

## マッキューン・オルブライト症候群

### 概要

#### 1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。皮膚カフェオレ斑は出生時より認める。

#### 2. 原因

多くのホルモン受容体である G タンパク結合受容体(GPCR)において、細胞内情報伝達を担うGs タンパクの活性型変異により起こる。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、上記三主徴以外にも様々な内分泌腺の機能亢進を起こしうる。また、徴候の左右差もこのような理由で生じる。

#### 3. 症状

10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。

#### 4. 治療法

皮膚カフェオレ斑は、皮膚科治療は困難である。線維性骨異形成症は易骨折性、骨変形を来し、進行性のことが多い。整形外科的治療が必要となる場合もある。骨痛にはビスフォスフォネートがある程度有効である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、間欠的に出現し、治療の対象とならない場合もある。内分泌腺の機能亢進症に対しては、外科的治療が必要となる場合が多い。

#### 5. 予後

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、自然な二次性徴発来以後はほとんど問題とならなく

なるが、時に月経不順の原因となる。骨病変の進行の程度が予後を大きく左右する。内分泌腺の機能亢進症は、治癒するものから難治のものまで有り、難治性の乳児クッシング症候群では予後不良例(死亡例)の報告がある。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

##### 2. 発病の機構

不明 (GNAS遺伝子の体細胞における機能亢進変異が本疾患を招く機序は不明である)。

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

##### 4. 長期の療養

必要である。また、特に頭蓋・顔面骨の線維性骨異形成症は、慎重な経過観察が必要である。

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科研費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究分担者(当該疾病担当) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子  
厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究班」

研究代表者(当該疾患担当) 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

### < 診断基準 >

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

### 診断基準

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)  
皮膚カフェオレ斑  
線維性骨異形成症  
ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs をコードする遺伝子(GNAS 遺伝子)に活性型変異を認める。(注2)

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

- 1) 診断基準1)の三主徴の二項目以上を有する。
- 2) 診断基準1)の一項目および3)の遺伝子変異を認める。
- 3) 診断基準2)および3)の遺伝子変異を認める。

疑い例 診断確実例には当てはまらないが、以下の場合にはマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。

- 1) 診断基準1)の三主徴の一項目を有する。
- 2) 診断基準2)を認める。

注1) 以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。

- カフェオレ斑：辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。  
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こ

るため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

注2)末梢血白血球におけるGNAS遺伝子変異を参考所見とする。通常のDNA直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合が多いので注意を要する。

文献)

Pediatric Endocrinology Sperling  
William's Textbook of Endocrinology  
小児内分泌学 小児内分泌学会編

<重症度分類>

軽症：マッキューンオルブライト症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

- ホルモン産生腫瘍等の複数回の外科的介入を必要とする
- 骨病変に伴う複数回の骨折と変形・運動障害、視聴覚障害、重篤な片頭痛・骨痛などを有する。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。