痙攣性発声障害の治療 － Botulinum Toxin 注入術 －

熊 田 政 信

Botulinum Toxin Injection : Treatment for Spasmodic Dysphonia

Masanobu Kumada

In this proceeding, we report the cases of 487 patients with spasmodic dysphonia (SD) who were injected with botulinum toxin (BT) into their laryngeal muscles (December 2006-January 2014 at Kumada Clinic). The sex ratio was 117:370 (M:F). The type ratio was 459:26:2 (adductor: abductor: "unusual"). This was based on our original classification of SD into three types, with the "unusual type" being defined as that which involves laryngeal muscles other than the TA or PCA, or involves more than two kinds of laryngeal muscles. Recently, we applied BT injections with a low dose-short interval (LDSI) (shorter than eight weeks) for SD patients who wanted to avoid the breathy hoarseness which is usually found for about two weeks after injections. Among 30 cases injected in January 2013, we applied LDSI for 10 cases throughout the following 12 months.

Key words : spasmodic dysphonia, botulinum toxin, treatment, clinical trial, electromyography

総 論

1 痙攣性発声障害に対する Botulinum Toxin (BT) 注入術

痙攣性発声障害の責任筋（2 参照）に、Botulinum Toxin (BT) を筋電図モニター下に入射し、一時的な不全麻痺を起こすことにより症状を緩和ないし消失させる治療法である^{1~4)}。

表 1 症例数・注射回数

（耳鼻咽喉科クマダ・クリニック（2006 年 12 月～2014 年 1 月））

総症例数	704
注射症例数	487
注射回数	2441

図 1 Botulinum Toxin の効果と時間

2006 年 12 月から 2014 年 1 月までに我々の施設を受診した痙攣性発声障害患者の総数・注射症例数・注射回数は表 1 の通りである。

平均持続期間は 4 ヶ月程度と効果は永続的ではないが、その可逆性は、見方を変えれば、後遺症を残さない安全な治療法である証でもある（図 1）。

2 痙攣性発声障害の 3 型と BT 注入術の効果

痙攣性発声障害は内喉頭筋の局所性ジストニアであるが^{5, 6)}、どの内喉頭筋が責任筋かによって型に分けることができる。我々は、内転型、外転型、及び特殊型の 3 型に分類している^{7, 8)}。図 2-4 に、我々の施設での症例数をまとめた。

図 2 注射症例 487 症例の型比
（クマダ・クリニック 2006 年 12 月～2014 年 1 月）

女性 370 症例 76.0%	男性 117 症例 24.0%
-----------------------	-----------------------

図3 注射症例 487 症例の男女比
(クマダ・クリニック 2006 年 12 月～2014 年 1 月)

女性 354 症例 77.1%	男性 105 症例 22.9%	内転型 577 症例 354 : 105
外転型 26 症例 14 : 12		
特殊型 2 症例 2 : 0		

図4 注射症例 487 症例の型別男女比
(クマダ・クリニック 2006 年 12 月～2014 年 1 月)

1) 内転型

ほとんどがこの型で、責任筋は甲状披裂筋、音声症状は、声のつまり・とぎれ・震え等である。BT 注入術は、基本的に全例に有効である。

甲状披裂筋への注射^{9,10)}は、経皮的に、輪状軟骨の上縁、正中より 5mm 程度注射側より刺入するが、その際、患者体位は仰臥位とし、患者の背中に肩枕を挿入し頸部を十分伸展させる(図5)。皮膚消毒：刺入部位とその周囲の皮膚をアルコール綿等にて消毒する。なお、局所麻酔は現在は行っていない。注射針及び電極としては、disposable な Neuroline Inoject (38 × 0.45 mm (1.5" × 26G)) (Ambu, Denmark) を用いている(図6)。刺入部位(輪状軟骨の上縁、正中より 5mm 程度注射側)から外上方へ向けて電極を進め、輪状甲状間膜を貫く手ごたえがあればそこに甲状披裂筋があると考えてよい。筋電図にて甲状披裂筋の同定を行う。その際いくつかのタスクが有効で、発声・息ごら

図5 内転型：甲状披裂筋への注射法

図6 Disposable 注射針(電極)

えにおいて強い筋活動を得る。電極が外側すぎる、或いは浅すぎる場合は、輪状甲状筋或いは外喉頭筋に外れる。また、針の先端が声帯表面近くに或いは気道内に入ると、咳反射が起こる。

2) 外転型

少ない。責任筋は後輪状披裂筋、音声症状は、無声子音の後続母音の無声化や立ち上がりの遅れ等である。BT 注入術は、約 30% の症例に有効である。

後輪状披裂筋への注射^{9,10)}の際は、患者の首を出来るだけ反対側に外旋させ、頸動脈を用指的に外側に圧排し保護しつつ、経皮的に輪状軟骨の後面をねらう(図7)。筋電図にての同定のためのタスクとしてはsniffing(匂いをクンクン嗅ぐ)が有効で、最も強い筋活動が得られる。また、深吸気においても強い活動が観測される。

図7 外転型：後輪状披裂筋注射法

両側声帯の高度外転障害による呼吸困難のリスクを考え、後輪状披裂筋への両側同時の注射は基本的には避けるようにしている。現在最も多く採用するオプションとしては、時間差を置いた両側注射を行っている。即ち、まずは片側に 5.0 単位注射し、もし効果不十分ならば、注射側声帯の可動域を確認し、追加の注射による呼吸困難の可能性が低いことを確認の上、2～4 週後に反対側に 5.0 単位注射している。

3) 特殊型

まれである。責任筋は、上記甲状披裂筋・後輪状披裂筋以外の筋、或は複数の筋が関与するもの。音声症状は、責任筋によって様々である。BTの注射効果としては、症例がまだ少ないため一般的な評価はまだできないが、我々の経験した、輪状甲状筋と甲状披裂筋とが関与する例では、注入術が非常に功を奏した⁷⁾。

3 作用機序と製剤

BT (図8)の作用機序は、シナプス小胞放出阻害によるアセチルコリン (Ach) 遊離阻害である。即ち、神経筋接合部の神経終末の受容体に結合したトキシンはendocytosisにより取り込まれ、毒性蛋白は軽鎖と重鎖に分離する。毒性を発現するのは軽鎖の方で、シナプス小胞放出阻害によりAch遊離を阻害し、結果的に神経終末における局所的脱神経を起こす。(一方、重鎖の方は、結合および取り込みに不可欠である。)

その後、神経終末よりも中枢側にての発芽による神経再支配が起こるため、BTの効果は可逆的である。この可逆性により、BTの臨床応用が可能となる。

製剤としては抽出A型毒素を用いる。日本で最初にこの治療を始めた小林武夫は当初(1989～92)日本製(千葉県血清研究所)を用いていたが、その後日本での製剤化が頓挫したこと、1992年からイギリス製のDysport (Ipsen社)、2011からはアメリカ製のBotox (Allergan社)を用いている。我々の施設(クマダ・クリニック)では2006より一貫してDysportを用いている。また、本年度始まった治験(後述)は、Botoxに対する治験である。

図8 Botulinum Toxinの分子構造

報 告 事 項

1 低容量頻回

気息性嚔声をどうしても避けたい患者に対し、低容量頻回の注射を行っている。通常は3～4ヶ月に一回の注射を行うが、ここではその約半分の7週ないしそれ以内の注射間隔にて注射を行う(図9)。

具体例を示す。図10は、通常の注射間隔から低容量頻回への変更例(内転型 49歳 女性)の、各注射後の気息性嚔声・良好な音声・軽度のつまりを伴う音声の期間をまとめたものである。通常間隔(平均注射間隔約3ヶ月、両側2.5単位ずつ)にては、平均して約3週の気息性嚔声がみられた。気息性嚔声を避けたいという患者の希望から、低容量頻回(平均注射間隔約7週、片側2.5単位を左

図9 Botulinum Toxinの注射間隔：通常と低用量頻回

右交互に)に切り替えたところ、気息性嚔声は0～1週に抑えることができ、患者の満足を得ることができた。

現在、当院で注射を行っている患者の約3分の1は、低容量頻回の注射を選択している。2013年1月に注射を行った30例それぞれの、1年間(2013年12月まで)の平均注射間隔をみると、8週以下の低容量頻回例が10例、8週よりも長い通常間隔例が20例であった。それぞれの平均注射間隔は6.6週、15.0週であった(図11)。また、それぞれの平均注射用量は、1.89単位、4.10単位であった(図12)。

2 妊婦、授乳

理論的には、局所の注射であり、胎児への影響は考えにくい。が、妊婦に対しては基本的には注射は行わない。我々の症例では1例、注射後妊娠が判明した例があるが、特に胎児への影響を示唆するものはなかった。他の論文にても、この注射が胎児に何らかの影響を示した例は報告されていない。

授乳中の患者に関しては、毒素が局所の組織に定着するまでの時間を考慮し、注射後2日間のみ授乳中止としている⁵⁾。

3 Task specificな症例

小林ら¹¹⁾は、歌唱時のみ痙攣性発声障害の症状が現れる4例を報告し、それをSinger's dystoniaと名付けた。他にも我々は、挨拶のみで症状が現れるという2例を経験しており、これらTask specificな症例に注目している。

4 治験

痙攣性発声障害に対するBT注入術は日本では現在未承認であるが、注入部位が当該筋に局限しており、また、注射量は大きく見積もっても致死量の1000分の1以下であることから、安全性は非常に高い。他にこれほど有効な医薬品がないという状況もあり、BTによる痙攣性発声障害の治療の承認が一刻も早く待たれるところであるが、

図 10 通常から低用量頻回への変更例
(内転型 49 歳 女性)

図 11 平均注射間隔
(2013 年 1 月注射 30 例の 1 年間の追跡結果)

図 12 平均注射用量
(2013 年 1 月注射 30 例の 1 年間の追跡結果)

本年 2014 年より、高知大学の兵頭政光先生を治験調整医師とした、Botox に対する医師指導型治験が全国の 8 大学（ほぼ各道州に 1 大学）にて開始されたことは朗報である。

今後の課題：原因・発症機序の追求

1 Big Data の解析

痙攣性発声障害の原因・発症機序は未だに不明である。完治を目標とした新たな治療法の開発のためにもそれらの追求が不可欠である。我々の施設では、多くの患者の EMG、ストロボ画像、音声資料等の Big data を所持しており、その大掛かりな解析を現在計画中である。

謝 辞

本紀要をまとめるにあたり症例数等の統計処理等にて御協力頂いた、耳鼻咽喉科クマダ・クリニック言語聴覚士佐藤絵梨様と大塚満美子様に深く感謝申し上げます。

なお、利益相反に該当する事項はない。

参 考 文 献

- 1) Kobayashi T, Niimi S, Kumada K et al : Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia. Acta Otolaryngol Suppl 504 : 155-157, 1993.
- 2) 熊田政信, 小林武夫, 小崎寛子ほか：痙攣性発声障害の新しい評価法－モーラ法－. 音声言語医学 38(2): 176-181, 1997.
- 3) 熊田政信, 村野恵美, 小林武夫：Botulinum Toxin による治療. 痙攣性発声障害－そのメカニズムと治療の現状（第 1 版）,（小林武夫編） 49-64, 時空出版, 東京, 2000.
- 4) 熊田政信, 小林武夫, 村野恵美ほか：ボツリヌストキシン注射－小林武夫グループの 16 年（1989-2004）－. 喉頭 16:67-73, 2004.
- 5) Moore AP : General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. Handbook of Botulinum Toxin Treatment, (ed. by Moore AP) 28-53, Blackwell Science, 1995.
- 6) 小林武夫：痙攣性発声障害をどうとらえるか. 痙攣性発声障害－そのメカニズムと治療の現状（第 1 版）,（小林武夫編） 1-7, 時空出版, 東京, 2000.
- 7) 熊田政信：喉頭喉頭筋電図：ボツリヌストキシン・音声治療－痙攣性発声障害を中心に－. 喉頭 19(2): 40-46, 2007.
- 8) 熊田政信：発声障害の保存的治療：特に痙攣性発声障害について. 日気食会報 61(2):171-174, 2010.
- 9) 廣瀬 肇：発声機能に関連するその他の検査－喉頭の筋電図検査. 音の検査法（第 2 版）, 臨床編,（日本音声言語医学会編） 221-234. 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994.
- 10) 熊田政信：痙攣性発声障害. JOHNS 27(9):1456-1457, 2011.
- 11) 小林武夫, 熊田政信, 石毛美代子ほか：歌手の喉頭ジストニア－歌唱者の痙攣性発声障害－. 音声言語医学 55(1):31-34, 2014.

別刷請求先 〒106-0031 東京都港区西麻布 4-2-6
エル・ファースト・ヒル 3F
耳鼻咽喉科クマダ・クリニック 熊田政信