

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791913

研究課題名(和文)脳機能画像を用いた痙攣性発声障害の病態解明

研究課題名(英文)Pathogenesis of spasmodic dysphonia using functional brain imaging

研究代表者

喜友名 朝則(KIYUNA, ASANORI)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10433103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000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をきたす近年増加している疾患である。その病態については未だ不明であるものの、脳機能の異常が原因と考えられている。

我々は痙攣性発声障害患者に対し、機能的核磁気共鳴(functional MRI)を行い、脳機能の評価を行った。色々な発声タスク、手術前後の脳活動の比較を行うことにより、大脳基底核の異常、感覚を統合する頭頂連合野の機能異常を認めた。これらの領域が痙攣性発声障害の発症に深く関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Spasmodic dysphonia (SD) is a disease that lead to a strained/strangled, hoarse, and effortful voice and is increasing in recent years. It is considered that it is caused by the abnormality of the brain function although the pathophysiology of SD is unknown enough. We carried out functional magnetic resonance imaging (fMRI) for patients with SD and assessed their brain function. It showed dysfunctions of the basal ganglia and the parietal association area, which integrated a sense, by comparing the various vocalization tasks, and brain activities before and after surgery (type 2 thyroplasty). It was suggested the possibility that these areas were associated with the onset of the SD deeply.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：痙攣性発声障害 脳機能画像 fMRI

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、震えを来す原因不明の疾患である。SD の診断はその特徴的な臨床症状から行うが、解剖学的な形態に変化が出る疾患ではないため、耳鼻咽喉科医においてもその診断は容易ではない。そのため患者は自分の病気を知るために数ヶ所の医療施設を受診していることが多い。臨床的には稀とされてきたが、近年医療者の本疾患認知度が向上し、またインターネットを通じた患者自身による情報収集により、患者数は増加傾向にある。また診断に至っていない潜在的患者も含めると稀な疾患ではないと考えられる。実際、当該施設にても SD と診断した患者は増加してきており、患者の多く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、心理的な不安を抱えて生活している。全国的には SD の会が発足し、SD 患者同士がサポートし合いながら、情報の提供や行政機関などへの働きかけを行っている状況であり、その原因究明は急務となっている。

(2) SD を最初に記載したのは Traube (1871) で、日本においては林 (1957) により痙攣性失声症として報告されている。以後心因性とみなされた時代もあったが、Aronson (1985) により心理テストが正常であることから、この疾患を器質的なものであるとの考えが出てくるようになった。その前年の 1984 年には Blitzer & Brin は痙攣性発声障害の症状が体の他の部分のジストニア症状と同時に生じる例があることから、発声障害単独の場合も局所ジストニアであるとの仮説を提唱した。この報告後 25 年を経過したが未だ広く受け入れられている仮説であるとは言えず、局所性ジストニアとの確証は得られていない。しかし、1960 年代以降、SD 患者における神経学的異常所見が数多く報告されており、少なくとも神経系の何らかの異常に基づく疾患であると考えられており、現在もこれを裏付けるための研究が進められている。電気生理による研究では脳波、聴性脳幹反応、喉頭長潜時反応研究などが行われ、脳波異常、脳幹障害が推測されている。画像的研究では、核磁気共鳴画像 (MRI) による研究では基底核の小梗塞、側脳室前角近傍をはじめとする散在性脱髄病変があるものの臨床所見との関連は得られていない。また SPECT にて大脳血流量の低下を認め (Devous et al, 1990)、脳機能画像では補足運動野の活動低下 (PET) の報告がある (Hirano et al, 2001)。

これらの報告からは器質的な脳機能障害、機能的な脳機能障害のいずれも示唆され、その病巣についても意見の一致をみない。

2. 研究の目的

本研究では脳機能画像 (機能的核磁気共

鳴画像 functional MRI: 以下 fMRI と略す) を用いて本疾患の病態解明 (脳機能異常部位の確認) 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。事象関連デザインを用いて発声と発声の間で撮像を行った。刺激は視覚刺激にて行った。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。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) 健常人と SD 症例の話声位発声時脳活動測定との比較

健常人、SD 症例を対象に発声時の脳機能画像 (fMRI) を撮像し、脳活動を計測する。これまで健常人で計測を行い、既に健常人の持続母音発声時脳活動マップを完成した。この脳活動マップを用いて、コンピュータ解析により SD 症例との脳活動差を算出し、SD 患者における特有な脳活動変化を画像化した。

(2) 種々のタスクによる発声時脳活動の相違

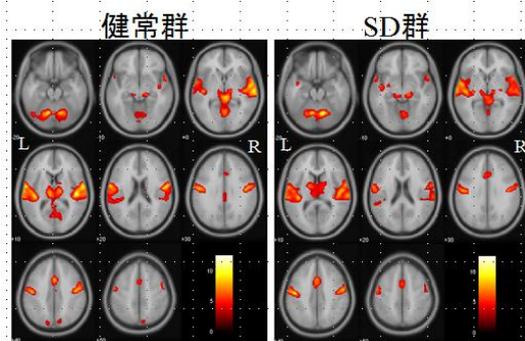
持続母音 /i:/ だけではなく、より発声障害の症状が出やすいとされる /i:i. i:i/、5 ケタの数字の読み上げタスク /xxxxx/ を用いて健常群と SD 症例の脳活動の差を算出した。

(3) SD 症例の治療前後の脳活動変化の測定

SD に対して手術 (甲状軟骨形成術 II 型) を行い、術前と術後 3 か月の時点での脳活動の差異を検討した。

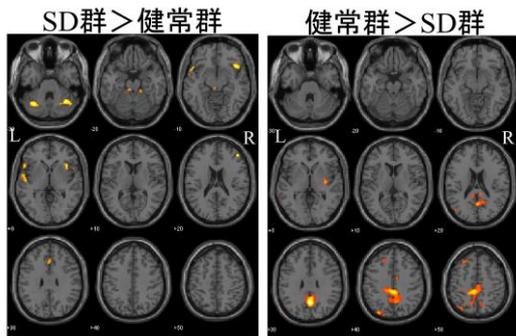
4. 研究成果

(1) 健常群 16 例と SD 群 16 例において持続母音発声 /i:/ 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、一次体性感覚野、一次聴覚野、上・中側頭回、島、小脳、視床、基底核、中脳。



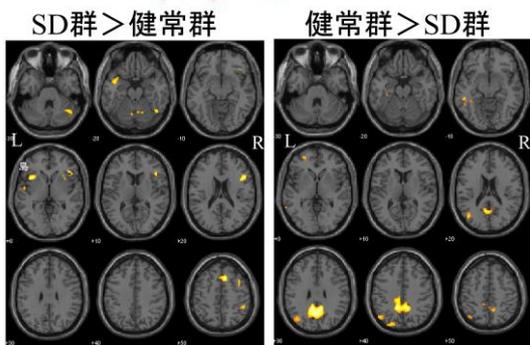
以下の領域で賦活の違いを認めた。SD 群において健常群より小脳、島、聴覚関連野などで賦活が強かった。逆に賦活が弱かった領域は大脳基底核、頭頂連合野であった。

タスク:i-



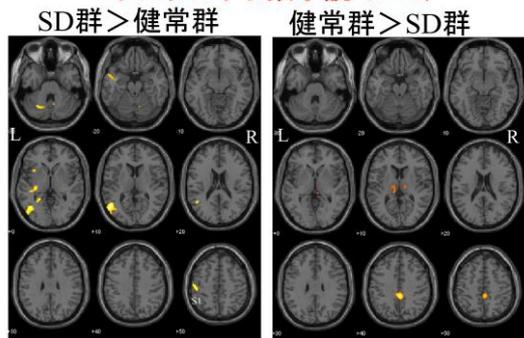
(2)同様に健常群 16 例と SD 群 16 例においてタスク/i:i.i:i:/を用いた実験において小脳、島、大脳基底核、補足運動野等の領域で SD 群が健常群より強い賦活を認めた。また頭頂連合野では SD 群で弱い賦活になっていた。

タスク:i:i:i-i



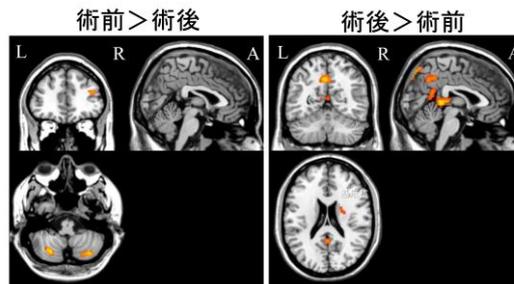
5 ケタの数字の読み上げタスク/xxxxx/では小脳、島、大脳基底核、聴覚連合野、一次体性感覚野等で SD 群が健常群より賦活が強くなっていた。視床、頭頂連合野では SD 群で賦活が弱くなっていた。

タスク:5ケタ数字読み上げ



SD の脳機能に関してはこれまでの報告から小脳、大脳基底核、視床、感覚運動野、聴覚関連野などの異常が考えられており、上記の結果はこれまでの報告⑥⑦と同様であった。また、タスクを変えてみても異常部位は共通であったことが分かった。SD 以外の他の局所ジストニアの脳活動異常部位と類似していることも分かった⑧。

(3)SD 症例に対して手術（甲状軟骨形成術Ⅱ型）を行い良好な結果が得られ、かつ fMRI 研究に協力し実験を遂行できた症例 3 例について検討を行ったところ、術前と比較し術後で賦活が減少した場所は小脳、前頭葉で認められた。また、術後に賦活が増大した場所は、頭頂連合野、大脳基底核で認められた。



これらの事から、これまでのジストニアによる仮説と同様大脳基底核が SD 発症に関連している可能性と、感覚を統合する頭頂連合野の機能低下が SD 発症に関わっている可能性が示唆された。これは SD が sensory trick がある、甲状軟骨形成術Ⅱ型でつまりだけでなくふるえも良くなる、一側のボツリヌム注射にて対側の声帯のふるえも良くなることなどから感覚系の異常が考えられ、感覚系を統合する頭頂連合野の異常はこれらの結果を裏付けるものと考えられた。小脳に関しては術後に賦活が弱くなっていたことから、治療前には症状を抑えるために代償性に活動しており、術後にその必要がなくなり賦活が弱くなったものと考えられた。

<引用文献>

- ① Traube L : Spastische Form der nervoesen Heiserkeit, in Traube L (ed) : Gesammelte Beitrage zur Pathologie und Physiologie. Vol 2 : Berlin, Germany, Hirschwald, 674-8, 1871.
- ② Aronson AE, Brown JR, Litin EM et al : Spastic dysphonia. I Voice, neurogenic, and psychiatric aspects. J speech Hear Disord 33(3) : 203-18, 1968.
- ③ Blitzer & Brin et al : Electromyographic findings in focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). Ann Otol Rhinol Laryngol 94(6 Pt 1):591-4, 1985.
- ④ Devous et al : Evidence for cortical dysfunction in spasmodic dysphonia: regional cerebral blood flow and quantitative electrophysiology. Brain Lang 39(2):331-44, 1990.
- ⑤ Shigeru H, Hisayoshi K, Yasushi N et al : Cortical Dysfunction of the

Supplementary Motor Area in a Spasmodic Dysphonia Patient. Am J Otolaryngol 22(3) : 219~22, 2001.

- ⑥ Simonyan K, Ludlow CL. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. Cereb Cortex. 2010;20:2749-59.
- ⑦ 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.
- ⑧ Zoons E, Booi J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. Neuroimage. 2011;56:1011-20.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Asanori Kiyuna, Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia, Auris Nasus Larynx, 査読有、41、2014、278-284
- ② 喜友名朝則、真栄田裕行、比嘉麻乃、鈴木幹男、高音発声時の脳活動-functional MRI を用いた検討-、喉頭、査読有、24 巻、2012、1-5
- ③ 喜友名朝則、鈴木幹男、健常人の発声時における脳活動-functional MRI を用いた検討-、喉頭、査読有、23 巻、2011、8-11

[学会発表] (計 10 件)

- ① 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)
- ② 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)
- ③ 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、ロワジールホテル那覇 (沖縄県那覇市)
- ④ 喜友名朝則、健常人における様々な発声

時タスクにおける脳活動の検討、第 58 回日本音声言語医学会、2013、高知市文化プラザかるぽーと (高知県高知市)

- ⑤ 喜友名朝則、発声時における脳活動の男女差・年齢差の検討-fMRI を用いて-、第 114 回日本耳鼻咽喉科学会、2013、ロイトン札幌 (北海道札幌市)
- ⑥ 喜友名朝則、健常人の持続母音発声時における脳活動の性別、年齢における相違の検討、第 57 回日本音声言語医学会、2012、大阪国際交流センター (大阪府大阪市)
- ⑦ 喜友名朝則、健常人の高音母音持続発声時における脳活動の変化、第 14 回日本ヒト脳マッピング学会、2012、京王プラザホテル札幌 (北海道札幌市)
- ⑧ 喜友名朝則、痙攣性発声障害患者の発声時における脳活動-functional MRI を用いた検討-、第 113 回日本耳鼻咽喉科学会、2011、朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター) (新潟県新潟市)
- ⑨ 喜友名朝則、痙攣性発声障害患者の発声時脳活動の検討、第 56 回日本音声言語医学会、2011、ホテルグランドヒル市ヶ谷 (東京都新宿区)
- ⑩ 喜友名朝則、健常人の発声時における脳活動、第 13 回日本ヒト脳マッピング学会、2011、国立京都国際会館 (京都府京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜友名朝則 (KIYUNA Asanori)
琉球大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：10433103