

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／臨床遺伝センター 部長／センター長

研究要旨

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の確立を目的とした研究を行った。具体的には、本疾病群の移行期医療支援モデルを構築してガイドブックを作成、診療マニュアルの普及と質の向上、診療体制の構築、関連団体との連携、医療生活支援体制の確立を行った。また、本疾患レジストリへの登録とデータ解析による診療手順向上、遺伝子診断体制の確立、公開講座の開催、国際研究体制の構築、COVID-19 感染下の本疾病群の患者の課題解明と対策も進めた。これらの成果は、本難病の医療水準と患者 QOL の向上につながる。

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・室長

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

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

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・准教授

香取幸夫・国立大学法人東北大学・医学系研究科・教授

今泉光雅・公立大学法人福島県立医科大学・医学部耳鼻咽喉科学講座・講師

和田哲郎・国立大学法人筑波大学・医学医療系耳鼻咽喉科・准教授

深美悟・獨協医科大学・医学部・教授

近松一朗・国立大学法人群馬大学・大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科・教授

浅沼聡・地方独立行政法人埼玉県立病院機構埼玉県立小児医療センター・耳鼻咽喉科・科長

神部友香・埼玉県立小児医療センター・眼科・科長

仲野敦子・千葉県こども病院・医療局診療部・診療部長

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

大石直樹・慶應義塾大学・医学部・准教授

守本倫子・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部耳鼻咽喉科・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・小児外科系専門診療部眼科・診療部長

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

野田英一郎・東京都立小児総合医療センター・眼科・医長

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

大野明子・東京都立多摩総合医療センター・眼科・部長

堀井新・国立大学法人新潟大学・大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野・教授

福地健郎・国立大学法人新潟大学・大学院医歯学総合研究科・眼科学分野・教授

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・感覚機能センター・センター長

曾根三千彦・国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学専攻・教授

上野真治・国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学専攻・准教授

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

中野裕太・あいち小児保健医療総合センター・眼科・専門員

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視覚機能形成学・准教授

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臨床遺伝学・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医療統計学・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・耳鼻いんこう科・頭頸部外科・小児耳鼻いんこう科・診療部長
鶴木則之・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・部長

勝沼紗矢香・兵庫県立こども病院／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／臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部聴覚障害研究室・医長／研究員

野村耕治・兵庫県立こども病院／独立行政法人国立病院機構東京医療センター・眼科／臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部聴覚障害研究室・部長／研究員

上原奈津美・国立大学法人神戸大学・医学部附属病院・助教

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・耳鼻咽喉科・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・特任研究員

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／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・センター長／研究員

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。本研究の目的は以下の4点である。

1. 本疾病群に対する移行期医療支援を確立し、普及する。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. 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、診療効果の向上につなげる。

4. COVID-19 感染が本疾病群の患者の生活に与える影響を調査し、医療・生活支援や予防対策を考案する。

以上の目的を達成することで、本疾患群に対する医療水準と患者 QOL の向上を実現する。

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。

方法

1) 移行期医療支援の確立と普及

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. 移行支援ツールとプログラムは分担研究者が課題ごとにワーキンググループを作り、各グループで決めたキーパーソンと研究代表者が中心となり、前年度に作成した原案に対する会議を開いてコンセンサスを取りつつ完成する。
- b. モデル事業は、作成した移行支援ツールとプログラムを用いて、各参加施設で実施する。
- c. 有効性や問題点を把握し、移行期医療支援の運営方法の検証のために、アンケート調査による検証、修正を行う。研究事務局（東京医療センター）で具体的項目の原案を設定し、まず各キーパーソン、続いて全分担研究者の意見を反映して、調査票を作成し、調査を実施する。
- 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。

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。

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、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、各種診療内容について、妥当性、有効性、安全性などを検討し、ガイドライン策定、改訂に役立てる。

4) COVID-19 の影響の解明と対策

- a. COVID-19 感染が患者の日常生活へ与える影響をアンケートにより調査する。そのために患者団体を通じて、患者とその家族にアンケート調査を実施する。
- b. 調査結果を基に対策を提案する

地域の患者支援施設等とのネットワーク構築、本難病の医療情報の案内窓口、療養生活施設のオンライン検索、遺伝子診断体制の整備、国際研究体制の構築も進める。

(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. 各施設で移行期医療支援を実施して、プログラムの課題発見と修正を進めた。
- c. 作成した移行期医療支援プログラムを基に、移行期医療支援ガイドブックの作成準備を進めた。
- d. 診療マニュアルを活用、検証、改訂、および学会講演、公開講座、Websiteによる普及、啓発を行った。
- e. 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の構築を進めた。
- f. 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。
- g. 医療支援と生活支援を提供する施設の案内窓口の開設、検索システムの構築、その評価を実施した。
- h. 難病プラットフォーム視覚聴覚二重障害レジストリに症例登録、解析、診療手順の向上への検討を実施した。
- i. 臨床診断に活用できる遺伝子検査・診断体制を整備した。
- j. 遺伝子検査・診断体制を実際の診療で運用し、評価した。
- k. 患者向け公開講座を開催した。
- l. 海外で先進的な医療を提供している施設と情報とアイデアの交換を行った。

- m. COVID-19 の患者の医療および生活への影響を調査した。

D. 考察

本研究において主たる検討課題である移行期医療支援についての考察を記す。移行期医療支援は、診療科にかかわらず共通する要素が多いが、それでも疾患別、診療科別の対応が必要となる。視覚聴覚二重障害の疾病群を主として診察する耳鼻咽喉科、眼科では、小児病院の場合は成人病院への転院があるが、転科はない。このため小児病院以外の移行期医療支援は自立支援ということになる。小児病院では、自立支援に加えて転院支援が必要となる。これまで、耳鼻咽喉科と眼科では小児患者の転科の必要がなかったため、移行期医療支援の理解が不足していた。今後、耳鼻咽喉科と眼科で移行期医療支援を実施するに当たっては、まず移行期医療支援の概念、意義、必要性を、担当医師が明確に認識することから開始する必要がある。このための資料も本研究において作成した。その上で、担当医師と看護師がマニュアルとツールを用いて進めることが必要であることと、その具体的な流れを理解する必要もある。

本疾病群に対する移行期医療支援では、いくつかの課題が提示された。まず、発達の遅れがある場合に、実施のタイムラインについては、自立支援と転院支援で異なる対応に落ち着いた。すなわち、自立支援では患児の発達年齢をタイムラインに当てはめて進めるが、転院支援では暦年齢で進める。これにより自立の促進効果を高めるとともに、転院の準備を効果的に進められると考えられた。原則としては、自立支援が終了後に転院支援となるが、施設の事情などからそれ以前の転院が必要な場合もあることが判明した。これに対しては、特別な配慮が必要となる。また、発達の遅れがある場合には、遅れない場合とは異なる配慮が必要となるため、プログラムにも軽度、中等度、高度の3段階の遅れの程度に分けて、記述を追加した。発達の遅れに対しては、視覚聴覚二重障害による二次的な影響も考慮する必要があり、二次的影響がある場合は発達の経過や対応に発達の遅れない患児とは異なる配慮が必要となる。また、最終的な自立のゴールも発達の遅れない患児とは異なるという認識が必要となる。

実際の運用において、両親の理解を得るための配慮、移行期医療支援の内容に対する医師と両親の共通した理解とそのための説明、コミュニケーションが困難である本疾病群におけるコミュニケーション方法での配慮、小児科のように

担当看護師がいない場合の配慮、耳鼻咽喉科や眼科という専門性が高い診療で、受け入れ先の施設に必要な検査機器などの診療機器の確認、視覚聴覚以外の障害も伴う場合もあることから、受け入れ先は複数の医療施設のネットワークを利用する可能性も考慮する必要があると考えられた。また、診察室での車椅子などの利用の可否も事前に確認しておく必要があると考えられた。

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と修正、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、遺伝子検査の運用と評価、公開講座の開催、国際研究体制の構築、COVID-19の影響の調査を進めた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

(*責任著者)

Matsunaga T*

Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan.

Auris Nasus Larynx 2021; 48(2): 185-193.

Yamazawa K*, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2021; 58(6): 427-432.

Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharuru M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K*.

Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A* 2021; 185(3): 952-954.

Masuda K*, Masuda M, Yamanobe Y, Mizuno K, Matsunaga T, Wasano K*. Effects on cervical vestibular-evoked myogenic potentials of four clinically used head and neck measurement positions in healthy subjects. *Acta Otolaryngol* 2021; 141(8): 729-735.

Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T*. Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 149(1): 110840.

Minami S*, Yamanobe Y, Nakano A, Sakamoto H, Masuda S, Takiguchi T, Katsunuma S, Sugiuchi T, Morita N, Kaga K, Matsunaga T*. A high risk of missing congenital cytomegalovirus-associated hearing loss through newborn hearing screening in Japan. *J Clin Med*. 2021; 10(21): 5056.

Nakano A*, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022; 152(1):110975 doi.10.1016/j.ijporl.2021.110975.

Yamazawa K*, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. *Hum Genome Var* 2021; 8(1): 46.

Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T*. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome *Sci Rep* 2022; 12(1):969 doi: 10.1038/s41598-022-04885-w

Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T*. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes. *Orphanet J Rare Dis* 2022 ; 17(1):114 doi: 10.1186/s13023-022-02262-4

松永達雄*

クロマチンリモデリング因子異常症

CHARGE 症候群 In: 副島英伸、秦健一郎編集.

遺伝子医学 Mook 36 号 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」

メディカルドゥ: 東京 2021; 151-157

松永達雄*

ワルデンブルグ症候群 In: 「小児内科」「小児外科」編集委員会 共編.

小児内科 2021 vol.53 小児疾患診療のための病態生理 2

東京医学社: 東京 2021 ; 203-205

松永達雄

外耳奇形: 大森孝一、野中学、小島博己・編集.

標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

医学書院: 東京 2022 ; 52-53

松永達雄

中耳奇形: 大森孝一、野中学、小島博己・編集.

標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

医学書院: 東京 2022 ; 54-56

2. 学会発表

竹内拓馬、内田育恵、土屋吉正、岸本真由子、小川徹也、藤本保志、松永達雄、植田広海
アブミ骨手術を契機に遺伝学的検査を施行した van der Hoeve 症候群例

第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
京都 2021 年 5 月 12-15 日 (E ポスター発表)

和佐野浩一郎、松永達雄、廣瀬正幸、岡崎鈴代、御任一光、近松一朗、角木拓也、高野賢一、勝沼紗矢香、大津雅秀、菅原一真、江崎友子、太田有美、矢間敬

視覚聴覚二重障害患者に関する実態調査の報告
第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会
東京 2021 年 10 月 13 日-16 日

喜田有未来、南修司郎、奈良清光、井上沙聡、務台英樹、和佐野浩一郎、森田訓子、加我君

孝、松永達雄、東京医療センター 耳鼻咽喉科、帝京大学 耳鼻咽喉科

Auditory neuropathy あるいはそれに類似した聴覚検査所見を呈した **MTTS1** 遺伝子変異 3 家系 5 例

第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会
東京 2021 年 10 月 13 日－16 日

井上沙聡、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、和佐野浩一郎、松永達雄、国立病院機構 東京医療センター 臨床遺伝センター、国立病院機構 東京医療センター 感覚器センター 聴覚平衡覚研究部、国立病院機構 東京医療センター 耳鼻咽喉科

当院を受診した難聴者に対する遺伝子診断と遺伝カウンセリングの現況

第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会
東京 2021 年 10 月 13 日－16 日

松永達雄、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、森田訓子、黒木良子、内田育恵、阪本浩一、川崎泰士、平賀良彦、南修司郎、山本修子、和佐野浩一郎、加我君孝

若年発症型両側性感音難聴の発症後早期の臨床的特徴

第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

東京 2021 年 10 月 20 日－22 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

めまい患者における測定体位が **cVEMP** の結果におよぼす影響

第 80 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会

東京 2021 年 11 月 10 日－12 日

山澤一樹、清水健司、大橋博文、春名英典、井上沙聡、村上遙香、松永達雄、岩田岳、角田和繁、藤波芳

2p15p16.1 微細欠失症候群と **RP2** 関連網膜症を合併した男児例

第 44 回日本小児遺伝学会学術集会

Web 開催 2021 年 11 月 12 日－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