

McCune-Albright症候群(MAS)の診療 ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者

石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室准教授

研究要旨 McCune-Albright 症候群（以下 MAS）は皮膚カフェオレ斑、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の三徴で定義される。三徴以外にも他の内分泌器官の機能亢進徴候、非アルコール性肝炎や不整脈などの非内分泌徴候を合併しうる。希少疾患のため未だ整備されていない MAS の診療ガイドライン作成を目指し、クリニカルクエスション（以下 CQ）を設定した。

A. 研究目的

McCune-Albright 症候群（以下 MAS）は皮膚カフェオレ斑、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の三徴で規定される症候群で、Gs 蛋白質をコードする *GNAS* 遺伝子に体細胞モザイク性機能亢進変異に起因する。三徴以外にも成長ホルモン分泌過剰、Cushing 症候群、甲状腺機能亢進症などの他の内分泌器官の機能亢進徴候、さらには非アルコール性肝炎、消化管ポリープ、頻脈性不整脈、血小板機能低下などの非内分泌徴候を合併しうる。希少疾患のため、国内外でも信頼性の高い診療ガイドラインは作成されていない。このため、各施設で各主治医が個々に診療方針を決定して診療の均霑化が実現されていない。

B. 研究方法

MAS の診療ガイドライン作成を目指し、クリニカルクエスション（以下 CQ）を設定した。

C. 研究結果

CQ は以下の 9 項目別に設定した。

1. 診断について

- 各臨床徴候の性別年齢別の有病率は？
- 末梢血検体で変異アレル特異的増幅法を用いた *GNAS* 解析の感度と特異度は？
- 皮膚、骨、性腺、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織を用いた *GNAS* 解析の感度と特異度は？
- *GNAS* 遺伝子型と表現型との関連は？
- *GNAS* 変異モザイク率と表現型との関連は？

2. 皮膚カフェオレ斑

- 多発性の皮膚カフェオレ斑のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 罹患頻度の高い部位は？
- 罹患面積と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？
- レーザー治療の有効性と安全性は？

3. 線維性骨異形成症

- 単骨性線維性骨異形成症のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 罹患頻度の高い部位ないし骨は？
- 罹患骨数と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？
- 骨折の頻度と年齢との関連は？
- 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？
- 尿中へのリン喪失による低リン血症を合併する割合と治療法は？

4. ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- 自律性卵巣嚢腫のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 初発の思春期徴候とその割合は？
- ゴナドトロピン依存性思春期早発症へ移行する割合は？
- 成人身長はどの程度低くなるか？
- 生殖能力は？
- 閉経年齢は？
- 女兒へのアロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬の有効性と安全性は？
- 男児への男性ホルモン受容体拮抗薬とアロマターゼ阻害薬の有効性と安全性は？

5. 成長ホルモン分泌過剰

- 先端巨大症のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 視神経症状を合併する割合は？
- 下垂体腺腫へ移行する割合は？
- ソマトスタチン受容体作動薬の有効性と安全性は？

6. Cushing 症候群

- Cushing 症候群のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 自然軽快する症例の特徴は？
- メチラポンやケトコナゾールの有効性と安全性は？
- 副腎摘出術の適応は？

7. 甲状腺機能亢進症

- TSH 受容体抗体陰性の甲状腺機能亢進症のみの症例における *GNAS* 変異陽性の割合は？
- 甲状腺がんへ移行する割合は？
- 甲状腺ホルモン合成阻害薬の有効性と安全性は？
- 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？
- 放射性ヨウ素治療の適応、投与量、有効性、安全性は？

8. その他の臨床徴候

- 非アルコール性肝炎の重症度、予後、治療法は？
- 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？
- 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？ s

- 胆石の重症度、予後、治療法は？
- 膵炎の重症度、予後、治療法は？
- 心不全の重症度、予後、治療法は？
- 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？
- 高血圧の重症度、予後、治療法は？
- 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？
- 知能発達の遅れは *GNAS* 機能変異による臨床徴候の1つか？
- 副甲状腺機能亢進症は *GNAS* 機能変異による臨床徴候の1つか？

9. 移行期医療

- 成人診療科のどの分野にいつ頃移行すべきか？
- 移行前に必要な準備は？

D. 考察

今回MASの診療に重要と思われる49のCQを抽出した。今後は関連する論文を収集し、システマティックレビューを行い、推奨レベルを決定していく。CQによってはエビデンスレベルの高い論文が必ずしも多くないと推測される。このようなCQに対しては、エキスパートオピニオンの形で対応する予定である。

E. 結論

MAS の診療ガイドライン作成を目指し、クリニカルクエスチョン（以下 CQ）を設定した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

