ボツリヌストキシン注射 —小林武夫グループの16年 (1989~2004)—

熊田 政信^{1, 2)}・小林 武夫³⁾・村野 恵美⁴⁾・石毛 美代子³⁾
中西 由佳⁵⁾

Botulinum Toxin Injection for Spasmodic Dysphonia in Japan —1486 Injections for 260 Cases in 15 Years—

Masanobu Kumada^{1, 2)}, Takeo Kobayashi³⁾, Emi Zuiki Murano⁴⁾,
Miyoko Ishige³⁾ and Yuka Nakanishi⁵⁾

Botulinum toxin (BT) injection into thyroarytenoid (TA) muscles is a very effective treatment for Spasmodic Dysphonia (SD). In this paper, we report on our experience of 1486 injections for 260 cases of SD in Japan over a 15-year period (1989~Jan. 2004). We made use of Type A neurotoxic BT, which blocks the release of acetylcholine at neuromuscular junctions, resulting in reversible paralysis of the TA muscles.

We can identify TA muscles by using an injection needle as an electrode for electromyography (EMG). Several tasks (phonation, breath-holding, etc.) are necessary to identify TA muscles with EMG signals. There are basically four options for injection quantity: 2.5 units unilaterally, 2.5 bilaterally (5.0 in total), 5.0 unilaterally, and 5.0 bilaterally (10.0 in total).

A BT injection for SD is effective for 17.3 weeks on average. The main side effects are breathy hoarseness and misdiagnosis, which may last for less than two weeks. We have not observed antibody production. The possibility of antibody production is thought to be very low with such small quantities (2.5~10.0 units per injection) given over rather long intervals (once in 3~4 months).

It is our hope that BT injections will be authorized by the medical insurance system in Japan, and that more institutes will perform this effective treatment for the benefit of SD patients.

Key words: 痙攣性発声障害 (Spasmodic Dysphonia), ボツリヌストキシン (Botulinum Toxin), 甲状披裂筋 (Thyroarytenoid Muscle), モーラ法 (Mora Method)

1. はじめに

痙攣性発声障害は、発話中の声のつまりやとぎれを特徴とする原因不明の疾患である^{1~21)}。痙攣性発声障害の治療として我々は1989年からボツリヌストキシン甲状披裂筋内注入術を行い、良好な治療成績を得てきた^{22~35)}。2004年1月までの約15年間の患者総数は260症例、注射回数は1486回である。ここにそれらの症例をまとめ、解析を行ったので報告する。

2. Botulinum Toxin とは?

Clostridium botulinum, Botulinum Toxin, Botulism
Clostridium botulinum (ボツリヌス菌) はグラム陰性嫌気性桿菌であり、土壤中に芽胞として常在する。漬け物、缶詰め、真空パック等、嫌気性の環境下にて増殖し、外毒素として Botulinum Toxin (BT) を産生する。BT にはアセチルコリン (Ach) 遊離阻害作用があり、骨格筋の麻痺や自律神経症状を主症状とする重篤な食中毒 (Botulism (ボツリヌス中毒)) を引き起こすが、これは特に呼吸筋の麻痺等により致命的になりうる。

1) 国立身体障害者リハビリテーションセンター耳鼻咽喉科

2) 六本木ヒルズクリニック耳鼻咽喉科

3) 帝京大学市原病院

4) ATR-HIS 国際電気通信基礎技術研究所

5) 麻生リハビリテーション専門学校

1) Department of Otorhinolaryngology, National Rehabilitation Center for the Disabled

2) Department of Otorhinolaryngology, Roppongi Hills Clinic

3) Teikyo University Ichihara Hospital

4) ATR-HIS Advanced Telecommunications Research Institute International

5) Aso Rehabilitation College

表 1 BT の認可疾患及び臨床応用疾患

多くの国々にて現在 BT の使用が認可されている疾患

1. 眼瞼痙攣 (blepharospasm),
2. 斜視 (strabismus)³⁸⁾,
3. 片側顔面痙攣 (hemifacial spasm),
4. 痙攣性斜頸 (spasmodic torticollis)

認可はされていないが BT が臨床応用されている疾患

5. 痙攣性発声障害をはじめとするジストニア
書痙、Meige 症候群等もこの範疇に入る。
6. その他の不随意運動
チック、振戦、口蓋振戦、音声振戦症、ミオクロヌス、
歯ざり等。
7. 吃音
8. 筋の過緊張を示す諸病態
脳梗塞後の痙攣、パーキンソニズム (Ishii et al.,
2003)^{39~40)}、小児麻痺等
手術前後の安静や視野確保のため (過緊張筋に対して)
尿排出困難 (detrusor-sphincter dyssynergia)
消化管の局所性緊張亢進 (食道、胃、胆道、直腸、肛門) 等
8. 美容的な目的でのしわとり

我々のグループによる臨床応用疾患

9. 筋性耳鳴 (口蓋帆張筋内注入) (寺尾ら, 1993)⁴¹⁾
10. 舌突き出し症 (オトガイ舌筋内注入) (路波ら, 1994)⁴²⁾
11. 嚥下障害 (輪状咽頭筋内注入) (横山ら, 2003)⁴³⁾
12. 血管運動性鼻炎 (下鼻甲介内注入) (小林ら, 2003)

BT の作用機序

BT の作用機序は、シナプス小胞放出阻害による Ach 遊離阻害である。神経筋接合部・自律神経節・神経節後副交感神経末端といった Ach を伝達物質とする部位に作用する。結合部位は神経終末の受容体であり、endocytosis によって取り込まれた毒性蛋白は軽鎖と重鎖に分離し、そのうちの軽鎖が毒性を発現する。即ち、軽鎖はシナプス小胞の放出を阻害し、Ach の遊離を阻害することにより、神経終末における局所的脱神経を引き起こす。なお、重鎖は結合および取り込みに不可欠な要素である³⁶⁾。脱神経をおこした神経終末においてはその後、神経終末よりも中枢側にての sprouting による神経再支配がおこる³⁷⁾。従って、BT の効果は可逆的なものである。この可逆性が、以下に述べる様な幅広い臨床応用を可能としているといえよう。

臨床応用、認可の範囲

表 1 に、BT の認可疾患および臨床応用疾患の一覧を示す。多くの国々にて現在 BT の使用が認可されている疾患は 4 疾患のみ (眼瞼痙攣 (blepharospasm)、斜視 (strabismus)³⁸⁾、片側顔面痙攣 (hemifacial spasm)、痙攣性斜頸 (spasmodic torticollis) であるが、臨床応用の範囲は広く、痙攣性発声障害をはじめとして多くの疾患に臨床

図 1 BT 甲状腺破裂筋内注入術施行260症例 (1989年～2004年1月) の男女比

図 2 BT 甲状腺破裂筋内注入術施行260症例 (1989年～2004年1月) の初回注射時の年齢分布

応用されている。また、我々のグループは、

- 筋性耳鳴 (口蓋帆張筋内注入) (寺尾ら, 1993)⁴¹⁾
- 舌突き出し症 (オトガイ舌筋内注入) (路波ら, 1994)⁴²⁾
- 嚥下障害 (輪状咽頭筋内注入) (横山ら, 2003)⁴³⁾
- 血管運動性鼻炎 (下鼻甲介内注入) (小林ら, 2003)

等の応用例も試みている。

3. 症 例 統 計

我々の行った BT 甲状腺破裂筋内注入術施行 260 症例 (1989年～2004年1月) の男女比は、男性19.6% (51症例)、女性80.4% (209症例) と、女性の割合が非常に多かった (図 1)。この260症例の初回注射時の年齢分布を図 2 に示す。平均35.7才、最年少15才、最年長79才であった。男女別にみると、男性51症例においては平均40.0才、最年少21才、最年長72才、女性209症例においては平均34.7才、最年少15才、最年長79才であった。

4. のように行っているか

製 剤

BT 甲状披裂筋内注入術においては抽出A型毒素を用いる。1989年から1992年までは千葉県血清研究所製のもの⁴⁴⁾を用いていたが、現在は残念ながら国産のものは製造中止となっている。1992年からはDysport (英国 Ipsen 社製)を用いるようになり、現在に至っている。ちなみに我々は、患者が個人的にアメリカにて処方されたものを持参した例を除き、Botox (米国 Allergan 社製)は用いていない。

器 機

BT 甲状披裂筋内注入術に用いる注射針は23ゲージ針という細いもので、尖端部分以外が絶縁コーティングされており、注射針自体が筋電図電極になるという特注のものである。これを用いると筋電図ガイド下に当該筋に注入可能となる。シリンジは、ツベルクリン皮内注射用の1.0ml シリンジを用いている。筋電図計は一般的のものである。発声とのタイミングをみるため、マイクを用いて患者の声を筋電図波形と同時に筋電図計にて記録している²²⁾。

注射法

患者体位は仰臥位とし、背中に肩枕を入れて頸部を伸展させる。刺入部位とその周囲をアルコール棉等にて皮膚消毒する。かつてはパンジェット (ジェット噴射により非接触的に麻酔液を皮内に注入する器具)を用いて刺入部位を局所麻酔していたが⁴⁵⁾、患者のアンケートにより、局所麻酔を用いなくても刺入による皮膚の違和感はある程度でないことが示されたことから、現在では局所麻酔は行っていない。

注射針は経皮的に、輪状軟骨の上縁、正中より5mm程度注射側から刺入する。刺入部位から外上方に針を進めていくと輪状甲状間膜を貫く手ごたえがあり、甲状披裂筋に達する。針の先端が過度に外側を向くと、輪状甲状筋や外喉頭筋に達してしまうが、甲状披裂筋との鑑別はいくつかのタスクを行うことにて可能である。即ち、甲状披裂筋においては、発声、息ごらえ、嚥下において強い活動を示し、開口、頭部前屈における活動はみられない^{45~47)}。なお、針の先端が声帯の表面近くにあると、筋電図上に声帯振動に同期した波形が混入し、筋電図からの信号音に患者の声の基本周波数を聞く。また、針の先端が気道内にあると患者の咳反射を誘発することになる。これらの現象も針の先端の部位の同定に役に立つ。

注射法の工夫

甲状披裂筋における神経筋接合部は筋の一部にしか分布していない。また、その部位を筋電図にて同定するのは不可能である。神経筋接合部への薬液の浸潤を確実にする方法として、注入時に筋内ですこしづつ針の先端をずらし、できるだけ広い範囲に薬液が浸潤する様にするという工夫

図3 最適オプション

を行っている。

注射量

基本的には4つのオプション、即ち、片側2.5単位、両側2.5単位ずつ、片側5単位、両側5単位ずつ、という注射量で行う。ちなみに、ここでいう1単位とは、マウスの腹腔内注射のLD50に相当する量である^{48~49)}。初回注射は片側2.5単位とし、注射回数を重ねるごとに最適オプションへ移行していく。

最適オプション

患者の最適オプションの比率としては、片側2.5単位が38%、両側2.5単位ずつが16%、片側5.0単位が29%、両側5.0単位ずつが5%、その他が12%であった(図3)。即ち、オプションとしては片側2.5単位が最も多い。片側か両側かの比較では片側オプションの方が両側よりも多い。量的には、5.0単位(両側2.5単位ずつ+片側5.0単位)が最も多い。

5. E B M

図4に、1991年5月から1994年6月までにBT 甲状披裂筋内注入術を施行された15症例の有効注射35回の有効週数の分布を示す(熊田ら、1997)⁶⁾。有効週数の平均は17.3週であった。一方、図5は、2002年に施行されたBT 甲状披裂筋内注入術の注射間隔の分布を示すものである。平均注射間隔は3.2ヶ月であった。従って、ここに示された注射間隔は、先に述べた有効期間をかなり反映していると考えられる。ただし、注射間隔は、有効期間よりもやや短い傾向があり、これは、注射セッションが月に1回しかないため、前回の注射の効果が消えないうちに早めに次の注射を希望する場合が多いことを反映していると考えられる。

副作用

一般的な副作用としては、気息性嚔声、軽い誤嚥が挙げられるが、これらは数日ないし、長くても注射後2週間以内には消失する(熊田ら、1997)⁶⁾。なお、注射後に発疹がみられた症例が1例のみあるが、同一患者のその後の注射

図4 BT 甲状披裂筋内注入術施行15症例有効注射35回の有効週数の分布¹²⁾

図5 2002年に施行されたBT 甲状披裂筋内注入術の注射間隔の分布

図6 各年度別 BT 甲状披裂筋内注入術新患症例数

図7 1年間にBT 甲状披裂筋内注入術を施行された症例数

図8 年間あたり注射セッション数

図9 BT 甲状披裂筋内注入術施行患者の「半減期」

では発疹はみられず、注射との関連ははっきりしない

6. 症例増加への対応

注射セッションの増加

図6に、各年度別BT 甲状披裂筋内注入術新患症例数を示す。このところ年間20症例以上の新患数を数えている。図7は、年間のBT 甲状披裂筋内注入術を施行された症例数および年間の注射数とを示したものである。このように、年々患者は増加の一途をたどっており、患者の増加に対応

して注射数も増加していることがわかる。患者あたり注射数をみると、患者あたり注射数はむしろ増えていることがわかる。図8に示す如く、このような患者数の増加に対して我々は注射セッションの増加にて対応してきた。当初年間数回のセッション数であったが、2000年以降はほぼ毎月セッションをおこなっている。

医療とサービスの質の維持

図7（1年間にBT 甲状披裂筋内注入術を施行された症

図10 各年度別 BT 甲状披裂筋内注入術新患症例数及び注射1回のみの患者の割合

例数)に示した如く、現在の follow-up 患者数は全症例数 260より少ない。即ち、注射から離れていく患者がいることになる。そこで、BT 甲状披裂筋内注入術施行患者の「半減期」(或る年に初回注射を受けた患者群がその数を半分に減らすまでの期間)を調べてみたところ、「半減期」は調査可能な群すべてにおいて約3年であった(図9)。つまり、新患数の増加にもかかわらず、患者の「半減期」は変わっていない。

また、各年度別 BT 甲状披裂筋内注入術新患症例数に占める、注射1回のみで離れていく患者の割合(図10)をみると、症例が年々増加しているにもかかわらず、注射1回のみで離れていく患者も増えてはいない。(全体では、注射1回のみの患者は19%である。)

以上より、患者数の増加に十分対応し、医療とサービスの質は維持していると考えられる。すなわち、患者の増加に対応して注射数も増加しておりむしろ患者あたり注射数は増えていること、新患数が増えても患者の「半減期」は変わっていないこと、注射1回のみで離れていく患者も増えていないこと、から、医療とサービスの質は症例数が非常に増えた現在も維持していると考えられる。

7. 今後の課題

単一施設で行える限界

現在、注射剤の Dysport の供給は1ヶ月に1本が限界であるため、自ずと注射セッションも月に1回が限界となる。また、製剤を生理食塩水に溶かすと薬効が徐々に失われるため、冷所保存でも数時間以内の使用が好ましい。従って、1時間に6人の患者に注射するとしても、1回のセッションに30人が限界となる。ということは、年間注射回数は360回が限界と考えられるが、すでに2003年における注射数は304回であり(図7)、限界に近づいている。また、1人の患者が年間2.5回注射を受けるとして、対応できる患者数は144人程度が限界であるが、すでに2003年における患者数は114人であり(図7)、これも限界に近づいている。

以上より、早ければ2004年度中にも1施設で行える限界に達することになる。いよいよ他施設の参画が必要な時期が来たといえよう。

抗体形成

抗体が形成されると当然薬効が低下する。Hatheway et al. (1994)⁵⁰⁾ の報告によれば、使用する BT の量が大きいと、抗体形成の頻度が高まる。すなわち、累積使用単位500単位以下であると抗体陽性率4%であるが、累積使用単位が1000単位を超すと、抗体陽性率は一気に80%以上となる。従って、分節性や全身性のジストニア等の場合、使用単位数は1回あたり100単位を超す為、300単位/回を上限とし、できるだけ注射の間隔を置くという対応を行っている⁴⁴⁾。痙攣性発声障害の場合、BT 甲状披裂筋内注入術においては前述の如く1回あたりの使用量が2.5~10単位であり、抗体形成の可能性は非常に低いと考えている。ちなみに、これまでの患者1人の最大累積使用単位数は212.5単位(2患者)であるが、この2名は現在も注射継続中であり、抗体形成を示唆するような薬効低下はみられていない。

外転型痙攣性発声障害

我々が経験した症例はほとんどが内転型痙攣性発声障害であり、外転型痙攣性発声障害は過去4例を数えるのみである。外転型痙攣性発声障害においては、一側の後輪状披裂筋に注入するのが基本手技であるが、手技的に難しい。即ち、前頸部から経皮的に気道内腔を貫いて後輪状披裂筋に達しなくてはならない。また、過去4例とも、効果が内転型ほど劇的ではなかった。外転型痙攣性発声障害に対する有効な治療法の確立が必要である⁵¹⁾。

8. おわりに

BT 甲状披裂筋内注入術は現在日本では未承認であるが、その安全性は副作用の項にて述べた様に非常に高い。注入部位が当該筋に限局しており、使用量も大きく見積もっても致死量の1000分の1以下である。また、他にこれほど有効な医薬品がないことから、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³⁵⁾。また、未承認の治療法であるため、現在それを行っているのは、帝京大学市原病院の小林武夫のグループのみであるが、症例数、注射数ともにそろそろ単一施設で行える限界をむかえつつある。他施設の参画が是非必要な時期といえよう。

参考文献

- 1) Kumada M, Bell-Berti F, Kobayashi T et al : The Syllable Method: Proportion of Impaired Syllables as an Indicator of Spasmodic Dysphonia Severity. *Folia Phoniatrica et Logopaedica* 53 : 19~27, 2001.
- 2) Kumada M, Bell-Berti F & Honorof DN :

- Comparing Materials for The Evaluation of Symptom Severity in the Read Speech of Spasmodic Dysphonia Patients. CD-ROM of Collected Papers of 137th Meeting of the Acoustical Society of America and 2nd Convention of the European Acoustic Association : 4ASCB-2, 1999.
- 3) Kumada M, Bell-Berti F, Kobayashi T et al : Word Timing in a Counting Task and Perceived Severity of Impairment in Spasmodic Dysphonia. Journal of the Acoustical Society of America 102, Pt.2 : 3205(A), 1997.
 - 4) Kumada M, Bell-Berti F & Honorof DN : Comparing Materials for The Evaluation of Symptom Severity in the Read Speech of Spasmodic Dysphonia Patients. Journal of the Acoustical Society of America 105, Pt.2 : 1246~1247(A), 1999.
 - 5) Kumada M : Syllable Method: A New Method to Evaluate the Severity of Spasmodic Dysphonia (SD) by The Proportion of Impaired Syllables during Speech. The Christopher McFadden Research Day in Otolaryngology, Section of Otolaryngology, Department of Surgery, Yale University Medical School, New Haven, Connecticut (June 13, 1997), 1997.
 - 6) 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 : 176~181, 1997.
 - 7) 熊田政信 : 発声障害の分類法—痙攣性発声障害はどの集合に属するのか. Letter to the Editors, 音声言語医学 37 : 267, 1996.
 - 8) 熊田政信 : 痙攣性発声障害の症状を統一的に説明する 2 つの仮説. 医学のあゆみ 183 : 492~496, 1997.
 - 9) 熊田政信 : 痙攣性発声障害の治療と効果の判定. JOHNS 17 : 1394~1397, 2001.
 - 10) 熊田政信 : 機能性発声障害. Field Discussion: 音声障害の病態, 診断, 治療, 第40回日本音声言語医学会総会 Nov1~2, 1995.
 - 11) 熊田政信 : 痙攣性発声障害における喉頭の異常運動とその評価. 臨床系シンポジウム : 喉頭の異常運動, 第9回日本喉頭科学会予稿集 : 38, 1997.
 - 12) 熊田政信, 小林武夫, 牧山 清ほか : 痙攣性発声障害の新しい評価法—モーラ法と音節法—. 音声言語医学 38 : 88~89, 1997.
 - 13) 牧山 清, 熊田政信, 小林武夫 : 痙攣性発声障害の音声評価. 音声言語医学 42 : 332~342, 2001.
 - 14) 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, (小林武夫編), 時空出版, 東京 : 1~7, 2000.
 - 15) 村野恵美, 石毛美代子 : 痙攣性発声障害の成因と症状. 痙攣性発声障害—そのメカニズムと治療の現状, (小林武夫編), 時空出版, 東京 : 9~20, 2000.
 - 16) 牧山 清, 熊田政信, 小林武夫 : 痙攣性発声障害の音声評価. 痙攣性発声障害—そのメカニズムと治療の現状, (小林武夫編), 時空出版, 東京 : 21~48, 2000.
 - 17) 竹内 啓, 熊田政信 : 痙攣性発声障害, 耳鼻咽喉科処方ノート, (加我君孝編), 中外医学社, 東京 : 163~164, 2004.
 - 18) 小崎寛子, 角田晃一, 宝迫 雪ほか : 音響分析による spastic dysphonia の評価. 第4回日本喉頭科学会予稿集 : 117, 1992.
 - 19) 桐谷 滋, 今川 博, 熊田政信ほか : 付随意的な声の変化に伴う病的声帯振動. 音声言語医学 36 : 43, 1995.
 - 20) 小崎寛子, 熊田政信, 新美成二ほか : 持続発声による痙攣性発声障害の重症度の評価. 第7回日本喉頭科学会予稿集 : 92, 1995.
 - 21) 雨貝直美, 角田晃一, 熊田政信ほか : 痙攣性発声障害に対する新しい外科治療—声帯内側頭筋膜自家移植Ⅲ型一, 音声言語医学 45 : 65, 2004.
 - 22) Kobayashi T, Niimi S, Kumada K et al : Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia. Acta Otolaryngol Suppl. 504 : 155~157, 1993.
 - 23) Murano EZ, Kobayashi T, Kumada M et al : Present Status of Spasmodic Dysphonia (SPD) at Voice and Speech Clinic. 東京大学耳鼻咽喉科学教室冬期検討会, 1999.
 - 24) Murano EZ, Kobayashi T, Kumada M et al : Botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia in Japan. Program and Abstracts of the 5th International Conference 1999: Basic and Therapeutic Aspect of Botulinum and Tetanus Toxins (Orlando, Florida, Nov. 15~18, 1999) : 58, 1999.
 - 25) 石毛美代子, 村野恵美, 熊田政信ほか : 痙攣性発声障害 (spasmodic dysphonia: SD) 様症状を呈する症例に対する音声訓練の効果. 音声言語医学 43 : 154~159, 2002.
 - 26) 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, (小林武夫編), 時空出版, 東京 : 49~64, 2000.
 - 27) 熊田政信, 村野恵美, 小林武夫 : Botulinum Toxin による治療. 音声言語医学 42 : 355~361, 2001.
 - 28) 熊田政信 : ボツリヌストキシン注射. シンポジウム 1 : 痙攣性発声障害治療の EBM. 第16回日本喉頭科学会予稿集 : 29, 2004.

- 29) 熊田政信, 小林武夫, 小崎寛子: 痙攣性発声障害に対するボツリヌストキシンの効果. 音声言語医学 36: 134, 1995.
- 30) 岩本容武, 熊田政信, 村野恵美ほか: 痙攣性発声障害の症例検討. 音声言語医学 39: 130~131, 1998.
- 31) 小林武夫, 村野恵美, 熊田政信ほか: 痙攣性発声障害の治療経験. 日耳鼻 103: 456, 2000.
- 32) 石毛美代子, 熊田政信, 新美成二: 痙攣性発声障害 (SPD) に対する音声治療の効果. 音声言語医学 42: 84, 2001.
- 33) 中西由佳, 岡本 功, 熊田政信ほか: 痙攣性発声障害における環境因子の影響について. 音声言語医学 44: 84, 2003.
- 34) 石毛美代子, 熊田政信, 中西由佳ほか: 痙攣性発声障害の鑑別診断と治療. 音声言語医学 45: 52~53, 2004.
- 35) SD の会ホームページ. <http://www.d3.dion.ne.jp/~yukan/>
- 36) Simpson LL: The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 33: 155~188, 1981.
- 37) Duchen LW: An electron microscope study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end plates of slow and fast skeletal muscle fibers of the mouse. J Neurol Sci 14: 47~60, 1971.
- 38) Scott AB: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 87: 1044~1049, 1980.
- 39) Ishii K, Kumada M, Ueki A et al: Involuntary Expiratory Phonation as a Dose-Related Consequence of L-Dopa Therapy in a Patient with Parkinson's Disease. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 112: 1040~1042, 2003.
- 40) 石井甲介, 熊田政信, 植木 彰ほか: 不随意性発声を呈したパーキンソン病の1症例. 日気食会報 54: 43~47, 2003.
- 41) 寺尾 彬, 新美成二, 熊田政信: ボツリヌストキシンによる他覚的 (筋性) 耳鳴の治療. 日耳鼻 97: 977, 1994.
- 42) 路 波, 熊田政信, 大島清史ほか: 舌突出による構音障害の一例. 音声言語医学 36: 67~68, 1995.
- 43) 横山智一, 浅井昌大, 熊田政信ほか: ボツリヌストキシンの輪状咽頭筋内注入術により嚥下障害の軽快が見られた2症例. 日耳鼻 106: 754~757, 2003.
- 44) 梶 龍児, 目崎高広: ジストニアとボツリヌス治療. 診断と治療社, 東京, 1996.
- 45) 村野恵美: 喉頭筋電図. 新図解耳鼻咽喉科検査法. (小林武夫編), 122~123, 金原出版, 東京, 2000.
- 46) 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. 音声の検査法, (日本音声言語医学会編), 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994.
- 47) 新美成二: 喉頭の筋電図検査. JONHS 13: 795~799, 1997.
- 48) Schantz EJ, Johnson EA: Preparations and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. Therapy with Botulinum Toxin, (Jancovic J, Hallett M ed), 41~49 Marcel Dekker: 1994.
- 49) Moore AP: General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. Handbook of Botulinum Toxin Treatment, (Moore AP ed), 28~53 Blackwell Science: 1995.
- 50) Hatheway CL, Dong C: Immunogenicity of the neurotoxins of Clostridium botulinum. Therapy with Botulinum Toxin, (Jankovic J, Hallett M ed), 93~107 Marcel Dekker: 1994.
- 51) 石毛美代子, 村野恵美, 熊田政信ほか: 外転型痙攣性発声障害に対する音声治療—1症例の報告—. 音声言語医学 44: 172~177, 2003.

別刷請求先 〒106-6106 東京都港区六本木 6-10-1
 六本木ヒルズ森タワー 6F
 六本木ヒルズクリニック 耳鼻咽喉科
 熊田政信
 TEL 03-3796-0066
 FAX 03-3796-1199
 E-mail: kumada@acumedix.com