

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者 田中誠也 (心身科学研究科健康科学専攻後期課程)

論文題目

球脊髄性筋萎縮症における laryngospasm の音響学的特徴

Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with laryngospasm

(論文内容の要旨)

1. 諸言

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は四肢, 顔面, 口腔咽頭の筋力低下・筋萎縮を生じる遺伝性の緩徐進行性下位運動ニューロン疾患である. アンドロゲンレセプター遺伝子の CAG リピート数の異常延長が原因とされている. 球麻痺の進行により運動障害性発話障害および嚥下障害を生じる. 喉頭に関連した疾患特異的症状の一つに突発性で一過性の呼吸困難を引き起こす laryngospasm が報告されており, laryngospasm を経験した多くの症例が生命の危機 (life-threatening) を感じている. さらに, 喉頭機能障害の重症化により気管切開を要する症例も存在する. SBMA 患者における喉頭機能の詳細な評価は臨床上重要であるが, これまでに, 喉頭の機能障害に対する定量的な検討は行われていない. 本研究では, SBMA 患者を対象に音声の聴覚的判定および音響分析を用いて, 喉頭機能の特徴を定量的に詳細に検討した.

2. 方法

1) 対象

遺伝子診断にて確定診断を受けた SBMA 患者 39 名 (CAG リピート数 38 以上) を対象とした. 対象者には, 問診にて, 過去 6 ヶ月間の laryngospasm の出現状況 (出現頻度および, 出現時の状況) を確認し, 過去 6 ヶ月間で laryngospasm を経験した対象者を with laryngospasm 群 (N=16), 経験しなかった対象者を without laryngospasm 群 (N=23) の 2 群に分類した. 母音の持続発声が困難であった 2 例を除き, 全ての対象者に対して音声の聴覚的判定および音響学的評価を行った. 対象者には, 本研究の目的と方法, 被験者としての権利および個人情報の保護について書面と口頭にて十分説明を行い, 同意を得た. なお, 本研究は愛知学院大学心

身科学部（健康科学科および健康栄養学科）および名古屋大学大学院医学部倫理委員会の承認を得た。

2) 重症度評価

SBMA 患者の重症度を、the amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFRS-R)、Limb Norris scale および Norris Bulbar scale を用いて評価した。これらの評価指標の SBMA 患者に対する妥当性は既に認められている。

3) 音声の聴覚的判定

SBMA の音声の特徴を明らかにするために、音声の聴覚的判定を行った。

(1) GRBAS スケール

嗄声に対する聴覚的判定の指標として、GRBAS スケールを使用した。音声中に含まれる粗造性 (R)、気息性 (B)、無力性 (A)、努力性 (S) および総合的な重症度 (G) の 5 つの側面に対して 4 段階 (0 : 正常～3 : 重症) 評価を行った。

(2) 開鼻声

開鼻声に対する聴覚的判定には先行研究にならい、4 段階尺度 (1 : 正常～4 : 重症) 評価を行った。

(3) 評価方法

聴覚的判定には 3 種類の音声 (母音/a/の持続発声、「北風と太陽」の音読、問診時の自由会話) を使用した。評価は 2 名の言語聴覚士が独立して行い、平均値を用いた。

4) 音響学的評価

母音/a/を習慣的な声の高さおよび大きさを約 5 秒間持続発声させ収録した。対象者には 2 回繰り返して録音を行った。録音にはリニア PCM レコーダー (R-09HR ; Roland Corporation, Shizuoka, Japan) およびコンデンサーマイクロフォン (ECM-23F5 ; Sony, Tokyo, Japan) を用いた。マイクと口唇間の距離は 15cm とし、音声の収録は騒音レベル 35dB 以下の静かな部屋で行った。音響学的評価には、Multi-Dimensional Voice Program (MDVP) Model 4300 (Kay Electrometrics, Lincoln Park, NJ, USA) を使用した。解析対象は持続発声の中央定常区間の約 3 秒とし、発声の起始ならびに停止における 25ms の過渡区間は解析対象から除いた。本研究では、先行研究において運動障害性発話障害における音声障害に対する有用性が示された 5 つのパラメータを用いた。(1) F0 (声帯振動の基本周波数) : 数値の上昇に伴い、声は高くなる。(2) Jita (周期のゆらぎ) : 内喉頭筋の機能低下により声の高さは不安定となり、数

値は増加する。(3) ShdB (振幅のゆらぎ) : 内喉頭筋および呼吸筋の機能低下に伴い声の大きさは不安定となり、数値は増加する。(4) VTI (乱流成分) : 声門閉鎖の強度に関連し声門閉鎖の強度の低下に伴い、声帯間隙によって生じる乱流が増大し数値は増加する。(5) NHR (雑音) : Jita および ShdB, VTI を含めたあらゆる雑音の増加に伴い数値は増加する。

5) 統計学的解析

2 群間の統計学的検討には、Mann-Whitney test を、各評価結果間の相関に関しては Spearman's rank correlation coefficient をそれぞれ用いた。音響学的評価指標における laryngospasm 出現予測のスクリーニングテストの正確性を検討するために Receiver operating characteristic curve (ROCc) を用いた。統計処理には SPSS ver.19 (Windows 版) を用い、有意水準は 0.05 未満とした。

3. 結果

対象となった 39 名のプロフィールを Table 1-a, b に示した。評価を行った日から過去 6 ヶ月間の中で 39 名中 16 名に laryngospasm の出現を認めた。過去 6 ヶ月間の laryngospasm の有無によって臨床的および遺伝的背景に有意な差は認められなかった (Table 2)。Laryngospasm の誘発因子として、誤嚥が最多であり (16 人中 12 人, 75%), 次いで発声が挙げられた (16 人中 4 人, 25%)。さらに誘発刺激を自覚しなかった患者が 2 名認められた (16 人中 2 人, 12.5%)。出現頻度に関しては、1 日に 1 回以上が 2 名, 1 週間に 1 回以上が 1 名, 1 ヶ月に 1 回以上が 6 名, 6 ヶ月に 1 回以上が 7 名であった。

1) 聴覚的特徴

音声の聴覚的判定の結果を Table 3 に示した。聴覚判定の結果には、laryngospasm の有無により有意な差を認めなかった。

2) 音響学的特徴

音響学的評価の結果より、without laryngospasm 群と比較して with laryngospasm 群は Jita および VTI, NHR において有意に低値を示した (Figure 1)。音響学的評価と臨床的背景との間では、laryngospasm の出現頻度と NHR との関連を除いて、有意な相関は認められなかった (Table 4)。

3) Laryngospasm の出現予測

ROCc の結果より、with laryngospasm 群では Jita および NHR において有意に低値を示し、

スクリーニング検査としての有用性を示した (Table 5 および Figure 2). また, Area under the curve (AUC) の値より, NHR が laryngospasm と最も関連が強いことが示された.

4. 考察

本研究において, laryngospasm の有無で聴覚的判定の結果に有意な差は認められなかったが, 音響学的評価の実施により laryngospasm の発現リスクの高い患者群に音声学的特徴が検出された. 本研究の結果は, 発声機能の包括的評価項目である NHR が SBMA における laryngospasm の有用な出現予測因子である可能性を示唆するものであった.

今回の研究は, 検索し得た範囲では SBMA の音声特徴を評価した世界初の研究である. 喉頭ファイバースコープは喉頭病変を視覚的に捉えることが可能であるが, laryngospasm 誘発因子となり得る. 一方, 音響学的評価は, 侵襲性が少なく簡便で客観的かつ定量的に評価可能な方法の一つである. Without laryngospasm 群と比較して, with laryngospasm 群は Jita, VTI, NHR において有意に低値を示し, ROCc や相関係数を考慮すると NHR が最も精度の高い laryngospasm 発現予測マーカーであった. 神経疾患において, Jita は喉頭筋を支配する運動ニューロン数および運動単位の平均発火頻度の減少, 運動単位の大きさや活動電位の変動を含めた様々な要因によって増加するとされている. また, 疑核病変により周波数および振幅の異常が出現するとの報告もある. With laryngospasm 群において Jita が低値を示したことは, 喉頭筋群をコントロールする下位運動ニューロンの変性・脱落が相対的に軽度であることを示した.

声門閉鎖は声門開大筋および声門閉鎖筋の筋力バランスから成り立っており, 声門開大筋の機能低下や声門閉鎖筋の機能亢進, またはその両者により, 結果としてさらに強力な声門閉鎖が生じる. With laryngospasm 群において, 声門閉鎖の強度に関連する VTI が低値を示したことは, 声門開大・閉鎖筋力バランスの崩れにより声帯が過剰内転している可能性を示唆するものと考えられた. 喉頭ファイバースコープの使用により両側性の声帯開大範囲の低下を認めた患者の報告や組織学研究における声帯開大筋優位の変性・脱落を示した患者の報告は, 我々の仮説を支持している. Laryngospasm の検出に最も有効であった NHR の算出に用いられる雑音成分の主な成因は, 声門閉鎖不全 (VTI に関連) および声の周期・振幅の揺らぎ (Jita, ShdB) とされている. With laryngospasm 群における 2 つのパラメータ (Jita および VTI) の変化には, 軽度の内喉頭筋への神経変性・脱落および声門開大・閉鎖筋のアンバランスが反映され

ていると推測された。

また、本研究において対象となった SBMA 患者の多くで、laryngospasm の発生には誤嚥や発声といった誘発因子が認められた。このことは、laryngospasm の出現には強力な声門閉鎖を導く明確な誘発因子が必要であることを示唆している。動物を対象とした研究では、咳反射中および反射後に、声門閉鎖筋群を神経支配している運動ニューロンの興奮性が亢進することが報告されている。本研究の結果より、laryngospasm の発現メカニズムは以下のように推察できる。Laryngospasm を生じる患者はたとえ laryngospasm が生じていない状況であっても発声中に過剰閉鎖しており、誤嚥物を喀出するための咳反射刺激が声門閉鎖を発作的にさらに強力にする。声門開大・閉鎖筋のバランスの崩れにより生じた声門開大範囲制限により、その発作的な声門閉鎖はある一定時間継続する、いわゆる laryngospasm が惹起される。これまでの研究で SBMA における laryngospasm の出現率は 47% であるのに対して、臨床症状に類似した多くの点をもつ ALS（筋萎縮性側索硬化症）においては 2% と低い出現率を示している。ALS では声門開大・閉鎖筋の両者に機能低下が生じるとの報告があり、完全な声門閉鎖が困難となることが低頻度の理由の一つと考えられる。

本研究において、侵襲性が少なく、簡易で客観的かつ定量的な評価方法である音響分析を用いた。喉頭機能の音響学的評価は、喉頭関連症状の早期発見を可能にするだけでなく、SBMA 患者における laryngospasm の病態生理のさらなる理解を促すことが期待される。

Table 1-a. Profiles of the SBMA patients with laryngospasm

Patient no.	Frequency of laryngospasm during 6 months before evaluation ^a	Age at evaluation, years	Age at onset ^b , years	Disease duration from onset ^c , years	CAG-repeat length in the AR gene, number	Testosterone, ng/dL	ALSFRS-R		Norris Scale	
							Bulbar subscore ^d	Total	LNS	NBS
1	++++	58	36	22	60	4.59	8	37	55	21
2	++++	68	35	33	48	5.69	8	34	NA	NA
3	+++	63	36	27	53	4.65	9	36	NA	NA
4	++	58	55	3	54	5.61	12	48	62	39
5	++	62	50	12	51	6.75	10	42	59	33
6	++	72	67	5	43	4.95	10	41	52	31
7	++	58	48	10	45	3.75	8	35	39	26
8	++	58	49	9	NA	7.68	10	38	NA	NA
9	++	60	45	15	NA	3.83	8	34	NA	NA
10	+	29	23	6	53	10.85	11	45	60	39
11	+	43	33	10	48	9.53	11	45	60	38
12	+	63	44	19	48	7.07	9	37	46	33
13	+	71	66	5	43	6.42	11	43	53	30
14	+	50	30	20	46	5.13	10	36	41	24
15	+	63	59	4	46	6.67	9	38	48	28
16	+	53	38	15	NA	7.92	9	41	NA	NA

Abbreviations: NA, not available; ALSFRS-R, revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale; LNS, Limb Norris score; NBS, Norris Bulbar score.

^aFrequency of laryngospasm during the 6 months before the evaluation: +++++, more than once per day; +++, more than once per week; ++, more than once per month; +, more than once per 6 months; and –, without laryngospasm.

^bAge at onset was defined as the age at which a patient became aware of muscular weakness in any part of the body, including bulbar symptoms.

^cDisease duration from onset was defined as the period of time between the age at onset and evaluation.

^dThe bulbar subscore was calculated as the total number of items related to bulbar signs consisting of speech, salivation, and swallowing.

Table 1-b. Profiles of the SBMA patients without laryngospasm

Patient no.	Frequency of laryngospasm during 6 months before evaluation ^a	Age at evaluation, years	Age at onset ^b , years	Disease duration from onset ^c , years	CAG-repeat length in the AR gene, number	Testosterone, ng/dL	ALSFRS-R		Norris Scale	
							Bulbar subscore ^d	Total	LNS	NBS
17	-	40	37	3	50	12.02	12	44	59	38
18	-	48	46	2	47	10.29	10	44	57	34
19	-	40	34	6	49	8.04	12	48	58	37
20	-	73	14	59	46	8.01	11	45	60	38
21	-	59	50	9	51	4.78	12	43	54	37
22	-	39	22	17	52	4.55	11	44	62	38
23	-	37	30	7	54	4.54	12	45	59	37
24	-	72	60	12	45	4.78	11	42	56	36
25	-	50	30	20	49	4.60	10	43	61	36
26	-	69	54	15	49	5.47	11	39	43	34
27	-	48	38	10	45	9.44	11	41	61	28
28	-	73	69	4	40	6.46	11	43	58	32
29	-	61	55	6	46	10.03	12	43	49	32
30	-	47	38	9	50	13.11	10	39	51	26
31	-	54	40	14	51	6.82	12	41	53	32
32	-	47	38	9	50	4.31	10	42	53	28
33	-	77	63	14	46	5.80	5	26	27	21
34	-	56	40	16	51	4.55	10	39	50	30
35	-	58	48	10	45	4.53	8	37	45	27
36	-	55	48	7	NA	11.94	8	31	NA	NA
37	-	61	49	12	NA	8.54	10	40	NA	NA
38	-	58	39	19	48	6.99	10	37	NA	NA
39	-	70	55	15	NA	5.96	8	35	NA	NA

Abbreviations: NA, not available; ALSFRS-R, revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale; LNS, Limb Norris score; NBS, Norris Bulbar score.

^aFrequency of laryngospasm during the 6 months before the evaluation: +++, more than once per day; ++, more than once per week; +, more than once per month; -, more than once per 6 months; and -, without laryngospasm.

^bAge at onset was defined as the age at which a patient became aware of muscular weakness in any part of the body, including bulbar symptoms.

^cDisease duration from onset was defined as the period of time between the age at onset and evaluation.

^dThe bulbar subscore was calculated as the total number of items related to bulbar signs consisting of speech, salivation, and swallowing.

Table 2. Clinical and genetic features of the 39 patients with spinal and bulbar muscular atrophy

Demographic	SBMA patients (n=39)			
	All (n=39)	Without laryngospasm (n=23)	With laryngospasm (n=16)	With vs. without laryngospasm
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	<i>p</i>
Age at evaluation, years	56.9 ± 11.4 (29–77)	56.2 ± 12.1 (37–77)	58.1 ± 10.7 (29–72)	0.423
Age at onset ^a , years	43.5 ± 12.2 (14–66)	42.9 ± 12.3 (14–63)	44.4 ± 12.5 (23–66)	0.943
Disease duration from onset ^b , years	13.1 ± 10.2 (2–59)	12.8 ± 11.2 (2–59)	13.4 ± 8.8 (3–33)	0.667
CAG-repeat length in the AR gene, number	48.5 ± 3.9 (40–60)	48.2 ± 3.2 (40–54)	49.1 ± 4.9 (43–60)	0.853
Testosterone, ng/dL	6.8 ± 2.5 (3.8–13.1)	7.2 ± 2.8 (4.3–13.1)	6.3 ± 2.0 (3.8–10.9)	0.493
ALSFRS-R				
Speech	3.4 ± 0.6 (2–4)	3.5 ± 0.6 (2–4)	3.4 ± 0.5 (3–4)	0.473
Salivation	3.2 ± 0.9 (0–4)	3.3 ± 1.0 (0–4)	3.0 ± 0.7 (2–4)	0.074
Swallowing	3.4 ± 0.6 (2–4)	3.5 ± 0.6 (2–4)	3.2 ± 0.5 (2–4)	0.108
Bulbar subscore ^c	10.0 ± 1.6 (5–12)	10.3 ± 1.7 (5–12)	9.6 ± 1.3 (8–12)	0.054
Total	40.0 ± 4.6 (26–48)	40.5 ± 4.9 (26–48)	39.4 ± 4.3 (34–48)	0.229
Norris Scales				
Limb Norris score	53.0 ± 8.1 (27–62)	53.5 ± 8.4 (27–62)	52.3 ± 7.9 (39–62)	0.961
Norris Bulbar score	32.1 ± 5.3 (21–39)	32.7 ± 4.9 (21–38)	31.1 ± 6.1 (21–39)	0.844

Abbreviation: ALSFRS-R, revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale. ^aAge at onset was defined as the age at which a patient became aware of muscular weakness in any part of the body, including bulbar symptoms. ^bDisease duration from onset was defined as the period of time between the age at onset and evaluation.

^cThe Bulbar subscore was calculated as the total number of items related to bulbar signs consisting of speech, salivation, and swallowing.

Table 3. Perceptual assessments in the SBMA patients with and without laryngospasm

Parameters	SBMA patients (n=39)			
	All (n=39)	Without laryngospasm (n=23)	With laryngospasm (n=16)	With vs. without laryngospasm
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	<i>p</i>
Hypernasality	1.86 ± 1.74 (1–3.5)	1.89 ± 1.69 (1–3.5)	1.81 ± 1.86 (1–3)	0.662
Hoarseness (GRBAS scale)				
G	1.14 ± 0.84 (0–3)	1.13 ± 0.71 (0–2)	1.17 ± 1.03 (0–3)	0.921
R	1.04 ± 0.89 (0–3)	1.04 ± 0.60 (0–2)	1.03 ± 1.07 (0–3)	0.724
B	0.35 ± 0.54 (0–2)	0.39 ± 0.60 (0–2)	0.28 ± 0.45 (0–1)	0.746
A	0.19 ± 0.44 (0–1.5)	0.28 ± 0.51 (0–1.5)	0.06 ± 0.25 (0–1)	0.301
S	0.51 ± 0.68 (0–3)	0.30 ± 0.39 (0–1)	0.81 ± 0.89 (0–3)	0.084

Abbreviations: G, grade; R, roughness; B, breathiness; A, asthenia; S, strain. Hypernasality scale: 1, normal; 2, mild hypernasality; 3, moderate hypernasality; and 4, severe hypernasality; GRBAS scale: 0, normal; 1,

mild deviance; 2, moderate deviance; and 3, severe deviance

Table 4. Relationships between the acoustic parameters and clinical background in the patients with SBMA

Demographic	F0		Jita		ShdB		VTI		NHR	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age at evaluation, years	0.336	0.042	0.059	0.727	0.227	0.177	0.146	0.388	-0.108	0.526
Disease duration from onset ^a , years	-0.070	0.680	0.221	0.189	0.093	0.583	-0.210	0.211	-0.090	0.596
Testosterone, ng/dL	0.103	0.542	0.061	0.721	0.086	0.613	-0.069	0.683	0.069	0.683
Frequency for the last 6 months of laryngospasm	0.099	0.558	-0.319	0.055	-0.320	0.053	-0.305	0.066	-0.460	0.004
ALSFRS-R										
Speech	0.019	0.909	-0.061	0.719	0.011	0.949	0.056	0.742	-0.074	0.665
Salivation	0.016	0.923	0.129	0.447	0.113	0.507	0.078	0.647	0.106	0.532
Swallowing	-0.176	0.298	-0.062	0.714	0.027	0.874	-0.111	0.514	0.224	0.182
Bulbar subscore ^b	-0.064	0.708	0.029	0.863	0.097	0.569	0.034	0.841	0.115	0.497
Total	-0.235	0.161	-0.075	0.659	-0.011	0.950	0.028	0.867	0.047	0.783
Norris Scales										
Limb Norris score	-0.144	0.482	-0.240	0.219	-0.324	0.093	-0.194	0.342	-0.382	0.054
Norris Bulbar score	-0.178	0.385	-0.048	0.810	-0.082	0.679	-0.255	0.208	-0.084	0.682

Abbreviations: ALSFRS-R, revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale; F0, the average fundamental frequency; Jita, absolute jitter; ShdB, shimmer in dB; VTI, voice turbulence index; NHR, noise-to-harmonic ratio. ^aDisease duration from onset was defined as the period of time between the age at onset and evaluation. ^bThe bulbar subscore was calculated as the total number of items related to bulbar signs consisting of speech, salivation, and swallowing

Table 5. Receiver operating characteristic curve for laryngospasm

Variables	F0	Jita	ShdB	VTI	NHR
Optimal cutoff point	137.061	70.799	0.278	0.302	0.142
Sensitivity, %	58.6	78.6	76.9	69.2	71.4
Specificity, %	31.2	65.2	64.7	42.9	78.3
AUC	0.453	0.705	0.694	0.674	0.767
(95% CI)	(0.251–0.655)	(0.536–0.874)	(0.515–0.873)	(0.498–0.849)	(0.615–0.919)
SE	0.103	0.086	0.091	0.090	0.077
p value	0.639	0.017	0.050	0.079	0.007

Abbreviations: AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval; SE, standard error; F0, the average fundamental frequency; Jita, absolute jitter; ShdB, shimmer in dB; VTI, voice turbulence index; NHR, noise-to-harmonic ratio.

The AUC, which goes from 0.5 to 1.0, is a measurement value reflecting how good the test is for distinguishing between patients with and without symptom. The closer the AUC is toward 1, the better the overall diagnostic performance of the test (greater than 0.9, high accuracy; 0.7-0.9, moderate accuracy; and 0.5-0.7, low accuracy). When the value of an MDVP parameter is lower than each optimal cutoff point, laryngospasm is considered to be present. Receiver operating characteristic curve itself is shown as Figure 2.

Figure 1

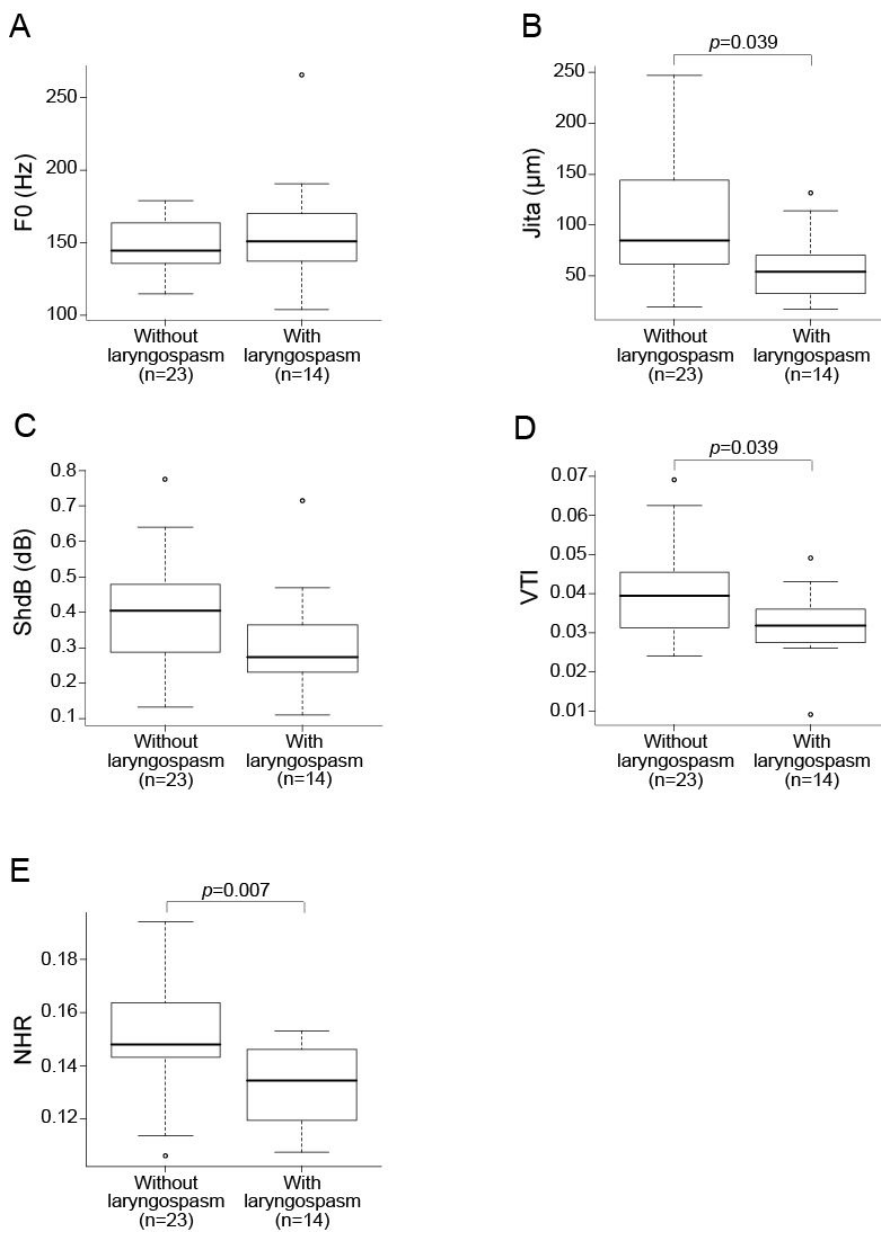


Figure 1. Acoustic parameters in the SBMA patients with and without laryngospasm

The box plots show the distributions of (A) F0, (B) Jita, (C) ShdB, (D) VTI, and (E) NHR calculated by acoustic analysis. The line inside the box marks the median, the whiskers show the 25th and 75th percentiles, the lines from the box show the 10th and 90th percentiles, and the dots are the outlying points.

Abbreviations: F0, the average fundamental frequency; Jita, absolute jitter; ShdB, shimmer in dB; VTI, voice turbulence index; NHR, noise-to-harmonic ratio.

Figure 2

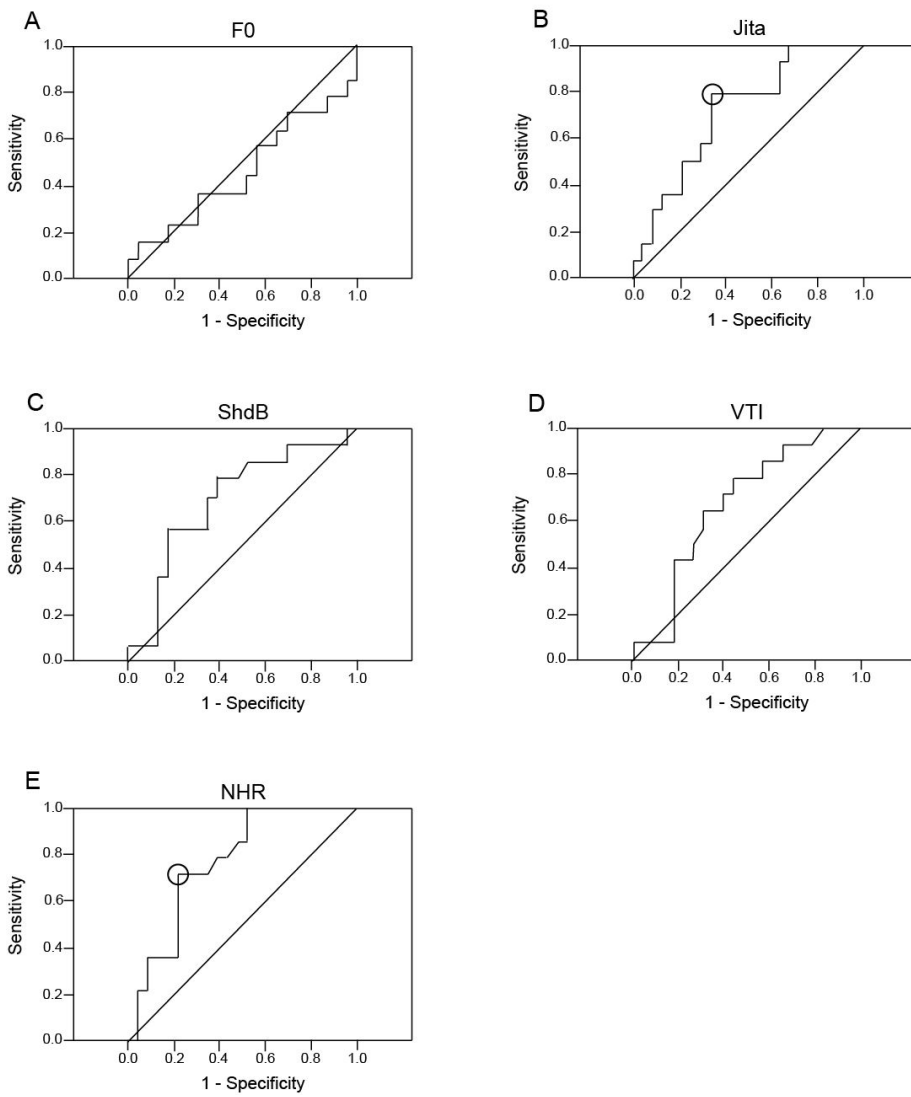


Figure 2. Receiver operating characteristic curve in the SBMA patients with and without laryngospasm

ROC curve of SBMA patients with and without laryngospasm using (A) F0, (B) Jita, (C) ShdB, (D) VTI, and (E) NHR are shown.

The curve is obtained by calculating the sensitivity and specificity of the test at every possible cut-off point, and plotting sensitivity against 1-specificity. Sensitivity (the proportion of true positive results) is shown on the y axis, going from 0 to 1 (0-100%), and 1-specificity (the proportion of false positive results) is shown on the x axis, going from 0 to 1 (0-100%). The best cut-off point for balance the sensitivity and specificity of a test is the one closest to the (0, 1) point. The two circles show each statistically significant optimal cut-off point as demonstrated in Table 5.

Abbreviations: F0, average fundamental frequency; Jita, absolute jitter; ShdB, shimmer in dB; VTI, voice turbulence index; NHR, noise-to-harmonic ratio.