

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

「先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究」

研究代表者 松永達雄

国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部 部長 / 臨床遺伝センター長

研究要旨

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の患者の一体的診療体制の確立を目的として、患者の実態把握、教育、福祉、生活の実態把握、診療マニュアル策定、医療情報公開、データベースへの協力、一体的診療モデルの確立と検証、患者会・学会等との連携、遺伝子診断の実施体制、公開講座実施、国際的研究体制構築を進めた。その結果、本難病の診療に役立つ成果として、適正な診療体制および標準的な医療の確立と普及、一体的診療の有効性の検証、早期診断および先進的医療の導入に資する成果を出すことができた。

松永達雄・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部長、臨床遺伝センター長

角田和繁・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター視覚研究部長

藤波芳・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター視覚研究部視覚生理学研究室長

加我君孝・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター名誉臨床研究センター長

榎本千江子・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター・言語聴覚士

山澤一樹・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床遺伝センター / 小児科医員

前田晃秀・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 聴覚障害研究室・研究員（認定NPO法人東京盲ろう者友の会東京都盲ろう者支援センター・センター長）

廣田栄子・国立大学法人筑波大学・人間系・名誉教授

守本倫子・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部耳鼻咽喉科診療部長

仁科幸子・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部眼科視覚科学研究室医長

久保田雅也・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・神経内科・医長

仲野敦子・千葉県こども病院・診療部長

有本友季子・千葉県こども病院・耳鼻咽喉科・部長

齋藤麻美子・千葉県こども病院・眼科・医長

後藤美和子・地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院・眼科・科長

土橋 奈々・国立大学法人九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

高野賢一・北海道公立大学法人札幌医科大学・耳鼻咽喉科・教授

森秀夫・地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市民総合医療センター・眼科・主任部長

星祐子・独立行政法人国立特別支援教育総合研究所・インクルーシブ教育システム推進センター・上席総括研究員(兼)インクルーシブ教育システム推進センター長

高木明・地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院・副院長

A. 研究目的

本研究の対象は、先天性および若年性(40歳未満で発症)の視覚聴覚二重障害(盲ろう)の原因となる難病で、該当する疾病が35以上と多様であり、患者数は全国に約2600人と推計される^{1), 2)}。本難病では、コミュニケーション、情報の入手、移動が極めて困難となる。特に小児の約90%は知的障害や肢体不自由などの他の障害も重複するため負担が大きい。本難病患者に対する早期診断、早期介入で、教育と社会参加を促進する必要性は高い。我々はこれまで本障害の疫学研究、臨床診断と病態解明を進めてきた。本研究では、本難病を一体的に診療する体制の構築を目的とする。

(文献)

- 1) 前田晃秀. 盲ろう者(視覚聴覚二重障害者)における身体障害者手帳の交付状況の実態 - 自治体を対象とした全国調査から - . 社会福祉学 56,94-104, 2016
- 2) 前田晃秀、廣田栄子. 高齢期の視覚聴覚二重障害者(盲ろう者)の障害程度とコミュニケーション状況に関する全国実態調査. Audiology Japan 59,632-643, 2016

B. 研究方法

a. 患者の実態調査

全国疫学調査として、まず疾患別の患者数調査(一次調査)を郵送によるアンケート調査を行う。200床以上で耳鼻科・眼科の常勤医がいる病院を抽出し(1061施設)耳鼻咽喉科、眼科、小児科、遺伝科に調査票を郵送し(計3191通)29年度中に解析する。30年度に、一次調査で患者ありと回答した施設に対して、個別の患者の医療情報についてのアンケート調査(二次調査)を郵送で行い、31年度に解析する。

b. 教育、福祉、生活の実態把握

本難病では、病院を受療せず、福祉施設や特別支援学校や在宅で支援、ケアを受けていることもあるため、その情報も必要である。29-30年度に研究分担者の廣田栄子、星祐子、前田晃秀と研究協力者の高橋信行が、患者の福

祉・教育・生活の全国調査を行い、調査結果は班会議や学会等で参加者・関係者に情報共有し、診療マニュアルにも反映する。

c. 診療マニュアル策定

本医療の専門家の経験、学識、本研究で集積される情報に基づいて、本難病の診療マニュアルを策定する。29年度に概要・基本的診療を、30年度に特記すべき診療等を、31年度に病態別診療等を作成し、本研究班 Web サイトから公開する。英文翻訳して海外の研究者と意見交換した内容を反映して国外にも公開する。

d. 医療情報公開

本難病の医療情報を、患者、医療者、一般向けに提供する Web サイトを作成し、30年度から公開する。31年度はアンケート調査結果、診療マニュアルの追加などにより内容を拡張し、診療の要点を記したパンフレットも作成、配布する。

e. データベースへの協力

29年度から臨床ゲノム情報統合データベース(希少・難治性疾患領域：<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/disease/intractable>)に登録する。30年度から難病プラットフォームで視覚聴覚二重障害の難病レジストリを開始し、個人情報、臨床情報、ゲノム情報を登録する。

f. 一体的診療体制のモデル確立と検証

29年度は東京医療センターで一体的診療を開始し、30年度から2施設以上で実施して、30例以上の患者の診療、検証する。31年度から各拠点施設で眼科・神経科の医師の参加を追加して全国への普及を促進する。

g. 患者会・学会等との連携

29年度から東京医療センターを中心とした医療機関、患者会、患者支援団体、教育機関、学会および他の研究班と連携し、患者会等からの診療マニュアル執筆や資料収集への協力、班会議における問題点の共有や研究への助言・協力提案、学会等からの患者登録、全国盲ろう者

協会による患者の診療アクセスと他施設との連携の支援などを進める。

h. 遺伝子診断の実施体制

29-30 年度に研究協力者の小原收（公益財団法人かずさ DNA 研究所副所長）が、本研究対象の主たる難病の遺伝子検査を衛生検査所で実施できる体制を整備する。30 年度は共同研究として、31 年度は確実性の検証の上で保健検査につなげる。

i. 公開講座実施

30 年度、31 年度に各 1 回ずつ開催する。

j. 国際研究体制構築

本難病の診療の資料やインターネット情報はほぼ皆無であるため、海外の先進的医療施設との研究協力体制を構築し、海外の現地調査を行い、患者の診療に陪席して実際の技術を習得する。本難病の一体的診療に 20 年以上前から取り組む英国ロンドン大学小児衛生研究所・小児病院、米国ハーバード大学医学部・小児病院と協力する。これらの施設の責任者と本研究代表者は 5 年前から遺伝性難聴の共同研究をしている。

(倫理面への配慮)

本研究では難聴者およびその親族の遺伝子解析および疫学研究を行なうため、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して進める。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査・承認による研究の適正性の確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施する。これにより、倫理面の問題がないと判断する。

C. 研究結果

a. 患者の実態調査

一次調査の結果の集計・解析を完了した。合計 1038 症例の病名と頻度を把握し、計 76 疾患が原因として認められた（資料 1）。一次調査で 10 症例以上と回答した 53 施設に対して、個

別の患者の医療情報についてのアンケート調査（二次調査）を郵送した（資料 2）。

b. 教育、福祉、生活の実態把握

特別支援学校対象の盲ろう児（者）の実態調査により、教育施設別患者数、障害程度、合併症、コミュニケーション法、研修の必要性に関する情報を、本研究班会議で共有した。

未就学の盲ろう児の療育の実態調査を行い、意思疎通手段に対する支援が不足していることを明らかにして学会発表した。

盲ろう者への医療に対するアンケート調査を実施、検討した。その結果を基に医療機関への要望としてまとめて、本研究班会議で共有した。

c. 診療マニュアル策定

第 I 章（概要）と第 II 章（基本的診療）を完成し、第 III 章（特記すべき診療・療育・支援）を作成した（資料 3）。

d. 医療情報公開

Web サイト（<http://dbmedj.org/>）を開設して、診療マニュアル第 I、II 章を公開した（資料 4）。

e. データベースへの協力

臨床ゲノム情報統合データベース（希少・難治性疾患領域）に本難病 60 症例を登録した。難病プラットフォームの CaseI-C による登録システムのベータ版を作成した。本システムを用いた登録についての研究計画書を作成し、倫理審査委員会へ申請した。

