

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
総括研究報告書

痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究

研究代表者 兵頭政光 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門耳鼻咽喉科 教授
研究分担者 坂口昌彦 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 特任助教
研究分担者 松本宗一 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

痙攣性発声障害の診断基準と重症度分類の策定に取り組んだ。まず、平成 25 年度に実施した全国疫学調査のデータを解析することで、本症の臨床的特徴、特に鑑別上重要となる症状を抽出した。その結果、内転型では声のつまり、ふるえ、途切れなどが断続的に出現することが特徴的であり、外転型では氣息性嘔声や声の抜けなどが特徴的であった。発症年齢は 20 歳台が最も多く、性別では男女比が約 1 : 4 で女性に多かった。発症から診断までの中央値は 3 年 0 ヶ月であり、適切な診断の困難さが伺われた。以上の結果に基づき、上記の症状を主症状と位置づけるとともに、参考症状として、話しにくい特定の語がある、発話以外の音声・裏声・歌声では主症状が軽減あるいは消失する、精神的緊張により音声症状が悪化する、症状出現に場面特異性などを挙げている。また、重症度分類においては、発声障害による日常生活の支障度などの自覚的評価（VHI や V-RQOL）を重視して、基準作成を進めている。

一方、本症の診断基準や重症度分類策定やその検証の参考にする目的で、痙攣性発声障害患者データベースを作成し、現在登録を順次行っている。将来的には患者の全国登録にも活用できることが期待される。

研究分担者：

松本宗一（高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門耳鼻咽喉科・助教）

石毛美代子（東北文化学園大学医療福祉学部リハビリテーション学科・准教授）

大森孝一（京都大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科・教授）

城本 修（県立広島大学保健福祉学部コミュニケーション障害学科・教授）

西澤典子（北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科・教授）

讃岐徹治（熊本大学医学部耳鼻咽喉科・頭

頸部外科・講師）

坂口昌彦（高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター・特任助教）

A．研究目的

痙攣性発声障害は発声器官に器質的異常や運動麻痺を認めない機能性発声障害の一つで、発声時に不随意的・断続的な声の途切れや詰まり、失声などの症状を呈する。病型は内転型と外転型に分けられるが、いずれにおいても日常の会話が円滑にできず、社会生活が著しく障害される。本疾患は人

口 10 万人あたり 1 人程度の稀な疾患である（山崎竜一，音声言語，2001）が、その患者実態は十分にわかっていない。このため、国内はもとより海外においても診断基準や治療指針が確立されておらず、臨床的に非常に大きな問題となっている。

このようなことから、われわれは平成 25 年度に、本邦における患者数や年齢、性別、症状など本疾患に関する大規模な全国疫学調査（難治性疾患克服研究事業、H25 - 難治等（難） - 一般 - 003）を実施した。その結果、本邦における 1 年あたりの新規発症者は約 450 名、男女比は 1:4.1 と女性に多いこと、発症時年齢は 20 歳台に多いこと、病型では内転型が 93% と大部分を占めること、症状は内転型では声の途切れや詰まり、外転型では断続的な嘔声や失声が多いこと、などの臨床像を報告した。

一方、われわれは痙攣性発声障害に対する治療法として、A 型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内注入療法の有効性と安全性に関する医師主導治験（研究代表者：兵頭政光、日本医師会治験促進センター）やチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の効果に関する医師主導治験（讃岐ら）などの臨床研究にも取り組んでおり、今後これらの治療法について承認申請するうえでも、診断基準と重症度分類を早急に確立することが求められている。本研究では、われわれがこれまで行ってきた疫学調査結果をより詳細に解析するとともに、音声録音データや患者プロフィールを収集して本疾患の音声の特徴を多角的に解析する。これにより、本症の客観的な臨床像を明らかにするとともに、申請者が所属する日本音声言語医学会および日本耳鼻咽喉科学会と協力して、本疾患の診断基準および重症度分類（案）を策定する。その後、この診断基準を実際の症例に適用して妥当性を検証するとともに、

パブリックコメントを募って内容の修正を行った後、診断基準および重症度分類を確立し、学会を通して公表する。

本研究は国内外においてまだ確立されていない痙攣性発声障害の診断基準と重症度分類を確立しようという革新的な研究であり、それらを基に診療ガイドラインの作成につなげる点でも研究の意義は大きい。

B．研究方法

1．平成 27 年度：患者の臨床データの分析とデータベース作成

痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類を作成するためには、多数の患者の臨床データを集積する必要がある。そのために、

1) 「痙攣性発声障害の全国疫学調査」のデータ（高知大学で保有）から、2 年間の確実例（約 900 例）について性別、発症年齢、症状、家族歴、治療内容、臨床経過などの患者プロフィールを分析する。分析は、生物統計の専門家（阪口）とともに行う。

2) 研究代表者および研究分担者が所属する医療機関を過去に受診した症例（約 40～50 例）について、患者プロフィールおよび音声データのデータベースを作成する。このデータベースには GRBAS 評価、Voice Handicap Index（VHI）、Voice-Related Quality of Life（V-RQOL）およびモーラ評価結果（注：モーラとは音韻論上、一定の時間的長さをもった音の分節単位のこと、痙攣性発声障害はモーラの異常として捉えることができる）のデータも含める。これにより、患者の臨床的特徴を把握するとともに、診断基準および重症度分類作成の参考にする。

2．平成 28 年度：診断基準および重症度分類の策定

1) 上記で得られたデータより、痙攣性発声

障害の臨床所見や音声パラメータの特徴を抽出し、文献レビューも加えて本症の診断基準(案)を作成する(図1)。また、重症度についてもVHI、V-RQOL、モーラ評価などの結果をスコア化し、それらを組み込んだ重症度分類の基準(案)を作成する。この際には、日本音声言語医学会や日本耳鼻咽喉科学会とも協力して、それぞれの学会における複数の音声障害に関わる専門家の意見も取り入れる。

2)作成した診断基準および重症度分類(案)を前向き研究として新規患者に適用し、その妥当性について検証する。また、それらを音声言語医学会のホームページ上などで公開し、広くパブリックコメントを募る。これらの結果を基にして、診断基準および重症度分類(案)を修正・確定し、音声言語医学会を通して一般に公開する。

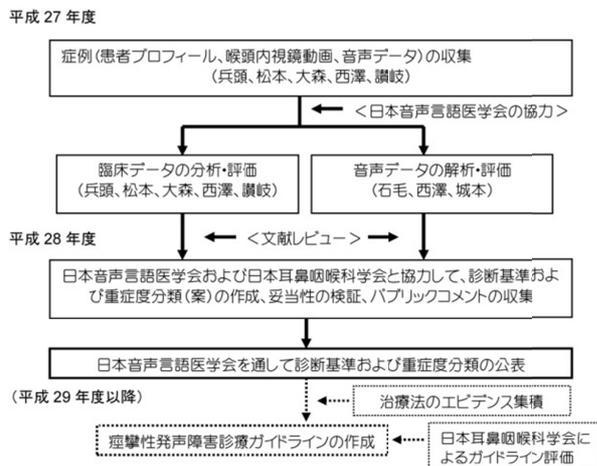


図1 本研究の概要

なお、本研究は日本音声言語医学会、および日本耳鼻咽喉科学会と連携をとりながら行うが、大森孝一が日本音声言語医学会の理事長を、兵頭政光・西澤典子・城本 修が日本音声言語医学会の「音声障害診療ガイドライン」作成委員会委員を務めていることから、密接な連携がとれる体制ができている。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 27 年 4 月 1 日施行予定)ならびに我が国の個人情報保護に係る法律など、関連する法律・省令・指針などを遵守して実施する。患者の臨床データや検査データの収集と解析に際しては高知大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を得たうえで実施する。本研究で収集した患者の臨床データや検査データは、氏名や ID などを連結可能匿名化して保管する。また、その解析に際してもデータ管理を厳重に行い、患者の個人情報保護には細心の注意を払う。

C. 研究結果

1. 患者の臨床データの分析とデータベース作成

1)「痙攣性発声障害の全国疫学調査」のデータをもとに、文献的考察を加えて痙攣性発声障害の臨床的特徴についてまとめた。その要旨は、

病型は内転型が 93.2%と大半を占めた。性別は男女比は約 1 : 4.1 と女性に多かった。病型ごとにみると、内転型は男女比が 1 : 4.2 であるのに対して、外転型は 1 : 2.8 であり、有意差はないものの外転型は男女差が少ない傾向にあった。

年齢は 20 歳代が 30.5%と最多で、次いで 30 歳代が 28.5%、40 歳代が 15.2%の順であった。平均年齢は内転型 38.7 歳、外転型 42.2 歳で、有意差はないものの外転型の年齢が高い傾向にあった。

発症年齢は 20 歳代の発症が 36.9%ともっとも多く、次いで 10 歳台であり、平均 30.9 歳であった(図 2)。

症状は内転型では声のつまりが最も多く 76.8%の例に認められた(表 1)。次いで嘔声、声のふるえ、声の途切れなどがそれぞれ 20~30%の例にみられた。一方、外転型では断続的な氣息性嘔声が 46.7%

と最も多く、次いで声の途切れや失声と比較的多くみられた。

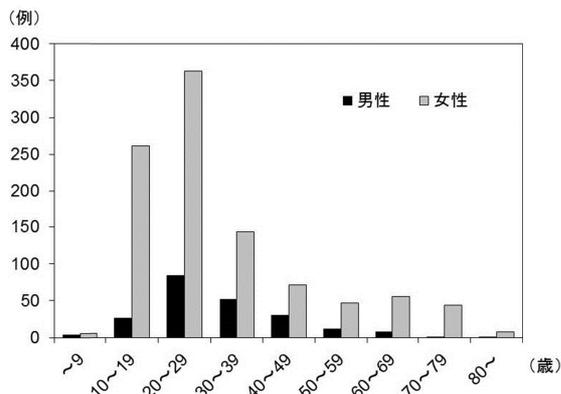


図2 男女別の発症年齢分布

表1 病型別の症状

(%)

症状	内転型	外転型	混合型
声のつまり	76.8	16.0	69.2
嚙声	27.5	46.7	30.8
声のふるえ	22.0	12.0	38.5
声の途切れ	21.6	24.0	15.4
努力性発声	12.2	1.3	0.0
失声、声が抜ける	1.0	21.3	53.8

症状発現から診断に至るまでの期間は1カ月～46年と極めて幅があり、中央値は3年0カ月であった。10年以上の例も20.9%に及び、本症が医療関係者に十分に認知されておらず、診断も困難であることが伺われた。

本邦における有病率は3.5～7.0人/10万人以上になることが推測され、従来考えられていたよりも患者数は多いと考えられた。

上記の結果については音声言語医学会会報57巻1号に論文発表した。

2) 各医療機関を受診した痙攣性発声障害の患者のプロファイル(年齢、性別、発症年

齢、症状、病型、他の医療機関受診の有無)および音声データをオンラインで登録するためのデータベースを作成した(図3、4)。

次いで高知大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得た(No.27-137、平成28年3月2日)のち、本データベースに順次、音声データを登録した。患者プロファイルや音声データは本研究の関係者がオンラインで参照し、診断基準や重症度分類を策定する際の参考にすることができる。本研究の班員が所属する医療機関においても、倫理審査を受けたのち、同様に患者プロファイルおよび音声データの登録を行う予定である。



図3 データベースのトップ画面

2. 診断基準および重症度分類の策定

診断基準および重症度分類を作成するための班会議を、2回開催した。

第1回班会議(平成27年10月16日、名古屋市)では診断基準は、音声疾患の診療を行う一般耳鼻咽喉科医を主な対象者とする事とした。自由会話での詰まり、裏声で詰まりが軽減するか、場面依存性があるか(特に電話)などが参考になること、SDが疑われる症例の中から、紛らわしい疾患を除外する方法(音声治療が無効なことや音声のふるえに規則性が無い、など)についての議論を行った。次いで、鑑別診断と

なる主な疾患、鑑別のための音声学的特徴、重症度分類を何に基づいて行うかなどについて意見交換を行った。重症度を考える上では他覚的所見が軽度でも自覚症状が強い患者は少なくないことを考慮すること、客観的所見と本人の深刻度とが独立した軸として存在していることから、重症度判定に際して患者が不利益を被ることは避けなければならないことなどを確認した。他覚的所見、自覚症状、社会参加制限など、いくつかのポイントがあるように思われる。

第2回班会議（平成28年3月4日、大阪市）では西澤典子先生および柳田早織先生により提示された診断基準の素案を基に、その内容について議論した。主症状では、

内転型では「声のつまりや途切れ、声が出しにくい、声がふるえる」など、外転型では「気息性嘔声、声が抜ける、声が裏返る」など

音声症状は断続的に出現

症状出現は発話時のみ

発声以外の喉頭機能は正常

とする。

参考所見としては、

話しにくい特定の語がある（内転型では母音で始まる語、外転型ではサ行やハ行）

発話以外の音声（笑い声、泣き声、囁き声）、裏声、歌声では主症状が軽減あるいは消失する

精神的緊張により音声症状が悪化する

症状出現に場面特異性（接客や電話での会話など）がある

とする。

重症度分類では、VHI、V-RQOLを何らかの形で組み入れることや、症状出現の頻度と程度を尺度とすることなどについて議論した。

また、患者プロフィール、音声データ等のデータベース登録について、平成28年4月より開始する予定であること、および今後

のスケジュールについて報告した。

D. 考察

患者の臨床データの分析から、以下のよう
に本症の臨床的特徴を明らかにした。病型は内転型が約93%と大半を占めた。性別は約1:4で女性に多かった。発症年齢は20歳代が約37%で最も多く、次いで10歳代あり、平均31歳であった。症状は内転型では声のつまりが最も多く、次いで嘔声、声のふるえ、声の途切れであった。一方外転型では気息性嘔声が最も多く、次いで声の途切れや失声であった。症状発現から診断までの期間の中央値は3年0カ月で、10年以上の例も21%に及んだ。このことは本症の診断の困難さを裏付けていると考えられた。本邦における有病率は人口10万人あたり3.5~7.0人と推計した。

