ジヒドロストレプトマイシンの内耳に及ぼす 影響に関する実験病理学的研究補遺

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任 大藤 敏三教授)

内 山 力 造
Rikizō Uchiyama

緒 言

近來種々の抗生物質が相次いで発見されその恩恵を受けること大なる反面思わざる副作用により不運な結果を招く場合も起る事は周知の事実である。結核治療剤として登場したストレプトマイシン (以下 SM) はその卓越せる力を発揮してすばらしい成果をあげたが前庭機能障害を起すことが屢々あつた。之の欠点を補はんとして誘導されたジヒドロストレプトマイシン (以下 DHSM) に期待がかけられたが之亦聴覚障害を起す傾向が強く、而もそれは一旦起つたが最後代償可能な前庭障害と異なり殆んど回復することなく、且つ難聴の程度も一般に高度で遂に聾に到るものすら少なくなかつた。即ち DHSM により生命は救われても聾という別の重荷を背負つて暗胆たる人生を送らねばならぬことになり、重大な社会問題として注目された。茲に於てストマイ難聴の本態究明と之による対策が緊急事となり、多くの人々により探究されるに到つたが未だ尚お解決の域に達していないのが現状である。

我が大藤教室に於ては昭和 27 年 11 月ストマイ難聴の第 1 症例¹⁹⁾を経験して以来逐次臨床報告^{30), 31)}をしてきた。昭和 29 年 10 月迄 SM による耳科的副作用を認めた患者は合計 63 名²⁶⁾であり、大部分 DHSM によるものであつたが、以後減少の傾向を示しており、1959~1960 Year Book¹⁶⁾に於ても 2 論文即ち E.G. Shambaugh の臨床報告及び Kanamycin によるものがあるに過ぎない。教室の 63 例に就き筋注群と髄腔内注入群を比較するに後者では難聴の発現率及び程度が高く大半乳幼児であることは特筆さるべきものとして記載した。

SM 及び DHSM により聴覚障害が起る際その初発侵襲部位はどこであるか。之に対しては臨床検査の方面より有毛細胞障害と推定するもの多く、他方動物実験よりは中枢に変化ありとするもの、ラセン器の変性を主とするものが相半ばしている。即ち原発部位を中枢とするものとしては Stevenson, Alvord & Correll²⁾

(1947), Nielson & Marsh¹⁾(1948), Winston⁵⁾(1948, 1949), Dix, Hallpike & Harrison⁸⁾(1949), Floberg, Hamberger & Hydin⁶⁾(1949), Christensen, Hertz, Riskaer & Vraa-Jensen⁹⁾(1950, 1951), 等末稍とするものとしては Gloger & Fowler³⁾(1947), Causse⁴⁾(1948) Vanderboeghe (1949), Berg⁷⁾(1949) 等があり、又 Rüedi は 1948 年中枢障害を記述したが 1951 年¹⁰⁾, Mouse に於て末稍器管の障害であると認め、Hawkins は初め中枢系路の影響をも考えたが、前庭機能検査及び Cochlear Microphonic Response から末稍障害¹²⁾であるとした。Mushett¹⁾(1946) は前庭神経の中枢、末稍共に侵されるとしている等不定なるも、中枢末稍共に変化ありとして混合型を主張するものが多くなつた様である。

外国の最近の文献を 2~3 あげると、Hawkins¹²⁾は猫に SM を注射して、前庭機能 Microphonic Response 及び生体固定を行つて、前庭では水平半規管の Crista の有毛細胞の変性と固定の爲めでない上皮の萎縮を、又 Utricle Saccule に於ても同様の变化のみられたものがあつた。蝸牛に於ては内有毛細胞は変性しているものでも外有毛細胞は存在したが内有毛細胞の消失した標本では外有毛細胞の変性があり、これは基礎廻転及び 2,3 廻転に多かつた。即ち内有毛細胞は SM に対し特別に感受性であり、又ラセン神経節の変性或は Stria vascularis の萎縮もあつた。之に対す討論で Guild は Crista の感覚細胞が或は血管の変化によるのではなからうかとし、Crista の線毛感覚上皮の下に数個の毛細管のある立方上皮の帯があり、前庭部に対する内リンパの一部は Crista の感覚上皮に近いこの部でも分泌されるから下にある毛細管に対する SM の損傷が分泌機能に変化を与えるのではなからうか。従つて vascular Injury の見地からの研究を希望すると述べていた。この内特に一般的に外有毛細胞から侵されるとの説に反対の結果を出しているのが注目される。

Rüedi¹³⁾ は海溟を用い、SM 投与後の cochlear

potential と組織像を検索し、前庭蝸牛の機能喪失の原因を主として未稍感覚終末に於ける変性によるとし、更に Stria vascularis の病的変化と同様コルチ氏器とそれに相応せる神経器官の激しい変性は基礎廻転にみられたとし **retrograde ascending Degeneration** であろうとしたが之に同調する人もかなり多い。

Winston¹⁵⁾は DHSM 投与の猫の前庭中枢機構を以下の方法で検索した。

- (1) vital staining with trypanblue.
- (2) histopathologic examination of brain sections stained with cresyl violet and phosphotungstic acid.

最も著明な病変は小脳特に小葉と小結節のPurkinje cellsの内と周囲にみられた。この変化は核のPyknosisから細胞の完全消失に及んだ。小脳の dentate and fastigial nuclei の細胞の structural aberrations もあった。然し Medulla の lateral vestibular (Deiter's) nucleus and the ventral cochlear nuclei の細胞の損傷は少なかつたという。

本邦でも之に関する動物実験は多く行われたが、大沢²⁰⁾(1954)は海溟に DHSM 400 mg/kg を 10 日間注射したところ 5 例全部に変化があらわれ、ラセン器の外有毛細胞のミトコンドリアの消失を来し胞体腫脹、内部構造消失及び萎縮を認めるに到つた。守田²²⁾(1955)は同じく 200 mg/kg を 15 日間使用し、プライエル氏反応は減退しなかつたが組織像は一般に基礎廻転の内有毛細胞が膨化し、外有毛細胞はすべて軽度に萎縮していた。その他実験的に肝・腎障害を起したものに同様注射しラセン器に軽度の変化を見たとき報告されたが詳細は不明である。斎藤等²¹⁾(1955)はSM筋注DHSM、複合 SM、Streptidine、Guanidin 等を大槽内に注入し、廻転後眼振消失は大量投与において Guanidin のみに見られず、Cochlear Response は SM、DHSM、で 4000 cps の低下を見たが程度は小さく中枢性難聴の関与を推定した。久木元²³⁾(1955)は SM 又は DHSM を海溟に髄注して内耳の変化を調べ別に同様の処置を行つた。此の実験で内耳の病変は 16 匹中半数に現われ、主に下方廻転に於て内毛細胞に変性萎縮更に崩壊が認められ、而もその程度は必ずしも SM 使用量とは平行せず亦中枢に於ても実験動物の 1/3 に変化が見られたと報告した。大和田等²⁴⁾(1956)は DHSM 投与猫の組織所見より少量注射時の歩行障害は末稍迷路のみでなく小脳障害にも帰因していると推論し、佐藤³¹⁾(1957)は SM に限らずヘノポジ油、塩

酸キニーネ、サリチル酸ナトリウム等一般に聴器毒素と考えられている薬物を中毒量以下投与した場合の潜在的な聴器中毒状態が音響性聴器外傷の一つの発現因子となることに注意した。次いで発表された宇野³⁵⁾(1957)、高田³⁶⁾(1957)の実験は夫々投与条件こそ違へ、中枢と末梢の双方を観察するため生体固定に 5%ホルマリンを用い、内耳の後固定に Wittmaack 氏液を用いたのであるから内耳に関する限り浸漬固定と略々同様の変成を来すことになる。とすれば対照動物を用いても必ずしも一定の成績を得ることは困難である。従つて上記の固定法ではラセン神経節細胞の所謂萎縮像の見られることは当然であつて之を以て末梢の病変が中枢のそれより高度であるとの此の結論には肯けない。一方志多³²⁾(1957)は電気生理学的に検索し 200 mg/kg を 15~180 日間連日注射した海溟 28 例中 3 例を除き 25 匹に有毛細胞障害の起ることを認め、先ず高音に対する。反応性が低下し、侵襲の程度が強くなるに従て低音域へと波及すると報告した。而して之に用いた実験動物のうち 4 例に生体固定を施し組織学的にも検討し、有毛細胞の変化として核の濃縮乃至膨化から消失に至る迄の変化原形質内に於ける空胞及び顆粒状構造の発現、細胞全体としての萎縮を認めたが、Hawkins¹²⁾(1952)、Rüedi¹³⁾(1952)の報告の如き有毛細胞の消失は認められなかつたと言う。中村等³³⁾(1957)は SM による聴器障害は内耳に於ける血管帯より始まり 2 次的にコルチ氏器の有毛細胞及び支柱細胞に至る含水炭素を基礎とする代謝系の障害と中枢部に於ける同様な障害及び内耳よりの 2 次的上向性変化がその本態であることを発見し、之等解糖呼吸系障害より連鎖的に蛋白、燐、脂肪等の代謝障害へと発展して行くが、SM 投与によるこの様な聴器の解糖呼吸系の障害は代謝のどの過程に於て障害を受けるかに就ては未だ充分解明されていないとした。只木³⁴⁾(1958)は白ねずみに 300 mg/kg を 35~50 日間連日筋注し組織化学的に検索し、聴覚中枢路の神経細胞のアルカリ性 Ribonucleophosphatase 反応は一般に増強するが、中毒が高度となると核小体に於ける反応は低下或は陰性化を示し、且自己融解を思わせる像も増加すると報告した。中村⁴⁰⁾(1959)は前述の志多、只木を初め数氏の業績を総括して電気生理学的に明かにされた如く内耳に対する侵襲が第一の主因となり之に伴う上行性の変化と別個に一次的に受ける中枢路の障害が難聴の症状の固定化を来すと推論しているが、更に検討を要すべきことも多く今後とも種々の実験成績の累積

が望まれる。例えば

- 1) DHSM 筋注(主に週2回)の場合の難聴発現率は10%内外とされている。而も発現の過程が不定で投与量、投与期間によつて左右されぬことが多い。一方動物実験では使用量も使用回数も人体に比して遙に多いにしろ全例又は殆どの例に多かれ少なかれ病変を見たという記載が多いのは何故か。
- 2) 髄腔内に注入した方が筋注の場合より遙に多く聾、難聴を生ずる事実は中枢への侵襲の大なることを考えてよいか。この比較実験はどうであるか。
- 3) Rüedi は動物に於て左右対称的に侵されている事を記載し、臨床的にもこのような事実の多く起ることは確められているが、其後この点にふれた動物実験は見当たらない。

以上の如き問題の一つを採上げても其の解決は容易でない。私も今回 DHSM による内耳への影響を実験病理学的に検索し、一応の成果を得るに到つたので此処に報告し文献に追加する次第である。

実 験

1. 実験動物

体重 400 g 以上の成熟海犬を用い鼓膜に異常なく、ブライエル氏反応のあることを確めた。

2. 実験方法

DHSM 0.5~0.6 g/kg を連日腹腔内に注射した。注射後食慾不振、動作がにぶくなり 2~3 日で斃死するもの多く、20回以上注射に耐えたものは僅か7匹だけであつた。従つて注射回数は不規則で動物に鼻翼呼吸等の症状が現われ生存の見込なしと思われれば直に生体固定を行つた。生体固定には Wittmack 氏液を用い、後固定、脱灰、ツェロイデン包埋等型の如く行い、ヘマトキシリン・エオジン重染色を施して検索した。

3. 実験成績

i) 注射5回以内のもの

201 号(1回); 101,105,117,119,204,210 号(2回); 103, 110,208 号(3回); 102 号(4回); 114 号(5回)

組織学的所見:

内・外リンパ腔、清澄

血管条、前庭膜、蓋膜に異常を認めない。

ラセン器、外有毛細胞の核は金米糖状に濃縮し、胞体も亦細長くなり互に隙間をつくり、内有毛細胞も生体固定特有の像を示し、ダイテルス以下の

動物番号	実験当初	生 固 時	注 射 回 数	注射総量 (g)	注射終了後 固定迄の日 数
	体 重 (g)	体 重 (g)			
201	415	400	1	0.24	即日
101	480	453	2	0.5	"
105	610	585	2	0.6	"
117	420	398	2	0.5	"
119	445	423	2	0.5	"
204	576	553	2	0.6	"
210	440	409	2	0.5	"
103	570	540	3	0.9	"
110	432	405	3	0.7	"
208	510	485	3	0.9	"
102	510	474	4	1.0	"
114	573	523	5	1.5	"
113	505	467	7	1.75	"
215	464	450	7	1.75	"
121	470	447	8	2.0	"
207	465	487	11	2.75	"
213	517	492	12	3.0	"
202	520	515	15	4.5	"
116	595	553	20	6.0	8 日
108	615	575	21	6.0	即日
203	605	570	21	2.35	7 日
212	480	520	21	5.25	5 日
115	494	535	23	5.75	3 日
107	585	610	25	7.5	7 日
205	595	570	25	9.0	即日

支持細胞にも変化を見ない。トンネル線維は明瞭である。

ラセン神経節細胞及び前庭・半規管にも特別の所見を認めなかつた。

ii) 注射7~15回のもの

113,215号(7回); 121号(8回); 207号(11回); 213号(12回); 202号(15回)

組織学的所見:

内・外リンパ腔、清澄

血管条、前庭膜、蓋膜に変化を認めない。

ラセン器、215号両側、121号左、207号右の第1~2廻転に於ては外有毛細胞の核は濃縮せず正円形で淡染し、胞体も短縮し、稍々太くなつてゐる。内有毛細胞に著変はないが、その支持細胞は膨化し、ヘンゼン、クラウドューズ細胞は軽度萎縮して境界不明瞭となつてゐる。而して第2~3廻転以上では変化を認めない。

213号右の第1廻転の有毛細胞に変化はないがクラウドューズ細胞膨化し空胞を形成している。

113号両側、121号右、207号左、213号左、202号両側には殆ど変化を認めなかつた。

ラセン神経節細胞及び前庭・半規管には変化を見ない。

iii) 注射20回以上のもの

116 号 (20回); 108, 203, 212 号 (21回); 115 号 (23回); 107, 205 号 (25回)。

組織学的所見:

内・外リンパ腔, 清澄

血管条, 前庭膜, 蓋膜に変化を認めない。

ラセン器, 116 号左は下方廻転より第 3 廻転前半に至る迄外有毛細胞消失し指節突起の一部のみ認められる。内毛細胞には著変を見ない。ダイテルス, ヘンゼン細胞は軽度に萎縮し境界不明瞭となつているし, 亦トンネル線維は消失している。

115 号両側, 212 号右, 107 号右に於ては下方廻転より第 2~3 廻転迄外有毛細胞の核の円形淡染又は一部消失が所々不規則に認められる。しかし内毛細胞には著変なく, ダイテルス, ヘンゼン細胞は一部萎縮し配列が乱れている。トンネル線維は消失している。

116 号右, 108 号左, 212 号左の下方廻転に於ては有毛細胞の核が円形淡染するもの多く, 支持細胞の境界も少々不明瞭となつているがトンネル線維は認められる。203, 205 号は両側とも著変を認めなかつた。

ラセン神経節細胞, 一般に著変なく, 116 号左, 212 号右, 108 号左の下方廻転に於てニッスル小体少々不明瞭となつているが, 萎縮等は認められない。

前庭・半規管, 前庭神経節細胞はいずれも変化を認めない。

総括並に考按

上述の如く DHSM を比較的大量注射したため動物は食慾不振動作緩慢となり 2~3 日で斃死するものが多かつた。而して注射 5 回以内で生体固定を行つたものの内耳には殆ど所見なく, 注射 7~15 回の 6 例 12 耳中 4 例 5 耳の下方廻転に於てラセン器外有毛細胞の核は円形に淡染し, 胞体も短縮して少々太くなつている。内毛細胞には著変ないが, ヘンゼン, クラウデュース細胞は軽度に萎縮するもの多く又空胞形成も一例に認められた。蝸牛の他の部分及び前庭・半規管には異常を認めなかつた。

注射 20 回以上のものでは 7 例 14 耳中 4 例 5 耳に高度の, 3 例 3 耳に軽度の変化を見た。即ち第 1 廻転より第 2~3 廻転に至るラセン器外有毛細胞の消失或はその核の変形又は消失が見られたが, 内毛細胞には著変を認めなかつた。ダイテルス, ヘンゼン細胞は萎縮し配列が乱れているところが多く, トンネル線維

は消失している。又変化の軽度のものでは下方廻転に於て有毛細胞の核が円形に淡染するもの多く, 支持細胞の境界も少々不明瞭となつているがトンネル線維は認められる。ラセン神経節細胞は一般には著変はないが, 一部のものの下方廻転でニッスル小体が少々不明瞭となつているのが見受けられた。しかし萎縮像は認められなかつた。前庭・半規管には変化を見ない。以上の成績の如く海濱に DHSM を 0.5~0.6 g/kg 連日注射する時は全身障害が強く起り, 実験の途中で斃死するもの多く所期の量を注射出来たものは少なかつた。

而して 10 回前後の注射を行い得た 6 例 12 耳にあつては其中 4 例 5 耳の下方廻転に於て外有毛細胞の核が金米糖状に濃縮せず, 円形に淡染し, 胞体も短縮して少々太くなつていたことは W 氏固定液に対する正常組織の反応像と解し得なかつた。即ち活力が減退していたと見做して誤らないであろう。

注射 20 回以上のものでは 7 例 14 耳中 4 例 5 耳の第 1 廻転より第 2~3 廻転に至る外有毛細胞の消失乃至はその核の変形又は消失が見られたが, 内毛細胞には著変を認めなかつた。Hawkins¹²⁾(1952) は音響性外傷や薬剤による中毒の時と違つて DHSM では内毛細胞の選択的障害像を示すと云い, 久木元²³⁾も之に同調しているが, 私の成績では外有毛細胞に活力の低下又は核及び胞体の形態的变化を確認しているが此の時期では未だ内毛細胞には明らかな変化は起つていなかった。支持細胞の変化はこの場合全般的に見て程度は軽いものであるから, 二次的に起つたものと推定して差支えないであろう。

而して有毛細胞の消失という可成りの変化にも拘らずラセン神経節細胞には未だ大した変化が見られなかつたことは動物の生存日数が 1 カ月以内という短期間であつたためであろう。従つて retrograde ascending Degeneration なるものは本実験では明確には証明されなかつた。

次に臨床的に聴力障害の常に両側性であることが Glorig¹¹⁾(1951) により強調され, 両側同時に同じ速度で悪化するという。立木²⁴⁾(1955) も 36 例の検査の結果筋注を行う限り殆ど左右対称の聴力像を呈すると報じている。しかし非対称性の存在を認める Häh¹⁷⁾(1952), 切替 (1953), 河村等¹⁹⁾(1954), 市川²⁵⁾(1955) 等もある。一方動物実験で Rüedi¹³⁾(1952) は対称的に侵されているのを報じているが, 使用薬剤は SM で総量 5.5 g を 1 カ月に亘り注射した唯の 1 例の所見で

あるから真偽の程はわからない。爾来多くの実験が繰り返されたにも拘らず此の点にふれた記載が見当らない。前述の電気生理学的に検索した志多³²⁾ (1957) の実験に於ても技術的困難はあるかもしれないが、若し左右の蝸牛電位を夫々検出し得たとしたら更に信頼するに足る業績となつたであらう。私の実験例では10回前後の注射群6例12耳中4例5耳に変化があり、其中両側ともに変化のあつたものは1例だけ、亦20回以上の注射例では7例14耳中、両側同様の変化を起したものの1例、左右不同ながらも両側変化のあつたものの2例、一侧のみ2例、両側とも変化しないものの2例であつた。即ち左右の対称性については此の成績からは何とも言えない結果となつた。

さてストマイ難聴の発現率は週2回筋注の場合10%内外とていされる。勿論この発現には投与量、投与期間、結核等の原病による全身障害(肝・腎機能障害)等も関連してくるが、そのみでは説明のつかぬことが多い、DHSMに対する感受性の個人差を認めねばならぬ。立木²⁴⁾ (1955) も之を強調し、更に先天的素因も考慮に入れるべきだとしている。周知の如く抗生剤は一般の薬物に比し毒性が極めて低い。従つて薬理学的の面からの投与量、投与期間の比較は困難である。依つて動物に使用した場合も常に同じ結果を得るとは限らない。この点にふれ個体差を認めているのは前述の久木元²³⁾ だけであり、他はすべて実験全例に或は大部分(80~90%)に変化を証明している。之は却つておかしなもので考えようによつてはRüedi¹³⁾ の如き唯1例の所見即ち症例報告の如きものの累積が真実を現わしてくるかもしれぬ。とすれば今後更に同じ実験を繰返すことも意味があるし、究極的にはストマイ難聴の剖見迄到達せねば解決出来ることである。

私は一応 DHSM の内耳に及ぼす影響を実験的に検討したが、中枢に対する影響も決して除外し得ない。唯中枢と内耳を共に検索することは前記の宇野³⁵⁾、高田³⁶⁾ の実験の如く無理があるので末梢の状態のみの検索に止つたのである。文献によれば病理組織学的に中枢に於て蝸牛神経背側核、同腹側核、台形体、外側毛帯核、下丘、内側膝状体及び皮質領域等にも変性症状を検出しているし、亦組織化学的に蝸牛神経中枢路に於ける神経細胞の代謝失調を確認したと称するもの(中村等²⁷⁾⁴⁰⁾ もある。いつれにしろその変化を認めたと称する部位が非常に広範囲である点が特色で、この複雑性は臨床的にストマイ難聴の発生が個体差によつて必ずしも同一傾向に出ないという裏付けになると

推論しているが、亦逆に考えれば検索方法におとし穴があるのではないかと想像される。

尚おストマイの構造及び副作用発現機序に関し、その構造式は1945年Peckにより Streptidine, Streptose, N-Methylglucosamine の3部より成ることが知られ、SM の抗菌作用並びに毒作用は主として Streptidine によると考えられるが、Hennebert は核蛋白の障害によるとし、Fitzgerald 等は SM が結核菌の核酸代謝に必要な適応酵素の生成を抑制するに起因するとした。志多等³⁹⁾ (1959) は DHSM に特有な難聴発現性は恐らく Dihydrostreptobiosamine 中の N-Methyl-L-Glucosamine を除いた構成分である Dihydrostreptose に負うものと推論した。SM と DHSM との構造の差は Streptobiosamine と Dihydrostreptobiosamine であり、それは Streptose が Dihydrostreptose となる点以外ではなく、この観点から DHSM への転換使用によるストマイ難聴の発生増加を眺めると DHSM の難聴発現因子を Dihydrostreptose とする推論は一層確実性を増す様に思われると述べている。ともあれストマイ難聴には未解決の問題が尚お潜んでいる。

結 論

DHSM を海濱に連日注射して内耳に及ぼす影響を組織学的に検索し、次の如き成果を得た。

1. 10回前後の注射を行つた約半数に於て下方廻転の外有毛細胞の核が円形に淡染し、胞体も短縮して少々太くなつていつたことはこの細胞の活力の減退を思わせる。
2. 20回以上のものでは約 1/3 に高度の一部に軽度の変化を見た。即ち第1廻転よりも第2~3廻転に至る外有毛細胞の消失或はその核の変形又は消失が見られたが、内毛細胞には著変を認め得なかつた。
3. 支持細胞の変化は一般には顕著でない。亦ラセン神経節細胞の変化は少く、Retrograde ascending Degeneration は証明されなかつた。
4. 前庭・半規管には変化を認めなかつた。
5. DHSM による内耳への侵襲部位としての初発変化がラセン器外有毛細胞に於て証明された。

終りに臨み終始御指導を賜はつた 恩師大藤教授と実験に際して絶えず御教示と御指導を賜はつた 野本講師に満腔の感謝を捧げる。又研究中種々御配慮を賜はつた日本医科大学耳鼻咽喉科教室員各位と本研究に御協力御助力戴いた 河村博士に篤く感謝する次第である。

参 考 文 献

- 1) Mushett, C.W. and Martland, H.S.: Pathologic

- Changes resulting from the Administration of SM; Arch. Path., **42**, (12), 619 (1946)
- 2) Stevenson, L.D., Alvord, E.C. and Correll, J.W. : Degeneration and Necrosis of Neurones in Eighth Cranial Nuclei caused by SM; Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **65**, 86, (1947).
- 3) Glorig, A. and Fowler, E.P. : Tests for Labyrinth Function following SM Therapy; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **56**, (6), 379 (1947)
- 4) Nielson, I.M. and Marsh, C. : SM Therapy; The pathological Basis of vestibular Disturbance. Bull Los Angeles Neurol. Soc., **13**, 99 (1948)
- 5) Winston, J., Lewey, F.H., Parenteau, A., Marden, P.A. and Cramer, F.B. : An experimental Study of the toxic Effects of SM on the vestibular Apparatus of the Cat; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **57**, (9), 738 (1948)
- 6) Floberg, L.E., Hamberge, C.A. and Hydin, H. : In hibition of Nucleic Acid Production in vestibular Nerve Cells by SM.; Acta Oto-laryng., Suppl. **75**, 36 (1949)
- 7) Berg, K. : The toxic Effect of SM on the Eighth Cranial Nerve; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **58**, (6), 448 (1949)
- 8) Dix, M.R., Hallpike, C.S. and Harrison, M.S. : Some Observations upon the otological Effects of SM Intoxication; Brain, **72**, (6), 241 (1949)
- 9) Christensen, F., Hertz, H., Riskaer, N. and Vraa-Jensen G. : Experiments on Neurotoxic Effect of SM; Acta Oto-laryng., Suppl. **95**, 165 (1951)
- 10) Rüedi, L. : Some animal experimental Findings on the Functions of the inner Ear; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **60**, (4), 993 (1951)
- 11) Glorig, A. : The Effect of Dihydrostreptomycin hydrochloride and sulfate on the auditory Mechanism; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **60**, (6), 327 (1951)
- 12) Hawkins, J.E., Rahway, N.J. and Lurie, M.H. : The Oto-toxicity of Streptomycin; Annals of Oto. Rhino. & Laryng; **61**, (9), 789 (1952)
- 13) Rüedi, L., Furren, E., Luthy, F., Nager, G. and Tschirren : Further Observations concerning the toxic Effects of Streptomycin and Quinine on the auditory Organ of Guinea Pigs; Laryngoscope, **62**, (4), 333 (1952)
- 14) Winston, J., Lewey, F.H., Parenteau, A., Marden P.A. and Cramer, F.B. : Further experimental Studies of the toxic Effects of SM on the central vestibular Apparatus of Cat; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **58**, (12), 988 (1949)
- 15) Winston, J., Lewey, F.H., Parenteau, A., Spitz, E. and Marden, P.A. : Toxic Effect of Dihydrostreptomycin of the Cat; Annals of Oto. Rhino. & Laryng., **62**, (3) 121 (1953)
- 16) Lindsay, J.R., Lierie, D.M. and Huffman, W.C. : The Year Book of the Ear; Nose & Throat., (1959-1960 Year Book Series), 72 (1960)
- 17) Höh : Zft. L.R.O., **31**, 223 (1952), (文献より引用)
- 18) 切替一郎 : ストレプトマイシンと 聴器障害; 診療の実 際 **4**, (4), 226 (1953)
- 19) 内山力造, 河村進市 : ストレプトマイシンによる副作 用特に聴覚障害に就て; 耳喉, **26**, (2), 57 (1954)
- 20) 大沢正人 : 聴器ミトコンドリアに関する 実験的研究, 第7報 ストレプトマイシンの障害; 日耳, **57**, (3), 271, (1954)
- 21) 斎藤章二, 徳永友喜子, 大和田健次郎, 中村よし子 : ストマイと聴器障害についての実験的研究; 日耳, **58**, (6), 666 (1955)
- 22) 守田 晃 : ストレプトマイシンによる 聴器障害につい ての実験的研究; 日耳, **58**, (臨時), 228 (1955)
- 23) 久木元正延 : ストレプトマイシンの聴器に 及ぼす影響 についての実験的研究 (1~3編); 耳臨, **48**, (8), 573 (1955)
- 24) 立木 孝 : ストレプトマイシンによる 聴覚障害につい て; 日耳, **58**, (11), 1228, (1955)
- 25) 市川則雄 : ストマイ使用結核患者の聴力検査成績; 耳 喉, **27**, (11), 602, (1955)
- 26) 大藤敏三, 河村進市, 内山力造 : ストマイによる副作 用, 特に最近の結核性髄膜炎後難聴を中心とした考察; 医事新報, 1617, 1854 (1955)
- 27) 中村文雄, 水越治 : 聴中枢化学より見たストレプトマ イシン難聴; 耳喉, **28**, (2), 69 (1956)
- 28) 大和田健次郎, 中村よし子, 斎藤章二, 徳永友喜子 : ストレプトマイシンによる聴器障害 についての実験的 研究 (第2報); 日耳, **59**, (2), 242 (1956)
- 29) 川口きぬ : ストレプトマイシンによる 聴器障害につい ての臨床的研究; 耳臨, **49**, (8), 553 (1956)
- 30) 河村進市, 川島恒三 : ストマイによる副作用続報, 特に SM 過敏症を中心として; 耳喉, **28**, (10), 651 (1956)
- 31) 大藤敏三, 河村進市 : ストレプトマイシン難聴; 耳鼻 咽喉科最近の進歩, 229, (1956)
- 32) 志多 享 : Dihydrostreptomycin の蝸牛障害並びに Chondroitin sulfate の該障害に対する予防効果に関 する実験的研究; 日耳, **60**, (2), 164 (1957)
- 33) 中村文雄, 小西輝三, 水越治 : ストレプトマイシン難聴 の臨牀と病理; 耳と臨牀, **3**, (4), 227 (1957)
- 34) 佐藤武男 : 聴器毒投与動物の 音響受傷性に関する実験 的研究; 日耳, **60**, (5), 479, 1957
- 35) 宇野昭二 : ジヒドロストレプトマイシンの 聴器中毒に 関する実験病理組織学的研究; 耳臨, **50**, (8), 785 (1957)
- 36) 高田 渙 : ジヒドロストレプトマイシンと ストレプト マイシンの内耳神経に対する侵襲態度に ついての実験 的研究; 耳臨, **50**, (9), 712 (1957)
- 37) 牧瀬昭広 : ストレプトマイシン難聴に関する 実験的研 究, 前編 (V.B. の Dihydrostreptomycin 難聴に対 する予防効果に関する臨床的研究); 耳鼻と臨牀, **4**, (4), 309 (1958)
- 38) 只木信和 : 聴覚中枢路の Ribonucleophosphatase に 関する研究; 耳臨, **51**, (7), 626 (1958)
- 39) 志多享, 櫛田秀雄, 小西輝三 : Dihydrostreptomycin の難聴発現性とその化学構造との 関聯性について; 耳 喉, **31**, (2), 141 (1959)
- 40) 中村文雄 : ストレプトマイシン難聴; 第 15 回日本医 学会誌, 277 (1959)
- 41) 佐藤重一 : ストレプトマイシンによる聴器障害; 第 15- 回日本医学会会誌, 278 (1959)

内山論文附图 (1)

第 1 図

第 2 図

第 3 図

第 4 図

内山論文附图(2)

第 5 図

第 6 図

附 図 説 明

第1図、121号左。第1廻転後半。注射8回。外有毛細胞の核は正円形に淡染、胞体も短縮し、少々太くなっている。ヘンゼン、クラウデュース細胞は軽度に萎縮して境界不明瞭。

第2図、213号右。第1廻転後半。注射12回。有毛細胞に変化はないが、クラウデュース細胞膨化し空胞形成。

第3図、116号左。第3廻転前半。注射20回外有毛細胞はすべて消失しているが、内有毛細胞には著変ない。ダイテルス、ヘンゼン細胞萎縮。トンネル線維消失。

第4図、212号右。第3廻転後半。注射21回。第2～3列の外有毛細胞の核が消失し、胞体は膨化し境界不明。内有毛細胞は全く異常を認めない。

第5図、203号右。第1廻転後半。注射21回ラセン神経節細胞異常を認めない。

第6図、108号左。第1廻転前半。注射21回。ラセン神経節細胞、ニッスル小体幾分不明瞭となるも萎縮像は全く見られない。