

- tional defects in pursuit and motion perception in humans with unilateral cerebral lesions. *Brain* 119: 1535–1550, 1996
- 28) Duffy CJ, Wurtz RH: Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. I. A continuum of response selectivity to large field stimuli. *J Neurophysiol* 65: 1329–1345, 1991
 - 29) Huk AC, Dougherty RF, Heeger DJ: Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *J Neurosci* 22: 7195–7205, 2002
 - 30) Bucher SF, Dieterich M, Seelos KC: Sensorimotor cerebral activation during optokinetic nystagmus. A functional MRI study. *Neurology* 49: 1370–1377, 1997
 - 31) Konen CS, Kleiser R, Seitz RJ, et al.: An fMRI study of optokinetic nystagmus and smooth-pursuit eye movements in humans. *Exp Brain Res* 16: 203–216, 2005
 - 32) Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, et al.: Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance—an fMRI study. *Brain* 121: 1479–1475, 1998
 - 33) Petit L, Dubois S, Tzourio N, et al.: PET study of the human foveal fixation system. *Hum Brain Mapp* 8: 28–43, 1999
 - 34) Law I, Svarer C, Rostrup E, et al.: Parieto-occipital cortex activation during self-generated eye movements in the dark. *Brain* 121: 2189–2200, 1998
 - 35) Brandt T, Bartenstein P, Janek A, et al.: Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121: 1749–1758, 1998
 - 36) Bottini G, Karnath HO, Vallar G, et al.: Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain* 124: 1182–1196, 2001
 - 37) Fasold O, Heinau J, Trenner MU, et al.: Proprioceptive head posture-related processing in human polysensory cortical areas. *Neuroimage* 15: 1232–1242, 2008

日耳鼻 113: 851-855, 2010

山崎 博司*
 内藤 泰*
 篠原 尚吾***
 藤原 敬三*
 菊地 正弘**
 十名 洋介*
 金沢 佑治*
 栗原 理紗*

*神戸市立医療センター
 中央市民病院耳鼻咽喉科

**神戸市立医療センター
 中央市民病院頭頸部外科

抗菌薬動脈注射が奏功した 頭蓋底骨髄炎合併悪性外耳道炎の2例

悪性外耳道炎 (MEO: malignant external otitis) は主に高齢の糖尿病患者に発症する難治性の外耳道炎で, しばしば頭蓋底骨髄炎 (SBO: skull base osteomyelitis) を伴い致死的となる。感染が重症化する一因として, 糖尿病や緑膿菌感染に起因する病変部位の血流障害が挙げられる。われわれは, 抗菌薬の静脈注射と外科的デブリードマン後も増悪して SBO を合併した2例の MEO に対し, 抗菌薬の局所濃度を高める目的で外頸動脈領域に抗菌薬の動脈注射 (動注) を施行した。動注直後より症状は軽減し, 動注後さらに経静脈・経口抗菌薬投与を継続すると炎症は著明に改善して, 画像上も頭蓋底に軽度残存するのみとなった。以上の結果から, 既存の治療に抵抗する MEO に対しては, 抗菌薬動注が有効な治療法であると考えられる。

キーワード: 悪性外耳道炎, 頭蓋底骨髄炎, 抗菌薬動脈注射, FDG-PET

はじめに

MEO は難治性の外耳道炎から始まり, 骨破壊を伴う強い炎症を特徴とする。MEO はしばしば SBO に発展し, 脳神経麻痺や髄膜炎, 静脈洞血栓症を伴って致死的となる。主たる起炎菌は緑膿菌で, 90% は高齢の糖尿病患者に発症する。これらの患者では免疫力の低下に加えて, 糖尿病と緑膿菌感染による微小血管障害のために炎症が重症化すると考えられている¹⁾²⁾³⁾。MEO の治療は長期間の抗菌薬静脈注射 (静注)・経口投与が基本で, これに炎症部位の外科的デブリードマン, 高気圧酸素療法が併用されることもある^{1)~4)}。組織移行性に優れた経口ニューキノロン系抗菌薬の登場で MEO の予後は改善されたが⁵⁾⁶⁾、典型的所見がそろうような例では5年生存率が50%以下との報告もあり⁷⁾、現在でも耳鼻咽喉科領域で治療に苦慮する感染症の一つである。

MEO では血流障害に伴い投与された抗菌薬の組織移行が阻害され, 病変部位の抗菌薬濃度が有効域に届かないために感染が重症化している可能性がある。そこでわれわれは, 既存の治療法で増悪の一途をたどり SBO を合併した2例の MEO 症例に対して, 抗菌薬の局所濃度を高めるために抗菌薬の動脈注射 (動注) を行い, 感染と炎症を制御し得たので報告する。

症 例

1. 症例1 59歳, 男性

主訴: 左耳痛, 左耳漏, 左難聴, 左顔面麻痺

既往歴: 糖尿病 (インスリン使用, HbA1c 5.1%), 糖尿病性腎不全 (血液透析施行中, 血清クレアチニン値 7~11mg/dl), 糖尿病性網膜症

現病歴: 緑膿菌による左外耳道炎で近医加療中に左難聴が出現し, その3週間後にさらに左顔面麻痺が出現したため, 直ちに当院に紹介受診となった。

入院時所見: 左外耳道壁は全周性に発赤腫脹し, 外耳道に耳漏と肉芽様組織が充満していた。耳漏からは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された。外耳道内の肉芽様組織の病理組織学的検査では腫瘍細胞は認めず, 炎症の所見のみであった。また, 左鼓膜穿孔と穿孔からの膿性耳漏排出があり, 中耳炎の合併を認めた。純音聴力検査では平均聴力レベル 76.3dB (4分法) の左混合性難聴を認めた。左顔面麻痺は末梢性で, 程度は柳原法で16/40点であった。側頭骨ターゲット CT では, 外耳道皮膚の肥厚と外耳道骨部の表面不整を認めた。一方, 左中耳腔や乳突腔内には明らかな骨破壊を認めなかったが軟部組織陰影が充満しており, 炎症の存在が示唆された (図1A)。

入院後経過: 本症例は糖尿病と腎不全による免疫力低

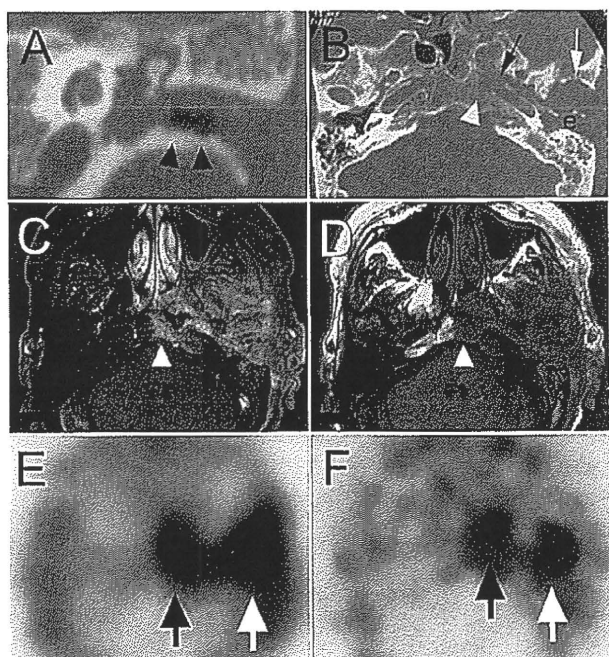


図1 症例1の画像評価

- A (CT 冠状断): MEOの初期から外耳道骨部の表面不整を認める (黒矢頭).
- B (CT 軸位断): 重症化しSBOを合併すると、頸動脈管 (黒矢印), 斜台 (白矢印) 等で信号低下や骨表面の不整を認める. 本症例では外耳道 (e) から前方へも炎症が拡大し顎関節の骨破壊を認める (白矢印).
- C (造影MRI 軸位断): 左耳介周囲から、斜台左側 (白矢印) を含む頭蓋底に至る広範囲で炎症を認める.
- D (MRI T1強調画像 軸位断): 炎症による骨髓脂肪の変性により斜台左側の信号低下を認める (白矢頭).
- E (ガリウムシンチグラフィ): 頭蓋底 (黒矢印), 中耳腔・乳突腔 (白矢印) で集積を認める.
- F (骨シンチグラフィ): 頭蓋底 (黒矢印), 中耳腔・乳突腔 (白矢印) で集積を認める.

下に加えて、骨破壊を伴う外耳の炎症が中耳、内耳、顔面神経管まで拡大していることから、悪性外耳道炎が最も疑われた。バンコマイシン (VCM) の静注とステロイド治療 (メチルプレドニゾロンを一日 200mg より漸減) を施行し、入院中もインスリンを用いて空腹時血糖を 150mg/dl 以下にコントロールしたものの症状が改善しなかったため、炎症部位の外科的デブリードマンの目的で、左鼓室形成術と乳突削開術を施行した。術中所見では左中耳腔、乳突腔内に易出血性の肉芽と膿性耳漏が充満しており、肉芽様組織の病理検査では悪性腫瘍や中

耳結核、ウェゲナー肉芽腫症等は否定的であった。術後も VCM の静注を継続したところ 1 週間程度で顔面神経麻痺は改善し (柳原法で 26/40 点)、耳漏も軽減したため、耳処置のみで外来経過観察となった。

退院後、左顔面神経麻痺はさらに改善して柳原法でも 36/40 点となったが、術後 1 カ月より耳漏と肉芽形成が再増悪し、術後 2 カ月には耳後部より排膿が出現した。さらに術後 3 カ月より左側頭部の拍動性頭痛と開口障害が出現した。一方、顔面神経麻痺の増悪は認めなかった。術後の菌検査では緑膿菌のみが検出された。側頭骨 CT では、骨破壊病変は前方では外耳道骨部前壁から顎関節へ達し、内側では頭蓋底方向へ進展して頸動脈管と斜台左側で骨融解を認めた (図 1 B)。頭部 MRI では、前方は顎関節や外側翼突筋、内側は錐体尖、斜台左側、上咽頭にわたる広い範囲で造影効果を認め、SBO の合併が疑われた (図 1 C)。特に、斜台左側は造影 MRI で高信号、T1 強調画像では低信号となっており、炎症による脂肪髄の変性の所見を示していた (図 1 D)。ガリウムシンチグラフィを用いた炎症の評価でも、造影 MRI と一致する部位に強い集積を認めた (図 1 E)。骨シンチグラフィでも側頭骨から斜台を含む頭蓋底で集積を認め、SBO と診断した (図 1 F)。

再入院の上、起炎菌である緑膿菌が感受性を示すピペラシリン (PIPC) の静脈注射を 1 カ月継続したが、症状は改善しなかった。より正確な炎症範囲の評価のために行った FDG-PET/CT (2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/CT) では顎動脈領域の集積が最も強かったため (図 2 A)、強い炎症を認める部位での抗菌薬の局所濃度を高める目的で透視下に左浅側頭動脈から逆行性に左顎動脈内にカテーテルを挿入し、左顎動脈選択的抗菌薬動注を施行した。抗菌薬は検出された緑膿菌が感受性を示す PIPC とシプロフロキサシン (CPF) を用い、抗菌薬の投与量は透析患者用の奨励静脈注射投与量に従った。この際、時間依存性抗菌薬である PIPC は 20mg/ml に希釈して一日 2g を持続投与、濃度依存性抗菌薬である CPF は 2mg/ml に希釈して 200mg を 2 時間で一日 2 回投与とした。動注開始 1 週間で耳漏、外耳道肉芽、左側頭部痛はいずれも改善した。顎動脈選択的動注を 3 週間継続すると顎動脈支配領域である外耳道、中耳、乳突腔、顎関節周囲の FDG の集積は消失したが、上行咽頭動脈支配領域である斜台左側や顎動脈管周囲の集積はかえって増強していた (図 2 B)。そのため digital subtraction angiography (DSA) を用いて、上行咽頭動脈と顎動脈が描出される外顎動脈起始部にカテーテル先端を設置し、PIPC と CPF の動注を一カ月間行った。顎動脈選択的動注を合

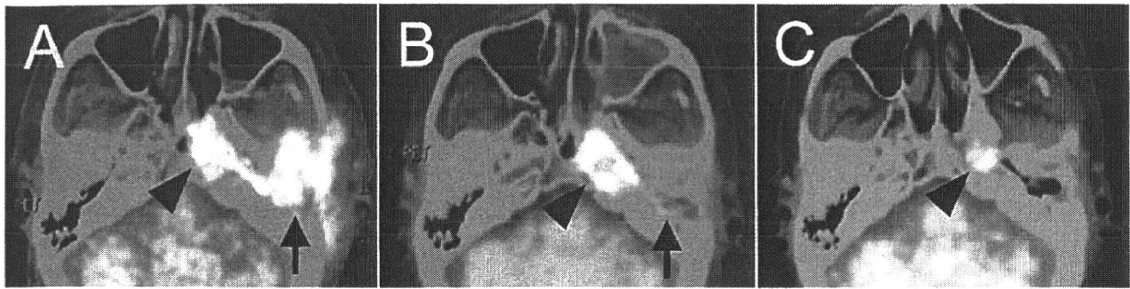


図2 FDG-PET/CTによる症例1の治療効果の評価

- A (動注開始前): 斜台左側・頸動脈管周囲 (矢頭), 側頭部 (矢印) に集積を認める.
 B (顎動脈選択的動注終了時): 斜台左側・頸動脈管周囲 (矢頭) の集積はやや増悪.
 それ以外の集積は消失 (矢印).
 C (治療開始より1年半): 斜台左側・頸動脈管周囲 (黒矢頭) の集積も改善.

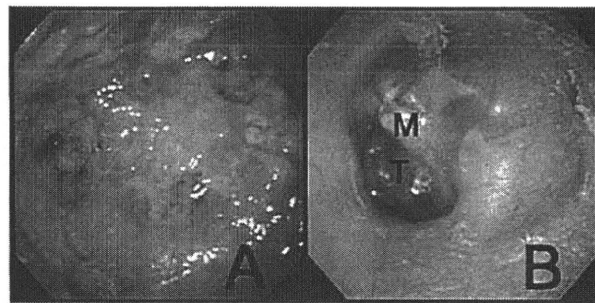


図3 症例2の鼓膜所見

- A: 動注前の左鼓膜所見. 肉芽形成が著明で鼓膜が観察できない.
 B: 当院退院時の鼓膜所見. 肉芽と耳漏は消失し, 鼓膜 (T), ツチ骨 (M) が観察できる.

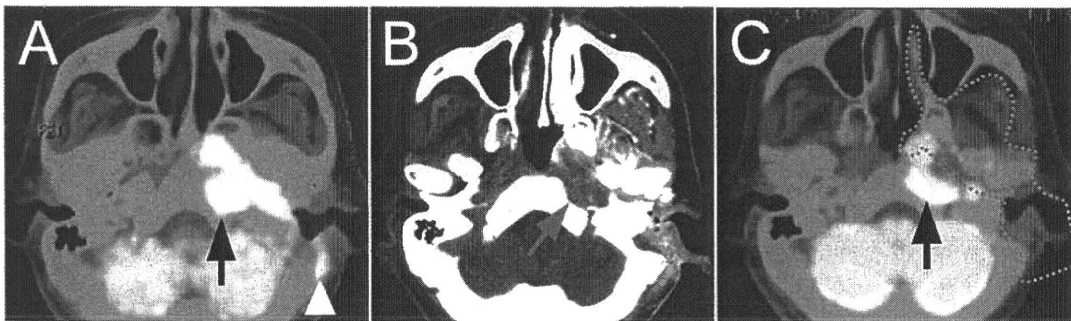


図4 症例2の治療効果判定

- A (動注前の FDG-PET/CT): 斜台・動脈管周囲 (黒矢印), 乳突腔 (白矢頭) に強い集積を認める.
 B: 動注カテーテルより造影剤を注入すると, 顎動脈領域は十分造影されるが, 上行咽頭動脈領域である斜台周囲の造影効果は弱い (赤矢印).
 C (動注後+静注終了時の FDG-PET/CT): 斜台左側にのみ集積が残存 (黒矢印). Aで造影効果を認めた部位 (青点線) の集積は消失.

めて計12週間の動注を行った後に動注カテーテルを抜去し、メロペネム (MEPM) の静注を3カ月間、外来でガレノキサシン (GRNX) 一日400mgの内服を17カ月間継続した。その結果、FDG-PET/CT、ガリウムシンチグラフィにおける集積は斜台左側にわずかに認める程度まで改善した (図2C)。現在、左聴力は改善していないが鼓膜所見は鼓室内の液貯留を認めるのみで、左顔面麻痺は柳原法で38/40点と改善している。

2. 症例2 73歳, 男性

主訴: 左耳痛, 左側頭部痛, 左耳漏, 左難聴

既往歴: 高血圧, 糖尿病 (インスリンを使用, HbA1c 6.5%), 糖尿病性網膜症

現病歴: 他院で緑膿菌による MEO の診断のもと、カルバペネム系抗菌薬の静注と血糖コントロールを一カ月間施行した。その後、鼓室と乳突腔内の炎症組織の外科的デブリードマン目的で左鼓室形成術・乳突削開術を施行されたものの、炎症のコントロールが不良で当科へ紹介となった。

初診時所見: 左膿性耳漏を認め、左外耳道内は炎症性肉芽が充満して鼓膜が観察できなかった (図3A)。耳漏の培養検査では緑膿菌と MRSA が検出された。聴力検査で平均聴力レベル 101.3dB (4分法) の左混合性難聴を示し、内耳炎の合併も疑われた。神経学的所見ではホルネル徴候 (左眼瞼下垂と左縮瞳)、左軟口蓋挙上不全、左声帯不全麻痺を認め、交感神経幹、第IX、X脳神経の炎症性麻痺と考えられた。顔面神経麻痺は認めなかった。

画像所見: 側頭骨 CT では中耳と骨削開後の乳突腔に軟部組織陰影が充満し、さらに左頸静脈孔周囲、左頸動脈管、斜台左側の骨破壊を認めた。造影 MRI, FDG-PET/CT, ガリウムシンチグラフィ、骨シンチグラフィによる評価では症例1と同様に、MEO の所見を示すとともに、SBO の合併を認めた (図4A)。

入院後経過: 入院中もインスリンを用いて空腹時血糖を 150mg/dl 以下にコントロールするとともに、耳漏から検出された緑膿菌と MRSA それぞれに感受性を示す PIPC と VCM の静注を開始した。静注2週間で、耳漏はやや軽減して緑膿菌のみ検出されるようになったが、炎症性肉芽、疼痛、神経麻痺は改善しなかった。前医での治療も含めて延べ3カ月間の抗菌薬静注と外科的デブリードマンでも炎症は増悪傾向で、かつ SBO の合併を認めたため抗菌薬動注を施行した。本症例では初めから左頸動脈領域と左上行咽頭動脈領域両方に動注を行う目的で、DSA で両動脈が描出される左外頸動脈起始部にカテーテル先端を留置した。さらに、本症例では動注カテーテルの灌流領域を確認するためカテーテルから造影

剤を注入し、造影効果を認める領域を CT を用いて評価した (図4B)。すると、頸動脈領域が強い造影効果を示したのに対し、上行咽頭動脈領域の造影効果は軽度であった。

本症例では血清クレアチニン値が 0.73mg/dl と腎機能は正常範囲であったため時間依存性抗菌薬である PIPC は 40mg/ml に希釈して一日 4g を持続投与、濃度依存性抗菌薬である CPFXX は 2mg/ml に希釈して 300mg を 2 時間で一日 2 回投与とした。動注開始から 1 週間で耳漏は消失、外耳道肉芽も縮小し、2 カ月間で耳内肉芽は消失、疼痛も軽度残存のみとなった。ガリウムシンチグラフィ、MRI, FDG-PET/CT による評価では、中耳腔、乳突腔の信号は消失したが、斜台左側と左動脈管周囲の信号は縮小するものの残存を認めた。

動注開始から 8 週間後にカテーテルが閉塞したため抜去し、MEPM 2g 分 4 と CPFXX 600mg 分 2 の静注を 2 カ月間継続したところ、耳内は完全に乾燥し (図3B)、側頭部痛もほぼ消失、ホルネル徴候、左軟口蓋挙上不全、左声帯不全麻痺も改善した。FDG-PET/CT, ガリウムシンチグラフィ、造影 MRI による画像評価でも斜台左側、左頸動脈管周囲の炎症は動注終了時点よりもさらに縮小しており (図4C)、レボフロキサシン (LVFX) 400mg 分 2 経口投与にて外来経過観察とした。現在 LVFX 内服を継続したまま退院後 1 年が経過しているが、聴力改善は認めないものの耳漏、耳痛の再発はなく、造影 MRI でも斜台付近の炎症の増悪は認めていない。

考 察

MEO では糖尿病と緑膿菌感染に伴う微小血管障害が、難治性感染の一因であるとされている¹²⁾¹³⁾。われわれは、この血流障害のために病変組織における抗菌薬濃度が十分上昇せず菌の最小発育阻止濃度 (MIC) に達しなかったことが原因で感染が重症化したと考え、抗菌薬長期静注が無効な MEO 症例に対し、抗菌薬の局所濃度を高める目的で抗菌薬動注を施行した。動注では、カテーテルの先端を挿入した動脈の支配領域で抗菌薬の血中濃度が静注よりも高くなるため、血流が障害されていても MIC に達する可能性が高いと考えた。抗菌薬の抗菌活性は時間依存性と濃度依存性に大別され、それぞれ MIC 以上の濃度を維持する時間 (T>MIC) と、最高血中濃度 (peak)/MIC または血中濃度曲線下面積 (AUC)/MIC で評価される。今回の症例のように病変部位の血流障害が疑われる条件下で、T>MIC と、peak/MIC または AUC/MIC のどちらが有利かを予測することは困難なため、時間依存性抗菌薬である PIPC を持続投与し、さらに濃度依存性抗菌薬である CPFXX を 2 時間と

いう短期間で投与することとした。

症例1ではまず顎動脈の選択的抗菌薬動注を行った結果、顎動脈領域の炎症は消失するものの、上行咽頭動脈領域の炎症はむしろ増悪した。顎動脈に投与された高濃度の PIPC と CPFY は体循環で静注と同等の血中濃度まで希釈された後に上行咽頭動脈に達することから、薬の血中濃度の差により治療効果が異なると考えられた。そのため、カテーテル先端を外頸動脈起始部に変更し、DSAで各分枝の描出を確認しながら顎動脈と上行咽頭動脈を含む外頸動脈全体に動注を行った。症例2では初めから外頸動脈起始部より抗菌薬動注を行った。しかし、いずれの症例でも顎動脈領域の炎症は速やかに消失したのに対し、上行咽頭動脈領域の炎症は改善するものの、その変化は緩やかであった。図4Bに示すように、外頸動脈起始部に先端を留置したカテーテルから造影剤を注入すると顎動脈領域に比べて上行咽頭動脈領域の造影効果が明らかに不良であることから、上行咽頭動脈領域の灌流障害のために $T > MIC$, $peak/MIC$, AUC/MIC が十分上昇せず、治療効果が低下したと考えられた。上行咽頭動脈は他の外頸動脈分枝に比べて細くて長い動脈硬化の影響で末端での血流不全が起りやすい可能性があり、これが上行咽頭動脈領域の灌流が不十分な原因の一つと考えられる。理論上は、上行咽頭動脈の選択的動注によりこれらの問題を解決できるが、上行咽頭動脈は内径が細くカテーテルを直接挿入すると血流障害によって第IX、X脳神経麻痺が出現する可能性があるため、外頸動脈起始部からの動注が最も適切であったと考える。

本稿で示した抗菌薬静注に抵抗するMEOの2症例では抗菌薬動注が良好な治療効果を示したが、難治性のMEOに対して抗菌薬動注が標準的な治療になり得るか否かは、さらに症例を重ね詳細に検討する必要がある。そのため、今後、抗菌薬動注の適応とその開始時期の決定は臨床的に重要な問題となる。文献的には、予後が良好であったMEO症例の多くは最低4週間、平均9週間の抗菌薬静注で症状が消失しているため^{9,10)}、2カ月以上抗菌薬静注を継続しても臨床症状および画像所見が改善しない場合、抗菌薬動注が治療の選択肢になり得ると考えられる。また、頭蓋底にまで炎症が波及し、髄膜炎や多発脳神経麻痺、静脈洞血栓症などの致死合併症を認める場合は、抗菌薬動注によって予後を改善できる可能性があり、これも動注を考慮する根拠の一つになり得る。さらにわれわれの結果では上行咽頭動脈領域の炎症が難治性であったことから、顎動脈管や斜台の炎症が重症化する前に動注を開始することで炎症の残存を回避できる可能性があり、これらの点を踏まえて抗菌薬動注の

開始時期を注意深く決定する必要がある。

2症例とも、動注前は抗菌薬を経静脈的に投与しても症状は増悪したが、動注後に残存した炎症に関しては、抗菌薬の静注または内服でも有効であった。MEOの背景として、炎症に伴う血流障害により抗菌薬の組織移行が阻害され、さらに炎症が増悪して血流障害が助長されるという悪循環が考えられる。動注療法は抗菌薬の局所濃度を高めることでこの悪循環を断ち切り、その後の抗菌薬静注・内服を有効にしたと推測される。動脈内のカテーテル留置には血栓形成やカテーテル感染のリスクがあるため、動注の期間は必要最小限にとどめることが望ましい。そのため、抗菌薬静注・内服が有効となるまで炎症が十分軽減した時点で動注を終了することが理想的であるが、現時点ではこのタイミングを判断する明確な基準はなく、今後の検討が必要である。

MEOに対する外科的デブリードマンは、手術侵襲で起炎菌をより深層まで播種して病巣をかえって拡大する可能性も指摘されており、その有効性には賛否両論がある¹⁰⁾。実際、本稿で示した2症例でも、外科的デブリードマン後に一時的に耳漏、耳痛が改善したものの、その後炎症の範囲が術前よりも拡大し、術後1~3カ月でSBOに発展していることから、その効果には疑問が残る。しかし、中耳腔や乳突腔から病理診断用の標本を採取できるという点で外科的手術は非常に有用である。MEOの鑑別診断として、感染を伴う悪性腫瘍、中耳結核、ウェゲナー肉芽腫症等が挙げられるが、抗菌薬静注に抵抗するMEOの場合は臨床経過と画像診断のみで確定診断に至ることは困難である。そのため、特に抗菌薬動注を開始する際は、外科的手技で採取した標本を病理学的に評価することにより、治療法が全く異なる他の疾患を除外する必要がある。

一般的に、MEOの治療効果判定にはガリウムシンチグラフィが用いられるが、解像度が低く、定量的検査ではないという欠点がある¹¹⁾。特に、今回の症例のように治療効果が部分的な場合は、残存する炎症の解剖学的な位置や、炎症の強さをガリウムシンチグラフィで正確に評価することは難しい。一方、FDG-PET/CTは空間分解能に優れ、SUV(standardized uptake value)を用いた半定量的評価も可能であるため、これらの問題を解決することができる¹²⁾。ただし、FDG-PET/CTには、1) 今回の症例のような場合、保険適応外になること、2) 正常の脳組織にも高度に集積してしまうため頭蓋内病変を評価できないこと、3) コントロール不良な糖尿病患者では診断の感度が低下したり、SUVを用いた半定量的評価が困難になることといった問題点がある。しかしながら、今回報告した症例においては糖尿病

が存在するにもかかわらず、FDG-PET/CTにより炎症が残存する領域を正確に評価でき、動注カテーテルの位置を変更するにあたって有用な情報が得られた。したがって、各症例について十分な検討を行った上で、条件が許せば、MEOの診断と治療効果判定にFDG-PET/CTを積極的に利用していくべきであると考えた。

まとめ

SBOを合併したMEOの2症例に対して、患側の外頸動脈領域に抗菌薬の動注を施行し、炎症を制御することができた。本症例のように抗菌薬の長期間静注でも増悪の一途をたどるMEOにおいては抗菌薬動注が有効な治療法と考えられる。

参考文献

- 1) Chandler JR, Grobman L, Quencer R, et al: Osteomyelitis of the base of the skull. *Laryngoscope* 1986; 96: 245-251.
- 2) Hirsch BE: Otogenic skull base osteomyelitis. *Neurology*, 2nd edition. Jackler RK, Brackmann DE (eds). Mosby, Philadelphia; 2005: pp 1096-1106.
- 3) Shupak A, Greenberg E, Hardoff R, et al: Hyperbaric oxygenation for necrotizing (malignant) otitis externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1470-1474.
- 4) 篠原尚吾, 山本悦生, 村井紀彦, 他: 非典型的頭蓋底骨髄炎の2例. *耳鼻咽喉科臨床* 1998; 91: 483-489.
- 5) Levenson MJ, Parisier SC, Dolisky J, et al: Ciprofloxacin: Drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO). *Laryngoscope* 1991; 101: 821-824.
- 6) Franco-Vidal V, Blanchet H, Bebear C, et al: Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. *Otol Neurotol* 2007; 28: 771-773.
- 7) Joshua BZ, Sulkes J, Raveh E, et al: Predicting outcome of malignant external otitis. *Otol Neurotol* 2008; 29: 339-343.
- 8) Levy R, Shpitzer T, Shvero J, et al: Oral ofloxacin as treatment of malignant external otitis. *Laryngoscope* 1990; 100: 548-551.
- 9) Beneche LE: Management of osteomyelitis of the skull base. *Laryngoscope* 1989; 99: 1220-1223.
- 10) Amorosa LGC, Modugno GC, Pirodda A: Malignant external otitis: review and personal experience. *Acta Otolaryngol Supple* 1996; 521: 3-16.
- 11) Mendelson DS, Som PM, Mendelson MH, et al: Malignant external otitis: the role of computed tomography and radionuclides in evaluation. *Radiology* 1983; 149: 745-749.
- 12) Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al: FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics* 2005; 25: 1357-1368.

(2010年2月1日受稿 2010年6月25日受理)

別刷請求先 〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町4-6
神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科
山崎博司

Two Cases of Intractable Malignant External Otitis with Skull Base Osteomyelitis Alleviated by Intraarterial Antibiotic Administration

Hiroshi Yamazaki, M.D.*, Yasushi Naito, M.D.*, Shogo Shinohara, M.D.***
Keizo Fujiwara, M.D.*, Masahiro Kikuchi, M.D.***, Yosuke Tona, M.D.*
Yuji Kanazawa, M.D.* and Risa Kurihara, M.D.*

*Department of Otolaryngology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe

**Department of Head and Neck Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe

Malignant external otitis (MEO) is a devastating external auditory canal infection usually occurring in the elderly with diabetes. MEO often progresses to potentially lethal skull base osteomyelitis (SBO) complications such as meningitis or multiple cranial nerve palsies. Poor vascularity in affected tissue due to diabetic microangiopathy and Pseudomonas infection is thought responsible for refractory infection. We conducted intraarterial antibiotic infusion (IA) in the external carotid artery of two subjects with intractable MEO deteriorating after long-term intravenous antibiotic administration with surgical debridement. IA raised the antibiotic concentration in infectious tissue. Clinical MEO manifestation was relieved just after starting IA, and IA therapy was followed by additional long-term intravenous and oral antibiotic administration, dramatically improving MEO while leaving only minimal infection at the skull base. These results demonstrate IA effectiveness in treating refractory MEO.

Keywords: malignant external otitis (MEO), skull base osteomyelitis (SBO), intraarterial antibiotic infusion
2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)

■教育講演 1

人工内耳と高次脳機能*

内藤 泰**

Cochlear Implantation and Higher Brain Function*

Yasushi NAITO**

人工内耳は高度難聴者に聴覚をもたらす画期的医療であり、臨床応用されている人工臓器の中で最も成功したものの一つである。人工内耳によって内耳から入力された聴覚信号は高次脳機能の可塑的再編成を引き起こすが、同時に高次脳機能の状態が人工内耳の効果を左右する。特に先天性の高度難聴小児においては、脳内で生じる聴覚と視覚の拮抗など、難聴とその治療によってもたらされる高次脳機能の変化を知ることが、その後のコミュニケーションモードや教育方法の選択に極めて重要である。

Key Words: 言語, 一次聴覚野, 聴覚連合野, 可塑性, 発達

language, primary auditory area, auditory association area, plasticity, development

1. はじめに

難聴は、外耳道、鼓膜から耳小骨連鎖に至る伝音機構に障害がある伝音難聴と、内耳以降の障害による感音難聴に大別される。このうち感音難聴では、音振動の神経活動への変換過程、あるいは音信号が情報処理されながら聴覚路を上行する過程が傷害されることで聴皮質に入力される音信号の質が低下するので、入力音圧を大きくしても必ずしも音の認知向上につながらない。さらに難聴が高度になると書字や手話などの聴覚以外の情報に依存せざるを得なくなるが、例えば先天性の高度難聴で学童期まで音声言語を聴取できなければ、聴皮質は視覚情報処理を行う方向に機能分化し、固定してしまう。人工内耳は電極を蝸牛内に挿入して

一次聴神経を直接電気刺激することで高度難聴を克服するものであるが、その適応や予後を考える際には、人工内耳でコードされた特殊な音信号の皮質処理や、他の感覚情報処理との競合など、聴覚や言語に関連した高次の脳機能についての理解が重要である。

高次脳機能とは、さまざまな感覚入力や記憶に基づいて適切な行動を計画し、実行する脳の働きをさす。具体的には、知覚・注意・学習・記憶・概念形成・推論・判断・言語活動などが含まれ、主に大脳の連合野とそのネットワークがこれを司っている。一方、大脳基底核、間脳、脳幹、小脳、などの領域で行われる感覚知覚や運動の制御などは高次脳機能の下位の脳機能と位置づけられる。人工内耳が関係する高次脳機能としては、言語、知覚認知、さらに記憶や注意も含まれる。人工内耳を使用する患者は聴覚のみに障害を有している高次脳機能は正常であることがほとんどなので、高度難聴そのもの、あるいは人工内耳を介する音の入力信号を中枢が処理しなければならないという状況が二次的に高次脳機能の営みに影響を及ぼすことになる。しかし稀に、高度難聴に加えてさらに高次脳機能障害がある場合もあり、このような例では末梢からの音信

* 本稿は第36回日本コミュニケーション障害学会学術講演会(2010年5月29日、姫路)における教育講演1の要旨である。2010年7月31日受理。

** 神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科(〒650-0046 神戸市中央区港島中町4-6), Department of Otolaryngology, Kobe City Medical Center General Hospital (4-6, Minatojima-Nakamachi, Chuo, Kobe, 650-0046, Japan)

号認知が困難になり、人工内耳の適応として大きな問題が生じる。本稿では、難聴者や人工内耳使用者の聴覚や言語の中核処理について高次脳機能という観点から自験例も取り上げて論じる。

2. 脳機能評価方法の発展

ある精神活動が、脳内のどのような単独、あるいは複数の部位の連携によって成り立っているかを知るには、その基盤となる神経活動の発生部位を正確に観察することが必要である。19世紀までは脳損傷や脳疾患と、その欠落症状の対応から大脳局所の機能が推測されてきたが、20世紀前半に脳波検査が可能になり、さらに1970年代の終わりころからポジトロン断層法 (positron emission tomography: PET) が脳機能検査に実用化されるに至った。少し遅れて1980年代初頭から磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) の実用化がはじまったが、1990年にOgawaらが脳賦活前後のMRI信号強度変化をBOLD (blood oxygenation level dependent) contrastとして明らかにし、MRIを脳機能検査に用いる機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) がスタートした。一方、超伝導の応用により極めて微弱な磁界反応を計測する脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) は、1980年代に研究が進み、1990年代から実用化されている。MEGは脳波と異なり頭部組織の電気抵抗の影響を受けないので神経活動の生起部位を空間的に正確に同定し、MRI脳画像などにマップできるという大きな利点がある。なお、それぞれの機器の原理や聴覚検査への応用については既にいくつかの機会にまとめているので、そちらを参照していただきたい (内藤, 2006; 内藤, 2008b)。

3. 難聴と言語発達遅滞の脳機能

脳磁図で計測される聴性誘発脳磁界反応 (auditory evoked field: AEF) において最も明らかな反応は長潜時応答のうち、音入力から約100ms後に側頭部で観察されるN100mであり、聴覚に関する多くの研究で用いられている。N100mの等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) は、脳磁図によって計測される磁界反応の起源となる電流の位置と方向を表すベクトルで、上側頭回の一次聴覚野近傍に局在し、刺激耳と反対側の大脳半球の反応が大きく、潜時が短い。しかし、片耳が突発性難聴のような後天的疾患で高度難聴になるとこのようなN100mの同側、対

側差がなくなるので (Fujiki, Naito, Nagamine, et al., 1998)、この内耳から聴皮質への投射の対側優位性は解剖学的に固定的なものでなく、機能的で再編成可能なものであると考えられる。

N100mのモーメントは、純音を提示した場合、60dBHL程度の音圧までは増大するが、それより大きい音に対してはわずかな増大しかみられない (Lutkenhoner and Klein, 2007)。一方、内耳性の難聴患者では当然ながら聴覚閾値が上昇し、小さな音が聞こえなくなるが、閾値上で入力音圧が増大すると、自覚的な音の大きさ (ラウドネス) の増加は聴覚正常者より大きくなり、これをリクルートメント現象とよぶ。リクルートメント現象は内耳性難聴者で音がうるさく、不快に聴こえる聴覚過敏の原因の一つとなっている。リクルートメント現象陽性の内耳性難聴者でN100mを計測すると、入力音圧の上昇にともなってECDのモーメントが増大するが、その増大の程度は正常人に比して有意に大きいことが見いだされている (Morita, Naito, Nagamine, et al., 2003)。また、この過大な変化は、リクルートメント現象のある突発性難聴患者でも確認され、さらにその難聴の治癒、リクルートメント現象の消失とともに正常平均程度まで減少した (Morita, Hiraumi, Fujiki, et al., 2007) 4)。fMRIでも同様に、感音難聴患者において自覚閾値上での音圧上昇に伴う賦活レベルの上昇が聴覚正常者より急激で、音圧レベルの上昇より自覚的ラウドネスの増大によくフィットすることが報告されている (Langers, Dijk, Schoenmaker, et al., 2007)。このように、難聴があるにもかかわらず聴皮質の反応性が亢進する現象は、聴覚心理学的なリクルートメント現象と類似しており、両者の神経機構の関連が示唆される (内藤, 2008a, b)。

音の音色、すなわち波形も聴皮質の活動を大きく左右する。白色雑音、「あ」という語音の基本周波数である170Hzの純音、「あ」の基本周波数とフォルマントの合成複合音、そして「あ」という語音とを同じ音圧と持続時間で聞いた場合のAEFを観察すると、両側の聴覚野における雑音への反応は他の純音や複合音、語音に対する反応より有意に小さく、その差は右耳刺激時の左半球で有意であった (Naito, 2004)。雑音に比して言語音への反応が強く、しかも左半球で優位に処理されることは、従来から報告されている言語の左半球優位性の概念に合致する。一方、内耳障害で「ことばが割れてきこえる」あるいは「歪んでうるさくきこえる」という症状を訴える患者の聴性誘発脳磁

図では、左半球で語音と雑音の差が正常人よりも少なくなっていることが観察され (Naito, 2004), 内耳障害では聴覚路のどこかの段階で雑音への抑制が低下している可能性が考えられる。

聴覚が正常であるにもかかわらず言語発達に遅滞を生じる例は日常臨床で頻繁に遭遇するが、小児に母親のことを聞かせた場合の脳賦活状況を fMRI で計測した研究では、正常児では左側頭葉の賦活が優位であったのに対して、言語発達小児では全体に言語刺激による脳賦活が低く、しかも右半球優位であったとの報告がみられる (Bernal and Altman, 2003)。これは言語発達遅滞を脳機能の観点から客観的手法で評価するとともに、言語発達期においても左半球が重要であることを示す重要な知見である。また、後天的に痙攣と失語をきたす Landau-Kleffner 症候群例の MEG 検査では、患者 19 人中 13 人で異常スパイク発生位置がシルビウス裂周辺に特定されている (Sobel, Aung, Otsubo, et al., 2000)。これも、シルビウス裂を取り巻く言語領野の病変と言語機能障害との関連を示す知見である。さらに自閉症小児において言語類似音を聴取させたときの脳賦活状態を非自閉発達障害児を対照として比較した報告 (Boddaert, Chabane, Belin, et al., 2004) でも、やはり自閉症小児で左半球のシルビウス裂周囲に有意に賦活の低い領域があり、言語という高次脳機能の障害が脳内で生じる機序の一例が機能画像として明瞭に示されている。

4. 中途失聴成人の言語音認知

言語習得後失聴者の皮質活動をポジトロン断層法で観察すると、言語が人工内耳のように特殊な方法で符号化された場合でも聴皮質が強く賦活されることが見いだされる (Naito, Okazawa, Honjo, 1995)。

しかし、人工内耳装用者と聴力正常者の言語聴取時の脳活動は必ずしも同一ではない。言語習得後失聴者の脳賦活画像から正常人のものを差し引いてみると、人工内耳装用者では両側の上および中側頭回、ブローカ野 (左半球)、右半球のブローカ野相当部分、補足運動野、前帯状回において語音認知の際の賦活が有意に高いことがわかる (Naito, Tateya, Fujiki, 2000a)。これは人工内耳で符号化された、通常より情報量が少なくかつ歪みのある信号をもとに語音認知を行うためには、側頭葉の聴覚連合野で、より多くの情報処理が行われると同時に、通常の語音認知ではあまり用いない前頭葉の主として言語の表出に関与する言語領域も活用していると解釈できる。特に、聴覚連合野と前頭

葉のブローカ野、ブローカ野と補足運動野の間には解剖学的に線維連絡があり、これらの領域が協同して、入力されたあいまいな言語信号をいったん保持し、多くの候補の中から前後関係や文脈に照合して最も適切な認知にいたる言語性のワーキングメモリを形成しているのではないかと推察している。

5. 先天性高度難聴小児の脳機能検査

先天性あるいは乳児期で言語を習得する前に聴力を失った小児が成長してから人工内耳手術を受けてこれを使い始めても基本的に音声言語を母語とするようにはならず、手話や読話など視覚的な言語を主に用いるようになる。PET を用いて、言語習得前失聴者が人工内耳を介して日常会話の言語音を聞いているときの脳血流を計測すると、聴覚連合野の活動が極めて乏しいことが観察される (Naito, Hirano, Honjo, et al., 1997)。例えば 8 歳で手術を行った言語習得前失聴小児例では、術後 7 年の時点でも側頭葉の語音による賦活は極めて低かった。この小児は人工内耳からの音入力に頼らず読話を多用していたが、PET 検査で話者の顔をビデオで呈示すると側頭葉の著明な賦活が観察された。すなわち、この小児では、正常聴力者では聴覚情報処理を行う上側頭回が視覚言語処理を行う方向に発達したと考えられる (Naito, Hirano, Fujiki, 2000)。一方、特定の課題を負荷しない安静時の脳の糖代謝を FDG (fluoro-deoxyglucose) -PET を用いて先天性高度難聴児で観察した報告 (Lee, Lee, Oh, et al., 2001) をみると、低年齢小児では側頭葉の広い範囲で通常より有意に代謝の低い領域が観察されたが、年齢が高くなるにつれて低代謝領域が小さくなり、20 歳前後ではほとんどなくなり、しかも、この低代謝領域が広いほど人工内耳の効果が高い。これらの対象は音を聴取していない訳であるから、言語習得前失聴小児の側頭連合野の糖代謝すなわち脳活動が低い状態から次第に高くなるということは、年齢とともに側頭連合野が聴覚情報処理以外の何らかの機能をもつに至ったことを推測させる。

6. 高度難聴小児における視覚と聴覚の拮抗

先天性高度難聴小児が聴覚活用できないまま成長した場合に、側頭葉の聴覚連合野が聴覚に代わって受けもつ機能としては第一に視覚が念頭に浮かぶ。高度難聴小児の言語習得方法については、音声言語を使わずに手話を母語とする方針から、聴覚と音声のみを用いる方法まで幅広い選択肢があり、難聴児とその家族は

往々にしてどの方向がその児に適するのかが判断に窮する。そこで我々は、高度難聴小児において FDG-PET で視覚的言語刺激を課した際の脳代謝を分析することで言語発達期における聴覚と視覚の相互関係について検討した。視覚言語刺激（話をしている人の顔のビデオ画像を無音にしたもの）の結果、難聴小児群で右中心前回（BA4）、右中心後回（BA3/1/2）、左上および下頭頂小葉（BA7, 40）、左右の上側頭回（BA22, 42；聴覚連合野）、右中側頭回（BA21；聴覚連合野）において、健聴成人より高い賦活が認められ、視覚情報処理の背側経路（上、下頭頂小葉）に加えて聴覚連合野である上および中側頭回が賦活されることが判明した（Fujiwara, Naito, Senda, et al., 2008）。これは、聴覚障害によって側頭連合野が聴覚野から視覚野に変化する、感覚の種類を越えた可塑性（cross-modal plasticity）を直接的に明らかにした重要な知見である。

高度難聴小児では上記のような代謝亢進だけでなく、海馬傍回で健聴成人に比して有意に代謝が低下していることが観察された。側頭葉内側領域の海馬、海馬傍回は記憶、学習、言語の意味処理などに重要な役割を果たしており、サルでは海馬傍回と聴覚連合野の間に直接の線維連絡も確認されている。高度難聴児においてこの領域の活動が低いことは、難聴が記憶、学習、言語の意味処理等に何らかの障害となっていることを示唆する。

読話の視覚刺激効果を個々の難聴小児で分析すると、聴覚活用の程度が相対的に低い例では、いわゆる聴覚連合野に相当する上および中側頭回の読話による有意の賦活がみられる。聴覚活用の程度が進んだ例では、そうでない例に比して代謝の亢進部分が減少して左半球優位となり、聴覚連合野の賦活がなくなる。高度難聴があっても十分な聴覚活用ができる例では、健聴成人との間に読話による脳賦活で有意の差がなくなる。これらの結果により、FDG-PET を用いることで、難聴小児の言語ネットワークにおける視覚と聴覚の相互関係を画像として観察、評価することができ、彼らの治療や教育の方向性を考える新たな資料が得られるものと期待される（Fujiwara et al., 2008）。

7. 高次脳機能障害例の人工内耳

人工内耳は本来、末梢性の高度難聴に用いるのが順当である。純粋な中枢性難聴は、内耳が正常で聴覚中枢に障害がある状態であり、たとえ入力音が内耳の代わりに人工内耳でコードされても中枢の機能障害が改善されるわけではなく、当然ながら音認知は改善しな

いであろう。しかし、末梢性の高度難聴に高次脳機能障害が合併して音の認知が低下している場合、その聴覚障害に占める末梢性の要因が相対的に大きければ、人工内耳によって末梢からの聴覚信号入力を再獲得することで音認知の改善が期待できる。したがって、このような状態では事前に末梢の聴覚障害の程度と、中枢の高次脳機能障害の状況をできるだけ正確に評価しておくことが重要と考えられる。以下、我々が経験した事例を呈示して高次脳機能障害を伴う高度難聴の治療に人工内耳がどのように寄与できるかを考える。

【事例 1】

39 歳、男性。交通事故で頭部を打撲し、頭蓋骨骨折、くも膜下出血で頭蓋内血腫除去術を受けた。その後、意識が回復し、音が聞こえないことが判明した。側頭骨 CT で、左側の側頭骨骨折があり、脳の MRI では右側側頭葉の広範な浮腫と大脳基底核の出血像が見られた。純音聴力検査：両側とも 110dB スケールアウト、ABR：両側 105dB NHL で無反応。以上から、両側末梢性の聾に加えて右側頭葉と基底核の損傷による聴覚と言語の中枢性障害はあるが、その程度は高度ではないため、末梢からの聴覚信号入力が再獲得されれば一定の音の認知が可能と予測し、右人工内耳埋め込み術を行った。その結果、人工内耳の装用閾値は 30 から 45dB で、環境音の認知が向上し日常生活上の効果は得られたが、語音弁別成績は相対的に不良で、術後 5 年の時点で聴覚のみで語音弁別能は 30%（67 S 語表）に留まっている。患者本人の感想は「人工内耳でいろいろな音はわかるようになったが、ことばはあまりわからない」というものであるが、人工内耳は環境音の聴取を通じて日常生活に一定の貢献をしていると評価できるであろう。

【事例 2】

現在 4 歳 7 カ月の男児。術前より他院で自閉症と診断され、療育を受けていた。両親が「子どもに環境音だけでも聞かせたい」と人工内耳埋め込み術を強く希望したため、人工内耳の効果と限界を十分に話し合った上で、3 歳 2 カ月時に右側に埋め込み術を行った。術後は、装用 1 カ月で補聴器装用下ではみられなかった楽器音の気付きが始まり、2～3 カ月でリング 6 音の検知が可能となった。6～7 カ月頃より、静寂下での呼名反応が確実になり、母親に「こら！」と言われて動きを止めるなどの反応がみられるようになった。現在の人工内耳装用閾値は、30～45dB である。聴性行動反応の質問紙である IT-MAIS の得点は、術前の 0/40 点から 18/40 点（術後 14 カ月）に改善した。新

版K式発達検査は、術前(3y1m)のDQは、姿勢・運動(52)、認知・適応(61)、言語・社会(33)、全領域(55)であった。術後14カ月(4y5m)のDQは、姿勢・運動(53)、認知・適応(58)、言語・社会(25)、全領域(47)であった。このようにK式上では言語・社会面の改善を認めなかったが、日常生活では、術後、動作模倣の数が増え、自発的な手話表出が数語みられるようになった。

我々が経験した広汎性発達障害を合併する小児人工内耳例4例は広汎性発達障害の程度はさまざまであったが、全例で一定の人工内耳装用効果を認めた。ただし、聴能面は発達速度に差はあるものの全例で改善したのに対し、言語面は、術前より言語力のあった事例3、4のみで良好な発達が認められた。この結果は、人工内耳埋め込み術後の言語発達が広汎性発達障害の高次脳機能障害の程度に左右されることを示唆する。

広汎性発達障害を有する人工内耳適応小児では、術前に広汎性発達障害の診断と説明を受けたほうが、術後に診断されたケースに比べて、人工内耳に対する目標が設定しやすく過度な期待に繋がらないため術後の満足も大きいとされる(Donaldson, Heavner, Zwolan, et al., 2004)。我々も、患児家族にあらかじめ広汎性発達障害と人工内耳に関する情報を可能な限り提供し、各事例に合った人工内耳装用の目標について十分に時間をかけて話し合っており、すべての家族で人工内耳に対する高い満足度が得られた。適切な目標を設定して十分な説明を行えば、広汎性発達障害をもつ高度難聴児も人工内耳埋め込み術の適応となり得ると考える(真鍋, 東田, 内藤, ほか, 2008)。

8. まとめ

人工内耳は高度難聴者に聴覚をもたらす画期的医療であり、臨床応用されている人工臓器の中で最も成功したものの一つである。人工内耳によって内耳から入力された聴覚信号は聴覚や言語に関連する高次脳機能の可塑的再編成を引き起こすが、同時に高次脳機能の状態が人工内耳の効果を左右する。特に先天性の高度難聴小児においては、脳内で生じる聴覚と視覚の拮抗など、難聴とその治療によってもたらされる高次脳機能の変化を知ることが、その後のコミュニケーションモードや教育方法の適切な選択に極めて重要である。

文 献

Bernal, B. and Altman, N.R. (2003). Speech delay in children: a functional MR imaging study.

Radiology. 229, 651-658.

Boddaert, N., Chabane, N., Belin, P., et al. (2004). Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *American Journal of Psychiatry*. 161, 2117-2120.

Donaldson, A.I., Heavner, K.S., Zwolan, T.A. (2004). Measuring progress in children with autism spectrum disorder who have cochlear implant. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 130, 66-671.

Fujiki, N., Naito, Y., Nagamine, T., et al. (1998). Influence of unilateral deafness on auditory evoked magnetic field. *Neuroreport*. 9, 3129-3133.

Fujiwara, K., Naito, Y., Senda, M., et al. (2008). Brain metabolism of children with profound deafness: a visual language activation study by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Otolaryngologica*. 128, 393-397.

Langers, D.R.M., Dijk, P., Schoenmaker, E.S., et al. (2007). fMRI activation in relation to sound intensity and loudness. *Neuroimage*. 35, 709-718.

Lee, D.S., Lee, J.S., Oh, S.H., et al. (2001). Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature*. 409, 149-150.

Lutkenhoner, B. and Klein, J.S. (2007). Auditory evoked field at threshold. *Hearing Research*. 228, 188-200.

真鍋朋子, 東田海, 内藤泰, ほか. (2008). 広汎性発達障害児の人工内耳. *Audiology Japan*. 51, 527-528.

Morita, T., Naito, Y., Nagamine, T., et al. (2003). Enhanced activation of the auditory cortex in patients with inner-ear hearing impairment: An MEG study. *Clinical Neurophysiology*. 114, 851-859.

Morita, T., Hiraumi, H., Fujiki, N., et al. (2007). A recovery from enhancement of activation in auditory cortex of patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Neuroscience Research*. 58, 6-11.

Naito, Y., Okazawa, H., Honjo, I., (1995). Cortical activation with sound stimulation in cochlear implant users demonstrated by Positron

- Emission Tomography. *Brain Research Cognitive Brain Research*. 2, 207-214.
- Naito, Y., Hirano, S., Honjo, I., et al. (1997). Sound-induced activation of auditory cortices in cochlear implant users with post- and prelingual deafness demonstrated by Positron Emission Tomography. *Acta Otolaryngologica*. 117, 490-496.
- Naito, Y., Tateya, I., Fujiki, N., (2000a). Increased cortical activation during hearing of speech in cochlear implant users. *Hearing Research*. 143, 139-146.
- Naito, Y., Hirano, S., Fujiki, N., et al. (2000b). Development and plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: a follow-up study by PET. *Advances in Otorhinolaryngology*. 57, 55-59.
- Naito, Y. (2004). "Sound-induced activation of auditory cortices in patients with inner-ear hearing loss". *Frontiers in Human Brain Topography*. Nakagawa, M., Hirata, K., Koga, Y., Nagata, K. (eds.) Amsterdam, Elsevier, p.74-78.
- 内藤泰. (2006). 耳鼻咽喉科診断における脳機能画像の応用. 日本耳鼻咽喉科学会報. 109, 75-83.
- 内藤泰. (2008a). PET や fMRI, MEG で聴覚評価が可能か?. *JOHNS*. 24, 801-806.
- 内藤泰. (2008b). 難聴者の脳機能. *神経内科*. 68, 456-462.
- Sobel, D.F., Aung, M., Otsubo, H., et al. (2000). Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia. *American Journal of Neuroradiology*. 21, 301-307.

〈ABSTRACT〉

Cochlear Implantation and Higher Brain Function

Yasushi NAITO

Department of Otolaryngology, Kobe City Medical Center General Hospital
(4-6, Minatojima-Nakamachi, Chuo, Kobe, 650-0046, Japan)

Cochlear implantation (CI), which provides profoundly deaf subjects with sensation of sounds, is an epoch-making medical treatment and is one of the most successful artificial organs that have been developed so far. Sound signals coded and input by CI into the inner ear bring about reorganization of higher order brain function related to hearing and language, and, at the same time, the status of higher brain function influences the efficacy of CI. Especially in children deafened prior to language acquisition, knowledge on the reorganization of higher brain function, e.g. reciprocal inhibitory interaction between audition and vision caused by deafness and its treatment, is vitally important for the appropriate selection of the patient's communication mode and method of education following CI.

