I. FUKASAWA, M.D.: STUDY ON SEVERAL SERUM ELECTROLYTES
IN PROGRESSIVE PERCEPTION DEAFNESS所謂原因不明の進行性感音難聴と
2, 3 血清電解質の問題福島県立若松病院耳鼻科 (院長 小島元吉博士)
新潟大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任 森本正紀教授)深 沢 郁 夫
フカ サワ イク オ

目 次

緒 言

I 観 察 方 法

II. 観 察 成 績

1. 対 照 観 察

2. 感音難聴例の計測成績

III. 考 按 と 総 括

IV. 結 論

緒 言

各種疾患において、血清中に含まれる各種の有機及び無機物質の消長は、既に色々の方面から研究され、診断、治療及び予後の判定上有力な資料を提供しているが、耳鼻科疾患と本物質の消長は従来余り研究の対象となっていない。わずかに耳硬化症について 2, 3 の研究があり、1931 年 Fowler の報告もその一つである。

Fowler は耳硬化症は骨の代謝異常なりとの見地から検索を進め、血清中のカルシウム及び磷が低下していることを確め、同様の傾向が感音難聴患者においても指摘されるであろうと示唆した。感音難聴は各種の因子で惹起され、骨性或は膜性迷路の器質的变化も無視できないものがあり、骨代謝とカルシウム及び磷との関係、中枢神経と磷との関係を考慮して、私は確たる原誘因をつかみ得ない所謂原因不明の漸進性感音難聴患者の血清カルシウムと無機及び総磷値の測定を行い、併せてカルシウムと逆平行関係にありと云われるマグネシウム値を追求した。その結果一定の成績を取めたのでここに報告する。

I. 観 察 方 法

食餌の影響をさけるため、早朝空腹時に採血し、

カルシウム値の測定は Phosphate 法¹³⁾により、無機及び総磷はアミノ、ナフトール、スルホン酸法¹³⁾、マグネシウム値の測定は Titan Yellow 法¹³⁾を用い、光電比色法によつて測定した。

II. 観 察 成 績

1. 対 照 観 察 (第 1 表)

難聴患者の観察を始めるに先き立ち、先ず本院勤務の健康人男女各 10 名計 20 名につき、血清カルシウム、無機磷、総磷及びマグネシウム値を測定し、以て難聴者の測定値の比較規準を求めた。

第 1 表 健康人 (対照観察)

(男) (女) 単位 mg/dl

症例	Ca	無機磷	総磷	Mg	症例	Ca	無機磷	総磷	Mg
1	9.9	3.2	15.0	2.5	11	9.6	3.4	17.0	2.65
2	9.6	3.8	16.0	2.5	12	12.6	3.7	18.0	2.5
3	10.5	3.1	19.5	2.6	13	11.2	4.1	12.0	2.38
4	10.8	3.7	13.0	2.6	14	11.9	3.9	13.0	2.05
5	9.6	3.9	21.0	2.2	15	9.0	3.7	13.0	2.05
6	10.2	3.3	16.0	2.6	16	13.0	4.5	21.0	2.65
7	12.2	3.6	22.0	2.55	17	9.3	4.5	18.0	2.7
8	11.5	3.8	14.0	2.58	18	13.0	2.8	16.0	2.7
9	9.6	4.7	12.0	2.38	19	13.8	3.7	18.0	2.65
10	9.6	4.1	13.0	2.38	20	12.6	3.7	12.0	2.7
平均	10.35	3.72	15.15	2.48	平均	11.6	3.80	15.7	2.51
男女合テ平均						11.0	3.76	15.4	2.49

その結果は従来の諸報告と大体一致する成績を取めた。

2. 感音難聴例の計測成績 (第2表)

分布の問題: こゝで取扱う数値は必ずしも正規分布をなすとは限らないが、特別な変換を行わず、すべて近似的に正規分布とみなして計算を行つた。その理由は、変換の適用範囲は限られ、極めて不十分なものであり、一方分布がある程度正規型より外れていても平均値を問題とする場合は、正規型の検定を用いても實際上支障ない事が既に検討済みである。

