

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の効果に関する研究
2. 研究開発代表者：讃岐 徹治（国立大学法人熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
3. 研究開発の成果

痙攣性発声障害（以下 SD）は、喉頭に器質的異常や運動麻痺を認めない、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である。

本症は内転型と外転型に分類され、内転型が約 90%と多数を占める。内転型 SD は、発声時に声帯が不随意的、断続的に強く内転することで呼气流が断たれ、締め付けられるような努力性発声となり、社会生活を送る上で大きな支障となり、心の負担を強いるものである。これまで様々な治療方法が報告されてきたが、永続的な治療法は国際的にもなかった。

甲状軟骨形成術 2 型は、症状が、声門が過閉鎖することで発現することに着目し、声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状披裂筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する術式として一色により開発され、その後症例が蓄積された。当初声門過閉鎖防止にシリコンブロックなどが利用されたが、一部症例でそれら材料の破損や軟骨破壊から症状が再燃した。声門過閉鎖防止材料として強く、生体親和性に優れた純チタンを用いたチタンブリッジが本邦で一色等によって開発されたが、国内外とも未承認のままである。

内転型 SD は、難治性で一般的な治療法がないのが現状である。また本術式は症状の永続的消失をもたらし、患者の QOL を高め、医療費、社会福祉費の軽減が見込まれることから、社会的要請に応えるために、本研究でチタンブリッジの薬事承認を取得すべく、医師主導治験を開始した。

また内転型 SD の原因には中枢神経系の関与が報告されたが、病態は未だ不明である。そこで中枢での病態解明が急務であり、治験の付随研究として機能的 MRI（京都大学所有）を用いた病態解明も行うこととした。

さらにチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型を世界の標準治療とすべく国際共同治験を計画している。

### 1. 内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型による治療

チタンブリッジの国内での薬事承認を最終目的とし、治験調整事務局、治験実施施設での準備を整え、平成 27 年 6 月に治験届を提出した。7 月 27 日より被験者のエントリーを開始した。当初平成 27 年 12 月末までのエントリー期間であったが、目標登録症例数に届かず、2 ヶ月のエントリー延長とした。結果 21 例の登録を終え、平成 28 年 3 月 25 日に全症例の手術を終了した。

### 2. 機能的 MRI による内転型 SD の病態解明

内転型 SD に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の効果を脳活動の面から確認し、さらに内転型 SD と過緊張性発声障害の中枢病態を解明することを目的として、平成 27 年 4 月に IRB 承認された。京都大学と熊本大学で治験参加者を対象として音読などのタスクを与えた時の脳活動を機能的 MRI により計測した。

### 3. 国際共同治験の準備

熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を国内の拠点とし、米国（University of Wisconsin）と韓国（Yonsei University）に海外拠点を設置することを目的として、平成 27 年 4 月に Dr. Dailey と国際共同治験のための会議を実施した。また平成 28 年 3 月 4 日に熊本で開催した東アジア音声外科学会において Yonsei University 担当者と共同治験のための会議を開催し、平成 28 年度の事業計画を作成した。

### 4. 改良型チタンブリッジの開発

先行臨床研究の結果から PMDA より改良型チタンブリッジを開発し、改良品を申請品とすることを要求された。そこで 4 タイプの改良品を作成した。

破断試験方法の開発（チタンブリッジ曲げ試験方法の確立とプロトコール作成）を行い、現行品の評価を実施すると共に、改良品の一部に関して曲げ試験（疲労・圧縮）を実施した。

### 4. その他

平成 28 年 2 月 10 日付けで「チタンブリッジ」が先駆け審査指定制度の医療機器対象品目の第一号に指定され、薬事承認が間近になった。