

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

聴覚器の異常を主徴とする先天異常症候群
難聴の遺伝学的検査によりCHARGE症候群と診断された症例の臨床像

研究分担者 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 部長

研究要旨：CHARGE症候群の症状は多様であり、特異性の低い症状も多いため診断が困難な場合もある。耳鼻咽喉科では、原因不明の難聴に対する網羅的遺伝子検査が実施可能となり、その検査からCHARGE症候群が診断される患者もいる。そのような患者の臨床像を明らかにすることは、診断における問題点を解明できて、早期診断に役立つ。そこで、本研究期間において、臨床症状からは診断ができず、難聴に対する網羅的遺伝学的検査によってCHARGE症候群と診断された3家系3症例の臨床像を検討した。3症例ではいずれもCHARGE症候群を示す所見を呈しており、診断規準からも確定診断可能であった。しかし、実際には遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断はつけることができなかった。その要因として、出生後早期には症状の全体像の把握が困難である点、各症状に対して専門領域の医師がそれぞれ治療にあたるため、全体を統合して診断することが困難である点、後から認識された症状を診療する医師（施設）と、出生後早期に診療した医師（施設）で情報共有が困難である点が挙げられる。また、本症候群では家族歴が乏しい点も、遺伝性疾患の診断や遺伝学的検査の実施に至らない要因となっている。このような要因を本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に普及して、対応を進めていく必要があると考えられた。特に、耳鼻咽喉科医師においては、難聴に対する網羅的遺伝学的検査の実施と、CHARGE症候群に特異的特徴の把握を通じて、診断の向上に貢献できることを普及する必要がある。

A. 研究目的

CHARGE症候群は眼コロボーマ、先天性心疾患、後鼻孔閉鎖、成長障害・発達の遅れ、外陰部・尿路系の異常、耳の奇形・難聴を主症状とする疾患であるが、症状の組み合わせと程度は極めて多様である。発症頻度は約8500人に1人であり、本症候群の約70%でCHD7遺伝子の変異が同定される。本遺伝子変異によるCHARGE症候群の遺伝形式は常染色体優性遺伝である。

新生児、乳幼児期は呼吸、摂食・嚥下、心疾患の治療に追われることが多い。特に嚥下障害と呼吸障害からの誤嚥は本疾患の最も多い死亡原因となる。全身状態は3歳頃までに落ち着くことが多いが、視覚障害、聴覚障害、視覚聴覚二重障害によるコミュニケーション、情報収集の問題がその後の生活に与える影響が大きい。

大多数の患者は小児科で診療を受けており、視覚や聴覚の評価のために眼科、耳鼻科を紹介されて問題が見つければ専門的医療が行われる場合が多い。

しかし、本症候群の症状は多様であり、特異性の低い症状も多いため、CHARGE症候群と診断がされていない患者もいる。耳鼻咽喉科で

は、近年になって原因不明の難聴に対する網羅的遺伝子検査が実施可能となった。そして、その網羅的遺伝子検査によりCHD7遺伝子変異が同定されて、初めてCHARGE症候群が診断される患者もいる。そのような患者の臨床像を明らかにすることは、診断における注意点を解明できて、早期の臨床診断に役立つ。そこで、遺伝学的検査からCHARGE症候群と診断された症例の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

本研究期間において、臨床症状からは診断ができず、難聴に対する網羅的遺伝学的検査によってCHARGE症候群と診断された3家系3症例の臨床像を検討した。

遺伝学的検査は次世代シーケンサーによるエクソーム解析および難聴の原因となる154遺伝子を対象とした候補遺伝子解析で実施した。

変異の判定は、2015年ACMGガイドラインおよびClinGen Hearing Loss Expert panelによる判定基準を用いて、pathogenicあるいはlikely pathogenicの場合に原因と診断した。

臨床情報は、診療記録から収集した。聴覚検査の評価は、Hereditary Hearing Loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org/>)の基準を用いた。

(倫理面への配慮) 本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、関連する各種の倫理指針を遵守して実施された。

C. 研究結果

症例1：27歳、男性。10歳ころに難聴を自覚して診断に到る。両耳高度混合性難聴。最近7年で極めて緩徐な進行あり。側頭骨CTで両半規管低形成、両中耳奇形を認める。動脈管開存、停留精巣の既往あり。家族歴なし。CHD7遺伝子にスプライス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

症例2：5歳、女兒。浸出性中耳炎あったが、鼓膜チューブ入れても改善なし。右耳高度、左中等度の混合性難聴。補聴器装用。側頭骨CTで両半規管低形成、軽度の蝸牛低形成、両中耳奇形を認める。低身長、口蓋裂、両耳介低位、軽度の両耳介奇形、運動発達の遅れあり。家族歴なし。CHD7遺伝子にスプライス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

症例3：0歳7ヶ月、女兒。妊娠中38週6日で羊膜破れて出産（2354 g）。新生児聴覚スクリーニングで難聴発見。当初は高度難聴で、その後中等度難聴。浸出性中耳炎あり。側頭骨CTで両半規管低形成、両蝸牛神経管狭窄、閉塞。食道閉鎖、心室中隔欠損、動脈管開存症に対して手術治療実施。運動発達遅れあり。CHD7遺伝子にナンセンス変異を同定。両親に変異なく *de novo*であることを確認。

D. 考察

遺伝学的検査で CHD7 遺伝子変異が同定された3症例では、CHARGE 症候群を示す所見が認められ、診断規準からも確定診断可能であった。しかし、実際には遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE 症候群の診断はつけることができず、本症候群に対する十分な医学的対応が取られていなかった。

その理由について考察すると、早期診断の問題的が明らかになった。まず、出生後のまだ全ての症状を把握できない状況で、かつ全身麻酔下の手術や集中治療室での全身管理を必要とする時期に、診断をつけることは困難であった。

これは、症状に関する情報が乏しくて診断規準を満たさないため、そして生命維持に関する症状の治療に集中する時期には疾患名の確定は後回しになるためである。また、それぞれの症状に対して異なる診療科により専門領域の治療が行われるため、各症状が安定すると、その症状を担当した医師が診断名まで考慮を広げることがない点も理由として考えられた。

後日に、場合によっては数年も後に追加症状が判明してくる場合もある。これには知的発達の遅れ、身体発達の遅れ、難聴、内耳奇形などが含まれる。その場合、特に後から診療を担当した施設が初期診療施設と異なる場合には、初期診療を担当した医師に情報が引き継がれず、後から診療を担当した医師も以前の情報の詳細を理解することが困難となる。この結果、診断がつかない状態が持続することになる。

今回の3症例においても、難聴、耳奇形、心奇形、停留精巣、口蓋裂、食道閉鎖などは、個別の症状からは多数の原因疾患が考えられるが、組み合わせからは CHARGE 症候群が想定されるべきである。しかし、難聴以外の症状に対しては安定して対応もされているため、積極的に診断をつける取り組みはされなかった。CHARGE 症候群の診断がつくことで、今後起こりうる新たな病態（知的発達・身体発達の遅れ、視覚障害など）、遺伝カウンセリング（次子再発率など）に重要な情報を提供できる。このため、本症候群の診断をつけることは重要である。

以上より、診断の遅れに対する対応としては、本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に、本症候群の臨床的特徴とその診断をつける意義の認識を普及する必要があると考えられた。

さらに、今回の3症例とも孤発例であり、遺伝性疾患を疑わせる根拠が乏しかった。しかし、CHARGE 症候群のほとんどは新生突然変異による孤発例であり、今回の3症例でも新生突然変異であることが確認された。このような遺伝学的特徴についても、本疾患の診療に関わるすべての診療科の医師に、普及していく必要があると考えられた。

今回の3症例では、すべて CHARGE 症候群の診断が、網羅的遺伝子検査の結果から可能になった。耳鼻咽喉科医師は聴覚の診療には精通しているが、症候群の全身症状については経験を積んでいない。このため小児科医でも困難な症候群の診断を、耳鼻咽喉科医がつけられる可能性は一般的には低い。一方、難聴を呈する代表的な症候群の遺伝子検査が耳鼻咽喉科領域で

利用できるため、耳鼻咽喉科領域においては網羅的遺伝子検査を活用していくことで診断を向上できることが示された。

また、両半規管低形成、特徴的な外耳奇形などは、その所見からだけでも CHARGE 症候群を予測することが可能である。予測できれば診断規準を検討できるので、臨床診断につながる。このため、本症候群に特異的な所見を耳鼻咽喉科医師に普及する必要があると考えられた。

E. 結論

難聴に対する診療を目的に耳鼻咽喉科を受診して、その診療過程において行われた網羅的遺伝子検査で CHD7 遺伝子変異が同定され、CHARGE 症候群の診断がついた 3 例を報告した。早期診断に到らなかった要因としては、出生後早期には症状の全体像の把握が困難、各症状に対して専門領域の医師がそれぞれ治療にあたるため、全体を統合して診断することが困難、後から認識された症状を診療する医師（施設）と、出生後早期に診療した医師（施設）で情報共有が困難である点である。また、本症候群では家族歴が乏しい点も、遺伝性疾患の診断や遺伝学的検査の実施に至らない要因となっている。これらの点を本症候群に関わる全ての医療者に普及して、診断の遅れを回避する必要がある。

特に耳鼻咽喉科医師では、難聴に対する網羅的遺伝学的検査の実施と CHARGE 症候群に特異的特徴の把握を通じて、診断の向上に貢献できる。このことは、本症候群に関わる可能性のある耳鼻咽喉科医師の理解を広げていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 (*責任著者)

- 1) Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, Matsunaga T*. A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):171
- 2) Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Murry JB, Hasadsri L, Nara K, Kenna M, Booth KT, Azaiez H, Griffith A, Avraham KB, Kremer H, Rehm HL, Amr SS, Abou Tayoun AN*, ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines

- for genetic hearing loss. *Hum Mutat.* 2018; 39(11):1593-1613
- 3) Mutai H*, Miya F, Shibata H, Yasutomi Y, Tsunoda T, Matsunaga T. Gene expression dataset for whole cochlea of *Macaca fascicularis*. *Sci Rep.* 2018; 8(1):15554
- 4) Hosoya M, Minami SB*, Enomoto C, Matsunaga T, Kaga K. Elongated EABR Wave Latencies Observed in Patients With Auditory Neuropathy Caused by OTOF Mutation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 3(5):388-393
- 5) Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPS cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther.* 2018;10:54-63
- 6) Suzuki H, Kurosawa K, Fukuda K, Ijima K, Sumazaki R, Saito S, Kosaki R, Hirasawa A, Okazaki Y, Imai K, Matsunaga T, Iwata T, Kosaki K*. Japanese pathogenic variant database: DPV. *Transl Sci Rare Dis.* 2018;3:133-137
- 7) Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Okamoto Y, Morita N, Sakamoto H, Shintani T, Fukuda S, Kaga K, Matsunaga T*. Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients with Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear.* 2019;40(1):184-191.
- 8) Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K*. A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2019: doi: 10.1159/000495800 (in press)
- 9) DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM., Siegert RK., Grant AR., Hughes MY., Cushman BJ., Azaiez H, Booth KT., Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, Shen J, Zhang W, Kenna M, Schimmenti LA., Tekin M, Rehm HL., Abou Tayoun AN., Amr SS* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. *Genet Med.* 2019; doi: 10.1038/s41436-019-0487-0 (In Press)
- 10) 増田圭奈子*, 五島史行, 松永達雄. 小児めまいの問診票（日本語版 DHI-PC）の有用性の検討. *Otol Jpn.* 2018; 28(5):708-714
- 11) 松永達雄*. 先天性難聴児のゲノム診療の意義と動向. *公衆衛生* 2018; 82(6):468-473

- 12) 松永達雄*. 遺伝学的診療の進め方. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2018;90(8):598-604
- 13) 松永達雄*. 臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立. Otol Jpn. 2018;28(2):65-69.
- 14) 松永達雄*. ゲノム医療(遺伝子医療)の今希少疾患・難病の遺伝カウンセリング. 保健の科学. 2018;60(10) 677-681.
- 15) 松永達雄*. 遺伝性難聴の診断の進歩 In : 山嵜達也 編集. 医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス. 医歯薬出版 : 東京 2018; 7-10
- 16) 松永達雄*. 前庭水管拡大症 In : 森山寛監修. 大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典 編集. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版. 医学書院 : 東京 2018; 257-258
- 17) 松永達雄*. 耳介・外耳道の先天異常(耳瘻孔を含む) congenital anomalies of auricle and external ear canal In : 福井次矢、高木誠、小室一成 総編集. 今日の治療指針 2019年版(私はこう治療している). 医学書院 : 東京 2019; 1545
- ## 2. 学会発表
- 1) Nakano A, Arimoto Y, Matsunaga T.
- 2) A de novo mutation in PTPN11 in a child being considered as non-syndromic sensorineural hearing loss. 14th Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018年6月2-5日, Stockholm, Sweden.
- 3) Matsunaga T, Nara K, Inoue S, Yamamoto N, Minami S, Kaga K, Mutai H. Identification of novel candidate deafness genes by whole exome sequencing in patients with hearing loss. Corlas Annual Meeting 2018. 2018年9月16-19日, Beijing, China.
- 4) 南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 先天性難聴または言語習得前難聴で成人後に人工内耳手術を行なった症例の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 5) 吉浜圭祐、関水真理子、猪狩雄一、中原奈々、齋藤真、伊藤文展、松永達雄、小澤宏之、小川郁. 頸動脈小体腫瘍症例における$SDHB$・$SDHD$の生殖細胞系列遺伝子変異、および腫瘍組織内蛋白発現の解析. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 6) 南修司郎、山本修子、松永達雄、五島史行、伊藤文展、利國圭太郎、石川直明、加我君孝. 良聴耳平均聴力レベル 90dB 未満で人工内耳手術を行った症例の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会. 横浜 2018年5月30日-6月2日
- 7) 加藤秀敏、南修司郎、山本修子、松永達雄、加我君孝. 当補聴器外来における軽・中等度難聴児への対応. 第4回 耳鳴難聴研究会. 東京都新宿区 2018年7月14日
- 8) 務台英樹、和佐野浩一郎、奈良清光、松永達雄.
- 9) Exome 解析により同定された新規難聴原因候補 SLC12A2 変異とその機能解析. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪 2018年10月3-6日
- 10) 元山華穂子、磯島豪、高宮聖実、佐藤恭弘、小山隆之、高橋和浩、森田訓子、松永達雄、三牧正和. 尿路感染症時の低カルシウム血症から診断した HDR 症候群の1例. 第52回日本小児内分泌学会学術集会. 東京都江東区 2018年10月4-6日
- 11) 吉浜圭祐、務台英樹、和佐野浩一郎、関水真理子、中原奈々、齋藤真、中村伸太郎、小澤宏之、松永達雄、小川郁. Whole Exome Sequencing を用いた頸動脈小体腫瘍症例に対する Germline mutation 検索の試み. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月12日
- 12) 務台英樹、和佐野浩一郎、桃沢幸秀、鎌谷洋一郎、宮冬樹、奈良清光、角田達彦、本間和明、久保充明、松永達雄. Whole Exome Sequencing により同定された新規難聴原因候補 SLC12A2.
- 13) 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月12日
- 14) 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. exome 解析による疾患原因変異探索の限界を突破するための手法の検証. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜 2018年10月10-13日
- 15) 松崎佐栄子、藤岡正人、吉浜佳祐、野口勝、大石直樹、神崎晶、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、西尾信哉、山田浩之、阿部聡子、宇佐美真一、松永達雄、小川郁. EYA4 遺伝子変異難聴4症例の聴力像とその経過. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 16) 森田訓子、黒木良子、小川剛、伊藤健、井上沙聡、松永達雄. 尿路感染症による敗血症、痙攣重積発作を契機に判明した HDR 症候群症例の検討. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日

- 17) 遠藤理奈子、山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、小島敬史、橋本陽介、石川直明、松永達雄、加我君孝. 当科で乳幼児期に人工内耳手術を施行した重度難聴児185児の療育・就学状況調査. 第63回日本聴覚医学会. 神戸 2018年10月17-19日
- 18) 橋本陽介、南修司郎、石川直明、遠藤理奈子、伊藤文展、和佐野浩一郎、松永達雄、加我君孝.
- 19) 人工内耳埋込術を行った auditory neuropathy の中等度難聴児例. 第222回東京都地方部会例会学術講演会. 東京 2019年3月23日
- 20) 松永達雄. 難聴のゲノム医療. 第119回日本耳鼻咽喉科学会 シンポジウム (2) ゲノム医療新時代: 耳鼻咽喉科臨床への応用. 横浜 2018年6月1日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし