

先に述べたようにある疾患が環境をも含めた複数の遺伝子や環境要因による多因子遺伝か否かの簡便な判定法がある。最も簡便なものは $Q_r = \sqrt{Q_g}$ で、 Q_r は発端者の同胞の罹患頻度で、 Q_g は一般集団での罹患頻度である。

本方法を当研究で収集したデータに当てはめてみることも出来る。一般集団の信頼出来る頻度は見あたらないが、諸外国の全人口での1%前後、あるいは幼児期ではその後治癒する例もあるのでやや高い4~5%を利用してもよいかもしれない。だが、当研究で収集したデータは発端者がランダムに見つけられたものではないため、 Q_r の頻度に問題があり、その収集方法から考えてかなり高くなっていることが容易に想像できる。

D-2 Pointer

コンピュータの発達により、これまで手計算ではほとんど不可能であった解析が可能となった。その代表的な方法がPointerという概念を導入した方法であり、その解析ソフトが作成されPointerと名付けられている。このソフトは非売品であり、今回当研究で海外から入手し、その使用方法について指導を受けた。この解析では従来の核家族の解析を拡張して、おじ、おばなどを含めたより大きな家系を扱うことができるようにしたものである。

Pointerとは次のような意味である。外に現れた形質から発見された発端者あるいは二次的な家族のメンバーで、その人を手づるとして家系が見いだされた人である。したがって核家族以外の人でもよい。

混合モデルという統計手法を用いて、要因はい

くつか、あるいは主な要因といえる遺伝子の存在の有無を推定する。便利ではあるが、解析前提条件の成立確認の困難さもあり、結果の解釈は必ずしも容易とはいえない。

E. 遺伝形式の推定

当研究で収集した家族歴データについてPointerによる解析も含めてその遺伝形式の検討を試みた。家系は吃音の研究者、吃音に関する相談施設に対して、あるいは新聞などで呼びかけて協力を申し出た27家族である。いわゆる雪だるま方式に当たる。家系調査では家族の吃音の有無と吃音発症年齢、治癒したか否かを家族歴研究に使用する旨を口頭で説明した上で記入してもらった。

常染色体劣性遺伝が推測される場合の分離比分析では、通常親が罹患していない家系であって、しかもこどもが二人以上いる家系が用いられる。収集した27家系のうちこの解析に用いることのできる家系は13であった。この家系について分離比分析を行ったところ、分離比は0.39となった。また、この分離比の標準誤差は6.28であった。収集された家系から推定された補足率はこども2人家系で0.86、3人家系で0であった。

得られた分離比は0.25よりかなり大きく、必ずしも常染色体劣性遺伝とはいえない。0.39は収集家系からの分離比の推定値だが、その95%信頼区間はその±2標準誤差内となる。得られた結果を当てはめると、-12.56~12.95となる。本来分離比は優勢遺伝で0.5、劣性遺伝で0.25であり、理論的には分離比は0

から1の間となる。したがって、得られた分離比の95%信頼区間はかなり広いだけでなく0も1も含んでおり、理論上あり得ない値を含むことになる。

このような結果となった最大の理由は収集家系の少なさによる。分離比が常染色体優性遺伝や劣性遺伝の理論値から大きくずれたのは家系補足の問題もある。近年日本では少子化が進み一人っ子の家系が増えており、2人以上のこどものある家系を集めるにはそれなりに規模の調査が必要となる。

いずれにしても、この解析結果は十分な例数が必要なだけでなく、地域内の全家系を対象とした調査の必要性を示しているのではないか。

F. 遺伝形式の推定

F-1 吃音の遺伝解析を行う意義と問題点

(1) 吃音は単一疾患か。

ある疾患の遺伝解析をする場合、通常はその疾患が単一の疾患であることを前提とする。単一とはその疾患発症に関与する1つあるいは複数の遺伝子座が共通ということである。遺伝子座が異なる疾患が混じっている場合、大多数が同一疾患で別の疾患は少数しか混じっていなければ、その遺伝解析では大多数の疾患の遺伝形式が推定され、その推定が大きく真の遺伝形式から離れることはない。

この意味において、吃音が単一疾患なのか否かが問題なのだが、単一疾患であるという証拠や一致した認識は得られていない。単一でないとして、いくつかの疾患がどの程度混じているかの意見の一

致もない。

このような状況下で遺伝解析、特に分離比分析をする意義をどこに求めるのか疑問が残る。データを解析すれば数値としての結果は得られるが、それらがどの程度正しいのか、あるいはどのように解釈できるか、意見の一致を得るのは難しい。

(2) 多因子遺伝をどう解釈するか。

確かにこれまで吃音の遺伝解析を報告した論文は複数ある。Pointerを使用した報告もある。しかし、その結論は、主な責任遺伝子が1つあり、複数のマイナーな遺伝子が関与しているという結論である。主な遺伝子が何であるか、あるいはその遺伝子はどこにあるか、その遺伝子はどのような機能を有しているのかについては確たるものは何も提供しない。

家族集積性があり、環境のみでその説明が出来なければ多因子遺伝とされる。このように多因子遺伝とは、はっきりしないもののゴミ箱という見方も成り立つのである。全く初めて行われた報告であればそれなりの意義もあるが、すでに多因子遺伝と考えられている状況で、いくつかの問題点があるなかで解析を重ねる意義を見いだすのは難しい。

G. 吃音の遺伝解析の今後の方向性と提言

分子生物学が発展した近年、分離比分析はほとんど行われなくなっている。責任遺伝子が同定され、親子間でその遺伝子の有無を調べれば遺伝形式が分かるからである。逆に言えば、分離比分析は遺伝子の所在が分からない場合の便宜の方

法であった。分離比分析では遺伝形式が推定され、同胞が発症する確率は与えられるが、同胞の誰が発症するかを判定することはできない。分子生物学的方法によって遺伝子が同定され、ある人においてその有無が分かれば、かなりの確率で発症が予測できる。

多くの遺伝疾患でその責任遺伝子が同定されている。だが、その大部分は単一の遺伝子による疾患である。常染色体優性遺伝疾患、常染色体劣性遺伝疾患、伴性遺伝疾患が大半を占める。責任遺伝子座が2つ以上ある疾患では未だそれらが確定された疾患は少ない。多因子遺伝とされる生活習慣病の虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病、高血圧等では一部責任遺伝子が同定された病型もあるが、複数の責任遺伝子が同定されるには至っておらず、病型も全体をカバーするものではなく、ほんの一角を占める病型である。

吃音が多因子遺伝疾患とすれば同じような困難を伴うが、吃音者が集積する家系において遺伝子の同定を模索すれば、一部を占める型とはなるかもしれないが、責任遺伝子が見つかる可能性はある。困難ではあるが、このような研究の方向性が吃音の遺伝研究に求められている。

