内耳メラニンの有無による音響受傷性の相違

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：原田康夫教授）

川 口 和 幸

SUSCEPTIBILITY OF ORGAN OF CORTI WITH OR WITHOUT MELANIN TO ACOUSTIC OVERSTIMULATION

KAZUYUKI KAWAGUCHI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

Albino and pigmented guinea pigs were compared in terms of susceptibility to acoustic trauma. The animals were exposed to a 4 kHz pure tone of 120 dB for 60 min. NI thresholds of CAP were measured before and after the acoustic exposure. Changes in the outer hair cell and stria vascularis were studied using SEM and TEM. After acoustic trauma, NI thresholds were more elevated in the albino than in the pigmented guinea pigs. Also, pathological changes in the outer hair cell and stria vascularis were more severe in the albino animals. A noteworthy finding in the stria vascularis was that the melanin in intermediate cells had moved into marginal cells. This melanin migration may be possibly involved in mechanisms underlying prevention of acoustic trauma.

Key words: メラニン, 音響外傷, 蝸牛

A95—0556—23512

緒 言

内耳の膜迷路に色素が存在することは、1851年 Corti¹⁾の牛と羊についての報告以来、ヒトを含む種々の動物において確認されている²⁾³⁾。1931年 Wolff⁴⁾により、この色素がメラニンであることが指摘され、内耳内のメラニンの存在意義について、研究がなされるようになった⁵⁾⁶⁾。蝸牛では、主として血管条にメラニ

ンが認められており、このメラニンと聴覚機能との関係が検討されてきた⁷⁾⁸⁾。ヒトでは、内耳のメラニン量と虹彩メラニン量が比例することが、Bonaccorsi⁹⁾により証明され、これに関連して虹彩の色の違いによる音響受傷性の相違について、臨床的研究がなされている¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、音響外傷後の聴覚の時間的経過及びその内耳形態の面での相違を、内耳メラニンとの

図1 実験概要

関係において論じた研究は少ない。本研究は、内耳のなかでもとくに血管条に着目し、血管条メラニンの有無と音響受傷性の関係を聴覚生理学的、微細形態学的に検索し、蝸牛におけるメラニンの存在意義について知見を得たので報告する。

実験方法

実験動物には、内耳にメラニンの存在しないハートレイ系モルモットと、メラニンの存在する黒目有色モルモットを、各々15匹ずつ使用した。動物はプライエル反射正常で体重 200~250g のものを用いた。実験の概要を図1に示す。白色モルモット、有色モルモットをそれぞれ5匹ずつの3群に分け、まず音響負荷前に、鼓室外誘導で蝸牛神経活動電位 (cochlear action potential, 以下 CAP) を指標として聴覚レベルを計測した。この後、音響負荷を行い、第1群は音響負荷直後、第2群は負荷3日後、第3群は負荷7日後に CAP を再度測定した後、断頭して蝸牛を摘出し、蝸牛有毛細胞の障害状態を走査型電子顕微鏡 (以下 SEM) で、また血管条形態は透過型電子顕微鏡 (以下 TEM) を用いて観察した。

1) 聴力測定

聴力測定は音響負荷前、音響負荷直後、音響負荷3日後、7日後に行った。ネンプタール[®] (30mg/kg, ip) 麻酔下に、外耳道を観察し耳垢がないことを確認した後、耳後部を切開し骨部外耳道皮下を露出、外耳道深部に向かって針電極を約 2mm 刺入し、これを近位電極とした。遠位電極は耳後部切開創下端に、接地電極は前額正中に設置した。刺激音は、立ち上がり 1msec, plateau 3msec の short tone burst を用い、外耳道入口部より 1cm の距離に置いたスピーカー (TDH-49) より与えた。増幅器 (日本光電 AB-671V) のフィルターは、time constant 0.003sec, high cut 1kHz とし、日本光電 ATAC-350 を通して、解析時間 10msec, 200 回加算を行った。聴力は、1, 4, 6, 8kHz について CAP N1 の振幅を指標としてその域値を計測した。

2) 強大音響負荷

メラニンの有無による音響に対する受傷性の差をみるためには、各々の動物で、ほぼ同じ部位でのコルチ器の形態観察を行う必要がある。このため、音響負荷には純音を用い、これによる障害部位を局限させた。純音発生装置には TRIO AUDIOMETER AS28 を用い、36×35×50cm の大きさの木箱に取り付けたスピーカー (ONKYO D-3520A) より 4kHz の純音を発生

図2 上方よりそれぞれ前庭窓から8, 9, 10mmの部位の外有毛細胞のSEM像。9mmの部位を中心とした障害を認める。

させ、モルモットの外耳道の位置で 120dB になるよう更正して、無麻酔下のモルモットに60分間曝露した。

3) 形態学的観察

音響によるコルチ器有毛細胞の障害部位は、周波数特異的に前庭窓からの距離で決まっていると言われており、4kHz での主たる障害部位は前庭窓から約 9mm の部位とされている^{12)~15)}。今回の実験でもコルチ器有

図3 外有毛細胞障害度分類, 0 から3 までの4 段階に分類した.

毛細胞の障害は, 図2に示すように前庭窓より約9mmの部位を中心として認められた. このため, 形態学的観察は, 前庭窓より約9mmの部位の外有毛細胞及び血管条を観察対象とした. 強大音響負荷直後, 負荷3日後, 負荷7日後において聴力測定をした後, 2.5%グルタルアルデヒドで左心室より灌流固定を行い, 側頭骨を摘出した. 中耳骨格を開放し, 同固定液で内耳灌流を行った後, 蝸牛外側骨壁を除去し, 前庭窓より約9mmの部位の血管条を摘出した. 取り出した血管条は1%四酸化オスミウムで後固定後, 3%酢酸ウランによるブロック染色, さらに上昇エタノール系列で脱水後, エポン812に包埋した. その後超薄切片作製, ウラン-鉛による二重染色後, TEM (JEM100CXII) で観察した. 血管条を取り出した後の蝸牛は, 2%タ

ンニン酸, 1%オスミウムによる後固定後, 上昇エタノール系列で脱水, 次いで酢酸イソアミルで置換した後, 臨界点乾燥 (CO_2), 白金イオンスパッタコーティングを経てSEM (HITACHI S-800) にて観察した. 外有毛細胞の障害を定量的に評価するために, 下記のような外有毛細胞障害度分類を作製し, これにより前庭窓より8, 9, 10mmの各部位における3列の外有毛細胞各列10個ずつ計30個を評価し, その合計を各動物の障害スコアとした. (図3)

0: 障害が全くみられない正常形態

1: 聴毛の配列の乱れはあるが, 消失はみられないといった軽度の障害

2: 聴毛の一部消失を伴う中等度の障害

3: 聴毛の全消失を伴う高度の障害

図4 音響負荷前のオージオグラム。両者ともに低音急墜型の聴力を呈し、有意差は認められない。

図6 有色モルモットのオージオグラム

図5 白色モルモットのオージオグラム

例えば、図2の9mmでは、障害度3は0個、2は6個、1は8個、0は16個で、障害スコアは20となる。

実験結果

1) 聴力変動

音響負荷前の聴力は、白色モルモット、有色モルモットいずれも低音漸傾型の聴力像を呈していた。ただし白色モルモットの聴力の方が若干良好な傾向を認めたが、有意の差はなかった(図4)。

白色モルモットの聴力域値は、いずれの周波数においても音響負荷直後には、高度に上昇したが、3日後にはある程度の聴力回復がみられた。しかし7日後までにはそれ以上の回復はほとんどみられなかった。これに対して有色モルモットでは、負荷直後には域値の上昇がみられたものの、その程度は白色モルモットに比べてやや小さく、3日後から7日後にかけての聴力の回復も大きかった(図5, 6)。

さらに、有色モルモット、白色モルモットでの音響負荷前後の聴力変動の差を見るため、負荷前の各動物の聴力域値を0とし、負荷後の域値上昇の平均値を比較した(図7)。この結果4kHzの音響負荷直後、負荷3日後の域値上昇の程度は、白色モルモットに比べて有色モルモットの方が有意に小さく ($p < 0.01$)、7日

図7 各周波数における強大音響負荷前値を0としたときの聴力域値変動
(*: $p < 0.01$)

表1 外有毛細胞障害スコア表

8, 9, 10 mmの各部位30個の外有毛細胞を, 図3の障害度分類に従ってスコア化し, その総計をその動物の障害スコアとし, 各グループ(n=5)の平均をまとめた。

	白色モルモット			有色モルモット		
	8mm	9	10	8	9	10
負荷直後						
平均	8.3	16.5	8.0	10.0	14.8	7.8
標準偏差	4.7	14.9	2.0	9.7	11.3	4.1
負荷3日後						
平均	7.3	16.3	6.8	13.3	15.5	4.8
標準偏差	6.4	11.1	5.0	14.9	9.6	2.0
負荷7日後						
平均	8.6	17.6	7.0	7.5	12.8	5.0
標準偏差	7.4	5.9	3.0	3.9	4.2	1.9

後での域値上昇も小さかった。また, その他の周波数でも, 同様の傾向がみられたが, 1および8kHzの音響負荷直後を除いて有意差を認めなかった。

2) 形態学的変化

a) 蝸牛有毛細胞の障害

SEMによる観察では, 4KHz純音負荷後のコルチ器障害は, 前庭窓より9mmの部位を中心としてみられた(図2)。とくに外有毛細胞では内側第1列, 2列, 3列の順に障害が強い傾向が見られた。障害程度の比較のために, 9mmの部位の外有毛細胞障害スコアの平均をみると, 音響負荷直後は白色モルモット16.5, 有色モルモット14.8で3日後はそれぞれ16.3, 15.5, 7日後は17.6, 12.8といずれの時期においても白色モルモットの障害の方が強い傾向があった(表1)。経時的な障害の変化は, 白色モルモットでは負荷直後, 負荷3日後, 7日後ともに障害程度はほぼ同様であったのに対して, 有色モルモットでは負荷7日後のスコアが12.8と負荷直後の14.8よりも小さくなっていた。

b) 血管条の障害

正常の血管条は, 辺縁細胞, 中間細胞, 基底細胞の3種の細胞により構成されている。辺縁細胞は最も内リンパ腔側に位置しており, 小胞体, ゴルジ装置, ミトコンドリアといった細胞内小器官が豊富なため, 細

図8 正常血管条 TEM 像

内リンパ腔側より辺縁細胞 (M), 中間細胞 (I), 基底細胞 (B) の3層の細胞より構成される。有色モルモットでは中間細胞にメラニンを認める。左: 白色モルモット, 右: 有色モルモット (×1800)

M: 辺縁細胞 I: 中間細胞 B: 基底細胞

胞質全体の電子密度は高かった。その特徴的形態は、著明に発達した基底嵌入で、この細胞の下層に存在する中間細胞、基底細胞との間で interdigitation を形成し、この部位には多数のミトコンドリアが存在していた。辺縁細胞の自由表面には少数の微絨毛が、また自由表面直下には vesicle がみられた。

中間細胞は、辺縁細胞の深層に存在する細胞で、辺縁細胞と比べると細胞内小器官が少なく、その細胞質の電子密度は低かった。血管条におけるメラニンは主としてこの細胞内に局在しており、白色モルモットと有色モルモットの大きな違いはこのメラニンの有無であった。

基底細胞は扁平で、最も深層に位置しており、この細胞にもメラニンは存在した。電子密度は中間細胞と同程度であった。(図8)

音響負荷直後の白色モルモットでは、辺縁細胞の細胞間隙の軽度の拡大がみられたが、細胞内小器官の変化は軽微であった。また中間細胞、基底細胞では著変を認めなかった。有色モルモットでは、細胞間隙の拡大はなく、一部の中間細胞で内部のメラニンが内リン

