

長期の蒼鉛剤内服に因る皮膚及び 粘膜の着色について

岡山大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任：根岸教授）

医学士 小 川 寿

医学士 小 松 邦 美

〔昭和29年8月5日受稿〕

緒 言

1889年 Balzer が蒼鉛剤を駆梅療法に応用してから Uhlenhut, Robert and Sauton, Levaditi et Sazerac, Tournier et Guénot 等の研究があつて、現在では駆梅療法において蒼鉛剤は必要にして欠くことの出来ないものとなつている。しかし一方多くの副作用もまた経験されたのも当然の事で、Balzer も既に動物実験によつてその毒性の著しいことを確認したあまりその使用を断念したほどである。その後も副作用の報告は非常に多く、またその症状も多種多様である。Steincke¹⁾ は駆梅用蒼鉛剤の必発的副作用として歯肉の蒼鉛縁、口腔炎、腎症状（表皮細胞尿、蛋白尿）大腸炎、梅毒症状の一時的悪化、注射部位の疼痛及び硬結、歯痛（静脈内注射の場合）等を挙げている。なおこの他胃・肝の障害も稀に見られ、一方皮膚症状としても時に皮膚掻痒症、蕁麻疹、紅斑、落屑性丘疹、蕁麻疹様発疹、苔癬様皮膚炎、大斑性皮膚紅皮症、汎発性皮膚炎、猩紅熱様発疹、湿疹様皮疹、帯状疱疹、大水疱性発疹、癰腫、薔薇紅色糠癩疹、紫斑、出血性症状、汗疹様発疹、膿疱疹様発疹、浮腫等を見ることがあり、また稀には帯青灰白色の皮膚着色を起すことがあるという。

蒼鉛剤はその金属としての性質より考えてもそれ固有の副作用をあらわすことは容易に考えられるところで、単に駆梅剤として使用されてから始めて副作用が経験されたものではなく、すでに1768年 Odier が胃腸疾患に用いてその効果を認めてよりしばしば発見さ

れたものである。1882年 Kocher は蒼鉛の局所的作用を応用して創傷の治療に用い、口腔炎、口腔粘膜の黒染、腸殊に結腸粘膜の潰瘍、黒色々素沈著等を来すのを知つた。その後 Beck は Rieder の創意によるレントゲン診断用造影剤として蒼鉛剤を使用したがつたまたま結核性瘻孔に本剤を乳剤として用い、瘻孔が治癒することを発見したが、それ以来本法を応用した患者にしばしばその中毒例が報告されている。以来 Orfila (1852), Lewald, Lebedeff, Dubinsky (1870), Dalché et Villejean (1887) 等の動物実験によつて本中毒の時には胃腸カタルあり、また口腔粘膜上皮細胞内に蒼鉛粒子の沈著を証明し、中毒の原因は蒼鉛粒子の毒作用に依ることが知られた。さらに前述した副作用の大多数は皮下注射によつて発生したものであつて、稀には静脈内注射によつて起るものもある。しかし内服または外用によつて発生したものはきわめて少数である。ことに駆梅療法に応用されて以来副作用が頻繁に報告されるのは、用法としてとくに皮下注射が賞用され、さらに注射により体内に吸収される蒼鉛量が多いためではなからうか。

われわれは蒼鉛剤内服によつて起つた非常に興味ある症例を得た。すなわち慢性胃腸疾患患者で長期間蒼鉛剤を内服し、皮膚、粘膜に異常着色を認めたのみで、他に口腔炎、腎症状その他の蒼鉛剤の必発的副作用が全く合併していない症例で、その異常着色は非常に広汎に発生し、従来の文献にも見られないもので以下所見を述べいさゝか私見を加えま

す。

症 例

患者 奈良木某 70才 パン焼工

初診 昭和6年5月18日

主訴. 皮膚及び口腔粘膜の暗青黒色の異常着色.

家族歴. 既往歴に特記すべきことはない.

現病歴. 約12年前より慢性胃腸疾患のため次硝酸蒼鉛を含有しているある内服薬を某医より投薬され, 以来継続的に服用し, 服用を中止すれば胃腸症状が悪化するため止むを得ず連用していたものである. しかるに服用開始より2年ほどして顔面その他手足が暗青黒色になつて来たのを他人によつて指摘されるようになったが, 苦痛のないまゝ原因も知らずに服用を続けていた. この異常着色は次第に濃くさらに広汎部に拡大し最近2~3年はことに著明となり, 顔面, 四肢のみならず口腔粘膜にもあらわれて来た. たゞし着色以外にはなんらの自覚的症狀もない. また蒼鉛含有の内服薬の使用は12年前からであるが実際に服用した期間はほぼ8年くらいである.

現症. 体格, 栄養中等度, 皮膚は一般に老人性萎縮を呈す. 顔面, 頸部, 手背, 手掌, 前膊末梢部, 下肢, 足背はすべて一様に青銅様帯青黒色の色調を呈し, ことに顔面, 頸部に著明である. 前額部の皮膚を緊張させると皮膚皺襞に相当する部分は着色少くて丁度網状斑紋を呈したようである. 頸部の着色は前述した通り濃厚であるが顔面よりは幾分軽度で, 胸部, 背部に移行するにつれて漸次淡くなり境界不鮮明のまゝ軀幹に至つて普通の皮膚色となつている. 四肢においては前述の着色部を除く他の部分は幾分の着色はあるが, まず正常健康皮膚色に近い. 両乳暈, 陰囊等の普通色素沈着の多い部分には着色に異常なく普通色を呈している. 次に粘膜をみると口唇部は帯青赤色で色調に異常がある. 口腔粘膜もまた一般に同様の帯青赤色に着色し, 舌は白黄色の舌苔を被り軽度の帯青赤色を呈す, 眼瞼結膜及び眼球結膜は軽度に充血し多少暗青色を呈す. 膀胱鏡により膀胱粘膜を検

するに後壁に軽度の肉柱形成を認めるが異常着色はない. 淋巴腺の腫脹なく, 前立腺も肥大していない. 血液像をみると

血色素量	107% (nach Sahli)
赤血球数	4, 238, 000
白血球数	7, 420
白血球百分比	
中性多核白血球	68.5%
淋巴球	28.0%
大単核球及移行形	1.5%
エオジン嗜好性白血球	2.0%
塩基性多核白血球	0%

であつて血色素量が僅かに増加している他は正常値である.

尿中軽度に蛋白を証明するのみで沈渣には数個の上皮細胞がある他病的沈渣はない.

腎機能検査の成績は次の通りで著明な異常を認めない.

1) インヂゴカルミン排出試験

インヂゴカルミン静脈内注射後, 右腎は6分50秒にて, 左腎は7分35秒にて排出開始し, その排出力は両側共に強く, 濃厚な色調を有する尿を排出するを以つて両腎よりの色素排泄能力は正常であるといえる. (5月22日検査)

2) 稀釈試験 (早朝空腹時に水1立を投与す)

時間	尿量	尿比重
30'	40 cc	1011
60'	130	1003
90'	135	1004
120'	200	1010
180'	115	1009
240'	85	1010

即ち上記の如く4時間における全尿量 705 cc で軽度に遅滞している. (6月20日検査)

3) フェノールズルフオンフタレイン排出試験

静脈内注射によつてみると最初の30分に排出した尿量 30cc 色素排出量 37%, 次の30分に排出した尿量 25 cc 色素量 15%, 合計尿量 55 cc 色素量52%で色素排出能も軽度に減

弱しているのがわかる。(6月22日検査)

次に血液 WaR. 及び村田氏反応を検すると共に陰性であった。

経過. 即時入院せしめ蒼鉛剤の服用を絶対に禁止し, 生理的食塩水 200 cc を隔日静脈内注射をした。入院当時は尿中軽度に蛋白を証明したが後数日で消失した。皮膚及び粘膜に見られた異常着色は次第に減退し5ヶ月後喜んで退院したが, なお多少の異常着色は残存し他覚的に認め得るが入院時に比べると著明に脱色した。

考 按

従来蒼鉛剤の体内侵入によつて粘膜あるいは皮膚に異常着色を呈した報告は前述の通り主として蒼鉛剤による駆梅療法に関連して惹起されたものであつて, 多くは口腔粘膜に蒼鉛性口腔炎と合併していわゆる蒼鉛縁として見られるものである。しかし皮膚あるいは口腔粘膜以外の粘膜において異常着色を呈した例は非常に稀である。また従来報告された蒼鉛剤による着色異常は主として筋肉内, あるいは皮下注射によつて生じたものが多く, 全然内服により, かつ駆梅療法に無関係で, 本例のように皮膚広汎部に異常着色を発生し, なお口腔粘膜にも同様に異常な着色を呈した例はきわめて珍奇である。また本例の口腔において通常の蒼鉛性口腔炎に見られる口腔炎症状を呈しないで, 単に着色異常を見るのはまた興味ある点である。次硝酸蒼鉛を胃腸疾患に応用するのは一般にみるところであつて比較的長期間にわたつて連用される場合も多々あるが, なにゆえにとくに本例にてこのような特長ある異常着色を呈したものであるか, その理由は未だ明言し得ないが, 強いて推論すれば本例は老年期にある男子であつて皮膚に老人性萎縮を有することがあるいは蒼鉛沈着に絶好の機会を与えたものではなからうかとも考えられる。また本患者の職業がパン焼工であつて毎日数時間も高温度の竈の前で労働をしている。さらに前記の通りとくに身体

の火気の副射熱に関係しているとも想像され, とくに下肢では比較的色彩が軽度であるのは, 患者が平素長いズボンと足袋を着用して労働に従事するのを常としたため, 下肢に副射熱が作用しても比較的軽度であつたかとも考えられる。また顔面皮膚皺襞に当る部分はその周囲の部分より着色の少いのは, この副射熱との関係が想像されるけれども, 要するにこれらはみな推論に過ぎない。

従来報告された蒼鉛中毒例を通覧すると歯肉部以外の口腔粘膜に黒色の蒼鉛沈着を呈したものに Mora (1927)²⁾, Pautrier (1928)³⁾, Matras (1929)⁴⁾, Vogel (1929)⁵⁾, Boas (1931)⁶⁾ 等の症例がある。なお Burnet (1926)⁷⁾ は扁桃腺にも蒼鉛による着色異常を認めたという。粘膜の異常着色の点のみよりすれば本例は, これらの例ときわめて類似の所見を認めるが, 皮膚面において広く同様の着色を認める点が相異つている。しかし文献を渉獵すると皮膚面において本例のように着色異常を呈したものが全く無いのではない。すなわち Bobović u. Rivin⁸⁾ は脳梅毒患者にサルバルサン及び蒼鉛療法を行つた中に, 網状あるいは樹枝様の色素沈着を臀部及び脊柱の両側部に発生せるものを見た。なお Löhe u. Rosenfeld⁹⁾ は膀胱粘膜, ことに尿管開口部に黒色の色素沈着を認めたのは特殊なものといえる。

次に本例における組織的所見について特記すべき点はヘマトキシリン・エオジン染色法にてすでに微細な黒色顆粒のとくに血管壁の全層に涉つてほとんど平等に並列し, かつ弾力線維内にも無数の同様な顆粒が存在し, 乳頭層中にあつても微細顆粒が集つて層状をなして沈着していることである。かゝる顆粒は一見して患者の病歴より考えても蒼鉛の沈着したことを想像させるが, なお駒屋氏¹⁰⁾の組織内における蒼鉛証明法によつて本顆粒が黄色に染色される故確実に蒼鉛沈着であることが証明出来た。次に従来経験された蒼鉛縁及び口腔粘膜の蒼鉛により異常着色を呈したものの組織的所見をみると, 同時に合併した蒼鉛性口腔炎による所見は除外し, 蒼鉛沈着の

みに関して述べると乳頭層ことにその部の毛細血管内皮細胞に蒼鉛の微粒子が沈着していることは大体において諸研究共一致している。すなわち、Stempel u. Armuzzi (1925)¹¹⁾はサルバルサン蒼鉛療法を行つた患者の歯肉部に発生した初期の蒼鉛縁を組織的に検し粘膜層は著明に侵潤し、血管は拡張しているがその周囲には侵潤を欠き、蒼鉛は主として乳頭体の尖端部に沈着し、乳頭血管は完全に閉塞されて居るのを見たが、上皮にあつてはなんら蒼鉛の沈着を認めず、たゞ浮腫空洞形成、細胞の染色不良、白血球游走等を見たのみである。Matras (1925) は同様に梅毒治療中に蒼鉛により蒼鉛縁及び頬粘膜ならびに下口唇に発生した帯青灰白の斑点において、乳頭体の上層部に硫化蒼鉛の黒褐色顆粒が存在するも表皮細胞中には見なかつた。Löhe u. Rosenfeld (1927)¹²⁾ はまた Capillarmikroskop にて舌縁に発生した蒼鉛沈着を検し、主として血管内に黒褐色の Wismutsulfid の顆粒が存在するのを知つた。次いで Pautrier (1928)¹³⁾ は口唇に生じた異常着色において、乳頭及び毛細血管内皮細胞中に蒼鉛顆粒の沈着したのを見、かつ毛細血管周囲の組織球中にも同様に蒼鉛顆粒の存在するのを証明した。以上諸実験は本例の所見とほぼ一致したもので、われわれもまた乳頭層中に顆粒が多数相集つて層状をなしているのを認めた。なお結締織線維中にもかゝる顆粒の沈着をみた。皮脂腺、汗腺、毛嚢の周囲にあつてもまた層状に微細顆粒が集合することもある。これを以つて見ればあるいはかゝる部位よりも蒼鉛が一部排泄されるのではなからうかとも考えられる。弾力線維中ことに蒼鉛顆粒の沈着が著明であることは注目すべきことであるが、外観的に見てことに弾力線維の生理的に多い部位に強い着色を呈しない事実よりして、弾力線維に好んで沈着するとも云い難い。要するに本症例の所見は従来一般に経験されている蒼鉛縁と極めてよく似た組織的所見を呈して、たゞ蒼鉛性口腔炎その他の副作用を見ない点と皮膚面の広範囲に涉つて発生し、しかも蒼鉛

剤内服によつて惹起したことが異つている。

さて筋肉内あるいは皮下注射によつて蒼鉛剤が体内に輸入されるといかなる機転によつて吸収、排泄されるものであろうかという問題についても、すでに多くの研究がある。蒼鉛剤の吸収速度はもちろん製品の種類、注射部位の筋肉の性状の相違によつても左右されるべきものではあるが、比較的速かに吸収されるものらしく、Cebrián¹³⁾、Markus¹⁴⁾、Müller¹⁵⁾、Meyer u. Steinfeld, Komaya¹⁶⁾、Engelhard u. Schaffer 等によつて証明された如く、比較的短時間のうちに尿中に排泄が開始されることによつても、その吸収速度の速いことが想像される。吸収機転に関しては駒屋教授¹⁷⁾はコロイド状蒼鉛剤ピスムート・デアスポラールの静脈内注射後、蒼鉛は直ちにすべての臓器の静脈及び毛細管腔、ことにその部の血漿中に入り、また肺、心、子宮、胃壁の毛細管、肝内の静脈内皮細胞、星芒細胞、脾のプルパ細胞、腎の糸球体、曲細尿管の表皮細胞等の内にも出現するが、その後漸次その部より消失し始め、血管を経て腎、腸の上皮細胞を介して排泄されることを証明した。また Löhe u. Rosenfeld¹²⁾ は細菌による蛋白質分解の結果成生された H_2S (腐敗ガス) は血管壁を滲透して血管中に入り、循環液中に存する Bisulfid と結合して黒色の Bi_2S_3 を沈澱するものであると云う。蒼鉛縁の発生は口腔内の病的症状の有無及び薬剤の投与量により左右される外に、サルバルサン、水銀等に対する、または腎、胃等に病症のある場合における erworbene Überempfindlichkeit と同じく、蒼鉛縁の発生においてもかゝる exogene Störungen により影響され、また Blutverteilung の異常、すなわち Vasoneurose, Akrocyanose, Livido racemosa 等の endogene Anomalien もまた蒼鉛縁の発生を促すことがあると云うも、これによつてほぼその吸収機転を覗うことができる。なお宮崎は最近梅毒療法とは無関係に蒼鉛の皮膚吸収の有無を検し、臓器中に蒼鉛の存在を証明し、蒼鉛は皮膚より吸収されて血行ないし淋巴行によつて

臓器中に至ることも可能であると推論した。

次に体内に輸入された蒼鉛はいかなる部位に入るものであるか。蒼鉛を排出する腎内に蒼鉛を見るのは勿論であるが、その他の部分については Müller はすでに1小児剖検例において肝、腎、脾、脳、脊髄液、唾液、胆汁、汗液、糞便等に蒼鉛の存在を証明し、Blass u. Kratzeisen¹⁶⁾、Mariani, Komaya¹⁰⁾等もまた肝、腎、脾、腸、神経系統中に、ことに Müller, Akamatsu¹⁷⁾等は大腦中にも蒼鉛を発見した。Lomholt¹⁸⁾ はまた腎及び腸に最も多量に、次いで肝、脾等に多く存すると云う。

蒼鉛の体外に排泄されるのは比較的緩慢であつて、長時間体内に停滞するものであることは Veillet, Wolffer, Cébrián, Markus 等によつても証明され、単に腎を介して尿中に排泄されるのみならず、大腸粘膜よりも糞便中に排泄されるものゝ如く、また汗水、胆汁、乳汁の中にも排泄されることを証明しているものもある。

以上述べた蒼鉛の吸収、排泄機転は多くは皮下あるいは筋肉内注射によるものであつて、内服による蒼鉛剤の吸収及び排泄機転等に関して論及しているものは甚だ少いが、元来内服に用いられる次硝酸蒼鉛は長期間内服してもほとんど著明な中毒作用を呈しないものであつて、大部分の次硝酸蒼鉛は消化管中で硫化水素と結合して硫化蒼鉛となり排除され、きわめて僅少のみ腸粘膜を介して有機体中に摂取されるものであることは事実である。しかして体中に入ったものは次いで循環系に入り前述の如く種々の器官に沈着し、その後徐々に再び血行により少量宛腸粘膜及び腎を経て体外に排出されるものであろう。本例にあつても患者は長期間に涉つてほとんど連続的に次硝酸蒼鉛を内服したもので、その間著しい中毒作用を認めなかつたがたゞ皮膚及び粘膜の一部に着色異常を来したもので、これは恐らく患者の慢性胃腸疾患による粘膜の異常

により、蒼鉛の吸収が容易となり漸次体内に蓄積されたものではなからうか。また尿中及び糞便に蒼鉛の少量を証明したのは恐らく腎及び腸粘膜を通して微量の蒼鉛が排泄されつゝあることを証するもので、入院後蒼鉛剤服用を禁止して以来次第に異常着色が減少したのはこの事実を確実にするものである。なお組織的所見によつて汗腺、皮脂腺等よりも蒼鉛の排泄されることも想像できる。次ぎに皮膚及び粘膜以外の組織中にも沈着していることは想像されるが本例にて確め得なかつたことは止むを得ないことであつた。

結 論

われわれは長期間に渉る次硝酸蒼鉛の内服によつて顔面、四肢の皮膚及び口腔粘膜に黒青色の異常着色を生じ、他になんら一般に見る蒼鉛中毒症状を認めない1例を得た。顔面、下肢、口唇等よりこの組織的所見をみると極めて微細な黒色の顆粒が乳頭層中に多数層状に密集し、かつ血管壁の全層に涉つてもほとんど平等に散在し、なお弾力線維及び結締組織線維中にも沈着していた。また汗腺、皮脂腺にも沈着しているのを見た。本顆粒は駒屋氏法による組織内蒼鉛染色法によつて蒼鉛であることを証明し得た。なお皮膚切片を乾燥灰化して蒼鉛微量検出を行つて陽性の成績を得、また糞及び尿中よりも蒼鉛の微量を検出した。依つて蒼鉛は一度消化管より体内に吸収され、一時一定部位に沈着し漸次再び腎、腸を経て体外に排出されるものであろうと推論した。

本例においてことに注目すべきは蒼鉛中毒に見る一般的症状を欠如し、かつ腎症状を呈せず、皮膚、口腔粘膜の広汎な部位に異常着色を惹起したことであつて、未だ聞知しないきわめて興味ある例である。

擲筆するに當つて終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りし恩師根岸教授に満腔の感謝の意を表します。

主 要 文 献

1) R. Steincke · Dermatol. Wochenschr. Bd.

80, Nr. 12, S. 442, 1925.

- 2) Mora, Jacob M. : Arch. of dermatol. a. syphilol. vol. **16**, No. 4, P. 456, 1927.
 - 3) Pautrier, L. M. et A. Diss · Zentrbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **27**, S. 562, 1928.
 - 4) Matras Zentralb. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **30**, S. 309, 1929.
 - 5) W. Vogel Zentralb. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **31**, S. 554, 1929.
 - 6) Boas . Zentralb. f. Haut. u. Geschlechtskrankh. Bd. **36**, S. 273, 1931.
 - 7) Burnet, Et., et A. Houdart : Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. **21**, S. 900, 1927.
 - 8) Bobovič u. Rivin : Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **34**, S. 419, 1930.
 - 9) Löhe, H. u. H. Rosenfeld . Dermatolog. Zeitschr. Bd. **57**, H. 4, S. 250, 1930.
 - 10) G. Komaya : Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **149**, S. 277, 1925.
 - 11) R. Stempel u. G. Armuzzi : Dermatol. Zeitschr. Bd. **42**, H. 1, S. 1, 1925.
 - 12) H. Löhe u. H. Rosenfeld : Dermatol. Zeitschr. Bd. **50**, H. 6, S. 409, 1927.
 - 13) Cebrian, Pons : Zentralb. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **7**, S. 226, 1923.
 - 14) Markus : Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **19**, S. 451, 1926.
 - 15) H. Müller : Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. **145**, S. 342, 1924.
 - 16) Blass u. Kratzeisen Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 20., S. 625, 1924.
 - 17) M. Akamatsu : Acta. scholae med. univ. imp. Kioto, vol. **4**, H. 2, P. 295, 1921.
 - 18) Lomholt, Svend . Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. **15**, S. 387, 1925.
-