

201024078A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Carney 複合の全国調査ならびに
診断指針等の作成に関する調査研究

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 向井 徳男

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Carney 複合の全国調査ならびに
診断指針等の作成に関する調査研究

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 向井 徳男

平成 23(2011)年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	2
II. 総括研究報告	3
(資料)Carney 複合の全国調査の調査用紙	15
III. 研究成果に関する刊行物一覧表	19

平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究班

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	向井 徳男	旭川厚生病院小児科	部長
研究分担者	飯塚 一	旭川医科大学皮膚科学講座	教授
研究分担者	梶野 浩樹	旭川医科大学小児科学講座	准教授
研究分担者	棚橋 祐典	旭川医科大学小児科学講座	助教
研究協力者	西條 泰明	旭川医科大学健康科学講座	教授
研究協力者	松尾 公美浩	旭川医科大学小児科学講座	医員
研究協力者	鈴木 滋	旭川医科大学小児科学講座	医員
事務局	佐藤 智子	旭川医科大学小児科学講座	医局秘書
経理事務担当者	村上 陽一	旭川厚生病院総務課	課長

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究

研究代表者 向井 徳男 旭川厚生病院小児科部長

研究要旨

粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、名付けられた比較的新しい疾患概念である Carney 複合 (Carney complex; CNC) は女性化乳房、骨粗鬆症、Cushing 症候群、思春期早発症、末端肥大症・巨人症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機に診断に結びつくことが多いとされる。これまでの海外からの報告では、約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例であることが示され、本疾患には異質性がある。治療法としては内分泌異常に対する対症療法以外は腫瘍に対する手術で対処する以外にないのが現状である。疾患の希少性ゆえ、我が国における CNC 患者の実態については不明な点が多い。そのため本研究では CNC 患者数の把握を目的に全国調査を実施し、疾患に関連する基本的データを収集することを目標とした。倫理委員会の審査・承認を得て実施した一次調査では病床数 200 以上の医療機関で内科 (内分泌科、循環器科)、小児科、皮膚科、形成外科に相当する標榜科、合計 5,143 箇所に調査用紙を郵送し、回答を得た。回答率は 57.2%であった。CNC 患者の診療経験があると回答されたのは全国で 36 診療科にのぼった。主治医宛に二次調査を行った結果、77.8%に相当する 28 診療科から回答を得ることができ、重複症例を除外すると本邦では 26 症例存在することを把握することができた。

臨床像の特徴としてはこれまで報告されてきたものと大きく食い違う点はなかったものの、診断基準に示されている徴候のうち、大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (精巣腫瘍)、甲状腺癌、青色母斑・類上皮性青色母斑、乳管腺腫を有する比率は低く、砂腫状黒色神経鞘腫は 1 例も認められなかった。

診断基準としては既に海外から示されたものをそのまま利用することで問題はないと考えられたが、上記の特徴を考慮して診断に当たることも有用と思われた。

PRKAR1A 遺伝子異常の有無を検討したのは 7 例 (27%) に留まり、その中で遺伝子異常を同定して診断を確定していたのは 4 例 (15%) に過ぎなかった。そのうちの 2 例は本研究班において実施され、それぞれに既報の遺伝子変異を同定して診断を確定することができた。

今後は、*PRKAR1A* 遺伝子解析の継続的实施や、稀少疾患である Carney 複合の罹患者生体試料の収集・保管、それらライブラリーを用いた新規原因遺伝子の探索などの課題についても研究を進めていくことが研究の方向性として重要だと考えられた。

研究分担者

飯塚 一・旭川医科大学医学部皮膚科・教授
梶野 浩樹・旭川医科大学医学部小児科・准教授
棚橋 祐典・旭川医科大学医学部小児科・助教

A. 研究目的

Carney 複合 (Carney complex; CNC) は 1985 年に粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、名付けられた比較的新しい疾患概念であり^{1), 2)}、このうち2つ以上の症候があれば診断される^{3), 4), 5)}。女性化乳房、骨粗鬆症、思春期早発症、Cushing 症候群、末端肥大症・巨人症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いとされる。2001 年に海外から診断基準が提唱され⁵⁾、これまでに世界で 300 例以上の報告があり、その約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散発例である^{5), 6)}。遺伝子座位として 2p16⁷⁾ (CNC type2: MIM605244)あるいは 17q2⁸⁾ (CNC type1: MIM160980)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性があるとされる⁹⁾。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として *protein kinase A regulatory subunit 1- α* (*PRKAR1A*) が同定されているが^{10), 11)}、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定さ

れていない。*PRKAR1A* は cAMP 依存性プロテインキナーゼ A (PKA) の制御サブユニットの1つで、PKA の下流シグナルを抑制することから腫瘍抑制性因子と考えられる。CNC type1 患者では *PRKAR1A* 遺伝子のハプロ変異による *PRKAR1A* タンパクの不活性化に伴い、PKA の cAMP に対する活性が増幅され、そのためホルモン産生や腫瘍形成が促進されると考えられている。Carney らの報告では約 1/3 が何らかの合併症を有し、1/3 が死亡していた。内分泌異常に対する対症療法以外は腫瘍に対する手術で対処する以外にないのが現状である。

疾患の希少性ゆえ、我が国における CNC 患者の実態については不明な点が多い。そのため本研究においてまずは CNC 患者数の把握を目的に全国調査を実施し、疾患に関連する基本的データを収集する。同時に疾患罹患者の診断・治療状況や予後についての調査を行い、提唱されている診断基準との整合性の確認、その有用性について検

討する。

また、*PRKAR1A* 遺伝子の解析が未実施で、希望があり同意が得られた場合には遺伝子診断を行い、診断を確定する。

<参考文献>

- 1) Carney JA, et al: *Medicine* 64: 270-283, 1985
- 2) Bain J: *Mayo Clin Proc.* 61: 508, 1986
- 3) Carney JA: *Semin Dermatol.* 14: 90-98, 1995
- 4) Stratakis CA: *Am J Med Genet.* 80: 183-185, 1998
- 5) Stratakis CA, et al: *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 4041-4046, 2001
- 6) Stratakis CA, et al: *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 2037-2043, 1997
- 7) Stratakis CA, et al: *J Clin Invest.* 97:699-705, 1996
- 8) Casey M, et al: *Circulation* 98: 2560-2566, 1998
- 9) Basson CT, et al: *Am J Cardiol.* 79: 994-995, 1997
- 10) Kirschner LS, et al: *Nat Genet.* 26: 89-92, 2000
- 11) Casey M, et al: *J Clin Invest.* 106: R31-R38, 2000
- 12) Kirschner LS, et al: *Hum Mol Genet.* 9: 3037-3046, 2000

B. 研究方法

国内における CNC 罹患者数は文献データベースの検索からは数十例程度と少ないことが予想されたため、まずは本邦における実態を明らかにすることを目的に全国調

査を行った。患者数把握のための一次調査を、郵送によるアンケート形式で行った。病床数 200 以上の医療機関で、対象とする診療科は疾患に関連する内科（内分泌科・循環器科）、小児科、皮膚科、形成外科に相当する標榜科とした。その一次調査に基づいて患者実数もしくは推定患者数を求めると同時に、個々の患者の臨床情報について患者個人票に基づく二次調査を一次調査同様に郵送にて主治医宛に実施し、収集した患者臨床情報を基に、多彩な症状の組み合わせからなる CNC の臨床的特徴や診断法、治療法、予後などを明らかにするとともに、問題点を抽出していく。中でも海外から提唱されている診断基準との比較検討を行うことで、その有用性や整合性を検証し、必要とあれば本邦における独自の診断基準案を作成、提唱する。

さらに診断確定のためには個々の患者における遺伝子異常を明らかにすることが重要であるが、協力の同意が得られた症例については CNC type1 の原因遺伝子として同定されている *PRKAR1A* 遺伝子の解析を行った。患者血液細胞から抽出したゲノム DNA を用いたダイレクトシーケンス法を既報に準じて行った。

これまでの報告からは国内で数十症例程度は存在すると考えられるため、可能な限り全症例の把握に努めた。そのため、これまでの論文報告・学会報告などを再調査して患者経験医療機関を選別し、個別に調査依頼をすることで全国調査の精度を上げ、調査結果に反映されるように工夫した。

全国調査では患者の個人情報の収集を行うことになるが、得られる情報管理を徹底

するための研究分担者を置くこととした。

調査票はカギ付きの書類庫などを用いて厳重に保管することとし、また、得られた個人情報管理のために用いるコンピューターはインターネットなど外部に接続することのないパスワード付きのものを使用した。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針を遵守して全国調査を実施した。患者数把握のみの一次調査、患者臨床情報収集のための二次調査ともに倫理指針を遵守して行った。研究対象者の個人の尊厳及び人権を尊重して研究を実施することは勿論、研究対象者に関わる情報を適切に取り扱い、その個人情報を保護することを徹底する。そのため、調査票はカギ付きの書類庫などを用いて厳重に保管することとし、また、得られた個人情報管理のために用いるコンピューターはインターネットなど外部に接続することのないパスワードのついたものを使用した。

遺伝子解析に際しては研究対象者からは文書によるインフォームド・コンセントを得ることを原則とした。また、研究対象者には未成年の場合も予想されるため、本人からのインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合には、代諾者等からのインフォームド・コンセントを得ることとする。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。

なお、当該研究の実施に当たっては研究代表者の所属機関における倫理委員会の審査・承認を得て実施した。

C. 研究結果

患者数把握が目的の一次調査として病床数 200 以上の医療機関で内科（内分泌科、循環器科）、小児科、皮膚科、形成外科に相当する標榜科に対して調査用紙を郵送した。また、文献検索で Carney 複合に関連する発表を行った施設を検索し、上記リストに含まれない場合には当該診療科に対して個別に調査用紙を送付した。内科・内分泌科として 1,336、循環器科 1,041、小児科 1,156、皮膚科 1,092、形成外科 495、その他 23 の合計 5,143 箇所へのぼった。このうち回答を得られたのは内科・内分泌科 656、循環器科 535、小児科 776、皮膚科 662、形成外科 297、その他 15、合計 2,941 箇所、回答率はそれぞれ 49.1%、51.4%、67.1%、60.6%、60.0%、65.2%で、合計では 57.2%であった。CNC 患者の診療経験があると回答されたのは全国で 36 診療科へのぼり、回答した 2,941 診療科の 1.2%であった(表 1)。

この 36 診療科に対し、個別症例の臨床情報についての二次調査を各主治医宛に行ったところ、28 診療科 (77.8%) から回答が得られた。解析の結果、一部重複症例が存在することが判明し、把握できた Carney 複合の本邦における患者数は 26 名であった。性別では男性 11 名、女性 14 名、不明 1 名であった。多くが何らかの公的保険制度に加入していたものの、自費診療の患者が 1 名みられた。医療費の公費負担を受けている患者は 4 名のみで、その全員が特定疾患医療受給者であった。

診断基準として海外から発表された 12 症候のうち保有率の高かったものは点状皮

膚色素沈着 (73%)、粘液腫 (65%)、原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPAND) (39%)、Cushing 症候群 (39%)、末端肥大症/巨人症 (31%) で、他方、砂粒様黒色神経鞘腫と心筋症、毛巣嚢胞を有する患者は 1 例も存在しなかった (図 1)。癌の家族歴を有するものが 19% で、家族内発症も 15% に認められた。89% の症例に手術歴があり、手術以外の治療を受けている患者も 50% にのぼった。原因遺伝子として確定している *PRKARIA* 遺伝子についての遺伝子診断の状況は 7 例 (27%) のみ実施されていたが、その約半数にあたる 3 例で遺伝子変異が認められないという結果であった。その他、17 名は未実施で、3 名が不明とのことであった。(図 2)。転帰に関しては「治療中」が 10 名、「無治療経過観察中」5 名、「治療中に死亡」1 名、「転医」6 名、「不明」4 名であった。

また、*PRKARIA* 遺伝子診断について、個別に依頼が 2 件寄せられた。解析の結果、1 例目には c.286C>T となる 1 塩基置換をヘテロ接合性に認め、この置換により p.R96X のナンセンス変異となる遺伝子異常を同定した (図 3)。2 例目には c.491-492delTG となる 2 塩基欠失をヘテロ接合性に認め、この置換によりフレームシフトを起こす遺伝子異常を同定した (図 4)。両変異ともに既に報告のある変異で、病因としてある程度確立している変異であり、臨床診断を裏付ける分子遺伝学的診断を確定することができた。これは、遺伝子検索を行って変異を同定した 4 症例のうちの 2 例に相当する。

D. 考察

本邦における CNC の患者数はこれまでの報告例などから数十例程度存在することが予想されていたが、全国調査の結果から把握できたのは 26 例であった。内科 (内分泌科、循環器科)、小児科、皮膚科、形成外科を標榜する 200 床以上の規模の病院を調査対象としたが、稀少疾患である CNC 患者の診療に携わると予想される、ほぼ全ての医療機関をカバーできていると考えている。回答率が 57% 余りで、調査対象の半数強に留まったが、大学病院や公立病院などを含めて比較的規模の大きな医療施設からの回答が多かったことから、国内における症例の大部分は把握できたのではないかと考えている。

CNC の診断基準として Stratakis らが示したものが報告されている (表 2)。今回得られた日本人 CNC 患者の臨床像からは主要徴候の中の点状皮膚色素沈着と粘液腫の 2 徴候が過半数で認められ、原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) と末端肥大症が 3-4 割で認められた。これらの徴候が比較的高頻度であったことは、これまで海外からの報告とほぼ同様の結果であった。一方、大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (LCCSCT; 精巣腫瘍)、甲状腺癌、青色母斑・類上皮性青色母斑、乳管腺腫を有する比率は低く、砂腫状黒色神経鞘腫は 1 例も認められなかった。精巣腫瘍については海外では過半数程度に認められるとの報告があるが、日本人には少なく、差異が認められた。また、点状皮膚色素沈着の部位としては口唇が 13 例と最も多く、次いで頬粘膜 3 例、結膜 3 例などとなっていた。粘

液腫の部位としては心臓が 12 例と最も多く、次いで皮膚 7 例、粘膜 3 例、乳腺 2 例で、骨軟骨には認められなかった。家族内発症は不明例が多いものの 15% 程度に認められたが、*PRKARIA* 遺伝子異常の有無を検討したのは 7 例 (27%) に留まり、その中で遺伝子異常を同定して診断を確定していたのは 4 例 (15%) に過ぎなかった。

今回の調査結果から、発表されている診断基準はほぼ妥当なものと考えられた。CNC の疾患概念については未だ普及したものとは言い難い状況と考えられるが、今回行った全国調査で本疾患の存在をある程度は認知してもらうことができたと考えている。また、診断に際しては点状皮膚色素沈着 (特に口唇、頬粘膜、結膜)、粘液腫 (特に心臓、皮膚、粘膜)、原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD)、末端肥大症/巨人症の頻度が高く、その他、甲状腺癌や乳管腺腫、家族内発症などについて、複数徴候を認めた場合には積極的に診断していくことが肝要で、診断確定に当たっては *PRKARIA* 遺伝子解析も有用であると考えられた。

今後は *PRKARIA* 遺伝子解析の継続的実施に向けての議論が必要となること、稀少疾患である CNC の罹患者生体試料の収集・保管、それらライブラリーを用いた新規原因遺伝子の探索などの課題についても研究を進めていくことが研究の方向性として重要だと考えられた。

E. 結論

Carney 複合の全国調査を実施し、本邦における患者 26 症例を把握した。

臨床像の特徴としてはこれまで報告されてきたものと大きく食い違う点はなかったものの、診断基準に示されている徴候のうち、大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (精巣腫瘍)、甲状腺癌、青色母斑・類上皮性青色母斑、乳管腺腫を有する比率は低く、砂腫状黒色神経鞘腫は 1 例も認められなかった。

診断基準としては表 2 で示したものをそのまま利用することで問題はないと考えられたが、上記の特徴を考慮して診断に当てることも有用と思われた。

PRKARIA 遺伝子異常の有無を検討したのは 7 例 (27%) に留まり、その中で遺伝子異常を同定して診断を確定していたのは 4 例 (15%) に過ぎなかった。そのうちの 2 例は本研究班において実施され、それぞれに既報の遺伝子変異を同定して診断を確定することができた。

今後は、*PRKARIA* 遺伝子解析の継続的実施や、稀少疾患である Carney 複合の罹患者生体試料の収集・保管、それらライブラリーを用いた新規原因遺伝子の探索などの課題についても研究を進めていくことが研究の方向性として重要だと考えられた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okamoto T, Nakamura E, Nagaya K, Hayashi T, Mukai T, Fujieda K: Two novel frameshift mutations in the SOX9 gene in two patients with campomelic dysplasia who showed long-term survival. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010, 23(11): 1189-1194
- Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, Asano T, Maimaiti M, Matsuo K, Tanahashi Y, Mukai T, Fujieda K: Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *Clin Genet.* 2010, 78(6): 580-584
- 田中敏章, 伊藤純子, 神崎晋, 島津章, 田中弘之, 寺本明, 永井敏郎, 長谷川奉延, 羽二生邦彦, 藤田敬之助, 堀川玲子, 向井徳男, 和田尚弘, 横谷進: 成長ホルモン分泌不全性低身長症における成長ホルモンによる前思春期の治療開始年齢別治療効果、*日本成長学会雑誌.* 2010, 16(1): 23-29
- 向井徳男, 藤枝憲二: 目で見える生殖内分泌疾患の診断と治療 副腎酵素欠損症、*HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2010, 17(1); 2-5
- Tsuji H, Wada T, Murakami M, Kashiwagi T, Ito Y, Ishida-Yamamoto A, Jimbo J, Shindo M, Sato K, Kohgo Y, Iizuka H: Two cases of mycosis fungoides treated by reduced-intensity cord blood transplantation. *J Dermatol.* 2010, 37(12): 1040-1045
- Ito Y, Doi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Malignant melanoma of the breast: N-isopropyl-p-¹²³I-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP SPECT) is useful for the detection of metastasis. *J Dermatol.* 2010, 37(9): 849-851
- Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Adiponectin and leptin modulate cell proliferation and cytokine secretion of normal human keratinocytes and T lymphocytes. *J Dermatol Sci.* 2010, 59(2): 143-145
- Takahashi H, Kaneta K, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Ohsaki Y, Iizuka H: Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol.* 2010, 37(5): 471-474
- Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, Iizuka H: Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2010, 130(8): 2010-2016
- Takahashi H, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Prevalence of metabolic syndrome in Japanese psoriasis patients. *J Dermatol Sci.* 2010, 57(2): 143-144

- Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010, 35(6): 645-649
 - Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, Kakuya F, Goh K, Fujieda K, Kajino H: The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide -. *Circ J.* 2010, 74(5): 998-1005
 - Nakamura E, Makita Y, Okamoto T, Nagaya K, Hayashi T, Sugimoto M, Manabe H, Taketazu G, Kajino H, Fujieda K: 5.78 Mb terminal deletion of chromosome 15q in a girl, evaluation of NR2F2 as candidate gene for congenital heart defects. *Eur J Med Genet.* 2010, in press
 - 市田 露子、佐地勉、梶野浩樹、小川俊一、中西敏雄:平成 21 年度 稀少疾患サーベイランス調査結果、日本小児循環器学会雑誌、2010, 26(4): 348-350
 - 梶野浩樹: 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 循環器疾患 動脈管の開存および閉鎖を目的とした治療、小児内科、2010, 42 巻増刊: 429-431
 - Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, Honma K: Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010, 298(3): R681-691
 - 棚橋祐典、藤枝憲二:【最新 成長障害の診かたと対応】日本人成長パターンの動向、小児内科、2010, 42(4): 513-518
2. 学会発表
- 向井徳男、松尾公美浩、富沢一浩*、田島敏広#、鈴木 滋、ミレグリ・マイマイティ、棚橋祐典、藤枝憲二: 遺伝性腎性尿崩症 2 家系における AVPR2 遺伝子解析と治療効果. 第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23~25 日 (盛岡市)
 - 向井徳男、鈴木 滋、棚橋祐典、梶野浩樹、藤枝憲二: 「副腎ホルモン産生異常症実態把握のための全国疫学調査」の中間報告. 第 44 回日本小児内分泌学会学術集会、2010 年 10 月 7~9 日 (大阪市)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1. 全国調査のまとめ

診療科	一次調査			二次調査	
	対象数	回答数	回答率 (%)	対象数	回答数
内科・内分泌科	1,336	656	49.1	10	6
循環器科	1,041	535	51.4	6	3
小児科	1,156	776	67.1	6	5
皮膚科	1,092	662	60.6	10	10
形成外科	495	297	60.0	0	0
その他	23	15	65.2	4	4
合計	5,143	2,941	57.2	36	28

図 1. 症候などの有無

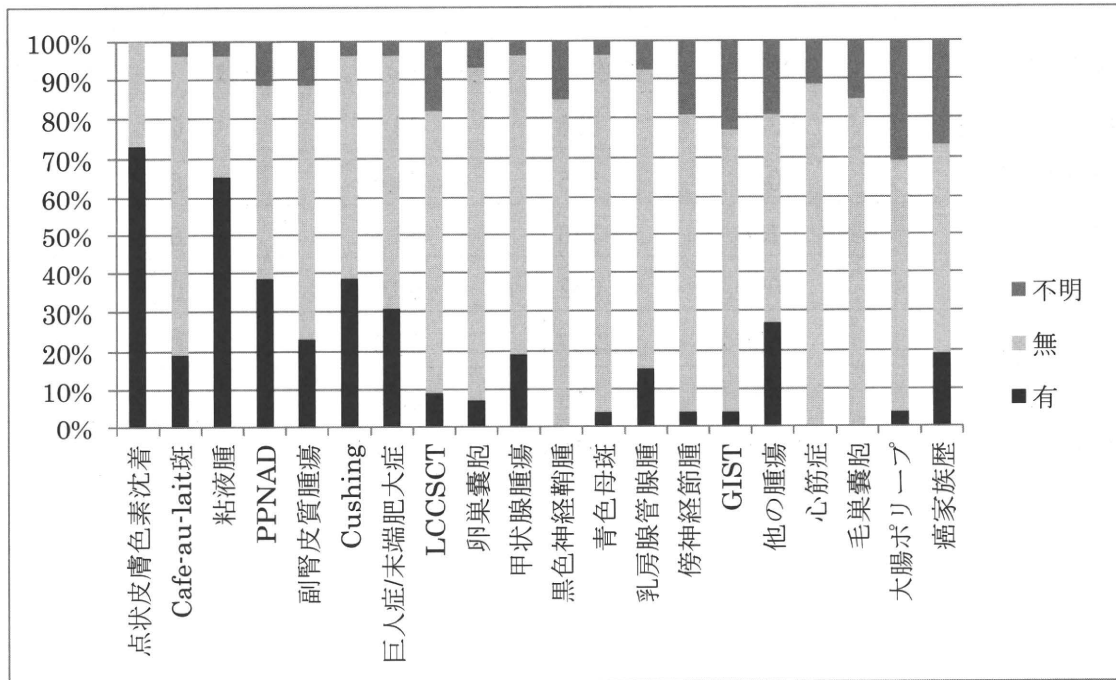


図 2. 家族歴、治療歴、遺伝子診断の有無

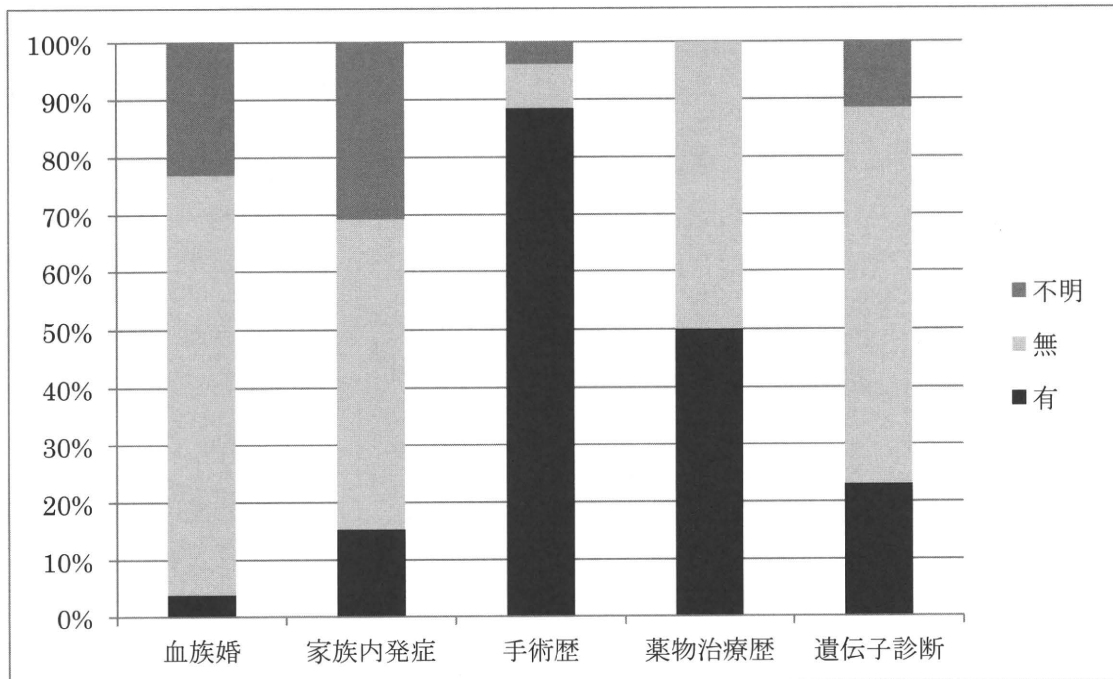


図3. *PRKAR1A* 遺伝子異常(1)

c.286C>T ; p.R96X / heterozygous 1-bp point mutation

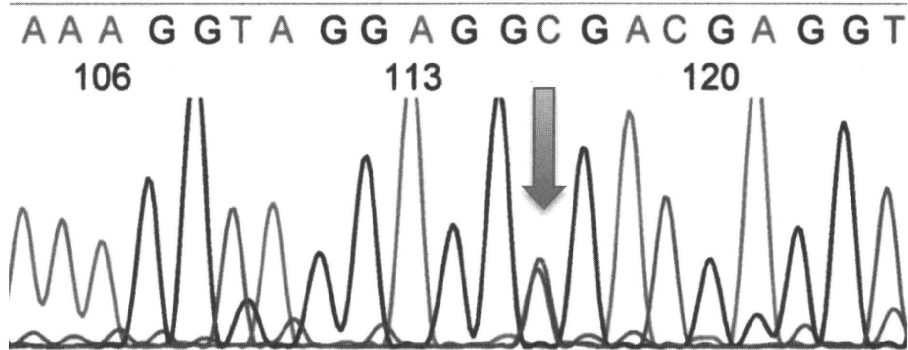


図4. *PRKAR1A* 遺伝子異常(2)

c.491-492delTG / heterozygous 2-bp deletion

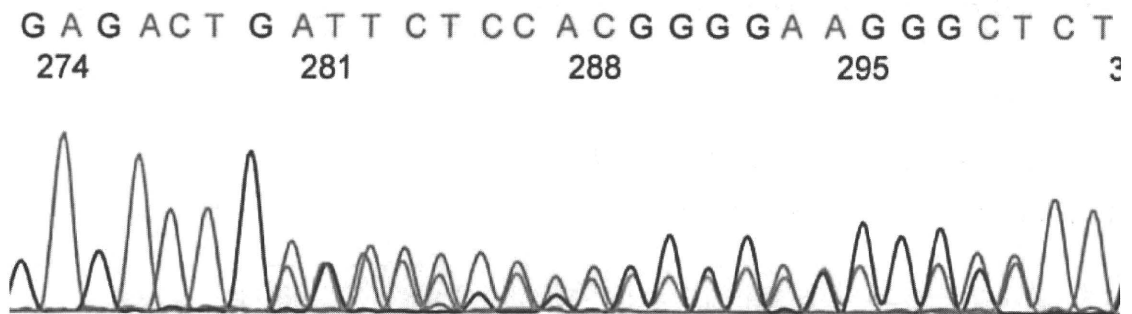


表 2. Carney 複合の診断基準

(Stratakis CA, et al: *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 4041–4046, 2001)

診断には以下の(1)または(2)を満たすこと

- (1) A 項目のうち2つ以上
- (2) A 項目の1つと、B 項目の1つ以上

A. 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着(口唇、結膜、眼角、外陰部)
 2. 粘液腫(皮膚、粘膜) *
 3. 心粘液腫 *
 4. 乳腺粘液腫症 *、または脂肪抑制 MRI で乳腺粘液腫症を疑わせる所見
 5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変(PPNAD) *、またはデキサメサゾン負荷試験(Liddle 法)における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応
 6. 成長ホルモン産生腺腫 * による末端肥大症
 7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 *、または精巣超音波検査での石灰化像
 8. 甲状腺癌 *、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節
 9. 砂腫状黒色神経鞘腫 *
 10. 青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性) *
 11. 乳管腺腫(多発性) *
 12. 骨軟骨粘液腫 *
- (* 病理診断で確定したもの)

B. 補足診断項目

1. 一親等以内に Carney 複合罹患者の存在
2. *PRKARIA* 遺伝子の不活化変異

(資料) Carney 複合の全国調査 調査用紙

(一次調査用紙)

調 査 票

<ご所属の診療科を代表してお答えください>

(1) Carney 複合 (下記の3項目のうち2つ以上を合併する症候群) の患者を診療したことがありますか? どちらかに○印をつけてください。

- ① 粘液腫 (皮膚、粘膜、心臓、乳腺など)
- ② 皮膚の色素斑 (口唇、結膜、眼角、外陰部など)
- ③ 何らかの内分泌機能亢進状態 (Cushing 症候群、思春期早発症、末端肥大症・巨人症、内分泌腺腫瘍、女性化乳房など)

A. ない		→ (4) に進んでください。
B. ある		→ (2) (3) (4) に進んでください。

(2) 質問1で「B. ある」を選択した方にお尋ねします。数字でお答えください。

(ア) 最近1年間で診療した症例数は何例ですか?	(ア)	例
(イ) 2005年以降の過去5年間で診療した症例数は何例ですか?	(イ)	例
(ウ) 2004年以前で診療した症例数は何例ですか?	(ウ)	例

(3) これまでに診療した全症例について初診年度、初診時年齢、家族歴、手術歴についてお答えください。(7例以上の場合にはお手数ですが本調査票をコピーしてご記入ください。)

	初診年度	初診時年齢	同症候群の家族歴	腫瘍摘出などの手術歴	遺伝子診断
1			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
2			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
3			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
4			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
5			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
6			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明
7			有・無・不明	有・無・不明	有・無・不明

(4) ご記入された方の所属施設名、診療科名、お名前、ご連絡先(電話番号等)をご記入ください。

御施設名		お名前	
診療科名		連絡先	

(二次調査用紙)

「Carney複合 (CNC)」 調査個人票

記載者氏名:		記載年月日:	平成 23 年 月 日	No.	
施設名:		診療科:	内科・内分泌科・循環器科・小児科・皮膚科・形成外科・その他()		
連絡先:	(電話・FAX・E-mail)				

調査対象者番号:		生年月:	大・昭・平・西暦 年 月		
イニシャル:	(姓) (名)	性別:	男・女		
職業:		居住地都道府県:	都・道・府・県		
診断した医療機関:	1. 自施設 2. 他施設 3. 不明	診断日:	大・昭・平・西暦 年 月 日		
発病年月:	大・昭・平・西暦 年 月	貴科初診日:	大・昭・平・西暦 年 月 日		
紹介元:		紹介先:			
受診状況:	1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 4. その他()				
保険種別:	1. 自費 2. 政管 3. 組合 4. 共済 5. 国保 6. 介護 7. 高齢 8. その他()				
公費負担:	1. 特定疾患 2. 身障者 3. 生活保護 4. なし 5. 不明 6. その他()				

A. 治療前の状態 (年 月)	
身長:	cm
体重:	kg
血圧:	mmHg
骨年齢:	歳 か月
a) 点状皮膚色素沈着:	1. 有 2. 無 3. 不明 部位: (頬粘膜、口唇、結膜、眼角、外陰部)
b) Café-au-lait斑:	1. 有 2. 無 3. 不明
c) 粘液腫:	1. 有 2. 無 3. 不明 部位: (皮膚、粘膜、心臓、乳腺、骨軟骨)
d) 原発性色素性結節状副腎皮質病変:	1. 有 2. 無 3. 不明
e) 副腎皮質腫瘍:	1. 有 2. 無 3. 不明
f) Cushing症候群:	1. 有 2. 無 3. 不明
g) 末端肥大症/巨人症 (GH産生腫瘍):	1. 有 2. 無 3. 不明
h) 大総陰セルトリ細胞腫 (LCCSCT):	1. 有 2. 無 3. 不明
i) 卵巣嚢腫:	1. 有 2. 無 3. 不明
j) 甲状腺腫瘍:	1. 有 2. 無 3. 不明
k) 砂粒様黒色神経鞘腫:	1. 有 2. 無 3. 不明
l) 青色母斑、上皮膚青色母斑 (多発性):	1. 有 2. 無 3. 不明
m) 乳房腺管腫瘍 (多発性):	1. 有 2. 無 3. 不明
n) 傍神経節腫:	1. 有 2. 無 3. 不明
o) Gastrointestinal stromal tumor (GIST):	1. 有 2. 無 3. 不明
p) その他の腫瘍性病変:	1. 有 2. 無 3. 不明 ()
q) 心筋症:	1. 有 2. 無 3. 不明
r) 毛嚢嚢胞:	1. 有 2. 無 3. 不明
s) 大腸ポリープ:	1. 有 2. 無 3. 不明
t) 癌の家族歴:	1. 有 2. 無 3. 不明

B. 家族歴	
a) 血族婚:	1. 有 2. 無 3. 不明 (1. 両親 2. 父方祖父母 3. 母方祖父母)
b) 同胞:	1. 有 (人) 2. 無 3. 不明
c) 子供:	1. 有 (人) 2. 無 3. 不明
d) 家族内発症:	1. 有 2. 無 3. 不明 (男(人)・女(人)・不明)

C. 治療前検査所見 (年 月)	
a) 血中IGF-1	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
b) 血中LH	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
c) 血中FSH	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
d) 血中テストステロン	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
e) 血中エストラジオール	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
f) 血中プロラクチン	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
g) 血中ACTH	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
h) 血中コルチゾール	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
i) 血中アルドステロン	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
j) 血中TSH	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
k) 血中T3 (FT3)	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
l) 血中T4 (FT4)	1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明
m) 負荷試験におけるGHの反応	1. 低反応 2. 正反応 3. 過大反応 4. 不明
n) OGTTにおけるGH分泌抑制	1. 有 2. 無 3. 不明
o) OGTT	1. 正常型 2. 境界型 3. 糖尿型 4. 不明

D. 手術歴 1. 有 2. 無 3. 不明	
手術名	()
手術時年齢	(歳 か月)
病理診断	()
手術名	()
手術時年齢	(歳 か月)
病理診断	()
手術名	()
手術時年齢	(歳 か月)
病理診断	()

E. 手術以外の治療	
a) 薬物治療:	1. 有 2. 無 3. 不明
薬剤名	
投与量	
薬剤名	
投与量	
薬剤名	
投与量	
薬剤名	
投与量	
b) その他:	1. 有 2. 無 3. 不明

F. 遺伝子診断	
実施状況:	1. 実施 2. 未実施 3. 不明
解析遺伝子	1. PRKARIA 2. その他()
結果	
PRKARIA 遺伝子診断の希望: 1. 有 2. 無 3. 不明 (本人、親、同胞、子)	
難病研究資源/バンクに対する検体提供への協力の可能性: 1. 有 2. 無 3. 不明	

G. 転播	
1. 治療中	2. 無治療観察中
3. 治療中断観察中	4. 治療前死亡
5. 治療中死亡	6. 治療中断後死亡
7. 転医	8. 不明
* 死亡時の年齢:	歳 か月
死因:	()

H. その他(自由記載欄)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「Carney複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究」班

研究成果に関する刊行物一覧表