

## カーニー複合に関する研究

研究分担者 向井徳男 旭川赤十字病院 小児科部長

### 研究要旨

希少疾患であり、難病指定を受けたカーニー複合に関して、我が国における患者数の把握と疾患認知について平成 29 年度に実施した全国調査の解析を引き続き行ってきた。有効回答率は 23.5%であったが、診断確定患者を 32 例把握し、有する病変や遺伝子診断の有無などについて検討した。また、本疾患を認知していたのは回答者の 15.6%と低率に留まり、認知していた回答者においても本疾患が難病に指定されたことを知っていたのは 33.2%とおよそ 1/3 にすぎなかった。

今回の調査において本疾患の概要や診断基準を文書で送付しており、多少なりとも本疾患の認知および難病指定疾患である事実を広げるきっかけになったものと推察された。また、内分泌学関連の全国学会において発表したことで、さらに本疾患の認知に向けて情報発信ができたと思われる。

今後は、希少疾患の患者レジストリの構築を目指しており、開設準備中のレジストリデータベースへの登録参加を計画している。

### A. 研究目的

カーニー複合 (CNC) は粘液腫、皮膚色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめて名付けられた比較的新しい疾患概念で、合併する内分泌疾患から診断に至ることが多いとされる、多発性の家族性腫瘍症候群である。罹患率は不明だが、2001 年に海外から診断基準が提唱され、これまで世界で 700 例以上の報告や症例登録がある。約 7 割が常染色体優性遺伝で、残りは散発例とされ、連鎖遺伝子座位として 17q2 (type1) と 2p16 (type2) とが示され、本疾患には異質性がある。type1 の原因遺伝子として *PRKAR1A* が同定されたが、type2 は未だ不明である。治療法は、内分泌異常に対する対症療法以外は、腫瘍に対する手術しかないのが現状である。

本邦における実態把握を目的に実施した平成 22 年度の全国調査 (回答率 57.2%) では 26 症例を把握することができ、本邦には約 40 例程度存在しうことを初めて明らかにした。また、本邦における臨床像を海外の報告と比較しても大きく異なる点はなかったが、診断基準に示されている *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た症例は 4 例 (15%) に過ぎなかった。

平成 27 年 7 月に新規に難病指定されたこともあり、疾患概念については以前よりも普及が図られたと考えられる。そこで、改めて全国調査を実施して CNC 患者

の本邦における実態把握を行い、診断基準の整合性・有用性を再検討し、診断基準の一層の普及を図り、多彩な症状を呈するが故に診断が遅れる可能性のある本疾患の認知をより一層広めて早期の診断・治療・長期管理など、本邦における CNC 診療レベルの向上を目指す。

### B. 研究方法

本疾患との関連が深いと考えられる内科、循環器内科、内分泌内科、皮膚科、小児科、循環器 (胸部) 外科、形成外科を標榜する全国の医療機関を対象に調査票を送付し、郵送形式で回答を得た。調査内容は、CNC という疾患についての認知について、難病指定された事実に関する認知について、診断症例の有無について、というように単純化して実施した。

### (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。

なお、当該研究の実施に当たっては研究分担者の所属機関における倫理委員会の審査・承認を事前にて得てから実施した。

### C. 研究結果

調査対象となった送付先は合計 16,629 で、このうち有効な回答が得られたのが 3,907 (23.5%) であった。

疾患の認知度に関して回答が寄せられた 3,907 のうち CNC を疾患として知らなかったのは 3,296 (84.4%) にのぼり、疾患として知っていたのは 611 (15.6%) に過ぎなかった。

また、疾患として認知していた 611 のうち難病に指定されたことを知っていたのは 203 (33.2%) で、知らなかったのは 384 (62.9%)、不明 24 (3.9%) であった。

CNC 症例に関して把握できたのは診断確定例 32 例(男 13 例、女 16 例、不明 3 例)、疑い例 3 例であった。診断確定 32 例のうち遺伝子診断されていたのは 15 例 (46.9%)、難病認定を受けているのは 13 例 (40.6%) であった。32 例のうち病状について把握できた 29 例(男 13 例、女 16 例)についてまとめると、実年齢は 4~70 歳(中央値 30 歳)で、診断時年齢は 1~56 歳(中央値 23 歳)であった。比較的多い病変としては、心粘液腫 58.6%、成長ホルモン産生腺腫による先端肥大症 51.7%、点状皮膚色素沈着 44.8%、皮膚粘液腫 41.4%、クッシング症候群 37.9%、原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) 31.0%、甲状腺病変 27.6%、乳房粘液腫 17.2%、乳管腺腫 13.8% などがあり、これまでの報告に比して皮膚病変がやや少ない割に、心病変が多い傾向であった。内分泌病変については既報と同様、合併例が多い傾向であった。その他、精巣超音波検査での石灰化像が男性患者の 23.1% に、卵巣嚢腫が女性患者の 12.5% に認められた。家族歴を有する症例が 44.8%、遺伝子診断を行ったのは 44.8% であった。

### D. 考察

今回の調査で得られた本邦における CNC の実態につ

いては、難病情報センター等に情報提供を行っていく。また、本疾患に関係が深いと予想される診療科の医師においても、疾患への認知度は高くないことが判明した。本疾患の疾患概要・診断基準を今回の調査で送付しており、回答を返送した医師は当然のことながら、返送しなかった医師の中にも疾患概要・診断基準を読んだ可能性があり、希少疾患であり、難病にも指定されている本疾患に対する認知は確実に高まったことと想像できる。

### E. 結論

カーニー複合に関する全国調査を実施した。有効回答率は 23.5% と低かったが、診断を確定している症例を少なくとも 32 例把握することができた。また、希少疾患という事情もあって疾患認知度については回答者の 15.6% とやはり低い結果であったが、疾患概要や診断基準を送付したことで疾患としての認知は高められたものと察せられた。

さらに、これまで行った解析結果をもとに、最終年度には日本内分泌学会学術総会において口演発表を行った。本疾患の認知を高めることに十分寄与できたと思われる。

今後は、希少疾患の患者レジストリの構築を目指しており、開設準備中のレジストリデータベースへの登録参加を計画している。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

向井徳男、西川哲男、西條泰明、棚橋祐典、古谷曜子. Carney 複合に関する全国疫学調査結果：第 92 回日本内分泌学会学術総会  
令和元年 5 月 9-11 日、

### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし