INFLUENCE ON THE COCHLEA OF GUINEA PIG BY LONG TERMED EXPOSURE OF BAND NOISE:

OBSERVATIONS BY MEANS OF SURFACE PREPARATION TECHNIQUE

NOBORU YAMADA, M.D.

Department of Otolaryngology, Nihon University, School of Medicine.

(Director: H. Saito, M.D.)

Guinea pigs were exposed to the intermittent band noise centered at 4 kHz and 0.5 kHz at intensity of 100 phon for two years (eight hours daily).

Cochlea was prepared in surface specimen. In order to determine the pattern of hair cell loss, cochleogram of the sensory cell population was constructed using light microscope. The results are as follows;

- (1) The site of lesions was observed at 10-14 mm distant from the basal end of the cochlea with exposure of 4 kHz for three months.
- (2) With 4 kHz exposure for 24 months, collapse of the hair cells occurred at 8.5-14 mm distant from the basal end of the cochlea.
- (3) The existence of maximal damage caused by 0.5 kHz exposure was observed at 12-16.5 mm from the basal end.
- (4) The cochlea exposed to 0.5 kHz showed patchy change in more extended area.
- (5) Hair cell damage caused by exposure to 4 kHz and 0.5 kHz extended towards the base of the cochlea.
- (6) Damage started from the first row of outer hair cells and at later stage it extended to the inner hair cells.
- (7) It was supposed that the intermittent sound was less injurious than the continuous one.

A80—1451—23510

モルモット内耳に対する長期間音響曝露の影響について

——その位相差顕微鏡学的観察——

日本大学医学部耳鼻咽喉科教室（主任：斎藤 英雄教授）

山 田 登

I はじめに

文明の発展とともに、我々はこれまでは想像できなかった程、各種の騒音にさらされている。すでに、Rüedi (1946)²³⁾²⁴⁾他、多くの研究者によって、騒音が内耳に損傷を与えることが明らかにされている。

内耳に損傷を与える因子には、騒音の強さ、周波数、曝露時間、騒音の周波数分布、個人的音響受傷性などが考えられる (Burns)⁴⁾⁵⁾そして、実験的に多種多様な条件とその結果が報告されている。しかし、これまでの

報告の多くは、比較的短時間の強大音響刺激による急性実験の結果であった。強大音刺激の利点は、実験時間を短縮して動物の個体の条件を著しく変えないで実験できることである。欠点としては、実際の騒音による聴器への影響とは、違った条件となることである。聴器障害を生ずる条件として、曝露時間があるが、この時間が連続である場合と、断続している場合とでは異った結果となることも少数報告されている。実際の騒音は連続音ではなく、また純音でもない。そして刺激時間はより長期に

図 1

亘るのである。

そこで、私は、これまでの文献には見られない条件、即ち帯域雑音を断続しながら最長2年間まで聴かせ、モルモット内耳に対する騒音の影響を surface preparation technique を用いて観察し、聊かの知見を得たので、ここに報告する。

II 研究材料および実験方法

A 研究材料

実験動物としては、体重約 300g の若い健康なモルモット 16 匹を用いた。耳鏡検査により鼓膜に異常を認めず、かつ Preyer 反射の反応閾値が正常範囲のものを使用した。

B 実験方法

1) 音響発生装置と刺激法

① 音響発生装置は、図 2 にブロック、ダイヤ、グラムとして示した。トランペット・ユニットは、UNI-PEX DRIVERUNIT P-30。増幅器は、出力 50 ワットのものを用い、電子スイッチは SB-01A リオンk.k. 製を用いた。

図 2

② 音響曝露箱は、80cm×80cm×150cmの空間をもち、天井にスピーカーをとりつけた。実験動物は金網の箱に入れた。即ち、50cm×30cmの箱に5匹を入れて曝露箱の床に置いた。

③ 刺激音源として、中心周波数 4,000Hz および 500Hz の帯域雑音を用いた。その sound spectrogram は図 1 に示す。雑音のレベルは 110 dB(SPL)、刺激時間はくり返し周期 2.5 秒、1 日 8 時間であるが、実際の曝露時間は、1 日 4 時間となり、週 6 日の刺激を原則とした。観察に供した動物とその刺激期間は表 1 に現わした。

表 1 曝露時間と病変

動物番号	Hz	曝露期間	主病変	その傷害範囲
1	4,000	3カ月	Patchy	約10～14mm
2	"	3カ月	Patchy	" 10.5～14mm
3	"	4.5カ月	Within Normal	—
4	"	12カ月	Within Normal	—
5	"	14カ月	Within Normal	—
6	"	18カ月	Collapse	約11～12mm
7	"	18カ月	Collapse	" 10～14mm
8	"	24カ月	Collapse	" 8.5～14mm
9	"	24カ月	Collapse	" 8.8～13.5mm
15	500	7カ月	Patchy	" 12～16.5mm
16	"	7カ月	Patchy	" 13～15mm

表 2 標本作製法

I 前固定操作
1) 深麻酔された動物を開胸
2) 左心室より上行大動脈起始部にカテーテル挿入し、生理食塩水を灌流
3) 3% glutaraldehyde 液にて灌流
II 後固定操作
4) 断頭一側頭骨摘出一蝸牛骨胞を開放
5) 1% OsO ₄ 液中で 90～120 分間固定
6) 70% alcohol 中で microdissection
III 鏡 検
7) surface specimen を取り出し slideglass にのせ glycerin 封入し coverglass をかける
8) 鏡検（観察、記録、計測、写真撮影）

2) surface specimen 作製法

蝸牛の surface specimen の作製法は表 2 に示す順序にしたがって行ったが、さらにこれを、補足すると音響で処理した実験動物を 0.1 ml/100g の nembutal 及び ethyl-ether にて深麻酔して開胸し、心内膜に切開を加え、下行大動脈を緊縛してから右心耳を切り、左心室に切開を加えて、小動物用の生態灌流固定装置により、上行大動脈起始部にカテーテルを挿入し、先ず冷生理食塩水約 100 ml で灌流して血液を洗い流した後、冷 3% glutaraldehyde 液 (0.1 M リン酸緩衝液で pH 7.2～7.4 に調整) 約 100～200 ml で生態灌流 (intravital perfusion) による前固定を行う。次いで動物を断頭して

側頭骨より蝸牛骨胞を取り出し、3% glutaraldehyde 液に短時間浸漬した上、実体顕微鏡下に蝸牛骨壁を、同固定液または、0.1 M リン酸緩衝液中で全回転ほとんど剝離除去し、血管条を含むラセン靱帯を静かに取除き、Reissner 膜と離断してから、1～2% 四酸化オスミウム液に浸漬し後固定を行なう。後固定の時間は、水室で 90～120 分間行なう。その間数回 micropipette を用いて慎重に各回転に固定液を灌流し、蝸牛組織が充分固定液に浸漬されるよう操作した。これは四酸化オスミウム液の組織内浸透性がアルデヒド系固定液に比して、極端に弱いためである。以上の固定操作の後、70% の冷エチルアルコール液中にて、約 10～25 倍程度の倍率の実体顕微鏡下で、残った血管条及び被蓋膜を注意深く除去し、limbus の Reissner 膜付着部より外側部分を弧状に各回転別に分離して、ラセン器を連続的に surface specimen としてとり出し、これをそのつど冷 glycerin にて封入し、位相差顕微鏡下に、ラセン器の各構成分を観察し、写真撮影を行った。

前固定を行なった理由は、蝸牛組織が、もともと音刺激によるきわめて微妙な外リンパの物理的振動を、感受する精巧な終末感覚受容器であり、外部からの物理的刺激ないしは振動に対してきわめて感受性の高い組織であるからで、前固定なしに、断頭や microdissection 等の操作を行うことは、音による微細な形態学的変化を観察する今回の実験に対してはなはだ不都合である。よって、蝸牛組織自体の生態反応をとり除く前固定操作が必要となるのである。

III 実験結果

上述した条件下で刺激を行った動物に対して、曝射終了後 surface preparation technique による検討を行った。

位相差顕微鏡による観察を行い得た 11 匹 22 耳の結果についてのべる。

Guild (1921)¹⁷⁾, Schuknecht (1953)²⁵⁾²⁶⁾ らによって創始された graphic cochlear reconstruction は、標本作製過程において artifacts や手数を要するなどの点で不利であることが指摘されているが、私はモルモット蝸牛に関する菊池³²⁾、中村³³⁾³⁴⁾らの報告に準拠して surface preparation technique によって観察した変化をおおよそではあるが mapping した。

まず、4,000 Hz 刺激動物 (18 耳) の代表的病変の位置、障害の程度とその拡がりを蝸牛図の上に現わしてみると (図 3～8) の如くであった。即ち曝露期間 3 カ月

動物番号 1

図 3

動物番号 7

図 6

動物番号 2

図 4

動物番号 8

図 7

動物番号 6

図 5

動物番号 9

図 8

目のものでは(図3, 4, 動物番号1~2)病変部位は basal and から, 約10~14mm で, その主病変は patchy 様の変化(○印)であって, collapse (×印)は認められなかった。なお藤本³⁵⁾は音刺激直後ないし, 音響刺激後24時間以内の早期の所見では, 傷害細胞は外毛細胞第

1列群に初発し, しかもそれらは一見 intact に見える細胞の間に点状に散在していると報告した。このような所見を Engström (1970)¹³⁾¹⁴⁾らは patchy or wave like form of degeneration として表現しているようである。

