

## H15総合報告感覚別1概要

(別添1)

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書概要版

研究費の名称=厚生労働科学研究費補助金

研究事業名=厚生労働科学特別研究事業(感覚器障害研究事業)

研究課題名=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(総合研究報告書)

国庫補助金精算所要額(円)=52,130,000(うち間接経費0円)

研究期間(年度、西暦)=2001-2003

研究年度(西暦)=2003

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=聴覚障害が発達期に生じると言語にも影響し、コミュニケーション能力に重大な影響をもたらす。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。難聴の治療は早期に始めた方が効果が大きい。聴覚・言語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。補聴器ないし人工内耳を必要とする重度難聴の小児で、単純な音に対する反応のみならず、大脳を含めた聴覚・言語機能の診断が早期に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。

近赤外分光法脳オキシメータ(NIRS)による脳機能検査は、他の検査法と異なり、検査が騒音難聴や放射線被曝の心配なく繰り返し安全に行える。また、人工内耳や補聴器の装用下での記録も干渉の心配なく可能であるという特徴があり、他にないすぐれた特徴を有するが、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。本研究ではNIRSを他の計測方法とも比較しながら、聴覚障害、特に人工内耳装用症例の機能的診断および治療に活用し、その有効性を評価した。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。

研究方法=当該研究については、所属施設の倫理委員会の承認を受けている。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。人工内耳装用者はコクレア社の耳掛け型Nucleus24(ESPril)を使用しており、音声処理方式はSPEAKないしACEである。一部の検査ではアドバンスバイオニクス社のクラリオンのCIS使用者も参加した。

NIRSによる測定は、左右側頭部各12ヶ所で記録した。記録終了後に、一部の小児を除いて磁気式3次元デジタルマイクによってプローブ先端位置を入力し、MRI撮像が可能であった者では脳画像と照合して記録中心となる脳部位を同定した。

音刺激は防音室内にて挿耳型イヤホンで座位の被検者に聞かせた。小児ないし人工内耳装用者ではスピーカによった。閾値付近の反応は、人工内耳の電流レベルを直接設定した刺激も用いた。乳幼児は、母親が膝上で抱えた状態で聞かせた。

言語機能を調べる検査では、主に分析再合成単語を用い、約1秒ないし1.25秒毎に1単語を再生した。基準ブロックでは1つの単語を20秒間繰り返し再生し、次の20秒間では基準ブロックで使用した単語とそれに対比させる単語を等確率でランダム順に提示し、対比刺激ブロック(試験ブロック)とした。これらのブロックを交互に切り替えて数回提示した。閾値付近の検査のためには、基準ブロックを10ないし20秒の無刺激とし、試験ブロックを刺激ありとした。測定結果は、粗大なアーチファクトのある回を除いて刺激種類ごとに加算平均し、試験ブロック中の最大反応を指標とした。

音韻・抑揚の対立と、長・短母音の弁別刺激等による脳反応を月齢別に調べ、聴覚野近傍の最大反応の左右差を側化指数 $LI=(L-R)/(L+R)$ としてパラメータ化し、反応の側性を検定した。

人工内耳装用者で聴取音声の周波数の高低(ピッチ)が音韻の聴取に影響を与えることが判明

(別紙2)

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

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～平成15年度 総合研究報告書

主任研究者 森 浩一

平成16(2004)年4月

(別添3)

目 次

I. 総合研究報告

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

森 浩一

----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 46

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 49

(別紙4)

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)  
総合研究報告書

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

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

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、3年間の研究を行った。第1年度には各種の脳機能計測法を比較検討し、第2年度には人工内耳や補聴器の装用下でも計測が可能な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行った。第3年度には、各種聴覚心理実験とデータ解析方法を含めて総合的に人工内耳の装用効果の障害となっている事項を評価できるようにし、小児人工内耳症例の発達変化を追いながら、リハビリテーションへの応用と、訓練方法への提言を行った。結論として、(1)人工内耳装用成人については、異聴も含めて、音韻・抑揚の主観的な弁別とNIRSの記録が対応する。(2)音声の基本周波数情報が直接得られない方式の音声符号化方式を用いる人工内耳スピーチプロセッサでは、最大快適音圧(MCL)以上でも、韻律(主に音声の基本周波数、ピッチ)の変化が音韻聴取に干渉するため、リハビリテーションで配慮が必要である。(3)患者毎に人工内耳の電気刺激の時空間パターンをスペクトログラムとして表示すると、ピッチ・アクセントの判断は低音圧では音節間の強さの違いによるらしいことと、高音圧では音韻の判断と同様に音声のスペクトラム情報の一部が使われているらしいことがわかった。(4)健聴者と難聴者では、NIRS記録による反応閾値は、自覚閾値とほぼ一致していた。しかし人工内耳装用者では、脳反応が自覚閾値未満の音や電流に対しても出現することがあった。したがって、NIRSは術前の聴力検査には良いが、術後のT-レベルのマップのためには、被検者によっては目標チャンネル以外を低電流連続刺激でマスクするなどの追加手順が必要と考えられる。(5)人工内耳装用小児にて、成人装用者と同じ刺激でNIRSの反応を調べた所、当初には自覚的な弁別が認められないのに脳反応は有意であった。数か月継続して同一小児から脳反応を記録し、かつ自覚的な弁別の有無を調べていくと、記録開始から半年後に自覚的にも弁別ができるようになった。すなわち、脳記録を行うことで将来の弁別行動の出現を予測でき、現在行動的には弁別が認められなくても訓練を先に進めるなどの対応が可能になり、人工内耳リハビリテーションの効率化につながる可能性と、言語機能の発達をモニターできる可能性が示された。(6)データ処理に高度な統計解析手法である独立成分分析を導入し、目視に頼らずともアーチファクト成分を除外と、反応の解像度を仮想的に上げることができ、過渡的な反応成分と比較的持続的な反応成分も分離が可能で、より多くの情報を得ることが可能になった。

## A. 研究目的

### A-1 研究の背景

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、重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例以上行われている。平成13年度までの厚生労働科学研究「人工内耳装用児等の言語習得訓練状況についての全国調査と訓練法の開発」によると、手術時6歳以下の重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割程度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であることを考慮すると、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相当数存在することになる。今後全国スクリーニングにともなって小児の人工内耳症例が増えるにつれ、補聴器でも人工内耳でも十分な聞こえを獲得できないこれらの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・リスク児を含めて、補聴器ないし人工内耳を必要とする重度難聴の小児において、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現状がある。これには、乳幼児に用いて安全かつ感度よく局所脳機能を計測する手段が近年までなかったことも影響している。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

も聴覚障害の機能的診断が可能となる。これにより、治療に使用すべき訓練刺激の選択等も容易になると期待される。

## A-2 低侵襲脳機能検査

脳機能を無侵襲ないし低侵襲で記録する方法には、主要なものとして誘発脳波検査 (ABR, ERP)、陽電子断層法 (PET) ないし単一光子断層法 (SPECT)、脳磁図 (MEG)、機能的MRI (fMRI)、近赤外分光法 (NIRS) などがあり、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。

### A-2-1 誘発脳波検査

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。

### A-2-2 PET、SPECT

これら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り、時間分解能が悪いという欠点があり、体動を抑えることが困難な覚醒幼児の機能検査には不向きである。

### A-2-3 脳磁図

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。多数の大脳錐体細胞の錐体尖樹状突起に興奮性シナプスによって同期した電流が生じ、それによって誘発される樹状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、液体ヘリウムで冷却した超伝導装置 (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、頭を動かさない状態で長時間保つ必要があるため、覚醒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や補聴器の装用者を記録し

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。

#### A-2-4 fMRI

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、MR信号を弱める作用がある脱酸素化ヘモグロビンが希釈されるため、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、強大な撮像騒音を生じるので、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。

#### A-2-5 NIRS

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プローブ当たり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問題なく可能である。光は可撓性のグラスファイバーによって送受・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。

以上に比較した脳機能検査のうちで、補聴器や人工内耳と併用でき、小児にも安全に繰り返し使える機能検査法は、誘発脳波とNIRSに限定される。誘発脳波とNIRSを比較すると、NIRSの方が筋電や電磁気の影響を受けにくく、より自然な状況下での検査が可能であるだけでなく、空間分解能にすぐれ、局所脳活動を調べるのに適している。

しかし、NIRS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。視覚野と運動野では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。本研究の主任研究者らは、fMRIにても撮像方法を工夫するなど、聴覚反応を得ることに成功している。そこで、本研究では成人の人工内耳非装用者でfMRIによる計測をNIRS検査と同等の条件で行い、その検証を行った。

### A-3 研究の目標

NIRSを中心とする聴覚・言語機能の客観的評価方法の開発のため、以下のような目標を設定した。

(1) 健聴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を作り、聴覚障害者の聴覚中枢の発達のマーカーとする。

(2) 人工内耳装用成人についてNIRS検査を行い、自覚的な単語弁別とNIRSの対応関係を調べ、他覚検査への応用の可能性を調べる。

(3) 術前と人工内耳装用時の閾値検査が、大脳皮質から記録する脳機能検査で他覚的にできるかどうか調べる。

(4) 人工内耳装用者における音の高低変化と音韻の聴取の関係を調べ、リハビリテーションへの提言を行う。

(5) 人工内耳患児の脳反応記録から、リハビリテーションに役立つパラメータを抽出する。

(6) 各種アーチファクトが混じるNIRSのデータ処理に、高度な統計手法である独立成分分析 (independent component analysis, ICA) を適用できるようにする。

(7) fMRIを健聴者と感音難聴者、人工内耳植え込み術前の成人に施行し、NIRSと比較検証する。

## B. 研究方法

### B-1 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、音声符号化方式はSPEAKないしACEである。さらに、他施設から紹介されたアドバンスバイオニクス社製のクラリオン人工内耳(CIS方式)の装用者についても一部の検査を行った。

健聴成人(聴力レベル20 dB以内)、内耳性難聴者(同50 dB以上)および小児は、研究施設内外に公告を出して募集した。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)を実施して確認した。臨床診療記録を参照することを同意した被検者については、診療録の聴力検査を参考にした。

小児は検査中も保護者が付き添った。防音室内には検査補助者が同席し、かつ防音室内の様子はビデオと音声で室外からモニターした。被検者には謝金を支払っている。

## B-2 NIRS法による脳活動記録

### B-2-1 光プローブの装着

無侵襲近赤外分光法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交互に配置した。この配置では、測定点は片側につき隣接するプローブ間の12の部位となる(左右両側

で計24部位)。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。主任研究者の以前の脳磁図の研究から、成人の聴覚野の反応(N100mの成分)は、耳珠前部の前後1 cm程度の範囲で、左右耳珠と鼻根部を含む平面から上に5ないし6 cm程度の位置に認められることが多いことが知られているので、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。ただし、被検者数が少なかったため、結果的にはデータとして採用しなかった。一部の被検者では、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。

### B-2-2 記録位置の確認

記録終了後に磁気誘導コイル式3次元デジタイザ(Polhemus)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記録した。成人の人工内耳非装用者では、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、耳前部等の座標とMRI画像上のマーカーを合わせて、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約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。人工内耳装用者についてはMRIが禁忌となるので、脳撮像は行っていない。

### B-2-3 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-6)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装用者では、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。人工内耳装用者については、一部の検査でスピーチプロセッサを経由せずに、自家製のソフトウェアで作成した刺激パターンに従って電流レベルを直接設定して電気刺激を行った。NIRSの記録は、人工内耳の直接刺激時以外は、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。

### B-2-4 刺激の種類と提示

#### B-2-4-1 閾値付近の反応をみる検査

健聴者と中等度感音難聴者については、複数の中心周波数について、主に帯域幅1/3オクターブの雑音と、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。人工内耳装用者の閾値反応をみる検査では、純音聴力検査に準じた断続音、振音ないし1/3オクターブ帯域雑音を用いた。これらの音はパソコン上のソフトウェア(Sound Forge)によって合成した。

直接電流レベルを設定する電気刺激については、臨床的に決定したC-レベル(最大快適電流レベル)を超えないようにして、臨床検査の閾値決定(マップ作成)に使われるのと同じタイミングと刺激種類を用いた。

刺激の持続時間は10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。

自覚閾値は1 dB単位ないし電流レベルで1ずつの上昇法で、脳機能検査と同じ状況下で調べた。脳機能検査にはこの自覚閾値を0 dB SL (Sensation Level)とし、それに対して音圧を10 dBないし5 dBステップで4ステップ程度変化させ、人工内耳電気刺激の場合は電流レベルとして10ないし5のステップで変化させ、各レベルの刺激を数回くり返した。

## B-2-4-2 言語機能の左右分化を調べる検査

### B-2-4-2-1 音韻対比・抑揚対比刺激

以前に脳磁図で同様の目的のために使用されていた分析合成単語である「言った(断定)」「言って(依頼)」「言った?(疑問)」を使用した(広島県保健福祉大学 今泉敏教授 作成)。断定と依頼では最後の音韻のみが異なり、断定と疑問では「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)」のみのブロックをベースラインブロック(基準区間)とし、「言った(断定)」と「言って(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(試験区間)、それぞれ20秒毎に基準区間と交互に提示した。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(odd ball)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。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。

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。すでにこの方法で健聴成人につい

ては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示されている。

同様に音韻や韻律の対立を含む他の分析合成単語対も刺激に用いた。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。

### B-2-4-2-2 長・短対比刺激

長母音と単母音は母語としてもまた外国語としても習得が困難であることが知られており、母語であっても意識して使用できるようになるのは3歳頃(為川ら、1998)なので、上記の音韻・抑揚より後の言語発達の指標になる可能性がある。刺激音は4種の「まま」もしくは「ままー」である。刺激音の第1音節はすべて110msで、第2母音長のみが33ms刻みに151 ms-250 msの範囲で異なっている。これを短い方から順に刺激音A、B、C、Dとした。成人日本語話者による予備実験から、A、Bは短母音「まま」、C、Dは長母音「ままー」にほぼ知覚され、音素境界値はBC間にあると考えられる。刺激音のアクセント型は無核低高ないし低高高型で、第2母音部のピッチとフォルマント構造を一定にした分析再合成音である。これらの刺激音を用い以下の3セッションを行った。

1)基準区間では1.25秒毎に刺激音Aを被検者に20秒間提示し、試験区間では短母音となる刺激音AとBをランダム順に20秒間提示する2区間からなるブロックを、5、6回繰り返した。

同様の手続きを、

2)基準区間は刺激音B、試験区間は長・短母音の対立となる刺激音BとC

3)基準区間は刺激音C、試験区間はともに長母音となる刺激音CとD

の組み合わせで行った。

#### B-2-5 課題

NIRS検査では、成人には音を注意して聞くよう求め、小児に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とし、主に自然睡眠中に記録した。

人工内耳症例に音韻・韻律対比刺激を提示した検査では、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。

小児人工内耳症例については、内観報告の信頼性も検討する意味で、内観報告、直後再生課題、弁別課題、変化検出課題の4種類を実施した。

内観報告では、音韻対および抑揚対のNIRSセッションが終了するごとに、「検査中にことばは何種類

あった?」「それぞれ何といていた?」と質問し、口頭での回答を促し、実験者が回答を記録した。回答が「1種類」であった場合を「弁別不能」と記録した。「2種類」あるいは「3種類」であった場合、「それぞれ何といていた?」の質問に対する回答の中に、音韻の対立する刺激対が含まれている場合には「音韻対比+」、抑揚の対立する刺激対が含まれている場合には「抑揚対比+」とした。また、基準刺激と対比刺激が含まれていれば、「弁別+」と記録した。

直後再生課題では、単語音声を一語ずつ提示した。提示直後に口頭で再生するように求め、実験者が回答を記録した。1セッションは10試行から構成され、基準刺激と対比刺激の比率は1対1であった。音韻対および抑揚対の2セッションをおこない、セッションごとに正反応率を求めた。チャンスレベルは50%であり、正反応率80%以上であったセッションの刺激対を「弁別可能」と判定した。

弁別課題では、単語音声を一語連続提示して異同判断を求めた。2語の刺激間隔は約1秒であり、2語が同じである試行と異なる試行の比率は1対1であった。異同判断は口頭でおこなうように求め、実験者が回答を記録した。1セッションは10試行から構成され、音韻対および抑揚対の2セッションをおこない、セッションごとに正反応率を求めた。チャンスレベルは50%であり、正反応率80%以上であったセッションの刺激対を「弁別可能」と判定した。

変化検出課題は、音韻対および抑揚対のNIRSセッション中におこなわれた。セッション開始後20秒間反復して提示される刺激を基準刺激とし、基準刺激と異なる刺激が提示されたらボタンを押して反応するよう求めた。ボタンは被検者の前面に設置され、両手人差し指で押すように教示した。ベース区間と対比区間のそれぞれにおけるボタン押しの数を記録した。

#### B-2-6 データ処理

NIRS法における測定結果は、基準区間と試験区間のブロックの繰り返しのうち、粗大なアーチファクトを除いたブロックを刺激種類ごとに加算平均した。さらに高度な統計処理(ICA)においては、B-5に述べる。

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、傍矢状断面上に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、試験区間開始前の5秒ないし10秒を基準として、1ないし5秒の移動平均でデータを平滑化した後の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のない小児や人工内耳装用者では、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、標的刺激中のマハラノビス

距離(Z値)を求めた。左右片方ないし両方の聴覚野の最大のZ値が5%の有意水準(1.96)を越えた場合に当該被検者の反応を陽性とした。左右の検定による多重比較の補正はしていない。

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、反応が左のみの場合に1になり、その逆は-1になる。個人毎に左右差を検討するには、毎回の刺激区間毎にLIを計算し、0に対して正(左優位)か負(右優位)のどちらに偏っているかを検定した。2つの刺激(音韻対比と抑揚対比など)の間の左右差に関しては、毎試験区間のLIをプールし、2つの刺激条件間で検定を行った。

#### B-3 fMRIによる聴覚皮質からの記録

##### B-3-1 fMRI用の刺激と提示

fMRIにおいては、音刺激は計算機内蔵の音源ボードから再生し、ローパスフィルタ(FT5, TDT)を通してアッテネータ(PA4, TDT)で音圧を調整し、オーディオアンプ(P2080, YAMAHA)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(DeciDamp<sup>2</sup>)をインサートイヤホンとしたものを使用して聞かせた。

閾値検査の刺激音としては、中心周波数250 Hz, 1 kHz, 4 kHzで帯域幅1/3オクターブの雑音ないし振音を使用した。刺激は12秒毎、18秒毎、ないし30秒毎にON/OFFが交替した。自覚閾値はMRI撮像のために装置内で待機している状態で確認し、それを基準として上下に10ないし20 dB程度の範囲で良聴耳に提示し、他側を耳栓で塞いだ。

人工内耳術前の成人被検者には、視覚言語刺激として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。また、術前の語音明瞭度は10%以下であり、ビデオの音声は再生しなかった。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。ビデオ刺激は20秒間続き、次に20秒間休止し、これを数回繰り返した。

#### B-3-2 fMRI記録とデータ処理

1.5 Tesla (T) 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。測定環境での騒音レベルは、非撮像時は46 dBA、撮像時は96 dBAであった。後者の騒音レベルは会話域の音圧よりなお大きい。人工内耳術前の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着しない(できない)状況では、閾値付近の反応を撮像騒音の影響を受けずに連続撮像で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から6 mmを使用し、TR 1150, 2500,ないし5000 msのシーケンスで、9秒毎の間欠撮像(中等度難聴者まで)ないし連続撮像(人工内耳術前)を施行した。機能画像と同じ角度と厚さで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)を使用した。各被検者のデータはrealignment, normalization, smoothing(4 mm)で前処理後、無音区間に対する刺激区間の反応差分を算出した。連続撮像ではcorrected- $p < 0.05$ の反応を有意とした。間欠撮像では統計的検定力が連続撮像より劣るため、解析の関心領域(ROI)を両側上側頭回と横側頭回に設定し、height thresholdがuncorrected- $p < 0.001$ かつextent threshold  $> 5$  voxelsとなる反応を

有意とした。ただし、各賦活部位では activation curveの観察を行い、刺激の有無と反応の対応が不適切なセッションはアーチファクトとして解析から除外した。

#### B-4 人工内耳症例における聴覚心理検査

##### B-4-1 音刺激と提示方法

###### B-4-1-1 規則合成音

通常の男声、声の高低(ピッチ)変化の幅が大きい男声、話速が通常より1.5倍遅い男声、通常的女声の音声の4種類を、ソフトウェア(Visual Speech Creator, NTT-IT社)によって規則合成した。いずれの刺激も、/a/+子音+/a/からなる2モーラの無意味単語に、上昇型ないし下降型のピッチ・アクセントを付与した。提示音圧は快適レベルに加えて、通常男声については音圧による影響を検討するため、快適レベルの上下4つの音圧を設定し、スピーカから提示した。

###### B-4-1-2 自然発話音声

人工内耳使用者は規則合成音の聞き取りが自然発話にくらべて著しく異なる可能性もあるため、自然発話音声単語による検討を行った。話者は3名(男性2名、女性1名)による自然発話音声単語を使用した。刺激単語は2モーラ語(/aka/, /asa/)に低高または高低型のピッチ・アクセントをつけて発話した自然

音声4種類を使用した。/aka/に低高型を付与すると「垢」、高低型では「赤」の意味になる。/asa/に低高型を付与すると「麻」、高低型だと「朝」の意味になる。一部の被検者には/awa/(低高型を付与すると「泡」、高低型だと「粟」の意味になる)も用いた。

提示音圧は、最大快適レベル(MCL)前後の4音圧とした(MCL+10dB, MCL, MCL-10dB, MCL-15ないし-20dB)。最低レベルは、十分に聞こえる音圧にするため、被検者のダイナミックレンジに応じて、-15dBないし-20dBを用いた。刺激音の提示には、デジタルオーディオテープレコーダ(DAT)からデジタルのままに計算機に取り込んだ波形をレベル調整後、内蔵ボード(WaveCenter PCI)からデジタル出力し、D/A変換(Tango24)して10 kHzのローパスフィルター(FT6, TDT)、アッテネータ(PA4, TDT)、パワーアンプ(P2080, YAMAHA)を通して、防音室内のスピーカ(i15, TANNOY)より提示した。

##### B-4-2 課題

自由回答課題と択一課題の2種類の課題をおこなった。実験者は被検者の「聞こえたとおりにお答え下さい」という指示による報告(音韻、アクセント型)を記録した。

###### B-4-2-1 自由回答課題

単一話者(男性1名)の単語を刺激とした。各セッションでは、2種類のアクセント型の刺激を4種類の

音圧で各5回ずつ提示したので、各セッションは40試行であった。2症例は、「あわ」のセッションも実施した。

#### B-4-2-2 択一課題

複数話者(男2名、女1名)の発話を別セッションとし、「あか」(低高型、高低型)と「あさ」(低高型、高低型)を同一セッション内に混合して各々4レベルの音圧で提示した。被検者には事前に「今からおこなう検査では“あか”または“あさ”という単語に、高低または低高のピッチ・アクセントをつけた音声をきいていただきます。つまり、赤・垢・朝・麻のいずれかがきこえますので、聞こえた音声がこれらのうちのどれであったかを4つの選択肢の中からお答え下さい」と教示した。したがって、回答は四肢強制選択形式であった。同じ音韻・アクセント型の発話について5つずつのインスタンスで実施した。各セッション内では、2種類の音韻のそれぞれに2種類のアクセント型を付与した刺激を、4種類の音圧で、各5回ずつ提示したので、1セッションは80試行であった。

#### B-4-3 データ処理

合成音の結果については、通常の声声を快適レベルで提示したときの全被検者での平均正答数・誤答数を基準として、他の各条件での正答数・誤答数と比較した。比較にはそれぞれの比較対について、2×2表(通常声での正答数・誤答数×比較条件

での正答数・誤答数)の $\chi^2$ 検定を用いた。

自然発話の検査では、自由回答課題、択一課題のそれぞれについて、セッション別に、刺激音韻・音圧・アクセント型ごとに正反応率を算出した。また、音声種類・提示条件ごとに、最も多かった回答(各条件で5回提示した中で3回以上共通して得られた回答)を解析した。

#### B-5 高度データ処理のNIRS記録への応用

NIRSは体を拘束するものが光ファイバーだけであり、他の大型装置を使う脳機能計測法のような厳密な固定を必要とせず、姿勢も自由である。しかしながら、この利点を生かすようにすると、動き等によるアーチファクトが必然的に記録に混入する。これ以外にも、脈波、呼吸に対応する信号や、0.1 Hz以下の揺らぎ成分なども混入し、これらのアーチファクト除去が重要な問題となる。通常は目視による粗大な変化の除去と、周波数フィルタ、複数回刺激による加算平均等が用いられているが、アーチファクトの周波数帯域は誘発反応と重なる部分もあり、完全には分離できない。そこで統計的な独立性に基づいて分析する高度な統計処理手法である独立成分分析(Independent Component Analysis: ICA)を適用することとした。

##### B-5-1 シミュレーション

NIRSによる計測データの解析にICAを適用するに



あたり、先ず疑似データによるシミュレーションによってこの方法の有用性を確かめた。シミュレーションでは、実際の計測と同様に、刺激なし時間20秒、刺激提示時間20秒を4回繰り返した場合を想定した。脳活動を反映して発生する疑似誘発信号、刺激提示以外の原因で発生し、かつ疑似誘発信号と同様の時間経過を示す信号、アーチファクトとして1.0 Hz、0.5 Hz、0.1 Hzのサイン波およびガウシアン・ノイズをコンピュータ上で作成し、それらにランダムな重みをつける関数をかけあわせて重畳した6チャンネルの信号を疑似観測信号とした。この疑似観測信号に対し、Fast-ICAを用いて波形分離を行った。対照として、多変量解析の一手法である主成分分析による波形分離を行い、比較した。

#### B-5-2 実データへの適用

健聴者に対して刺激提示時間20秒、刺激なし時間20秒で1/3オクターブ帯域雑音による音刺激を行い、両側頭部に各12チャンネルのプロープを配置してNIRSによる計測を行ったデータを用いた。光計測の性質から左右の相関は共通入力によって派生するものがほとんどであると想定されるので、片側のみの12チャンネルの計測データを解析した。

ICAでは前処理として無相関化の必要があり、シミュレーションでは主成分分析による無相関化を行った。しかし、その後の解析でデータによっては分散

の最大化を軸とする主成分分析がICAの解析の前処理としては適当ではなく、結果的にICAの収束が悪くなることが判明した。また、同時に採用したFast-ICA(負のエントロピー最大化法)も収束が不安定になることが多く、解析対象毎にパラメータの調節を行う必要があり、実用化には不向きであることが判明したため、実データには別のICAアルゴリズムであるJADE(4次クロスコキュムラント対角化法)を用いることにした。

ICA適用後、音刺激による脳反応と考えられる独立成分の各チャンネルへの重みを計算し、それらの重み値から活動重心を算出した。次に、MRIによる解剖画像と、磁気式3次元デジタイザにより計測した光プロープの先端位置の情報より、音刺激による活動重心の脳内位置を推定した。

#### B-6 人工内耳出力のスペクトログラム表示

各種の検査において、人工内耳のスピーチプロセッサの出力がどのようなになっているのか確認したいことがしばしば生じる。このための方法を開発した。

##### B-6-1 音刺激

(1) 東京方言話者によって、/asa/ないし/aka/を高低ないし低高のピッチ・アクセントをつけて発話・録音し、スピーカより提示したもの。再生レベルは、被検者毎にMCLとその+10 dBから-15 dBの4段階とした。

(2) 中心周波数1 kHz、1/3オクターブ帯域雑音に2.5 Hzの100%振幅変調をかけたものと、同じ中心周波数の連続振音(5 Hzで±10%の周波数変調)で、1 dBステップ上昇法で決定した自覚閾値(0 dB SL)に対して、提示レベルを+10 dB SLから-20 dB SLの5 dBステップで変化させたもの。

#### B-6-2 手順

スピーチプロセッサを患者に使用した状態で再生音のレベルを確認後に、スピーチプロセッサを含めた人工内耳体外部(SP)を被検者から外し、そのアンテナ(送信コイル)をCPS(コクレア社)前面の受信部分に装着し、スピーチプロセッサの高周波信号を補足するプログラム(RxFrames.exe、コクレア社NIC開発システムに含まれる)をCPSに接続した計算機上で起動し、スピーチ・プロセッサの高周波出力を捉えた。結果はチャンネル番号と電流レベル、刺激時間等を並べたテキスト・ファイルとして得られた。

この出力ファイルをIgor Pro 4(WaveMetrics社)に読み込み、自家製のマクロ・プログラムによって、時間を横軸に、電極を縦軸にして、電極毎のT-, C-レベルで正規化した電流レベルを、虹色系列ないし灰色濃度系列として、スペクトログラム(ソナグラム)様に表示した。このような表示は、文献によっては電極図(electrodegram)と呼ばれている。

#### B-7 倫理面への配慮

すべての研究は、ヘルシンキ宣言および研究者の所属する施設の実験・研究の倫理ガイドラインに従い、倫理委員会の承認のもとに行った。

当研究で用いるNIRS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 Tの装置と同等であり、臨床的に1.5 T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。このチェックによって除外した被検者は、歯列矯正中のワイヤが口内にある者のみであった。人工内耳術後症例ではMRI検査を行っていない。

小児では睡眠中の記録をNIRSにて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て検査を実施した。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た。

患者には、当該検査を受ける・受けないという選

扱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、人工内耳のT-,C-レベルの設定値等)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た。

## C. 研究結果

### C-1 NIRS法による脳活動の記録

#### C-1-1 聴覚閾値付近の音に対する反応

##### C-1-1-1 人工内耳装用者

1. 人工内耳装用成人では、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より15 dB小さい音(-15 dB SL)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。閾値下ではヘモグロビンが低下する反応が多く、閾値上では、閾値下と比べてヘモグロビンが増加する向きの反応が得られる割合が高い傾向があった。

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(マスキング)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。マスキングのレベルと自覚閾値の関係を調べると、マスキングが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。

2. 自覚閾値以下の音に対しても誘発反応が記録されることの検証のため、検査に用いた1 kHz振音を再生してその際の人工内耳への高周波出力を捕捉し、B-6の方法でスペクトログラム様に表示して自覚閾値下の音に対して電気出力があるかどうか調べた。

自覚閾値である0 dB SL以上では、1 kHzを中心とした電極への出力信号が持続的に出ていることが観察された。-10 dB SLまではT-レベル以上の電気信号が低頻度ながら1 kHzの電極に出ていた。これ以下の音圧では測定室内のコンピュータ等の暗騒音のために評価不能であった。

3. 人工内耳の電極を、設定した電流レベルで直接刺激する方法で自覚閾値を決定し、脳反応との対応を調べた。これによって、音を介する場合の室内騒音や定在波と頭の位置の関係などの不確定要因を除去できる。

自覚閾値の電流レベルの決定方法としては、臨床検査として電極のマッピングを行うのと同じパラメータを使用し、毎秒の電気刺激のON/OFFに同期してボタン押しをしてもらって、ボタン押しが電気刺激と同期した周期になることで自覚閾値を確認した。しかしながら、検査した患者の1人では楽音様の大

きな耳鳴があるために、閾値計測自体が必ずしも安定せず、時間を置いた繰り返し測定で上下に3電流レベル程度は変動が見られた。この患者ではT-レベルとC-レベルの差(ダイナミックレンジ)が電流レベル値で20程度しかないため、3電流レベルは上下約6 dB程度の音圧の違いに相当する。

4. 閾値測定に用いたのと同じ時間パラメータを用い、刺激時間を10秒、休止期間を20秒として、電流レベルを10ないし5のステップで4段階に変化させた刺激を特定の1チャンネル(スピーチプロセッサの入力フィルターの周波数が1 kHzないし4 kHzを含む電極)について行い、NIRSによって脳記録を行った。

信頼性を検討できるように、脳記録の最中も、音が聞こえ終わった時にボタンを押してもらうことで、ボタン押しのアーチファクトを避けつつ閾値の変動の有無を検討できるようにし、数回の検査をおこなった。その結果、セッションによっては直前に測定した閾値の刺激電流でも聞こえないとされた場合があった。また、自覚閾値の-5の電流レベルでも稀にボタン押しが見られたが、電気刺激が音として知覚できたためなのか耳鳴のためなのかは確認できなかった。

NIRSの反応は、自覚閾値の電流レベルで以上ではほぼ有意な反応が得られた。しかし、時には自覚閾値より-5ないし-10の電流レベルでも反応が生じたことがあった。

この条件では、閾値上の電気刺激に対しても、反

応はヘモグロビン量が減る方向であることが多かったが、時に無反応であったり、増加する方向に反応が見られたセッションもあった。

5. 人工内耳装用児において、1 kHz振音の自覚閾値を行動的に測定し、閾値(0 dB SL)およびその上(+10 dB SL)と下(-10 dB SL)の音圧で振音をスピーカより提示したときの聴覚野近傍の脳活動をNIRSを用いて記録した。振音は持続200 ms(立ち上がり・立ち下がりはそれぞれ25 ms)で±10%の周波数変調を5 Hzでかけたものである。これを300 msの休止をはさんで繰り返す音列として20秒間提示し(刺激区間)、その後20秒間静止期間が続く計40秒を1ブロックとして、4~6回程度繰り返した。

-10 dB SLでは、有意な反応は得られなかった。一方、閾値の音圧(0 dB SL)では左右聴覚野近傍に、それより上の音圧(+10 dB SL)では左聴覚野近傍において、それぞれ有意な反応が得られた。

#### C-1-1-2 人工内耳非装用者

すでに20歳代の健聴対照者では、自覚閾値の刺激で有意な脳反応が100%の例で得られている。人工内耳装用者は小児と中高齢者に偏在するので、本研究では対照として中高年の健聴者の記録を追加するとともに、日常的に補聴器を使用している感音難聴者からも記録した(音刺激は良聴側裸耳に行った)。40~50歳代の被検者では、反応に目的外信