

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16848

研究課題名(和文)脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療

研究課題名(英文) Treatment of dysphonia and dysphagia by transcranial direct current stimulation by applying the functional brain imaging

研究代表者

喜友名 朝則 (Kiyuna, Asanori)

琉球大学・医学部・委託非常勤講師

研究者番号：10433103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：声帯に器質的異常のない音声障害5例に対して従来のリハビリテーションに加えて経頭蓋直流電気刺激を行った。痙攣性発声障害3例において、自覚的にも他覚的にも一部効果を認めたものの、再現性に乏しく、持続期間も短かった。研究期間中に他の治療(手術治療、ボツリヌス治療)が保険適応され、それらの治療より優位性を示すことができなかった。本態性音声振戦症、心因性失声症においても優位な効果は認めなかった。全体的にこれらの音声障害に対する経頭蓋直流電気刺激の有効性は示せなかった。嚥下障害症例に関しては本研究を行うのに適切な症例のリクルートが困難であり研究を遂行することができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

声帯に器質的異常のない音声障害に対する新たな治療法としての経頭蓋直流電気刺激の可能性について研究を行った。一部わずかに効果を認めた症例もあったが、全体的には明らかな有効性は示せなかった。痙攣性発声障害に対しては研究期間中に保険適応となった手術やボツリヌス注射と比較し有効性は示せなかった。本研究の対象者において軽度の倦怠感が1例に認めただけで、その他の有害事象は認めず安全性は確認された。まだ治療法の確立していない疾患で、今後経頭蓋直流電気刺激の可能性を検討している研究に対して、安全に行えることを提示できた。

研究成果の概要(英文)：Transcranial direct current electrical stimulation was performed in addition to conventional rehabilitation for 5 cases of voice disorders with no organic abnormalities in the vocal cords. In 3 cases of spasmodic dysphonia, some effects were observed both subjectively and objectively, but the reproducibility was poor and the duration was short. Other treatments (surgical treatment, botulinum treatment) were covered by insurance during this study period and could not show an advantage over those treatments. No significant effect was observed in essential voice tremor and psychogenic aphonia. Overall, the effectiveness of transcranial direct current electrical stimulation for these voice disorders could not be shown. Regarding cases of dysphagia, it was difficult to recruit appropriate cases for this study, and the study could not be carried out.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：経頭蓋直流電気刺激 音声障害 嚥下障害

1. 研究開始当初の背景

喉頭はコミュニケーションツールとしての発声と、生命維持としての嚥下の2つの重要な機能を持つ。声帯に器質的な異常を持つ音声障害(声帯ポリープや癌など)は手術など、原因に応じた治療法が開発されている。一方で声帯に器質的な異常のない音声障害疾患では、対症療法が主でリハビリ、カウンセリングなどが行われるが有効でない疾患も多い。また、嚥下障害では口腔期障害では義歯などで対応し、食道期障害では外科的治療が行われるのに対し、咽頭期障害では、その複雑性のため経験的な各種リハビリは行われているが統一した手技やその有効性のエビデンスに乏しいものもある。

研究代表者は声帯に器質的異常のない痙攣性発声障害 (Spasmodic dysphonia; SD) を対象に functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて脳活動を測定し、SDの原因が大脳基底核-視床-喉頭領域の大脳皮質の機能異常であることを報告した (Kiyuna et al, *Auris Nasus Larynx* 2014, *J Voice* 2017)。本態性音声振戦症 (Essential voice tremor: EVT) や心因性発声障害も声帯に器質的疾患がない音声障害であるが、どちらも脳機能異常が推定されている。(三枝, *ENTONI* 2008, Chastan et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009)。EVT, 心因性発声障害, 嚥下障害に対し経皮的磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) による治療が報告されている。しかし TMS は装置が大がかりで価格が高く、一般臨床では容易に用いることはできない。一方、tDCS は経皮的に頭蓋内に微弱電流を流す事により脳賦活、抑制を行う方法で、脳梗塞のリハビリに有効 (Bolognini, *Neurorehabil Neural Repair* 2006)、パーキンソン病の運動障害改善 (Fregni, *Mov Disord* 2006)、抑うつ状態の改善 (Nitsche, *Experimental Neurology* 2009) など報告がみられる。研究代表者は、脳機能画像を用いて脳活動に異常(亢進、低下)がみられる部位を指標として、tDCS 刺激を行うことにより音声障害や嚥下機能を改善させることを想起した。

SD の治療は声帯筋へのボツリヌストキシン注射が主流だが、本邦では一部の医療機関でしか行われておらず、3~4か月程度で効果が減弱するため繰り返し注射を行うことが必要になる。手術的治療も行われるが、侵襲があるため軽症例や手術を希望しない症例では適応になりにくく、時に手術効果に乏しい症例もみられる。発生機序が類似する局所ジストニアにおいて tDCS の有効性が報告されている (Furuya et al, *Ann Neurol* 2014)。EVT の治療では、遮断薬が有効とされるが、効果は限定的であり、通常音声訓練も効果に乏しく、高齢者に多いことから重症例でも治療を行わず経過観察にとどまる例が多い。心因性発声障害は転換障害であるため、精神療法にて治療される。音声訓練も行われるが、難治の場合何ヶ月も症状が持続する場合がある。鬱病では精神療法、薬物療法に加え TMS や tDCS を併用し、治療効果を高める報告がみられるようになってきた (Nitsche, *Experimental Neurology* 2009)。声帯に器質的異常のない音声障害例に対しても、これらの疾患と同様に、従来の治療に tDCS を加えることで治療効果を高めることができる可能性が高いと考えた。

嚥下障害は一般的に発症後急性期では静脈栄養あるいは経管栄養を行い、全身状態が安定すれば嚥下訓練(リハビリテーション)を開始する。リスクが高い症例ではまず食物を用いない間接訓練から開始し、機能が向上すれば食物を用いた直接訓練へと移行する。経

口摂取にて栄養が確保できれば自宅退院できる。咽頭期が原因の嚥下障害には脳血管障害、神経筋疾患、頭頸部癌術後神経障害などがあるが、嚥下機能の回復には個人差があり治療が長期にわたりなかなか退院できない症例も多数経験する。経口摂取が不十分な場合は胃瘻などの経管栄養を行うか、嚥下機能を改善するような手術を検討する。そのような状態を避けるために嚥下訓練に tDCS を追加することで、嚥下機能の向上、回復までの期間を早めることができると想定した。

2．研究の目的

本研究の目的は、声帯に器質的異常のない音声障害例、咽頭期が原因の嚥下障害例に対し、従来のリハビリテーションに加えて、tDCS を行うことで、治療効果を高める方法を確立することである。

3．研究の方法

音声訓練、嚥下訓練に tDCS を併用し実施する。事前に計測した脳機能画像解析の結果と過去の報告に基づき刺激部位を決定する。1 回（20 分 2mA）刺激とする。音声障害では 2 週間に 1 回、嚥下障害では週 3 回実施し、下記の方法で効果を評価する。刺激部位は効果をみながら適宜変更する。

音声障害： 喉頭ファイバー所見 他覚的聴覚印象（GRBAS 検査、Overall severity scale） 発声機能検査 音響分析（Shimmer、Jitter） 患者支障度評価 音声問診票（Voice handicap index：VHI）

嚥下障害： 反復唾液嚥下回数 唾液嚥下の 1 回目が起こるまでの時間 嚥下内視鏡検査 嚥下造影検査

4．研究成果

（1）音声障害に対する tDCS

声帯に器質的異常のない音声障害 5 例（痙攣性発声障害 3 例、本態性音声振戦症 1 例、心因性発声障害 1 例）に対して従来のリハビリテーションに加えて tDCS を行った。

臨床研究の対象者の背景情報（年齢・性別、重症度、病悩期間、刺激部位）

・痙攣性発声障害 3 例（すべて内転型）

a) 28 歳女性，重症，13 年、補足運動野・小脳

b) 32 歳女性，中等症，17 年、補足運動野・小脳

c) 29 歳女性，中等症，1 年 4 ヶ月、補足運動野・小脳

・本態性音声振戦症

d) 63 歳女性，重症，5 年、小脳・補足運動野

・心因性発声障害

e) 44 歳女性，重症，1 年 3 ヶ月、両一次運動野・両前頭前野・補足運動野・小脳・左一次聴覚野

臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報

・痙攣性発声障害 3 例

a) 28 歳女性，2018 年 5 月 23 日～2018 年 11 月 22 日 計 11 回 妊娠のため終了

- b) 32 歳女性, 2018 年 8 月 8 日 ~ 2019 年 6 月 20 日 計 6 回 ボツリヌス注射希望し終了
- c) 29 歳女性, 2018 年 12 月 12 日 ~ 2019 年 3 月 13 日 計 7 回 手術(甲状軟骨形成術) 希望し終了
- ・本態性音声振戦症
- d) 63 歳女性, 2018 年 5 月 22 日 ~ 2018 年 8 月 21 日 計 6 回 本人希望で終了
- ・心因性発声障害
- e) 44 歳女性, 2017 年 7 月 5 日 ~ 2018 年 4 月 4 日 計 15 回 効果乏しく終了

疾病等の発生状況のまとめ

痙攣性発声障害の 1 例に刺激実施後一時的に軽度の倦怠感を認めたが、その他の有害事象は認めなかった。

主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

主要評価項目

- () 喉頭ファイバー所見：全症例で刺激後に優位な変化なし。
- () 聴覚印象：痙攣性発声障害 3 例では刺激後にやや良い傾向は見られたが有意差はなかった。本態性音声振戦症、心因性失声症では有意差を認めなかった。
- () () 音声検査：最長発声持続時間、音響分析、1 から 20 まで数える時間においては有意差を認めなかった。

モーラ法において、痙攣性発声障害 2 例で刺激前と刺激後で有意差を認めた。

- ・痙攣性発声障害

症例 a) 7.7 4.6, $p < 0.05$

症例 b) 13.8 12.0, 有意差なし

症例 c) 5.3 1.9, $p < 0.05$

- () 患者支障度評価 4 段階評価

(1.かわらない、2.少し症状が楽になった、3.かなり症状が楽になった、4.全く症状がなくなった)

- ・痙攣性発声障害

症例 a) 平均値 2.18 (3: 2 回, 2: 9 回)

症例 b) 平均値 1.83 (2: 5 回, 1: 2 回)

症例 c) 平均値 1.86 (3: 1 回, 2: 4 回, 1: 2 回)

- ・本態性音声振戦症

症例 d) 平均値 2.33 (3: 2 回, 2: 4 回)

- ・心因性失声症

症例 e) 平均値 2.33 (1: 15 回)

- () 音声問診票 (VHI)

- ・痙攣性発声障害

症例 a) 89.1 83.9, $p < 0.05$,

症例 b) 66.5 64.3, 有意差なし

症例 c) 66.0 65.9, 有意差なし

- ・本態性音声振戦症

症例 d) 74.2 59.4, $p < 0.05$,

・心因性失声症

症例 e) 19.3 17.6, 有意差なし

() 有害事象

痙攣性発声障害症例 の 1 回目と 2 回目に軽度の倦怠感が 1 日持続したのみ。その他有害事象なし。

* 研究当初は痙攣性発声障害に対する有効な治療が我々の施設では行えなかったが、研究期間中に有効な治療法である手術（甲状軟骨形成術）やボツリヌス注射が 2018 年より保険適応となり、2019 年より我々の施設でも行えるようになったため、そちらの治療を希望する方が増え、本研究の継続が困難となった。

以上の結果をまとめると、痙攣性発声障害 3 例において、自覚的にも他覚的にも一部効果を認めたものの、再現性に乏しく、持続期間も短かった。研究期間中に他の治療（手術治療、ボツリヌス治療）が保険適応され、それらの治療より優位性を示すことができなかった。本態性音声振戦症においても自覚的に効果を認めるものの、他覚的に優位な改善までは認めなかった。心因性失声症において優位な効果は認めなかった。全体的にこれらの音声障害に対する経頭蓋直流電気刺激の有効性は示せなかった。

(2) 嚥下障害に対する tDCS

嚥下障害症例に関してリクルートを行ったが、我々の施設が急性期病院であること、脳梗塞や脳出血など脳に病変がある症例が多く、本研究を行うのに適切な症例のリクルートが困難であったことから当初想定した研究を遂行することができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 喜友名朝則
2. 発表標題 脳活動からみた音声障害
3. 学会等名 第63回日本音声言語医学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜友名朝則、喜瀬乗基、仲宗根和究、鈴木幹男
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激を用いた内転型 痙攣性発声障害に対する音声改善の試み
3. 学会等名 第31回日本喉頭科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------