

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

耳鼻咽喉科関連の先天異常症候群の自然歴と随伴症状

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**

耳鼻咽喉科領域における代表的な先天異常症候群であるCHARGE症候群のReverse phenotypingにより、自然歴と随伴症状（合併症）を解明することを目的とした。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症例を対象として検討した。この結果、CHD7遺伝子を含む難聴の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、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も重要であると考えられた。さらに、乳幼児期の臨床像においては難聴の随伴症状にCHARGE症候群に特異性の高い特徴を認め、これら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

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**

CHARGE症候群は耳鼻咽喉科領域における代表的な先天異常症候群である。これまで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って、症状が限定的であるため臨床診断が困難な症例が多く、未診断でフォローされている症例が多かったことである。しかし、近年は網羅的遺伝子検査の普及によって耳鼻咽喉科領域においても本症候群が遺伝子診断される症例が急増し、耳鼻咽喉科領域において本症候群の患者に適切な医療の確立が必要となった。このため本研究では、CHARGE症候群のReverse phenotypingにより、自然歴と随伴症状（合併症）を解明することを目的とし、ライフステージ全体の診療を向上することを目指した。

**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

た症例を対象として、以下の3つの検討を行った。

1. 0歳で先天性難聴が診断された症例の背景および生後早期の自然歴、合併症の解明
2. 乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている症例の遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像の解明
3. 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

(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**

研究方法に記した3つの検討の結果を以下に記す。

1. 本検討の該当症例は5例で、その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人であり、家族歴は全例が孤発であった。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。運動発達の遅れは3例で認め、それ以外の合併症は多様であった。

2. 本検討の該当症例は12例で、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。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。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例に認めた。

3. 本検討の該当症例は19例で、男性5例、女性14例であった。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。難聴発症年齢は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、チャージ症候群の診断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、進行なしが11例、進行ありが5例であった。随伴症状は、眼科関連が12例、心大血管奇形が9例、知的障害が7例、消化器が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・平衡障害は2例で認めた。

#### D. 考察

研究方法に記した3つの検討の考察を以下に記す。

1. 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。

2. 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。

3. 本症候群を疑う特徴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は、乳幼児期の難聴児に随伴する頻度が極めて低い眼科関連疾患が12例で認められて、本症候群を疑う根拠として重要であった。心大血管奇形、知的障害、消化器障害なども高い頻度で認められたが、これらの障害は乳幼児期の難聴児に伴う頻度がある程度高いために、CHARGE症候群に特異性が高いとはいえず、複数合併する場合に本症候群を考慮することになる。頻度の低かった中枢神経障害、呼吸器障害、末梢神経障害、低身長、頭頸部奇形、生殖器異常なども、複数認める場合には本症候群を疑う特徴となる。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がある症状が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は、早期診断および適切なケアや治療選択に重要であると考えられた。

#### E. 結論

1. 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、CHARGE症候群の耳鼻咽喉科診療において特に重要である。

2. 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

徴と同様である。一方、乳幼児期の難聴および随伴症状に CHARGE 症候群に特異性の高い特徴があることを認識することが診断において重要である。

3. 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は心大血管奇形、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、治療選択に重要である。

## 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 (Baltimore)*. 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) 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 Genet*. 2020;16(4):e1008643.
- 4) 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. *Otol Neurotol*. 2020;41(6):e663-e73.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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. 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, 2020.10.6-7, 国内
- 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」第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知, 2020.10.8-9, 国内
- 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, 2020.10.8-9, 国内
- 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,  
2020.10.8-9, 国内

- 5) Matsunaga T, Yamamoto N, 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), 2020.11.18-21, 国内
- 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), 2020.11.18-21, 国内
- 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, 2020.11.25-27, 国内
- 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, 2020.12.1-2, 国内
- 9) 秋山奈々, 朽方豊夢, 有本友季子, 舩越うらら, 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, 2020.12.1-2, 国内
- 10) 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, 2021.5.12-15, 国内
- 11) 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, 2021.5.12-15, 国内
- 12) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 13) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 14) 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,  
2021.10.13-16, 国内

- 15) 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), 2021.11.12-14, 国内
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 松永達雄, 奈良清光, 務台英樹, 村上遙香, 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
- 19) 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
- 20) 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 CHD7 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
- 21) 村上遙香, 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

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし