

令和元年6月17日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10247

研究課題名(和文) 自閉スペクトラム症乳幼児の言語獲得および聴覚過敏に関連する聴覚情報処理過程の特性

研究課題名(英文) Auditory processing related to language acquisition and auditory hypersensitivity in children with autism spectrum disorder

研究代表者

吉村 優子 (YUSHIMURA, Yuko)

金沢大学・人間社会研究域・准教授

研究者番号：70597070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、就学前の自閉スペクトラム症(以下、ASD)及び定型発達児を対象に、音の刺激に対して引き起こされる大脳皮質の反応を小児用脳磁計(Magnetoencephalography)によって捉え、比較した。さらに、聴覚検査を実施し、聴覚情報処理過程の末梢から中枢処理の機能を調べた。ASD児26名、定型発達児23名を対象に調査を実施した結果、純音聴力検査においてASD児群では、定型発達児群に比べて左耳の聴力閾値が有意に高かった( $P = 0.025$ )。聴覚刺激によって引き起こされる脳反応のうち、刺激後約100ミリ秒後に現れるP1m成分については、左右半球ともに有意差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、就学前の自閉スペクトラム症児と定型発達児を対象に、音に対する反応を自分で応答する必要がある聴力検査と内耳、脳幹、脳皮質の反応を捉える他覚的な検査で調べた。その結果、自覚的な聴力検査である純音聴力検査において、自閉スペクトラム症児は定型発達児群よりも反応が乏しいという結果であった。一方で、脳幹や脳皮質の反応では、両群の間に有意な差はみられなかった。今回の結果には、音に対して発声やボタン押しで応じるといった課題への注意持続力の問題なども影響していることが考えられる。さらに他の脳反応にも着目して検討することにより、自閉症と定型発達児の聴覚情報処理の特性を明らかにすることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the brain response to the sound stimulation using the child-customized magnetoencephalography (MEG) for children with autism spectrum disorder (ASD) and typical developing (TD) children. We also performed auditory tests to investigate the function of central processing from the peripheral function in auditory information processing. As a result, hearing threshold was significantly higher in the left ear in ASD group than in the typical developing children group ( $P = 0.025$ ). In the brain responses evoked by auditory stimuli (i.e. P1m), there was no significant difference between ASD group and TD group in both hemispheres.

研究分野：脳磁図(MEG)

キーワード：自閉スペクトラム症 聴覚処理 脳磁図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

今や68人に1人の有病率(CDC, 2014)と言われる、自閉スペクトラム症(Autism spectrum disorder, ASD)に関する研究の要請がますます盛んになりつつある。近年、早期診断と介入の有効性も示され始めている(Dawson et al., 2012; Estes et al., 2015)。ASDの早期兆候として、感覚の過敏や声に対する反応の乏しさ等が報告されているが、現在の診断方法は保護者からの聞き取りと患児の行動評価に頼り、診断のための客観的な指標がない。研究代表者はこれまで、乳幼児期のASDにおける脳機能を診断学的指標として応用する可能性を検討するため、ASDの中核症状のひとつである言語的コミュニケーション障害に注目して日本に唯一の幼児用脳磁計(Magnetoencephalography, MEG)を用いた研究を進めてきた。現在、6歳以下のASD幼児を対象としたMEG研究は、世界で金沢大学の研究代表者らの報告だけである。これまでの研究代表者の結果からは、2~5歳の定型発達児において、音声刺激「ね」に誘発される反応(P1m)が言語発達の指標となる可能性が示唆されてきた。P1mは音声刺激後、最初に顕著に現れる子どもに特有の成分だが、音声刺激「ね」によるその電流強度と言語能力(言語の概念的推論能力)との間には、有意な相関関係が認められている(Yoshimura et al., 2012)。また、3~7歳のASD児と健常児の比較では、P1mの電流強度の左半球への側性化が、ASD児では乏しいことが明らかになった(Yoshimura et al., 2013)。また、縦断的な調査から健常児では、P1mの電流強度が大きくなった子どもほど、言語能力の伸びが大きかったことを報告している(Yoshimura et al., 2014)。しかしながら、研究代表者らの研究ではこれまでに音声刺激のみを用いており、音の刺激に対する脳反応については検討していない。音声だけでなく音の刺激に対する脳反応(P1m)と聴覚過敏の関係を調べることにより、診断に応用可能な生理学的指標になる可能性がある。また、近年、ASD児(者)に見られる聴覚情報処理の異常が、中枢である脳皮質における処理の問題に限らず、鼓膜から中耳の耳小骨、内耳の蝸牛を経て脳幹に至るまでの末梢の聴覚路における問題に起因する可能性が指摘されている(Demopoulos et al., 2015)。言語能力や認知発達の著しい幼児期に着目し、聴覚情報処理の初期段階である末梢の聴覚機構から中枢処理能力までを包括的に調査し、ASDの言語発達や聴覚過敏といった聴覚情報処理に関する臨床症状(サブタイプ)との関係を詳細に検討した研究はない。聴覚情報処理機構のどのレベルで異常が生じているか、及び言語発達や聴覚過敏の臨床症状との関係性を明らかにすることでASDのサブタイプを踏まえた、診断の指標や個々の特性を捉えた支援につながることを期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、自閉スペクトラム症児と定型発達児を対象に、音の刺激に対する脳反応および中耳、内耳の反応を調査することにより、聴覚情報処理機構のどのレベルで異常が生じているかを明らかにすることである。また、ASDの個々の特性に応じた診断、治療及び支援をめざし、言語発達や聴覚過敏の臨床症状との関係性を明らかにすることを通して、ASDのサブタイプを検討する。

## 3. 研究の方法

(対象者) 就学前の定型発達児と自閉スペクトラム症児を公募する。

(診断と症状評価) ASDの診断と症状評価として、The social interview for social and communication disorders(DISCO), The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), DSM-5、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)、Sensory Profileを実施する。認知機能・言語能力・コミュニケーション・社会性の行動学的評価として、K-ABC, Vineland Adaptive Behavior Scales, Social responsiveness Scale (SRS)を実施する

(聴覚情報処理過程の評価) 他覚的な検査としてティンパノメトリー、アブミ骨筋反射、歪成分耳音響放射検査(DPOAE)、MEGによる聴覚誘発磁場計測を実施する。自覚的な検査として、純音聴力検査、音の不快閾値検査を実施する。

(MEGによる誘発磁場計測): 覚醒状態の幼児の、不安なくリラックスした状態で聴覚誘発磁場を測定するため、MEG測定室は非磁性素材を用いた幼児向けの装飾を完備する。聴覚刺激として500Hzと1000Hzの純音を使用する。2種類の音を高頻度と低頻度で提示するオドボール課題を行い、それぞれの聴覚刺激によって誘発される刺激提示後約100m後の反応(P1m)を測定する。解析に用いる刺激加算回数は100回以上とし、P1mの潜時および電流強度を調べる。

(末梢性及び脳幹の聴覚情報処理評価) Demopoulosら(2015)を参考に、聴覚路の末梢系から脳幹部の耳鼻咽喉科学的機能評価を実施する。鼓膜の動きの程度を調べるティンパノメトリー、中耳の耳小骨の一つであるアブミ骨筋の収縮を調べるアブミ骨筋反射検査、内耳にある蝸牛の外有毛細胞の機能を調べる歪成分耳音響放射、聴覚神経の興奮によって生じる脳幹部での電位(聴性脳幹反応、ABR)、聴力の程度と異常部位を検討するための純音聴力検査、語音の弁別能力や不快閾値を調べるため、語音聴力検査を言語聴覚士である研究代表者が実施する。

## 4. 研究成果

対象となった参加者については下図のとおりである。自閉スペクトラム症児32名(男児24名:女児8名;平均月齢73.5±10.5ヶ月)と定型発達児31名(男児17名:女児14名;平均月齢71.9±3.8ヶ月)を対象とした。K-ABCの認知処理尺度、習得度尺度、Sensory Profile

の聴覚に関する質問の素点の合計において、ASD 群と TD 群の間に有意差が認められた。

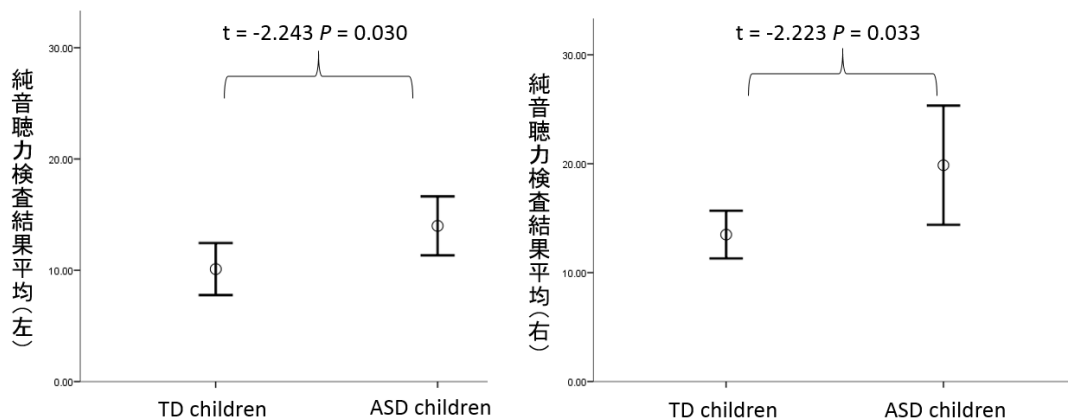
	ASD children	TD children	
N (男児/女児)	32 (24/8)	31 (17/14)	
月齢 (SD)	73.5 (10.5)	71.9 (3.8)	<i>n.s.</i>
K-ABC 認知処理尺度 平均 (SD)	91.6 (17)	104.4 (12)	<i>P &lt; 0.002</i>
K-ABC 同時処理尺度 平均 (SD)	92.4 (17)	100.6 (12)	<i>P &lt; 0.038</i>
Sensory profile (聴覚) 平均 (SD)	18.3 (7.2)	12.6 (4.3)	<i>P &lt; 0.001</i>

### ( 1 ) 聴覚誘発磁場 (P1m) の比較

純音刺激に対して、P1m 成分が検出できたのは、ASD 児では、32 名中、左半球 25 名、右半球 20 名、定型発達児では、31 名中、左半球 26 名、右半球 15 名であった。P1m 成分の潜時と大きさについて比較した結果、ASD 児群、定型発達児群の間には、左右半球ともに潜時および大きさについて、有意差は認められなかった。

### ( 2 ) 聴力検査の比較

検査者が呈示する音に反応してボタンを押したり、「音が聞こえる」と自ら答える自覚的な聴力検査である純音聴力検査では、平均値 ( 5 0 0 Hz + 1 0 0 0 Hz × 2 + 2 0 0 0 Hz / 4 ) で比較した結果、定型発達児にくらべ ASD 児の閾値の平均値が左右耳とも有意に高かった ( 左  $t = -2.243$   $P = 0.030$ ; 右  $t = -2.223$   $P = 0.033$  )。不快閾値検査では、左右耳とも群間比較において有意差は認められなかった。また、他覚的な聴力検査である脳幹の機能を評価する ABR、DPOAE では、両群で有意差は認められなかった。



### ( 3 ) 聴覚反応 (P1m) と認知及び行動特徴の関係

各群において、音刺激によって引き起こされた左右の P1m ( 潜時/大きさ )、純音聴力検査の結果、聴覚の不快レベルの音の大きさ ( dB )、ABR の 波の潜時と認知処理尺度 ( K-ABC )、聴覚過敏の程度 ( Sensory Profile の素点 ) の関係を調べた。両群において、いずれの有意な関係も見られなかった。

本研究の結果から、純音刺激によって引き起こされる脳反応 (P1m) については、自閉スペクトラム症児と定型発達児の比較において有意な差は認められなかった。一方で、自覚的な聴力検査である純音聴力検査では、自閉スペクトラム症児の閾値が有意に高かった。純音聴力検査は、左右耳に対して 4 つの周波数で検査を実施しており、聴覚刺激に対する注意の持続困難等の影響も考えられる。また、脳の皮質反応として、今回は P1m 成分のみに着目したが、より高次な処理を反映していると報告される成分 (M200, ミスマッチネガティビティ) なども解析対象とし、今後更なる検討を行っていく必要がある。

### ( 引用文献 )

- Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 125(1):e17-23. doi: 10.1542/peds.2009-0958.
- Estes A, Munson J, Rogers SJ, Greenson J, Winter J, Dawson G. Long-Term Outcomes of Early Intervention in 6-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 54(7):580-7. doi: 10.1016/j.jaac.2015.04.005.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Remijn GB, Haruta Y, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. 2012 35(4):644-50. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.07998.x

Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. Mol Autism. 2013 Oct 8;4(1):38. doi: 10.1186/2040-2392-4-38.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. Neuroimage. 2014 1;101:440-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.034.

Demopoulos C, Hopkins J, Kopald BE, Paulson K, Doyle L, Andrews WE, Lewine JD. Deficits in auditory processing contribute to impairments in vocal affect recognition in autism spectrum disorders: A MEG study. Neuropsychology. 2015 29(6):895-908. doi: 10.1037/neu0000209.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)すべて査読有

1. Yoshimura Yuko, Kikuchi Mitsuru, Hiraishi Hirotochi, Hasegawa Chiaki, Hirosawa Tetsu, Takahashi Tetsuya, Munesue Toshio, Kosaka Hirota, Higashida Haruhiro, Minabe Yoshio. (2018) Longitudinal changes in the mismatch field evoked by an empathic voice reflect changes in the empathy quotient in autism spectrum disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 30(281) 117-122

2. Yoshimura Yuko, Kikuchi Mitsuru, Hayashi Norio, Hiraishi Hirotochi, Hasegawa Chiaki, Takahashi Tetsuya, Oi Manabu, Remijn B. Gerard, Ikeda Takashi, Saito N. Saito, Kumazaki Hirokazu, Minabe Yoshio. (2017) Altered human voice processing in the frontal cortex and a developmental language delay in 3- to 5-year-old children with autism spectrum disorder. Sci Rep. 7(1):17116. doi: 10.1038

〔学会発表〕(計7件)

(国際学会)

1. Yuko Yoshimura. Effects of oxytocin on social auditory processing and empathy in male adults with autism spectrum disorder Biomag. Philadelphia 2018.8.

2. Yuko Yoshimura. Turn-taking in Children with Autism Spectrum Disorder: Discussion from Ne and Backchannel Interjections. JAPANESE/KOREAN LINGUISTICS CONFERENCE 26. Los Angeles 2018.11.

3. Yuko Yoshimura. Impaired Frontal Processing in 3-5 year old children with Autism and developmental Language Delay during a Mismatch Negativity Paradigm. IMFAR, San Francisco. 2017.8.

(国内学会)

1. 吉村優子. 小児の MEG 研究から見てきた発達障害の多様性 脳磁図トポグラフィ学会 札幌 2019.2

2. 吉村優子. 言語発達の神経基盤 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 東京 2019.1

3. 吉村優子. 発達障害がある子どもたちの聴覚情報処理の特性 第1回 COI 学会 大阪 2018.10

4. 吉村優子. 幼児における聴覚誘発磁場と言語発達 特殊教育学会 大阪 2018.9

〔図書〕(なし)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 幼児の MEG 測定中の脳の位置合わせを、マーカー無しで実施するアルゴリズム

発明者: 池田尊司、菊知充、吉村優子、森瀬博史、工藤究、三坂好央、奥村栄一

権利者: 株式会社リコー・国立大学法人金沢大学

種類:

番号: 特願 2018-051791

出願年: 2018

国内外の別: 国内

取得状況(なし)

名称:

発明者:

権利者:

種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：林 則夫

ローマ字氏名：HAYASHI Norio

所属研究機関名：群馬県立県民健康科学大学

部局名：診療放射線学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：50648459

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：菊知 充

ローマ字氏名：KIKUCHI Mitsuru

研究協力者氏名：高橋 哲也

ローマ字氏名：TAKAHASHI Tetsuya

研究協力者氏名：棟居 俊夫

ローマ字氏名：MUNESUE Toshio

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。