

別添1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=厚生科学特別研究事業（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）

研究課題名=無侵襲脳局所酸素モニタによる聴覚障害の機能診断と治療への応用に関する研究（総括研究報告書）

国庫補助金精算所要額（円）=23,750,000

研究期間（年度、西暦）=1998-1999

研究年度（西暦）=1999

主任研究者名=森 浩一（国立身体障害者リハビリテーションセンター 研究所）

研究目的=聴覚・言語障害は、障害の部位や程度が患者によって多様であり、このことが治療やリハビリテーションを困難にする原因の一つとなっている。特に中枢性の原因が関与する聴覚障害に関しては、従来のMRIによる解剖的検査やSPECTの安静時脳血流測定では脳の機能から見た診断は十分ではなく、診断しえたとしても、機能測定ではないことと、小児に反復実施が困難であることにより、日常臨床の場で経過の観察やリハビリテーションに活用することは困難である。したがって、脳機能の局在診断の研究がリハビリテーション等の治療に益するところは大である。本研究は、近赤外分光法（以下、NIRS法）による無侵襲脳局所酸素モニタを聴覚障害の機能的診断および治療に活用しようとするものである。種々の音や音声・言語に対する反応を直接脳から記録することで、行動や表出が未発達ないし障害されている患者の場合にも聴覚障害の機能的診断を可能にし、かつ繰り返し実施することを可能とすることを最終目的とする。

NIRS法の有効性の確認および比較研究として、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）と脳磁図（MEG）による記録も実施した。ただし、これらの方法は小児や障害者に対しては適応が容易ではないため、主に健常成人ないし小学校高学年以上の健常小児を被検者とし、各種の音ないし言語音に対する記録を行った。

研究方法=本年度のNIRSの測定には、左右各12ヶ所で記録のできるETG-100（日立メディコ）を主に使用した。成人では9個のプローブを3×3の格子状に取り付け、乳児ではこの方式では上下に大きすぎるため、もう一つの標準の構成である4×4を上下に分割して2×4にし、これを左右に配した。光プローブの装着位置は、耳介上方なるべく低い位置とし、課題により前後に調節した。

音刺激はパソコンから再生し、挿耳型イヤホン（EAR-TONE 3A）で被検者に聞かせた。小児でイヤホンの装着が無理な場合は、パワード・スピーカ（Media200, JBL）で再生した。

閾値反応をみる検査では、1/3オクターブの帯域雑音（中心周波数を500 Hz, 1 kHz, 4 kHz）を使用した。持続時間は20秒で、20秒の無音区間と交互に提示した。対照として、1 kHz正弦波音も使用した。別の対照として、印刷物を読んで音を無視する課題も実施した。

言語反応を見る検査では、昨年度に脳磁図で使用したのと同じ分析合成単語である「いった（断定）」「言って（依頼）」「言った？（疑問）」を使用した。約1秒毎に1単語を再生し、20秒を1ブロックとした。断定のみのブロックをバックグラウンドとし、断定と依頼が混じるブロック（音韻対比）と、断定と疑問が混じるブロック（抑揚対比）を作成し、切り替えた。成人では音を注意して聞くように求め、小児ではコンピュータで絵を描くなどの他の課題をしている最中の聴覚野の活動を記録した。小児用には、絵本の朗読を1ページあたり20秒になるように無響室にて録音したものも用いた。朗読はページごとに抑揚をつけたものとつけないものを交互につなぎ合わせた。また、歌唱とその歌詞の朗読の組合せも試行した。

単語生成の課題として、文字カードよりランダムに選択した文字を提示し、20秒その文字より始まる単語を言わせた。40秒の休止の後、直前のブロックで発した単語を同じ程度の速度で読むブロックを設け、前者の活動から後者の活動を差引することで側頭筋の活動を除外した。

アクセントや連濁の規則違反を検出する課題で、脳磁図にて誘発脳磁界を選択的加算平均し、N400を記録した。fMRIによる聴覚皮質からの記録については、昨年度すでに音の提示方法の改善と撮像条件の変更し、fMRIによっても聴覚野の記録が可能

なようにした。本年度はこの方法を用い、聴覚高次機能の一つである音源定位について調べた。30秒のブロックデザインとした。ホワイトノイズ音に両耳間時間差ITDをつけることで正中付近 (ITD = $\pm 200\mu\text{s}$)、右半空間内 (ITD = $+400\mu\text{s}$, $+800\mu\text{s}$) ないし左半空間内 (ITD = $-400\mu\text{s}$, $-800\mu\text{s}$) で動く音像の刺激と、対照として正中で固定している音像の刺激 (ITD = $0\mu\text{s}$) を作成し、各30秒間再生、30秒間休止の5回の繰り返しとした。

結果と考察=(1) 成人被検者に対して、NIRS法によって、聴覚閾値の強さの帯域雑音に対して、全例で聴覚野の反応が記録された。閾値より2 dB低い音では全く反応が見られなかったことより、NIRS法は誘発脳波など他の脳機能検査法にくらべて非常に感度が高く、聴覚心理的に調べた閾値と非常によく対応する反応が得られることがわかった。今回このように良好な結果が得られたのは、(a)多チャンネルで記録しているため、反応部位を外すことがほとんどない、(b)刺激を工夫して、順応が起こりにくくしている、(c)加算平均をして統計検定にかけている、(d)粗大なアーチファクトを除去している、等の理由があったと考えられる。

(2) 上述の反応は、無視条件では1割の被検者で有意に出なくなったが、音に注意を向ける条件下では他覚的聴力検査が可能であると考えられる。

(3) 上記と同様の条件の純音刺激では、閾値の反応が一部の被検者に限られ、閾値上30 dBでは全例で反応が得られ、帯域雑音とは強度—反応関係が異なることがわかった。このため、NIRS法で見ている反応は、注意などの高次機能そのものではなくて、音色の情報なども反影する直接的な聴覚反応が主であると思われる。

(4) 昨年度の研究で可能性が指摘されていたことであるが、閾値より30 dB大きい音では、数回以上の聴取で順応が起こり、10回の繰り返しでは一部の被検者で統計上反応が有意に出なくなることが観察された。記録のノイズやアーチファクトの通減のためとは言え、刺激回数を単純に増やすことは有意な応答率を下げることになる。この点は他の課題でも注意が必要である。

(5) 分析合成単語による反応を右利き被検者について調べると、単純な左右比較では、音韻対比のみがある刺激で左聴覚野が優位に出た被検者が6割、抑揚対比のみが

ある刺激で右聴覚野の反応が強かった被検者が6割であった。今回行ったのと同様の提示法を用いれば、特定の音韻の弁別が可能かどうかの判定が客観的にできると思われ、表出面に障害のある患者でも、音韻や単語の弁別ができるかどうかを客観的に捉えることができると思われる。

(6) 脳機能の左右差を論じる場合には、測定系の感度が左右均等である必要がある。しかるにNIRS法では髪の毛や皮膚の色、頭の中の構造など、左右差をきたす原因が多数ある。それに加えてプローブの配置によっても感度むらが生じる。この条件では左右の生データを単純に比較しても正しい結論が得られない。そこで、左右の反応振幅の比を取り、それが課題ないし刺激（音韻・抑揚の対比など）によってどのように変動するかを観察すると、異なる課題ないし刺激の提示時にプローブが同一位置に配置してある限り、感度むらによる影響を避けることができる。この方法で音韻・抑揚対比の処理の左右差を見ると、被検者10人中8人で、音韻の変化では左聴覚野で、抑揚の変化では右聴覚野でより強い反応が得られた。このことより、NIRS法によって脳機能の左右差という高次機能が個人毎に検討できることが判明した。

(7) 単語の発声による語流暢試験では、側頭筋の活動も混入するが、同じ単語を読み上げた際の信号を差引することで、純粋に脳内の活動が記録でき、右利き被検者ではブローカ野の反応が対側相同部位の反応より大きいことが検出できた。昨年度は書字にてブローカ野とその対向部位の優位性の検出を試みたが、書字の操作は複雑であり、書字や絵の模写が稚拙である小児には適応しにくい場合がある。そのような小児でも文字を読むことができる場合があるため、今年度開発した方式を使うと、従来法では検査にのらなかつた患者の検査が可能になると思われる。

(8) 脳磁図では複合語の連濁・アクセント規則の逸脱に対する反応を記録し、聴覚連合野の活動を得た。fMRIでは、昨年度開発した方法を用い、音像定位刺激で聴覚野の活動を見ることができ、対側空間内の音像の動きに対して、横側頭回および上側頭回に反応が見られ、静止音像との比較から、音像定位に上側頭回の関与が強いことが示唆された。

結論=平成10年度は、多チャンネルNIRS法によるトポグラフィ装置および単チャン

ネル無侵襲脳局所酸素モニタを導入し、両者を比較しつつ正常成人被検者で聴覚反応および言語課題による反応が得られることを確認した。11年度には成人で多チャンネルNIRS法の感度と特異性を評価し、聴覚閾値の音に対する反応を得た。また、音韻・抑揚などに特異的な反応を得る方法をさぐり、誤流暢試験なども小児への適応しやすい形態を研究した。正常小児被検者について実際にNIRS法による記録を実施し、有意な反応を得ることができた。12年度には障害者の治療やリハビリテーションへの活用を研究する予定である。

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）
総括研究報告書

主任研究者 森 浩一
国立身体障害者リハビリテーションセンター 研究所 感覚機能系障害研究部室長

無侵襲脳局所酸素モニタによる聴覚障害の機能診断と治療への応用に関する研究

研究要旨 聴覚・言語障害の診断とリハビリテーション等の治療に日常的に使用できるような脳機能の局在診断法の開発のため、近赤外分光法（NIRS）による無侵襲脳局所酸素モニタの有効性を評価しようとする研究の第2年目である。成人被検者に対してNIRS法を適応すると、音の聴取課題において、刺激音をトレモロのかかった帯域雑音とすることで、周波数特異性を保ちつつ、順応による反応低下を防いだ。これにより、全例・全周波数で聴覚閾値の1 dB以内に反応が認められるようになり、他覚的聴力検査が可能であることが示唆された。言語課題による反応においては、脳磁図で聴覚野の左右機能分化を検出できた分析合成音を使用し、NIRSで反応が得られるように提示順序を工夫した。その結果、音韻の変化と抑揚の変化に対して、それぞれ左および右の聴覚野の反応が強くなることが右利き被検者10例中8例で認められ、左右聴覚野での言語聴取の機能分化を検出できることが判明した。小児被検者の記録を開始し、プローブの装着ができた全例で記録が可能であった。4歳以上では成人と同じ構成の測定系で記録が可能であることを確認したが、赤外線透過度が高いため、時に過入力となることがあった。頭が小さい1歳未満では、プローブの配置を変更することで記録が可能であることがわかったが、これらの点についてはなお最適化の余地がある。

A. 研究目的

聴覚障害が発達期に生じると言語発達に影響し、障害の種類・部位にかかわらず、言語表出まで障害されてしまう。音声言語の発達には臨界期があり、それを過ぎるとたとえ障害原因が完全に除去されたとしても、言語の正常な発達は期待できなくなる。したがって、発達期の聴覚・言語障害の診断・治療の成否は患者のコミュニケーション能

力の子後に重大な結果をもたらすので、正確な診断と早期の治療が望まれる。

聴覚・言語障害は障害の部位や程度が患者によって多様であり、このことが治療やリハビリテーションを困難にする原因の一つとなっている。近年、発達性聴覚言語障害の臨床的研究がすすみ、症状による診断はかなり精密化されてはいるものの、臨床的に使いやすい客観的機能検査が存在し

ない現状では、リハビリテーション等の治療法の選択において、ある程度試行錯誤に頼らざるをえない部分も存在する。

特に中枢性の原因が関与する聴覚障害に関しては、現在客観的診断法としてよく使われている核磁気共鳴画像法（MRI）のような解剖の検査や、陽電子なし単一光子断層法（PET、SPECT）の安静時脳血流測定では脳の機能から見た診断には十分ではなく、障害の機能的な性質の特定が困難なことがしばしばある。特に後2者のように被曝のために繰り返しの測定が困難な検査では、診断しえたとしても日常臨床の場で経過の観察やリハビリテーション等の治療に活用することはほとんど不可能である。

侵襲の少ない機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）にしても、仰臥位で狭い空間内での頭部の厳密な固定が要求され、被検者が検査者と対面できないこともあって、被検者の十分な理解と協力が不可欠である。また、強大な騒音があるため、耳栓の効果の確認が不確実な小児においては、繰り返しの検査によって騒音外傷が生じる危険すらある。このため、小児の特にコミュニケーション障害者におけるfMRIの実施は困難であり、検査対象者が限定されてしまうという不都合がある。

脳磁図（MEG）は全く無侵襲に大脳皮質の神経活動を直接的に捉えられる方法であるので、聴覚

障害の部位診断に有用な情報を提供する。しかし、頭部の固定がやはり必要であり、加算平均のために長時間の記録を必要とする点が、小児の日常臨床への応用を制限している。

したがって、日常的に小児の被検者にも使えるような脳機能の局在診断法の開発のための研究が必要であり、そのような方法は、特に小児の聴覚・言語障害の診断とリハビリテーション等の治療に益するところが大きい。

本研究はこの目的のため、近赤外分光法（NIRS）による無侵襲脳局所酸素モニタ（以下、NIRS法）を聴覚障害の機能的診断および治療に活用し、その有効性を評価しようとするものである。NIRSとは、2波長以上の近赤外光を頭皮に照射し、生体内部、特に大脳皮質を回折・散乱・透過して離れた位置の頭皮から再度出てくる光の強度を観測して、波長による吸光度の違いから、酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）と脱酸素化ヘモグロビン（deoxy-Hb）の量の変化を計算して求める方法である。800 nm付近の赤外光は頭蓋骨を透過するので、頭皮表面から脳内の局所血液量の変化を実時間で捉えることが可能である。一般に脳内に神経活動があると、神経細胞がエネルギーを消費し、それを反映して局所のdeoxy-Hbやoxy-Hbの量が増減したり、血液の灌流量が変化する。これによって、神経活動の程度を間接的に知ることができる。

NIRS法は光を使うため、騒音が発生せず、聴覚反応を記録するのに好都合である。光は可撓性のグラスファイバーによって送出・受信するので、先端を頭表に固定しておけば、被検者の若干の動きは記録の障害にならず、この点は他の脳機能測定方法（PET、SPECT、脳波、脳磁図、fMRIなど）に比較して大きな利点である。特に小児の無麻酔覚醒時に記録をしたい場合に、この点は重要である。使用する光の強度は、機種によって50 mWから1 mW以下までの幅があるが、いずれの機種でも直近で光の出力部を覗き込むようなことがない限り、安全性の問題はない。太陽光が1 cm²あたり100 mWであることと、光出力が50 mWの機種でも未熟児網膜症の予防のための脳内酸素レベルモニターとして使用されて特に副作用が知られていないことを勘案すると、臨床的に毎週外来で小児の脳のモニターとして使用するような目的にも十分使用できると思われる。

以上のような、他の手法では得られないすぐれた特製を有するNIRS法を用いて種々の音や音声・言語に対する反応を直接脳から記録することで、行動や表出が未発達ないし障害されている患者の場合にも聴覚障害の客観的機能的診断を容易にかつ繰り返し実施することを可能とすることを本研究の最終目的とする。

昨年度は3年計画の1年目として、NIRS法の機

種比較と、成人被検者で聴覚・言語反応が得られることの確認を行った。本年度は2年目として、1年目の成果をふまえて刺激・記録条件の最適化を行い、NIRS法によって健聴成人被検者で聴覚閾値の反応が得られ、また、音韻・抑揚処理の左右聴覚野の機能分化を検出することもできることが判明した。小児の記録を開始し、4歳以上では成人とほぼ同様の条件で記録可能であり、1歳まではプローブの配置を変更することで記録可能であった。しかし小児の記録においてはまだ最適化の余地があり、新生児専用のプローブの使用・改良を含めて、計画3年目である次年度の課題となる。

NIRS法の有効性の確認、NIRS法に使用する検査パラダイムの開発および比較研究として、fMRIとMEGによる記録を実施している。

fMRIは、NIRS法と同じように神経活動による血液の反応を記録する方法である。Deoxy-Hbが磁性体であることにより、脳の活動時に血液の過灌流でdeoxy-Hbの濃度が減少すると脳の信号が強くなるBOLD効果と呼ばれるものが生じることで、高磁場下に水素原子のスピンエコーを測定して脳内の活動を画像化している。このため、NIRS法のようにoxy-Hbの動態を観察することはできないが、空間分解能が高いという特徴がある。時間分解能は血液の反応を見るため、NIRS法と同等で数秒であるが、後述の

理由により、聴覚反応を捉えるためには、10秒以上の間隔でしか記録することができず、実質的な時間分解能は10秒ないしそれ以上で、NIRS法よりかなり劣る。安全性については、高磁場による身体影響は確定していないが、臨床的には、本研究者の施設の現有設備と同等の1.5テスラの磁場下でのMRI画像の撮影は相当数されながら、それによると思われる副作用は出ていない。唯一はっきりしている侵襲性は、撮像の騒音による騒音難聴である。特に小児は耳栓の適正使用が確認しにくい場合もあり、注意が必要である。

fMRIは、撮像時に平均93~105 dB SPL linear、ピークでは110~117 dB SPL linearの難聴を起こすほどの非常に大きな騒音を伴うので、音刺激が聞き取りにくく、また撮像騒音自体の反応が聴覚野に生じてしまうため、音による脳の反応を調べるにはどちらかというとな向きである。実際、不快閾値を超えない範囲の音圧で外部から加えた刺激の聴取には非常に困難を伴う。MRI騒音の合い間に聞こえるように連続音で刺激したとしても、MRIの騒音のために1次聴覚野はすでに血流反応がほとんど飽和状態になっており、刺激に対する再現性の良い反応は得にくい。しかし、きわめて低侵襲で時間的・空間的解像度が比較的すぐれている利点のために、近年は

聴覚反応をfMRIで調べる研究も多く行われており、撮像騒音のみでは高次の聴覚連合野にはあまり活動が出ないため、特に言語音等による連合野の高次機能の研究には比較的問題が少ない。しかし、言語音刺激ではMRI騒音によって部分的なマスキングとその音韻修復が生じてしまう可能性や、騒音から検査音を分離して抽出する情景分析の必要性も残り、検査者の意図する以上の負荷が被検者にかかる可能性を常に念頭に置く必要がある。撮像ノイズを加えると聴覚野の反応が変化することもあり、再現性にはまだ注意を要する状態である。

MRI装置内では磁性体が使えず、被検者の近くでは非磁性の金属も画像を乱すために使用できないため、音は非磁性で絶縁体のプラスチック等のチューブ経由で呈示される。また、防音用の耳覆いは、装置のコイルの径が小さいと、頭の大きい被検者には使用できないことがある。MRI騒音は、機種と撮像シーケンスに依存するが、400 Hzから1 kHzの成分が大きく、通常の耳栓では効果が小さい。そのため、被検者毎にイヤーマールドを作成して防音を改善したり、active noise cancelation (ANC)が試みられたりしている。

視覚野等ではNIRS法による脳血量計測とfMRIの同時記録がすでに試行され、それによっ

て脳活動の記録法としてのNIRS法の有効性が確認されているが、聴覚ではfMRIの騒音のため、近赤外による測定との直接比較はいまだ試みられていない。今後の精密な比較検討のため、fMRIでも聴覚反応が得られるように工夫する必要がある。昨年度にはfMRIで脳聴覚野の反応が得られる記録条件を探った。このような試みはNIRS法を離れても有用性が高く、本研究の副産物として、不明な点の多いヒトの脳聴覚野の局所機能解剖の研究に道を開くものである。具体的には、イヤホンまわりの防音を改善することと、記録条件を検討して騒音そのものを減らすことで、1次聴覚野があるとされる横側頭回の反応が検出できることがわかった。

MEGは脳錐体細胞の軸索突起に興奮性シナプスによって軸索流が流れ、その結果生ずる軸索突起周囲の磁界を検出するもので、外から磁場や光を加える必要がなく、無侵襲である。ただし、微小な磁界を検出するために超伝導装置(SQUID)と高度な磁気遮蔽が必要で、かつ100回程以上の加算平均記録が要求される。そのため刺激は繰り返しが多く、高度な認知課題は採用しにくい。記録も頭を動かさないように指示して長時間行うことになりがちであるため、幼小児やコミュニケーションのとりにくい被検者では困難である。利点としては、脳波と異な

って頭蓋骨に邪魔されずに神経の電気活動が直接捉えられるため、脳内神経活動部位の正確な推定が高い時間分解能で可能である。

MEGでは各種の脳皮質誘発反応を記録し、その活動推定部位をMRI脳画像上に重ねて表示し、NIRS法実施のための基礎データとすることができる。音源定位の脳誘発反応の記録、成人では吃音者の聴覚野の機能的左右差の検討、難聴者の読唇のモデルとしての、音韻認知における視覚情報の影響の研究、言語障害および言語学習のモデルとして日本語を母語とする成人が英語の/R/と/L/の音韻をどのように聞き、トレーニングによってどのように脳の反応が変化するか、等の研究を行ってきた。特に小児に対しても無侵襲であることを利用して、ある程度の長時間記録可能な被検者について、暦年齢によって聴覚誘発反応がどのように変化するかということと、発達性言語障害児での記録もすでに行っている。本年度はさらに高次の機能として、複合語における連濁やアクセントの結合規則に対する反応を調べた。

B. 研究方法

すべての被検者は、十分な説明の上、書面で同意した成人ないし保護者が書面で同意した小児である。

(1) NIRS法による脳活動記録

NIRSの測定方法としては、振幅変調した連続光によるものと、断続光で波長を切り替えるものがある。今年度主に使用したのは、2波長連続光によるETG-100（日立メディコ）である。この機種は昨年度報告したように、血管拍動などの短時間の変動によるアーチファクトが出にくい。しかし、皮膚や筋肉の血流変化がどの程度混入しているのか評価する方法がないので、OM-100A（島津製作所）を近距離で使用し、これらの貢献度を調べようとしたが、後者の装置は出力が50 mWと大きいため、プローブをETG-100のプローブの近くに置くとETG-100の入力を飽和させてしまうため、同時使用は困難であることが判明した。浜松ホトニクス製近赤外分光装置はOM-100ASとほぼ同様であるが、赤外線の出力が1 mW程度と小さいため、ETG-100との併用が可能と思われる。しかし、受光部が大きく、そのままでは被髪部では使用できない。将来的に2チャンネルへの拡張し、受光部をファイバー型に変更するオプションを使用する必要がある。

ETG-100による無侵襲近赤外多チャンネル光トポグラフィ脳機能計測については、近赤外のプローブを3cm間隔に並べる設計になっている。3.5 cmでは感度不足になることがあり、2.5 cmで

は感度が過大になることがあったので、送・受光部はの配置は3cm間隔に固定した。成人ではこれを左右両側頭部に3×3の「田」の字の形の正方格子状に配置した。乳児ではこの方式では上下に大きすぎるため、もう一つの標準の構成である4x4を上下に分割して2×4にし、これを左右に配した。3x3の配置では、測定点は片側につき12の部位（両側で計24部位）となる。2×4の配置では、片側につき10の部位（両側で計20部位）の記録となる。光プローブの装着位置は、耳介上方でなるべく低い位置とし、課題により前後の位置を調節した。

なお、ETG-100では、装着にある程度の習熟が必要であり、昨年度は1回の装着に30分程度を要していたが、現在は5分程度で装着可能となっている。

NIRS法における測定結果は、各課題5ないし10回の繰り返しのうち、粗大なアーチファクトを目視で除いたものを加算平均した。メーカーの協力で、ノイズレベルの統計量をグラフ表示できるようになったので、有意性の検定がより確実にできるようになった。また、独自に処理ソフトを開発し、ローカットによるドリフトの除去や課題間の引算など、高度な処理ができるようにした。

[音刺激の提示方法]

音刺激はウィンドウズを搭載したパソコンから、サンプルレート 22.05 kHz, 16 bitの量子化で内蔵したサウンドボード経由で再生し、8 kHz のローパスフィルタ (FT-8, Tucker-Davis Technologies)とプログラマブル・アッテネータ (PA-4, 同)、ヘッドフォンバッファ (HB-5, 同) を経て、挿耳型イヤホン (EAR-TONE 3A) で被検者に聞かせた。小児でイヤホンの装着が無理な場合は、パワード・スピーカ (Media200, JBL) で再生した。

再生音圧は、閾値反応をみる検査以外は快適レベルである。被検者の聴覚閾値は、成人では検査前に標準純音聴力検査 (5 dBステップ) を実施して正常範囲であることを確認した。またイヤホンを装着した状態での閾値は1 dBステップで測定した。

[刺激の種類と課題]

閾値反応をみる検査では、前年度の結果から純音では反応が出にくいことが分かっているので、1/3オクターブの帯域雑音を使用した。中心周波数を500 Hz, 1 kHz, 4 kHzの3周波数とし、順応を減らすため、2.5 Hz 100%の正弦振幅変調をかけた。持続時間は20秒で、20秒の無音区間と交互に提示した。対照として、1 kHz正弦波に2.5 Hz 100%の正弦振幅変調をかけたものも使用した。別の対照として、印刷物を読んで音を無視

する課題も実施した。

言語反応を見る検査では、昨年度に脳磁図で使用したのと同じ分析合成単語である「いった (断定)」「言っ (依頼)」「言った? (疑問)」を使用した。約1秒毎に1単語を再生し、20秒を1ブロックとした。「いった (断定)」のみのブロックをバックグラウンドとし、「言った (断定)」と「言っ (依頼)」が混じるブロック (音韻対比) と、「いった (断定)」と「言った? (疑問)」が混じるブロック (抑揚対比) を作成し、切り替えた。これは脳波や脳磁図で行われるオドボール課題の応用である。同様に、少数例であるが、他の分析合成単語も試した。成人では音を注意して聞くように求め、小児ではコンピュータで絵を描くなどの他の課題をしている最中の聴覚野の活動を記録した。

小児用には、絵本の朗読を1ページあたり20秒になるように無響室にて録音したものも用いた。朗読はページごとに抑揚をつけたものにつけないものを交互につなぎ合わせた。20秒の無音区間を間に置いたものとなないものを作成した。また、歌唱とその歌詞の朗読の組合せも試行した。

単語生成の課題として、語流暢試験を行った。語流暢試験においては、文字カードよりランダムに選択した文字を提示し、その文字より始ま

る単語を言わせた。昨年度は側頭筋の活動を除外するために書字にての試験を行ったが、今年度は課題を簡単にするため、書字ではなく発話を使用して検査が可能かどうか調べた。すなわち、20秒間発話をさせながら語流暢試験を行い、40秒の休止の後、直前のブロックで発した単語を同じ程度の速度で読むブロックを設け、前者の活動から後者の活動を差引することで側頭筋の活動を除外することとした。

[小児の記録]

小児の記録では、年齢によって異なる対応が必要である。当初乳児は仰臥位で記録を試みたが、首がすわっているようになると頭が自発的に左右に振れるため、側頭部につけたプローブが動いてしまい、適当でなかった。母親の膝の上で坐位になっているのがもっとも安定するようであった。ただし、母親が音刺激を積極的に聞いてしまうと、音に合わせて乳児を動かして、そのアーチファクトが入ることがあったので、母親に確実な指示を出す必用があった。4歳程度以上では、母親が近くにいなくても1時間程度の間プローブをつけたままにしておくことは可能であった。単純な音や繰り返しをおとなしく聞かせることは困難なので、コンピュータで描画をさせている間に音を再生して反応を記録するなどの工夫が必用であった。絵本を見なが

ら朗読を聞かせて反応を取る方法も有用であったが、ページめくりと音の区切りが同期してしまふという問題は残った。

[記録部位の確認]

成人ではMRIでT1強調の解剖画像をとり、耳前部等のランドマークを合わせて3次元デジタルの情報から記録部位直下の脳部位を同定した。

(2) MEGによる記録

課題としては、東京方言2モーラ単語2語を複合してできる単語のアクセントや連濁の規則違反を検出する課題で、刺激データは東京方言話者が録音し、コンピュータに取込んだ音声である。各単語は持続600msで、複合語にする際には200msの隙間を置いた。音刺激は、パソコン(PC-9801シリーズ、NEC)に追加した16 bitのD/Aボードを用い、サンプリング周波数は10 kHz、ローパスフィルターは4.7 kHzのものを使用した。3秒毎に1複合語を両耳挿耳型イヤホンを通して快適レベル(約70 dB SPL)で再生した。主に東京方言話者8名を被検者とした。

記録は、122チャンネルの全頭型MEG装置(Neuromag)にて誘発脳磁界を、違反無し、アクセント違反あり、連濁違反ありの別に選択的加算平均し、文法違反で出現する電位である

N400に相当する潜時（複合語の2番目の単語の最初から400ms付近）の脳磁図上の反応極大について、等価電流双極子が左右脳に1つずつあると仮定して、その位置を推定した。

(3) fMRIによる聴覚皮質からの記録

[fMRI用の音刺激と提示]

fMRIにおいては、NIRS法で用いたのと同じような設定でパソコンから音を再生した。昨年度使用したResonance Technologies Inc.製の再生装置は、電源ノイズなどの雑音が多いので使用せず、オーディオアンプ（P2080, ヤマハ）を使用した。磁気シールドを施した密閉型スピーカをMRI室内に置き、チューブ経由で防音スポンジ（DeciDamp²）をインサートイヤホンとしたものを使用して音を聞かせた。

課題としては、音源定位課題と複合語のアクセント・連濁の判断課題を実施した。両者とも脳磁図で検討した課題である。

音源定位課題では、脳磁図のように細かい時間情報は得られないので、30秒のブロックデザインとした。ホワイトノイズ音に両耳間時間差ITDをつけることで正中付近（ITD = $\pm 200\mu\text{s}$ ）、右半空間内（ITD = $+400\mu\text{s}$, $+800\mu\text{s}$ ）ないし左半空間内（ITD = $-400\mu\text{s}$, $-800\mu\text{s}$ ）で動く音像の刺激と、対照として正中で固定している音像の刺

激（ITD = $0\mu\text{s}$ ）を作成し、各30秒間再生、30秒間休止の5回の繰り返しとした。

複合語のアクセント・連濁では、東京方言2単語を複合してできる単語のアクセントや連濁の規則違反を検出する課題で、これも30秒毎に違反無し、ありを切り替えた。

[fMRI記録とデータ処理]

1.5 Tesla MRI 装置（VISART MRT-200/F1, 東芝）にfMRI用頭部小型傾斜磁場コイルを装着して記録した。機能画像はFE-EPI方式とし、TE 40 ms、各ボクセルの撮像平面での大きさは 2.7 mm \times 2.7 mm、マトリックスは128 \times 128の条件で撮像した。音源定位課題では、スライス厚4 mm、スライス間隔0.5 mm, TR 2000 ms相当のシーケンスでスライス枚数7枚の撮像を記録周期10秒の最後に集中させた。これにより、10秒中8秒は撮像騒音のない時間があり、被検者は呈示音を問題なく聴取できる。

機能画像と同じ角度と大きさでT1強調画像ならびに血管描出画像（MRA）を撮影し、解剖学的構造の同定と血管アーチファクトの除外を行った。データ処理には、SPM99 (Statistical Parametric Mapping 1999, Wellcome Trust, UK)を使用した。

C. 研究結果

(1) NIRS法による脳活動の記録

[聴覚閾値付近の音に対する反応]

1. 帯域雑音刺激に対し、聴覚閾値である0 dB SL (Sensation Level)の音圧で、500 Hzは5/5人、1 kHzは10/10人、4 kHzでは5/5人（すなわち、すべて100%の被検者）に統計的に有意な反応が ($p < 0.05$)、少なくとも左右どちらかの聴覚野に見られた。反応の振幅が大きいのは前後方向で横側頭回の外側部付近の上側頭回にあるチャンネルであった。典型的な反応の時間経過としては、刺激の開始後10秒程度でピーク達し、その後は刺激が持続するにもかかわらず、反応は減弱した。閾値より2 dB低い音では全く反応が見られなかった。

前頭葉下部にも有意な聴覚反応が見られたが、2/3程度の被検者についてのみであった。そのうち半分は聴覚野と同様の時間経過を示し、残りは聴覚野とは異なる時間経過で、比較的持続的な反応を示した。

2. 同じ帯域雑音に対する反応でも、閾値上30 dB SLでは有意な反応の出現頻度が若干下がった。すなわち、500 Hzでのみ4/5人の反応となった。他の周波数では100%の反応である。ただし、加算回数を5回から10回に増やすと、順応の影響で反応の標準偏差が増え、各周波数で1~2人は統

計上有意な反応ではなくなる。

3. 反応に対する注意の影響を見るため、印刷物を黙読しながら音を無視する条件で中心周波数1 kHzの帯域雑音の反応を見ると、9/10人の反応であった。

4. 1 kHz純音+2.5Hzトレモロの刺激では、0 dB SLでは2/5人のみの反応であり、30 dB SLで100%の反応 (5/5) となった。

5. 帯域雑音・純音共に、反応は左聴覚野により出やすい傾向があったが、有意な差はなかった。

[言語音に対する聴覚野の反応]

1. 音韻対比と抑揚対比に対する反応の大きさを左右聴覚野でくらべると、音韻対比では左の反応が大きかった被検者が60%で、抑揚対比に対して右の反応が強かった被検者は60%であった。

2. 左と右の反応振幅の比を取ると、音韻対比と抑揚対比両方について右または左に片寄った反応を示す被検者が見られたが、それぞれの対比でこの左右の反応振幅の比がどう異なるかを調べると、8割の被検者で音韻対比の時に左聴覚野の反応がより強くなっていた。残りの被検者では音韻対比と抑揚対比で反応の左右比が不変であった。

3. 小児においても成人と同様の刺激で音韻対比ないし抑揚対比に対する反応を得ることができた。

4. 絵本の朗読を抑揚ありとなしで対比すると、抑揚無しの方でかえって左の脳の反応が強くなるがあった。

[語流暢課題に対する前頭葉後下部の反応]

1. 単語産生時には、左右の前頭葉後下部に反応が見られた。
2. 前者から単語読み上げ時の反応を引くと左右差が明らかとなり、左前頭葉後下部（ブローカ野）に強い反応が観察された。
3. 単に下顎を強く閉じさせると、開始直後から上記の反応よりはるかに強い反応が観察され、単純な筋肉運動は比較的脳活動とは区別しやすかった。

(2) MEGによる聴覚高次機能の記録

[連濁ならびにアクセント違反に対する反応]

1. 連濁ならびにアクセント違反に対するN400（複合語の2番目の単語の最初から400ms付近の反応）は、潜時がそれぞれ448 msと479 msで、後者に対する反応潜時が有意に長かった（ $p < 0.01$ ）。これは、アクセント違反の方が違いなどのために許容範囲が広く、正誤の判断がやや困難であることに対応していると考えられる。
2. N400の等価電流双極子の位置は被検者ごとのばらつきが大きかったが、おおむね左右の上ないし中側頭回に位置した。連濁違反の反応では、

一部の被検者で前頭葉後下部に等価電流双極子が見られた。

(3) fMRIによる聴覚皮質からの記録

[移動音像に対する反応]

1. 2/3以上のセッションで動く音像に対する反応が横側頭回ならびに上側頭回に見られた。しかし、静止した音像に対しては、横側頭回では約半数のセッションで反応が見られたのに対し、上側頭回ではほとんど反応が見られなかった（ χ^2 検定で有意差、 $p = 0.0001$ ）。一次聴覚野とされている横側頭回の前内側部には、あまり反応が見られなかった。
2. 静止音像と正中付近で動く音像に対しては、平均すると左右聴覚野が同等の活動を示した。
3. 左半空間で動く音像に対しては、右聴覚野に優位に反応が出たのが半数で、左優位に反応が見られたのは1/8であった。
4. 右半空間で動く音像に対しては、すべて左の反応優位であった。
5. 被検者による差異が大きいが、広い範囲に反応が見られた被検者では、音像位置によって反応する部位が異なる部分と、共通の部分があった。

D. 考察

(1) NIRS法による脳活動の記録

昨年度の課題として、光ファイバプローブの装着方法の問題があったが、プローブのソケットを全周性ではなくて1/4周程度の切り欠きのあるものに交換することと、検査者が手順に習熟することで、ほとんどの被検者で5分程度で全18本のプローブの装着が可能になった。これによって、前年度に増して被検者の負担が軽くなった。

また、記録の統計処理についても課題が残っていたが、メーカーの協力で処理ソフトの改良ができ、ノイズレベルの検討ができるようになった。同時に、さらに詳細なデータ処理ができるように別個にソフトウェアを開発し、長時間のゆっくりした変動を除去するためのローカットフィルターや、2課題の引算をする仕組みなどを作成し、多彩な課題を組むことが可能になった。

今年度は小児の反応も記録し、成人とほぼ同様に反応が得られることを確認した。乳児では、頭の大きさに応じてプローブの配置を変更する必要があった。小児の頭部は光の透過性が高いので、受光部が過大入力になることが時々あり、今後は小児専用のプローブを使用するの記録を試す必要がある。

[聴覚閾値付近の音に対する反応]

昨年度の研究で、純音によってひきおこされる反応は帯域雑音に比較して小さいため、NIRS法を純音聴力検査に応用するのは困難である可能性が高いが、帯域雑音では閾値検査ができる可能性があると結論された。今年度は聴覚閾値の帯域雑音による反応の記録を試みた所、0.5, 1, 4 kHzの各周波数において、全被検者で有意な反応が記録できたので、他覚的聴力検査への応用が可能と思われる。ただし、音に注意を向けない場合は、1/10の被検者で有意な反応が得られなかったため、検査時の被検者への教示が必須となる。なお、純音と帯域雑音とで強度—反応関係が異なることもわかり、ここで見ている反応は、注意などの高次機能そのものではなく、音色の情報なども反影する直接的な聴覚反応が主であると思われる。

昨年度の研究で可能性が指摘されていたことであるが、閾値より30 dB大きい音では、数回以上の聴取で順応が起これ、10回の繰り返しでは一部の被検者で統計上反応が有意に出なくなることが観察された。記録のノイズやアーチファクトの逓減のためとは言え、刺激回数を単純に増やすことは有意な応答率を下げることになる。この点は他の課題でも注意が必要である。

以前のNIRS法による音反応の記録では、反応

検出率が高くないとされていたが、今回、100%の被検者で反応が得られることがわかった。従来の研究と異なる点としては、(1)多チャンネルで記録しているため、反応部位を外すことがほとんどない、(2)刺激を工夫して、順応が起こりにくくしている、(3)加算平均をして統計検定にかけている、(4)粗大なアーチファクトを除去している、等が考えられる。

[言語音に対する聴覚野の反応]

言語機能としては比較的低次の音韻や抑揚の弁別にかかわる反応を記録することとし、他の要因を除外するため、分析合成単語を用い、純粋に音韻ないし抑揚の変化のみあるような刺激音を用いた。高次機能になるほど順応が強いことを考慮し、バックグラウンドに基準となる単語を提示し、音韻対比のブロックと抑揚対比のブロックをバックグラウンドと交代で提示することで、音韻・抑揚対比のみに対する反応を得ることができた。

今回行ったのと同様の提示法を用いれば、特定の音韻の弁別が可能かどうかの判定が客観的にできると思われ、表出面に障害のある患者でも、音韻や単語の弁別ができるかどうかを客観的に捉えることができると思われる。

脳機能の左右差を論じる場合には、測定系の感度が左右均等である必要がある。しかるに

NIRS法では髪の毛や皮膚の色、頭の中の構造など、左右差をきたす原因が多数ある。それに加えてプローブの配置によっても感度むらが生じる。この条件では左右の生データを単純に比較しても正しい結論が得られない。そこで、左右の反応振幅の比を取り、それが課題ないし刺激（音韻・抑揚の対比など）によってどのように変動するかを観察すると、異なる課題ないし刺激の提示時にプローブが同一位置に配置してある限り、感度むらによる影響を避けることができる。この方法で音韻・抑揚対比の処理の左右差を見ると、8/10の被検者で抑揚に比べて音韻処理に左の聴覚野がより強く活動するということがわかり、聴覚野の言語処理の左右差が個人毎に検出できることが判明した。

[語流暢課題に対する前頭葉後下部の反応]

昨年度は書字にてブローカ野とその対向部位の優位性の検出を試みたが、書字の操作は複雑であり、書字や絵の模写が稚拙である小児には適応しにくい場合がある。そのような小児でも文字を読むことができる場合があるため、今年度は書字ではなく声に出して言うことで語流暢課題の脳機能の左右差が検査できないかと検討した。その結果、語流暢試験で発した単語と同じものを直後のブロックで読み上げ、これらのブロックに見られた反応の差を取ることで、発

話に伴う側頭筋などのアーチファクトをほぼ除外でき、脳機能の左右差を検討できることがわかった。これにより、従来法では検査にのらなかった患者の検査が可能になると思われる。

(2) MEGによる聴覚高次機能の記録

アクセントや連濁の逸脱でN400が記録できることが始めて明らかになった。また、その活動中心は上・中側頭回と、一部後下前頭葉に認められた。しかしながら、このような高次機能は活動が広い範囲にあると予想され、また時間的な同期性が悪いため、同期加算を行って少数の電流双極子で全脳の活動を代表させるという現状の解析法では、活動の発生源を正確に同定することは困難だと思われた。アクセントや連濁の逸脱に対する脳反応が得られることがはっきりしたので、今後はfMRIないしNIRS法で広い範囲の活動を一度に捉えるような記録法を併用する必要がある。

(3) fMRIによる聴覚野の記録

fMRIの騒音は、刺激音が聞き取りにくいばかりか、繰り返し暴露によって騒音難聴を引き起こしかねないレベルである。昨年度の研究成果で、防音の改善とfMRIシーケンスの工夫により、撮像騒音が記録にあまり影響しない条件で

音の反応をみる実験をすることができるようになった。

[音像定位に関連する誘発反応]

聴覚高次機能の一つである音源定位については、昨年度は脳磁図で記録を行った。脳磁図では左右の聴覚野の活動をそれぞれ1つの電流源で代表させて活動中心を推定しているが、今回は神経活動を立体的な広がりとして捉えられるfMRIを用いて脳磁図の結果の検証を行った。昨年度の研究により、fMRIの撮像騒音に影響されずに聴覚反応を記録する方法を確立しているので、それに従った。なお、この方法でも安静時には冷凍機の騒音が若干聞こえるが、音像定位刺激中は刺激音に遮蔽されて聞こえないはずである。

fMRIの結果は昨年度の脳磁図の結果とほぼ一致するが、音像移動に反応する部位が一次聴覚野ではないことが明確になった。このことは、昨年度のfMRIの研究で見られたように、刺激条件と撮像条件の工夫によって、純音刺激では一次聴覚野に反応が得られることが確実であって始めて結論できる事柄である。

横側頭回と上側頭回の静止音像ならびに移動音像の反応の差から、音像移動の検出は上側頭回（特に側頭平面）の関与が大きいと考えられる。また、左右聴覚野の対側空間にある音像が

強い反応を惹起した。

NIRS法では脳磁図やfMRIのような磁場に対する制限がないため、スピーカーを空間に配置した自然な状態での音源定位反応を記録することができるかと期待される。

E. 結論

- (1) 成人被検者に対して、NIRS法によって、聴覚閾値の強さの帯域雑音に対して、全例で聴覚野の反応が記録された。
- (2) 上述の反応は、無視条件では1割の被検者で有意に出なくなりましたが、音に注意を向ける条件下では他覚的聴力検査が可能であると考えられる。
- (3) 上記と同様の条件で純音刺激では、閾値の反応が一部の被検者に限られ、閾値上30 dBでは全例で反応が得られた。このため、NIRS法で見ている反応は、注意などの高次機能そのものではなくて、音色の情報なども反響する聴覚反応が主であると思われる。
- (4) 分析合成単語による反応を調べると、右利き被検者10人中8人で、音韻の変化では左聴覚野で、抑揚の変化では右聴覚野でより強い反応が得られた。残りの2人のみは左右差が出なかった。このことより、NIRS法によっ

て脳機能の左右差という高次機能が個人毎に検討できることが判明した。

- (5) 単語の発声による語流暢試験では、側頭筋の活動も混入するが、同じ単語を読み上げた際の信号を差引することで、純粹に脳内の活動が記録できた。
- (6) MEGでは複合語の連濁・アクセント規則の逸脱に対する反応を記録し、聴覚連合野付近の活動を得た。
- (7) fMRIでは、昨年度開発した方法を用い、音像定位刺激で聴覚野の活動を見ることができた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

Kawashima, R., S. Imaizumi, K. Mori, K. Okada, R. Goto, S. Kiritani, A. Ogawa and H. Fukuda: Selective visual and auditory attention toward utterances—a PET study. *Neuroimage*, vol.10, no.2, p.209-15, 1999.

入江正明、佐藤裕、出口利定、今泉敏、森浩一：音韻概念形成訓練による脳機能の変化、東京学芸大学紀要1部門、50巻2-3号、23-28, 1999.

佐藤裕、入江正明、出口利定、今泉敏、森浩一：吃音者の音声言語認知における大脳半球左右差、東京学芸大学紀要1部門、50巻2-3号、