

新規院内製剤ネオ・ブロー氏液の臨床効果および 調製上の留意点

湯元良子¹, 田川茉希¹, 永井純也¹, 酒井正彦², 桑田直治²,
木平健治², 石野岳志³, 平川勝洋³, 高野幹久^{1*}
広島大学大学院医歯薬学総合研究科医療薬剤学研究室¹
広島大学病院薬剤部², 広島大学病院耳鼻咽喉科³

Clinical Effects of Neo-Burow's Solution and Important Points in its Preparation

Ryoko Yumoto¹, Maki Tagawa¹, Junya Nagai¹, Masahiko Sakai², Naoharu Kuwata²,
Kenji Kihira², Takashi Ishino³, Katsuhiko Hirakawa³ and Mikihiisa Takano^{1*}
Department of Pharmaceutics and Therapeutics, Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University¹
Department of Pharmacy, Hiroshima University Hospital²
Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University Hospital³

〔Received March 4, 2008〕
〔Accepted July 15, 2008〕

Burow's solution, a hospital preparation, exhibits antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other microorganisms that are commonly observed in chronic suppurative otitis media. However, it takes several days to prepare Burow's solution by the method commonly employed in Japan and it is difficult to ensure constant quality. With this in mind, we examined the pharmaceutical and pharmacological characteristics of Burow's solution and developed a new prescription for it (Neo-Burow's solution) having an aluminum acetate base. The new prescription takes only a few hours to prepare, is convenient, and ensures a solution of constant quality.

In this study, we examined the clinical effects of Neo-Burow's solution in external and internal otitis. We prepared Neo-Burow's solution in the Department of Pharmacy and used it for 13 patients in whom commercially available antibiotics had had no effect, in the Department of Otorhinolaryngology of Hiroshima University Hospital. Nine of the patients completely recovered after treatment with Neo-Burow's solution, and it had some effect in 1 patient but was completely ineffective in the remaining 3 patients. No adverse reactions were observed.

Our results indicated that Neo-Burow's solution was effective and safe in the treatment of chronic suppurative otitis, even that accompanied by MRSA. We have received a lot of inquiries about Neo-Burow's solution from pharmacies and other hospital facilities, most of them relating to its preparation and preservation. Our manuscript includes a summary of the inquiries and the answers given to them.

Key words — Neo-Burow's solution, rapid preparation, clinical effect, chronic suppurative otitis, MRSA

緒 言

慢性中耳炎の代表的な起炎菌として、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、インフルエンザ菌、および緑膿菌などが知られている。これら起炎菌のうち、黄色ブドウ球菌の検出率は約 50% で、なかでもメチシリン耐性黄色ブド

ウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)の占める割合は近年増加傾向にある。MRSA に感染した中耳炎では、感受性のある抗菌薬を選択し使用するのが一般的であるが完全には除菌できない症例が多く、難治性中耳炎として分類されている^{1,2)}。

ブロー氏液とは、19 世紀後半にドイツの医師 Karl August Burow により収斂・消毒剤として考案された pH が

* 広島市南区霞 1-2-3 ; 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 734-8553 Japan

約3の13% 酢酸アルミニウム溶液で、無色透明で酸臭を有する溶液である^{3,4)}。わが国においても、第四改正日本薬局方(1920年)に酢酸アルミニウム液として収載され、防腐や消毒、収斂剤として使用されていた^{5,6)}。しかし、抗生物質の普及によりその使用頻度は減少し、第八改正日本薬局方(1971年)以降削除されるに至った。

2000年にThorpらは、耳漏のある慢性化膿性中耳炎患者から単離した種々の細菌に対し、ブロー氏液(13% 酢酸アルミニウム溶液)が非常に有効であること^{7,8)}、また、慢性化膿性中耳炎患者に点耳薬として使用し良好な治療成績が得られたことを報告した⁹⁾。これを契機にわが国でもいくつかの医療機関で使用されるようになり、手稲溪仁会病院の寺山らは、ブロー氏液が難治性の外耳および中耳の化膿性炎症に著効を示すことを報告した^{10,11)}。その後、他の医療機関からも慢性化膿性中耳炎治療におけるブロー氏液の有用性が報告されている^{12,13)}。さらに近年、ブロー氏液がグラム陽性桿菌でジフテリア菌を代表菌種とする放線菌目の一属である *Corynebacterium* に感染した悪性外耳道炎や耳真菌症に有効であったという報告もなされている^{14,15)}。

いわゆる「ブロー氏液」とは、酢酸アルミニウム溶液であるが、その調製法や処方は国によって異なっている。これまでわが国で汎用されてきた手稲溪仁会マニュアル準拠のブロー氏液の調製法では^{12,13)}、調製に4-5日を要し、施設によっては途中で失敗し調製できなかったなどの声があった。われわれは手稲溪仁会マニュアル準拠のブロー氏液とBPおよびUSP準拠のブロー氏液について、その組成、調製時間、製剤学的特性などについて比較検討し、ブロー氏液をより簡便に、かつ安定した製剤として調製するために、無水硫酸アルミニウムではなく、BPやUSPと同様、硫酸アルミニウム14-18水和物を使用することを提言した¹⁶⁾。しかし、硫酸アルミニウム水和物を用いた場合でも、調製に約1日要した。そこでわれわれは、塩基性酢酸アルミニウムを用い、さらに短時間で再現性良く調製可能な新規処方「ネオ・ブロー氏液」を開発した。本処方については論文にも報告したが¹⁷⁾、その後、出発材料となる塩基性酢酸アルミニウムのアルミニウム含量が、メーカー間、ロット間あるいは保存期間等で異なることが判明した。そこで、処方をより一般化・普遍化するため、若干の修正を加え、日本医療薬学会会報に報告した¹⁸⁾。

ネオ・ブロー氏液の抗菌活性については、カップ法を用いた *in vitro* 実験においてアルミニウム濃度を基準にした場合、旧来のブロー氏液と同等であることを確認しているが¹⁷⁾、臨床の有効性・安全性が未確認であった。そこで、本研究においてはネオ・ブロー氏液を広島大学病院薬剤部で調製し、同院耳鼻咽喉科で市販の医薬品では治療しなかった中・外耳道炎患者に適用し、その臨床

効果および副作用の有無について検討を加えた。さらに、全国の医療施設から寄せられた問い合わせについて項目ごとにまとめ、回答を加えた。

方 法

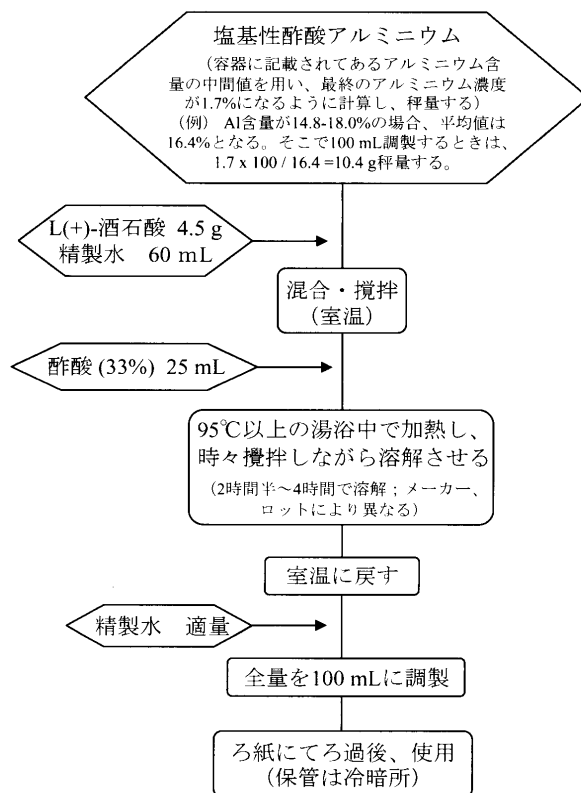
1. 試薬

塩基性酢酸アルミニウムは、関東化学株式会社の酢酸アルミニウム *n* 水和物(塩基性)(純度 99.6% 以上)を用いた。L(+)-酒石酸(特級)、酢酸(特級)は、それぞれ和光純薬工業株式会社、関東化学株式会社から購入した。

2. ネオ・ブロー氏液の調製

湯元らの方法により調製した(表1)¹⁸⁾。塩基性酢酸アルミニウムを、容器に記載されてあるアルミニウム(Al)含量の中間値を用い、最終のAl濃度が1.7%になるように計算して秤量し、L(+)-酒石酸は4.5 g 秤量した。精製水 60 mL を加え、混合・攪拌した。酢酸(33%) 25 mL を添加し、95℃以上の湯浴中で加熱し、ときどき攪拌しながら澄清になるまで溶解した。室温に戻し、精製水を加え 100 mL に調製後、ろ紙にてろ過し、10 mL ずつバイアル瓶に分注し使用した。保存は冷暗所とした。

表1. ネオ・ブロー氏液の処方と調製方法¹⁸⁾



注) 本調製方法に対して寄せられた問い合わせとそれらに対する回答については表4を参照

3. 臨床効果

広島大学病院耳鼻咽喉科において、市販の医薬品では治癒しなかった患者に対し、ネオ・ブロー氏液投与を行った結果について、主治医に調査を依頼した。なお、広島大学病院では、新たな院内製剤については受託臨床研究審査委員会で審議を行い、了承されたものについてその調製・使用を認めている。

4. 問い合わせと回答

広島大学(産学共同活動テーマデータベース「ひまわり」: シーズ登録番号 421), 広島大学大学院医歯薬学総合研究科医療薬学研究室および広島大学病院薬剤部に寄せられたネオ・ブロー氏液に関する問い合わせとそれに対する回答を項目別にまとめた。なお、当時の問い合わせに対して回答した時点に比べて、情報が増えている、あるいは更新されているものについては、現時点での情報をもとに修正し記載した。

結果および考察

1. ネオ・ブロー氏液の臨床効果

広島大学病院耳鼻咽喉科において、市販の医薬品では治癒しなかった男性7名、女性6名の患者に対してネオ・ブロー氏液を投与した。患者の年齢は26-98歳(平均70.4±5.5歳)であり、主な疾患は慢性中耳炎、外耳道炎、真珠腫等で、主訴は耳漏であった。原因菌として、*Corynebacterium*, *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたものもあった。ネオ・ブロー氏液を原液または4倍希釈液として、塗布または耳浴で使用した。その結果、13例のうち9例は治癒、1例は有効と認められ、有効率は76.9%と算出された。3例については変化が認められなかったが、すべての症例において副作用はまった

く認められなかった(表2)。徳島県鳴門山上病院でもネオ・ブロー氏液を調製し、慢性感染性耳疾患の患者に適応したところ、良好な治療成績を得たことを報告している(加勢ら, 第16回医療薬学会年会講演要旨集, 2006, pp.560)。また, Serin らはモルモットを用いた実験において, 4%あるいは13%ブロー氏液0.1 mLを1日2回10日間点耳したところ, 聴性脳幹反応(auditory brain-stem responses)には変化が認められなかったことを報告している¹⁹⁾。

以上のことから, ネオ・ブロー氏液は聴器毒性等の副作用もなく, *MRSA* 感染など難治性の慢性中耳炎, 外耳道炎, 真珠腫等に有効であることが示唆された。

2. ネオ・ブロー氏液に関する問い合わせと回答

ネオ・ブロー氏液に関する質問が全国の医療施設(2008年1月現在196施設)から寄せられた。問い合わせのあった施設数を表3に地域別に示す。問い合わせの項目ごとにまとめたものを表4に示しているが, 最も多

表3. ネオ・ブロー氏液に関する問い合わせ(地域別施設数)

地域	施設数
北海道	18
東北	14
関東	48
中部	24
近畿	31
中国	25
四国	13
九州 (沖縄を含む)	23
合計	196

表2. ネオ・ブロー氏液の臨床効果

患者	年齢	性別	主訴	疾患名	使用薬剤	使用方法	治療回数 (回)	治療期間 (日)	効果判定	副作用
A	26	M	両耳漏	両外耳道炎	原液	塗布 1回/日	4	4	治癒	無
B	32	M	両耳漏	右鼓膜炎	原液	塗布 1回/週	4	28	治癒	無
C	72	F	左耳漏	左慢性中耳炎術後	原液	塗布 3回/週	18	43	治癒	無
D	66	M	左耳漏	滲出性中耳炎	4倍希釈液	耳浴 2回/日	28	14	治癒	無
E	71	M	左耳漏	左慢性中耳炎	4倍希釈液	耳浴 1回/2日	30	60	治癒	無
F	77	M	左耳漏	左慢性中耳炎	4倍希釈液	耳浴 1回/2日	7	14	治癒	無
G	77	F	耳漏	両慢性中耳炎	4倍希釈液	塗布 1回/週	4	28	治癒	無
H	82	F	右耳漏	右中耳真珠腫術後	4倍希釈液	耳浴 1回/日	7	7	治癒	無
I	87	M	右耳漏	右慢性中耳炎	4倍希釈液	塗布 1回/週	12	84	治癒	無
J	74	F	右耳漏	右慢性中耳炎	4倍希釈液	耳浴 3回/日	不明	不明	有効	無
K	74	F	右耳漏	右慢性中耳炎術後, 左慢性中耳炎	原液	塗布 3回/週	21	47	不変	無
L	98	F	両耳漏	両慢性中耳炎術後	原液	塗布 3回/週	18	44	不変	無
M	79	M	右耳垢	右外耳道真珠腫	4倍希釈液	耳浴 1回/日	14	14	不変	無

表 4. ネオ・ブロー氏液に関する問い合わせと回答

1. 試薬に関する問い合わせ

問い合わせ内容	回 答
酢酸アルミニウムの試薬を探しましたが、一般試薬に分類されており、特級の製品がなく、どんな不純物(重金属など)がどの程度混合されているか不明でした(いくつかメーカーに問い合わせましたが、特級と違い不純物に対する基準がないと言われました)。	従来から汎用されてきた手稲溪仁会病院処方のブロー氏液でも一般試薬である硫酸アルミニウムを使用して調製されています。臨床使用上も有害反応は報告されていませんので、特級でなく同じグレードの塩基性酢酸アルミニウムを用いても問題ないと思います。実際に本研究でも、一般試薬である塩基性酢酸アルミニウムを用いてネオ・ブロー氏液を調製し使用したところ、優れた治療効果があり、有害反応は認められませんでした。
酢酸、酒石酸は薬価記載があり購入に問題はないのですが、酢酸アルミニウムを購入したところ、試薬なので人体への使用は避けてくださいといわれました。責任についてなんともいえないというメーカーの回答なのですが、どうなのでしょう？	ネオ・ブロー氏液は院内製剤です。院内製剤は「患者の病態やニーズに対応するために、医師の求めに応じ、薬剤師が調製した薬剤であり、それぞれの医療機関内で全て消費されるもの」と定義されています。当該医療施設の規定に従い、医師および患者の合意の下に使用してください。 なお、広島大学病院では、患者によってはしみるといった訴えはあるものの（その場合は4倍希釈液を使用）、重篤な副作用もなく良好な治療成績が得られています。
あるメーカーの試薬に、可溶性タイプの酢酸アルミニウムもありますが、塩基性を用いた方が良いのでしょうか？	メーカーに確認したところ「酢酸アルミニウム（可溶性）自体は水に可溶だが、すぐに難溶性の塩基性酢酸アルミニウムに変わり沈殿する。pHを下げるため、硫酸を加え可溶性のものを製造している。構造としては $\text{Al}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{SO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ と推測される。」という回答でしたので、私たちは酢酸アルミニウム（可溶性）は使用しておりません。
文献には酢酸(33%)と記載されていましたが、局方品を使用したので30-32%になります。大丈夫でしょうか？	局方品の酢酸を使用されても問題はないと思います。
処方内の酢酸(33%)ですが、通常の酢酸を3倍希釈したものをういてよろしいでしょうか？	酢酸の最終濃度が8.25%になるように添加すれば大丈夫です。
酒石酸は「L(+)体」でよろしいですか？	酒石酸のD体、L体の溶解性等については比較検討しておりませんが、L体を使用した結果、問題なく溶解しました。
酒石酸（L(+)体）は、EPとGRのどちらでもよろしいのでしょうか？	可能な限り優れた品質の製品を用いるべきであり、GR 特級を推薦します。

2. 溶解性に関する問い合わせ

問い合わせ内容	回 答
当院で調製したところ、水分のみ蒸発してしまい、溶解せず、完全な無色透明にはなりませんでしたが大丈夫でしょうか？	溶解した時点では無色透明な液になります（最後のろ過はごみを除くために行います）。問題点としては以下の点が考えられます。 1. 攪拌および温度が充分であったか？ 2. 溶解している間、酢酸および水分の蒸発は防いでいるか？（三角フラスコにロート、ビー球を使用するなどの工夫が必要である） 3. 三角フラスコは湯浴の湯にしっかりとつかっているか？（湯浴の温度保持と蒸発防止のため、湯浴表面をアルミホイルで覆い、水の追加は少しずつ行う） 以上の点をクリアしている場合、秤量した塩基性酢酸アルミニウムのアルミニウム含量が多い可能性が考えられます。そこで、結晶水が全く含まれていないとしてアルミニウム含量を分子量換算します。つまり、塩基性酢酸アルミニウムの構造式は $\text{Al}_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ なので、分子量からAl含量は $(26.98 \times 2 / 306.14) \times 100 = 17.63\%$ となります。ゆえにAl濃度が1.7%の溶液を100 mL調製するためには、 $1.7 \times 100 / 17.63 = 9.64$ gの塩基性酢酸アルミニウムを秤量すれば良いことになります。なお、最初は少量（100-200 mL）で試されたほうが良いと思います。
ネオ・ブロー氏液の使用にあたって原液と4倍希釈液で差がなかったようですが、溶解するぎりぎりの量を算出するべき理由は何でしょうか？	わが国における従来のブロー氏液の臨床使用経験に基づき、同じアルミニウム濃度となるよう調製法を決定したため、塩基性酢酸アルミニウムの量が溶解するぎりぎりの量となりました。なお、現在のところ症例数が少ないため、ネオ・ブロー氏液の濃度と効果の関係については、今後さらなるデータの集積が必要と考えています。

3. 調製液の希釈と浸透圧に関する問い合わせ

問い合わせ内容	回 答
用時に原液～4倍希釈とのことですが、希釈時は生理食塩水を使用してもよろしいのでしょうか？	蒸留水で希釈してください。原液は浸透圧が高くなっていますが、蒸留水で希釈することで浸透圧を下げることができ、原液を使用した際に「しみる」と訴えのあった患者に対しても使用可能となります。
希釈した後、溶液の状態は変化するのでしょうか？変化した場合、どの状態なら使用可能でしょうか？	希釈しても、少なくとも肉眼で観察される変化は起こりません。
浸透圧比が高いのですが、問題はないのでしょうか？	私たちが調製したネオ・ブロー氏液も、浸透圧比は約7.9です。測定機器を変更したこともあり、データを取り直したところ、最近はこの程度の値で落ち着いています。患者が痛みを感じる原因が高浸透圧の可能性もあります。その場合は、蒸留水で4倍希釈して使用されると良いと思います。In vitroの実験結果およびThorpらの文献において、希釈しても十分な抗菌効果が得られております。なお、原液を使用した場合でも痛みを感じることなく治療されている患者さんもおられます。

4. 保存に関する問い合わせ

問い合わせ内容	回 答
保存は、どの状態で、どの位の期間可能でしょうか？	原液を4℃、5カ月間保存したところ、沈殿も生じず、in vitroの抗菌活性も変化していないことを確認していますが、その他の条件でのデータはありません。以前の方法に比べ、調製時間は3-4時間であり簡便なので、少量を調製し、調製後はなるべく早く使用したほうが良いでしょう。
保管容器はバイアル瓶が適当とのことですが、数個だけの購入がむずかしいため違うものを考えています。ガラス製のスポイド瓶（100 mL）でも特に問題はないのでしょうか？	広島大学病院では、酢酸による腐食を回避するためにテフロンバックキンのスクリュエキャップ付バイアル瓶を用い、汚染防止のため10 mL ずつ小分けして診療科に渡しています。100 mLのガラス製のスポイド瓶を使用する場合、蓋（スポイド部分を含む）の腐食および長期使用による汚染が危惧されるため、できれば小分け可能なバイアル瓶を使用してください。

かったのは溶解性に関する質問であった。試薬中のアルミニウム(Al)含量が、メーカー間、ロット間等で異なり、それが原因で溶解しにくい場合があるため、塩基性酢酸アルミニウムを秤量する場合、まず、容器に記載されているAl含量の中間値を用いて必要量を計算し、それでも溶けない場合は含量の上限値(100 mL 調製する場合、9.64 g)を用いて調製することを提案している。また、保存条件・期間に関する問い合わせも多く寄せられた。

問い合わせのなかには、30 年来の慢性外耳炎を患っている患者(妻)の夫から、ホームページでネオ・ブロー氏液の情報を知り、ネオ・ブロー氏液による治療を行っている医療機関を紹介してほしいというものもあった。その患者は、MRSA が検出され、中耳炎も併発していたが、実際にネオ・ブロー氏液による治療を受けたところ、治癒の方向に進んでいるとのことであった。さらに特殊な例として、獣医学関係者から牛の趾皮膚炎への適応に関する問い合わせもあった。このようにネオ・ブロー氏液に関する関心は高く、市販化を希望する声も多く聞かれた。

以上、本研究では、ネオ・ブロー氏液の臨床効果について検討を行った。その結果、ネオ・ブロー氏液は副作用もなく、難治性の慢性感染性耳疾患に有効であることが示唆された。今後さらに症例を増やし、濃度、使用方法、治療期間等に関する情報を収集する必要があるものと思われる。また、主に溶解性、保存方法、保存期間に関する問い合わせが全国から寄せられており、それに対する回答を整理した。今後、使用を考えている医療関係者にとって有用な情報となれば幸いである。

引用文献

- 1) K. Suzuki, T. Nishimura, S. Baba, Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field: results from the Second Nationwide Survey in Japan, *J. Infect. Chemother.*, **9**, 46-52 (2003).
- 2) R. Indudharan, J.A. Haq, S. Aiyar, Antibiotics in chronic suppurative otitis media: A bacteriologic study, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **108**, 440-450 (1999).
- 3) R.M. Goldwyn, Carl August Burow, *Plast. Reconstr. Surg.*, **73**, 687-690 (1984).
- 4) W. Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", Thirty-first Edition, Pharmaceutical Press, London, 1996, p.1673.
- 5) 慶松一郎, "最新醫薬品類聚" 下巻ノ一, 日本出版配給, 1950, pp.781-783.
- 6) "第七改正 日本薬局方註解第一部", 南江堂, 1965, pp.484-485.
- 7) M.A. Throp, I.B. Gardiner, C.A. Prescott, Burow's solution in the treatment of active mucosal chronic suppurative otitis media: determining an effective dilution, *J. Laryngol. Otol.*, **114**, 432-436 (2000).
- 8) M.A. Throp, S.P. Oliver, J. Kruger, C.A. Prescott, Determination of the lowest dilution of aluminium acetate solution able to inhibit in vitro growth of organisms commonly found in chronic suppurative otitis media, *J. Laryngol. Otol.*, **114**, 830-831 (2000).
- 9) M.A. Throp, J. Kruger, S. Oliver, E.L. Nilssen, C.A. Prescott, The antibacterial activity of acetic acid and Burow's solution as topical otological preparations, *J. Laryngol. Otol.*, **112**, 925-928 (1998).
- 10) 寺山吉彦, 滝沢昌彦, 須藤敏, 難治性の外耳および中耳の化膿性炎に著効を示した Burow 液. *Otol. Jpn.*, **11**, 267 (2001).
- 11) 寺山吉彦, 滝沢昌彦, 後藤田裕之, 須藤敏, 柏村正明, 難治性の外耳道および中耳の化膿性炎に対するブロー氏液の使用経験, 日本耳鼻咽喉科学会会報, **106**, 28-33 (2003).
- 12) 矢萩秀人, 佐藤誠二, 難治性の外耳道および中耳の化膿性疾患に対するブロー氏液の使用経験, 月刊薬事, **46**, 211-216 (2004).
- 13) M. Kashiwamura, E. Chida, M. Matsumura, Y. Nakamaru, N. Suda, Y. Terayama, S. Fukuda, The efficacy of Burow's solution as an ear preparation for the treatment of chronic ear infections, *Otol. Neurotol.*, **25**, 9-13 (2004).
- 14) T. Shimizu, H. Ishinaga, S. Seno, Y. Majima, Malignant external otitis: treatment with prolonged usage of antibiotics and Burow's solution, *Auris Nasus Larynx*, **32**, 403-406 (2005).
- 15) T. Ho, J.T. Vrabec, D. Yoo, N.J. Coker, Otomycosis: clinical features and treatment implications, *Otolaryngol Head Neck Surg.*, **135**, 787-791 (2006).
- 16) 高野幹久, 上田千秋, 田川葉希, 湯元良子, 村上照夫, 我が国および欧米におけるブロー氏液(酢酸アルミニウム溶液)の処方に関する比較検討と提言, 医療薬学, **31**, 749-754 (2005).
- 17) 石橋祐子, 村上照夫, 湯元良子, 酒井正彦, 新谷洋通, 板羽秀之, 神辺眞之, 益田慎, 夜陣紘治, 木平健治, 高野幹久, 院内製剤ブロー氏液(酢酸アルミニウム溶液)の製剤学的・薬理学的評価と迅速調製法の開発, *YAKUGAKU ZASSHI*, **124**, 833-840 (2004).
- 18) 湯元良子, 高野幹久, ネオ・ブロー氏液の推奨調製法について, 日本医療薬学会会報, **9**, 21-22 (2005).
- 19) G.M. Serin, A. Ciprut, S. Baylançık, M. Sari, F. Akdaş, A. Tutkun, Ototoxic effect of Burow solution applied to the guinea pig middle ear, *Otol. Neurotol.*, **28**, 605-608 (2007).