f. 一体的診療体制のモデル確立と検証

東京医療センター、国立成育医療研究センターで一体的診療体制を構築し、これまでに 46 例で実施した（難聴+網膜色素変性症 8 例、難聴+視神経異常 or 動眼神経異常 9 例、弱視 or 黄斑変性 or 緑内障など 24 例、その他 5 例）。眼科と耳鼻咽喉科の合同検討会をほぼ毎月行くとともに、一部の症例については論文投稿した。他の拠点施設でも開始した。

g. 患者会・学会等との連携

全国盲ろう者協会、全国盲ろう者団体連絡協議会、盲ろう児とその家族の会、関連学会などと、班会議、症例登録体制や診療アクセスと診療連携の支援体制の確立、診療マニュアルの共同執筆を行った。

h. 遺伝子診断の実施体制

かずさ DNA 研究所で、視覚聴覚二重障害の原因となる主たる難病に対する遺伝子検査の受託体制を構築し、検査を開始した。

i. 公開講座実施

30 年度公開講座を開催した（資料 5）。

j. 国際研究体制構築

米国の本難病に対する先進医療施設を訪問し、診療技術や情報の共有化を進め、原因遺伝子の変異について国際判定ルールを共同で策定し、論文発表した（DiStefano et al. Genet Med. 2019 : doi: 10.1038/s41436-019-0487-0, Oza AM, et al. Hum Mutat. 2018; 39(11):1593-1613）。

D. 考察

a. 患者の実態調査

一次調査によって、わが国においても、本疾患群が非常に多様な病態で構成されていることが判明した。二次調査によって、本疾患群の患者の聴力・視力・補装具の使用状況・合併症・コミュニケーション・移動・教育・就労・医療ケアに関する調査を行い、多角的に二重障害患者を取り巻く状況の実態を把握できる。

b. 教育、福祉、生活の実態把握

教育、福祉、患者の立場からの実態を把握できたことで、今後の対策を立てることが可能となった。

c. 診療マニュアル策定

現時点までに第 I 章～第 III 章の原稿を作成した。今年度は第 IV 章を作成する。本診療マニュアルは国内学会の承認を得るとともに、英文に翻訳して国外でも活用できるようにする予定である。診療マニュアルの作成、公開によって、標準的治療の普及が可能となり、早期診断・治療につながる。これにより患者への教育効果と社会参加が促進し、社会の活性化につながる。

d. 医療情報公開

既に診療マニュアルの一部、市民公開講座の案内を公開した。今後、診療マニュアル追加項目、アンケート調査結果等を順次公開していく予定である。

e. データベースへの協力

今後、難病プラットフォームへの登録による患者情報の把握と検討によって、科学的根拠に

基づいた診療ガイドライン等の作成、更新が可能となる。

f. 一体的診療体制のモデル確立と検証

引き続き視覚聴覚二重障害に対する一体的な医療体制の確立を進めることにより、診療効果の向上が可能となるとともに、重複した診療や検査を回避できて、医療費削減につながる。

g. 患者会・学会等との連携

全国盲ろう者協会の事務局の協力を得て、分担研究施設の地域における診療アクセスと他施設連携を支援する取り組みも開始しており、東京医療センターを窓口として、問い合わせに回答して各地域の情報を提供するとともに、関係者が集う会議、講習会を開催する予定である。

h. 遺伝子診断の実施体制

視覚聴覚二重障害の原因となる主たる難病に対する遺伝子検査を保険適用検査として行う体制の整備を進めた。遺伝学的の実装により、未診断症例の減少と早期診断が可能となる。

i. 公開講座実施

市民公開講座で市民に対する啓蒙活動を進めるとともに、講演を介して患者団体・教育・医療機関の相互理解・連携を深めることができた。

j. 国際研究体制構築

本難病の診療の資料やインターネット情報はほぼ皆無であるため、海外の先進的医療施設である米国ボストン小児病院およびマサチューセッツ眼科耳鼻科専門病院の現地調査を行い、情報交換、意見交換によって本難病に対する先進的医療を導入できた。

E. 結論

患者の実態調査、診療マニュアル、医療情報公開、データベース協力、一体的診療体制モデル検証、患者会・学会等との連携、遺伝子検査体制構築、国際研究体制構築を進めて、本難病の診療に役立つ成果を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda

S, Okamoto Y, Morita N, Sakamoto H, Shintani T, Fukuda S, Kaga K, Matsunaga T*. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear*. 2019;40(1):184-191

DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM., Siegert RK., Grant AR., Hughes MY., Cushman BJ., Azaiez H, Booth KT., Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, Shen J, Zhang W, Kenna M, Schimmenti LA., Tekin M, Rehm HL., Abou Tayoun AN., Amr SS* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. *Genet Med*. 2019; doi: 10.1038/s41436-019-0487-0

Minami S, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T*. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019. 708(1):86-90

Matsushima K, Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Yamazawa K, Murayama K, Matsunaga T*. High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 108:125-131

Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T*. Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45(2):222-226

Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, Matsunaga T*. A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):171

Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Murry JB, Hasadsri L, Nara K, Kenna M, Booth KT, Azaiez H, Griffith A, Avraham KB, Kremer H, Rehm HL, Amr SS, Abou Tayoun AN*, ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat*. 2018; 39(11):1593-1613

松永達雄*

「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療 .
日本耳鼻咽喉科学会会報 [*Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo)*] . 2019:122:16-21

松永達雄*

先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向 .
公衆衛生 2018; 82(6):468-473

松永達雄*

遺伝学的診療の進め方 .
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2018;90(8):598-604

松永達雄*

臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立 .
Otol Jpn. 2018;28(2):65-69.

松永達雄*

ゲノム医療(遺伝子医療)の今 希少疾患・難病の遺伝カウンセリング .
保健の科学. 2018;60(10) 677-681.

松永達雄*

遺伝性難聴の診断の進歩 In: 山岨達也 編集 . *医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス*
医歯薬出版:東京 2018; 7-10

2. 学会発表

山本修子、南修司郎、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國桂太郎、石川直明、加我君孝.
良聴耳平均聴力レベル 90dB 未満で人工内耳手術を行った症例の検討.
第 119 回日本耳鼻咽喉科学会.
横浜 2018 年 5 月 30 日 - 6 月 2 日

宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦.
exome 解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証.
日本人類遺伝学会第 63 回大会.
横浜 2018 年 10 月 10 - 13 日

遠藤理奈子、山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、小島敬史、橋本陽介、石川直明、松永達雄、加我君孝.
当科で乳幼児期に人工内耳手術を施行した重度難聴児 185 児の療育・就学状況調査.
第 63 回日本聴覚医学会.
神戸 2018 年 10 月 17-19 日

松永達雄

難聴のゲノム医療.

第 119 回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム
(2) ゲノム医療新時代：耳鼻咽喉科臨床への
応用.

横浜 2018 年 6 月 1 日

松永達雄.

ミトコンドリア病難聴.

第 4 回ミトコンドリア病研究公開フォーラム.
大日本住友製薬東京本社 3 階大ホール . 東京
2019 年 2 月 16 日

松永達雄.

盲ろう医療研究の最新動向.

視覚聴覚二重障害に関する市民公開講座.

中目黒 GT プラザホール. 東京 2019 年 3 月
17 日

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