H. 再現率の検討

家族が求めているのは遺伝形式が明らかにされることではなく、家族に吃音者がいる場合に、今後の子が吃音になる確率である再現率である。再現率は遺伝形質が確立された疾患ではより正確になるが、遺伝形式が確定されなくとも再現率の推定はされる。遺伝相談ではこのような確率を個々のクライアントに対して与えることもその業務内

容の一つとなっている。

H-1 再現率の推定方法

メンデルの遺伝形式に従う疾患では再現率の算出方法がある程度確立している。メンデル遺伝の遺伝様式により同胞に新たに現れる確率とベイズの定理に基づき、事前確率を利用して事後確率を算出し、これを再現率とする方法である。この方法では、ある検査をし、その検査結果からその疾患を有する確率が与えられる場合にはそれを利用することによってより正確な再現率を算出することが可能となる。

遺伝子マーカがある場合にはその連鎖の組替率を利用することによって事後確率である再現率をより正確に推測することも可能となる。

優性遺伝疾患での再現率推測は比較的簡単であり、不完全浸透であっても浸透率を利用して再現率を算出することが出来る。

多因子遺伝ではモデル化した数式によって再現率を推測する方法は開発されていない。経験的再現率といって観察された家系データからの演算によって再現率を得る。

H-2 経験的再現率の算出

吃音は常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、伴性遺伝のいずれかによるとはされていないので、多因子遺伝として経験的再現率を算出するのも一考に値する。通常、再現率を求めるのは、以下の3つの場合であろう。まず親は罹患していないが子どもに罹患が出現し、以降の子どもに罹患が出現する確率を知りたい場合。次いで親の双方または片方が罹患しており、子どもに出現する確率を

知りたい場合。そして親の双方または片方が罹患しており、罹患しているこどもがいて以降の子どもに出現する確率を知りたい場合である。

当研究で集めた家系データからそれらを算出することは可能だが、問題がある。この方法によって信頼できる再現率を算出するには以下のような条件がある。診断が確実なこと、集められた家系のデータが信頼できるものであること、発端者はランダムに発見されたこと、家系数は十分に大きいこと、収集された家系が再現率を適応する集団と同様と見なせることである。当研究で集めた家系を考えると、1番目は面接調査もしておりかなり当てはまる可能性があり、2番目はやや疑問が残り、3番目は大いに疑問があり、4番目も大いに問題があり、5番目は調査した関東地域に当てはめるとすれば問題はないし、全国の日本人に当てはめるとしてもさほど問題はないかもしれない。

以上のことから、収集された家系から再現率を算出するのは問題があるといわざるを得ない。

I. 考察とまとめ：吃音遺伝解析の限界と今後の方向性

以上述べてきたように、吃音の遺伝解析には一般論として多くの問題が残っている。加えて当研究においては家系収集の方法、収集された家系数の少なさ等の問題がある。

病院での遺伝相談に吃音の再現率の相談に訪れる家族は全くないといってもよい。また、担当医師が相談に応じられるほどの資料も存在しない。

吃音の遺伝相談、再現率の算出自体にどのような医学的意味があるのか見いだせないのもその大きな理由の一つと考えられる。すなわち、吃音の

発症予測を実際にどのように活かせるのか疑問を抱いている人も少なくないのである。発症予測に基づく発症予防プログラムがあるわけでもなく、確固とした治療法が確立されているとも言い難い。

このようななかで、遺伝か環境か、あるいは双方か、捕捉率は正しく推定できるか、そもそも単一の疾患なのか、吃音の種類と程度を客観的に分類出来るのか、定量的は可能なのか、未発症児はどのように扱うのか等々、多くの問題が残っており、極めて少数の家系から遺伝解析、再現率の推定を行うことにどのような意義が見いだせるのかは疑問と言わざるを得ない。

今後、分離比分析を含む遺伝解析を実施するのであれば、これまでに述べた問題点へのある程度の回答を得た上で、ある地域の全家庭を対象とした調査を実施する必要があるといえる。

このような道を探るのもさることながら、今後は罹患家系を用いた遺伝子の同定の研究が吃音研究の進むべき道であると考えるのが妥当であり、近道と言えるのではないかと。

J. 参考文献

- 1) N. E. Morton 1982. Outline of Genetic Epidemiology. Karger, 47-65, 69-88.
- 2) L. L. Cavalli-Sforza, W. F. Bodmer 1971. The Genetics of Human Populations. W.H. Freeman and Company, 553-602.
- 3) A. E. H. Emery, D. L. Rimoin 1983. Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill Livingstone, 80-126.
- 4) D. W. Clark, B. MacMahon 1967. Preventive Medicine. Little, Brown and

Company, 105-141.

5) N. E. Morton, D. C. Rao, J. M. Lalouel.
1983. Methods in Genetic Epidemiology.
Karger, 75-97.

6) B. MacMahon, T. F. Pugh. 1970.
Epidemiology: Principles and Methods. Little,
Brown and Company, Boston. 301-332.

K. 健康危険情報

特になし。

L. 研究発表

1. 学会発表

なし。

2. 論文発表

1) Saito T, Furukawa T, Nanri S, Saito.
Potential errors resulting from sex and age
difference in assessing family history of
coronary heart disease. J Epidemiol 2004;
14: 51-56.

M. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

N. 謝辞

本研究は、東京学芸大学若葉陽子教授、国立
成育医療センター研究所・成育疫学研究室共同研
究員豊田美穂子氏の協力を得て行われた。また、
バーミンガム遺伝相談施設の Dr. C. Chapman か
らは解析ソフト Pointer の提供を受け、その使用
法について教授を受けた。ここに謝意を表する。

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
Mori, K., Sato, Y., Ozawa, E., Imaizumi, S.	Cerebral Lateralization of Speech Processing in Adult and Child Stutterers	A. Packman, A. Meltzer, H.F.M. Peters	Theory, Research and Therapy in Fluency Disorders	Nijmegen University Press	Nijmegen	2004	323-330

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
佐藤裕, 森浩一, 小泉敏三, 皆川 泰代, 田中章浩, 小澤恵美	吃音者の聴覚言語処理 における左右聴覚野の 優位性? 近赤外分光法 脳オキシメータによる 検討?	音声言語医学	45(3)	181-186	2004
皆川泰代, 森浩 一	言語認知研究における NIRS機能検査	臨床精神医学	33(6)	741-747	2004
森浩一	トピックス 多チャン ネル近赤外分光法によ る側頭部聴覚反応の測 定	日本耳鼻咽喉 科学会 専門 医通信	81	26-27	2004
Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Sato, Y., Koizumi, T.	Differential cortical responses in second language learners to different vowel contrasts	Neuroreport	15(5)	899-903	2004

THEORY, RESEARCH AND THERAPY IN FLUENCY DISORDERS

Proceedings of the Fourth World Congress on Fluency Disorders
August 11-15, 2003, Montreal, Canada

Edited by

Ann Packmann
University of Sydney, Australia

Ann Meltzer
University of Montreal, Canada

Herman F.M. Peters
University Hospital Nijmegen, the Netherlands



NIJMEGEN UNIVERSITY PRESS

Nijmegen University Press
p/a IWTS, P.O.Box 310, 6500 AH Nijmegen, The Netherlands

Copyright Nijmegen University Press 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, fotokopieën, recording, or otherwise, without the prior vermissing of the copyright owner.

This book was set in type by Dia Hopmans, Scriptura, Nijmegen and printed and bound by University Press Nijmegen, The Netherlands.
The cover was designer by Sharon Reading, Reading Design Express, Glenside, Pennsylvania, 19038.

First published 2004

ISBN 90-737-0994-1

CEREBRAL LATERALIZATION OF SPEECH PROCESSING IN ADULT AND CHILD STUTTERERS: NEAR INFRARED SPECTROSCOPY AND MEG STUDY

Koichi MORI¹, Yutaka SATO¹, Emi OZAWA¹ and Satoshi IMAIZUMI²

¹National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

4-1 Namiki, Tokorozawa, Saitama, 359-8555, Japan

E-mail: kmori@rehab.go.jp, satoyu@rehab.go.jp, ozawa@rehab.go.jp

²Hiroshima Prefectural College of Health Sciences, 1-1 Gakuen, Mihara, Hiroshima 723-0053, Japan

E-mail: imaizumi@hpc.ac.jp

SUMMARY

Cerebral lateralization of speech processing in stutterers were assessed with noninvasive brain imaging techniques, magnetoencephalography and multichannel near infrared spectroscopy (NIRS), with which neuromagnetic and hemodynamic responses, respectively, were recorded to analysis-synthesized prosodic and phonemic minimal contrast word trains. Adult stutterers did not show normal leftward dominance for the phonemic contrast with either method. Children underwent only NIRS sessions, with results similar to those of adults, which indicates that the cerebral dominance in processing heard speech is in disarray even in school-age stutterers. The NIRS method may be useful in screening young stutterers and in elucidating neural correlates of stuttering.

1. Introduction

Although the cause(s) of stuttering is not known, failed establishment of cerebral dominance for speech processing has been demonstrated in adult stutterers with various brain mapping techniques including positron emission tomography (PET) (Braun et al., 1997; Fox et al., 1996; Wu et al., 1995) and magnetoencephalography (MEG) (Salmelin et al., 1998). Braun et al. (1997) reported that rCBF patterns in stuttering subjects differed markedly during the formulation and expression of language, failing to demonstrate the left hemispheric lateralization that is typically observed in normal controls. In another PET study (Wu et al., 1995), stutterers showed significant decreases in regional glucose metabolism in Broca's area, Wernicke's area and frontal pole in a reading aloud (stuttering) condition compared to a non stuttering condition. Fox et al. (1996) characterized developmental stuttering not only with extensive hyperactivity of cerebral and cerebellar motor system, but also with right dominance in the cerebral motor system. They deduced that the surprising levels of deactivation in the temporal lobe correspond to the stutterers' lack of normal monitoring of their speech (Ingham, 2001). Salmelin and colleagues indicated that the functional organization of the stutterers' auditory cortex was fundamentally different from that of normal subjects. In fluent speakers, the left auditory cortex is more sensitive to the side of stimulation (right versus left ear), whereas the right auditory cortex is more sensitive in stutterers. They concluded that the interhemispheric balance is more unstable in stutterers and this might lead to disturbances in the control of speech (Salmelin et al., 1998).

While these MEG and PET studies generally suggest that stuttering and nonstuttering speakers differ in the lateralization of various cortical processes, the crucial question for elucidating the possible causal relationship between stuttering and brain lateralization is how the development of speech dominance in children is affected by stuttering, or vice versa. Because conventional

functional brain mapping techniques are not well-suited for children, due to safety concerns and/or requirement for rigorous restraint, few studies if any have been conducted in stuttering children.

The aim of this study is to investigate the functional laterality in adult and child stutterers during auditory language processing. The present study employed multichannel near infrared spectroscopy (NIRS), which is optical, non-invasive monitoring system of cerebral hemodynamics that can be easily used with children and infants for assessing cerebral lateralization for speech. In order to validate the NIRS method, MEG was also used for adult stutters with the same set of stimuli.

2. Methods

2.1 MEG experiment

Subjects and procedures: Three adult stutterers (3 male, age range 22-32 years) and ten fluent speakers (Imaizumi et al., 1998) participated in the MEG experiment. Written informed consent was obtained from each subject in accordance with the Declaration of Human Rights, Helsinki, 1975. All subjects were right-handed, native speakers of Japanese. With a 122-channel whole head SQUID magnetometer (Neuromag Ltd., Finland), the elicited magnetic fields (MFs) were measured.

Stimuli: Three different forms of the Japanese verb /iku/ (meaning "to go") were produced with a synthesis by analysis system (ASL, Kay Elementrics Corp., USA) based on a speech signal recorded by a male adult (Imaizumi et al, 1998). By changing the vocal pitch contour and the formant frequencies, (A) past declarative /itta/ ("went"), (B) interrogative /itta?/ ("went?"), and (C) imperative /itte/ ("Go away"), were synthesized. Only the final syllable was changed among the three words. Particular combinations of two of the three words formed phoneme (/itta/ and /itte/) or pitch (/itta/ and /itta?/) contrasts. An oddball-like paradigm was adopted. One of the three words was presented as the high-frequency standard stimuli and the others as deviant rare stimuli at the frequency of one per 6 standard presentations. The inter-stimulus interval was randomly varied from 0.9 to 1.0 s. The stimuli were presented 800 times per each session in a randomized order, through a pair of tube earphones (EAR-TONE 3A) at the comfortable sound level.

Five sessions were performed: three ignore and two attention conditions. The three ignore sessions were carried out with the three different standards /itta/, /itta?/ and /itte/, under the instruction to ignore the speech stimuli. Under the attention conditions, /itta/ was presented as the standard and the subjects were instructed to count the number of times either /itta?/ or /itte/ was heard. The order of the sessions was counterbalanced across subjects.

Data analysis: The difference MFs or mismatch magnetic fields (MMFs), corresponding to the mismatch negativity (MMN) in evoked potentials, were calculated by subtracting the MFs that were elicited when a word was the standard from those when the same word was a deviant (Imaizumi et al., 1998). Application of a single-current dipole model to the MMFs estimated the location, latency, and moment (Q) of their equivalent current dipoles (ECDs). The model employed was considered to adequately represent the measured MFs if the goodness-of-fit (g) between the data and the model was > 0.7. The ECD latency was determined as the time corresponding to the peak value of Q between 150 and 200 ms after the onset of the final syllables.

The effects of the group (stutterers, fluent speakers), the contrast condition (prosody, phoneme, both) and side (left, right) on the ECD moments were analyzed by a three-way analysis of variance (ANOVA).

2.2 NIRS experiment

Subjects and procedures: Ten stuttering adults (10 male, age range 18-44 years) and five school-age stuttering children (3 male, 2 female, age range 6-12 years) who stutter participated in the NIRS experiment. All subjects were right-handed as assessed by Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) and native speakers of Japanese. Subjects were recruited in Hospital of National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities (NRCD), Japan, and a self-help group

for stuttering. Written informed consent was obtained before the experiment. The research was approved by the ethical committee of NRCD.

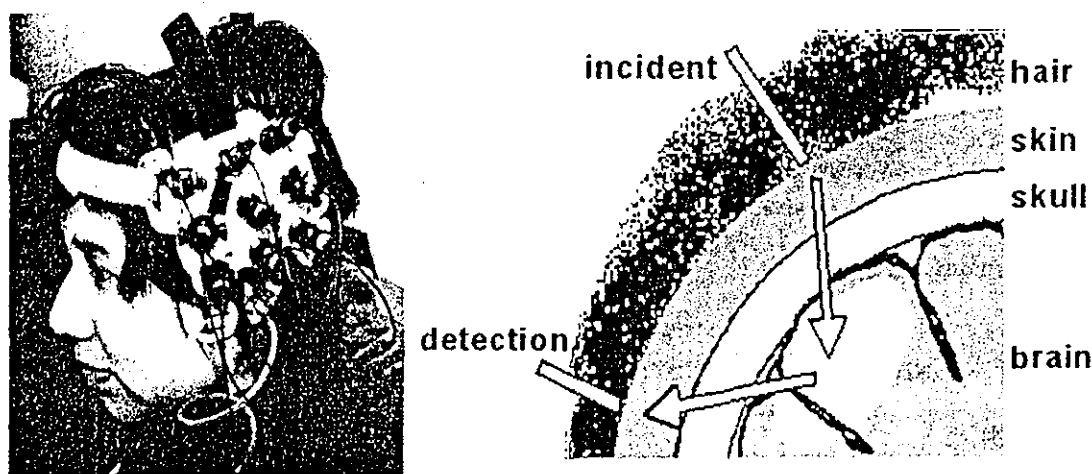


Figure 1. NIRS measurement system [Left panel] Optical probes were placed on the scalp with thermoplastic shells. All probes were connected to the data acquisition system with flexible optical fibers. [Right panel] Near infrared light arrives at the brain tissue through the skin and skull, and returns to the detection probe by scattering.

Recordings of the changes in hemoglobin (Hb) concentrations in the bilateral temporal areas were made with a 24-channel NIRS system (ETG-100, Hitachi Medical Co., Japan), which uses continuous near infrared lasers at two wavelengths modulated at different frequencies and detected with lock-in amplifiers (Watanabe et al., 1996). The recording channels resided in the optical path in the brain between the nearest pairs of incident and detection probes which were separated by 3 cm on the scalp surface. Five incident and four detection probes arranged in a 3 x 3 square lattice were placed on each lateral side of the head, which made the total number of recording channels 12 on either side (Fig. 1). After the recording, the tip positions of optical probes were measured with a 3D digitizer (Polhemus, Vermont, USA). The coordinates of the centers of the nearest incident and detection probe pairs were calculated, which served as the lateral pointers to the actual centers of respective recording volumes in the brain. The centers of recording sites were identified by superimposing the above coordinates onto T1-weighted parasagittal MR brain images for each adult subject. The channels nearest to the lateral end of the border between the transverse temporal gyrus (TTG) and the planum temporale (PT) in a parasagittal projection were presumed to be in the auditory area (Furuya & Mori, 2003; Minagawa-Kawai et al., 2002). This procedure selected the recording channels whose centers were within the 1.5 cm radius of the TTG-PT border, and thus should contain the signals in the auditory cortex due to the spread of the laser in the brain tissue (Yamashita et al., 1996). Since it was difficult to acquire MR brain images of some child subjects without anesthesia, the positions of optical probes were recorded with either a 3D digitizer or a digital camera for identification of approximate recording areas.

Stimuli: Two sessions were performed using the same word stimuli as for MEG experiments in a block design paradigm. In the phoneme contrast session, the baseline block contained only /tita/ which was repeated approximately every second, whereas the test block consisted of /tita/ and /tite/ presented in a pseudo-random order with the equal probabilities at the same rate as in the baseline block. Both blocks lasted for 20 s respectively, and presented alternately at least five times. The pitch contrast session was the same as the phoneme contrast session except for the presentation of the /tita/ and /tita?/ combination in the test block. The order of two sessions was counterbalanced among subjects. Stimuli were presented at a comfortable level (60-70 dB SPL) via insert earphones (EAR-TONE 3A) to adults and a loudspeaker (i15, TANNOY) to children.

Data analysis: The Hb contrast data were sampled at 10 Hz and smoothed with a 5 s moving average. The concentration of total Hb during the test block was averaged after excluding the blocks with artifacts in each session. The maximal total Hb change was calculated against the 10 s pre-test baseline period in each channel. In order to assess cerebral lateralization, laterality index, $LI=(L-R)/(L+R)$, was calculated from the peaks of the maximal total Hb responses in the left (L) and the right (R) auditory areas. LI could range from -1 to 1, with a positive value indicating left dominance. LIs were compared between the two conditions (Mann-Whitney U-test).

Within subject analysis was also performed. Without averaging over repeated blocks, the left and right peaks of Hb concentration changes were obtained for individual test blocks, for which LIs were calculated and pooled for comparison between the two contrast conditions within each subject (Mann-Whitney U-test).

3. Results

MEG

The average peak moment (Q) of the ECDs of MMFs of the stutterers was significantly smaller than that of the nonstutterers ($p < 0.01$, ANOVA) in the ignore conditions. The main effects for other factors and interactions were not significant in the ignore conditions.

Figure 2 shows the Q values of the ECDs under the attention conditions. Only the group effect was significant (stutterers < fluent speakers; $p < 0.01$, ANOVA). No significant differences in ECD locations and latencies were found between groups or conditions.

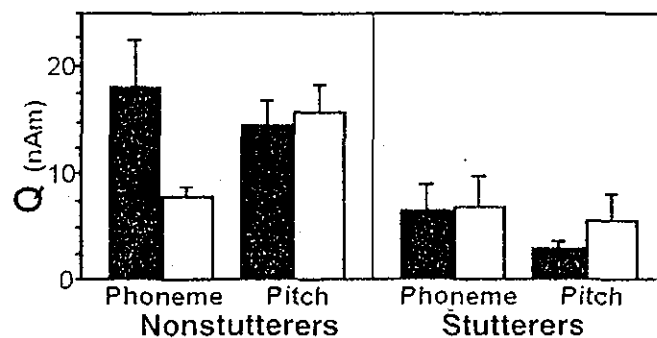


Figure 2. Dipole moments for phoneme and pitch contrasts under the attention conditions. Filled bars: left, white bars: right dipole moments in the auditory area. Error bars: one standard error.

NIRS

Figure 3 shows NIRS responses in an adult stutterer. The peak concentration change in total Hb was larger in the right auditory channel than in the left in response to the presentation of the phoneme contrast. The left-right preponderance in the response to the pitch contrast was opposite to that to the phoneme contrast. This left-right pattern of activation is reversed from the normal control (Furuya & Mori, 2003: Figure. 4 left).

Because the stutterers showed much wider variation in the relationship between the LIs to pitch and phoneme contrasts than the control, neither children or adult stutterers showed any significant difference in LI between the two contrast conditions as a group. (Figure 4).

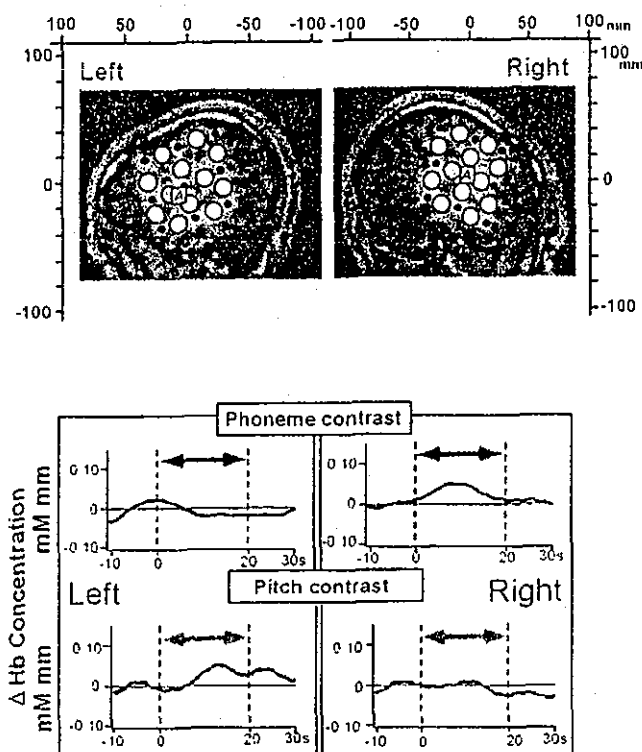


Figure 3. Hb responses evoked by phoneme and pitch contrasts. [Upper Panel] The probe locations (black circles) and the center of the presumed measurement channels (white circles) are superimposed onto the left and right parasagittal MR images. Anterior is positive in the scales above the images, with 0 mm at the pre-auricular points. The lateral posterior borders of the Heschl gyrus are labeled "A". The channels with the maximal responses on respective sides are shown with gray circles. [Lower Panel] The averaged Hb concentration changes in response to the two contrasts (Phoneme; black arrows, upper graph; Pitch; light arrows, lower graph) recorded at the same left and right channels shown in the upper panel.

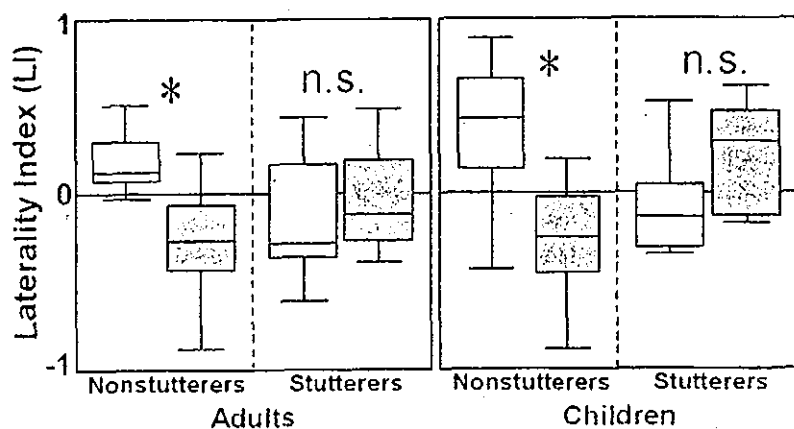


Figure 4. Laterality indices for the phoneme and pitch contrasts. [Left Panel] The LIs for the phoneme (white boxes) and pitch (gray boxes) contrasts of adult nonstutterers (Furuya & Mori, 2003) and stutters. [Right Panel] School-age stutterers as a group did not show a significant difference between the two conditions. The nonstutter control group consisted of 3-5 years old children (Sato et al., 2003). Boxes: the quartiles. Bars in the boxes: the medians. Hinges: the ranges. *: a significant difference of LIs between the phoneme and pitch contrast ($p < 0.01$). N.S.: not significant ($p > 0.05$).

Within-subject analysis revealed that none of the stutterers showed a significant difference between pitch and phoneme LIs, except two adults (the results of one of whom are presented in Fig. 2) and one child showing rightward LI for the phoneme contrast. This is markedly different from the right-handed control where 85% of adults showed significantly more leftward LIs for phoneme than for pitch, with the remaining 15% showing no significant difference between the two contrast conditions (Furuya & Mori, 2003) (Figure 5).

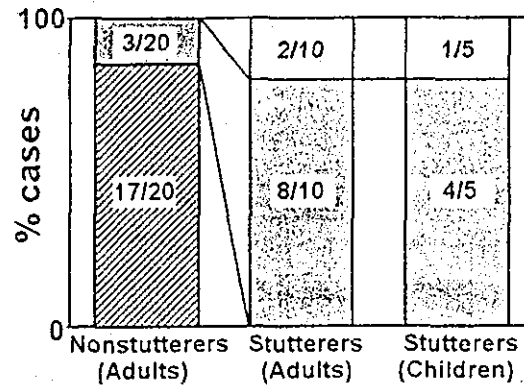


Figure 5. Within-subject analysis for LIs between phoneme and pitch contrasts

Cerebral dominance as percentage of subjects is plotted for each group with the number of subjects in each bar. Oblique hatched bars: a significantly more positive LI in the phoneme than in the pitch contrast session, indicating the left side dominance in the phoneme processing. Grey bars: no significant difference between the contrast condition. White bars: a significant negative shift of LI in the phoneme contrast condition relative to the pitch.

4. Discussion

We have demonstrated the differences between developmental stutterers and nonstutterers in cerebral lateralization in the auditory processing of prosodic and phonemic contrasts by using NIRS and MEG. Abnormal functional lateralization in speech processing has been already demonstrated with MEG (Salmelin et al., 1998), with which our MEG results are in line. Using the same stimuli as MEG, we investigated adult and school-age stutterers with NIRS, with the adult subjects showing similar results to those with MEG, but with a hint of a higher sensitivity of NIRS than MEG. Both adult and school-age children who stuttered showed abnormality in the lateralization of phoneme contrast processing, which is consistent to and extends the previous finding of different functional interhemispheric asymmetry of auditory language processing between adult stutterers and nonstutterers (Fox et al., 1996; Salmelin et al., 1998; Curry & Gregory, 1969). Because all the stutterers in our study demonstrated abnormality in functional lateralization of speech processing, the diagnostic sensitivity for stuttering of our method is 100%, while its specificity is 85% according to the results from the adult control (Fig. 3). Our results in children indicate that the abnormality in the auditory functional lateralization starts at least as early as the elementary school age.

The etiology of developmental stuttering is still unknown, although various abnormalities have been postulated as its causes; the laryngeal control (Conture, 1986), the motor systems controlling the speech organs (Fox et al., 1996), the Broca's area and speech planning (Wu et al., 1995), neural processing sequence among the motor and the Broca's areas (Salmelin et al., 2000). Although stuttering refers to a speech motor dysfunction, previous studies of functional lateralization in stutterers using various methods (Curry and Gregory, 1969; Hall and Jerger, 1978; Fox et al., 1996; Salmelin et al., 1998; this study) have found less-than-normal left-side dominance for linguistic processing and suggest the significant involvement of the auditory system in the disorder. The fact that fluency can be induced with delayed auditory feedback (DAF, Lee, 1950) or white noise that

masks self-monitoring of own speech (Cherry & Sayers, 1956) also suggests the crucial role of the auditory system in stuttering.

The abnormal functional lateralization of language processing that has been so far demonstrated in the adult auditory brain, however, might be a result rather than a cause of stuttering, due to the possibility of compensatory plasticity during development with long-standing stuttering. The present results suggests either (1) that the abnormality is causal to stuttering, or (2) that stuttering persisting for only several years is enough to reset or even reverse the functional lateralization of the auditory area that should have been already established at the age of one year (Sato et al., 2003).

This long-standing issue can only be resolved by investigating younger stutterers than those studied here. Towards this end, we have chosen a novel functional brain mapping technique using multichannel NIRS, and a task that does not require active participation on the subjects. With this paradigm, the development of functional lateralization of speech processing in the auditory area can be monitored in infants (Sato et al., 2003). Behavioral tests requiring intensive attention, like dichotic listening tests, may not be possible with young children at the age of the highest risk of suffering from stuttering. Tasks requiring listening only without reading or writing allow the study of illiterate and preliterate children (Ahmad et al., 2003). Even speech tasks, as employed in previous adult studies (Fox et al., 1996; Salmelin et al., 1998), may not be reliably performed by younger stutterers.

Conventional neuroimaging techniques either do not have enough resolution (eg., evoked potentials), are not safe enough (PET and single photon emission computerized tomography, SPECT), or are too restrictive (PET, SPECT, functional MRI) to be used for young stutterers. NIRS allows noninvasive measurement of human brain functions under a variety of conditions with little restraint of the subject (Kennan et al., 2002; Zaramella et al., 2001), and has a reasonable resolution due to the limited spread of near infrared light in the tissue (Yamashita et al., 1996), unlike evoked potentials.

As the NIRS method is best suited among the available brain mapping techniques for studying the lateralization of cortical auditory functions in children and infants, it may be useful for elucidating neural correlates of stuttering, and even evaluating and diagnosing stuttering in infants in the future.

5. Conclusion

NIRS and MEG were used to investigate the cerebral dominance of the auditory language processing in adult and child stutterers. Analysis-synthesized Japanese word stimuli with phoneme (/tita/ and /tite/) and pitch (/tita/ and /tita?/) contrasts were used. With NIRS measurement, we calculated the laterality index (LI) from the peaks of the left and right total Hb responses to each contrast in the auditory area. The results showed that there were no significant differences in LI between phoneme and pitch contrast responses in stutterers. Within-subject analysis showed no subject with a significant leftward shift of the LI in phoneme condition relative to pitch condition, although there were a few with a reversed laterality in comparison to the normal control. Similar trends were observed in the MEG study. These results confirm that stuttering is closely correlated to the abnormality of the cerebral dominance for processing heard speech, even in school-age children. The NIRS method used in this study has a potential clinical application as an objective test of stuttering because it enables evaluation of individual cerebral laterality. It also may help elucidating how the cerebral lateralization is related to stuttering.

References

- Ahmad, Z., Balsamo, L. M., Sachs, B. C., et al. (2003). Auditory comprehension of language in young children: Neural networks identified with fMRI. *Neurology*, 27, 60, 1598-1605.
- Braun, A. R., Varga, M., Stager, S., et al. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An $H_2^{15}O$ positron emission tomography study. *Brain*, 120 (Pt 5), 761-784.
- Cherry, C., & Sayers, B. (1956). Experiments upon the total inhibition of stammering by external control, and some clinical results. *J. Psychosom. Res.*, 1, 233-246.
- Conture, E. G., Rothenberg, M., Molitor R. D. (1986) Electroglottographic observations of young stutterer's fluency. *Journal of Speech and Hearing Research*, 29, 384-393.
- Curry, F. W., & Gregory, H. H. (1969). The performance of stutterers on dichotic listening tasks thought to reflect cerebral dominance. *Journal. Speech and Hearing Research*, 12, 73-82.
- Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., et al. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature*, 382(6587), 158-161.
- Furuya, I., & Mori, K. (2003). [Cerebral lateralization in spoken language processing measured by multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS)]. *No To Shinkei*, 55(3), 226-231. in Japanese.
- Hall, J. W., & Jerger, J. (1978). Central auditory function in stutterers. *Journal of. Speech and Hearing Research*, 21, 324-337.
- Imaizumi, S., Mori, K., Kiritani, S., et al. (1998). Task-dependent laterality for cue decoding during spoken language processing. *Neuroreport*, 9, 899-903.
- Ingham, R. J. (2001). Brain imaging studies of developmental stuttering. *Journal of Communication Disorders*, 34, 493-516.
- Kennan, R. P., Kim, D., Maki, A., et al. (2002). Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Hum. Brain Mapp.*, 16(3), 183-189.
- Lee, B. S. (1950). Effects of Delayed Speech Feedback. *J. Acoust. Soc. Am.*, 22, 824-826.
- Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Furuya, I., et al. (2002). Assessing cerebral representations of short and long vowel categories by NIRS. *Neuroreport*, 13(5), 16581-16584.
- Oldfield, R. C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., et al. (1998). Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers. *Neuroreport*, 9, 2225-2229.
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., et al. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain*, 123 (Pt 6), 1184-1202.
- Sato, Y., Mori, K., Furuya, I., et al. (2003). [Developmental changes in cerebral lateralization during speech processing measured by near infrared spectroscopy.] *Onseigengoigaku*, 44, 165-171. in Japanese.
- Watanabe, E., Yamashita, Y., Maki, A., et al. (1996). Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red-spectroscopic topography in humans. *Neuroscience Letters*, 16, 41-44.
- Wu, J. C., Maguire, G., Riley, G., et al. (1995). A positron emission tomography [^{18}F]deoxyglucose study of developmental stuttering. *Neuroreport*, 6, 501-505.
- Yamashita, Y., Maki, A., and Koizumi, H. (1996). Near-infrared topographic measurement system: Imaging of absorbers localized in a scattering medium. *Rev. Sci. Instrum.*, 67(3), 730-732.
- Zaramella, P., Freato, F., Amigoni, A., et al. (2001) Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatric. Res.*, 49, 213-219.

吃音者の聴覚言語処理における左右聴覚野の優位性
——近赤外分光法脳オキシメータによる検討——

佐藤 裕・森 浩一・小泉 敏三
皆川 泰代・田中 章浩・小澤 恵美

音声言語医学 Vol. 45, No. 3 別刷

(2004年7月20日発行)

原 著

吃音者の聴覚言語処理における左右聴覚野の優位性

—近赤外分光法脳オキシメータによる検討—

佐藤 裕¹⁾ 森 浩一¹⁾ 小泉 敏三^{1,2)}
 皆川 泰代^{1,3)} 田中 章浩^{1,4)} 小澤 恵美⁵⁾

要 約 : 吃音者の聴覚言語処理における大脳左右機能の分化異常について, 多チャンネル近赤外分光法を用いて測定した。音刺激には音韻もしくは抑揚の異なる対立を用い, 左右それぞれの聴覚野付近にて得られた総ヘモグロビン量の反応ピーク値を基に側化指数を算出し左右差を検討した。その結果, 吃音者群では音韻・抑揚対比セッション間で側化指数に有意差がなく, 言語処理の半球優位性が見られないことが確認された。また, 個人内の検定では, 健常右利き成人の 85% で音韻処理が左優位と判定できるのに対し, 右利き成人吃音者の 80% は左優位を示さず, 逆に右優位となる被験者も存在した。これらのことから, 吃音と言語処理の大脳半球優位性の異常との関連が示唆され, この手法により吃音者の聴覚性言語処理の機能異常を個人ごとに捉えられることが判明した。

索引用語 : 吃音, 言語処理, 聴覚野, 側性化, 近赤外分光法脳オキシメータ

Functional Lateralization in Stutterers during Spoken Word
 Processing, Measured by Near-Infrared Spectroscopy

Yutaka Sato¹⁾, Koichi Mori¹⁾, Toshizo Koizumi^{1,2)}, Yasuyo Minagawa-Kawai^{1,3)},
 Akihiro Tanaka^{1,4)} and Emi Ozawa⁵⁾

Abstract : Near-infrared spectroscopic measurement of cerebral hemodynamics was performed to investigate cerebral dominance during auditory language processing in

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¹⁾ : 〒 359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科²⁾ : 〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840

独立行政法人国立国語研究所³⁾ : 〒 115-8620 東京都北区西が丘 3-9-14

財団法人長寿科学振興財団⁴⁾ : 〒 470-2101 愛知県知多郡東浦町大字森岡字源吾山 1-1 あいち健康の森健康科学総合センター (あいち健康プラザ) 4 階

国立身体障害者リハビリテーションセンター病院第二機能回復訓練部⁵⁾ : 〒 359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1

¹⁾Department of Sensory and Communicative Disorders, Research Institute of National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities : 4-1 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8555

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University : 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522

³⁾Independent Administrative Institution: National Institute of Japanese Language : 3-9-14 Nishigaoka, Kita-ku, Tokyo 115-8620

⁴⁾Japan Foundation for Aging and Health : Aichi Kenko no Mori, 1-1 Morioka Gengoyama, Higashiura-cho, Chita-gun, Aichi 470-2101

⁵⁾Department of Speech Therapy and Auditory Training, Hospital of National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities : 4-1 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8555

2003 年 11 月 28 日受稿 2004 年 2 月 9 日受理

adults who stutter. Analysis-synthesized Japanese words including phoneme (/itta/ and /itte/) and intonation (/itta/ and /itta?/) contrasts were used for stimuli. The baseline block contained only /itta/, whereas the contrast block consisted of either the phoneme or intonation pair, with the contrast words presented in random order at equal probabilities. To analyze cerebral lateralization, we calculated a laterality index (LI) from the peaks of the left and right total Hb responses for each contrast block, compared to the preceding baseline block in the auditory area. The results showed that there were no significant differences in LI between the phoneme and intonation contrast responses in those who stutter. Within-subject analysis showed no subject with a significant leftward shift of LI in the phoneme condition relative to the intonation condition, although it has been previously shown that 85% of nonstutterers show significant left dominance for phoneme processing. These results confirm that stuttering is correlated to abnormal cerebral dominance for processing speech.

Key words : stuttering, language processing, auditory cortex, laterality, NIRS (near-infrared spectroscopy)

はじめに

発達性吃音は、有病率はおおよそ人口の1%であることが知られているが¹⁾、原因がいまだに不明である。発達性吃音の進展には動的的心理機序が深くかかわっているが^{2,3)}、吃音症例で喉頭調節の異常⁴⁾、遺伝的因子の関与⁵⁾、脳の解剖^{6,7)}・機能的異常所見⁸⁻¹⁰⁾等が報告されており、吃音の病態生理を把握し、それを吃音の診断・評価・治療に結びつけていくことが強く求められている。

言語処理において通常左脳が優位に働くことが吃音者では欠如しているとの報告が多数ある。たとえば、文章音読時では、運動に関連した領域が過度に活動し、かつ、その活動が右に側性化していること⁸⁾や左半球の言語領域（ブローカ野およびウェルニッケ野）で代謝が減少すること⁹⁾がPETを用いた研究で明らかになっている。

また、吃音の要因として聴覚フィードバックの障害を想定する説 (servo theory)¹¹⁾があり、遅延聴覚フィードバック (delayed auditory feedback: DAF)¹²⁾やノイズマスク (雑音による聴覚遮断下)¹³⁾により、吃音がある程度改善することが知られている。このことから、吃音が発話時の聴覚システムと関連性が強いことが示唆されており、PET⁹⁾、MEG¹⁴⁾で発話時の聴覚野機能の異常を捉えた報告もある。

本研究では無侵襲測定が可能な近赤外分光法脳オキシメータを用い、音声言語刺激に対する左右聴覚野の機能差を吃音者で測定し、聴覚言語処理の左右機能分化異常の検証を目的とする。吃音の病態解明が進むこ

とで、吃音の原因について明確にされる可能性があると同時に新たな吃音診断補助検査法としての応用の可能性もある。なお近赤外分光法脳オキシメータを用い、健常成人・乳幼児で聴覚野付近の言語機能の左右差が測定できることが示されており^{15,16)}、本研究はこの手法に準じて実験を行った。

方 法

1. 被験者

健聴成人吃音者12名(男性11名、女性1名、年齢18~44歳)を対象とした。被験者は、吃音者のセルフヘルプグループおよび言語治療訓練施設にて協力を依頼し、十分な説明を行ったうえで、書面にて同意を得た。

吃音検査法<試案1>¹⁷⁾を実施する、もしくは自由会話を録音したものから吃音症状が何か所あったかを%で示し、吃音検査法<試案1>にあてはめ7段階の重症度評定を行った。さらに被験者にはEdinburgh handedness inventory¹⁸⁾に基づく利き手検査を実施し完全右利きでない2名(男性1名、女性1名)は解析から除外した。解析した吃音者の重症度は2~7であった(図4)。

2. 装置

近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS)¹⁹⁾は、組織内の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb)、および両者の加算である総ヘモグロビン (total-Hb) の量的変動を、近赤外光の波長による吸光係数の違いから、局所的に測定するものである。本実験のNIRSの記録は、24チャンネル近赤外分光オキシメータ脳機能測定装置 (ETG

-100, 日立メディコ) を用いて測定した。片側で照射プローブ5本, 検知プローブ4本を交互に3 cm間隔で3×3の正方形の格子状に耳上部に配し, 隣接する照射・検知プローブ間の12ヵ所(左右計24チャンネル)より記録した¹⁵⁾。

3. 音刺激

刺激音として男性日本語話者の単一発話から分析合成した3単語²⁰⁾, S1:/itta/(「行った」過去形), S2:/itte/(「行って」命令型), S3:/itta?/(「行った?」疑問型)を用いた。S1とS2は語末母音に/a/, /e/の音韻論的に示差性のある対立(音韻対比)をもつ最小対語(minimal pair)である。それに対しS1とS3は音韻論的には同じ/a/であるが抑揚のみが異なる対立である(抑揚対比)。S1とS2は語末母音のフォルマントパターンを変えることによって作成し, S1とS3は語末母音の基本周波数を変えることにより抑揚の違いを作った。語末母音以外の音響特性はすべての刺激において等価である。3単語は音韻・抑揚対比の2セッションで提示された。音韻対比セッションではS1のみ繰り返し提示されるベースラインブロックと, S1とS2が疑似ランダム順に等確率で提示される試験ブロックからなる。ベースラインと試験ブロックはそれぞれ20秒で, 両ブロックは交互に5-7回繰り返され, 単語の提示頻度は約1秒間に1語の割合であった。抑揚対比セッションでは試験ブロックがS1とS3からなる抑揚対比を形成し, 他の条件は音韻対比セッションと同様である。

刺激各音は, サンプリングレート10 kHz, 12 bitで分析合成されたものを4.5 kHzで低域濾波し, 22.05 kHz, 16 bitで再サンプルして用いた。刺激の出力にはIBM-PC/ATコンパチブルマシンと内臓サウンドカードを使用し, 10 kHzのローパスフィルタ(FT6, TDT), アッテネータ(PA4, TDT)を通してインサートイヤホン(EarTone 3A)にて被験者の両耳に快適レベルで提示した。

4. 手続き

実験は防音室で行い, 被験者は, 室内の椅子に楽な姿勢で着座し, 提示される音に注意を向けるよう教示した。実験状況はビデオカメラとマイクにて室外でモニターしており, 実験の制御はすべて防音室外で行った。音韻・抑揚セッションの提示順は被験者ごとにランダムで, セッション間は休憩をはさんで行いプローブ位置などの実験条件は同様に保つようにした。

5. データ処理

それぞれのセッションごとに, ヘモグロビン変化量

をアーチファクトが混入した回を除いて加算平均した。試験ブロック直前10秒の平均を0として総ヘモグロビン濃度の最大反応値をチャンネルごとに求めた。測定終了後に各被験者のプローブ位置を三次元ディジタイザ(Polhemus)にて測定し, 被験者本人のMRI画像に重ね合わせて脳部位とプローブの位置関係を確認した。聴覚野近傍の反応として, 傍矢状面MRIにHeschl回の外側後端と各測定チャンネルの中心点を投射し, その距離が1.5 cm以内, かつ総ヘモグロビン濃度の反応が最大であったチャンネルの値を採用した。左右比較のために側化指数を以下の式で算出した。

$$\text{側化指数} = \frac{L-R}{L+R}$$

ここでL, Rはそれぞれ左と右の聴覚野近傍の試験ブロック中の総Hbの最大変化量である。側化指数が正であれば左の反応が大きく, 負の値であれば右の反応が大きい。算出された側化指数はセッション間で比較した(Mann-Whitney U-test)。また個人内でも加算平均する前の各試行での側化指数を計算し, セッション別にプールして検定を行った(Mann-Whitney U-test)。

結 果

図1に代表的な成人吃音者1名(19歳男性, 重症度5)の音韻・抑揚セッションでの結果を示す。この被験者では, 音韻対比では右の, 抑揚対比では左のチャンネルで総ヘモグロビン濃度変化が大きくなっていた。

図2に成人吃音者群の音韻対比・抑揚対比それぞれに対する左右聴覚野の側化指数を箱ひげ図で表す。比較対照として, 成人非吃音者群(右利き)の結果を示している¹⁵⁾。非吃音者群では音韻・抑揚対比間の側化指数に有意差があったが, 吃音者群は有意差がなく, 音韻・抑揚対比間の左右差ははっきりしなかった。

図3に音韻と抑揚処理の左右差を個人ごとに検定した結果を, 古屋, 森¹⁵⁾の右利き成人(非吃音者)の結果と合わせて示す。吃音者の80%(10名中8名)では有意差が見られなかった。さらに残り2名は非吃音者の反応と逆のパターンを示していた。さらに, 音韻対比の側化指数と吃音重症度評価の関係を個人ごとの散布図で図4に示す。この2変数間に有意な負の相関があった($r = -0.64, p < 0.05$; Spearman's coefficient of rank correlation)。

考 察

近赤外分光法を用い, 吃音者の聴覚言語刺激に対す