次いで、本症の診断基準作成ならびにその妥当性の検証に用いることを目的として、本症の患者プロフィールや音声データをオンラインで登録するためのデータベースを作成した。現在、順次症例での登録を進めているが、将来的には本症患者の全国登録も視野に入れて活用する予定である。

本症の診断基準作成に際しては、内転型では声のつまりや途切れ、外転型では気息性嘔声や声の抜けなどの症状が特徴的であった。そこでこれらを主症状として位置づけることとした。参考所見としては、特定の語の発声時に症状が出やすいこと、精神的緊張により症状が増強しやすいこと、症状出現に場面特異性があることなどを盛り込む予定である。一方、重症度分類ではVHIやV-RQOLなどの自覚所見を組み入れることを考えており、これについても平成28年度の早い時期に案を作成する予定である。診断基準と重症度分類（案）を作成した後、音声言語医学会などのHPで公開し、パブリックコメントを募る予定である。

痙攣性発声障害に対する診断基準や重症度分類は国内外で確立されたものがなく、これまで早期診断が困難であった。このため、患者は日常生活や就業に際して支障をきたすことが多かった。また、標準的な治療もこれまで確立されていなかった。本研究により早期診断が容易になるばかりでなく、治療法確立するための基礎ともなることが期待でき、その意義は大きいと考える。特に、現在国内で予定されている A 型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内注入療法やチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の保険適応承認申請に際しても、本症の診断基準と重症度分類が必要であり、研究の進捗を急ぐ予定である。

E. 結論

痙攣性発声障害の診断基準と重症度分類の策定に取り組んだ。平成 25 年度に実施した全国疫学調査のデータを解析し、本症の臨床的特徴、特に鑑別上重要となる症状を抽出した。その結果、内転型では声のつまり、ふるえ、途切れなどが特徴的であり、外転型では氣息性嘔声や声の抜けなどが特徴的であった。これらを主症状と位置づけて診断基準の作成を進めている。また、重症度分類においては、発声障害による日常生活の支障度などの自覚的評価を重視して、基準作成を進めている。

一方、本症の診断基準や重症度分類策定、およびその検証の参考にする目的で、痙攣性発声障害患者データベースを作成した。将来的には患者の全国登録にも活用できることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 兵頭政光, 弘瀬かほり, 長尾明日香,

吉田真夏, 大森孝一, 城本 修, 西澤典子, 久 育男, 湯本英二: 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査. 音声言語医学 57(1); 1-6, 2016.

- 2) 弘瀬かほり, 兵頭政光: 喉頭肉芽腫症 (特集・耳鼻咽喉科薬物療法 耳鼻咽喉科の疾患・症候別薬物療法). JOHNS 31(9);1331-1333, 2015
- 3) 兵頭政光: 喉頭浮腫 Laryngeal edema(連載 疾患と病態生理). JOHNS 31(9);1403-1406,2015

2. 学会発表

- 1) 浅野健人, 川島弓枝, 二宮仁志, 田井麻美, 阪口昌彦, 藤本匡志, 飯山達雄, 兵頭政光: 痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素治療の実用化を目指した医師主導治験への取り組み (シンポジウム 3 喉頭・気管領域における次世代医薬品・医療機器の実用化への挑戦). 第 67 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会. 福島市, 2015.10.19~20.
- 2) 浅野健人, 川島弓枝, 二宮仁志, 田井麻美, 阪口昌彦, 藤本匡志, 飯山達雄, 兵頭政光: 痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素治療の医師主導治験への取り組み. 日本ボツリヌス治療学会第 2 回学術大会. 東京都, 2015.10.2~3.
- 3) 長尾明日香, 西 浩平, 高橋朝妃, 中平真矢, 田中加緒里, 兵頭政光: 内転型痙攣性発声障害患者における VHI の検討. 第 60 回日本音声言語医学会総会・学術講演会. 名古屋市, 2015.10.15~16.
- 4) 兵頭政光, 小林泰輔, 弘瀬かほり, 長尾明日香: 痙攣性発声障害の全国免疫学調査結果と A 型ボツリヌストキシン治療治験への取り組み. 日本耳鼻咽喉科学会第 41 回四国四県地方部会連合学会 松山市, 2015.12.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



図4 データベースの症例登録画

