

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

痙攣性発声障害疾患レジストリを利用した診断基準及び重症度分類の妥当性評価と改訂に関する研究

研究分担者 兵頭政光 高知大学・教授

研究要旨：痙攣性発声障害と確定している患者および鑑別疾患患者を適用して、その妥当性を評価した。疾患レジストリデータ活用し、登録症例データ71例をもとに、診断基準および重症度分類の評価を行った。診断の感度・特異度の評価および重症度分類の臨床的意義の評価し改訂作業を行った。またAMED難治性疾患実用化研究事業と連携し、国際疾患レジストリ開発に協力中である。

A. 研究目的

本研究は痙攣性発声障害疾患レジストリを活用して、痙攣性発声障害診断基準および重症度分類の妥当性評価を行い、世界をリードする診断基準・重症度分類へ改訂作業を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) 疾患レジストリデータ活用のための研究デザイン・解析方法の検討。 2) 疾患レジストリを用いた診断の感度・特異度の評価。 3) 疾患レジストリを用いた重症度分類の臨床的意義の評価。 4) 診断基準及び重症度分類の改訂を柱とする。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するに際し、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、承認を得ている（承認番号：2020-55）。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。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

内転型32名中31名（97%）が診断基準の確実例に該当し、1例（3%）が疑い例に該当した。音声振戦症は1例が疑い例に該当し、4例は確実例、疑い例のいずれにも該当しなかった。以上より、現在の診断基準は感度100%、特異度80%となった。重症度分類を痙攣性発声障害患者に適用すると、重症例が26例、中等症例が6例、軽症例は認めなかった。外転型は4例すべてが診断基準に該当した。

また、診断の感度・特異度と重症度分類の臨床的意義の評価のための研究実施計画書を作成するとともに、全国135医療機関の研究参加が決まった。EDC（Electronic Data Capture）システムへ全国48施設から97例登録が行われた（3月末時点）。2021年9月末までに登録された71例を集計し、疫学調査、診断基準と重症度分類の感度、QOL調査、治療歴の調査を行った。集計結果をもとに現在の診断基準及び重症度分類を検証し、改訂作業を行った。鑑別すべき診断の診断基準と痙攣性発声障害との鑑別項目の洗い出しを行い、診断基準に追加した。

D. 考察

現在の診断基準および重症度分類は、痙攣性発声障害の診断において、診断感度は高く臨床的に有用であることが確認できた。重症度分類では治療対象となる患者は、すべて中等症以上となり、重症度分類もおおむね妥当と考えられた。

一方、2. 参考となる所見の2)高音での発声、発話時には音声症状が軽減ないし消失する 3)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、は内転型にみられる所見であり、外転型には該当しないことから、この部分についての修正が必要と考えられた。登録症例を集計した結果、客観的な診断基準の作成が必要であること。重症度分類を治療効果と相関出すための追加調査を必要性が明らかとなった。問題を解決するために、症状とGRBAS尺度の関連を調査することで客観的な基準とすること。長期的な障害や療養の必要性に関する調査（病悩期間と治療歴）することとした。

E. 結論

現在公開している痙攣性発声障害の診断基準及び重症度分類は概ね妥当であることが確認できた。疾患レジストリ登録データを解析し、診断の感度・特異度の評価および重症度分類の臨床的意義の評価し改訂作業を行った。またAMED難治性疾患実用化研究事業と連携し、国際疾患レジストリ開発に協力中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 兵頭政光：変性疾患-痙攣性発声障害の診断基準と治療. Annual Review 神経2020 229-235, 2020
- 2) 兵頭政光：喉頭ジストニア(痙攣性発声障害). CLINICAL NEUROSCIENCE ジストニアupdate-診療ガイドライン2018を超えて 38(9)：1122-1124, 2020.
- 3) 兵頭政光：臨床研究支援センターの役割-地方大学における医師主導治験の支援を中心に-. 日本外科学会雑誌 121(5)：554-556, 2020.
- 4) 兵頭政光：臨床研究支援センターの役割-地方大学における医師主導治験の支援を中心に-. 日本外科学会雑誌 121(5)：554-556, 2020.
- 5) Hyodo N, Hisa Y, Nishizawa N, Omori K, Shiromoto O, Yumoto E, Sanuki T, Nagao A, Hirose K, Kobayashi T, Asano K, Sakaguchi M: The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: A review of epidemiological surveys conducted in Japan. ANL 48: 179-184, 2021.
- 6) Hyodo M, Nagao A, Asano K, Sakaguchi M, Mizoguchi K, Omori K, Tada Y, Hatakeyama H, Oridate N, Naito K, Iwata Y, Shinomiya H, Hara H, Sanuki T, Yumoto E: Botulinum toxin injection into the intrinsic laryngeal muscles to treat spasmodic dysphonia: A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blinded, parallel-group comparison/open-label clinical trial. Eur J Neurol, 2020.
- 7) Hyodo M, Asano K, Nagao A, Hirose K, Nakahira M, Yanagida S, Nishizawa N: Botulinum Toxin Therapy: A Series of Clinical Studies on Patients with Spasmodic Dysphonia in Japan. Toxins 13(12): 840, 2021.

- 8) Hirose K, Asano K, Sakaguchi M, Nagao A, Nakahira M, Doi N, Kobayashi T, Hyodo M: Post-treatment clinical course following botulinum toxin injection therapy for adductor spasmodic dysphonia: A analysis of data from a placebo-controlled, randomized, double-blinded clinical trial in Japan. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 6(5): 1088-1095, 2021.
- 9) 兵頭政光, 長尾明日香: ボツリヌストキシンを用いた痙攣性発声障害の治療. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 94(1): 54-58, 2022. 学会発表
- 1) 前田 優, 長尾明日香, 兵頭政光: 保育士の声帯結節7例の臨床的検討. 第40回日本耳鼻咽喉科学会高知県地方部会学術講演会. 高知県高知市, 2020. 7. 19.
- 2) 前田 優, 長尾明日香, 兵頭政光: 当科における痙攣性発声障害治療の現状. 第46回四国四県地方部会連合学会. 高知県高知市, 2020. 12. 6.
- 3) 弘瀬かほり, 長尾明日香, 兵頭政光: 当科における喉頭肉芽腫の臨床的検討. 第33回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会. web開催, 2021. 3. 5~26.
- 4) 痙攣性発声障害患者レジストリの開発: 第一報. 厚労科研難治性疾患政策研究事業班, AMED難治性疾患実用化事業班, 日本音声言語医学会総会ならびに学術講演会, 2021. 10. 7~8. WEB開催, 国内, 口頭
- 5) Nationwide survey and clinical trial of botulinum toxin therapy for spasmodic dysphonia -Multidisciplinary research project in Japan-. Hyodo M, Hirose K, Nagao A, Nakahira M: 4th International Webinar on Stroke & Neurovascular. WEB開催, 2021. 9. 3~9. 4. 国外, 口頭
- 6) 痙攣性発声障害に対するボツリヌストキシン治療の効果-BOISS studyのサブ解析より-. 兵頭政光, 弘瀬かほり, 長尾明日香, 小林泰輔, 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 京都市(ハイブリッド開催), 2021. 5. 12~5. 15. 国内, 口頭

- 7) 外転型痙攣性発声障害に対してボツリヌストキシン治療を施行した2例. 前田 優, 土居奈央, 弘瀬かほり, 兵頭政光, 日本耳鼻咽喉科学会第47回四国四県地方部会連合学会. 徳島市, 2021. 12. 5. 国内, 口頭
- 8) ボツリヌストキシン治療を施行した外転型痙攣性発声障害の2例. 前田 優, 弘瀬かほり, 兵頭政光, 第34回日本喉頭科学会総会・学術講演会. 佐賀市(ハイブリッド開催), 2022. 3. 10~3. 11. 国内, 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし