研 究

ゲンタマイシンの前庭神経節に及ぼす影響

大 屋 耕 子

Damage to Vestibular Ganglion Cells of Guinea Pigs
by Gentamicin

Takako Oya

(Tsuchiya Hospital)

Morphological changes were induced in vestibular ganglion cells by gentamicin or labyrinthectomy and examined by transmission electron microscopy. Gentamicin (250 mg/kg) was administered via the carotid artery.

By 24 hours after the injection, the vestibular sensory cilia had almost disappeared. Seven days after the injection, no significant change was observed in the vestibular sensory cilia. However, the number of neurofilaments in the vestibular ganglion cells was increased, and the endoplasmic reticulum had been transformed morphologically to polysomes.

Cytochemical stains showed that acid phosphatase (ACPase) activity and cytochrome oxidase activity had decreased.

On the other hand, 7 days after labyrinthectomy, no significant change was observed in the vestibular ganglion cells either morphologically or cytochemically. After one month, however, vacuoles had formed and cytochrome oxidase activity was decreased.

These results suggest that the early effect of gentamicin on the vestibular ganglion cells is reversible and may be due to direct action of gentamicin. This early change is followed by irreversible retrograde action which finally leads to cell degeneration.

Key words: vestibular ganglion cells, guinea pig, gentamicin, labyrinthectomy

緒 言

アミノ配糖体系抗生物質による前庭感覚器障害に関しては、前庭感覚細胞の形態学的変化が主に報告されていたが^{1)~4)}、近年、前庭神経節細胞の障害についても、走査型電子顕微鏡 (SEM) および透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いて観察した形態学的変化が報告されるようになってきた^{5)~8)}。

著者は先に、ゲンタマイシンを5日連日鼓室内投与したモルモット内耳の前庭感覚細胞と前庭神経節細胞をTEMおよびSEMで形態学的に観察し、前庭感覚器のみならず前庭神経節細胞にも障害がみられ、その障害は経時的に進行していることを報告した⁹⁾。ゲンタマイシン投与によって生じる前庭神経節細胞の障害を考える時、薬物による直接的な障害の他に、薬物に

よる前庭感覚細胞の変性に伴って二次的に生じる retrograde な機序を考慮する必要がある。事実、Richter¹⁰⁾¹¹⁾ は、片側膜迷路摘出術後1年経過したネコの前庭神経節を観察し、前庭神経節細胞は反対側に比し30%減少していたと報告し、末梢感覚器の障害によって前庭神経節細胞は障害を受けることを示した。しかし、そのような場合でも、末梢感覚器の障害に伴って生じる retrograde な障害は、比較的ゆっくり進行すると考えられ、従来の報告^{5)~7)} にみられるようなゲンタマイシンによる前庭神経節細胞の初期の障害は、その時間的経過から直接的な作用と考えられる。このようにゲンタマイシン投与後に生じる前庭神経節細胞障害を考える時、薬物による直接的な障害と、retrograde な障害との2つの機序を考慮する必要があるが、両者の関係については未だ研究者の間で一致をみていない⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

そこで、この両者の関係を明らかにする目的で、経動脈的にゲンタマイシンの1回大量投与を行い、前庭神経節細胞に生じる retrograde な変化の関与を考慮しなくてよい程度の初期の細胞内変化を形態学的および酵素組織化学的に検討した。さらに、末梢前庭感覚器を機械的に破壊した後の前庭神経節細胞の変化を観察比較することによって、ゲンタマイシン投与による最終的な前庭神経節細胞の障害の機序について検討した。

材料と方法

実験動物にはプライエル反射正常の200~250gのハートレイ系モルモット55匹を使用した。

ゲンタマイシン投与群として35匹の動物に下記の方法でゲンタマイシン投与を行った。ネブタール深麻酔下に、右側頸部を剃毛の後、内頸動脈の走行に沿って縦に皮膚切開を加え、鈍的に皮下組織を剝離して右内頸動脈を露出した。ゲンタマイシン 250 mg/kg (ゲンタマイシン水溶液 250 mg/ml, 0.1N NaOH にて pH 7.0 に調製) を33ゲージ針を用いて約1分かけてゆっくりと内頸動脈内に注入した。抜針後穿刺部よ

り出血のないことを確認し、創部を縫合した。

内耳破壊群として、20匹の動物に対して下記の方法で内耳破壊術を行った。ネブタール深麻酔下に、右耳介上部に皮膚切開を加え、側頭骨を露出し、同部をバーにて削開してツチ骨、キヌタ骨を摘出した。アブミ骨周囲をバーで削開し、アブミ骨抜去後、卵形囊、球形囊を含めて膜迷路をフックにて掻破した。創部にオキシセル綿を挿入し、手術を終了した。左側は無処置のままコントロールとした。

以上のような処理を行った後、ゲンタマイシン投与群については、ゲンタマイシン投与後1日目10匹、3日目10匹、7日目15匹を後述の固定液にて灌流固定後断頭し、左右の半規管、卵形囊、球形囊、前庭神経節を摘出した。摘出した半規管、卵形囊、および球形囊については通常の方法で SEM にてその表面形態を観察し、前庭神経節については一側は通常の TEM 標本作成に用い、他側材料は酵素組織化学染色標本作成に供した。

SEM 用試料は以下の方法で作成した。動物をネブタール深麻酔下に心腔内より1/4強度 Karnovsky 液にて生体灌流固定後断頭し側頭骨を採取した。さらに半規管、卵形囊および球形囊を取り出し、2.5%グルタルアルデハイド、2%パラホルムアルデハイド等量混合液中に24時間浸漬固定した。次いで2%タンニン酸、2%オスミウム酸による後固定後、上昇エタノール系列にて脱水し、酢酸イソアミルに置換後、T-ブチル凍結乾燥を行い、白金スパッタコーティングを施した。観察には HITACHI S-800 形走査型電子顕微鏡を用いた。

TEM 用標本は、以下の方法で作成した。動物をネブタール深麻酔下に1/4強度 Karnovsky 液にて心腔内灌流固定後断頭し、側頭骨を採取した。さらに前庭神経節を取り出して1/2強度 Karnovsky 液に60分間浸漬した後、1%オスミウム酸溶液で1時間後固定した。10%シヨ糖水溶液にてリンス後、3%酢酸ウラニル水溶液中で1時間染色した。その後上昇エタノール

ル系列により脱水し、エポンに包埋した。

酵素組織化学的観察は、ゴルジ装置、ライソゾームの指標酵素として酸性フォスファターゼ (ACPase), ゴルジ装置の指標酵素としてチアミンピロフォスファターゼ (TPPase) およびミトコンドリアの標識酵素としてチトクロームオキシダーゼの3種について行った。

ACPase 染色については、1/4 強度 Karnovsky 液にて灌流固定後、TEM 用標本作成の場合と同様の方法にて取り出した前庭神経節を同液に60分間浸漬後、7%ショ糖液(0.05 M カコジル酸緩衝)でリンス後、マイクロスライサー(堂阪 EM 社 DTK-3000)で40 μm 厚切片を作成した。Gomori 法¹²⁾に従って作成した反応液に切片を室温下に90分間浸漬後、1%オスミウム酸(0.05 M カコジル酸緩衝)にて1時間後固定し、エタノール上昇系列での脱水を経てエポンに包埋した。さらに超薄切片を作成し、ウランと鉛の二重染色を行った。

TPPase 染色については、ACPase 染色と同様に40 μm 厚切片を作成した後、Novikoff and Goldfischer 法¹³⁾に従って作成した反応液中に室温下で120分間浸漬後、1%オスミウム酸で後固定、エタノール脱水、エポン包埋を行った。標本は超薄切片作成後、ウランと鉛の二重染色を行った。

チトクロームオキシダーゼ染色は、動物をネブタール深麻酔下に2%グルタルアルデヒド(0.1 M 磷酸緩衝)にて生体灌流固定後、同様に前庭神経節を摘出し、同液に10分間浸漬した。さらに7%ショ糖液(0.1 M 磷酸緩衝)でリンス後、40 μm 厚切片を作成した。作成した切片をWang ら¹⁴⁾の方法に従い作成した反応液中に37°Cで90分間浸漬し、さらに1%オスミウム酸(0.1 M 磷酸緩衝)にて後固定した。以後はACPase, TPPase と同様に標本を作成した。超薄切片は無染色で観察した。

観察には、JEM-100CX II 型透過型電子顕微鏡を用いた。

結 果

I. ゲンタマイシン投与群の観察

1. SEM による前庭感覚上皮の観察

ゲンタマイシン内頸動脈内投与1日目で半規管膨大部稜の全域にわたり、感覚毛の著明な脱落が観察された(図1)。今まで感覚上皮細胞変性の形態学的特徴として報告されているような^{1)~4)}感覚毛の癒合や風船状変化はみられなかった。I 型細胞、II 型細胞の間に変化の差はみられず、感覚細胞表面は共に軽度膨隆し、感覚毛の脱落部に感覚毛の根部の遺残がみられる(図2)。卵形嚢、球形嚢でも同様に、投与1日

図1 ゲンタマイシン投与後1日目半規管膨大部半規管膨大部稜のほぼ全域にわたって感覚毛の脱落がみられる。

図2 ゲンタマイシン投与後1日目半規管膨大部稜頂部

感覚細胞表面は膨隆し、感覚毛脱落后に小突起がみられる。周辺部には microvilli がみられる。

目ではほぼ完全な感覚毛の脱落がみられ、I型細胞とII型細胞の間に差はみられなかった(図3)。

投与7日目まで同様な所見が得られたが、いずれの場合でも感覚毛のみの脱落で感覚細胞の脱落などはみられなかった(図4, 5)。

2. 前庭神経節細胞の変化: TEM による観察結果および酵素組織化学的所見

投与後1日目: 前庭神経節細胞の内部構造には明らかな変化は認められなかった(図6)。ニッスル小体は層板状に配列した粗面小胞体の集団として主に細胞辺縁部に観察された。ミトコンドリア, ゴルジ装置などのその他の細胞内小器官にも障害性変化は認められなかった(図7)。

投与後3日目: 前庭神経節細胞には投与後1日目に比して明らかな形態学的変化を認めなかった。酵素組織化学的観察では, ゴルジ装置, ライソゾームの指標酵素である ACPase は, ゴルジ装置のトランス側小嚢とゴルジ装置周辺の1次ライソゾームで染色された(図8, 9)。もう1つのゴルジ装置の指標酵素である TP-Pase は, ゴルジ装置の ACPase 陽性だったトランス側小嚢では染色されず, その下のゴルジ小嚢で染色された(図10)。このような所見はコントロール群でみられた所見に一致しており, 投与後3日目までは形態学的にも酵素組織化学的にも障害性変化はみられなかった。

図3 ゲンタマイシン投与後1日目卵形囊斑
感覚毛はほぼ全域にわたって脱落している。

図4 ゲンタマイシン投与後7日目の卵形囊斑
感覚毛は完全に脱落している。

図5 ゲンタマイシン投与後7日目の卵形囊斑
striola 部
感覚細胞表面はやや膨隆し, 感覚毛脱落後の小突起がみられる。

図6 ゲンタマイシン投与後1日目の前庭神経節
細胞
ほぼ正常の形態を示しており, 明らかな変化は認められない。

図7 ゲンタマイシン投与後1日目の前庭神経節細胞

ニッスル小体は層板状に配列した粗面小胞体の集団として細胞辺縁部にみられる。

図10 ゲンタマイシン投与後3日目の前庭神経節細胞 (TPPase 染色)

ゴルジ装置の ACPase 陽性だったトランス側小囊では染色されず、その下の小囊が TPPase 陽性を示している (◄: ゴルジ装置)。

図8, 9 ゲンタマイシン投与後3日目の前庭神経節細胞 (ACPase 染色)

ゴルジ装置トランス側小囊およびその周辺の一次ライソゾームが陽性を示している (◄: ゴルジ装置, ◄: ライソゾーム)。

図11, 12 ゲンタマイシン投与後7日目の前庭神経節細胞

細胞内小器官は減少し、ニューロフィラメントが目だっている。ニッスル小体はその層板状構造を失い、ポリゾームの集塊となっている。ミトコンドリアなどの他の細胞内小器官は形態的には変化はみられない。

投与後7日目:TEMによる観察にて,前庭神経節細胞内小器官の密度はやや粗となり,ニューロフィラメントが顕著となってきた(図11). ニッスル小体はその特徴的な層板状構造を失い,ポリゾームの集塊となっていた. ミトコンドリア, ゴルジ装置などの他の細胞内小器官には,形態的变化は認められなかった(図12). 酵素組織化学的には, ACPase はゴルジ装置のトランス側小囊で染色されるものの, その反応性は低下していた. また, ゴルジ装置周辺のライソゾームはほとんど ACPase 陰性であった(図13, 14). TPPase は, ゴルジ装置のトランス側小囊では陰性で, その下のゴルジ小囊に陽性であったが, 3日目と同様で, その反応性の低下はみられなかった(図15).

図13, 14 ゲンタマイシン投与7日目の前庭神経節細胞(ACPase 染色)

ゴルジ装置トランス側小囊の染色性が低下し, ゴルジ装置周辺の一次ライソゾームも染色性が低下している(←: ゴルジ装置, ◄: ライソゾーム).

チトクロームオキシダーゼは, コントロール群ではミトコンドリアが各前庭神経節細胞内でほぼ均一な染色性を示すのに対して(図16), 投与後7日目では前庭神経節細胞間にばらつきがみられるものの, その活性の低下したミトコンドリアを有する細胞が増加していた(図17).

今回, 形態的には明らかな変化のみられない段階ですでに ACPase やチトクロームオキシダーゼの染色性に変化がみられたことより, 酵素組織化学的観察は細胞内変化を早期から, しかもある程度客観的に示しうるという点で優れた方法であるといえる.

図15 ゲンタマイシン投与7日目の前庭神経節細胞(TPPase 染色)

ゴルジ装置の小囊の染色性には変化はみられない.

図16 コントロールの前庭神経節細胞(チトクロームオキシダーゼ染色)

ミトコンドリアが神経節細胞内で陽性に染まっている.

Ⅱ. 内耳破壊群の前庭神経節細胞の観察

内耳破壊後1週目：前庭神経節細胞内には明らかな変化はみられなかった。ニッスル小体は特徴的な層板状構造を呈しており、ゴルジ装置、ミトコンドリアなどの他の細胞内小器官も正常構造を保っていた。酵素組織学的にもコントロール群と比べて変化はみられなかった。

内耳破壊後1カ月目：前庭神経節細胞内のニッスル小体は明らかな層板状構造を失い、ポリソゾームとなっていた。ミトコンドリアのクリステの不明瞭なものや膨化したものがみられた。

図17 ゲンタマイシン投与後7日目の前庭神経節細胞(チトクロームオキシダーゼ染色)

同一細胞内でチトクロームオキシダーゼ陽性のミトコンドリアと陰性のものとがみられるが、その比率は各々の細胞によって異なっている。

図18 内耳破壊後1カ月の前庭神経節細胞
ニッスル小体はその層板状構造が失われている。
細胞質内に空胞形成がみられ、細胞内小器官が減少している。

また、ライソゾームの増加と細胞質内の空胞形成がみられた。相対的に細胞内小器官の密度が減少し、ニューロフィラメントが顕著となっていた(図18)。酵素組織学的には、チトクロームオキシダーゼ染色においてはミトコンドリアの染色性が低下している細胞がみられたが、そのようなミトコンドリアの中には形態的に明らかな変化を認めないものもあった。その後は経時的にライソゾームの増加とともに変性が進行していた(図19)。

考 察

ゲンタマイシンによる前庭神経節細胞の障害機序を明らかにする目的で、ゲンタマイシンの内頸動脈内1回大量投与と機械的内耳破壊による細胞変化を形態学および酵素組織化学的に検討した。

今回、ゲンタマイシンの前庭神経節細胞に対する直接的な障害のみを観察するために、末梢感覚器障害に伴って2次的に生じる retrograde な変化の関与を排除する目的で、内頸動脈内にゲンタマイシン1回大量投与を行った。Hayashida ら¹⁷⁾¹⁸⁾は、モルモットにゲンタマイシンを外リンパ腔よりの灌流、経鼓膜の注入あるいは腹腔内に投与して、その分布を免疫組織化学的に観察し、腹腔内投与においてのみ前庭神経節細胞へのゲンタマイシンの取り込みを認めた。

図19 内耳破壊後1カ月の前庭神経節細胞(チトクロームオキシダーゼ染色)

細胞質内にチトクロームオキシダーゼ陽性のミトコンドリアと陰性のものとがみられる。

と報告している．動物にゲンタマイシンの腹腔内投与を行うと，1回大量投与あるいは反復投与によりその強い腎毒性のために，動物が死亡することがあるが，今回行った内頸動脈内投与法では，死亡例はなく，かつ，前庭神経節細胞に比較的高濃度のゲンタマイシンを移行させる目的を達成したものと判断した．すなわち，前庭感覚細胞において感覚毛が投与1日目ですでにほぼ全域にわたって脱落しており，このような急激な変化をきたした報告は今までみられていないことから，前庭神経節細胞に対するゲンタマイシンの直接作用を検討する際に，内頸動脈内投与法は有効な手段と考えられる．

ゲンタマイシンの内頸動脈内投与によって，前庭感覚細胞が早期から著しい障害をきたしたのに対し，前庭神経節細胞における変化は投与3日目まで認められなかった．投与7日目になると，前庭神経節細胞の細胞内小器官の密度はやや粗となり，ニッスル小体の層板状構造が失われ，ポリゾームの集塊となっていた．酵素組織学的にも，投与3日目までは特に変化はみられず，投与7日目で，ゴルジ装置，ライソゾームの指標酵素である ACPase が，ゴルジ装置トランス側小嚢で反応性の低下を示しており，ゴルジ装置周辺のライソゾームはほとんど ACPase 陰性となっていた．ゴルジ装置のもう1つの指標酵素である TPPase の反応性には変化がみられなかった．また，ミトコンドリアの指標酵素であるチトクロームオキシダーゼについては，反応性の低下しているミトコンドリアが各々の細胞内に多くみられた．

即ち，ゴルジ装置，ライソゾーム，ミトコンドリアには形態的な変化はみられなかったものの，一部の酵素活性の低下がすでに生じていることが明らかとなった．

ゲンタマイシンを始めとするアミノ配糖体系抗生物質が細胞に障害的に働く場合，まず細胞膜に作用し，次いで二次的に細胞内に浸入し，リボゾームに作用してその機能を障害し，正常の蛋白合成を阻害するとされている¹⁵⁾¹⁶⁾．アミ

ノ配糖体系抗生物質の受容体としては，近年イノシトール磷脂質が注目されている．橋¹⁷⁾は免疫組織化学的手法を用いてモルモットの蝸牛内の TPI の局在を観察しているが，それによると内外有毛細胞の聴毛，蓋板，ダイテルス細胞の頭板に多く集積し，また細胞膜やミトコンドリア上あるいはミエリン上にも多く認められたとしている．世良⁶⁾⁷⁾は，モルモットの鼓室内にゲンタマイシンを投与し，前庭感覚細胞および前庭神経節細胞を形態的に観察し，神経節細胞周囲のミエリンやシュワン細胞の変化が早期から観察されると報告している．TPI が前庭神経節細胞の細胞膜にも存在するか否かは現在のところ明らかではないが，橋¹⁷⁾，世良⁶⁾⁷⁾の報告からゲンタマイシンが前庭神経節細胞周囲のミエリンの TPI に結合し，細胞内に流入することによってシュワン細胞を障害し，さらに前庭神経節細胞へ到達するのではないかと考えられる．そしてさらに，ゲンタマイシンが細胞内のリボゾームに作用し，それにより蛋白合成が阻害されるために今回得られたような ACPase やチトクロームオキシダーゼなどの酵素活性の低下が生じたものと考えられた．

ACPase は，酸性領域で磷酸モノエステルを加水分解する酵素で，細胞内外由来の物質を加水分解することによって細胞内の代謝に関与しており，主にライソゾームとそれを形成するゴルジ装置トランス側小嚢に存在している．また，チトクロームオキシダーゼは，ミトコンドリア内において酸化還元酵素として，細胞内の呼吸や酸酵などのエネルギー産生に関与している．このような細胞を維持するために必要不可欠な酵素としての ACPase やチトクロームオキシダーゼの活性低下は，形態的に観察された粗面小胞体のポリゾーム化と合わせて，ゲンタマイシンによる初期変化と考えられた．

Jarlstedt ら¹⁸⁾は，トカゲの聴器感覚細胞と神経節細胞における RNA 含量に対するゲンタマイシン短期投与の影響を検討し，感覚細胞における RNA 含量は，1回腹腔内投与でも減少

し、投与回数を増すに従い、正比例的に減少することを報告した。しかしながら、形態的な変化は認められず、感覚細胞においては、RNA含量の減少が形態的变化に先行することが確かめられている。さらに、投与終了後のRNA含量の変化について検討した結果、いずれの投与回数においても投与終了後21日に至っても回復は認められなかったと報告している。一方、神経節細胞でも注射回数に比例してRNA含量減少がみられたが、3回投与後21日経過したものでは、RNA含量の回復がみられており、感覚細胞に比し、ゲンタマイシンに対する感受性が低く、初期変化は可逆的である可能性を示している。

従って、今回のゲンタマイシン1回大量投与後7日目に観察された酵素組織化学的变化および形態学的変化も可逆的である可能性があると考えられた。

一方、内耳破壊群での前庭神経節細胞には、破壊後7日目では何ら変化は認められず、1カ月後に細胞内小器官の減少、細胞質内の空胞形成がみられ、以後ライソゾームの増加と共に変性が進行していた。酵素組織化学的には内耳破壊後1カ月のミトコンドリアでのチトクロームオキシダーゼ活性がやや低下しているのが観察された。即ち、内耳の機械的破壊によって前庭神経節細胞はretrogradeな障害を受けるが、その変化は形態学的にも酵素組織化学的にも内耳破壊後1カ月目より認められ、その変化は経時的に進行していることが明らかとなった。

以上の結果よりゲンタマイシン投与による前庭神経節細胞の変化は、初期にはゲンタマイシンの直接作用によって生じ、その変化は可逆的で、回復に向かう可能性はあるものの、同時にゲンタマイシンに感受性の高い前庭感覚細胞の変性からretrogradeな前庭神経節細胞の障害がゆっくりではあるものの始まることが推察された。さらに、ネコの膜迷路摘出術後の前庭神経節細胞が1年後に30%減少していたというRichter¹⁰⁾¹¹⁾の報告からこの前庭感覚細胞障害

に伴って2次的に生じるretrogradeな前庭神経節細胞の変化は不可逆的なものと考えられる。

ゲンタマイシン投与による前庭神経節細胞の障害機序については、前庭神経節細胞の直接障害と同時に、末梢感覚細胞破壊によるretrogradeな障害が始まっており、これまではゲンタマイシンの直接作用と二次的作用の関係を明らかにすることが困難であったが、今回の1回大量投与と機械的内耳破壊の2種の方法を用い、比較したことで、reversibleな直接作用を不可逆的なretrogradeな作用が引き継ぎ、最終的な前庭神経節細胞の破壊に至るという両者の密接な関係を明らかにすることができた。

結 語

経動脈的なゲンタマイシンの1回大量投与あるいは機械的内耳破壊による前庭神経節細胞の変化を電子顕微鏡を用いて形態学的さらに酵素組織化学的手法により検討した。これにより、これまではゲンタマイシンの直接作用と二次的作用の関係を明らかにすることが困難であったが、今回の1回大量投与と機械的内耳破壊の2種の方法を用い、比較したことでそれが可能となった。ゲンタマイシン1回大量投与により、形態学的にも、酵素組織学的にも投与7日目より前庭神経節細胞内に変化がみられたが、前庭感覚上皮の変化に比し軽度であった。機械的内耳破壊したものでは、術後1カ月で、ゲンタマイシン投与7日目と同様な変化が前庭神経節細胞内にみられ、その変化は経時的に進行していた。このことより可逆的なゲンタマイシンによる直接作用を不可逆的なretrogradeな作用が引き継ぎ、最終的な前庭神経節細胞の破壊に至るという両者の密接な関係を明らかにすることができた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師原田康夫学長に深甚なる謝意を表します。また、本研究に際し、絶えず御指導と御助言を頂きました夜陣紘治教授、春日繁男研究員をはじめ広島大学耳鼻咽喉科学教室員の皆様に深く感謝致します。

参考文献

- 1) Wersäll J, Björkroth B, Flock A, et al : Sensory hair fusion in vestibular sensory cells after gentamicin exposure. *Arch klin exp Ohr Nas u Kehlk Heilk* **200** : 1~14, 1971.
- 2) Harada Y : Morphological changes in the vestibular sensory organs after streptomycin intoxication. *Scanning Electron Microscopy* **11** : 1077~1082, 1978.
- 3) Kanda T and Igarashi M : Ultra-structural changes in vestibular sensory end organs after viomycin sulfate intoxication. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **68** : 474~488, 1969.
- 4) 豊田弥八郎 : アミノ配糖体系抗生物質による内耳障害様式に関する実験的研究. *耳鼻臨床* **67** : 481~497, 1974.
- 5) Rossi G, Robecchi MG and Sovatzis M : Scarpa's ganglion in streptomycin poisoning ; electron microscope research. *Minerva Otorhinolaryng* **22** : 250~259, 1972.
- 6) Sera K, Harada Y, Tagashira N, et al : Morphological changes in the vestibular epithelia and ganglion induced by ototoxic drug. *Scanning Microscopy* **1** : 1191~1197, 1987.
- 7) 世良公志 : ゲンタマイシンの前庭器・神経節に及ぼす影響. *耳鼻臨床* **82** : 1293~1306, 1989.
- 8) 工田昌也, 田頭宣治, 世良公志, 他 : 細菌 (*Mycobacterium fortuitum*) による内耳障害 — 前庭神経節の変化 —. *耳鼻* **33** : 255~260, 1987.
- 9) 大屋耕子 : ゲンタマイシンによる前庭神経節障害, *耳鼻臨床* **83** : 109~118, 1990.
- 10) Richter E : Scarpa's ganglion in the cat one year after labyrinthectomy. *Arch Otorhinolaryngol* **230** : 251~259, 1981.
- 11) Richter E : Submicroscopical changes in the cat Scarpa's ganglion after labyrinthectomy. *ORL* **46** : 217~222, 1984.
- 12) 馬屋原宏 : Acid phosphatase. 新酵素組織化学 (武内忠男・小川和朗編). 298~314頁, 朝倉書店, 東京, 1980.
- 13) 斎藤多久馬 : Thiamine pyrophosphatase. 新酵素組織化学 (武内忠男・小川和朗編). 340~348頁, 朝倉書店, 東京, 1980.
- 14) Wang GY, Hirai K and Odashima S : Quantitative cytochemical studies of Cytochrome oxidase activity in rat dorsal root ganglion cells. *J Electron Microsc* **39** : 231~237, 1990.
- 15) Hayashida T, Nomura Y, Iwamori M, et al : Distribution of Gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* **242** : 257~264, 1985.
- 16) 林田哲郎 : ゲンタマイシンの内耳組織内分布 — 免疫組織化学の応用 —. *Ear Res Jpn* **16** : 4~8, 1987.
- 17) 橘 正芳 : アミノ配糖体耳毒性 — 分子レベルでの解析 —. *Ear Res Jpn* **16** : 9~13, 1987.
- 18) Jarlstedt J and Bagger-Sjögård D : Gentamicin-induced changes in RNA contents in sensory and ganglionic cells in the hearing organ of the lizard *Calotes versicolor*. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **84** : 361~369, 1977.

(原稿受付 : 平成 6 年 3 月 10 日
 原稿採択 : 平成 6 年 4 月 12 日
 別刷請求先 : 大屋耕子
 〒730 広島市中区中島町3-30
 土谷総合病院耳鼻咽喉科)