なお分散度の検定に、私は5%危険率を用いた。これは分散度に有意差がある場合の方が平均値の検

定が辛くなり、最終結論としては誤差を少なくする所以であると考えたからである。

公式:

分散が等しい場合

$$F_s = \frac{(\bar{x} - \bar{y})^2 N_1 \cdot N_2}{W^2 (N_1 + N_2)},$$

と $F'_{N_1+N_2-2}$ (0.01~0.05) との比較

分散が等しくない場合

$$t = \frac{u_1^2 t_1 / N_1 + u_2^2 t_2 / N_2}{u_1^2 / N_1 + u_2^2 / N_2}$$

但し $t_1^2 = F'_{N_1-1}$ (0.05)

$t_2^2 = F'_{N_2-1}$ (0.05)

$$t_s = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{u^2 / N_1 + u^2 / N_2}} \quad t \text{ と } t_s \text{ の比較}$$

検討対象としては、本院外来を訪れた難聴患者のうち、オーディオメーター検査により、気導、骨導の閾値が共に上昇し、確実に伝音系障害が否定され、且つストマイ中毒、聴器外傷、特発性難聴等の如く原誘因の明確なものを除外した所謂原因不明の漸進性難聴を撰んで観察対象とした。又多少とも老人性難聴を思わせる例も除外して、血清中の2,3電解質を測定した。成績を一括して表示すると第2表の如くである。

a. カルシウム値について

対照例の平均が 11.0mg/dl なるに対して、難聴例は 9.89mg/dl と低値を示し、 $F_s(m) = 9.05 < F'_{61}$ (0.01) = 7.17. 即ち危険率1%で有意の減少と見做される。

b. 無機燐値について

対照例の平均が 3.76mg/dl なるに対して、難聴例は 3.28mg/dl と多少低下した値を示し、 $t_s(m) = 1.89 > 1.83 = t$ となり、推計学的には辛じて有意の減少を認める。

c. 総燐値について

対照例の平均が 15.4mg/dl なるに対して、難聴例は 12.75mg/dl と低下した値を示し、 $F_s(m) = 7.00 > F'_{41}(0.05) = 4.03$ となり推計学的には危険率5%でのみ有意差が認められる。

d. マグネシウム値について

対照例の平均は 2.49mg/dl、難聴例では 2.22mg/dl と幾分低値を示すが $t_s(m) = 0.91 < t = 2.18$ となり推計学的に有意差といえない。

第2表 観察成績

mg/dl

症例	年令	経過	難聴 (db)	性	側	力	無機燐	総燐	マ
1	19	3月		♂	両	8.4		15.0	
2	30	7年		♂	両	8.0	4.5		
3	19	3年		♂	両	11.2		12.0	
4	15	5年		♂	両	10.9		11.2	
5	29	2年		♀	左	11.5		6.0	
6	69	30年		♀	両	8.0		9.4	
7	28	1年		♂	左	11.9		12.0	
8	31	5年		♂	両	9.1		9.0	
9	35	15年		♂	両	10.5		12.0	
10	33	2年	80	♂	両	10.5	2.7		
11	27	1年		♀	両	9.1	1.7	4.5	
12	20	10年		♀	両	12.1	3.2	13.0	
13	22	15年		♀	両	9.8	3.0	12.0	
14	16	6年	50	♀	両	8.8	4.8	16.0	
15	42	12年	65	♀	両	8.1	2.8	15.0	
16	34	2年	75	♂	右	12.3	1.4	10.0	
17	42	10年	40	♀	両	11.2	5.5	13.0	
18	23	3年	70	♂	右	9.5	3.0	12.0	
19	39	10年	85	♂	両	11.4	4.4	18.0	
20	47	40年	70	♀	両	9.0	3.5	17.0	2.1
21	34	5年	85	♂	両	9.0	2.0	14.0	2.4
22	40	30年	40	♀	右	11.2	5.3	17.3	2.1
23	37	12年	45	♂	右	9.7	4.3	17.5	2.1
24	17	12年	85	♂	両	9.6	3.3	16.4	2.5
25	31	10年	80	♂	両	9.2	1.9	10.0	12.5
26	26	10年	55	♂	両	9.0	3.6	9.3	2.8
27	35	15年	75	♂	両	9.9	3.4	9.0	2.5
28	18	5年	80	♀	両	9.7	4.2	17.0	2.25
29	38	1年	75	♂	左	11.0	2.0	10.0	2.5
30	47	15年	80	♂	左	8.2	4.0	10.0	
31	30	10年	85	♂	両	10.6	3.1	10.5	2.3
32	40	30年	75	♂	両	8.8	3.5	14.5	3.4
33	33	20年	75	♂	右	8.8	4.0	22.5	2.7
平均						9.89	3.28	12.75	2.22
対照平均						11.0	3.76	15.4	2.49

e. 小 括

難聴例の成績を小括すると、血清カルシウム、無機磷、総磷値には推計学的有意差があり、血清マグネシウム値には有意差がなかった。これら電解質値の変動について、比較的重要と思われる要因について以下検討してみる。

経過年数との関係(第3表、第1図)：血清「Ca」値は、経過年数の長いものゝ方が低下が著しい傾向があり、血清磷値は逆に経過年数の長いものゝ方が低下が軽度である。このことは血清「Ca」値の低下という事が、難聴発現の要因となり、更に一過性の血清磷値の低下が加わると感音難聴を惹起し得る礎地をつくるのではないかとこの考えを抱かせる。血清

「マ」値にはかゝる関係を認め難い。

難聴度との関係(第4表)：難聴度と血清「Ca」値、磷値「マ」値との間には、平行関係は存在しない。

年令との関係(第5表)：難聴患者の年令と血清「Ca」値、磷値及び「マ」値との間には認むべき関係はない。

両側、片側罹患との関係(第6表、第2図)：血清「Ca」値、磷値は、片側罹患のものより両側罹患のものゝ方が低下が著しい。このことは感音難聴が全身代謝の一環として考えられる可能性を示唆しているとも受取れる。血清「マ」値では、逆に両側罹患の場合の方が片側罹患の場合より低下度が僅かに

第3表 経過別分類

(平均) mg/dl

経過	「Ca」	無機磷	総磷	「マ」
1年以内	10.11	2.83	10.58	2.5
2~3年	10.64	2.82	12.75	2.25
4~10年	10.02	3.31	12.6	2.38
11年以上	9.46	3.52	13.66	2.40
対 照	11.0	3.76	15.4	2.49

第4表 難聴度による分類

(平均) mg/dl

難聴度	「Ca」	無機磷	総磷	「マ」
30~60db	10.68	4.02	13.42	2.33
65~80 "	9.33	3.78	13.73	2.57
85db以上	10.15	3.2	14.72	2.4
対 照	11.0	3.76	15.4	2.49

第5表 年令別分類

(平均) mg/dl

年 令	「Ca」	無機磷	総磷	「マ」
20歳以下	10.1	3.87	14.35	2.37
21~30歳	9.82	2.65	9.47	2.61
31~40歳	10.19	3.17	14.07	2.38
41歳以上	8.93	3.95	12.23	2.1
対 照	11.0	3.76	15.4	2.49

第1図 経 過 別

第2図 両 片 側 別

第6表 両・片側別分類

(平均) mg/dl

側	Ca	無機 燐	総燐	γ-GT
両側	9.65	3.21	12.59	2.40
片側	10.57	3.50	13.16	2.37
対照	11.0	3.76	15.4	2.49

第7表 性別分類

(平均) mg/dl

性	Ca	無機 燐	総燐	γ-GT
男	9.90	3.01	12.77	2.45
女	9.83	3.70	12.68	2.18
対照	11.0	3.76	15.4	2.49

