

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 大森孝一 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

研究要旨

痙攣性発声障害に対する診断基準や治療方針は未確立であり、適切な診断、治療が行われていないことも多い。本研究では、その診断基準および重症度分類を作成することを目的とし、痙攣性発声障害に対する診断方法、治療方法につき文献検討を行うとともに、臨床像把握のためボツリヌス毒素甲状腺破裂筋注入(BTX)の治験に参加した。

痙攣性発声障害は問診、音声所見、喉頭所見などから総合的に判断されているが、世界的にもその診断基準は統一されていなかった。音声障害の診療ガイドライン作成ワーキンググループを組織し、痙攣性発声障害に対する治療法を検討した。外転型痙攣性発声障害（ABSD）に対する治療法として確立されたものはなく、内転型痙攣性発声障害（ADSD）に対する治療法として現時点でエビデンスに基づくものは BTX のみであった。実際、BTX 治験で選定した ADSD 症例では実薬投与で音声障害の改善を認めた。

A．研究目的

局所性ジストニアの一つと考えられている痙攣性発声障害では、患者は円滑な会話が困難となり、社会生活に大きな支障をきたす。しかしながら、10 万人に一人と極めて稀な疾患であり、現時点では客観的指標に基づく診断基準や治療方針が確立されておらず、適切な診断・治療が行われていないことも多い。本研究では痙攣性発声障害患者のデータベースを作成し、その臨床像を解析することにより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ことを目的とする。

B．研究方法

1．文献検索を行い、現状での痙攣性発声障害に対する診断方法とその所見について検討する。

2．痙攣性発声障害を含めた音声障害の臨床像を把握し、診療ガイドラインを作成することを目的とし、音声障害の診療ガイドライン作成ワーキンググループを組織した。このワ

ーキンググループの中で音声障害に関するガイドラインを作成するとともに、16 項目のクリニカルクエスチョンを設定し、その一つとして痙攣性発声障害に対する治療法を検討する。

3．痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素（BTX）の治験に参加し、対象者の選定と投与を行う。選定基準に従い症例を選定する。効果判定はモーラ法、VHI などの音声検査で行う。治験は二重盲検試験で行われ、投与 2 回目以降は実薬投与で行った。投与量および投与方法は片側の甲状腺破裂筋に BTX を 2.5 単位投与する。

C．研究結果

1．過去の文献を検討し、現状での痙攣性発声障害に対する診断方法とその所見について以下のことが明らかとなった。

1) 痙攣性発声障害は内転型（ADSD）と外転型（ABSD）が存在するが、ABSD は非常に稀である。

2) 診断基準は確立されていないが

診断には問診が重要であり ASD では声の途切れ、詰まり、震え、ABSD では気息性嘔声、声の抜けなどを呈する。

精神的緊張でこれらの症状は増悪するが、高い声、裏声、笑い声などでは症状が軽減する。

ASD では声門抵抗の増加による呼気流量の低下を認める。特に詰まりを主症状とした患者の場合、DC フローの低下から声の能率は高値となる。また、声域は制限される。

発話文中において声質の障害、音韻中の障害、流暢性の障害が出現したモーラ数を数えるモーラ法では、ASD による障害の程度、経時的変化を評価するのに有用である。

ASD では甲状披裂筋の筋電図において群化放電、高振幅電位などが認められる。

音響分析では ASD 重症例では Jitter、Shimmer が高値、SNR が低値となることが多いが、軽症例では異常を示さないことが多い。

内視鏡検査ではいずれにおいても器質的以上は認められないが、ASD では声帯 / 仮声帯の過内転、ABSD では声帯の不随意的な外転、発声時の声門間隙を認める。

機能性発声障害や本態性音声振戦との鑑別が必要である。

声帯内塩酸リドカイン注射により症状の軽減を認める。

2. 音声障害の診療ガイドライン作成ワーキンググループの中で、痙攣性発声障害に対する治療法を検討した結果、以下のことが明らかとなった。

1) 治療法としては

ASD に対してはボツリヌス毒素の甲状披裂筋注入 (BTX) が、2 重盲検による比較試験からも有用性が証明されており、世界的に標準治療となっている。しかしながら、量や部位を含めた投与方法、適応に関してコンセンサスは得られておらず、また、BTX 後の臨床経過についても明らかではない。

その他 ASD に対して、選択的内喉頭筋内転枝脱神経再吻合術、甲状披裂筋摘出術、甲状軟骨形成術 II 型などの外科治療が試みられ、良好な術後音声機能が報告されているが、いずれも case series レベルでありエビデンスレベルは低い。

ASD に対する音声治療は効果に欠ける。

ABSD に対して後輪状披裂筋にボツリヌス毒素を注入する方法が行われているが、その効果は限られている。

3. 治験対象患者として内転型の 1 症例を選定した。初回投与はプラシーボであったために症状改善は得られなかったが、2 回目以降の実薬投与では、音声障害の改善を認めた。

D. 考察

痙攣性発声障害は問診、音声所見、喉頭所見から総合的に診断されているが、一般的に広く認知されているとは言い難く、世界的にもその診断基準は統一されていない。痙攣性発声障害を有する患者が適切に診断されるためには、今後、診断基準の作成が必要と考えられる。

また、ASD に対して様々な治療が試みられているが、現時点でエビデンスに基づくものは BTX のみである。本施設で施行した治験症例の経過では音声改善がみられ有効性が示唆された。しかしながら、本邦ではボツリヌス毒素の喉頭筋内注入がまだ認可されていないため、甲状披裂筋摘出術、甲状軟骨形成術 II 型などが選択されることが多い。甲状軟骨形成術 II 型で用いるべくデザインされたチタンブリッジの使用も報告されているが、現時点では医療材料として認可されていない。本邦における ASD に対する治療オプションは非常に限られたものとなっており、現存治療法の認可とともに、新規治療法の確立が期待される。

E. 結論

1. 痙攣性発声障害の適切な診断のために、

診断基準の作成が必要である。

2 .ADSD に対して BTX が標準的な治療として推奨される。本邦での認可が待たれるとともに、投与方法や投与後の経過に関しては、今後、詳細な検討が必要である。

3 .ADSD / ABSD に対する治療選択肢は限られており、新規治療法の確立が期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) 谷亜希子, 多田靖宏, 今泉光雅, 松見文晶, 大森孝一 . 甲状軟骨形成術 I 型術後に挿入物を除去した症例 . 喉頭 27(1):31-33, 2015.

2) 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.

3) Tateya I, Omori K, Kojima H, Naito Y, Hirano S, Yamashita M, Ito J. Type II thyroplasty changes cortical activation in patients with spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx*. 42(2):139-144, 2015.

2 . 学会発表

1) 今泉光雅, 多田靖宏, 谷亜希子, 池田雅一, 仲江川雄太, 大森孝一 . 術前評価にて声帯ポリープと考えられた Laryngeal myxoma の 2 例 . 耳鼻咽喉科臨床学会

2) 多田靖宏, 谷亜希子, 仲江川雄太, 池田雅一, 鈴木亮, 川瀬友貴, 今泉光雅, 大森孝一 . 声門上が癒痕狭窄した喉頭外傷の治療経験 . 音声言語医学会

3) 谷亜希子, 多田靖宏, 仲江川雄太, 大森孝一 . Werner 症候群と診断された音声障害症例 . 音声言語医学会

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし