

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

「耳鼻咽喉科領域のCHARGE症候群の乳幼児期臨床像」

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**

国内では新生児聴覚スクリーニングが約90%の新生児で実施されているため、CHARGE症候群の先天性難聴は早期に発見され、耳鼻咽喉科で乳幼児期から診療を受けている。しかし、これまで耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像は十分な検討がされていなかった。本研究では耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像を解明することを目的とした。このために、遺伝学的検査でCHARGE症候群と診断された症例から、乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている12家系12例を抽出し、遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像を検討した。その結果、耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の遺伝的原因となるCDH7遺伝子のバリエーションには、これまで小児科領域で報告された特徴と異なる特徴は認めなかった。一方、乳幼児期の臨床像においては混合性難聴、非進行性、半規管を中心とした内耳奇形といった特徴が認められた。随伴症状としては、精神運動発達の遅れ、心臓大血管奇形、眼障害・奇形の頻度が高く、眼障害・奇形はCHARGE症候群に対する特異性も高かった。

研究協力者

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**

CHARGE症候群は先天異常の中では比較的頻度の高い疾患であり、多くの患者は小児科で診療を受けていて、耳鼻咽喉科には難聴の有無の確認および難聴がある場合はその点についての診療を依頼される場合が多い。一方、一部の症例では、難聴を認めるものの、他の全身症状がごく軽度、あるいはほとんど認めないために、CHARGE症候群の診断を受けずに耳鼻咽喉科で診療されて、難聴の原因診断のために網羅的遺伝学的検査により、CHARGE症候群の診断がつく場合がある。このような患者は耳鼻咽喉科が主たる診療科となる。

国内では新生児聴覚スクリーニングが約90%の新生児で実施されているため、CHARGE症候群の先天性難聴は早期に発見され、耳鼻咽喉科で乳幼児期から診療を受けている。しかし、これまで耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像は十分な検討がされていなかった。この点が明らかになると、早期から適切な診療を計画、実施す

ることが可能となり、その後の発達、健康の向上につながる。このため、本研究では耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像を解明することを目的とした。

**B. 研究方法**

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で構築した、遺伝性難聴データベースを検索して、遺伝学的検査でCHARGE症候群と診断された症例から、乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている12家系12例を抽出し、遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像を検討した。遺伝学的検査は次世代シーケンス法による網羅的難聴遺伝子検査を実施した。検査結果の判定には、2015年のACMGガイドラインの基準でPathogenic / Likely pathogenicを基準とした。

(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

性別は男3例、女9例であった。現在の年齢は0~27歳で、中央値は8.5歳であった。

検出されたバリエーションはナンセンス変異が5例、フレームシフト変異が3例、スプライス部位変異が2例、ミスセンス変異が2例であった。家族歴は全員が孤発例であり、両親の検査が実施された4家系では両親に病的バリエーションを同定せず、*de novo*の可能性が高いと考えられた。

難聴の診断時期は0歳が11例であり、10歳頃に難聴を自覚した症例が1例であった。難聴の種類は混合性難聴11耳、感音難聴7耳、不明6耳であった。難聴の程度は軽度が2例、中等度が4例、高度が4例、重度が2例であった。経過中に難聴の進行を確認できた症例はなかった。10歳頃に難聴を自覚した症例は、その時期に進行した可能性があるが、10歳前の聴力検査記録がないために不明であった。

内耳機能（耳音響放射）は測定された5例全例とも異常であった。聴器CTは撮影された9例中7例で異常、2例が正常であった。異常であった7例の内訳は、内耳奇形は全例で認め、中耳奇形は1例が両耳、1例が片耳で認めた。内耳奇形の内訳が記載された6例の内訳は、蝸牛奇形が3例、前庭奇形が2例、半規管奇形が6例、内耳道奇形が1例、蝸牛神経管奇形が3例（両耳が2例、片耳が1例）であった。聴器MRIは1例のみ撮影されて蝸牛神経低形成と顔面神経低形成を片耳で認めた。

補聴器・人工内耳は情報を得られた10例の全例が使用しており、内訳は9例が補聴器で、1例が人工内耳であった。

精神運動発達の遅れは、8例で認め、2例は認めず、2例は不明であった。難聴と発達の遅れ以外の随伴症状は11例に認め、1例は難聴と発達の遅れのみであった。随伴症状では、脳障害・奇形が3例、耳介奇形が2例、眼障害・奇形が7例、顔面神経麻痺が2例、口蓋口唇裂が2例、気道奇形が2例、呼吸障害1例、嚥下障害2例、食道奇形3例、心臓大血管奇形7例、体幹筋力低下1例、性腺機能低下1例、停留精巣1例、足奇形1例、低身長1例であった。

### D. 考察

対象で検出された病的バリエーションは、12例中の10例ではタンパク質切断バリエーションであり、2例では非切断バリエーションであった。耳鼻

咽喉科で診療される CHARGE 症候群の患者は、臨床症状が比較的軽いことが特徴であるが、そのような表現型と関連する病的バリエーションの特徴は認めなかった。しかし、非切断バリエーションの1例では難聴と発達の遅れ以外の症状を認めず、最も症状が軽かったことから、非切断バリエーションの一部は軽度な表現型と関連する可能性が、今後の検討課題として残された。

難聴の特徴としては、大部分の遺伝性難聴は感音難聴であるのに対して、CHARGE 症候群の半数以上は混合性難聴であり、本疾患の特徴のひとつと考えられた。難聴の程度は様々であるが、進行は認めないことが判明し、聴覚リハビリテーションに役立つ情報となった。聴器CTでは全例に内耳奇形が認められ、本疾患の特徴と考えられた。また、半規管奇形が全例に認められて最も頻度が高かったことも、鑑別診断に役立つ特徴と考えられた。補聴器によるコミュニケーションを活用できている患者が多いことは、感音性難聴よりも補聴器の効果が高い混合性難聴が多い理由のひとつとして推測された。

難聴以外の随伴症状には、精神運動発達の遅れが8例で最多であり、続いて眼障害・奇形および心臓大血管奇形がそれぞれ7例であった。乳幼児期の難聴に精神運動発達の遅れと心臓大血管奇形を伴う頻度は比較的高く、その原因疾患も多様であるが、眼障害・奇形を伴う頻度は低く、コロボーマなど眼奇形の特徴も CHARGE 症候群に特異的であるため診断に役立つ所見と考えられた。それ以外にも多様な CHARGE 症候群の症状が、それぞれ1~3例で認められた。単独で CHARGE 症候群を示すほど特異性は高くないが、複数の特徴が認められると、本疾患を疑う根拠となるため、比較的稀な症状ではあるが CHARGE 症候群との関連を認識する意義は高いと考えられた。

### E. 結論

耳鼻咽喉科で診療されている CHARGE 症候群の遺伝的原因となる CDH7 遺伝子のバリエーションには、これまで小児科領域で報告された特徴と異なる点は認めなかった。一方、乳幼児期の臨床像においては難聴および随伴症状に CHARGE 症候群に特異性の高い特徴を認めた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Investigation of the hearing levels of

siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;149:110840.

2. Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K. Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):952-4.
3. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):969.
4. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):114.
5. Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;152:110975.
6. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2021;58(6):427-32.
7. Yamazawa K, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):46.
8. 松永 達雄. 【小児疾患診療のための病態生理2 改訂第6版】染色体異常、先天異常 Waardenburg症候群. *小児内科.* 2021;53(増刊):203-5.
9. 松永 達雄. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第3章)先天性疾患 クロマチンリモデリング因子異常症 CHARGE症候群. *遺伝子医学MOOK.* 2021(36):151-7.

## 2. 学会発表

1. 山野邊 義晴,藤岡 正人,吉浜 圭介,小川 郁,松永達雄,慶應義塾大学臨床遺伝学センター難聴遺伝外来の動向 —難聴における臨床遺伝学の啓蒙と新規医療への展望—,第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021年5月12-15日,国内
2. 竹内拓馬,内田育恵,土屋吉正,岸本真由子,小川徹也,藤本保志,松永達雄,植田広海,アブミ骨手術を契機に遺伝学的検査を施行した van der Hoeve 症候群例,第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021年5月12-15日,国内
3. 藤岡正人,山野邊義晴,吉浜圭祐,細谷誠,三枝智香,小澤宏之,小崎健次郎,松永達雄,当院の難聴遺伝外来における基礎・臨床一体型研究,日本人類遺伝学会第66回大会第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催,横浜,2021年10月13日-16日,国内
4. 喜田有未来,南修司郎,奈良清光,井上沙聡,務台英樹,和佐野浩一郎,森田訓子,加我君孝,松永達雄,Auditory neuropathy あるいはそれに類似した聴覚検査所見を呈した MTT51 遺伝子変異 3 家系 5 例,第31回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021年10月13日-16日,国内
5. 井上沙聡,奈良清光,務台英樹,南修司郎,加我君孝,和佐野浩一郎,松永達雄,当院を受診した難聴者に対する遺伝子診断と遺伝カウンセリングの現況,第31回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021年10月13日-16日,国内
6. 山澤一樹,清水健司,大橋博文,春名英典,井上沙聡,村上遙香,松永達雄,岩田岳,角田和繁,藤波芳,2p15p16.1 微細欠失症候群と RP2 関連網膜症を合併した男児例,第44回日本小児遺伝学会学術集会,東京(オンライン),2021年11月12日-14日,国内

## 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