

## 慢性腎不全症에서 利尿劑가 聽力에 미치는 影響에 關한 研究\*

### A Clinical Study on the Effect of Furosemide on the Chronic Renal Failure

서울大學校 醫科大學 耳鼻咽喉科學教室

金 宗 善

#### 緒 論

furosemide(Lasix)는 anthranilic acid의 誘導體로서 化學成分은 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoyl anthranilic acid이다. 이는 saluretic agent로서 毒性이 낮으므로 널리 쓰이는 利尿劑이다. 이 藥劑의 副作用으로는 化學的으로 關聯性이 있는 thiazide 利尿劑와 同一하여 hypokalemia, hyperuricemia, hyperglycemia와 pancreatitis 등이 있으며 最近에 와서 難聽 및 耳鳴을 呼訴한 例들의 報告가 있었다(Schwartz 등, 1970).

thiazide와는 化學的으로 關聯性이 없는 ethacrynic acid에 의한 ototoxicity에 대하여는 報告가 많이 있었으며 이 때에는 대개 일시적인 聽器毒性을 일으켰으며 간혹 永久的인 難聽의 報告도 된 바 있다(Schneider, 1966; Pillay, 1969). 이들 例에서는 모두 심한 腎臟機能障害가 있었으며 간혹 다른 聽器毒性藥物의 並用例도 있었다. 또한 이들의 病理組織學的 所見上 外毛細胞의 損失도 證明된 바 있다.

臟器에 대한 藥物의 作用은 여러 가지 要因에 의하여 有益할 수도 있고 反面에 有害할 수도 있다. 이 중에는 內耳에 대하여서도 예외일 수는 없어서 어떤 藥物 혹은 化學劑는 有益하게 治療에 使用될 수 있는 反面에 또 다른 것은 有毒하여 ototoxic하다고 指摘되고 있다. 그러나 간혹 streptomycin의 境遇는 이것의 有毒성이 Meniere氏病에서 內耳破壞의 目的으로 使用되기도 한다는 것은 興味있는 一面이라 하겠다. 이러한 ototoxicity를 좌우하는 要素에는 여러 가지가 있다. 즉 藥物의 血中濃度, 腎臟機能障害의 有無, 老人性 難聽이나 騒音性難聽 등 다른 形態의 難聽의 有無, 다른 種類의 聽器毒性藥物의 並用有無, 혹은 聽器毒性藥物使用의 既往歷 및 患者의 年齡 등이 關聯된다(Paparella 등, 1973). 最近까지 많은 藥劑들의 聽器毒性에 關하여 많은 文獻報告가 있었으나 內耳毒性의 誘發에 關한 說明은 극히 最近에

試圖되고 있다. 이러한 研究는 우선 內耳의 微細構造와 化學療法의 原理를 충분히 理解하여야 하겠다.

著者는 腎臟機能이 低下된 例들에 대하여 furosemide를 注入하여 聽力檢査를 施行한 후 이를 注入前의 聽力値와 比較觀察함으로써 이 藥劑의 聽器毒性에 關하여 研究檢討하기 위하여 本 實驗을 試圖하는 바이다.

#### 實驗對象 및 方法

1975年 3월부터 同年 11월까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院內科에 入院한 患者 중 慢性腎臟機能不全症으로 診斷된 30例에 대하여 外耳檢査와 耳管檢査 등 일반 耳鼻咽喉科의 檢査 및 側頭骨 X-線檢査와 각종 聽力檢査를 試行하여 다음과 같은 所見을 正常範圍로 하여 異常이 있는 6例를 除外한 24例(48耳)를 對象으로 하였다.

**外耳 및 鼓膜所見:** 外耳가 正常이며 鼓膜所見上 穿孔, 耳漏, 陷沒, 癩痕, 肥厚, 石灰化 및 治癒된 穿孔 등이 없으며 穿孔이 없어도 鼓室內에 滲出液이 고인 所見은 慢性滲出性 中耳炎으로 除外하였다. 그러나 輕한 癩痕이나 陷沒이 있으면서 耳管機能이 正常이며 聽力檢査上 正常範圍에 屬하는 예는 對象에 包含하였다.

**耳管機能檢査:** Politzer氏法과 cateterization法을 施行하여 通氣正常 및 耳管狹窄으로 分類하여 耳管機能不全 例는 除外하였다.

**X-線檢査:** Law氏法과 Town氏法에 의한 側頭骨 X-線檢査上 乳樣突起의 含氣蜂窩에 滯濁이 있는 예는 聽力所見 및 鼓膜所見과 함께 觀察하여 滲出液의 貯溜로 思料되는 예는 除外하였다.

**聽力檢査:** Belton 10D 聽力計器를 使用하여 純音聽力檢査를 施行하여 이들 중 全周波數에서 氣導聽力値上 40 dB 以上の 聽力損失을 나타내는 예는 對象에서 除外하였다.

以上 檢査에서 除外된 6例의 所見은 表 1에서와 같다. 對象으로 한 24例의 年齡別 및 性別分布는 表 2에서와 같다.

\* 본 논문의 일부는 1975년도 문교부학술연구 조성비로 이루어졌음. <1976年 2月 2日 접수>

表 1. 除外된 6例의 檢査所見

所 見	症 例	1	2	3	4	5	6
		RL	RL	RL	RL	RL	RL
鼓 膜 穿 孔		+					
耳 漏		+					
陷 沒		+			+		+
癢 痕		+	+		+		
肥 厚		+					
石 灰 化		+					
治 癒 穿 孔					+		
鼓 室 滲 出 液 貯 溜						+	
耳 管 狹 窄		+			+		+
X-線 滲 濁		++					
硬 化 性		+					
聽 力 傳 音 性 難 聽		+	+	+			
感 覺 神 經 性 難 聽							+
混 合 性 難 聽		+					+

表 2. 年 齡 別 및 性 別 分 布

年 齡	性 別		計
	男 性	女 性	
20—29	3	1	4
30—39	5	4	9
40—49	6	1	7
50—59	3	1	4
	17	7	24

實驗 方法 : 以上 24例(48耳)의 對象은 다음과 같이 2 群으로 分類하여 다음과 같은 實驗을 實施하였다.

第 1 群 : 15例에 대하여 furosemide 60mg 을 靜脈注 入한 後 30分 後부터 約 15分間에 걸쳐 Belton 10D 聽 力計器를 使用하여 純音聽力檢査를 施行하였으며 이를 注入 前 聽力像과 注入 後 24時間 後의 聽力像과 比較 觀察하였다.

第 2 群 : 9例에 대하여 furosemide 120mg 을 靜脈注 入한 後 30分 後부터 約 15分間에 걸쳐 同一한 聽力計 器를 使用하여 純音聽力檢査를 施行하였으며 이를 注入 前 聽力像과 注入 後 24時間 經過 後의 聽力像과 比較 觀察하였다.

研 究 成 績

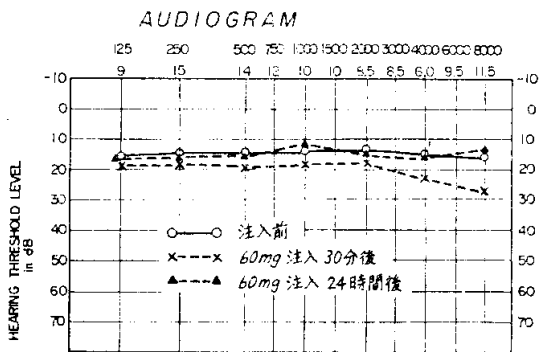
第 1 群 : 對象으로 擇한 15例(30耳)의 聽力值와 聽力

表 3. 注入前과 furosemide 60mg 注入 30分後와 24時間後의 聽力值(dB)

Hz	聽力值(dB)							平均
	125	250	500	1000	2000	4000	8000	
注 入 前	15.6	14.0	14.2	13.3	12.0	13.8	15.0	14.0
注 入 30 分 後	19.5	19.1	19.9	19.4	18.6	23.8	29.0	21.3
注 入 24 時 間 後	16.0	15.8	16.4	11.7	14.3	14.2	13.3	14.5
注 入 前 과 注 入 30 分 後 的 聽 力 值 差	3.9	5.1	5.7	6.1	6.6	10.0	14.0	7.3
注 入 前 과 注 入 24 時 間 後 的 聽 力 值 差	0.4	1.8	2.2	-1.6	2.3	0.4	-1.7	0.5

像은 表 3과 圖 2에서 보는 바와 같이 純音聽力檢査上 氣道聽力上의 注入 前 所見은 全 周波數에서의 平均 聽 力值가 14.0dB 이었으며 거의 水平形을 이루고 있었다. furosemide 60mg 을 靜脈注入한 後 30分부터 約 15分 間에 걸쳐 施行한 純音聽力檢査上의 氣道聽力值은 125 Hz 부터 8,000 Hz 까지 的 各 周波數에서 各各 19.5 dB, 19.1 dB, 19.9 dB, 19.4 dB, 18.6 dB, 23.8 dB 및 29.0 dB 的 聽力值를 나타내어 平均 聽力值가 21.3 dB 이었 으며 注入前과 注入後의 聽力值의 差異은 125 Hz 부터 8,00 Hz 까지 的 全 周波數에서 各各 3.9 dB, 5.1 dB, 5.7 dB, 6.1 dB, 6.6 dB, 10.0 dB 및 14.0 dB 로서 注 入 前後의 平均 聽力值의 差異은 7.3 dB 이었다(表 3, 圖 1).

第 2 群 : 對象으로 擇한 9例(18耳)의 聽力值와 聽力像 은 表 4와 圖 2에서 보는 바와 같이 純音聽力檢査上 氣 道聽力上의 注入前 所見은 全 周波數에서 的 平均 聽 力值가 18.0 dB 이었으며 역시 거의 水平形을 이루고 있었 다. furosemide 120mg 을 靜脈注入하고 30分 後부터 約 15分間에 걸쳐 施行한 純音聽力檢査上의 氣道聽力像 은 125 Hz 부터 8,000 Hz 까지 各 周波數에서 各各 23.3



도 1. 注入前 및 60mg 注入 30分後와 24時間後의 聽力像

表 4. 注入前과 furosemide 120 mg 注入 30分後와 24時間後의 聽力值(dB)

Hz	125	250	500	1000	2000	4000	8000	平均 值
注 入 前	19.2	22.5	19.2	17.0	15.0	13.6	19.2	18.0
注 入 30 分 後	23.3	28.3	29.9	33.8	32.5	38.5	32.5	31.3
注 入 24 時 間 後	20.5	24.2	23.3	22.9	13.6	16.9	18.3	20.0
注 入 前 과 注 入 30 分 後 的 聽 力 值 差	4.1	5.8	10.7	16.8	17.5	24.9	13.3	13.0
注 入 前 과 注 入 24 時 間 後 的 聽 力 值 差	1.3	1.7	4.1	5.9	-1.4	3.3	-0.9	2.0

dB, 28.3 dB, 29.9 dB, 33.8 dB, 32.5 dB, 38.5 dB 와 32.5 dB 의 聽力值를 나타내어 平均 聽力值가 31.3 dB 이었으며 注入前과 注入後의 聽力值의 差異는 125 Hz 부터 8,000 Hz 까지의 全 周波數에서 各各 4.1 dB, 5.8 dB, 10.7 dB, 10.7 dB, 16.8 dB, 17.5 dB, 24.9 dB 와 13.3 dB 로서 注入 前後의 平均 聽力值의 差異는 13.3 dB 이었다(表 4, 圖 2).

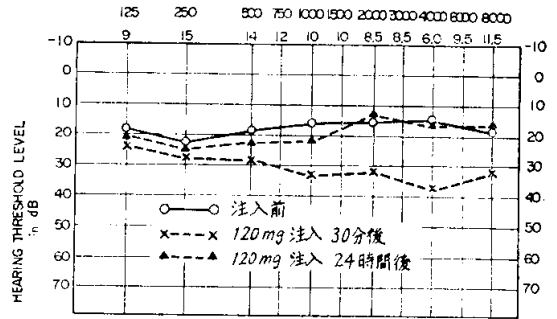
注入後 24時間 後의 聽力值와 聽力像은 表 3, 4, 圖 1, 2에서 보는 바와 같이 60 mg 은 注入할 第1群에서는 125 Hz 부터 8,000 Hz 까지의 全 周波數에서 注入前과 거의 같은 聽力所見을 나타내고 있으며 注入前과의 聽力值의 差異는 各各 0.4 dB, 1.8 dB, 2.2 dB -1.6 dB, 2.3 dB, 0.4 dB 와 -1.7 dB 이었으며 注入前과 注入後 24時間 後의 平均 聽力值의 差異는 0.5 dB 이었다.

120 mg 을 注入한 第2群에서는 各 周波數에서의 聽力值는 注入前 聽力值와 거의 같은 所見을 보이고 있으며 注入前과의 聽力值의 差異는 各各 1.3 dB, 1.7 dB, 4.1 dB, 5.9 dB, -1.4 dB, 3.3 dB 와 -0.9 dB 로서 注入前과 注入後 24時間 後의 平均 聽力值의 差異는 2.0 dB 이었다.

總括 및 考按

furosemide 는 새로운 強力한 利尿劑의 하나로서 主 作用部位는 腎臟의 distal convoluted tubule 과 Henle's loop 이며 藥理作用은 Na-K ATPase system 의 作用을 抑制하여 Na 과 함께 물의 再吸收를 防止하여 利尿作用을 일으키게 된다(Quick 등, 1965). ethacrynic acid와는 化學成分은 다르나 藥理學的 作用은 비슷하다. 現在 ethacrynic acid 에 의한 一時的 혹은 永久的 難聽에 對한 많은 臨床論文의 報告가 되고 있으며 (Maher 등, 1965; Matz 등, 1968; Matz 등, 1969; Ng 등, 1969) 간혹 furosemide 에 의한 一時的 難聽例의 報告도 된바

AUDIOGRAM



도 2. 注入前 및 120 mg 注入 30分後와 24時間後 聽力像

있다(Schwartz 등, 1970), 動物實驗에 의한 ethacrynic acid 의 內耳病變이 Quick 등(1970)에 의하여 報告되었으며 最近 furosemide 의 大量注入에 의한 guinea pig 에서의 stria vascularis 의 病變도 報告된 바 있다(Quick 등, 1975).

腎臟疾患 患者에 있어서 難聽이 誘發되는 原因에는 여러 가지 要因이 있다. 一般적으로 알려진 耳疾患 즉 騒音性難聽이나 慢性中耳炎 등을 除外하고도 여러 가지 形態의 難聽이 發生될 수 있다. 즉 Alport's syndrom 과 partial lipodystrophy 같은 腎疾患과 同伴되는 遺傳性 難聽과 糖尿病이나 다른 代謝性疾患에 同伴하는 難聽 등도 있으며 脾臟剔出後 發生하는 hypercoagulative state 에 따르는 idiopathic sudden deafness 등도 있다. 그러나 腎疾患에 同伴되어 發生하는 대부분의 難聽의 原因은 藥物中毒性難聽이라 하겠다. 여기에 關聯된 藥物은 주로 aminoglycoside 系統의 抗生劑이며 또 한 가지는 ethacrynic acid 라고 한다(Quick 등, 1975). 많은 예에서 여러가지의 ototoxic drug 를 使用하는 境遇가 있으며 이들이 서로 上昇作用을 하여 難聽의 程度를 더하게 된다. 이는 實驗의으로도 實證되는 바이어서 West 등(1975)은 guinea pig 에서 kanamycin 과 ethacrynic acid 의 並用으로 심한 cochlear damage 를 일으킨 바 있다. Quick 등(1975)은 furosemide 에 의한 永久的 難聽의 예들을 報告하면서 難聽의 始初는 대개 潛行性으로 進行하여 藥物投與後 6個月까지도 점차로 增加한다고 하였으며 聽力像은 대개 特徵적으로 水平形이나 혹은 약간 傾斜를 이루는 感覺神經性 難聽型이었다고 한다.

여기에 報告된 24例(48耳)의 聽力像은 60 mg 을 注入한 第1群에서는 7.3 dB 의 平均 聽力值의 減退를 나타낸 거의 水平形의 聽力像을 나타내고 있으며 高音에서



圖 3. Furosemide 注入後 guinea pig의 stria vascularis. Degenerated intermediate cell (IC) 주위의 edematous space. Marginal cell (MC), Basal cell (BC)은 정상. Endolymph (End). Stria capillary (CAP) (약  $\times 1500$ ) Quick, C.A. 등

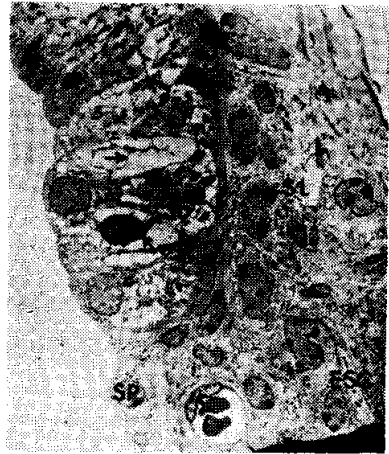


圖 4. Ethacrynic acid 注入 10分後 guinea pig의 stria vascularis. Intermediate cell의 atrophy(→)가 있으며 Basal cell (BC), Spiral prominence (SP), Spiral ligament (SL), External sulcus cell (ESC) 등은 정상. ( $\times 1100$ ). Duvall, A. J.

약간의 傾斜를 보이고 있다. 또 120 mg 을 注入한 第2 群에서는 第1 群에서와 같이 거의 水平形을 이루고 있으며 平均 聽力值의 減退가 13 dB 이었고 高音으로 감에 따라 약간의 傾斜를 이루었다. 이러한 聽力像은 Quick 등(1975)의 報告나 Schuknecht 등(1964)이 報告한 stria vascularis의 damage 에서 볼 수 있는 聽力像과도 一致하는 所見이라 하겠다. 實驗動物에서는(Quick 등, 1975) furosemide는 stria vascularis에서 intermediate cell의 edema like space의 形成으로 擴張을 일으킨다(圖 3). stria vascularis는 endolymph의 ionic concentration의 維持에 關與하므로 內耳에 대한 furosemide의 作用은 결국 이 藥物의 腎臟에 대한 作用과 恰似한 것이다. 또 furosemide는 stria의 Na-K ATPase activity를 抑制하므로써 Na이 毛細血管으로 active transport 되는 것을 抑制시키게 된다. 이 蓄積된 Na이 물을 保有하므로써 特徵적인 edema space를 形成한다. haircell들은 이 stria로부터 營養供給을 받으므로 stria의 損傷은 곧 hair cell에도 影響을 미치어 難聽이 誘發된다. ethacrynic acid 投與後에도 거의 同一한 所見을 나타내고 있다(圖 4) (Duvall, 1971).

Schwartz 등 (1970)은 심한 腎疾患 患者에서 furosemide를 大量投與한 結果 約 10分後 심한 難聽과 耳鳴 및 眩暈이 同伴되고 約 90分 經過後 消失된 例를 報告하였으며 Schneider 등(1966)은 ethacrynic acid 投與後에 오는 難聽의 原因을 cochlea內의 perilymph生

成의 障礙라고 說明한 바 있으며 David 등(1971)도 24세 의 韓國人 女性에서 furosemide의 大量投與로 因한 高度의 難聽이 2.5 時間까지 持續된 例를 報告하였다. Matz 등(1969)의 예에서는 ethacrynic acid의 一回 注入後 約 20分 經過後 難聽이 發生하였으며 cochlea의 組織學的 檢査에서 兩側에 모두 hair cell 損傷이 있었다. Wilson과 Juhn(1970) 및 Cohn 등(1971)은 ethacrynic acid 投與로 perilymph內의 K의 濃度 增加를 觀察하였으며 또한 endolymph에서는 K이 145 mEq/L로부터 25 mEq/L로 減少하고 Na는 5.9 mEq/L로부터 145 mEq/L로 增加함을 觀察하였다. 이러한 變化로 보아 ethacrynic acid가 ductus cochlea 속에서 activation transformation을 抑制하여 K과 Na의 濃度를 變化시켜 endocochlear potential을 注入後 20~25分에 最低로 低下시키는데 原因이 된다고 한다. (Prazma 등, 1972)

著者の 例에서는 兩 群에서 모두 24時間 經過後의 聽力像은 거의 즉 注入 前의 聽力值로 되었으며 이는 注入量이 極히 적은데 起因된다고 생각된다.

上記한 바와 같이 furosemide는 ethacrynic acid와 함께 強力한 利尿劑이며 腎臟機能이 低下된 例에 多量을 投與한 境遇 感覺神經性 難聽을 誘發할 수 있다. 그러므로 繼續하여 投與한 境遇에는 患者 自身이 認識하지 못하는 동안 심한 內耳障害가 招來될 수 있으며 일단 損傷의 程度가 어느 限界를 지나면 漸進的으로 聽力

障礙가 繼續하게 된다. 특히 利尿作用이 充分하지 못한  
에서 furosemide 를 反復하여 靜脈內 注入할 때에는  
이 點을 有意하여야 한다. 또한 大量을 일시에 注入하  
는 方法은 危險性이 더 크다고 생각된다. 그러므로 이  
들을 注入하는 途中에 難聽이나 耳鳴 혹은 眩暈 등의  
ototoxic symptom 이 發生하면 즉시 注入을 중단하여  
야 하며 만약 이들 症狀이 一過性이라고 하더라도 永久  
的 損傷을 防止하기 위하여 가능한한 再次 使用은 注意  
를 要한다.

### 結 論

著者は 慢性腎不全症으로 診斷된 24例(48耳)에 대하  
여 이를 2群으로 分類하여 furosemide 를 各各 60 mg  
과 120 mg 을 靜脈으로 注入한 後 30分 後에 Belton 10  
D 難力檢査計器를 使用하여 純音聽力檢査를 實施하여  
注入 前의 聽力値와 比較觀察하여 다음과 같은 結果를  
얻었다.

第1群: 15例(30耳)에서의 注入前 聽力値의 平均은 全  
周波數에서 14.0 dB 이었으며 거의 水平型의 聽力像을  
이루고 있었다. furosemide 60 mg 을 注入한 後 30分  
後의 聽力所見은 全 周波數에서의 平均 聽力値가 21.3  
dB 인 거의 水平型의 聽力像을 나타내었으며 注入 前後  
의 平均 聽力値의 差異는 7.3 dB 이었다. 24時間 後의  
檢査所見은 거의 注入 前의 所見에 가까웠다.

第2群: 9例(18耳)에서의 注入前 聽力値의 平均은 全  
周波數에서 18.0 dB 이었으며 역시 거의 水平型을 이루  
고 있었다. furosemide 120 mg 을 靜脈注入한 後 30分  
後의 聽力所見은 全 周波數에서의 平均 聽力値가 31.3  
dB 이었으며 高音으로 갈수록 약간의 傾斜를 보였고 注  
入 前後의 平均 聽力値의 差異는 13 dB 이었다. 24時間  
後의 聽力値는 第1群에서와 같이 거의 注入 前의 所見  
과 一致되는 所見을 나타내고 있었다.

### —ABSTRACT—

## A Clinical Study on the Effect of Furosemide on the Chronic Renal Failure

Chong Sun Kim, M.D.

Dept. of Otolaryngology, College of Medicine,  
Seoul National University

Fast infusion of small dose of furosemide pro-  
duced acute transient mild hearing loss in cases of  
chronic renal dysfunction.

Twenty-four cases were divided into 2 groups:  
In group 1, furosemide (60 mg) was infused intra-  
venously into 15 cases (30 ears); in group 2, fu-  
rosemide (120 mg) was infused intravenously into  
9 cases (18 ears).

Thirty minutes after injection of furosemide, the  
pure tone thresholds were measured using Belton  
10D audiometer and it was compared with the  
findings before and 24 hours after the injection.

The results were as follows:

1. Group 1: Pre-treated average threshold in all  
frequencies was 14.0dB forming almost flat curve  
and post-treated value was 21.3 dB in average in  
all frequencies with a difference of 7.3dB. After  
24 hours the threshold was returned to near pre-  
treated value.

2. Group 2: Pre-treated average threshold in all  
frequencies was 18.0dB with almost flat form and  
post-treated value was 31.3dB in all frequencies  
with the difference of 13dB with slight decline in  
high frequencies. After 24 hours the threshold was  
returned to near pre-treated value.

### REFERENCES

- 1) Cohn, E. S., Gordes, E. H., and Brusilow, S.  
W.: "Ethacrynic acid effect on the composition  
of cochlear fluid," *Science*. 171:910-911, 1971.
- 2) David, D. S., and Hitzig, P.: "Diuretics and  
ototoxicity," *New Eng. J. Med. J. Med.* 284:  
1328-1329, 1971.
- 3) Duvall, A. J.: "Management of sudden deafness,"  
*in Clinical Otolaryngology*. p. 204 cited from Paparella,  
M. M. et al C. V. Mosby, 1971.
- 4) Maher, J. F., and Schreiner, G. F.: "Studies on  
ethacrynic acid in patients with refractory ede-  
ma," *Ann. Intern Med.* 62:15-29, 1965.
- 5) Matz, G. J., and Naunton, R. F.: "Ototoxic  
drugs and poor renal function," *JAMA*. 206:  
2119, 1968.

- 6) Matz, G. J., Beal, D. D., and Krames, L.: "Ototoxicity of ethacrynic acid, demonstrated in a human temporal bone," Arch. Otol. 90:152-155, 1969.
- 7) Ng, P. S. Y., Conley, C. E., and Ing. T. S.: "Deafness after ethacrynic acid," Lancet. 1:673-674, 1969.
- 8) Paparella, M. M., and Schumrick, D. A.: Otolaryngology. W. B. Saunders, 1973.
- 9) Pillay. V. K. G., Schwartz, F. D., Aimi, K., and Kark, R. M.: "Transient and permanent deafness following treatment with ethacrynic acid in renal failure," Lancet. 1:77-79, 1969.
- 10) Prazma, J. et al.: "Ototoxicity of the ethacrynic acid," Arch Otol 95:448-456, 1972.
- 11) Quick, C. A., Duvall, A. J.: "Early changes in the cochlear from ethacrynic acid." Laryng, 80: 954-965, 1970.
- 12) Quick, C. A., Hoppe, W.: "Permanent deafness associated with furosemide administration," Ann. Otol, 84:94-101, 1975.
- 13) Schneider, W. J., and Becker, L. E.: "Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy," Arch. Intern Med. 117:715-717, 1966.
- 14) Schuknecht, H. F., and Igarashi, M., "Pathology of slowly progressive sensor-neural deafness," Trans Am. Acad. Oph. Otol. 68:222-242, 1964.
- 15) Schwartz, G. H., David, D. S. Riggio, R. R., Stenzel, K. H., and Rubin, A. L.: "Ototoxicity induced by furosemide," New Eng. J. Med. 292:1413-1414, 1970.
- 16) West, B. A., Brummett, R. E., and Himes, D. L.: "Interaction of kanamycin and ethacrynic acid: severe cochlear damage in guinea pig." Arch Otol. 98:32-37, 1973.
- 17) Wilson, K. S., Jurn, J. K.: "The effect of ethacrynic acid on perilymph Na. and K.," Pract Otorhinolaryng. 32:279-287, 1970.