動物番号15

図 9

動物番号16

図 10

私もまた、このような patchy 様な変化を初期変化として理解し、図の上では(○印)として表現した。刺激期間18カ月日(図5, 6動物番号6, 7)の結果をみると、動物番号6では、patchy 様の変化(○印)は、下界約7mmから上界約14.5mmまでの間にみられ、その間ほぼ11~12mmの部位にcollapse(×印)が認められた。

また、動物番号7では、collapse が約10~14mm, patchy 様変化はほぼ3~18mmまでであった。刺激期間24カ月のものでは、(図7, 8, 動物番号8, 9)collapse が、約8.5~14mmの部位に、また patchy 型の障害が約1~15mmの部位に観察された。

次に、500Hz 7カ月間刺激動物の例では、(図9, 10, 動物番号15, 16) patchy 型障害の範囲は、4,000Hz の障害部位より広範囲で、ほぼ5~18mmの領域に亘っていた。しかし、collapse は見出すことが出来なかった。なお最大傷害部位と思われる箇所(△印、約12~16.5mm)は、4,000Hz のそれより、頂部に近く位置し

ていた。以上の変化をまとめて表1に示した。

以上、4,000Hz 刺激動物の特徴的所見をまとめてみると

- 1) 解剖学的変化の主体(collapse)は、basal end よりほぼ8.5~14mm、即ち第2回転の始めから第3回転の下部までの部位に認めた。
- 2) 同部分(basal end より10~14mm)の変化は、刺激開始後3ヶ月頃から見出すことができる。(patchy 型障害)
- 3) この変化は、外毛細胞に始まり、障害が強くなると、内毛細胞にも及ぶ。但し、第何列目の外毛細胞から始まるかは、はっきりしなかった。また patchy 様変化は、一定の間隔では見い出せなかった。
- 4) この障害は、刺激期間が長くなるにつれて、基底部に進む傾向が見られた。

次に、500Hz 刺激の特徴的所見は、

- 1) patchy 様変化は、4,000Hz 刺激のそれより広範囲に亘っている。(約5~18mm)
- 2) patchy 様病変が強くとも、collapse には陥らない。(但し7カ月間刺激)
- 3) 最大損傷部位と考えられる箇所は、4,000Hz より頂部に近く存在する。(約12~16.5mm、即ち第2回転上部から第3回転の終りまで)
- 4) 最大損傷部位では、外毛細胞第2列、第3列がより多く損傷を受けている。

次に、代表的な変化を示した動物の組織写真について説明する。まず4,000Hz 刺激群の変化について述べる。(写真1~12)

写真1(動物番号6)は4,000Hz、18ヶ月間刺激動物の蝸牛基底部より6mm付近の組織像である。外毛細胞第1列に数箇の missing cell が認められるが、ほぼ正常と判定した。Pfaltz (1969)²²⁾ のまとめた frequency localization (表3)によればこの部位(6mm)はモルモットにおける4,000Hz 感受部位と考えられている箇所である。

(I: 内毛細胞列, P: コルチトンネル, 1: 外毛細胞第1列, 2: 第2列, 3: 第3列)

写真2は、同部位の拡大写真であり、矢印は、missing cell を示している。

写真3(動物番号7)は4,000Hz、18カ月間刺激動物の6mm付近である。矢印の部位に patchy 様の変化

表 3 FREQUENCY LOCALIZATION IN THE GUINEA PIG COCHLEA

Frequency (kHz)	0.05	0.1	0.125	0.25	0.5	0.8	1	2	3	4	5	6	8	10
Bekesy, v. (1944)	—	—	16	14	12	11	9	—	—	—	—	—	—	—
Stebbins, Davis & Lurie (1935)	18.5	—	18	17	16	—	13	9	—	5.5	—	—	2.5	—
	18.5	—	—	17.6	17	—	14	11	—	6.5	—	—	2.5	—
Culler (1943)	18.5	17.5	—	16	14	12.5	12.0	8.5	7	5	4	3	—	—
	—	18	—	17.2	15.2	14.0	13.5	10.5	8	5	4.2	3.5	—	—
Tasaki, Davis & Legouix (1952, a)	—	—	—	—	16	13.5	11	10	8.5	7	6.2	5.5	4.5	3.5
	—	—	—	—	17	15	14	11	9.3	8	7	6.5	5	4
Tasaki, Davis & Legouix (1952, b)	—	18.5	17.5	15.5	13	11.5	10.5	8.5	7	6	5	4.5	3.5	2.8
	—	18.5	—	17	14.5	12.5	12	9.5	8	6.5	6	5	4	3
Extreme values	18.5	17.5	17.5	15.5	13.0	11.5	10.5	8.5	7.0	5.0	4.0	3.0	2.5	2.8
	—	18.0	18.0	17.6	17.0	15.0	14.0	11.0	9.3	8.0	7.0	6.5	5.0	4.0

“GREENWOOD'S Function” ;

$F = 253(10^{0.105 \times 1})$;

F = frequency in Hz

X = position of maximum expressed as distance in millimeter from the helicotrema.

を認めた。なお, collapse は認めない。

写真4 (動物番号8) は 4,000Hz, 24 カ月曝射動物の 6mm 付近の拡大写真であり, 矢印は patchy 様変化を示す。

写真5 (同上) は 8.5mm 付近であり, patchy 様変化と collapse との移行部位を示した。矢印から右方は外毛細胞を認めない。なお, 8.5 mm 部位は 4,000 kHz の音響感受部位とは考えられない。

写真6 (動物番号9) は 4,000Hz, 24 カ月刺激動物の 8.8mm 付近であるが, 写真左方にすすむにつれ, 障害の程度は高度 (collapse) になっていく。

写真7 (同上) は同部位の拡大。矢印は第1列にわずかに残存する外毛細胞を示す。

写真8 (動物番号8) は 12mm 付近であり, 外毛細胞は完全に消失している。(collapse)

次に, 500Hz 刺激について述べる。

写真9 (動物番号15) は 500Hz, 7 カ月刺激動物の 6 mm 付近の変化である。矢印は patchy 様変化を示す。なお, 6 mm 付近は, 0.5 kHz 音響感受部位ではな

い。

写真10 (動物番号16) は 500Hz, 7 カ月刺激動物の 15mm 付近 (音響感受部位) であり, 外毛細胞は高度の変化を示している。

写真11 (動物番号16) は 500Hz, 7 カ月刺激例, 13mm 付近の変化を示し, 矢印は外毛細胞の欠損を示す。内毛細胞に2箇の missing cell を認める。

写真12 (動物番号15) は同上条件, 部位であるが, 内毛細胞の一箇の欠損と膨化 (矢印) を示す。

IV 考 按

長期間の断続音刺激を用いて, これがモルモット内耳に如何なる影響を与えるかを観察した。音刺激は 4,000 Hz と 500Hz の帯域雑音 110 dB で, くり返し, 周期 2.5 秒の断続音を 1 日 8 時間与えた。1 日の音刺激回数は, 150 回である。

Corti により, 内耳ラセン器が発見されて以来, この形態に関して, 光学顕微鏡学的にも, 電子顕微鏡学的にも多くの業績がある。近年, Engström¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, Bredberg²⁾³⁾ らは, surface preparation technique を応用し

て、新しい知見を数多く明らかにした。私も surface specimen を位相差顕微鏡的に観察し蝸牛感覚上皮全体の傷害パターンをひと目で観察し得ることや、感覚細胞の観察に見落しがないこと、ほぼ生理的な状態で立体的な“panoramic view”を得ることが出来るのを知った。

私は、Guild(1921)¹⁷⁾に創始され、Schuknecht(1953)²⁵⁾により modify された graphic cochlear reconstruction 法を踏襲し、surface specimen による観察結果を、その上に示した。更に、モルモット蝸牛図に関する詳細な中村³²⁾³³⁾³⁴⁾らの報告に準拠した(表4)。

表 4 各回転における基底膜の長さ(mm)

第 1 回 転	8.9	8.4～9.5
第 2 回 転	4.9	4.4～5.4
第 3 回 転	3.9	3.5～4.4
第 4 回 転	2.6	2.2～2.9
計	20.3 (平均値)	19.1～21.1

コルチ器における騒音の影響に関して、曝露音響の周波数スペクトルが、その最高損傷部位を、また音圧が損傷の範囲と程度を決定するとされている。これらのパラメーターは、曝露時間とともに、コルチ器における損傷の部位、病変の程度、範囲を決定する最も重要な因子である(Burns)⁴⁾⁵⁾。

断続音による聴器障害の研究には、いくつかの概念の導入が必要である。まず、音が off の間に、病変回復の可能性のあることを考える必要がある。Ward¹⁰⁾³¹⁾らはわずかな騒音の休止がヒトにおける T.T.S. に重要な関係をもつと述べている。分けて与えられた騒音の方が損傷性が少ないとも考えられる。

第二に考えなければならないのは、音の“on” period と“off” period の duty cycle についてである。これによって、断続音による影響は色々と変わってくる。どの位の duty cycle をくり返すべきであるかを考えなければならない。現実的な限界は1秒間に約20回であるという(Eldredge ら)⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。このような音の急速なくり返しでは、音は融合して、“on”と“off”は区別は難しくなるからである。即ち、duty cycle と cycling の比率が大きな問題となってくる。

Eldredge⁹⁾¹⁰⁾らは、28%の duty cycle をもった500Hzの音を一秒間に14回反覆して、モルモットに与えた。用いた音圧は133 dB, 127 dB および 120 dB であり、“on”

period の総計は5分、40分および80分であった。

そして、“on” period の duration が同一な連続音と断続音の影響をモルモット蝸牛の第三回転と比較してみると、その解剖学的変化は同じであった。即ち、損傷はあくまで、on-fraction に関係するものであって、“off” period の間に、回復は起きないということであった。しかし、duty cycle をさらに、少くすれば、回復の可能性があることを彼らは指摘している。

surface specimen technique を用いた Stockwell³⁰⁾, Engström¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾らの報告を見ると、刺激強度が大である程、その損傷範囲は拡がりを示した。そしてこの病変は基本的には、基礎回転に向って広がる傾向があった。これは、私の結果と一致する所見であった。125, 500, 1,000, 2,000 および 4,000 Hz を用い、130 dB と 150 dB 曝露を1時間～4時間行った彼らの症例では、損傷の radial distribution と周波数の間に相互関係が認められた。即ち、低周波数になるほど、蝸牛軸に遠い有毛細胞列に大きな変化を起した。しかし私の例では、この事実を確認することは出来なかった。彼らの報告で4,000Hzの刺激により、最も強度の変化を示したのは外毛細胞の第1列目であった。私の場合、内毛細胞より外毛細胞の方が、音響に対して受傷性が大であることが判ったが、外毛細胞の第何列目から病変が始るかは確認出来なかった。

また、低周波数の刺激では、高周波数より頂部に近く、最高損傷を示すと彼らは報告した。私の例でも、500 Hz 刺激群は4,000 Hz のものより、より apical に高度の病変を示していた。即ち、曝露音の周波数が増加するにつれて、最大損傷部位は、基底部に向って移行する傾向があった。

また、彼らは最大刺激部位と、最高損傷部位との一致は、高周波数の場合に、最も良く認められるとした。2,000 Hz と 4,000 Hz 刺激では、特に一致が見られたという。しかし、私の知見では逆に、500Hzの刺激群は、純音による最高刺激部位にはほぼ一致した。これに反して、4,000Hzでは、このような知見を得ることが出来なかった。

surface preparation による Engström¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾らの研究では、猿に対して4,000 Hz, 122 dB, 1日2時間、3日間連続刺激を行った。そして基礎回転における外毛細胞第2列に変化を見いだした。この変化の中心部の両界は、比較的变化が少く、最終的には、しばしば不整な嫩痕を示した。

Stockwell³⁰⁾らは、4,000 Hz 以下の周波数刺激でも、その損傷は、基礎回転に進む傾向があったとした。一方、Elliot や McGee¹²⁾は、猫の実験で、損傷効果は、蝸牛の基礎回転と頂部に向って進むが、一般的には、頂部に進行する傾向がより大である可能性があると述べている。

外毛細胞は内毛細胞より、音響に対する脆弱性が大きいという報告が多い。損傷の radial distribution と周波数の関係についてみると、Beagley¹⁾は、500 Hz の刺激を行ったモルモットでは、外毛細胞が最も損傷を受けたと報告した。しかし、Stockwell³⁰⁾らも、4,000 Hz 刺激では、同じ結果であったが、500 Hz では、外毛細胞第 1 列の変化は最も軽微であったと報告した。

さらに、Eldredge (1973)¹¹⁾らは、実験動物として、chinchilla を用い、4,000 Hz に中心をもつ 80 dB SPL の octave band noise で、24 日間連続刺激を行い、behavioral test を行い、5,700 Hz に、54 dB の損失を認めた。また、解剖学的にも、5,700 Hz 感受部位に変化を認めた。

Stebbins (1973)^{27,28,29)}らは、猿を用いた実験により、刺激音の 1 オクターブ、あるいは、1½ オクターブ上で、最も損傷が強いことを見出した。

Davis (1943)⁶⁾らは、4 kHz, 130 dB、帯域雑音を 8 分間ヒトに聴かせて、疲労現象を研究した。そして、1,000 ~ 2,000 Hz で、最も閾値上昇が大で、4,000 ~ 6,000 Hz では、閾値上昇が僅かであった例を異常例として報告している。

さて、先述したように、私の実験では、刺激音として、4,000 Hz および 500 Hz の帯域雑音を用いた。500 Hz では、モルモットにおける純音の最大刺激部位と思われる領域にはほぼ一致して、最大の損傷を示した。しかし、4,000 Hz の刺激では、モルモットの 1,000 ~ 2,000 Hz の部位に collapse を示していた。この事実は、Davis⁶⁾、Stebbins、Eldredge らの報告とは異なる。

Davis らの 4,000 Hz を用いたヒト疲労現象の報告を除いて、私の結果のように、1 オクターブ下に中心をもった病変に関する報告は、これまで見られないようである。

現在、損傷のメカニズムについては、二つの考え方がある。

第一のものは、有毛細胞の損傷が、蝸牛内に引き起こされる機械的なものによるものとする考え方である。この機械的ストレスに関しては、Schuknecht および Tonndorf (1960)²⁶⁾が議論している。cochlear partition の質量は、

どの部位でも同じなので、partition の一定部位におけるストレスの強さは、その acceleration に比例すると彼らは述べている。acceleration は周波数によって変わってくるから、低周波数よりも高周波数は大きなストレスを起こすことになる。即ち、機械的ストレスのメカニズムからすれば、高周波数の方が低周波数よりも大きな細胞損傷を起こすと考えられる。

第二の考え方には、physico-chemical theory がある。有毛細胞損傷は、長期間音響刺激を受けた結果、細胞学的な変化あるいは酵素物質の消耗がおきるためであるとする。この考え方は、音響刺激後の電子顕微鏡学的所見によって支持されている。初期変化として、外毛細胞の先端部に暗い封入体が増加する。これは、oxidative metabolism が増加したための産物と考えられる。更に刺激が続くと、形態的な変化を起こすようになる。これは内耳内の酸素欠乏と関連すると考えられている。このような変化は、外毛細胞に最も強く認められる。したがって、この二つのメカニズムは、幾分異なった損傷のパターンを示すと考えられる。即ち、機械的ストレスは、高周波数を用いた場合の大きな損傷原因となる。

他方、metabolic material の消耗は、曝露期間に依存した外毛細胞の損傷を示すものと考えられる。私の結果は、帯域雑音による年余に亘る長期間刺激によるものである。

さて、純音と帯域雑音のコルチ器に対する損傷効果を比較して、Eldredge^{10,11)}らは次のように述べている。コルチ器の損傷が基底膜のある一定部位に与えられたエネルギーに依存するものならば、純音とその critical band noise は一定の損傷効果をもつであろう。そして、もし、300 ~ 600 Hz の帯域雑音と、500 Hz の基底膜に対するエネルギーの総量が同一ならば、500 Hz の純音に最も反応を示す基底膜における刺激エネルギーは、帯域雑音のそれより大であるとしている。また、平均的エネルギー・レベルよりむしろ、基底膜の peak displacement が損傷に関係することも考えられる。純音による peak displacement は、何時も同じであるが、雑音では、displacement が時に、大きくなったり、小さくなったりして、純音によるよりも損傷が大になる可能性もある。しかし、彼らは、蝸牛組織の弾性限界が不明であるから、結論は出来ないと述べている。そして、彼らの 500 Hz を用いた実験では、短時間、high-level で刺激を行った方が、長時間、low-level の場合よりも、有毛細胞に対する損傷効果は大であった。そして、純音も帯域雑

音も蝸牛の第三回転に最も変化を示した。そして、純音による変化は第二回転の上部に、帯域雑音では、第四回転としばしば、頂部に向う傾向を示した。

さて、実験動物と実験結果の相異についてであるが、猫とモルモットでは、その実験結果において、差異がみられるようである。Lawrence²¹⁾は、猫に114 dBの刺激を行い、CMを調べたところ、著明な hysteresis と解剖学的損傷を認めた。また、Miller は、115 dBの白色雑音を2時間、猫に与えたところ、30から60 dBのP,T,S.を認めた。Hawkins¹⁸⁾¹⁹⁾の実験では、無麻酔の猫は音響に強いことを示唆している。Eldredge²⁾は、モルモットに120 dBの音刺激を与えたところ、Lawrence²¹⁾が猫の実験において報告したようなCM.の変化は起きなかったという。

さて、私の実験条件はEldredge¹⁰⁾らの断続音を用いたそれとは大きく異なり、2.5秒間隔のcycleをもつ刺激音であり、一日の曝露時間の実質総計は4時間であった。そして、一日の内、16時間は完全に音響曝露は行われなかった。そして、これまでに報告された多くの学者らの刺激音圧、及び刺激時間による病変の程度、及び拡がりと比較すると、私の結果は損傷の程度が軽微のように思われた。これは、私の off-period (2.5秒間)と16時間の休息に関連を求めなければならないであろう。Eldredgeらは、duty cycleの種々の組合せによる病変の差異を指摘しているが、私の結果からは、断続音刺激の場合、刺激時間の総和が、即ち病変の程度と拡がりを決定する因子とはならないことが予測された。将来刺激時間と休息時間の種々な組合せによって引き起こされる病変から、両者の間にある規則性が見い出されると想像される。そして、病変の恢復のために、短時間(2.5秒間)の休息か、その後の長時間(16時間)の休息かのいずれが、大きく働くかはこれからの研究の課題であろう。

また、私のモルモット実験は、無麻酔の状態における音響箱内の曝露であった。これまでの実験動物として猫を用いた同程度の音圧で刺激を行った報告よりも、動物の種類の特殊性と相まって病変の出現に長時間を要したのである。

これまでの報告に見られるように、私の実験でも500 Hzより4,000 Hzの刺激、即ち、より高い周波数の方が損傷を引き起こす力が強かった。そして、病変の主体は4,000 Hzでは第二回転に、500 Hzでは第三回転に存在した。また、いずれの刺激群も、病変は基礎回転に向かう傾向を示した。これは、これまでの多くの報告と類似

する所見である

以上、4,000 Hz および 500 Hz の帯域雑音を断続音として、長時間刺激を行ったが、音を断続することによって、障害を軽減することができると考えられる。

V ま と め

モルモットに対して、4,000 Hz および 500 Hz くり返し周期2.5秒の断続刺激を行い、その内耳を surface preparation technique を用いて観察した。刺激時間は1日8時間、週6日、2年以上に亘った。

1) 4,000 Hz 曝露期間3カ月の実験動物において、basal end から約10~14 mm (第2回転下部から第3回転下部まで)の部位に patchy 様の病理的变化を認めた。

2) 4,000 Hz 曝露期間24カ月の例では、約8.5~14 mmの部位(第2回転の始めから第3回転下部まで)に collapse を、またその上界および下界に patchy 様変化を認めた。

3) そして、その病変は外毛細胞に始まり、下方回転に向う傾向があった。

4) 500 Hz 刺激群の最大損傷部位は basal end より約12~16.5 mmの部位(第2回転上部から第3回転の終りまで)に存在した。

5) 500 Hz 刺激群では、patchy 様変化が広範囲に認められたが、より高度病変である collapse は存在しなかった。そして、その病変は、4,000 Hz 刺激群のそれより、より頂部に近く存在した。

6) 500 Hz より4,000 Hzの刺激の方が、即ちhigher frequencyの方がより損傷力が大であると想像された。

7) これまで報告された多くの継続音の刺激条件による結果から比べると、本報告の結果は、音響曝露期間からみて損傷の程度が軽微であると思われた。これは off-period の間の病変の恢復によるものと考えられた。

8) 聴器障害の予防のためには曝露時間の短縮と、休息の必要性が考えられた。

文 献

- 1) Beagley, H.A.: Acoustic trauma in the guinea pig. I. Electrophysiology and histology, II. Electromicroscopy including the morphology of cell junctions in the organ of Corti. Acta. Otolaryng., 60; 473-479-495, 1965.
- 2) Bredberg, G.: Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti. Acta. Otolaryng., Suppl. 236, 1968.

- 3) *Bredberg, G.*: Experimental pathology of noise-induced. *Adv. Oto-Rhino-Laryngol.* 20; 102-114, 1973.
- 4) *Burns, W.*: Noise and man. Lippincott, Philadelphia, 1968.
- 5) *Burns, W. and Robinson, D.W.*: Hearing and noise in industry. Her Majestys Stationery Office, London, 1970.
- 6) *Davis, H., Morgan, C.T., Hawkins J.E. jr., Galambos, R., and Smitih, F.W.*: Final report on temporary deafnes follwing exposure to loud tones and noise. *Acta. Otolar. Stockholm Suppl.* 88, 1950.
- 7) *Davis, H., et al.*: Acoustic trauma in the guinea pig. *Jour. Acoust. Soc. Amer.*, 25; 1180-1189, 1952.
- 8) *Eldredge, D.H., Covell, W.P. and Davis, H.*: Recovery from acoustic trauma in the guinea pig. *Laryngoscope*, 57; 66-84, 1957.
- 9) *Eldredge, D.H. and Covell, W.P.*: A laboratory method for the study of acoustic trauma. *Laryngoscope*, 68; 465-477, 1958.
- 10) *Eldredge, D.H., Covell, W.P., and Gannon, R. P.*: Acoustic trauma following intermittent exposure to tones. *Ann. Otol.*, 68; 723-732, 1959.
- 11) *Eldredge, D.H., Mills, J.H. and Bohne, B. A.*: Anatomical, behavioral and electrophysiological observations on chinchillas after long exposures to noise. *Adv. Oto-Rhino-Laryngol.* 20; 64-81, 1973.
- 12) *Elliot, D.N., and McGee, T.M.*: Effects of cochlear lesions upon audiograms and intensity discriminations in cats. *Ann. Otol.*, 74; 386-408, 1965.
- 13) *Engström, H. and Ades, H.W.*: Effect of high intensity noise on inner ear sensory epithelia. *Acta Oto-laryng.*, Suppl. 158; 219-229, 1960.
- 14) *Engström, H., Ades, H.W. and Andersson, A.*: Structural pattern of the organ of corti. *Almqvist and Wiksell, Stockholm*, 1966.
- 15) *Engström, H., Ades, H.W. and Bredberg, G.*: Normal structure of the organ of Corti and the effect of noise induced cochlear damage. *Wolstenholme and Knight Ciba Foundation Symposium on Sensorineural Hearing Loss*, Churchill, London, 1970.
- 16) *Glorig, A., Summerfield, A. and Ward, W.P.*: Observations on temporary auditory threshold shift resulting from noise exposure. I and II. *Ann. Otol.* 58; 824-847, 1958.
- 17) *Guild, S.R.*: A graphic reconstruction method for the study organ of Corti, *Anat. Rec.*, 22; 141-157, 1921.
- 18) *Hawkins, J.E., Jr., Lurie, M.H. and Davis, H.*: Injury of the inner ear produced by exposure to loud tones. *Committee on Medical Research of the Office of Scientific Research and Development.* 1943.
- 19) *Hawkins, J.E. jr. and Johnsson, L.G.*: Light microscopic observations of the inner ear in man and monkey. *Ann. Otol.*, 77; 608, 1968.
- 20) *Kohoner, A.*: Effect of some ototoxic drugs upon the pattern and innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig. *Acta. Oto-laryng. Suppl.* 208, 1965.
- 21) *Lawrence, M.*: Functional changes in inner ear deafness. *Ann. Otol.*, 58; 802-823, 1958.
- 22) *Pfaltz, R.K.J.*: The ventral cocnlear nuclei. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 16; 1-94, 1969.
- 23) *Rüedi, L. and Furrer, W.*: Die Schallschädigung des Ohres. *Pract. Oto-Rhino-Laryng.* 8; 177-372, 1946.
- 24) *Rüedi, L. and Furrer, W.*: Das akustische Trauma. *Karger, Basel*, 1947.
- 25) *Schuknecht, H.F.*: Techniques for study of cochlear function and pathology in experimental animals. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 58; 377-397, 1953.
- 26) *Schuknecht, H.F. and Tonndorf, J.*: Acoustic trauma of the cochlea from ear surgery. *Laryngoscope*, 70; 479-505, 1960.
- 27) *Stebbins, W.C.*: Auditory reaction time and the derivation of equal loudness contours for the monkey. *J. exp. Anal. Behav*, 9; 135-142, 1966.
- 28) *Stebbins, W.C.*: Studies of hearing and loss in the monkey; in *Stebbins Animal Psychophysics*.

山 田 論 文 付 図 (1)

写真 1.

動物番号 6
6 mm 付近
4,000 Hz
18ヵ月間曝露
×150

写真 2.

動物番号 6
6 mm 付近
×600

写真 3.

動物番号 7
6 mm 付近
4,000 Hz
18ヵ月間曝露
×150

山田論文付図(2)

写真 4.
動物番号 8
6 mm 付近
4,000 Hz
24ヵ月間曝露
× 600

写真 5.
動物番号 8
8.5 mm 付近
4,000 Hz
24ヵ月間曝露
× 150

写真 6.
動物番号 9
8.8 mm 付近
4,000 Hz
24ヵ月間曝露
× 150

山 田 論 文 付 図 (3)

写真 7.

動物番号 9
8.8 mm 付近
× 600

写真 8.

動物番号 8
12 mm 付近
4,000 Hz
24ヵ月間曝露
× 150

写真 9.

動物番号 15
6 mm 付近
500 Hz
7ヵ月間曝露
× 600

山 田 論 文 付 図 (4)

写真 10.
動物番号 16
15 mm 付近
500 Hz
7 カ月間曝露
× 600

写真 11.
動物番号 16
13 mm 付近
500 Hz
7 カ月間曝露
× 600

写真 12.
動物番号 15 13 mm 付近
500 Hz 7 カ月間曝露 × 600

- Appleton-Century-Crofts, New York, 1970.
- 29) *Stebbins, W.C., Clark, W.W., Pearson, R.D. and Weiland, N.G.*: Noise and drug-induced hearing loss in monkeys. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 20; 42-63, 1973.
- 30) *Stockwell, C.W., Ades, H.W. and Engström, H.*: Patterns of hair cell damage after intense auditory stimulation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 78; 114-1169, 1969.
- 31) *Ward, W.D., Glorig, A., and Sklar, D.L.*: Dependence of temporary threshold shift at 4 KC on intensity and time. *J. Acoust. Soc. Am.* 30; 944-954, 1958.
- 32) 菊地恭三: 純音刺激と聴器病変, 特に Corti's organ の病変の拡がり方について, 日耳鼻, 63; 1149-1162, 1960.
- 33) 中村四郎: 騒音外傷の諸問題, 日耳鼻, 第65回学術講演会宿題報告, 1964.
- 34) 石井雍良: 蝸牛感覚細胞の初期変性過程に関する位相差顕微鏡学的観察, 日耳鼻, 72; 35-62, 1969.
- 35) 藤本信之: 過大音刺激によるラセン器病変の現われ方に関する実験的研究, 日大医学雑誌, 31; 1111-1123, 1972.

拙筆するに当り、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師齊藤英雄教授に深甚なる謝意を表すると共に、貴重な御示唆と御援助を頂いた東京学芸大学大和田健次郎教授と当教室石井雍良講師に深謝の意を表します。また本研究にあたり終始変らぬ御指導を載いた早川眞博士に衷心より感謝致します

なお、本論の要旨は、第20回オージオロジー学会（大阪）にて発表した。

（原稿受付 昭和 52.8.2 日）

原著者住所 〒101 東京都千代田区駿河台1-8-13

駿河台日本大学病院 耳鼻咽喉科 山田 登