

(別添2)

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)

人工内耳症例を中心とした聴覚・言語機能の客観的評価に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 森 浩一

平成14(2002)年4月

(別添3)

目 次

I	総括研究報告	
	人工内耳症例を中心とした聴覚・言語機能の客観的評価に関する研究 -----	1
	森 浩一	
II	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	15
III	研究成果の刊行物・別刷-----	17

(別添4)

厚生科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
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

人工内耳症例を中心とした聴覚・言語機能の客観的評価に関する研究

研究要旨 人工内耳症例を中心とした難聴者の聴覚・言語障害の客観的評価を目的として、各種の脳機能計測法を比較検討する第1年度の研究を行った。脳機能計測法としては、特に人工内耳や補聴器の装用下でもこれらの装置から干渉を受けない光による脳機能計測方法である、無侵襲の近赤外分光法（NIRS）による脳局所酸素モニタを中心として、その有効性の評価を開始した。すでにNIRSによって成人健聴被検者において、聴覚閾値の音に反応が出る事が知られている。しかるに人工内耳症例では、被検者の自覚閾値の-15ないし-20 dB程度まで有意な反応が認められた。しかしながら、自覚閾値との差は、成人人工内耳被検者間で5 dB程度の違いのみであるため、これを聴覚閾値の指標とすることができるとの可能性がある。言語課題による反応においては、成人人工内耳症例では自覚的な弁別の可否とNIRSの有意な反応の有無がよく対応していた。健聴小児では、音韻と抑揚の左右聴覚野における機能分化が生後1年近くになって有意になることが判明した。生後10ヶ月以下では音韻や抑揚の弁別は可能であり、NIRSによっても有意な反応が出るにも関わらず、有意な左右差が見られた例がなかった。このような機能分化の発達には、各月齢集団での検討が可能なのみではなく、個人毎に有意な左右差があるかどうかの判定ができるため、難聴や人工内耳小児症例においても言語発達の客観的指標として応用できる可能性が示された。

A. 研究目的

聴覚障害が発達期に生じると言語発達にも影響し、患児のコミュニケーション能力に重大な影響をもたらす。一方、高度難聴の治療技術の重要部分を担う人工内耳や補聴器の進歩は著しく、過半数の難聴児は早期治療によって音声コミュニケーションを獲得することが可能になってきた。そのため、全国的にも新生児期の難聴スクリーニングが実施されようとしている。

現在、小児の人工内耳手術は年間100例程度行

われている。平成13年度までの厚生科学研究によると、手術時6歳以下の高度難聴小児の人工内耳症例において、術前の補聴器と比較して人工内耳がよいとされる場合が7割程度であり、補聴器の方がよいとされる例は存在しない。しかしながら、2割以上の症例で術前の補聴器と効果があまり変わらないとされており、そもそも人工内耳の適応が術前の補聴効果がほとんどないことを考慮すると、人工内耳を使用してもなお十分な聞こえの獲得にいたらない例が2割以上存

在することになる。今後全国スクリーニングにもなって小児の人工内耳症例が増えるにつれ、これらの補聴器でも人工内耳でも十分な聞こえを獲得できない症例をいかに診断し治療していくかが大きな問題になってくると予想される。

聴覚・言語中枢の障害ないし発達遅滞は、行動や言語表出が未発達ないし損なわれている場合にはなお診断困難である。難聴があるとそれのみによっても2次的に言葉や社会性の発育が遅れるため、通常の行動指標を用いる検査では、聴覚・言語機能の正確な評価ができるまでに数年が経過してしまうこともある。ことに原因の判明した先天難聴の半数近くを占める低出生体重児などの周産期ハイ・リスク児や、補聴器ないし人工内耳を必要とする高度難聴の小児で、脳幹までのみならず、大脳を含めた聴覚機能の診断が正確にできることは、治療計画を立てる上で意義が大きく、乳児期から幼児期にかけて客観的かつ無侵襲に聴力及び言語能力を判定できる方法の開発が望まれている。しかし生後数年までの中枢の発達はなお研究の余地があり、現状ではスクリーニングに大脳の反応を使用することは必ずしも効率が良くないため、一般的には聴性脳幹反応ないし内耳機能を調べる耳音響放射を使用したスクリーニングが行われ、脳幹より中枢の障害や遅滞は必ずしもタイミングよく評価されていないことがある。

脳機能は無侵襲ないし低侵襲で記録する方法はいくつかあり、特に最近の10年の進歩は著しい。それぞれに長所短所があり、目的に応じて使い分ける必要がある。以下に代表的な5種類の脳機能

計測法について記す。

(ア) 誘発脳波検査は最も古くから使われ、刺激に同期した神経の電気活動を頭蓋外から記録する。比較的感度が高く、時間分解能がよいという特徴がある。しかし、人工内耳との併用では、電気刺激による雑音が記録に混入しやすいため、単純なクリック音などによる反応以外では、正確な評価が困難なことがある。また、脳活動の局在を検討することは困難である。

(イ) 陽電子断層法 (PET) ないし単一光子断層法 (SPECT) も比較的古くから使われている方法で、神経活動に伴う脳血流の変化ないし代謝量を計測する。脳内の位置情報が正確に得られ、かつ人工内耳とは干渉しないため、人工内耳装用前後の脳の活動についての重要な知見を数々もたらしている。しかしながら、放射能を体内に入れる必要があり、少量とはいえ被曝に伴う危険があり、検査費用も高いため、多数の患者ないし患児に日常検査として使用することは困難である。計測に数分以上かかるため、時間分解能が悪いという欠点もある。

(ウ) 脳磁図は神経の電気活動により誘発される磁場を高感度の超伝導磁束計で計測する。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電流が生じ、それによって誘発され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) と外部磁気の高度な遮蔽が必要で、かつ100回程度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、記録中は頭を動か

さないように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（精度数mm）が、脳波と同様な高い時間分解能で可能である。しかしながら、磁性体を含む人工内耳装用者を記録しようとする装置が壊れるため、臨床的には有用性が限定される。

（エ）機能的MRI（fMRI）は、磁性体である脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化による脳組織の磁気共鳴信号の変化（BOLD効果）を測定する。脳活動によって脳組織局所の酸素消費が増大し、一時的に脱酸素化ヘモグロビン濃度が上昇するものの、それ以上に血流量が増大することで脱酸素化ヘモグロビンが希釈され、その濃度が減少して磁気共鳴信号が増大する。各種の無侵襲脳機能計測のうちで最も空間分解能がよい方法であるが、強大な騒音を生じるので、聴覚機能の計測には注意が必要である。安全性については、臨床的には、本研究実施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。強い磁場と電波を使用するため、補聴器や人工内耳の併用ができない。

（オ）近赤外分光法（NIRS）は、近赤外領域の光の組織透過性が高いことと、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの吸光度曲線が異なっていることを利用し、2波長以上の近赤外領域の吸光度の計測により、脳内のヘモグロビン濃度の相対変化を脳外から無侵襲に計測する方法である。近

赤外光を頭皮上から照射し、生体内部、特に大脳皮質を回折・散乱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。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の時間分解能は、神経活動を血液の反応を通して間接的に計測するため、fMRIとほぼ同じ数秒である。空間分解能は、光の散乱と吸収のため、2 cm程度となる。血液等による吸収が大きいいため、通常は頭皮から3 cm程度の深さまでの現象しか計測できない。この点は、脳波と違って遠隔部位の影響を受けず、局所の反応を感度よく検出できるという長所にもなる。1プローブ当り3 mW以下の微弱な光出力による計測であるため、直近で光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く、無侵襲・無騒音であり、人工内耳や補聴器の装用下での記録も可能である。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、自由な姿勢で記録可能であり、この点は他の脳機能測定方法に比較して大きな利点である。特に小児で無麻酔に記録をしたい場合に、この点は重要である。装置も脳波計程度であるため、外来で繰返し検査することも容易である。NIRSは平成10～12年度感覚器障害研究事業によって成人および小児で聴覚・言語反応が得られることが判明している。

以上のように、難聴者の聴覚機能を計測する方法としてNIRSは他の手法では得られないすぐれた特徴を有するが、ヒトの脳計測に使われ始めたのが最も遅く、聴覚機能の計測への臨床応用については未だ十分には検討されていない。視覚野等ではNIRSによる脳血量計測とfMRIの記録が比較され、脳活動の記録法としてのNIRSの有効性が確認されているが、聴覚系ではfMRIの騒音のため、NIRSによる測定との比較は行われていない。そこで、本研究ではNIRSを、他の計測方法とも比較・援用しながら、聴覚障害の機能的診断および治療に活用するその有効性を評価しようとする。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が可能となる。またこれにより、治療に使用すべき訓練刺激の選択等も容易となると期待される。

初年度である本年は、乳幼児から脳反応をNIRSにて継続的に記録し、発達段階に応じた反応のデータベース化をはかった。一部の成人人工内耳装用者についてNIRS検査を行い、自覚的な単語弁別とNIRSの記録の比較を行った。より安定した記録のため、NIRSの光プローブの改良を行いつつある。また、当初の計画にはなかったが、他覚的に人工内耳装用時の閾値検査ができるかどうかについても検討を開始した。fMRIを人工内耳手術予定者に試行し、術前検査としての有用性の検討を開始すると共に、NIRSの検証も行った。

B. 研究方法

[被検者]

すべての被検者は、十分な説明の上、本人（成人の場合）ないし保護者（小児の場合）が書面で研究への参加に同意した。

人工内耳装用者は、研究施設の病院で手術をした患者から、自発的に研究に協力してくれる者を募った。全員コクレア社の耳掛け型Nucleus24を使用しており、処理方式はSPEAKである。

健聴成人および小児は、研究施設内外に公告を出して募集した。小児は検査中も保護者が付き添った。被検者には謝金を支払っている。

(1) NIRS法による脳活動記録

[光プローブの装着]

無侵襲近赤外多チャンネル脳機能計測を用いて、左右両側頭部に近赤外の送・受光プローブを3 cm 間隔に3×3の「田」の字の形の正方格子状に配置した。この配置では、測定点は片側につき12の部位（両側で計24部位）となる。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た。脳磁図の研究から、成人の聴覚野の反応（N100mの成分）は、耳前部の前後1 cm程度の範囲で、上に5ないし6 cm程度の位置に認められることが多いので、これが記録部に含まれるように留意した。光プローブ先端は髪をかき分けて、できるだけ頭皮に直接接するようにした。生後4ヶ月以内の乳児では髪がうすいため、髪をかき分けずにあらかじめプローブをソケットに装着しておき、一気に頭に被らせる方法が有効であった。人工内耳装用者では、記録を安定させるため、必要に応じてあご台を使用するなどした。

[記録位置の確認]

記録終了後に磁気式3次元ディジタイザによ

ってプローブが頭皮に接していた場所と鼻根部、左右の耳前部等の点を入力した。一部の小児ではデジタル写真のみで装着位置を確認した。成人では鼻根部と耳前部にマーカーをつけて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次元デジタイザの情報から記録中心（送受光部の中点で頭皮より2 cmの深さ）となる脳部位を同定した。小児においてはMRI撮像は麻酔が必要となるため、施行していない。

[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の量子化で作成し、内蔵したサウンドボード (Wave Center PCI) と外部のデジタル・アナログ変換器 (Tango 24) によって再生し、8 kHz のローパスフィルタ (FT-8) とプログラマブル・アッテネータ (PA-4)、ヘッドフォンバッファ (HB-5) を経て、挿耳型イヤホン (EAR-TONE 3A) で被検者に聞かせた。小児ないし人工内耳着用者では、オーディオ用パワーアンプ (P2080) と高出力スピーカ (i15) によって音を聞かせた。NIRSの記録はすべて防音室内でおこなった。

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ステップの上昇法で測定した。

[刺激の種類と課題]

閾値反応をみる検査では、純音聴力検査に準じた断続音ないし人工内耳の閾値検査に用いら

れるのと同様な振音 (warble tone) を用いた。これらの音はパソコン上のソフトウェア (Sound Forge) によって作成した。刺激の持続時間は12秒ないし20秒に設定し、8秒ないし20秒の無音区間と交互に提示した。人工内耳を使用しない場合は、1/3オクターブ帯域雑音と振音を用いた。音圧は10 dBないし5 dBステップで上昇系列で4ステップ程度変化させ、全体を4回以上くり返した。

言語機能の左右分化を調べる検査では、以前に脳磁図で同様の目的のために使用されたのと同じ分析合成単語である「言った (断定)」「言っ (依頼)」「言った? (疑問)」を使用した。断定/依頼では、最後の音韻のみが異なり、断定/疑問では「た」の抑揚のみが異なる。約1秒毎に1単語を再生し、20秒を1ブロックとした。「言った (断定)」のみのブロックをバックグラウンドブロックとし、「言った (断定)」と「言っ (依頼)」が混じるブロック (音韻対比ブロック) と、「言った (断定)」と「言った? (疑問)」が混じるブロック (抑揚対比ブロック) を作成し、それぞれ20秒毎にバックグラウンドブロックと切り替えて呈示した。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が、単語毎の誘発反応ではなく、ブロック毎の反応を調べるブロックデザインを採用したため、対比ブロック中では2つの刺激が等確率で出現し、通常のオドボール課題のように標準刺激と目標刺激間の出現確率の差はつけなかった。

ブロックデザインはfMRIの研究によると、刺激毎の反応を記録する事象関連誘発反応法より感度が高いとされている。すでにこの方法で閾値

の音に対する反応が得られている。また、音韻処理と抑揚処理の聴覚野の左右差を検出できることも以前の厚生科学研究によって示されており、健聴右利き成人では85%で音韻処理の左優位性が検出できることが判明している。今年度はこの刺激セットを標準刺激としてほぼ全例に施行し、小児ではこれによって左右聴覚野の言語処理の機能分化を横断的ならびに一部の被検者で縦断的に調べた。

同様に音韻や韻律の対立を含む他の分析合成単語も刺激に用いた。多くは言語的文脈を与えるために有意味単語であり、「雨」と「飴」、「寺」に異なった抑揚をつけたものなどを使用した。一部は無意味音韻である「だ」と「が」、長母音と単母音、英語の「Ra」と「La」なども使用した。

[課題]

成人では音を注意して聞くように求め、小児では特には教示を行わず、ディスプレイ上に無音でアニメを再生するなどして自発的な動きを抑制し、その間に記録した。乳児は母親の膝の上で坐位になって、主に自然睡眠中に記録した。

成人人工内耳症例に音韻・韻律対比刺激を使用した検査では、検査後に音韻や韻律の弁別が可能であったか、その場合はどのように違って聞こえたかを聴取した。

[データ処理]

NIRS法における測定結果は、各刺激ブロックの3回ないし6回程度の繰り返しのうち、粗大なアーチファクトを除いたものを刺激種類ごとに加算平均した。

1 ないし 5 秒の移動平均でデータを平滑化し

た後、刺激前の 5 秒ないし 10 秒を基準として反応の Z 値を求めた。音刺激中の最大の Z 値が 5% の有意水準を越えた場合を有意な反応とした。

MRI 上で第 1 横側頭回 (Heschl 回) の外側後端部を聴覚野の中心と定義し、矢状断面上に NIRS の記録中心部を投射し、聴覚野中心より 1.5 cm 以内にあるチャンネルのうち、全ヘモグロビン量の変化が最大であるチャンネルの反応最大値をその側の聴覚野の反応の代表値 (「聴覚野の反応」) として採用した。MRI のない小児では、耳上部の聴覚野と推定される位置付近の最大反応を採用した。各被検者について、左右片方ないし両方の聴覚野の最大反応が 5% の水準を越えた場合に、当該被検者の反応を陽性とした。

左右差の比較のためには、左右の聴覚野の反応の最大値をそれぞれ L・R とし、側化指数 (laterality index: LI) を下記の式によって計算した。

$$LI = (L - R) / (L + R)$$

LI は、反応が完全に左によっていると 1 になり、その逆は -1 になる。個人毎の左右差を検討するには、毎回の刺激毎に LI を計算し、0 に対して正か負のどちらに偏っているかを検定した。2 つの刺激 (音韻と抑揚など) の間の左右分化に関しては、毎回の LI をプールし、2 つの刺激条件間で検定を行った。

(2) fMRI による聴覚皮質からの記録

[fMRI 用の刺激と提示]

被検者は人工内耳施行前の高度難聴成人でいくばくかの残聴のある者である。術前の語音明瞭

度は10%以下である。

[fMRI用の刺激と提示]

fMRIにおいては、音刺激はパソコンで作成し、内蔵の音源ボードから再生し、ローパスフィルターを通してアッテネーターで音圧を調整し、オーディオアンプ (P2080) からMRI室内に置いた磁気シールドを施した密閉型スピーカにて音を出し、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聞かせた。刺激音としては、閾値付近 (+10 dB) の帯域雑音ないし振音を良聴耳に呈示した。他耳は耳栓をした。刺激装置の限界から、これ以上の音圧を出すのは困難であった。撮像騒音は被検者には聞こえなかった。音は15秒ないし12秒毎にON/OFFを繰り返した。

視覚言語刺激としては、福田版の聴覚評価ビデオによる読話を課した。被検者は読話では単語理解は不能であった。ビデオ映像はプロジェクターないし液晶ファイバーディスプレイによって被検者に見せた。プロジェクターはMRI検査室外において鏡を介してMRIガントリー頭側に設置した透過型スクリーンに投影し、被検者は頭部コイル上の鏡によってこれを観察した。液晶ファイバー装置は、液晶画像をファイバースコープによって離れた位置で見るもので、これらの装置はいずれもディスプレイが発生する電磁気雑音がMRI撮影に混入するのを防ぐ目的で使用された。刺激は20秒間続き、次に20秒間休止し、これを数回繰り返した。

[fMRI記録とデータ処理]

1.5 Tesla MRI 装置 (EXCELART MRSN00, 東芝)

を使用して記録した。同装置は傾斜磁場コイルが真空中にあり、撮像に伴う騒音が従来機種より33 dB低い。この騒音レベルは会話域の音圧よりなお大きい。高度難聴者には聞こえないレベルであり、人工内耳や補聴器を装用しない状況での難聴者では、閾値付近の反応を撮像騒音の影響をうけずに検討することができる。

T2*強調機能画像はFE-EPI方式とし、TE 40 ms、flip angle 70°、各ボクセルの撮像平面での大きさは 2.7 mm × 2.7 mm、マトリックスは128 × 128の条件で撮像した。スライス厚は3 mmないし6 mmを使用し、TR 2500 msないし5000 msのシーケンスで連続撮像した。機能画像と同じ角度と大きさでT1強調画像を撮影し、解剖学的構造の同定を行った。データ処理にはSPM99 (Statistical Parametric Mapping 1999, Wellcome Trust, UK) を使用し、corrected- $p < 0.05$ の反応を有意とした。

(3) 倫理面への配慮

すべての研究は、ヘルシンキ宣言および申請者の所属する施設の実験・研究の倫理ガイドラインに従って行った。当研究で用いる装置の赤外線光出力は微弱であり、直近で眼球に直接照射する以外には、これによって医学的問題が生じる例は知られていない。fMRIは臨床用に多く用いられている1.5 Teslaの装置と同等であり、臨床的に1.5 Teslaの磁場そのものによる問題は生じていない。体内金属を有する等のfMRI禁忌に該当するかどうかは検査前にチェックリストに従って確認した。人工内耳術後症例ではMRI検査を行っていない。

い。小児では睡眠中の記録を取る場合にも麻酔薬は使わず、自然睡眠下での記録を行った。すべての被検者（未成年者の場合はその保護者）には文書やビデオ、見学等を併用した十分な説明と書面による同意を得た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しているが、写真等の学術的発表への利用については個々に承諾を得ている。関連する検査も十分な説明を行い、本人または保護者の承諾を得ている。患者には、当該検査を受ける・受けないという選択がその後の患者の診療に悪影響を及ぼさないことを確認の上で検査の説明をし、同意を求めた。研究上必要となる情報（現病歴や聴力検査の結果等）を病院の診療録から参照する場合は、本人または保護者の承諾を得て行っている。

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]

人工内耳装用者では250 Hz, 1 kHz, 4 kHzの純音ないし振音刺激に対し、自覚的な聴覚閾値である0 dB SL (Sensation Level)より15 dB (1人)ないし20 dB (2人) 小さい音に対しても統計的に有意 ($p < 0.05$) な反応が、少なくとも左右どちらかの側頭部に見られた。

この応答の周波数特異性を調べるため、1 kHzにおいて中心周波数の周囲3オクターブを除去した雑音（マスキャー）を10 dB SLで持続的に負荷した条件下に同様な誘発反応を記録した。マスキャーのレベルと自覚閾値の関係を調べると、マスキャーが10 dB SLの前後では閾値がほとんど変化せず、

マスキングレベルは適正であると考えられた。このような条件では、自覚閾値に一致したレベル以上の音に対してのみ有意な反応が得られ、自覚閾値未満のレベルの音では有意な反応を生じなかった。

[言語音に対する聴覚野の反応]

1. 人工内耳3症例に対して、各種の音韻や韻律の対比対刺激を呈示し、NIRSによって反応を記録するとともに、記録終了後に被検者に弁別できたかどうかを尋ねたところ、弁別のできた対の刺激についてはNIRSの反応も有意に出ており、弁別できなかった刺激対についてはNIRSの反応が有意に出なかった。

音韻の違いを抑揚の違いとして誤認することはなかったが、他の音韻や、既知の音韻としては記述できない音に異聴している場合もあった。そのような場合でも、被検者が1対の刺激の違いを認識できる場合には、NIRSの反応も有意であった。

一部の被検者では英語の「Ra」と「La」の弁別が可能で、NIRSの記録もこれを裏付けていた。被検者は50歳代以降の日本人であるため、元来英語のR/Lの弁別ができていたとは考えにくい。おそらくなんらかの別の音韻に異聴したためにこれらの差が区別できるようになったものと思われる。

韻律の変化を音韻の変化として異聴することも認められ、その場合は本来抑揚を主に処理する右聴覚野よりも、音韻を処理する左聴覚野に、より大きな反応が生じる傾向があった。

2. 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。乳児については睡眠中でも十分な反応が記録でき、動きのアーチファクトが混入しないので、覚醒下の記録より有利であった。月齢ないし年齢毎の横断的検査で音韻対比と抑揚対比の反応の違いを調べると、これらの反応のLIに有意差が生じるのは生後11ヶ月以降であり、集団としての統計では11ないし12ヶ月の群から左右差が認められた。

個人の縦断的データでも同様の傾向を示し、1歳台の早い時期までに左右差が有意になるようである。

3. 日本語に特有な音韻である長短母音についてNIRSで記録を行うと、他の音韻と同様に左聴覚野で処理がなされているという結果が得られた。乳児では長短母音の対比によって有意な反応が出現するものの、左右差ははっきりしなかった。

(2) fMRIによる聴覚皮質からの記録

[聴覚閾値付近の音に対する反応]

1. ON/OFFする閾値 (0 dB SL) および閾値上10 dB (10 dB SL) の帯域雑音ないし振音によって、有意な反応が聴覚野に見られた。しかし、-10 dB SLでは有意な反応が見られなかった。

2. 帯域雑音と振音の両方に反応が出た被検者において反応部位をくらべると、帯域雑音は脳表に近く、振音ではやや内側に反応が見られた。

[読話刺激に対する反応]

1. 20秒毎に無音のビデオによる発話の視覚刺激をON/OFFすることにより、左聴覚連合野の反応 (最大値は $\text{corrected-}p = 0.075$, $T=5.92$, $\text{cluster-level corrected-}p < 0.001$, $K_e=196$)

が認められた。しかしながら、被検者は読話では表現内容を全く読み取れなかった。

2. 被検者によって活動に差があった。10年以上の補聴使用歴のある被検者では比較的大きな活動が認められたが、失聴期間が1年に満たない被検者では有意な反応が出ず ($\text{corrected-}p > 0.05$)、有意傾向 ($t = 4.17$, $\text{uncorrected-}p < 0.001$) が小さく聴覚野に認められたのみであった。

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]

以前の厚生科学研究によって、健聴被検者においては聴覚閾値の帯域雑音において全被検者で有意なNIRSによる反応が記録されているが、閾値下の音に対する反応は有意ではなかった。少数例ではあるが、中等度感音難聴症例においても、閾値下の音に対する脳反応は得られていない。今回、fMRIを高度難聴者に施行して、振音にて0 dB SLでの反応が得られたが、閾値未満の-10 dB SLでは反応が見られなかった。

しかるに人工内耳装用者でスピーカー法による検査を実施すると、NIRS計測によって閾値下15 dBにて有意な反応が得られた。このことは、人工内耳による電気刺激が通常の蝸牛有毛細胞の伝達物質を使った刺激とは質的に異なるものであることを示唆している。

従来健聴被検者では1/3オクターブの帯域雑音については閾値の反応が得られるが、純音では閾値の反応が得にくかった。しかし、人工内耳の周波数フィルターはせいぜい1/3オクターブ程度

であり、この帯域内であれば純音も帯域雑音も区別できない。したがって今回は臨床検査との整合性をとる意味から、人工内耳の閾値検査に使用されているのと同様な振音、ないしは純音聴力検査に使われているのと同じ純音の断続音を刺激に用いた。これらによって自覚閾値での反応が得られるので、刺激の選択としては問題がないものと思われる。

閾値下の刺激の周波数選択性を検討するために、中心周波数の周囲3オクターブを除去した雑音を使用した。通常の聴力検査では臨界帯域幅が1/3オクターブ程度であるため、このような検査では1/3オクターブ程度を除去すれば十分である。しかしながら人工内耳の処理装置のフィルターは裾野が広がっているため、中心周波数を1オクターブ程度除去するだけでは中心周波数にもマスクがかかってしまうようであった。広帯域雑音によるマスクをかけることで閾値下の反応が消失したので、閾値下の反応は自覚閾値以上の場合の反応とは少なくとも性状が異なると考えられる。

以上の検討から、自覚閾値レベル未満の音に対して脳反応が生じているが、人工内耳装置がこのような低レベルの音に対しては周波数特異性の低い電気刺激を出しており、これに対しては知覚が生じていないことになる。

自覚閾値下のレベルの音に対して、人工内耳がどのような信号処理をしているのか不明である。メーカー（コクレア社）に問い合わせたところ、当初は閾値下の音に対する信号は出ていないとの返事を得たが、それでは今回の再現性のある

実験結果を説明できない。その後メーカーからは、自覚閾値より電流レベルを下げた刺激によって誘発脳波が得られたとの報告を受けたので、本研究で得た自覚閾値と脳反応の閾値の乖離はNIRSを使うことによるアーチファクトではないと結論してよいと思われる。

NIRSによる反応閾値は自覚閾値からは乖離しているが、被検者間では5 dBの差しかなく、今回の結果が人工内耳装用者一般に言えるとすると、NIRSによる閾値の15ないし20 dB上に自覚閾値があることになり、他覚的に閾値レベルの決定ができることになる。この低レベルの反応には周波数特異性がないが、自覚閾値を推定できることから中心周波数を除去したマスキング雑音のレベルも決定することができ、それを使うことで周波数特異性のある自覚閾値の推定も可能と思われ、今後追究していきたい。

一方、自覚閾値下の音による刺激はメーカーの想定していない動作による結果であると思われるため、人工内耳の機種や処理方式、さらには処理ソフトのマイナーな改訂にも依存する可能性があり、今回の結果がどの程度一般的であるかは未知であり、他施設を含めた今後の研究を待つ必要がある。

[言語音に対する聴覚野の反応]

過去の厚生科学研究によって、音韻対比と抑揚対比の脳反応を比較することで、成人右利き被験者の85%で聴覚性言語機能の左優位の局在が明らかにできることが示されている。本研究ではそれを人工内耳装用者ならびに小児に応用した。

言語機能のうち、文法や脳内辞書、固有名詞

の処理などは前頭葉、頭頂葉、側頭極などが関与していると報告されているが、本研究で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しており、主に聴覚野近傍の聴覚連合野の機能と考えられる。発話を刺激に用いると、発話のどの成分に対する反応か決定しがたいことがあるので、そのような要因を除外するため、刺激音声は分析合成単語を用いた。さらに、単なる音韻よりも単語の中に埋め込んだ音韻の比較をするような実験構成をとることで、言語的文脈を与え、刺激音声の単なる物理的な細かい差異に基づく反応よりも言語的な反応を捉えやすくした。

人工内耳症例においては、自覚的な弁別とNIRSの有意な反応がよく対応していた。ただし、ここでの自覚的な弁別は、区別がつくという意味であり、音韻として同定できることを意味せず、従来のように聞いた音を既知の音韻に対応させて答えを得る検査とは結果が一致しない。従って、NIRSによって被検者の自覚的な判定に相当する反応を他覚的に捉えられることが判明した。一方、これを音声の理解に結び付けるためには、人工内耳ではこのような未知の音韻への異聴があることをよく認識して、これを既知の音韻へ写像できるようにする訓練が必要と思われる。

今回使用されていた人工内耳では、音声の基本周波数を積極的に信号として伝えないため、音声の基本周波数が大きな成分である韻律情報は伝わりにくい。実際、韻律のみを異なる合成単語の聞き取りでは、韻律の違いではなくて音韻の違いとして聞き誤っている場合があることが観察された。この時のNIRSによる脳反応を見ると、

音韻の弁別が起こっていることを示唆するような左聴覚野優位の反応か、左のみに有意な反応が出る傾向が見られ、脳機能計測も抑揚の音韻への異聴に対応した結果であった。このような異聴はことばの聞き取りのさまたげになるばかりでなく、抑揚（イントネーション）がうまく聞き取れないということでもあり、これが原因でコミュニケーションに障害をきたすこともあると推測される。韻律の聞き取りについては特別に訓練プログラムを作る方がよい可能性がある。

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では髪の毛や頭の中の構造、プローブの配置間隔の誤差によっても感度むらが生じ、左右差をきたす原因が多数あり、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、刺激の種類ごとに側化指数を計算し、それが刺激（音韻・抑揚対比など）の違いによってどのように変動するかを観察すると、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無視することができる。

今回は上記をふまえ、音韻対比と抑揚対比の2つの課題による反応を記録し、乳幼児の聴覚性言語野の発達変化を調べた。ここで使ったような音韻や抑揚にたいしては、生下時より弁別可能であると期待され、今回も3ヶ月児でも有意な反応が見られている。しかしながら、左右聴覚野の反応パターンにこれら2つの課題間で有意差が認められるのはようやく1歳直前であることがわかった。音韻処理と抑揚処理がそれぞれ左右に側性化することで、真に言語的な処理がなされるよう

になるのではないかと推測される。このような側性化の時期を目印にすることで、難聴児の言語機能の発達を客観的に判断することができるものと思われる。

長短母音については日本語などの少数の言語に特有であり、外国語話者に学習困難であるばかりでなく、小児にも学習は容易ではなく、正確に理解できるのは3ないし4歳からであるとされている。日本人健聴成人では長短母音が混合した刺激に対して左聴覚野のみに有意な反応が出現し、他の音韻と同様に言語的に処理されていることが推測された。少数の若年幼児で同様な検査すると、有意な弁別反応は生じるがはっきりした左への側性化が認められず、成人と同じような処理になっていないと思われる。成人と同じ反応パターンに移行するのがどの時期であるのかは、今後の研究課題である。

(2) fMRIによる聴覚野の記録

[聴覚閾値付近の音に対する反応]

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。今回の研究に使用した装置は傾斜磁場コイルが真空中にあるため、撮像騒音が従来機にくらべて33 dB低減されており、耳栓なしに検査を施行しても騒音難聴を生じないレベルである。しかし通常の会話のレベルよりは大きく、健聴者の聴覚検査にはなお問題がある。しかし、高度難聴者ではこのように低減された撮像騒音は聴取されず、fMRIによって閾値付近の聴覚野の反応を調べることができる。

NIRSもfMRIも共に脳活動によって血液動態が変化することを捉える計測法であるため、同程度の感度を有することが期待される。実際、今回の研究から高度難聴者では自覚閾値の音圧においてfMRIによって有意な反応が記録され、健聴者におけるNIRSによる記録と同じ結果となった。さらに、fMRIでは空間分解能が高いため、音の種類による反応場所の違いを明らかにすることができ、NIRSで音の種類による反応の違いを説明できると思われる結果を得た。

[読話刺激に対する反応]

現在2人の人工内耳術前に検査を行い、異なる結果をえた。聴覚野ないし聴覚連合野によく反応が出た被検者は、術後成績が良好である。有意な反応が出なかった被検者は、まだ術後の日が浅いため、術後成績との関連は今後の展開を待つて判断する必要がある。

E. 結論

- (1) 人工内耳を装用した成人被検者に対して、NIRSによって、聴覚閾値付近の音刺激の誘発反応を記録し、自覚閾値の-20ないし-15 dBまで有意な反応が記録された。
- (2) 自覚閾値未満のレベルの音に対する反応は、中心周波数を除いた雑音でマスクされるため、周波数特異性が低い反応であると推定された。
- (3) 自覚閾値とNIRSによる反応閾値が異なるものの、その差はほぼ一定しているため、自覚閾値の推定方法としては使える可能性がある。

この点は周波数特異性が低そうであることと合わせて、次年度以降にも継続して検討すべき課題である。

- (4) 人工内耳を装用した成人被検者3名に対して、音韻や抑揚の異なる刺激対の対比による反応を調べた所、被検者本人の自覚的弁別能とNIRS反応の有意な反応がよく対応していた。
- (5) 抑揚の対立をつけた単語対でテストすると、人工内耳被検者では音韻の違いとして異聴することがある。このような場合、NIRSでも左聴覚野により強い反応が出る事が多く、客観的に音韻の違いとして異聴していることが捉えられた。
- (6) 上記のような異聴は補聴器ではほとんど起こらず、注目されていない。しかしながら、特に成人の人工内耳症例にはこの種の異聴がしばしば認められ、単語のレベルでの認識率を下げている可能性がある。成人の人工内耳のリハビリテーション訓練においては、抑揚の音韻への異聴に注目した訓練も必要であると思われる。
- (7) 人工内耳術前に施行したfMRIでは、患者本人は理解できないにもかかわらず、読話によって聴覚連合野が活性化することが認められた。この症例では術後の成績が良く、この方法は人工内耳の術前検査として有用である可能性

がある。

- (8) fMRIの撮像騒音が聞こえない高度難聴者に閾値前後の音による反応を調べた所、閾値及び閾値上10 dBでは反応が得られたが、閾値下10 dBでは反応が得られなかった。これは健聴者を対象とした以前の厚生科学研究のNIRSの結果と一致する。
- (9) fMRIで閾値上10 dBの帯域雑音と振音の反応を調べたところ、両者の反応部位が若干異なっていた。帯域雑音は聴覚野の外側、振音はやや内側に反応の中心があり、以前の厚生科学研究でNIRSの反応は帯域雑音の方が純音より出やすいということに対応すると思われる。
- (10) 小児の聴覚性言語処理の発達過程がNIRSによって追跡できることが判明した。乳児期の音韻ないし抑揚の弁別は脳機能の側性化の観点からはようやく1歳頃になって成人と同様な左右差を示す。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(1) 論文発表

Hayashi, R., Imaizumi, S., Mori, K., Niimi, S., Ueno, S., Kiritani, S., Elicitation of N400m in sentence comprehension due to lexical

prosody incongruity, Neuroreport, 12巻8号, 1753-1756, 2001

森浩一, 光による脳機能計測で聴覚を探る「多チャンネル近赤外分光法」の紹介, テクノエイド通信, 27巻 2001.8号, 10, 2001

Imaizumi, S., Hayashi, R., Hirata, N., Mori, K., Neural processes in sentence generation, Speech Motor Control in Normal and Disordered Speech, 4巻, 32-35, 2001

森浩一, functional MRIで聴覚機能をみる, 医学のあゆみ, 200巻2号, 200, 2002

小泉敏三, 平田直樹, 森浩一, 佐藤裕, 林良子, 皆川泰代, 細井裕司, 中島八十一, 機能的MRIによる音像移動刺激の反応, 信学技報, 101巻745号, 45-51, 2002

田中章浩, 森浩一, 高野陽太郎, 音声ピッチの音韻性による短期記憶メカニズムの差異, 信学技報, 101巻745号, 17-24, 2002

Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Furuya, I., Hayashi, R., Sato, Y., Assessing cerebral representations of short / long vowel categories by NIRS, Neuroreport, 13巻2号, 出版中, 2002

(2) 学会発表

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・学術講演会抄録集, 104巻4号, 470, 2001

古屋泉, 森浩一, 皆川泰代, 林良子, 乳幼児の

言語音処理時の脳機能の左右差:近赤外分光法による検討, 第24回日本神経科学大会抄録集, , 306, 2001

今泉敏, 林良子, 平田直樹, 森浩一, 文生成の中枢機構—fMRIによる検討, 日本音響学会2001年秋期研究発表会講演論文集, 1巻, 339-340, 2001

古屋泉, 林良子, 森浩一, 立石恒雄, 美留町美希子, 田内光, 人工内耳装用者における聴覚閾値音に対する脳反応:近赤外分光法による閾測定, Audiology Japan, 44巻5号, 481-482, 2001

佐藤裕, 森浩一, 林良子, 皆川(河合)泰代, 乳児の聴覚言語刺激に対する脳活動の発達的变化, 音声言語医学, 43巻1号, 74, 2001

森浩一, 音源定位の脳機構と可塑性:動物とヒト, 神経研究の進歩, 46巻1号, 66-78, 2002

皆川泰代, 森浩一, 古屋泉, 林良子, 佐藤裕, 小泉敏三, 近赤外分光法による音韻カテゴリー刺激に対する脳反応—母語話者, 非母語話者の比較—, 日本音響学会2002年春期研究発表会講演論文集, 1巻, 503-504, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

(別添5)

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
森浩一	聴覚生理学	野田寛	CLIENT 21シリーズ第7巻補聴器と人工内耳	中山書店	東京	2001	26-32
森浩一	第1章 耳 III. 生理聴覚 1. 聴覚 A. 音の物理量と心理知覚 B. 聴器の生理 f. 聴覚中枢における情報処理	加我君孝 新美誠二 市村恵一	新臨床耳鼻咽喉科学	中外医学社	東京	2001	64-78, 95-104
森浩一	内・外有毛細胞の機能について —外有毛細胞は収縮するというが聴覚機能上どのような意味があるか 聴覚系における時間分解能について	野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖	耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド Part 3	中山書店	東京	2001	42-44, 52-54

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, 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・学術講演会抄録集	104巻4号	470	2001
Hayashi, R., Imaizumi, S., Mori, K., Niimi, S., Ueno, S., Kiritani, S.	Elicitation of N400m in sentence comprehension due to lexical prosody incongruity	Neuroreport	12巻8号	1753-1756	2001
森浩一	光による脳機能計測で聴覚を探る「多チャンネル近赤外分光法」の紹介	テクノエイド通信	27巻 2001.8号	10	2001
古屋泉, 森浩一, 皆川泰代, 林良子	乳幼児の言語音処理時の脳機能の左右差: 近赤外分光法による検討	第24回日本神経科学大会抄録集		306	2001
Imaizumi, S., Hayashi, R., Hirata, N., Mori, K.	Neural processes in sentence generation	Speech Motor Control in Normal and Disordered Speech	4巻	32-35	2001
今泉敏, 林良子, 平田直樹, 森浩一	文生成の中枢機構—fMRIによる検討	日本音響学会2001年秋季研究発表会講演論文集	1巻	339-340	2001

古屋泉, 林良子, 森浩一, 立石恒雄, 美留町美希子, 田内光	人工内耳装用者における聴覚閾値音に対する脳反応: 近赤外分光法による閾測定,	Audiology Japan	44巻5号	481-482	2001
佐藤裕, 森浩一, 林良子, 皆川 (河合) 泰代	乳児の聴覚言語刺激に対する脳活動の発達的变化	音声言語医学	43巻1号	74	2001
森浩一	functional MRIで聴覚機能をみる	医学のあゆみ	200巻2号	200	2002
森浩一	音源定位の脳機構と可塑性: 動物とヒト	神経研究の進歩	46巻1号	66-78	2002
皆川泰代, 森浩一, 古屋泉, 林良子, 佐藤裕, 小泉敏三	近赤外分光法による音韻カテゴリー刺激に対する脳反応—母語話者, 非母語話者の比較—	日本音響学会2002年春季研究発表会講演論文集	1巻	503-504	2002
小泉敏三, 平田直樹, 森浩一, 佐藤裕, 林良子, 皆川泰代, 細井裕司, 中島八十一	機能的MRIによる音像移動刺激の反応	信学技報	101 巻 745号	45-51	2002
田中章浩, 森浩一, 高野陽太郎	音声ピッチの音韻性による短期記憶メカニズムの差異	信学技報	101 巻 745号	17-24	2002
Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Furuya, I., Hayashi, R., Sato, Y.	Assessing cerebral representations of short / long vowel categories by NIRS	Neuroreport	13巻2号	出版中	2002