CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON OTOTOXICITY
OF POTASSIUM BROMATESHIGEKI KAMATA, M.D., JIRO HOZAWA, M.D., TAKASHI ISHIDA, M.D.,
NORIKO KIMURA, M.D. and IZURU NOZAWA, M.D.

Department of Otolaryngology, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki

A case of potassium bromate intoxication showing a severe hearing loss and anuria was reported. This 19 years old female patient had no vertigo nor vestibular disorders, but a strong cochlear damage was suspected by electrocochleography. In order to investigate the effects of potassium bromate on the inner ear, the authors performed experiments by using guinea pigs. At first, various concentration of potassium bromate (KBrO_3) were injected through the guinea pigs peritoneum, and changes of cochlear function were tested by electrocochleography. Then, the animals were sacrificed and the inner ear was observed by transmission and scanning electron microscopy. The animals to which the dosis under 100 mg/kg BW was injected, showed no remarkable changes. However, the animals, to which 100–150 mg BW was given, showed the threshold elevation of 10–30 dB and the following morphological findings: I) The stria vascularis was affected more severely than Corti's organ. II) Outer hair cells were impaired more severely than inner hair cells. III) Changes of hair cells were more clearly found in the upper turn of the Corti's organ than in the lower turn. IV) Changes of vestibular organ were not found. The animals to which the dosis over 150 mg/kg BW was injected, showed no response in electrocochleogram and showed strong morphological changes.

A86—0863—24621

ブロム酸カリウムの聴器毒性に関する臨床的並びに実験的考察

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：朴沢二郎教授）

鎌田重輝，朴沢二郎，石田孝，
木村訓子，野沢出

I はじめに

ブロム酸塩（ブロム酸カリウムおよびブロム酸ナトリウム）はゴールドバーマ第2液として使用されているが腎毒性が強く、欧米では幼児の誤飲による中毒例の報告があり、わが国では自殺の目的による中毒例の報告がみられている。また本薬物の中毒症状として聴覚障害を生ずることも従来より広く知られているが、実際には腎不全に対する救急処置のため聴覚障害に対する十分な検討がなされた報告は少ない。今回、われわれは服毒直後適

切な処置により救命し得た症例の聴力障害について検索する機会を得たので、その臨床像を報告すると共に、モルモットを使用してブロム酸カリウムの聴器毒性について実験的考察を行ったので報告する。

II ブロム酸カリウムによる聴覚障害例

症例：木○広○ 19歳，女，美容師

主訴：両側難聴

既往歴：10歳時に虫垂切除術を受けた以外特記事項な

し。

家族歴：特記事項なし

現病歴：昭和55年7月24日、午後10時頃自殺の目的でブロム酸カリウム（コールドパーマの中和剤）を約50g服用したが30分後に悪心、嘔吐が発現、その直後に某病院に搬入され胃洗浄等の救急処置をうけた。翌7月25日より両側耳鳴、難聴、頭痛が発現した。7月31日より無尿をみとめ腎機能検査にて血中BUN値、クレアチニン値の上昇がみられたため某腎センターへ転院、同センターにて6回の血液透析をうけ利尿の回復をみたが、難聴は次第に増悪し、辛うじて大声が聞きとれる程度にまで進行したため精査の目的で弘前大学耳鼻咽喉科を紹介され55年8月26日に当科を受診した。なおこの間めまいや平衡障害はみとめられなかった。

1. 臨床検査成績

1) 耳鏡検査所見：両側鼓膜正常で特に異常はみられなかった。

2) 耳X線検査：異常所見なく、含気蜂巣の発育も良好であった。

3) 純音聴力検査：平均聴力レベル右約85dB、左約75dBの水平型感音難聴が認められた。（図1）

4) 自記オーディオメトリー：両側共 Jerger II型（4kHz）を示し、リクルートメント陽性であった。

5) 蝸电图検査：三栄測器製シグナルプロセッサー7S11を用いて外耳道透導法によりクリック音を使用し、Action potential (AP) 閾値を測定したが右約45dB HL、左55dB HLであり、入出力曲線はいわゆる subtractive loss の内耳障害型を呈した。図2は右耳の成績を示すが左耳も同様の所見であった。（図2）

6) 平衡機能検査：自発及び頭位眼振は認められず温度眼振検査、回転検査、視運動性眼振検査及び示標追跡検査はすべて正常であった。

7) 脳神経学的検査：第Ⅷ神経以外に特に所見は見られなかった。

図1 症例のオーディオグラム (dB: 聴力レベル)

図2 症例の蝸电图 (右耳)

図3 第1群動物のブロム酸カリウム投与前後の蝸電図

図4 第2群動物のブロム酸カリウム投与前後の蝸電図

2. 難聴の経過

本症例は当科受診後、ビタミン剤、ATP製剤等の内服を行いつつ経過を観察したが、耳鳴（特に右耳）を認めるものの、図1右に見られるごとく難聴の進行はなく、腎センターにおける腎機能検査成績でも悪化はみとめられなかった。ただし、難聴によって日常生活や会話等に支障をきたすので、補聴器を装用しながら美容師として復職し、現在に至っている。

3. 聴覚障害の特徴

本症例に見られた聴覚障害の特徴を列記すると。

- 1) 両側性であり、障害の程度は高度でかつ左右略同程度であったこと。
- 2) 低、中、高音域のいずれにも障害があり水平型オーディオグラムを呈したこと。
- 3) 補充現象陽性であり、蝸電図所見よりも内耳障害が考えられたこと。
- 4) 障害は蝸牛に限られ、前庭障害は自他覚的にも認められなかったこと。

められなかったこと。

- 5) 難聴の程度は障害をうけた時点で固定しその後の進行が認められなかったこと。
等があげられる。

Ⅲ ブロム酸カリウムの聴器毒性に関する実験的考察

前述の症例に認められたブロム酸カリウムによる聴器毒性の病態を解明するため、モルモットを使用して以下のごとく実験を行った。

1. 実験方法

実験対象として、体重 300g 前後のプライエル反射正常の白色モルモット 20匹を使用し、ブロム酸カリウム (KBrO_3 ; 投与量および例数は後述する) を腹腔内に注射した。

聴覚障害に関しては、ブロム酸カリウム投与前および投与後 8 時間目に蝸電図検査を行い検討した。なお、蝸電図は針電極を用いて外耳道より誘導し、刺激音はクリ

ックをスピーカーより与え三米測測器製シグナルプロセッサー T07 型により AP (Action potential) N_1 の域値、潜時、最大振幅を記録した。

ブロム酸カリウム投与後の蝸電図を記録した後、ブライエル反射の有無および肉眼的血尿の有無を確認し、さらに断頭して以下のごとく内耳の形態学的変化を観察した。まず、2.5% グルタルアルデヒド・リン酸液 (pH 7.4) にて全身灌流を行った後、断頭し、すみやかに中耳骨胞を開放してさらに局所の固定を行った。その後蝸牛を採取し、各標本の左側を 2% タンニン酸および 2% オスミウム酸にて後固定を行った後、上昇エタノール系列による脱水、酢酸イソアミンによる置換、臨界点乾燥を行い、金をコーティングして走査型電子顕微鏡 (JSM-25 S II) にて観察した。一方右側蝸牛は 2% オスミウム酸で後固定した後上昇エタノール系列による脱水、Epon 312 包埋を行い、超薄切片を作製した。さらにウラン・鉛二重染色を施し、透過型電子顕微鏡 (JEM 100 CX) にて観察した。この際、トルイジンブルー染色を行って、光学顕微鏡による観察も行った。

2. 実験成績

ブロム酸カリウムの投与量は表 2 に示すごとくであり、これを以下の 3 群に大別して形態学的変化を比較検討した。すなわち 100mg/kg 未満投与例を第 1 群 (5 匹)、100~149 mg/kg を第 2 群 (6 匹)、150mg/kg 以上を第 3 群 (9 匹) とした。

a. 第 1 群 (KBrO₃; 100mg 未満投与群)

この群の投与前後の蝸電図は図 3 に示すごとくであり、AP N_1 の域値、潜時、入出力曲線に KBrO₃ 投与前後の変化は認めなかった。また肉眼的血尿もこの群では見られなかった。形態学的にも変化は軽度であり、走査型電顕にては有毛細胞の感覚毛にやや乱れを認めるのみであった。透過型電顕では血管条の細胞間隙の拡大が見られたが、その他には著明な変化を認めなかった。(図 3)

b. 第 2 群 (KBrO₃; 100~149mg/kg 投与群)

この群の投与前後の蝸電図は図 4 に示すように、投与後の AP N_1 の振幅減少と共に、約 30dB の域値上昇および入出力曲線の急峻化、L-part の欠如を認め、いわゆる subtractive loss pattern を呈した。(図 4) 肉眼的血尿はこの群全例に認められた、また形態学的には、光顕にて血管条辺縁細胞の変性が認められた。走査型電顕標本では頂回転および第 3 回転の障害が下方回転よりも高度であった。すなわち図 5 に示すごとく頂および第 3 回転においては外有毛細胞、特に第 3 列目の障害が強

く、感覚毛の乱れ、融合あるいは一部脱落が認められた。この障害は第 2 列目、第 1 列目になるにつれて軽度となり、また内毛細胞は感覚毛の乱れは認めるが、外有毛細胞よりも障害は軽度であった。第 2 回転、基底回転になると、外有毛細胞の障害も軽度となり、第 3 列目の感覚毛にやや乱れを認める程度であった。(図 5) 一方、透過型電顕標本ではコルチ器よりも血管条特に辺縁細胞の障害が高度に認められ、図 6 に示すごとく細胞間隙の拡大のみでなく、細胞からの突出物やミエリン様小体の出現、ミトコンドリアの変性、空胞形成等が見られた。(図 6) これらの変化もやはり上方回転ほど高度な傾向が認められ、基底回転ではその変化は軽微であった。

c. 第 3 群 (KBrO₃; 150mg/kg 以上投与群)

この群ではすべて KBrO₃ 投与後の蝸電図は無反応であった。また肉眼的血尿も全例に認めた。形態学的変化は図 7 に示すごとく全体的に第 2 群よりさらに高度となり、内リンパ腔の collapse が認められ (図 7)、走査型電顕標本にて頂回転の外有毛細胞、特に第 3 列目の感覚毛はかなり毛束が疎になっているのが観察された。また基底回転でも融合が認められ障害は上方回転のみでなく下方回転にも及んでいた。なお、一部の標本ではライスネル膜の内リンパ腔への陥凹が著明となり、走査型電顕にて有毛細胞の観察が困難なものも見られた。

透過型電顕標本にても障害は第 2 群よりも高度となり、上方回転のみならず下方回転にも空胞化、ミトコンドリアの変性等が認められた。

以上の変化を KBrO₃ の投与量と蝸牛回転別の両面より比較してまとめたものが表 1 である。また投与量別に肉眼的血尿、蝸電図所見および形態学的変化を表 2 に示した。(表 1, 2)

IV 考 査

ブロム酸塩の中毒症例を 1941 年 Carratala¹⁾ が初めて報告して以来、内外においていくつかの報告が見られている^{2)~7)}。本剤の中毒症状は、上田ら⁸⁾、大橋ら⁹⁾ が述べているごとく、1) 腎障害 (血尿、乏尿、無尿)、2) 消化管障害 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛)、3) 心、血管障害 (血圧低下、貧血)、4) 聴覚障害 (難聴、耳鳴) であり内科、泌尿器科における報告が主である。外国では主に幼児の誤飲による中毒例であり、我が国においてはほとんどが自殺の目的で服毒した例である。聴覚障害についての検討は少なく、並川¹⁰⁾、Quick¹²⁾、高橋¹⁴⁾、大橋

表 1

ブロム酸カリウム投与後の各回転別の形態学的変化

	第 3 群				第 2 群				第 1 群			
	OHC			SV	OHC		SV		OHC		SV	
	1	2	3		1	2	3		1	2	3	
第 1 回転	○	●	●	●	○	●	●	●	○	○	○	○
第 2 回転	▲	▲	▲	●	○	○	○	●	○	○	○	○
第 3 回転	○	●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	○
第 4 回転	○	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○

●: 高度障害 (+++)
 ○: 高度障害 (++)
 ○: 高度障害 (+)
 ○: 高度障害 (±)
 ▲: collapse
 IHC: 内毛細胞
 OHC: 外毛細胞
 SV: 血管条

表 2 薬物投与量と障害の程度の関係

投与量	所見	肉眼的 血尿	蝸電図	形態学的 変化
KBrO ₃ 100mg/kg以下		(-)	変化なし	変化なし
KBrO ₃ 100-150mg/kg		(+)	Subtractive loss パターン	中等度障害
KBrO ₃ 150mg/kg以上		(+)	無 反 応	高度障害

¹⁵⁾ 等の報告を見るのみである。

松元¹¹⁾によると外国では薬剤が希釈液であり、しかも主に幼児の誤飲例であるため聴力障害が把握しにくく、これに対して我が国では自殺のための大量服用例である関係上、難聴例が多いとしている。また、服用量については、予後の如何にかかわらず 15~25g の例が多く、薬剤服用から難聴発現までの時間は 4~16 時間で自覚された難聴が急速に高度に進行するとしている。同様に大橋¹⁵⁾の例でも服用後 3 時間で難聴を自覚、12 時間後には聴力はほとんど消失したと報告している。

難聴の程度も松元¹¹⁾、大橋¹⁵⁾、Quick¹²⁾ 等では聾または高度難聴例が多く蝸電図所見でも、大橋の例では全聾でなお蝸電図が無反応を示している。しかし前庭機能が障害された例は報告されていない。著者らの例も諸家の報告とほぼ一致し、両側高度の感音難聴であり、蝸電図検査により内耳障害であることが推測された。しかも障害は蝸牛のみに限られ前庭機能の障害は認められなかった。本症例の服用量は 50g であり従来の報告例より大

量であったが、胃洗浄等の適切な処置により実際に体内に吸収された量はこれよりも少なく、そのため全聾には至らなかったものと思われる。

ブロム酸塩により聴覚器の障害されるメカニズムは未だ十分明らかにされていない。肥後ら¹⁶⁾はブロム酸カリウム投与モルモットの CM (cochlear microphonics) を測定し、有毛細胞が基底回転より漸次障害されて行くであろうと推測している。これに対して松元¹¹⁾は CM、EP (endocochlear DC potential) を指標とする電気生理学的および組織学的検索により、まず血管条が障害されて内リンパ液の組織に変化がおこり、次にラセン器に作用して外有毛細胞が障害されるであろうと推論している。また、高橋ら¹³⁾¹⁴⁾は EP の変化と電子顕微鏡的観察の結果より血管条の変化が辺縁細胞の変性に初まり内リンパ腔の collapse 状態を形成するとし、障害の程度には個体差も大きく関与するが、同一蝸牛においては血管条辺縁細胞の方が有毛細胞より受傷性が高く、回転別にみると基底回転、第 2 回転の変性が著明で、上方回転ほど形態学的変化は軽度となり、外有毛細胞の方が内毛細胞より障害されやすいと述べている。

障害の程度に動物による個体差のあることは著者らの実験成績でも明らかであるが、ブロム酸カリウムの投与量と内耳障害との間に密接な関係があり、モルモットでは投与量 100mg/kg を越えると障害が発現することが今回の実験により判明した。すなわち 100mg/kg 以下の投与量では血尿もなく、ブライエル反射および蝸電図はほぼ正常で、電顕観察でも血管条の細胞間隙のわずかな拡大を見る以外特に問題視する形態学的所見は得られなかった。これに対し 100~149mg/kg の投与群では血尿がみられ、蝸電図および電顕観察により、機能的にも形態学的にも内耳障害が認められている。更に投与量を増加し 150mg/kg 以上投与した群では全聾となり、形態学的にも、より高度の障害を認めている。

薬物により聴器が障害される様式には、カナマイシン中毒 (佐藤¹⁷⁾、大谷¹⁸⁾、秋吉¹⁹⁾) に見られるようにコルチ器有毛細胞が先に障害される形式とエタクリン酸、フロセマイド (草刈²⁰⁾、田村²¹⁾、Bosher²²⁾) にみられるような血管条が先に障害される形式と 2 つに大別されるがブロム酸カリウムの場合は後者に近いものであり、血管条の辺縁細胞の変性に始まり、その結果、蝸牛管の collapse が見られ、内リンパ組成の変化がコルチ器有毛細胞に障害を及ぼすものと推測される。しかし有毛細胞の障害が外有毛細胞に強く見られることは従来の聴器毒

