

201024224A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の
臨床応用・iPS細胞の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の
臨床応用・iPS細胞の確立に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

平成23(2011)年3月

目 次

I. 平成22年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
平成22年度総括研究報告	3
小崎 健次郎(慶應義塾大学・医学部・小児科)	
III. 分担研究報告	
1. 人工内耳埋込術を行った CHARGE 症候群の 2 例の新たな聴覚獲得について	7
加我 君孝(東京医療センター・臨床研究(感覚器)センター)	
2. CHARGE症候群の自然歴	10
黒澤 健司	
(独立地方行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター・遺伝診療科)	
3. 患者家族会からの意見の集約	14
小崎 里華(独立行政法人国立成育医療研究センター・内科系専門診療部・遺伝診療科)	
4. CHARGE 症候群の健康手帳作成とその活用	17
岡本 伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科)	
5. CHARGE 症候群の健康管理および家族支援に関する研究	27
ーグループ外来とウェブサイト作成ー	
水野 誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部)	
6. CHARGE症候群の次世代シーケンサーによる遺伝子解析	31
工藤 純(慶應義塾大学医学部共同利用研究室・遺伝子医学研究室)	
7. CHARGE 症候群の眼合併症と視覚障害に関する研究	34
仁科 幸子(独立行政法人国立成育医療研究センター外科系診療部・眼科)	
8. CHARGE症候群患者由来のiPS細胞の樹立	38
赤松 和土(慶應義塾大学医学部生理学教室)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
V. 研究成果の刊行物・別冊	
VI. 資 料	

[I]

平成22年度構成員名簿

平成22年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS細胞の確立研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
研究分担者	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(感覚器)センター	名誉臨床研究 センター長
	黒澤健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター遺伝科	部長
	小崎里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系専門診療部遺伝診療科	医長
	岡本伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科	科長
	水野誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部	部長
	工藤 純	慶應義塾大学医学部共同利用研究室・遺伝子医学 研究室	教授
	仁科幸子	独立行政法人国立成育医療研究センター 外科系専門診療部眼科	医員
研究協力者	赤松和土	慶應義塾大学医学部生理学教室	講師
	鳥居千春	慶應義塾大学医学部小児科学教室	技師
	吉橋博史	東京都立小児総合医療センター臨床遺伝科	医長
	坂田英明	目白大学保健医療学部言語聴覚科	教授
	奥野博庸	慶應義塾大学医学部小児科学教室	医師

〔Ⅱ〕

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

CHARGE症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS細胞の確立

研究代表者 小崎 健次郎

慶應義塾大学 医学部 小児科 准教授

研究要旨

CHARGE 症候群は多発奇形症候群であり、聴力障害・視覚障害という二重障害をともなうことがある。CHARGE 症候群は1981年にその特徴所見の頭文字を取って命名された先天奇形症候群であり、従来その診断は複数の臨床的所見の評価による診断基準を元に行われていたが、2004年にその原因遺伝子として CHD7 が同定された以後は診断が確実になり、患者の臨床像や医学的および生活的な問題点がより明確にされた。本研究班では、遺伝子診断で確定診断された症例を中心に、CHARGE 症候群患者の医療的あるいは療育の現状について多角的に調査するとともに、新たな治療法の確立を目指した。人工内耳により聴覚を獲得した 2 症例について記載した。医療管理記録に基づき、26 例の CHARGE 症候群の自然歴をまとめた。CHARGE 症候群の患者・家族を対象として、自由記載として、アンケートを行い、60 名の回答結果を集計した。健康手帳を作成した。次世代シーケンサーによる遺伝子解析法を最適化した。CHARGE 症候群における眼科的合併症と視覚障害について 4 施設の総計 21 例 42 眼を調査した。

研究分担者

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(感覚器)センター
黒澤 健司 独立地方行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター・遺伝診療科
小崎 里華 独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系専門診療部・遺伝診療科
岡本 伸彦 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター
遺伝診療科
水野 誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部
工藤 純 慶應義塾大学医学部共同利用研究室・遺伝子医学研究室
仁科 幸子 独立行政法人国立成育医療研究センター 外科系専門診療部眼科
赤松 和土 慶應義塾大学医学部生理学教室

A. 研究目的

CHARGE症候群は多発奇形症候群であり、聴力障害・視覚障害という二重障害をとまうことがある。CHARGE症候群は1981年にその特徴所見の頭文字を取って命名された先天奇形症候群であり、従来その診断は複数の臨床的所見の評価による診断基準を元に行われていたが、2004年にその原因遺伝子としてCHD7が同定された以後は診断が確実になり、患者の臨床像や医学的および生活的な問題点がより明確にされた。本研究班では、遺伝子診断で確定診断された症例を中心に、CHARGE症候群患者の医療的あるいは療育の現状について多角的に調査するとともに、新たな治療法の確立を目指した。

B. 研究方法

1) 人工内耳埋込術による聴覚の獲得

CHARGE症候群では高度の先天性難聴を伴うことが多い。原則的に補聴器の装用をすすめ、早期の聴覚学習をろう学校で教育を受けてきた。CHARGE症候群の難聴は内耳奇形が多いため蝸牛神経がどの程度残存しているかわからない。人工内耳は蝸牛神経を電気刺激することで音の神経信号を伝えるからである。一方、CHARGE症候群はその名の通りいくつもの先天異常からなるもので、その中でRすなわちRetardationを合併していると人工内耳の聴覚言語学習が不十分である可能性がある。人工内耳手術が始まった時の基準に中枢神経系に問題のある症例は避けるようなガイドラインがあった。しかし、わが国は1994年に人工内耳手術が保険適用になってからすでに約20年が過ぎ、特にこの5年間ほどはそれまでのガイドラインに挑むような手術経験を経て新たな蓄積をしている。その代表的な例が①内耳奇形に対する手術で、良い成果があげられる例の増加、②知的発達にある程度の遅れがあっても補聴器よりも良い効果がある例が少なくないことがあげられている。このことはCHARGE症候群にも新たな聴覚学習への期待が持てるようになったことを示している。わが国では岡山大学の1例の報告がある。われわれが人工内耳手術を実施した2例の報告を行う。

2) 自然歴

医療管理記録に基づいたCHARGE症候群の自然歴をまとめた。対象は2009年12月現在、当センター受診歴のあるCHS26例(男性10例、女性16例)とした。診断は臨床症状の組み合わせから

Verloes(2005)、Blakeら(1998)の診断基準を参考とし、総合的にDysmorphologyを専門とする遺伝科医師によってなされている。また26例中13例はCHD7遺伝子解析を行い、うち10例が変異陽性であった。診療録により後方視的に臨床病歴をまとめた。

3) 患者家族会からの意見の集約

生活面から見た患者・家族のニーズは十分に明らかにされていない。本研究ではCHARGE症候群の患者・家族を対象として、自由記載として、アンケートを行い、60名の回答結果を集計した。テキストマイニングの手法を用いて、分析した。

4) 健康管理および家族支援に関する研究

CHARGE症候群はその合併症が多岐にわたるために診療が臓器別に偏りやすく成長発達を含めた包括的な情報が得られにくい。患者家族への最新情報の提供および患者家族間の交流を目的とする取り組みとして、愛知県コロニー中央病院に通うCHARGE症候群患者を対象にグループ外来を企画した。

5) 健康手帳作成とその活用

CHARGE症候群の健康管理に役立てるために健康手帳を作成した。年代別のガイドラインを作成し、実際の外来指導で試験的に使用した。

6) 次世代シーケンサーによる遺伝子解析

次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断法の最適化のため、ゲノム上の特定領域を選択的に濃縮した。末梢血由来ゲノムDNAを断片化するとともに、ゲノムの標的領域に相補的な配列を持つオリゴシーケンスを作成し、エキソン領域のDNAを選択的に回収した。回収後のゲノムDNAをアダプターにより連結し、PCR法増幅後、シーケンシングを行った。その後、研究協力者 清水らが開発した、自動化コンピュータプログラム群(いわゆるパイプライン)を用いて、粗DNA配列データをヒトゲノム参照配列にマッピングし、塩基置換、欠失、挿入の同定を行った。マッピングによって得られた塩基置換リストとdbSNPsと1000人ゲノムプロジェクトのデータに含まれる既知の塩基置換のアノテーションを比較することで、新規変異の同定を試みた。

7) 眼合併症と視覚障害に関する研究

CHARGE症候群における眼科的合併症と視覚

障害について検討し、その病態を究明するために、CHD7遺伝子変異陽性例に対する二次調査の一環として、眼異常の合併率と臨床像について調査・検討した。

8) 患者由来のiPS細胞の樹立

インフォームド・コンセントを得た後 CHARGE 症候群 2 症例(男児 1 例、女児 1 例)より線維芽細胞を樹立した。作成した線維芽細胞にレンチウイルスベクターを用いてマウスレトロウイルス受容体(Slc7a1)を発現させることで、レトロウイルスの感染効率を上げる。その後レトロウイルスベクターにより 4 遺伝子(Sox2, Oct3/4, Klf4, c-Myc)を導入した。遺伝子導入されたことを見るため 4 因子に加えて ds-red 遺伝子を同時に遺伝子導入した。

C. 研究結果

1) 人工内耳埋込術を行ったCHARGE症候群の2例の新たな聴覚獲得について

症例1は5歳で手術し、東京の唯一の難聴児通園施設で聴能教育を受けた。術後より発声・発語が増え、会話が可能となっている。本年4月より都立のろう学校へ就学する。

症例2は8歳で手術を施行し、現在術後3ヶ月にすぎない。しかし、音入れ後、聴覚反応が出現しつつある。患者の後側で楽器音を鳴らすと手を挙げるようになった。2症例とも内耳奇形があり、蝸牛の回転は基底回転のみと考えられるが、人工内耳手術をして初めて蝸牛神経は存在し、中枢聴覚伝導路に聴覚神経信号を伝えることが明らかになった。

われわれの2症例はCHARGE症候群は重度の難聴がある場合であっても人工内耳手術が候補になることを示している。

2) 自然歴

診断時年齢は幅広く、約3割が就学以降に診断されていた。濃厚な医療管理を必要とする症例が多く、喉頭軟化症、摂食嚥下障害、胃食道逆流の合併の有無や重症度が大きく影響していた。三半規管形態異常、嗅球・嗅溝形成異常の合併頻度は高く、画像検査は有用であった。

CHARGE症候群は、視覚・聴覚障害により精神発達の評価は困難であるが、約8割の症例がなんらかの手段を使ったコミュニケーションが可能であり、早期に視覚や聴覚の評価を行い、個々の状況に合わせた医療・生活管理が、発達の可能性を引き出すためには重要と考えられた。

3) 患者家族会からの意見の集約

重要語の自動抽出を通じて、患者家族のニーズに関するキーワードが明らかになった。特にCHARGE症候群の重要な臨床的特徴である「重複障害」に関する訴えが多く聞かれた。また、KeyGraph分析では医療以外のキーワードとして「教育」「社会」などのキーワードを認められ、支援の必要性が示された。「情報」「目標」「参加」と直接リンクのあるキーワードとして「(家族の)会」が示されていることから、難病支援における患者家族会の重要性が示唆された。

4) 健康管理および家族支援に関する研究

グループ外来の意義や問題点について検討した。また同じく情報提供を目的として当研究班としてCHARGE症候群のウェブサイトを作成し公開した。

5) 健康手帳作成とその活用

CHARGE症候群の長期予後に関する文献資料は乏しく、まだ不明な点も多い。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

6) 次世代シーケンサーによる遺伝子解析

得られた配列データをCHD7参照配列にマッピングしたところ多くの配列がCHD7のエキソン領域近傍にマッピングされ高い特異性が確認された。

CHD7タンパクと化学的に相互作用するPBAF複合体(polybromo- and BRG1-associated factor-containing complex)を構成する遺伝子群の遺伝子は、CHARGE症候群の候補遺伝子と考えられる。本研究でとりあげたゲノム上の特定領域の選択的濃縮技術はPBAFを含む多数の遺伝子の網羅的な解析の際に有用であると期待される。

7) 眼合併症と視覚障害に関する研究

4施設の総計21例42眼の調査結果において、眼異常の合併率は20例95.2%と高率で、両眼性18例85.7%、片眼性2例9.5%であった。眼所見として眼底の網脈絡膜コロボーマ36眼85.7%、視神経乳頭コロボーマ36眼85.7%の比率が高く、黄斑欠損・部分欠損は23眼54.8%に上った。0.3未満の視力障害をきたしている例は61%であった。一方、黄斑が形成された例では0.3以上の視力が得られた。次に保有視機能を早期に評価する方法を検討するために、国立成育医療研究センターに受診し

た2例4眼に対し、光干渉断層計(OCT)を用いて黄斑を含む網膜の形態検査を施行した。

CHD7遺伝子変異によって視神経・黄斑を含む広汎な網脈絡膜コロボーマが高率に起こること示唆されたが、変異の種類によっては黄斑が形成され良好な視力が得られる可能性がある。今後さらにCHD7遺伝子の眼形成に関与する機序について研究し病態を解明することが視覚障害を軽減するための課題である。

8) 患者由来のiPS細胞の樹立

患者由来皮膚線維芽細胞より1患者につき25lineのiPS細胞を2名の患者より樹立した。今後、薬物スクリーニング等の研究に有用と期待される。

iPS細胞において、iPS細胞樹立とともに導入した4遺伝子が発現低下し、内因性の転写因子が発現することがES細胞様の多分化能をもった細胞になるために必要である(Laurie. A et al. : Cell 2005)

レトロウイルス感染6日後の導入遺伝子が高発現している線維芽細胞と樹立したiPS細胞で導入遺伝子の発現を定量PCRにちより比較し、発現が抑えられているものを患者ごとに5lineずつ選定した。

D. 考察

患者家族会からの意見の集約では、CHARGE症候群の重要な臨床的特徴である「重複障害」に関する訴えが多く聞かれた。自然歴の研究から、CHARGE症候群は、視覚・聴覚障害により精神発達の評価は困難であるが、約8割の症例がなんからの手段を使ったコミュニケーションが可能であることが示された。眼科的観点からも、黄斑が形成され良好な視力が得られる症例が少ないことが示され、また、予後の予測には光干渉断層計が有用である可能性が示唆された。重複障害児のコミュニケーションを含めた発達の評価のためには、CHARGE症候群患者における平均的な発達を知り、また、年齢ごとに必要な医療管理についての情報提供が必要になる。岡本らにより作成された健康手帳が有用と考えられた。さらに、2症例ではあるが人工内耳が有効である可能性が示唆された。患者のコミュニケーション能力を伸ばすという観点から、今後、適応について、積極的に検討すべきと考えられた。

再生医療を目指すという点では、遺伝子的要因を明らかにし、治療法を開発してゆく必要がある。次世代シーケンサーによる網羅的解析の準備を進めることができたことから、CHD7以外の原因遺伝子の同定が待たれる。また、iPS研究につ

いても患者由来のiPS細胞が樹立に成功した。共同研究者が正常人由来のiPS細胞からiPS細胞から神経堤細胞を誘導することに成功していることから、患者由来iPS細胞からさらに神経堤細胞を誘導できると予測される。

E. 結論

本研究班では、遺伝子診断で確定診断された症例を中心に、CHARGE症候群患者の医療的あるいは療育の現状について多角的に調査するとともに、新たな治療法の確立を目指し、以下の成果を得た。人工内耳により聴覚を獲得した2症例について記載した。医療管理記録に基づき、26例のCHARGE症候群の自然歴をまとめた。

CHARGE症候群の患者・家族を対象として、自由記載として、アンケートを行い、60名の回答結果を集計した。CHARGE症候群における眼科的合併症と視覚障害について4施設の総計21例42眼を調査した。黄斑が形成され良好な視力が得られる症例が少なくないことが示された。健康手帳を作成し、患者・家族への情報提供を進めている。基礎研究の観点からは、次世代シーケンサーによる遺伝子解析法を最適化した。今後、包括的な遺伝子診断が可能になると期待される。また患者由来のiPS細胞が確立したことから、再生治療研究が進展すると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosaki K. Role of rare cases in deciphering the mechanisms of congenital anomalies: CHARGE syndrome research. *Congenit Anom* 2011 Mar;51(1):12-5

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

人工内耳埋込術を行った CHARGE 症候群の 2 例の新たな聴覚獲得について

分担研究者 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(感覚器)センター 名誉臨床研究センター長

研究要旨

CHARGE 症候群では高度の先天性難聴を伴うことが多い。原則的に補聴器の装用をすすめ、早期の聴覚学習をろう学校で教育を受けてきた。CHARGE 症候群の難聴は内耳奇形が多いため蝸牛神経がどの程度残存しているかわからない。人工内耳は蝸牛神経を電気刺激することで音の神経信号を伝えるからである。一方、CHARGE 症候群はその名の通りいくつもの先天異常からなるもので、その中で R すなわち Retardation を合併していると人工内耳の聴覚言語学習が不十分である可能性がある。人工内耳手術が始まった時の基準に中枢神経系に問題のある症例は避けるようなガイドラインがあった。しかし、わが国は 1994 年に人工内耳手術が保険適用になってからすでに約 20 年が過ぎ、特にこの 5 年間ほどはそれまでのガイドラインに挑むような手術経験を経て新たな蓄積をしている。その代表的な例が①内耳奇形に対する手術で、良い成果があげられる例の増加、②知的発達にある程度の遅れがあっても補聴器よりも良い効果がある例が少なくないことがあげられている。このことは CHARGE 症候群にも新たな聴覚学習への期待が持てるようになったことを示している。わが国では岡山大学の 1 例の報告がある。われわれが人工内耳手術を実施した 2 例の報告を行う。

A. 研究目的

CHARGE 症候群の E は Ear である。本症例群は内耳奇形の頻度が著しく高いため、難聴に対する療育方法、すなわち補聴器・人工内耳・手話・指文字による言語発達への影響を明らかにする。

B. 研究方法と結果

【症例 1】

手術時年齢 3 歳 4 ヶ月。女児。平成 16 年 5 月某病院にて 41 週、体重 2592g で出生。同病院小児科において視力低下、動脈管開存、心房中隔欠損症を指摘された。CHARGE 症候群の疑いで AABR を施行したところ、両側で refer との結果であった。平成 16 年 8 月施行の ABR で両側無反応のため、平成 16 年 8 月末紹介となった。定頸 15 ヶ月、独歩は 27 ヶ月である。家族には同病および難聴者はいない。

初診時所見：両側に滲出性中耳炎を認めた。BOA ではタイコなど強大音への反応も見られなかった。平成 17 年 2 月(生後 9 ヶ月)、都内の難聴幼児通園施設において補聴器装用を開始したが、COR では裸耳で scale out、補聴器装用下で

約 80dB(左右差なし)であり、言語発話の発達も思わしくなかった。人工内耳の適応について、再び紹介された。術前の MAIS は 4 点、MUSS は 0 点であった。側頭骨 HRCT において両側蝸牛ともに 2 回転が確認されたが内部隔壁は形成不全(蝸牛不全分離)であった。両側前庭は正常であったが半器官は低形成であり、内耳道底の狭窄も認められた。乳突洞の発育はなく、後頭蓋窩が上鼓室のすぐ後方に位置しており、中耳内には軟部組織陰影が充満していた。頭部 MRI では左蝸牛神経は不明、右蝸牛神経は確認されたが基底回転との連続性は明らかではなかった。平衡機能検査所見では温度刺激検査は両側無反応、VEMP は頸部の筋緊張が不十分であり明らかではなかった。内耳道狭窄所見のより軽度な右側に手術を施行する方針とした。

手術所見：平成 19 年 9 月に手術を施行した。中耳炎が蔓延して鼓膜の内陥と中耳の炎症が著しかったため、上鼓室まで開放して炎症組織の郭清後、鼓膜を浅在化させ軟骨で支持するように工夫した。コクレア社 Nucleus24 インプラントの電極は 18 個挿入できた。上鼓室を経由させ、骨片・骨

粉により固定した。術後 X-P にて蝸牛 3/4 回転に電極が挿入されていることが確認された。術中 NRT は無反応であった。

術後経過: 術後 3 週目に音入れを施行した。マップ作成時初期設定では明らかな聴性行動は観察されず、種々のパラメーターの変更が必要であった。音入れ後 2 週間目頃より、マッピング面での提示音に対する聴性行動が観察された。1 ヶ月を経過した頃には、日常生活における音反応が観察されるようになった。それに伴い条件付け応答も安定しはじめ、Ling 音への応答も可能になった。音入れ後約 2 ヶ月時の人工内耳装着閾値は 45dB であった。音入れ後 1 年土岐出の聴取評価 (CI2004:3 語文事物選択) では聴取のみで 44%、読話併用で 69% の値を得ることができた。日常生活では多語文の発話も見られるなど、発話能も向上しつつあり、人工内耳装用により良好な聴覚活用が可能となった。

【症例 2】

8 歳女児。現在の体重 17kg。喉頭狭窄のため生後 4 ヶ月で気管切開、胃ろうにより経管栄養、左乳頭コロボーマ、低身長、成長ホルモンの分泌低下、両側高度感音難聴を伴う。頸定 7 ヶ月、歩行開始 7 ヶ月。難聴に対して両耳に補聴器装用下にもろう学校で教育を受けてきた。しかし音に対する反応は乏しく、COR、ABR、AASR いずれも無反応。側頭骨 CT および MRI では左右とも三半規管は欠損、蝸牛の回転は右が 1.5 回転、蝸牛神経は認める。左は 1 回転を認めるが蝸牛神経とのつながりを認めない。両親の強い希望で右人工内耳埋込術を行った。コクレア社製フリーダム電極をすべて移植挿入できた。現在術後 2 ヶ月であるが、人工内耳装用下に後方からタイコの音を鳴らすとそれに一致して聴こえたことを右手をあげて表すことができるようになった(図 1)。補聴器装用下ではこのような反応は認められないため、人工内耳手術の成果と見なすことができる。

(倫理面への配慮)

症例研究にあたって、両親より Informed Consent をとった。

C. 考察

症例 1 は 5 歳で手術し、東京の唯一の難聴児通園施設で聴能教育を受けた。術後より発声・発話が増え、会話が可能となっている。本年 4 月より都

立のろう学校へ就学する。症例 2 は 8 歳で手術を施行し、現在術後 3 ヶ月にすぎない。しかし、音入れ後、聴覚反応が出現しつつある。患者の後側で楽器音を鳴らすと手を挙げるようになった。2 症例とも内耳奇形があり、蝸牛の回転は基底回転のみと考えられるが、人工内耳手術をして初めて蝸牛神経は存在し、中枢聴覚伝導路に聴覚神経信号を伝えることが明らかになった。

われわれの 2 症例は CHARGE 症候群は重度の難聴がある場合であっても人工内耳手術が候補になることを示している。

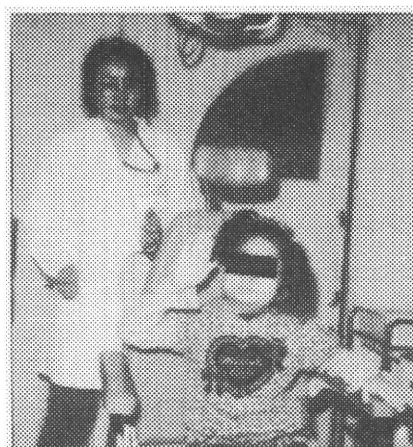


図 1: ST のたたくタイコに合わせて手を挙げる症例 2。

D. 結論

CHARGE 症候群の先天性の高度難聴は補聴器の効果がほとんどなくとも、たとえ内耳奇形で蝸牛神経の 1 回転が残存していれば聴覚言語の獲得がかのうである例が少なくない。

E. 研究発表

- 1) 国内
 - 口頭発表 1 件
 - 原著論文による発表 0 件
 - それ以外(レビュー等)の発表 3 件
 - 2) 海外
 - 口頭発表 0 件
 - 原著論文による発表 0 件
 - それ以外(レビュー等)の発表 1 件
- 論文発表

Kaga K, Fukushima K, Kanda Y, et al: Nationwide survey of pediatric implant in Japan. 7th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and

Related Sciences, Proceedings, 69-72, 2010

加我君孝: 聴覚障害. チャイルドヘルス
13(5):25-28, 2010

加我君孝: 重度難聴に対する人工内耳手術と聴
覚脳幹インプラント. 学術の動向 15(7):60-64,
2010

加我君孝、新正由紀子他: 聞く・話す力の発達.
チャイルドヘルス 13(12):9-24, 2010

学会発表

安達のどか、坂田英明、加我君孝他: 先天性医
嗅覚障害と高度難聴を伴うCHARGE 症候群の
成人女性の1例

F. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

医療管理記録に基づいたCHARGE症候群の自然歴をまとめた。診断時年齢は幅広く、約3割が就学以降に診断されていた。濃厚な医療管理を必要とする症例が多く、喉頭軟化症、摂食嚥下障害、胃食道逆流の合併の有無や重症度が大きく影響していた。三半規管形態異常、嗅球・嗅溝形成異常の合併頻度は高く、画像検査は有用であった。CHARGE症候群は、視覚・聴覚障害により精神発達の評価は困難であるが、約8割の症例がなんからの手段を使ったコミュニケーションが可能であり、早期に視覚や聴覚の評価を行い、個々の状況に合わせた医療・生活管理が、発達の可能性を引き出すためには重要と考えられた。

研究協力者

石川亜貴(神奈川県立こども医療センター)

A. 研究目的

CHARGE 症候群(以下 CHS)はコロボーマ(C)、先天性心疾患(H)、後鼻孔閉鎖(A)、成長障害・知的障害(R)、外陰部の異常(G)、耳の奇形、難聴、内耳奇形(E)を特徴とする先天奇形症候群である。Pagon らにより疾患概念が確立後、2004 年に CHD7 が責任遺伝子として同定された。ほとんどの症例が孤発例で、常染色体優性遺伝形式をとる。

CHS の生命予後は合併症の重症度によるが、適切な管理がされれば良好である。しかし、合併症が多岐に渡り、多くの診療科にまたがる治療・管理が必要となる。特に新生児期～乳児期は心疾患の管理、および外科的修復、後鼻孔閉鎖や気道の異常による呼吸障害、哺乳摂取障害の管理(経腸栄養、胃瘻造設)が必要であり、児および家族の不安や負担は大きい。また、Pagon らによって提唱された古典的症状に加えて、近年の医療の経験の蓄積から、脳神経麻痺、内耳異常、視床下部一下垂体異常による内分泌学的異常、行動異常などが児の医療・健康管理上重要な症状として明らかになってきている。

こうした先天奇形症候群では、自然歴を明らかにすることは、医療サイドの理解が促し、合併症管理に有用な情報となり、さらに患者家族へ疾患理解を深める情報提供となり、結果として児の予後改善や家族の不安軽減をもたらすこととなる。今回、我々は当センターでフォローしているCHS26例について臨床病歴を中心にまとめ、検討を行った。

B. 研究方法

対象は2009年12月現在、当センター受診歴のあるCHS26例(男性10例、女性16例)とした。診断は臨床症状の組み合わせから Verloes(2005)、Blake ら(1998)の診断基準を参考とし、総合的に Dismorphology を専門とする遺伝科医師によってなされている。また26例中13例はCHD7遺伝子

解析を行い、うち10例が変異陽性であった。診療録により後方視的に臨床病歴をまとめた。

(倫理面への配慮)

症例をまとめるにあたって、すべての個人情報には潜在化され、解析は一般診療の範囲内で行なわれた。

C. 研究結果

26例の出生状況、診断年齢、合併症および医療管理状況などをまとめた。最終受診時年齢は7～28歳(中央値:12歳)であった。Verloesの診断基準に従うと典型例が23例、非典型例が3例であった。また26例中13例(典型例11例、非典型例2例)についてCHD7遺伝子解析を行っており、13例中10例にヘテロ接合性変異を認めている。

診断確定告知年齢

診断が確定し家族に告知された年齢は、新生児期から24歳まで幅広く、その中央値は3歳であった。3歳までに診断されていた例が15例、就学時以降に診断された症例は8例であった。

周産期状況

在胎週数は32～41週(中央値39週)、2例が早産であったが、ほぼ満期での出生であった。平均出生体重は2668g(1452～3480)であり、標準体重であり胎児期の成長障害は認めていない。また父親年齢26～46歳(中央値34歳)、母親年齢21～42歳(中央値30歳)で、一般集団との有意な差は認められていない。

臨床症候および医療内容

循環器疾患

先天性心疾患は22例(84%)に合併し、最も多かったのは動脈管開存17例(動脈管開存単独が9例、他の心奇形との合が8例)であった。その他は

心房中隔欠損 3 例、心室中隔欠損 3 例、Ebstein 奇形 2 例、ファロー四徴 1 例、大血管転位 1 例、心内膜欠損 1 例、総動脈管症 1 例であった。新生児および乳児期に手術を要した症例は 22 例中 15 例であった。

呼吸器疾患

喉頭軟化症は 26 例中 23 例 (88%) で認めた。新生児期～乳児期にかけて 1 ヶ月以上の長期呼吸管理を要した症例が 7 例、披裂部の異形成に対し披裂粘膜レーザー焼灼が施行された症例が 2 例、在宅酸素が 1 例 (乳児期のみ) であった。また長期呼吸管理を要した 7 例中、気管切開術を施行したのが 3 例、うち 2 例は呼吸状態が安定し 5 歳、9 歳時に気管切開孔を閉鎖している。また低酸素脳症を合併した 1 例は喉頭気管分離術を施行していた。在宅人工呼吸器管理を行っている症例はいなかった。

消化器疾患

食道閉鎖 1 例、食道裂孔ヘルニア 2 例、いずれも外科的修復 (3 例全例に胃食道逆流を合併し、2 例では Nissen 噴門形成術も施行) を要した。胃食道逆流単独で合併したのは 10 例で、このうち 4 例が Nissen 噴門形成術を行っていた。胃瘻造設術が施行されたのは 6 例で、その内訳は食道閉鎖 1 例、食道裂孔ヘルニア 1 例、嚥下障害 + 胃食道逆流が 3 例、残りの 1 例は胃食道逆流を認めなかったものの、嚥下障害のため長期経管栄養を要し、患者本人の希望で胃瘻管理となった。なお食道閉鎖、食道裂孔ヘルニアで胃瘻を造設した症例は、それぞれ 5 歳時、14 歳時で経口摂取が確立し胃瘻を閉鎖した。

内分泌疾患

内分泌科の受診歴のある症例は 17 例であった。低ゴナドトロピン性性腺機能低下 (外陰部低形成、思春期遅延を含む) は、評価可能であった 19 例中 15 例 (男性 7 例、女性 8 例) (79%) に認めた。15 例中、ホルモン治療を行っているのは男性 2 例、女性 4 例の 6 例であった。また中枢性成長ホルモン分泌不全に対し GH 補充を行っている症例が 3 例、中枢性甲状腺機能低下症にて甲状腺ホルモンの補充を行っている症例は 4 例であった。

中枢神経系疾患

単純型熱性痙攣 5 例、てんかん 4 例の合併を認めた。てんかんの 4 例のなかには、低酸素脳症後遺症 1 例と頭部外傷後てんかん 1 例を含んでいた。抗てんかん薬による治療を要した症例はてんかんを合併した 4 例中 3 例であった。他の中枢神経系疾患の合併として、キアリ I 型奇形、脊髄空洞症を 1 例に認めた。

眼科疾患

コロボーマは 20 例 (77%) に、8 例に小眼球を認めた。その他、斜視 11 例、屈折異常 14 例、白内障

1 例の合併を認めた。

耳鼻科疾患

外耳奇形 (CHARGE ear)、難聴は全例 (100%) で認めた。1 例のみ難聴が中等度であり補聴器を使用していないが、残りの 25 例は高度難聴であり、補聴器を使用している。人工内耳の手術が行われたのは、1 例のみであった。

後鼻孔閉鎖 (狭窄も含む) 8 例 (30%) に認めた。内訳は後鼻孔閉鎖 4 例 (骨性 3 例、膜性 1 例)、後鼻孔狭窄 3 例、鼻咽頭閉鎖不全 1 例であった。

泌尿生殖疾患

男性 10 例中、停留精巣の合併は 5 例 (50%)、2 例で精巣固定術が施行された。また 26 例中、膀胱尿管逆流を 2 例合併していた。

整形疾患

側弯は 8 例 (30%) に合併していた。その他、骨粗鬆症 1 例、先天性頸椎癒合、肩胛骨形成不全 1 例、左臼蓋形成不全 1 例、漏斗胸 (形成術施行) 1 例の合併がみられた。

摂食・嚥下障害

全例で嚥下・摂食障害 (軽度～重度) を認めていた。哺乳障害はあるものの新生児期から経口摂取のみの症例は 8 例、新生児～乳幼児期に経腸栄養 (胃瘻もしくは経管) を一時的に併用していたが、調査の時点では経口摂取のみであった症例は 11 例、経口摂取と経腸栄養を併用している症例は 5 例、経腸栄養のみの症例が 2 例であった。経口摂取が可能な症例も、嚥下障害、口腔過敏などにより、離乳食への移行が進まず、長期にわたり摂食訓練を行っている症例が多かった。

形成外科疾患

口唇・口蓋裂の合併は 9 例 (38%) であり、内訳は口唇口蓋裂 6 例、口蓋裂 3 例、口唇裂 1 例であった。その他、後鼻孔閉鎖 2 例、耳介奇形 1 例。左多趾 1 例に対し形成外科的な修復術が行われていた。

内耳 CT (三半規管、斜台の評価)

三半規管、斜台を内耳 CT で評価した症例は 15 例であり、全例で三半規管の低形成もしくは無形成、斜台の低形成を認めた。

頭部 MRI (嗅索、嗅球の評価)

嗅球・嗅索を頭部 MRI にて評価した症例は 10 例であり、全例で嗅球・嗅索の低形成を認めた。

成長障害

最終受診年齢時の測定で、体重が $-2SD$ を下回った症例は、26 例中 15 例、身長が $-2SD$ を下回った症例は 26 例中 23 例であり、成長障害を認めない症例は 3 例存在した。体重の平均 SD 値は -1.9 ± 0.78 、身長の平均 SD 値は -3.2 ± 1.40 であった。

精神運動発達遅滞

21例が2～8歳に独歩を獲得していた。4例が独歩未獲得で、このうちの1例は股関節臼蓋不全のため立位は可能であるが歩行は困難で、車椅子を使用している。視覚・聴覚障害を合併しているため精神発達の正確な評価は困難であった。知能検査が施行された症例は12例であり、IQ40以下が7例、IQ40～50が4例であった。動作性IQのみを測定された1例では、動作性IQ100と正常であった。知的障害の正確な評価は難しいが、境界～軽度の精神遅滞と思われる症例の中には、高校生でワープロ検定取得をした症例や、高校卒業後に専門学校に進学している症例が存在した。また知的障害が中等度～重度の症例のうち3例で自傷行為などの行動異常を認めた。

コミュニケーション能力は、手話＋音声により、会話が成立する症例が10例、家族や学校の先生などの身近な人と、ジェスチャー、サインなどを用いて簡単なやりとりが可能な症例が9例であった。また身辺自立が達成できている症例は5例であった。

就学・就労状況

小学校就学(24例)では、特別支援学校が14例と約半数を占め、聾学校6例、特別支援学級3例、盲学校1例であった。中学校(13例)では、特別支援学校9例、聾学校4例、高等学校(9例)では特別支援学校5例、聾学校4例であった。高校卒業後に専門学校に進学している症例が1例、作業所で就労している症例が1例であった。

D. 考察

診断確定告知年齢は新生児期から20代と幅広く、合併症が多岐にわたり複数の診療科がかかわるため、総合的に診察し診断する機会を逃していることが考えられる。

合併症の頻度に関しては、後鼻孔閉鎖が30%、食道閉鎖が1例とこれまでの報告より頻度が少なく、口唇・口蓋裂は38%と頻度が高い結果であった。

今回の結果では、喉頭軟化症は26例中23例に合併し頻度は高く、このうち1ヶ月以上の長期呼吸管理を要した重症例は7例であった。7例中、気管切開を施行したのは3例で、このうち2例は症状が改善し5歳、9歳の時に気管切開孔閉鎖をしていた。乳児期には入院治療が頻回となる傾向があった。摂食嚥下障害も全例に認め、胃食道逆流は約半数に合併し、約1/4の症例は噴門形成術や胃瘻造設術の外科的治療を要していた。CHSでは呼吸・気道の問題、摂食・嚥下の問題はほぼ全例に認め、長期にわたり医療管理を要する症例が多く、家族は負担も大きく、早期に診断を確定し、長期的な見通しについて説明し、支援をしていくことは重要と思われる。

運動発達に関しては、乳児期～小児期の粗大運動の遅れは筋緊張低下や視力障害、平衡感覚の異常などからCHSのほぼ全例に認めるとされている。今回の結果では、26例中22例が2～8歳まで

に独歩を獲得し、独歩獲得年齢の平均は4.4歳であり、運動発達の遅れは明かであった。

精神発達については、視覚障害、聴覚障害の合併が多いため、十分な評価が困難であり判断には注意を要する。10例が手話(＋音声)を、9例は簡単なジェスチャー・サインを用いて、コミュニケーションが可能であり、早期に視覚障害、聴覚障害に対する介入がなされ、療育を行うことで、発達の可能性を引き出すことが重要と考えられた。

CHSの長期的なフォローアップには、多岐にわたる合併症や成長発達の特徴などの自然歴をふまえたうえで、医療、療育、教育の専門家が正しく疾患を理解し、個々の患者にあわせた管理を行い生活の質を向上させることが、患者と家族にとって最も重要と考える。

E. 結論

CHARGE症候群の長期医療管理に基づいた自然歴をまとめた。合併症や成長発達特性などの自然歴にもとづく管理が児の予後改善に重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 2010.

Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 52:547-550, 2010.

Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saito H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.

Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]

Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev.* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. Brain Dev. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

黒澤健司 神経線維腫症 1 型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.

黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨牀 68(Suppl 8):170-176, 2010.

黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

黒澤健司 (訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中 小児内科 2010;42:1298-1315.

黒澤健司 染色体異常の理解 臨床遺伝学講義ノート pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.

古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝 胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ 小林眞司編 メジカルビュー社 pp32-38. 2010.3

黒澤健司 診断へのアプローチ 臨床症状 小児内科 2010;42:1123-1125.

2. 学会発表

榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、黒澤健司 全サブテロメア FISH による診断未定症例のスクリーニング 第 113 回日本小児科学会 2010.23-25. 盛岡

石川亜貴、黒澤健司、山下純正 MECP2、L1CAM を含む Xq28 領域の重複を認めた重度精神遅滞の男児例 第 52 回日本小児神経学会 2010.5.20-22. 福岡

宮武聡子、山下純正、黒澤健司、三宅紀子、松本直通 劣性遺伝性白質脳症の 1 家系の疾患責任遺伝子解析 第 55 回日本人類遺伝学会 2010.10.27-30. さいたま市

Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki K. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th American Society of Human Genetics 2010.11.2-6. Washington DC. USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨

CHARGE症候群は遺伝子変異により発症する多発奇形症候群である。生活面から見た患者・家族のニーズは十分に明らかにされていない。本研究ではCHARGE症候群の患者・家族を対象として、自由記載として、アンケートを行い、60名の回答結果を集計した。テキストマイニングの手法を用いて、分析した。重要語の自動抽出を通じて、患者家族のニーズに関するキーワードが明らかになった。特にCHARGE症候群の重要な臨床的特徴である「重複障害」に関する訴えが多く聞かれた。また、KeyGraph分析では医療以外のキーワードとして「教育」「社会」などのキーワードが認められ、支援の必要性が示された。「情報」「目標」「参加」と直接リンクのあるキーワードとして「(家族の)会」が示されていることから、難病支援における患者家族会の重要性が示唆された。

A. 研究目的

CHARGE症候群は遺伝子変異により発症する多発奇形症候群である。多種類の合併症を呈するが、それぞれの合併症に対する医療的観点からの管理方針は少しずつ明らかにされつつある。しかし、医療的観点のみならず、生活面から見た患者・家族のニーズは十分に明らかにされていない。本研究ではCHARGE症候群の患者・家族を対象として、自由記載として、アンケートを行い、その結果を集計した。テキストマイニングの手法を用いて、重要語の自動抽出を試みた。

B. 研究方法

1) 重要語の抽出

CHARGE症候群の患者・家族会のメンバーにアンケートを送付した。昨年度は半定量的な解析を行い、報告した。今年度は、60名の個別の意見を列挙し、集約した。これらのアンケート結果を「テキストマイニング」の手法を用いて処理し、専門用語自動抽出を行った。

専門用語を単語もしくは複合語から生成する。専門用語を単語もしくは複合語から生成する。複合語を構成する最小単位の名詞を特に「単名詞」と呼ぶ。まず、形態素解析ソフト「茶筌」により日本語文(自然言語)を単語単位に分割し品詞を付与した。次に形態素解析ソフトの出力をから専門用語(キーワード)を切り出した。複数の単語からなる専門用語を抽出し、その文章中における重要度の計算をおこなった。専門用語を構成する単名詞が他の単名詞と接続して複合語をなすことが多いほど、重要な概念を示すと判定した。

実際には、「専門用語自動抽出システム」は東京大学情報基盤センター図書館電子化部門中川裕志教授および横浜国立大学環境情報研究院森辰則助教授が共同で開発し、東京大学OPCAが運営するウェブサイト「言選Web」
<http://gensen.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/gensenweb.html>を使用した。当該システムは専門用語自動抽出用Perlモジュール「TermExtract」により作動している。

2) 重要語間のネットワークの作成

アンケートのテキストデータの中に含まれる特徴的なシンボルをアルゴリズムを使って見出した。東京大学の大澤らが提唱した「チャンス発見の二重螺旋プロセス」をもとに設計されたデータマイニング・フレームワークPolarisを使用した。KeyGraphというマイニング・アルゴリズムによりキーワード抽出を行った。

日本語テキスト形式としてファイルを入力した。語を区切る単位は形態素とした。形態素は上述の形態素解析プログラム「茶筌」ソフトウェアを利用した。出力する形態素は名詞とし、キーワード間の関連の強さについてはJaccard係数を用いて算出した。

