

氏名	田中 誠也
学位の種類	博士（健康科学）
学位記番号	甲第 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 2 項該当
学位論文題目	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
論文審査委員	主査 教授 齊藤 満 副査 教授 道勇 学 副査 教授 大沢 功 副査 教授 玉川 達雄 副査 教授 山本 正彦

1. 論文の内容の要旨

1) 本論文の特徴

田中誠也氏の学位申請論文は the World Federation of Neurology から発行の国際誌、Journal of the Neurological Sciences に田中氏をトップネームとして発表予定の「Distinct acoustic features in spinal and bulbar muscular atrophy patients with laryngospasm」に基づくものである。この論文では、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に特有な症状の一つである laryngospasm を経験した患者群は経験していない患者群とは異なる音声特徴を有している可能性が考えられたことが述べられている。以上の事実から、喉頭関連症状の病態解明に音響分析が有用である可能性を示唆している。

2) 本論文の内容の要旨

本論文では研究の背景がまず述べられ、研究方法、続いて過去 6 ヶ月間における laryngospasm の有無で 2 群に分類し、その 2 群間での臨床的・遺伝的背景、音声の聴覚的印象、音響学的評価の差を検討し、さらに ROC 曲線や相関分析を用いてより詳細な特徴の抽出を図った。結果では音響学的評価でのみ有意な差がみられたこと、特に雑音が最も特徴的な成分であることが報告されている。最後に、これらの結果について多面的な考察が加えられている。以下項目ごとにその要旨を述べる。

(1) 背景

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。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の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。

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

④

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。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)、氣息性 (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。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。

⑤ 音響学的評価

母音/a/を習慣的な声の高さおよび大きさで約 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。

⑥ 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

評価を行った日から過去6ヵ月間の中で39名中16名にlaryngospasmの出現を認めた。過去6ヵ月間の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。

① 聴覚的特徴

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。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。

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と最も関連のあるパラメータであることが示された。

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。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。*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。*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* の理解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。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。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。

2. 審査結果の要旨

本論文によって、以下のことが明らかにされた。まず、球脊髄性筋萎縮症 (*SBMA*) に特有な症状の一つである *laryngospasm* を経験した患者群は経験していない患者群とは異なる音声特徴を有している可能性が考えられたことが述べられている。以上の事実から、喉頭関連症状の病態解明に音響分析が有用である可能性を示唆している。

本論文は国際的にも優れたものであるが、以下の点においてさらなる発展が期待される。第一に喉頭機能の音響学的評価は、*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。第二に音響学的評価の利用により音声障害のみならず喉頭に関連した症状の病態解明に役立つ可能性がある。

3. 口述試験および語学試験の結果

1) 口述試験

平成 26 年 1 月 21 日 (火) 19 時より 14205 教室において公開審査会を開催した。この審査会の開催についてはポスター掲示とともに、大学ホームページへの掲載によって学内外への情報周知に努めた。田中誠也氏はパワーポイントを用いて研究内容を詳しく説明した。その後、質疑応答に移り、審査員のみでなく多くの参加者から活発な質問が寄せられた。田中誠也氏はこれらの質問に、おおむね的確に回答した。公開審査会終了後、審査員のみで協議した。審査員全員が論文内容を高く評価し高い評価を与えた。また田中誠也氏が論文内容だけでなく健康科学全般について十分な知識と理解を有していると判断した。さらに、審査員合議の結果、田中誠也氏は論文内容と関連分野に関する知識と理解のいずれにおいても、博士（健康科学）を受けるに値すると判定した。

2) 語学試験

論文提出者田中誠也氏は平成 24 年 5 月 21 日に実施された博士候補者試験に合格しており、国際誌での発表があることでも明らかなように外国語（英語）に関して十分な能力を有するものと判定される。

4. 結論

論文提出者田中誠也氏の本論文は愛知学院大学学位規則第 3 条第 2 項により、博士（健康科学）の学位を受けるに値すると判断し、学位申請論文を合格と判断した。

審査委員

主査	愛知学院大学心身科学部教授	齊藤 満
副査	愛知医科大学神経内科教授	道勇 学
副査	愛知学院大学心身科学部教授	大沢 功
副査	愛知学院大学心身科学部教授	玉川 達雄
副査	愛知学院大学心身科学部教授	山本 正彦