

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）  
分担研究報告書

吃音の神経学的基盤に関する文献研究

研究分担者 城本 修 県立広島大学保健福祉学部 教授

研究要旨：近年，成人吃音者では健常成人に比して大脳の構造的・機能的な異常が示された報告が増えてきた。しかし，これらの大脳の構造的・機能的異常が先天的に存在し，発吃に何らかの影響を与えているのか，発達過程で吃症状に適応しながら神経学的異常が起こったのかが不明確であった。吃音児を対象とした研究結果と照らし合わせてみても，運動領野—聴覚野間の神経的なつながりが低いことが成人・小児でともに示されており，この点に関しては，遺伝的要因が強いと考えられた。一方で，脳梁の体積等，吃音成人と小児とでは異なった結果を示しており，吃症状への代償的な神経学的変化であるとも推測できる。

A.研究目的：痙攣性発声障害と鑑別が難しいとされる吃音の神経学的基盤について文献研究を行い，鑑別診断の基礎資料を作成する。

B.研究方法：吃音に関するfMRIやPETなどによる神経学的基盤に関する最新の研究成果を収集し，これらの障害の神経学的基盤を検討した。

（倫理面への配慮）なし

C.研究成果と考察：

1. 成人吃音者の研究  
脳の構造上の問題

Foundas ら(2001, 2004)の研究では，Wernicke 野などの言語・発話に関与するとされる左側頭平面が，右平面に比べて体積が小さい(非吃音者：左>右)という大脳半球の構造上の異常を報告した。つまり，吃音者では発話や言語の聴覚的な処理が非吃音者と異なっていることが推察される。また，Jancke ら(2004)は，吃音者の一次聴覚野や右半球の Broca 野との対称領域の白質の体積が非吃音者に比して大きいことを報告し，特に右半球の処理構造が非吃音者と異なっており，半球内の情報交換が非典型的であることを示し

た。さらに，Choo ら(2011)の研究では，吃音者で脳梁の肥大化が報告されている。このことより，通常は左半球で優位性が認められる活動を右半球で行う可能性が，あるいは左半球の活動を干渉していることが示唆された。また，Watkins ら(2008)は，吃音者では特に発話運動に関与する前頭葉領域と聴覚皮質などが存在する側頭葉間の白質の状態が不完全(ミエリンの欠如，神経線維束の密度が低い)であり，発話動作と言語レベルの処理がうまく同調していない可能性がある」と結論づけている。さらに，Song ら(2007)は，両側の小脳や延髄における灰白質の体積が減少していたことを指摘している。

脳の機能上の問題

大脳半球の機能的異常として，Watkins ら(1992)による報告では，吃音者の側頭葉の血流量が非吃音者に比べて少なく，半球間で比べると左半球のほうが少ない状態を認めている。また，彼らは，その後の fMRI を用いた研究(2008)で，吃音者の右半球の特に Broca 野と対称領域の過活動を示した。その一方で，吃音者の両側での聴覚皮質の賦活は非吃音者に比べて低いことを報告した。さらに，Kell ら(2009)は，この異常な賦活が皮質

だけでなく、大脳基底核や小脳などの感覚運動の統合に関与する領域においても確認できたと報告している。

Salmelin ら(2000)は、脳磁図を用いることによって、脳領域が賦活する順番を時系列に調べた研究を行ない、本来、音読を行う際に Broca 野で構音コードを生成した後に運動野などの発話運動制御が起こるはずであるが、吃音者の場合、この順番が逆になっていることが示している。すなわち、発話のために音韻表現を生成する前の不十分な段階で、発話運動が開始されてしまっていることが示唆されたのである。このことは、言語処理過程と発話運動処理過程のタイミングがかみ合っていない可能性を示唆している。

上述のように脳の構造的な問題だけでなく機能的な面でも、吃音者の場合、非吃音者とは異なっており、一般的に発話・言語処理に関して大きく関与するとされる左半球内の情報交換が上手く機能していないことや右半球が非吃音者よりも過剰に関与していることが推測された。また、大脳基底核や小脳などにも異常が認められていることから運動の調節や学習、感覚と運動の統合など、運動に関与するシステムが根本的に障害されていることが推察される。

## 2. 吃音児の研究

### 吃音児の脳構造の問題

吃音児の脳機能研究は、極めて少なく、近年、Chang らの研究グループが精力的に成果を発表している。Chang ら(2008)の先行研究では、吃音児の上縦束における白質の状態が不完全であり、運動企画や感覚処理などに関与する脳領域間の信号が流暢な発話を行うために十分な速度で交換されていないことを報告している。また、皮質脊髄路や脊髄視床路にも同様の兆候が認められ、適切なタイミングで発話に関与する筋系が同調することを妨げている可能性があるとして説明している。さらに、Choo ら(2012)の報告では、脳梁

の状態に関しては非吃音児との間に構造上の差異が認められないとしている。

### 吃音児の脳機能の問題

Chang ら(2013)の fMRI を用いた研究では、吃音児の前頭葉下部の運動領野 聴覚野、補足運動野 被殻間の各々をつなぐ神経回路の各連絡が障害されていることを示している。つまり、吃音児では、発話意志の発現と同時に、発話運動の企画・実行を行うことが困難であることを示している。ただし、前者の回路に関しては吃音のある男児のみで認められた。一般的に女児のほうが吃音から自然回復する可能性が高いことから考えて、この神経回路の連絡が正常であるかどうかによって吃音の自然回復を推測できる可能性があると考えられる。

### 運動野—聴覚野の連絡障害

成人吃音者を対象とした研究では、発症から一定期間がすでに経過していて、大脳半球の異常がすでに先天的に存在していたのか、あるいは吃症状への適応過程で脳に二次的に構造的・機能的異常が生じたのかが不明確であった。しかし、これまでの研究から、成人・小児の男児で、ともに運動野 聴覚野の連絡が障害されていることは一致している。Yairi ら(1992)が行った実態調査では、発吃が起こりやすいとされる幼児期の時点では男女比がほぼ等しいのに対して、成人を含めて学齢期以降になると、男性患者の割合が多いことを報告している。また、Ambrose ら(1997)は、吃音から自然回復した幼児と吃音が持続した幼児(吃音児)の集団間で、遺伝的要因を比較する研究を行ない、どちらの集団も共通の遺伝子の影響を受けているが、後者のグループでは他にいくつかの遺伝子が関与していると結論付けている。これらのことから、女児のほうが吃音から自然回復する傾向が高いことは理論的に説明される。また、運動野-聴覚野の結びつきが弱いことが、吃音が持続する因子となっていることが考えられ

る。さらに、臨床的な応用として、将来的には脳機能画像を調べることによって、小児の時点で吃音の予後を推測できる可能性が示された。ただし、Chang ら(2013)の研究では、対象となった吃音児の大半が男児であるという問題点があった。つまり、吃音が持続する吃音児においては、女児が男児に比して少ないものの女児も存在している。そのため、この研究対象となった少数の女児が、将来的に全員自然回復するので、これらの所見が示されたという可能性もある。したがって、性別で比較することは現時点では困難である。大脳基底核レベルでのシステム不全

Chang ら(2013)の研究で対象となった全吃音児に認められた所見として、補足運動野被殻などの大脳基底核レベルでの機能不全が認められた。また、成人吃音者に関しても、Kell ら(2009)の研究において、大脳基底核や小脳など皮質下領域に異常な賦活が認められたことを報告している。これらの結果から、大脳基底核レベルでのシステム不全が吃症状を引き起こす神経学的基盤として存在し、感覚運動統合や運動の制御などに何らかの支障をきたしていることが推測される。加えて、聴覚野など直接的に発話と関与する領域が障害されていることも考えられる。

#### 脳の代償的变化

脳梁に関しては吃音児の場合、非吃音児と差異がなかった。その一方で、成人の吃音者では脳梁の肥大化が認められた。Alm(2004)は、大脳基底核が補足運動野に十分な時間的情報を提供することができていないために、吃症状が起こっている際に右半球に優位な賦活が代償的に生じると説明している。これは、成人吃音者のみで脳梁の肥大化が認められたことと合致する。すなわち、成人吃音者における右半球の過剰な関与が、吃症状に対する代償反応として生じており、結果的に脳梁に通常よりも負荷がかかり肥大化につながったことが考えられる。

#### 吃音への遺伝的関与

上記のように、代償的变化が生じる場合もある。その一方で、遺伝的要因によって、先天的に脳の器質的・機能的な差異が生じていることも分かってきた。しかしながら、具体的な遺伝子と脳の異常の対応関係は不明である。また、吃音の遺伝的要因が強いことは確かであるが、この要因のみで全てを説明することは難しい。

#### 痙攣性発声障害の脳構造・機能に関する研究

痙攣性発声障害患者は、その症状がタスク特有で、笑い声、泣き声、叫び声などの情動表現では出現しないことが報告されてきた (Bloch et al. 1985)。この特徴は、当初、心理的要因の関与も推測されていたが、いわゆる哺乳類の発声(泣き声などの原始的発声)と人間がコミュニケーションに用いる発声(自発話)では、異なる神経回路を使っていると考えられ、痙攣性発声障害では、この自発話発声が障害されていると考えられるようになってきた。そのため、痙攣性発声障害患者の縁上回、弓状束、前頭弁蓋部、内包、中大脳動脈領域の構造・機能の検討が数多くなされた。拡散テンソル画像によると、痙攣性発声障害患者は健常成人と比して、皮質延髄路で内包膝部に異常を示している。(Simonyan et al. 2008) さらに、基底核の他の領域でも構造的な異常が報告されている。近年、1名の痙攣性発声障害患者の脳の剖検から、健常成人の脳と比較して、右内包の軸索密度およびミエリン含有量の減少が報告されている。さらに痙攣性発声障害患者の被殻、淡蒼球、内包後脚において、塩基性沈殿物が認められ、この物質が蓄積されて疾患が出現するのか、それとも物質が蓄積される過程で疾患が出現するのかは現在のところ不明である。また、fMRI による研究では、健常成人と比して、痙攣性発声障害患者の発声時の体性感覚領域における異常な脳賦活は、症状の重篤度に相関して増加傾向を示した。

これが障害の結果であるか ,障害の前駆症状であるかは不明である .

#### 文献

- 1) Barkmeier, JM., Case JL.; Differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia, vocal tremor, and muscle tension dysphonia. Current opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 8:174-179. 2000
- 2) Soo-Eun Cahng: Research updates in neuroimaging studies of children who stutter. Semin Speech Lang. 35:67-79. 2014
- 3) Soo-Eun Chang, David C. Zhu: Neural network connectivity differences in children who stutter. Brain. 136:3709-3726. 2013
- 4) Ludlow CL., Loucks T.; Stuttering: a dynamic motor control disorder. J. Fluency Disorders. 28:273-295. 2003
- 5) Ludlow CL.; Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech. J. Neurosci. 31(3):793-797. 2011
- 6) Roy N.; Differential diagnosis of muscle tension dysphonia and adductor spasmodic dysphonia. Current opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 18:165-170. 2010

#### E. 結論 :

痙攣性発声障害も吃音も同様に , 脳の構造的・機能的異常が認められることは , 近年の研究により明らかになってきている . しかし , どちらも構造的・機能的異常が症状を生み出しているのか , 症状が発現して代償的に機能異常や構造的異常が起こりうるのかは , 今後の研究を待たねばならない . さらに疾患に特有の遺伝因子の関与も示唆されている .

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし