U. KAWATA, M.D.: EXPERIMENTAL STUDIES ON THE INFLUENCE
OF TETRA-ETHYL LEAD UPON THE EAR

四エチル鉛の聴器に及ぼす影響に關する
實驗的研究

東北大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任 立木豊教授)

川 田 浦 保
カワタ ユラ ヒサ

内 容

- 第1章 緒 言
第2章 四エチル鉛の性状
第3章 文 献
第4章 實驗方法
第5章 實驗成績概括
第6章 考 按
第7章 結 論

第1章 緒 言

四エチル鉛が化學工業に實用せられるに至つたのは比較的最近の事で同物がガソリンの反急激爆発 (Antiknocking) に顯著な効果を有する事が發見された後の事である。現在では内燃機関の Antiknock 剤として不可欠のものとなつた。然し本剤は人體に有毒である爲、種々研究されているが聴器に對する作用に關する研究報告はない。そこで余は本實驗を企てた次第である。

第2章 四エチル鉛の性状

四エチル鉛 $Pb(C_2H_5)_4$ は重い流動し易い刺激性臭氣を有する油狀の液體で水に不溶である。アルコール、エーテル、アセトン、ベンジンに可溶で、脂肪、油には如何なる割合に於ても混合し得る。本劑 1cc の置さは 1659mg で其鉛含有量は 64.07% である。又揮發性で且つ Lipoid に可溶なる爲、氣道、皮膚、或は消化管より速かに體內に吸収されて重篤な中毒を惹起することが出来る。

第3章 文 献

本中毒の最初の報告者は米國の Kehoe (1925) で New Jersey の石油工場に頻發した本中毒例の綜理的報告を行つた。本中毒は臨床的には亞急性性及び急性型に分けられる。前者に於ては不眠、惡心、嘔吐、

食思不振、頭痛、眩暈、四肢脱力感、皮膚痒感、發汗等を來たし、又血壓、體温の降下、體重減少、振顫、呼吸数の増加、徐脈等が見られる。血液の變化及び鉛濃度は多くは缺如する。後者に於ては上述の諸症狀更に増強し且つ精神症狀を伴ひ、不安、倦怠、興奮及び躁狂性發作、譫妄が發現し、重症の場合には短期間の興奮の後、多くは死の轉機をとる。又重症筋無力症、黃疸或は出血性肺炎も見られる。Norris 及び Gettler (1925) は4例の本中毒死亡例の臨床並に剖検所見を報告した。鉛含有量が腦及び肝に多い事實を認め、特に腦組織と大なる親和力を有することを指摘した。

Eldridge (1925) は動物實驗を行い、本劑は氣道及び皮膚からも吸収され、又蓄積作用のある事を認めた。そして本劑は Lipoid と親和性ある事を證明した。更に Kehoe (1927) は家庭に就て實驗し、其毒性を一般無機鉛屑のそれと比較し、其毒性は結局鉛成分の作用にあるとした。彼は本劑は機動的に神經系統を侵襲すると稱している。其他 Sayer, Kehoe 及び Thammann (1931), Leavitt (1934), Bowman 及び Howard (1934), Laves (1939) 等の報告がある。本邦に於ては森崎 (昭和13年) が Korrsakow 健忘症候群を主徴とする亞急性中毒症狀を呈した1症例を報告し、原 (昭和19年) は家庭による實驗的研究を行つた。

次に一般鉛中毒に關しては主として神經病學方面から多くの報告があるが耳科方面の報告も少くない。臨床的には何れも耳鳴、難聴或は眩暈の耳症狀が記載されている。實驗的研究としては Mission-znik (1929), Rozenfeld (1929, 1934) の鹽酸鉛又は炭酸鉛による海濱に就ての實驗がある。何れも聽神經節細胞及び神經纖維乃至コルナ器に一定の病變

を證明した、本邦に於ても長谷川、李等の實驗的研究がある。

第4章 實驗方法

第1節 實驗動物

体重 2kg 内外の健康で、且つ迷路反射及び鼓膜正常な家兎を用いた。

第2節 實驗方法

四ニテル鉛原液をヤノールに混じ、10%, 5%, 2% 及び 1% 液の四種類を作り、實驗を4群に分ち、体重 1kg に就き 0.5cc を毎日1回頸背部皮下に反復注射した。1% 及び 2% 群(亞急性中毒群)は10頭で其生存期間は7日乃至47日、5% 及び 10% 群(急性中毒群)は6頭で其生存期間は3日乃至8日である。

第3節 組織標本作法

總べて生体固定法を施したが固定液は Wiltman-ck 氏液、脱灰液は 10% 硝酸フォルマリン液を用い、法の如く処理した後、ツエロイジン包埋を行い、15μ の連続切片を作製した。染色にはヘマトキシリン、メオジン重染色、クルチ・キー氏髓鞘染色及びチオニン染色法を用いた。

第5章 實驗成績概括

第1節 外 耳

最も著明な變化は外耳道骨壁に見られた。即ち H 氏管著しく擴大し多數の破骨細胞出現して窩狀吸收を営み、且つ同管内は纖維組織で充填された。尙破骨細胞は骨膜下にも吸着している。造骨細胞は消失又は減少を示した。之等の變化は殊に亞急性群に著明で 2% 最も強く、1% 實驗群之に次ぎ、又急性群に於ても比較的長く生存したものにあつては中等度の變化を示した。亞急性群に於ては皮下、上皮間、或は鼓膜内に圓形細胞浸潤を來たし、外耳道腔に膿性滲出物の蓄溜を示したものが多い。然し鼓膜出血は少い。急性群に於ては皮下又は上皮間に出血したものが多い。

第2節 中 耳

急性群に於ては出血が著明であつた。即ち中耳腔内に、或は正及び卵圓窓窩、鋸骨筋、顔面神經管、又は鼓膜張筋に接し出血が見られた。尙内頸動脈周囲の結締組織内の出血は急性、亞急性の別なく殆ど全

例に認められた。

中耳骨壁の變化は外耳道骨壁の所見と略々同様である。耳小骨、耳小筋及び耳管には著變はないが、亞急性群に於ては脂肪細胞の減少又は消失が骨變化に平行して認められた。

第3節 内 耳

I. 骨性迷路及び内耳道骨壁等と病變を認めない。

II. 蝸牛迷路

1. 内外淋巴腔 著變を認めないが亞急性群の1例に於て蝸牛殼管及び鼓室階に、急性群の4例に於て前庭階内に少量の雲絮狀物質が見られた。尙急性群の2例に於て鼓室階に少量の出血を來たした。

蝸牛導水管は兩群共に多くは管内網狀組織内に赤血球を示した。

2. ライスネル膜 少數例に輕度の膨隆又は沈下を示したものがあるが著變はない。

3. コルチ器 變化は一般に輕微である。感覺、支柱兩細胞の輕度の萎縮、漏洩乃至浸染を示したものがあるが之等の變化は兩群に著差を認めない。

4. 蓋膜 殆ど異常を認めない。

5. 基底膜 輕度の肥厚を示したものがある。

6. 脈絡帶 著變を認めない。

7. 半月狀韌帶 纖維の走行稍々不整で粗鬆なものが少數ある。

III. 靜 定 迷 路

1. 内外淋巴腔 前庭小囊内腔は清澄であるが内淋巴腔の狹小を示したものがある。即ち球囊は1耳、橢圓囊は急性群6耳、亞急性群3耳に見られた。半規管に於ても淋巴腔は總て清澄であるが内淋巴腔の狹小を來たしたものも多く、殊に急性群に著明であつた。

内淋巴腔は兩群共に過半数に内腔擴大を來たし、又細胞成分或は雲絮狀物の存在を示したものが少數見られた。

2. 聽斑 變化は主として毛細胞に見られた。著明な場合には毛細胞の胞體原形質乃至核の萎縮、浸染を來たし、其周圍に透明な腔隙を形成し細胞間境界は不鮮明となり、又配列不整となり、甚だしい時は細胞の破壊を來たした。又支柱細胞にも胞體及び核の萎縮、浸染、配列不整が見られ、又聽毛も亂れ、

耳石膜の變化を示した、斯様な變化は殊に鼓室中心部に著明で、且つ範圍廣に稍々高度である。然も亞急性群、殊に2%群に著明であつた。

3. 聽覺 程度の差こそあれ殆ど總てに變化が認められた。主として毛細胞に胞體及び核の萎縮、濃染、胞體周囲の腔隙形成又は浮腫狀腫大等が認められ、甚だしいものでは破裂したものがある。毛細胞の變化高度な場合には支柱細胞にも胞體乃至核の萎縮性變化が見られた。聽毛の不整を示したものがあるがグラフは著變を示さない。聽覺の變化も亞急性群、殊に2%群に高度であるが急性群に於ても輕度又は中等度の變化を來たした。

第4節 聽神經

1. 蝸牛殼神經

a. 螺旋神經節細胞 兩群共に輕度又は中等度の變化を示したが、ニルチ病變に比し一般に稍々著明である。即ち、胞體及び核の萎縮、濃染、胞體周圍腔隙形成又は胞體の腫大等である。一般に急性群に於ては核の縮小したものが多い、ニッスル小體も一般に減少したが殊に胞體周邊部に於て著明である。

b. 神經纖維 髓鞘染色に就て見るに兩群共に變化を示したが節細胞のそれに比し稍々輕度である。即ち神經纖維は崩壊して纖維となり、可染性の減少を來たし、且つ纖維の邊縁は不規則となり、鉤狀、波狀又は蛇行狀を呈したものがある。然し纖維の腫大、髓鞘、空胞形成又は斷裂等は認められない。

2. 前庭神經

a. 前庭神經節細胞 胞體及び核の萎縮又は腫大、染色性の變化が見られた。即ち萎縮性變化としては原形質の濃縮、胞體周圍の腔隙形成、核膜の不鮮明を、又腫大したものでは染色性の低下を示した。ニッスル小體は核局部、細胞中心部に於て減少又は消失したものがあつた、又之に反し顆粒粗大顆粒としてチオニンに強染されたものもある。

b. 神經纖維 病變は殊に中半徑管查枝に於て最も著明であり、橢圓及び球體枝の變化は稍々輕い。亞急性群は急性群に比し其變化は一般に強い。主要な變化は纖維の崩壊、可染性の減退、邊縁の不規則又は走行の不整等である。一般に神經幹の變化は末梢のそれに比し輕い。

第5節 其他の變化

1. 顔面神經 上記聽神經纖維の變化と同様の變化を示したものがあるが一般に輕度である。

2. 運動神經(耳小筋及び聽器周圍筋内) 上記聽神經と同様の變化を示したが其程度は更に輕度である。

3. 乳様高骨壁 著明な變化を示したものも多く、殊に亞急性群、2%群に高度である。其所見は外耳道骨壁に於けると同様で、H氏管擴大、破骨細胞の沉着と窩狀吸收機構の亢進、及び骨髓内脂肪細胞の著減と纖維髓の形成等が認められた。

4. 後頭骨 乳様高骨壁と略々同様である。

第6章 考 按

第1節 聽器骨組織の病變に就て

一般鉛中毒の際の骨系統及び聽器骨路に於ける變化に關しては我が國に於ても多くの研究がある。即ち李は醋酸鉛による中毒實驗に於て聽器骨路にH氏管擴大、内外骨膜の肥厚、骨體の萎縮、窩狀吸收機構の亢進を見、且つ纖維髓形成と纖維性骨炎の像を認め、片瀨氏の所謂アチドーシス性骨病變に該當するとした。又長谷川は幼若家鳩に醋酸鉛を注射する時は全骨系統の病變と共に聽器骨路に初期に於ては進行性骨萎縮を、更に進めば纖維性骨炎を起す事を發見した。關つて四ニチル鉛中毒に於ける骨病變に關する文獻は極めて少く、Norris 及 Gettler が4例の本劑による中毒致死例の剖検に於て全例に骨髓の溢血を認め、尙各聽器の鉛含有量の化學分析を行つたが一般の鉛中毒と異なり骨内鉛含有量は腦及び肝臓に比し少い事を記載しているに過ぎない。然るに本實驗に於ては外耳道、中耳胞及び乳様高等の骨壁に著明な變化が認められた事は特筆に値する。其主要な病變は既述の如く H 氏管擴大、破骨細胞沉着と窩狀吸收機構の亢進、纖維髓の形成等であつて、之等は亞急性群に多く認められた。抑々外耳道、中耳胞並に乳様高骨壁は一般扁平骨と其成因並に構造を等しくし其變化も扁平骨の代表として檢索した後頭骨のそれと全く同一で然も相平行した。然るに迷路骨殼に於ては殆ど著變を認めなかつた。之は迷路骨殼が他の骨系統と其構造を異にし、緻密な象牙樣骨質であつて外的影響に對し其抵抗力の強弱

なる事を要するものである。

第2節 腹線迷路並に聴器神経の變化 鉛中毒と内耳病變に就て

鉛は中樞及び末梢神経に影響し一定の退行性變化を招来し得る事は從來の研究により證明された所である。聴器、特に内耳も亦鉛中毒に際し病變を蒙り、臨床症狀として耳鳴、難聴、眩暈或は平衡障礙等が發現し得る。聴器病變の病理組織學的研究に關しては Missionznik は螺旋神經節細胞に類死性變化を認めたが、之に反し前庭神經節細胞には輕度の變化を證明したに過ぎない。筋細胞では特に核の變化を、神經纖維では髓鞘の病變を示した。Rozenfeld は螺旋神經節細胞に著明な變化を認めたが、コルチ器、前庭器の變化は輕微で且つ遲延することを見た。即ち前者に於ては空胞形成、細胞輪廓の變化、核濃染、核濃縮等が見られたが之等は Wittmaack の中毒性神經炎の概念と一致すると述べた。李は病變に就中、螺旋神經節細胞、蝸牛殼神經並にコルチ器に著明で前庭神經及び其終末器官に於ては概して輕度であると稱した。讀つて四ニアル鉛中毒に於ては Norris 及 Gettler 並に森崎は臨床例に於て幻聴を來たした例を報告しているが、其他に詳細な報告はない。従つて今日尙本期中毒による聴器障礙に關する實驗的業績がないので其本態は不明である。然し余の實驗成績は聊か之に對し解決を與えるものと信ずる。即ち既述の如く腹線迷路並に聴器神経に著明な病變、殊に退行性變化を惹起した。前記 Missionznik, Rozenfeld, 李の實驗に於ては蝸牛迷路に著變を認めたのに對し、本實驗に於ては前庭迷路に於て病變著明であつた事は本實驗の特異な點である。臨床的にも耳鳴、難聴等の報告はないが、眩暈、惡心、嘔吐等は Kehoe 及 Laves 其他により報ぜられている。次に Kehoe, Eldridge 其他の諸家は四ニアル鉛中毒に於て他の無機鉛中毒と臨床症狀を異にする點を指摘し、本毒が脂肪に可溶で、ニアル基 (C_2H_5) と化合した有機鉛化合物であつて、Lipoid と特に大なる親和力を有し、従つて神経系統を選擇的に侵襲し、中樞神経系統の中毒症を惹起する事を主張した。本實驗に於ても神經纖維に特異な變化を示したが、之は髓鞘は血中の毒素により其體質を溶解消失し爲に纖維は粗大し又不規則

な走行を示したものとと思われる。

次に前庭迷路の病變に就て見ると聴器及びそれに屬する神経の變化が最も強く、聴器及びそれに屬する神経の變化は稍々輕い。3聽器の病變は概ね同時に發現し、其程度に差を認め難い。聴器の變化は前庭器に稍々強い。

第3節 聴器炎症に就て

Wolf, Rohrer, Sacher は鉛中毒の際の聴器炎症に就て記載し、李も外耳炎、中耳炎及び迷路炎の多發するのを見た。本實驗に於ては亞急性性の過半数に外耳道炎を認めたが然し家兎は外耳道炎を惹起し易い傾向を有する故之を直ちに本毒の作用と斷定し難い。中耳又は迷路炎の發生はない。

第4節 出血に就て

Kehoe は家兎の實驗に於て前庭及び小腸に出血を見、Norris 及 Gettler は出血性氣管支炎、腎髓出血、軟腦膜の充血、腦血管血腫等を認めた。又一般無機鉛中毒に關する實驗的研究に於ても軟腦膜、大脳、小脳、腦脊の出血乃至血管の變化等が證明されている。聴器の實驗に於ては李は殊に外、中耳に著明な出血を認めている。本實驗に於ても既述の如く外、中耳に稍々多量の出血を見、且つ急性期に著明であつたが、之に反し内耳出血は僅少であつた。

第5節 中耳小筋内脂肪組織の減少に就て

Laves は鼠に本毒の吸入實驗を行い、副腎皮質に於て Lipoid の高度の減少を見た。又多田の家兎に於ける緩慢實驗に於ては小筋内脂肪細胞の著明な減少が證明されたが、本實驗では亞急性性毒に中耳小筋内の脂肪細胞の減少又は消失を發見した。

