

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月9日現在

機関番号：82643

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21650145

研究課題名（和文） 心因性失声の生理的モデルとしての、ささやき声の中枢での発声調節の検討

研究課題名（英文） Functional MRI analysis on psychological dysphonia model
Brain adjustment for whispering as the human evolution

研究代表者

角田 晃一 (TSUNODA KOICHI)

独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター

人工臓器・機器開発研究部 部長

研究者番号：30197751

研究成果の概要（和文）：発声モードの変換を行う中枢のスイッチ機構（角田理論：角田忠信、*Proc. Jpn. Acad.* 1973, *Psychother Psychosom.* 1979）の存在が改めて示唆され、この中枢調節を機能的MRI（fMRI）を用いて解明することを目的とした。

まず、ささやき声の中枢調節は、前頭葉の活性が上昇してささやき声を出させるタイプと、左右の脳の活性が変換するタイプに分類された（主任研究者、*Med Hypotheses.* 2011）。

ついで心因性失声患者での脳活動の比較を行ったところ、前頭葉の活性の有無での分類が可能と示唆された。（主任研究者ら、*J Voice.* 2012）さらにfMRI、赤外線トポグラムで角田理論の検証実験を行い、人種を問わず日本語で育った人間（＝日本人）では73.3%が虫の声を言語脳、人種を問わず日本語以外で育った人間（＝非日本人）では70%が虫の声を非言語脳で分析する傾向が明らかになり、角田忠信の理論を支持する結果となった。

研究成果の概要（英文）：We compared differences in activity in both cerebral hemispheres in response to three auditory stimuli in native and nonnative speakers of Japanese in a more natural experimental setting using NIRS. The results confirmed that native Japanese speakers tend to process IS in the same cerebral hemisphere (73.3%) as they do JL and vowel sounds. Nonnative Japanese speakers tend to process IS in the opposite hemisphere (70.0%) from that which processes JL and vowel sounds. This supports the previous results obtained using Tsunoda's methods.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	0	0	0
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：失声症・左右脳機能・角田理論・日本語・中枢調節・赤外線トポグラム・特異性・機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

生理学的な喉頭における発話調節の研究は、内外の研究で明らかになってきた。このことで、音声障害に対する治療法は日本、米国を中心としてほぼ解明、確立された。一方、これらの研究はあくまで喉頭の器質的疾患の治療を目的としたもので、疑核より上位中枢の関与が示唆される病態である機能性発声障害 (Functional Dysphonia: FD) の、明確な病巣、病態生理がまだ解明されないため、本質的な治療法が確立されていない。

中枢の刺激実験で、Penfield (Speech and Brain Mechanisms, 1959) が “mindless automaton” つまり脳スイッチ機構を提唱した。角田忠信 (日本人の脳 1978, *Int. J Neurosci* 1989) は中枢への独自の聴覚フィードバックを用いた研究で、さらに上位中枢に意識下で調節する脳梁を介した上位スイッチ機構の存在を示唆した。本年8月 Schiff, N, D らは、6年間ほぼ脳死状態であった頭部外傷患者に、視床周囲に電極を留置定期的に刺激することで、意識改善、発話の可能性も出現した症例を報告した。 (*Nature* 2007) この、視床の周辺こそ Penfield、角田の示唆する “mindless automaton” や「下位脳スイッチ」など、無意識下での脳のスイッチ機構の局在を示唆していると考えられる。Schiffらの治療は、中枢の障害を起こした発話調節スイッチを刺激することで新たな賦活化、あるいは misuse からの脱却を起こし回復したものと考えられる。実際、この視床周辺は、パーキンソン病や振戦に対する DBS (Deep brain stimulation therapy) として脳への直接電気刺激による治療法が報告されている。侵襲的ではあるがこれまでにない臨床著効例が報告されたわけである。

2. 研究の目的

我々は、「ささやき声」の実際の病態である心因性失声の患者に対し、中枢でのモード変換の仮説のもと、非侵襲的に聴覚フィードバックと積極的な発声・歌唱による中枢への刺激を活用したカラオケ療法を確立した。 (Tsunoda K, *Laryngoscope*. 1997) この際、失神で用いる簡易中枢刺激薬であるアンモニアによる嗅覚等脳神経を介しての中枢刺激を施行前に行うと効果的であった。また片側性声帯麻痺に対し積極的に発声させることで中枢から末梢を刺激、18ヵ月後に麻痺の改善を経験した。 (Tsunoda K, *Acta*

Otolaryngol. 2006) 同じく、FDの一つと考えられる痙攣性発声障害 (Spasmodic Dysphonia: SPD) の場合、両側の声帯の痙攣に対し一側の声帯にボツリヌスを注入すると、中枢を介して両側声帯ともスイッチを切り替えた如く痙攣が消失することもあり、疑核より上位の病変が示唆される。また DBS で手指、頸部や音声の振戦を軽減出来た報告もある。これまでの臨床経験で、主任研究者は心因性失声 (PD) には2つのタイプがあると考えている。精神的ストレスによる「意識下の失声」、と激しい咳発作の後に失声になる病態「無意識下の失声」である。

機能性発声障害 (FD) の明確な責任病巣は解明されていない。理由として1) 発話の被検者は人間のみで動物実験が不可能、2) PET を用いることも可能であるが被爆、侵襲的、3) 非侵襲的器機である脳磁図では頭皮から2cmの深さのレベルまで、4) f-MRI ではその雑音 117dB により音声のフィードバックが正常に機能せず発話が成立しない、等考えられる。

そこで、本研究は f-MRI、赤外線トポグラムを用いて、機能性発声障害の責任病巣とこの中枢のスイッチ機構の関係を解明し、非侵襲的な中枢の刺激法を見出すことで中枢性の音声障害の治療に応用する。

3. 研究の方法

(1) 生理的病態モデルとしてのささやき声の中枢での発話調節の解明を、f-MRI 等を用いて非侵襲的に行う。心因性失声 (PD) の病態、責任病巣を解明する。

(2) Penfield、角田らの示唆した中枢処理機構 (聴覚の中枢スイッチ機構) を解明し、発話のスイッチ機構との関係を明らかにする。f-MRI、赤外線トポグラムを用いる。

(3) 心因性失声 (PD)、痙攣性発声障害 (SPD)、声の振戦やパーキンソン病での治療前後での中枢での発話調節の相違点を明らかにし、その病態、責任病巣を解明する。f-MRI、赤外線トポグラムを用いる。

4. 研究成果

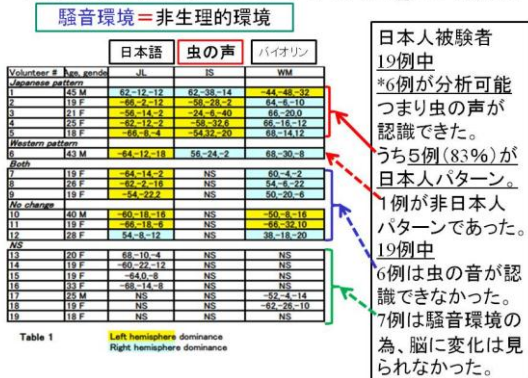
(1) 機能的MRIによる中枢スイッチ機構の解明 (Medical hypotheses 2011)

日本人にささやき声、正常発話をその生理的に発声できる状態を想定し、視覚による刺激でそれぞれの条件を切り替え、6回ずつ比較した。その結果ささやき声の中枢調節は、前頭葉の活性が上昇してささやき声を出させるタイプと、左右の脳の活性が変換するタイプに分類された (主任研究者ら、*Med Hypotheses*. 2011)。

(2) 日本語で育った人種を問わない日本人の脳の特異性の解明

日本耳鼻咽喉科学会総会 2013、英文誌投稿中

fMRIによる「日本人の脳」の検証



そこで前頭葉および大脳半球の左右差を確認すべく、その先駆け学説である「角田理論のうち、日本人の脳の特異性」をfMRIにて行った。その結果「虫の声」を認識できる被験者の83%で角田理論を裏付ける結果が出た。

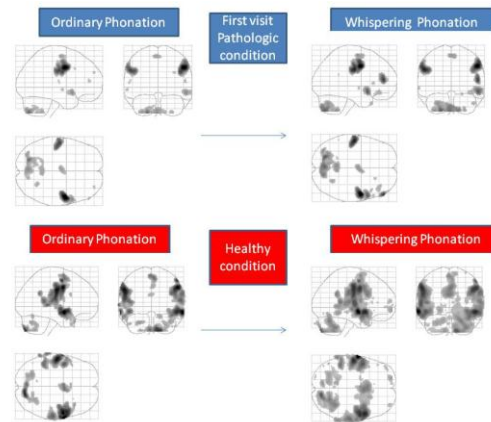
簡易赤外線トポによる、より生理的環境での検証



人種を問わず日本語で育った人間 (=日本人) では73.3%が虫の声を言語脳、人種を問わず日本語以外で育った人間 (=非日本人) では70%が虫の声を非言語脳で分析する傾向が明らかになり、角田忠信の理論を支持する結果となった。今後は左右差を用いて臨床にむけ本研究を行い、心因性失声患者の予後、治療選択の判定に応用したい。

(3) 心因性失声における中枢調節の解明と分類 (J Voice 2012)

心因性失声患者の協力を得て治療前後での脳活動の比較を行ったところ、前頭葉の活性の有無での分類が可能と示唆された。(主任研究者ら、*J Voice*. 2012)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計38件)

① Ito Atsushi, KDDI R&D Laboratories Chiyoda-ku, Tokyo 102-8460 Japan, Watanabe Yu, Yabe Takao, Fujii Masahiro, Tsunoda Koichi, (他2名)、Performance evaluation of information delivery system in a major disaster for deaf people based on embedded web system. Autonomous Decentralized Systems (ISADS), 2013 IEEE Eleventh International Symposium on, Mexico City, Mexico, 査読有、6-8 March 2013, ISBN:978-1-4673-5069-3, 1-7. DOI:10.1109/ISADS.2013.6513415

② Tsunoda K, Sasaki T, Tsunoda A, (他3名)。Undiagnosed submucous cleft palate interfering with inhalation therapy and a solution. *J Allergy Clin Immunol*. 査読有。2013;131(2):619-21. DOI:10.1016/j.jaci.2012.07.040.

- ③ Matsuzaki S, Tsunoda K, (他 2 名). Mediastinal emphysema after head-banging in a rock artist: pseudo shaken-baby syndrome in adulthood. *Ann Thorac Surg*. 査読有、2012;94(6):2113-4. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.05.054.
- ④ Sasaki T, Nomura Y, Tsunoda K. An uncommon shape of epiglottitis misleading as acute epiglottitis. *BMJ Case Rep*. 査読有、2012. DOI:pii:bcr0220125760.10.1136/bcr-02-2012-5760.
- ⑤ Tsunoda K, Sekimoto S, Baer T. Brain Activity in aphonia after a coughing episode:Different brain activity in healthy whispering and pathological condition. *J Voice*. 査読有、2012. 26(5):668.e11-3. DOI:10.1016/j.jvoice.2011.11.004.
- ⑥ Suto Y, Tsunoda K, (他 6 名). Common but Critical Sensation in Older Adults *Jornal of American Geriatrics Society* 査読有、2011;59(10):1963-4. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03610_2.x.
- ⑦ Tsunoda K;and Research Group on the Relationship of Bent Posture and Stroke, National Hospital Organization (NHO). Height loss caused by bent posture: A risk factor for stroke from ENT clinic - is it time to reconsider the physical examination? *Acta Otolaryngol*. 査読有、2011 ;131(10):1079-85. DOI:10.3109/00016489.2011.587451.
- ⑧ Tsunoda K, Sekimoto S, Baer T. An fMRI study of whispering: the role of human evolution in psychological dysphonia. *Med Hypotheses*. 査読有、2011;77(1):112-5. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.03.040.
- ⑨ Sasaki T, Tsunoda K. How I do it: chopsticks technique for hemostasis in tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 査読有、2011;268(5):741-2. DOI:10.1007/s00405-010-1436-3.
- ⑩ Kikuta S, Sato K, Kashiwadani H, Tsunoda K, Yamasoba T, Mori K. From the Cover: Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 査読有、2010 ;107(27):12363-8. DOI: 10.1073/pnas.1003999107.
- ⑪ Tsunoda K, Sekimoto S, Tsunoda A. Novel diagnostic device for oral and pharyngeal examinations of children: Folding-scope for the oral and pharyngeal cavities. *BMJ Case Rep*. 査読有、2010. DOI: pii: bcr 0620080309. 10.1136/bcr.06.2008.0309.
- ⑫ Ishimoto S, Tsunoda K, (他 5 名). Objective assessment of dry mouth using a non-invasive device., *Acta Otolaryngol*. 査読有、2009 ;129(12):1527-8. DOI: 10.3109/00016480902870514.
- ⑬ Sekimoto S, Tsunoda K, Kaga K, Makiyama K, Tsunoda A, Kondo K, Yamasoba T. Commercially available high-speed system for recording and monitoring vocal fold vibrations., *Acta Otolaryngol*. 査読有、2009;129(12):1524-6. DOI: 10.3109/00016480802691168.
- ⑭ Sasaki T, Tsunoda K., Time to revisit mumps vaccination in Japan?, *Lancet*. 査読有、2009 ;374(9702):1722. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61341-6.
- ⑮ Hasegawa N, Ishimoto S, Takazoe M, Tsunoda K, (他 4 名). Recurrent hoarseness due to inflammatory vocal fold lesions in a patient with Crohn's disease., *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 査読有、2009;118(7):532-5. URL:http://www.annals.com/toc/aut_o_abstract.php?id=15414
- ⑯ Tsunoda K, Satoh H, Morita Y., Dysphagia caused by ptosis., *BMJ Case Rep*. 査読有、2009 DOI: pii: bcr06.2008.0271. 10.1136/bcr.06.2008.0271.
- ⑰ Tsunoda K., Artificial vocal folds adjustments to a patient's voice as easily as changing hearing aids or eyeglasses., *Med Hypotheses*. 査読有、2009;72(3):258-60. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.09.050.
- ⑱ Tsunoda K, Masuda K., Fashion victim: severe tongue burn from a tanning machine., *Burns*. 査読有、2009;35(1):146-7. DOI: 10.1016/j.burns.2008.01.008.

[学会発表] (計 18 件)

- ① 角田晃一. 簡易赤外線トポグラムの用いた聴覚刺激による、脳活動の左右性、臨床応用に向けての生理研究、第 114 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2013. 5. 15-18、ロイトン札幌・ホテルさっぽろ芸文館

- ②角田晃一、上羽留美、藤巻葉子、佐々木 徹、石本晋一、内藤理恵、徳丸 裕、藤井正人、角田篤信、山嵜達也。鼻咽腔閉鎖不全患者に対する効率の良い吸入ステロイド療法、第 64 回日本気管食道科学会、2012. 11. 8-9、ホテル日航東京
- ③角田晃一、佐々木 徹、角田篤信、(他 3 名)。吸入ステロイドでコントロールが難しかった、喘息患者とその対策、第 57 回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2012. 10. 17~19、大阪国際交流センター
- ④角田晃一、藤巻葉子、沼田 勉、田中藤信、(他 14 名)。長寿社会における、耳鼻咽喉科医師だからできる誤嚥対策、第 113 回 日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会、2012. 5. 10~11、朱鷺メッセ・新潟コンベンションセンター
- ⑤角田晃一。「アレルギー性鼻炎治療の向上」、荒川区女性医師講演会、2012. 4. 17、東京
- ⑥角田晃一。「加齢による発声・嚥下障害の予防—耳鼻咽喉科医師、だからできること」、第三回松江耳鼻カンファレンス、2012. 1. 26、松江
- ⑦角田晃一。シンポジウム感覚器のアンチエイジング「声の老化?アンチエイジングは可能か」、第 6 回日本美容抗加齢医学会、2011. 11. 27、横浜産業貿易センタービル
- ⑧角田晃一。咽喉頭異常感症と脳梗塞の関連、第 63 回日本気管食道科学会学術講演会、2011. 11. 10~11、名古屋東急ホテル
- ⑨角田晃一。会長講演 音声外科を志す医師の最低限の資格と、さらなる基盤整備の必要性、2011. 10. 15、第 32 回東日本音声外科研究会 KDDI ホール
- ⑩角田晃一。シンポジウム 指定特別発言「自家筋膜移植術」、第 56 回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2011. 10. 6~7、ホテルグランドヒル市ヶ谷
- ⑪角田晃一。脳梗塞の危険因子発見のための、口腔咽頭・頸部検診確立にむけて、第 24 回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会、2011. 9. 8~9、ANAクラウンプラザホテル広島
- ⑫角田晃一。脳梗塞の危険因子発見のための耳鼻咽喉科検診確立にむけて、平成 23 年度 耳鼻咽喉科夏期臨床検討会、2011. 7. 16、東京大学山上会館大会議室
- ⑬角田晃一。「Care of the professional voice」アンソニーヤ博士講演、2011. 6. 7 日本声楽発声学会 国際文化会館
- ⑭角田晃一。心因性失声の病態モデルとしてのささやき中枢での活動変化、第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2011. 5. 19~20、国立京都国際会館
- ⑮角田晃一。加齢による声門閉鎖不全に対する音声自己訓練体操による介入、第 55 回日本音声言語医学会総会・学術講演会、2010. 10. 14、東京
- ⑯角田晃一。加齢による声門閉鎖不全に対する自己音声訓練法、平成 22 年度 耳鼻咽喉科夏期症例検討会、2010. 7. 17、東京
- ⑰角田晃一、藤巻葉子。加齢による声門閉鎖不全に対する音声自己訓練法による介入、第 31 回東日本音声外科研究会、2010. 4. 10、東京
- ⑱角田晃一。「声帯内側頭筋筋膜自家移植術」、第 54 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 (シンポジウム)、2009. 10. 17、福島
- 〔図書〕 (計 5 件)
- ① Koichi Tsunoda. Multilingual Matters (Bristol UK). -Current Issues in Voice Assessment and Intervention: Japanese Phonosurgery A World Perspective - International Perspectives On Voice Disorders Edwin Yiu Ed., Hbk ISBN:978-1-84769-873-5. 2013. 68-82
- ② 角田晃一。中山書店、声帯溝症にはどのように対応すればよいか?、のどの異常とプライマルケア ENT 臨床フロンティア、2013. 152-157
- ③ 角田晃一。ヌーヴェルヒロカワ、喉頭疾患の症状と検査、臨床病態学 3 巻第 2 版、2013、384
- ④ 角田晃一。南江堂、聴覚障害、臨床診断 ホップステップジャンプ、2011、362-367
- ⑤ 永井良三層監修、山嵜達也、小川郁、鈴木衛、丹生健一、久育夫、森山寛編集、角田晃一。診断と治療社、耳鼻咽喉科頭頸部外科研修ノート、喉頭領域主な検査、2011、183-187、他。

〔産業財産権〕

○取得状況（計1件）

名称：ORAL CAVITY INSERTION INSTRUMENT AND PHARYNGOSCOPE

発明者：角田晃一

権利者：同上

種類：特許

番号：20090171155 APPARATUS

取得年月日：2009年7月2日

国内外の別：海外

〔その他〕

ホームページ等

① 人工臓器・機器開発研究部 URL

http://www.kankakuki.go.jp/lab_d.html

② 角田晃一. 監修声帯萎縮 原因と対策 声帯萎縮・声帯溝症による声門閉鎖不全への対策 DVD.

(http://www.kankakuki.go.jp/video_nhk.html にて公開)

新聞・雑誌（角田晃一）

③ 十勝毎日新聞 2012年9月17日号 【声帯萎縮で声にかすれ】若返らせる訓練で改善 「いち、に、さん」 強く発声

④ 岩手日日新聞 2012年9月17日号 健康 【筋肉訓練し症状訓練も】

⑤ 釧路新聞 2012年9月19日号 健康 【声帯萎縮で声にかすれ】若返らせる訓練で改善 「いち、に、さん」 強く発声

⑥ 琉球新聞 2012年9月25日号 すこやか 【声帯、加齢で萎縮】誤嚥性肺炎の原因に 発声訓練改善に有効

⑦ 苫小牧民報 2012年10月3日号 【声帯萎縮で声にかすれ】若返らせる訓練で改善 「いち、に、さん」 強く発声

⑧ 茨城新聞 2012年10月7日号 健康 【高齢者の声帯萎縮】からだど心ご存じですか 若返らせる訓練で改善

⑨ 中国新聞 2012年10月19日号くらし 【声帯萎縮早めに診察を】筋肉の訓練8割が改善

⑩ メディカルトリビューン 2012年7月26日号 第113回日本耳鼻咽喉科学会 【声門閉鎖からアプローチする誤嚥対策】

⑪ 角田晃一監修. 主婦と生活社、NHK ためしてガッテン Vol.10 「のどの老化 ストップ作戦」 2011 春号、2011.3.16 発行・発売

⑫ 朝日新聞 朝刊 2010年7月27日号 【探究人】「角田 晃一」 “衰えた声帯の治療法を探る” 人物紹介

⑬ 朝日新聞 夕刊 2010年9月27日号 【体とこころの通信簿】 “声出して声帯鍛えて”

⑭ NHK 出版、雑学読本「ためしてガッテン13」 NHK 科学・環境番組部編 2009.

テレビ出演（角田晃一）

⑮ NHK 総合テレビ【特集番組】ウワサくんとカガクちゃん 2013.1.3

⑯ テレビ朝日 たけしの健康エンターテイメント「みんなの家庭の医学」 2011.11.29

⑰ テレビ朝日「スーパーモーニング」スパモニ家庭の医学 2010.1.14

⑱ テレビ朝日「たけしの本当は怖い家庭の医学」 2009.11.24

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田 晃一 (TSUNODA KOICHI)
独立行政法人 国立病院機構
東京医療センター 臨床研究センター
人工臓器・機器開発研究部 部長
研究者番号：30197751

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

関本 荘太郎 (SEKIMOTO SOTARO)
東京大学大学院 医学研究科 助手
研究者番号：00010059

熊田 政信 (KUMADA MASANOBU)
独立行政法人 国立病院機構
東京医療センター 臨床研究センター
研究員
研究者番号：70323607