

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と支援に関する研究

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

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と支援の向上を目的とする。そのために、1) 遺伝学的診断と診療情報を検討した疾患概念の確立、2) 移行期医療支援の普及と手順書の改定、3) 疫学・実態調査結果等に基づいた診療マニュアルの改定と公開講座等の開催、4) 医療と研究の基盤となる医療支援窓口・疾患レジストリ・遺伝子検査の拡充を実施する。その結果、本難病に対する医療水準の向上と患者 QOL の向上が期待される。

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

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

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・室長

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・頭頸部外科学講座・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

渡部恵・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

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

仲野敦子・千葉県こども病院・医療局・医療局長

有本友季子・千葉県こども病院・医療局診療部耳鼻咽喉科・科部長

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

和佐野浩一郎・東海大学・医学部・准教授

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・移行医療部・部長

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

小南太郎・国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学医学部附属病院眼科・助教

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

宮城麻衣・あいち小児保健医療総合センター・
眼科・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・頭頸部外科・准教授

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・寄附講座准教
授

瀬戸俊之・公立大学法人大阪・大阪公立大学大
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・大阪公立大学大
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・主任部長

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・副部長

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・部長／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

森本千裕・公立大学法人奈良県立医科大学・耳
鼻咽喉・頭頸部外科・助教

西智・公立大学法人奈良県立医科大学・眼科学
教室・講師

中川尚志・国立大学法人九州大学・大学院医学
研究院耳鼻咽喉科学分野・教授

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（以下、本難病）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。全国の患者数は約2600人と希少である。視覚聴覚二重障害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、通常の診療方法が不可能な例も多い。本疾病群は希少性、多様性という特徴と、眼科と耳鼻咽喉科の狭間に位置することで組織的な研究がなく、標準的医療が未確立であった。また、小児患者に対する検査の限定、成人患者でのコミュニケーション障害なども本難病の診療を困難にしていた。このような本難病の特徴と医療の現状を考慮して、本難病の診療向上のために本研究が開始された。

本研究において3年間で達成を目指す具体的な目的は、1) 本難病の病態に基づいた診療に役立つ疾患概念を確立する、2) 本研究班で作成した本難病の移行期医療支援手順書の効果を検討して内容を向上し、普及を促進する、3) 学会や研究班、患者団体、国内外の先進医療施設などとの連携により、専門診療と支援体制を向上、普及する、4) 本難病医療・研究の基盤となる診療ネットワーク、レジストリ、遺伝子検査体制を拡充するの4点である。

B. 研究方法

a. レジストリ登録症例の遺伝学的評価

難病プラットフォームの本難病レジストリ（RADDAR-Jレジストリ）と東京医療センター遺伝性難聴レジストリ（NTMCレジストリ）に登録された臨床情報と遺伝学的検査結果から、原因、診断、病態を検討する。

b. 疾患の統合、分割、再分類

現在の疾患分類を、上記a.の検討で得られる原因、病態、表現型を基に統合、分類して、系統的に整理する。

c. 疾患の特徴の定義と診療マニュアルの改定

各疾患の頻度、臨床的観点からの層別化と診療プロセスにおける位置づけを定義して、診療マニュアルに追記する。

d. 移行期医療支援の実施と普及

本難病の移行期医療支援手順書に沿って支援を継続し、手順書のツールで評価と記録を行う。全国に本医療支援を普及する。

e. 移行期医療支援の検討と手順書の改訂・普及
本難病の移行期医療支援における実際の課題を把握し、必要な対応を考案して、手順書に反映し、全国に普及する。

f. 関連する団体・研究事業との連携による専門診療・支援の向上・普及

以下の1)～3)を実施する。

- 1) これまでの関連する研究事業による疫学・実態調査（アンケート調査）および研究成果を、診療マニュアル、遺伝子検査、支援体制に反映する。
- 2) 関連する学会、患者会を通じて本難病医療の情報を発信して適正な医療を普及する。
- 3) 関連する研究事業と協力して相互の成果を高める。

g. 公開講座、国際シンポジウムの準備・開催と論文集の発行

国内公開講座を計2回開催、国際シンポジウムを1回開催し、その論文集を発行する。

h. 医療支援、レジストリ、遺伝子検査支援の拡充

盲ろう医療支援案内窓口、RADDAR-Jレジストリ、遺伝子検査支援を継続、拡充する。

（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（平成15年法律第57号）、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（平成15

年法律第57号第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」、「人を対象とする生命科学・医学系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. レジストリ登録症例の遺伝学的評価

b. 疾患の統合、分割、再分類

難病プラットフォームの視覚聴覚二重障害レジストリ (RADDAR-Jレジストリ)と東京医療センター遺伝性難聴レジストリ (NTMCレジストリ)の症例から、所定の条件を満たす169例の遺伝学的評価を行った。遺伝子検査は3段階で進め、第二段階の遺伝子パネル検査では36視覚聴覚二重障害遺伝子を含む156遺伝子を対象とした。遺伝学的評価の結果、57.4%は遺伝的原因による難病と判断された。遺伝的原因の内訳は32種類の遺伝子と2種類の染色体異常と多様であった。本研究で同定された各原因遺伝子と疾患を対応させて、疾患別の頻度を示した。アッシュャー症候群が20%と最多で、2番目が非症候群性難聴の様々な原因遺伝子であった。非症候群性難聴の遺伝子が同定された症例では、視覚障害の原因が他に存在すると考えられた。続いてチャージ症候群、ミトコンドリア病が多かった。しかし、これら上位4疾患を合計しても全体の35%であり、65%の患者は5%以下の頻度の多様な疾患 (15疾患) で構成されていた。

c. 疾患の特徴の定義と診療マニュアルの改訂 次年度開始予定

d. 移行期医療支援の実施と普及

当研究班で作成して、研究班ホームページから公開している「移行期医療支援手順書」を用いて、研究班の医療施設で移行期医療支援の実施と記録を進めた。各施設の実施内容は、班会議等で情報共有した。モデルケースである東京医療センターでは、移行期医療支援外来を小児科医師、耳鼻咽喉科医師、看護師、臨床心理士、薬剤師、ソーシャルワーカーの連携で運営し、関係者による毎月1回約1時間の症例検討会を実施した。

移行期医療支援の普及のために、令和5年11月開催の第18回日本小児耳鼻咽喉科学会で、移行期医療支援のシンポジウムを座長として企画し、演者としても発表した。学会には耳鼻咽喉科医師、小児科医師、言語聴覚士、遺伝カウンセラーなど490人の参加があり、広く国内に移行期医療支援の情報を伝えることができた。

e. 移行期医療支援の検討と手順書の改訂・普及 最終年度開始予定

f. 関連する団体・研究事業との連携による専門診療・支援の向上・普及

1) 関連する研究成果の支援への反映

患者会へのアンケート調査および視覚聴覚レジストリの調査では、幅広い年齢層と症状を持つ患者の状況を把握できた。聴覚障害と異なり、視覚障害は成人後に発症する例も多いため、難聴者のフォローアップでは視覚障害への注意が必要である。視覚聴覚二重障害の患者の随伴症状では脳神経系の症状が非常に多いので、診療においてはその点についても注意が必要である。

教育歴は高校卒業が最多であった (f-11)。就学の経過については、就学先変更なしで継続が約76%、変更して継続が約12%、就学できなくなった場合が約5%であった。

就労経験は約77%と高いが、就労の経過については約61%が退職後は就労なし、転職なしで勤務が約25%、転職ありで勤務が約14%で問題が大きい。

2) 関連する学会、患者会からの情報発信と医療普及

本年8月26日に横浜市で開催された患者団体「CHARGEの会」の交流会「CHARGEサマーキャンプ」にアドバイザーとして参加して、病院間の情報共有や移行期医療支援外来などの新しい医療の取組みを紹介した。令和6年5月15-18日に大阪で開催の第125回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会で、教育講演「視覚聴覚二重障害」の準備を開始した。

3) 関連する研究事業との協力

本年10月22日にAMED難治性疾患実用化研究事業の視覚聴覚二重障害研究班と班会議を合同開催して、研究の推進に関する報告、討議を行った。また、班会議の議題の一つとして、実用化研究班による政策研究班（本研究班）が管理する視覚聴覚二重障害レジストリデータの二次利用の議題が生まれ、政策研究班のメンバーへの説明と意見交換が行われた。

g. 公開講座、国際シンポジウムの準備・開催と論文集の発行

1) 公開講座

本年度の視覚聴覚二重障害の支援に関する公開講座を、9月24日に横浜市で開催した。本難病支援を全国に広げることも目指して、オンライン開催とのハイブリッド形式で行った。講演者は神奈川県視覚聴覚二重障害の診療、支援に関わる患者会、福祉施設、教育施設、眼科医、耳鼻咽喉科医に引き受けていただいた。本公開講座の開催にあたっては、本難病の患者団体、医療者、教育者を交えて、事前と事後の2回（4月19日と11月17日）のオンライン会議を実施して、準備および実施の報告を行い、アドバイスを受けた。

2) 国際シンポジウム

次年度開催予定。

h. 医療支援、レジストリ、遺伝子検査支援の拡充

本年9月19日に、本研究班Website (<https://dbmedj.org/index.html>) の盲ろう者支援検索サイトに、神奈川県視覚聴覚二重障害の支援施設および支援内容の検索機能を追加した。盲ろう者支援検索サイトの作成には、公開講座と同様に本難病の患者団体、医療者、教

育者との公開前と公開後の2回の会議（4月19日と11月17日）で、報告を行い、アドバイスを受けた。本年度末時点での本難病レジストリは166例、本年度の遺伝子検査支援は54例であった。

D. 考察

a. レジストリ登録症例の遺伝学的評価

b. 疾患の統合、分割、再分類

登録症例の難聴の程度は生活が著しく困難となる高度以上が約38%であった。視覚障害の程度は測定記録が少なく、また様々な評価法があるため、例として右眼視力による評価を示す。高度以上は約41%で、難聴とほぼ同程度であった。レジストリ登録への協力は通院中の患者に依頼するため、障害の程度が高度以上あるいは中等度でも進行性など、医療の必要性が高い患者の割合が高いと考えられた。

本研究で判明した特に重要な点として、高い随伴症状保有率（約60%）、高い遺伝学的診断率（約60%）、早期に臨床的特徴を把握した治療計画の重要性があげられた。今後は、臨床情報等の検討結果を加えて、疾患概念の定義を進める。

c. 疾患の特徴の定義と診療マニュアルの改定

次年度開始予定

d. 移行期医療支援の実施と普及

シンポジウムでは発表準備において演者全員による2回の事前打ち合わせとリハーサルをオンラインで実施し、診療科や専門による移行期医療支援の認識の違いを認識できた。今後も移行期医療支援とその記録と普及活動を併行し、令和7年度に効果を評価し、手順書を改定する。

e. 移行期医療支援の検討と手順書の改訂・普及

最終年度開始予定

f. 関連する団体・研究事業との連携による専門診療・支援の向上・普及

1) 関連する研究成果の支援への反映

視覚聴覚二重障害の疫学調査・実態調査の検討内容は、医療施設および療育施設（児童発達支援センター/事業所）のアンケート調査では、大病院の患者数は0-4才が最多で、25-29才まで減少が続いた。このデータから大病院から中小

病院への移行あるいは通院中止が想定されるため、その適正な移行の支援が必要である。その後、65-69才まで漸増が続くが、その多くは障害が進んでからの受診となるため、早期受診を促す必要がある。患者の約86%が視覚か聴覚のどちらかに中等度以下の障害を持つが、現在は国内に中等度以下の障害者への対策がないため、その整備が必要である。

療育施設の患者数は0才から5才まで増加が続くが、これは情報不足のために訪問が遅れた例も含まれている可能性がある。このため患者との最初の社会的接点となる医療機関から療育施設への橋渡しが必要である。6才以後は学校が始まるので患者数が減少するが、療育施設の情報不足や学校から療育施設への移動手段がないことで、療育施設に通所できない例も多いと予想される。このため療育施設の情報提供の機会や移動体制の整備が必要である。

患者会へのアンケート調査および視覚聴覚レジストリの調査では、就学継続における困難は、主に情報入手とコミュニケーションであり、その対策が重要である。具体的支援方法としては、教員・加配教員と視覚聴覚補助具の積極活用の有効例が多く、これらを整備する意義が高い。就労困難の内容としては移動と視覚情報入手が多く、役立った支援は移動支援と聴覚による情報補償が多かった。このため、就労には移動支援の体制、視覚情報収集への対策、聴覚による情報保障の積極活用が特に重要である。

2) 関連する学会、患者会からの情報発信と医療普及

本年度の活動は国内の視覚聴覚二重障害の患者およびその診療にあたる耳鼻咽喉科医師への本難病医療の普及に役立った。

3) 関連する研究事業との協力

二次利用に必要な計画書の変更、中央一括倫理審査の承認を得て、関連する研究事業へのデータ提供を開始できた。

g. 公開講座、国際シンポジウムの準備・開催と論文集の発行

2) 公開講座

参加者数は現地参加33人、オンライン参加110人の143人と開催者スタッフ10人を合計して、総

計153人であった。アンケート調査結果は、ほぼ全項目で満足あるいはやや満足の回答が90%以上であり、興味が高かった内容としては盲ろう児教育が最多で、それに続いては様々な内容が同程度の関心であった。次回の参加希望者は95%以上であった。自由記述の回答では、今後も是非参加したいあるいは参加したいと答えた人の理由として、支援に関する内容が20人、当事者に関する内容が3人、情報取得に関する内容が17人、その他の内容が3人であった。意見・感想、次回取り上げてほしいテーマは、希望・要望に関する内容が7人、テーマに関する内容が9人、感想に関する内容が12人であった。質問は10件あり、それぞれ適切な演者等からの回答を返信した。

2) 国際シンポジウム

次年度開催予定

h. 医療支援、レジストリ、遺伝子検査支援の拡充

地区の表示の順番が実用的でないという意見があったため、今回は地区を地域ごとにまとめて表示した。将来的には地図表示からの選択も計画している。また、視覚障害者に見やすくするために、白黒反転表示が望ましいという意見をいただいて、その対応を進めている。

本研究班Websiteの公開時(2020年3月17日)から本年11月30日までの閲覧数は、全体で321,233回であり、その内訳は診療マニュアルが270,184回、盲ろう者支援検索サイトが26,895回であった。本年度の閲覧数(11月30日まで)は、全体で60,948回であり、診療マニュアルが50,239回、盲ろう者支援検索サイトが8,106回であった。

E. 結論

本研究の目的である疾患概念の確立、移行期医療支援の向上、関連する団体・研究事業との連携による専門診療・支援の研究の向上・普及、医療・研究基盤の拡充を達成するために、a. レジストリ登録症例の遺伝学的評価、b. 疾患の統合、分割、再分類、c. 疾患の特徴の定義と診療マニュアルの改定、d. 移行期医療支援の実施と普及、e. 移行期医療支援の検討と手順書の改訂・普及、f. 関連する団体・研究事業との連携による専門診療・支援の向上・普及、g. 公開講座、国際シ

ンポジウムの準備・開催と論文集の発行、h. 医療支援、レジストリ、遺伝子検査支援の拡充を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

松永達雄 移行期医療支援の基本と実践 小児耳鼻咽喉科 (印刷中)

2. 学会発表

Matsunaga T

Clinical approach to genetic hearing loss in the era of information explosion

Keynote Lecture, The 75th Korean Audiological Society Meeting

Seoul, Korea. 2023年5月13日

Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Kaga K. Genetic approach to improve clinical practice for patients with hearing loss associated with eye disorders in Japan. CORLAS (Collegium Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum)2023 2023年8月27-30日, Tokyo

Matsuyama Y, Kanemura Y, Yasojima H, Matsunaga T, Nishimura H. A case of multiple clinical manifestations leading to the diagnosis of Alstrom syndrome. Human Genetics Asia 2023 (The 68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics). 2023年10月11-14日, Tokyo, Japan

Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Fujinami K, Fujioka M, Yamamoto N, Morimoto N, Tsuchihashi N, Masuda M, Arimoto Y, Nakano A, Sakamoto H, Seto T, Katsunuma S, Higuchi S. Genetic background and clinical features of congenital or early-onset deafblindness in Japan. Human Genetics Asia 2023 (The 68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics). 2023年10月11-14日, Tokyo, Japan

松永達雄、南修司郎、角田和繁、榎本千江子、小川佳子、前田晃秀、星祐子 先天性および若年発症の視覚聴覚二重障害(盲ろう)の実態調査 第

124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会 福岡県福岡市2023年5月17-20日

仲野敦子、有本友季子、外池百合恵、村松玲子、奈良清光、務台英樹、松永達雄 アッシャー症候群の原因遺伝子が検出された小児難聴症例の検討 第68回日本聴覚医学会総会・学術講演会 千葉県千葉市2023年10月11-13日

松永達雄、上村奈々子、南修司郎、榎本千江子、前田晃秀 視覚聴覚二重障害の実態調査に基づいた社会的支援の提案 第68回日本聴覚医学会総会・学術講演会 千葉県千葉市2023年10月11-13日

務台英樹、奈良清光、南修司郎、仲野敦子、有本友希子、守本倫子、川崎泰士、和佐野浩一郎、坂本浩一、勝沼紗矢香、増田佐和子、松永達雄 難聴原因遺伝子の全エクソーム解析による効率的な同定 第33回日本耳科学会総会・学術講演会 群馬県高崎市2023年11月1-4日

松永達雄、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、山野邊義晴、藤岡正人、大石直樹、山本修、守本倫子、土橋奈々、中川尚志、増田正次、有本友季子、仲野敦子、勝沼紗矢香、三代康雄、阪本浩一 眼症状を伴う日本人難聴患者の診療向上のための遺伝学的アプローチ 第33回日本耳科学会総会・学術講演会 群馬県高崎市2023年11月1-4日

松永達雄 Symposium 1 : 今から始めることもから大人への移行支援 移行期支援の基本と実践 第18回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 大分県別府市2023年11月9-10日

Matsunaga T Genetic spectrum of deaf-blindness and its clinical implications in cochlear implantation. Symposium: Genetic Information for CI. 14th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences (APSCI) Seoul, Korea. 2023年11月8-11日

Matsunaga T Innovation of clinical practice for hearing loss by implementation of large-scale genetic test. Luncheon Seminar. The 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Minato-ku, Tokyo, 2024年1月 25

目

Matsunaga T

Genetic Basis of Hearing Loss. Symposium: Recent Advances in the Diagnosis and Management of Genetic Hearing Loss. The 19th Korean-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology. Seoul, 2024年3月20-22日, 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況

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