

## INTERACTION OF BUMETANIDE AND KANAMYCIN

IWAO OHTANI, M.D., KOHSEI OHTSUKI, M.D., TAKEO OMATA, M.D.  
AND JIN OUCHI, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College, Fukushima*  
(Director: J. Ouchi, M.D.)

TAKEO SAITO, M.D.

*Department of Pathology, Tohoku Dental University, Koriyama (Director: T. Saito, M.D.)*

The absolute diuretic potency of bumetanide (BUN) is 40–60 times that of furosemide (FM). When dosage of two drugs clinically used are considered, the relative ototoxic potency of BUN is very low (about 1/10 of FM). The purpose of this study was to determine the combined ototoxic effect of BUN with kanamycin (KM), and to compare it with that of FM and KM. Doses of BUN were 1/40 and 1/60 of FM. The results obtained were as follows.

1. Severe damage of the outer hair cell occurred in rabbits following the combined administration of BUN and KM. No damage of the outer hair cells was detectable when BUN or KM were used alone with the same dose. The damage of the outer hair cells in rabbits injected with both BUN and KM was approximately equal to that of rabbits receiving both FM and KM. And there was no significant difference in the pattern of the outer hair cell damage between these rabbits.
2. The kidney of rabbits received both BUN and KM also showed the severely damaged lesions of the proximal tubules. And their lesions resembled that found in rabbits received both FM and KM. All of rabbits injected with BUN or KM alone showed the normal renal histological findings under a light microscope.

Therefore, the ototoxicity of BUN in its clinical use is less than that of FM, but the ototoxic effect of BUN used with KM is approximately equal to that of FM with KM. That is, the combined ototoxic effect of the loop diuretics (BUN and FM) and KM may be closely related to the diuresis of diuretics. Severe damage occurred not only in the inner ear but also in the kidney when both BUN and KM were administered to rabbits. It may be, therefore, concluded that the combined administration of BUN and KM (probably another aminoglycoside antibiotics too) would also be dangerous to patients.

A 81—0554—23635

## Bumetanide と Kanamycin 併用による内耳障害

## ——Furosemide との比較検討——

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：大内 仁教授）

大谷 巖，大槻好正，尾股丈夫，大内 仁

東北歯科大学病理学教室（主任：斎藤武郎教授）

斎 藤 武 郎

## 緒 言

Furosemide (FM) や Ethacrynic acid (EA) などのいわゆる Loop 利尿剤とアミノ配糖体薬剤とを併用すると、内耳障害が著しく増強することが、臨床的にも実験的にも知られているが、われわれは<sup>1)</sup> FM とアミノ配糖体薬剤併用時に内耳のみならず腎においても高度の障害の発現する事実を報告し、併用時の内耳障害増強性については、FM によるアミノ配糖体薬剤の腎からの排泄阻害が重要な因子として作用し、これに腎障害が加わって急速に悪循環が進行していくため起こると考えた。

Bumetanide (BUN) は最近開発された利尿剤で、FM や EA 同様、Na, Cl の再吸収を抑制することにより利尿作用を発揮しているが、その利尿作用は FM の40～60倍あるといわれている<sup>2)3)4)</sup> この利尿剤も他の Loop 利尿剤と同様に、難聴や耳鳴の生ずることが報告されており<sup>5)</sup>、実験的にも電気生理学的に CM, AP, EP の低下をきたすことが報告されている<sup>6)7)8)9)</sup>。しかし BUN の内耳に対する作用は、利尿効果を考慮に入れると FM の約1/10にすぎないといわれている<sup>7)</sup>。今回このように FM に比して内耳毒性が非常に低い BUN を使用し、KM と併用した際の内耳病態を、既報の FM と KM 併用時のそれと比較して、Loop 利尿剤と KM 併用時の内耳障害における Loop 利尿剤の役割について検討を行ない、興味ある知見が得られたので報告する。

## 実験方法











体重 2.1～2.8kg の白色家兔30羽を、BUN 群、KM 群、BUN・KM 併用群の3群に分けて使用した。BUN 群には BUN 0.75mg/kg (5羽) を、KM 群には KM 200mg/kg (5羽) を、BUN・KM 併用群には BUN 0.75mg/kg (10羽) および 0.5mg/kg (10羽) にそれぞれ KM 200mg/kg を併用した。これまでの FM とアミノ配糖体薬剤との併用実験での FM 量を 30mg/kg とした

が、BUN の利尿作用は FM の40～60倍であるため、今回は BUN の投与量を 30/40mg/kg (0.75mg/kg) および 30/60mg/kg (0.5mg/kg) とし、利尿作用を FM と同等にして検討を行った。いずれも連日10日間腹腔内注射により投与し、最終投与10日後に固定した。しかし併用の動物では2羽が実験途中で死亡したほか、全身状態悪化のため、予定生存期間以内に固定せざるを得ないものが半数以上にみられた。











右耳は1% veronal buffered osmium tetroxide solution で蝸牛を灌流固定し、蝸牛膜迷路特に外有毛細胞の状態を位相差顕微鏡下に観察し、Engström らのいういわゆる collapsed cell をもって障害細胞とした。左耳は10%緩衝ホルマリンで灌流固定後ツェロイジン包埋により連続切片を作製し、H-E 染色にて観察した。また腎は10%緩衝ホルマリン固定後 H-E 染色、PAS 染色にて観察した。

## 実験成績

全身所見：薬剤投与による全身への影響を観察するため、連日全動物の体重を測定した。BUN 群および KM 群では実験終了時の体重の増加は、無処置動物と差を認めなかったが、BUN 群では投与期間中に体重増加が一時抑制されるものがみられた。一方 BUN・KM 併用群では、全動物で体重が減少し、全身状態の悪化のため予定生存期間以内に固定せざるを得ないものがみられた。すなわち BUN 0.75mg/kg 併用群では、10羽のうち2羽 (BK-6, BK-7) が投与期間中に死亡し、10日間投与できたのは3羽にすぎず、このうち予定生存期間で固定できたのは1羽 (BK-2) のみであった。0.5mg/kg 併用群では、BUN 0.75mg/kg 併用群に比して全身状態におよぼす影響は軽く、10羽中9羽に10日間の投与ができ、このうち6羽 (BK-12, BK-13, BK-15, BK-16, BK-17, BK-20) が予定生存期間で固定した (図1)。

Bumetanide 0.75 mg/kg						Kanamycin 200 mg/kg				
家 兎 番 号	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	K-1	K-2	K-3	K-4	K-5
投 与 日 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
最終投与後固 定までの日数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
外有毛細胞障害										
腎 障 害										

---

Bumetanide 0.75 mg/kg + Kanamycin 200 mg/kg										
家 兎 番 号	BK-1	BK-2	BK-3	BK-4	BK-5	BK-6	BK-7	BK-8	BK-9	BK-10
投 与 日 数	10	10	10	8	8	7	5	9	7	6
最終投与後固 定までの日数	7	10	6	1	1	(died)	(died)	1	1	1
外有毛細胞障害										
腎 障 害	++++	+	++	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++

---











Bumetanide 0.5 mg/kg + Kanamycin 200 mg/kg										
家 兎 番 号	BK-11	BK-12	BK-13	BK-14	BK-15	BK-16	BK-17	BK-18	BK-19	BK-20
投 与 日 数	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10
最終投与後固 定までの日数	1	10	10	1	10	10	10	3	3	10
外有毛細胞障害										
腎 障 害	+++		+	+++	++	+	+	+++	+++	±

図1 全動物の薬剤投与量・投与日数・生存日数および外有毛細胞の障害範囲(■印)・腎障害の程度を示す。

内耳所見：BUN 群および KM 群では 外有毛細胞、  
 内有毛細胞、血管条などには特に障害は認められな  
 った(図2)。BUN・KM 併用群では特異的に外有毛細胞  
 に障害が認められた。外有毛細胞の障害は併用群20羽中  
 1羽(BK-11)を除く全動物で認められ、その障害は基  
 底回転で強く、上方回転に向うにつれて軽度となってい  
 た(図3)。障害範囲は基底回転の一部に局限しているも  
 のから頭頂回転に波及しているものまで相当のバラツキ  
 がみられたが、BUN 0.75mg/kg 併用群が 0.5mg/kg 併  
 用群よりも障害が強い傾向を示していた。また BUN  
 0.75mg/kg 併用群では、全身状態悪化のため投与日数の

少ない動物がより強い障害を起こしていた。位相差顕微  
 鏡下に観察した外有毛細胞の障害範囲を図1に示した。  
 内有毛細胞は外有毛細胞の障害が最も広範であった1羽  
 (BK-20)で障害されているにすぎなかった(図4)。ま  
 た血管条には midmodiolar section による観察で障害  
 は認められなかった。

腎所見：肉眼的には BUN 群および KM 群では異常  
 を認めなかったが、BUN・KM 併用群では灰白色に腫大  
 しているものが多かった。

病理組織学的には、BUN 群および KM 群では、とも  
 に明らかな変化はみられなかった(図5)。BUN・KM 併

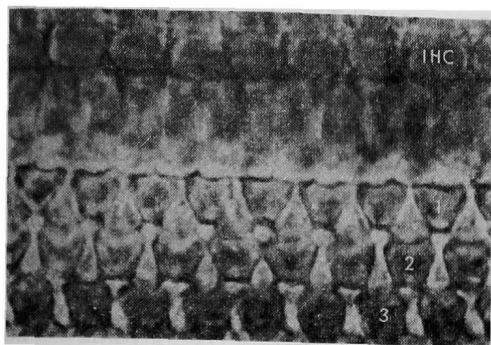


図2 BUN 0.75mg/kg 10日間投与 (B-1), 基底回転. 内・外有毛細胞は正常.  
IHC=内有毛細胞.  
1, 2, 3=外有毛細胞 1, 2, 3 列.

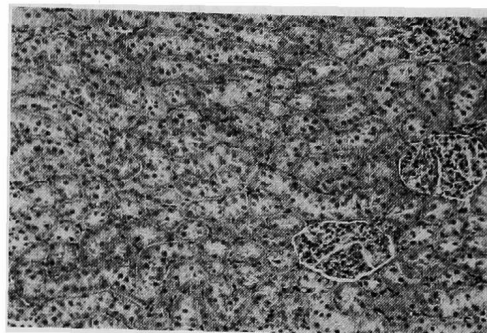


図5 腎組織像, 近位尿細管. BUN 0.75mg/kg 10日間投与 (B-1). 特に異常所見を認めない.



図3 BUN 0.5mg/kg+KM 200mg/kg 10日間投与 (BK-17), 基底回転. 外有毛細胞は3列とも全て collapsed cell に陥っている. 内有毛細胞は正常.

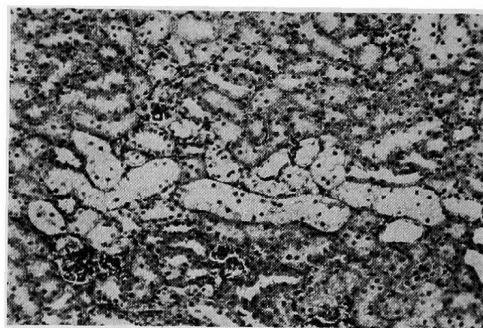


図6 腎組織像, 近位尿細管. BUN 0.5mg/kg +KM 200mg/kg 10日間投与 (BK-13). 尿細管上皮は空胞化が著しく, 泡沫状を呈し, 核の減少がみられる.

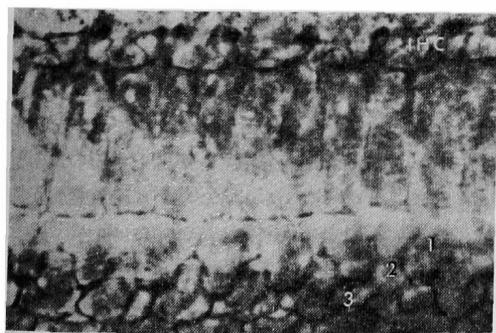


図4 BUN 0.5mg/kg+KM 200mg/kg 10日間投与 (BK-20), 基底回転. 外有毛細胞の障害が高度なため, 細胞配列は明瞭でない. 内有毛細胞も collapsed cell に陥っている.

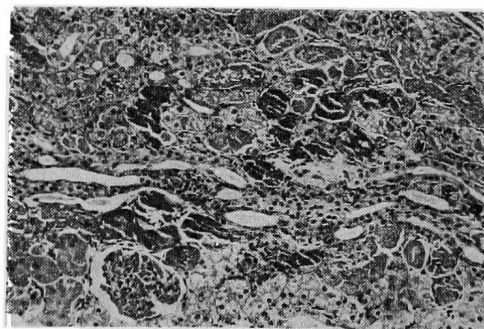


図7 腎組織像, 近位尿細管. BUN 0.5mg/kg +KM 200mg/kg 10日間投与 (BK-18). 尿細管上皮の変性・壊死が高度で, 石灰沈着を伴った壊死物質の塞栓がみられる.

用群では1羽(BK-12)を除き全動物に、尿細管上皮の水腫性膨化、核の消失、硝子滴変性、剝離、凝固壊死、石灰沈着など種々の障害像を認めた。障害が比較的軽度のもものでは、近位尿細管の遠位部に限局しており、変性変化を主とするが、障害が高度になると障害は近位尿細管全体におよび、上皮の壊死や石灰沈着が主な変化であった。腎障害は BUN 0.75mg/kg 併用群が 0.5mg/kg 併用群よりも高度で、BUN 0.5mg/kg 併用時の腎障害が FM 30mg/kg 併用の場合に匹敵していた(図6, 7)。

全動物の腎障害の程度を図1に一括した。障害の程度は既報<sup>1)</sup>と同様に尿細管の変性・壊死の程度と範囲とから分類したが、その主な点は次の如くである。

±: 近位尿細管上皮の水腫性膨化、核の消失が散在性にみられるもの。

+ : ±の変化が比較的びまん性にみられるもの。

++ : +の変化に上皮の巣状壊死が加わってみられるもの。

+++ : ++と+++との中間のもので尿細管上皮の変性や壊死が広汎に起きているが、なお正常に近い部分をかなり残しているもの。

++++ : 近位尿細管上皮全体の壊死、さらには石灰化がびまん性にみられるもの。

#### 考 按

Loop 利尿剤とアミノ配糖体薬剤との併用による難聴発現については、1969年 Mathog & Klein<sup>10)</sup>の EA とアミノ配糖体薬剤 (Streptomycin, KM, Neomycin) 併用による3症例の報告にはじまり、その後、いくつかの臨床報告<sup>11)12)</sup>や実験報告<sup>13)14)15)16)</sup>がみられる。また FM とアミノ配糖体薬剤との併用による難聴については、Quick<sup>17)</sup>の GM 併用による臨床報告がみられ、実験的にも種々のアミノ配糖体薬剤併用時の内耳障害について報告されている<sup>18)19)</sup>。しかし BUN とアミノ配糖体薬剤との併用による内耳障害については、現在まで臨床的にも実験的にも報告されていない。

Loop 利尿剤とアミノ配糖体薬剤との併用時の内耳障害については、次のようなことが考えられてきた。すなわち EA や FM は Na, K-ATPase を阻害するが<sup>20)</sup>、これらの ATPase は腎のほかに血管条に多く存在しており、また KM も血管条の ATPase を阻害することから<sup>21)</sup>、二種薬剤の同一酵素系への阻害が内耳障害増強の原因ではないかとする説<sup>11)14)</sup>や、アミノ配糖体薬剤の内耳障害に対する物質代謝阻害作用に、利尿剤の膜 ATPase 阻害作用を主とした薬理作用の相加、あるいは利尿剤に

よるアミノ配糖体薬剤の内耳への高濃度の移行・停滞などがその原因をなすという考えがある<sup>15)</sup>。EA や FM の作用については、最近これらの利尿剤には Na, K-ATPase に対する特異的抑制作用はないとの報告<sup>22)23)</sup>や、腎での Na, Cl の再吸収の阻害は Cl の active transport の抑制によるもので Na は passive との報告<sup>24)25)</sup>もあり、これらの点に関してはまだ定説をみえないようである。いずれにせよ二種薬剤併用時の内耳障害には利尿剤の内耳への直接作用が重要な要素と考えられてきた。

われわれは<sup>1)</sup>、単独では内耳障害を起こさない量の FM とアミノ配糖体薬剤とを併用すると、高度の内耳障害が惹起され、その際腎においても激しい障害の発現する事実を報告してきた。更に二種薬剤併用時の内耳障害増強性については、FM によるアミノ配糖体薬剤の腎からの排泄阻害が重要な因子と考え、これに高度の腎障害が加わって急速に悪循環が進行していくものと考えた。しかし FM の単独投与でも AP, CM, EP などの内耳電気現象に変化をおよぼすことが知られており、アミノ配糖体薬剤との併用時の内耳障害増強性についても、FM の内耳への直接作用の関与も考えられた。

BUN は1971年に開発され、わが国では1976年から発売されている新利尿剤で、FM や EA と同様に Na, Cl の再吸収を抑制することにより利尿作用を発揮するいわゆる Loop 利尿剤であるが、その利尿作用は FM の40~60倍あるといわれている<sup>23)24)</sup>。臨床的には BUN は注射薬および錠剤とも FM の1/40として製剤されている。BUN の内耳への影響については、Brown<sup>7)</sup>はネコの cochlear  $N_1$  potential を指標とした実験で、BUN の absolute ototoxic potency は FM の6.5倍であるが、その利尿作用は FM の40~60倍もあることから、その relative ototoxic potency は FM の0.11~0.16にすぎないとのべている。大山ら<sup>6)</sup>はモルモットを使用し FM では20mg/kgの静注で EP が低下するのに対して BUN では2.5mg/kgでも EP, CM に全く変化がこないとのべている。また草刈ら<sup>9)</sup>もモルモットの EP を指標とした実験で、EP に影響を与える量は静注で BUN は5mg/kg以上であるのに対して FM では20~30mg/kgであり、また EP が最低値を示す量は BUN は30mg/kgで FM は50~100mg/kgであると報告している。すなわち利尿作用を考慮に入れて比較すると BUN の電気生理学的な内耳への作用は FM の約1/10にすぎない。また、佐藤ら<sup>26)</sup>は、モルモットを使用し、BUN 0.1mg/kg、

0.2mg/kg の1回注射および0.01mg/kg の28日間の注射で、耳介反射域値に変化をきたさず、また病理組織学的にも内、外有毛細胞にも変化のみられないことから、BUN の耳毒性は非常に弱いものと推察している。臨床的にも、FM で難聴が生じた患者に、代りに FM の1/40 のBUN を投与した結果、難聴が消失ないし回復したとの報告がある<sup>27)</sup>。そこで今回このように内耳障害の少ないBUN を使用し、BUN の利尿作用をFM の利尿作用と同等にしてKM と併用した訳であるが、その結果FM 併用時にみられたと同様の高度の内耳障害が惹起された。このことはLoop 利尿剤(FM およびBUN) とKM 併用時の内耳障害増強性は利尿剤のもつ利尿作用と密接に関係していることを推察させる。すなわち二種薬剤併用時の内耳障害増強の原因については、Loop 利尿剤およびKM のそれぞれの内耳に対する作用が相乗されたと考えるよりも、Loop 利尿剤の腎への作用によって、KM の腎からの排泄が阻害され、KM の血中濃度が上昇することが重要な因子と考えられた。更にこれに高度の腎障害が加わって急速に悪循環が進行していくものと思われた。結局BUN とKM の二種薬剤併用時の内耳障害に果すBUN の役割についていえば、BUN の内耳への作用よりも腎への作用の方が、はるかに大であり、主たるものであらうと考えられ、Loop 利尿剤とアミノ配糖体薬剤併用時の内耳障害増強性の原因についてのこれまでのわれわれの推論を更にうらずけるものと考えられた。

BUN とアミノ配糖体薬剤との併用時の腎障害の増強については、現在まで臨床的にも実験的にも報告がみられない。Loop 利尿剤の腎に対する毒性は、利尿作用と不可分のものと考えられ、更にBUN の利尿作用には著しい動物種属差がみられるため<sup>28)</sup>、毒性の検討には各種属の利尿作用を考慮に入れて検討する必要があるように思われる。本実験で用いた家兎については、その利尿作用は大体イヌの1/10、マウスの10倍、ラットの100倍あり<sup>29)</sup>、ほぼヒトに近い利尿作用を有しているものと考えられる。BUN 単独投与群では、腎には病理組織学的検索で著変はみられず、BUN 単独では高度の腎障害を起こすには到らないようである。

またKM の腎毒性については周知のとおりであるが、既報でのべたごとく、単独では相当量の投与でも重篤な腎障害をきたすことはないようである。

すなわちそれぞれ単独では腎障害を起こさない二種薬剤でも、これらが併用されると、さきに示したように高

度の障害を起こすことが明らかになった。腎障害の程度には、各動物により相当の個体差がみられたが、全身状態悪化のため予定期間以内に固定せざるを得なかった動物では、特に障害が高度で、併用時の全身状態の悪化は腎不全によるためと推測された。近位尿細管の変性壊死で象徴される障害像は、KM 単独投与時や、FM とKM 併用時にみられる障害像と類似しており、これらの間に障害様式の本質的な差異はないものと考えられる。

次に内耳障害と腎障害との関係を見ると、内耳障害の強いものでは、概して腎障害も強い傾向を示していたが、腎障害の起こらないもの(BK-12)でも内耳障害がみられ、また腎障害が軽度にも拘らず内耳障害が高度のもの(BK-20)もあることから、前述したように、内耳障害は腎障害の結果生じたものではなく、KM の血中濃度の上昇にもとづくもので、腎障害はこれを更に増強させるものと考えられた。また腎障害の高度のものでも内耳障害のないもの(BK-11)や、内耳障害の軽度のもの(BK-1)があることから、同一動物における内耳と腎の易傷性は、必ずしも平行するものではないと考えられる。

以上、BUN とKM との併用時に高度の内耳と腎の障害が惹起されることをのべたが、この薬剤相互作用は、恐らくKM に限らず全てのアミノ配糖体薬剤に共通するものと考えられた。BUN とFM との利尿作用を考慮に入れて比較すると、BUN の内耳に対する作用は、FM よりもはるかに低いといわれているにもかかわらず、KM と併用した場合の内耳障害の程度は、FM の場合と同等に高度であり、また腎の変化についても同様であった。この事実は、併用時の内耳、腎障害が利尿剤のもつ利尿作用と密接に関係していることを強く示唆するものである。勿論本研究は動物実験であるから、その結果を直ちに臨床に結びつけることは妥当でないかもしれないが、臨床にBUN の投与に際しても、アミノ配糖体薬剤との併用時の内耳、腎障害の発現について、重大な関心を払う必要があることを強く警告するものと考える。

## ま と め

新 Loop 利尿剤BUN の利尿作用はFM の40~60倍で、内耳に対する作用は、利尿作用を考慮に入れると、FM の約1/10にすぎないといわれている。FM とKM 併用時に高度の内耳、腎障害の惹起することを既報において報告したが、今回はBUN の投与量をFM の1/40 および1/60、すなわちBUN のもつ利尿効果をFM の

それと同等にして、KM と併用した際の 内耳障害を、FM 併用時のそれと比較し、Loop 利尿剤と KM 併用時の内耳障害における Loop 利尿剤の役割について検討を行った。

1) BUN や KM の単独投与では外有毛細胞に全く障害を起こさない量であっても、これらの二種薬剤を併用すると、外有毛細胞に高度の障害が惹起された。これらの障害の程度は、FM と KM 併用時のそれに匹敵していた。

2) 一方、腎は二種薬剤併用時に高度の変性壊死を起こし、その主病変は近位尿管にみられた。これらの障害も FM と KM 併用時の障害に匹敵しており、また両者間に障害像の本質的な差異はみられなかった。

3) すなわち利尿作用を考慮に入れて比較すると、BUN の内耳に対する作用は FM よりはるかに低いといわれているが、KM と併用した場合の内耳障害は、FM の場合と同等であり、また腎についても、FM 併用時にみられたような高度の障害が惹起された。このことから、Loop 利尿剤と KM 併用時の内耳、腎障害は、利尿剤のもつ利尿作用と密接に関係していると考えられた。

4) 上記二種薬剤併用時の内耳および腎に対する薬剤相互作用は、恐らく KM に限らず、全てのアミノ配糖体薬剤に共通するものと考えられ、BUN についても他の Loop 利尿剤と同様アミノ配糖体薬剤との併用時の内耳、腎障害の発現について、十分な注意を払う必要があるものとする。

#### 文 献

- 1) 大谷 巖, 他: Furosemide とアミノ配糖体薬剤との併用による内耳・腎障害の激烈化について. *Chemotherapy*, 25; 2348-2360, 1977.
- 2) *Østergaard, E.H. et al.*: Pharmacological properties of 3-n-butylamino-4-phenoxy-5-sulfamylbenzoic acid (Bumetanide), a new potent diuretic. *Arneim.-Forsch.*, 22; 66-72, 1972.
- 3) *Olesen, K.H. et al.*: Bumetanide, a new potent diuretic. *Acta med. scand.*, 193; 119-131, 1973.
- 4) *Davies, D.L. et al.*: Renal action, therapeutic use, and pharmacokinetics of the diuretic bumetanide. *Clin. pharmacol. ther.*, 15; 141-155, 1974.
- 5) 浅野 泰, 他: Bumetanide (CS-380) の臨床治験. *薬理と治療*, 2; 47-54, 1974.
- 6) 大山孔郎, 他: 血管系の機能について. *内耳生化学*, 5; 75-77, 1974.
- 7) *Brown, R.D.*: Cochlear  $N_1$  depression produced by the new "loop" diuretic, bumetanide, in cats. *Neuropharmacology*, 14; 547-553, 1975.
- 8) *Brown, R.D.*: Effect of bumetanide on the positive endocochlear dc potential of the cat. *Tox appl. pharmac.*, 38; 137-144, 1976.
- 9) 草刈 潤, 他: プメタニドのモルモット内リンパ電位へ与える影響について. *日耳鼻*, 80; 881-888, 1977.
- 10) *Mathog, R.H. & Klein, W.J. Jr.*: Ototoxicity of ethacrynic acid and aminoglycoside antibiotics in uremia. *N. Engl. J. Med.*, 280; 1223-1224, 1969.
- 11) *Johnson, A.H. & Hamilton, C.H.*: Kanamycin ototoxicity-possible potentiation by other drugs. *South Med. J.*, 63; 511-513, 1970.
- 12) *Meriwether, W.D. et al.*: Deafness following standard intravenous dose of ethacrynic acid. *JAMA*, 216; 795-798, 1971.
- 13) *West, B.A. et al.*: Interaction of kanamycin and ethacrynic acid. *Arch. Otolaryngol.*, 98; 32-37, 1973.
- 14) *Prazma, J. et al.*: Ethacrynic acid ototoxicity potentiation by kanamycin. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 83; 111-118, 1974.
- 15) 中井義明, 他: アミノ配糖体系薬物および利尿剤との併用による内耳病態. *Audiology Japan*, 18; 290-298, 1975.
- 16) *Nakai, Y.*: Combined effect of 3', 4'-dideoxykanamycin B and potent diuretics on the cochlea. *Laryngoscope*, 87; 1548-1558, 1977.
- 17) *Quick, C.A.*: Hearing loss in patients with dialysis and renal transplants. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 85; 776-790, 1976.
- 18) *Brummett, R.E. et al.*: Cochlear damage resulting from kanamycin and furosemide. *Acta Otolaryngol.*, 80; 86-92, 1975.
- 19) 中井義明, 森本明子: アミノ配糖体系薬物およびフロセマイド併用による聴器毒性. *耳鼻*, 23; 587-596, 1977.
- 20) *Hook, J.B. & Williamson, H.E.*: Lack of correlation between natriuretic activity and inhibition of renal Na-K-activated ATPase. *Proc. Soc. Exp.*

- Biol & Med., 120 ; 358-360, 1965.
- 21) *Iinuma, T. et al.*: Possible effects of various ototoxic drugs upon the ATP-hydrolyzing system in the stria vascularis and spiral ligament of the guinea pig. *Laryngoscope*. 71 ; 22-26, 1967.
  - 22) *Kuijpers, W. & Wilberts, D.P.C.*: The effect of ouabain and ethacrynic acid on ATPase activities in the inner ear of the rat and guinea pig. *ORL*, 38 ; 321-327, 1976.
  - 23) *Thalman, R. et al.*: Action of "loop" diuretics and mercurials upon the cochlea. *Acta Otolaryngol.*, 83 ; 211-232, 1977.
  - 24) *Kokko, J.P. & Rector, F.C. Jr.*: Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney International*, 2 ; 214-223, 1972.
  - 25) *Burg, M.B. & Green, N.*: Function of the thick ascending limb of Henle's loop. *Am. J. Physiol.*, 224 ; 659-668, 1973.
  - 26) 佐藤喜一、他：利尿剤 Bumetanide の耳毒性に関する評価。金医大誌, 2 ; 184-189, 1977.
  - 27) *Bourke, E.*: Furosemide, bumetanide, and ototoxicity. *Lancet* 1 ; 917-918, 1976.
  - 28) *Olsen, U.B.*: The pharmacology of bumetanide. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 41 ; Suppl., 1977.
- 
- 本論文の要旨は、第22回オージオリジー学会にて発表した。
- 
- (原稿受付 昭和53.2.8日)
- 別刷請求先 〒960 福島市杉妻町 4-45 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 大谷 巖