

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11388

研究課題名（和文）fMRIによる痙攣性発声障害の脳内イメージング解析と治療法開発への展開

研究課題名（英文）In-brain imaging analysis of spastic dysphonia by fMRI and development for treatment method development

研究代表者

弘瀬 かほり（Hirose, Kahori）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：20527709

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：病因・病態が明確でなかった痙攣性発声障害の症例の音声機能や臨床診断を積み重ねる中で、疫学調査、診断基準の確立、重症度評価の基準を確立させる一助になった。また、症例の検討で医師主導治験にも寄与し、A型ボツリヌス毒素の喉頭内筋注射治療が痙攣性発声障害の保険適応となった。検討した症例を機能性MRIによる脳内イメージング評価へ導けるデータ構築ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痙攣性発声障害症例の音声機能評価、喉頭所見などの評価を蓄積することで、病態・病因の解明に近づけた。また、「原因不明」「心理的要因」「精神的疾患」などと判断され、臨床的診断や治療が困難であった痙攣性発声障害が、診断基準に基づいて正しい診断、治療へとむすびつける一助になった。

研究成果の概要（英文）：It contributed to establishing epidemiological surveys, establishment of diagnostic criteria, and criteria of severity evaluation in the course of accumulating voice function and clinical diagnosis in cases of spasmodic dysphonia whose etiology/pathology was not clear. In addition, it contributed to the doctor-led clinical trial in the case study, and the laryngeal muscle intramuscular injection treatment of botulinum toxin type A became the insurance coverage of spasmodic dysphonia. We were able to construct data that could lead the examined cases to brain imaging evaluation by functional MRI.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：痙攣性発声障害 機能性MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

痙攣性発声障害 (Spasmodic dysphonia: 以下 SD) は、発声中の声の詰まりや途切れ、ふるえなどをきたす機能性発声障害の一つであり、近年、非常に注目を集めている音声疾患である。SD の本態は局所性のジストニアとする説が有力ではあるが、四肢ジストニア類似の脳活動様式の変化も指摘されるなど中枢での神経調節機構の異常が関与すると考えられているものの、その明確な病因・病態は未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では病因・病態の解明のために、以下を目標とした。

- 1) SD 患者の発話時の脳活動様式の特徴を functional MRI (fMRI) により明らかにする。
- 2) SD の標準的治療である A 型ボツリヌストキシンの内喉頭筋内注入療法前後での脳活動様式の変化を検討し、治療効果発現のメカニズムを解明する。
- 3) その結果と臨床像を対比することで、より効果的な治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法計画

<平成 29 年度実施計画>

1. 脳機能イメージングによる発話時の脳内賦活部位の同定とネットワーク解析

コントロール群：健常被験者 (5 名程度) および内転型 SD 患者群に文章朗読による関連活動領域について MRI 装置 (MAGNETOM Verio3T, SIEMENS, 高知工科大学脳コミュニケーション研究センター) により以下の方法で解析する。SD 患者は 10 名を目標とする。1) 発話タスクは痙攣性発声障害で異常の出やすい文章として、「北と南は風強し」とする。タスク指示は画面による視覚刺激で行い、60 秒間隔で 20 回行う。2) 画像解析は数値解析ソフトウェアである Statistical Parametric Mapping (SPM) Ver12 (WellcomeTrust Centre for Neuroimaging) を用いて行う。統計前処置として位置補正、空間的平滑化、フィルタリングを行い、 $p < 0.001$ で有意なボクセルを賦活ありと判定し、別に撮影した高解像度 MRI 画像に賦活部位をマッピングする。3) 脳内の活動はジストニアで変化を指摘されている大脳基底核含め神経ネットワーク機構を解析する。BOLD (blood-oxygen-level dependant) 信号の変化率を fMRI の時間経過に沿って調べ、部位同士の相関係数をピアソン法により計算する。そのデータを LISREL (Scientific Software) を用いて解析する。被験者に対しては、同時に音声評価として音声に関する不満の自覚度評価 (Voice Handicap Index: VHI)、音韻の乱れをカウントした異常モーラ数 (モーラ: 音韻の拍) (検査文は「むかし、あるところにジャックという男の子がいました (25 モーラ)») 測定、音響分析、音域検査、発声時呼気流測定など各種音声機能検査を実施し、脳活動パターンとの相関性、関連性について検討する。

<平成 30 年度実施計画>

2. SD 患者における発話時の脳活動様式の解析と音声評価との相関性の検討

健常者および SD 患者のデータを増やすとともに、両群間の発話時の脳活動パターンおよび神経ネットワーク機構様式を比較解析する。また VHI や異常モーラ数、各種音声機能検査と、脳活動パターンとの相関性、関連性について検討する。

3. ボツリヌストキシンの治療前後での比較

SD の治療として、A 型ボツリヌストキシンの内喉頭筋内注入を行う。(本治療は現時点で保険適応がないため、薬剤費は高知大学医学部の校費負担として実施する)。治療後 4~8 週に fMRI 検査を再度行い、治療前と比較する。あわせて VHI、異常モーラ、各種音声機能検査も実施し fMRI 検査の変化との関連性を解析する。

<平成 31 (令和元) 年度実施計画>

平成 31 年度前半までは平成 30 年度同様健常症例および SD 症例のデータをさらに増やし、平成 31 年度後半よりデータの整理、分析、解析をすすめ SD における発話時の脳の関連活動領域のイメージング解析、病態による神経調節機構の障害パターン解析、およびボツリヌストキシン治療による脳活動パターンの変化を明らかにする。その結果を基にして本症の診断および治療法開発につなげる。

4. 研究成果

上記研究計画で、研究をスタートした。

<報告>

疫学調査報告および診断基準・重症度分類の確立

1) 全国規模での疫学調査報告 研究分担者兵頭政光

「痙攣性発声障害に関する全国疫学調査」音声言語医学 57 巻 1 号 1-6 2016 年

全国 655 施設で 2 年間で新規患者 887 例、累積患者数 1534 例 (男性 298 名、女性 1236 例) 主訴は内転型では声のつまり 76.8%。外転型では嚙声 46.7% 音声障害症例の罹患頻度、主訴などの傾向が明らかになった。

- 2) 痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類 2018年 研究分担者兵頭政光
(「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班)
必須条件 確実例、疑い例の診断、主要症状、検査所見、鑑別診断、重症度分類を示した。
- 3) 痙攣性発声障害におけるモーラ法による重症度評価の意義と問題点 2018年
第119回 日本耳鼻咽喉科学会総会ならびに学術集会にて研究分担者 兵頭政光発表

< A型ボツリヌストキシン ボトックス® 保険収載 >

研究分担者 兵頭政光 医師主導治験の結果、2018年5月ボトックス®の効能効果に「痙攣性発声障害」が追加承認された。保険診療での使用が可能となった。

< 症例 >

2017年度～2019年度の間、高知大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で痙攣性発声障害の診断をあらたにうけた患者は16例ある。以前より診断加療をおこなっていた症例を含め経過に応じて、音声機能検査データ、VHI、異常モーラの解析をおこなった。A型ボツリヌストキシン内喉頭筋内注入を行った症例は、前後および経時的に音声機能の解析をおこなった。

経時的に音声データを集積し、重症度分類の信頼性や評価の確実性について症例ごとの検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 当科で経験した喉頭・気管侵襲による喉頭・声門下狭窄、気管狭窄症例の臨床的検討
3. 学会等名 第70回日本気管食道科学会総会ならびに学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 咽喉頭症状を呈した筋萎縮性側索硬化症症例.
3. 学会等名 平成30年度日本耳鼻咽喉科学会高知県地方部会・高知県耳鼻咽喉科医会合同学術講演会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中平真矢, 長尾明日香, 弘瀬かほり, 兵頭政光
2. 発表標題 当科を受診した音声障害患者の自覚度評価の検討-VHIを用いて
3. 学会等名 第63回日本音声言語医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 当科で経験した筋萎縮性側索硬化症例の嚥下障害の検討
3. 学会等名 第42回日本嚥下医学会総会ならびに学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葛目雅弓, 弘瀬かほり, 兵頭政光
2. 発表標題 中咽頭癌治療後に続発した上咽頭形質細胞腫症例.
3. 学会等名 第31回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兵頭政光, 長尾明日香, 弘瀬かほり:
2. 発表標題 痙攣性発声障害におけるモーラ法による重症度評価の意義と問題点.
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 神経・筋疾患における喉頭所見の検討
3. 学会等名 第29回日本喉頭科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 高知県における乳幼児難聴診療の現状
3. 学会等名 第37回日本耳鼻咽喉科学会高知県地方部会総会並びに学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 神経筋疾患における喉頭病変の検討
3. 学会等名 第43回中国四国地方部会連合学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兵頭政光
2. 発表標題 痙攣性発声障害の重症度分類の妥当性の検証
3. 学会等名 第62回日本音声言語医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 弘瀬かほり
2. 発表標題 当科における喉頭肉芽腫症例の臨床的検討
3. 学会等名 第69回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会.
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 兵頭政光	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 3
3. 書名 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	兵頭 政光 (Hyodo Masamitsu) (00181123)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	奥谷 文乃 (Okutani Fumino) (10194490)	高知大学・教育研究部医療学系看護学部門・教授 (16401)	
研究分担者	中原 潔 (Nakahara Kypshi) (50372363)	高知工科大学・情報学群・教授 (26402)	