少い。これは「Ca」と「γ-GT」とは逆相関にあるという一般的傾向の現われであろう。

性別との関係(第7表): 難聴患者男女別と、電解質値間には認められる関係はない。

以上5要因について概括的検討を試みたがこれらの点は要因分析を行って吟味を要する問題であり、症例数も僅少な今回の観察では観察成績の総括に止める。

III. 考按と総括

原因不明の進行性感音難聴と血清電解質値の関連を云々することには幾多の困難が伴なう。第1の難点は、進行性感音難聴において発症時期をつかまえる事は至難で、ある不明の因子が作用して感音難聴を惹起せしめたとしても、医家を訪れるときは、病理的発病後かなり経過したのちのことである。従つて多くの場合初診時既に因子は固定化しているか、場合によつては因子そのものは解除されて非可逆性の難聴のみが胎っている場合もあろう。第2の難点は、血清中の電解質濃度そのものが生理的平衡状態において、既に大きな幅をもち、たとえ多少の変動があつたとしても、之を以て直ちに病的値とは見做し難い事である。Fowler¹⁾は先に耳硬化症患者の血清カルシウム並に無機燐値を測定し、耳硬化症ではCa値及び無機燐の値が減少するという。私は所謂原因不明の進行性難聴患者について血清のCa、無機燐、総燐並にMg値を定量してCa、無機燐、及び総燐値においては推計学的に有意の減少を認めた。私の観察によると、無機燐と総燐は同趣の減少状態を示したので、以下血清燐として両者を併せて論ずることとする。

一般に感音難聴といえば、内耳性、神経性あるいは中枢性のもの等が一括包含されている訳であるが、上記観察例には、脳失思による中枢性難聴は含

まれていないし、又老人性難聴も嚴重に除外した。老人性難聴ではCa、燐ともに上昇すると云われているからである。Fowlerは血清Ca、燐値の減少する所見から出発して、耳硬化症を全身代謝の一環として考察しようとした。従来耳硬化症の成因として挙げられる解説はまことに区々で、以下主なものを整理してみると、

1. 病理組織学的研究の上にたつて、胎生期軟骨の変化であるといふあるいは内耳囊静脈の鬱血であるとも云う。

2. 内分泌障害を重視する見解として、旁甲状腺障害、松下腺機能低下症、あるいは一般内分泌機能の低下した場合に本症がおこり易いと。

3. 新陳代謝障害を硬化症の原因と見做す見解又は別に遺伝関係を重視する向もある。

2, 3解説を付記すると、胎生期に内耳の軟骨囊に海綿様変化が起るといふ見解が今日も命脈を保っている。又Wittmaackの考は特異で、内耳囊に静脈鬱血が起ると、骨は石灰塩類の欠如を来し、組織液の浸漬をうけ膨脹し、嗜眠状態にあつた骨細胞が活動を始めて、化骨機転を惹起するというのである。これには、O. Mayer等の強い反対もあるが、Wittmaackの見解は私の検討した「血清Ca、燐値の減少と感音難聴」の問題にも一脈通ずるものがあり、血清Ca値が低下すると内耳骨質に変化が起りうる事を示唆している。併し若干の骨質の変化があつても、それが直ちに難聴を惹起するとは云いがたく、又内耳骨の代謝異常と感音難聴の関連は、今の所全く憶測の域を脱しない。一方何等かの器質的变化により感音難聴が起り、その結果として血清Ca、燐値の減少が招来される可能性は、代謝系が健全である限り起り得ない事であろう。又、たとえ一過性にCa値の減少が起つたとしても、動的代謝の平衡が大きく破綻しない限り、同じ減少値に長く止まることはあり得ない筈である。従つて血清Ca及び燐値と感音難聴の問題を考えるに当つては、クレチン氏病の場合に高度の難聴が併発する如く全身代謝の一環として考えるを要し、こゝで問題となるのは、先ず内耳液性状の変化であろう。そこで感音難聴と血清Ca、燐との関係を云々するに先き立つて、内

耳液につき従来の報告を回顧してみよう。

内耳液と難聴の問題については、近年髄液との関係においてかなりの業績を見るに至った。一般に外淋巴液は髄液から、外淋巴液は血管帯から由来すると考えられているが、この結論を導くに至った実験方法そのものに疑問があり、外淋巴液のみにしても、髄液のみに由来するか、外淋巴液のみに由来するか、内耳血液に由来するか、あるいはこれ等の 2 者又は 3 者に由来するか明かに決定されていない¹¹⁾。か様に内耳液の由来についてさへ説明を欠き、従つて内耳液の病態については尙不明の点が多い。

加治⁷⁾は、髄液の方が内耳液よりも細胞成分に富む事実からして、髄液と内耳液との間には全く自由な交流はないという。しかし髄液と内耳液との交通路に変化があれば、即ち蝸牛殻導水管の網眼の破壊された場合、あるいは組織的变化がなくとも、網眼の機能が亢進している場合には、髄液の変化は直ちに内耳液に波及するという。か様に髄液と内耳液の間には自由な交通がなくても、特殊条件下では相互交通が活潑となり、髄液の変化が内耳液に及ぶこととなる。一方髄液は正常であつても、内耳液自身に変化のある場合もありうる。後藤(修)¹¹⁾はこの点に関連して、病的状態において、内耳液の性状は髄液のそれに近づき易く、換言すれば病的状態では内耳液は蝸牛殻導水管を介して髄液の影響を受け易い。

又一方音響刺戟、B.C.G. 注射、撒曹注射等で処置した病的聴器動物では、髄液も内耳液もともに正常と異なるが、変化の程度は内耳液がより強い。従つて内耳液の性常に変化がある場合、その変化が全て髄液に由来するとの見解では、この場合の説明がつかず、病的聴器においては髄液由来とは別個に、血管帯又はコルチ氏器等の病変によつて招来される内耳液自体の性状の変化も当然存在するという。

内耳液性状のいかなる変化により、感音難聴が招来されるかという点に関連して、横井、中島の報告がある。横井¹⁰⁾は血液にアチドーゼス性変化を起させた動物では、内耳液もアチドーゼスに陥り、内淋巴嚢に炎症像が著明であつたといふ、又中島⁹⁾は髄液にパンピング等の操作を加えると、操作自体が刺戟となつて、蝸牛殻導水管を介して内耳液に作用し、刺戟が反覆されると遂には内耳組織に炎症々状

を惹起し、内耳組織の働きが旺盛となる。結局 CO_2 の産出量が増し、内耳組織の性状は酸性側に傾き、内耳機能の低下を来し難聴の発生を招くであろうという。

一方田辺⁸⁾は、感音難聴の機序に関して、感音難聴の患者が、アレルギー性家系に多いということ、未梢迷路がアレルギー的病変に敏感なためであろう。従つて、アレルギー性疾患に罹患した場合、メニール氏病の如く著明な症状を起さない場合でも、蝸牛殻には軽微なアレルギー性症状が起り得る可能性がある。而もアレルギー性内耳病変の最中には難聴を呈さず、アレルギー性変化が消退すると次第に退行変性が現われ、内耳組織は浮腫性腫張から萎縮、空胞形成に陥り、次第に内耳機能の低下を示す。又軽度の浮腫性腫張の程度では難聴を残すことなく経過することもあるが、この場合他の因子が追加すると次第に内耳組織は荒廃に陥り、原因不明の内耳性難聴を生ずることになるという。

大藤⁹⁾は、感音難聴の機転は、迷路における鬱血性病変による一時的出血、あるいは 2 次的に起る蝸牛神経細胞の機能低下のためであるという。

以上を要約すると次の如くである。

1. 内耳液の性状純御の問題： 内耳液の由来についてはなお明らかではないが、内耳液は髄液から影響をうけ易く、一方髄液の影響をうけないで、内耳液の性状だけが変化する場合もあつて、結局内耳液は、髄液と内耳血管帯と両者から影響をうけ得るというべきであろう。

2. 内耳液 pH と難聴の問題： 内耳液の pH の変化によつて、内耳機能は低下して、次第に感音難聴を惹起する可能性は確かに認められる。

3. アレルギーと難聴の問題： 内耳はアレルギー的に敏感な組織であるので、内耳のアレルギー性病変により、感音難聴は招来されうる。

4. 血管系と難聴の問題： 迷路に鬱血性病変が起り、迷路の一時的出血又は 2 次的影響として、内耳機能が低下して難聴を惹起し得る。私の観察した血清の Ca、及び磷値の低下が、内耳液といかなる関係をもち、又いかにして感音難聴を発生せしめうるであろうか。一般に弱酸並にその塩は、緩衝作用を有することは周知のことで、細胞外液が摂食の影響

を殆んどうけることなく、常に僅かにアルカリ側にあるのは、緩衝作用のためであり、この作用の主役をなすものが、重炭酸と炭酸系で、細胞外液が酸性に傾けば重炭酸がアルカリ性になれば炭酸が夫々作用して、 pH の変動を防止している。Caは細胞外液の中では炭酸Caとして最も多く存在し、この緩衝系のアルカリ予備として、緩衝作用に重要な役割を果している。従つてCa値の低下は緩衝系に多少とも支障をもたらし、細胞外液は酸性側に傾くであろう。又一方Caは組織の透過性を減じ、組織液滲出を防ぐ作用があるので、血清Ca値の低下は、血管の透過性を高め迷路血管においても滲出機転が盛んとなる。かくの如く、血清Ca値が低下すると、緩衝液としての血液の性状に変動を生じ、アルカリ予備によつて血液の酸性側移動は緩和されるが、末梢迷路の如く小さな且つ敏感な組織は、透過性の亢進と相俟つて、遂には酸性側に傾き、内耳機能は低下してゆく。又隣値の減少は、内耳の代謝を低下させ、延いては内耳栄養にも支障を来し、内耳液の酸性側に傾く事を、助長する一役を演ずるのであると推定される。かくして、内耳液 pH が酸性側に傾くと、横井、中島の云う如く、敏感なコルチ氏器内の細胞、あるいは蝸牛殻内神経細胞の機能は低下し、更に血清隣値の低下によつても助長され、遂には退行変性を起し、感音難聴が顕現することになる。

血液のアザドーサス性変化が髄液を介して、内耳液に影響を及ぼすことも一応考えられるが、後藤(修)の云う如く、病的状態においては、内耳液性状の変化の方が髄液のそれよりも大で、且つ髄液に影響されない内耳液性状の変化もあるという見地から、血清Ca及び隣値の低下が直接内耳液 pH の変動を招来する可能性も否定できない。又Ca値の低下により、迷路血管の透過性が亢進し、迷路の出血による内耳機能の低下も起りうる事であるが出血に基因する難聴は、通常突発性に発症するので一応除外してもよからう。

なお私は、Caとは薬理的に相反する性質のあるMgについて、その血清値の定量も併せ行つたが、

感音難聴患者の血清Mg値には有意の変化を別発出来なかつた。

IV. 結 論

私は、原因不明で徐々に進行する感音難聴者33名につき、2,3の血清電解質の定量を行い次の結論を得た。

1. 血清Ca, 無機磷, 及び総磷はいづれも正常値に比して有意の減少を示す
2. 血清Ca値の減少が長く存続し、更に血清隣値が減少すると、感音難聴が惹起され易い礎地が構成されるであろう。
3. 血清Mg値には有意の変化がなかつた。

参考文献

- 1) Fowler, E.P.: Arch. of Otolaryng, 13: 77, 1931. 47: 491, 1948.
- 2) 森本: 新潟医学会誌, 66: 9, 525 (昭27年).
- 3) 永瀬: 新潟医学会誌, 67: 2, 176, 67: 3, 288 (昭28年).
- 4) 森本, 志井田: 新潟医学会誌, 68: 2, 111 (昭29年).
- 5) 柳沢: 新潟医学会誌, 68: 6, 560, 68: 7, 657, 68: 8, 747 (昭29年).
- 6) 大藤: 日耳鼻, 51: 8, 262 (昭23年).
- 7) 加治: 日耳鼻, 56: 9, 701 (昭28年).
- 8) 田辺: 日耳鼻, 56: 10, 791 (昭28年).
- 9) 中島: 日耳鼻, 57: 9, 886 (昭29年).
- 10) 横井: 日耳鼻, 58: 3, 177 (昭30年).
- 11) 後藤(修): 耳喉, 25: 6, 263 (昭28年).
- 12) 鳥居: 日本耳鼻咽喉科全書, I 3, 332 (昭28年).
- 13) 斎藤: 光電比色計による臨床化学検査法, 南山堂, (昭27年).
- 14) 増山: 少数例のまとめ方, 河出書房, (昭28年).

稿を終るに臨み、終始御懇切なる御指導と、この拙文の御校閲とを賜つた森本正紀教授に衷心より感謝申します。

(原稿到着=昭31.9.26日)