

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 松永 達雄

令和二（2020）年 5月

## 総合研究報告書目次

## 目次

|   |    |
|---|----|
| ・総合報告書  |    |
| 厚生労働科厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  |    |
| 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   | 2  |
| 資料 1 視覚聴覚二重障害児（盲ろう児）の療育の実態に関する検討：児童発達支援施設等全国調査  |    |
| 前田晃秀、廣田栄子   | 9  |
| 資料 2 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診療マニュアル（第 1 版）III 章                                     |    |
| 視覚聴覚二重障害児におけるコミュニケーション法と支援について  |    |
| 我が国における視覚聴覚二重障害児の指導・支援の状況   | 10 |
| 資料 3 特別支援学校における盲ろう  | 11 |
| 資料 4 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診療マニュアル（第 1 版）I 章                                       |    |
| 教育機関との連携  |    |
| 特別支援学校に在籍している幼児児童生徒の実態  | 12 |
| 資料 5 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診療マニュアル（第 1 版）I 章                                       |    |
| 患者会（全体）   |    |
| 当事者組織としての要望   | 13 |
| 資料 6 厚生労働科学研究費補助金・日本医療研究開発機構（AMED） 視覚聴覚二重障害の医療ホーム                                       |    |
| ページ   | 14 |
| 資料 7 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診療マニュアル（冒頭部分）   | 15 |
| 資料 8 視覚聴覚二重障害の医療（ホームページ）  | 17 |
| 資料 9 Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory  |    |
| neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. Maeda-Katahira et al. | 17 |
| 資料 10 盲ろうサポートホームページ画面   | 18 |
| 資料 11 遺伝子診断概要   | 19 |
| 資料 12 遺伝子診断基準参考文献   | 19 |
| 資料 13 市民公開講座アンケート結果   | 20 |
| ・研究成果の刊行に関する一覧表   | 21 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

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、診療マニュアル策定、一体的診療モデルの確立、関連団体との連携、遺伝子診断の導入、情報の普及、国際的研究展開を実施した。その結果、適正な診療体制の配置、標準的な医療の確立と普及、一体的診療の有効性と課題の解明、初期診療の道筋、早期診断、先進的医療の導入に資する成果を得た。得られた成果の今後の活用・提供として、適正な医療提供体制および医療制度の策定、本難病に対する標準的治療の全国への普及、診療ガイドライン等の作成、一体的診療体制モデルの周知、医療から教育、福祉へのシームレスな連携、遺伝学的検査の国内普及等があげられる。

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

和佐野浩一郎・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・聴覚障害研究室長

岩田岳・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・臨床研究センター分子細胞生物学研究部長

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立総合医療センター・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

木下彩子・地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター・小児耳鼻咽喉科医長

## 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<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>。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。

本難病は、原因と症状が極めて多様であり、その診療には複数科のチームからなる一体的な取り組みが必要となる。既に海外では本疾患の医療体制があるが、国内にはない。また、本疾病群は希少、多様、診断困難なために患者データの蓄積がなく、医療の発展が遅れている。全国に散在する難病患者に医療情報を普及、および収集する有効な方策がない。これを難病医療支援ネットワーク、全国患者会の難病診療ネットワーク構築で解決する。

具体的な目的は、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、難病医療支援ネットワーク・患者会等との連携、遺伝学的検査体制構築、公開講座実施、国際研究体制構築である。

### (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29年度に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で行う。適正な医療体制の規模と配置の策定には、多数を対象とした量的・統計的な調査が必須となる。診断や治療の専門性からみて、患者はある程度規模の大きい、眼科と耳鼻科の専門医師の常勤する病院で受療しているとみられるため、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）解析する。さらに、一定

以上の症例を持つ施設の患者と診療の実態を把握するために、30年度に一次調査で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）を郵送で行い、31年度中に解析を行った。

### 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。

### 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）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、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. 遺伝子検査体制構築

29-30年度に研究施設の公益財団法人かずさDNA研究所において、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。共同研究として開始して、検査品質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年度に東京と大阪で各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、米国フィラデルフィア小児病院と協力する。

#### (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検査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

平成29年度に全国の医療機関1061施設、のべ3191診療科(耳鼻咽喉科、眼科、小児科、遺伝科)に対して、先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の患者数調査(一次調査)を行った。181施設208診療科に点在する合計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。このことから、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。

本結果をもとに本疾患群の患者のより詳細な情報を検討するための二次調査を実施した。一次調査において10症例以上報告のあった医療機関、本研究班の分担研究者所属機関およびAMED「先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因とな

る難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究」の分担研究者の所属機関の全国50機関を対象施設として調査票を発送した。

この結果、16機関から231症例に関する回答を得た。内訳としては男性115例、女性116例、平均年齢13.1歳であった。主な疾患としてはUsher症候群、染色体異常、CHARGE症候群、低出生体重児、先天性サイトメガロウイルス感染症、Goldenhar症候群が挙げられ、その他多数の難病・希少疾患が集積された。遺伝子検査および染色体検査は117例に対し施行されており、その結果診断がついていたのが82例であった。

難聴の発症年齢は75%が先天性、7%が就学前、6%が小学生であり、視覚障害の発症年齢は58%が先天性、7%が就学前、3%が小学生と、いずれも小児期の発症が大部分を占めた。

難聴の程度は軽度10%、中等度35%、高度20%、重度35%であり、64%が補聴器装用中、18%が人工内耳装用中であった。

視覚障害の程度は平均視力が0.2であり、評価可能中73%に視野障害を伴っており、77%が眼鏡装用、8%が遮光眼鏡を装用中であった。

合併した障害で最も多かったのは、発達障害134例であり、循環器系60例、神経系58例、泌尿生殖系37例、消化器系34例、四肢28例、呼吸器系27例と多くの系統に広がる合併症を認めた。

#### b. 教育、福祉、生活の実態把握

研究分担者の廣田栄子(筑波大学人間総合科学研究科名誉教授)と前田晃秀(東京都盲ろう者支援センター長)は、全国の児童発達支援センター及び児童発達支援事業所(4349カ所)を対象に、視覚聴覚二重障害児の機能的自立と発達の全国調査を行い報告書をまとめ、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誌で発表し(資料1)、本研究班Webサイト(<http://dbmedj.org/>)で公開した(資料2)。

研究分担者の星祐子(国立特別支援教育総合研究所上席総括研究員)は、全国の特別支援学校1025校を対象に盲ろう児の実態調査を行い(資料3)、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Webサイト(<http://dbmedj.org/>)で公開した(資料4)。

研究協力者の高橋信行(全国盲ろう者団体連絡協議会、会長)は、盲ろう者が医療機関を利用する際の困難や要望についてアンケート調査を実施して、報告書を視覚聴覚二重障害の患者会Webサイト(<http://tarzans.sakura.ne.jp/jfdb/>)で公開し、その内容に基づいた医療機関への要望を本研

究班 Web サイト(<http://dbmedj.org/>)で公開した(資料5)。

### c. 診療マニュアル策定

「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診療マニュアル」を27人の専門家による分担執筆で完成し、本研究班 Web サイト(<http://dbmedj.org/>)で公開した(資料6)。原稿はI~IV章の計59項目、全254頁であり(資料7)。オンライン版では読みやすくアレンジされ、検索も容易に可能である。

### d. 医療情報公開

先天性および若年生の視覚聴覚二重障害の原因となる難病に対する医療情報を患者、医療者、一般向けに提供する研究班 Web サイト(<http://dbmedj.org/>)を開設し、診療マニュアル、地域の医療関連施設検索ポータル、市民公開講座開催などのニュースを順次掲載、更新した(資料8)。

### 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:<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/disease/intractable>)へ、先天性および若年生の視覚聴覚二重障害の原因となる難病60例を登録した。

また、AMED 難病プラットフォームにおいて視覚聴覚二重障害の原因となる難病の登録画面を構築し、京都大学の中央倫理審査承認を受けて7例の登録を行った。

### f. 一体的診療体制のモデル確立と検証

本年度までに24例で一体的診療を実施して、視覚聴覚二重障害の一体的診療体制と診療過程を、全症例に対して眼科、耳鼻咽喉科、小児科、視能訓練士、言語聴覚士によるカンファレンスを12回開催して具体的に検証した。将来、参考できるように議事録も作成して保管した。

一体的診療を行った優性遺伝性視神経萎縮症と聴神経症(Auditory Neuropathy)の症例を集めた論文を眼科英文誌に採択、掲載された(資料9)。

### 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ふうわ、全国盲ろう教育研究会との連携により、診療マニュアルの教育、福祉、患者団体の各項目が執筆された(資料6:I章の福祉・生活支援、教育機関との連携、患者会(小児)、患者会(全体)、III章の療育、教育で大切にしたいこと、就労の実態と支援)。

2017年度第2回および第4回班会議、2018年度第1回班会議には、各団体の代表者が参

加して、現状の課題および今後の研究についての討議を行った。

日本眼科学会、日本臨床視覚電気生理学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本聴覚医学会、日本耳科学会、および関連する研究班に、当研究班の活動を紹介し、難病プラットフォームへの協力を呼びかけた。本研究班の市民公開講座について、日本聴覚医学会から広告をして頂き、日本耳鼻咽喉科学会東京支部および大阪支部と日本眼科学会大阪支部から後援ならびに会員へのポスター・パンフレット送付をして頂いた。

視覚聴覚二重障害では患者の診療へのアクセスと、地域における拠点医療施設、一般医療施設、教育施設、福祉施設などの連携を促進するために、全国盲ろう者協会と日本財団の協力を得て、診療アクセスと他施設連携を支援するための窓口を東京医療センターに設置した。また、視覚聴覚二重障害の医療に関わる施設を、地域と事業内容から検索できるポータルサイトを構築し、本研究班 Web サイト(<http://dbmedj.org/>)で公開した(資料10)。一般の方向けと医療関係者向けの情報があり、医療関係者は所定の登録手続きを行うと、診療担当医師、診察日などの情報も得られる。ポータルサイトへの掲載の確認が必要と考えられた施設には、事前に受け入れ可否のアンケート調査を行い選定した。

### h. 遺伝子検査体制構築

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)、宮冬樹(東京医科歯科大学 難治性疾患研究所)の協力を得て、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行う体制を確立した。変異の病的意義の判定と原因診断は、2回のカンファレンスを通じて、ACMG/AMP ガイドライン<sup>1)</sup>とClinGen HELP 基準<sup>2)</sup>に従って実施する流れを確立した(資料11)。

1) Richards S, et al. Genet Med. 2015;17:405-424.

2) Oza AM, et al. Hum Mutat. 2018;39:1593-1613.

かずさ DNA 研究所の衛生検査所登録した検査施設において、本遺伝子検査の届け出を済ませて実施を実現した。既に500例以上で実施して臨床検査としての妥当性、有用性を検証できた。

### i. 公開講座実施

視覚聴覚二重障害の医療に関する市民公開講座を2019年3月17日に中目黒GTプラザホール(東京)で開催し、2019年11月9日に大阪市立中央会館ホール(大阪)で開催した。以上の市民公開講座では、二重障害診療を行っている耳鼻咽喉科医師および眼科医師に加え、教育・療育の専門家、二重障害の当事者からの講演も行い、市民に対する啓蒙活動および医療関係者と患者、家族、支援者

の連携を深めた。事前にポスター、Web サイトなどで十分な広報を行った結果、参加者数は第 1 回が 70 人、第 2 回が 95 人であった。

#### j. 国際研究体制構築

視覚聴覚二重障害の難病の多くは、遺伝学的検査が早期診断に有用である。しかし、病的意義が不明な結果(遺伝子、バリエーション)が国際的問題となっていた。研究代表者とその研究部(東京医療センター聴覚・平衡覚研究部)は、遺伝子変異の判定ルールを策定する国際組織 ClinGen のメンバーに選出されて、国際研究体制の下で視覚聴覚二重障害の原因遺伝子も多く含む難聴遺伝子(資料 12 左)とバリエーション(資料 12 右)の判定ルールを策定し、論文発表した。

2017 年に視覚聴覚二重障害の先進的な医療に取り組んでいる英国ロンドン大学小児衛生研究所およびグレート・オーモンド・ストリート病院を研究代表者が訪問し、本医療に冠する情報交換を行った。

2018 年に視覚聴覚二重障害の医療の専門家でもある米国ボストン小児病院耳鼻咽喉科 Margaret Kenna 教授と本障害の医療に関する情報交換を行った。

2018 年から研究代表者の研究部員である山本修子医師が Children's Hospital of Philadelphia, Roberts Individualized Medical Genetics Center に留学し、Director を務める Ian Krantz 教授の下で視覚聴覚二重障害を含む遺伝性難聴の臨床遺伝学的研究を当研究部との共同研究として開始した。

### D. 考察

#### a. 患者の実態調査

一次調査においては 181 施設 208 診療科と多くの施設からの症例集積があったが、その大部分が 1~3 例の集積で有り、視覚聴覚二重障害の患者が少数ずつ多くの医療施設に点在していることが明らかになった。

その中でも多くの症例が集中している施設に対して、詳細な二次調査を行った結果、視覚障害、聴覚障害とともに大部分の症例の発症年齢が先天性、就学前、小学生と小児期で有り、新生児から学童期にかけての社会的、福祉的、医療的なサポートの拡充が重要であることが考えられた。一方で 26%の症例が 20 歳以上の成人であり、それらのサポートは小児期で終わるのではなく、成年後の各種サポートへのスムーズな移行が重要であると考えられた。

視覚聴覚二重障害の原因となる疾患は多岐にわたる難病・希少疾患であることが明らかとなるとともに、多系統に渡る様々な合併症を持つことが明らかとなり、一体的医療体制の拡充の重要性が

改めて浮き彫りになる結果であった。大部分の症例が補装具を装着していたが一部未装用の患者が明らかとなり、そのような患者とのコミュニケーションの困難さを解決するための方策を講じる必要があると考えられた。

#### 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

これまで、視覚聴覚二重障害の医学、医療をテーマとする書籍は国内外になく、本診療マニュアルは本難病の診療において貴重な情報源になると想定される。また標準的治療の普及が可能となったことで早期診断・治療が進み、患者の QOL と社会参加の向上にもつながると考えられる。

#### d. 医療情報公開

本難病に対する医療情報の公開により本医療の普及が促進されたことで、患者の QOL 向上が期待される。

#### 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および難病プラットフォームへの登録が進み、今後これらのデータベース情報の検討によって、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

拠点医療施設において実際の診療に即した視覚聴覚二重障害に対する一体的な医療体制が確立したことで、全国的な普及の第一歩が実現した。普及の拡大によって診療効果の向上、重複した診療や検査の回避などが期待できる。

#### g. 患者会・学会等との連携

患者会、患者支援者等との連携により、実際に必要とされる医療支援体制の構築が可能となった。患者からの声を聴くことで、研究者のモチベーションが高まるとともに、対策に対する的確なイメージとアイデアにつながった。患者、支援者への研究成果に関する情報の伝達も促進された。

関連する学会との連携により、本難病の診療に関わる医師への情報公開が効果的に行うことができたこと、そして視覚聴覚二重障害の患者に対する医療情報の窓口とインターネット上のポータルサイトを設けたことで、診療へのアクセスと、地域における拠点医療施設、一般医療施設、教育施設、福祉施設などの連携が促進すると考えられる。

#### h. 遺伝子検査体制構築

遺伝学的検査体制を実装できたことにより、未診断症例の減少と早期診断が可能となると考えられる。保健検査としての運用も可能となっており、多くの患者の診療に広く活用できる。

#### i. 公開講座実施

会場では、二重障害の方も講演を理解できるように、机の配置、手話通訳、字幕表示、補聴器ループ設置などの対策も取ることで、参加者の満足度を高めることができた。このことは当日のアンケート調査でも確認された(資料 13、14)。このような市民に対する啓蒙を進めていくことで、患者団体・教育・医療機関・一般市民の相互理解・連携を深めることができると期待された。

#### j. 国際研究体制構築

共同研究作業の中で本難病の医療に関する情報交換、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

本難病を一体的に診療する体制の構築を目的として、患者の実態把握、診療マニュアル策定、一体的診療モデルの確立、関連団体との連携、遺伝子診断の導入、情報の普及、国際的研究展開を実施した。その結果、適正な診療体制の配置、標準的な医療の確立と普及、一体的診療の有効性と課題の解明、初期診療の道筋、早期診断、先進的医療の導入の成果を得た。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shigemizu D\*, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroovich KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T\*. IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating *de novo* assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Sci Rep*. 2018; 8:5608 doi:10.1038/s41598-018-23978-z

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

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. 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

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. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. Genet Med. 2019; 21: 2239-2247

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

Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. Molecular Vision. 2019; 25: 559-573

山本修子\*、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝  
東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討。

日本耳鼻咽喉科学会会報. 2019; 122(8): 1118-1126

松永達雄\*

視覚聴覚二重障害の診療

JOHNS. 2019; 35 (9): 1377-1378

松永達雄\*

遺伝情報をどう管理し、活用するか 耳科領域.

JOHNS. 2019; 35 (10): 1452-1454

## 2. 学会発表

松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝. ClinGen Hearing Loss Working Groupによる難聴遺伝子バリエーション評価のガイドライン. 第120回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019年5月8-11日

野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、

松崎佐栄子、神崎晶、小川郁. 当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討. 第120回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019年5月8-11日

野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁. 当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討. 第28回日本聴神経腫瘍研究会. 東京 2019年6月8日

松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝. 国際研究チームによる164難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価. 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019年10月11日

野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達雄、小川郁. 神経線維腫症2型を呈する日本人症例におけるNF2遺伝子変異と臨床像の関係. 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019年10月11日

松永達雄. アルポート症候群の難聴について 第2回神奈川県慢性腎臓病治療研究会 協和キリン株式会社 第1会議室、横浜 2019年11月22日

Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K, Minami S, Koga K. Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care. Association for Research in Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting, San Jose, California, USA. 2020年1月25-29日(ポスター)

Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H, Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K. Investigation the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting San Jose, California, USA. 2020年1月25-29日(ポスター)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 220

## 視覚聴覚二重障害児（盲ろう児）の療育の実態に関する検討：

## 児童発達支援施設等全国調査

○前田晃秀<sup>1)2)</sup>，廣田栄子<sup>3)</sup>

- 1) 東京都盲ろう者支援センター，2) 東京医療センター 臨床研究センター 感覚器センター，  
3) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科

## 【はじめに】

視覚聴覚二重障害児（盲ろう児）は、複数の障害を合併し、発達過程での基礎的発達についての専門的支援体制の整備が課題とされている。そこで、全国の児童発達支援センター及び児童発達支援事業所を対象に、未就学（7歳未満）の盲ろう児の障害実態と提供されている療育の内容について調査し、知見を得たので報告する。

## 【方法】

全国の児童発達支援センター及び児童発達支援事業所（4,349ヶ所）を対象に郵送による質問紙調査を実施した。在籍する盲ろう児の人数や年齢、障害状況、意思疎通方法とともに提供している療育の項目、機関の種類、職員の在籍状況等を質問項目とした（回答基準日：2018年1月1日）。

## 【結果】

1) 個人属性：1431施設（有効回答率：32.9%）より回答があり、112施設において合計217名の盲ろう児が在籍していた。このうち7歳未満児143名を分析対象とした。対象児は平均4.1歳±1.6、合併する障害は知的障害（90.1%）、肢体不自由（79.6%）で、医療的ケアは半数（55.9%）が必要としていた。感覚二重障害の組合せは、弱視・難聴が最も多く（47.1%）、全盲・難聴（3.6%）、全盲・全ろう（1.6%）、弱視・全ろう（0%）であった。聴覚障害程度不明児は47.8%であり、視覚障害程度不明児31.9%より多かった（ $p < 0.001$ ）。最も円滑な発信方法は泣き声・表情56.6%、身振りサイン11.9%と過半数が前言語期にあり、言語使用は8.4%にすぎなかった。受信方法は聴覚41.3%が最多で、特にない14.7%の順であった。

2) 在籍機関：児童発達支援事業所53.1%、医療型児童発達支援センター29.4%、福祉型児童発達支援センター17.5%であった。言語聴覚士が配置されている機関に在籍する児の割合は42.0%に対し、理学療法士68.5%、作業療法士63.6%であった。

3) 療育内容：排泄82.5%、更衣76.9%、移動76.2%の順で多く、言語聴覚士が関連する療育内容は摂食60.1%、嚥下42.7%といった生命・生活維持の内容が多く、会話に関しては発話18.9%、聴覚活用35.0%、その他の意思疎通手段40.6%であった（表）。

## 【まとめと考察】

本調査で把握された児童発達支援機関に在籍する7歳未満の盲ろう児については、約半数は聴覚の程度が不明であり、補聴器等の活用に課題が推測された。また、聴覚音声による意思疎通が困難な児に対する、代替的な意思疎通手段に関する療育支援項目の割合は低く、盲ろう児への療育の機会を促進していくことが喫緊の課題であるといえる。

表 盲ろう児に提供されている言語聴覚士関連の療育内容の年齢ごとの割合

|            | 摂食    | 嚥下    | 聴覚活用  | 発話    | その他の<br>意思疎通手段 |
|------------|-------|-------|-------|-------|----------------|
| 0・1歳児(n=6) | 33.3% | 50.0% | 16.7% | 0.0%  | 33.3%          |
| 2歳児(n=22)  | 72.7% | 50.0% | 31.8% | 18.2% | 40.9%          |
| 3歳児(n=22)  | 54.5% | 38.4% | 38.4% | 18.2% | 22.7%          |
| 4歳児(n=28)  | 60.7% | 42.8% | 39.3% | 21.4% | 46.4%          |
| 5歳児(n=24)  | 66.7% | 50.0% | 41.7% | 20.8% | 33.3%          |
| 6歳児(n=40)  | 57.5% | 37.5% | 32.5% | 20.0% | 52.5%          |
| 全体(n=143)  | 60.1% | 42.7% | 35.0% | 18.9% | 40.6%          |

## 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診療マニュアル(第1版)

## &gt; III章

## &gt; 視覚聴覚二重障害児におけるコミュニケーション法と支援について

## &gt; わが国における視覚聴覚二重障害児の指導・支援の状況

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
日本医療研究開発機構 (AMED) (難治性疾患実用化研究事業)

## 視覚聴覚二重障害の医療

目次

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診療マニュアル(第1版) 組織について ニュース

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診療マニュアル(第1版)

目次

視覚聴覚二重障害児におけるコミュニケーション法と支援について

## わが国における視覚聴覚二重障害児の指導・支援の状況

## 1. 視覚聴覚二重障害児の指導・支援策について

わが国における視覚聴覚二重障害児の指導・支援については、公的施設では全国特別支援学校調査(1,025校H29年、重 祐子)で315名(80.8%回答)在籍していると報告されています。さらに、全国児童発達支援センターおよび児童発達支援事業所等調査(4,349事業所、H30年、前田崇秀)では217名(33%回答)在籍していると報告されており、両者を合わせると計532名になります。

これらの調査で、回答を得た範囲では、小学校就学前には、児童発達支援センターなどの療育施設(n=143名)が特別支援学校等教育施設(n=7名)より在籍児が多く、7歳以降は教育施設(n=308名)が多いといえます。そこで、以下に、特別支援学校に在籍する視覚聴覚二重障害児の状況を概括し、コミュニケーション支援の在り方について検討します。

## 2. 感覚障害の状況

回答児315名の感覚障害の状況については、聴覚が75%、ろうが18%、弱視が58.7%、全盲が26.7%であり、聴覚と弱視がそれぞれ過半数を占めていることがわかります。ついで、全盲、ろうの順で低下しました。視覚障害と聴覚障害の組合せについては、弱視・聴覚が49.8%、全盲・聴覚が14.9%と報告され、補聴器による聴覚活用の適用がある児は64.7%と過半数を占めることがわかります。さらに、弱視・ろうは5.4%、全盲・全ろうは3.5%と報告されています。

また、在籍する障害種別の特別支援学校については、視覚聴覚二重障害児は、主に複合障害の特別支援学校に17.5%、主に聴覚障害の特別支援学校13.3%在籍し、その他の知的、または肢体不自由特別支援学校に74.9%進学していることがわかりました。

## 3. 現在の感覚補償の状況

調査の時点で、障害について、何らかの聴覚補償機器を使用している児は、補聴器51.4%、人工内耳5.4%、FM補聴器4.7%でした。一方で、これらの聴覚に関する補装具を、現在使用していないという児は、34.3%と多数を占めました。また、視覚障害の補装具については、眼鏡が26.3%と最も多く、とくに使用していない児が58.1%と過半数を占めました。聴覚障害のろう・視覚障害の全盲と重度障害児は、順に8%、26.7%ですが、感覚補償機器の適用がない重症児とも考えられます。そこで、補償機器の未使用児から重症児数を減らすと聴覚障害の16.3%、視覚障害の31.4%は補装具適用の必要性が示唆されます。

## 4. 併せもつ障害について

感覚器の二重障害児について、その他の障害を併せ持つ児が84%であり、一方で、感覚器以外の障害を持たない児が16%と報告されています。内訳として、知的障害が72.4%、肢体不自由が63.2%、吸引など医療的ケアの必要な児は43.2%とされており、半数以上で障害の重篤化が推定されます。

## 5. コミュニケーション法

図1に、視覚聴覚二重障害児のコミュニケーションにおいて、児童生徒が発信に用いる代表的なモードを示しました。泣き声・表情など(61.6%)から身振り(36.8%)や実物・絵図など、言語発達段階としては、前言語期の児が過半数を示していました。一方で、言語期の段階にあり話しことばを用いる23.2%の児では、聴覚音声の使用が認められました。言語期として、さらに手話18.7%、指文字13.7%、普通文字11.4%と視覚系のモードが使われていました。

図1：コミュニケーション：発信モード

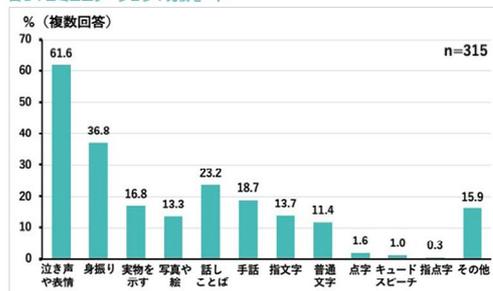


図2に、教師が児童生徒とのコミュニケーションに用い、理解など受信のモードを示します。図1の発信法にほぼ対応しています。児童生徒に直接、触れてガイドするという手法が69.2%と過半数を占め、実物を示す54.6%と、前言語期のモードでの理解の状況と示唆されます。

図2：コミュニケーション：受信モード



2018/01/17

特別支援学校におけるきょうもく児童生徒への個別指導計画について（掲載版）

**1. 調査の目的**

全国の特別支援学校に在籍しているきょうもく児童生徒の在籍数、障害の状況、コミュニケーション方法、学習指導計画の実施を明らかにするとともに、指導者の研修に対する要望や課題を把握し、支援策を検討の基礎資料とする。

**2. 調査内容**

(1) 調査対象  
全国の特別支援学校 1,025 校（分校、分教場については、本校で集約を依頼）  
児童生徒

(2) 調査期間  
平成 29 年 9 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

(3) 調査方法  
郵送による質問紙調査（平成 29 年 5 月 1 日発送で回答）。

(4) 調査項目

調査票 1：全校対象  
・対象とする障害種  
・きょうもく児童生徒在籍数（教育相談状況児童生徒を含む）の概要  
・きょうもく児童生徒の授業に際して、学校経営上の課題

調査票 2：きょうもく児童生徒が在籍している学校の高学年  
・きょうもく児童生徒数  
・支援障別及び障害障別等の状況等  
・コミュニケーション方法（受話、発信）  
・教員の研修の希望（内容、形式）  
・きょうもく児童生徒の担当者が感じている課題性、課題等

※ 調査の対象となるきょうもく児童生徒の支援障別及び障害障別の状況については、特別支援学校の対象となる「学校教育施設番号（22 番の 3）」を基準とし、支援障別及び障害障別の他に、知的障害、肢体不自由、視覚など他の障害を併せ持つきょうもく児童生徒も対象とした。

(2) 各級別児童生徒数の内訳

【幼稚園： 7 人】  
幼稚園 3 歳児： 3 人  
幼稚園 4 歳児： 3 人  
幼稚園 5 歳児： 1 人

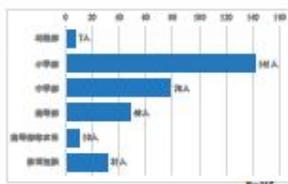
【小学校： 141 人】  
小学校 1 年生： 31 人  
小学校 2 年生： 30 人  
小学校 3 年生： 30 人  
小学校 4 年生： 30 人  
小学校 5 年生： 32 人  
小学校 6 年生： 32 人  
学年不明： 1 人

【中学校： 79 人】  
中学校 1 年生： 22 人  
中学校 2 年生： 20 人  
中学校 3 年生： 27 人  
学年不明： 1 人

【高等学校： 48 人】  
高等学校 1 年生： 17 人  
高等学校 2 年生： 9 人  
高等学校 3 年生： 22 人

【高等学校専攻科： 39 人】  
高等学校専攻科 1 年生： 5 人  
高等学校専攻科 2 年生： 3 人  
高等学校専攻科 3 年生： 2 人

【教員研修： 31 人】  
幼児： 24 人  
小中学生： 5 人  
中学生： 0 人  
高校生： 2 人



**2. 調査結果の概要**

1. 調査実施回数・回収率  
調査実施回数 1,025  
調査回収回数 828  
回収率 80.8%

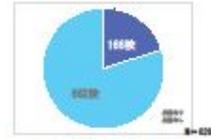


図 1 きょうもく児童生徒数の有籍の有無

2. きょうもく児童生徒数の在籍状況について  
(1) 有籍している特別支援学校  
有籍している：166 校  
有籍していない：662 校

(2) 有籍している特別支援学校の対象とする障害種と有籍障別  
※（ ）内は各級別児童生徒数

|                           |  |
|---------------------------|--|
| 支援障別： 20 種 (54 人)         | 支援障別 - 知的障別： 1 種 (1 人)                       |
| 障害障別： 20 種 (30 人)         | 支援障別 - 視覚： 1 種 (1 人)                         |
| 知的障別： 27 種 (30 人)         | 支援障別 - 知的障別： 3 種 (6 人)                       |
| 肢体不自由： 26 種 (54 人)        | 知的障別 - 肢体不自由： 26 種 (26 人)                    |
| 視覚： 5 種 (11 人)            | 知的障別 - 視覚： 2 種 (2 人)                         |
| 支援障別 - 知的障別： 1 種 (1 人)    | 肢体不自由 - 視覚： 4 種 (6 人)                        |
| 支援障別 - 視覚： 1 種 (1 人)      | 支援障別 - 知的障別 - 肢体不自由： 1 種 (1 人)               |
| 支援障別 - 知的障別： 3 種 (6 人)    | 知的障別 - 肢体不自由 - 視覚： 3 種 (3 人)                 |
| 知的障別 - 肢体不自由： 26 種 (26 人) | 支援障別 - 支援障別 - 知的障別 - 肢体不自由： 4 種 (8 人)        |
| 知的障別 - 視覚： 2 種 (2 人)      | 支援障別 - 支援障別 - 知的障別 - 肢体不自由 - 視覚： 14 種 (28 人) |
| 肢体不自由 - 視覚： 4 種 (6 人)     | 無回答： 5 種 (9 人)                               |

3. 有籍するきょうもく児童生徒数について  
(1) きょうもく児童生徒数有籍障別  
合計 315 人  
(男：179 人、女：142 人、無回答：3 人)

以下、4. ～10. の項目については、有籍するきょうもく児童生徒数（教育相談を含む）315 人について結果集計等の概要をまとめたものである。

4. 授業障害について

(1) 授業障害の状況について  
発生箇所及び日数の見え方の様子から、全量、頻度の把握をした。  
全量： 27 人  
頻度： 105 人  
不明・状況不明： 34 人  
無回答： 9 人

なお、日数の見え方の様子については、以下の把握をした。

全量： 定も感じない  
頻度： 定も感じない  
頻度： 目の前で手を動かさなければならない  
目の前の物の位置が覚えられない  
大きな文字を認める  
小さな文字を認める

(2) 授業障害の要因

未発表： 20 人  
OlaB 授業法： 27 人  
中級指導者（指導員等）： 7 人  
タブレット授業： 5 人  
アプレッシャー授業法： 4 人  
マイトメゴロタイム体験型： 4 人  
先天性疾患授業法： 3 人  
その他： 3 人  
無回答： 2 人  
総計： 31 人  
（個別化授業法、読み聞、音楽、小規模、疑似マシ、コミュニケーション、先天性疾患等）  
不明： 30 人

(3) 習熟度使用している種別員数（複数回答可）

国語： 83 人  
算数・数学： 34 人  
英語： 13 人  
拡大テレビ： 31 人  
拡大読書器： 8 人

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診療マニュアル(第1版)

> 1章

> 教育機関との連携

> 特別支援学校に在籍している幼児児童生徒の実態



特別支援学校に在籍している幼児児童生徒の実態

平成29年度に、独立行政法人国立特別支援教育総合研究所では、全国の特別支援学校1,025校(分校、分教室については、本校で集約を依頼)を対象に、言うらう幼児児童生徒の実態調査を実施し、828校から回答を得ました(回収率80.8%)。なお、調査の対象となる幼児児童生徒の視覚障害及び聴覚障害の状態については、特別支援学校の対象となる「学校教育法施行令22条の3」を基準とし、視覚障害及び聴覚障害の他に、知的障害、肢体不自由、病弱など他の障害を併せ有する幼児児童生徒も対象としました。以下は、調査結果の概要です。

(1) 言うらう幼児児童生徒の在籍校について

① 在籍している特別支援学校

|         |      |
|---------|------|
| 在籍している  | 166校 |
| 在籍していない | 662校 |

② 在籍している特別支援学校の対象とする障害種と在籍者数

※ ( ) 内は在籍幼児児童生徒数

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| 視覚障害                    | 28校 (54人) |
| 聴覚障害                    | 20校 (33人) |
| 知的障害                    | 27校 (39人) |
| 肢体不自由                   | 26校 (54人) |
| 病弱                      | 5校 (11人)  |
| 視覚障害・知的障害               | 1校 (1人)   |
| 視覚障害・病弱                 | 1校 (1人)   |
| 聴覚障害・知的障害               | 3校 (8人)   |
| 知的障害・肢体不自由              | 26校 (56人) |
| 知的障害・病弱                 | 2校 (3人)   |
| 肢体不自由・病弱                | 4校 (6人)   |
| 聴覚障害・知的障害・肢体不自由         | 1校 (1人)   |
| 知的障害・肢体不自由・病弱           | 3校 (3人)   |
| 視覚障害・聴覚障害・知的障害・肢体不自由    | 4校 (8人)   |
| 視覚障害・聴覚障害・知的障害・肢体不自由・病弱 | 10校 (28人) |
| 無回答                     | 5校 (9人)   |

(2) 在籍する言うらう幼児児童生徒について

① 言うらう幼児児童生徒在籍者数

|     |      |
|-----|------|
| 男   | 170人 |
| 女   | 142人 |
| 無回答 | 3人   |
| 合計  | 315人 |

② 在籍幼児児童生徒の内訳

|        |      |      |     |
|--------|------|------|-----|
| 幼稚園    | 7人   | 教育相談 | 31人 |
| 小学部    | 141人 | 幼児   | 24人 |
| 中学部    | 78人  | 小学生  | 5人  |
| 高等部    | 48人  | 中学生  | 0人  |
| 高等部専攻科 | 10人  | 高校生  | 2人  |

(3) 視覚障害について

① 視覚障害の状態について

測定視力及び日常の見え方の様子から、全盲、弱視の判断をした。

|         |      |
|---------|------|
| 全盲      | 87人  |
| 弱視      | 185人 |
| 不明・測定不能 | 34人  |
| 無回答     | 9人   |

なお、日常の見え方の様子については、以下の定義とした。

|    |   |
|----|---|
| 全盲 | 光も感じない<br>明るい光は見える  |
| 弱視 | 目の前で手を動かせばわかる<br>目の前の指の本数が数えられる<br>大きな文字を読める<br>小さな文字を読める |

② 視覚障害の原因

|  |     |
|--|-----|
| 未熟児  | 39人 |
| CHARGE 症候群                                   | 37人 |
| 中枢性障害 (皮質盲等)                                 | 7人  |
| ダウン症候群                                       | 5人  |
| アッシュヤー症候群                                    | 4人  |
| サイトメガロウイルス感染症                                | 4人  |
| 先天性風疹症候群                                     | 3人  |
| 事故   | 3人  |
| 髄膜炎  | 2人  |
| その他 (網膜色素変性症、緑内障、白盲、小眼球、脳性マヒ、コクैन症候群、先天性疾患等) | 93人 |
| 不明   | 98人 |

③ 普段使用している補聴器等 (複数回答可)

|                |      |
|----------------|------|
| 眼鏡             | 83人  |
| 遮光眼鏡           | 14人  |
| 単眼鏡            | 13人  |
| 拡大レンズ          | 11人  |
| 拡大読書器          | 8人   |
| その他 (タブレット端末等) | 22人  |
| なし             | 183人 |

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診療マニュアル(第1版)

- > I章
- > 患者会(全体)
- > 当事者組織としての要望

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）

視覚聴覚二重障害の医療

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診療マニュアル(第1版)
組織について
ニュース

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診療マニュアル(第1版)

▶ 目次
患者会（全体）

**当事者組織としての要望**

連絡協議会は当事者組織として、各方面に対し、以下のように要望します。

**(1) 医療機関に対する要望**

**① 全年齢階級における要望**

- ・ 盲ろうの原因となる疾患の治療、症状の軽減、合併症の予防に取り組んで欲しい。
- ・ 疾患について十分な情報提供をして欲しい。
- ・ 予後の告知は、盲ろう者や家族のその後の生き方に大きな影響を及ぼすことから、教育、福祉機関などとの十分に連携を取った上で、きちんと行って欲しい。
- ・ コミュニケーション能力に配慮した診察を行って欲しい。盲ろう者におけるコミュニケーションには時間を要することから、例えば他の患者とは別枠で時間を取って行うなどして欲しい。

**② 就学前における要望**

- ・ 盲ろうの原因となる疾患の早期診断、早期治療に取り組んで欲しい。
- ・ 盲ろう児がたらい回しの扱われるのではなく、複数の医療機関における連携により、質の高い医療サービスを受けられるようにして欲しい。
- ・ 家族に対して十分な情報提供をして欲しい。家族が医学的な情報のみならず、教育的、福祉的、その他の必要な情報を得ることで、様々な社会資源を活用できるようにして欲しい。
- ・ 教育機関と連携し、盲ろう児が二次的知的障害に陥ることのないようにして欲しい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）  
**視覚聴覚二重障害の医療**

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診療マニュアル(第1版) 組織について ニュース

**「視覚聴覚二重障害の医療」ホームページの開説にあたり**

視覚聴覚二重障害は「盲ろう」とも表現されますが、目（視覚）と耳（聴覚）の両方に障害を併せ持つ障害のことです。視覚と聴覚は連携して情報入手やコミュニケーションに働いており、どちらか一方の感覚が障害されると残された方の感覚で補います。しかし、二重感覚障害ではそれが困難となるために、情報入手やコミュニケーションに著しい支障が生じます。視覚聴覚二重障害には、単独の視覚障害、聴覚障害に対する医療に加えて、二重感覚障害に専門的な医療が必要ですが、これまで確立していませんでした。

そのような状況の中で、平成29年から厚生労働省の支援により本医療の研究班「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」が、そして平成30年からは日本医療研究開発機構（AMED）の支援による研究班「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診療向上に向けた、疫学横断的な全国多施設レジストリ研究」が立ち上がり、本医療への取り組みが開始されました。本ホームページでは、視覚聴覚二重障害の患者・医療者に役立つ情報をお伝えすることを目的に、上記研究班の成果を中心に公開いたします。

2018年10月  
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  
研究代表者 松永達雄

**ニュース**

令和元年 11月9日（土）午前10時開場  
第2回 **大阪で開催**  
**視覚聴覚二重障害**  
に関する**市民公開講座**  
大阪市立中央会議場ホール  
参加費無料

**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診療マニュアル(第1版)**

|   |                               |                                      |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|
| はじめに  | 執筆者一覧                         |                                      |
| <b>I章 概要</b>                                    |                               |                                      |
| 定義  | 疫学                            | 療育                                   |
| 医療・療育の社会制度                                      | 福祉・生活支援                       | 教育機関との連携                             |
| 患者会（小児）   | 患者会（全体）                       |                                      |
| <b>II章 基本的診療</b>                                |                               |                                      |
| 眼科問診  | 耳鼻咽喉科問診                       | 眼科身体所見                               |
| 耳鼻咽喉科身体所見                                       | 眼科検査                          | 耳鼻咽喉科検査                              |
| 眼科治療・リハビリテーション                                  | 耳鼻咽喉科治療・リハビリテーション             |                                      |
| <b>III章 特記すべき診療・療育・支援</b>                       |                               |                                      |
| 視覚聴覚二重障害となる可能性のある主な疾患                           | 視覚異常の早期発見と眼科健診                | 視覚障害の臨床診断の伝え方                        |
| 聴覚障害の臨床診断の伝え方                                   | 視覚障害の遺伝学的診断の伝え方               | 聴覚障害の遺伝学的診断の伝え方                      |
| 小児科疾患の遺伝学的診断の伝え方                                | 補聴器と人工内耳                      | 小児人工内耳                               |
| 成人人工内耳とリハビリテーション                                | 新しい治療法                        | 生命に関わる医療と感覚器医療                       |
| 神経内科の診療体制の現状と課題                                 | 養育、教育で大切にしたいこと                | 視覚聴覚二重障害児におけるコミュニケーション法と支援について       |
| 視覚聴覚二重障害の診療における環境整備                             | 視覚聴覚二重障害児が抱える日常生活での課題と合理的配慮   | 成人への移行における課題と限局的対応                   |
| 就労の促進と支援  |                               |                                      |
| <b>IV章 疾患と診療</b>                                |                               |                                      |
| 染色体異常等  | チャージ症候群                       | アッシャー症候群                             |
| ミトコンドリア病  | 神経線維腫症                        | ゴールデンハー症候群                           |
| ピエール・ロバン症候群                                     | トリーチャー・コリンズ症候群                | 水頭症                                  |
| スタージ・ウェーバー症候群                                   | コルネリア・デランゲ症候群                 | ダンディー・ウォーカー症候群                       |
| コクイン症候群   | クルーゾン症候群                      | アクセンフェルト・リーガー症候群                     |
| スティックラー症候群                                      | クニースト骨異形成症                    | ファイファー症候群                            |
| 小児神経科における視覚聴覚二重障害の代表的疾患と診療                      | 視覚聴覚二重障害の代表的疾患の遺伝カウンセリングの実際   | 言語聴覚士が対応する視覚聴覚二重障害の代表的疾患と聴覚リハビリテーション |
| 療育施設等における視覚聴覚二重障害と聴覚障害への対応；代表的疾患としてのチャージ症候群を中心に | 特別支援教育施設における視覚聴覚二重障害の代表的疾患と対応 | 言う者支援機関で対応する視覚聴覚二重障害の代表的疾患と福祉的対応     |

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の  
原因となる難病の診療マニュアル

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診療マニュアル  
編集委員会 編

- 委員名  
 編集 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡研究  
 部  
 委員 (五十音順)  
 吉本 美幸子 (宇都宮こども病院耳鼻咽喉科)  
 榎本 千比子 (国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科)  
 加藤 孝幸 (国立病院機構東京医療センター臨床研究センター)  
 水戸 彩子 (大阪市立総合医療センター耳鼻咽喉科)  
 久保田 雅也 (国立成育医療研究センター神経内科)  
 佐藤 美和子 (福岡市立こども病院眼科)  
 高橋 美穂子 (宇都宮こども病院眼科)  
 高十 明 (静岡県立総合病院耳鼻咽喉科)  
 高野 寛一 (札幌医科大学耳鼻咽喉科)  
 高橋 康行 (全国ろうきつ連帯連絡会)  
 沼津 真由美 (CHARGE症の会)  
 土橋 菜々 (九州大学医学部耳鼻咽喉科)  
 春日 和彦 (国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚研究部)  
 野村 敦子 (宇都宮こども病院耳鼻咽喉科)  
 仁科 幸子 (国立成育医療研究センター眼科)  
 原口幸子 (筑波大学人間総合科学研究所)  
 藤沢 芳 (国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚研究部聴覚と聴  
 覚研究部)  
 黒 祐子 (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)  
 前田 浩希 (東京都ろうきつ支援センター)  
 藤 真子 (東京都の子どもの医療の会 ユー・お)  
 藤 美由 (大阪市立総合医療センター眼科)  
 守山 幸子 (国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科)  
 山崎 一徳 (国立病院機構東京医療センター小児科・臨床遺伝センター)  
 藤山 暁 (大阪市立総合医療センター小児科)  
 加谷野 浩一郎 (国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡研究  
 部)

はじめに

視覚聴覚二重障害は、「見る」と「聞く」の両方に障害のある状態で、「見る」として  
 も知られていません。本障害を持つと、情報入力、コミュニケーション、認知などの場面で  
 困難となります。特に先天性や若年性に発症した患者は、教育、医療、生活に大  
 きな困難が待ちます。教育、医療と障害のどちらか単独の障害に対する支援は、かなり  
 進んでいます。しかし、視覚聴覚二重障害の患者は少なく、全国にネット存在しており、  
 原因も多岐であるため、その実態はこれまで踏査しきれていませんでした。このため、平成29  
 年度より厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等研究事業）（先天性および若年性  
 の視覚聴覚二重障害に対する一歩的診療法に関する研究）が採択されて、本障害の原因  
 となる難病に対する診療への取り組みが開始されました。今回、その成果の一部として  
 「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診療マニュアル」の一部を  
 オンラインで公開します。本内容は、本障害を持つ患者、患者、そのご家族と医療者に、  
 一歩も早く必要な情報を届けるために開発したものであり、今後も更新、内容の追加、更  
 新を続けます。執筆は、先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の医療に臨床医や医師、  
 臨床研究家と、患者会、医師の会、文芸団、教育機関からの多くの協力を受けて進め  
 られました。ご多忙の中も多大な貢献をして頂いたご家族に心より感謝いたします。

2018年10月  
 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等研究事業）（難治性疾患診療研究事業）  
 「先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一歩的診療法に関する研究」  
 研究代表者  
 松永達博

目次

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>I 総 論</b>                   | <b>1</b>  |
| 定義                             | 1         |
| 概 説                            | 5         |
| 脚 注                            | 9         |
| 医療・療育の理念解説                     | 15        |
| 臨床・治療の実際                       | 16        |
| 教育環境との連携                       | 20        |
| 参考文献                           | 22        |
| 索引表 (付録)                       | 25        |
| 参考文献 (全部)                      | 26        |
| <b>II 症 例 的 診 断</b>            | <b>42</b> |
| 眼科検査                           | 42        |
| 耳鼻咽喉科検査                        | 46        |
| 脳神経画像検査                        | 50        |
| 耳鼻咽喉科画像検査                      | 56        |
| 脳神経検査                          | 61        |
| 耳鼻咽喉科検査                        | 66        |
| 脳神経検査・遺伝子検査                    | 71        |
| 耳鼻咽喉科画像・遺伝子検査                  | 79        |
| <b>III 療 育 的 ナビゲーション、療育・支援</b> | <b>85</b> |
| 視覚聴覚二重障害となる可聴性のある症例            | 85        |
| 視覚聴覚二重障害と聴覚検査                  | 104       |
| 視覚聴覚の臨床診断の似え方                  | 110       |
| 聴覚聴覚の臨床診断の似え方                  | 115       |
| 聴覚聴覚の聴覚学的診断の似え方                | 120       |
| 聴覚聴覚の聴覚学的診断の似え方                | 121       |
| 小児科疾患の聴覚学的診断の似え方               | 124       |
| 聴覚と人工内耳                        | 127       |
| 小児人工内耳                         | 129       |
| 成人人工内耳よりナビゲーション                | 134       |
| 新しい治療法                         | 138       |
| 生命に関わる医療と聴覚聴覚                  | 141       |
| 神経内科の診療体制の現状と課題                | 144       |
| 教育、療育で大切にしたいこと                 | 149       |
| 視覚聴覚二重障害児におけるコミュニケーションと支援について  | 152       |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 視覚障害二重障害の診断における補聴器                | 156        |
| 視覚障害二重障害児が抱える日常生活での課題と合理的配慮       | 158        |
| 成人への移行における課題と個別的対応                | 163        |
| 就労の実現と支援                          | 166        |
| <b>IV章 疾患と診療</b>                  | <b>170</b> |
| 白色体異常                             | 170        |
| チャージ症候群                           | 178        |
| アッシュー症候群                          | 181        |
| ミトコンドリア病                          | 186        |
| 神経線維腫症                            | 190        |
| ゴールズハン症候群                         | 195        |
| ピニール・ロベン症候群                       | 198        |
| トリーチャー・コリンズ症候群                    | 199        |
| 水頭症                               | 202        |
| スターブ・ウェーバー症候群                     | 208        |
| コルネリア・ダナン症候群                      | 213        |
| ダンディー・ウォーカー症候群                    | 215        |
| コタイン症候群                           | 217        |
| クルーゾン症候群                          | 219        |
| アタクセフェルト・リーガー症候群                  | 221        |
| スティックラー症候群                        | 223        |
| クニースト骨質形成症                        | 225        |
| ファイファー症候群                         | 227        |
| 小児神経科における視覚障害二重障害の代表的疾患と診療        | 230        |
| 視覚障害二重障害の代表的疾患の遺伝カウンセリングの実践       | 234        |
| 言語聴覚士が対応する視覚障害二重障害の代表的疾患と         | 240        |
| 聴覚リハビリテーション                       | 240        |
| 療育施設等における視覚障害二重障害と聴覚障害への対応        | 242        |
| ：代表的疾患としてのチャージ症候群を中心に             | 242        |
| 特別支援教育施設における視覚障害二重障害の代表的疾患と対応     | 250        |
| 盲ろう者支援機関で対応する視覚障害二重障害の代表的疾患と福祉的対応 | 252        |

## 目 次

### 定 義

定義：視覚障害二重障害（英語 deafblindness, deafblindness, deafblindness）は視覚と聴覚の重複障害を有することを指します。

重症度：視覚障害二重障害の重症度は視覚障害の重症度、聴覚障害の重症度を足し合わせて指定する事ではなく、発達時期・状況に応じた感受性受容の困難度、並びに視覚聴覚以外の障害を考慮した形での重症度の評価が必要となります。

### 発達時期の定義

|     |            |
|-----|------------|
| 新生児 | 1ヶ月未満      |
| 乳児  | 1ヶ月以上1歳未満  |
| 幼児  | 1歳以後～6歳未満  |
| 小児  | 6歳以後～18歳未満 |
| 成人  | 18歳以後      |

各障害の重症度における区分：視覚障害・聴覚障害それぞれの発達時期に基づき以下のようにより区分されます。

|          |  |
|----------|--|
| 先天盲ろう    | 先天的、乳・幼児期に視覚聴覚の両方に障害を発生する。                 |
| 盲べース盲ろう  | 視覚障害が先に発生し、その後聴覚障害が発生する。                   |
| ろうべース盲ろう | 聴覚障害が先に発生し、その後視覚障害が発生する。                   |
| 中途盲ろう    | 先天的、乳・幼児期に視覚聴覚が無く、その後、視覚聴覚の両方に障害を発生する。     |
| 加齢に伴う盲ろう | 老人性隠性や老人性白内障など、加齢に伴う疾病によって視覚聴覚の両方に障害を発生する。 |

先天失明及び聴性視覚障害二重障害は先天盲ろう、盲べース盲ろう、ろうべース盲ろう、中途盲ろうを指します。

聴覚障害の重症度（良聴耳平均聴力レベル（500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz））

1

|     |  |
|-----|--|
| 軽度  | 25dB 以上 40dB 未満<br>小さな声や騒音下での会話の聞き間違いや聞き取り困難を自覚します。<br>新生児～幼児では見逃されていることもあります。<br>補聴器なしでも普通学校、仕事にあまり問題ないことも多いです。<br>会話や授業の聞き取り改善や、乳児幼児の正しい聞き取りのためには補聴器が有用となる場合があります。                             |
| 中等度 | 良聴耳 40dB 以上 70dB 未満<br>普通の大さき声の会話の聞き間違いや聞き取り困難を自覚します。<br>補聴器の良いい適応で、補聴器着用で普通学校、一般の仕事が可能なが多いです。   |
| 高度  | 良聴耳 70dB 以上 90dB 未満<br>身体障害者障害程度等級表における聴覚障害の3級、4級に相当します。<br>非常に大きい声か補聴器を用いないと会話が聞こえません。しかし、聞こえても聞き取りには困難があります。<br>補聴器でも学習、一般の仕事に困難を感受します。<br>聴覚特別支援学校・聴覚学校との連携が必要となります。<br>人工内耳の使用が考慮される場合があります。 |
| 重症  | 良聴耳 90dB 以上<br>身体障害者障害程度等級表における聴覚障害の3級、2級に相当します。<br>補聴器がないと大部分の音が聞こえない<br>補聴器をつけても会話は聞き取れないことが多い<br>聴覚特別支援学校へ進む場合がある<br>人工内耳の使用が考慮される  |

視覚障害の重症度（小児）  
小児では視覚的発達過程である為、発達段階により評価が異なります。また、視力・視野・対眼視機能、視覚障害を原因とする生活の困難さを教育・福祉における支援の必要性を総合的に評価し、視覚障害の程度を特定する必要があります。

参考として6～8歳を想定した基準を記します。

|    |  |
|----|--|
| 軽度 | 視力眼が片眼で、視力眼の矯正視力が0.3未満<br>両眼視機能（立体視）や視野に、ある程度の障害を生じます。 |
|----|--|

2

|   |   |
|---|---|
| 片眼が良好なため、普通学校での学習にあまり影響しません。<br>複雑な運動機能に影響が出ます。         |   |
| 中等度   | 視力眼が片眼で、良好な方の眼の矯正視力0.3以上<br>小さな文字や速く動く文字の読み取りがしばしば困難である（参考：小児はしばしば自覚症状を訴えないので注意が必要）。<br>ロービジョンケア・サポートにより普通学校での学習が可能な場合が多いです。  |
| 高度  | 視力眼が片眼で、良好な方の眼の矯正視力が0.1以上、0.3未満<br>一般の文字の読み書きが困難なため、ロービジョンケア・サポートが必要です。<br>後目で移動や運動が困難なため、ロービジョンケア・サポートが必要です。<br>ロービジョンケア・サポートを利用しても普通学校での学習に困難を伴います。<br>聴覚特別支援学校・弱視学校と連携が必要です。 |
| 重症  | 視力眼が片眼で、良好な方の眼の矯正視力0.1未満<br>ロービジョンケア・サポートを利用しても読み書きが困難な場合があります。<br>ロービジョンケア・サポートを利用しても後目で移動や運動が困難です。<br>ロービジョンケア・サポートを利用しても普通学校での学習に強い困難を伴います。<br>聴覚特別支援学校へ進む場合がしばしばあります。       |
| *視野狭窄（中心の残存視野がゴールドマン I/4 視野で20度以内）を伴う場合には1段階上の重症度となります。 |   |

### 視覚障害の重症度（成人）

|     |   |
|-----|---|
| 軽度  | 中等度より軽い障害<br>読字、独自歩行、仕事にあまり影響しないです。   |
| 中等度 | 視力眼が片眼で、良好な方の眼の矯正視力0.3以上<br>ロービジョンケア・サポートが無いと、一般の大きさの字の読字に困難を自覚します。<br>ロービジョンケア・サポートにより、一般の仕事が可能なが多いです。 |

3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患取組研究事業）  
日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患取組研究事業）

ホームに戻る   本ホームページについて   組織について   診療マニュアル   盲ろう医療サポート

先天性および若年者の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療マニュアル

盲ろう医療サポート

告知   2019/12/13   診療マニュアル第IV版を公開いたしました。   お知らせ一覧

研究費事務局  
〒152-8902 東京都港区豊田2-5-1  
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

サイトマップ | プライバシーポリシー

## Autosomal dominant optic atrophy with *OPA1* gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort

Akiko Maeda-Katahira,<sup>1,2</sup> Natsuko Nakamura,<sup>1,2</sup> Takaaki Hayashi,<sup>1</sup> Satoshi Katagiri,<sup>1</sup> Satoko Shimizu,<sup>1</sup> Hisao Ohde,<sup>1</sup> Tatsuo Matsunaga,<sup>3</sup> Kimifako Kaga,<sup>4</sup> Tadashi Nakano,<sup>5</sup> Shuhei Kameya,<sup>6</sup> Tomokazu Matsura,<sup>1</sup> Kaoru Fujinami,<sup>1,2</sup> Takeshi Iwata,<sup>7</sup> Kazushige Tsunoda<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Otetsuka Hospital, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo University, Tokyo, Japan; <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, Keio University, Tokyo, Japan; <sup>7</sup>Division of Hearing and Balance Research, National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>8</sup>Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>9</sup>National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan; <sup>10</sup>Department of Ophthalmology, Niigata Medical School Chiba Hospital, Chiba, Japan; <sup>11</sup>Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>12</sup>UCL Institute of Ophthalmology, London, UK; <sup>13</sup>Division of Molecular and Cellular Biology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

**Purpose:** This study aimed to describe the genetic and clinical characteristics of four Japanese patients with autosomal dominant optic atrophy (DOA) accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications (i.e., DOA-plus disease).

