

### 別添3

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 総括研究報告書

### 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の難病に対する 医療および移行期医療支援に関する研究

研究代表者 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 部長

#### 研究要旨

先天性および若年性に発症する視覚聴覚二重障害の難病に対する標準的医療および移行期医療支援の確立を目的とした研究を行った。この結果、移行期医療支援プログラムの作成、移行期医療支援モデルの構築、移行期医療支援ガイドブックの作成、診療マニュアルの活用、検証、改訂、普及、啓発、適切な診療提供体制モデルの構築、医療機関、教育機関、患者団体、学会およびAMED 研究班との連携、医療支援と生活支援を提供する施設の案内窓口と検索システムのモデル構築、レジストリへの症例登録、遺伝子検査体制の整備、遺伝子検査の普及状況等の予後調査、公開講座の開催、先進的な医療施設との国際研究体制の構築を進めることができた。

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

馬場信太郎・東京都立小児総合医療センター・耳鼻咽喉科・医長

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

野田英一郎・東京都立小児総合医療センター・眼科・医長

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・室長

中屋宗雄・東京都立多摩総合医療センター・耳鼻咽喉科・頭頸部外科・部長

南修司郎・独立行政法人国立病院機構東京医療センター・耳鼻咽喉科・科長

大野明子・東京都立多摩総合医療センター・眼科・部長

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・部長

小川郁・学校法人慶應義塾 慶應義塾大学・医学部 耳鼻咽喉科学教室・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・病院感覚器・形態外科部 耳鼻咽喉科・診療部長

仲野敦子・千葉県こども病院・医療局診療部・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・病院感覚器・形態外科部 眼科・医長

有本友季子・千葉県こども病院・医療局診療部耳鼻咽喉科・部長

齋藤麻美子・千葉県こども病院・医療局診療部・眼科・主任医長

神部友香・埼玉県立小児医療センター・眼科・  
科長兼副部長

高野賢一・北海道公立大学法人札幌医科大学・  
医学部耳鼻咽喉科学講座・教授

日景史人・北海道公立大学法人札幌医科大学・  
医学部眼科学講座・講師

江崎友子・あいち小児保健医療総合センター・  
耳鼻いんこう科・医長

都築欣一・あいち小児保健医療総合センター・  
眼科・眼科医師

太田有美・国立大学法人大阪大学・大学院医学  
系研究科 耳鼻咽喉科・助教

森本壮・国立大学法人大阪大学・大学院医学系  
研究科・寄附講座准教授

岡崎鈴代・地方独立行政法人大阪府立病院機構  
大阪母子医療センター・耳鼻咽喉科・部長

遠藤高生・地方独立行政法人大阪府立病院機構  
大阪母子医療センター・眼科・医長

三代康雄・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・耳鼻咽喉科・小児  
耳鼻咽喉科・部長

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

瀬戸俊之・公立大学法人大阪 大阪市立大学・  
大学院医学研究科・准教授

新谷歩・公立大学法人大阪 大阪市立大学・大  
学院医学研究科・教授

勝沼紗矢香・兵庫県立こども病院・耳鼻咽喉  
科・医長／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

野村耕治・兵庫県立こども病院・眼科・部長／  
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

上原奈津美・国立大学法人神戸大学・医学部附  
属病

中西裕子・国立大学法人神戸大学・大学院医学  
研究科・准教授

片岡祐子・国立大学法人岡山大学・岡山大学病  
院・耳鼻咽喉科・講師

土橋奈々・国立大学法人九州大学・九州大学病  
院・耳鼻咽喉・頭頸部外科・臨床助教

村上祐介・国立大学法人九州大学・九州大学病  
院・眼科・講師

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・上席総括研究員兼センター長

前田晃秀・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  
／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

高相道彦・社会福祉法人 千葉県身体障害者福  
祉事業団 千葉県千葉リハビリテーションセン  
ター・診療部・眼科部長

## 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）を呈する難病であり、小児慢性特定疾病や指定難病を含む35以上の疾病が該当する。また、全国の患者数は約2600人と希少である。さらに視覚聴覚二重障害の臨床像は単独の視覚障害あるいは聴覚障害の臨床像とは異なる特徴が多く、単独の視覚障害あるいは聴覚障害に対する診療方法が活用できない場合が多い。しかし、本疾病群は診療領域の狭間に位置するために、これまで研究への組織的な取り組みがなく、横断的研究体制が必要とされていた。このため本研究班で研究を開始した。本年度から3年間の本研究の目的は以下の3点とした。

1. 本疾病群に対する移行期医療支援モデルを構築する。本疾病群の小児から成人への移行期医療はまだ確立していない。まず、体制の構築と移行支援ツール・プログラムを開発し、実際の運用と調査・検証を行い、最終的にガイドブックを作成する。

2. 既に策定した診療マニュアルの普及・啓発、改訂を進める。現状では、適切な診療を受けていない本疾病群の患者は多い。この状況を改善するために、学会・患者会と連携、承認を得て、診療マニュアルの活用を広げる。診療現場で運用して、必要に応じて改訂する。

3. 指定難病、難病プラットフォーム等のデータベース構築に協力する。各成長段階における臨床症状、医学的介入のデータも蓄積し、自然歴を明らかにする。従来の診断基準、重症度分類、各種治療法の適応を再検討し、診療ガイドラインの策定につなげる。

## B. 研究方法

### 対象

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を呈する難病の患者（児）

### 体制

本研究班は、本対象疾患の特性を考慮して、眼科医と耳鼻科医が連携して診療を行う小児病院、成人病院、小児・成人病院によるオールジャパン体制で実施する。

### 1) 移行期医療支援モデル事業

本疾病群の移行期医療は、i.小児診療施設から成人診療施設への移行、ii.小児診療施設から成人診療施設と小児診療施設の併診への移行、iii.同一施設内で小児対応から成人対応への移行

（小児から成人への対応の変更）の3類型がある。

各類型を考慮した体制を整備し、移行期医療の概念に即した移行支援ツールとプログラムを作成する。

これらを活用したモデル事業を保健所、療育・教育施設、福祉施設等との連携で実施し、その結果の調査・検証に基づいて修正した運営プロセスをガイドブックにまとめる。その運用の評価も行う。統計調査は研究分担者の新谷（大阪市立大学医療統計学教授）の指導で進める。

- a. 移行支援ツールは各研究者で分担して作成する。
- b. モデル事業では、各参加施設で研修を行う。
- c. 研究事務局（東京医療センター）で具体的項目を設けて調査・検証し、有効性や問題点を把握し、運営プロセスの修正を行う
- d. 運営プロセスの解説が記されたガイドブックを作成する。
- e. ガイドブックに沿った運用のアウトカムを評価するプロトコルを開発し、データの収集解析を行う。

### 2) 診療マニュアルの普及・啓発、改訂

- a. 既に公開された診療マニュアルを各参加診療施設で運用する。具体的な問題点を抽出し、項目別に整理する。これに対して医師・患者・家族からの意見を事務局で収集し、診療マニュアルを改訂する。
- b. 学会・患者団体の連携・承認を得て、医療者、医療関係者、患者団体などへのパンフレット配布、Webサイトからの公開、公開講座などを通じて診療マニュアルの活用を広げる。
- c. 毎年開催される全国盲ろう者大会の医療分科会および本医療関連施設の勉強会で診療マニュアルを周知する。
- d. 眼科・耳鼻科の学会でも診療マニュアルに関する発表を行い、普及を促進する。
- f. 以上の活動のアウトカムを評価するプロトコルを開発し、データの収集解析を行う。

### 3) データベース等の拡充と活用

- a. 本研究班で既に確立した一体的診療体制モデル、患者会・学会との連携、遺伝子検査体制を参加施設で活用し、診療を実

施する。その結果得られる臨床データを、指定難病データベース、難病プラットフォームデータベース、臨床ゲノム情報統合データベースに登録する。

- b. 指定難病データベースと連携して成長発達・合併症などの臨床情報も収集する。
- c. 集積したデータを解析して、診断基準、重症度分類、人工内耳の適応基準などについて、妥当性、有効性、安全性などを検討し、再検討し、ガイドライン策定、改訂に役立てる。
- d. 以上の活動のアウトカムを評価するプロトコルを開発し、データの収集解析を行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究でヒト検体を採取する際には、資料等提供者の個人情報の保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明した上で、文書により同意を得る。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人方法の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第11条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守する。

本研究で患者およびその親族の遺伝子解析および疫学研究を行なう際には、「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. 移行期医療支援プログラムを作成した。

b. 診療マニュアルの活用、検証、改訂、および学会講演、公開講座、学術誌、Websiteによる普及、啓発を行った。

c. 研究参加施設とその地域における適切な診療提供体制モデルを構築した。

d. 医療機関、教育機関、患者団体、学会およびAMED研究班との連携体制を構築し、共同作業による成果を出した。

e. 医療支援と生活支援を提供する施設の案内窓口と検索システムのモデルを構築した。

f. 本研究班からRADDAR-Jレジストリに症例を登録した。

g. 臨床診断に活用できる遺伝子検査体制を整備した。

h. 患者向け公開講座を開催した。

i. 海外で先進的な医療を提供している施設との国際研究体制として、情報とアイデアの交換を行った。

#### D. 考察

視覚聴覚二重障害の難病では個別に専門性の高い医療が必要であり、小児から成人への移行期においては、適切な医療の継続と自然歴・治療・加齢による変化への対応が必要である。本研究によって移行期医療支援プログラムが作成されたことで、移行期医療支援のモデル事業を開始できる。今後、モデル事業を全国的な体制とプログラムの整備につなげることにより、移行期医療支援を向上できると考える。

現状では全国的に本疾病群に対する医療水準と患者のQOLは著しく低い。今回、診療マニュアルの質を向上し、普及啓発を進められたことで、本疾病群に対する医療水準と患者のQOLを改善に貢献できたと考える。今後さらに全国への普及啓発を進めていく。

本研究において関連する指定難病、難病プラットフォーム、臨床ゲノム情報等のデータベースを拡充できた。これにより原因・病態別の臨床像と診療効果の解明を進めて診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定、改訂する作業をより効果的に実施することが可能になった。

#### E. 結論

先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の難病に対する医療および移行期医療支援に関する研究を実施した。これにより研究移行期医療支

援プログラムの作成、移行期医療支援モデルの構築、移行期医療支援ガイドブックの作成、診療マニュアルの活用、検証、改訂、普及、啓発、との連携、医療支援と生活支援を提供する施設の案内窓口と検索システムのモデル構築、レジストリへの症例登録、遺伝子検査体制の整備、遺伝子検査の普及状況等の予後調査、公開講座の開催、先進的な医療施設との国際研究体制の構築を進めた。

## F. 健康危険情報

無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(\*責任著者)

松永達雄\*. 小児の難聴. 小児内科 Vol. 52 No. 8, 2020-8. 東京医学社: 東京 2020; 1090-1094

Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T\*. Clinical profiles of DFNA11 at diverse stages of development and aging in a large family identified by linkage analysis. Otol Neurotol. 2020; 41(6): e663-e673.

Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T\*. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. PLoS Genet 2020;16(4): e1008643.

Watabe T, Kanzaki S\*, Sato N, Matsunaga T, Muramatsu M, Ogawa K. Single nucleotide polymorphisms in tinnitus patients exhibiting severe distress. Sci Rep. 2020; 10(1):13023.

Matsunaga T\*. Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan. Auris Nasus Larynx 2021; 48(1) 185-193.

### 2. 学会発表

松永達雄. 視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向けての厚生労働省/AMED 研究班の取り組み. 第 121 回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 岡山県 2020 年 10 月 6 日-7 日

適切な診療提供体制モデルの構築、医療機関、教育機関、患者団体、学会および AMED 研究班

山野邊義晴、南修司郎、辺土名貢、橋本陽介、伊藤文展、和佐野浩一郎、松永達雄、加我君孝. 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴患者の臨床研究. 第 121 回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 岡山県 2020 年 10 月 6 日-7 日

南修司郎、和佐野浩一郎、大石直樹、松永達雄、小川郁. Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 愛知 2020 年 10 月 8 日-9 日

和佐野浩一郎、南修司郎、松永達雄、加我君孝 日本人における年齢および性別による聴力への影響について. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 愛知 2020 年 10 月 8 日-9 日

松崎佐栄子、松永達雄、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、細谷誠、藤岡正人、小川郁. Alport 症候群 9 家系における遺伝子変異と聴力経過の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 愛知 2020 年 10 月 8 日-9 日

Matsunaga T, Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K. Phenotypic presentation of DFNA11 at diverse stages of development and aging. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 愛知 Web 開催 2020 年 11 月 18 日-21 日

南 修司郎、井上沙聡、奈良清光、務台英樹、松永達雄. Auditory Neuropathy の表現型を示した m. 7471dupC ヘテロプラスミー症例. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. 愛知 Web 開催 2020 年 11 月 18 日-21 日

増田圭奈子、和佐野浩一郎、山野邊義晴、水野耕平、南修司郎、松永達雄. 測定体位の違いによる cVEMP の影響. 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 神奈川 2020 年 11 月 25 日-27 日

松永達雄. 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. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 2019 年度合同成果報告会. 大手町プレイスカンファレンスセンター 1・2 階 東京 2020 年 2 月 7 日(ポスター発表)

松永達雄. 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する医療支援・盲ろう教育公開講座—視覚と聴覚の両方に障害のある盲ろうの子どもたちの教育を考える—. 国立特別支援教育総合研究所 オンライン配信 2021年1月16日

松永達雄. 盲ろう医療の現状、診療マニュアル、医療サポートポータルサイトのご紹介. 盲ろう児者の医療と福祉—オンライン講習会—. 東京都目黒区 2021年3月14日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし