M. UMEMURA, M.D.: THE INFLUENCE OF HEAVY METAL IONS
ON POSTMORTAL CHANGES OF THE INNER EAR

聴器死後變化に及ぼす重金屬イオンの影響

大阪大学医学部耳鼻咽喉科教室（主任 山川教授）

医学士 梅 村 正 道
ウメ ムラ マサ ミチ

緒 言

聴器死後變化は1912年 Nager, Yoshii 以來、形態學的に種々研究されて來た。就中、松井, Werner は「屍保存の温度が高ければ聴器死變は促進し、屍保存の温度が低ければ聴器死變は遅延する」事を。山川教授は「モルフィン注射動物の聴器及び病的聴器の死變は遅延する」事を。又、柴は「死因により聴器死變は異なる」事を夫々實驗的に證明した。

一方、1890年 Salkowskii は死後組織の無菌的分解を「Autodigestion」と名付け、之れは組織中の或る酵素による事を發表し、1928年 Willstätter & Bamann により此の酵素は Cathepsin と命名されトリプシン、ペプシンとは區別すべき蛋白分解酵素である事が明かにされた。斯く死後組織蛋白はカタプシンにより分解し變化して行く事が明らかにされているのであるから、死後聴器の形態學的變化を論ずるに當つても、先ずカタプシンを問題とし、カタプシン活動が阻害されるか、賦活されるかにより死後變化は如何なる様相を呈するかを知らなければならぬ。然し今迄此の點に就ては全然注意を拂われておらず、自家融解は酵素による事を述べて居る著者でも酵素の「活性」の影響に思いを至して居ない。

そこで余はカタプシン活性が重金屬イオンで阻害され、CN⁻で賦活される事實を利用して聴器死變がカタプシン活性如何により如何なる影響を受けるかを實驗的に解明しようとしたのである。酵素作用は酵素自身の活性と共に基質の性状が重大な問題となるが、余は健康にして聴器疾患のない海狸を用いたから、基質たる聴器蛋白は正常と見做した。又、死後聴器の形態學的變化を論ずるのに、聴器蛋白のみを対象としたのは、組織は殆んど大部分蛋白で構

成されており、且つ僅に存在する糖質、脂質の大部分も蛋白と結合しているからである。

第1章 實驗方法

体重約 300g でフライエル反応陽性の健康な海狸を用いた。海狸をエーテル麻醉下に 29°C, 0.9% 食塩水（以下単に食塩水と略記す）で生体灌流を行い、完全に駆血後、下記の4種の實驗を行つた。即ち

1) 灌流駆血後直ちに断頭して側頭骨を分離、下廻転を開放し脳は附着した儘固定液に投入したもの及び食塩水に浸漬して 29°C に保存、3,6時間後固定液に投入したものを対照とした。

2) 食塩水で灌流駆血後、29°C の 0.001M 硫酸銅の 0.9% 食塩水溶液（以下単に銅液と略記す）で数分間灌流して断頭、側頭骨を分離、脳は附着した儘、下廻転を開放し、該銅液に浸漬 3,6時間 29°C に保存後固定液に投入した。

此の實驗を 0.001M 硫酸重鉛の 0.9% 食塩水溶液（以下重鉛液と略記す）及び 0.001M 塩化第二水銀の 0.9% 食塩水溶液（以下水銀液と略記す）に就ても同様に施行した。

3) 食塩水で灌流駆血後、29°C の 0.002M シアンカリの 0.9% 食塩水溶液（以下シアン液と略記す）で数分間灌流して断頭、側頭骨を分離、脳は附着した儘、下廻転を開放し該シアン液に浸漬 3,6時間 29°C に保存後固定液に投入した。

4) 2)の方法による浸漬聴器3時間のものをシアン液に3時間浸漬後固定液に投入した。

以上4種の實驗を行つた聴器は、山川氏法に従い、ツエロイジン包埋、15μ 連続切片を作成、ヘマトキシリン、エオジン重染色を施して検鏡比較検討した。

第2章 実験成績

第1節 対照, 即ち食鹽水中に灌流浸漬したもの

I 蝸牛殻

以下各節いずれも第二廻轉中央部に就て記述する。

i) コルチ器

3時間後, 各細胞は少々膨大し, 柱細胞, 外毛細胞の核はダイテルス細胞核と略々等大で, 内毛細胞核は少々収縮している。聴毛は認められない。墜道腔, ヌエル腔に多数の大小硝子球が見られる。内螺旋溝細胞は一部基底より剥離しているが, 核は直後像と同じ。外螺旋溝細胞は少々膨大し, 螺旋隆起にプラズマが析出している。

6時間後, 墜道腔, ヌエル腔, コルチ器表面に硝子球が更に増加, 外毛細胞は膨大變形しているが核に変化なく, 内毛細胞は壊れて濃縮した核を認める。内柱細胞核, 外螺旋溝細胞核は濃縮する。内螺旋溝細胞は膨大して外側半分が基底より剥離し, 1, 2核の濃縮が認められる。

ii) 血管條

3時間後, 細胞少々膨大し, 表面に無数の硝子球を析出する。6時間後は全層基底より剥離し, 細胞は混然と入亂れる。

iii) 螺旋縁細胞核

3時間後は72%, 6時間後は100%濃縮する。

II 神経節細胞

i) 螺旋神経節細胞

以下各節とも第二廻轉中央部に就て記す。3時間後細胞体少々濁縮小し, 各細胞間に裂隙を生ずる。核は92%濃縮する。6時間後は細胞体圓形に更に縮小し, 核は残らず濃縮する。

ii) 前庭神経節細胞

細胞収縮の状態は螺旋神経節細胞とよく似ている。3時間後, 核は60%濃縮し, 6時間で90%濃縮する。

III 前庭器

i) 膨大部核

3時間後感覚細胞, 支持細胞の排列が亂れ, 6時間後, 核は比較的表面上に集まり, 基底組織とは殆んど遊離する。

ii) 平衡斑

3時間後, 支持細胞核は未だ濃縮しないが, 基底とは剥離を始め, 6時間後細胞が入亂れて基底とは完全に剥離する。

第2節 諸種重金属鹽溶液中に灌流, 浸漬したもの

I 蝸牛殻

i) コルチ器

3時間後のものは銅液, 亜鉛液, 水銀液いずれの場合も内螺旋溝細胞はやと膨化するも核は変化なく, 内外柱細胞核も対照直後像に同じである。墜道腔には大小硝子球がある。内外毛細胞の形, 核は変化なく, 聴毛も認められる。外螺旋溝細胞は排列正しく, 核の濃縮なし。6時間後のものは内螺旋溝細胞が一部剥離し, 銅液では柱細胞核の濃縮は見られないが, 亜鉛液では内外柱細胞核, 水銀液では内柱細胞核が濃縮する。銅, 水銀液では内外毛細胞核は濃縮せず, 亜鉛液では内毛細胞核のみ濃縮しているが, いずれの場合も支持細胞からは遊離してゐる。外螺旋溝細胞は核全部濃縮し, 表面に少数の硝子球が見られる。

ii) 血管條

3時間後, いずれの場合も極めて僅かな硝子球を析出するのみで, 構造鮮明, 基底組織とも密着している。6時間後も銅液のものは硝子球析出なし。亜鉛液, 水銀液では硝子球を析出, 各細胞結合は弛緩し, 銅液では一部, 亜鉛液, 水銀液では殆んど全層が基底組織より剥離する。

iii) 螺旋縁細胞核

濃縮した核の数を百分比で表示する。

	対照	銅液	亜鉛液	水銀液
3時間後	72	65	43	70
6時間後	100	74	92	78

II 神経節細胞

i) 螺旋神経節細胞

3時間後, 各細胞は少々縮小して細胞間隙が認められる。銅液, 水銀液では6時間後も尙対照直後像と同じ核が散見される。水銀液は著明に濃縮が少い。濃縮核数を百分比で表示すると次の如くなる。

	対照	銅液	亜鉛液	水銀液
3時間後	92	69	82	6
6時間後	100	85	100	12

ii) 前庭神経節細胞

濃縮した核数を百分比で表示する.

	対照	銅液	亜鉛液	水銀液
3時間後	60	32	30	16
6時間後	90	62	49	18

Ⅲ 前庭器

i) 膨大部稜

3時間後, 感覚, 支持各細胞の排列少々乱れるが, 水銀液では感覚細胞核の半数は濃縮していない. 6時間後, 感覚細胞核は全部濃縮し結合が緩む.

ii) 平衡斑

6時間後排列乱れ, 殆んど全層が基底組織より剥離する.

小 括

聴器各部位により死後変化に遅速の差はあるが, 対照に比して変化はすべて明らかに遅延している. 重金属イオンは聴器死後変化を遅延せしめたが, 重金属イオンにより阻害される蛋白分解酵素はカタプシン以外に無いから, 死後遅延はカタプシン活性が阻害された爲である.

尚6時間後は3時間後より変化が多くなっている事は, 聴器蛋白が重金属イオンにより固定されず, 活性を抑制されたカタプシンにより分解を続けている事を意味している.

第3節 シアン液で灌流浸漬したもの

I 蝸牛殻

i) コルチ器

3時間後, 内外柱細胞核, 内毛細胞核は既に濃縮している. 外毛細胞は膨大し圓形を呈するが, 核は直後像と同じである. 外螺旋溝細胞核は既に濃縮しているが, 内螺旋溝細胞は少々膨大し, 核は直後像に同じ. 6時間後, 外毛細胞核も濃縮す. 内螺旋溝細胞核は一部濃縮している.

ii) 血管條

3時間後, 全層基底より剥離し, 各細胞は結合が

緩み, 表面に雲状のプラスマが見られる.

iii) 螺旋縁細胞核

3時間後既に100%濃縮する.

Ⅱ 神経節細胞

i) 螺旋神経節細胞

3時間後既に核は全數濃縮し, 細胞も縮小し空胞を形成するものも見られる.

ii) 前庭神経節細胞

細胞は縮小して特に濃染するものを混在する. 6時間後は全數濃染し, 核の濃縮数は3時間後は90%, 6時間後は95%である.

Ⅲ 前庭器

i) 膨大部稜

3時間後排列乱れ 核は濃縮し, 6時間後は基底組織と甚しく遊離する.

ii) 平衡斑

3時間で排列乱れ, 核は濃縮し, 6時間後濃縮した核はエオジンに良染し, 基底より全く遊離する.

小 括

対照に比しいずれの部分も変化が多く, シアンはカタプシンを賦活して聴器組織の分解が強く進んだ事が解る.

第4節 重金属鹽液で灌流3時間浸漬後, シアン液に3時間浸漬したもの

I 蝸牛殻

i) コルチ器

内螺旋溝細胞は外側約半数が濃縮し, 内柱細胞, 内毛細胞は濃縮, 墜道腔, ヌエル腔には大小硝子球が充され, 外毛細胞は膨大變形し互に離断しているが, 核に著變なく外螺旋溝細胞は核が全數濃縮している.

ii) 血管條

細胞膨大, 核は濃縮し, 全層基底より剥離, 表面に硝子球, プラスマ球が見られる.

iii) 螺旋縁細胞核

いずれの場合も100%濃縮している.

Ⅱ 神経節細胞

i) 螺旋神経節細胞

細胞は溷濁縮小して淋巴間隙が多く, 核はいずれの場合も100%濃縮している.

ii) 前庭神経節細胞

細胞は渾濁縮小して輪廓不正となるが、核は対照直後像に等しく著變ないものもある。核の濃縮數を表示すれば下記の如くである。

銅液後 シアン液	亜鉛液後 シアン液	水銀液後 シアン液
69	51	20

Ⅲ 前庭器

i) 膨大部核

各々いづれの場合も基底より全く剝離し、構造は亂れる。

ii) 平衡斑

細胞は濃縮し基底組織より殆んど剝離する。

小 括

重金属鹽液に3時間浸漬後、シアン液に3時間浸漬した聴器死後變化は、重金属鹽液3時間浸漬のものより進んでいるばかりでなく、6時間浸漬のものよりも進んでいる。即ちカタプシンは結合していた重金属イオンをシアンにより取り除かれ、再び活性を賦與された爲、自家融解が促進したのであつて、カタプシンは重金属イオンにより不可逆になつたのではなく、阻害を除けば再び可逆的に活性を取り戻した事を示している。

第3章 考 察

聴器死後變化に關する實驗的研究は Nager, Yoshii に始まるのであるが、此處にそれらの研究を内容により5種に分類して概要を述べて見よう。

第1は正常聴器の死後變化の研究である。Nager, Yoshii, Wittmaack, Laurowitch, 中村等の研究がそれで、殊に中村は死後變化と炎症性變化との區別に就いて詳細に觀察した。生前聴力に異常のない人体聴器死後に就ては Brühl, 細谷の研究がある。之等の研究は生前の聴器病理判定に大きく貢獻した。

第2は死戰變化に關する實驗で、Wittmaack, Laurowitch が Nager, Yoshii の實驗を反駁し、死戰變化と死後變化とを區別しなければならぬと説いた事に始まり、Beck, 久保, 鰐淵, Werner が詳細に實驗討論した。

第3は生前の全身狀態が聴器死後變化に及ぼす影響に就いての實驗的研究である。即ち山川教授は人体聴器の死後變化は實驗動物聴器のそれよりも遅延する理由を明らかにせんとして、モルフィン、カンファーを夫々海眞に注射し、實驗動物は對照動物に比し、死變速度が僅に遅延する事を認めた。柴は溺死、埋没死、臨死により死後變化の速度に差がある事を實驗證明した。Brühl は既に1912年人体標本檢索の結果、死を來たせられた疾病の性質が聴器の死後變化に影響を與える事を推定していたが、之等上記の實驗により、死直後像は對照と變りなくとも、死變過程に於て全身狀態が影響を及ぼし、死變速度に差異を生じて來る事が明らかになった。

第4は聴器死後變化の主として遅延の原因に關する研究で、Wittmaack, Laurowitch は萎縮性變化の起つた聴器は死後變化が少いか、殆んどない事を、中村は海眞と家兎とを比較して動物の大なる程死變は遅れる事を發表した。Brühl は冬に死亡した者の人体聴器標本は、夏に死亡した者のそれよりも良い事から、屍保存の温度の影響を考えなければならぬと述べていたが、松井, Werner は聴器死後變化は温度によつて非常な影響を受ける事を實驗的に證明し、温度が上昇する程、死變は促進する事、死後變化は生化學的反應であつて規則的に經過し、量的に把握可能である事を報じた。

第5は病的聴器の死後變化研究であつて、病的聴器は正常聴器と違つた死後變化を示すかも知れないから、正常聴器の死後變化のみを研究しても生前の病理判定に誤りを生ずる恐れがあり、個々の病的聴器の死後變化を知らねばならない事を山川教授が指摘した。之れは從來看過されていたが、生前の聴器病理判定上、重要な課題であつて、山川教授とその門下生により中耳に藥物を注入した聴器、聽神經毒に侵された聴器、物理的刺戟を受けた聴器の死後變化が究明された。尚、生前の聴器病理判定の爲には、死後變化、人工變化の様相を研究すると共に、他方死變を防ぐ方法があれば一層よく判明するであらうとの考えから、山川教授はその研究も企てられ、飯田は死直後微量の固定液を中耳乃至内耳に注入して置く事に依つて此の目的を達成し、又、藤原は松井, Werner の研究を敷衍して8°C迄に屍を

保存すれば6~12時間迄は検索に堪える事を見出している。

以上、聴器死後変化研究史を概観したが、すべて形態學的研究であり、且つ死後変化を來たせる自家融解の生化學的過程に就いては極めて粗雑な理解に止まつている。Werner はその著書 „Das Labyrinth“ に自家融解の生化學的過程を可成り詳細に説明し、自家融解は組織中の酵素による事に言及しているが、その酵素の活性如何が死變に影響を與えるか否かに就いては全然述べていない。そこで余はやはり形態學的研究であるが、酵素活性が死後変化に及ぼす影響を知り、自家融解過程の理解に一步でも近づくことと試みたのである。

死後組織は、組織中の酵素により自家融解して行く事が、1890年 Salkowskii によつて知られ、1928年 Willstätter & Bamann により此の酵素はカタプシンと命名された。カタプシン活性は重金属イオン及び H_2O_2 、キニン類、 NO_3^- 、 JO_3^- 等の酸化物質により抑制され、 H_2S 、 KCN 、チスチン、還元グルタチオン等の還元物質で賦活され、且つ重金属に對し親和力を有する物質は重金属の抑制作用を可逆的に除き得る事が判明している。至適 pH は蛋白の等電點に近く、凡そ 4.0~7.0 である。自家融解は此のカタプシンの活性如何によつて、抑制され又は促進されるのであつて、聴器死後変化も亦カタプシン活性の阻害、賦活により遅延或いは促進する事は極めて自然に想像せられる處であり、余の實驗はそれを明白に證明し得たと考える。

此のカタプシン活性が聴器死後変化に大きい影響を及ぼす事實は、從來全然考慮に入れられなかつた事であつて、Werner が „Das Labyrinth“ 中に聴器死後変化に影響を及ぼす因子として温度や (H) を擧げているが、それ等もカタプシン活性との關連に於いて理解されなければならない。Wittmaack, Laurowitch が「聴器の感覚上皮層が萎縮性變化を起している時は、死後變化は殆んどない」と報じたが、それは惟うに聴器細胞が萎縮性變化を起しているのであるから、細胞蛋白の性状は變化しているであろうし、その事は蛋白合成の障礙、カタプシン活性の變化が想像され、蛋白分解が阻止された爲に「死後變化は殆んどない」のであらう。又、螺旋神

經節細胞の死後變化は前庭神經節細胞のそれよりも促進するのは、固定液侵入が遅いからであらうとされていたが、「蝸牛殼蛋白は前庭蛋白より温度に對し變化を蒙り易い」(後藤) 事から、蝸牛殼と前庭とは蛋白の性状が異なり、従つてカタプシン活動も相違する事が、螺旋神經節細胞の死後促進の一大因子ではなからうか。固定液侵入の遅速は殆んど問題とすべきでない事は、コルチ器という小さな器官に於て毛細胞は死後最も速に變化するが、ヘンゼン、クラウヂウス細胞は變化を受け難い事からも想像される處であつて、蛋白の性状とカタプシン活性の差異を此の場合でも先づ問題としなければならぬと思う。

第4章 概 要

余は重金属イオンがカタプシン活性を阻害し、シアンがカタプシン活性を賦活する事實を利用して、カタプシン活性の聴器死後変化に及ぼす影響を知らうとした。即ち体重約 300g の海狗を用い、0.9% 食鹽水で生体灌流、斷頭浸漬した聴器を對照とするに、0.001M 硫酸銅、硫酸亞鉛、鹽化第二水銀の各食鹽水溶液で灌流浸漬した聴器は對照に比し形態學的變化少く、0.002M シアンカリの食鹽水溶液で灌流浸漬した聴器は形態學的變化が多い事を認めた。即ちカタプシン活性が抑制されれば、聴器死後變化は遅延し、カタプシン活性が賦活されれば聴器死後變化は促進する事を明らかにし、今迄カタプシンの活性に就いては全然考慮を拂われていないが、その意義の重要な所以を説明した。

文 献 (ABC 順)

- 1) Brühl: Passow's Beitr. 5: 438, 1912.
- 2) 後藤光治: 耳鼻臨床, 25(3): 355, 昭6.
- 3) 神前武和: 「酵素学」至文堂, 昭27.
- 4) 久保護躬: 福岡医誌, 15(7): 901, 1922.
- 5) 松井太郎: 日耳鼻, 24(5, 6): 725, 大7, 日耳鼻, 25(6): 549, 大8.
- 6) マックス・ゲールケ: 日耳鼻, 19: 647, 大2.
- 7) Nager u. Yoshii: Z. f. O. 60: 93, 1910.
- 8) 中村登: 日耳鼻, 21(5, 6): 591, 大4.
- 9) Salkowski, E.: Zeits. f. Klin. Med. 17 suppl: 77, 1890.
- 10) 柴英雄: 日耳鼻, 35(6): 629, 昭4.
- 11) Sumner, J. B.:

„The Enzymes“ 1(2): 857, Academ. Press
ING. 1951. 12) 鰐淵源: 日耳鼻, 28: 154, 大
11, 日耳鼻, 29: 51, 大 12. 13) *Werner, Cl.
F.*: Zeits. f. HNO 35: 564, 1934, „Das Laby-
rinth“ Georg Thieme, Leipzig, 1940. 14)
Willstätter, R. & Bamann, E.: Z. physiol.
Chem. 180: 127, 1928. 15) *Wittmaack u.
Laurowitzsch*: Zeits. f. O. 65: 157, 1912. 16)
Yamakawa, K.: Arch. Ohr. usw. HK. 119:
215, 1928. 17) 山川強四郎: 日本耳鼻咽喉科
学全書, 2(3): 422, 克誠堂書店, 昭 10. 18) 万

城目, 広戸, 富永, 飯田共著: 日耳鼻, 53: 12,
昭 25. 19) 藤原, 小竹, 広戸, 頭司共著: 日
耳鼻, 54: 96, 昭 26.

稿を終るに臨み, 終始御懇篤な御指導,
御鞭撻を賜わつた恩師山川教授に, 又種々
御教示下さつた本学生化学教授内田助教授
に深謝致します.

(本研究は文部省科学研究費による.)

(原稿到着 = 昭和 29. 4. 16 日)

S. MIURA, M.D.: OBSERVATIONS ON THE RELATION OF CHRONIC
PARANASAL SINUSITIS AND MAXILLARY SINUSITIS OF DENTAL
ORIGIN, AS STADIED IN DENTAL X-RAY PHOTOGRAPHS.

上顎洞底「レ」線像より見た慢性副鼻洞炎と 齒性上顎洞炎との關係に就ての考察 (其 1)

東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任 堀口申作教授)

三 浦 眞 一
ミウラ シンイチ

目 次

I 緒 言	2) 慢性副鼻洞炎症例
II 観察材料	3) 齒性上顎洞炎症例
III 実施並に観察方法	2. 歯牙及び歯周組織病変と上顎洞炎との
關係
IV 観察成績	3. 洞底部レ線像の形態
1. 症例別観察成績概括	
1) 正 常 例	

I. 緒 言

臨床上急性齒性上顎洞炎の存在を否定する人は現今では殆どなく, これに關する報告も既に枚舉に達がないが, 其慢性化の問題, 特に慢性副鼻洞炎との關係に就ては, 總括的な研究は殆ど發表されてない状態であり, 僅かに堀口教授がこれに關して臨床的觀察を試み一般の注意を喚起された程度である. 事實急性齒性上顎洞炎が治癒されずに放置されれば慢性化することも理論的には考えられる事であり, 又所謂鼻性副鼻洞炎が既に存在していて, これに齒

性の因子が加わることも考えられようし, こう云つた場合診斷に際して鼻性か齒性かの區別は非常に困難を伴うわけでもある. しかしながら, 齟つて吾々が臨床上漠然と慢性副鼻洞炎として取扱ひ, 歯牙及び歯周組織の方には全く考慮を拂わなかつた所謂鼻性とされてた副鼻洞炎の中にも實は歯牙疾患とかなり密接な關係にあるものが相當にあると想像することは無理なことではなく, 又この事によつて今迄割合に不明であつた慢性副鼻洞炎の成立に對して少くとも部分的にはその明確な成立機轉を追求し得