

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、昨年度設定したクリニカルクエスチョン (CQ) に対し、システマティックレビューを行った。

**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**

2018年度に、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、検査所見関わるクリニカルクエスチョン (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を設定した。本年度は、これらのQCに対するシステマティックレビューを行った。

**C. 研究結果**

**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）**

**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？

参考文献 1-3

高頻度（全例に認める）

17名中17名で認める（出生身長 中央値-4.2、出生体重 中央値-3.5）

**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）

参考文献 1-2

認めることもある

6例中1例で認める（35週）

2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)

**QC2-1.** 骨幹端異形成症の頻度は？

参考文献 1-3

高頻度に認める

17例中 あり11名、なし5名、不明1名

**QC2-2.** 骨量減少 (Osteopenia) 合併の頻度は？

参考文献 1、3

高頻度に認める

6例中 あり6例、なし0例

3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenita): 副腎不全症状、皮膚色素沈着

**QC3-1.** 発症時期は？

参考文献 1-3

70%以上は生後1か月以内に発症する

17症例中、生後1週間以内：5症例、生後1週～1か月：8症例、生後1か月～6か月：3症例、15.5歳：1症例

**QC3-2.** 副腎不全の重症度は？

参考文献 1、2

客観的な基準はない。Cortisol 補充療法の開始時期は6名で調査されており、生後1か月以内2名、3か月以内1名、6か月以内1名、15.5歳から1名であった。

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？

参考文献 1、2

男児 14 名中 停留精巣（あり 11 名、なし 2 名、不明 1 例）

外性器異常（あり 11 名（尿道下裂 3 名、マイクロペニス 1 名、詳細不明 7 名）、なし 3 名）

**QC4-2.** 停留精巣は片側か両側性か？

報告なし

## 5. その他

### 低身長

**QC5-1.** 出生後の低身長の程度は？

参考文献 1、2

全例に成長障害を認める

中央値  $-5.25$  SD ( $-7.8 \sim -2.3$ )

**QC5-2.** GH 分泌能は？

報告なし

**QC5-3.** GH ホルモン治療への反応は？

参考文献 2

3 名で治療されているが、詳細は不明

**QC5-4.** 最終身長は？

参考文献 1、2

低身長を認める

15 歳以上の 3 名においては、中央値  $-5.4$  ( $-7.8 \sim -5.1$ )

**QC5-5.** 思春期発来時期は正常か？

参考文献 1、2

対象数は少ないが正常である

10 歳以下の報告例は 2 名で思春期は未初来  
12 歳以上の報告例は 4 名。男児 3 名 (1 名 pubic hair at 11 year, 2 名 16.5 歳、15 歳でそれぞれ Tanner stage PH 4)

### 顔貌（乳幼児期）

**QC6-1.** 前額突出の有無（頻度）は？

参考文献 1、3

高頻度に認める

14 名中、14 名で同定（ただし、Bifrontal bossing, abnormal ears and nose 合わせて 11/11 文献 3 より）

**QC6-2.** 平坦で広い鼻梁の有無（頻度）は？

報告なし

**QC6-3.** Small/low set ear の有無（頻度）は？

報告なし

**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

報告なし

### 神経学的発達

**QC7-1.** 知的発達レベルは？

報告なし

**QC7-2.** 情緒面（心理面）での問題はないか？

報告なし

### 骨格異常

**QC8-1.** 短い手足の有無は？

参考文献 3

高頻度に認める

11 例中あり 5 例、なし 6 例

**QC8-2.** Craniosynostosis の有無は？

参考文献 3

認めることもある

11 例中あり 3 例、なし 8 例

**QC8-3.** 側弯の有無は？

参考文献 1

高頻度に認める

3 名中 2 名で同定

**QC8-4.** Slender bone の有無は？

報告なし

### 哺乳不良

**QC9-1.** 哺乳不良の有無は？

参考文献 1

高頻度にとめる

3 名中 2 名で幼少期に哺乳不良を認めた

## 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

低めを示すが明らかな異常値を示さない場合もある

参考文献 1

治療開始前データは 3 名であり。-1 SD 以下は 3 名中 1 名

(2) 血中アルドステロンの低値

低めを示すが明らかな異常値を示さない場合もある。

参考文献 1

治療開始前データは 3 名であり。-1 SD 以下は 3 名中 2 名

(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値

データなく検証できない

(4) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下

参考文献 1

2 症例で試行されており、2 例とも低反応

**QC10-1.** 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？

症例数が少なく判定できない。

2. 血中 ACTH 高値

参考文献 1

3 名で治療開始前データあり。3 名とも著しい高値を示す (9010, 427, >1000 pg/ml)

3. 画像診断による副腎低形成の証明

**QC11-1.** 副腎低形成の特徴的所見および最適の画像診断法は？

参考文献 1-3

副腎低形成ありは14例中14例で同定されている。診断方法の記載のあるものは3例、MRI/CTにて副腎同定できず 3/3

#### 4. X線による長管骨の骨幹端異形成

文献1 参考文献1-3

高頻度にとめる。16名中、11名で同定した。同定しなかった3名は同一家系(p.Ile272Ser)

QC12-1. 異常が見つかりやすい最適年齢は？

報告なし

#### 5. 高カルシウム尿症を認める場合がある

QC13-1. 高カルシウム尿症を認める頻度、および時期は？

参考文献1、3

8例中6例で高カルシウム尿症、時期は不明

QC13-2. 皮下骨腫、腎結石の合併頻度は？

報告なし

QC13-3. 血清カルシウム濃度は？

参考文献1

3例中3例で血清カルシウム濃度は正常であった

#### 6. 骨年齢の遅延

QC14-1. 遅延を認める頻度は？

参考文献1-3

遅延を認める頻度は？17症例中 遅延：13例、遅延なし：1例、不明：3例

QC14-2. 遅延のまま成熟するのか？途中で加速するのか？

報告なし

### III. 遺伝子診断

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

QC15-1. CDKN1C 変異の病原性の判定をどのようにするか？

参考文献1-3

PCNA-binding site の変異のみ報告されている。これまでの報告例はすべて母由来アレルミスセンス変異で、PCNA-binding site 内の p.Ile272Ser, p.Asp274Asn, p.Phe276Val, p.Phe276Ser, p.Lys278Glu, p.Arg279Pro 変異。PCNA-binding site 内の母由来アレル上のミスセンス変異は新規変異については、機能解析が必要と考える。

### IV. 除外項目

DAX1 異常症

SF1/Ad4BP 異常症

ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)

先天性リポイド過形成症

### 診断のてびきと関係しないクリニカルクエスション

#### 治療、フォローアップ

##### 副腎不全

QC16-1. 副腎不全治療において、IMAGe 症候群固有の留意する点があるか？

治療量の目安はあるか？ストレス時の補充量、他の治療法は？

参考文献4

他の原因による副腎不全に対する治療と同様

##### 成長ホルモン治療

QC16-2. 成長ホルモン分泌は正常か？

報告なし

QC16-3. 成長ホルモン治療の有用性は？

報告なし

##### 外性器異常の治療

QC16-4. 外性器異常の治療において、IMAGe 症候群固有の留意する点があるか？

参考文献4

外科手術については通常の停留清掃、尿道下裂の手術でよい。長期間の副腎ステロイド補充、テストステロン補充は内分泌科医によって治療されるべきである

##### 整形外科的治療

QC16.5. 側弯、股関節形成不全などの合併症の検索およびフォローアップの頻度は？

参考文献4

側弯、股関節形成不全などの骨関連合併症には整形外科的診療が必要

##### 遺伝カウンセリング

QC17.1. CDKN1C 変異を同定した症例に対するカウンセリングをどうするか？

参考文献4

CDKN1C は母性発現遺伝子であることから、IMAGe 症候群は母由来アレル上の CDKN1C 変異より生じる。患者に CDKN1C 変異が同定された場合、母親の遺伝子解析を施行する。母が CDKN1C 変異をもっていた場合、次子再発率は 50%である。母に変異がなかった場合、de novo 変異が患者の母由来アレルの CDKN1C 遺伝子に起こったと考えられるため、その場合の次子再発率は非常に低くなるが、母親の生殖細胞におけるモザイクの可能性も否定はできない (それでも<1%)。患者が女性の場合、再発率は 50%、男性の場合は 50%の確率で保因者となる

QC17.2. CDKN1C 変異を同定できない症例に対するカウンセリングをどうするか？

参考文献5

特に指針はない。これまで欠失症例の報告はなく、aCGH などの解析が必要かの判定

はできない。最近、免疫不全を伴った IMAGE 症候群患者で *POLE* 遺伝子の両アレル変異が報告されている。免疫不全、特異顔貌を認める症例に対しては、*POLE* 遺伝子変異解析を進める必要かもしれない。

**QC17.3.** Genotype-Phenotype correlation はあるのか？

報告なし

#### 参考文献

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet*. 2012 May 27;44(7):788-92.
4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8]. PMID:24624461
5. Logan CV, Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaitė Ž, Challis R, Cleal L, Borel V, Fluteau A, Santoyo-Lopez J; SGP Consortium, Aitman T, Barroso I, Basel D, Bicknell LS, Goel H, Hu H, Huff C, Hutchison M, Joyce C, Knox R, Lacroix AE, Langlois S, McCandless S, McCarrier J, Metcalfe KA, Morrissey R, Murphy N, Netchine I, O'Connell SM, Olney AH, Paria N, Rosenfeld JA, Sherlock M, Syverson E, White PC, Wise C, Yu Y, Zacharin M, Banerjee I, Reijns M, Bober MB, Semple RK, Boulton SJ, Rios JJ, Jackson AP. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGE Syndrome with Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):1038-1044.

#### 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（参考文献3.）、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（参考文献5.）。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。臨床像や長期的臨床像についての報告は非常に少なく、システムティックレビューに基づいた診療ガイドラインの作成は、本疾患については、まだ難しいと考えられた。

#### E. 結論

IMAGE 症候群の診療ガイドライン作成にあたっての昨年度設定した CQ に対し、システムティックレビューを行った。

#### 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