の場合と同様であったが、外有毛細胞の障害が第3列において最も強く、第2、第1列で軽度になるという点、しかも基底回転、第2回転よりも第3回転および頂回転において強い障害が見られるという点はカナマイシン中毒や利尿剤による障害像とは異なり、また、高橋ら¹⁴⁾の報告とも異なる結果であった。これは使用した薬剤がカリウム塩であるか、ナトリウム塩であるかの化学構造上の差異によるものか、あるいはブロム酸カリウムの場合、従来の聴器毒とは異なった第3の障害形式をとる薬物であるのか更に詳細な検討を行う必要があると思われる。

ま と め

1) 自殺の目的でブロム酸カリウムを服用したが適切な処置により救命し得た19歳女性の聴覚障害について報告した。その特徴は次のごとくであった。

- i) 両側高度の障害であり、左右ほぼ同程度であった。
- ii) 低、中高音域のいずれにも障害があり純音オーディオグラムは水平型を示した。
- iii) 補充現象陽性であり、蝸電図検査でも内耳障害のパターンを示した。
- iv) 難聴の程度は障害をうけた時点で固定し、その後の進行は認められなかった。
- v) 障害は蝸牛に限られ、前庭器の障害は自他覚的にも認められなかった。

2) ブロム酸カリウムによる聴器障害のメカニズムを知る目的でモルモット 20匹を使用して実験的考察を行った。すなわち、モルモットを3群に分け、Ⅰ群には 100 mg/kg 以下、Ⅱ群には 100~149 mg/kg、Ⅲ群には 150 mg/kg 以上をそれぞれ腹腔内に注射し、血尿の有無、注射前後のプライエル反射の有無、蝸電図所見の変化を観察する一方、注射後8時間目に断頭して走査型および透過型電子顕微鏡による形態学的変化を検索した。その結果、

- i) ブロム酸カリウムと聴器障害との間に密接な関係があり、100mg/kg 前後に障害域値の存在することが判明した。すなわち、第Ⅰ群では機能的にも形態学的にも変化は見られず、Ⅱ群では機能的および形態学的に内耳障害が認められた、更にⅢ群では全聲を示し、形態学的変化も高度であった。
- ii) 内耳障害は血管条の辺縁細胞の変性に始まり蝸牛管の collapse をきたし、内リンパ組成の変化が有毛細胞に障害を及ぼすものと推測した。

iii) 有毛細胞の障害形式は外有毛細胞の第3列目に強く、第2列、第1列になるに従って軽微であった。しかも蝸牛回転別に見ると頂回転および第3回転において障害が強く、第2回転、基底回転の方が軽微であった。

iv) このような内耳の障害形式はアミノ配糖体抗生物質による障害や、エタクリン酸、フロセマイドによる障害の形式と異なるものであり、今後更に詳細な検索が必要であろうと思われる。

参 考 文 献

- 1) Carratala R and Uracaray L: Grave intoxication due to ingestion of potassium bromate. *Rev Asoc med argent* 55: 529, 1941. (*Amer J Dis Child* 74: 730, 1947. より引用)
- 2) Dunskey I: Potassium bromate poisoning. *Amer J Dis Child* 74: 730-734, 1947.
- 3) Kitto W and Dumars KW: Potassium bromate poisoning. *J Pediat* 35: 197-200, 1949
- 4) Parker W A and Barr J R: Potassium bromate poisoning. *Brit M J* 1: 1363, 1951.
- 5) 和田一郎 他: 臭素酸塩中毒による急性腎不全の1例 *臨泌* 23: 37-42, 1969.
- 6) 木島 昇: 臭素酸塩の聴器毒性に関する実験的研究 *日大医学雑誌* 37: 1057-1068, 1978.
- 7) 浅木快造 他: 腹膜透析法によるブロム酸カリウム(コールドパーマ第2液)中毒による急性腎不全の1治療例, *ベリソリタ文献集*第2報, 41.
- 8) 上田英雄 他: ブロム酸カリウム(コールドパーマ第2液)中毒による急性腎不全の1例. *日内会誌* 54: 1408-1414, 1966.
- 9) 大橋伸正 他: 臭素カリウム(コールドパーマ第2液)中毒による急性腎不全例.
- 10) 並川清一: パーマネント液内服による高度難聴の症例 *日耳鼻* 61: 333, 1958.
- 11) 松元一郎: ブロム酸塩による内耳障害に関する臨床的ならびに実験的研究. *耳鼻* 19: 220-236, 1973.
- 12) Quick C A: Deafness and Renal Failure Due to Potassium Bromate Poisoning *Arch Otolaryngol* 101: 494-495, 1975.
- 13) 高橋政見 他: ブロム酸塩投与による血管条の変化の電顕的観察 *耳鼻* 26: 416-423, 1980.
- 14) 高橋政見 他: ブロム酸ナトリウム投与後の蝸牛ら

鎌田論文付図

図 5

図 6

図 7

せん器の電顕像. 内耳生化学 11: 66-68, 1981.

- 15) 大橋 徹 他: ブロム酸ナトリウム (コールドパーマ第2液) 中毒による内耳障害性高度難聴症例 日耳鼻85: 41-45, 1982.
- 16) 肥後 晃 他: ブロム酸カリ (コールドパーマ用) の中毒例 日内会誌 46: 1221, 1957.
- 17) 佐藤喜一: アミノ配糖体抗生物質による蝸牛第1回転下端部ラセン器の変化に関する走査電子顕微鏡学的研究 耳鼻 26: 589-607, 1080.
- 18) 大谷 敏 他: アミノ配糖体薬剤の急速静注による聴器・腎障害に関する実験的研究 日耳鼻 83: 1482-1490, 1980.
- 19) 秋吉正豊 他: フロセミド投与によるアミノ配糖体抗生物質の聴器障害の増強の機序について 内耳生化学 11: 149-151, 1981.
- 20) 草刈 潤 他: 利尿剤による難聴に関する基礎的研究 Audiology Japan 21: 117-122, 1978.
- 21) 田村秀明: エタクリン酸およびフロセמידによる内耳障害の発生機序に関する組織化学的研究 Audiology Japan 21: 668-687, 1978.
- 22) Boshier S K et al: The effects of ethacrynic acid upon the cochlear endolymph and stria vascularis. Acta Otolaryng 75: 184-191, 1973.

本論文は第82回日本耳鼻咽喉科学会総会, 第16回国際オーディオロジー会議 (ヘルシンキ) において発表した.

稿を終えるに臨み, 研究に協力いただいた教室員諸兄, 本学電子顕微鏡室三上昭俊, 対馬良和両氏に深く感謝いたします.

(原稿受付 昭和 58. 3. 22日)

別刷請求先 〒036 弘前市在府町 5

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室 鎌田重輝

付 図 説 明

図 5 走査型電子顕微鏡所見 (第2群蝸牛所見)

a. 頂回転 (×1500)

外有毛細胞 (OHC), 特に第2, 3列目の感覚毛の乱れ, 一部脱落が認められる. 内有毛細胞 (IHC) は一部に感覚毛の乱れを認める.

b. 第3回転 (×1500)

外有毛細胞 (OHC), 特に第3列目の感覚毛に乱れ, 融合が認められる.

c. 第2回転 (×1500)

外有毛細胞 (OHC) 第3列目の一部に感覚毛の乱れを認めるが, 上方回転よりも障害は軽度である.

d. 基底回転 (×1500)

外有毛細胞 (OHC), 内有毛細胞 (IHC) 共に感覚毛はかなり良く保たれている.

IHC : 内有毛細胞

OHC1: 外有毛細胞第1列

OHC2: 外有毛細胞第2列

OHC3: 外有毛細胞第3列

図 6 第2群動物の血管条 (透過電顕像)

辺縁細胞の著明な変性を認める.

(電子染色(+)) ×10000

SM : 中央階

M : 辺縁細胞

図 7 第3群動物の蝸牛 (光顕像)

血管条の変性, ライスネル膜の陥凹を認める.

(HE染色)

SV : 前底階

SM : 中央階

RM : ライスネル膜