

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462612

研究課題名(和文)脳機能画像による痙攣性発声障害の発声時の脳機能解析

研究課題名(英文) Analysis of cerebral functional connectivity during phonation in patients with spasmodic dysphonia by functional magnetic resonance imaging

研究代表者

喜友名 朝則 (KIYUNA, Asanori)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10433103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：痙攣性発声障害は、声のつまりや震え、途切れをきたす原因不明の疾患であるが、その病態生理については明らかではない。その病態を明らかにするために、機能的核磁気共鳴画像を用いて脳機能を検討した。内転型痙攣性発声障害と診断された12例と健常者16例を対象とし、発声課題のない安静時機能的脳結合に関して比較検討を行った。また症状の程度、病悩期間と機能的脳結合の関連についても検討した。視床と大脳基底核(尾状殻)で、有意に高い機能的脳結合を認め、さらにこれらは症状の重症度と相関した。これはこれまで基底核ネットワークの異常が原因とされるジストニアと同様な疾患であることを裏付けるものであった。

研究成果の概要(英文)：Spasmodic dysphonia is disease of unknown that a strained or strangled, and effortful voice with breaks in pitch and phonation, but is not clear about the pathophysiology. We examined a cerebral function using functional magnetic resonance imaging to clear the pathophysiology. We intended for 12 patients and 16 healthy subjects who had a diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and investigated it about the resting functional brain connectivity without the phonation task. In addition, we examined the connection between the degree of the symptom, duration of symptom and the functional brain connectivity. The functional brain connectivity in the thalamus and basal ganglia (caudate nucleus) correlated with the severity of the symptom significantly high. This supported that it was the disease that was similar to the dystonia that the abnormality of the basal ganglia network was considered to be a cause till now.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：痙攣性発声障害 安静時fMRI 脳機能画像 functional connectivity 機能的脳結合

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 痙攣性発声障害(Spasmodic dysphonia:以下SD)は喉頭筋の痙攣様異常運動により発声中の声の詰まりや途切れ、震えを来たす原因不明の疾患である。SDの診断はその特徴的な症状から行うが、診断基準が整備されておらず、声帯に形態異常を示さないため、正確な診断が難しい。10万人当たり1 - 6名の有病率で比較的稀な疾患とされてきた(Defazio et al, Brain 2007)が、近年増加傾向にある。SD患者は音声によるコミュニケーション障害のために社会から孤立しやすく、治療へ結びつく病態解明が必要である。

(2) Traube(1871)が最初にSDを記載したが、日本では林により痙攣性失声症(こえとことばの科学、1957)として報告がみられる。以後心因性疾患とされた時代もあったが、心理テストが正常であること(Aronson et al, J Speech Hear Disord, 1968)、聴性脳幹反応に異常があること(Finitzo-Hieber, et al, Am J Otolaryngol, 1982), dystoniaに相当する筋電図所見(Blitzer et al, Ann Otol Rhinol Laryngol, 1985)などから、中枢神経系の異常が推定されるようになってきた。

(3) 脳機能画像の普及により、SDに関しても脳機能異常が報告されるようになってきた。大脳血流量の低下(SPECT; Devous et al, Brain Lang, 1990)、補足運動野の活動低下(PET; Hirano et al, Am J Otolaryngol 2001)、fMRIを用いた研究ではHaslinger(2005)が感覚運動野の活動低下(fMRI; Haslinger et al, Neurology, 2005)、体性感覚野の活動増加(fMRI; Simonyan & Ludlow, Cereb Cortex, 2010)が報告されている。さらに脳構造について、SDでは言語のコントロールに関わっている大脳灰白質、皮質の厚みが増加している(Simonyan & Ludlow, Cereb Cortex, 2012)ことが報告された。

(4) これらの報告からSDの責任病巣として脳機能障害が推定されるが、その局在については研究手法、実験方法(タスクやデザインの違い)、症例数、症例の症状の程度の違いなどから報告者により異なる。研究代表者はこれまでfMRIを用いて、内転型SDの発声時の脳活動を健常者と比較し、大脳皮質感覚野、基底核に異常脳活動を認めた。この脳活動がSDを生じる主たる原因であると推定したが、この結果を臨床応用するには発声に関して活動する脳部位間の機能的連結(促進、抑制)、SDに特徴的な所見の抽出、脳活動の安定性を調査する必要があった。

## 2. 研究の目的

本研究では脳機能画像(機能的核磁気共画像 functional MRI: 以下 fMRI と略す)を用いて本疾患の病態解明(脳機能異常部位確認)をおこない、治療戦略を導きだすことを目的とする。

## 3. 研究の方法

3T の MRI 装置を用いて発声時の fMRI を測定した。まずタスクに5桁の数字の読み上げ

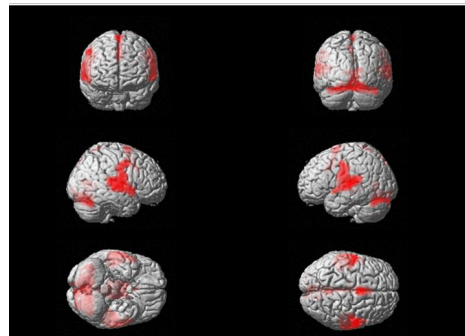
課題を用いた。刺激は視覚刺激とし、発声時と非発声時の差で発声時の脳活動を測定した。また、タスクがない安静時のfMRIにて機能的脳結合を測定した。実験中は目を閉じて眠らないようにだけ指示した。本学倫理委員会にて承認の後、実験内容を詳しく説明し被験者同意のもと実験を行った。SD12例と発声障害のない健常者16例で比較検討を行った。全例女性で平均年齢はSDが34.3歳、健常者が33.1歳であった。全例内転型であった。得られたデータはSPM8を用いて解析した。以下の事に関して検討を行った。

- (1) 発声時(5桁の数字の読み上げ)の脳活動領域の測定
- (2) 安静時脳活動・機能的結合の計測  
ROI(関心領域)としてはこれまで発声時に活動が見られた領域全てとし脳全体との脳機能的結合(Functional connectivity: FC)を調べた。
- (3) 臨床パラメータ(重症度、病脳期間)とFCの相関  
他覚的重症度はGRBAS評価のG、Overall severity scale[Stewart 1997]を用いた。

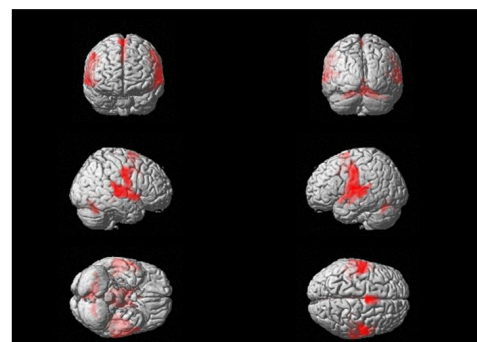
## 4. 研究成果

(1) 健常群16例とSD群12例において5桁の数字の読み上げタスクにおいてそれぞれ類似した発声に関わる領域で脳の賦活を認めた: 一次運動野、運動前野、運動性言語野、補足運動野、前帯状皮質、一次・二次体性感覚野、聴覚関連野、島、小脳、視床、基底核。

健常者

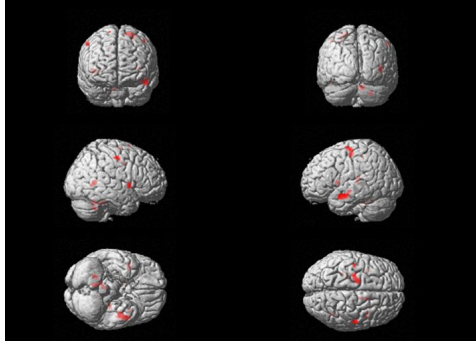


痙攣性発声障害

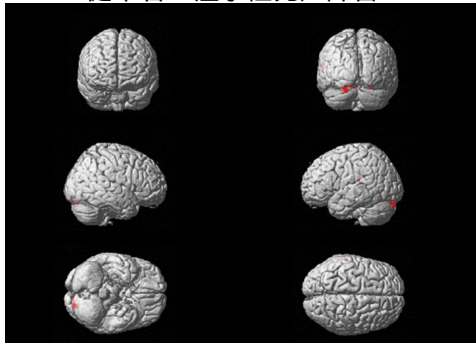


以下の領域で賦活の違いを認めた。SD 群において健常群より中側頭回、視床、一次運動野、運動前野、一次体性感覚野、島、小脳 (I-IV, VIII, IX)、大脳基底核(被殻)、補足運動野などで賦活が強かった。逆に賦活が弱かった領域は小脳の VIIA, VI, 上側頭回であった。

痙攣性発声障害 > 健常者



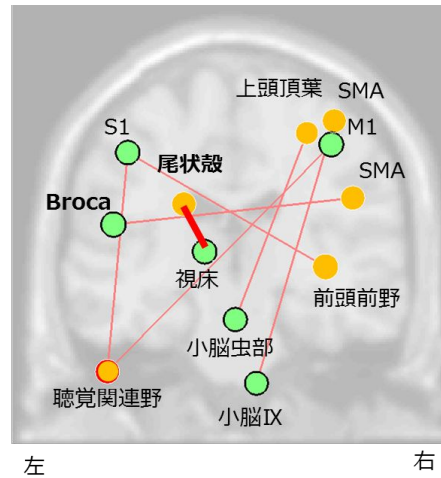
健常者 > 痙攣性発声障害



(2) 安静時脳活動・機能的結合の計測

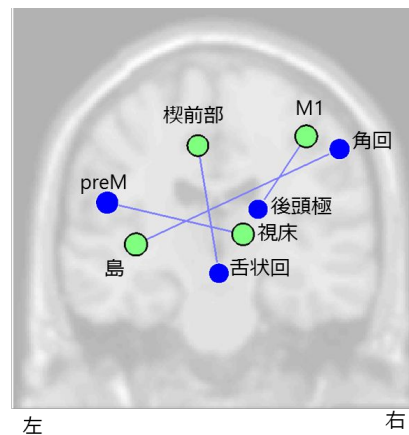
FC が増加していた領域  
痙攣性発声障害 > 健常者

Seed ROI	ターゲット領域 (ブロードマン領域)	T 値	$\Delta\beta$ 値	クラスター数
① 左視床	左尾状核 (大脳基底核)	8.44	0.27	268
② 右一次運動野	左聴覚関連野	6.59	0.27	236
③ 左体性感覚野	右前頭前野	6.23	0.22	304
④ 左ブローカ野	右感覚運動野	5.48	0.27	242
⑤ 小脳 (虫部 I, II)	右上頭頂葉	5	0.23	205
⑥ 右小脳 (IX)	右感覚運動野	4.93	0.26	209



FC が減少していた領域  
健常者 > 痙攣性発声障害

Seed ROI	ターゲット領域 (ブロードマン領域)	T 値	$\Delta\beta$ 値	クラスター数
① 左島	右角回 右外側後頭皮質	-6.65	-0.24	231
② 右視床	左運動前野	-5.87	-0.28	244
③ 左楔前部	両舌状回	-5.64	-0.3	232
④ 右一次運動野	右後頭極	-4.84	-0.28	182

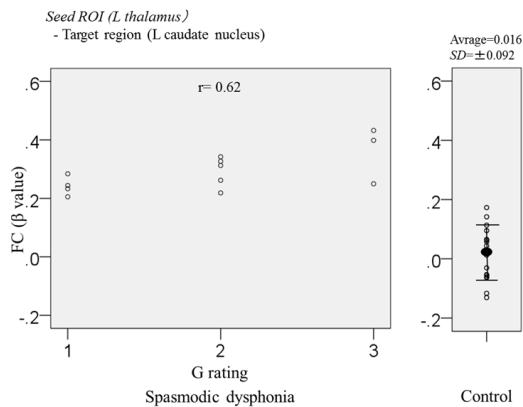


左の視床と大脳基底核の尾状核で T 値が 8.44 と最も有意に高い FC の増加を認めた。

(3) 臨床パラメータ (重症度、病脳期間) と FC の相関

Grade (+ Corr, +FC)

Seed ROI	ターゲット領域 (ブロードマン領域)	T 値	クラスター数	相関係数
左視床	左尾状核 (大脳基底核)	8.44	268	0.62



左の視床と左尾状核において、重症度分類の Grade と性の相関を認めた。つまり、Grade が大きく重症になるほど FC の値は大きくなっていった。

タスクによる脳活動の計測では SD 患者群は健常群と比較し多くの領域で脳賦活の増強を認め、特に島と小脳の活動は特徴的な所見の一つと考えられた。安静時脳機能結合解析と臨床のパラメータから大脳基底核ネットワークが SD の病因に重要な役割を果たしていると考えられ、これは SD が局所ジストニアであることを裏付けるものと考えられた。

#### < 引用文献 >

- Aronson A. Spastic dysphonia. I. Voice, neurologic, and psychiatric aspects. J speech Hear Disord 1968.
- Blitzer A, Lovelace RE, Brin MF, Fahn S, Fink ME. Electromyographic findings in focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:591-4.
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? Brain 2007;130:1183-93.
- Devous MD, Sr., Pool KD, Finitzo T, Freeman FJ, Schaefer SD, Watson BC, Kondraske GV, Chapman SB. Evidence for cortical dysfunction in spasmodic dysphonia: regional cerebral blood flow and quantitative electrophysiology. Brain Lang 1990;39:331-44.
- Finitzo-Hieber T, Freeman FJ, Gerling IJ, Dobson L, Schaefer SD. Auditory brainstem response abnormalities in adductor spasmodic dysphonia. Am J Otolaryngol 1982;3:26-30.
- Haslinger B, Erhard P, Dresel C, Castrop F, Roettinger M, Ceballos-Baumann AO. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. Neurology 2005;65:1562-9.
- Hirano S, Kojima H, Naito Y, Tateya I, Shoji K, Kaneko K, Inoue M, Nishizawa S, Konishi J. Cortical dysfunction of the

supplementary motor area in a spasmodic dysphonia patient. Am J Otolaryngol 2001;22:219-22.

Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. Cereb Cortex 2010;20:2749-59.

Traube L. Spastische Form der nervoesen Heiserkeit. Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie Vol 2 1871.

Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal structure-function relationship in spasmodic dysphonia. Cereb Cortex 2012;22:417-25.

Traube L: Spastische Form der nervoesen Heiserkeit, in Traube L (ed): Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Vol 2: Berlin, Germany, Hirschwald, 674-8, 1871.

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 1 件)

Asanori Kiyuna, Brain activity in patients with adductor spasmodic dysphonia detected by functional magnetic resonance imaging, Journal of voice, 査読有、31、2017、379.e1-379.e11

(学会発表) (計 6 件)

喜友名朝則、痙攣性発声障害における脳領域安静時機能的結合の検討、第 117 回日本耳鼻咽喉科学会、2016、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

喜友名朝則、痙攣性発声障害における脳領域安静時機能的 MRI を用いた解析、第 59 回日本音声言語医学会、2015、愛知県産業労働センター(愛知県名古屋市)

喜友名朝則、内転型痙攣性発声障害の脳機能異常の検討 健常人の喉詰め発声との比較も含めて、第 116 回日本耳鼻咽喉科学会、2015、東京国際フォーラム(東京都)

喜友名朝則、痙攣性発声障害における脳機能異常の検討、第 59 回日本音声言語医学会、2014、アクロス福岡(福岡県福岡市)

喜友名朝則、健常人の発声に伴う脳活動の検討-様々な発声タスクを用いて-、第 115 回日本耳鼻咽喉科学会、2014、ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)

喜友名朝則、痙攣性発声障害患者の病因-functional MRI を用いた喉頭調節に関する中枢神経系の研究-、日本喉頭科学会、2014、ロワジュールホテル那覇(沖縄県那覇市)

6. 研究組織

(1)研究代表者 喜友名 朝則

(KIYUNA, Asanori)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:10433103

(2)研究分担者 鈴木 幹男

(SUZUKI, Mikio)

琉球大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号:226557