

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

研究要旨

CHARGE症候群(以下CS)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も作成した。実際の外来指導でも試験的に使用した。CS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。

A. 研究目的

CHARGE 症候群(以下 CS)は遺伝子変異により成長発達の遅れ、視聴覚障害、内臓疾患を伴う先天異常症候群である。責任遺伝子は *CHD7* である。昨年度の研究において、日本における CS の有病率は出生 2 万から 3 万人に 1 人で、全国では年間 30-50 名程度の CS 児が出生していると推測された。

CS ではさまざまな合併症があり、多くの診療科の関与が長期にわたって必要な疾患である。新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。CS の患児を育てる親にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測、将来児はどのように育てていくか、というようなことは非常に気になる点である。

CS の適切な健康管理に役立てるために小冊子「CHARGE症候群の健康管理」を作成した。健康管理ガイドラインも作成した。

B. 研究方法

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中のCS児についての診療経験、内外の文献からCSの健康管理に必要な情報を集積した。実際に外来においてCS患者の親への疾患の説明に利用した。

C. 研究結果

冊子の前半では下記の項目を記載した。最後に、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期にわけて「健康ガイドライン」を作成し、簡便にチェック項目を確認できるようにした。なるべく平易な表現を用いて、専門的知識のない保護者や保育士、教師にも理解しやすい内容をこころがけた。

はじめに CHARGE 症候群の概要

- (1) 疾患の歴史
- (2) 基本的病態

(3) CS の有病率

(4) 哺乳、栄養、身体発育

(5) 呼吸、循環器、消化器系

(6) 発達・神経系

(7) 眼科合併症と視機能

(8) 耳鼻咽喉科関連合併症、聴力障害

(9) 外性器、腎泌尿器系

(10) 内分泌系

(11) 整形外科

(12) 脳神経と症状の対応

(13) 医療費公費負担や福祉制度

D. 考察

CS のような稀少な多発先天異常症候群や難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しいのが現状である。特に、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。

CS は特に新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科が長期にわたって対応が必要な疾患である。

CS の臨床所見は一定のパターンは有するものの、合併症の内容や重症度も個人差が大きい。摂食機能、視力、聴力の障害を併せ持つ例が多い。長期にわたってチューブ栄養、胃瘻が必要な例が少なくないが、長期的にどのような経過をたどるか注意深いフォローが要求される。

内分泌学的な治療に関しては成人期以降も必要な場合が多い。しかし、治療に対する長期予後に関しては不明な点が多く、今後の課題である。

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。今回作成

した健康管理の冊子は CS に関わる様々なスタッフ、保護者に有用なものと考えられる。

研究分担者の所属する医療機関においても外来診療に用いており、患者の疑問に答えることができるように対応している。

CS の長期予後に関する文献資料は乏しいのが現状である。本研究班では一部の年長患者の状況も調査している。こうした新しい内容を加えてさらなる充実をはかることが必要と考えている。

E. 結論

CS の健康管理用の冊子を作成した。各分野の専門家や実際に CS 児を育てている保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う予定である。CS の健康管理についての新しい医学的知見も盛り込む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama , Kosaki K, and Okamoto N A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and *NIPBL* gene mutation Congenit Anom (Kyoto). 2010 ;50:129-132

Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. Hum Mutat. 2010 ;31:284-94.

Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T. Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes. Am J Med Genet A. 2010 ;152A:2103-9

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]

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiologic features of CASK mutations. Am J Neuroradiol. 2010 ;31:1619-22.

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet. 2010 Oct 28.

Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. J Med Genet. 2010 Oct 30.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

別添の資料

CHARGE 症候群の健康管理

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦

はじめに: CHARGE 症候群の概要

CHARGE 症候群 (チャージ症候群: CS)は遺伝子変異により成長発達の遅れ、視聴覚障害、多系統の内臓疾患を伴う先天異常症候群です。胎児の体を作っていく発生過程で必要なある遺伝子 (CHD7) の機能不足が原因です。症候群とは多彩な症状を共通で持ち、疾患単位として認められたものです。CS は次にあげるような特徴的な主要症状をもち、頭文字 (CHARGE)をとって病名がつけられました。

- C: coloboma of the eye 眼のコロボーマ(眼の構造の部分欠損)
- H: heart defect 先天性心疾患
- A: atresia of the choanae 後鼻孔閉鎖
- R: retardation of growth and/or development 成長や発達の遅れ
- G: genital and urinary abnormalities 外性器や尿路系の異常
- E: ear malformation and/or hearing loss 耳の形態異常や聴力障害

5個の主要症状をすべて持つ場合もあれば、部分的にしか認めない場合もあります。他に大きな合併症を持つ場合もあります。また気づかない程度の軽症から重症まで程度も様々です。可能性のある合併症に対して詳細な検査を行い、治療方針、療育方針を決定します。この冊子ではCSを持つ小児の健康管理に役立つように、必要な情報をまとめました。まだこれで完成したものではありません。皆様のご意見や新しい医学的知識を取り入れて改定していく予定です。

(1) 疾患の歴史

CS について最初の症例報告は、1979 年の Hall によるものですが、1950 年代から後鼻孔の閉鎖と先天性心疾患を伴う症例は報告されていました。1981 年に Pagon が 21 例を「CHARGE 連合」として報告し、臨床的な診断基準を作りました。現在までに数百例が報告されています。「CHARGE」の主要症候以外にも食道閉鎖、顔面神経麻痺、腎奇形、口唇口蓋裂などがみられることがあります。2004 年に Vissers らによって原因となる遺伝子 (8 番染色体上の CHD7 遺伝子) が発見されて、「CHARGE 症候群」と呼ばれるようになりました。多数例における臨床的な分析もすすんでいます。日本では厚生労働省難治性疾患克服研究事業が始まっています。

(2) 基本的病態

人の身体は胎内にいる 10 ヶ月の間につくられ、およそ 3000g の新生児に成長し誕生してきますが、最初はたった一つの小さな受精卵です。人間の遺伝子が 23000 ほどあり、体を作る設計図となります。遺伝子が次々と協力して働くことで、細胞分裂を繰り返しながら、手足や臓器ができあがっていきます。胎児は「エラ」や「しっぽ」のような構造を持つ時期があり、この時期に眼や耳、心臓などの器官が形成されます。その

時に働く遺伝子の一つが CHD7 です。器官作りに働く遺伝子の調整役(他の遺伝子が働くようにスイッチをオン/オフさせる)をするので、多くの器官の形成に影響を与えます。CHD7 遺伝子に変化があることで胎児期の器官形成が十分にできないわけです。遺伝子の変異の型と臨床症状に明確な関連はありません。遺伝子診断が多く実施され、多数例における臨床的な分析もすすんでいます。ただし、CHD7 遺伝子に変異を認める例は 70%程度です。CHD7 以外の責任遺伝子の関与も示唆されています。通常、染色体検査に異常はありませんが、22q11.2 欠失症候群で CS に似た症状がみられることがあります。

遺伝子は身体をつくる設計図として 23 対(46 本)の染色体の中にコンパクトに納められ、精子と卵子を通じて次の世代に伝えられます。染色体は顕微鏡でないと見えない小さな物質で細胞の核の中にあります。細胞が分裂する時に染色体も倍になりそれぞれの細胞に入るので、身体すべての細胞に同じ遺伝情報が入っています。また精子や卵子の染色体は 23 本ずつで、受精して 46 本になります。遺伝子や染色体の変化は細胞分裂の時よく起こり、人は誰でもいくつもの遺伝子の変化を持っています。遺伝子の種類によって病気として現れない場合が多いのです。

遺伝子の変化は精子や卵子を作る細胞分裂の時におこり、多くは突然変異です。受精の時から変化が起こっているため、妊娠中の過労や薬剤等は関係しません。第1子が CS の場合、第 2 子も CS に罹患する確率は 1%程度です。これは性腺モザイクのために、一般の頻度より少し高くなります。他の先天異常症候群の確率は一般とほぼ同じです。ただし、CS を持つ方が成長して結婚し、子どもをもうけた場合、50%の確率で CS の子どもが生まれます。

(3) CS の有病率

国内のある地域で主要な遺伝性疾患の患者数との比較という方法で CS 患者数の推測を試みたところ、CS は 2-3 万人に 1 人程度の有病率と判明しました。従って、日本では年間 30 人から 50 人の CS の新生児が誕生していると推測されます。しかし、日本で CS の患者会に入会している家族は 60 例程度です。CS とわからずに単に「多発先天異常」と診断されている患者が多数存在することが予想されます。

外国でも CS の有病率に関する報告は多くありません。Issekutz らは、カナダで出生 8,500 人に 1 人の有病率を報告し、欧米では 1 万人に 1 人程度といわれています。CS は多くの例が新生突然変異なので、人種間での有病率はあまりかわらないはずで

す。男女の有病率は 1:1 です。しかし、男児の方が小陰茎など外性器の特徴がわかりやすいので診断される機会が多いです。

(4) 哺乳、栄養、身体発育

出生時身長・体重は標準範囲ですが、その後成長発育が遅れます。哺乳摂食に問題を持つ児が多いです。筋緊張低下による吸啜力不足、口蓋・咽頭・喉頭・食道の協調運動不全、顔面神経麻痺、口唇口蓋裂や食道閉鎖などの形態異常、胃食道逆流症など多要因が影響します。新生児科、小児科、小児外科、耳鼻咽喉科、口腔外科などで必要な検査や治療を行います。消化器系の問題は次の項目で記載します。

身長、体重、頭囲について、定期的な計測を行います。CS ではほとんどの児で低身長がみられます。小柄でもその児なりに成長しているか、成長曲線をチェックします。身長の SD 値が低下し、伸び率が少ない場合には、成長ホルモン(GH)分泌不全を考慮します。骨年齢や GH 分泌能の検査をします。身長が $-2.5SD$ 以下で GH 分泌障害が認められた場合などは GH 治療の適応になります。低血糖があるような例

では治療を急ぎます。GH 治療中は側彎に注意します。ただし、CS の児に対する GH 補充の長期的な効果、副作用などについては、未だ十分なデータがありません。

性腺機能低下のため、思春期発来が遅れると骨端線が閉じず、10 歳代後半でも身長増加が続く例があります。

(5)呼吸、循環器、消化器系

出生直後から多くの集中的な医療処置が必要となる場合があります。CS を疑った新生児では、呼吸、循環器、嚥下機能の早急な精査が必要です。後鼻孔閉鎖、先天性心疾患、先天性食道閉鎖症などがあれば、新生児集中治療室での治療や外科手術が行われます。食道閉鎖・気管食道瘻の診断が遅れると、誤嚥をおこして予後を悪くします。呼吸障害が強ければ、気管内挿管して人工呼吸器を使う場合もあります。一部の CS は新生児期ないし乳児期早期に予後不良の経過をとることもあります。チアノーゼ型の先天性心疾患、両側性後鼻孔閉鎖、気管食道瘻の合併は予後を厳しくします。

呼吸器系

後鼻孔閉鎖・狭窄とは、鼻の奥から咽頭にぬける部分に先天的な閉鎖や狭窄がある状態です。後鼻孔閉鎖は CS の6個の主要症状に含まれていますが、実際にはそれほど合併率は高くないようです。

新生児は鼻呼吸をするので、両側性の場合には呼吸ができず、チアノーゼ、呼吸障害が出現します。呼吸障害があれば、後鼻孔開放手術を行います。片側性の後鼻孔閉鎖では、乳児期になって喘鳴、鼻汁、哺乳困難になり診断されることもあります。片方の鼻孔から常に鼻汁がでていことから気づく場合もあります。当然、経鼻チューブは挿入困難です。

CS の 20%で口唇裂・口蓋裂を合併します。口蓋裂がある場合には、後鼻孔は閉鎖してないことが多いです。口唇裂や口蓋裂の治療は、CS 以外の例と同様に実施します。

CS では喉頭や気管の異常が多く認められます。喉頭軟化症、声門下狭窄、喉頭裂、喉頭ひだ、気管軟化症、気管食道瘻などに注意が必要です。これらの合併症は生命に直接影響する可能性があります。

嚥下障害による誤嚥を合併する場合などは呼吸管理が難しく、気管切開が必要になることがあります。

CS では全身麻酔で手術を行ったあとで気道系の問題が生じやすく、術後管理に注意が必要です。

循環器系

先天性心疾患は、CS の 70-80%に認めます。CS に特徴的な心疾患はありませんが、ファロー四徴症、両大血管右室起始症(DORV)、心房中隔欠損症(ASD)、心室中隔欠損症(VSD)、動脈管開存症(PDA)などが多いです。血管輪や鎖骨下動脈走行異常にも注意が必要です。CS を疑った場合、小児循環器の専門医による超音波検査など詳しい検査をうける必要があります。合併する心疾患のタイプに応じて、内科的あるいは外科的な治療を行います。心臓手術については、CS 以外の児と同様に実施可能ですが、呼吸循環器系の細かな管理が必要です。術後も定期的な循環器科のフォローを行います。

消化器系

先天性食道閉鎖症は、食道と胃の間が途切れている状態で、CS で 20%程度にみられます。また食道と気管との間が気管食道瘻でつながっていることが多いので、瘻孔を閉じて上下の食道を繋ぐ手術が必要

です。つなぐ手術を受けるまでの間、胃にチューブを挿入することがあります。気管食道瘻があると、ミルクが食道から肺に入って、誤嚥性肺炎を起こす可能性があります。無理に経口摂取をすすめると、危険です。

CS では第IX、第X脳神経の支配領域の問題が摂食嚥下機能に影響します。哺乳障害が強い場合は、嚥下障害や胃食道逆流がないかどうか、食道 pH モニター、嚥下機能の造影検査、内視鏡などで検査します。経口摂取がすすまない場合は、経鼻チューブ栄養を行います。摂食障害は、2～3歳ごろまでに徐々に改善することもあります。数年以上にわたってチューブ栄養が必要なことも少なくありません。胃瘻手術が必要になることもあります。チューブ栄養の場合、ミルク以外に高カロリーの栄養補助剤も用いられます。胃食道逆流症がある場合、制酸剤の投与や噴門形成術を行うこともあります。

(6) 発達・神経系

「首がすわる」「座る」「這う」「歩く」など、運動発達は乳児期初期から遅れます。筋緊張低下や視力障害が原因です。乳幼児期には運動発達遅滞が顕著です。歩き始めは3歳頃になる例が多いようですが、重症例ではさらに時間がかかります。

難聴は言語発達に、視力障害は運動発達に影響します。聴力・視力の重複障害の場合は影響がさらに強くなります。精神発達遅滞の程度は様々で、重度の例から、成長とともに発達がのびて知的障害を伴わない場合もあります。米国では大学を卒業した CS 患者もいることがわかっています。長期フォローアップによる CS の発達状況の報告はまだ少ないですが、療育や教育の工夫で能力を伸ばせる可能性があります。

心臓や消化管の合併症で繰り返して手術をうけ、長期入院になった場合も発達に影響します。両側性の後鼻孔閉鎖例、特に低酸素状態が続いた場合や、小頭症や中枢神経奇形を伴う例、両側性の広範囲にわたるコロボーマによる弱視例では、精神発達への影響がみられる可能性が高くなります。チアノーゼ型先天性心疾患と後鼻孔閉鎖の合併は生命予後に関連しますが、発達遅滞が重度であると予測できるわけではありません。

視力障害・聴力障害の合併が多いので、一般的な発達心理テストでの評価が困難です。新版 K 式発達テストや WISC 検査は、視聴覚に問題がないことが前提で実施される検査です。従って、発達テストの際には、保護者からの問診を行うなど、補完的な評価も必要になります。他児と同様な評価だけでは、発達状況を過小評価される可能性があります。

発達には様々な要素が影響します。脳の構造異常や感覚器の重複障害の重症度などの個々の状況に加えて、医療的管理や哺乳栄養状態も影響します。聴力・視力・運動・摂食能力・発語について状況を把握し、適切な療育訓練を行います。補聴器の装着・言語聴覚訓練・視覚訓練など専門家チーム(理学療法士・作業療法士・言語聴覚士・視能訓練士・臨床心理士)で対応することが望ましいです。

強迫行動(同じことを繰り返してするなど)、自閉症的傾向(人との関わりが持つにくい、こだわりが強い、一人遊びが多いなど)、注意欠陥多動症(じっとできず動き回る、集中力が短いなど)、自傷行為(指を噛む、自分の眼を押すなど)などの行動を合併する報告があります。行動をよく観察し、心理面を評価することが必要です。

中枢神経の異常として、無嗅脳症、全前脳胞症、脳梁低形成などがみられることがあります。てんかん合併例があるので、てんかんを疑えば脳波、頭部 MRI などを調べます。てんかんの治療、薬剤選択は CS 以外の場合と変わりません。

(7) 眼科合併症と視機能

CS では早期の眼科診察は必須といえます。一般的には、多発先天異常の新生児で、コロボーマがあれば、CS を鑑別する必要があります。

コロボーマとは、虹彩、網膜、視神経乳頭、脈絡膜など、眼の内部構造の一部が欠けている状態です。胎児期には開いている部分の閉鎖が完了しないためです。コロボーマは CS の 80-90% にみられます。両側性で、かつ左右差を認めることが多いです。まれに虹彩のみのコロボーマの場合があります。眼瞼の部分的欠損は稀です。視力低下、視野欠損、網膜剥離、視神経萎縮なども認めます。視覚障害はコロボーマの大きさ、位置により、程度はさまざまです。あまり影響のない例から、明暗が区別される程度の重症例まであります。眼球が小さい、小眼球症のことがあります。その場合、眼球の大きさに左右差がみられます。先天性緑内障の例もあります。

眼振(水平方向・垂直方向・回転性)も多いです。眼振は、眼底のコロボーマや視神経の状態によります。鼻涙管閉塞・狭窄の場合、眼脂が多かったり、涙があふれやすかったりします。弱視・斜視・屈折異常などがみられることがあります。眼瞼が下がって見えることがありますが、真の眼瞼下垂は少なく、小眼球のために下垂様に見える場合が多いようです。視力の成熟が遅いこともあります。

視野の問題から、仰向け姿勢で背這いをする場合があります。頭部を横むきにする、顎をあげるなど、各々の児がみやすい姿勢を工夫することがあります。眩明(しゅうめい:まぶしさ)を訴えることもあります。

視機能評価は教育面で重要です。視力と聴力の問題を合併しているのが CS の特徴です。斜視に対してはアイパッチや外科処置が必要です。視力や視野に問題のある場合は、視能訓練が大切です。正しい眼鏡使用が必要です。眩明が強い場合は、サングラスやひさし帽で遮光します。顔面神経麻痺で眼が閉じにくい場合は人工涙液で角膜傷害を防止します。

(8) 耳鼻咽喉科関連合併症、聴力障害

ほとんどの CS に耳介奇形と聴力障害(難聴)が認められます。特徴的な耳介の変形(耳介低位、耳介非対称、小耳袋、耳介後方回転、カップ状耳介など)があり、CS を多く経験している医師は耳介の形だけで CS を疑うこともあります。多くの場合、耳介の形が左右非対称です。外耳道狭窄、耳管機能不全、蝸牛・三半規管の形態異常も多いです。CS では中耳・内耳の CT 検査が必要です。耳小骨の奇形・蝸牛や前庭器官の形成不全、三半規管形成不全・あぶみ骨筋不全・卵円窓不全・顔面神経の走行異常などが見つかります。蝸牛や三半規管の形成不全は、CS を疑う根拠ともなります。

CS では片側性ないし両側性の顔面神経麻痺がみられることがあります。両側性の場合、表情の変化が乏しくなります。

聴力障害(難聴)の程度は中程度から重度まで多様です。感音性難聴は内耳(蝸牛)の形成不全や聴神経が低形成のことが原因です。軽度から重症までみられます。伝音性難聴は、耳小骨奇形や中耳の滲出液によるものです。耳小骨欠損は主に低周波領域で、中耳炎では高周波領域が影響をうけます。滲出性中耳炎は年長まで続く場合も多いです。慢性中耳炎に対してはチュービングを行います。早期にチュービングを行った方が効果があるといわれています。CS では伝音性難聴・感音性難聴の合併例が多いです。CS では早期からの積極的な聴力検査・鼓膜精査が必要です。聴力障害の程度が悪化する例もあるので、定期的な聴力のフォローが必要です。

2 歳までの聞こえが言語発達に重要なので、早期から補聴器による聴覚刺激が必要です。ただし、CS

では耳孔が狭く、耳介が柔らかく変形しているので補聴器を工夫しないと装着しにくい場合があります。

言語聴覚士、聴覚障害教育の専門家などと難聴へのリハビリテーション・療育が必要です。サイン言語・言語療法も平行して続けます。視覚聴覚重複障害に対する適切な療育を早期から始めることが重要です。

人工内耳治療は、蝸牛の形態、発達などの慎重な判断の下で我が国でも行われており、成功例が報告されています。人工内耳専門の耳鼻咽喉科で手術を行ったあと、長期の訓練が必要です。

CS では嗅神経が低形成のことがあります。頭部 MRI で診断可能です。嗅覚障害になります。臭いがわかりにくいので、日常生活に支障が出る場合があります。嗅覚の検査はある程度年長にならないと困難です。嗅覚障害に対しては有効な治療はありません。

(9)腎泌尿器系

腎泌尿器系の形態異常(腎異形成、馬蹄腎、水腎症、膀胱尿管逆流症など)もあり、腎機能不全が25%にみられます。超音波による腎尿路のスクリーニングで腎形態異常や膀胱尿管逆流を検査します。

(10)内分泌系

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症となります。脳下垂体から分泌される性腺刺激ホルモン(ゴナドトロピン:LH と FSH)が低値です。このため、男児では小陰茎、停留精巣となります。尿道下裂は少ないです。小陰茎と停留精巣があれば下垂体機能精査やその他のホルモンも精査します。男児で明らかな小陰茎の場合は男性ホルモン投与などの治療の適応が生じます。1歳で精巣が降りてこなければ手術します。

女児では小陰唇が低形成です。子宮や膣の内腔が発達していないことがあります。思春期になってから二次性徴の遅れや、欠如がみられます。原発性無月経のことがあります。やはり下垂体ホルモン(ゴナドトロピン)分泌不全によります。

男女ともに3歳前に下垂体ホルモンの分泌を調べる必要があります。特に甲状腺刺激ホルモン(TSH)の分泌不全があれば治療が必要です。甲状腺機能低下症は知的発達に影響するので、甲状腺ホルモンを服用します。その後、必要に応じて成長ホルモン(GH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を検査します。

CS では二次性徴は遅れる傾向にあります。女児 13 歳、男児 14 歳で思春期発来の特徴がなければ、中枢性の性腺機能低下症の可能性を考慮して、骨年齢や視床下部-下垂体-性腺機能の精査が必要です。性腺機能低下症が明確であれば、治療(男児はテストステロン療法、女児も女性ホルモン療法)が必要です。思春期を誘発させて維持することが目標となります。性ホルモンの不足は骨粗鬆症と関連します。各児の状況をみながら治療が開始されます。CS の妊孕性については詳細な報告がありません。

(11)整形外科

多指趾症などみられることもあります。まれに指趾の一部が欠損している例もあります。側彎の報告もあり、6-7歳ごろより発症することが多いといわれています。脊椎のレントゲン検査を行って診断します。CS では、ホッケースティックサインといって、手のひらの掌紋の特徴があり、診断の参考になることがあります。太い掌紋は3本ありますが、一番上の紋の先端が示指と中指の間の指間まで伸びている状態です。

(12)脳神経と症状の対応

脳や脳幹からでる神経を「脳神経」と言います。12対あります。CS の場合、一部の脳神経の形成不全、

機能障害が様々な症状の原因です。

摂食嚥下障害や顔面非対称の原因にもなります。顔面神経麻痺の存在する場合は、感音性難聴を合併する可能性が高いようです。

番号	名称	主な働き	CHARGE 症候群の症状
I	<u>嗅神経</u>	嗅覚	嗅覚障害
II	<u>視神経</u>	視覚	視力障害
III	<u>動眼神経</u>	眼球運動	
IV	<u>滑車神経</u>	眼球運動(上斜筋)	
V	<u>三叉神経</u>	顔面・鼻・口・歯の知覚、 咀嚼運動	
VI	<u>外転神経</u>	眼球運動(外直筋)	
VII	<u>顔面神経</u>	表情筋の運動、舌前 2/3 の味覚、 涙腺や唾液腺の分泌	顔面神経麻痺
VIII	<u>内耳神経</u>	聴覚、平衡覚	聴力障害 平衡感覚障害
IX	<u>舌咽神経</u>	舌後 1/3 の知覚・味覚、 唾液腺の分泌	摂食嚥下障害
X	<u>迷走神経</u>	咽頭の知覚・運動、 頸胸腹部の臓器を支配	摂食嚥下障害
XI	<u>副神経</u>	肩や頸部の運動 (僧帽筋、胸鎖乳突筋)	
XII	<u>舌下神経</u>	舌の運動	

(13)医療費公費負担や福祉制度

CS という病名だけでは、特別な公費の制度は受けられませんが、それぞれの対象となる合併症をお持ちの場合は、以下の医療費助成制度が受けられます。手続き方法などについては、医療機関の相談窓口や各自治体の役所へご相談ください。

①公費負担制度(医療機関窓口での支払いが直接免除されます)

1)育成医療(自立支援医療)

先天性心疾患や食道閉鎖症など、手術が必要な疾患をお持ちの場合、対象になります。

2)小児慢性特定疾患治療研究事業

先天性心疾患内科治療(入院1ヶ月以上)、成長ホルモン分泌不全、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症などが対象になります。

②公費以外の助成制度(窓口支払いの一部または全部が払い戻されます)

1)高額医療費制度

2)重症心身障害児医療費助成金制度

(下記の身障者手帳／療育手帳が必要です)

医療福祉の制度、障害者手帳について

① 体障害者手帳

身体に障害のある方が対象(視覚・聴覚・平衡機能・音声言語機能・咀嚼機能・肢体・心臓機能・腎臓機能・膀胱または直腸機能・小腸機能・HIV感染による免疫機能)

② 育手帳(地域によって名称が異なることあります)

知的障害のある方が対象(児童相談所または知的障害者更生相談所で判定)

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
CHARGE 症候群の健康管理および家族支援に関する研究
－ グループ外来とウェブサイト作成 －
分担研究者 水野誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

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。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。

今回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。グループ外来の意義や問題点について検討し報告する。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。

共同研究者

小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部小児科学教室
黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科
小崎 里華 国立成育医療センター・遺伝診療科
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

A. 研究目的

CHARGE 症候群は虹彩欠損 (Coloboma of iris)、先天性心疾患 (Heart disease)、後鼻孔閉鎖 (Atresia choanae) 成長障害及び精神遅滞 (Retarded growth and mental development)、性器低形成 (Genital hypoplasia)、耳介奇形と難聴 (Ear anomalies and deafness) を特徴とする、1981 年にその頭文字を取って命名された先天奇形症候群である。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ために、CHARGE 症候群と診断されていた患児には後に他の染色体異常や奇形症候群と考えられる症例も含まれていたが、2004 年にその原因遺伝子として CHD7 が同定された以後は遺伝子診断により遺伝学的に同質は症例が集積されるようになった。

CHARGE 症候群の患児家族への支援は、その診断に基づいた科学的な情報による治療と健康管理が最重要であり、また稀少な疾患をもつ子どもの両親の不安や戸惑いに対する心理的な支援も同様に重要である。本研究では愛知県の心身障害者総合施設である心身障害者コロニー中央病院に通院する CHARGE 症候群の患児と家族に対してグループ外来によ

る家族支援の試みを行い、本症候群の包括的支援のあり方について検討することを目的とした。

また本症候群の患児家族への正確な情報提供の一つの手段として CHARGE 症候群のウェブサイトを構築し公開した。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の CHARGE 症候群患児の小児の現状について実態を調査し、グループ外来の開催による支援のあり方について検討する。

(倫理面への配慮)

対象患児は未成年でありかつ知的障害を有するため、グループ外来への参加と情報の収集に際しては代理人である両親に対して、同意のなく個人情報伝わることをないように書面で説明を行い、同意を得た個人情報のみがお互いに共有できるように配慮した。

C. 研究結果

CHARGE 症候群グループ外来

対象患者

当院通院中の 10 歳未満の CHARGE 症候群の患児 10 名にグループ外来の案内を書面で郵送した。対象患者は当院通院中の CHARGE 症候群と診断しているで、CHARGE 症候群の診断は Blake の診断基準により行った。郵送した書面は案内文および申込書で、申込書にはすべての参加者氏名と関係のほか住所電話番号、メールアドレス、及び当日取り上げて欲しい話題と質問を掲載した。また氏名、生年月日、住所、電話、アドレスについては各々当日配布する参加者名簿への記載の可否の記入を求めた。

患児 9 名の家族から参加の申込みがあった。この他病院のウェブサイトを見て自ら参加を希望された 2 家族があり、グループ外来当日に初診受付し参加した。

参加者：11 家族（児：11 名、父母等 18 名）

患児の年齢分布

1 歳	4 名
2 歳	1 名
3 歳	1 名
4 歳	1 名
5 歳	1 名
6 歳	1 名
7 歳	1 名

グループ外来の進行

9 時半受付開始

10 時～

「CHARGE 症候群の概容と最近の話題」

小児科医師

10 時 40 分～

「見ることと遊ぶこと」

視覚障害指導員（視覚訓練士）

11 時 10～

質疑応答、自己紹介

11:50 分

記念撮影

12 時～

自由交流

病院側の参加者

小児科医師 2 名

指導相談室ケースワーカー 1 名

事務職員 1 名

看護師 2 名

リハビリ室視覚障害指導員 1 名

言語療法士 1 名

ボランティア 5 名

医師の講演は、CHARGE 症候群の歴史、診断、主な合併症とそれらに対する治療と療育、今後の定期的フォローアップスケジュールについて述べた。

リハビリテーション部門の療法士の講演は、こどものコミュニケーション手段の発達の遊びについての話題を提供した。

家族からの主な質問内容

- ・複数診療科の医師により治療方針が異なることに対する不安（口蓋裂閉鎖術、気管切開閉鎖術の時期について耳鼻科医と口腔外科医と外科医で意見が異なり時期が決定しない）。
- ・CHARGE 症候群の患児はどんなことが得意か知りたい。
- ・将来の進路、進学について
- ・遺伝子の病的変異の発症メカニズムについて知りたい
- ・同じ遺伝子変異で何故症状が異なるのか知りたい
- ・食事のリハビリ、言語の療育について
- ・将来の結婚や出産について
- ・歩行時のふらつきについて、将来的にも持続するのか

各々に対して、医師、療法士が回答した。その後の自由交流では近い年齢の子どもの家族が自然に集まり電話番号やアドレスの交換をして有意義な時間を過ごしていた。

終了後のスタッフ向けアンケートの回答

- ・ボランティアの子どもへの関わりが上手、チームワークも良かった。来年度も引き続きお願いする。
- ・おもちゃが少なかった。絨緞に筆記具の色がついた。発色が良く色落ちするものを準備する。
- ・リハビリ部門との協力体制が必要。リハビリ部門会議への提案を検討する。
- ・診断の未確定の方が参加された。疾患を見極めてから参加をお願いする。
- ・交流を円滑に進めるため、母親（及び子ども）の特性を把握する。
- ・来年度、グループ外来の事業化を要望する。

ウェブサイトの作成

インターネット上で本症候群を検索する対象者は、本症候群に関係する医療者および患者関係者の両者が想定される。両者が閲覧することを想定して本研究班のホームページを作成し公開した。

研究班の概容、CHARGE 症候群とは

- ・厚生労働省の難治性疾患克服事業の概説
- ・設立の経緯と研究目的

CHARGE 症候群の解説

- ・診断基準
- ・健康管理情報

研究成果

- ・わが国の患者数の推計
- ・患者家族会への支援
- ・感覚器の障害に関する研究
- ・基礎研究、海外との連携
- ・遺伝子診断の案内

班員名簿

患者のご家族の方へ

医師向け情報

関連情報リンク

D. 考察

CHARGE 症候群は罹患頻度約 3 万人に 1 名の先天異常症候群であり患者家族にとって医学的情報、生活に関する情報を得るのが困難である。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ患者家族が特定の日に同じ場所で診察を受け、最新情報に関する話や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流するグループ外来は有効な支援の方法であると考えられる。

しかし 12 家族の 3 時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大なものがあり、一般病院の採算を考慮した診療では行い得ない。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要であろうと思われる。

数多くの稀少先天異常疾患の原因遺伝子診断が可能となり、今後は疾患特性に合わせた科学的な療育、教育、支援のしくみを作り上げる必要がある。

反省点として、今回のグループ外来に他院で CHARGE 症候群と診断されていた当院で受診歴のない患児の 1 家族があった。当日初めて受診して参加したが他の患児との違いに戸惑い途中退席されてしまったが、患児は臨床診断では CHARGE 症候群とは考えられないケースであり、稀少疾患の場合はより診断を確実にしておく必要があると考えられた。

上記のようなグループ外来は患者に一番近い立場での支援であるのに対して、インターネットはその対極にある。昨今のインターネットは情報提供だけではなく、コミュニケーションやコミュニティー形成の手段としても有用であり、患者家族同士が知り合い情報を共有する手段としても活用が期待され、今回我々が作成したウェブサイトがその一助となると考える。

E. 結論

稀少先天異常疾患のグループ外来は、患者への情報提供、心理的支援、患者間の交流において、有効な患者支援の一形態であると考えられる。同じく情報提供と患者支援を目的として研究班で最新疾患情報が掲載されたウェブサイト（ホームページ）を制作し公開した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.

Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.

Am J Med Genet A. 2010

Dec;152A(12):3057-67

2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.

Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.

J Hum Genet. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

3) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.

Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):284-94.

4) 宮島雄二、北瀬悠磨、水野誠司、堺 温哉、松本直通、小川昭正

Marfan 症候群に合併した小児急性リンパ性白血病

臨床血液 第 52 巻第 1 号 28-31

中村みほ、水野誠司、熊谷俊幸

5) Williams 症候群における視空間認知障害に対応した書字介入法の検討

脳と発達 2010;42:353-358

2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N.

Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with

BRESEK Syndrome.
60th annual meeting of American Society of
Human Genetics Washington DC
2010.11.3

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

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

CHARGE症候群の次世代シーケンサーによる遺伝子解析

分担研究者 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

研究要旨

CHARGE 症候群は多発奇形症候群である。2/3 程度の症例が CHD7 遺伝子の変異により発症することが知られているが、1/3 程度の症例については原因が不明である。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。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、エクソン領域の 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。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 のエク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。

研究協力者

鳥居千春 (慶應義塾大学医学部小児科学教室)

清水厚志 (慶應義塾大学医学部分子生物学教室)

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。一部の症例が CHD7 遺伝子の変異により発症することが知られているが、変異の同定されない症例も少なくない。本研究では、次世代シーケンサーを用いた、高効率な遺伝子診断法の確立をめざし、ゲノム上の特定領域を選択的に濃縮して解析する技術を応用した分析手法の最適化を行った。

B. 研究方法

1) 標的領域遺伝子配列の濃縮

末梢血から得られたゲノム DNA をアコースティックソルビライザー (Covaris) によって断片化した。平行して、アジレント社のエクソンキャプチャキット (SureSelect Human All Exon 50 Mb kit) を用いてゲノムの標的領域に相補的な配列を持つ 120bp のシングルオリゴシーケンスを作成した。

エクソン領域の DNA を選択的に回収した。当該キットを利用して、この相補的なオリゴ DNA を用いて、ゲノムの特定領域の配列を濃縮した。

2) 次世代シーケンサーによる遺伝子配列の決定

定法により DNA にアダプターを連結し、PCR 法増幅後、イルミナ社 GAIIX で 75 塩基のペアエンド

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。

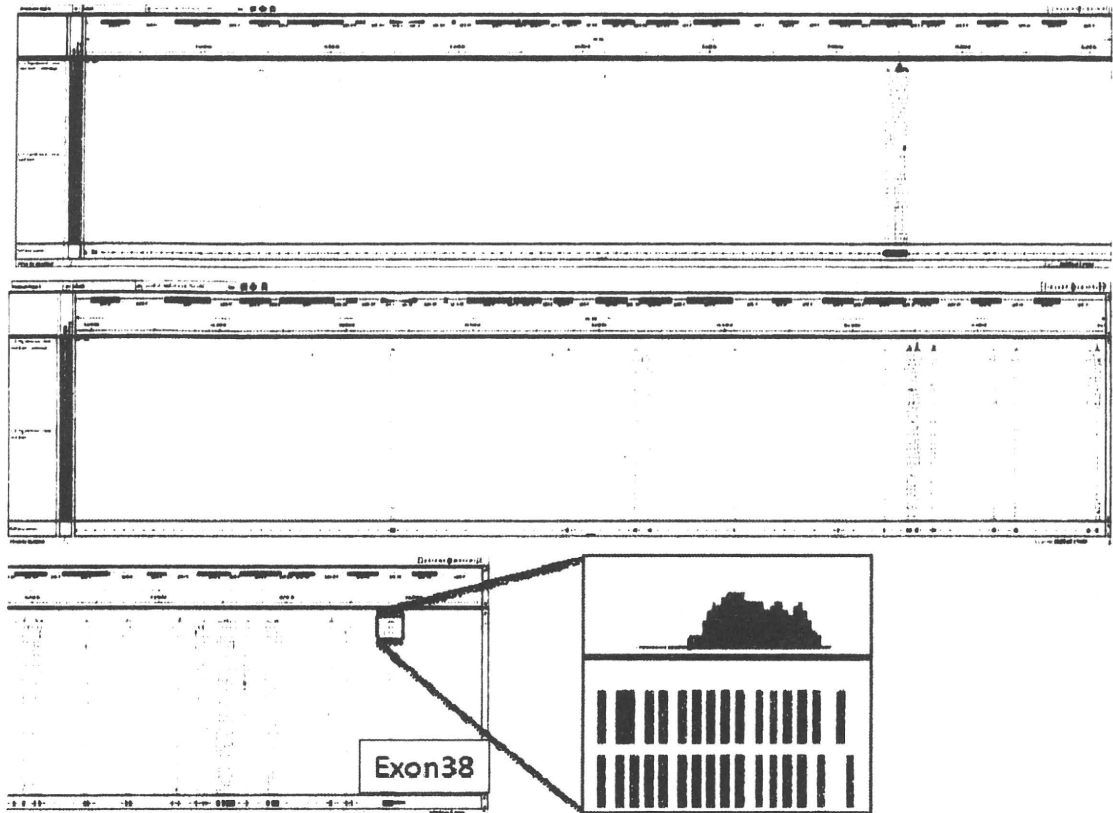
解析にあたっては個人情報の保護に関する法律を踏まえ、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を遵守し、倫理委員会の承認の下に研究を実施した。

C. 研究結果および考察

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 のエクソン領域近傍にマッピングされ高い特異性とカバー率を示した(図 1)。

(図1)

CHD7のゲノム構造とマッピングデータのゲノムブラウザーによる表示



エクソン38に新規の塩基置換 (変異; 拡大図赤) を同定

CHD7 エクソン 38 に新規の一塩基置換(c.8403A>T) を同定した。(図 2)

CHD7のコーディング/スプライスサイトの多型



新規の塩基置換を同定

8403A>T
P2801P (CCA->CCT)

D. 考察・今後の展望

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ところ、極めて高い効率で標的領域遺伝子配列が濃縮されることを示した。今後、CHARGE 症候群の発症との関連が強く示唆されて PBAF(polybromo-and BRG1-associated factor-containing complex) を構成する遺伝子群の網羅的遺伝子解析への応用が期待される。

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。

E. 結論

CHARGE 症候群は多発奇形症候群である。2/3 程度の症例が CHD7 遺伝子の変異により発症することが知られているが、1/3 程度の症例については原因が不明である。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ところ、特定領域が選択的に濃縮された。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。本研究でとりあげた濃縮技術は PBAF を含む CHD7 遺伝子以外の候補遺伝子群の網羅的な解析の際に有用であると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

G. 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

研究要旨

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。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が示唆されたが、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。

A. 研究目的

CHARGE症候群の眼科的合併症と視覚障害に対する管理・治療法を開発するために、CHD7遺伝子変異陽性例を対象として、眼異常の合併率と臨床像を詳細に検討し、その病態を究明することを目的とした。

B. 研究方法

1) CHD7遺伝子変異陽性例の眼合併症

CHD7遺伝子変異陽性例に対する二次調査の一環として、班員の在籍施設(大阪府立母子保健総合医療センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院、神奈川県立こども医療センター、国立成育医療研究センター)における変異陽性例の眼合併症の調査を実施した。眼異常の合併率のほか、コロボーマの合併と範囲、黄斑部欠損、他の眼合併所見、併発症の有無、屈折異常、視力などを詳細に検索し臨床像を検討した。

2) CHD7遺伝子変異陽性例に対するOCT検査

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CHD7遺伝子変異陽性例2例4眼に対し、全身麻酔下または外来にて、眼瞼下垂手術の術前検査または通常の眼科検査と同時に、新たに光干渉断層計OCT(RS-3000, NIDEK)を用いて黄斑を含む網膜の形態検査を施行した。

(倫理面への配慮)

慶應大学倫理委員会の承認を得て、研究代表者によって二次調査が実施され、取りまとめられた。国立成育医療研究センターにおけるOCT検査例に対しては、患者家族に十分な説明を行い書面

にて検査実施および検査結果の二次利用について同意を得た。診療録の調査や選択された症例の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果および考察

1) CHD7 遺伝子変異陽性例の眼合併症

4施設から総計21例42眼の眼合併症に関する調査結果が得られた。性別は男性12例(57%)、女性9例(43%)、調査年齢は1~21歳(平均7.5±5.0歳)である。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。眼異常合併の20例38眼ではすべて、さまざまな程度のコロボーマを合併していた。

眼所見として、CHARGE症候群の代表的な眼所見とされている眼底の網脈絡膜コロボーマは36眼(85.7%)と高率に合併しており、視神経乳頭コロボーマの合併も36眼(85.7%)と同等に高率であった。広汎なコロボーマによって黄斑欠損・部分欠損をきたしたものは23眼(54.8%)に上った。さらに、黄斑欠損を認めた14例(66.6%)のうち、両眼性が9例(42.9%)と多く、片眼性は5例(23.8%)であった。CHD7遺伝子変異陽性例の眼合併症の臨床像として、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が示唆された。視神経及び黄斑欠損が、多くの例に重篤な視覚障害をきたす原因である。しかし、全く異常のない1例、眼底にコロボーマを合併していても黄斑欠損のない6例の存在に注目すると、CHD7遺伝子の変異の種類に

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と考えられる。

一方、前眼部の虹彩コロボーマの合併は1例2眼(4.8%)のみであり、水晶体コロボーマ・偏位を1眼(2.4%)に認めた。眼瞼コロボーマの合併は認めなかったが、先天性眼瞼下垂を2例3眼(7.1%)に認め、手術治療が行われた。他の眼合併症として、小眼球6例9眼(21.4%)、小角膜5例8眼(19.0%)、第一次硝子体過形成遺残1眼(2.4%)を認めた。したがってCHD7遺伝子変異陽性例において、全眼球に及ぶ先天異常をきたし得ることが示唆された。しかし、後眼部・眼底に比較して前眼部・全眼球に及ぶ合併所見は少ない。虹彩-網脈絡膜コロボーマは胎齢6週頃の胎生裂閉鎖不全が主因とされているが、視神経乳頭や黄斑の欠損に加えて小角膜・小眼球を合併する広汎なコロボーマを形成した例では、CHD7遺伝子変異によって初期に高度の発生異常をきたしたと推定される。

併発症は白内障1眼のみで、緑内障や網膜剥離など重篤な併発症は認めなかった。低年齢の患者が多数を占めるためとも考えられるが、CHD7遺伝子変異陽性例の一つの特徴かもしれない。

屈折検査は23眼12例(57.1%)で施行可能であった。うち近視10眼、正視7眼、遠視6眼で、特に-6.0D以上の強度近視を5眼(11.9%)3例(14.3%)に認めた。

視力測定が可能であった例は18例で、残る3例は3歳未満・発達遅延のため測定困難であった。両眼開放下または優位眼の矯正視力の分布は0.05未満4例(19.0%)、0.05以上0.3未満7例(33.3%)、0.3以上1.0まで7例(33.3%)であった。測定可能であった18例中、0.3未満の視力障害(WHO基準, 1992年)を61%に認めたことになる。

2) CHD7遺伝子変異陽性例に対するOCT検査

国立成育医療研究センター眼科においてOCTによる形態検査を施行したCHD7遺伝子変異陽性例2例は6歳女児、7歳男児である。1例は外来にて検査、他の1例は眼瞼下垂手術に際し全身麻酔下で検査を施行した。眼所見として網脈絡膜コロボーマ2例4眼、視神経乳頭コロボーマ2例3眼、小角膜・小眼球・水晶体コロボーマ、偏位を1例1眼に認めた。

OCTによる形態評価は4眼に実施可能であり、うち1例2眼では黄斑を含む網膜の異形成を認め、優位眼の視力が0.04であった。他の1例2眼のうち、右眼はコロボーマの範囲が小さく、コロボーマ以外の網膜の形態及び黄斑の中心窩陥凹の形態が正常で視力1.0であった。一方左眼は広汎な網脈絡膜・視神経コロボーマ、近視性不同視を合併し、検眼鏡的に黄斑部の部分欠損と診断された。しかしOCT検査では、コロボーマの部位に網膜の嚢胞状変性などを認めたが、黄斑部の中心窩陥凹の形態が不完全ながら保たれていた。この例では近視性不同視に対し眼鏡による屈折矯正を行い、右眼遮閉法による弱視訓練を実施した結果、左眼視力は0.4まで向上している。

新たな機器であるOCTを用い、黄斑部中心窩陥

凹の形態検査を実施することによって、保有視機能を早期に評価し弱視訓練やロービジョンケアを導入することが可能と考えられる。また、今後例数を重ね、OCTで後眼部の形態を詳細に検討することは、病態の解明に役立つと考えられる。

D. 考察・今後の展望

これまでにCHARGE症候群における眼異常の合併率は約80%との報告があるが(Russell-Eggitt IM, Blake KD et al., Br J Ophthalmol 1990)、眼合併症に関する多数例の詳細な報告は少ない(Chestler RJ, Ophthalmology 1988)。また、2004年に原因遺伝子として明らかにされたCHD7遺伝子の変異例の眼合併症の報告も少ない(Holak HM, Ophthalmic Genet 2008, Zentner GE et al., Am J Med Genet)。本研究では、CHD7遺伝子診断に基づく眼合併症の詳細な調査を進め、CHD7遺伝子変異陽性例の眼合併症・視覚障害の臨床像が明らかとなった。本研究成果は現在Am J Med Genetに投稿・改訂中であり、更に遺伝子変異と臨床像との関連性につき研究を進めている。

また新しい機器であるOCTによる網膜・黄斑の形態検査に加え、網膜電図ERG、黄斑ERGを用いて保有視機能を早期に評価する方法を研究中有である。

今後OCT, ERGを導入してCHD7遺伝子変異陽性例の詳細な臨床像を検討し、遺伝子変異との関連性を研究することによって、CHARGE症候群患者の眼合併症の病態の究明、眼科的管理・治療法の開発、視覚障害の軽減に結びつくこと期待される。

E. 結論

CHD7遺伝子診断に基づく眼合併症の詳細な調査を進め、CHD7遺伝子変異陽性例の眼合併症・視覚障害の臨床像が明らかとなった。

OCTによる網膜・黄斑部の形態検査は、保有視機能を早期に評価し、弱視訓練やロービジョンケアを導入するために有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishina S, Kosaki R, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. Am J Med Genet Part A, 2011 in revision

Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive