

脊髄小脳変性症における音響定量分析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9383

脊髄小脳変性症における音響定量分析

金沢大学医学部医学科神経内科学講座 (主任: 高守正治教授)

石 田 千 穂

本研究は脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) の主要症状の一つである失調性構音障害について、その特徴や重症度を定量的に評価し、マシャドジョセフ病 (Machado-Joseph disease, MJD) と、脊髄小脳失調症6型 (spinocerebellar ataxia type 6, SCA6) を含む小脳皮質萎縮症 (cerebellar cortical atrophy, CCA) の構音障害の特徴を検討することを目的とした。対象は遺伝子解析にて確定したMJD 7例、CCA 7例 (うちSCA6 4例)、健常対照者13例であり、単音節/pa/, /ta/, /ka/それぞれの繰り返し構音をデジタル録音しコンピュータ入力した後、音響解析ソフトを用いてスペクトログラム表示とエンベロープ表示を行った。単音節/ka/の繰り返し構音では、周期がCCA群、MJD群、健常者群の順に延長し、いずれの2群間でも有意差を認めた。周期の変動と振幅の変動は3群間に有意差を認めなかったが、健常者群と比較すると、周期の変動ではCCA 1例が異常であったのに対し、振幅の変動ではCCA 4例とMJD 1例が異常値を示した。国際協同失調評価スケール (International Cooperative Ataxia Rating Scale) で数値化した失調症状重症度や、CAGリピートの異常伸長数と各パラメータの間には有意な相関はみられなかった。一方、母音/a:/の連続発声を同様の方法でスペクトログラム表示し、基本周波数の変動様式を評価した。CCA群では57%で2~3 Hzの比較的律動的な周波数動揺を認め、その中の2例を含む3例のCCAで、重心動揺計のパワースペクトラムでも1.5~3 Hzにピークがみられた。以上から、CCAはMJDに比べ、単音節繰り返し構音の速度が低下し、発声強度がより変動しやすいと考えられた。MJDでも構音速度は健常者に比べ低下していたが、CCAよりも軽度であった。また、母音持続発声の基本周波数や起立時の重心動揺にみられた2~3 Hzの律動的動揺はCCAの重要な特徴の一つであると推察された。

Key words spinocerebellar degeneration, Machado-Joseph disease, cerebellar cortical atrophy, dysarthria, sound spectrogram

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) は小脳性失調症を主症状とする慢性、進行性の疾患であり、失調性構音障害はSCDの主要徴候の1つで、四肢・軀幹失調とならんで日常生活動作上重要な要素である。その特徴は不明瞭発語 (slurred speech) あるいは断続性発語 (scanning speech) と表現され¹⁾、聴覚的には発声および構音の変動性や不規則性が特徴的^{2)~4)}とされている。また、単音節の発音時における唇や顎などの構音器官の筋電図^{5)~7)}や、音声包絡線やサウンドスペクトログラムによる定量的分析方法をもとにした検討^{8)~13)}も行われ、発声速度の低下^{8)~12)}以外に、周期変動の増大すなわちタイミングの変動^{9)~11)}や、振幅すなわち発声強度の変動の増大^{9)~10)~12)}などが失調性構音障害に特徴的な結果として報告されている。

一方、SCDはこれまで、臨床症状と遺伝歴の有無、病理学的立場から型分類が行われてきた¹⁴⁾。しかし、近年遺伝性SCDについてその遺伝子異常が次々と明らかとなり、脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia, SCA) の1型¹⁵⁾、SCA 2型^{16)~18)}、SCA 3型/マシャドジョセフ病 (Machado-Joseph disease, MJD)¹⁹⁾、SCA 6型 (SCA type 6, SCA6)^{20)~21)}、SCA 7型²²⁾、歯状核赤核淡蒼

球ルイ体萎縮症^{23)~24)}、フリードライヒ運動失調症²⁵⁾はトリップレットリピート病^{26)~28)}に属する疾患であることが報告された。現在は以上のような遺伝子解析をもとにしたSCD型別分類が主流となり、臨床症状や画像所見、病理所見の検討が行われている。しかし、SCDの型別に、構音障害を定量的に検討したものが存在するものの^{8)~9)~29)}、それらは臨床診断のみで行われており、構音障害と四肢・軀幹失調の重症度の比較はない。また、何が構音障害の重症度を鋭敏に反映するパラメータであるかも検討されていない。

本研究は、MJDと、SCA6を含む小脳皮質萎縮症 (cerebellar cortical atrophy, CCA) について遺伝子解析に基づいて確定診断した後、単音節繰り返し構音を定量化し、連続音発声の性質を検討することによって、SCDの型別構音障害の特徴を明らかにしようと試みたものである。MJDが小脳症状以外に錐体路症状、錐体外路症状、筋萎縮、末梢神経障害など多彩な症状を呈しうる^{14)~30)}のに対し、CCAはほぼ純粋に小脳症状のみを呈する^{14)~31)}ため、構音障害においてもMJDとCCAに差がみられると

平成10年11月6日受付、平成10年12月1日受理

Abbreviations: CCA, cerebellar cortical atrophy; CV-A, coefficient of variation of amplitude; CV-P, coefficient of variation of period; F, flat; I, irregularly fluctuating; ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale; m-P, mean of period; MJD, Machado-Joseph disease; R, regularly fluctuating; SCA, spinocerebellar ataxia; SCA6, spinocerebellar ataxia type 6; SCD, spinocerebellar degeneration; U, unclassified

予想された。また、構音障害以外の失調の重症度でもできるだけ定量化するために、最近提唱された国際協同失調評価スケール (International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)³⁹⁾を用いて、構音障害との関連について評価した。

対象および方法

I. 対象

対象はSCD患者14例 (男性10例, 女性4例, 年齢47~81歳) と, SCDの家族歴と神経学的異常を認めない健康者13例 (男性5例, 女性8例, 年齢45~80歳) である。全ての患者および健康対照者には研究の目的および方法を十分に説明し, 同意を得た。

SCD14例のうち, 常染色体優性遺伝形式をとり, 小脳性失調症, 錐体路症状, 錐体外路症状, 眼球運動障害, 眼振などの臨床症状と, 画像所見上脳幹と小脳に萎縮を認めることからMJDが疑われた症例は7例で, 緩徐進行性の小脳失調のみを呈し, 画像所見にて小脳半球の萎縮がみられることからCCAが疑われた症例は7例であった。

II. 遺伝子解析

対象患者の末梢血をEDTA-Na採血管で20 ml採取し, デキストラン沈降法にて白血球を分離, 硫酸ドデシルナトリウム (sodium dodecyl sulfate) とプロティナーゼK (proteinase K) で溶解後フェノールクロロホルム法にてゲノムDNAを分離した。エタノール沈殿を行った後Tris-EDTAに溶解しPCR反応を施行した。MJDの解析¹⁹⁾にはプライマーとしてMJD25: 5'-TGGCCTTTCACATGGATGTGAA-3', MJD52: 5'-CCAGTGACTACTTTGATTCG-3'とTaq DNAポリメラーゼ (宝酒造, 京都) を用い, α -³²P-dCTPを加えDNAサーマルサイクラー (OmniGene Thermal Cycler, ラボシステムズジャパン, 東京) でDNAを増幅した。PCR反応は1サイクル熱変性を95℃で1分間, アニーリングを60℃で1分間, DNA伸長を72℃で1分間として施行した。

SCA6の遺伝子解析²⁰⁾はプライマーS-5-F1: 5'-CACGTGTCCTATTCCCCTGTGATCC-3', S-5-R1: 5'-TGGGTACCTCCGAGGGCCGCTGGTG-3'を用いて行い, PCR反応条件は1サイクル熱変性を95℃で25秒間, アニーリングを60℃で30秒間, DNA伸長を72℃で2分間として施行した。また, γ -³²P-dATPでM13フォワードプライマー (宝酒造) をラベルした後, pUC 18 DNA (宝酒造) のサイクルシーケンスを行った。その際にはPCRサイクルシーケンスキット (宝酒造) を用いた。

得られたPCR産物とpUC 18 DNAのサイクルシーケンス産物は, 5%変性ポリアクリルアミドゲル上で, 電気泳動装置シーケンシステム (Bio-Rad, Laboratories, Inc., Hercules, USA) を使用して1800Wで6時間泳動した。その後オートラジオグラフィーを行い, pUC 18 DNAシーケンスをサイズマーカーとして各症例のCAGリピート数を決定した。

III. 失調重症度の評価

全ての症例の臨床症状はICARS³⁹⁾を用い, 姿勢・歩行, 四肢, 構音, 眼球運動についてそれぞれ0~34, 0~52, 0~8, 0~6で評価し, その合計点0~100で数値化 (重症例ほどICARSは高得点) した。そのうち構音障害スコアは流暢性 (0=正常,

1=軽度の障害, 2=中等度の障害, 3=重度の障害, 4=話せない) と明瞭性 (0=正常, 1=不明瞭性が疑われる, 2=不明瞭だがほとんどの単語は理解しうる, 3=かなり不明瞭で発語は理解できない, 4=話せない) から判定した。

IV. 発話の録音

単音節/pa/, /ta/, /ka/のそれぞれの繰り返しと, 母音/a:/の持続発声をテープレコーダー (TCD-D10 PRO II, ソニー, 東京) でデジタル録音した。音声録音の際にはマイクロフォン (ATM73a, audio-technica U.S., Stow, USA) は頭部固定性のものとし, 口唇からマイクロフォンまでの距離は4 cmに固定した。単音節繰り返し構音時にはできるだけ速く, しかし音と音が連続しないように構音してもらい, 母音持続発声時には話声位でできるだけ長く発音してもらった。

V. 結果の解析

パーソナルコンピュータ (Macintosh Power PC 7300, Apple Computer, Inc., Cupertino, USA) に入力し, 音声解析ソフト (SoundScope, GW Instruments, Inc., Somerville, USA) で解析した。この際サンプル抽出の周期は44.1 kHzとし, 振幅は16ビットで量子化した。

単音節繰り返し発話サンプルについては, 音声波形と音声のサウンドスペクトログラム (図1) を表示した。その際, 時間分解能を高めるため周波数分析フィルタのバンド幅を184 Hzとした。サウンドスペクトログラム上, 連続する2単音節の開始点 (子音の開始点) 間の時間を1周期とし, 第1~7周期を測定した。さらに, その周期の平均 (mean of period, m-P) と変動係数 (coefficient of variation of period, CV-P) を各発話サンプルについて数値化した。また, 音声波形をエンベロープ表示した上で第1~7単音節の振幅の変動係数 (coefficient of variation of amplitude, CV-A) を求めた。エンベロープとは, 音声波形の各周期における振幅をつないで表示したものであり, 音声の強さの時間変化を表わしている。母音の持続発声では, 音声波形の周波数分解能を高めるため周波数分析フィルタのバンド幅を45 Hzとしてスペクトログラム表示し, 基本周波数の時間的変動を検討した。この際, 発声の開始直後と終了直前はさけ, 比較的発声強度の安定した部分について観察し分類を試みた。

VI. 重心動揺計

CCA 3例について, 直立姿勢時の動揺を平衡機能計測システム (HG12, NEC三栄, 東京) を用いて測定した。患者には, 平衡機能計 (IG06, NEC三栄) 上で転倒しない程度に充分開脚して, 60秒間起立してもらった。開眼時および閉眼時について, 50 msec毎の足底圧中心の位置を体軸の左右方向 (X方向) と前後方向 (Y方向) にわけてパーソナルコンピュータ (PC9801DS, NEC三栄) に入力した。さらに, 高速フーリエ変換 (fast Fourier transformation) を行い, 体軸変動のパワースペクトラムをX方向とY方向で表示した。

VII. 統計学的処理

得られた値はすべて平均±標準偏差 ($\bar{x} \pm SD$) で表わした。ICARSをMJD群とCCA群で比較する際は, F検定に続いてt検定 (Welch法) を用いた。ICARSとm-P, CV-P, CV-Aなどの各種パラメータとの相関分析, 各疾患群の中での各種パラメータ

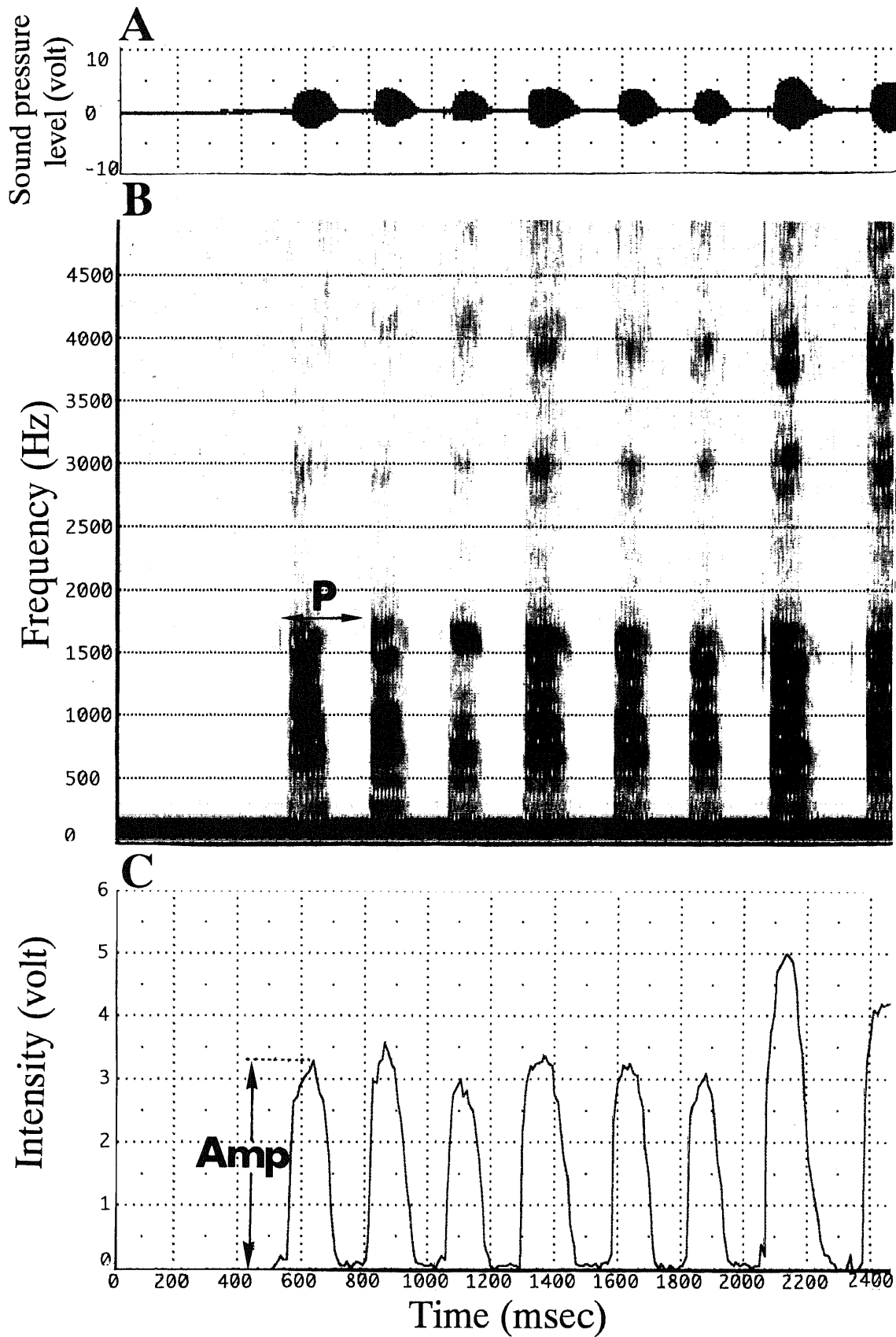


Fig. 1. Acoustic analysis for the repetition of monosyllables. Each sample of monosyllable repetition read into a computer is demonstrated as a speech wave (A). For each speech wave the sound spectrogram (B) and the amplitude envelope (C) are calculated by a software. On the sound spectrogram, the period (P) implies a duration between the beginnings of a syllable and the consecutive syllable. On the amplitude envelope, the amplitude (Amp) indicates the maximum intensity during one syllable.

Table 1. Profile of ataxic patients and controls

Group	No. of cases (M:F)	Age ($\bar{x} \pm SD$, years old)	ICARS ($\bar{x} \pm SD$)
SCD	14 (10:4)	65.9 $\pm$ 12.9	
MJD	7 (4:3)	56.8 $\pm$ 11.4	49.6 $\pm$ 22.9
CCA	7 (6:1)	74.7 $\pm$ 5.2	43.0 $\pm$ 9.8
Normal control	13 (5:8)	62.8 $\pm$ 12.8	

M, male; F, female; ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale; SCD, spinocerebellar degeneration; MJD, Machado-Joseph disease; CCA, cerebellar cortical atrophy.

* $p > 0.5$ versus CCA patients.

Table 2. Quantitative analysis of rapid monosyllable repetition of /ka/

Group	No. of cases	m-P ($\bar{x} \pm SD$, msec)	CV-P ($\bar{x} \pm SD$, %)	CV-A ($\bar{x} \pm SD$, %)
MJD	7	291 $\pm$ 65	13.0 $\pm$ 4.7	20.5 $\pm$ 9.4
CCA	7	426 $\pm$ 95	10.8 $\pm$ 5.9	38.5 $\pm$ 21.0
Control	13	192 $\pm$ 45	9.7 $\pm$ 5.0	18.3 $\pm$ 8.4

m-P, mean of period; CV-P, coefficient of variation of period; CV-A, coefficient of variation of amplitude; MJD, Machado-Joseph disease; CCA, cerebellar cortical atrophy.

* $p < 0.02$ versus normal controls; ** $p < 0.05$ versus MJD patients; *** $p < 0.0001$ versus normal controls.

の相関分析についてはPearsonまたはSpearmanの相関係数を用いた。また、各種パラメータの健常者群、MJD群、CCA群の3群間の平均値の差の検定にはBartlett検定法で等分散の場合は一元配置分散分析法(one way ANOVA)に続いてScheffé多重比較法を、異分散の場合はHollanderとWolfe法を用いた。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

I. 遺伝子解析によるSCD型別分類

遺伝子解析では、SCD群14例のうち7例がMJDであり、全例が臨床診断と一致していた。MJD以外のSCD 7例のうちSCA6は4例で、SCA6が否定された3例のうち家族歴のある症例は1例、家族歴のない症例が2例であった(表1)。

II. 失調重症度

ICARS上MJD群、CCA群はそれぞれ49.6 $\pm$ 22.9, 43.0 $\pm$ 9.8であり、両群間に有意差を認めなかった($p > 0.5$)。ICARS中の構音障害スコアは、MJD群では1点が2例、2点が1例、4点が4例であり、CCA群では全例4点であった。

III. 単音節繰り返し構音

単音節の繰り返し構音では/pa/, /ta/は録音状態が一定せず十分なデータが得られなかったため、/ka/において評価した。m-P, CV-P, CV-Aを3群間で比較すると(表2), m-Pではいずれの2群間でも有意差が得られ、CCA群、MJD群、健常者群の順で延長していた。CV-PとCV-Aは3群間で有意差はみられなかった。

各種パラメータ間では、3群のいずれのパラメータ間でも相関関係は認めなかった。同一症例でCV-PとCV-Aを比較した場

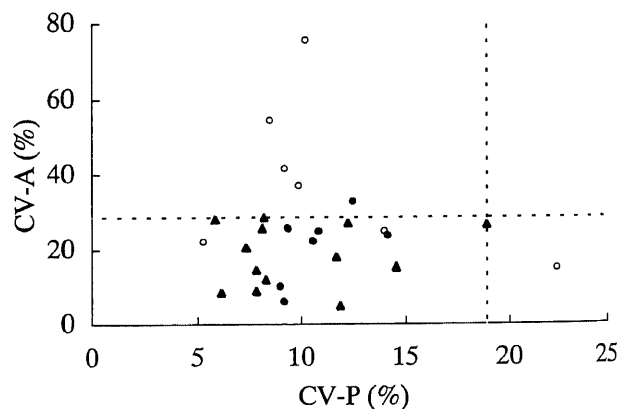


Fig. 2. Correlation between coefficient of variation of period (CV-P) and that of amplitude (CV-A). The broken lines indicate the maximum CV-P and CV-A in normal controls. ●, Machado-Joseph disease (MJD); ○, cerebellar cortical atrophy (CCA); ▲, Control.

合、CV-Pが健常者のとりうる範囲内の値でありながら、CV-Aが健常者の最大値よりも増大していた症例がCCA群で4例認められた(図2)。

各パラメータとICARS全得点(図3)および各パラメータと構音障害の得点(図4)との間には相関関係がみられなかった。

CAGリピートの異常伸長数はMJD群では73.6 $\pm$ 3.0 (69~77), SCA6では22が2症例、21が2症例であり、各パラメータとMJD群のCAGリピート数の間には相関関係がみられなかった(図5)。

Ⅳ. 母音持続発声

母音持続発声の基本周波数変動は以下の4型に分類できた。すなわち、ほとんど周波数が変動しない平坦安定 (flat, F) 型, 比較的規則的に周波数が変動する規則的変動 (regularly fluctuating, R) 型, 不規則に周波数が変動する不規則的変動 (irregularly fluctuating, I) 型, いずれにもあてはまらない分類不能 (unclassified, U) 型である (図6)。MJD群では57%, 健常者群では69%がF型であったのに対し, CCA群では57%がR型

で, その変動の周波数は2~3 Hzであった。その他R型はMJD群で1例で, その変動周波数は約3.5 Hz, 健常者群では2例で, その変動周波数はそれぞれ約4.5Hzと約3 Hzであった (表3)。

Ⅴ. 重心動揺計

重心動揺のパワースペクトラムでは, 施行したCCA群3例 (SCA6 2例, 非SCA6 1例) 全例で, 0.4~0.7 Hzと1.5~3 Hz

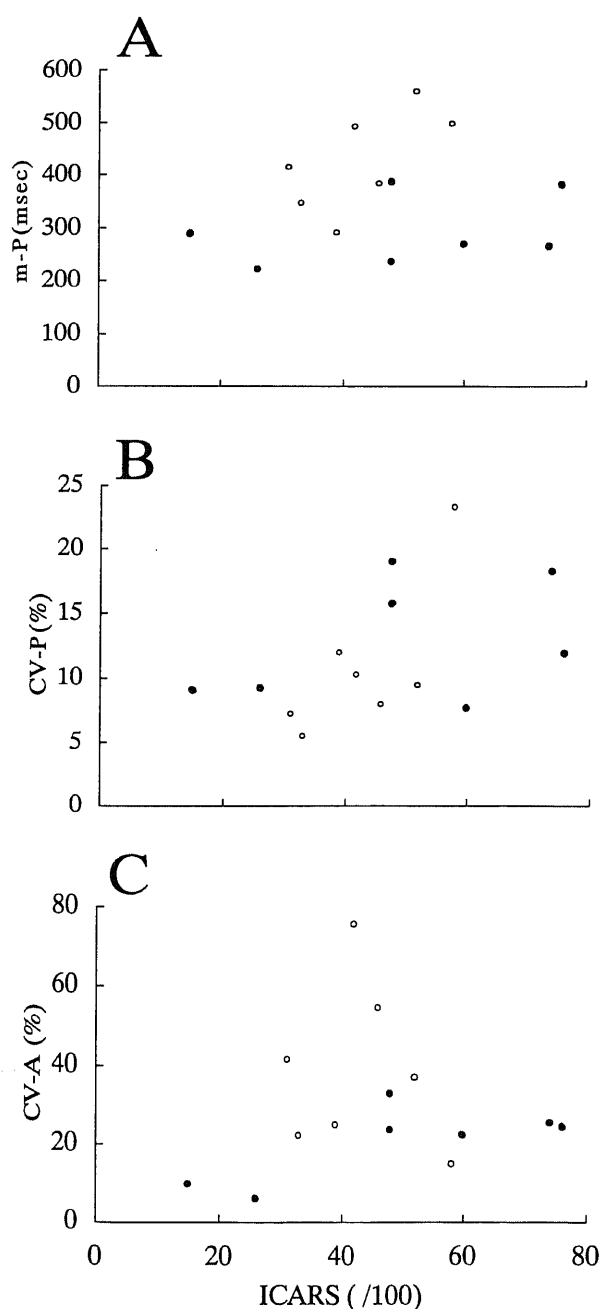


Fig. 3. Correlation between International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and each parameter. The parameters as revealed by acoustic analysis are mean of period (m-P) (A), coefficient of variation of period (CV-P) (B) and coefficient of variation of amplitude (CV-A) (C). ●, Machado-Joseph disease (MJD); ○, cerebellar cortical atrophy (CCA).

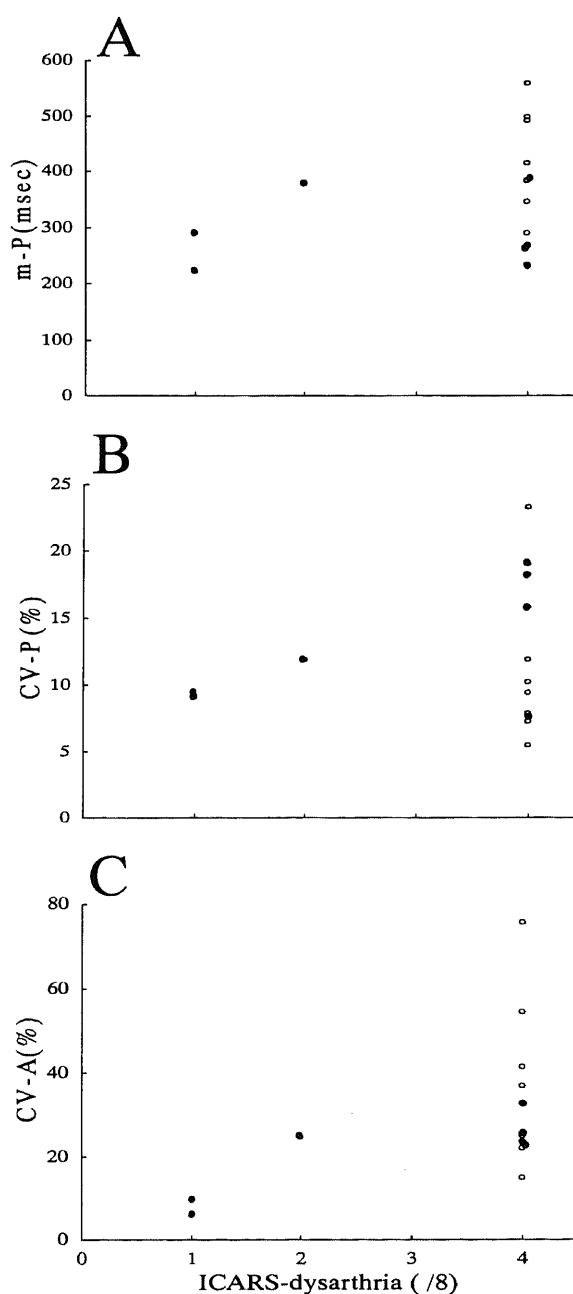


Fig. 4. Correlation between dysarthria score according to the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and each parameter. The parameters as revealed by acoustic analysis are mean of period (m-P) (A), coefficient of variation of period (CV-P) (B) and coefficient of variation of amplitude (CV-A) (C). ●, Machado-Joseph disease (MJD); ○, cerebellar cortical atrophy (CCA).

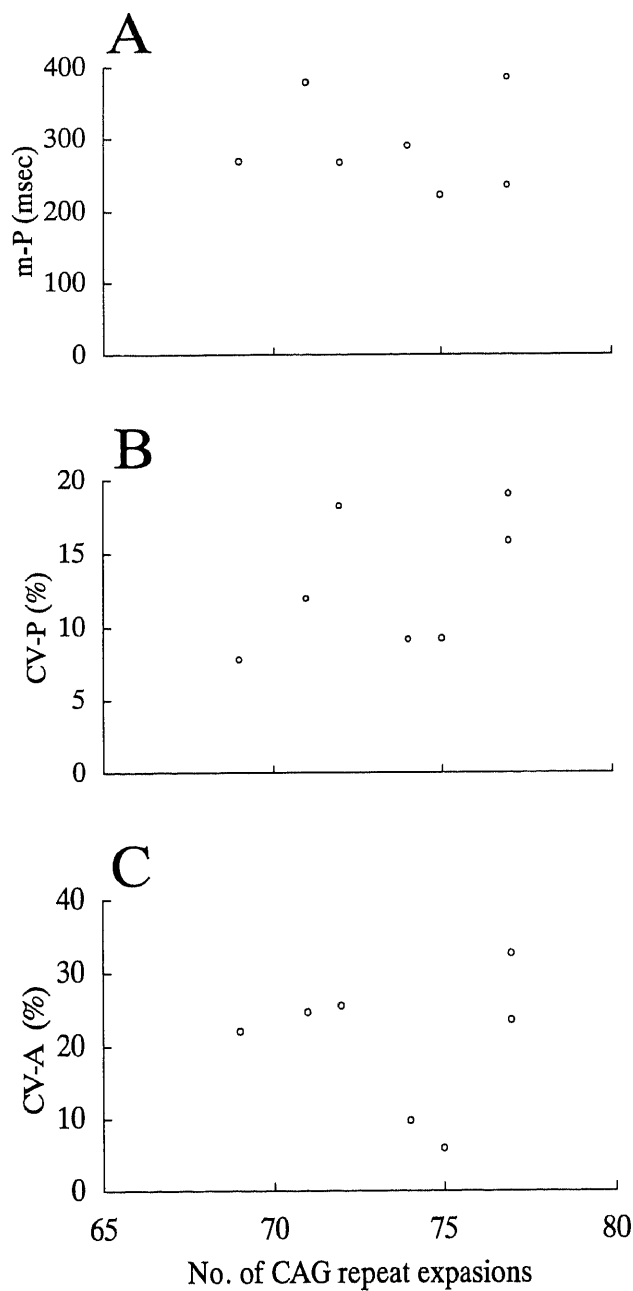


Fig. 5. Correlation between the numbers of abnormal CAG repeat expansions and each parameter in the patients with Machado-Joseph disease. The parameters as revealed by acoustic analysis are mean of period (m-P) (A), coefficient of variation of period (CV-P) (B) and coefficient of variation of amplitude (CV-A) (C).

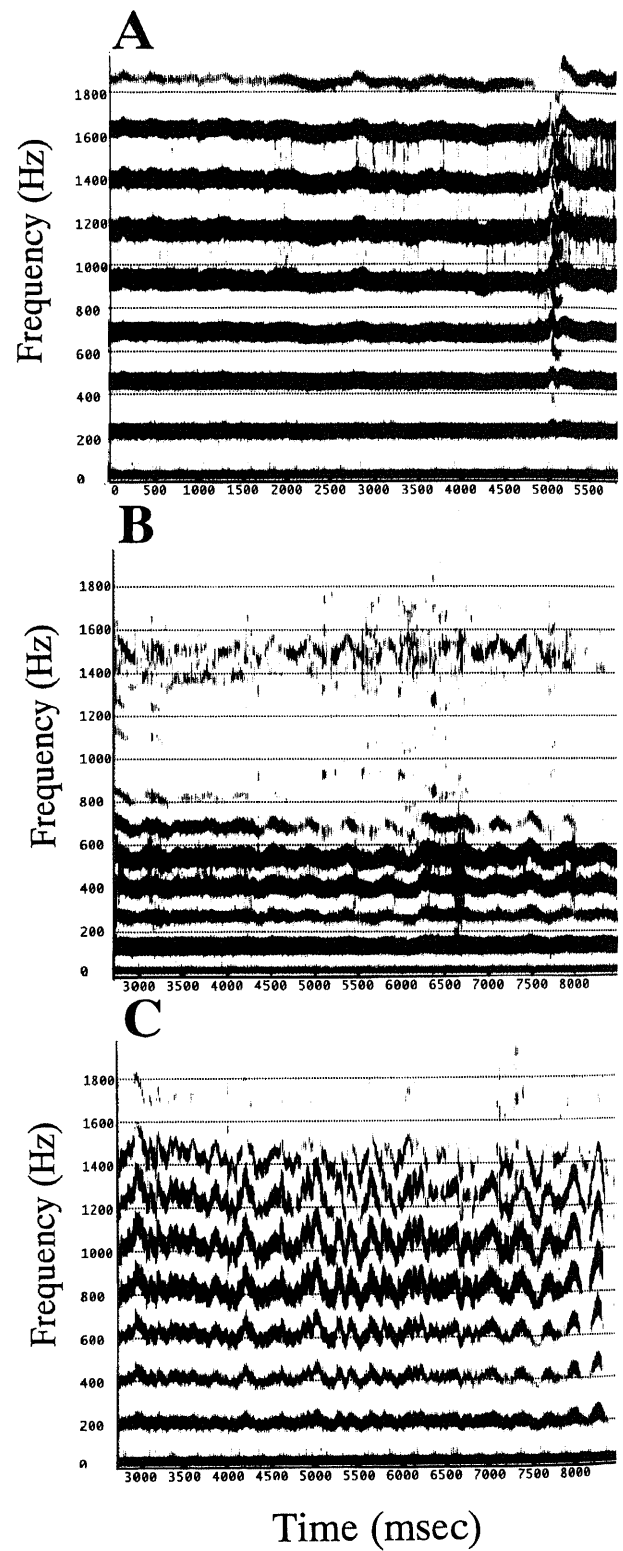


Fig. 6. Classification of the fluctuation patterns of fundamental frequency in sustained vowel phonation. The fluctuation patterns are divided into 4 types, i.e., flat (F) type (A), regularly fluctuating (R) type (B), irregularly fluctuating (I) type (C) and unclassified type which has a different pattern from the other 3 types.

Table 3. Fluctuation patterns of fundamental frequency in sustained vowel phonation

Group	No. of cases	No. (%) of F type	No. (%) of R type	No. (%) of I type	No. (%) of U type
MJD	7	4 (57)	1 (14)	2 (29)	0 (0)
CCA	7	1 (14)	4 (57)	0 (0)	2 (29)
Control	13	9 (69)	2 (15)	2 (15)	0 (0)

F, flat; R, regularly fluctuating; I, irregularly fluctuating; U, unclassified; MJD, Machado-Joseph disease; CCA, cerebellar cortical atrophy.

Table 4. Correlation between peak of frequency on power spectra of postural sway and fluctuation of sustained phonation

Cases	Genetical diagnosis	Peak of frequency on power spectra of postural sway (Hz)				Sustained phonation of /a:/	
		Eye-open		Eye-closure		Type of fluctuation	Frequency (Hz)
		X	Y	X	Y		
K.I.	SCA6	0.4-0.5	0.6-0.7, 2-3	0.4-0.5	2-3	U	
S.R.	SCA6	0.4-0.5, 2-3	0.4-0.5, 1.5-2.5	0.2-0.5	0.3-0.4, 1.5-2.5	R	2-3
K.M.	CCA (not SCA6)	0.6-0.7, 1.5-2.5	0.6-0.7, 1.5-2.5	0.6-0.7, 1-2	2-3	R	2-3

X, X-direction; Y, Y-direction; SCA6, spinocerebellar ataxia type 6; CCA, cerebellar cortical atrophy; U, unclassified; R, regularly fluctuating.

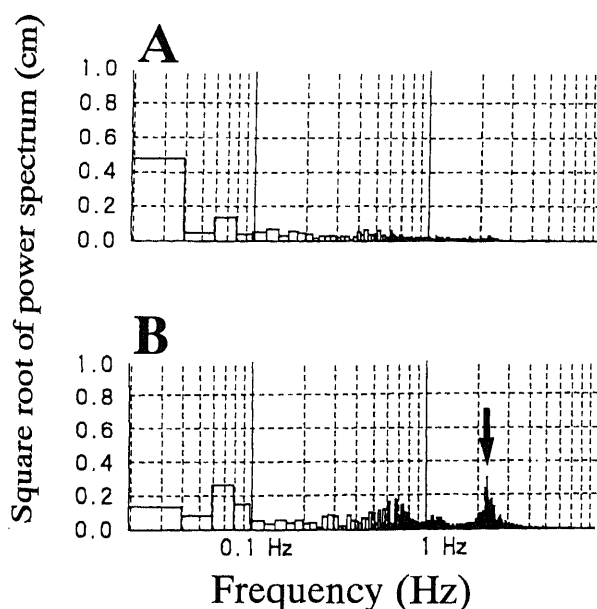


Fig. 7. Power spectra of the postural sway in a CCA patient (K.I.) opening eyes. In analysis of a X direction (A), it shows a low peak at 0.4-0.5 Hz. In analysis of a Y direction (B), it shows 2 peaks, at 0.6-0.7 Hz and 2-3 Hz (arrow).

の両方あるいはいずれか一方のピークを認めた (表4, 図7). この3例のうち2例は, 母音持続発声で基本周波数が2~3 Hzの変動を示すR型であり, 1例はU型であった.

考 察

失調性構音障害は, 従来から不明瞭発語あるいは断綴性発語と表現され, 失調による構音器官の巧緻運動の障害に加え, 小脳が司るタイミングの障害のためと考えられてきた⁹⁾³³⁾³⁴⁾. しかし, 構音障害の重症度や疾患別の特徴を評価する際, 従来は聴覚的評価が主として行われており²⁰⁾⁴⁾, 他覚的, 定量的評価法は確立されてはいない. 本研究では失調性構音障害の特徴と重症度を定量的に評価するため, 単音節繰り返し構音を用いた. また, 遺伝子診断を用いて, SCDの型別 (MJDとCCA) の構音障害の特徴を明らかにすることを試みた. その結果, 単音節繰り返し構音では, 健常者群に比較して, CCA, MJDの順に速度が低下し, CCA群7例のうち4例で振幅変動が増大していた. SCDで発話速度が低下するという報告は従来から多い^{30)~32)}が, 遺伝的に確定できたMJDとSCA6を含むCCAでの報告は本研究が初めてであり, 構音障害の鋭敏な定量法であると考えられる. また, 振幅変動の増大⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾についてもいくつかの報告がなされている. SCDにおける周期変動の増大については, 渡辺ら⁸⁾やZieglerら⁹⁾が定量化し, 小脳のタイムキーパーとしての機

構^{33,34)}の障害によって構音のタイミングの変動が発生する可能性を指摘している。今回の研究では周期変動の増大は認めなかったが、既報告との相違の理由として次の2点が考えられる。第一に、用いた単音節の種類や繰り返し数が研究ごとに異なっていることである。本研究では/ka/を用いているが、/ka/は正常人では唇、顎の動きを伴わずとも構音可能であり、これらの構音器官の巧緻運動障害の因子を排除した結果を見ていると考えられる。第二に、今回対象としたMJDとCCAでは、失調性構音障害の初期症状として周期変動よりも振幅変動の方が出現しやすい可能性もある。振幅を決定するものは一般に声門下圧と声門抵抗であるが³⁵⁾、声門下圧は呼吸筋と声門抵抗によって決定される³⁶⁾。/ka/の繰り返し構音の際には、さらに軟口蓋と舌根部の連続する開閉運動が必要となる³⁷⁾。従って、振幅変動には軟口蓋と舌根、声帯の相互運動とそのタイミングの障害に加え、呼吸筋の等張性運動の障害も反映すると考えられる。随意運動としての呼吸には小脳の関与も指摘されており³⁸⁻⁴⁰⁾、振幅変動の増大は、周期変動の増大よりもこれら発声および構音器官相互の協調運動の障害を鋭敏に反映している可能性がある。

一方、本研究ではMJD群とCCA群でICARSに有意差がみられなかったにもかかわらず、CCAはMJDに比べ周期が延長し、振幅変動も増大しやすいという現象が見られた。これが単なる構音障害の重症度の差なのか、すなわち、MJDも構音障害が進行すればCCAのようになるのか、あるいは疾患としての特徴なのかは現時点で不明である。2群間の差の要因として次の2つの事柄が考えられる。第1に病理学的障害部位、程度の違いである。小脳失調症における指たたき運動や上肢の変換運動の検討では、歯状核の関与を示した報告^{41,42)}や、小脳外側が内的なタイミング調節に関与し、内側部がその運動の表出のタイミングに影響を与えるとの報告などがある³⁹⁾。病理学的には、CCAでは主として虫部前背側部を中心とした小脳半球全体のプルキンエ細胞と下オリブ核の変性を認めるのに対し、MJDでは歯状核から小脳脚にかけての変性が中心である⁴³⁾。歯状核は小脳皮質プルキンエ細胞から抑制性支配を受けており⁴⁴⁾、CCAでは歯状核は脱抑制状態にあると推察されるが、反対にMJDでは歯状核そのものが変性する。この病変部の違いが2群間の構音障害の性質の違いに反映されているのかもしれない。

第2に失調以外の他系統の異常の有無である。CCAは純粋に小脳失調症のみを示すが、MJDでは小脳失調以外にその他の系統にも異常がみられることから、構音障害に各疾患特有の性質が存在すると推測され、MJDの重症例では球麻痺、仮性球麻痺、錐体外路徴候などの要素^{11,45)}が前面にでてくる可能性がある。Darleyら⁴⁶⁾が提唱するように、発声および構音器官の筋トーン低下が小脳性構音障害の重要な因子の1つであるとするならば、MJDで仮性球麻痺や錐体外路徴候などが加わった場合、CCAほど筋トーンが低下しない可能性がある。また、ICARSは失調のスコアとして提唱されているが、他系統の障害による要素を全く除外することは不可能である。今回2群間でICARSに有意差はみられなかったものの、小脳障害ではMJDがCCAより軽症であった可能性も否定できず、構音障害でもMJDに比較しCCAがより異常値をとったのかもしれない。同様に、ICARSと各種パラメータとの間に今回相関関係を認めなかった点については、構音障害と失調全般の重症度は厳密には

並行しないものと解釈できる。しかし、ICARSが失調を含めた臨床症状全体の重症度を表わしてしまう可能性を考慮しながら、今後症例数を増やして検討していく必要がある。

母音の持続発声では、基本周波数の変動様式から全症例を4型に分類できた。CCAで2~3 Hzの規則的な周波数変動を示す症例が多く、MJDでは周波数変動が不規則である傾向を認めた。録音中マイクは頭部に固定されており、体幹動揺による録音状況の影響は除外される。Ackermannら⁴⁷⁾は本研究と同様、約3 Hzの基本周波数の変動を認めた遺伝性の小脳皮質萎縮症の1例を報告し、声帯の姿勢振戦であると位置付けている。また、今回重心動揺計を検討したCCA 3例では体軸変動のパワースペクトラム上1.5~2.5あるいは2~3 Hzのピークを認めており、うち2例が重心動揺計と母音持続発声の基本周波数の両方で約2~3 Hzのゆらぎを示した。CCAにおける重心動揺計の結果は朝比奈ら⁴⁸⁾の既報告と一致し、小脳皮質萎縮症の特徴であると考えられる。アルコール性の小脳失調症の重心動揺計でも同様な報告があり⁴⁹⁾、2~3 Hzのゆらぎの責任病巣は小脳虫部前葉にもとめられることが多い。今回MJDの母音の持続発声では結果が異なっていることを確認でき、2~3 Hzのゆらぎの有無はCCAとMJD 2群間の際立った相違点であることが示唆された。同時に、母音の持続発声における基本周波数のゆらぎを検討することは構音機構を疾患別に検討するにあたり、有効な方法であると考えられた。

構音の評価については主観的(聴覚的)評価、客観的評価のいずれも重要である。本研究では単音節繰り返し構音による分析と、聴覚的評価によるICARSの構音障害スコアとの間に明らかな相関関係を認めなかったが、おそらく単音節繰り返し構音による分析だけでは定量化しきれない要素を聴覚的評価は含むためであると思われる。しかし、単音節繰り返し構音による客観的評価法は失調に対する治療法の有効性の判定としても有用な定量法^{29,50,51)}である。また、母音持続発声は、その基本周波数の変動様式を分類することによって、SCDの型別分類の有効な指標となると考えられた。

結 論

遺伝子解析をもとに診断したMJDとCCAについて、発話の音響解析を行い、重症度や型別の特徴、臨床症状との関係について検討した結果、以下の知見を得た。

1. 単音節繰り返し構音では健常者にくらべCCA、MJDの順に速度が低下していた。周期の変動と振幅の変動は3群間に有意差がみられなかったが、振幅の変動ではCCA群の半数以上が健常者と比較して増大していた。

2. 母音の持続発声ではCCAの半数以上で2~3 Hzの基本周波数の変動を認め、CCAの3症例で体軸動揺のパワースペクトラムが1.5~3 Hzにピークを有することを確認した。MJDでは大部分の症例で母音の基本周波数の変動はないか、不規則かのどちらかであった。

3. ICARSで示した臨床症状およびCAGリピートの異常伸長数と、各種パラメータの間には相関関係は認めなかった。

以上からMJDに比較し、CCAは発話速度が低下しやすく、振幅変動も大きくなる傾向を認めた。また、母音持続発声における基本周波数の2~3 Hzの規則的なゆらぎは、重心動揺のゆらぎと同様CCAの重要な特徴であると考えられ、少なくともMJDとの鑑別に有効な指標になりうる。今回用いた音響分

析は、症状の経時的変化や治療効果判定に有用である可能性を有している。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師高守正治教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始、直接御指導、御協力を賜りました金沢大学医学部神経内科学講座駒井清暢講師、沖野惣一博士に深謝いたします。また、貴重な御助言、御協力を賜りました金沢大学医学部耳鼻咽喉科学講座能登谷晶子助手ならびに室野亜希子大学院生、金沢工業大学ヒューマンインテリジェンスラボラトリー代表垣田有紀教授、前金沢大学医学部衛生学講座橋本和夫教授に深く感謝いたします。最後に本研究の遂行に際し御協力を頂きました金沢大学医学部神経内科学教室の皆様にも厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Haerer AF. DeJong's The neurologic examination, 5th ed, p320-330, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992
- 2) 藤林真理子, 福迫陽子, 物井寿子, 小林範子, 辰巳 格, 廣瀬肇. 小脳疾患, 仮性球麻痺, 筋萎縮性側索硬化症による麻痺性構音障害の話しことばの特徴. 音声言語医学 18:101-109, 1977
- 3) Darley FL, Aronson AE, Broun JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. J Speech Hear Res 12:246-269, 1969
- 4) 小林範子, 福迫陽子, 安藤真理子, 広瀬肇. 小脳疾患患者の話しことばの特徴. 聴覚言語障害 5:63-68, 1976
- 5) Hirose H, Kiritani S, Ushijima T, Sawashima M. Analysis of abnormal articulatory dynamics in two dysarthric patients. J Speech Hear Disord 43:96-105, 1978
- 6) Hirose H. Pathophysiology of motor speech disorders (dysarthria). Folia Phoniatr 38:61-88, 1986
- 7) Gracco VL. Timing factors in the coordination of speech movements. J Neurosci 8:4628-4639, 1988
- 8) 渡辺栄, 永田博司, 庄司進一. 晩発性小脳皮質萎縮症とオリープ橋小脳萎縮症の構音障害の音響分析. 神経内科 42:223-226, 1995
- 9) Ziegler W, Wessel K. Speech timing in ataxic disorders: Sentence production and rapid repetitive articulation. Neurology 47:208-214, 1996
- 10) Tatsumi IF, Sasanuma S, Hirose H, Kiritani S. Acoustic properties of ataxic and parkinsonian speech in syllable repetition tasks. Ann Bull Res Inst Logop Phoniatr 13:99-104, 1979
- 11) Portnoy RA, Aronson AE. Diadochokinetic syllable rate and regularity in normal and in spastic and ataxic dysarthric subjects. J Speech Hear Disord 47:324-328, 1982
- 12) 浜田陸三. 小脳性言語の客観的解析. 最新医学 35:247-250, 1980
- 13) 神田武政, 岡田正彦, 白川健一, 川瀬康裕, 平原弘雄, 豊島至, 椿忠雄. 音声包絡線による小脳性構音障害の定量分析. 最新医学 35:241-247, 1980
- 14) Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology, 6th ed, p1080-1089, McGraw-Hill, New York, 1996
- 15) Orr HT, Chung M, Banfi S, Kwiatkowski TJ Jr, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LPW, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. Nature Genet 4:221-226, 1993
- 16) Pulst S, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen X, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunke A, Dejong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. Nature Genet 14:269-276, 1996
- 17) Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Sagawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. Nature Genet 14:277-284, 1996
- 18) Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier J, Weber C, Mandel J, Cancel G, Abbas N, Dürr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid Y, Brice A. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. Nature Genet 14:285-291, 1996
- 19) Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishinura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. Nature Genet 8:221-228, 1994
- 20) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α_{1A} -voltage-dependent calcium channel. Nature Genet 15:62-69, 1997
- 21) Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, Ohkoshi N, Fujita T, Yoshizawa K, Ikeuchi T, Watanabe M, Hayashi A, Takiyama Y, Nishizawa M, Nakano I, Matsubayashi K, Miwa M, Shoji S, Kanazawa I, Tsuji S, Mizusawa H. Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. Am J Hum Genet 61:336-346, 1997
- 22) David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, Weber C, Imbert G, Saudou F, Antoniou E, Drabkin H, Gemmill R, Giunti P, Benomar A, Wood N, Ruberg M, Agid Y, Mandel J, Brice A. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. Nature Genet 17:65-70, 1997
- 23) Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Hayashi T, Saito M, Tomoda A, Miike T, Naito H, Ikuta F, Tsuji S. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). Nature Genet 6:9-13, 1994
- 24) Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, Takeda T, Tadokoro K, Kondo I, Murayama N, Tanaka Y, Kikushima H, Umino K, Kurosawa H, Furukawa T, Nihei K, Inoue T, Sano A, Komure O, Takahashi M, Yoshizawa T, Kanazawa I, Yamada M. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. Nature Genet 6:14-18, 1994
- 25) Campuzano C, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F,

- Monticelli A, Zara F, Canizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patal PI, DiDonato S, Mandel J, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271:221-226, 1996
- 26) Caskey CT, Pizzuti A, Fu YH, Fenwick RG Jr, Nelson DL. Triplet repeat mutations in human disease. *Science* 256:784-789, 1992
- 27) Warren ST, Nelson DL. Trinucleotide repeat expansions in neurological disease. *Curr Opin Neurobiol* 3:752-759, 1993
- 28) Ross CA, McInnis MG, Margolis RL, Li S. Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* 16:254-260, 1993
- 29) 薬谷正明, 小河原一恵, 高谷美成, 林正高. 脊髄小脳変性症に対する酒石酸TRH治療の検討—臨床像と治療効果との関連—. *臨床神経* 37:587-594, 1997
- 30) Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, Chneiweiss H, Benomar A, Lyon-Caen O, Julien J, Serdaru M, Penet C, Agid Y, Brice A. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: Clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* 39:490-499, 1996
- 31) Yabe I, Sasaki H, Matsuura T, Takada A, Wakisaka A, Suzuki Y, Fukazawa T, Hamada T, Oda T, Ohnishi A, Tashiro K. SCA6 mutation analysis in a large cohort of the Japanese patients with late-onset pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 156:89-95, 1998
- 32) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Hamida MB, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 145:205-211, 1997
- 33) Ivry RB, Keele SW, Diener HC. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res* 73:167-180, 1988
- 34) Ivry RB, Keele SW. Timing functions of the cerebellum. *J Cognitive Neurosci* 1:136-152, 1989
- 35) 岩田重信. 声の高さと強さに関する検査. 声の検査法—臨床編—(日本音声言語医学会編), 第2版, 43-48頁, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994
- 36) 小池靖夫. 空気力学的検査. 声の検査法—臨床編—(日本音声言語医学会編), 第2版, 67-78頁, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994
- 37) 比企静雄. 声の役割. 声の検査法—基礎編—(日本音声言語医学会編), 第2版, 1-18頁, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994
- 38) Colebatch JG, Adams L, Murphy K, Martin AJ, Lammertsma AA, Tochon-Dangury HJ, Clark JC, Friston KJ, Guz A. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 443:91-103, 1991
- 39) Ramsay SC, Adams L, Murphy K, Corfield DR, Grootenck S, Bailey DL, Frackowiak RSJ, Guz A. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J Physiol* 461:85-101, 1993
- 40) Murphy K, Corfield DR, Guz A, Fink GR, Wise RJ, Harrison J, Adams L. Cerebral areas associated with motor control of speech in humans. *J Appl Physiol* 83:1438-1447, 1997
- 41) Conrad B, Brooks VB. Effects of dentate cooling on rapid alternating arm movements. *J Neurophysiol* 37:792-804, 1974
- 42) Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR. Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 17:5528-5535, 1997
- 43) Lowe J, Lennox G, Leigh PN. Disorders of movement and system degenerations. In Graham DI, Lantos PL (eds), *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed, Vol 2, p281-366, Arnold, London, 1997
- 44) Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci* 21:370-375, 1998
- 45) Langmore SE, Lehman ME. Physiologic deficits in the orofacial system underlying dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis. *J Speech Hear Res* 37:28-37, 1994
- 46) Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Motor speech disorders, p150-170, W.B.Saunders, Philadelphia, 1975
- 47) Ackermann H, Ziegler W. Cerebellar voice tremor: an acoustic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 74-76, 1991
- 48) 朝比奈真由美, 中島雅士, 小島重幸, 平山恵造. 遺伝性脊髄小脳変性症の起立時姿勢動揺の分析. *臨床神経* 34:1105-1110, 1994
- 49) Mauritz KH, Dichgans J, Hufschmidt A. Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain* 102:461-482, 1979
- 50) 野崎康夫, 橋本正浩, 大西晃生, 村井由之, 緒方甫, 牧嶋和見. 脊髄小脳変性症患者の運動性構音障害に対するTRHの投与効果. *産業医科大学雑誌* 14:173-183, 1992
- 51) 橋本正浩, 野崎康夫, 大西晃生. TRHが著効を示した脊髄小脳変性症一症例の発話の音響分析: TRH投与前後の比較. *聴覚言語障害* 21:39-47, 1992

A Quantitative Analysis of Ataxic Dysarthria in Spinocerebellar Degeneration Patients Chiho Ishida, Department of Neurology, School of medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Jusen Med Soc., **107**, 473 — 483 (1998)

Key words spinocerebellar degeneration, Machado-Joseph disease, cerebellar cortical atrophy, dysarthria, sound spectrogram

Abstract

To quantitatively investigate ataxic dysarthria, speech sounds for the utterance of monosyllable repetition and sustained vowel phonation were analyzed in 14 patients suffering from spinocerebellar degeneration (SCD), including 7 with genetically identified Machado-Joseph disease (MJD), and 7 with cerebellar cortical atrophy (CCA), 4 of whom were diagnosed with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). These subjects were compared with 13 normal subjects. All the speech sound signals of monosyllable repetition tasks, i.e., /pa/, /ta/, /ka/, were recorded by a digital audio tape recorder. The reproduced analog signals were re-digitized and stored in a computer. The sound spectrogram and the amplitude envelope were calculated from the sound data using analysis software. In monosyllable repetition tasks of /ka/, the mean of period of repetition in the CCA patients was largest among the 3 groups, while MJD patients showed slower repetition than the controls. Coefficients of variation of period (CV-P) and of amplitude (CV-A) showed no statistical difference among the 3 groups. While CV-P of one CCA patient was larger than that of all the normal subjects, CV-A of 4 CCA and one MJD patients was above the range of that of controls. In all SCD patients, the severity of ataxia evaluated according to the International Cooperative Ataxia Rating Scale and the numbers of abnormal CAG repeat expansions had no significant correlations with any parameters on monosyllable repetition tasks. The change in fundamental frequency during the sustained vowel phonation /a:/ showed a regular fluctuation at a rate of 2 to 3 Hz in 57% of CCA. Three CCA patients, including 2 patients who demonstrated regular fluctuation with sustained vowel phonation, showed a peak frequency at a rate of 1.5 to 3 Hz in the power spectrum of the postural sway. These results show that the speed of monosyllable repetitions in CCA patients is less than that of MJD and their sound intensity tends to fluctuate compared with MJD patients; CCA but not MJD exhibits the same amount of rhythmic fluctuation at a rate of 2 to 3 Hz in both the sustained vowel phonation and the postural sway.