

内耳障害の病態 1

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科

岩井 浩治
Koji IWAI

神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

内藤 泰
Yasushi NAITO

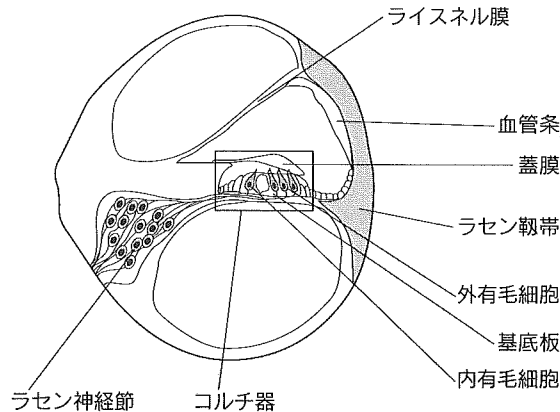


図 蝸牛断面図

耳毒性薬物および音響障害の標的となる細胞および組織を示す。

●はじめに●

本稿では、内耳障害の原因のなかでも、特に実験的に数多くの所見が得られている耳毒性薬物、音響外傷による内耳障害に注目し、その病態について簡潔に概括する。

●薬物による障害●

1. アミノ配糖体

ストレプトマイシンは結核の画期的治療薬である一方、難聴、前庭障害といった耳毒性をもたらす。本剤による有毛細胞への直接的慢性毒性が重要視され、この蝸牛有毛細胞の障害は基底回転の外有毛細胞から、次第に上方回転に拡大する。内有毛細胞は障害されにくい、該当領域の外有毛細胞が脱落した後に障害される。臨床的にも難聴は高音領域に始まって低音域へと拡大する。有毛細胞以外では血管条の菲薄化や、有毛細胞脱落に続発するラセン神経節細胞の変性などが見られる。前庭有毛細胞の障害は蝸牛より軽い。

機序として、アミノ配糖体はまず鉄をキレートして複合体を形成し、これが触媒となって活性酸素や他のフリーラジカルの生成をもたらす、細胞障害性に働くと考えられている¹⁾。

2. 抗癌剤 (シスプラチン)

シスプラチンはDNAとの相互作用により細胞増殖を抑制する抗癌剤である。

[〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

(Key words)

内耳障害
耳毒性薬物
音響曝露

本剤による内耳障害は高音域の難聴と耳鳴が主で、通常不可逆的であるが早期なら部分的には回復可能であるとされる。

本剤による蝸牛の外有毛細胞、ラセン神経節細胞、前庭の半規管クリスタ、平衡斑の障害が報告されている。障害は下方回転の外有毛細胞の内側に強く、上方回転、内有毛細胞は相対的に障害されにくい。有毛細胞では内膜の伸長、クチクラ板の変性、細胞体の空胞化などが見られ、高度障害では変性はコルチ器全体からライスネル膜、さらに血管条にまで及ぶ。本剤の急性毒性の機序としては有毛細胞の電位依存性カルシウムチャンネルのブロックが報告されている²⁾。

3. サリチル酸

消炎鎮痛薬であるアスピリンは体内でサリチル酸に変化し、プロスタグランジン生成初期段階の酵素を阻害することで、その薬理作用を発揮する。サリチル酸の大量投与で耳鳴と一過性の難聴が起こることが知られている。本剤による耳鳴は高音性で、難聴は軽度から中等度の水平性あるいは高音部の内耳性難聴であるが、薬剤使用を中止すると数日以内に回復する。

サリチル酸で機能的に影響を受けるのは主に外有毛細胞と考えられている。機序は明らかになっていないが、一過性の血管収縮による蝸牛血流低下、外有毛細胞の伸長収縮能の低下が報告されている³⁾。

4. ループ利尿剤

ループ利尿剤は腎尿細管の Henle's loop 上行脚におけるナトリウム、塩素、カリウムの再吸収を阻害して利尿を図る。ループ利尿剤であるフロセミドやエタクリン酸投与で一過性の難聴や耳鳴をきたすことがある。

ループ利尿剤の主な耳毒性発現部位が血管条であることはヒト側頭骨、動物実験に共通して指摘されている⁴⁾が、内リンパ水腫の発現や有毛細胞の喪失をきたすこともある。ループ利尿剤投与による蝸牛内電位の低下も影響する。

●強大人曝露による障害●

慢性的に大きな音に曝されることで生じる一過性あるいは永続性の難聴を騒音性難聴、短時間の強大人曝露によるものを音響外傷と呼ぶ。難聴は内耳性で4000 Hz を中心に生じるが、騒音レベルが高く持続が長くなると全音域で難聴が進行する。高音の騒音は高音域の難聴をきたすが、低音の騒音が惹起する難聴は広い音域にわたる。内耳障害の機序としては、

- 1) 強度の機械的振動による基板や有毛細胞の不動毛損傷
- 2) 活動亢進による蝸牛組織の代謝障害
- 3) 血流障害による有毛細胞傷害
- 4) 蝸牛内のイオン組成の変化

などが想定されている⁵⁾。

騒音性難聴のあるヒトの側頭骨では蝸牛の基底回転に有毛細胞と支持細胞の脱

落が認められている。音響外傷モデルの動物における電顕所見では、初期には外有毛細胞の変形や不動毛の屈曲が見られ、さらに有毛細胞不動毛の変性・消失、細胞体の空包変性、クチクラ板の変形から、最終的には有毛細胞の消失、加えて支配神経の二次的変性をきたす。

文 献

- 1) Sha SH, Schacht J : Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic Biol Med* **26** : 341-347, 1999.
- 2) Saito T, Moataz R, Dulon D : Cisplatin blocks depolarization-induced calcium entry in isolated cochlear outer hair cells. *Hear Res* **56** : 143-147, 1991.
- 3) Shehata WE, Brownell WE, Dieler R : Effects of salicylate on shape, electromotility and membrane characteristics of isolated outer hair cells from guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol* **111** : 707-718, 1991.
- 4) Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H : Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol* **91** : 399-414, 1981.
- 5) Shih L : Cochlear Hearing Loss. *Neurotology*. Jackler RK, Brackmann DE (eds), pp 619-627, Mosby, St Lous, 1994.

* * *

内耳障害モデル

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

岩井 浩治
Koji IWAI

中川 隆之
Takayuki NAKAGAWA

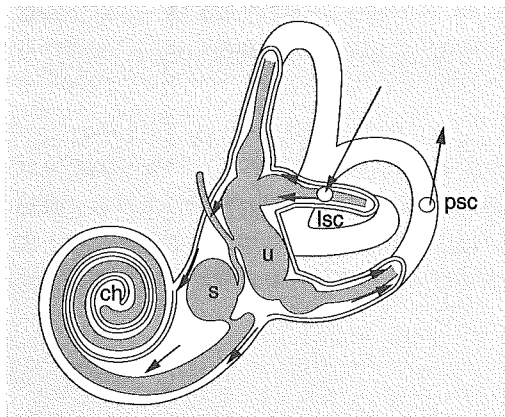


図 外側半規管 (lsc) から薬物を外リンパ腔に注入した場合の内耳での循環

薬物は卵形嚢 (u), 球形嚢 (s) を通り, 蝸牛 (ch) に達し, 後半規管 (psc) に至る。

●はじめに●

感音難聴は、最も頻度の高い身体障害のひとつであるが、根本的治療法がなく、その開発が強く望まれている。感音難聴治療開発には、その病態の解明が不可欠であるが、一部の遺伝性難聴を除いて、十分に解明されたとはいえない状況にある。詳細な臨床研究に加え、適切な動物モデルでの解析が重要な意義をもつ。種々のノックアウトマウスの解析はこの点で多大な貢献をしている。耳毒性薬物や音響外傷のモデル動物は古くから開発され、多くの知見が得られている。内リンパ水腫モデルのメニエール病の基礎的研究における貢献は計り知れない。内耳虚血モデルや蝸牛神経の圧迫モデルなどの臨床的に考えられる病態を反映したモデルも開発されている。

●マウスモデルの重要性●

内耳再生医療の開発においても、目的とする細胞および組織の障害モデルは不可欠である。実験動物として、マウスは遺伝子情報を含め豊富な情報があり、胚性幹細胞や造血幹細胞などほとんどの幹細胞が入手可能であり、先述したノックアウトマウスを用いることも可能である。ところが、多くの内耳障害モデルは、モルモットやラットなどマウス以外の動物で開発されている。ライフサイクルが短いことから、加齢による障害モデルはマウスでの研究が最も進んでいる。内耳再生、特に細胞移植を考えた場合、内耳の再生の標的となる細胞あるいは組織の障害モデルマウスの開発が望まれる。

マウス内耳組織は、モルモットやチンチラに比較すると種々の内耳毒性に対して高い抵抗性をもつため、薬物全身投与では長期間の連続投与が必要となる。そ

[〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

JOHNS Vol.21 No.9 2005

[Key words]

感音難聴
内耳障害
マウス

ここで、マウス内耳に薬物を局所投与することによって、コルチ器、ラセン神経節、血管条で細胞死を誘導することができないかについて検討した。

●半規管からの薬物投与●

内耳は、蝸牛、前庭、3つの半規管からなり、それぞれ外リンパ液が満たされた腔と内リンパ液が満たされた腔があり、これらはそれぞれ交通している。薬物の聴覚機能への影響を評価するためには、蝸牛、できれば中耳にも手術操作を加えることは避けたいと考え、手術的アプローチが容易な半規管から薬物を投与する方法を用いた(図)。

●コルチ器障害モデル●

マウス半規管から蝸牛毒性の強いアミノ配糖体であるネオマイシンを投与し、経時的に有毛細胞の細胞死について terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 法を用いて解析した¹⁾。すると、蝸牛第2回転で薬物投与後3日目をピークとして、外有毛細胞の細胞死が誘導されることが判明した。一方、内有毛細胞では細胞死はほとんど認められなかった。前庭の卵形囊についても同様の解析を行ったところ、蝸牛同様に有毛細胞の細胞死が投与3日目を中心に観察された。この障害モデルは、神経幹細胞移植による内耳有毛細胞再生実験²⁾に応用することができた。

●ラセン神経節、血管条障害モデル●

ラセン神経節細胞の喪失は、蝸牛有毛細胞が完全に消失し、有毛細胞からの栄養因子の供給や神経伝達が欠如することにより誘導されることが知られている。先のネオマイシン投与では、内有毛細胞の強い障害は誘導されなかったことから、ラセン神経節細胞の障害誘導は困難と考え、ラセン神経節細胞に対しての直接毒性も有するシスプラチンを同様の方法で内耳に投与した。シスプラチンは血管毒であることも知られているので、血管条障害を惹起することも期待されたので、ラセン神経節および血管条を組織学的に解析した。

ラセン神経節では、I型神経節細胞を中心とした細胞死が投与7日目に多く認められることがわかった³⁾。血管条では、辺縁細胞の細胞死が投与3日目に高頻度に認められた⁴⁾。さらに、これらのシスプラチンによる組織障害にはフリーラジカルが深く関与していることが示唆された。このモデルは、神経幹細胞移植によるラセン神経節再生実験に応用した⁵⁾。

文 献

- 1) Nakagawa T, Kim TS, Murai N, et al : A novel technique for inducing local inner ear damage. *Hear Res* **176** : 122-127, 2003.
- 2) Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, et al : Fate of neural stem cells grafted into injured

- inner ears of mice. *Neuroreport* **14** : 1677-1681, 2003.
- 3) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, et al : A novel model for rapid induction of apoptosis in spiral ganglions of mice. *Laryngoscope* **113** : 949-999, 2003.
 - 4) Lee JE, Nakagawa T, Kita T, et al : Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL* **66** : 111-118, 2004.
 - 5) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, et al : Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol (Suppl 551)* : 65-68, 2004.

* * *



内耳再生の臨床応用への展望

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 岩井 浩治 伊藤 壽一
Koji IWAI Juichi ITO

表 各種移植細胞の特徴と移植医療への可能性

	内耳細胞への 分化の可能性	細胞の供給	倫理問題
神経幹細胞	○	○	△
ES細胞	○	○	△
間葉系幹細胞	△	◎	○
内耳前駆細胞	◎	○	△

●はじめに●

細胞移植による内耳再生に関し、げっ歯類での研究ではその方向性に目途がついてきた。今後は臨床応用の前段階として霊長類を使った研究が必要である。サル側頭骨を用いた検討では、細胞移植の手技は容易であると考えられる。

一方、将来の臨床応用を考える際に、特にヒトES細胞の使用などに関しては、倫理問題について十分に検討しなければならない。

●内耳に対する再生医療の方向性●

内耳に再生医療を応用する場合、目的の組織（細胞）の自発的な再生を促すのが最も自然な方向であると思われる。内耳の自発的再生の誘導の研究に加えて、今後、内耳の発生・再生に関連する遺伝子情報などが判明すれば、そのような遺伝子を強制発現することにより細胞を有毛細胞やラセン神経節細胞に誘導することが可能となる。すでに、有毛細胞の分化に不可欠な Atoh 遺伝子の蝸牛への導入により有毛細胞が支持細胞から分化誘導できることが報告されている¹⁾。また、分裂を停止している細胞を増殖方向に向かわせることにより再生を促すことも可能であると思われる²⁾。今後の臨床応用を考えると、臨床で使用可能な遺伝子導入のためのベクター開発が重要となる。

一方、細胞移植を用いる内耳の再生医療にもかなり方向性がみえてきたと思われる(表)。今後は、現在わずかに生着している移植細胞の数を増やし、また、目的とする細胞に分化誘導させるために、たとえば神経栄養因子などを移植細胞と同時に投与することも考えていかなければならない。このためにも栄養因子などを内耳に投与する適切な DDS (drug delivery system) の開発も必要となる。

また、移植による拒絶反応や腫瘍形成などの問題点が生じないかという検討も必要である。内耳は他の臓器に比べ、血液内耳関門により隔てられた、一種の免疫租界に近い環境にある。組織を観察する限り、明らかな免疫拒絶反応は起こしていない。腫瘍形成においては、特にES細胞を用いた場合は、この腫瘍化は大きな問題となる。これまでの移植実験において、ES細胞、外胚葉誘導ES細胞

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54〕

JOHNS Vol.21 No.12 2005

〔Key words〕

内耳再生
細胞移植
再生医療

とも腫瘍化の傾向はないが、今後慎重な検討が必要である。

●霊長類での研究●

今後さらに検討すべきは、将来のヒトへの応用の前段階として、サルを用いた研究が必要と考えられる。カニクイザルの側頭骨を用いて細胞移植の手術手技の検討を行った。乳突蜂巣の状態、半規管、蝸牛の位置関係などは、ヒト幼児の中耳・内耳の形態とそれほど変わるところはない。内耳に神経栄養因子などを投与するルートとして、外側半規管に小孔を開け、そこから投与するルートが考えられる。一方、細胞移植のルートとして、特にコルチ器に移植する際には、蝸牛側壁に小孔を開けて行う場合と、外リンパ腔経由で行う場合が考えられる。色素注入手技から判断すると、この手技は容易である。

また、人工内耳と再生医療を併せさせたハイブリッド型人工内耳を実現するためには、人工内耳からの信号を効率よく中枢に伝えるべく、十分な数のラセン神経節細胞が存在する必要がある。そのためには、蝸牛軸に移植を行い、ラセン神経節細胞を再生させなければならない。これもサルの側頭骨を用いて、経鼓室階的に細胞移植用のガラス管を刺入することは容易であると考えられた。

●移植医療に伴う倫理的問題点●

再生医療、特に細胞移植を伴う場合には法律の制定、倫理上の制約が伴う。特にヒト幹細胞を利用した細胞移植医療を研究し、臨床に応用する際には法的規制が定められている。現在、ヒト ES 細胞の樹立に対する研究にはゴーサインが出されたが、臨床応用に関する方針はまだ決定されていない。このような倫理問題に関しては十分な討議が必要であるが、議論に時間を使いすぎても実際の研究が進まないとの問題がある。この点で自己由来細胞、たとえば、自己骨髄由来細胞を用いることができれば、早期の臨床応用が可能と考えられる。このような観点から、われわれは現在、高い能力を有する ES 細胞と骨髄由来細胞の双方を用いて、研究開発を進めている。少し前までは“夢物語”であった内耳再生は、どのような形で臨床応用するのかが問題となる段階を迎えている。

文 献

- 1) Izumikawa M, et al : Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh 1 gene therapy in deaf mammals. *Nature Medicine* **11** : 271-276, 2005.
- 2) Sage C, et al : Proliferation of functional hair cells *in vivo* in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* **307** : 1114-1118, 2005.

* * *



内耳障害の病態 2

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

岡野 高之
Takayuki OKANO

神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

内藤 泰
Yasushi NAITO

表 1 内耳障害の病態の分類

1. ウィルス感染	
1) 流行性耳下腺炎 (mumps)	
2) 麻疹 (measles, rubeola)	
3) サイトメガロウィルス感染症	
4) 風疹 (rubella, German measles)	
5) 耳帯状疱疹 (herpes zoster oticus)	
2. 細菌感染	
1) 漿液性内耳炎 (serous labyrinthitis)	
2) 耳性化膿性内耳炎 (otogenic suppurative labyrinthitis)	
3) 髄膜炎性化膿性内耳炎 (meningogenic suppurative labyrinthitis)	
3. 先天性内耳障害 (文献 3 による)	
1) 母体あるいは本人の既知の疾病あるいは外傷	25%
2) 原因不明の疾患あるいは遺伝因子	18%
3) 常染色体優性遺伝子	15%
4) 常染色体劣性遺伝子	40%
5) 性染色体異常	2%
4. 血管障害	
1) 内耳出血	
2) 内耳梗塞	
5. 突発性難聴	
1) ウィルス性	
2) 血管障害性	
6. 加齢変化	

●はじめに●

本稿では、前号の薬物性障害、音響外傷による内耳障害以外の病態について簡潔に概括する (表 1)。

●ウィルス感染●

一側あるいは両側の原因不明感音難聴はしばしば認められるが、そのうちに占めるウィルス感染の割合は少なくないと推測される。

1. 流行性耳下腺炎 (mumps)

本症発症約 20,000 人に 1 人の頻度で難聴が起こるとされる。難聴は耳下腺炎発症後数日から 2 週頃に出現するが、不顕性感染例での発症もある。ほとんどが片側性で、急速に発症し、聾となることが多い。

2. 麻疹 (measles, rubeola)

麻疹感染による難聴は本症発症 1,000 人に 1 人以下で¹⁾、発疹の出現と同時に

(〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

[Key words]

内耳障害
耳毒性薬物
音響曝露

両側に発症することが多い。予防ワクチンの普及で、現在では麻疹による難聴は稀になっている。難聴は高音漸傾型で、不可逆性である。

3. サイトメガロウイルス (cytomegalovirus) 感染症

サイトメガロウイルスは人体内で潜在感染する。臨床症状を呈するのは胎児や免疫低下をきたした状況であり、先天性サイトメガロウイルス感染の15%に難聴や中枢神経症状が発現する。出生時に無症状でも、約20%の例で後年4歳頃までに発症することがある²⁾。難聴は、約半数で両側性であり、その程度はさまざまである。

4. 風疹 (rubella, german measles)

妊娠中に母親が風疹に罹患すると、その子供に種々の先天異常を生じる。母体が風疹に感染した場合に4~8%の子供に難聴を生じるとされ、妊娠20週までの感染で起こる。難聴は原則として両側性であり、水平型が多く高度難聴が過半数を占める。

5. 耳帯状疱疹 (herpes zoster oticus)

varicella-zoster virusが水痘として初感染した後に脊髄後根神経節などに潜伏し、免疫低下などに伴い再活性化して生じる。耳痛、顔面神経麻痺に加えて難聴と耳鳴、めまいをきたす。発症数週間後から臨床症状は快方に向かうが、内耳障害が残存する場合がある。

●細菌感染●

内耳内への直接の細菌感染を伴わず、中耳炎あるいは髄膜炎や手術操作に起因する種々の催炎物質の内耳への侵入によって惹起され、これが回復可能であった場合に、漿液性内耳炎と診断する。

耳性化膿性内耳炎では細菌は卵円窓、正円窓、迷路瘻孔から内耳に侵入し、外リンパ腔、次いで内リンパ腔への好中球浸潤をきたし、膜迷路の壊死へと発展する。

髄膜炎の内耳への波及は通常、蝸牛小管を介する。臨床症状は髄膜炎に続発する高度難聴とめまいで、乳幼児では両耳の罹患により髄膜炎後に、発声の減少や周囲音への無反応で発見されることが多い。

●先天性内耳障害●

内耳障害をきたす先天異常は多彩であり種々の型に分類されるが、出生約1,000人に1人が先天性の感音難聴を有し、15%が常染色体優性遺伝子、40%が常染色体劣性遺伝子、2%が性染色体異常によるという³⁾。遺伝子異常に起因する難聴は、非症候群性と症候群性に大別されるが、非症候群性が圧倒的に多い。出生時にすでに難聴がある場合と、生後に難聴が発生し進行する場合とがある。CTあるいはMRIでの前庭水管と内リンパ囊の著明な拡大が特徴である。

表 2 新生児および幼児の難聴危険因子 (AAO-HNS, 1991)

1. 新生児
先天性あるいは晩発性感音難聴の家族歴
難聴をきたす可能性が知られている感染症の罹患 (梅毒, 風疹, CMV, ヘルペス)
耳を含む顎顔面奇形
低出生体重 (1,500 g 未満)
高ビリルビン血症
5 日を超える耳毒性薬物の使用 (アミノグリコシド系抗生物質, ループ利尿薬)
化膿性髄膜炎
新生児仮死 (Apgar score 0~5 5 分以上, 自発呼吸なし 10 分以上, 脱力 2 時間以上)
10 日間以上続く人工呼吸
感音難聴につながる徴候
2. 2 歳までの乳児
両親などが難聴の懸念を抱く
化膿性髄膜炎
進行性感音難聴に伴う既知の危険因子 (CMV, 長期の人工呼吸, 遺伝疾患)
頭部外傷
耳毒性薬物の使用
感音難聴につながる徴候
神経線維腫症, ミオクローヌステんかんなどの神経疾患
難聴をきたす可能性が知られている感染症の罹患 (流行性耳下腺炎, 麻疹)

先天性あるいは生後早期の難聴をきたす危険因子を表 2 に示す。

●血管障害●

血管の障害に基づくヒトの内耳障害では内耳出血と内耳梗塞が報告されている。内耳出血は全身の出血傾向をともなう疾患に見られる。一方、血管の閉塞による難聴は種々の病態でおこり、前下小脳動脈系の梗塞は内耳動脈の血流低下を伴うと考えられ、脳幹、小脳症状に加えて難聴やめまいが出現する。

●突発性難聴●

突然に発症する原因不明の高度の感音難聴である。アメリカでの発症率は人口 10 万人あたり 5~10 人で、ほとんどが片側性だが約 2%が両側性だとされる⁴⁾。病因には血管障害説、ウイルス説、両者の合併説などがあり、治療は種々の方法が試みられるが、発症後約 1 カ月から 2 カ月で症状が固定し、その後の聴力変化はほとんど見られない。

●加齢変化●

内耳有毛細胞とラセン神経節細胞の損傷、脱落は生後から着実に起こり、年齢に応じてほぼ線形に減少していく。外有毛細胞は、70~80 歳で出生時の約半数

になる。難聴は高音域から始まり、次第に全周波数領域に拡大する。いわゆる老人性難聴の病因は単一ではなく、感覚細胞性、神経性、血管条性、蝸牛伝音性の4型に分類する報告もある⁵⁾。

●内耳障害の治療●

内耳障害の治療は、ウイルス感染に対する抗ウイルス薬、虚血性疾患に対する抗凝固療法など、その原因が明らかな場合にはそれに応じた療法を選択する。内耳の有毛細胞やラセン神経節細胞がいったん細胞死に陥り脱落してしまうと再生しないため、これを克服するには既存の方法とはまったく異なった手段を考慮する必要がある。この点において再生医療の内耳への応用は大きな可能性を秘めている。

文 献

- 1) Woolf NK : The role of viral infection in the development of otopathology ; Labyrinthitis and autoimmune disease. Clinical Aspect of Hearing. Van De Water TR, Popper AN, Fay RR (eds), pp 154-198, Springer, New York, 1996.
- 2) Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, et al : School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med **295** : 468-470, 1976.
- 3) Brown KS : The genetics of childhood deafness. Deafness in Childhood. McConnel F, Ward PH (eds), pp 177-202, Vanderbilt University Press, Nashville, 1967.
- 4) Shih L : Cochlear hearing loss. Neurotology. Jackler RK, Brackmann DE (eds), pp 619-627, Mosby, St. Louis, 1994.
- 5) Schuknecht HF, Gacek MR : Cochlear pathology in presbycusis. Ann Otol Rhinol Laryngol **102** : 1-16, 1993.

* * *