**Methods:** Four patients from four independent families underwent comprehensive ophthalmic and auditory examinations and were diagnosed with DOA-plus disease. The disease-causing gene variants in the *OPA1* gene were identified by direct sequencing. The genetic and clinical data of 48 DOA patients without systemic complications—that is, with simple DOA—were compared to those of DOA-plus patients.

**Results:** DOA-plus patients noticed a decrease in vision before the age of 14 and hearing impairment 3 to 13 years after the development of visual symptoms. Two patients had progressive external ophthalmoplegia, and one patient had vestibular dysfunction and ataxia. The DOA-plus phenotypes accounted for 13.3% (4/30) of the families with the *OPA1* gene mutations. Each DOA-plus patient harbored one of the missense mutations in the *OPA1* gene: c.1234G>A, p.R445H, c.1618A>C, p.T540F, and c.891A>C, p.S298R. Missense mutations accounted for 100% (4/4) of the DOA-plus families and only 11.5% (3/26) of the families with simple DOA.

**Conclusions:** All the patients with the DOA-plus phenotype carried one of the missense mutations in the *OPA1* gene. They all had typical ocular symptoms and signs of DOA in their first or second decade, and other systemic complications—such as auditory neuropathy, vestibular dysfunction, and ataxia—followed the ocular symptoms. We should consider the occurrence of extracocular complications in cases with DOA, especially when they carry the missense mutations in the *OPA1* gene.

Autosomal dominant optic atrophy (DOA; OMIM 165500) is one of the major causes of inherited optic nerve disorders and is characterized by a slow, progressive reduction of visual acuity, by central visual field defects, and by the temporal pallor of the optic disc. Abnormalities in the *OPA1* gene (Gene ID: 165500; OMIM 605290) are a major cause of DOA [1–4], and mutations in the *OPA1* gene account for 32.1–89.5% of all DOA cases [3,5–10]. *OPA1* encodes a

dynammin-related GTPase that is located in the mitochondrial intermembrane space, and it plays a key role in controlling the balance of mitochondrial fusion and fission. To date, more than 200 *OPA1* variants have been reported to cause DOA [11], including missense mutations, nonsense mutations, insertion/deletion, splice site mutations, and large-scale *OPA1* rearrangements [5–9,12,13].

The severity of DOA varies considerably, and the visual acuity ranges from normal to hand motion [10,14]. This variability is observed both within and among families. It should be noted that there is a subset of patients with DOA who have extracocular symptoms, such as, auditory neuropathy, ataxia, myopathy, neuropathy, and progressive external

Correspondence to: Kazushige Tsunoda, Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Higashiagoka 2-5-1, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan; Phone: +81-33411-0111; FAX: +81-33411-0185; email: tsunodakazushige@nankai.ac.jp

①盲ろうサポートTOP画面(一般の方・医療関係者 共通画面)



②盲ろうサポートTOP2画面(一般の方・医療関係者 共通画面)



③検索画面(一般の方・医療関係者 共通画面)



④検索結果一覧画面(一般の方・医療関係者 共通画面)

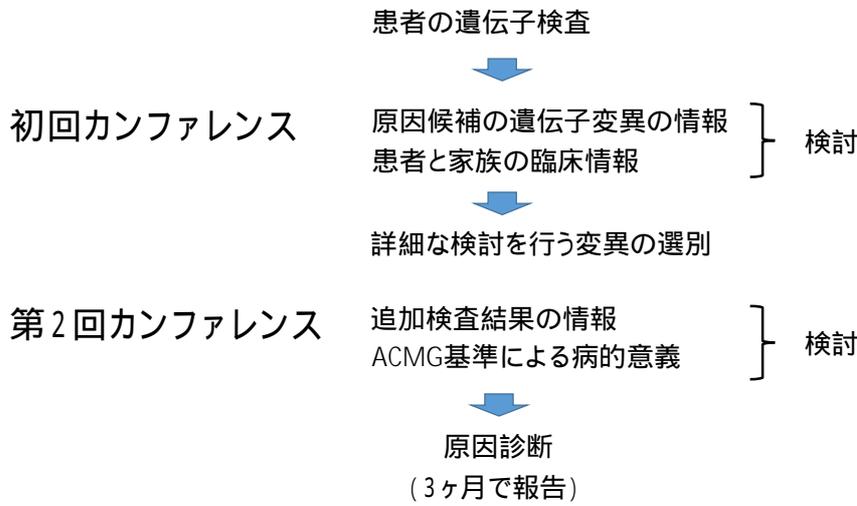


⑤詳細結果ページ(一般の方)



⑤詳細結果ページ(医療関係者用)  
※担当科・医師名・担当曜日表示





遺伝子

Genetics  
in Medicine

Corrected: Correction

### ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs

Marina T. DiStefano, PhD<sup>1,2</sup>, Sarah E. Hemphill, BA<sup>1</sup>, Andrea M. Oza, Ms. CGC<sup>1,3</sup>, Rebecca K. Siegart, BS<sup>1</sup>, Andrew R. Grant, BA<sup>2</sup>, Madeline Y. Hughes, BA<sup>2</sup>, Brandon J. Cushman, BA<sup>1</sup>, Hela Azalez, PhD<sup>4</sup>, Kevin I. Booth, BS<sup>5</sup>, Alex Chapin, PhD<sup>6</sup>, Hatice Duzkale, MD, MPH<sup>7</sup>, Tatsuo Matsunaga, MD, PhD<sup>8</sup>, Jun Shen, PhD<sup>9</sup>, Wenyang Zhang, MD, PhD<sup>10</sup>, Margaret Kenna, MD, MPH<sup>11</sup>, Lisa A. Schimmenti, MD<sup>12</sup>, Mustafa Tekin, MD<sup>13</sup>, Heidi L. Rehm, PhD<sup>14</sup>, Ahmad N. Abou Tayoun, PhD<sup>15</sup> and Sami S. Amr, PhD<sup>16</sup> on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group

**Purpose:** Proper interpretation of genomic variants is critical to successful medical decision making based on genetic testing results. A fundamental prerequisite to accurate variant interpretation is the clear understanding of the clinical validity of gene-disease relationships. The Clinical Genome Resource (ClinGen) has developed a semiquantitative framework to assign clinical validity to gene-disease relationships.

**Methods:** The ClinGen Hearing Loss Core Curation Expert Panel (HL-CCEP) used this framework to perform evidence-based curation of genes/proteins on hearing panels from 17 clinical laboratories in the ClinGen Testing Registry. The HL-CCEP curated and reported 164 gene-disease pairs, including 10 monogenic and 59 syndromic forms of hearing loss.

**Results:** The final outcomes included 82 Definitive (50%), 12 Strong (7%), 25 Moderate (15%), 32 Limited (20%), 10 Disputed (6%), and 3 Refuted (2%) classifications. The summary of each curation is date stamped with the HL-CCEP approval, in live, and will be kept up-to-date on the ClinGen website (<https://search.clinicalgenome.org/klp/genes-variants>).

**Conclusions:** This gene curation approach serves to optimize the clinical utility of genetic testing while reducing the rate of uncertain or ambiguous test results caused by the interpretation of genes with insufficient evidence of a disease link.

**Genetics in Medicine** (2019) 21:2239–2249; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0607-0>

**Keywords:** gene curation; ClinGen; deafness; genetic diagnosis; hearing loss

**INTRODUCTION**

Accurate interpretation of genomic variants is critical for diagnostic utility. According to OMIM, approximately 1758 gene-disease relationships were discovered between 2010 and 2016.<sup>1</sup> Variants in a gene cannot be clinically interpreted if a gene has not been previously implicated in disease. Thus, variant interpretation relies on an understanding of the clinical validity of the affected gene. The Clinical Genome Resource (ClinGen),<sup>2</sup> a National Institutes of Health (NIH)-funded initiative building an authoritative central resource to define the clinical relevance of genes and variants for use in precision medicine and research, has developed a semiquantitative framework to assign clinical validity to gene-disease relationships.<sup>3</sup> This framework involves the curation of primary published literature to score genetic and experimental evidence, which supports the assignment of a clinical validity classification (Definitive, Strong, Moderate, Limited, Disputed, Refuted, or No Evidence) Conditions

**Correspondence:** Marina T. DiStefano, PhD, National Institutes of Health, National Human Genome Research Institute, 100 Bethesda Avenue, Room 3D06A, Bethesda, MD 20892, USA. Email: [marina.distefano@nih.gov](mailto:marina.distefano@nih.gov)

**Supplementary Information:** The online version of this article (https://doi.org/10.1038/s41436-019-0607-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

**Received:** 11 January 2019; accepted: 1 March 2019; published online: 21 March 2019

**GENETICS IN MEDICINE** | Volume 21 | Number 10 | October 2019 2239

バリエント

WILEY | HGV5

SPECIAL ARTICLE

### Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss

Andrea M. Oza<sup>1,2</sup> | Marina T. DiStefano<sup>1,3</sup> | Sarah E. Hemphill<sup>1</sup> | Brandon J. Cushman<sup>1</sup> | Andrew R. Grant<sup>1</sup> | Rebecca K. Siegart<sup>1</sup> | Jun Shen<sup>1,4,5,6</sup> | Alex Chapin<sup>7</sup> | Nicole J. Boczek<sup>8</sup> | Lisa A. Schimmenti<sup>7</sup> | Jaclyn B. Murry<sup>1</sup> | Linda Hasard<sup>9</sup> | Kiyomitsu Nara<sup>10</sup> | Margaret Kenna<sup>2,3</sup> | Kevin I. Booth<sup>11,12</sup> | Hela Azalez<sup>7</sup> | Andrew Griffith<sup>11</sup> | Karen B. Avraham<sup>12</sup> | Hanne Kremer<sup>13</sup> | Heidi L. Rehm<sup>1,3,14,15</sup> | Sami S. Amr<sup>1,14</sup> | Ahmad N. Abou Tayoun<sup>14,17</sup> | on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group

**Abstract**

Due to the high genetic heterogeneity of hearing loss (HL), current clinical testing includes sequencing large numbers of genes, which often yields a significant number of novel variants. Therefore, the standardization of variant interpretation is crucial to provide consistent and accurate diagnoses. The Hearing Loss Variant Curation Expert Panel was created within the Clinical Genome Resource to provide expert guidance for standardized genomic interpretation in the context of HL. As one of its major tasks, our Expert Panel has adapted the American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) guidelines for the interpretation of sequence variants in HL genes. Here, we provide a comprehensive illustration of the newly specified ACMG/AMP HL rules. These rules remained unchanged; four rules were removed, and the remaining 21 rules were specified. These rules were further validated and refined using a pilot set of 51 variants assessed by curators and disease experts. Of the 51 variants evaluated in the pilot, 378 (741%) changed category based upon application of the expert panel.

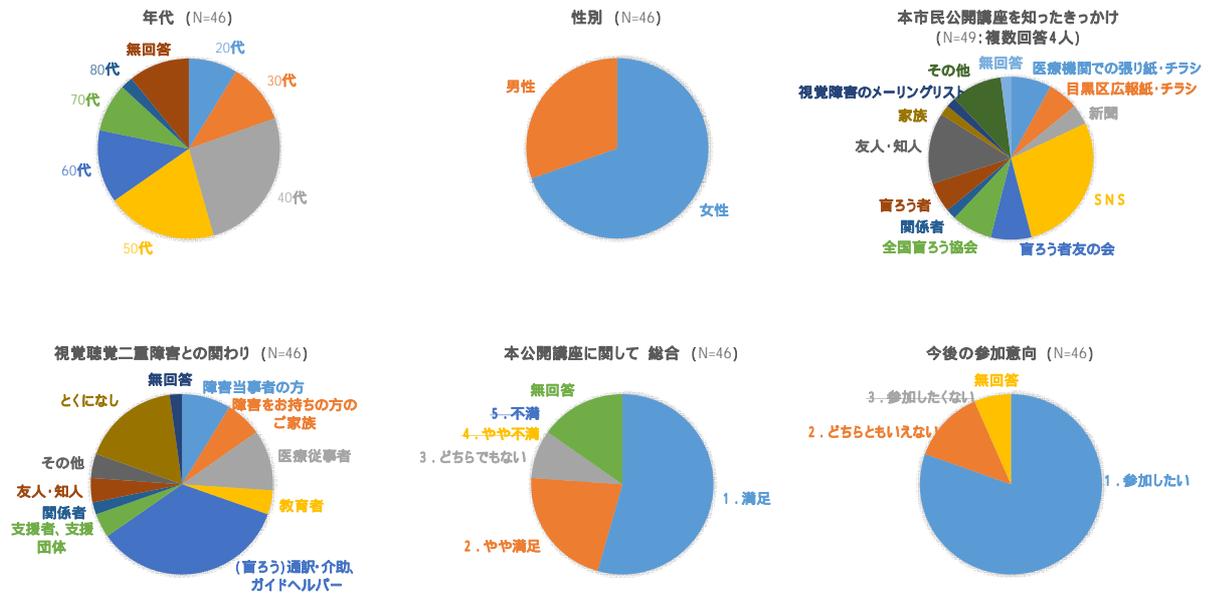
**Correspondence:** Andrea M. Oza, National Human Genome Research Institute, 100 Bethesda Avenue, Room 3D06A, Bethesda, MD 20892, USA. Email: [andrea.oza@nih.gov](mailto:andrea.oza@nih.gov)

**Supplementary Information:** The online version of this article (https://doi.org/10.1038/s41436-019-0607-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

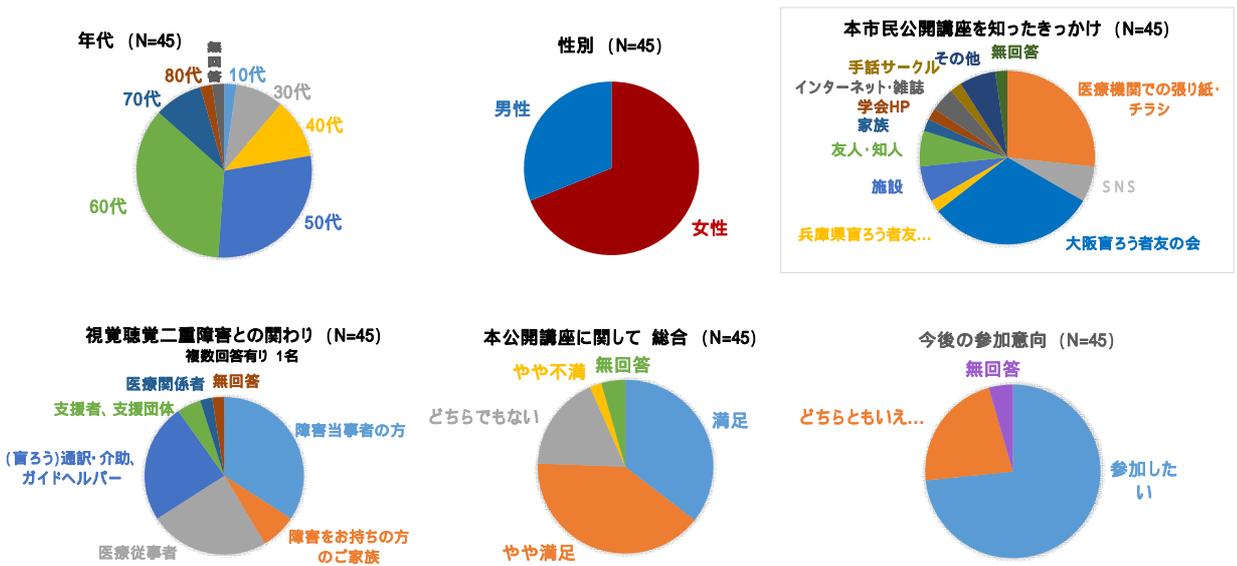
**Received:** 11 January 2019; accepted: 1 March 2019; published online: 21 March 2019

**GENETICS IN MEDICINE** | Volume 21 | Number 10 | October 2019 2239

資料 13



資料 14



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

| 著者氏名     | 論文タイトル名  | 書籍全体の<br>編集者名                                 | 書籍名  | 出版社名      | 出版地           | 出版年  | ページ           |
|----------|--|---|--|-----------|---------------|------|---------------|
| 角田和繁     | 小口病、三宅病、錐体<br>杆体ジストロフィ                                     |   | 眼底パーフェク<br>トアトラス                                   | 文光堂       | 東京            | 2017 |               |
| 松永達雄     | 遺伝性難聴の診断の<br>進歩  | 山岨達也  | 医学のあゆみB0<br>OKS 耳鼻咽喉科<br>診療の進歩 40<br>のエッセンス        | 医歯薬出版     | 東京            | 2018 | 7-10          |
| 角田和繁     | 遺伝性網膜疾患の臨<br>床診断   |   | 「あたらしい眼<br>科」『網膜変性診<br>療の未来予想図<br>』                | 医学書院      |               | 2018 | 427-436       |
| 仁科幸子     | 未熟児網膜症 眼底<br>検査法と写真撮影法<br>・リハビリテーショ<br>ン・ロービジョンケ<br>ア・類縁疾患 | 東範行   | 未熟児網膜症   | 三輪書店      | 東京            | 2018 |               |
| Kubota M | Cockayne Syndrome:<br>Clinical Aspects.                    | Nishigori<br>C.,<br>Sugasawa<br>K.            | DNA Repair<br>Disorders                            | Springer  | Singapo<br>re | 2019 | pp115-<br>132 |
| 後藤美和子    | 章 基本的診療<br>眼科問診  | 松永 達雄   | 先天性および若<br>年性の視覚聴覚<br>二重障害の原因<br>となる難病の診<br>療マニュアル |           |               |      | 42-45         |
| 後藤美和子    | 章 特記すべき診<br>療・療育・支援<br>成人への移行におけ<br>る課題と眼科的対応              | 松永 達雄   | 先天性および若<br>年性の視覚聴覚<br>二重障害の原因<br>となる難病の診<br>療マニュアル |           |               |      | 161-163       |
| 守本倫子     | 学童期までの早産<br>児、低出生体重児の<br>神経・発達・感覚器の<br>評価と対応               | 河野由美・<br>水野克巳                                 | 低出生体重児の<br>成長と発達のみ<br>かた                           | 東京医学<br>社 | 東京            | 2019 | 150-156       |
| 仁科幸子     | 小児や障害児に適し<br>た眼鏡 デザインと<br>装用させるコツ                          | 日本近視学<br>会・日本小<br>児眼科学<br>会・日本視<br>能訓練士協<br>会 | 小児の近視 診<br>断と治療                                    | 三輪書店      | 東京            | 2019 | P139-142      |

|      |              |          |                         |       |    |      |          |
|------|--------------|----------|-------------------------|-------|----|------|----------|
| 仁科幸子 | 新生児・乳児の眼科的異常 | 五十風隆     | 小児科診療ガイドライン 最新の治療指針 第4版 | 総合医学社 | 東京 | 2019 | p741-744 |
| 仁科幸子 | 先天白内障        | 大橋裕一・村上晶 | 眼科疾患 最新の治療. 2019-2021   | 南江堂   | 東京 | 2019 | p195     |

雑 誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                      | 巻号      | ページ                                  | 出版年  |
|---|--|---------------------------|---------|--------------------------------------|------|
| Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, <u>Matsunaga I</u> , Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T*. | IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating <i>de novo</i> assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. | Sci Rep                   | 8       | 5608, doi:10.1038/s41598-018-23978-z | 2018 |
| Ueno S, Nakanishi A, Akira S, Kominami T, Ito Y, Hayashi T, <u>Tsunoda K</u> , Iwata T, Terasaki H.   | Differences of ocular findings in two siblings; one with complete and other with incomplete achromatopsia  | Doc Ophthalmol            | 134     | 141-147                              | 2017 |
| Hayashi T, Sasano H, Katagiri S, <u>Tsunoda K</u> , Kameya S, Nakazawa M, Iwata T, Tsuneoka H   | Heterozygous deletion of the OPA1 gene in patients with dominant optic atrophy   | Jpn J Ophthalmol          | 1 (5)   | 395-401                              | 2017 |
| Sasaki M, Kato Y, Fujinami K, Hirakata T, <u>Tsunoda K</u> , Watanabe K, Akiyama K, Noda T  | Advanced quantitative analysis of the sub-retinal pigment epithelial space in recurrent neovascular age-related macular degeneration                           | PLoS One                  | 12 (11) | e0186955                             | 2017 |
| Yu Kato, Gen Hanazono, Kaoru Fujinami, Tetsuhisa Hatase, Yuichi Kawamura, Takeshi Iwata, Yozo Miyake, <u>Kazushige Tsunoda</u>  | Parafoveal photoreceptor abnormalities in asymptomatic patients with RP1L1 mutations in families with occult macular dystrophy                                 | Invest Ophthalmol Vis Sci | 58 (14) | 6020-6029                            | 2017 |

|   |   |                           |        |            |      |
|---|---|---------------------------|--------|------------|------|
| Fiorentino A, Fujinami K, Arno G, Robson AG, Pontikos N, Arasanz Armengol M, Plagnol V, Hayashi T, Iwata T, Parker M, Fowler T, Rendon A, Gardner JC, Henderson RH, Cheetham ME, Webster AR, Michaelides M, Hardcastle AJ | Missense variants in the X-linked gene PRPS1 cause retinal degeneration in females.   | Hum Mutat                 | 39     | 80-91      | 2018 |
| Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Ito Y, Fujinami K, Tsunoda K, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Iwata T, Terasaki H.   | Case of Cone Dystrophy with Normal Fundus Appearance Associated with Biallelic POC1B Variants.                                  | Ophthalmic Genet          | 8      | 1-8        | 2017 |
| Kato Y, Hanazono G, Fujinami K, Hatase T, Kawamura Y, Iwata T, Miyake Y, Tsunoda K.   | Parafoveal Photoreceptor Abnormalities in Asymptomatic Patients With RP1L1 Mutations in Families With Occult Macular Dystrophy. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 58     | 6020-6029. | 2018 |
| 加我君孝、松永達雄   | Auditory neuropathy と Auditory neuropathy spectrum disorders 聴覚障害の病態生理と難聴遺伝子変異  | 耳鼻咽喉科・頭頸部外科               | 89 (7) | 530-542    | 2017 |
| Kimura Y, Masuda T, Tomizawa A, Sakata H, Kaga K  | A child with severe ear malformation with favorable hearing utilization and balance functions after wearing hearing aids.       | Journal of Otology        | 12     | 41-46      | 2017 |
| Cheng Y, Nakamura M, Matsunaga T, Kaga K  | A case of auditory neuropathy revealed by OTOF gene mutation analysis in a junior high school girl.                             | Journal of Otology        | 12     | 202-206    | 2017 |
| Cheng Y, Kimura Y, Kaga K   | A study on vestibular-evoked myogenic potentials via galvanic vestibular stimulation in normal people.                          | Journal of Otology        | 13     | 16-19      | 2018 |
| 大原重洋、廣田栄子   | 聴覚障害児におけるハイポイント法を用いた書記ナラティブ発達の検討  | 音声言語医学                    | 59 (3) | 209-217    | 2018 |
| 大原重洋、廣田栄子、大原朋美  | 0~1歳児における補聴器装用の支援と関連要因の検討-データロギングによる時間記録機能の利用   | Audiology Japan           | 60 (4) | 234-244    | 2017 |

|   |   |                                   |            |                                     |      |
|---|---|-----------------------------------|------------|-------------------------------------|------|
| 奥沢忍、 <u>廣田栄子</u>  | 聴覚障害のある教員の就労とストレス反応の構造に関する検討  | リハビリハビリテーション連携科学                  | 19<br>(2)  | 52 - 62                             | 2018 |
| 野原信、 <u>廣田栄子</u>  | 聴覚障害児における会話時の意図理解に関する検討 社会的知識の使用について  | Audiology Japan                   | 60<br>(6)  | 538-545                             | 2018 |
| 奥沢忍、 <u>廣田栄子</u>  | 聴覚障害のある教師の就労の現状と課題：全国調査   | Audiology Japan                   | 60<br>(1)  | 72-82                               | 2017 |
| 夏目知奈、 <u>廣田栄子</u>   | 自閉症児のフィクショナルナラティブの発話特徴  | 音声言語医学                            | 58<br>(2)  | 159-170                             | 2017 |
| Katagiri S, Yokoi T, Yoshida-Uemura T, <u>Nishina S</u> , Azuma N   | Characteristics of retinal breaks and surgical outcomes in rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy.                     | Ophthalmology Retina              |            | DOI:<br>10.1016/j.oret.2017.11.003  | 2017 |
| Tahakashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, <u>Nishina S</u> , Azuma N.   | Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy.                               | Jpn J Ophthalmol                  | 62<br>(1)  | 63-67                               | 2018 |
| Katagiri S, <u>Nishina S</u> , Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N.  | Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia.   | Sci Rep                           | 7          | 42480,<br>doi:<br>10.1038/srep42480 | 2017 |
| <u>Nishina S</u> , Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N.  | Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration.  | Am J Ophthalmol Case Rep          | 7          | 4-8                                 | 2017 |
| Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, <u>Nishina S</u> , Azuma N   | Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma.   | Jpn J Ophthalmol                  |            | doi:10.1007/s10384-017-0506-0       | 2017 |
| Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, <u>Nishina S</u> , Kadonosono K, Azuma N. | Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel <i>RS1</i> mutation.   | Am J Ophthalmol Case Rep          | 5          | 76-80                               | 2017 |
| Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, <u>Nishina S</u> , Azuma N.  | Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. | 255<br>(4) | 719-723                             | 2017 |

|   |   |                           |            |   |      |
|---|---|---------------------------|------------|---|------|
| Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, <u>Nishina S</u> , Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. | Anteroposterior patterning of gene expression in the human infant sclera: Chondrogenic potential and Wnt signaling.               | Curr Eye Res              | 42<br>(1)  | 145-154                                     | 2017 |
| Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, <u>Nishina S</u> , Azuma N.      | Atypical form of retinopathy of prematurity with severe fibrovascular proliferation on the optic disc region.                     | Retina                    |            | doi:<br>10.1097/IAE.0000000000001779        | 2017 |
| Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Tamalu F, Watanabe SI, <u>Nishina S</u> , Azuma N.              | Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells.         | Sci Rep                   | 7(1)       | 16757<br>doi:<br>10.1038/s41598-017-16727-1 | 2017 |
| 吉田朋世、 <u>仁科幸子</u>   | 若年網膜分離症.  | 眼科                        | 59<br>(7)  | 731-736                                     | 2017 |
| 吉田朋世、 <u>仁科幸子</u> 、萬束恭子、赤池祥子、越後貫滋子、横井匡、東範行  | 乳児内斜視早期手術後の両眼視機能.   | 眼臨紀                       | 10<br>(1)  | 58-63                                       | 2017 |
| 若山曉美、 <u>仁科幸子</u> 、三木淳司、内海隆、菅澤淳、林孝雄、佐藤美保、木村亜紀子、不二門尚   | 調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査：多施設共同研究.   | 日眼会誌                      | 121<br>(7) | 529-534                                     | 2017 |
| 津村悠介、益田博司、 <u>仁科幸子</u> 、小林徹、小野博、賀藤均、阿部淳、石黒精   | 視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病 症例報告と文献レビュー.  | 日本臨床免疫学会誌                 | 40<br>(5)  | 377-381                                     | 2017 |
| 萬束恭子、松岡真未、新保由紀子、赤池祥子、越後貫滋子、片桐聡、吉田朋世、横井匡、 <u>仁科幸子</u> 、東範行                                       | 斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験  | 日視会誌                      | 46         | 167-174                                     | 2017 |
| 吉田朋世、 <u>仁科幸子</u> 、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貫 滋子、横井匡、東範行  | Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例.   | 眼臨紀                       | 11<br>(1)  | 61-66                                       | 2018 |
| 太刀川貴子、武井正人、清田眞理子、齋藤雄太、東範行、 <u>仁科幸子</u> 、丸子一郎、根岸貴志、野田英一郎、大熊康弘、吉田圭、藤巻拓郎、松本直、渡邊恵美子、齋藤誠             | 低出生体重児における未熟児網膜症：東京都多施設研究.  | 日眼会誌                      | 122<br>(2) | 103-113                                     | 2018 |
| Matsushima K, Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, <u>Yamazawa K</u> , Murayama K, Matsunaga T.        | High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy. | Intl J Ped Otorhinolaryng | 108        | 125-131                                     | 2018 |

|  |   |                                   |            |         |      |
|--|---|-----------------------------------|------------|---------|------|
| 河津桃子、三春晶嗣、鳥井健一、雨宮あつこ、鈴木絵理、山澤一樹、藤田尚代、込山修、樋口理、中根俊成、小平隆太郎、高橋孝雄。   | 起立性低血圧症状で発症した自己免疫性自律神経節障害の9歳児例。   | 小児科臨床                             | 71<br>(1)  | 47-53   | 2018 |
| Yamazawa K*, Yamada Y, Kuroda T, Mutai H, Matsunaga T, Komiyama O, Takahashi T.  | Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome.   | Am J Med Genet A                  | 176<br>(2) | 496-498 | 2018 |
| 山澤一樹   | 単為生殖とゲノムワイド片親性ダイソミー   | 医学のあゆみ                            | 263<br>(4) | 317-321 | 2017 |
| Inoue T, Nakamura A, Fuke T, Yamazawa K, Sano S, Matsubara K, Mizuno S, Matsukura Y, Harashima C, Hasegawa T, Nakajima H, Tsumura K, Kizaki Z, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M.   | Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects. | Clin Epigenetics                  | 9          | 52      | 2017 |
| 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, Mastunaga T*  | Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds.             | Ear Hear.                         | 40(1)      | 184-191 | 2019 |
| 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.  | doi:<br>10.1038/s41436-019-0487-0 |            |         | 2019 |
| 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.                             | 708(1<br>) | 86-90   | 2019 |

|  |   |  |           |           |      |
|--|---|--|-----------|-----------|------|
| Matsushima K, Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Yamazawa K, Murayama K, <u>Matsunaga T*</u>  | High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy.                                   | Int J Pediatr Otorhinolaryngol                         | 108       | 125-131   | 2018 |
| Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, <u>Matsunaga T*</u>  | Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1.  | Auris Nasus Larynx                                     | 45(2)     | 222-226   | 2018 |
| Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, <u>Matsunaga T*</u>   | 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.   | 18(1)     | 171       | 2018 |
| 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.   | 39(11)    | 1593-1613 | 2018 |
| <u>松永達雄*</u>   | 「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) ] | 122       | 16-21     | 2019 |
| <u>松永達雄</u>  | 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向 .  | 公衆衛生   | 82(6)     | 468-473   | 2018 |
| <u>松永達雄</u>  | 遺伝学的診療の進め方  | 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  | 90(8)     | 598-604   | 2018 |
| <u>松永達雄</u>  | 臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立  | Otol Jpn.  | 28(2)     | 65-69     | 2018 |
| <u>松永達雄</u>  | 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  | 60(10)    | 677-681   | 2018 |
| Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Ito Y, <u>Fujinami K</u> , Tsunoda K, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Iwata T, Terasaki H.  | Case of cone dystrophy with normal fundus appearance associated with biallelic POC1B variants   | Ophthalmic Genet.                                      | Apr 39(2) | 255-262   | 2018 |

|   |   |                            |   |            |      |
|---|---|----------------------------|---|------------|------|
| Hiroyuki Kondo, Kazuma Oku, Satoshi Katagiri, Takaaki Hayashi, Tadashi Nakano, Akiko Iwata, Kazuki Kuniyoshi, Shunji Kusaka, Atsushi Hiyoshi, Eiichi Uchio, Mineo Kondo, Noriko Oishi, Shuhei Kameya, Atsushi Mizota, Nobuhisa Naoi, Shinji Ueno, Hiroko Terasaki, Takeshi Morimoto, Masayoshi Iwaki, <u>Kaoru Fujinami</u> , Kazushige Tsunoda, Kei Shinoda, and Takeshi Iwata | Novel mutations in RS1 gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis.  | Human Genome Variation     | Jan8  | 3          | 2019 |
| Yu Fujinami-Yokokawa, i kolas Pontikos, Lizhu Yang, Kazushige Tsunoda, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata, Hiroaki Miyata, <u>Kaoru Fujinami</u> and Japan Eye Genetics Consortium  | Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-domain Optical Coherent Tomography Utilizing Deep Learning Techniques                | Journal of Ophthalmology   | doi: 10.1155/2019/1691064 . eCollection 2019. |            | 2019 |
| Khan KN, Kasilian M, Mahroo OAR, Tanna P, Kalitzeos A, Robson AG, Tsunoda K, Iwata T, Moore AT, <u>Fujinami K</u> , Michaelides M.  | Early Patterns of Macular Degeneration in ABCA4-Associated Retinopathy.   | Ophthalmology              | 125   | 735-746.   | 2018 |
| Kumaran N, Rubin GS, Kalitzeos A, <u>Fujinami K</u> , Bainbridge JWB, Weleber RG, Michaelides M.  | A Cross-Sectional and Longitudinal Study of Retinal Sensitivity in RPE65-Associated Leber Congenital Amaurosis.   | Invest Ophthalmol Vis Sci. | 59  | 3330-3339. | 2018 |
| Kong X*, <u>Fujinami K*</u> , Strauss RW*, Munoz B, West SK, Cideciyan AV, Michaelides M, Ahmed M, Ervin AM, Schönbach E, Cheetham JK, Scholl HPN; ProgStar Study Group.  | Visual Acuity Change Over 24 Months and Its Association With Foveal Phenotype and Genotype in Individuals With Stargardt Disease: ProgStar Study Report No. 10. | JAMA Ophthalmol.           | 136   | 920-928.   | 2018 |

|  |   |  |     |            |      |
|--|---|--|-----|------------|------|
| Mahroo OA, <u>Fujinami K</u> *, Moore AT, Webster AR.  | Retinal findings in a patient with mutations in ABCC6 and ABCA4.  | Eye (Lond).                            | 32  | 1542-1543. | 2018 |
| Ando R, Saito W, Kanda A, Kase S, <u>Fujinami K</u> , Sugahara M, Nakamura Y, Eguchi S, Mori S, Noda K, Shinoda K, Ishida S.   | Clinical Features of Japanese Patients With Anti-enolase Antibody-Positive Autoimmune Retinopathy: Novel Subtype of Multiple Drusen.      | Am J Ophthalmol.                       | 196 | 181-196.   | 2018 |
| Mizobuchi K, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, <u>Fujinami K</u> , Kuniyoshi K, Mishima R, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T.   | Clinical findings of end-stage retinitis pigmentosa with a homozygous PDE6A variant (p.R653X).  | Am J Ophthalmol Case Rep.              | 19  | 110-115.   | 2018 |
| Suzuki K, Gocho K, Akeo K, Kikuchi S, Kubota D, Katagiri S, <u>Fujinami K</u> , Tsunoda K, Iwata T, Yamaki K, Igarashi T, Nakano T, Takahashi H, Hayashi T, Kameya S.  | High-Resolution Retinal Imaging Reveals Preserved Cone Photoreceptor Density and Choroidal Thickness in Female Carriers of Choroideremia. | Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. | 50  | 76-85.     | 2019 |
| Tanna P, Georgiou M, Strauss RW, Ali N, Kumaran N, Kalitzeos A, <u>Fujinami K</u> , Michaelides M.   | Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of the Ellipsoid Zone in Childhood-Onset Stargardt Disease.                                   | Transl Vis Sci Technol.                | 8   | 1          | 2019 |
| Ueno S, Inooka D, Meinert M, Ito Y, Tsunoda K, <u>Fujinami K</u> , Iwata T, Ohde H, Terasaki H.  | Three cases of acute-onset bilateral photophobia.   | Jpn J Ophthalmol.                      | 63  | 172-180.   | 2019 |
| <u>Fujinami K</u> , Strauss RW, Chiang JP, Audo IS, Bernstein PS, Birch DG, Bomotti SM, Cideciyan AV, Ervin AM, Marino MJ, Sahel JA, Mohand-Said S, Sunness JS, Traboulsi EI, West S, Wojciechowski R, Zrenner E, Michaelides M, Scholl HPN; ProgStar Study Group. | Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8.            | Br J Ophthalmol.                       | 103 | 390-397.   | 2019 |
| Akiyama K, <u>Fujinami K</u> , Watanabe K, Noda T, Miyake Y, Tsunoda K.  | Macular dysfunction in patients with macula-on rhegmatogenous retinal detachments.  | Br J Ophthalmol.                       | 103 | 404-409.   | 2019 |

|  |  |                   |                                     |                                 |      |
|--|--|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|
| 加我君孝   | 加齢変化に伴う感覚器障害とQOL   | ファルマシア            | 54(11)                              | 1015                            | 2018 |
| 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, <u>Kaga K</u> , Matsunaga T | Deterioration in distortion produce optoacoustic emissions in auditory neuropathy patients with distinct clinical and genetic backgrounds.                                 | Era and Hearing   | 40(1)                               | 184-191                         | 2019 |
| Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K.                   | A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism.   | Horm Res Paediatr | doi: 10.1159/000495800.             |                                 | 2019 |
| Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, <u>Yamazawa K</u> , Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M.                   | Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology.              | J Med Genet       | doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105463. |                                 | 2018 |
| 前田晃秀・廣田栄子  | 視覚聴覚二重障害児（盲ろう児）の療育の実態に関する検討：児童発達支援施設等全国調査  | AUDIOLOGY JAPAN   | Vol.63No.5                          | 521                             | 2018 |
| 廣田栄子・齋藤佐和・大沼直紀   | 聴覚障害児の早期介入に関する検討：全国聴覚特別支援学校乳幼児教育相談調査   | Audiology Japan   | 62(3)                               | 224-234                         | 2019 |
| 廣田栄子・齋藤佐和他   | 我が国における聴覚障害児の早期介入の現状   | リハビリテーション連携科学     | 20(1)                               | 92-92                           | 2019 |
| 守本倫子   | 小児難聴   | ファルマシア            | 54                                  | 1035-1039                       | 2018 |
| 守本倫子   | 小児で重要な聴覚・平衡覚疾患   | 日本医師会雑誌           | 147                                 | 150-151                         | 2018 |
| 守本倫子   | 胎児期感染による先天性難聴  | JOHNS             | 34                                  | 1521-1524                       | 2018 |
| Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, <u>Morimoto N</u> , Matsunaga T   | <u>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.</u> | BMC Pediatr.      | 23                                  | doi: 10.1186/s12887-018-1139-2. | 2018 |

|   |  |  |       |         |      |
|---|--|--|-------|---------|------|
| 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   | 45    | 222-226 | 2018 |
| Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y  | X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers.  | Int J Mol Sci. 2019, 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518          |       |         | 2019 |
| Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N.   | Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma.  | Am J Ophthalmol Case Rep   | 13    | 66-69   | 2019 |
| Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, Nishina S, Azuma N, Kawahara A, Kume K, Nishina H. | The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish | Sci Rep. 2019 Jan 9:196. doi: 10.1038/s41598-018-37879-8.        |       |         | 2019 |
| Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saito H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y.           | Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing.   | Sci Rep. 2018 May 29;8(1):8279. doi: 10.1038/s41598-018-26524-z. |       |         | 2018 |
| Wakayama A, Nishina S, Miki A, Utsumi T, Sugawara J, Hayashi T, Sato M, Kimura A, Fujikado T.   | Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study.                      | Jpn J Ophthalmol, 2018 DOI 10.1007/s10384-018-0612-7             |       |         | 2018 |
| Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N.   | Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy.  | Jpn J Ophthalmol   | 62(1) | 63-67   | 2018 |
| 吉田朋世、仁科幸子、松岡真未、萬束恭子、赤池祥子、越後貴滋子、横井匡、東範行  | Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例.  | 眼臨紀  | 11(1) | 61-66   | 2018 |

|  |  |                           |        |  |      |
|--|--|---------------------------|--------|--|------|
| 太刀川貴子, 武井正人, 清田眞理子, 齋藤雄太, 東範行, 仁科幸子, 丸子一朗, 根岸貴志, 野田英一郎, 大熊康弘, 吉田圭, 藤巻拓郎, 松本直, 渡邊恵美子, 齋藤誠   | 低出生体重児における未熟児網膜症：東京都多施設研究.   | 日眼会誌                      | 112(2) | 103-113  | 2018 |
| 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝, 仁科幸子, 根岸貴志, 柿原寛子, 初川嘉一, 松村望, 三木淳司, 寺井朋子, 横山利幸, 森田由香, 三原美晴, 野村耕治, 富田香, 林思音, 磯貝正智, 堀田喜裕   | 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究.  | 眼臨紀                       | 11(5)  | 395-400  | 2018 |
| 仁科 幸子  | 乳幼児の新しい視覚スクリーニング 簡便で正確な検査装置の導入   | 日本医師会雑誌                   | 147(8) | 1628-1629  | 2018 |
| 吉田 朋世, 仁科幸子  | 主訴と所見からみた眼科 common disease、内斜視   | 眼科                        | 60     | 1157-1162  | 2018 |
| Hayakawa I, Kubota M.  | Digital Amputation by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis.          | The Journal of Pediatrics |        | doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.023 | 2019 |
| 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. | ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs | Genet Med.                | 21     | 2239-2247  | 2019 |
| 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                      | 708(1) | 86-90  | 2019 |

|  |   |                           |              |           |      |
|--|---|---------------------------|--------------|-----------|------|
| Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K  | .Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort                     | Molecular Vision          | 25           | 559-573   | 2019 |
| 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝  | 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討  | 日本耳鼻咽喉科学会会報               | 122(8)       | 1118-1126 | 2019 |
| 松永達雄   | 視覚聴覚二重障害の診療   | JOHNS                     | 35 (9)       | 1377-1378 | 2019 |
| 松永達雄   | 遺伝情報をどう管理し、活用するか 耳科領域   | JOHNS                     | 35(10)       | 1452-1454 | 2019 |
| Akiko Maeda-Katahira, Natsuko Nakamura, Takaaki Hayashi, Satoshi Katagiri, Satoko Shimizu, Hisao Ohde, Tatsuo Matsunaga, Kimitaka Kaga, Tadashi Nakano, Shuhei Kameya, Tomokazu Matsuura, Kaoru Fujinami, Takeshi Iwata, Kazushige Tsunoda | Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort                      | Molecular Vision          | 25           | 559-573   | 2019 |
| Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y   | Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings.  | Invest Ophthalmol Vis Sci | Nov 1;60(14) | 4691-4700 | 2019 |
| 角田和繁   | 網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データベースの構築   | 日眼会誌                      |              |           | 2020 |
| Fujinami K* †. Yang L*, Joo K* et al.  | Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): East Asia Occult Macular Dystrophy Studies Report Number 1. | Ophthalmology.            | 126(10)      | 1432-1444 | 2019 |

|   |   |                            |          |            |          |
|---|---|----------------------------|----------|------------|----------|
| Yang L*, <u>Fujinami K</u> *<br>† ,..., Fujinami-Yokokawa Y et al.            | Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency. | Sci Rep.                   | 10(1)    | 5497       | 2020     |
| Liu X*, <u>Fujinami K</u> *<br>† ,..., Fujinami-Yokokawa Y et al.             | Clinical and genetic characteristics of 15 affected patients from 12 Japanese families with GUCY2D-associated retinal disorder.                                     | Transl Vis Sci Technol.    | In press | In press   | In press |
| Kameya S*, <u>Fujinami K</u> *, Ueno S et al.                                 | Phenotypical Characteristics of POC1B-Associated Retinopathy in Japanese Cohort: Cone Dystrophy With Normal Fundusoscopic Appearance.                               | Invest Ophthalmol Vis Sci. | 60(10)   | 3432-3446. | 2019     |
| Fujinami-Yokokawa Y*, Pontikos N*, Yang L, ,..., <u>Fujinami K</u> †, et al.  | Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques.                  | J Ophthalmol.              | Apr 9    | 1691064.   | 2019     |
| Khan, M., Cornelis, S. S., del Pozo-Valero, M,..., <u>Fujinami K</u> , et al. | Resolving the dark matter of ABCA4 for 1,054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics.  | Genet. Med.                | In press | In press   | In press |
| Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M,..., <u>Fujinami K</u> , et al.             | RDH5-related fundus albipunctatus in a large Japanese cohort.   | Invest Ophthalmol Vis Sci. | In press | In press   | In press |
| Berry V, Georgiou1 M, <u>Fujinami K</u> et al.                                | Inherited Cataracts: Molecular Genetics, Clinical Features, Disease Mechanisms, and Novel Therapeutic Approaches.   | Br J Ophthalmol            | In press | In press   | In press |
| Pontikos N,..., <u>Fujinami K</u> , Fujinami-Yokokawa Y et al.                | Phenogenon: Gene to Phenotype Associations for Rare Genetic Diseases.   | PLoS One.                  | In press | In press   | In press |
| Kuniyoshi K, Hayashi T, Kameya S,..., <u>Fujinami K</u> , et al.              | Clinical Course and Electron Microscopic Findings in Lymphocytes of Patients with DRAM2-Associated Retinopathy  | Int J Mol Sci.             | Feb 16   | 21         | 2020     |

|   |   |                            |        |           |      |
|---|---|----------------------------|--------|-----------|------|
| Bouzia Z, Georgiou M, Hull S,..., <u>Fujinami K</u> , et al.            | GUCY2D-Associated Leber Congenital Amaurosis: A Retrospective Natural History Study in Preparation for Trials of Novel Therapies.                                       | Am J Ophthalmol.           | 210    | 59-70.    | 2020 |
| Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T,..., <u>Fujinami K</u> , et al.          | CHANGES OF CONE PHOTORECEPTOR MOSAIC IN AUTOSOMAL RECESSIVE BESTROPHINOPATHY.   | Retina.                    | 40(1)  | 181-186.  | 2020 |
| Georgiou M, Kane T, Tanna P,..., <u>Fujinami K</u> , et al.             | Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry. | Am J Ophthalmol.           | 211    | 159-175.  | 2020 |
| Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S,..., <u>Fujinami K</u> , et al.      | Characterization of GUCA1A-associated dominant cone/cone-rod dystrophy: low prevalence among Japanese patients with inherited retinal dystrophies.                      | Sci Rep                    | Nov 14 | 16851     | 2019 |
| Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y,..., <u>Fujinami K</u> , et al.         | Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings.  | Invest Ophthalmol Vis Sci. | 60     | 4691-4700 | 2019 |
| Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T,..., <u>Fujinami K</u> , et al. | Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort.                     | Mol Vis.                   | 25     | 559-573   | 2019 |
| Mawatari G, <u>Fujinami K</u> , Liu X, et al.                           | Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants.                    | Hum Genome Var.            | 7      | 3         | 2020 |
| Tsunoda K, <u>Fujinami K</u> , Yoshitake K, et al.                      | Late-onset night blindness with peripheral flecks accompanied by progressive trickle-like macular degeneration.   | Doc Ophthalmol.            | 139    | 171-184   | 2019 |

|  |   |                   |                                     |           |      |
|--|---|-------------------|-------------------------------------|-----------|------|
| Maeda-Katahira A, Matsunaga T, <u>Kaga K</u> , et al   | Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort.           | Molecular Vision  | 25                                  | 559-573   | 2019 |
| 山本修子, 松永達雄, <u>加我君孝</u> 他  | 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討  | 日本耳鼻咽喉科学会会報       | 122                                 | 1118-1126 | 2019 |
| <u>加我君孝</u>  | Auditory Neuropathy   | JOHNS             | 36                                  | 61-66     | 2020 |
| Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K. | A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism.  | Horm Res Paediatr | doi: 10.1159/000495800.             |           | 2019 |
| Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, <u>Yamazawa K</u> , Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. | Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology. | J Med Genet       | doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105463. |           | 2018 |
| 岡田怜奈, 影山智佳, 前田直則, 河津桃子, 籾生なおみ, 佐藤利永子, 香取奈穂, 鈴木絵理, 三春晶嗣, <u>山澤一樹</u> , 藤田尚代, 込山修.   | 舌根嚢胞の1カ月女児例.  | 小児科臨床             | 72 巻 11 号                           | 1683-1687 | 2019 |
| <u>前田晃秀</u>  | 盲ろう者の意思疎通支援の現状  | 日本生活支援工学会         | 19(2)                               | 2-7       | 2019 |
| <u>廣田 栄子</u> , 齋藤 佐和, 大沼 直紀,   | 聴覚障害児の早期介入に関する検討:全国聴覚特別支援学校乳幼児教育相談調査  | Audiology Japan   | 62(3)                               | 224-234   | 2019 |
| 菅原 充範, <u>廣田 栄子</u>  | 聴覚障害幼児の言語発達に関する横断的検討:特別支援学校(聴覚障害)全国調査   | Audiology Japan   | 63 (2)                              | 117-125   | 2020 |
| 柳澤瞳, 今井裕弥子, <u>守本倫子</u>  | 2012年から2013年の風疹流行に伴う先天性風疹症候群4例の経過と言語指導について.   | 小児耳               | 40(3)                               | 271-277   | 2019 |

|   |  |  |      |   |      |
|---|--|--|------|---|------|
| Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, <u>Nishina S</u> , Azuma N  | Severe recurrent fibrovascular proliferation after combined intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. | Retin Cases Brief Rep  |      | Jul 17. 2019<br>doi:<br>10.1097/I<br>CB.000000<br>000000088<br>7.                                 |      |
| Miyamichi D, <u>Nishina S</u> , Hosono K, Yokoi T, Kurata K, Sato M, Hotta Y, Azuma N.  | Retinal structure in Leber congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations.   | Human Genome Variation   | 6-32 | <a href="https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8">https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8</a> | 2019 |
| Yoshida T, <u>Nishina S</u> , Matsuoka M, Akaike S, Ogonuki S, Yokoi T, Azuma N   | Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices.  | Advances in strabismus, 13th Meeting of the International Strabismological Association. Joint Meeting with the Annual Meeting of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus |      | 18-22   | 2019 |
| Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, <u>Nishina S</u> , Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y.   | X-linked retinitis pigmentosa in Japan: Clinical and genetic findings in male patients and female carriers.  | Int J Mol Sci  |      | 20, 1518; doi:10.3390/ijms20061518  | 2019 |
| Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, <u>Nishina S</u> , Azuma N  | Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma.  | Am J Ophthalmol  | 13   | 66-69   | 2019 |
| Hirayama J, Alifu Y, Hamabe R, Yamaguchi S, Tomita J, Maruyama Y, Asaoka Y, Nakahama K, Tamaru T, Takamatsu K, Takamatsu N, Hattori A, <u>Nishina S</u> , Azuma N, Kawahara A, Kume K, Nishina H. | The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish.        | Sci Rep  |      | Jan :196; doi:<br>10.1038/s<br>41598-<br>018-<br>37879-8.   | 2019 |

|  |   |          |             |                  |      |
|--|---|----------|-------------|------------------|------|
| 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、 <u>仁科幸子</u> 、東範行  | 亜)急性後天共同性内斜視に関する全国調査 デジタルデバイスとの関連について   | 眼臨紀      | 13 (1)      | 42-47,           | 2020 |
| 中尾志郎、 <u>仁科幸子</u> 、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行  | 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例.   | 眼臨紀      | 13 (2)      | 105-110          | 2020 |
| 石井杏奈、 <u>仁科幸子</u> 、松岡真未、三井田千春、赤池祥子、新保由紀子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、東範行                                      | 眼器質疾患をもつ低年齢児に対する Spot Vision Screener   | 日視会誌     | 48          | 73-80            | 2019 |
| 林思音、 <u>仁科幸子</u> 、森隆史、清水ふき、南雲幹、白井千恵、杉山能子、八子恵子  | 三歳児眼科健診における屈折検査の有用性: システムティックレビュー.  | 眼臨紀      | 12 (5)      | 373-377,         | 2019 |
| 田中慎、 <u>仁科幸子</u> 、中尾志郎、吉田朋世、横井匡、東範行  | 斜位近視を契機に発見された小脳腫瘍の小児例.  | 眼臨紀      | 12 (4)      | 323-327,         | 2019 |
| 重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、 <u>仁科幸子</u> 、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、白井智彦、西田幸二 | 厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班: 前眼部形成異常の診断基準および重症度分類. | 日眼会誌     | 124 巻<br>2号 | 89-95            | 2020 |
| <u>仁科 幸子</u>   | フォトスクリーナーによる弱視の早期発見   | 保育と保健    | 26 (1)      | 102-104          | 2020 |
| <u>仁科 幸子</u>   | デジタルデバイスと急性内斜視.   | 日本の眼科    | 91 (3)      | 338-339          | 2020 |
| <u>仁科 幸子</u>   | 乳幼児の視覚スクリーニング   | 日本の眼科    | 90<br>(10)  | 1291-<br>1292,   | 2019 |
| <u>仁科 幸子</u>   | 乳幼児の視覚スクリーニング   | 東京小児科医会報 | 38 (1)      | 63-69            | 2019 |
| <u>仁科 幸子</u> ・佐藤美保   | 序説 弱視と斜視のカレントトピックス  | あたらしい眼科  | 36 (8)      | 971-972          | 2019 |
| 吉田朋世・ <u>仁科幸子</u>  | 急性後天性共同性内斜視. 特集 弱視と斜視のカレントトピックス   | あたらしい眼科  | 36 (8)      | 995-1001         | 2019 |
| 吉田朋世・ <u>仁科幸子</u>  | デジタルデバイスと急性内斜視. 特集 デジタルデバイス時代の視機能管理.  | あたらしい眼科  | 36 (7)      | 877-882          | 2019 |
| <u>仁科 幸子</u>   | レーバー先天盲. ~ 知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィー   | オクリスタ    | 75 (6)      | 31-37            | 2019 |
| <u>仁科 幸子</u>   | 手持ちフォトスクリーナー装置、乳幼児期の眼鏡・コンタクトレンズ   | チャイルドヘルス | 22 (6)      | 21-23, 47-<br>49 | 2019 |

|   |   |                           |    |  |      |
|---|---|---------------------------|----|--|------|
| Hayakawa I, Abe Y, Ono H, <u>Kubota M</u>   | Severe congenital RYR1-associated myopathy complicated with atrial tachycardia and sinus node dysfunction: a case report. | Ital J Pediatr            | 45 | doi: 10.1186/s13052-019-0756-1   | 2019 |
| Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V et al. ; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators ( <u>Kubota M et al.</u> )           | Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study   | Epilepsia Open            | 4  | 73-84.   | 2018 |
| Hayakawa I, <u>Kubota M</u>   | Digital Amputation by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis.   | The Journal of Pediatrics |    | DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.023">https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.023</a> | 2019 |
| Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, <u>Kubota M.</u> | A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis.        | Brain Dev.                | 41 | 460-464.   | 2019 |

6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況  
特になし