

平成 29 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 難治性疾患実用化研究事業

(英語) Division of Rare/Intractable Disease Research

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Treatment for Adductor Spasmodic Dysphonia by Type 2 Thyroplasty Using Titanium Bridges

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治

所属 役職 氏名：(英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

実施期間：平成 26 年 6 月 2 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 医師主導治験：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

開発課題名：(英語) Clinical trial for Treatment for Adductor Spasmodic Dysphonia by  
Type 2 Thyroplasty Using Titanium Bridges

研究開発代表者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治

所属 役職 氏名：(英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 湯本 英二

所属 役職 氏名：(英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University. Professor, Eiji Yumoto

参画期間：平成 26 年 6 月 2 日～平成 28 年 3 月 31 日

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教 東家 完  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Assistant Professor, Yutaka Toya  
参画期間 : 平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 1 月 22 日

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 耳鼻咽喉科 助教 島山 博充  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Hokkaido University Hospital.  
Assistant Professor, Hiromitsu Hatakeyama

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 講師 二藤 隆春  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,  
The University of Tokyo Hospital. Lecturer, Takaharu Nito

研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 折舘 伸彦  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine.  
Professor, Nobuhiko Oridate

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学専攻感覚運動系外科学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
講師 楯谷 一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery,  
Kyoto University Graduate School of Medicine.  
Lecturer, Ichiro Tateya

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部  
助教 角 栄里子  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Innovative Medicine,  
Translational Research Center, Kyoto University Hospital.  
Assistant Professor, Eriko Sumi

分担研究 (日本語) 機能的 MRI による内転型痙攣性発声障害の病態解明  
開発課題名 : (英語) Brain function in spasmodic dysphonia: A functional MRI study

研究開発代表者 (日本語) 京都大学医学専攻感覚運動系外科学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
講師 楯谷 一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery,  
Kyoto University Graduate School of Medicine.  
Lecturer, Ichiro Tateya

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

分担研究 (日本語) 国際共同治験の準備 (日本、米国、韓国)  
開発課題名 : (英語) Preparation for global clinical trails

研究開発代表者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学専攻感覚運動系外科学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
講師 楯谷 一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery,  
Kyoto University Graduate School of Medicine.  
Lecturer, Ichiro Tateya

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 湯本 英二  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University. Professor, Eiji Yumoto  
参画期間 : 平成 26 年 6 月 2 日～平成 28 年 3 月 31 日

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教 東家 完  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Assistant Professor, Yutaka Toya  
参画期間 : 平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 1 月 22 日

分担研究 (日本語) 改良型チタンブリッジの開発  
開発課題名 : (英語) Development for an improved titanium bridge

研究開発代表者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

分担研究 (日本語) 手術手技「甲状軟骨形成術 2 型 (仮称)」の保険収載に向けた委員会設置  
と運営  
開発課題名 : (英語) Preparing a surgical indication manual for type 2 thyroplasty using  
titanium bridges

研究開発代表者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 折館 伸彦  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine.  
Professor, Nobuhiko Oridate

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 講師 二藤 隆春  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,  
The University of Tokyo Hospital. Lecturer, Takaharu Nito

分担研究 (日本語) 痙攣性発声障害疾患レジストリ構築の為の研究  
開発課題名 : (英語) Development of Spasmodic Dysphonia Registry

研究開発代表者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Kumamoto University Hospital. Lecturer, Tetsuji Sanuki

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 耳鼻咽喉科 助教 畠山 博充  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Hokkaido University Hospital.  
Assistant Professor, Hiromitsu Hatakeyama

## II. 成果の概要（総括研究報告）

痙攣性発声障害は、喉頭に器質的異常や運動麻痺を認めない機能性発声障害の一つで、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希少難治性疾患であり、国内外ともに内転型痙攣性発声障害に対する根本的な治療はない。チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型は、発声時に不随意的、断続的に強く内喉頭筋が内転することで声門が過閉鎖し症状が発現することに着目し、発声時に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手術術式であり、一色らにより報告された。

チタンブリッジの薬事承認を目的に、熊本大学に治験調整事務局を設置し、多施設共同臨床試験（熊本大学医学部附属病院、北海道大学病院、横浜市立大学附属病院、京都大学医学部附属病院）を準備し 2015 年 7 月 27 日より治験を開始した。2016 年 2 月 10 日にチタンブリッジが先駆け審査指定制度の指定品目に指定されたこともあり 2017 年 1 月に総括報告書を申請企業へ導出し、同年 12 月には薬事承認が見込まれている。

痙攣性発声障害の病態解明を目的として、機能的 MRI による脳賦活研究を行った。今後、脳賦活異常の程度の重症度の相関を解析することで、痙攣性発声障害の重症度や治療効果を客観的に評価できるようになることが期待される。

チタンブリッジの国際展開を目的に米国 University of Wisconsin と韓国 Yonsei University と秘密保持契約を交わし、国際共同治験の打ち合わせを行った。日本での薬事承認後、速やかに臨床試験を実施できる体制を整えた。

また臨床研究において生じた医療機器の不具合を改善することを目的として、非臨床試験を実施し、改良型チタンブリッジを開発した。評価方法として独自の方法を開発し、現行品と改良品の試験を実施のうえ最良な薬事申請用医療機器を決定した。

薬事承認後できるだけ早期に内転型痙攣性発声障害に苦しむ患者さんに安全かつ適正に手術治療を提供できるように、手術適応ガイドライン作成委員会と術中モニタリングの解析と評価（実施中の臨床試験データ）委員会を設置した。委員会において手術適応マニュアルを作成し、今後は日本耳鼻咽喉科学会で学会認定を審議され、2017 年中に承認の見込みとなる。また平成 30 年度診療報酬改定時に保険収載されることを前提として、外保連試案に新規医療技術（喉頭形成術チタンブリッジを用いるもの：K400-3）が 2017 年 3 月登録された。

さらに患者の把握、疾患の自然史、治療の実施状況、治療の評価、予後予測因子の調査のためには、疾患レジストリの構築が必須である。今後、本治療法の普及および本疾患の研究において、日本が世界をリードし続けるには、日本主導の国際レジストリの構築が必要となる。そのために熊本大学において発声障害疾患データベースを構築し、データベースの登録項目と医師主導治験の EDC を基にした痙攣性発声障害の疾患レジストリのシステム開発をした。

During the three years of the research grant, we investigated the effectiveness and safety of type

2 thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia, and established a clinical trial coordinating office at Kumamoto University for the purpose of the approval of titanium bridges for use as a medical device. Preparations were made for the clinical trials, including the selection of joint-facilities (Kumamoto University Hospital, Hokkaido University Hospital, Yokohama City University Hospital, Kyoto University Medical hospital). Clinical trials began on July 27, 2015. On February 10 of the same year, the titanium bridge was chosen as the designated item of the SAKIGAKE designation system, and in December 2016, a summary report was submitted to the application company, and a comprehensive evaluation for regulation was started. Regulatory approval is expected in December 2017.

In order to elucidate the pathology of spastic vocal dysphonia, a brain activation study using functional MRI was conducted. It is expected that the severity of cerebral activation disorder and the therapeutic effect can be objectively evaluated in the future by analyzing the correlation of the severity of the extent of cerebral activation abnormality.

In collaboration with the University of Wisconsin in the United States, and Yonsei University in Korea, and with the aim of achieving international development of the titanium bridge, we completed a confidentiality agreement to arrange an international joint clinical trial, and to prepare a system for conducting clinical trials immediately following approval in Japan.

Additionally, we also developed an improved titanium bridge to address defects in medical equipment that occurred in clinical research, and carried out nonclinical studies to improve the strength and durability of our medical devices. We developed our own evaluation method, tested the existing bridge and the improved bridge, thereby developing the best medical application device to ensure the approval of our pending applications.

We prepared a surgical indication manual for type 2 thyroplasty using titanium bridges, which will be deliberated at the Japan Otolaryngology Society in the future. Approval is expected within 2017. In addition, type 2 thyroplasty was registered as a surgical technique in March 2017 in order to have the procedure listed as a 2018 fiscal year medical fee revision, which means that the procedure will be covered under the health insurance system in the future.

Going forward, it is our aim to construct a disease registry, which is essential for grasping patient disease history, the implementation and evaluation of treatment, and the investigation of prognostic factors. In the future, as Japan continues to lead the world in spreading this treatment method and researching this disease, it is necessary to construct a Japan-led international registry. We constructed a database of voice disorder at Kumamoto University, and developed a registry system for spasmodic dysphonia based on the results of the clinical trial.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7件、国際誌 5件)

1. SANUKIT, YUMOTO E. Long-term evaluation of Type 2 Thyroplasty with Titanium Bridges for Adductor Spasmodic Dysphonia. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017, In Press.
2. 兵頭政光, 弘瀬かほり, 長尾明日香, 吉田真夏, 大森孝一, 城本修, 西澤典子, 久育男, 湯本英二. 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査. 音声言語医学. 2016, 57 (1), 1-6.
3. SANUKIT, YUMOTO E, TOYA Y, KUMAI Y. Voice tuning with new instruments for type II thyroplasty in the treatment of adductor spasmodic dysphonia. Auris Nasus Larynx. 2016, 43 (5), 537-540.
4. 讃岐徹治. 痙攣性発声障害. JOHNS. 2015, 31 (9), 1343-45.
5. 讃岐徹治. 痙攣性発声障害: 甲状軟骨形成術 2 型. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 2015, 87 (5), 189-192.
6. TATEYAI, OMORI K, NAITO Y, HIRANO S, YAMASHITA M. Type II thyroplasty changes cortical activation in patients with spsmodic dysphonia. Auris Nasus Larynx. 2015, 42 (2), 139-144.
7. YANAGIDA S, NISHIZAWA N, MIZOGUCHI K, HATAKEYAMA H, FUKUDA S. Voice Onset Time for the Word-Initial Voiceless Consonant/t/ in Japanese Spasmodic Dysphonia. Journal of Voice. 2015, 29 (4), 450-454.
8. 讃岐徹治, 湯本英二. 痙攣性発声障害の診断-アンケート調査による検討. 喉頭. 2014, 26 (2), 81-85.
9. 溝口兼司, 福田諭. 喉頭杵組手術②痙攣性発声障害に対して. ENTONI. 2014, 173, 31-37.
10. 城本修, 折籠伸彦, 生井友紀子, 田口亜紀, 溝口兼司, 渡邊雄介, 田村悦代, 大森孝一, 湯本英二. 推奨版 VHI および VHI-10 の信頼性と妥当性の検証. 音声言語医学. 2014, 55 (4), 291-298.
11. 折籠伸彦, 城本修, 生井友紀子, 田口亜紀, 田村悦代, 溝口兼司, 渡邊雄介, 大森孝一, 湯本英二. 推奨版 VHI および V-RQOL 作成と質問紙のアンケート調査. 音声言語医学. 2014, 55 (4), 284-290.
12. SANUKIT, YUMOTO E, KODAMA N, MINODA R, KUMAI Y. Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia. Auris Nasus Larynx. 2014, 41 (3), 285-289.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Laryngeal Re - innervation: Japanese Approach, 指定講演, 讃岐徹治, 10th Manchester Phonosurgery & Neurolaryngology Dissection Course, 2017/3/16, 国外.
2. Type 2 thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia, 指定講演, 讃岐徹治, 10th Manchester Phonosurgery & Neurolaryngology Dissection Course, 2017/3/16, 国外.
3. 革新的医療技術 (内転型痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術 2 型) の実用化, 口頭, 讃岐徹

- 治, 畠山博充, 折館伸彦, 二藤隆春, 楯谷一郎, 湯本英二, 第 32 回西日本音声外科研究会, 2017/1/7, 国内.
4. 「先駆け審査指定制度」アカデミアの経験と期待, シンポジウム, 讃岐徹治, 第 13 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 2016/12/2, 国内.
  5. 新規医療機器治験の開発と現状, ポスター, 磯野多栄子, 讃岐徹治, 高木深雪, 清本亜弥, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
  6. Perioperative complications of Type II Thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia, ポスター, 溝口兼司, Cutting Edge Laryngology, 2016/10/5-7, 国外.
  7. Benefit and Features of Type 2 Thyroplasty for Spasmodic Dysphonia, 口頭, 讃岐徹治, 湯本英二, 東家完, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) Annual Meeting, 2016/9/20, 国外.
  8. Type 2 thyroplasty with titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia, ポスター, 讃岐徹治, 兒玉成博, 湯本英二, 30th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP), 2016/8/21-25, 国外.
  9. Acoustic features and auditory perceptual evaluation in Japanese Adductor Spasmodic Dysphonia, ポスター, 柳田早織, 30th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP), 2016/8/21-25, 国外.
  10. Type II Thyroplasty, ワークショップ, 讃岐徹治, 14th Biennial Phonosurgery Symposium, 2016/7/9, 国外.
  11. Type II Thyroplasty for Spasmodic Dysphonia, パネルディスカッション, 讃岐徹治, 14th Biennial Phonosurgery Symposium, 2016/7/8, 国外.
  12. 甲状軟骨形成術 2 型の長期成績, 口頭, 讃岐徹治, 第 17 回熊本耳鼻咽喉科臨床問題研究会, 2016/3/12, 国内.
  13. Effects of type II thyroplasty for adductor Spasmodic Dysphonia, 口頭, 溝口兼司, The 10th East Asian Conference on phonosurgery in Kumamoto, 2016/3/5, 国内.
  14. 内転型痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術 2 型の適応, 口頭, 讃岐徹治, 湯本英二, 東家完, 第 28 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 2016/3/4, 国内.
  15. 内転型痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術 II 型施行令における、自覚的非改善症例の検討, 口頭, 溝口兼司, 第 28 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 2016/3/4, 国内.
  16. 熊本大学における治験調整医師、治験調整事務局の委託契約に関する取りくみ, 口頭, 磯野多栄子, 讃岐徹治, 高木深雪, 清本亜弥, 西村勉, 長和彦, 稲森恵弥子, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/11, 国内.
  17. チタンブリッジによる甲状軟骨形成術 2 型, シンポジウム, 讃岐徹治, 第 67 回日本気管食道科学会・学術講演会, 2015/11/19, 国内.
  18. 音声外科 up to date, 口頭, 讃岐徹治, 第 107 回鹿児島耳鼻咽喉科学術集会, 2015/11/5, 国内.
  19. Visual analog scale を用いた聴覚印象評価の試み, 口頭, 溝口兼司, 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2015/5/22, 国内.
  20. Voice Tuning With New Instruments For Type II Thyroplasty In The Treatment Of Adductor Spasmodic Dysphonia, ポスター, 讃岐徹治, 湯本英二, 熊井良彦, 東家完, American



Laryngological Association, 2015/4/23, 国外.

21. 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 型の効果の検討(医師主導治験), 口頭, 讃岐徹治, 湯本英二, 溝口兼司, 折館伸彦, 二藤隆春, 楯谷一郎, 第 27 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 2015/4/9, 国内.
22. Type II Thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia, 招待講演, 讃岐徹治, 13th Asia-Oceania ORL-HNS Congress, 2015/3/19-22, 国外.
23. Long-term Voice Handicap Index after type II thyroplasty using titanium bridges for adductor spasmodic dysphonia, 口頭, 讃岐徹治, Kumamoto symposium2014:Spasmodic dysphonia, 2014/11/20, 国内.
24. Type II thyroplasty changes cortical activation in patients with Spasmodic Dysphonia, 口頭, 楯谷一郎, Kumamoto symposium2014:Spasmodic dysphonia, 2014/11/20, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 内転型痙攣性発声障害に対する革新的医療機器「チタンブリッジ」の医師主導治験, 讃岐徹治, 難治性疾患実用化研究事業及び免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)2016 年度合同成果報告会, 2017/2/10, 国内.
2. 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, 讃岐徹治, 2015 年度 AMED6 事業合同成果報告会, 2016/2/12, 国内.
3. 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, 讃岐徹治, 文部科学省・厚生労働省革新的医療技術創出拠点プロジェクト平成 26 年度成果報告会, 2015/3/13, 国内.

(4) 特許出願

なし