

主論文の要旨

Distinct phenotypes of speech and voice disorders
in Parkinson's disease after subthalamic nucleus
deep brain stimulation

（視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病患者
における発話障害の多様性）

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野
(指導：祖父江 元 教授)

坪井 崇

【緒言】

進行期のパーキンソン病 (PD) において、視床下核脳深部刺激術 (STN-DBS) は薬物療法を上回る運動機能、QOL 改善効果があることが過去の大規模研究によって証明されている。一方で、運動機能の改善にもかかわらず STN-DBS 後に発話障害が出現もしくは悪化する症例が知られており、臨床上大きな問題となっているが、その病態は解明されていない。また、過去の報告から、STN-DBS 後の発話障害の表現型は多様性を持っていることが示唆された。そこで我々は多数例の STN-DBS 術後の PD 患者の発話障害を横断的に解析し、統計手法を用いて STN-DBS 後の発話障害の臨床病型を分類するとともに、その病態の解明を試みた。

【対象及び方法】

対象は名古屋大学脳外科で STN-DBS を受けた PD 患者 76 例 (PD-DBS 群) と名古屋大学神経内科に通院中で薬物治療のみを行っている PD 患者 33 例 (PD-Med 群) (表 1)。発話機能として標準ディサースリア検査、GRABS 尺度、吃音尺度 (SSI-3)、発声持続時間、声のハンディキャップ指数を評価し、UPDRS III, UPDRS IV, 高次脳機能検査 (MMSE, MoCA-J, 語想起, Digit Span, Stroop test, Line orientation) を施行した。発話機能の評価は内服薬 on 時で PD-DBS 群においては DBS on 時に施行した。同意の得られた PD-DBS 群の 42 例については DBS off 後 30 分の発話機能も合わせて評価を行った。また、術後の頭部 CT で DBS 電極の位置を特定することで電極の位置と発話障害の相関の改正を行った。統計学的解析は、標準ディサースリア検査、GRABS 尺度、SSI-3、発声持続時間を指標に因子分析と階層型クラスター分析を行った。さらに群毎に臨床特徴を比較検討した。本研究は名古屋大学医学系研究科の倫理委員会によって承認されており、すべての患者において文書による同意を取得した。

【結果】

PD-DBS 群は PD-Med 群と比較して多くの発話機能の指標が有意に不良であったが、声の震えの項目は有意に良好であった (表 2)。

PD-DBS 群と PD-Med 群各々の患者において得られた言語機能の評価指標に対して、因子分析を用いた解析を行った。初期解の推定には主因子法を用い、因子の回転としてバリマックス法を用いた。因子数はカイザー-ガットマン基準に従い、第 5 因子まで有効であった。KMO 標本妥当性 0.654 (> 0.5)、Bartlett 球面性検定 $p < 0.001$ であり、因子分析を適用させることの妥当性が保証された。次に、上記の因子分析によって得られた因子スコアに基づくクラスター解析 (Ward 法) を施行したところ、76 例は 5 つのクラスターに分類された (表 3)。それぞれのクラスターの発話障害のタイプによって、発話機能良好群 (relatively good speech and voice function type, 25%)、吃音群 (stuttering type, 24%)、氣息性嗶声群 (breathy voice type, 16%)、努力性嗶声群 (strained voice type, 18%)、痙性構音障害群 (spastic dysarthria type, 17%) と名づけた。

DBS on/off の比較により，吃音群の 22%，気息性嘔声群の 25%，努力性嘔声群の 50%，痙性構音障害群の 50%で off 後に有意な発話障害の改善をみた（図 1）。

DBS 電極の位置の解析により，努力性嘔声群，痙性構音障害群は錐体路障害が原因であることが示唆された（図 2）。

【考察】

PD-DBS 群は PD-Med 群よりも発話機能が不良であり，DBS が発話機能を悪化させていると考えられた。因子分析及びそれに引き続くクラスター解析により，76 例の STN-DBS 後の PD 患者は臨床病型の異なる 5 つの群に分類された。発話機能良好群は PD-Med 群とほぼ同等の発話機能であった。

吃音群では吃音が特徴的にみられた。DBS on/off 解析では 22%の患者に off 後の有意な改善がみられた。吃音群における吃音は PD 固有の病態と関連しているが，DBS は一部の症例で吃音を悪化させうると考えられた。

気息性嘔声群では気息性嘔声が特徴的であった。DBS on/off 解析では 25%の患者に off 後の有意な改善がみられた。気息性嘔声は PD 固有の病態との関連が報告されているが，DBS はそれを悪化させうるものと考えられた。

努力性嘔声群では努力性嘔声が特徴的に観察されたが，これは薬物治療のみを行っている PD 患者では通常観察されないタイプの発声障害である。DBS on/off 解析と電極の位置の解析より，努力性嘔声は錐体路障害が原因である可能性が示唆された。

痙性構音障害群は両側の錐体路障害で特徴的に観察される痙性構音障害に類似した臨床病型を示した。DBS on/off 解析と電極の位置の解析より，努力性嘔声と同様に錐体路障害が原因である可能性が示唆された。また，PD-DBS 群の患者は共通して運動低下性構音障害を合併していると考えられた。

【結論】

多数例の STN-DBS 後の PD 患者において統計学的な解析を行うことにより，STN-DBS 後の発話障害には PD 固有の運動低下性構音障害を基礎に，吃音，気息性嘔声，努力性嘔声，痙性構音障害の臨床病型が合併しうることより，多様な臨床病型を示す。吃音，気息性嘔声は STN-DBS により悪化する場合があるものの，基本的には PD の病態によるものと考えられた。一方，努力性嘔声，痙性構音障害は STN-DBS による錐体路への刺激波及が原因と考えられた。この分類は STN-DBS 後の発話障害の治療戦略を立てる上で有用な可能性がある。