ノ擴張ヲ示ス。(實驗動物第8號)

第3圖 破骨細胞ノ増殖ヲ示ス。(實驗動物第12號)

第4圖 骨組織ノ新生ヲ示ス。(實驗動物第20號)

(原稿到着＝昭和10・3・17)

——急 載——

島野論文附圖

「ビタミン D」過剰症ノ研究 (其二)
第二編「ビタミン D」過剰症ノ聽器ニ及ボス影響

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.