

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

耳鼻咽喉科におけるCHARGE症候群のReverse phenotypingと診療への活用

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・平衡覚研究部長

研究要旨

耳鼻咽喉科診療におけるCHARGE症候群症例の全ライフステージの診療向上を目的として、耳鼻咽喉科診療で本症候群が遺伝学的診断された症例のReverse phenotypingを行い、聴覚障害を中心とした自然歴と随伴症状を解明した。対象は当研究部での遺伝子検査でCHARGE症候群あるいはその疑いと診断された19症例とした。遺伝学的検査には非症候群性と症候群性の難聴遺伝子の網羅的解析または全エクソーム解析を用いた。19症例の内訳は男性5例、女性14例で、遺伝学的検査時の年齢は0～27歳で平均9歳、中央値は7歳で、家族歴は全例が孤発であった。随伴症状としては眼科関連疾患が12例、心大血管奇形9例、知的障害7例、消化器障害6例、中枢神経障害4例、呼吸器障害4例、末梢神経障害3例、低身長3例、頭頸部奇形2例、生殖器異常2例などが認められた。これらの症状はCHARGE症候群に特異性の高い症状は単独で、特異性の低い症状は複数で本症候群を考慮する特徴となる。周産期や乳幼児期の呼吸障害などによる二次的障害の可能性のある症状が2例で認められ、診断において注意が必要と考えられた。以上の特徴を認識することで、早期診断および適切なケアや治療選択を促進できると考えられた。

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

耳鼻咽喉科診療におけるCHARGE症候群の診療機会は稀であるが、一定の頻度で経験するため、常に念頭におくべき疾患である。耳鼻咽喉科で診断されるCHARGE症候群の症例は、小児科で診断される症例と異なり、症状が難聴のみなど限定的であり、臨床診断が困難な症例が多い。このため未診断でフォローされている症例も多かったと考えられる。しかし、近年は網羅的遺伝子検査の普及によって遺伝子診断される症例が急増している。このような状況において、耳鼻咽喉科領域において本症候群の患者に適切な医療を提供できるようにするために、本研究では、耳鼻咽喉科診療においてCHARGE症候群が遺伝学的診断された症例における聴覚障害を中心とした自然歴と随伴症状の解明（Reverse phenotyping）を目的とした。特にこれまで情報が乏しかった乳幼児期と成人後期の情報での情報を収集することで、全ライフステージの診断促進を目指した。

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に遺伝子検査のために検体と臨床情報が送付され、遺伝子診断でCHARGE症候群あるいはその疑いと診断された19症例を対象とした。遺伝学的検査は末梢血DNAを用いて、非症候群性と症候群性の難聴遺伝子の網羅的解析または全エクソーム解析を行った。原因候補として絞り込まれたバリエーションはACMGのガイドラインに沿って評価した。そして、CHD7遺伝子のathogenic/Likely pathogenicバリエーションを持つ症例と、複数の病的基準が該当して良性基準が該当しないバリエーションを持つ症例も含めて検討した。

（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、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する

る倫理指針」などの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

本研究で検討した19症例の内訳は男性5例、女性14例であった。全症例が難聴の早期診断、早期治療を目的とした受診であった。遺伝学的検査時の年齢は0～27歳で平均9歳、中央値は7歳で、家族歴は全例が孤発であった。診断に用いられた遺伝学的検査は難聴遺伝子ターゲットリシーケンスが17例、全エクソーム解析が2例であった。検出されたCHD7遺伝子バリエーションはナンセンスバリエーション5例、スプライスサイトバリエーション5例、ミスセンスバリエーション5例、フレームシフトバリエーション4例であった。難聴発症（あるいは診断）年齢は18例が先天性、1例は10歳であった。難聴診断の経路は新生児聴覚スクリーニングでの発見が10例、チャージ症候群関連症状を契機とした聴覚精査で発見が3例、難聴の自覚による受診での発見が1例であった。難聴の経過が判明した症例では変動なしが14例、変動ありが1例であり、進行なしは11例、進行ありは5例であった。補聴器は13例で装用したが、その中の2例は途中で非装用となり、非装用の理由は紛失1例、不明1例であった。人工内耳は1例で実施され、中耳奇形のため通常の後鼓室開放のアプローチと異なり、上鼓室経由でのアプローチによる電極挿入となったが、装用効果良好であった。

随伴症状は、眼科関連症状が12例、心大血管奇形が9例、知的障害が7例、消化器疾患が6例、中枢神経障害が4例、呼吸器障害が4例、末梢神経障害が3例、低身長が3例、頭頸部奇形が2例、生殖器異常が2例などを認めた。運動発達遅滞は9例で認め、めまい・平衡障害の訴えは2例で認めた。

1例は生後9日で呼吸状態悪化によるNICU管理を受けており、2次的に聴覚、脳機能に影響した可能性も考えられた。他の1例では妊娠中に羊膜が破裂して心拍低下を認め、さらに生後0日、4週、4ヶ月に食道と心臓の手術を行っているため、これらの影響による2次的聴覚障害の可能性も考えられた。

D. 考察

耳鼻咽喉科を受診するCHARGE症候群19症例のReverse phenotypingで判明した特徴は、診療対象となる主たる症状は難聴であり、受診時期は生後から乳幼児期が中心であり、成人後の受診は極めて少ないという実態であった。また、全身症状が軽症の症例が多いためCHARGE症候群の臨床診断がされておらず、遺伝学的検査で診断となった。先天性および乳

幼児期の難聴は、出生300～500人に1人と多いので難聴の臨床像から原因疾患を絞り込むことは困難であったが、本症候群を疑う根拠を随伴する臨床的特徴に認めた。本症候群に特異性の高い特徴として、乳幼児期に伴う頻度が極めて少ない眼科関連疾患が12例で認められた。心大血管奇形9例、知的障害7例、消化器障害6例なども高い頻度で認められているが、これらの障害は乳幼児期に難聴と合併する頻度がある程度高いため、CHARGE症候群に特異性が高いとはいえない。このため複数合併する場合に本症候群を考慮することになる。頻度が低かった中枢神経障害4例、呼吸器障害4例、末梢神経障害3例、低身長3例、頭頸部奇形2例、生殖器異常2例なども、複数認める場合に本症候群を考慮する特徴である。また、本症候群はその大多数が内耳奇形を有するため、平衡機能障害による運動発達の遅れが19症例中の9例で認め、めまい・平衡障害も2例で認められた。これらも特異性は低いが高いため、問診の際に意識すべき特徴と考えられた。診断において注意すべき点と考えられたのは、認められる症状が本症候群の病態であるCHD7遺伝子変異から生じる障害と、周産期や乳幼児期の呼吸障害などによる二次的障害を区別することである。本検討において2例で二次的障害との区別を考慮する必要があり、診断において注意が必要と考えられた。

今後はより早期に遺伝子診断が可能となり、適切な治療も早期提供可能になると考えられるが、まだ現状では新生児期や乳幼児期早期での診断できる体制は確立していない。特に未診断で耳鼻咽喉科を受診する軽症例では診断が遅れる症例が多い。このため、本研究で判明したCHARGE症候群の臨床診断に関連する特徴を認識することが、引き続き重要となる。これは診断のみでなく病態に沿った効果的、効率的なケアや治療選択にも重要である。

E. 結論

耳鼻咽喉科を受診した19例のCHARGE症候群の症例に対してReverse phenotypingによる検討を行った。この結果、診療対象の主たる症状は新生児、乳幼児期の難聴であり、成人後の受診は極めて限定的であった。早期診断に特に関連する特徴として眼科関連疾患があり、複数存在すると根拠となる特徴として心大血管奇形、知的障害、消化器障害などが判明した。これらの症状についてCHARGE症候群の診断との関連を認識することが、早期診断と適切なケア、治療選択に重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 内田育恵、菅太一、岸本真由子、土屋吉正、植田広海、小川徹也、藤本保志、松永達雄「難聴の精査を契機に診断された HDR 症候群の 1 家系」第 123 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸, 2022.5.25-28, 国内
- 2) 白石健悟、外池百合恵、有本友季子、仲野敦子、松永達雄「HDR 症候群家族例の長期経過」第 17 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 富山, 2022.7.21-22, 国内
- 3) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、村上遥香、村松玲子、守本倫子、小笠原徳子、高野賢一「難聴患者における Axenfeld-Rieger 症候群の遺伝学的診断」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 4) 島貫茉莉江、細谷誠、大石直樹、西山崇経、若林毅、松永達雄、小澤宏之「当科で経験した Auditory neuropathy を呈した Perrault 症候群の一例」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 5) 有本友季子、仲野敦子、松永達雄「視覚聴覚二重障害で経過観察中に CHARGE 症候群の原因遺伝子 CHD 7 遺伝子変異が確認された一例」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 6) 村上遥香、井上沙聡、安齋純子、松永達雄、小山孝彦、古屋充子、山澤一樹「当院で経験した Birt-Hogg-Dube 症候群の 3 家系」第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12.14-17, 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