

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

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

研究代表者 讃岐徹治 名古屋市立大学・准教授

研究要旨：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。また研究計画変更に伴いEDCシステムの改修を終了し、症例登録を開始した。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。

兵頭政光・高知大学・教授  
大森孝一・京都大学・教授  
香取幸夫・東北大学・教授  
折館伸彦・横浜市立大学・教授  
西澤典子・北海道医療大学・教授  
城本修・県立広島大学・教授  
原浩貴・川崎医科大学・教授  
楯谷一郎・藤田医科大学・教授  
二藤隆春・埼玉医科大学・准教授  
上野悟・東京都健康長寿医療センター・主任研究官  
本間明宏・北海道大学・教授  
溝口兼司・北海道大学・助教  
柳田早織・北海道医療大学・講師  
大佐賀智・名古屋市立大学病院・特任助教  
橋本大哉・名古屋市立大学・特任准教授  
中川聡史・公益財団法人神戸医療産業都市推進機構・グループリーダー

A. 研究目的

痙攣性発声障害は、声を出すために重要な内喉頭筋の不随意収縮により発話中に音声の異常をきたす原因不明で根本治療のない稀少難治性疾患である。痙攣性発声障害は指定難病の指定にいたっておらず患者は医療費や生活に多くの負担を強いられている。指定難病に至っていない要因の一つに診断基準および重症度分類の妥当性評価が行われていないことが挙げられており、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) 倫理的精神に基づき、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」及び関連する法令、改正法令、研究実施計画書を遵守して実施する。

C. 研究結果

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。また研究計画変更に伴いEDC (Electronic Data Capture) システムの改修を終了し、症例登録を開始した。EDCシステムへ全国48施設から97例登録が行われた(令和4年3月末時点)。令和3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、改定作業を行った。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。

さらに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。

#### D. 考察

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可能なレジストリ基盤が令和2年度完成した。

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

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. 健康危険情報

観察研究であり、健康被害を及ぼすことは無い

#### G. 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) 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.

- 5) 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.
- 6) 城本修・他. ケプストラム分析用の日本語課題文の検者内・検者間信頼性と課題文の再現性, 音声言語医学, 61(4), 315-330, 2020
- 7) 西澤典子: 発声発語障害の基礎知識. 発声発語障害学第3版, 医学書院: pp 2-41, 2021年2月
- 8) Kanazawa Y, Kishimoto Y, Tateya I, Ishii T, Sanuki T, Hiroshiba S, Aso T, Omori K, Nakamura K. Hyperactive sensorimotor cortex during voice perception in spasmodic dysphonia. Sci Rep. 10(1)17298 2020.
- 9) Sanuki T, Nishimura T, Aburada T, Fukushima M. Titanium bridge modification for type 2 thyroplasty to improve device mechanical & safety performance. Auris Nasus Larynx. In Press.
- 10) Takemoto N, Sanuki T, Esaki S, Iwasaki S. Rabbit model with vocal fold hyperadduction. Auris Nasus Larynx. In Press.
- 11) Kodama N, Sanuki T, Miyamoto T, Tashiro J. Effects and Differences of Voice Therapy on Spasmodic Dysphonia and Muscle tension dysphonia: A Retrospective Pilot Study. J Voice. In Press.
- 12) 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.

- 13) 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: Analysis of data from a placebo-controlled, randomized, double-blinded clinical trial in Japan. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 6(5): 1088-1095, 2021.
- 14) 讃岐徹治. チタンブリッジの薬機承認とチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の保険収載に向けた戦略 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報125巻1号 Page32-37, 2022.
- 15) 讃岐徹治. 【新たに薬事承認・保険収載された薬剤・医療資材・治療法ガイド】咽頭・喉頭 チタンブリッジ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巻1号 Page49-53, 2022.
- 16) 金沢佑治, 岸本 曜, 讃岐徹治, 廣芝新也, 大森孝一, 楯谷一郎. 内転型痙攣性発声障害患者における音声知覚時の感覚運動皮質活動. *音声言語医学*62巻4号 Page287-293, 2021.
- 17) 兒玉成博, 讃岐徹治. 音声治療におけるドロップアウトの影響因子. *音声言語医学*62巻3号 Page239-245, 2021.
- 18) 讃岐徹治. 痙攣性発声障害に対する甲状軟骨固定器具を用いた喉頭形成術. *日本耳鼻咽喉科学会会報*124巻6号 Page872-875(2021.06)
- 19) 折館伸彦. 音声障害, 今日の治療指針, 2021年, 1637-8, doi(-)
- 20) 讃岐徹治. 【声とことばの異常-マネージメントのポイント】機能性発声障害 痙攣性発声障害のマネージメント. *JOHNS*37巻6号 Page571-575(2021.06)
- 21) 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.
- 22) Yamashita S, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 28(2): 103-123. doi: 10.5551/jat.55327.
- 23) Arai H et al. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.62821.

- 24) 逢坂 美加, 城本 修: ケプストラム分析に適した日本語文章の検討:—「北風と太陽」の比較—. *音声言語医学* 62(2) 99-107 2021年
- 25) 古川 怜奈, 田口 亜紀, 城本 修. VFE短縮版における訓練効果の検討. *音声言語医学* 62(2) 108-115 2021年
- 26) Kondo K, Mizuta M, Kawai Y, Sogami T, Fujimura S, Kojima T, Abe C, Tanaka R, Shiromoto O, Uozumi R, Kishimoto Y, Tateya I, Omori K, Haji T. Development and Validation of the Japanese Version of the Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice. *J Speech Lang Hear Res.* 2021 Dec 13;64(12):4754-4761.
2. 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) 西澤典子: dysarthria の診療(総論). 第65回日本音声言語医学会総会・学術講演会 シンポジウム. 2020年10月11日 名古屋
  - 5) チタンブリッジの開発の経験から. 讃岐徹治, 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会ならびに学術講演会. . 京都市(ハイブリッド開催), 2021.5.12~5.15. 国内, 口頭
  - 6) 発声障害用医療機器及び医療技術の開発. 讃岐徹治, 日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会. 2021.11 WEB開催, 国内, 口頭
  - 7) 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讃岐班, AMED難治性疾患実用化事業讃岐班, 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

- 8) Conditions and therapeutic options of spasmodic dysphonia. Tetsuji Sanuki. Otolaryngology Updates 2022, WEB 開催, 国外, 口頭
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 一側性声帯麻痺の治療法に関する全国疫学調査, 折館伸彦, 松島康二, 佐野大佑, 荒井康裕, 生井友紀子, 磯野泰大, 和田昂, 千葉欣大, 廣瀬肇, 第 72 回日本気管食道科学会総会 2021, 11 (国内), 口頭
- 14) 痙攣性発声障害の基礎—言語聴覚士の立場から—, 柳田早織, 第 66 回日本音声言語医学会総会・学術講演会 (教育講演), 2021/10/07, 国内, 口頭.

- H. 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