パ腔側への移動が認められるものの、その他には変化はなく、音響負荷直後における血管条の傷害はほとんどみられなかった(図9)。負荷3日後になると(図10)、白色モルモットに見られた血管条障害は高度となり、辺縁細胞の核は変形し、細胞質には多数の小空胞が出現した。細胞間隙の拡大も進行し、辺縁細胞と中間細胞の間にまで及んでいた。これに比べて、有色モルモットでの障害は軽度で、辺縁細胞レベルまでの細胞間隙の軽度拡大と、中間細胞内におけるメラニンの内リンパ腔側への移動を認めるのみであった。

負荷7日後、白色モルモットでは、辺縁細胞で細胞間隙の軽度拡大がみられたものの、細胞形態そのものはほぼ正常に復していた。一方、有色モルモットでは、メラニンの移動は音響負荷3日後と同様にみられていたが、その他はほぼ正常形態に復していた(図11)。

以上の結果から、音響による血管条の形態的障害は、音響負荷3日後に最も高度となり、白色モルモットと有色モルモットを比較すると、血管条にメラニンを持つ有色モルモットの方が、全経過を通じて障害が軽度であることが明らかとなった。

図9 音響負荷直後の血管条
 白色モルモットでは辺縁細胞間の細胞間隙の拡大を認める (▲▲). 有色モルモットでは中間細胞内メラニンの、内リンパ腔側への移動を認める (↑). (×1800)
 M: 辺縁細胞 I: 中間細胞 B: 基底細胞

図10 音響負荷3日後の血管条
 白色モルモットの障害は高度で、細胞間隙の拡大 (*) や辺縁細胞内の空胞形成は著明となる。有色モルモットでは辺縁細胞間の細胞間隙拡大を認める (▲▲). (×1800)
 M: 辺縁細胞 I: 中間細胞 B: 基底細胞

図11 音響負荷7日後の血管条

白色モルモットではまだ辺縁細胞間の細胞間隙の拡大が認められる

(▲▲), 有色モルモットではほぼ正常に復している。(×1800)

M: 辺縁細胞 I: 中間細胞 B: 基底細胞

考 按

蝸牛の音響障害の機序については、ヒトもふくめて種々の動物で生理学的あるいは形態学的に研究されている^{16)~19)}。しかしながら、蝸牛におけるメラニンの存在の有無という観点から、受傷性の違いを検討した研究は少なく、とくに形態学的な面からの研究はまれである。

蝸牛内のメラニンは、主に血管条に存在することが知られており^{20,21)}、Conlee ら²⁾は5種類の動物(ネコ、モルモット、ウサギ、ネズミ、イタチ)の血管条を、有色種と白色種でそれぞれ光顕、電顕的に観察し、このうち有色モルモットが最もメラニンが豊富であり、白色モルモットではメラニンを認めなかったと報告している。本研究においても、TEMによる観察で、白色モルモットの血管条にはメラニンが存在せず、有色モルモットでは主に中間細胞と基底細胞にメラニンが存在することを確認した。以上より、モルモットを実験動物として、血管条におけるメラニンの有無による音響障害に対する受傷性の差を白色モルモットと有色モルモットを用い追求した。

音響負荷前後の聴力測定の結果、音響負荷前には、

聴覚域値に有意の差はないものの、音響負荷直後及び負荷3日後には、有意の差をもって、白色モルモットの域値が上昇していた。負荷7日後には有意の差はないものの、白色モルモットの域値の上昇が有色モルモットのそれよりも大であった。このことから音響に対する受傷性は、白色モルモットの方が大きいと考えられた。

Conlee らは^{20,21)}、モルモットに band noise を負荷し、負荷前、負荷後90分、7日後に聴力をCM(cochlear microphonics)を指標として測定し、本研究とほぼ同様の結果を報告している。

一方、ヒトでは、蝸牛内メラニン量が虹彩メラニン量に比例するといった点⁹⁾から、虹彩の色と音響障害との関係についての研究がなされている。Carter ら¹⁰⁾は、鉄砲による音響に暴露されることの多い兵士の聴力検査を行い、虹彩にメラニンの豊富な brown eye の人より、メラニンの乏しい blue eye の人のほうが、聴力域値が高いとしている。また Tota & Bocci は¹¹⁾、正常聴力者に対する音響負荷による TTS(temporary threshold shift)を計測し、brown eye の人のほうが blue eye の人より有意に TTS が小さかったとしてい

る。これらの報告は、今回の実験結果、すなわち有色モルモットの方が音響障害を受けにくいという結果と一致する。つまり内耳、特に蝸牛血管条に存在するメラニンが、強大音響からの内耳防御機能を果たしているのではないかという仮説がなりたつ。

本研究ではこうした仮説を、形態学的側面から確認するために、外有毛細胞と血管条を観察した。外有毛細胞の障害は、その程度を客観的に評価するためスコア化し、経時的に平均値を算出したが、白色モルモット、有色モルモット両群間に有意差を認めなかったものの、白色モルモットのほうがいずれの時期においても障害の程度が強い傾向が確認された。また有色モルモットでは負荷7日後には負荷直後に比べて障害スコアは小さくなっていった。このことは外有毛細胞の障害は、その程度によっては回復する可能性を示唆している。今回の障害度分類スコア1、すなわち感覚毛の配列の乱れはあるものの消失には至っていないといった程度の障害は、今回の研究でも高率に見られたものであり、この程度の障害は回復する可能性を示していると考えられる²²⁾。

近年、有毛細胞の感覚毛に tip link, side link といった微細構造の存在が明らかにされつつある^{23)~26)}。強大音響によるこれらの微細な構造物の障害が, disarray や floppy といった感覚毛の配列の乱れ、つまり本研究での障害スコア1の成因の一つとなっているとも考えられ、有毛細胞障害の可逆性の可能性と関連して興味もたれる。

血管条の障害は、音響負荷直後には、白色モルモット、有色モルモットいずれも軽度であり、負荷3日後の障害が最も高度となり、7日後には障害は再び軽度となっていた。

Duvall ら²⁷⁾は、チンチラに強大音響を負荷し、血管条形態を経時的に観察している。その障害は音響負荷1時間後より現れ、1日後にピークに達し、28日後にはほぼ完全に回復したとしており、本研究における結果も同様であった。つまり、音響負荷直後の物理的エネルギーによる血管条の障害は、比較的軽度であるが、1日から3日の間に代謝障害が加わることによって、形態学的異常が最大となるものと考えられた。

有色モルモットと白色モルモットを比較すると、全経過を通じて有色モルモットの方が障害は軽度であり、とくに負荷3日後における障害の差は明白であった。また、有色モルモットでは中間細胞に見られるメラニンの、内リンパ腔側への移動が特徴的であり、こ

のメラニンの移動が血管条障害の軽減と関係している可能性があるものと思われた。

Ikeda ら²⁸⁾は、モルモットを用いて音響外傷時の内リンパ液イオン変化を調べ、K イオンと Na イオンの緩徐な増加とともに、Ca イオンの著明な上昇を音響負荷後数分で認めたと報告している。こうした内リンパ液イオンの変化が、内・外有毛細胞の機能に間接的あるいは直接的に影響を及ぼし聴力の一過性域値上昇の一翼を担っているものとおもわれる。

内耳メラニンと Ca イオンとの密接な関連について、Gottesberge は²⁹⁾³⁰⁾、メラニンが細胞内における Ca イオンの緩衝システムとして働き、細胞内、細胞間のイオン環境をコントロールしているとしている。すなわち、血管条内の Ca イオンの調整に、メラニンが重要な役割を果たしていると推測されるもので、血管条のメラニンの存在が、蝸牛に対する音響障害の程度に、Ca イオンの面から間接的に影響を及ぼすと考えられる。つまり、Ikeda ら²⁸⁾の言うように、音響負荷により内リンパ液中の Ca イオンが著明に上昇すると、血管条への Ca イオンの流入がおこり、血管条内に高 Ca イオンの状態が生まれる。このため血管条内のイオンバランスがくずれ、メラニンのない白色モルモットでは、辺縁細胞の核の変形と細胞質の多数の空胞形成、辺縁細胞と中間細胞の細胞間隙の拡大といった血管条障害を来すと考えられる。一方、前述のように Ca イオンの緩衝作用を有するメラニンが存在する有色モルモットでは、本実験で音響負荷直後から見られたように、中間細胞内をメラニンが移動して、辺縁細胞側へと接近し、高 Ca イオン状態の改善へと働き、血管条の障害を軽減するわけである。

ここで血管条の機能を考えてみると、血管条は、内リンパ液の分泌・吸収及びイオン環境維持に極めて重要な部位であるとともに、有毛細胞の機能維持に重要な働きを持っていると考えられている³¹⁾³²⁾。従って、強大音響負荷による血管条障害が、メラニンの存在により軽減されれば、蝸牛有毛細胞障害とその回復過程にも、間接的にはなんらかの影響を与えるはずで、その結果、聴力障害が軽減されるものと思われる。

結 語

血管条にメラニンが存在する有色モルモットとメラニンの存在しない白色モルモットに、強大音響(4KHz, 120dB, 60分)を負荷し、生理学的、形態学的観察を行い以下の結果を得た。

- 1) 負荷直後, 負荷 3 日後, 7 日後のいずれの時期においても, 有色モルモットの方が, 聴力障害は, 軽度であった。
- 2) 外有毛細胞の障害を, スコア化して評価した結果, 有色モルモットの方が障害の程度は軽度であった。
- 3) 有色モルモットの外有毛細胞障害スコアは, 音響負荷 7 日後の方が, 負荷直後よりも小さく, 外有毛細胞に障害からの回復能のあることが示唆された。
- 4) 血管条障害は, 負荷 3 日後に最も高度となり, 白色モルモットの障害は有色モルモットの障害よりも強かった。
- 5) 音響障害下の血管条にみられた特徴的な変化は, 中間細胞内メラニンの, 内リンパ腔側への移動であった。
- 6) これらの結果より, 血管条メラニンは, 音響障害に対する防御作用に関与していることが推察された。

参考文献

- 1) Corti A: Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères. *Z Wiss Zool* 3: 109-169, 1851.
- 2) Conlee JW, Parks TN, Schwartz IR et al: Comparative anatomy of melanin pigment in the stria vascularis. *Acta otolaryngol* (Stockh) 107: 48-58, 1989.
- 3) Hilding DA, Ginzberg RD: Pigmentation of the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 84: 24-37, 1977.
- 4) Wolff D: Melanin in the inner ear. *Arch Otolaryngol* 14: 195-211, 1931.
- 5) Cherubino M (原田康夫訳): 内耳のメラノサイトについて, *耳鼻臨床* 62: 508-510, 1969.
- 6) Attard A, Gratacap B, Charachou R et al: Melanin value in the stria vascularis of pigmented guinea pigs treated by kanamycin. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 105: 507-510, 1988.
- 7) Schrott A and Spoendlin H: Pigment anomaly associated inner ear deafness. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 103: 451-457, 1987.
- 8) Crovetto MA, Linthicum FH: Are melanin deposits in the stria vascularis related to cause hearing loss? *Revue Laryngo* 109: 453-455, 1988.
- 9) Bonaccorsi P: Il colore dell'iride come "Test" di valutazione quantitativa, nell'uomo, della concentrazione di melanina nella stria vascolare. *Ann Laryngol* 64: 725-738, 1965.
- 10) Carter NL, Keen K, Waugh RL et al: The relations of eye colour and smoking to noise-induced permanent threshold shift. *Audiology* 20: 336-346, 1981.
- 11) Tota G and G Bocci: Importance of the color of the iris in the evaluation of resistance of hearing to fatigue. *Rev Otoneuroophthalmol* 43: 183-192, 1967.
- 12) Stevens SS, Davis H, Lurie MH: The localization of the pitch perception on the basilar membrane. *J Gen Physiol* 13: 297-315, 1935.
- 13) Greenwood DD: Critical bandwidth and the frequency coordinates of the basilar membrane. *J Acoust Soc Am* 33: 1344-1356, 1961.
- 14) Wilson JP, Johnstone JR: Basilar membrane and middle ear vibration in the guinea pig measured by capacitive probe. *J Acoust Soc Am* 57: 705-723, 1975.
- 15) Fredelius L, Johansson B, Bagger-Sjoberg D et al: Qualitative and quantitative changes in the guinea pig organ of corti after pure tone acoustic overstimulation. *Hear Res* 30: 157-168, 1987.
- 16) Duvall AJ, Robinson KS: Local vs systemic effects of acoustic trauma on cochlear structure and transport. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 1066-1071, 1987.
- 17) Lim DJ: Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea. *Am J Otolaryngol* 7: 73-99, 1986.
- 18) Saunders JC, Dear SP, Schneider ME: The anatomical consequences of acoustic injury: a review and tutorial. *J Acoust Soc Am* 78: 833-860, 1985.
- 19) Engström B, Borg E: Cochlear morphology in relation to loss of behavioural, electrophysiological, and middle ear reflex thresholds after exposure to noise. *Act Otolaryngol* (Stockh), suppl 402: 1-23, 1983.
- 20) Conlee JW, Abdul-Baqi KJ, McCandless GA et al: Differential susceptibility to noise-induced permanent threshold shift between albino and pigmented guinea pigs. *Hear Res* 23: 81-91, 1986.
- 21) Conlee JW, Abdul-Baqi KJ, McCandless GA et al: Effects of aging on normal hearing loss and noise-induced threshold shift in albino and pigmented guinea pigs. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 106: 64-70, 1988.
- 22) Hunter-Duvar IM: Morphology of the normal and the acoustically damaged cochlea. *Scanning Electron Microsc II*: 421-428, 1977.

- 23) Takumida M: Glycocalyx and ciliary interconnections of the vestibular end organs: an investigation by high resolution scanning electron microscopy. *ORL* 51: 137-143, 1989.
- 24) Pickles JO, Comis SD, Osborne MP: Cross-links between stereocilia in the guinea pig organ of corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear Res* 15: 103-112, 1984.
- 25) Furness DN, Hackney CM: Cross-links between stereocilia in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 18: 177-188, 1985.
- 26) Pickles JO, Osborne MP, Comis SD: Vulnerability of tip links between stereocilia to acoustic trauma in the guinea pig. *Hear Res* 25: 173-183, 1987.
- 27) Duvall AJ, Ward WD, Lauhala KE: Stria ultrastructure and vessel transport in acoustic trauma. *Ann Otol* 83: 498-514, 1974.
- 28) Ikeda K, Kusakari J, Takasaka T: Ionic changes in cochlear endolymph of the guinea pig induced by acoustic injury. *Hear Res* 32: 103-110, 1988.
- 29) AM zum Gottesberge: The role of melanocytes in the pathophysiology of experimental hydrops. *Second International Symposium on Meniere's Disease* 343-350, 1988.
- 30) AM zum Gottesberge: Physiology and pathophysiology of inner ear melanin. *Pigment Cell Research* 1: 238-249, 1988.
- 31) Johnstone BM, Sellick PM: The peripheral auditory apparatus. *Q Rev Biophys* 5: 1-57, 1972.
- 32) Kuijpers W, Bonting SL: The cochlear potentials II, the nature of the cochlear endolymphatic resting potential. *Pflugers Arch* 320: 359-372, 1970.

稿を終えるにあたり、ご指導ならびにご校閲を賜りました恩師原田康夫教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に際し、ご指導、ご助言を頂きました田頭宣治助教授、鈴木 衛講師、工田昌也助手に深く感謝致します。

本論文の要旨は第16回日本耳鼻咽喉科学会中国地方部会連合会、第38回日本基礎耳科学会にて口演した。

(1991年9月11日受稿 1991年11月7日受理)

別刷請求先 〒730 広島市中区大手町3-4-27

中電病院耳鼻咽喉科 川口和幸