

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究推進事業
(感覚器障害分野)

報 告 書

厚生労働省

実施機関：日本障害者リハビリテーション協会

目 次

* 外国人研究者招へい事業

「ウイリアム・キンバリング博士 招へい報告」
宇佐美 真一（信州大学 医学部耳鼻咽喉科）……………5

「レヴェント・セナログル教授 招へい報告」
加我 君孝（国立病院機構 東京医療センター・臨床研究センター）
……………9

「フェイ・ツァオ博士 招へい報告」
和田 仁（東北大学大学院 工学研究科）……………12

* 日本人研究者派遣事業

「ラット音響外傷モデルを用いた難聴発現の解析」
吉田 正（市立宇和島病院）……………17

* 若手研究者育成活用事業

「視覚障害の疾病負担に関する研究」
川島 素子（国立病院機構 東京医療センター・臨床研究センター）
……………22

外国人研究者招へい事業

ウィリアム・キンバリング博士 招へい報告

宇佐美 真一

信州大学医学部耳鼻咽喉科

1. 招へい理由

難聴はコミュニケーションの大きな障害となるだけでなく、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こすため、適切な医学的介入が非常に重要である。近年、高音急墜型の聴力像を示す難聴患者に対する新しい治療法として開発された「残存聴力活用型人工内耳」は本邦でも当施設で高度医療として承認を得て有用性に関する研究が行われている。

「残存聴力活用型人工内耳」は高音障害急墜型および高音障害漸傾型の感音難聴を対象としているが、難聴の進行により低音部の残存聴力が低下してしまう可能性があるため、予め遺伝子解析により難聴の進行の程度を予測する事が出来れば、人工内耳機器を使い分けるなどのオーダーメイド医療の基盤を確立することが可能である。現在、本課題を克服する事を目的に「新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究（H23-感覚-一般-001）」を展開している。

ウィリアム・キンバリング先生（ボーイズタウン・リサーチホスピタル・シニアサイエンティスト兼アイオワ大学メディカルセンター耳鼻咽喉科・教授）は、感音難聴の遺伝子解析において世界トップレベルの実績を有する研究者であり、特に高音障害型の聴力像を呈する感音難聴と Usher 症候群の 2 つの疾患の原因遺伝子である *CDH23* 遺伝子の解析に関して非常に卓越した技術と実績を有している。

そこで、ウィリアム・キンバリング先生に来日いただき、遺伝子解析の方法論・患者の選定手法・解析の実際に関して指導を受けるとともに、海外での最新の情報に関する講演会などを実施することで、研究課題の推進を目指した。また、ウィリアム・キンバリング先生のような世界的な研究者と打ち合わせできる機会は少なく、若手研究者の育成にも非常に有意義であると考えられる。

2. 受け入れ期間の活動

平成 23 年 11 月 22 日～12 月 2 日までの招へい期間に行った活動はⅠ．高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の遺伝子解析に関する講演会およびⅡ．高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴および Usher 症候群の原因遺伝子である *CDH23* 遺伝子およびその他 Usher 症候群の遺伝子解析に関する海外の先進事例に関する講演会を実施するとともに、Ⅲ．高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の遺伝子解析に関する研究打ち合わせを行った。

Ⅰ．難聴の遺伝子解析に関する講演会

11 月 24 日から 11 月 26 日までの間は、沖縄コンベンションセンターにおいて実施された第 21 回日本耳科学会総会学術講演会に参加いただき、遺伝子解析に関する講演と共同研究に関する打合会に参加いただき研究推進に関するアドバイスをいただいた。24 日には海外の研究者による最先端の研究内容に関するレクチャーを受け、今後の研究

につなげることを目的に開催されているインストラクションコースの講師として「Importance of DNA analysis for the Diagnosis and Treatment of Hearing Loss」というタイトルで、難聴の遺伝子解析の方法論とその臨床的意義に関してご講演いただきました。講演の中では、次世代シーケンサーを用いた難聴の原因遺伝子解析の目的、原理、方法論にといった最先端のトピックに関しても、事例を交えてレクチャーいただき非常に有意義な内容であった。講演の後は質疑応答を行い、参加者より実際に研究を遂行する上での留意点などに関する質問など活発な意見交換が行なわれた。



II. 難聴および Usher 症候群の原因遺伝子解析に関する講演会

また、26日には遺伝子解析に関する共同研究施設を中心に実施した、難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する共同研究に関する打合会にご参加いただき、海外における遺伝子解析と治療に関する最先端の事例として、高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の原因遺伝子であり、Usher 症候群の原因遺伝子でもある *CDH23* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子等の遺伝子解析に関する海外の状況をご紹介いただく講演会を実施した。講演会ではアメリカでフェーズ1の臨床試験が開始されたばかりの *MYO7A* 遺伝子の遺伝子治療に関する内容もご紹介いただき、診断～治療までの一連の流れを含めた最新の情報に関してご紹介いただき、非常に有意義であった。講演の後は質疑応答を行い、研究協力者より質問など活発な意見交換が行なわれた。



Ⅲ. 高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の遺伝子解析に関する研究打ち合わせ

11月27日～12月2日の期間は、現在受け入れ研究者が実施している、「新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究」（特に高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の遺伝子解析）に関して、意見交換および研究内容・方針に関して論議を行うことを目的に、信州大学医学部耳鼻咽喉科の研究者を交えて研究の進行状況に関するプレゼンテーションと研究推進に関する情報交換を行った。

研究のディスカッションでは、日本人難聴患者における高音障害急墜型および高音障害漸傾型難聴の原因候補遺伝子の変異スペクトラムと臨床像に関する検討（特に *CDH23* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子変異の解析結果をふまえて）を行い、遺伝子変異の種類ごとに臨床像のとりまとめを行い、適切な介入手法に関する情報交換を行った。

また、新規難聴原因遺伝子の解析手法および臨床像との相関解析に関する詳細な打ち合わせを行なった。特に、新規難聴原因遺伝子の新しい解析手法として、次世代シーケンサーを用いた大規模解析による効率的に遺伝子解析手法に関する話し合いを行い、候補遺伝子の絞り込みを行なうための手法に関する詳細なディスカッションを行うとともに、聴力データベースを用いた新しい候補遺伝子解析の手法などをご紹介いただいた。また、ウィリアム・キンバリング先生が来日される前にあらかじめ遺伝子型の解析を行っておいた数家系に関して臨床像との相関解析を行った。また、信州大学耳鼻咽喉科研究室において実施されている各遺伝子解析プロジェクトに関するディスカッションが行われた。

また、11月27日は信州大学医学部耳鼻咽喉科においてセミナーを開催し、ウィリアム・キンバリング先生より、次世代シーケンサーを用いた難聴の原因遺伝子解析の目的、原理、方法論に関する講演および *MYO7A* の遺伝子治療プロジェクトに関する講演を受けた後で、アメリカにおける難聴遺伝子解析プロジェクトに関して実例を交えてレクチャーいただいた。講演の後には質疑応答を行い、耳鼻咽喉科および先端医療センターの各研究者より実際に研究を遂行する上での留意点などに関する質問など活発な意見交換が行なわれた。

また、11月30日には、信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室で実施している難聴の遺伝子解析研究および先進医療として実施している「先天性難聴の遺伝子診断」に関する研究室見学および研究打ち合わせを行うとともに、今後の共同研究に関する情報交換を行った。

3. 事業の成果と今後の計画

外国人研究者であるウィリアム・キンバリング先生を招へいたことによって、研究代表者の推進する「新しい人工内耳（残存聴力活用型人工内耳）に関する基礎的、臨床的研究」（特に高音障害急墜型および高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴の遺伝子解析）の領域において、日本人における遺伝子変異のスペクトラムを確立するとともに、遺伝子変異のタイプに応じた臨床像の集積および確立の重要性が改めて明らかになった。

特に、遺伝子変異の種類により、非症候群性の難聴と、*Usher* 症候群と臨床像が異な

る *CDH23* 遺伝子や *MYO7A* 遺伝子などでは、遺伝子診断に基づいた疾患の早期診断の重要性が改めて明らかとなってきたことは大きな成果である。また、今後の遺伝子解析を行う新しい解析手法として次世代シーケンサーの有用性と問題点に関するディスカッションを行った。また、*CDH23* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子の遺伝子解析に関するディスカッションを行ない、今後の研究推進のための有用なアドバイスが得られた。これらのアドバイスは今後の研究推進の上で非常に有用な情報ばかりであり、今回の招へいの成果により、今後の研究のさらなる発展が期待される

4. 謝辞

ウィリアム・キンバリング先生の招へいを実現していただいた公益財団法人日本障害者リハビリテーション協会に感謝いたします。

レヴェント・セナログル教授 招へい報告

加我 君孝

国立病院機構 東京医療センター・臨床研究センター

1. 学問的な面での貢献

セナログル教授は、内耳奇形のセナログルの分類で国際的に良く知られた耳科医である。今回が初めての来日である。東大耳鼻科、神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻科、神戸大耳鼻科そして東京医療センター・臨床研究（感覚器）センターの4か所で講演をしていただいた。テーマは、①内耳奇形の分類と人工内耳手術、②小児の聴性脳幹インプラント、③難しい手術症例、④新しい耳小骨連鎖の再建である。東京医療センターでの講演内容は新しいことが多く、聴講に来た約40名の医師に、夕方6時から9時まで帰る人が一人もいなかったほどであった。私はこの様子をみて、皆さんが新しい知識を欲していることがよくわかった。多くの出席者が感激し、満足して帰宅の途についた。

2. 臨床面での貢献

たまたまであるが、セナログル教授の滞在中、内耳奇形2例、髄膜炎の内耳骨化1例の人工内耳手術が予定されていた。難しい手術の内耳奇形の1例は手術にも参加してもらい、適切な手術のアドバイスをしてもらった。そのアドバイスは的確でお陰で手術は成功した。いつまでも滞在して手術のアドバイスをしていただきたいと思ったほどである。

3. 国際交流の面

セナログル教授は温かい人柄で、ユーモアのある人であった。両替をしようと考え、“Soft Bank”と書いてあったのでソフトバンクに行ったら携帯電話しか売っていなかったというエピソードを話し皆を笑わせた。初めての日本の訪問で食事は和食を好み、ミュージアムの見学をし、日本の文化や歴史を知ろうとした。築地のTuna Auctionと一緒に朝5時30分より見学にも行った。今回の講演のどこでも歓迎の夕食会を開いてくれたが、どこでも誰もが彼の人柄に魅了された。

以上、セナログル教授の招へいは大成功であり、実に多くのことを学んだ。患者の人工内耳手術にも貢献していただいた。このプログラムの招へいに感謝申し上げます。



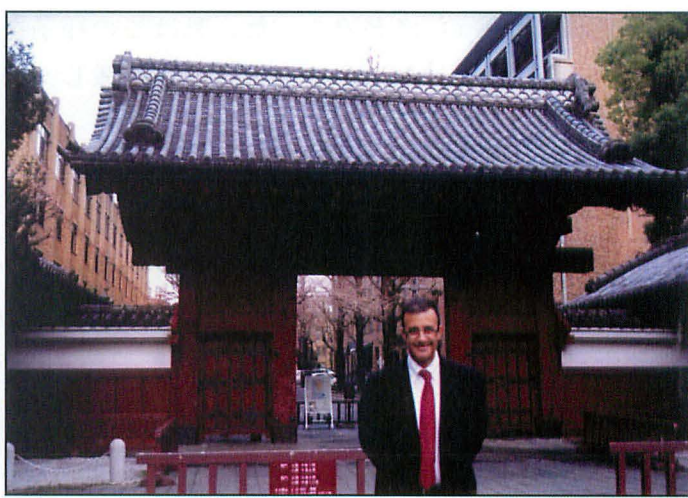
2012.2.27,29 & 3.7 東京医療センター・小児難聴言語外来
National Tokyo Medical Center, Out patient clinic



2012.2.27 国際医療福祉大学三田病院にて
International University Health and Welfare
Mita Hospital



2012.3.1 東大耳鼻科での特別講演
Special lecture at Department of
Otolaryngology, University of Tokyo



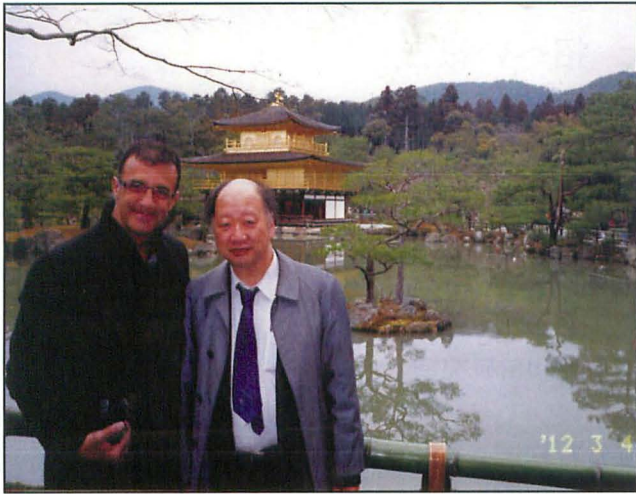
2012.3.1 東大「赤門」前にて
At "Red Gate" of University of Tokyo



2012.3.1 小石川植物園にて
Botany garden of University of Tokyo



2012.3.3 颯田医学奨学会にてスピーチ
Guest speech at Satta Medical Foundation



2012.3.5 金閣寺にて／ Golden Temple in Kyoto



2012.3.5 神戸大耳鼻咽喉科学教室の皆さん
Doctors of Kobe University,
Department of Otolaryngology



2012.3.7 東京医療センターでの講演とDiscussion
National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center
Lecture & Discussion with young doctors.

フェイ・ツァオ博士 招へい報告

和田 仁

東北大学大学院工学研究科

1. 研究活動の概要

1月23日（月）～1月29日（日）

東北大学大学院工学研究科バイオロボティクス専攻和田研究室

1月24日（火）

東北大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室

1月25日（水）

仙台高等専門学校機械システム工学科濱西研究室

1月26日（木）

東北大学大学院医工学研究科芳賀研究室

1月27日（金）

東北大学グローバルCOE「新世紀世界の成長焦点に築くナノ医工学拠点」

1月29日（日）～30日（月）

信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

1月30日（月）～2月3日（金）

電気通信大学知能機械工学科小池研究室

1月30日（月）

慶応大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2月1日（水）

順天堂大学医学部附属順天堂医院耳鼻咽喉・頭頸科

2. 共同研究課題の成果

受入研究者が実施している「マイクロポンプシステムを用いた分子シャペロンとして働く薬物投与による遺伝性難聴の革新的治療法の創生」では、遺伝性難聴を有する患者の聴力を、遺伝子操作をせずに回復させる画期的治療法を創生することを目指している。

日本人における遺伝性難聴の大半は内耳に発現する膜タンパク質 Pendrin 及び Connexin26 の遺伝子変異に起因する。これらの難聴では聴覚閾値が 100 dB 程度と症状が重篤であり、患者の quality of life (QOL) が著しく低下する。このような重度の難聴患者には人工内耳が適応されているが、患者の QOL は十分とは言えない。このような問題に対し、我々はこれまでにない全く新しい手法で遺伝性難聴を治療する手法を提案している。すなわち、Pendrin 遺伝子の変異により難聴となった患者の持つ遺伝子そのものではなく、その遺伝子から産生される機能を失った変異 Pendrin を標的にし、その機能を回復

させる化合物を探索し創薬に結びつけ、さらにこの治療薬を体内埋め込み型マイクロポンプシステムによって内耳局所に投薬することで、遺伝性難聴を治療しようとする革新的手法の開発に取り組んでいる。

今回の外国人研究者を招へいたことによる具体的な成果は下記のとおりである。

1月23日（月）から1月29日（日）までの間は、主に東北大学大学院工学研究科バイオロボティクス専攻にて、受入研究者が実施している「マイクロポンプシステムを用いた分子シャペロンとして働く薬物投与による遺伝性難聴の革新的治療法の創生」に関する意見交換及び議論を行った。特に開発中のドラッグデリバリーシステムの設計について有益な指摘を得ることができた。さらに、受入研究者のスタッフ、大学院生及び学部生も交えて、お互いの最新の研究状況についてプレゼンテーションを行い、重要な情報交換をすることができた。

1月24日（火）には、本事業の共同研究先である東北大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室を訪問し、電気整理実験室、動物実験室、免疫細胞化学実験室等の研究者と、特に現在細胞/動物レベルで行っている治療薬候補薬剤の評価に関して意見交換を行った。特に、今後ヒトへ臨床応用に向けたフェーズに移行させるに当たり、考える課題や治療薬投与後の聴力変化の評価基準等について有用なアドバイスを得ることができた。また、聴覚系への侵襲が少ない手術方法についても意見交換をすることができた。その後、大学病院耳鼻科の外来および病棟を見学し、特に聴力検査や補聴装置の調整等の実施体制における、英国と日本の様々違いについてディスカッションを行うことができた。

1月25日（水）には、受入研究者の連携研究先である仙台高等専門学校機械システム工学科を訪れ、本事業で開発しているドラッグデリバリーシステムの設計及び評価方法について意見交換を行った。また、研究室所属の高専学生ひとりひとりから、各自の研究テーマについてプレゼンテーションをしてもらい、研究内容に関する討論会を行った。国際交流及び研究姿勢に関する啓蒙という観点からも有益な討論会であった。

1月26日（木）には、本事業の共同研究先である東北大学大学院医工学研究科生体機械システム医工学講座ナノデバイス医工学研究分野を訪問し、まず開発担当研究者から MEMS（micro-electro-mechanical system；メムス）技術及び本事業で開発中の超音波駆動型マイクロポンプシステムの開発状況について説明を受け、その後、現在のシステムの問題点及び今後のシステム開発の方向性について討論を行った。特にヒトへの埋め込みの際に必要な検討課題について非常に有用な意見交換を行うことができた。

1月27日（金）には、東北大学グローバル COE「新世紀世界の成長焦点に築くナノ医工学拠点」において、東北大学の医工学領域の研究者・学生向けに、「Music Induced Hearing Loss: Risks and Hearing Health Awareness」と題してセミナーを実施し、当該分野における最新の研究動向について講演いただいた。若手研究者および大学院生の参加が目立ち、研究姿勢に対する啓蒙の絶好の機会ともなった。

1月29日（日）、30日（月）には、本事業の共同研究先である信州大学医学部耳鼻咽喉

科学講座に移動した。当該講座は、遺伝性難聴研究の先駆者であり当事業の中心的研究施設である。外国人研究者より、講座所属の医師、研究者向けにプレゼンテーションを行い、遺伝性難聴に関する最新の研究動向について情報交換を行った。また生化学実験室や病院耳鼻科外来等の見学も行い、聴力再建や人工内耳の有効性と今後の展開について意見交換を行った。

1月30日（月）から2月3日（金）までの間は東京に移動し、主に電気通信大学知能機械工学科にて、ドラッグデリバリーシステム適用による聴覚機構への影響解析に関して意見交換を行った。特に有限要素法（FEM）を用いた解析手法の適用可能性について議論した。また、中耳の伝達関数を調べるため、マウスを用いた動物実験を実施した。

1月30日（月）に、受入研究者の連携研究先である慶応大学医学部耳鼻咽喉科学教室を訪れ、耳鳴りに関するプレゼンテーションを行った。ここでは、難聴や耳鳴りに関して、臨床現場におけるこれら疾患を有する患者の状態やその対応について議論が広がり、経験に基づいたノウハウなど文献等にはあらわれない重要な知見や情報について意見交換をすることができた。

2月1日（火）には、本事業の共同研究先である順天堂大学医学部附属順天堂医院耳鼻咽喉・頭頸科を訪問した。特に IPS 細胞を用いた新たな難聴治療への取り組みについて意見交換を行った。

今回の招へい研究では、2週間と限られた期間であったにもかかわらず、実施事業の分担研究者や連携研究者の研究室を訪れ、顔を合わせて有用なディスカッションを重ねることができた。これにより、今後の研究推進に有用なアドバイスや情報を得ることができた。これら成果は当該事業の今後のさらなる発展に貢献するものと期待される。また今後も外国人研究者と緊密に連絡を取り、当該事業の推進に活かしていきたいと考えている。

日本人研究者派遣事業

ラット音響外傷モデルを用いた難聴発現の解析

吉田 正
市立宇和島病院

1. はじめに

老人性難聴は高齢化社会が進んだ本邦において益々増加する疾患と考えられる。高齢者にとって難聴はコミュニケーションを阻害し、QOL を低下させる。超磁歪素子を用いた埋め込み型骨導補聴器は、700 万人と推定される、これら老人性感音難聴患者にも適応拡大が可能なデバイスである。このデバイスの臨床応用に向けて感音難聴発現のメカニズムを解析することは非常に重要である。

近年、強大音曝露による易受傷性と加齢に伴う聴覚閾値の変化（老人性難聴）との関連性が報告されている。そこで、老人性難聴の進行に関するメカニズムを解明するために音響外傷モデルを用いて実験を行った。強大音響負荷による難聴発現のメカニズムには、内耳に対する機械的障害と代謝的障害の 2 種類の機序が考えられているが、その詳細な機序は未だ不明である。今回、2 つの異なる系統のラットに対して音響外傷モデルを作成し、それぞれの蝸牛における ABR による聴力評価およびマイクロアレイを用いた遺伝子発現の解析を行った。

2. 方法

8～10 週齢の雌の DA 系ラットと PVG 系ラットを本実験に用いた。

4 kHz を中心とした広帯域ノイズ（帯域幅 3.2 kHz）に 110dB の音圧レベルで 4 時間曝露した。騒音曝露前、曝露 24 時間後および 72 時間後に、3.5、7、14 および 28 kHz の ABR 閾値を測定した。

各時点において、コントロールのラット 3 匹および曝露後のラット 9 匹（DA 系ラット 4 匹および PGV 系ラット 5 匹）の蝸牛をマイクロアレイ解析に用いた。各時点でのコントロール群と実験群および DA 系ラットと PVG 系ラット間の比較は、標準化後に t-test を用いて行った。異なるカットオフ閾値毎に false discovery rate (FDR) を算出し、 $FDR < 0.05$ のプローブセットは有意に発現量が変化しているとみなした。これらの遺伝子については、Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID)を用いて更に解析を行った。

3. 結果および考察

曝露前の 3.5、7、14 および 28 kHz での平均 ABR 閾値は、DA 系ラットでそれぞれ 23.2 ± 3.0 dB、 14.1 ± 3.2 dB、 10.9 ± 2.6 dB および 18.8 ± 4.2 dB であり、PVG 系ラットでそれぞれ 23.4 ± 2.4 dB、 15.6 ± 3.1 dB、 12.5 ± 3.2 dB および 20.9 ± 3.3 dB であった。いずれの周波数においても 2 つの系統間で有意差は見られなかった。騒音曝露後には両系統とも ABR 閾値は上昇した（図 1）。曝露 24 時間後の閾値上昇変化は、すべての周波数において DA 系ラットに比べて PVG 系ラットで有意に大きかった（図 1A）。曝露 72 時間後では、両系統において閾値上昇の抑制つまり ABR 閾値の回復は限定的で、すべての周波数にお

いて閾値上昇が持続していた（図 1B）。PGV 系ラットにおいて、曝露 72 時間後の ABR 閾値の回復は有意に乏しかった。

マイクロアレイ解析においてバッチ効果の調整を行った後、すべてのサンプルは DA 系ラットと PVG 系ラット間で明確な分離が見られた。表 1 は標準化後、有意に発現量が変化したプローブセットの数を示している。曝露 72 時間後の DA 系ラットと PVG 系ラット間では有意差を認めたが、他のすべての時点および系統内では有意差を認めなかった。有意差を認めた曝露 72 時間後における DA 系対 PVG 系の 1439 個のプローブセットについては、DAVID システムを用いて更に解析を行った。表 2 は機能予測チャートを示しているが、その結果、これらの発現量の変化した遺伝子は、炎症反応に強く関連していた。

データの分析に関しては更に詳細な検討が必要であるが、これまでの結果から音響外傷における内耳障害には炎症反応に関係のある遺伝子が強く関与していることが示唆された。よって音響外傷と関連性がある老人性難聴においても、その難聴の進行に炎症に関する遺伝子が関与していることが推測される。今後、加齢性難聴モデルでも同様の研究を行い、難聴発現のメカニズムを解析することが望まれる。これにより難聴の進行を防御する手段の手掛かりを得ることができ、超磁歪素子を用いた埋め込み型骨導補聴器の適応拡大が期待できると考える。

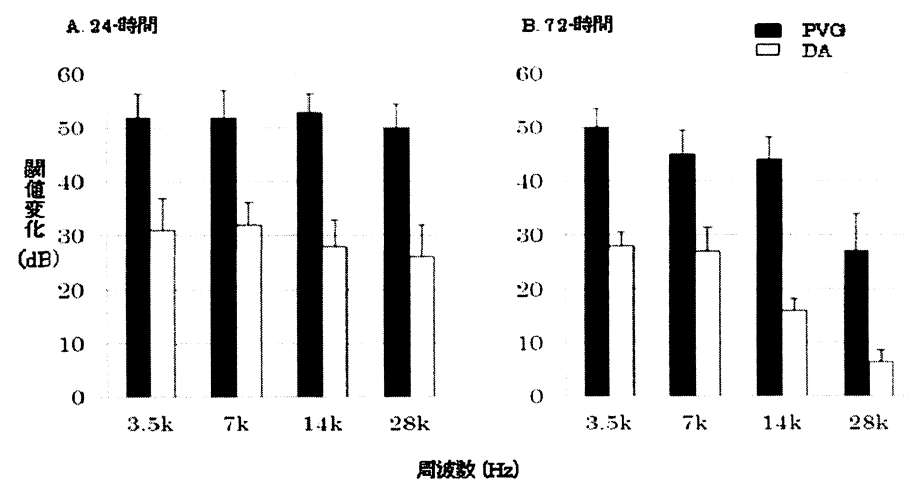


図1 騒音曝露の24時間および72時間後におけるABR閾値変化

表1 有意に発現量が変化したプローブ数(FDR<0.05)

Time and strain	Number of probe sets	Annotated genes*
DA 24 hrs (vs cont)	0	0
DA 72 hrs (vs cont)	1	1
PVG 24 hrs (vs cont)	0	0
PVG 72 hrs (vs cont)	0	0
Control (DA PVG)	0	0
24 hrs (DA PVG)	0	0
72 hrs (DA PVG)	1439	975

表2 72時間時点におけるDA系対PVG系の機能予測チャート
975遺伝子 (274遺伝子で発現上昇し、596遺伝子で発現減少)

Category	Term	Count	PValue	Bonferroni	Benjamini
GOTERM_BP_FAT	Immune response	61	4.95E-15	1.40E-11	1.40E-11
GOTERM_BP_FAT	Antigen processing and presentation	20	7.64E-09	2.14E-05	1.07E-05
GOTERM_BP_FAT	Antigen processing and presentation of peptide antigen	14	1.38E-08	3.88E-05	1.29E-05
GOTERM_BP_FAT	Antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I	11	3.45E-08	9.69E-05	2.42E-05
SP_PIR_KEYWORDS	MHC I	9	8.23E-07	3.00E-04	3.00E-04
GOTERM_BP_FAT	Immune effector process	21	9.32E-07	0.00261	5.23E-04
SP_PIR_KEYWORDS	Immune response	19	1.55E-06	5.64E-04	2.82E-04
GOTERM_BP_FAT	Defense response	42	2.39E-06	0.00668	0.001116
INTERPRO	MHC class I, alpha chain, C-terminal	8	3.02E-06	0.003038	0.003038
GOTERM_CC_FAT	MHC class I protein complex	11	3.20E-05	0.013393	0.013393
GOTERM_BP_FAT	Positive regulation of immune system process	27	3.99E-05	0.105814	0.01585
GOTERM_BP_FAT	Response to virus	11	4.58E-05	0.120635	0.015941
KEGG_PATHWAY	Antigen processing and presentation	16	4.60E-05	0.00747	0.00747
INTERPRO	MHC class I, alpha chain, alpha1 and alpha2	10	6.90E-05	0.067057	0.03411
INTERPRO	MHC class I-like antigen recognition	10	1.71E-04	0.157959	0.055698

若手研究者育成活用事業

視覚障害の疾病負担に関する研究

川島 素子

国立病院機構 東京医療センター・臨床研究センター

1. 研究要旨

視覚障害の疾病負担を評価するための多施設共同研究のプロトコールを立案し、臨床研究を開始した。対象は、日本の身体障害者福祉法の視覚障害の基準、米国またはWHOの視覚障害の基準の3つのいずれかに該当する者に片眼のみの視覚障害のある者を加えた形とした。評価項目として、視覚関連 QOL 調査票である VFQ-25、効用値測定法として時間得失法 (TTO) と EQ-5D、運動機能関連調査票としてロコモティブを選択した。視機能と効用値との関係を本邦のデータとして示すことは、眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価において有用な基本情報となるとともに、現行の視覚障害の認定基準の整合性、問題点を患者の視点や日常生活機能の面から評価できる点で有意義であると考えられた。

2. 研究目的

視覚障害は生命予後への直接的影響は少ないが、日常生活機能や quality of life (QOL) に与える影響は大きい。視覚障害が日常生活機能に与える影響について、欧米諸国では視覚障害全般について、あるいは疾患別に評価した報告がいくつかある。しかし、これらの研究では視覚障害の基準として WHO や米国の基準が用いられており、本邦で用いられている身体障害者福祉法による認定基準を用いて検討した報告は少ない。

日本の視覚障害の総数と年齢別、性別、原因疾患別の疫学を集計した先行研究の結果では、本邦には約 164 万人の視覚障害者（米国基準）がいると推定されている。一方、身体障害児・者実態調査による視覚障害認定者数は 31 万人であり、両者の数には乖離がある。日本の身体障害者福祉法による視覚障害の基準と国際的に用いられている米国の基準、WHO の基準が異なること、本邦には認定を受けていない視覚障害者が多数存在することなどがその要因と考えられた。

日本の身体障害者福祉法による視覚障害の基準は両眼の視力の和に視野損失率を加味する独特の基準を用いているが、世界的には良い方の眼の視力を基にした WHO または米国の基準が用いられている。このうちどの基準が視覚障害者の日常生活機能と整合性がとれているかどうかは検討されていない。また、片眼の視覚障害は社会生活に重大な支障がないものとされ、通常は視覚障害に含まれないが、片眼の視覚障害は両眼視機能の損失を伴うので、日常生活機能や quality of life (QOL) にある程度の影響を与えている可能性がある。立体映像技術などが社会に普及しつつある現在、片眼の視覚障害の疾病負担も評価がなされるべきと考えられる。

これまでの視覚障害の基準は基本的に視力や視野などの視機能検査所見に基づいているが、日常生活機能や効用値といった患者側の視点、患者側の疾病負担とどのくらい整合性があるかの評価が重要と考えられる。今年度は、前年度立案した視覚障害の疾病負担を評価するための多施設共同研究のプロトコールを確定し、参加施設の倫理委員会での承認を得て、症例登録を開始した。

3. 研究方法

研究計画の立案にあたっては、研究デザイン、研究の対象の選択基準、除外基準、評価項目、目標症例数、症例の基本情報、眼検査所見の収集項目、症例の登録方法、医療面接の方法、症例への説明と同意取得の方法について検討した。

本研究計画は、基幹施設となる国立病院機構東京医療センター倫理委員会、研究参加施設の倫理委員会に申請し、承認を得た。担当医師は、症例の選定にあたり、人権保護の観点、選択基準に基づき、研究参加の適否について慎重に検討し、文書により同意を得ることとした。

4. 結果

研究デザインは対照のない観察研究とし、対象は、研究参加施設を受診した視覚障害を有する症例とし、日本の身体障害者法の視覚障害の基準、米国または WHO の視覚障害の基準の 3 つのいずれかに該当する者はすべて含まれており、これに片眼の視覚障害を加えた形とした。本研究での選択基準および除外基準は、下記の通りとした。

1. 1. 選択基準

本研究の参加に文書による同意が得られ、次の基準を満たすものを対象とする。

- 1) 本研究で用いる視覚障害の基準を満たすもの：いずれか 1 つ以上
 - a) 片眼の視力障害があるもの（片眼の矯正視力が 0.6 以下のもの）
 - b) 両眼の視力障害があるもの（良い方の眼の矯正視力が 0.6 以下のもの）
 - c) 両眼の視野障害があるもの（両眼による視野の 2 分の 1 以上が欠けているもの）
- 2) 視覚障害の原因が慢性的であり、手術などによる治療によっても著明な回復が見込めないもの。視覚障害の原因（疾病、外傷、先天異常など）は問わない。
- 3) 全身的に重篤な疾患、機能障害を有さない症例。

高血圧、糖尿病、心筋梗塞、リウマチなど治療中の全身疾患があってもよい。ただし、認知症や精神病、四肢の欠損、高度の機能障害（完全片麻痺や脊髄損傷による完全下半身麻痺など）のある症例は除外する。

4) 年齢：20 歳以上

5) 性別：不問

1. 2. 除外基準

- 1) 視力低下の原因となる眼疾患に対して視機能回復のための手術治療が計画されている症例
- 2) 四肢の欠損や全身の高度の機能障害（完全片麻痺や脊髄損傷による完全下半身麻痺など）のある症例
- 3) 認知症、精神病などの理由により質問表の記入ができないと考えられる症例
- 4) その他担当医師が本研究の対象として不適格であると判断した症例

目標症例数は、1 施設あたり最低 50 例、最高 150 例程度、総数 600 例の症例に設定した。

2. 症例の基本情報、眼検査所見の収集

同意取得時に、症例の臨床所見を診療録の調査などにより下記の項目を確認することとした。

- 1) 性別
- 2) 年齢
- 3) 文書同意取得日
- 4) 視力（裸眼と矯正）
- 5) 屈折（球面等価度数）
- 6) 視覚障害の主因となる疾患名
- 7) 眼合併症の有無と程度
- 8) 視野障害の有無と程度
- 9) 全身疾患の有無と程度
- 10) 視覚障害者認定基準の該当の有無と等級

3. 症例の登録

担当医師は、症例が選択基準に適合すること、及び同意が文書で得られたことを確認し、症例の登録を行うこととした。症例登録センターは東京医療センター臨床研究センター内に設置することとした。

4. 症例への質問票の配布と回収、医療面接

10.1. 評価項目としては、視覚関連 QOL と効用値とし、その測定、評価を行うための方法、調査票を下記の通り決定した。別に日本整形外科学会が開発した運動機能関連調査票であるロコモティブを加えることとした。症例登録を行ってから面接を行い、質問票を実施することとした。

- 1) VFQ-25 日本語版：視覚関連 QOL に関する質問票
- 2) EQ-5D 日本語版：QOL に関する質問票（効用値に変換可能）
- 3) time trade-off method (TTO) に関する質問票
- 4) ロコモティブ：日常生活機能、特に運動機能に関する質問票

その他、対象への説明文書、同意文書、症例登録票など必要な書類を整備した。本研究は研究計画書を固定し、基幹施設となる国立病院機構東京医療センター倫理審査委員会に提出した。その後、参加施設の倫理委員会での承認を得て、症例登録を開始した。

5. 考察

視覚障害によって QOL の低下がみられることはこれまでも数多くの報告がなされているが、医療経済学的評価のためには効用値という単一スケールで疾病負担を表す方法がよく用いられている。効用値は最高の健康状態を 1、最悪で死亡と同等の健康状態を 0 とし、その間の数字で健康状態を表現するものである。欧米では視覚関連でも効用値による評価が盛んに行われているが、本邦では白内障とその手術患者、斜視など限られた疾患でしか報告されていない。

欧米では効用値は良い方の眼の視力と良く相関するとされ、米国や WHO の視覚障害の基

準も良い方の眼の視力が基本になっている。一方、我が国の身体障害者法による視覚障害の基準は、両眼の視力の和が基本になり、これに視野損失率を加味した独特の基準である。視覚障害の等級は 1 級から 6 級まで定められているが、この等級が視覚障害者の QOL や効用値とどのように相関するのかは検討されていない。

本研究では、様々な疾患により視力や視野が損なわれた対象の QOL と効用値の評価を行う。症例登録を既に開始しており、集計や解析は来年度以降に行われるが、視機能と効用値との関係を本邦のデータとして示すことができる。これまでの視覚障害の基準は基本的に視力や視野などの視機能検査所見に基づいているが、日常生活機能や効用値といった患者側の視点、患者側の疾病負担とどのくらい整合性があるかを評価していく予定である。

6. 結論

本研究本年度は、視覚障害の疾病負担を評価するための多施設共同研究のプロトコールを確定した。基幹施設となる国立病院機構東京医療センター倫理審査委員会での承認を得た後、各参加施設の倫理委員会での承認を得て、症例登録を開始した。視機能と効用値との関係を本邦のデータとして示すことは、眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価において有用な基本情報となるとともに、現行の視覚障害の認定基準の整合性、問題点を患者の視点から評価できる点で有意義であると考えられる。

平成 2 3 年度 障害者対策総合研究推進事業
(感覚器障害分野)

平成 2 4 年 3 月 発行

発 行 公益財団法人 日本障害者リハビリテーション協会
〒162-0052 東京都新宿区戸山 1 丁目 22 番 1 号
(戸山サンライズ内)

電 話 (03) 5273-0601

F A X (03) 5273-1523

印 刷 コロニー印刷