C. 研究結果

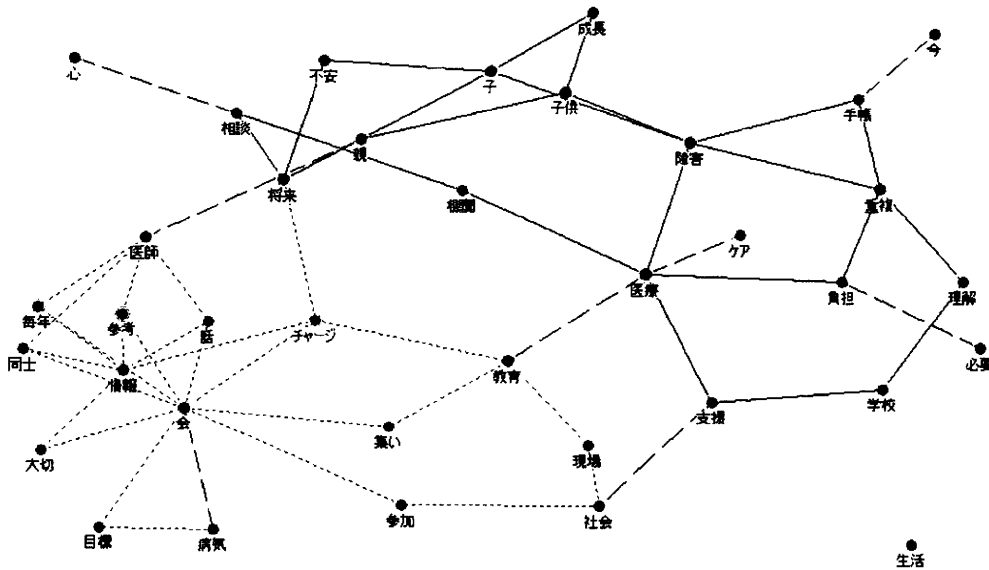
1) アンケートの自由記載欄全体の総語数が9073語であった。これら約9000語より重要語の自動抽出をおこなったところ、以下の結果を得た。「重要度が高い」単語として、「障害」「子ども」「親」「支援」などの単語が得られた。また、CHARGE症候群の特徴である「重複障害」というキーワードも高い点数が得られた。
障害6.74、子供5.40、親5.36、支援 4.86、
子4.86、CHARGE4.86、重複障害3.88、教育3.81
医療3.79、負担3.78、障害児3.75、学校3.68、
ケア3.55、障害者3.53、生活3.50、障害者手帳3.26、
会3.25、情報 3.25、成長 3.11、摂食障害3.03
医療機関3.00、心3.00、医師3.00、病院3.00、
病気3.00、母3.00、診断2.83、自分2.83、特別支援
学校2.83、症状2.81、母親2.81、障害者年金2.78、
子供たち2.74、社会的支援2.71、手帳2.71、
保護者2.69、心理的支援2.63、財政的支援2.63、
児2.58、機会2.57、補助2.57、医療ケア2.56、
力2.53、社会2.51、場所2.50、看護師2.50、
CHARGE症候群2.46、医療現場2.44、
重複障害児2.39、気管切開2.39、機関2.39、
相談2.36、理由2.32、仕事2.32、場2.32、環境2.32、
悩み2.32、人2.32、手話2.32、病名2.32、
医療行為2.32、医療的ケア2.31、家族会2.25
家族2.25、状態2.25、介助員2.25、チャージ2.25、
コミュニケーション2.25、医療的ケア2.22、

聾学校2.18、重度心身障害児2.13、治療2.11、疾患2.11、嚥下障害2.09、言語障害2.09、聴覚障害2.09、障害名2.09、単一障害2.09、1つ2.08、親同士2.08、行動2.08、教育者2.07、特別障害者手当2.06、摂食外来2.05、兄弟児2.05、子供達2.04、聾重複障害2.03。

2) キーワード間のネットワークの作成

大澤らのKeyGraph法によりキーワード間のネットワークを分析した。まず、頻度の高いアイテムを取り出し、次に共起度(二つ以上の文字もしくは単語の組合せがの出現回数の程度)が高い、アイテムを實踐で結び、共起グラフを作成した。次に、単連結の経路を切除することにより、強く結びあうアイテムの塊を残した。ここで単連結とは、ある2つのアイテムの間に一つしかパスが無い場合、この2アイテム間の連結を指す。

JeJa[30-30-10-15]



任意のアイテムについて、各島との共起度を算出し、共起度高いものを「橋」とする。

ソフトウェアPolarisを用いて作成したKeyGraphを下に示す。親・子など家族を中心とする島、重複障害・負担・学校・支援など生活目に関する島、子ども・成長・将来・不安などの将来sd像に関する島が求められた。これとは別に家族の会に関する島が認められた。

これらの島の間には、「医療」というキーワードの他に「教育」「社会」などのキーワードをが認められた。また、「情報」「目標」「参加」と直接リンクのあるキーワードとして「(家族の)会」が示されていることから、難病支援における患者家族会の重要性が示唆された。

D. 考察

60例という比較的多数の患者家族を対象として、アンケートを行い、自由記載欄について分析した。

重要語の自動抽出を通じて、患者家族のニーズに関するキーワードが明らかになった。特にCHARGE症候群の重要な臨床的特徴である「重複障害」に関する訴えが多く聞かれた。

医療以外のキーワードとして「教育」「社会」などのキーワードをが認められ、支援の必要性が示された。「情報」「目標」「参加」と直接リンクのあるキーワードとして「(家族の)会」が示されていることから、難病支援における患者家族会の重要性が示唆された。

E. 結論

CHARGE症候群の患者・家族60を対象として、自由記載として、アンケートを行い、その結果を集計した。テキストマイニングの手法を用いて、重要語の自動抽出を試みた。重要語の自動抽出を通じて、患者家族のニーズに関するキーワードが明らかになった。特にCHARGE症候群の重要な臨床的特徴である「重複障害」に関する訴えが多く聞かれた。また、KeyGraph分析では医療以外のキーワードとして「教育」「社会」などのキーワードをが認められ、支援の必要性が示された。「情報」「目標」「参加」と直接リンクのあるキーワードとして「(家族の)会」が示されていることから、難病支援における患者家族会の重要性が示唆された。