モルモットの実験的内リンパ水腫に及ぼす尿素の 影響に関する形態学的, 組織化学的研究

秋 吉 正 豊

*矢 野 三 郎・中 田 穂出美

A Morphological and Histochemical Study of the Effect of Urea on Experimental Endolymphatic Hydrops in Guinea Pigs

Masatoyo Akiyoshi, Saburo Yano* and Hozumi Nakada

(Department of Pathology, School of Dentistry Tsurumi University)

(*Tokyo Metropolitan Okubo Hospital)

The present study was performed to elucidate the effect of urea administration on the inner ear lesion in the patient with Meniere's disease. Urea (2 g/kg) was given orally to the Hartley guinea pigs which had undergone obliteration operation of the endolymphatic duct on the right side according to Kimura (1967) one and three weeks previously. The animals were sacrificed for staining of the superficial blood vessels of the endolymphatic space by the benzidin reaction and for demonstration of the activity in the energy metabolism of the inner ear hair cells by the supravital reduction reaction with nitro-BT. The following results were obtained.

1. One week after the operation, scattered stenotic or ischemic foci were found in the capillary net-work subjacent to the vestibular sensory organs, such as cristae ampullares and maculae and in that of the stria vascularis of the right ear which received the operation. These capillary changes were more prominent in the basal turn, especially in its lower part rather than in the second turn.
2. Three weeks after the operation, slight decrease in formazan deposition was seen in the outer hair cells, especially severe in the apical turn, resulting in scattered loss of the outer and inner hair cells in the right ear which received the operation.
3. The urea treatment induced repair of the capillary changes of the inner ear and alleviation of the impairment of formazan deposition to the outer hair cells in the right ear.
4. The mechanism of the effect of urea on the endolymphatic hydrops and associated changes of the inner ear was discussed.

緒 言

メニエール病の場合の重要な症状であるめまいの薬物療法には、鎮静剤や末梢血管拡張剤などとともに利尿剤が用いられている。これらの利尿剤はメニエール病の内耳における重要な変化の一つである内リンパ水腫を改善するために用いられるものであって、薬理作用からみると、浸透圧利尿剤と、腎尿細管の Na^+ の再吸収阻害剤とに分けられる。浸透圧利尿剤に属するものにはマンニトール、グリセロール、尿素などがあり、一方尿細管の Na^+ の再吸収阻害剤に属するものには、フロセミドや抗 aldosterone 剤などがある。これらのうちで、グリセロールやフロセミドは内リンパ水腫の診断の目的に用いられていて（松永、水津1978）¹⁾、フロセミドについては実験的にも内リンパ水腫を軽減させうることが認められている（内藤1973）²⁾。一方、渡辺（1979）³⁾ は Stahle らの報告を追試して、メニエール病の場合のめまい発作後の残留症状の治療に尿素の経口投与が効果あることを認めている。

尿素は生体内に吸収されたあと、脱水作用によって、脳圧や前眼房圧の低下を起こすことが知られているが（Meyers, Jawetz, Goldfien 1976）⁴⁾、実験的に内リンパ圧を低下させることも認められている。

しかしながら、そのような内リンパ圧の降下に関連してどのような影響が内耳のどのような部位に、どのように作用するかについてはまだ明らかにされていない。

今回、われわれはこれらの問題を明らかにするために、Kimura (1967)⁵⁾ 法によって、実験的内リンパ水腫を起こした Hartley 系モルモットに、術後尿素を投与して、その場合に起こる内耳の変化を、血管染色⁶⁾ と生存有毛細管内の Nitro-BT の超生体還元組織化学反応⁷⁾ によって検索しているのので、これまでえられた結果について報告することにした。

実験材料および方法

動物は幼若な300～400gの体重の10匹の Hartley 系モルモットを使用した。20KHz から200 Hz までの広周波数域での周波数別耳介反射試験を行なって、耳介反射陽性を確めた後、Nembutal (0.6ml/Kg, i. p.) で全身麻酔を行ない、頭頂後部を開頭し、Kimura 法に準じて、右側の内リンパ管を内リンパ嚢への移行部で骨蠟で閉塞した。手術的侵襲による障害が軽い場合には、術後1日で動物は餌をとるようになり、その後は順調に手術創の治癒をとった。

術後1週、2週、3週、4週の各時期に尿素 ($\text{NH}_2 \text{ CO } \text{NH}_2$, 特級小宗化学薬品) を、臨床的投与量20g/day, すなわち、50Kg 体重とした場合0.4g/Kg/day の5倍量に相当する2g/Kg/day を滅菌蒸留水に溶解して、経口的に投与した。尿素投与後2時間目に動物を断頭した。断頭直後に側頭骨を切除し、中耳腔を露出させ

た。

染色反応と前処置。1)ベンチジン反応。

血管内の赤血球の Peroxidase の活性によってベンチジンが酸化されると、血液をいれている血管が褐色に染色される組織化学反応を利用した方法である。モルモットを断頭直後に側頭骨を切除し、中耳腔を露出させて前庭窓と蝸牛窓から10%ホルマリンを注入してリンパ腔を灌流し、さらに4°C で24時間ホルマリン固定を行った。次いで側頭骨を蒸留水でよく水洗（6時間位）した後に、下記の反応液で4°C で16時間位反応させた。とり出した側頭骨を水洗後、実体顕微鏡下で蝸牛の頂回転より骨包をはづしながら、ラセン靱帯、基底板を上方回転より下方回転へと順次剝離して、各回転のラセン靱帯および基底板の剝離標本すなわち surface specimens を作成し、P. V. P. で封入した。また、

前庭器も剥離し、各部の剥離標本を作成、同様に封入した。

ベンチジン反応液

0.5%	ベンチジン飽和溶液	2 ml
99%	錯酸	1 ml
30%	過酸化水素	1 ml

2) 内耳有毛細胞における Nitro blue tetrazolium (Nitro-BT) の超生体還元組織化学反応。断頭直後に切除した側頭骨の中耳腔を開き、蝸牛と前庭を露出した後に、次の反応液で灌流し37°C で60分間反応させる。

反応液

0.05% (または0.1%)	Nitro-BT	5 ml
0.2M	リン酸緩衝液 (pH7.4)	5 ml

反応終了後10%中性ホルマリンで灌流し、24

結

1 手術側と非手術対照側との間の耳介反射の差異は、術後1週から4週までの短期間生存動物では明らかではなかった。また尿素の投与前と投与後との間にも耳介反射に明らかな差異はみられなかった。平衡障害の出現はどの動物でも明らかでなかった。

2 ベンチジン反応による内耳リンパ腔内面の血管像の変化。

1) 右側内リンパ管の閉塞手術後1週目に断頭し、直後にホルマリン灌流後、さらにホルマリン固定し、ベンチジン反応を行なった。蝸牛のラセン靱帯では、手術側の右耳では、血管条の毛細血管の狭窄または乏血の所見が1回転下端部付近から2回転後半部にかけて散発性にみられた(図1—4)。血管の狭窄と乏血の程度は1回転に強く、特に下端部側に著しく、その部の毛細血管網はほとんど認めることができなかった。3回転、4回転、の血管条には血管の狭窄あるいは乏血の所見はみられなかった。興味あることは、上のような内リンパ管閉塞手術側の蝸牛の1回転と2回転にみられた血管条の毛細血管の散発性狭窄や乏血の所見が、反対側の非手術耳の蝸牛の1回転と2回転の血管条にも

時間固定した。取出した側頭骨を水洗してから、実体顕微鏡下で、蝸牛骨包をはづし、頂回転から順次ラセン器を基板と骨ラセン板の一部とともに剥離してゆき、頂回転から、1回転下端部付近までのラセン器の surface specimens を P. V. P. で封入した。また、前庭各部から剥離した、斑部と、膨大部稜も同様に封入した。

正常の生存有毛細胞では活動しているエネルギー代謝に関連して、ミトコンドリアの電子伝達系でNitro-BTが還元されて、かなり多量のホルマゼン顆粒が形成される。ホルマゼンの形成状態によって、生存有毛細胞のエネルギー代謝の活性をかなりよく推察できると考えられる。

果

図1 内リンパ管閉塞後1週目の閉塞側蝸牛1回転下端側。血管条の毛細血管網に狭窄、乏血著明 × 100, ベンチジン染色

図2 図1と同じ動物の反対側蝸牛1回転下端側。血管条の毛細血管網に交感性的狭窄、乏血著明 × 100, ベンチジン染色

図 3 図 1 と同じ動物の閉塞側蝸牛 1 回転後半部の血管条。毛細血管網に散発性の狭窄、乏血あり。
×100, ペンチジン染色

図 4 図 3 と同じ蝸牛の 2 回転後半部。血管条の毛細血管に散発性に狭窄と乏血あり。
×100, ペンチジン染色

図 5 図 3 と同じ動物の非術側の蝸牛の 1 回転後半部の血管条。毛細血管網には交感性に散発性狭窄、乏血を生じている。
×100, ペンチジン染色

図 6 図 1 と同じ動物の内リンパ管閉塞側の前庭の前半規管膨大部後直下の毛細血管網。散発性に狭窄と乏血あり。
×100

図 7 図 6 と同じ動物の非閉塞側の前庭の前半規管膨大部後直下の毛細血管網。狭窄や乏血は交感性にみられた。
×100

あたかも対称性であるかのように発現していたことであった(図 5)。そして 3 回転, 4 回転には血管条の狭窄や乏血の所見はみられなかった。一方, 前庭でも手術側には毛細血管の乏血の所見が散発性に球形囊斑下, 卵形囊斑下および膨大部後下の毛細血管網にみられていた(図 6, 7)。また, これらの血管の変化は, 蝸牛における同じように, 前庭においても, 反対側の非手術耳の前庭にも対称性に発現する傾向を示していた。

2) 右側内リンパ管の閉塞手術後 1 週目に尿素を経口投与し, 2 時間後に断頭したモルモットの手術側の右耳では, 蝸牛の血管条の毛細血管は鮮明となり, 処々血管の拡張をきたして、狭窄や乏血の所見は 1 回転下端部付近に限局して、1 回転後半部と 2 回転ではほとんど回復を示していた(図 8, 9)。このような回復像は尿素を投与していない, 手術耳の血管条

の毛細血管網と比較すると, かなり著明であって明らかな差異を示していた。尿素を投与したモルモットの非手術耳(左耳)でも 1 回転下端部側以外の血管条では血管の狭窄も乏血も軽減しているか, ほとんど認められなかった(図 10)。尿素の投与動物では, 前庭器直下の毛細血

図8 内リンパ管閉塞後1週目に尿素を投与した動物の閉塞側の蝸牛1回転後半部の血管条。毛細血管網には狭窄も乏血もない。
×100, ペンチジン染色

図9 図8と同じ蝸牛の2回転後半部の血管条。毛細血管網には狭窄も乏血もない。一部に拡張あり。
×100

図10 図8と同じ動物の非閉塞側の蝸牛の1回転後半部の血管条。毛細血管網にはほとんど狭窄、乏血はない。
×100, ペンチジン染色

管網にも、乏血の改善を示す所見がみられていた。このような各部の前庭器の乏血の改善像は、尿素を投与していない手術側耳の前庭器直下の毛細血管網と比較してみるとかなり著明であって、明らかな差異を示していた(図11,12)。

図11 図8と同じ動物の閉塞側の前庭の前半規管膨大部稜直下の毛細血管網。狭窄も乏血はかなり回復している。
×100, ペンチジン染色

図12 図11と同じ動物の非閉塞側の前庭の前半規管膨大部稜直下の毛細血管網。狭窄も乏血もない。
×100

3 有毛細胞のNitro-BTの超生体還元組織化学反応。

1) 右側の側頭骨の内リンパ管に骨蠟による閉塞手術を施してから3週間を経過したモルモットの右側の内耳をみると、頂回転では外有毛細胞と内有毛細胞とに散発性ではあるが、かなり広範な細胞の消失が認められ、ホルマゼンを有する少数の内有毛細胞と外有毛細胞とが散在性に残存していた(図13)。この部に続いている4回転後半部では内有毛細胞列には細胞の消失はなく、いずれの細胞も多量のホルマゼン顆粒をもっていた。一方、外有毛細胞列では、最外列と中間列の外有毛細胞には散発性に消失がみられた。しかし最内列の外有毛細胞には細胞の消失はほとんどなく、ホルマゼン顆粒の軽度の減少を示している少数の外有毛細胞が認められたにすぎなかった。このような頂回転と4回

図13 内リンパ管閉塞後3週目の閉塞側蝸牛の頂回転と4回転後半部のラセン器。頂回転では外有毛細胞と内有毛細胞が発散性に消失。
×100, Nitro-BT 反応

図15 図13と同じ動物の同じ蝸牛の1回転下端側のラセン器。ホルマザンは外有毛細胞では減少、内有毛細胞は多量のホルマザンを有する。
×100, Nitro-BT 反応

転後半部における内有毛細胞と外有毛細胞の散発性消失傾向は、反対側の非手術耳の蝸牛頂回転と4回転後半部のラセン器にもみられていたが、消失の範囲は限局性であって、より軽度であった（図14）。上に述べたような外有毛細胞

転、2回転、1回転のラセン器には有毛細胞の消失はなかった。しかしながら、1回転下端部側では、外有毛細胞にホルマザンの形成障害がかなり広範にみられていた（図16）。内有毛細胞には消失もホルマザンの減少もなかった。

図14 図13と同じ動物の非閉塞側蝸牛の頂回転と4回転後半部のラセン器。交感性の外有毛細胞と内有毛細胞の消失は閉塞側よりも軽い。
×100, Nitro-BT 反応

図16 図13と同じ動物の非閉塞側の1回転下端側のラセン器。ホルマザンは外有毛細胞では交感性に減少、内有毛細胞には多量の沈着あり。
×100, Nitro-BT 反応

の散発性消失は手術側では2回転後半部までみられたが、下方に向うにつれて一層小範囲になり、最内列に限局化する傾向を示していた。内有毛細胞には消失はなく、ホルマザン顆粒も多量形成されていた。2回転前半部と1回転では外有毛細胞には消失はみられなかったが、1回転下端部側ではホルマザンの減少を示すものが多かった（図15）。対応する部位の内有毛細胞にはホルマザンの形成障害はなかった。他方反対側の非手術耳の蝸牛では4回転前半部、3回

2) 右側内リンパ管の閉塞手術後3週目に尿素を経口投与し、2時間後に断頭したモルモットの手術側の右耳では、すでに消失した有毛細胞を除いてはラセン器の外有毛細胞に軽度ではあるが、ホルマザン顆粒の増加傾向がみられた（図17, 18）。このような外有毛細胞におけるホルマザンの増加傾向は1回転の前半部から2回転の前半部にやゝ著しいようであった。

なお、前庭器については今回は十分な観察が行えなかった。

図17 内リンパ管閉塞後3週目に尿素を投与した動物の閉塞側の蝸牛の1回転下端側のラセン器. 外有毛細胞内のホルマザンは増加している. $\times 100$, Nitro-BT 反応

図18 内リンパ管閉塞後4週目に尿素を投与した動物の閉塞側の蝸牛の1回転下端側のラセン器. 外有毛細胞のホルマザンは増加している. $\times 100$, Nitro-BT 反応

考

1. 内リンパ管閉塞手術側の内リンパ腔面の毛細血管の狭窄と乏血の発現とその発生機序. 手術後1週間の術側内耳のベンチジン血管染色の観察では, 球形囊斑, 卵形囊斑, 前半規管膨大部稜, 外側半規管膨大部稜などの上皮層直下に発達している毛細血管網や, 蝸牛の血管条の毛細血管網などに散発性に血管の狭窄や乏血がみられた. 蝸牛の血管条では1回転から2回転にかけて散発性乏血が現われていて, 特に1回転下端部側では乏血はかなり広範な拡がり示していた. これに対し, 3回転以上の上方回転では, 血管条に明らかな狭窄や乏血を認めることができなかった. これらの血管の狭窄や乏血の所見は前庭と蝸牛の下方回転に発生しており, また次にとり上げる非手術側の内耳の血管条にも交感性と考えられる狭窄や乏血の所見を伴っていた点から, 人工的变化ではなく, 内リンパ管の閉塞によって起こされた内リンパ腔の変化, 恐らく内リンパの貯留と関係ある変化と考えられる. 術後1週間の内リンパの貯留によってひき起こされた内リンパ腔内の液圧の上昇が, 球形囊や卵形囊や半規管の感覚上皮層直下の毛細血管網や, 蝸牛の下方回転の血管条の毛細血管網に弱い刺激を与え, 毛細血管で受けた刺激, たとえば機械的刺激が前毛細血管, あるいは後細動脈の括約筋を収縮させるという

案

可能性は十分検討に値える問題であると考えられる. このような点を考慮するならば, 前庭器直下の毛細血管網や蝸牛の血管条の毛細血管網における散発性の血管の狭窄や乏血の所見は単なるその部における変化だけではなく, 細動脈の収縮により内耳の血行動態に影響を与え, さらに内耳組織の代謝に種々の影響を及ぼす可能性を示唆するものであろう.

2. 一侧に内リンパ管閉塞手術を施した動物の反対側の内耳の血管条の変化. 手術後1週間を経た動物の非手術側の内耳の前庭器直下の毛細血管網や蝸牛の下方回転の血管条に散発性に血管の狭窄や乏血の所見が認められていた. これらの毛細血管網の変化は, 程度の上では手術側内耳の方が非手術側内耳よりも強かったが, 発現部位は比較対称性を示す傾向にあった. 手術後1週目では, 右側の内リンパ管閉塞手術の影響が反対側の内耳の血行動態に影響を与えないという十分な保障はない. しかしながら, 発現部位が手術側内耳の血管条と対称的な傾向を示している点は, むしろ血管動物神経を介する反射性の交感性血管変化である可能性をより強く示唆しているように考えられる. この点についてはさらに今後の研究が必要である.

3. 一侧に内リンパ管閉塞手術を施した動物の内耳の有毛細胞のエネルギー代謝に及ぼす影

響。手術後3週間を経過した動物の内リンパ管閉塞側の蝸牛のラセン器のNitro-BTの超生体還元組織化学反応では、内有毛細胞は頂回転を除いた残りの回転では中等量以上のホルマザンをもっていた。頂回転では散発性に内有毛細胞の消失とホルマザンの形成障害がみられた。一方外有毛細胞では、頂回転では、内有毛細胞におけると同じように散発性ではあるが比較的広範な拡がりの消失とホルマザンの形成障害を示していた。細胞の消失は4回転以上では外側列に散発性にみられ、3回転では最外列と最内列に散発性に、2回転後半部では最内列に起こる傾向を示していた。1回転下端部側には細胞の消失はみられなかったが、外有毛細胞のホルマザン形成は内有毛細胞よりも劣っていた。他方、非手術側のラセン器にも、程度は軽かったが、同じような散発性消失やホルマザンの形成障害がみられた。このような変化は、手術側の変化に対応して、頂回転に最も著明であって、細胞の消失やホルマザンの形成障害は内有毛細胞と外有毛細胞に散発性にみられていた。外有毛細胞の消失は4回転、3回転までみられたが、消失範囲は3回転ではより縮小する傾向を示していた。2回転以下では外有毛細胞の消失はなかったが、ホルマザン形成は内有毛細胞におけるより劣っていた。

このような所見は、内リンパ管閉塞手術によって3週間後にはラセン器の有毛細胞にエネルギー代謝の障害が起こることで、このような有毛細胞の障害は内有毛細胞よりも外有毛細胞に強く現われ、上方回転では細胞の壊死をひき起こすこと、頂回転では有毛細胞の障害や壊死は最も広範であって、外有毛細胞だけでなく内有毛細胞にも強い代謝障害を起こすことを示している。このような頂回転の変化は Kimura (1967)⁵⁾ の頂回転病変の初期変化と考えられる。頂回転病変の発生機序は内リンパ管閉塞によって起こされる内リンパ吸収障害に関連した代謝の考廃物の増加によるものであるか、すでに述べたような血管条の毛細血管に作用する内

リンパ圧の上昇が細動脈の収縮をきたし、それによる蝸牛上方回転の血行障害によるものであるか、それともそれ以外の原因によるかについては今後さらに研究を進める必要がある。

4. 実験的内リンパ水腫を起こしたモルモットに尿素を経口投与した場合の内耳の変化。

実験的に右側の内リンパ管を骨蠟で閉塞して1週間経過してから尿素を0.4g/Kg 経口投与して2時間後の蝸牛をベンチジン染色でみると、各回転の血管条の毛細血管網はよく染色されていて、術後同じ期間経過し、尿素を投与していない手術側の蝸牛の血管条にみられた、下方回転の散発性の血管の狭窄は一般に改善をきたしていた。ただこれら血管の変化が著しい1回転下端部側では改善は不十分で、狭窄や乏血が散発性に残っていた。しかしながら1回転後半部以上では狭窄や乏血はほとんど回復していた。また、術後3週間を経過した動物に尿素を投与した場合の影響をラセン器の有毛細胞のホルマザン形成で比較してみると、血管の変化ほど著明ではなかったが、外有毛細胞のホルマザンは軽度ながら増加をきたしているようにみられた。しかしながら、上方回転にみられた外有毛細胞や内有毛細胞の消失はそのまま存在していて、何等影響をうけていなかった。

浸透圧利尿剤に属する尿素の内リンパ水腫に及ぼす影響としては、貯留した内リンパの脱水作用が期待されるわけであるが、すでに実験的にも内耳リンパ圧の降下が起こることが認められている (Youngs, Juhn 1972)⁶⁾。今回の実験では、内リンパ管の閉塞手術を施した内耳における内リンパ腔面に近い部位の血管系には、すでに術後1週目で、内リンパ圧の上昇によると考えられる毛細血管網の狭窄および乏血の所見が散発性に現われることが明らかにされた。この時期に尿素を経口的に投与して2時間経過した内耳の内リンパ腔面の血管系にみられた毛細血管の狭窄や乏血の改善は尿素による内リンパ圧の降下による可動性を十分支持しうる所見であると考えられる。また、術後3週目に内リン

バ管閉塞側内耳の外有毛細胞に認められた Nitro-BT の超生体還元反応によるホルマザンの形成障害が、尿素の同様な投与によって軽度ではあるが、改善を示したことは、尿素の脱水作用による内リンパ圧の低下に関連して起こると考えられる内耳血行動態の改善が、有毛細胞

やラセン神経節細胞などのエネルギー代謝に対して好影響を与える可能性を示唆するものと考えられる。しかしながら、今回の考案は、術後1週と3週の所見をもとにしたものであるので、最終的結論を導くにはさらにこれからの実験による検討が必要である。

総 括

メニエール病の場合の尿素の内耳に及ぼす影響を明らかにするために、一側の内リンパ管に閉塞手術を施し、1週および3週を経過したモルモットに、それぞれ尿素2g/Kgを経口投与し、2時間後の内耳をベンチジン血管染色と Nitro-BT の超生体還元組織化学反応によって検索し、次の点を明らかにした。

1. 術後1週目の術側の内耳には内リンパ腔に面している前庭器、蝸牛、血管条の毛細血管網に散発性に血管の狭窄あるいは乏血がみられた。これらの血管の変化は蝸牛では1回転下端部側によく、2回転後半部まで認められた。

2. 術後3週目の術側の内耳のラセン器の外有毛細胞にホルマザンの形成障害がみられた。これらの変化は4回転以上に強く、頂回転では外有毛細胞の消失とともに内有毛細胞の消失をきたしていた。

3. 尿素投与後には、内リンパ腔面の毛細血管の変化の改善がみられ、また外有毛細胞のホルマザン形成障害にも改善がみられた。

4. 尿素の内リンパ腫とその場合に起こる変化に対する影響の機序を考察した。

文 献

- 1) 松永 喬, 水津百合子: メニエール病の Glycerol test と Furosemide test 成績. 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班昭和52年度研究報告書並びに研究業績集. 頁86-89, 昭和53年 (1978).
- 2) 内藤 儒: メニエール病. 日本耳鼻咽喉科学会第74回総会宿題報告. 頁1-48, 1973.
- 3) 渡辺 勲: Mènière 病最近の知見. 第20回日本医学会総会, 柱②実地医家のために, 頁1-27, 1979.
- 4) Meyers, F. H., Jawetz, E. and Goldfien, A.: Review of Medical pharmacology. p. 165-166, Maruzen Asian Edition, 1976.
- 5) Kimura, R. S.: Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. Ann. Oto. Rhin. Laryngol. 76: 664-688, 1976.
- 6) 秋吉正豊, 秋葉知英, 矢野三郎: ATP の内耳末梢血管系に及ぼす形態学的研究. Audiology Japan 21: 660-667, 1978.
- 7) 中田穂出美: 聴器. 頁181-199, 榎本 真, 林 裕造, 田中寿子編: 実験動物の病理組織. ソフトサイエンス社, 1980.
- 8) Youngs, J. N. and Juhn, S. K. (1972): cited from Urea and hearing in patients with Mènières' disease by Angelborg, C., Klockhoff, I. and Stahle, J. Scand. Audiol. 6: 143-146, 1977.

(別刷請求先: 秋吉正豊
〒230 横浜市鶴見区鶴見2の1の3
鶴見大学歯学部病理学教室)