第7章 結 論

1. 四ニアル鉛を家兎の皮下に注射し亞急性並に急性中毒を惹起せしめ、聴器諸組織に著しい病變を證明した。變化は亞急性性中毒に際し著明である。
2. 聴器骨格は外耳道、中耳腔及び乳突窩骨壁に著明な變化を示したが、迷路骨格には著變を認めない。其主な變化は H 氏管擴大、破骨細胞性高狀突起の亢進、造骨細胞の減少、纖維體形成、骨質内脂肪細胞の減少等である。
3. 腹線迷路に於ける變化は末梢神経成分、神經節細胞並に終末器官の中毒性退行性病變である。而し

川 田 論 文 附 圖

第 1 圖

第 4 圖

第 2 圖

第 5 圖

第 3 圖

第 6 圖

て前庭迷路の變化は蝸牛迷路のそれに比し著しいが特に聽覺に於て其變化高度であつた。

4 神經纖維には特異な變性を招來し、纖維の萎縮崩壊、走行不整を示した、特に前庭並に蝸牛神經纖維に著明であつた。又顔面神經及び耳内又は耳周圍部筋内運動神經にも同様な變化を證明したが、輕度である。

5 外耳道炎症を示したものがあるが、中耳及び内耳には炎症を證明し得ない。

6 出血は外耳及び中耳に稍々著明であるが、内耳に於ては輕微である。

7 中耳小筋内脂肪細胞の減少又は消失が認められた。

文 獻

- 1) Eldridge, A.: Report of 29. Chem. Waret. Serv., 1924. 2) Kehoe, R.A.: Journ. Amer. Med. Ass. 85: 108, 1925. 3) Kehoe, R.A.: Journ. Labar. and Clin. Med. 12: 554, 1927. 4) Kehoe, R.A. and F. Thammann: Amer. Journ. Hyg. 13: 478, 1931. 5) Laves, W.: Dtsch. Med. Wschr. 1746, 1939. 6) Missionznik, Ja.: Zbl. f. Hals-usw. Heilk. 15: 369, 1930. 7) 森崎: 精神々経誌, 42: 572, 昭和13年. 8) Norris, C. and A. Gettler: Journ. Amer. Med. Ass. 85: 818, 1925. 9) 李: 日新医学, 28: 191, 昭和14年. 10) Rosenfeld, I.: Zbl. f. Hals-usw. Heilk. 16: 831, 1931; 23: 392, 1934. 11) Sacher, A.: Mschr. f. Ohrenheilk. 66: 754, 1927. 12) Wolf, O.: Mschr. f. Ohrenheilk. 29: 338, 1895.

謝辭に臨み終始御懇篤なる御指導並に御校閲を賜つた恩師立木教授に清腔の謝意を表し、併せて本研究の爲に種々御教示を賜つた黒川教授及び病理学教重故四ッ柳博士に深謝す。

(原稿到着＝昭和26.3.28日)

附 圖 説 明

第1圖 外耳道骨壁の變化(亞急性性中毒29日)

80倍

ハーベル氏管高度の拡大、破骨細胞の出現、纖維組織の増加。

第2圖 球莖癰疽(亞急性性中毒29日) 400倍

毛細胞核はピクノーゼを來たし、胞体周囲に透明な腔隙形成。細胞間境界不鮮明。細胞配列不整。

第3圖 蝸牛莖癰疽(亞急性性中毒29日) 400倍

毛細胞核のピクノーゼ、胞体周囲の透明な腔隙形成。細胞間境界不鮮明。細胞配列不整。支柱細胞枝のピクノーゼ、胞体の縮小或は腫大。細胞配列不整。

第4圖 竊癰(亞急性性中毒13日) 400倍

毛細胞核のピクノーゼ、胞体周囲に透明な腔隙形成。細胞間境界不鮮明。細胞配列不整。支柱細胞核のピクノーゼ、胞体の縮小或は腫大。細胞配列不整。

第5圖 前庭神經節細胞(亞急性性中毒46日) 400倍

胞体及び枝の萎縮濃染。胞体周囲の腔隙形成。

第6圖 半規管膨大部神經(亞急性性中毒31日) 400倍

神經纖維著しく緻細となり、辺縁不規則で錐状を呈し萎縮崩壊す。