

厚生科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業（感覚器障害分野）

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

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 森 浩一

平成 13（2001）年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

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 森浩一	-----	1
---	-------	---

II. 研究成果の刊行物に関する一覧表	-----	17
---------------------	-------	----

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3年目である。最終年度として、各種の検査課題を開発し、感音難聴者と人工内耳装用者に適応して他覚的な聴覚機能検査として有用であることを示した。小児についてはNIRS法によって感覚性言語の発達程度が検出できることがわかった。

乳幼児に対するNIRSによる記録を年齢別に検討し、データベースを作成し、発達異常の判定ができるようにした。これによって、音韻と抑揚の変化に対して、成人と同様な左右聴覚野の機能分化が安定して検出できるのは1歳代以降であることが判明した。行動的には4歳頃に弁別可能になる長母音と単母音の区別は、脳の記録からは0歳4ヶ月から可能になっていた。その他各種の音韻や抑揚の弁別を含めて1歳代のダウン症児で調べると、感覚性言語の発達に関しては大きな遅れはないことが推定された。乳児では睡眠中でも大脳からNIRSの有意な反応が記録され、この方法を適用できる疾患が広がることと思われる。感音難聴者と人工内耳装用者の記録では、健聴者と同様、自覚的な聴覚閾値に一致した脳反応が得られ、他覚的聴力検査に応用ができることが示された。人工内耳装用者において、音韻や抑揚の対比刺激に対する反応を調べると、自覚的に弁別可能な音韻ないし抑揚の対ではNIRS法で有意な反応が得られ、自覚的に弁別できない対刺激では、有意な反応が認められなかった。人工内耳装用者によっては抑揚の違いが音韻の違いとして感じられた被験者があり、この場合は左聴覚野近傍の反応の方が右より強かった。NIRS法の脳反応と自覚的な弁別可能性の報告を総合すると、人工内耳装用者のリハビリテーションには、抑揚聴取のために特別な訓練プログラムを作成する必要があるものと思われる。

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ないし敏感期があり、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予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。

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と、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障害の機能的局在診断が早期に可能となり、治療方針を決定する上で有益な情報を提供することができる。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磁気共鳴画像法 (MRI) のような解剖の検査や、陽電子ないし単一光子断層法 (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。また、前者は小児では麻酔を必要とし、後二者はそれに加えて被曝のために繰返しの測定

が困難である。したがって、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。

成人の脳機能検査として頻用され、侵襲の少ない機能的磁気共鳴画像法 (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、被験者が検査者と対面できないこともあって、被験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。

fMRIと同様に成人に使用される脳磁図 (MEG) は、全く無侵襲にかつ無音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、頭部の厳密な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。これに加えて、fMRIとMEGは特殊な磁気シールド室内で狭い空間 (ガントリー) 内での記録が必要であり、覚醒時の小児には適用困難であるのみでなく、補聴器や人工内耳を装用した状況下では全く使用できない。

したがって、磁気を使用せずに無麻酔の小児に

も日常的に適用できる無侵襲な脳機能の局在診断方法が必要であり、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 (feasibility study) である。

NIRS法とは、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付近の赤外光は組織透過性が高く、頭蓋骨も透過するので、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法は半導体レーザー光を使うため、原理的に騒音が発生せず、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、被験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脳活動を記録したい場合に、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を直接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酸素レベルモニターとして使用されて特に副作用が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性を有する 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、成人被験者で聴覚・言語反応が得られることの確認を行った。昨年度は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

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な困難を伴う。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り、昨年度にはfMRIで大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大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は大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験者では困難である。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では各種の大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。音源定位の大脳誘発反応の記録、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験者について、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

すべての被験者は、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4×4を上下に分割して2×4にし、これを左右に配した。3×3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っ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。「いった (断定)」のみのブロックをバックグラウンドとし、「いった (断定)」と「言って (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のもも用いた。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

陽光線より微弱であり、これによって被験者に何らかの医学的問題が生じることは考えられない。また、本研究に使用したのと同型機がオキシメータとして薬事認定を受けており、安全性には問題がない。しかしながら、すべての被験者には十分な説明と書面による同意（未成年者は親権者への説明と同意）の後にのみ検査を実施した。また、個人を特定できる情報は非公開とする。その他の脳磁図等の検査も十分な説明を行い、書面による承諾を得た。

C. 研究結果

(1) NIRS法による脳活動の記録

今年度は小児の反応を中心に記録し、成人とは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を装着するシェルを変更する必要があったが、昨年度からのプローブ周辺の改良が役立ち、ほとんどの例で問題なく記録可能であった。小児の頭部は光の透過性が高く髪も薄いので、生後半年未満では、やや損失が大きい装着の簡単な小児専用のプローブを使用した。

[聴覚閾値付近の音に対する反応]

1. 感音難聴者では、帯域雑音に対して閾値の音圧の刺激でNIRSの反応が得られ、健聴被験者の結果と一致した。

2. 人工内耳装用者の脳反応を調べたところ、純音ないし帯域雑音を単純にスピーカから聞かせると、自覚閾値の20 dB下 (-20 dB SL) でも脳反応が出現する可能性があることが判明した。

3. 自覚閾値下の音圧の刺激に対する反応は、検査音を中心として1オクターブの区間を除去した帯域除去雑音を閾値上10 dBで遮蔽音として併用すると有意な反応ではなくなった。すなわち、検査した3名の人工内耳装用者に全員において、刺激直前の休止5秒間と比較して閾値下のトーンバースト提示-20、-10 dB SLにおける聴覚野付近の有意な反応は観察されなかった。一方閾値上の0、10 dB SLにおいては有意な反応が観察された。NIRSの変化量のピークは0または10 dB SLをピークとしていた。

4. 帯域雑音・純音共に、人工内耳の装着側にかかわらず、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：人工内耳症例]

1. 検査した2名の被験者において、音韻または抑揚対比に対して有意な反応を示した左右聴覚野近傍チャンネルが存在した。

2. 被験者を個別にみると、被験者A(54歳、装着1年未満、右装着)の音韻対比で左、抑揚対比で右に大きな反応が観察された。この被験者の言語音の弁別は、実際は2種類の音が使用されてい

る音韻と抑揚のセッションにおいて、内観報告によると、ベースライン時の音と2種類の音がランダムに提示される時の音の合計3種類の音があったが、意味のある単語には聞こえなかったとのことであるので、音の弁別は可能であったと考えられた。

3. この他にも/wa//ba/, /da//ga/の音韻対立を検討したが、同様の内観と聴覚野近傍の有意な反応（左聴覚野優位の反応パターン）が観察された。

一方、他のアクセント対比セッションである、アクセント型のみが「高低」「低高」と異なる/tera/（低高）をベースライン、/tera/（高低）と/tera/（低低）を試験ブロックに用いたものについては、音の弁別がつかないとの内観報告を得るとともに、聴覚野近傍の有意な反応は観察されなかった。

4. 被験者B（67歳、装着1年以上、左装着の被験者）は、音韻対比・抑揚対比ともに左聴覚野近傍に有意な反応が観察され、右聴覚野近傍の有意な反応は観察されなかった。左聴覚野の反応の大きさを比較すると音韻対比時の方が、抑揚対比時より大きかった。音の聞き取りは比較的良好で、/itta/, /itte/は所定の意味のある単語として聞き分けていた。ただし、/itta?/については[ippa]と聞こえたと報告している。

[言語音に対する聴覚野の反応：小児]

1. 小児に音韻と抑揚の変化する検査課題を実施すると、1歳未満では左右差がはっきりせず、1歳以上では成人とほぼ同じ有意な左右差のパターンが現れることが判明した。

2. 上記の反応は、一部の被験者では睡眠下に記録を行った。成人では睡眠中はNIRSの反応が消失するが、小児では有意な反応が記録できた。

3. 長短母音の対立刺激に対する反応では、検査した0歳4ヶ月以上、成人までのすべての日本語を母語とする被験者で音韻境界をまたぐ刺激に対して有意な反応が生じていた。

4. 1歳2-4ヶ月のダウン症児では、上記1の検査で左右の聴覚野近傍に有意な反応が観察された。音韻対比における側化指数は0.368で左優位、抑揚対比の側化指数は-0.198の右優位で、健常の1歳児と同様であった。また、その他の音韻対立刺激に対する脳反応も出ていた。したがって、発話は全く認められないものの、感覚性言語発達は大きくは遅滞していないことが伺えた。

3. 絵カードで提示した物の単語を同時に聴取させて音韻ないし抑揚の逸脱を聞かせる実験では、すべての被験者（小児）について逸脱に対する有意な反応を認めた。有意な反応はシルビウス溝周辺のチャンネルに多く観察された

4. 上述の反応において、音韻の逸脱と抑揚の逸脱の反応の強さを左右で比較すると、音韻変化

セッションではほとんどの被験者で左優位の反応が観察され(8/10)、抑揚変化セッションでは全ての被験者で右優位の反応が示された(10/10)。個人毎に2つのセッション間の側化指数を比較すると、すべての被験者で、アクセント変化に比較して音韻変化における側化指数の値が大きくなっていった。この音韻とアクセント変化セッション間の側化指数には有意な差がみられた($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test)。

(2) MEGによる聴覚高次機能の記録

1. 音韻違反語およびアクセント違反語に対してはN400m成分が観測され、その出現潜時は音韻違反語でより短かった。また両種類の違反とも左半球での潜時がより短いという結果も得た。
2. 神経活動部位およびその大きさについては、両半球では差がなく、いずれの誤答についても角回、ウェルニッケ野を含む両半球環シルビウス溝付近が活動源であることが示唆された。

(3) fMRIによる聴覚皮質からの記録

1. NIRS法で用いたのと同じ音韻・抑揚対比の刺激を用い、両側聴覚野に反応を得た。
2. 反応は両刺激に対して左に片寄る傾向があったものの、音韻対比と抑揚対比の脳反応をくらべると、音韻対比でより左の活動が広がっており、NIRS法の結果とよく対応した。
3. 深さ方向では、左の方が若干深部に活動があ

った。NIRS法では表面近くの現象を捉えていることを考慮すると、NIRS法では反応がやや右に強く出ていることがよく説明できる。

D. 考察

(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]

前年度に健聴者で閾値の反応が得られることを示したが、難聴者でも閾値の反応が得られたことで、他覚的聴覚検査に応用できると考えられる。従来、他覚的聴力検査としては、聴性脳幹反応(ABR)や中間潜時反応(MLR)が使われてきたが、自覚的聴覚閾値と統計的に相関はするものの、個々の症例で自覚閾値と一致する例は少なかった。NIRS法を使用することで、より正確な聴覚閾値の推定ができることになる。

人工内耳装用者では、単純に音刺激を提示すると、閾値下の音でもNIRSの反応が得られた。健聴被験者においては閾値上(0 dB SL)以上の音圧ではじめて有意な反応がみられるので、このことは人工内耳装着に特有の反応である。この反応は、検査音を中心とした帯域除去雑音を併用すると有意でなくなることから、周波数に非特異的な反応である。しかし、人工内耳のプロセッサの処理方法の詳細が不明なため、反応の由来は特定できなかつた。自覚的な閾値は40

ないし45 dB HLになるように人工内耳を調整してあるが、プロセッサはそれ以下の入力音に対しても刺激パルスを出力しているため、感音難聴者の閾値が40ないし45 dBの場合とは異なる状況が生じていると考えられる。いずれにせよ、帯域除去雑音を併用することで、人工内耳装用者の場合にも、NIRSによって周波数毎に閾値を正確に推定できることが示された。

[言語音に対する聴覚野の反応]

言語刺激としては複雑な要因の関与を除外するため、検査には主に分析合成単語を用い、純粋に音韻ないし抑揚の変化のみが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、あるいは音韻境界に特異的な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。今年度もこの方法を踏襲した。

[言語音に対する反応：人工内耳症例]

音韻・抑揚対比の刺激による脳反応の検査結果は、主観的な弁別の可否と一致しており、弁別ができていない音については有意な反応が観察されず、弁別できる音では反応が出現しており、客観的な聴覚機能検査としてNIRS法が使用可能であることを示唆する。しかしこの際、弁別できることは音韻が同定できることを意味せず、有意味単語としてはわからないが区別はできた、あるいは別の音韻として聞き取った、という場合にもNIRS法にて有意な脳反応が得られた。これらの反応は右より左側頭に強く認められ、環境音としてではなく、あくまで音韻として処理されていることを示唆する。

抑揚の変化に対する反応も、脳反応が出る・出ないが自覚的な弁別可能性に対応していた。

また人工内耳装用者による差が認められ、抑揚の違いが音韻の違いとして感じられた被験者があり、この場合は左聴覚野近傍の反応の方が右より強く、これも自覚的な現象と対応していた。

一般に人工内耳では抑揚の変化や音楽を正しく聴取するのが困難で、ピッチアクセントや声調の混乱が起りやすい。NIRS法の脳反応と内視報告を総合すると、現行の人工内耳装用者のリハビリテーションには、抑揚聴取のために特別な訓練プログラムを作成する必要があるものと思われる。

以上のことから、人工内耳装用者においてもNIRS法は音韻・抑揚の弁別を脳の反応として他覚的に測定可能であると考えられる。

[言語音に対する反応：小児]

正常の小児では、音韻と抑揚の対比刺激に対する反応が、1歳代になって成人と同じようにはっきり左右分化が起こることがわかり、これが感覚性言語発達の指標として使える可能性がある。

睡眠中の記録については、すでに誘発電位が新生児の睡眠中に記録できることが知られており、fMRIにおいても、乳児の麻酔中にフラッシュ刺激で後頭葉から記録した研究がある。睡眠中は何らかの機能が低下している可能性があり、反応を覚醒時と同等に扱うのが正しくない場合

もあると思われるが、音韻と抑揚の対比刺激に関しては、覚醒児の記録と同様に左右の機能分化が検出されており、大きな問題はなさそうである。単語の認知などの高度な処理が関与する場合にも睡眠中の記録が有効であるかは、今後の課題である。少なくとも、音韻の処理の左右差について検討するには睡眠中でも十分だと思われる、多動などの症状のある者でも検査可能になるという意味で重要である。

長短母音の弁別については、行動観察からは4歳程度で区別ができているとされているが、脳反応の記録からは、0歳4ヶ月ですでに日本語の影響が認められていることがわかり、行動との差が大きいことがわかった。逆に、この早期に成立する反応は、言語発達遅滞児の検査として有効に使える可能性がある。

発話のまだみられない1歳のダウン症児の記録では、音韻・抑揚対比セッションやその他の音韻対比セッションの結果は健常の1歳児と同様であり、言語刺激に対する知覚的な処理は健常児と同等である可能性が示された。すなわち、このダウン症児においても言語の知覚面は比較的正常に発達しており、言語の遅滞は、それ以降の処理である単語や意味のレベル、あるいは発話に関係するレベルで起こっている可能性が示唆される。このため、当該患児においては、音韻

弁別のレベルのリハビリテーションは特に行う必要がないと診断することができる。

絵とその名称の音声と同時に提示されるような場面において、名称の音韻を逸脱させると左優位の脳反応が観察され、名称のアクセントを逸脱させると右優位の反応が観察された。これは、NIRSにおいても予期するものからの逸脱に対する反応が記録できることを示し、乳幼児の単語の理解と名称の発音の許容度を脳反応から測定することをも可能とするものと考えられる。本研究で使用したようなモーラないしアクセントの逸脱は、被験者にとっての名称の発音の許容度を越えていたと考えられ、乳幼児の単語の理解や名称の発音の許容度を脳反応から測定することが可能であると考えられる。

(2) MEGによる聴覚高次機能の記録

音韻や韻律の誤答に対して、意味統合過程の不成立を反映するN400m成分が検出された。出現部位は角回、ウェルニッケ野を含む両半球環シルビウス溝付近が活動源であることが示唆され、反応部位としては小児の絵カードと単語の逸脱刺激の反応と矛盾しない。しかし、左右差という観点からは、潜時の差が認められたものの、振幅の差は有意に至らず、小児の絵カードと単語の逸脱刺激の反応とは必ずしも一致せず、NIRS法の方が感度が高いことを示唆する結果と

なった。

(3) fMRIによる聴覚野の記録

fMRIの反応は、NIRS法の結果と細かい点で差異が認められた。しかし、検査間の差異や深さ方向の感度の違いを考慮すると、NIRS法の結果とよく対応していた。

E. 結論

- (1) 成人難聴者に対して、NIRS法によって、聴覚閾値の音圧の帯域雑音に対して、聴覚野の有意な反応が記録された。
- (2) 人工内耳装用者においては、帯域除去雑音を併用することで、人工内耳装用者の閾値もNIRSによって正確に推定できることが示された。
- (3) 分析合成単語による反応を人工内耳装用者で調べると、音韻の変化が自覚的に弁別可能かどうかとNIRS法で有意な反応が得られるかどうか一致していた。
- (4) 抑揚の変化に対する反応も自覚的な弁別可能性に対応していた。抑揚の違いが音韻の違いとして感じられた被験者があり、この場合は左聴覚野近傍の反応の方が右より強く、これも自覚的な現象と対応していた。NIRS法の脳反応と内観報告を総合すると、現行の人工内耳装用者のリハビリテーションには、抑

揚聴取のために特別な訓練プログラムを作成する必要があるものと思われる。

- (5) 以上のことから、人工内耳装用者においてもNIRS法は音韻・抑揚の弁別を脳の反応として他覚的に測定可能であると考えられる。
- (6) 小児に音韻と抑揚の変化する検査課題を実施すると、1歳未満では左右差がはっきりせず、1歳以上では成人とほぼ同じ左右差のボタンが現れることが判明した。
- (7) 幼児では、睡眠中でもNIRS法によって脳の反応が記録可能であった。
- (8) 1歳2～4ヶ月のダウン症児では、正常児と同様の反応パターンが認められ、感覚性言語発達は大きくは遅滞していないと判断できた。
- (9) 絵カードを提示し、その名称を聴取させる検査では、音韻逸脱にはより左、抑揚逸脱には右に強い反応が認められた。
- (10) 脳磁図では意味の逸脱に対してN400mの成分が生じ、反応のピーク潜時は、音韻の逸脱によるものの方がピッチの逸脱より短かった。しかし振幅の左右差ははっきりせず、NIRS法の方が感度が高いことを示唆する結果となった。
- (11) fMRIの結果は、NIRS法の結果とよく対応した。
- (12) 平成10年度は多チャンネルNIRS法による無侵

襲脳局所酸素モニタを導入し、11年度にはNIRS法によって聴覚閾値の音に対する反応を得た。また、音韻・抑揚の脳内処理の左右差を検出できる課題を開発し、小児被験者についても有意な反応を得ることができた。12年度にはさらに各種の検査課題を開発し、感音難聴者と人工内耳装用者に適応して他覚的な聴覚機能検査として有用であることを示した。小児についてはNIRS法によって感覚性言語の発達程度が検出できることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(1) 論文発表

熊田政信, 森浩一, 音声認識と発語と MRI.
In 加我君孝 (編), 中枢性聴覚障害の基礎と臨床,
金原出版, 東京, 2000, pp. 50-52.

森浩一, 聴皮質における情報処理と両耳聴.
In 加我君孝 (編), 中枢性聴覚障害の基礎と臨床,
金原出版, 東京, 2000, pp. 56-58.

古屋泉, 森浩一, 多チャンネル赤外分光法による聴覚反応の測定: 聴覚障害の機能的診断とリハビリテーションへむけて, 国立リハ研紀要 2000 20: 25-31.

古屋泉, 森浩一, 近赤外分光法による閾値付近の聴覚誘発反応の測定, *Audiol Jpn* 2000 43:

190-195.

古屋泉, 森浩一, 平田直樹, 中島八十一, 多チャネル赤外分光法による側頭部聴覚反応の測定, Ther Res 2000 21: 1551-1554.

森浩一, 古屋泉, 平田直樹, 中島八十一, 多チャネル赤外分光法による聴覚言語刺激に対する脳反応, Ther Res 2000 21: 1565-1568.

森浩一, 古屋泉, 多チャネル近赤外分光法による聴覚言語反応の観察とリハビリテーションへの適用の可能性, 脳の科学 2000 22: 1293-1297.

森浩一, 古屋泉, 平田直樹, 中島八十一, 無侵襲近赤外分光法による大脳側頭部の音声言語反応, 日耳鼻 2000 103: 472.

平田直樹, 森浩一, 古屋泉, 機能的 MRI による音源定位刺激に対する聴覚反応, Audiol Jpn 2000 43: 423-424.

古屋泉, 森浩一, 平田直樹, 中島八十一, 近赤外分光法による聴覚野の誘発反応の測定, 聴覚研究会資料 2000 H-2000-98: 1-6.

(2) 学会発表

Hosoi, H., Nishimura, T., Nakagawa, S., Sakaguchi, T., Imaizumi, S., Mori, K., Watanabe, Y., Tonoike, M., Ultrasonic magnetoencephalography - Study on loudness growth-, The 24th Annual ARO MidWinter Meeting, 2001

皆川泰代, 古屋泉, 森浩一, 近赤外分光法による長・短母音刺激に対する脳反応, 日本音響学会2001年秋期研究発表会講演論文集, 2001 1: 409-410.

古屋泉, 森浩一, 皆川泰代, 林良子, 近赤外分光法による乳幼児の音声言語刺激に対する脳反応, 聴覚研究会資料 2001 31: 75-80 (H-2001-2011).

Furuya, I., Mori, K., Hirata, N., Imaizumi, S., Near-infrared spectroscopy (NIRS) can assess cerebral lateralization of speech processing. Neurosci Res 2000 S24: S77.

広居直子, 出口利定, 豊田慶太, 世木秀明, 林良子, 森浩一, 今泉敏, 予測からの変化を検出する聴覚機構—母音系列の場合—, 日本音響学会2001年秋期研究発表会講演論文集, 2001 417-418.

豊田慶太, 世木秀明, 広居直子, 小西知子, 今泉敏, 森浩一, 予測からの変化を検出する聴覚機構—無限音階の場合—, 日本音響学会2001年秋期研究発表会講演論文集, 2001 1: 411-412.

森浩一, 古屋泉, 田内光, 美留町美希子, 林良子, 皆川泰代, 近赤外分光法による人工内耳装用者の大脳聴覚言語反応, 第102回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2001

林良子, 今泉敏, 上野照剛, 森浩一, 広居直子, 豊田慶太, 単語の意味理解過程における語アクセントの役割, 日本音響学会2001年秋期研究発表会講演論文集, 2001 1: 401-402.

林良子, 今泉敏, 新美成二, 森浩一, 上野照剛, ビッチアクセント及びイントネーションの脳内処理過程, 聴覚研究会資料 2001 31: 81-88 (H2001-2012).

Hayashi, R., Imaizumi, S., Hirata, N., Mori, K., Where are function words processed in the Brain?, International conference on Development of Mind,

2000

Mori, K., Furuya, I., Imaizumi, S., Cerebral lateralization in processing phoneme and pitch detectable by multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS), Society for Neuroscience of North America 30th Annual Meeting Abstracts, 2000 30:

今泉敏, 林良子, 平田直樹, 森浩一, 機能語生成の脳機構: 機能的MRIによる検討, 日本音響学会2000年秋期研究発表会講演論文集, 2000 273-274.

森浩一, 近赤外分光法による無侵襲聴覚・言語中枢機能計測, 第4回人間計測研究会・流動研究員講演会, 2000

森浩一, 近赤外分光法による脳機能計測, 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所コロキウム, 2000

尾形エリカ, 今泉敏, 林良子, 森浩一, 複合音の認知とMEG, 第30回ERA研究会, 2000

尾形エリカ, 林良子, 今泉敏, 森浩一, 複合語の連濁・アクセントの認知特性, 2000 日本音響学会2000年春期研究発表会講演論文集I: 355-356.

林良子, 今泉敏, 上野照剛, 森浩一, 日本語ピッチアクセントと音韻認知に関する一検討, 平成12年度生理学研究所研究会「脳磁場ニューロイメージング」, 2000 15.

林良子, 今泉敏, 新美成二, 上野照剛, 森浩一, 桐谷滋, 2モーラ語における音韻とアクセントの認知機序, 2000 日本音響学会2000年度秋期発表会講演論文集I: 333 - 334.

林良子, 今泉敏, 森浩一, 新美成二, 上野照剛,

桐谷滋, 日本語ピッチアクセントの認知特性, 日本音声学会全国大会予稿集, 2000 115-120.

Hayashi, R., Mori, K., Imaizumi, S., Hirata, N. Neural processing for function words, Neurosci Res 2000 S24: S77.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
熊田政信, 森浩一	音声認識と発語とMRI	加我君孝	中枢性聴覚障害の基礎と臨床	金原出版	東京	2000	50-52
森浩一	聴皮質における情報処理と両耳聴	加我君孝	中枢性聴覚障害の基礎と臨床	金原出版	東京	2000	50-52

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森浩一	言語障害の克服	生体の科学	51巻1号	61-67	2000
尾形エリカ, 林良子, 今泉敏, 平田直樹, 森浩一	複合語の連濁・アクセント規則の認知機構	信学技報	SP99-162巻	17-24	2000
古屋泉, 森浩一	近赤外分光法による閾値付近の聴覚誘発反応の測定	Audiol. Jpn.	43巻3号	190-195	2000
古屋泉, 森浩一, 平田直樹, 中島八十一	多チャンネル赤外分光法による側頭部聴覚反応の測定	Ther. Res.	21巻7号	1551-1554	2000
森浩一, 古屋泉, 平田直樹, 中島八十一	多チャンネル赤外分光法による聴覚言語刺激に対する脳反応	Ther. Res.	21巻7号	1565-1568	2000
平田直樹, 森浩一, 古屋泉	機能的MRIによる音源定位刺激に対する聴覚反応	Audiol. Jpn.	43巻5号	423-424	2000
Mori, K., Furuya, I., Imaizumi, S.	Cerebral lateralization in processing phoneme and pitch detectable by multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS)	Society for Neuroscience of North America 30th Annual Meeting Abstracts	30巻	464.31	2000
古屋泉, 森浩一, 平田直樹, 中島八十一	近赤外分光法による聴覚野の誘発反応の測定	聴覚研究会資料	H-2000-98巻	1-6	2000
古屋泉, 森浩一	多チャンネル赤外分光法による聴覚反応の測定：聴覚障害の機能的診断とリハビリテーションへむけて	国立リハ紀要	20巻	25-31	2000
森浩一, 古屋泉	多チャンネル近赤外分光法による聴覚言語反応の観察とリハビリテーションへの適用の可能性	脳の科学	22巻12号	1293-1297	2000
古屋泉, 森浩一, 皆川泰代, 林良子	近赤外分光法による乳幼児の音声言語刺激に対する脳反応	聴覚研究会資料	H-2001-2011巻	75-80	2001
林良子, 今泉敏, 新美成二, 森浩一, 上野照剛	ピッチアクセント及びイントネーションの脳内処理過程	聴覚研究会資料	H2001-2012巻	81-88	2001