

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

IMAGe 症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究  
研究分担者 氏名 鏡 雅代

所属・職位 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部臨床内分泌研究室・室長

**研究要旨**

IMAGe (intra-uterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital abnormalities) 症候群は診断名に示す通り、子宮内胎児発育遅延、骨幹端異形成症、外性器異常を特徴とする疾患である。2012年に、*CDKN1C* 遺伝子の機能獲得型変異が遺伝学的原因であるとの報告があったが、その近傍の遺伝子変異が *SGA* 性低身長を示す *Silver-Russell* 症候群の原因であるとの報告もある。報告例は20例程度の希少疾患であり、診療ガイドラインは存在しない。これまでに、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班により IMAGe 症候群の診断の手引きは公開されている。本分担研究では IMAGe 症候群診療の標準化をめざし、公開されている診断の手引きにもとづき臨床クエスチョン (CQ) を設定し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討、ガイドラインの文書化を行う予定である。今年度は臨床クエスチョン (CQ) を設定した。

**A. 研究目的**

IMAGe症候群における診療ガイドラインの作成

**B. 研究方法**

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による副腎低形成症候群診断のてびき:IMAGe 症候群(原因不明)に記載された臨床症状、検査所見関わる臨床クエスチョン (CQ) に加え、遺伝子診断、治療法、遺伝カウンセリングなどへの QC を設定し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する。以下のスケジュールでの進捗を予定している。

- a. 疾患概要をまとめる、学会承認を得る（平成 32 年 3 月までに）
- b. 診療ガイドラインを策定する（平成 32 年 3 月までに）
- c. CQ の設定（平成 31 年 3 月までに）
- d. システマティックレビューの実施（平成 31 年 9 月までに）
- e. 推奨レベルの検討（平成 31 年 12 月までに）  
その後の作業（パブリックコメントや学会承認）  
（平成32年3月までに）

**C. 研究結果**

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班より提唱されているIMAGe症候群の臨床症状、検査所見および遺伝子診断について、CQを設定した。

**I. 臨床症状**

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)  
QC1-1. 本邦の児における IUGR の程度は？

- QC1-2. 妊娠中の特徴的所見は？（母体合併症の有無、IUGR 出現時期、早産の有無など）
2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)  
QC2-1. 骨幹端異形成症の頻度は？  
QC2-2. 骨量減少 (Osteopenia) 合併の頻度は？
3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenital): 副腎不全症状、皮膚色素沈着  
QC3-1. 発症時期は？  
QC3-2. 副腎不全の重症度は？
4. 外性器異常 (genital anomalies): ミクロペニス、尿道下裂など  
QC4-1. 男児での尿道下裂、停留精巣、マイクロペニスの頻度は？  
QC4-2. 停留精巣は片側か両側性か？
5. その他  
**低身長**  
QC5-1. 出生後の低身長の程度は？  
QC5-2. GH 分泌能は？  
QC5-3. GH ホルモン治療への反応は？  
QC5-4. 最終身長は？  
QC5-5. 思春期発来時期は正常か？  
**顔貌（乳幼児期）**  
QC6-1. 前額突出の有無（頻度）は？  
QC6-2. 平坦で広い鼻梁の有無（頻度）は？  
QC6-3. Small/low set ear の有無（頻度）は？  
QC6-4. 逆三角形の顔貌、小さな顎など *Silver-Russell* 症候群様の顔貌の有無  
**神経学的発達**  
QC7-1. 知的発達レベルは？  
QC7-2. 情緒面（心理面）での問題はないか？  
**骨格異常**  
QC8-1. 短い手足の有無は？

QC8-2. Craniosynostosis の有無は？

QC8-3. 側弯の有無は？

QC8-4. Slender bone の有無は？

#### 哺乳不良

QC9-1. 哺乳不良の有無は？

## II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下: 軽症例の報告がある

(1) 血中コルチゾールの低値

(2) 血中アルドステロンの低値

(3) 血中副腎性アンドロゲンの定値

(4) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下

QC9-1. 軽症例の評価は？負荷試験で異常反応を示した場合を軽症例とするのか？副腎不全兆候を認めたもののみを副腎不全ありとするのか？

2. 血中 ACTH 高値

3. 画像診断による副腎低形成の証明

QC10-1. 副腎低形成の特徴的所見および最適の画像診断法は？

4. X線による長管骨の骨幹端異形成

QC11-1. 異常が見つかりやすい最適年齢は？

5. 高カルシウム尿症を認める場合がある

QC12-1. 高カルシウム尿症を認める頻度、および時期は？

QC12-2. 皮下骨腫、腎結石の合併頻度は？

QC12-3. 血清カルシウム濃度は？

6. 骨年齢の遅延

QC13-1. 遅延を認める頻度は？

QC13-2. 遅延のまま成熟するのか？途中で加速するのか？

## III. 遺伝子診断

Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (CDKN1C) 遺伝子 (機能獲得変異)

QC14-1. CDKN1C 変異の病原性の判定をどのようにするか？

## D. 考察

IMAGe症候群は、副腎低形成と骨幹端異形成症に加え、Silver-Russell症候群に類似したSGA性低身長や外性器異常を示す患者に対し、臨床的に診断されてきた。近年、CDKN1Cの機能亢進型変異が本疾患の責任遺伝子であるとの報告があり (2012 Arboleda VA Nat Genet.)、遺伝子変異が同定された本疾患患者はこれまでに20例弱報告されている。2018年にはIMAGe症候群の第二の原因遺伝子としてPOLEが報告された (2018 Logan C. V. et al. Am J Hum Genet.)。加えて、CDKN1Cの機能亢進型変異を持つSilver-Russell症候群表現型の家系例、SGA性

低身長の症例の報告もあり、遺伝型と表現型との検討も必要と考えた。上記論文に加え、IMAGe症候群の臨床的な報告は10編程度あり、来年度はこれらについてのシステマティックレビューを行う。

## E. 結論

IMAGe 症候群の診療ガイドライン作成にあたってのCQの設定を行った。

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

無

2. 実用新案登録

無

3. その他

