

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

「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。MASの症状は多岐に亘り、三徴以外にも、他の内分泌器官の機能亢進や非内分泌疾患を合併しうる。国内外で整備されていないMASの診療ガイドライン作成を目指し、設定した59個のクリニカルクエスション（CQ）に対して、システムチックレビューを行った。PubMedから抽出した論文1628編のうち、30個（51%）のCQに関連する論文34編を抽出し、エビデンスレベルを評価した。

**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。MAS は受容体活性化 GTP 結合タンパク質の  $\alpha$  サブユニットをコードする *GNAS* 遺伝子の体細胞モザイク性機能亢進変異に起因する。その症状は多岐に亘り、三徴以外にも、成長ホルモン (GH) 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、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疾患を合併しうる。希少疾患であり、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ため、診療の均霑化は実現されていない。

本研究では、質の高い MAS の診療ガイドライン作成を目指して、昨年度に設定したクリニカルクエスション（CQ）に対して、システムチックレビューを行った。

**B. 研究方法**

検索リソースとして「PubMed」

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を選択し、2019 年 12 月 1 日の時点で、検索語句として「McCune-Albright syndrome」を入力し、発表年として「1980-2019」、発表言語として「English」を選択し、検索された 1628 を評価対象論文とした。59 個の CQ に対応するアウトカムに関連した論文をそれぞれ選択し、エビデンスレベルを評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はシステムチックレビューのみを行うため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針などの対象外である。

**C. 研究結果**

1. 診断

CQ1 各臨床徴候の有病率は？

1) Collins MT, et al. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2012;7 Suppl 1:S4.

MAS140例（男性58例、女性82例）の臨床徴候の報告（エビデンスレベル5）。線維性骨異形成症98%、皮膚カフェオレ斑66%、女性思春期早発症50%、甲状腺エコー以上を伴う甲状腺機能亢進症28%、低P血症10%、成長ホルモン過剰21%、Cushing症候群4%、非アルコール性肝炎4%、消化管ポリープ5%、膵炎3%、胃食道逆流5%、頻脈性不整脈4%、GH過剰に伴う大動脈拡張2%、血小板機能異常1%、甲状腺がん1%、乳がん2%、骨悪性腫瘍1%、精巣がん1%、副甲状腺機能亢進1%、精神神経疾患9%。

CQ2 末梢血検体を用いた*GNAS*解析の感度と特異度は？

CQ3 *GNAS*変異モザイク率と表現型との関連は？

1) Narumi S, et al. Quantitative and sensitive detection of *GNAS* mutations causing McCune-Albright syndrome with next generation sequencing. PLoS ONE 2013;8(3):e60525.

MAS16例の末梢血検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。75%(12/16)で*GNAS*変異を同定。ペプチド核酸(PNA)、次世代シーケンサー(NGS)、PNA-NGS各法を用いた*GNAS*変異同定の割合は、それぞれ56%、63%、75%であった。検出下限閾値はPNA-NGSが0.01%と最も低く、NGSは0.03%、PNAは1%であった。*GNAS*変異モザイク率と表現型に相関なし。

CQ4 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?

1) Lumbroso S, et al. Activating *Gsα* mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—A European Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2107-2113.

MASおよびMAS疑い小児113例の各組織検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。検体は末梢血、皮膚線、皮膚以外の罹患組織を用いて、アレル特異的PCRで解析。末梢血:三主徴あり46%(11/24)、二主徴のみ21%(7/33)。皮膚:三主徴あり14%(1/7)、二主徴のみ50%(2/4)。皮膚以外の罹患組織:三主徴あり90%(9/10)、二主徴のみ95%(15/16)。

2) Elli FM, et al. Improved molecular diagnosis of McCune-Albright syndrome and bone fibrous dysplasia by digital PCR. Front Genet 2019;10:727-12.

MAS54例の各組織検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。検体は末梢血、皮膚線維芽細胞、卵巣、線維性骨異形成症で、4つの解析法を比較。末梢血 Sanger法:0%(0/11)、アレル特異的PCR:9%(1/11)、Co-amplification at lower denaturation temperature (COLD) and mismatch amplification mutation assay (MAMA) PCR:18%(2/11)、デジタルPCR:55%(6/11)。皮膚 Sanger法:0%(0/2)、アレル特異的PCR:0%(0/2)、COLD-MAMA PCR:0%(0/2)、デジタルPCR:0%(0/2)。卵巣 Sanger法:10%(0/10)、アレル特異的PCR:40%(4/10)、COLD-MAMA PCR:70%(7/10)、デジタルPCR:100%(10/10)。骨 Sanger法:0%(0/3)、アレル特異的PCR:100%(3/3)、COLD-MAMA PCR:100%(3/3)、デジタルPCR:100%(3/3)。

3) Romanet P, et al. Using digital droplet polymerase chain reaction to detect the mosaic *GNAS* mutations in whole blood DNA or circulating cell-free DNA in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. J Pediatrics 2019;205:281-285. e4.

MASおよびMAS疑い12例の末梢血を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。末梢血DNAでの*GNAS*変異検出率58%(7/12)、末梢血cell-free DNAでの*GNAS*変異検出率80%(4/5)。

CQ5 *GNAS*遺伝子型と表現型との関連は? 論文なし

2. 皮膚カフェオレ斑

CQ6 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? 論文なし

CQ7 罹患頻度の高い部位は? 論文なし

CQ8 罹患面積と他の臨床徴候の重症度とは相関するか? 論文なし

CQ9 レーザー治療の有効性と安全性は? 論文なし

3. 線維性骨異形成症 (FD)

CQ10 FDのみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は?

CQ11 罹患頻度の高い部位ないし骨は?

1) Lee SE, et al. The diagnostic utility of the *GNAS* mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. Hum Pathol 2012;43:1234-1242.

FD48例のFD組織を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。58%(28/48)で*GNAS*変異同定。25例がp.Arg201His、3例がp.Arg201Cys。長管骨病変が扁平骨病変よりも有意に変異陽性の割合が高かった( $p=0.017$ )。

9論文203例のFD組織の*GNAS*解析(レビュー)。72%(146/203)で*GNAS*変異同定。66%がp.Arg201His、31%がp.Arg201Cys。

CQ12 罹患骨数と他の臨床徴候の重症度とは相関するか? 論文なし

CQ13 骨折の頻度と年齢との関連は?

論文なし

CQ14 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？

1) Lala R, et al. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr* 2000;89:188-193.

パミドロン酸で治療したMAS小児9例の治療効果の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)。パミドロン酸0.5-1 mg/kg/dayを2-3日間静注、6-12か月間隔で0.5-3年間治療。骨痛、骨痛による歩行機能は改善した。頭蓋骨の非対称性と脚長差は変化なし。

2) Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137:403-409.

パミドロン酸で治療したMAS9例(小児5例、成人4例)の治療効果の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)。パミドロン酸1 mg/kg/dayを3日間静注、6か月間隔で2年間治療。治療後に骨痛が軽減し、活動度が上昇した。

3) Majoor BC, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2016;32:264-276.

ビスホスホネート製剤で治療したMAS小児11例/FD30例(小児13例、成人17例)の治療効果の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)。オルパドロン酸が多いが、ゾレンドロン酸やパミドロン酸使用例もあり。Non-responderはなし。MAS群はFD群に比べて、skeletal burden score、血清FGF23濃度、血清ALP濃度、低リン血症の割合が有意に高く、1年以内の臨床的・生化学的改善の割合が有意に低かった。Skeletal burden scoreはMAS群での不完全なオルパドロン酸治療効果に対する唯一のリスク因子であった。

CQ15 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？

CQ16 高FGF23血症を合併する割合は？

1) Riminucci M, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-692.

MAS6例(4-58歳)の解析(エビデンスレベル5)。MAS+FD49例の血清FGF23濃度(128.2±101.8)は、対照(63.2±44.9)に比して有意に高値。MAS+FD+phosphate waster24例のFGF23値(181.6 ±

105.9)はMAS+FD+phosphate non-waster25例(76.9±66.4)に比して有意に高値。

2) Yamamoto T, et al. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 2005;23:231-237.

MAS6例(小児3例、成人3例)の解析(エビデンスレベル5)。MAS群(288±115)では、対照群(78.6±6.66)に比して、血清FGF23濃度が有意に高値( $p<0.001$ )。

CQ17 側弯症を合併する割合は？

1) Berglund JA, et al. Scoliosis in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: factors associated with curve progression and effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2018;33:1641-1648.

MAS138例(小児も成人も)の解析(エビデンスレベル5)。61%(84/138)で側弯を合併。そのうち65%(55/84)が軽症例(Cobb角10-30度)、13%(11/84)が中等症(Cobb角30-45度)、22%(18/84)が重症例(Cobb角>45度)であった。

Skeletal disease burdenは側弯症の重症度と有意に関連あり( $p<0.0001$ )。FGF23関連の低リン血症と甲状腺機能亢進症は重症の側弯症と有意に関連あり( $p<0.0001$ )。ビスホスホネート治療群22例は非治療群に比べて、Cobb角の進行に有意差なし。

4. ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

CQ18 ゴナドトロピン非依存性思春期早発症におけるMASの割合は？

CQ19 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？

1) Lumbroso S, et al. Activating Gs $\alpha$  mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome-A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2107-2113.

MASおよびMAS疑い小児113例の各組織検体を用いたGNAS解析(エビデンスレベル5)。アレル特異的PCRで解析。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症のみの女性では、末梢血検体の9%(3/35)、卵巣検体の71%(12/17)でGNAS変異同定。

CQ20 初発の思春期徴候とその割合は？

論文なし

CQ21 ギナドトロピン依存性思春期早発症へ移行する割合は？  
論文なし

CQ22 成人身長はどの程度低くなるか？  
論文なし

CQ23 生殖能力は？

1) Boyce AM, et al. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2019;14:1688-7.

MAS/FD女性39例の月経および生殖歴を解析（エビデンスレベル5）。月経不順77%（30/39）、そのうち3例で輸血を要する重度の貧血、9例で子宮摘出。不妊症43%（9/21）、そのうち2例は卵巣嚢腫摘出。14例で25回妊娠。妊娠中の骨痛増悪は31%、軽減は15%、変化なしは53%。

CQ24 閉経年齢は？  
論文なし

CQ25 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？

1) Feuillan PP, et al. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:647-651.

テストラクトンで治療した女性MAS12例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。月経回数は低下した（8→2回/年）が、予測成人身長（143.0±7.8 cm→147.30±11.5 cm）は有意な変化なし。

2) Eugster EA, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr 2003;143:60-66.

タモキシフェンで治療した10歳以下の女性MAS28例の治療前後の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。歴年齢は4.7±1.9歳、骨年齢8.6±2.6歳。治療後の成長速度（SD値 -0.59±3.06）は治療前（SD値 1.22±2.65）に比して有意に低下（ $p=0.005$ ）。治療後の骨成熟速度（0.72±0.36）は治療前（1.21±0.78）に比して有意に低下（ $p=0.02$ ）。

3) Nunez SB, et al. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5730-5733.

思春期早発症に対してファドロゾールで治療したMAS女性16例の研究（治療前後の比較）（エ

ビデンスレベル4）。歴年齢は5.9±2.0歳、骨年齢9.5±2.9歳。7例で中枢性思春期早発症を合併し、リユープロレリンで治療。月経回数の低下、成長率の低下、骨成熟の抑制は治療前後で有意差なし。

4) Sims EK, et al. (Fulvestrant McCune-Albright study group) Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Int J Pediatr Endocrinol 2012;2012:26.

フルベストランで治療した10才以下の女性MAS30例の前方視的介入研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。月経期間の中央値は治療後（1.0日/年）では治療前（12.0日/年）に比して有意に低下した（ $p=0.0146$ ）。 $\Delta$ 骨年齢/ $\Delta$ 暦年齢の平均値は治療後（1.0）では治療前（1.99）に比して有意に低下した（ $p=0.0007$ ）。

5) Feuillan P, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2100-2106.

レトゾールで治療した3-8歳のMAS女性9例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。治療前後で成長率、骨成熟、月経頻度は有意に改善。子宮容積に有意差なし。

6) Mieszczyk J, et al. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2751-2754.

アナスタゾールで治療した10歳以下のMAS女性20例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。治療前後で月経回数、 $\Delta$ 骨年齢/ $\Delta$ 暦年齢、成長率SD値、卵巣容積、子宮容積に有意差なし。

7) de G Buff Passone C, et al. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: a long follow-up. Horm Res Paediatr 2015;84:184-189.

タモキシフェンで治療したMAS小児8例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）。8例の治療後予測成人身長（-0.85±0.54）が治療前予測身長（-2.84±1.44）に比して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

8) Estrada A, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty

in girls with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol 2019;175:477-483.

レトロゾールで治療したMAS24例とヒストリカルコントロール42例の研究（症例対照研究）（エビデンスレベル2b）。このうち4例の成人身長(SD値  $-0.1 \pm 1.4$ ) がヒストリカルコントロールの成人身長(SD値  $-3.0 \pm 2.7$ ) に比して有意に高かった( $p=0.04$ )が、target heightからのSD値の差 ( $-0.7 \pm 1.4$ ) はヒストリカルコントロール ( $-3.5 \pm 3.1$ ) に比べて有意差が見られなかった( $p=0.1$ )。

CQ26 男児の思春期早発症の有病率は？

CQ27 巨大精巣の有病率は？

CQ28 精巣のエコー所見と病理組織は？

CQ29 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？

1) Boyce AM, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E1782-E1790.

MAS男性54例(3-59歳)の精巣機能の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)。21%(11/54)で思春期早発を合併。81%(44/54)で精巣エコー異常所見を合併。精巣摘出した8例でLeydig細胞過形成(腫瘍との鑑別は困難)。巨大精巣は精巣の記載が診られたうちの44%で見られた。3例でテストステロン+スピロラクトン併用療法が行われ、 $\Delta$ 骨年齢/ $\Delta$ 暦年齢の低下と予測成人身長の増加が認められた。

## 5. 成長ホルモン分泌過剰

CQ30 先端巨大症のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

論文なし

CQ31 成長ホルモン分泌過剰を合併する割合は？

CQ32 視神経症状を合併する割合は？

CQ33 下垂体腺腫へ移行する割合は？

CQ34 ソマトスタチン受容体作動薬の有効性と安全性は？

1) Boyce AM, et al. Optic neuropathy in McCune-Albright syndrome: effects of early diagnosis and treatment of growth hormone excess. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E126-E134.

MAS129例の解析(エビデンスレベル5)。20%(26/129)で成長ホルモン分泌過剰を合併。18才以降の後期に診断された群(4/7)で18才未満の早期に診断された群(0/15)に比べて視神経障害が有意に多かった( $p=0.0058$ )。

2) Salenave S, et al. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1955-1969.

MAS112例の解析(治療前後の比較、レビュー)(エビデンスレベル4)。20-30%で成長ホルモン分泌過剰を合併。54%でMRI下垂体腺腫同定。81%で高PRL血症を合併。ソマトスタチンアナログは有効だが、IGF1正常化は30%(17/56)。ペグビソマントは77%(10/13)でIGF1正常化。

3) Tessaris D, et al. Growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis hyperactivity on bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. Clin Endocrinol 2018;89:56-64.

成長ホルモン分泌過剰を合併したMAS30例と合併していない165例の臨床症状の解析(症例対照研究)(エビデンスレベル3)。成長ホルモン分泌過剰を合併したMASで有意に高リスクな徴候：視神経障害(オッズ比4.23)、難聴(オッズ比2.96)、顔面非対称(オッズ比6.56)、悪性腫瘍(オッズ比15.2)。薬物療法を受けた症例の72%(21/29)でIGF1は正常化。16歳以降の発症例で、視神経障害(オッズ比4.50)のリスクが有意に高かった。

4) Yao Y, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol 2019;176:295-303.

MAS52例の解析(エビデンスレベル5)。13例(25%)で成長ホルモン分泌過剰を合併。男性10例(76%)。8例で視力障害、5例で聴力障害、3例で嗅覚障害。9例でMRI上下下垂体腺腫同定。このうち6例が手術で寛解。

## 6. Cushing症候群

CQ35 Cushing症候群のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

論文なし

CQ36 自然軽快する症例の特徴は？

論文なし

CQ37 メチラポンやケトコナゾールの有効性と安全性は？

論文なし

CQ38 副腎摘出術の適応は？

論文なし

CQ39 Cushing症候群を合併する割合は？

1) Brown RJ, et al. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1508-1515.

MAS112例の解析（エビデンスレベル5、レビュー）。7%（8/112）でCushing症候群を合併。診断年齢の中央値は生後3か月。20%（6/30）で死亡、そのうちの4例は副腎摘出後。生存した23例うち、13例で副腎摘出、10例で自然軽快。Cushing症候群を合併したMAS群（44%）は非合併群（5%）に比して、発達遅滞の割合が有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

## 7. 甲状腺機能亢進症

CQ40 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？  
論文なし

CQ41 MASにおける甲状腺機能異常の割合と特徴は？

1) Feuilleant PP, et al. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1596-1601.

甲状腺機能が正常なMAS女性19例の検討（エビデンスレベル5）。歴年齢は $6.6\pm 1.0$ 歳、骨年齢 $9.5\pm 1.0$ 歳。37%（7/19）でエコー異常所見あり。エコー異常所見のあった7例はTSHが低く、異常所見のなかった12例に比してfT3が優位に高かった（ $2.9\pm 0.2$  vs  $2.3\pm 0.1$  nM、 $p<0.05$ ）。エコー異常所見のあった7例はその後3-6年のフォロー期間中に顕性亢進症には至らなかった。

CQ42 甲状腺がんへ移行する割合は？  
論文なし

CQ43 甲状腺ホルモン合成阻害薬の有効性と安全性は？  
論文なし

CQ44 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？

1) Merchant N, et al. McCune-Albright syndrome with unremitting hyperthyroidism at early age: management perspective for early thyroidectomy. Glob Pediatr Health 2019;6:2333794X19875153.

甲状腺摘出術を受けたMAS3例の解析（エビデンスレベル5）。5か月、2歳、4歳で甲状腺摘出術するも合併症なし。

CQ45 放射性ヨウ素治療の適応、投与量、有効性、安全性は？  
論文なし

## 8. その他の臨床徴候

CQ46 非アルコール性肝炎の重症度、予後、治療法は？

1) Johansen L, et al. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:e54-e57.

MAS+胆汁鬱滞3例（新生児）の症例報告（エビデンスレベル5）。1歳までに胆汁鬱滞は収束、ただし炎症は持続。2例で進行性非定型結節性過形成、1例で肝芽腫。

CQ47 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？

1) Zacharin M, et al. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. J Med Genet 2011;48:458-461.

MAS+消化管ポリープ4例の症例報告（エビデンスレベル5）。4例共に過誤腫性消化管ポリープあり。3/4例で病変組織にGNAS変異同定、残り1例は血液でのみ同定。2例でPeutz-Jegher症候群様の口周囲の雀斑あり。

CQ48 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？  
論文なし

CQ49 胆石の重症度、予後、治療法は？  
論文なし

CQ50 心不全の重症度、予後、治療法は？  
論文なし

CQ51 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？  
論文なし

CQ52 高血圧の重症度、予後、治療法は？  
論文なし

CQ53 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？

1) Bajpai A, et al. Platelet dysfunction and increased bleeding tendency in McCune-Albright syndrome. J Pediatr 2008;153:287-289.

MAS+血小板機能低下3例の症例報告（エビデンスレベル5）。いずれも周術期の出血あり。機能低下の機序不明。

CQ54 知能発達の遅れは*GNAS*機能変異による臨床徴候の1つか？  
論文なし

CQ55 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？  
論文なし

CQ56 膵炎の重症度、予後、治療法は？

CQ57 肝胆膵の病変の有病率、特徴は？

1) Gaujoux S, et al. Hepatobiliary and pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:E97-E101.

MAS19例の症例報告（エビデンスレベル5）。33%（16/19）で肝胆膵の病変あり。膵管病変4例、そのうちの3例はnumerous branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms。肝腺腫2例。

#### 9. 移行期医療

CQ58 成人診療科のどの分野にいつ頃移行すべきか？  
論文なし

CQ59 移行前に必要な準備は？  
論文なし

#### D. 考察

MASの診療ガイドライン作成を目指して、システマチックレビューを行った。全部で59個のCQのうち、30個（51%）に対して論文34編を抽出できた。希少疾患のためエビデンスレベルが高い論文は少なく、エビデンスレベル2bと3が1編ず

つで、4が12編、5が20編であった。領域別では、アロマトーゼ阻害薬とビスフォスフォネート治療についての論文が比較的多く、思春期早発症とFDの治療の推奨に貢献すると考える。

今後は各CQに対応する推奨文とその推奨レベルを決定し、ガイドライン作成を目指す。エビデンスの十分でないCQに対しては、日本小児内分泌学会など関連学会と協力し、エキスパートオピニオンを提唱する予定である。

#### E. 結論

MASの診療ガイドライン作成を目指し、システマチックレビューを行い、30個のCQに関連する論文34編を抽出し、エビデンスレベルを評価した。

#### 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（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし