

特集

第39回日本小児放射線学会総会シンポジウムより

Functional MRI - 基礎と臨床

3. 機能的MRIを用いた発達性読字障害へのアプローチ

関あゆみ, 小枝達也¹⁾, 岡田知久²⁾, 定藤規弘²⁾,鳥取大学医学部 脳神経小児科, 鳥取大学教育地域科学部 障害児病理学¹⁾,岡崎国立共同研究機構 生理学研究所²⁾

The Approach to Developmental Dyslexia - the Use of Functional MRI Studies

Ayumi Seki, Tatsuya Koeda¹⁾, Tomohisa Okada²⁾, Norihiro Sadato²⁾Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University,
Faculty of Education and Regional Sciences, Tottori University¹⁾, National Institute for Physiological Sciences²⁾

Abstract

Developmental dyslexia is defined as a specific and significant impairment in reading ability that cannot be accounted for by any deficit in general intelligence or sensory acuity. It has been known that dyslexic children exhibit deficits for phonological awareness tasks, which require the ability to manipulate abstract phonological representations. A lower prevalence of dyslexia in Japanese suggests that the Japanese language may be more easily learned and manipulated by people with dyslexia. There are two supposable approaches to studying the mechanism of dyslexia using the functional MRI (fMRI). One is the study in healthy Japanese to investigate advantageous properties of Japanese related to less prevalence of dyslexia and the other is the comparative study in children to investigate the different cortical activity of dyslexia and normal readers.

First, fMRI was used to investigate the neural substrates underlying phonological manipulation of the Japanese language. The posterior parts of the superior temporal sulcus (STS) were active during the auditory tasks, suggesting that phonological representations are manipulated in this area. In contrast, the intraparietal sulci (IPS), which have been implicated in visuospatial tasks, were active during the visual tasks, indicating that phonemic manipulation of "kana" letters is visuospatial. We suggest that because of the phonological and orthographical simplicities of the Japanese language, dyslexic children more easily learn the correspondence between letters and sounds.

Keywords : Functional MRI, Developmental dyslexia, Japanese

はじめに

発達性読字障害 (Developmental dyslexia) とは、知的発達全般には遅れがなく、十分な教育を受けているにも関わらず、読字能力にきわだった困難を示すものであり、DSM-IV¹⁾ では学習障害

(Learning Disorder) の一型として「読みの正確さと理解力についての個別検査による標準化検査で測定された読みの到達度が、その人の生活年齢、測定された知能、年齢相応の教育の程度に応じて期待されるものよりも十分に低い」と定義されている。大脳における認知または情報処理の異常に

基づくと考えられており、小児における高次機能障害のモデル的疾患である。

読字障害児の認知機能については、アルファベット言語圏では1970年代より盛んに研究されており、phonological awareness (単語に含まれる音を音素に分解し操作する能力) に障害があるとする報告が多い。語頭音の比較 ('sun-see-rag-sock' から異なるものを探す)、韻の比較 ('sun-gun-rub-fun' から異なるものを探す)、音素の削除 ('bice' から "b" を除くと 'ice')、音素の置換 ('John Lennon' の語当音を入れ替えて 'Lon Jennon') といった Phonological awareness課題の成績が読字障害児では悪いこと、また、読みの習得前のこれらの課題の成績はその後の読みの能力と相関すること、が報告されている^{2, 3)}。

読字障害児の認知機能障害と読みの学習困難とを説明するため、いくつかの理論が提唱されている。その一つであるPhonological theoryでは、音韻の抽象的な表象 (Phonological representation) の障害が読字障害の中核的な障害であると考え^{4, 5)}。すなわち、文字と音韻単位の対応関係を習得するためには、まず、連続して変化する音系列である音声言語の中から、それぞれの文字に対応する音韻単位の表象を確立する能力が必要、ということである。この能力の障害が、文字と音韻の対応関係の学習を困難にし、読みの障害をもたらす。一方、この音韻表象能力の障害は、その基礎にある早く変化する情報 (音) に対する認知障害の結果であり、同様の障害が視覚認知にも起こる (Temporal processing deficit theory / Magnocellular theoryではこれを大細胞機能の障害として説明) とする考え方もある⁶⁾。しかし、Ramusらは読字障害の症例の中で、視覚・聴覚の大細胞系の認知課題に異常を認める例よりも、音韻操作課題に異常を認める例の方が多いことから、音韻表象能力そのものの障害を根本病態⁷⁾、としている。

読み課題および音韻操作課題におけるPET・機能的MRIでの研究では、読字障害児・者群では左側頭葉後部、いわゆるWernicke野周囲の賦活が健常者群に比べ弱いことが確認されている⁸⁾。このことは、この部位の障害が読字障害児の音韻表象能力の障害に関連している可能性を示唆している。

発達性読字障害の発生率は言語により差がある

ことが知られており、欧米では学齢児のおよそ5～10%⁹⁾に認められるが、日本では1%以下¹⁰⁾と低い。日本語における読字障害の病態については、まだ十分に研究されていない。日本語の読字障害には、仮名の習得から障害を認めるものと漢字の習得が困難なものがあるが、表音文字である仮名の学習に障害を認める症例では、アルファベット言語と同じ病態が存在している可能性がある。また、同じ病態が存在しているとすれば、発生率の低さには読字の習得に関わる日本語の特性が関与していると考えられる。これまで、文字と対応する音韻単位が音素よりも聴覚的に認知の容易な音節 (正確には「モーラ」) であること、文字と音韻単位の対応規則が単純であること、などがその要因と考えられている。発生率の違いに関わる日本語の特性を検討することで、逆に読字障害の病態や有効な指導法が検討できるのではないかと考えている。

これらのことを踏まえ、私達は機能的MRIを用いた読字障害児へのアプローチとして、次の二つの方向を考えている。一つは、読字の習得に関わる日本語の特性を検討するために、健常成人を対象として音韻表象の操作におけるアルファベットと仮名の違いを検討することである。もう一つは小児を対象として、学習障害児群と健常児群の読字課題および音韻操作課題における脳活動の違いを検討することである。今回は、健常成人を対象として行った日本語の音韻操作課題における機能的MRI研究を中心に述べる。

方 法

対象：右利きの健常成人19名 (男性9名、女性10名)

課題：日本語における音韻操作課題として母音変換課題を作成した。これは、音節の母音部分の入れ替えを行う課題である。国立国語研究所の「教育基本語」より、通常平仮名で記載される3音節単語を選んだ。また、非単語の発音における困難さを最小にするために、選んだ第1音節の母音を変えて非単語を作成した。

聴覚課題では、非磁性のヘッドフォンを通して、女性の声で単語または非単語が呈示され、被験者はその第2音節の母音を「え」に変えて、口頭で

答える。例えば、さくら、の2番目の音節「く」、の母音「う」を、「え」に換えて、「さけら」とし、口頭で答える。非単語「しくら」についても同様に行い、答えは「しけら」となる (Auditory, vowel exchange; AE課題)。AE課題の対照課題として、聞こえた単語・非単語をそのまま繰り返す課題 (Auditory, repetition, AR課題) を行った。視覚課題では、同じ単語・非単語を平仮名で呈示し、聴覚課題と同じ母音変換を行った (Visual, vowel exchange, VE課題)。VE課題の対照課題は、呈示した単語・非単語をそのまま音読する Visual, reading, VR課題とした。被験者の反応はデジタル録音し、課題の達成度、反応時間を解析した。

課題の種類は、各セッションの開始前に告知し、被験者はセッションを通じて同じ課題を行った。セッションは9エポックから成り、各エポックは32秒で、単語8個、安静、非単語8個、安静…の順に呈示した (Fig.1-上段)。慣れの効果を除くため、課題の順序は被験者間でカウンターバランス

をとった。本実験開始前に、本実験とは別の単語・非単語を用いて練習を行い、課題呈示から2000ms以内に答えを言い終わることができることを確認した。

撮像：機能的MRIの撮像はSimens, Allegra, 3.0Tにより、T2*-weighted, gradient echo, echo planar imaging法 (TR=4000ms, TE=30ms, flip angle=78°) で行った。撮像ノイズの聴覚課題への影響を少なくし、発声による動きのアーチファクトを最小にするため、Acquisition time 2000msでClustered volume acquisitionを行い⁽¹⁾、撮像のインターバルの2000msで課題呈示と被験者からの回答を行った (Fig.1-下段)。

解析：解析はSPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて行った。まず、被験者毎に各課題における脳活動部位をcluster levelでcorrected $p < 0.05$ を有意として求めた。その後、Random effect modelにより、全被験者でのグループ解析を行った。各課題における

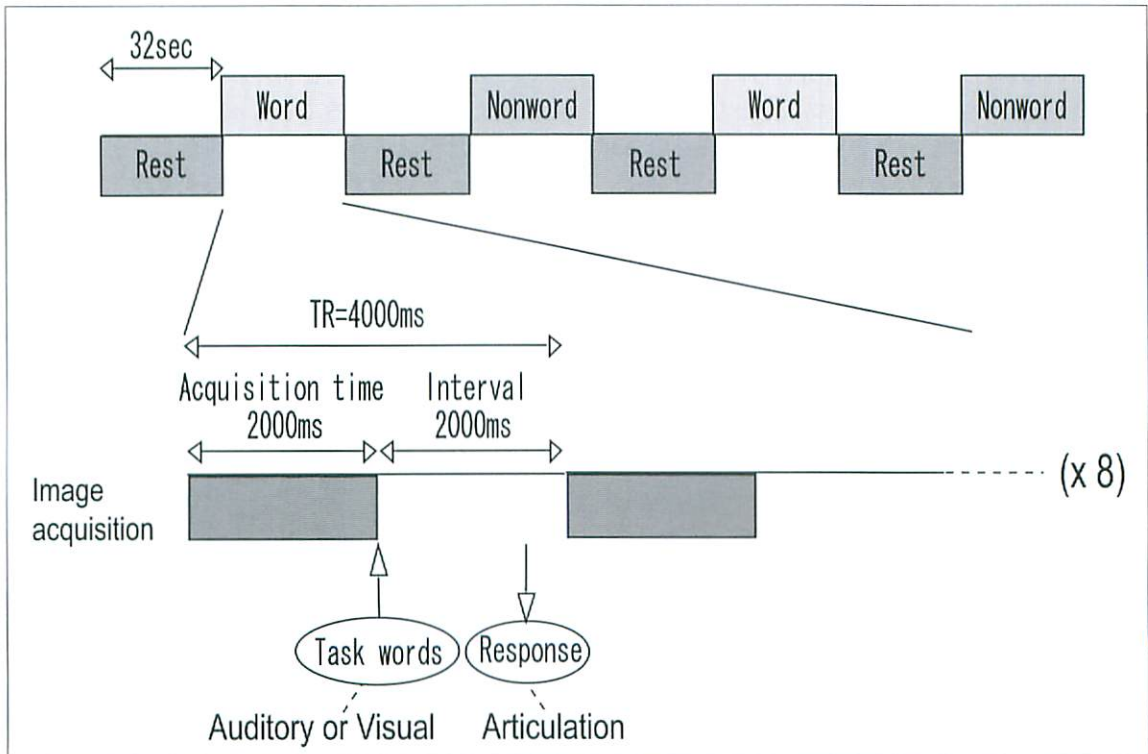


Fig.1 Task design. The clustered volume acquisition was used to minimize the effect of fMRI scanning noise and the motion artifact related to articulation.

脳活動部位を求めた後、母音変換課題による賦活をコントロール課題との差として求めた。(AE-AR, VE-VR)。この時、コントロール課題での活動低下部位を除くため、母音変換課題AE, VEで有意な賦活を認めた部位の中でコントロール課題との差を求めた (inclusive mask)。ともにcluster levelでのcorrected $p < 0.05$ (height threshold $T = 3.61$, degrees of freedom (1, 18)) を有意とした。

結果

個人解析の結果は省略する。

非単語におけるグループ解析の結果をFig.2に示した。聴覚での母音変換課題AEの賦活部位からコントロール課題ARを引いたものを緑で、視覚での母音変換課題VEの賦活部位からコントロール課題VRを引いたものを赤で、標準脳の3D画像(上段)および $y = -62$ での冠状断画像(下段)上に表している。聴覚課題では両側の上側頭溝の後部、視覚課題では両側の頭頂間溝と小脳虫部に音韻変換による賦活を認めている。単語課題においても、ほぼ同様の部位に賦活を認めたが、より賦活が弱い傾向があった(Table.1)。

各部位における課題毎のMR信号の変化量(% signal change)をA-Eのグラフに示した。これは、個人毎に各部位のピークの周囲に直径12mmのVOI (volume of interest) を設定して求めた% signal changeの平均(バーは標準誤差)である。両側上側頭溝後部においては聴覚課題のみ、両側頭頂間溝においては視覚課題のみで、母音変換課題とコントロール課題の間に有意差を認めた($p < 0.001$, paired-t test)。一方、小脳虫部では聴覚課題、視覚課題とも母音課題とコントロール課題の差は有意であった($p < 0.001$, paired-t test)。

考察

アルファベット言語における音韻操作課題では、聴覚的に行った課題でも視覚的に行った場合でも、左側頭葉後部、左頭頂葉下部、左下前頭回(Broca野)など、共通する部位に賦活されることが報告されている。このことは、アルファベット言語においては、視覚的に呈示された語に対応する音韻の操作を行う場合、まず、抽象的な音韻表象に置き換える必要があることを示している

(Fig.3-1)。これは、英語を始めとするアルファベット言語では、文字と音との対応関係が一定でないため、文字が直接には音韻情報と結びつかないためである。

今回の私達の研究では、日本語における音韻操作課題においては、課題呈示の方法により全く異なった部位に賦活されることが示された。聴覚的に呈示した母音変換課題では、左優位の後部上側頭溝の賦活を認めた。一方、視覚的に呈示した母音変換課題では、聴覚課題と全く異なり、両側頭頂間溝および上頭頂小葉が賦活された。

聴覚課題で賦活を認めた左上側頭溝後部は、アルファベット言語での音韻操作課題でも賦活が報告されており、読字障害児・者と健常児・者の差が報告されている部位の近傍である。左側頭葉後部は音声言語および文字等から想起された単語の音韻系列の一時的な表象に関わると考えられている¹²⁾。このことから、抽象的な音韻表象の操作にこの部位の活動が関わると考えられる(Fig.3-2)。視覚課題で認められた両側頭頂間溝および上頭頂小葉の賦活は、イメージした表の中で位置移動するといった視空間操作課題での賦活部位¹³⁾に類似しており、仮名の音韻情報が何らかの視空間的操作により処理されることを示唆している。平仮名の音韻情報は母音と子音が規則的に配列された50音表によって表すことができる。私達は、この50音表における位置情報が、仮名の音韻操作における手掛りになっているのではないかと考えている。

この点を検討するため、同じ課題を小学校3年生から中学2年生の読字障害児6人、健常小児6人で行ってみた。読字障害児の方が高学年においても正答率が低く、反応時間が長い傾向を認めた。また、方略としては、課題が可能であった読字障害児の3例全例、健常児のうち3年生の2例で、50音表を手がかりに母音変換を行っていた。このことから、少なくとも年少児や読字障害児においては、50音表が音素の同定と操作を補助することが示唆された。このように、音韻同定・操作に視空間的情報が利用され得ることは、音韻の同定・操作を容易にし、仮名における文字と音韻単位との対応関係の学習を容易にしている可能性があると考えている。

現在、小児での実験に向けて、課題作成と予備

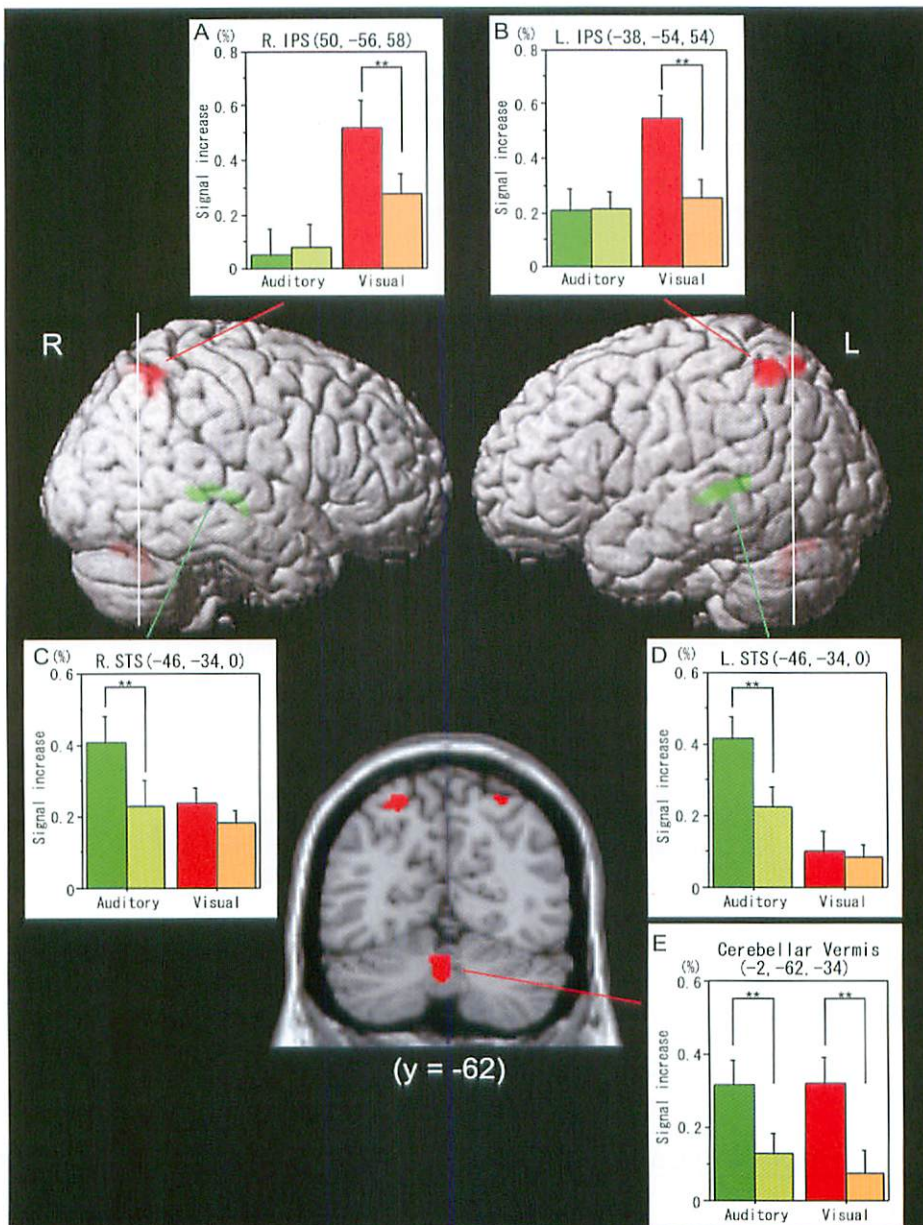


Fig.2 The increased activity during vowel exchange tasks compared with control tasks (nonword). Areas exhibiting increased activity during the auditory vowel exchange task compared with repetition task (green, bilateral posterior part of STS) and the visual vowel exchange task compared with the reading task (red, bilateral IPS and cerebellar vermis), are superimposed on canonical 3D images (upper) and a coronal section at Talairach's coordinate of $y = -62$ (lower middle). The threshold was corrected $p < .05$ at cluster level.

MR signal changes in 5 regions exhibiting increased activity were calculated for each subject using a spherical VOI with a diameter of 12 mm. VOI were centered on the local maximum. The graphs showed task-related MR signal changes (%) during each task at left STS (-46, 034, 0; A), right STS (50, -38, 0; B), left IPS (-38, -54, 54; C), right IPS (34, -56, 58; D), and cerebellar vermis (-2, -62, -34; E). Data points represent the mean SEM of 19 subjects. (** $p < .001$, paired t-test: L, left; R, right.)

Table.1 Task-related activity revealed by vowel exchange task and control task comparisons

Comparison	Regions	Side				Nonwords					Words	
			x	y	z	Cluster size	t-value	x	y	z	Cluster size	t-value
Auditory	STS	L	-46	-34	0	122	7.35					
		R	50	-38	0	84	5.26					
Visual	LPs/IPS	L	-38	-54	54	233	5.32	-40	-52	52	78	5.01
		R	34	-56	58	117	4.91					
	Cerebellar Vermis	-	2	-62	-34	144	5.19	-4	-76	-26	298	6.37

The local maxima with the threshold at $p < .05$ with a correction for multiple comparisons.

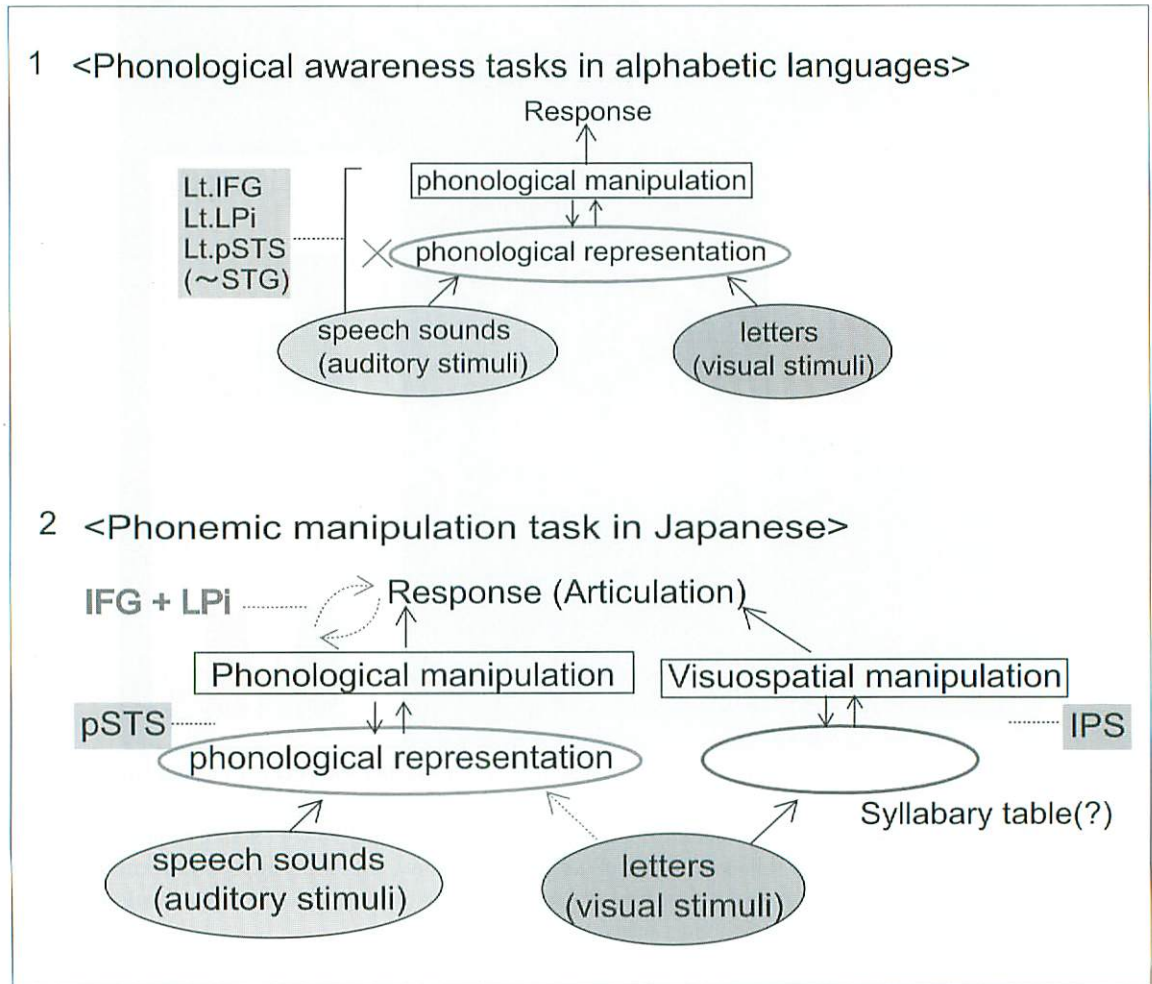


Fig.3 Posturate cognitive processes for the phonological awareness tasks in alphabetic languages and the phonemic manipulation task in Japanese. (IFG, inferior frontal gyrus ; Lpi, inferior parietal lobule ; pSTS, posterior part of superior temporal sulcus ; STG, superior temporal gyrus ; IPS, intra parietal sulcus ; Lt, left ; Rt, right)

実験を行っている。Table.2に小児へのfMRI研究を行う際の一般的な注意点をまとめた¹⁴⁻¹⁶⁾。

小児でfMRIを行う場合に最も重要なことは、どうやって課題への協力を得、体動を少なくするかである。解析段階での体動補正には限界があり、年齢に見合った課題にする、撮像時間を長くしすぎないなど、被験者となる小児が最後まで取り組んでくれるような工夫が必要である。また、健常児群と疾患群での比較を行う場合、グループ間での課題の難易度が問題となる。課題の正答率が大きく異なる場合、機能的MRIの結果の解釈には難しく、課題成績をパラメータにする、などの工夫が必要となる。

今回行った母音変換課題では読字障害児にとっては課題が難しすぎるため、健常児との正答率の差が大きくなり過ぎ、また課題への集中も十分に得られないことが問題となる。現在、読字障害児でも集中して取り組むことの出来る音韻操作課題を検討し、健常児における学年毎のデータを蓄積中である。

●文献

- 1) American Psychiatric Association : Quick Reference of the Diagnostic Criteria from DSM-IV. 1994.
- 2) Liberman I : Segmentation of the spoken word and reading acquisition. Bull Orton Soc 1973 ; 23 : 65-77.
- 3) Snowling MJ : Learning to Read and to Spell, in Dyslexia. Oxford, Blackwell Publisher Inc, 2000, p62-86.
- 4) Ramus F : Dyslexia. talk of two theories. Nature 2001 ; 412 : 393-395.
- 5) Ramus F : Outstanding questions about phonological processing in dyslexia. Dyslexia 2001 ; 7 : 197-216.
- 6) Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P : Developmental dyslexia : the cerebellar deficit hypothesis. Trends Neurosci 2001 ; 24 : 508-511.
- 7) Ramus F, et al : Theories of developmental dyslexia : insights from a multiple case study of dyslexic adults. Brain 2003 ; 126 : 841-865.

Table.2 小児へのf-MRI応用の問題点

- 課題への協力・体動の抑制
 - 一課題設計：理解できる、おもしろい、長すぎない
 - 一体動補正（TR間の動き、信号値の変動）
 - 体動が大きい場合は解析から除く必要がある
- グループ間の比較における問題点
 - 一課題の難易度（Schlaggar 2002 [15]）
 - 課題成績が異なる2群の結果の解釈は難しい
 - 一発達に伴う変化を考慮（Shaywitz 2002 [16]）
 - 一標準化（小児の標準脳）（Burgund 2002 [17]）

- 8) Temple E : Brain mechanisms in normal and dyslexic readers. Curr Opin Neurobiol 2002 ; 12 : 178-183.
- 9) Lindgren S, Renzi D, Richman L : Cross-national Comparisons of Developmental Dyslexia in Italy and the United States. Child Development 1985 ; 56 : 1404-1417.
- 10) Makita K : The rarity of reading disability in Japanese children. Am J Orthopsychiatry 1968 ; 38 : 599-614.
- 11) Fu CH, et al : A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence : greater anterior cingulate activation with increased task demand. Neuroimage 2002 ; 17 : 871-879.
- 12) Wise RJ, et al : Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. Brain 2001 ; 124 : 83-95.
- 13) Hanakawa T, et al : The role of rostral Brodmann area 6 in mental-operation tasks : an integrative neuroimaging approach. Cereb Cortex 2002 ; 12 : 1157-1170.
- 14) Schlaggar BL, et al : Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science 2002 ; 296 : 1476-1479.
- 15) Shaywitz BA, et al : Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. Biol Psychiatry 2002 ; 52 : 101-110.
- 16) Burgund ED, et al : The feasibility of a common stereotactic space for children and adults in fMRI studies of development. Neuroimage 2002.