

平成 30 年 5 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19507

研究課題名(和文) 脳深部刺激療法後のパーキンソン病患者における発話障害の病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Pathophysiology of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation

研究代表者

坪井 崇 (Takashi, Tsuboi)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50772266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではパーキンソン病(PD)患者に対する脳深部刺激療法(DBS)後の発話障害の病態解明を目指した観察研究を行った。多くの患者がPD固有の発話障害(運動低下性構音障害、吃音、気息性嘔声)を有すること、DBS誘発性の発話障害として頻度が高いのは努力性嘔声と痙性構音障害であること、DBSは吃音や気息性嘔声を悪化させる場合があることを見出した。また、吃音の発生は男性患者に頻度が高く、運動機能や認知機能が不良であること、抗パーキンソン病薬の投与量が多いことが吃音の重症度と関連していた。今後の展開として、発話障害の客観的評価法、発話障害の病態に応じたテーラーメイドの治療法の開発が求められる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to reveal the pathophysiology of speech and voice disorders in Parkinson's disease (PD) patients treated with deep brain stimulation (DBS) and establish the treatment strategies for them. We found that Approximately 90% of PD patients had one or more types of speech and voice disorders (hypokinetic dysarthria, breathy voice, and stuttering) before surgery, which stemmed from PD itself, that Strained voice and spastic dysarthria were the most common DBS-induced speech and voice disorders, and that stuttering and breathy voice can be worsened by STN-DBS in a minority of patients. Additionally, male gender, worse cognitive function especially visuospatial/executive function and memory, worse motor function, and higher dose of anti-parkinsonian drugs are the possible risk factors for stuttering. Further studies are warranted to establish objective evaluation methods of speech and voice disorders and effective treatment strategies.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 発話障害 治療法

## 1. 研究開始当初の背景

進行期のパーキンソン病 (PD) 患者において、視床下核 (STN) もしくは淡蒼球内節 (GPi) に対する脳深部刺激療法 (DBS) は卓越した運動症状改善効果を発揮する。一方で、DBS 後に発話機能の悪化がしばしばみられ、患者の生活の質の低下に繋がるとともに、就労・社会生活上の大きな問題となる。メタアナリシスにおいても、発話障害は DBS 後に最も頻度の高い副作用であることが報告されている (Kleiner-Fisman et al., *Mov Disord* 2006)。既報告における DBS 後の発話障害の特徴についての記載は、構音が不明瞭で途切れ途切れの発話 (Tommasi et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008)、努力性で絞りだすような発声 (Tripoliti et al., *Mov Disord* 2011)、吃音の発生 (Toft et al., *BMC Neurol* 2011) などと一定せず、病態の多様性が推測された。また、PD の発話障害に対するリハビリテーションも DBS 後の PD 患者には有効性が乏しいと報告されており、治療法は定まっていなかった。

そのため、STN-DBS 後の PD 患者の発話障害の表現型を明らかにするため、76 例の STN-DBS 後の PD 患者の発話障害及び臨床背景について横断的な分析を行い、運動低下性構音障害、吃音、気息性嘔声、努力性嘔声、痙性構音障害の 5 つの臨床型を明らかにした (Tsuboi et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015)。運動低下性構音障害は PD の 70~90% にみられる抑揚の乏しさや声の小ささを特徴とする発話障害であり、本研究に参加した患者の多くも運動低下性構音障害を持っていた。吃音は所謂どもりであり、発話時に不必要な音の繰り返しが見られる。気息性嘔声は息漏れする声を特徴とする。努力性嘔声は喉から絞り出すような声を特徴とする。また、痙性構音障害は錐体路障害を有する患者で認められる、構音の歪みや開鼻声を特徴とする発話障害である。努力性嘔声、痙性構音障害は PD 患者では通常認められないタイプの発話障害であり、術後の電極位置の解析結果より、錐体路への電気刺激の波及が原因として示唆された。さらに、DBS 後の PD 患者における喉頭内視鏡所見 (Tsuboi et al., *J Neural Transm* 2015)、音響学的な特徴 (Tanaka et al., *J Neurol* 2015) に関する報告を行った。

## 2. 研究の目的

これまで STN-DBS 術後の PD 患者の発話障害の多様性に着目し、その病態解明と病態に則した治療開発を進めてきた。今回、(1) 音響学的分析を用いることによって STN-DBS の発話機能に対する影響を客観的に評価する手法を確立すること、(2) DBS 術後の発話機能の縦断的な変化を観察することにより病態を明らかにすること、(3) 吃音発生の病態を明らかにすること、を目的とし、以下の研究を遂行した。

## 3. 研究の方法

(1) 56 名の STN-DBS 術後の PD 患者および STN-DBS を施行しておらず薬物療法のみで治療を受けていた 41 名の PD 患者を対象とし、音響学的解析を行い、聴覚的評価との比較を行った。音響学的解析には Computerized speech lab system (Model 4400; KayPentax, Lincoln park, NJ, USA) を用いて、発話時の構音筋群の動きの大きさを反映するとされる vowel space area (VSA) を算出した。また、聴覚的評価には GRBAS scale を用いた。STN-DBS 術後の患者では、DBS をオンにした際とオフにした際の 2 つの条件で発話機能の評価した。

(2) STN-DBS を施行する PD 患者 32 例 (DBS 群) を対象に発話障害の縦断的観察研究を行った。手術直前の Baseline および術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月に発話機能、運動機能、認知機能の評価した。薬物療法のみを継続した PD 患者 17 例 (Med 群) は baseline と 12 ヶ月後に STN-DBS 施行患者と同様の評価を行った。

(3) PD 患者では高頻度に吃音の合併が見られるが、その病態は未だ十分に解明されておらず、治療法も確立されていない。薬物療法・STN-DBS では吃音を改善させることは難しく、むしろ STN-DBS 術後に吃音が悪化する例がある。PD 患者で見られる吃音の病態基盤の解明のため、113 名の PD 患者を対象として発話機能、運動機能、認知機能を包括的に評価する横断的研究を行った。

## 4. 研究成果

(1) STN-DBS をオフにした際の STN-DBS 群の VSA は薬物療法群の VSA と同等であった。一方、STN-DBS をオンにした際の STN-DBS 群の VSA は薬物療法群の VSA よりも有意に大きかった。個別の患者ごとの解析では、89.8% の患者は STN-DBS をオンにした際の方が VSA が大きかったが、残りの患者ではオフにした際の方が VSA が小さく、STN-DBS の構音に対する影響は個人差が大きかった。また、VSA の変化と聴覚的評価には有意な相関を認めなかった (図 1)。

以上の結果から、STN-DBS は構音関連筋群の固縮・無動を改善することにより、構音関連筋群の可動範囲を拡大することが多いものの、必ずしも聴覚的評価の改善と平行しないことが明らかとなった。これは一部の症例では STN 周囲への電気刺激の波及によって、発声や呼吸機能などの他の発話プロセスへの悪影響を生じていることが原因と推測した (Tanaka Y, Tsuboi T, et al., *J Park Dis* 2016)。既報告 (Tanaka et al., *J Neurol* 2015) と合わせ、STN-DBS の発話機能に対する影響を客観的に評価する指標として VSA を含むいくつかの音響学的パラメータの有用性が期待されたが、病態の多様性のために、それぞれの病態を反映する複数のパラメータを組

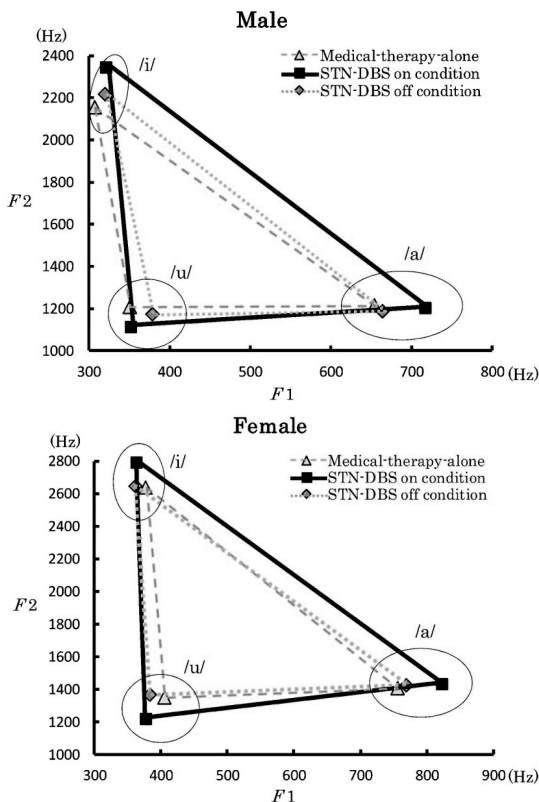


図1. 両群における vowel space area (VSA)

み合わせる必要があると考えられたが、いずれのパラメータを組み合わせるのが最適なのかについては今後のさらなる検討が必要である。

(2) Baseline の時点で、運動低下性構音障害 (DBS 群の 63%、Med 群の 82%)、吃音 (DBS 群の 50%、Med 群の 45%)、氣息性嘔声 (DBS 群の 66%、Med 群の 73%)、努力性嘔声 (DBS 群の 3%、Med 群の 9%) の頻度は両群で有意差がなかった。Baseline と 1 年後を比較すると、DBS 群のみで発話の明瞭性の有意な悪化がみられた。図 2 に DBS 群 32 例の症例ごとの経時的な発話の明瞭性の変化を示す。1 年間の経過観察中に、吃音 (DBS 群の 9%、Med 群の 18%) と氣息性嘔声 (DBS 群の 13%、Med 群の 9%) は両群で同等の頻度で新たな出現がみられた。努力性嘔声 (DBS 群の 28%) と痙性構音障害 (DBS 群の 44%) は DBS 群のみで新たな出現がみられ、両群での出現頻度には統計学的な有意差があった。STN-DBS の刺激を off にすると、努力性嘔声と痙性構音障害は大部分の症例で有意な改善が見られたが、吃音や氣息性嘔声が改善するのは少数例のみであった。

本研究から得られた主な知見は、(a)Baseline の時点で多くの患者が PD 固有の発話障害 (運動低下性構音障害、吃音、氣息性嘔声) を有していたこと、(b)1 年の経過観察単変量回帰分析および多変量回帰分析の結果、男性であること ( $p < 0.001$ )、不良な運動機能 ( $p = 0.040$ )、不良な認知機能 (特に視空間機能および実行機能) ( $p = 0.048$ )、

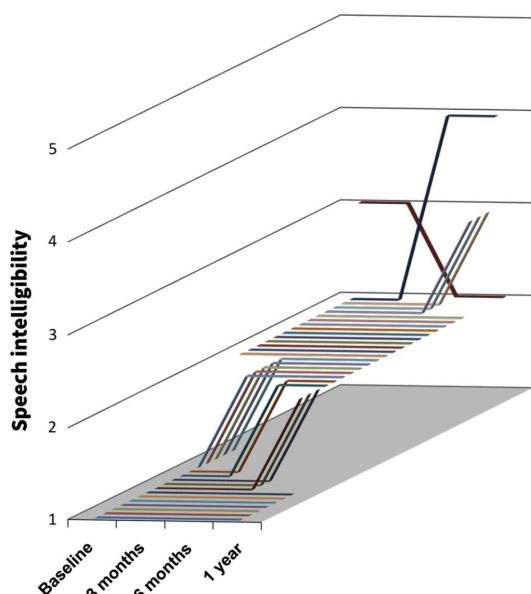


図 2. DBS 群の発話の明瞭性の縦断的变化

抗パーキンソン病薬の投与量が多いこと ( $p = 0.041$ ) が吃音の重症度の独立した危険因子であった。

観察期間中に DBS 群のみで有意な発話の明瞭性の悪化が見られたこと、(c)DBS 誘発性の発話障害として頻度が高いのは努力性嘔声と痙性構音障害であること、(d)吃音や氣息性嘔声は PD 固有の病態を反映している場合が多いが、DBS がこれらを悪化させる場合があること、(e)DBS 誘発性の発話障害は術後 3 ヶ月の時点で早くも出現している例があったこと、である。定期的な発話機能の評価は発話障害の悪化を早期に捉えるために重要である (Tsuboi T, et al., J Neural Transm 2017)。

治療は病態に基づいて行われる必要がある。運動低下性構音障害が主体であり、他の病態の併存がない症例はリハビリテーション (Lee Silverman Voice Treatment) の良い適応である。努力性嘔声や痙性構音障害を呈している症例では刺激調整が最優先である。吃音や氣息性嘔声の症例は DBS を一時的に off とし、有意な変化がない場合は PD 固有の病態を反映している可能性が高く、有意な変化がみられる場合は DBS が吃音もしくは氣息性嘔声を悪化させていると判断できる。DBS 刺激調整を行うとともに、吃音が主体となる患者では発話のリズムやスピードをコントロールするためのペーシングボードの適応を考慮する。この治療戦略の有用性は縦断的な介入研究において検証される必要がある。

(3)113 名の PD 患者のうち、65 名 (57.5%) に吃音を認めた。吃音を持つ患者群と吃音を持たない患者群での群間比較では、吃音を持つ患者は有意に認知機能が悪く ( $p = 0.029$ )、男性の割合が有意に高かった ( $p < 0.001$ )。図 3 に吃音を持たない患者群と軽度の吃音を持つ患者群、中～重度の吃音を持つ群にお

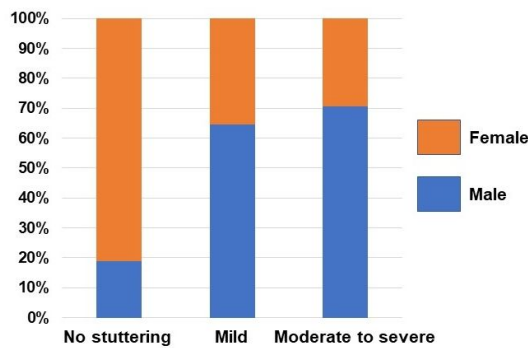


図3. 各群の男女の構成比

る男女の構成比を示す。男性であることは吃音発生の最も重要な寄与因子であるが、これは男女の脳の機能的ネットワークが異なることが原因と推測された。また、運動機能や認知機能が不良であること、抗パーキンソン病薬の投与量が多いこと、は脳内のネットワークの障害が重度であることを反映していると考えられ、発話機能に関わるネットワークの障害に対する代償が働かなくなることによって吃音に繋がると推測された (in submission)。今後の展開として、患者ごとに異なる脳内ネットワークの障害を機能的脳画像を用いて評価し、テーラーメイドの発話リハビリテーションに繋げることが求められる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

(1) **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(12):1547-1556. 査読あり  
<http://hdl.handle.net/2237/27318>

(2) Tanaka Y, **Tsuboi T**, Watanabe H, et al. Articulation Features of Parkinson's Disease Patients with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *J Park Dis* 2016;6:811-819. 査読あり  
<http://hdl.handle.net/2237/26007>

〔学会発表〕(計8件)

(1) **坪井崇**, 渡辺宏久, 田中康博ら. パーキンソン病患者の発話機能に対する視床下核脳深部刺激術の影響 - 縦断的観察研究 -. 第10回パーキンソン病運動障害疾患カンファレンス, 東京, 2017年

(2) **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Longitudinal changes in speech and voice functions after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. the XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan. 2017

(3) **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Longitudinal changes in speech and voice functions after subthalamic stimulation in Parkinson's disease patients. the 21th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, Vancouver, Canada. 2017

(4) **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Longitudinal changes in speech and voice functions after subthalamic stimulation in Parkinson's disease patients. the 2nd International Taiwanese Congress of Neurology, Taipei, Taiwan. 2017

(5) **Tsuboi T**. DBS vs Drug therapy in PD patients. The 16th International Parkinson Disease Symposium, Takamatsu, Japan. 2017

(6) **坪井崇**, 渡辺宏久, 田中康博ら. シンポジウム2 明日から役立つ unmet clinical needs への対応「パーキンソン病における発声・発話障害」. 第10回パーキンソン病運動障害疾患カンファレンス, 京都, 2016年

(7) **坪井崇**, 渡辺宏久, 田中康博ら. 両側視床下核脳深部刺激術を施行したパーキンソン病患者における発話機能の縦断的検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016年

(8) **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Longitudinal changes of speech and voice disorders following subthalamic stimulation in Parkinson's disease patients. the 20th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, Berlin, Germany. 2016

〔図書〕(計2件)

(1) **坪井崇**, 渡辺宏久, 祖父江元, 勝野雅央. パーキンソン病における発声・発話障害. *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社 333 (201-209)

(2) **坪井崇**. 言語療法. 神経疾患治療ストラテジー, 中山書店: 451 (175-181)

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪井 崇 (Tsuboi, Takashi)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 50772266