

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

「難聴を主症状とするCHARGE症候群の
Reverse phenotypingによる乳幼児期の自然歴と合併症の解明」

研究分担者 氏名 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・平衡覚研究部長

研究要旨

CHARGE 症候群は、耳鼻咽喉科が主たる診療科となる場合がある頭頸部の奇形と難聴を合併する疾患の一つである。本研究では、難聴を主症状として診療を受けた難聴児に対して、Reverse phenotyping によるアプローチで乳幼児期の自然歴と合併症を解明することを目的とする。

耳鼻咽喉科において0歳で先天性難聴が診断された症例で、網羅的遺伝子検査でCHARGE 症候群が確定診断された5症例の背景および生後早期の自然歴、合併症を検討した。

全例が孤発例で両親の検討ができた家系は全員が新生突然変異であった。生後早期に臨床診断できる例は少なく、難聴に対してCHD7 遺伝子を含む網羅的遺伝子検査が本症の早期診断、早期治療に有効であると考えられた。また、耳鼻咽喉科が関わる本症候群の診療においては、多様な難聴の診断と治療、滲出性中耳炎の診断と治療、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症と知的発達の遅れへの対応を、生後早期から考慮することが特に重要であると考えられた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

貫野彩子 日本鋼管病院 耳鼻咽喉科 部長

増田正次 杏林大学 耳鼻咽喉科 准教授

務台英樹 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 研究員

奈良清光 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 研究員

A. 研究目的

頭頸部の奇形と難聴を合併する症候群は多数あり、耳鼻咽喉科が主たる診療科となる疾患も多い。そのような疾患の一つとしてCHARGE 症候群がある。責任遺伝子としてはCHD7 遺伝子が報告されている。本症候群の確定診断には遺伝子診断が必要であり、臨床診断は臨床症状に基づいた診断基準を用いて行われる。

CHARGE 症候群の典型例、重症例は、生後直ちに小児科で診療が行われるが、非典型例として難聴を主症状としてそれ以外のCHARGE 症候群の症状が軽度な症例は、未診断のまま耳鼻咽喉科で診療継続となる場合がある。そして、後から実施された網羅的遺伝子検査によってCHARGE 症候群の診断が確定する症例もある。

このような非典型例の症例に対して、より早期にCHARGE 症候群を疑って、遺伝子診断を行い、全身的医療を開始できると、患者の健康、QOL を向上できる。そのためには、このような

CHARGE 症候群の乳幼児の臨床的特徴を解明する必要がある。

このため、本研究では、難聴を主症状として診療を受けた難聴児に対して、Reverse phenotyping によるアプローチで乳幼児期の自然歴と合併症を解明することを目的とする。

B. 研究方法

耳鼻咽喉科において0歳で先天性難聴が診断された症例で、網羅的遺伝子検査でCHD7 遺伝子にPathogenic あるいはLikely Pathogenic のバリエーションが同定されたことによりCHARGE 症候群が確定診断された5症例（男児1例、女児4例）を対象として、その背景および生後早期の自然歴、合併症を検討した。

（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

初回遺伝学的検査実施時期は0歳1人、3歳1人、5歳2人、不明1人であった。家族歴は全例が孤発であった。検出されたバリエントは蛋白切断型3例、スプライスバリエント1例、ミスセンスバリエント1例であった。

難聴診断の契機は新生児聴覚スクリーニングが4例、不明が1例であった。難聴の経過は進行が1例、不変は2例、軽快が1例、不明が1例であった。軽快の1例は、滲出性中耳炎の軽快を反映していた。最新の難聴の程度は重度2例、中等度2例、軽度1例であった。難聴の種類は混合性3例、感音1例、不明1例であった。

耳CTで全例に異常を認めた（下記）。

症例1) 内耳道狭窄、蝸牛神経管狭窄、前庭・半規管形成異常、顔面神経走行異常

症例2) 不明

症例3) 蝸牛低形成、前庭嚢状、三半規管癒合、蝸牛神経管狭窄/閉塞、外耳道狭小

症例4) 蝸牛神経管狭小、蝸牛・三半規管低形成

症例5) 蝸牛神経管狭窄/閉塞、三半規管無形成

耳MRIは1例のみデータ収集可能であり、蝸牛神経低形成、顔面神経低形成を認めた。

全例が補聴器装用開始しており、進行して重度難聴となった1例は一側耳に人工内耳埋め込み手術を実施して効果良好である。

運動発達の遅れは3例で認めている。それ以外の合併症は以下のように多様であった。

症例1) 知的障害、先天性心疾患、顎唇口蓋裂、性腺機能低下、右先天性顔面麻痺、右耳介変形、両目視神経萎縮

症例2) 右目コロボーマ、先天性血管奇形、両側滲出性中耳炎

症例3) 知的発達遅れ疑い

症例4) 両側滲出性中耳炎、低身長、口蓋裂、相対的大頭、耳介低位、両側耳介奇形

症例5) 食道閉鎖、心奇形、妊娠中の破水

D. 考察

難聴の診療で耳鼻咽喉科の診療を受ける新生児および乳幼児に一定の割合でCHARGE症候群が含まれる。このような生後早期に難聴の診療で受診するCHARGE症候群の患児は比較的軽症であり、CHARGE症候群の臨床診断につながる重篤な

奇形を複数伴う例は少ない。また、生後早期は網膜や視神経のコロボーマや前庭により顕著な内耳奇形などの特異的特徴を検出するための検査は実施されておらず、発達とともに顕在化する知的発達の遅れや低身長などは判別困難である。このためCHD7遺伝子を含む網羅的遺伝子検査による遺伝子診断が有効であった。今回検討した5例で検出されたバリエントは多様であるが、全例が孤発であり、両親の検査を実施できた2家系では新生突然変異が確認された。孤発の場合、両親および医療者が遺伝子検査を考慮しない例が多くなるが、孤発であっても遺伝子検査によって合併症の早期診断、早期対応につながる可能性を理解する必要があると示された。

難聴は種類が内耳奇形や蝸牛神経低形成による感音難聴、中耳奇形や滲出性中耳炎による伝音難聴、両者の合併による混合性難聴と多様であり、程度も正常から重度まで多様である。難聴がある場合はなるべく早期の聴覚リハビリテーションが必要である。感音難聴に対しては補聴器と必要に応じて人工内耳埋め込み手術が行われ、介入時期が遅れるほど効果は低下する。しかし、重篤な合併症がある場合は、難聴に対する検査、手術が制限される。難聴と全身状態の状況と診療の必要性を総合的に判断することが大切である。

今回、5例中少なくとも3例に滲出性中耳炎が確認できた。本症候群は、中耳奇形のみでなく口蓋や鼻咽腔の奇形も伴いやすいため、滲出性中耳炎の合併率が高いと考えられる。滲出性中耳炎は鼓膜チューブ挿入など比較的低侵襲で治療が可能であり、それによって聴力もかなり改善できるため、CHARGE症候群の診療において念頭におくことが重要な合併症であると考えられた。

今回、人工内耳埋め込み手術は1例で実施されたが、CTで内耳奇形が同定されたのに加えて、MRIで蝸牛神経低形成も同定されたため、人工内耳の効果は内耳奇形がない例や蝸牛神経正常例よりも低い可能性が高いと予測された。実施によって手術前よりも聴覚活用の向上が得られたため意義があると考えられるが、CHARGE症候群では人工内耳手術の前に予想される効果について両親の十分な理解を得ることが重要であることを示している。

手術を検討した合併症としては、心血管奇形が3例（1例は手術未実施で経過観察中）、口蓋裂が2例、食道閉鎖が2例で認められた。このような病態を有する患児の診療においては、生命に関わる治療がもちろん最優先されるが、その上で感覚器の障害に対してもできる限り早期からの介入を考慮することが望ましい。

今回の検討時期においては、5例中4例が5歳以下であったため、知的発達の遅れについてはまだ十分な評価ができていなかった。聴覚リハビリテーションによる言語発達にも密接に関わり、知的障害の程度に応じてリハビリテーションの方法も変化させる必要がある。このためより知的発達についても早期から評価できる体制の普及が必要であると考えられた。

E. 結論

難聴の診療のために耳鼻咽喉科を受診したCHARGE症候群の5症例について、Reverse phenotypingによるアプローチで乳幼児期の自然歴と合併症を検討した。この結果、孤発例と新生突然変異、多様な難聴の種類と程度、滲出性中耳炎とその治療の意義、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症、知的発達の遅れに対する生後早期からの考慮が、本症候群の耳鼻咽喉科が関わる診療において特に重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujioka M, Akiyama T, Hosoya M, Kikuchi K, Fujiki Y, Saito Y, Yoshihama K, Ozawa H, Tsukada K, Nishio SY, Usami SI, Matsunaga T, Hasegawa T, Sato Y, Ogawa K. A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4. *Medicine*. 2020;99(19):e19763.
- 2) Fujioka M, Hosoya M, Nara K, Morimoto N, Sakamoto H, Otsu M, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Sugiuchi T, Masuda S, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Differences in hearing levels between siblings with hearing loss caused by GJB2 mutations. *Auris, nasus, larynx*. 2020;47(6):938-42.
- 3) Matsunaga T. Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan. *Auris, nasus, larynx*. 2021;48(2):185-93.
- 4) Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. *PLoS genetics*. 2020;16(4):e1008643.

5) Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T. Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2020;41(6):e663-e73.

6) 松永達雄. 小児の難聴. *小児内科*. 2020;52(8):1090-4.

7) 仲野敦子, 有本友季子, 務台英樹, 松永達雄. GJB2 遺伝子変異が検出された小児難聴症例の臨床経過と遺伝学的検査. *日本耳鼻咽喉科学会会報*. 2020;123(10):1225-30.

2. 学会発表

- 1) 松永達雄. 視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向けての厚生労働省/AMED 研究班の取り組み. 第121回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会(岡山県). 2020年10月6-7日.
- 2) 南修司郎, 和佐野浩一郎, 大石直樹, 松永達雄, 小川郁. Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討. Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討(愛知). 2020年10月8-9日.
- 3) 和佐野浩一郎, 南修司郎, 松永達雄, 加我君孝. 日本人における年齢および性別による聴力への影響について. 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会(愛知). 2020年10月8-9日.
- 4) 松永達雄, 務台英樹, 和佐野浩一郎, 奈良清光, 井上沙聡, 増田佐和子, 守本倫子. 日本人で新たに発見された難聴遺伝子 SLC12A2 による難聴4家系の聴覚所見. 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会(愛知). 2020年10月8-9日.
- 5) Matsunaga T YN, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K. Phenotypic presentation of DFNA11 at diverse stages of development and aging. 日本人類遺伝学会第65回大会(愛知(Web)). 2020年11月18-21日.
- 6) 南修司郎, 井上沙聡, 奈良清光, 務台英樹, 松永達雄. Auditory Neuropathy の表現型を示した m.7471dupC ヘテロプラスミー症例. 日本人類遺伝学会第65回大会(愛知(Web)). 2020年

11月18-21日.

7)増田圭奈子,和佐野浩一郎,山野邊義晴,水野耕平,南修司郎,松永達雄. 測定体位の違いによるcVEMPの影響. 第79回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会(神奈川). 2020年11月25-27日.

8)増田佐和子,松永達雄,臼井智子,竹内万彦. TMPRSS3 遺伝子変異が原因と考えられた先天性重度難聴の3同胞例. 第15回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(高知). 2020年12月1-2日.

9)秋山奈々,朽方豊夢,有本友季子,船越うらら,仲野敦子,松永達雄. 先天性難聴遺伝学的検査における遺伝診療センター/認定遺伝カウンセラーの関わり. 第15回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(高知). 2020年12月1-2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