

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患政策研究事業**

**機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の  
表現型スペクトラムに関する研究**

**平成 27 年度～28 年度 総合研究報告書**

**研究代表者 長谷川奉延**

**平成 29 (2017) 年 5 月**

# 目次

## I. 総合研究報告

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究-----	1
長谷川奉延	
（資料 1 - 1）一次調査のアンケート調査用紙-----	8
（資料 1 - 2）機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票-----	10
McCune-Albright 症候群	
（資料 1 - 3）機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票-----	11
線維性骨異形成症	
（資料 1 - 4）機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票-----	12
自律性機能性卵巢嚢腫)	
（資料 1 - 5）一次調査結果概要-----	13
（資料 2 - 1）診断基準および重症度分類-----	14
（資料 2 - 2）指定難病に関する要望書-----	18
（資料 4 - 1）第 49 回日本小児内分泌学会学術集会抄録-----	27
（資料 4 - 2）第 49 回日本小児内分泌学会学術集会発表パワーポイント-----	29
（資料 6 - 1） <b>The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific</b> ----	35
<b>Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual</b>	
<b>Meeting of the Japanese Society for Pediatric</b>	
<b>Endocrinology</b> 抄録	
（資料 6 - 2） <b>The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific</b> -----	37
<b>Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual</b>	
<b>Meeting of the Japanese Society for Pediatric</b>	
<b>Endocrinology</b> 発表パワーポイント	
（資料 7 - 1）患者会とのメールやり取り1-----	44
（資料 7 - 2）患者会とのメールやり取り2-----	45
（資料 7 - 3）患者会活動状況(産経新聞 10 月 2 日記事)-----	46
II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	48

## 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究

研究代表者 長谷川 奉延・慶應義塾大学医学部小児科学・教授

### 研究要旨

1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査により機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を 20 歳未満人口比で、10 万人に 11.7 人と算出した。McCune-Albright 症候群の患者情報をデータベース化した。2. McCune-Albright 症候群の診断基準および重症度分類を策定し、学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じ、MAS を第 3 次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した。3. 今回の研究の疾患対象を、McCune-Albright 症候群、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巢嚢腫の 4 疾患とした。そのうえで、全国から疾患対象者の試料（血液、あるいは病変手術試料）を収集した。4. 単骨性線維性骨異形成 8 例全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。5. 散発性機能性下垂体腺腫（先端巨大症）59 例を解析し、30 例に腫瘍病変における機能亢進型 GNAS 変異を認めた。そのうちの 4 例において末梢血にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。6. 自律性卵巢嚢腫 7 例中 5 例において末梢血にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。7. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携した。すなわち、患者会とメールのやりとりによる情報交換を行った。

### 研究分担者

鳴海覚志・国立成育医療研究センター研究所分子内分  
泌研究部・室長

高橋裕・神戸大学・医学部糖尿病内分泌内科学・准教授  
安達昌功・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝  
科・部長（平成27年度）

室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝  
科・部長（平成28年度）

石井智弘・慶應義塾大学小児科学教室・准教授

坂本好昭・慶應義塾大学形成外科学・助教

### 研究連携者

柴田 浩憲・慶應義塾大学医学部小児科学教・助教

西村 玄・東京都立小児総合医療センター診療放射線  
科・部長

井原健二・大分大学医学部小児科学講座・教授

### A. 研究目的

様々な器官の cyclic AMP(cAMP)パスウェイを介在する Gs 蛋白質をコードする遺伝子 GNAS に体細胞モザイク性機能亢進変異が生じる機能亢進型 GNAS 変異関連疾患

は、最重症型である McCune-Albright 症候群 (MAS)、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巢嚢腫、その他を含む。平成 27 年度から平成 28 年度の 2 年間の本研究の目的は以下のごとくである。1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査を行うことにより、有病率を算出し、診療実績を明らかとする。さらに MAS に関する全国規模のデータベースを構築する。2. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の診断基準および重症度分類を策定し、学会の承認をえる。3. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の対象者を設定し、試料を収集する。4. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである単骨性線維性骨異形成において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。

5. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである機能性下垂体腺腫（先端巨大症）において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。6. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである自律性卵巢嚢腫において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。7. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつであるマッキューン・オルブライト患者会

と連携する。

## B. 研究方法

平成 27 年度から平成 28 年度の 2 年間の本研究の研究方法は以下のごとくである。

1. 日本小児内分泌学会評議員 180 名（総施設数 112 施設）を対象に日本小児内分泌学会評議員メーリングリストを用いて一次調査を行った。なお一次調査を行うこと、およびその内容については、日本小児内分泌学会理事会での審議・承認を得た。実際に評議員に送付した一次調査のアンケート調査用紙を資料 1 - 1 として示す。この一次調査の結果をもとに、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を算出した。二次調査として日本小児内分泌学会と連携し、診療経験のある評議員に調査票を送付し、診療実態を調査している。すなわち慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て、平成 29 年 3 月 31 日現在、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患の診療実績を二次調査として行っている（資料 1 - 2 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患疫学 2 次調査票 McCune-Albright 症候群、資料 1 - 3 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票 線維性骨異形成症、資料 1 - 4 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票 自律性機能性卵巣嚢腫 参照）。さらに一次調査結果をもとに、McCune-Albright 症候群のデータベースを構築する。すなわち、McCune-Albright 症候群の患者情報を電子データ化し、専用ノートパソコンで管理する。

2. 日本小児科学会（会長：平成 27 年度五十嵐隆・平成 28 年度高橋孝雄）、日本小児内分泌学会（担当者：国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子）、日本内分泌学会（担当者：国立成育医療研究センター副院長 横谷進・福岡大学医学部内分泌糖尿病内科教授 柳瀬敏彦）、厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」（担当者：国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子）とともに、MAS の診断基準および重症度分類を策定し、日本小児内分泌学会（理事長：緒方勤）の承認を得た。なお、策定に際し、小児慢性特定疾病情報センターのホームページ [http://www.shouman.jp/instructions/5\\_43\\_93/](http://www.shouman.jp/instructions/5_43_93/) に公開さ

れている 2014 年 10 月 6 日日本小児内分泌学会文責の MAS 診断の手引きも参考にした。

3. 研究代表者および研究分担者で話し、試料の収集に関する今回の研究対象疾患を決定した。そのうえで、疾患対象者の試料（血液、あるいは病変手術試料）を全国の小児科医、内分泌内科医、形成外科医、その他から収集した。

4. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、単骨性線維性骨異形成(monostotic fibrous dysplasia; 以下 MFD)の試料(末梢血および骨病変手術試料)における機能亢進型 GNAS 変異(R201H, R201C, Q227L)の検出を試みた。すなわちリンパ球および骨病変から DNA を抽出した。骨病変として 5 例は凍結骨、3 例はホルマリン固定パラフィン包埋切片(脱灰処理時にギ酸を使用)であった。機能亢進型 GNAS 変異の好発部位であるエクソン 8 および 9 を PCR 法で増幅した。変異の高感度検出実験では、野生型 PCR 産物の増幅を抑制し、変異型産物の存在割合を増幅するペプチド核酸プローブ(PNA; Gly-NH<sub>2</sub>-CGC TGC CGT GTC -HAc)を混和した(ただし定量実験では混和しなかった)。1<sup>st</sup> PCR には、次世代解析で用いるアダプター配列を両断端に付加したプライマーを用いた。得られた PCR 産物を精製し、アタッチメント配列、インデックス配列を付加したプライマーで 2nd PCR を行った。この結果、次世代解析可能なライブラリが構築される。解析はベンチトップ型次世代遺伝子解析装置 Miseq(イルミナ社)を用いた。1 ランあたり最大 48 検体を同時処理し、標準的な読み取りの depth は 50,000 以上であった。出力された配列データは BWA, SAMtools を用いた Linux ベースのパイプラインで解析し、塩基ごとの非標準配列のコール数を出力した。バックグラウンドの変異検出率を把握するため、各実験には同一ランに 3 検体のコントロールも解析し、3 検体の平均 + 2.5SD 以上の割合で変異が検出された際にのみ変異陽性と判定した。PNA を使用しない実験結果に基づき、変異細胞のモザイク率を算出した。

5. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の試料(末梢血および腫瘍手術試料)における機能亢進型 GNAS 変異(R201H, R201C, Q227L)の検出を試みた。方法の詳細は上記 4. MFD と同様であり、さらにモザイクを疑う症例においてはデジタル PCR による確認を行っている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

6. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、自律性卵巢嚢腫の末梢血における機能亢進型 GNAS 変異 (R201H, R201C, Q227L) の検出を試みた。方法の詳細は上記4. MFDと同様である。

7. 平成28年8月に追加した目標であり、平成28年8月に立ち上がったマッキューン・オルブライト症候群の患者会とメールのやりとりによる情報交換を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会、神戸大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理委員会・医学倫理委員会、および日本小児内分泌学会の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、臨床研究指針・疫学研究指針に準拠した。個人情報に連結不可能匿名化した。データを保存するノートパソコン、バックアップ用のHDは、最小限の紙媒体データとともに事務室の鍵付きキャビネットに保管した。

### C. 研究結果

1. 評議員106名(施設数63/115施設:55.8%)から回答を得た。機能亢進型 GNAS 変異関連疾患として、2016年1月1日現在経過観察中の症例は計162例であった(資料1-5 一次調査結果概要 参照)。現在二次調査(平成29年3月31日現在、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患の診療実績)の結果を解析中である(資料1-2 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 McCune-Albright症候群、資料1-3 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 線維性骨異形成症、資料1-4 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 自律性機能性卵巢嚢腫 参照)。また、McCune-Albright症候群の患者情報を電子データ化し、専用ノートパソコンに保管した。

2. MASの診断基準および重症度分類(資料2-1 診断基準および重症度分類 参照)を策定し、日本小児内分泌学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じてMASを第3次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した(資料2-2 指定難病に関する要望書 参照: 要望疾病一覧32にマッキューン・オルブライト症候群の記載あり)。平成29年4月1日現在、マッキューン・オルブライト症候群は

指定難病として指定されていない。

3. 試料収集に関する今回の研究の疾患対象を、MAS、単骨性線維性骨異形成(monostotic fibrous dysplasia; MFD)、機能性下垂体腺腫、自律性卵巢嚢腫の4疾患とした。2年間(平成28年12月まで)に全国からMAS49例、MFD13例、機能性下垂体腺腫92例、自律性卵巢嚢腫18例の試料を収集した。

4. MFD8例(年齢:10歳~67歳、男性:女性=4:4)で解析した結果は以下のとおりである(資料4-1. 第49回日本小児内分泌学会学術集会抄録、および資料4-2. 第49回日本小児内分泌学会学術集会発表パワーポイント 参照)。(1)全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両方でモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異(R201H またはR201C)を同定した。(2)同定された変異はR201H5例、R201C3例であった。(3)4例では骨病変由来DNAのPCRでGNASのみならず、GAPDHも増幅されなかった。このうちの3例の骨検体は、脱灰処理時にギ酸を使用したホルマリン固定パラフィン包埋切片であった。もう1例の骨検体は凍結骨であるが、6回の手術を受けており、肉眼的に骨が強く石灰化していた。

5. 機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例を解析し、30例に成長ホルモン産生下垂体腫瘍病変に機能亢進型 GNAS 変異を認めた。その中の4例において末梢血にも機能亢進型 GNAS 変異を同定した。現在デジタルPCRを用い、結果の再現性の確認をするとともに、未検討の症例を解析中である。

6. 自律性卵巢嚢腫7例中5例(71.4%)の末梢血において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。(資料6-1. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 抄録、および資料6-2. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 発表パワーポイント 参照)。

7. 患者会の設立を援助した(資料7-1患者会とのメールやり取り1 参照:なお先方の個人情報は〇〇〇〇と修正済み)。また患者会の活動を援助し、活動状況の提供を受けた(資料7-2 患者会とのメールやり取り2、および資料7-3 患者会活動状況(産経新聞10月2日記

事) 参照)。

#### D. 考察

1. 我が国で初めて機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査(一次調査)を行った。2016年1月1日現在、日本小児内分泌学会評議員勤務施設で診療されている機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の総数は162例であった。今回の調査には、小児内分泌科以外の診療科(たとえば内分泌内科あるいは整形外科)で診療されている症例が含まれないため、実際の総数はこの数より多いと考えるが、現時点では20歳未満人口比で、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を10万人に11.7人(McCune-Albright 症候群5.0人、単骨性線維性骨異形成1.2人、自律性卵巣嚢腫5.5人)と算出した。機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査(二次調査)の成績により、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患として、McCune-Albright 症候群、線維性骨異形成、自律性機能性卵巣嚢腫についてはそれらの診療実績が明らかになると期待される。また McCune-Albright 症候群に関する全国規模のデータベースを初めて構築した。本研究助成終了後も、日本小児内分泌学会小児疾患患者臨床情報登録委員会との連携によりこのデータベースの運用を継続し、我が国における McCune-Albright 症候群の疫学データの質の向上に努める予定である。

2. 本研究により、MASの診断、重症度、および治療に関する情報が一元化された。今後の機能亢進型 GNAS 変異関連疾患、とくに MAS 診療の質の向上に寄与すると考える。さらに本研究により策定し、学会承認された診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じて MAS を指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望したことにより、今後 MAS が指定難病と指定される可能性がある。言うまでもないことであるが、指定難病は難病医療法に基づいて厚生労働大臣が指定する疾患であり、その医療費は国による助成対象となる。すなわち指定難病は、難病のうち患者の置かれている状況からみて、良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が以下の要件をすべて満たすものを指定する。(1)患者数が本邦において一定の人数(人口の0.1%程度以下)に達しない

こと、(2)客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること。今回の研究は、これらの要件(2)を明確化したものである。

3. 今回の研究により、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の試料が全国から収集された。

4. MFD8 例全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を認めたことは、MFD が機能亢進型 GNAS 変異関連疾患であることと矛盾せず、単一疾患であることを強く示唆する。また、ホルマリン固定パラフィン包埋切片の脱灰処理時にギ酸により DNA は損傷を受けること、および強く石灰化した骨病変から通常の方法では DNA 抽出は困難であることが判明した。

5. 今回の研究により散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の一部が GNAS の体細胞モザイク変異によって引き起こされる可能性が示唆された。すなわち散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例中4例において末梢血から GNAS の体細胞モザイク変異を同定した。このことは散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の一部が機能亢進型 GNAS 変異関連疾患であることと矛盾しない。しかしながら手法が高感度であるゆえにモザイクの検出にはサンプルコンタミネーションなどのアーチファクトの可能性を可及的に排除するとともに、唾液など他のサンプルでの解析が必要であると考え。さらに結果の validation、および再現性の確認をするために、独立した modality としてデジタル PCR による解析を進めている。また、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患としての散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の臨床的特徴について解析予定である。

6. 今回の研究により、自律性卵巣嚢腫の7例中5例(71.4%)において末梢血にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を認めたことは、自律性卵巣嚢腫が機能亢進型 GNAS 変異関連疾患であることと矛盾しない。過去において、nested PCR と制限酵素を用い自律性卵巣嚢腫39例中、末梢血で機能亢進型 GNAS 変異を3例(7.7%)に同定したという報告がある(Lumbroso S, et al. Activating Gs Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome—A European Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab 89: 2107-2113, 2004;). この過去の報告に比して、今回の7

例中5例(71.4%)という値が高いことは本研究方法の感度の高さを反映すると考える。今後結果の validation のために卵巣嚢腫由来 DNA での解析が望まれる。

7. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携した。今後もこの連携を継続し、患者の生の声を行政に届ける予定である。

## E. 結論

1. 2016年1月1日現在、日本小児内分泌学会評議員勤務施設で診療されている機能亢進型GNAS変異関連疾患の総数は162例であった。今回の研究により、本邦における機能亢進型GNAS変異関連疾患の有病率を20歳未満人口比で10万人に11.7人であると初めて明らかにした。McCune-Albright症候群に関する全国規模のデータベースを初めて構築した。2. GNAS変異関連疾患の最重症型であるMcCune-Albright症候群(MAS)の診断基準および重症度分類を策定し、学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じ、MASを第3次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した。3. 2年間に機能亢進型GNAS変異関連疾患として、全国からMAS49例、線維性骨異形成13例、機能性下垂体腺腫92例、自律性機能性卵巣嚢腫18例の試料を収集した。4. 単骨性線維性骨異形成8例全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者でモザイクとして機能亢進型GNAS変異を同定した。5. 機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例を解析し、30例に腫瘍病変における機能亢進型GNAS変異を認めた。その中の4例において末梢血にも機能亢進型GNAS変異を同定した。6. 自律性機能性卵巣嚢腫7例中5例において機能亢進型GNAS変異を同定した。7. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携し、メールのやりとりによる情報交換を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

1. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes Endocrine J. 62:53-9, 2015

2. Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, Takahashi Y, Kohmura E Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion-. Pituitary. 18:518-24, 2015
3. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. Pituitary. 18:343-351., 2015
4. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. Pituitary. 18:876-883,2015
5. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence. *PLoS One*. 10:e0140189, 2015
6. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. Internal Med. 55; 1685-1690, 2016
7. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. Endocrine J. 63 ; 953-963, 2016
8. Itonaga T, Goto H, Toujigamori M, Ohno Y, Korematsu S, Izumi T, Narumi S, Hasegawa T, Ihara K. Three-quarters adrenalectomy for infantile-onset Cushing syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in McCune-Albright syndrome. *Hor Res Paediatr* (in press)
9. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. Internal Med. 2016 55 1685-90.

(和文)

1. 今日の小児治療指針 下垂体性巨人症と先端巨大

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

症 高橋 裕 医学書院 236-237, 2015

2. 下垂体診療マニュアル 下垂体腫瘍の成因 福岡秀規、高橋 裕 診断と治療社 61-64 2016
3. 高橋 裕 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク 最新医学, 2016 71, 5, 63-66
4. 高橋 裕 下垂体疾患と糖代謝異常 先端巨大症 Medical View Point, 2016 in press
5. 高橋 裕 先端巨大症の QOL と生命予後 ホルモンと臨床, 2016 in press
6. 高橋 裕 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症 Medicina, 2016 in press
7. 高橋 裕 今日の治療指針 2018 年度版 先端巨大症 医学書籍社 2017 in press

2. 学会発表

(海外)

1. Factors associated with quality of life in Japanese patients with acromegaly. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
2. Prevalence of *AIP* gene mutations in Japanese patients with sporadic acromegaly and the efficacy of cabergoline therapy. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Yoshida K, Takahashi M, Yamada S, Izawa M, Inoshita N, Ogawa W, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
3. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Sakamoto Y, Nishimura G, Hasegawa T. Monostotic fibrous dysplasia is a single disorder caused by somatic mosaic activating mutations in *GNAS*. The 55<sup>th</sup> European Society for Paediatric Endocrinology Annual Meeting 2016.9.19-9.12 Paris, France
4. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Sasaki G, Shibasaki T, Hara Y, Hasegawa T. Detection of somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing. 2016.11.16-11.20 The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology
5. Increased prevalence of pancreatic cystic neoplasms in patients with acromegaly Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of

the Endocrine Society 2016

(国内)

1. 高橋 裕。先端巨大症の病態と治療 Update (特別講演) 千葉臨床内分泌代謝 FORUM 2015
2. 高橋 裕。Acromegaly The Year(特別講演) アクロメガリーフォーラム 2015
3. 糸永知代、後藤洋徳、関口和人、宮原弘明、是松聖悟、泉達郎、末延聡一、今井一秀、井原健二、鳴海覚志、長谷川奉延。両側副腎腺腫から Cushing 症候群を来した McCune-Albright 症候群の 6 生月女児例 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年 4 月 23 日 - 25 日
4. 野ヶ山泰介、柴田浩憲、松村和哉、中野さつき、松浦宏樹、原 洋祐、古庄知己、石井智弘、長谷川奉延、栗津緑。Fanconi 症候群を呈した McCune-Albright 症候群の 1 例 第 37 回日本小児体液研究会 2015 年 8 月 29 日
5. 柴田浩憲、鳴海覚志、石井智弘、坂本好昭、西村玄、長谷川奉延。単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異で生じる単一疾患である 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8 日 10 日
6. 鳴海覚志、長谷川奉延。NGS を用いた機能亢進型 *GNAS* 変異の検出: McCune-Albright 症候群および類縁疾患における解析経験 日本人類遺伝学会 第 60 回大会シンポジウム 9 2015 年 10 月 14 日 - 17 日
7. 高橋 裕。新たな病態: 先端巨大症における老化の促進 (教育講演) 先端巨大症治療 Update 博多 2016
8. 高橋 裕。先端巨大症の新たな治療戦略 (特別講演) 先端巨大症治療 Update 大阪 2016
9. 高橋 裕。先端巨大症の診断と治療 Update (特別講演) アクロメガリーウェブ講演会 2016
10. 高橋 裕。先端巨大症の新たな病態 (特別講演) 名古屋エンドクリン研究会 2016
11. 高橋 裕。下垂体腫瘍関連希少疾患、指定難病、クッシング病と先端巨大症 (特別講演) メディアセミナー 2017

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学調査票

ご所属	病院	科
ご住所	〒	
調査担当者ご芳名		
メールアドレス		

### 質問 1.

2016 年 1 月 1 日時点で貴施設で機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患（McCune-Albright 症候群、線維性骨異形成症、機能性下垂体腺腫、自律性機能性卵巣嚢腫）と診断された症例をフォローされていますか。

はい ・ いいえ

（“はい”と答えた方のみ質問 2 以降へお進みください。“いいえ”と答えた方は調査終了です。）

### 質問 2.

2016 年 1 月 1 日時点で貴施設においてフォローされている機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患（McCune-Albright 症候群、線維性骨異形成症、機能性下垂体腺腫、自律性機能性卵巣嚢腫）の症例数をお知らせください。

（ ）名

### 質問 3.

フォローされている機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患の分類と機能亢進型 GNAS 変異解析（末梢血、組織検体のいずれか）を行った各症例数をお知らせください。

McCune-Albright 症候群で、線維性骨異形成症、機能性下垂体腺腫や自律性機能性卵巣嚢腫を合併する症例は McCune-Albright 症候群にまとめて 1 例と累計してください。

	<u>総数</u>	<u>機能亢進型 GNAS 変異解析あり</u>
McCune-Albright 症候群	( ) 名	うち ( ) 名
線維性骨異形成症	( ) 名	うち ( ) 名
機能性下垂体腺腫	( ) 名	うち ( ) 名
自律性機能性卵巣嚢腫	( ) 名	うち ( ) 名

質問 4.

GNAS 機能亢進変異解析を希望されますか。

はい ・ いいえ

質問 5.

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患全国調査の二次調査を行う際にはご協力頂けますでしょうか。なお、二次調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会での承認後に行う予定です。

はい ・ いいえ

質問 6.

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患に関して、ご質問がございましたら下記に記載してください。

**ご協力誠にありがとうございました**



資料 1 - 3 機能亢進型GNAS変異関連疾患 疫学2次調査票 線維性骨異形成症

機能亢進型GNAS変異関連疾患 疫学2次調査票  
線維性骨異形成症

ご所属 \_\_\_\_\_  
ご住所 \_\_\_\_\_  
調査担当者ご芳名 \_\_\_\_\_  
E-mailアドレス \_\_\_\_\_

質問1. 各症例の性別、記入時年齢、診断時年齢、病室数、病室部位、診断法について下記の表にご記入ください。

症例番号	性別	生年月日	記入時年月日	診断時年月日	病室数 <sup>1)</sup>	病室部位	画像診断法 <sup>2)</sup>
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

注1) 連続的に複数の病室におよぶ場合は、病室を1つとお答えください。  
注2) 画像診断法はレントゲン写真、CTや骨シンチなどをご選択またはご記入ください。  
注3) 年月日の日のはっきりしない場合は15日としてご記入ください。

質問2. 骨折、骨変形および手術（線維性骨異形成症に伴うもの）の有無について下記の表にご記入ください。

症例番号 <sup>1)</sup>	骨折の有無 <sup>2)</sup>	骨変形の有無 <sup>2)</sup>	手術の有無 <sup>2)</sup>
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。  
注2) 有無を○、×でご記入ください。

質問3. 各症例の機能亢進型GNAS変異解析についてお聞きします。解析の有無、検体種、解析法および変異の種類について下記の表にご記入ください。

症例番号 <sup>1)</sup>	解析の有無 <sup>2)</sup>	検体種 <sup>3)</sup>	解析法 <sup>4)</sup>	PNAの有無 <sup>5)</sup>	変異の種類 <sup>6)</sup>
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。  
注2) 解析の有無を○、×でご選択ください。  
注3) 検体種はDNAを抽出した組織名を、ご選択またはご記入ください。  
注4) 直接シーケンシング (DS) や次世代シーケンシング (NGS) などの解析法を、ご選択またはご記入ください。  
注5) Peptide Nucleic Acid (PNA) 法の併用の有無をご選択ください。  
注6) 抽出した変異をご選択またはご記入ください。変異が抽出されなかった場合には、“変異なし”をご選択ください。

ご協力誠にありがとうございました  
調査票送付先: hiro21@a8.keio.jp  
調査事務局 : 慶應義塾大学医学部小児科学教室  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
TEL:03-3353-1211 FAX:03-5379-1978

資料1 - 4 . 機能亢進型GNAS変異関連疾患 疫学2次調査票 自律性機能性卵巣嚢腫

機能亢進型GNAS変異関連疾患 疫学2次調査票  
自律性機能性卵巣嚢腫

ご所属 \_\_\_\_\_  
ご住所 \_\_\_\_\_  
調査担当者ご芳名 \_\_\_\_\_  
E-mailアドレス \_\_\_\_\_

質問1. 症状についてお聞きします。  
各症例の発症年齢、診断時年齢、初発症状、および診断時Tanner分級を下記表にご記入ください。

症例番号	生年月日	記入時年月日	診断時年月日	初発症状 <sup>1)</sup>	診断時Tanner分級 <sup>2)</sup>	
					乳房	陰毛
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

注1) 乳房腫大、恥毛発生、性器出血などをご選択またはご記入ください。複数ある場合は、複数ご記入ください。  
注2) Tanner分級を1-5の数字でご選択ください。  
注3) 生年月日の日があきらかにない場合は15日としてご記入ください。

質問2. 診断時の検査所見についてお聞きします。  
各症例の診断時年齢、血清検査値、およびFSH<sup>1)</sup>(LH<sup>1)</sup> 濃度<sup>1)</sup>の結果を下記表にご記入ください。

症例番号 <sup>1)</sup>	診断時年齢 <sup>2)</sup>		診断時血清検査値 <sup>2)</sup>			FSH <sup>1)</sup> (LH <sup>1)</sup> 濃度 <sup>1)</sup>		腫瘍ができた卵巣の位置 <sup>3)</sup>
	年	月	E2	LH	FSH	LH濃度	LH濃度	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。  
注2) E2の単位はpg/mLで、LHおよびFSHの単位はmIU/mLでご記入ください。  
注3) 卵巣の位置を、右側、左側、両側または腫瘍確認できずのいずれかから選択してください。

質問3. 各症例の機能亢進型GNAS変異解析についてお聞きします。  
解析の有無、検体種、解析法および変異の種類について下記表にご選択またはご記入ください。

症例番号 <sup>1)</sup>	解析の有無 <sup>2)</sup>	検体種 <sup>3)</sup>	解析法 <sup>4)</sup>	PNAの有無 <sup>5)</sup>	変異の種類 <sup>6)</sup>
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。  
注2) 解析の有無を○、×でご選択ください。  
注3) 検体種はDNAを抽出した組織名を、ご選択またはご記入ください。  
注4) 直接シーケンシング (DS) や次世代シーケンシング (NGS) などの解析法を、ご選択またはご記入ください。  
注5) Peptide Nucleic Acid (PNA) 法の併用の有無をご選択ください。  
注6) 検出した変異をご選択またはご記入ください。変異が検出されなかった場合には、“変異なし”をご選択ください。

ご協力誠にありがとうございました  
調査票送付先 : hiro21@a8.keio.jp  
調査事務局 : 慶應義塾大学医学部小児科学教室  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
TEL:03-3353-1211 FAX:03-5379-1978

## 資料 1 - 5 一次調査結果概要

### アンケート返答割合

評議員別	110/180人	61.1%
施設別*	65/115施設	56.5%

\* 海外施設および病院を持たない研究機関を除外

### 機能亢進型GNAS変異関連疾患をフォローしている施設割合

39/64施設	60.9%
---------	-------

### 機能亢進型GNAS変異関連疾患集計

	症例数(人)
McCune-Albright症候群	68
単骨性線維性骨異形成	16
機能性下垂体腺腫	4
自律性卵巢嚢腫	74
総計	162

## マッキューン・オルブライト症候群

### 概要

#### 1. 概要

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を三主徴とする疾患群。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。皮膚カフェオレ斑は出生時より認める。

#### 2. 原因

多くのホルモン受容体である G タンパク結合受容体(GPCR)において、細胞内情報伝達を担うGs タンパクの活性型変異により起こる。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、上記三主徴以外にも様々な内分泌腺の機能亢進を起こしうる。また、徴候の左右差もこのような理由で生じる。

#### 3. 症状

10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。

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を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。

#### 4. 治療法

皮膚カフェオレ斑は、皮膚科治療は困難である。線維性骨異形成症は易骨折性、骨変形を来し、進行性のことが多い。整形外科的治療が必要となる場合もある。骨痛にはビスフォスフォネートがある程度有効である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、間欠的に出現し、治療の対象とならない場合もある。内分泌腺の機能亢進症に対しては、外科的治療が必要となる場合が多い。

#### 5. 予後

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、自然な二次性徴発来以後はほとんど問題とならなく



なるが、時に月経不順の原因となる。骨病変の進行の程度が予後を大きく左右する。内分泌腺の機能亢進症は、治癒するものから難治のものまで有り、難治性の乳児クッシング症候群では予後不良例(死亡例)の報告がある。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

##### 2. 発病の機構

不明 (GNAS遺伝子の体細胞における機能亢進変異が本疾患を招く機序は不明である)。

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

##### 4. 長期の療養

必要である。また、特に頭蓋・顔面骨の線維性骨異形成症は、慎重な経過観察が必要である。

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科研費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究分担者(当該疾病担当) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子  
厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究班」

研究代表者(当該疾患担当) 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

### < 診断基準 >

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

### 診断基準

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)  
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
- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs をコードする遺伝子(GNAS 遺伝子)に活性型変異を認める。(注2)

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

- 1) 診断基準1)の三主徴の二項目以上を有する。
- 2) 診断基準1)の一項目および3)の遺伝子変異を認める。
- 3) 診断基準2)および3)の遺伝子変異を認める。

疑い例 診断確実例には当てはまらないが、以下の場合にはマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。

- 1) 診断基準1)の三主徴の一項目を有する。
- 2) 診断基準2)を認める。

注1) 以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。

- カフェオレ斑：辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。  
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こ

るため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

注2) 末梢血白血球における *GNAS* 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合が多いので注意を要する。

文献)

Pediatric Endocrinology Sperling  
William's Textbook of Endocrinology  
小児内分泌学 小児内分泌学会編

#### <重症度分類>

軽症：マッキューンオルブライト症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

- ホルモン産生腫瘍等の複数回の外科的介入を必要とする
- 骨病変に伴う複数回の骨折と変形・運動障害、視聴覚障害、重篤な片頭痛・骨痛などを有する。

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

平成 27 年 8 月 31 日

厚生労働省  
健康局 疾病対策課  
課長 田原 克志 殿

## 要 望 書

公益社団法人 日本小児科学会  
会 長 五十嵐 隆

認定 NPO 法人 難病のこども支援全国ネットワーク  
会 長 小林 信秋

謹啓

益々ご清栄のことと、お慶び申し上げます。

近年の医療技術の進歩や治療薬等の開発により、小児期に発症する多くの難治性疾病患者が成人を迎えることができるようになって参りました。しかしながら、成人の診療科へ移行できず小児科医や小児外科医などの小児への医療提供者が中心となって診療を担当している疾病も多く、第 1 次ならびに第 2 次指定難病の選定作業においては十分にご検討頂けていない疾病があると考えております。つきましては、小児系の医師や学会、ならびにこれらの疾病の患者会等の考えを、第 3 次指定難病の選定におきましては、十分に考慮して戴きたく存じます。

この度、日本小児科学会は、小児の難治性疾患患者の診療に携わる内科・外科の関係学会と協力し、小児期に発症する難治性疾病のうち成人期以降も医療的支援・研究等が必要と考える疾病で、指定難病の 5 つの要件を満たしていると考えられる 104 疾病を選定いたしました。第 3 次指定難病の選定の際には、これらの疾病を候補として御検討戴きたく、患者会と共に要望申し上げます。

なお、具体的な疾病名につきましては、別紙「要望疾病一覧」としてお示しいたしますので、宜しく願い申し上げます。

謹白

平成 27 年 8 月 31 日

厚生科学審議会  
疾病対策部会指定難病検討委員会  
委員長 千葉 勉 殿

## 要 望 書

公益社団法人 日本小児科学会  
会 長 五十嵐 隆

認定 NPO 法人 難病のこども支援全国ネットワーク  
会 長 小林 信秋

謹啓

益々ご清栄のことと、お慶び申し上げます。

近年の医療技術の進歩や治療薬等の開発により、小児期に発症する多くの難治性疾病患者が成人を迎えることができるようになって参りました。しかしながら、成人の診療科へ移行できず小児科医や小児外科医などの小児への医療提供者が中心となって診療を担当している疾病も多く、第 1 次ならびに第 2 次指定難病の選定作業においては十分にご検討頂けていない疾病があると考えております。つきましては、小児系の医師や学会、ならびにこれらの疾病の患者会等の考えを、第 3 次指定難病の選定におきましては、十分に考慮して戴きたく存じます。

この度、日本小児科学会は、小児の難治性疾患患者の診療に携わる内科・外科の関係学会と協力し、小児期に発症する難治性疾病のうち成人期以降も医療的支援・研究等が必要と考える疾病で、指定難病の 5 つの要件を満たしていると考えられる 104 疾病を選定いたしました。第 3 次指定難病の選定の際には、これらの疾病を候補として御検討戴きたく、患者会と共に要望申し上げます。

なお、具体的な疾病名につきましては、別紙「要望疾病一覧」としてお示しいたしますので、宜しく願い申し上げます。

謹白

(本検討に参加した主な学会等)

日本小児科学会  
日本小児血液・がん学会  
日本小児腎臓病学会  
日本小児呼吸器学会  
日本小児アレルギー学会  
日本新生児成育医学会  
日本小児循環器学会  
日本小児内分泌学会  
日本小児リウマチ学会  
日本先天代謝異常学会  
日本小児神経学会  
日本小児栄養消化器肝臓学会  
日本小児遺伝学会  
日本免疫不全症研究会  
日本小児皮膚科学会  
日本小児外科学会  
日本小児期外科系関連学会協議会  
日本整形外科学会  
日本小児科医会  
日本小児保健協会

(難病のこども支援全国ネットワーク 参加団体)

特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会 (副腎白質ジストロフィー)

Beckwith-Wiedemann 症候群親の会

CAPS 患者・家族の会 (クリオピリン関連周期性発熱症候群、高 IgD 症候群)

CHARGE の会

CCHS ファミリー会 (先天性中枢性低換気症候群)

CdLS Japan (コルネリア・デ・ランゲ症候群)

SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会

SSPE 青空の会 (亜急性硬化性全脳炎)

TS つばさの会 (結節性硬化症)

あすなる会 (若年性特発性関節炎)

アラジーポット (アレルギー性疾患)

異染性白質ジストロフィー患者家族の会

滑脳症親の会 lissangel

公益財団法人がんの子どもを守る会

魚鱗癬の会

骨形成不全友の会

小児交互性片麻痺親の会

小児神経伝達物質病家族会

シルバー・ラッセル症候群ネットワーク

人工呼吸器をつけた子の親の会

腎性尿崩症友の会

スタージウェーバー家族の会

染色体起因しょうがいじの親の会

全国筋無力症友の会

一般社団法人 全国膠原病友の会

全国色素性乾皮症 (XP) 連絡会

一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会

全国軟骨無形成症患者・家族の会 (つくしの会)

全国尿素サイクル異常症患者と家族の会

一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会

先天性トキソプラズマ & サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」

竹の子の会 (ブラダー・ウィリー症候群)

胆道閉鎖症の子どもを守る会

つぼみの会 (1型糖尿病(インスリン欠損症))

低フォスファターゼ症の会  
天使のつばさ（全前脳胞症）  
ニーマン・ピック病の会  
日本ゴーシェ病の会  
日本コケイン症候群ネットワーク  
日本水頭症協会  
特定非営利活動法人 日本トゥレット協会  
日本二分脊椎症協会  
日本ハンチントン病ネットワーク  
日本ムコ多糖症患者家族の会  
日本レット症候群協会  
日本 WAGR 症候群の会  
ひだまりたんぼぼ（有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症）  
ポプラの会（成長ホルモン分泌不全性低身長症）  
マルファンネットワークジャパン  
ミトコンドリア病患者・家族の会  
特定非営利活動法人 無痛無汗症の会「トゥモロウ」  
もやもや病の患者と家族の会  
モワット・ウィルソン症候群家族会



## 要望疾病一覧

通し番号	要望疾病名
1	ネイル・パテラ症候群（爪膝蓋症候群）
2	家族性若年性高尿酸血症性腎症
3	ネフロン瘦
4	腎血管性高血圧（線維筋性異形成による）
5	尿細管性アシドーシス
6	ギッテルマン症候群
7	バーター症候群
8	先天性腎尿路奇形（CAKUT）
9	口ウ症候群
10	咽頭狭窄（声門下狭窄）
11	先天性気管狭窄症
12	先天性嚢胞性肺疾患
13	カテコラミン誘発多形性心室頻拍
14	早期再分極症候群
15	心室細動
16	ブルガダ症候群
17	QT 延長症候群
18	不整脈源性右室心筋症
19	心筋緻密化障害
20	心内膜線維弾性症
21	収縮性心膜炎
22	肺静脈狭窄症
23	左肺動脈右肺動脈起始症
24	肺動静脈瘻
25	三尖弁狭窄症
26	僧帽弁狭窄症
27	アルドステロン合成酵素欠損症
28	偽性低アルドステロン症
29	性分化疾患
30	軟骨低形成症
31	ターナー症候群
32	マッキューン・オルブライト症候群

33	関節型若年性特発性関節炎
34	遺伝性自己炎症性疾患
35	小児期発症 1 型糖尿病
36	インスリン受容体異常症
37	永続型新生児糖尿病、および再発した一過性新生児糖尿病
38	ホモシスチン尿症
39	高メチオニン血症
40	非ケトーシス型高グリシン血症
41	シトリン欠損症
42	シスチン尿症
43	-ケチオラーゼ欠損症
44	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル CoA 合成酵素欠損症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症)
45	スクシニル-CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症
46	3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症
47	メチルグルタコン酸尿症
48	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症
49	カルニチン回路異常症
50	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
51	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
52	三頭酵素欠損症
53	ガラクトキナーゼ欠損症
54	フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症
55	ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症
56	ピオプテリン代謝異常症
57	芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症
58	瀬川病
59	セピアプテリン還元酵素欠損症
60	慢性活動性 EBV 感染症
61	後天性免疫不全症候群 ( HIV 感染によるものに限る。 )
62	慢性移植片対宿主病
63	先天性トキソプラズマ症
64	先天性サイトメガロウイルス感染症
65	ゴーリン症候群 ( 基底細胞母斑症候群 )
66	ウンフェルリヒト・ルントボルク病

67	ラフォラ病
68	小児交互性片麻痺
69	エカルディ - グティエール症候群
70	WAGR 症候群
71	微絨毛封入体病
72	家族性腺腫性ポリポーシス
73	周期性嘔吐症候群
74	急性肝不全（昏睡型）
75	特発性肝内胆管減少症
76	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
77	先天性多発肝内胆管拡張症（カロリ病）
78	先天性胆道拡張症
79	先天性肝線維症
80	成因不明肝硬変症
81	肝外門脈閉塞症
82	先天性門脈欠損症
83	クリグラー・ナジャー症候群
84	先天性胆汁酸代謝異常症
85	短腸症
86	ピールズ症候群
87	カムラチ・エンゲルマン症候群
88	2 型コラーゲン異常症関連疾患
89	ランガー・ギーディオン症候群
90	9q34 症候群
91	1q 重複症候群
92	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
93	コルネリア・デランゲ症候群
94	スミスレムリオピッツ症候群
95	色素失調症
96	ハーラマン・ストライフ症候群
97	ラーセン症候群
98	TRPV4 異常症
99	偽性軟骨無形成症
100	点状軟骨異形成症
101	大理石骨病

102	多発性軟骨性外骨腫症
103	内軟骨腫症
104	四肢形成不全

単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異で生じる単一疾患である

慶應義塾大学医学部 小児科学教室<sup>1</sup>

慶應義塾大学医学部 形成外科学教室<sup>2</sup>

東京都立小児総合医療センター 診療放射線科<sup>3</sup>

柴田浩憲<sup>1)</sup>、鳴海覚志<sup>1)</sup>、石井智弘<sup>1)</sup>、坂本好昭<sup>2)</sup>、西村玄<sup>3)</sup>、長谷川奉延<sup>1)</sup>

#### 【背景】

単骨性線維性骨異形成症(Monostotic Fibrous Dysplasia, MFD)は体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異で生じると考えられている。しかし、過去の報告では MFD 骨病変の直接シーケンシング(DS)による *GNAS* 変異検出の割合は 52.5%(21/40 例)である(Hum Pathol 2012; 43: 1234)。また、我々は McCune-Albright 症候群の末梢血 *GNAS* 変異を次世代シーケンシング(NGS)で高頻度に検出可能と報告した(PLoS One 2013; 8: e60525)。

#### 【目的】

骨病変 DS および末梢血 NGS を用い、MFD 症例の体細胞モザイク *GNAS* 変異検出の割合を再検討する。

#### 【方法と結果】(表参照)

当院で削骨術を受けた MFD8 例を対象とした。骨病変由来 DNA を PCR-DS で、末梢血リンパ球由来 DNA を Peptide nucleic acid(PNA)法併用 PCR-NGS で解析し *GNAS* 変異を全例に検出した。

#### 【考察】

全例で骨病変と末梢血リンパ球のいずれかまたは両者に *GNAS* 変異を認めたことは、MFD が体細胞モザイク *GNAS* 変異で生じる単一疾患であることを示す。骨病変由来 DNA の PCR で *GNAS* が増幅されなかった 4 例は、*GAPDH* も増幅されなかった。その 4 例中 3 例は FFPE の脱灰処理時に使用したギ酸により DNA が損傷したと考える。

#### 【結論】

MFD は体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異で生じる単一疾患である。

表：結果

臨床情報			骨病変由来DNA PCR			検体/解析法		GNAS 変異
症例	年齢 (歳)	性別	検体種類	GNAS 増幅	GAPDH 増幅	骨病変/DS GNAS変異	末梢血/NGS GNAS変異	
1	10	男	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201H
2	14	女	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201C
3	19	男	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201C
4	23	女	凍結骨	あり	ND	あり	あり	R201H
5	34	男	FFPE	なし	なし	ND	あり	R201H
6	41	男	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201H
7	42	女	凍結骨	あり	ND	あり	なし	R201H
8	67	女	凍結骨*	なし	なし	ND	あり	R201C

\* 他の症例に比し検体が少量

FFPE: ホルマリン固定パラフィン包埋切片, ND: Not done

## 単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイク *GNAS*機能亢進変異で生じる単一疾患である

慶應義塾大学医学部 小児科学教室<sup>1</sup>

慶應義塾大学医学部 形成外科学教室<sup>2</sup>

東京都立小児総合医療センター 診療放射線科<sup>3</sup>

柴田浩憲<sup>1)</sup>, 鳴海覚志<sup>1)</sup>, 石井智弘<sup>1)</sup>, 坂本好昭<sup>2)</sup>,  
西村玄<sup>3)</sup>, 長谷川奉延<sup>1)</sup>

## 単骨性線維性骨異形成症 (Monostotic Fibrous Dysplasia, MFD)

- FDは骨や骨髄が線維性骨組織に置換する良性疾患
- 体細胞モザイク *GNAS*機能亢進変異が原因
- MFD骨由来検体の直接シーケンシングによる  
*GNAS*変異検出の割合は52.5%と報告

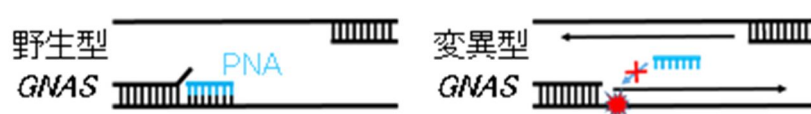
(Hum Pathol 2012; 43: 1234)



## 次世代シーケンシング(NGS)による 体細胞モザイク *GNAS* 変異検出

- 我々はMcCune-Albright症候群の末梢血 *GNAS* 変異を Peptide nucleic acid (PNA) 法を併用したNGSで高頻度に検出可能と報告

(第47回小児内分泌学会, PLoS One 2013; 8: e60525)



- MFDの末梢血 *GNAS* 変異をNGSで検出した報告なし

## 目的

骨病変直接シーケンシングおよび末梢血NGSを用い  
MFD症例の体細胞モザイク *GNAS* 変異検出の割合を  
再検討する

直接シーケンシング: DS



## 対象

### <対象基準>

- 当院で2012年4月から2015年7月までに頭部削骨術を受けたMFD患者
- 病理でFDと診断

### <除外基準>

- カフェ・オ・レ斑
- 内分泌障害
- 全身骨レントゲン写真で2箇所以上のFD病変

## 方法

### 1. DNA抽出検体

#### ① 骨病変

凍結骨

ホルマリン固定パラフィン包埋切片: FFPE  
(FFPEの脱灰時にギ酸を使用)

#### ② 末梢血リンパ球

### 2. 体細胞モザイクGNAS機能亢進変異解析

#### ① 骨病変由来DNA → DS

#### ② 末梢血リンパ球由来DNA → PNA法併用NGS

## 結果: 対象 (N=8)

症例	年齢(歳)	性別	削骨術回数
1	10	男	1
2	14	女	1
3	19	男	1
4	23	女	1
5	34	男	2
6	41	男	1
7	42	女	3
8	67	女	6

## 結果: *GNAS*変異解析 (N=8)

症例	骨病変由来DNA-PCR		
	骨検体種	<i>GNAS</i> 増幅	<i>GAPDH</i> 増幅
1	FFPE	なし	なし
2	FFPE	なし	なし
3	凍結骨	あり	ND
4	凍結骨	あり	ND
5	FFPE	なし	なし
6	凍結骨	あり	ND
7	凍結骨	あり	ND
8	凍結骨*	なし	なし

\*: 病変部が強く石灰化

ND: Not done

---

## 考察 1

全例で骨病変と末梢血リンパ球のいずれか  
または両者に *GNAS* 変異を認めた



MFDは体細胞モザイク *GNAS* 変異で生じる  
単一疾患である

---

## 考察 2

骨病変由来DNAのPCRで *GNAS* が増幅されなかった  
4例は、*GAPDH* も増幅されなかった

- 3例はFFPEの脱灰処理時に使用したギ酸によりDNAが損傷した
- 他1例は複数回の削骨術の2次性変化により病変部が強く石灰化し、DNAを抽出できなかった



## Take Home Message

MFDは  
体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異で生じる  
単一疾患である

|

資料 6 - 1 . The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric  
Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric  
Endocrinology 抄録

Detection of somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing.

Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Sasaki G, Shibazaki T, Hara Y, Hasegawa T.

(1) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

(2) Department of Molecular Endocrinology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

**Background:** GnRH-independent precocious puberty (PP) due to autonomous ovarian cyst is one of the features of McCune-Albright syndrome (MAS) caused by somatic activating *GNAS* mutations. In a previous report, somatic activating *GNAS* mutations were found in 13 (33.3%) of 39 ovarian samples from girls with isolated autonomous ovarian cyst (J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2107). In the same report, a series of nested PCR and restriction enzyme digestion detected somatic activating *GNAS* mutations in only 3 (7.7%) in 39 peripheral blood leucocytes (PBL) samples. We reported that next generation sequencing (NGS) detected somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples in MAS (PLoS One 2013; 8: e60525).

**Objective:** To determine if we could detect somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by NGS using PBL samples.

**Method:** The study included 7 prepubertal girls with GnRH-independent PP due to isolated autonomous ovarian cyst. We excluded cases with fibrous dysplasia (FD) and/or café-au-lait skin spots. We performed both NGS and combinatory method of peptide nucleic acids (PNA) probe with NGS (PNA-NGS) using PBL samples from all patients.

**Results:** We detected somatic activating *GNAS* mutations in one (14.3%) by NGS and 5 (71.4%) by PNA-NGS of PBL samples (Table.1).

**Conclusion:** The combinatory method of PNA-NGS can detect somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples in girls with isolated autonomous ovarian cyst. Our data suggest that somatic activating *GNAS* mutation is the major cause of isolated autonomous ovarian cyst.

Table 1. Characteristics of 7 girls with isolated autonomous ovarian cyst.

Case	First symptom		First evaluation			MAS feature		Ovarian cyst	Last evaluation Age (yrs)	Mutation detection method	
	Age (yrs)	Type	Age (yrs)	Bone age (yrs)	Tanner stage	FD	Skin Lesion			NGS	PNA-NGS
1	4.8	B	5.3	5.4	B2P1	Absent*	Absent	Present	12.0	Negative	Negative
2	0.3	B, M	1.9	1.9	B3P1	Absent*	Absent	Present	4.8	Negative	Negative
3	3.0	B, M	7.5	10.5	B2P1	Absent*	Absent	Present	10.2	Negative	R201C
4	1.5	B	4.6	4.6	B2P1	Absent*	Absent	Present	7.3	Negative	R201H
5	1.0	B	2.7	3.0	B3P1	Absent**	Absent	Present	5.3	Negative	R201H
6	3.3	B	3.3	3.1	B2P1	Absent**	Absent	Present	5.5	Negative	R201C
7	1.4	B, M	1.5	1.5	B2P1	Absent**	Absent	Present	4.3	R201H	R201H

Abbreviations: B breast, P pubic hair, M vaginal bleeding.

\*FD was ruled out by skeletal radiographic examination.

\*\*FD was ruled out by absence of history both of fracture and skeletal deformity.

## Detection of somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing

---

Hironori Shibata<sup>1</sup>, Satoshi Narumi<sup>1,2</sup>, Tomohiro Ishii<sup>1</sup>, Koji Muroya<sup>3</sup>, Yumi Asakura<sup>3</sup>, Masanori Adachi<sup>3</sup>, Goro Sasaki<sup>4</sup>, Takumi Shibazaki<sup>5</sup>, Yosuke Hara<sup>5</sup>, Tomonobu Hasegawa<sup>1</sup>

(1) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

(2) Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

(3) Department of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

(4) Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Ichikawa, Chiba, Japan

(5) Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

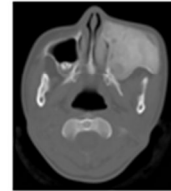
---

## Take Home Message

Somatic activating *GNAS* mutations  
is the major cause of  
isolated autonomous ovarian cyst

## McCune-Albright syndrome (MAS)

- Caused by a somatic activating mutation of *GNAS*
- Characterized clinically by the classic triad
  - Fibrous dysplasia (FD)
  - Café-au-lait skin spots
  - GnRH-independent precocious puberty (PP) due to autonomous ovarian cyst



## Somatic activating *GNAS* mutations in isolated autonomous ovarian cyst

- Ovarian samples
  - direct sequencing
  - detected in 13 (33.3%) of 39
- Peripheral blood leucocytes (PBL) samples
  - nested PCR and restriction enzyme digestion
  - detected in only 3 (7.7%) in 39

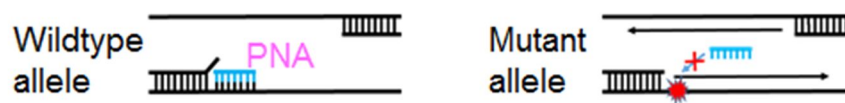
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2107 |



---

## Detection of somatic activating *GNAS* mutations by next generation sequencing (NGS)

- PBL samples in MAS  
NGS with peptide nucleic acids (PNA) probe detected in 12 (75.0%) of 16



PLoS One 2013; 8: e60525 |

---

## Objective

To determine if we could detect somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by NGS using PBL samples

---

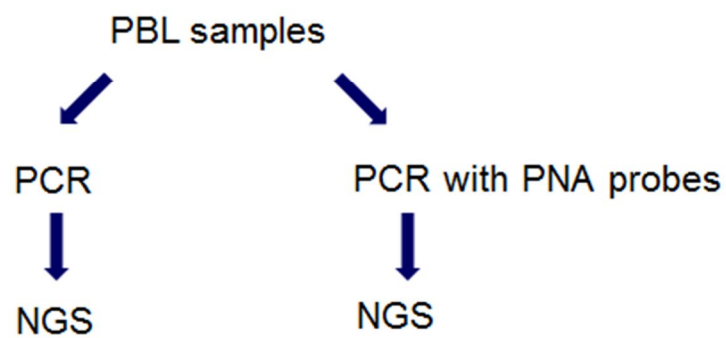
## Participants

- Inclusion criteria
  - GnRH-independent PP due to isolated autonomous ovarian cyst
- Exclusion criteria
  - Fibrous dysplasia (FD)
  - Café-au-lait skin spots

|

---

## Methods Mutation detection



|

## Results

### Characteristics of 8 participants

Case	First symptom		First evaluation			MAS feature			Last evaluation
	Age (years)	Type	Age (years)	Bone age (years)	Tanner stage	FD	Skin lesion	Ovarian cyst	Age (years)
1	4.8	B	5.3	5.4	B2P1	Absent*	Absent	Present	12.0
2	0.3	B, V	1.9	1.9	B3P1	Absent*	Absent	Present	4.8
3	3.0	B, V	7.5	10.5	B2P1	Absent*	Absent	Present	10.2
4	1.5	B	4.6	4.6	B2P1	Absent*	Absent	Present	7.3
5	1.0	B	2.7	3.0	B3P1	No history**	Absent	Present	5.3
6	3.3	B	3.3	3.1	B2P1	No history**	Absent	Present	5.5
7	1.4	B, V	1.5	1.5	B2P1	No history**	Absent	Present	4.3
8	5.3	V	5.5	4.6	B1P1	No history**	Absent	Present	6.4

Abbreviations: B breast, P pubic hair, V vaginal bleeding.

\*No lesion on skeletal radiographic examination.

\*\*No history of fracture nor skeletal deformity.

## Results

### Detection of somatic activating *GNAS* mutations

Case	Mutation detection method	
	NGS	NGS with PNA
1	Negative	Negative
2	Negative	Negative
3	Negative	R201C
4	Negative	R201H
5	Negative	R201H
6	Negative	R201C
7	R201H	R201H
8	Negative	Negative

< Detection probabilities >

- NGS  
one (12.5%) in 8
- PNA-NGS  
5 (62.5%) in 8

---

## Discussion

- This is the first report of somatic activating *GNAS* mutations analyses using NGS in isolated autonomous ovarian cyst
  - We detected somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples by PNA-NGS
- ⇒ Somatic activating *GNAS* mutations is the major cause of isolated autonomous ovarian cyst

---

## Discussion

- Somatic activating *GNAS* mutations analysis by PNA-NGS using PBL sample is less invasive than biopsy
- ⇒ PNA-NGS using PBL sample may be useful for differentiation of GnRH-independent PP



## Take Home Message

Somatic activating *GNAS* mutations  
is the major cause of  
isolated autonomous ovarian cyst

|

資料7 - 1 . 患者会とのメールやり取り 1

お久しぶりです、お世話になります。

遅くなりましたが、当患者会の facebook ページを開設いたしました。

また、先日第1回交流会を実施し、来年春に第2回交流会を予定しております。

同患者の方へ、交流会含め facebook ページをぜひご紹介いただけましたら嬉しいです。

<https://www.facebook.com/muccunealbright/>

今後、専門機関へ配架してもらえるように、会の案内チラシの作成も考えております。作成しましたら、お伝えしたいです。

失礼いたします。

8月15日

マッキューン・オルブライツ症候群患者の会

〇〇〇〇

## 資料7 - 2 . 患者会とのメールやり取り2

一つ質問があり、メールしました。

先日、開催された「第17回 指定難病検討委員会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000138733.html>」にて、マッキューン・オルブライト症候群は指定難病の要件を満たさないと判断されていました。そして、その根拠が「発病の機構が明らかでない」とされていますが、前年度検討時の落選理由「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」と異なっているかと思われます。

どうして異なっているのでしょうか。落選理由が変わることはあるのでしょうか。また、「発病の機構が明らかでない」ことは、指定難病入りするには大変厳しい状況でしょうか。

毎度ながら、ぶしつけな質問で大変失礼します。恐れ入りますが、またお返事いただければ嬉しいです。

10月5日

マッキューン・オルブライト症候群患者会

〇〇〇〇

追伸

嬉しいことがありました。

なんと、10/2(日)産経新聞(大阪発行)で患者会の活動についての記事が掲載されました！

活動がさらに広がることを願います^^

< 産 経 新 聞 ネット ニュ ー ス >

<http://www.sankei.com/smp/west/news/161002/wst1610020018-s1.html>

## 資料7 - 3 . 患者会活動状況 (産経新聞 10月2日記事)

難病と闘う女性「同じ境遇の人の支えに」 患者会設立へ活動 マッキューン・オルブラ

イト症候群 (山本祐太郎)

有病率が10万～100万人に1人

突然、額にたんこぶのようなものができたのは平成7年、5歳の夏だった。病院で「線維性骨異形成症」と診断を受けた。骨が変形したり、もろくなったりする原因不明の病気だ。

顔面や頭部の骨が出っ張り、視神経が圧迫される恐れがある。歯茎の骨も出てくるため、定期的に骨を削る必要があり、24歳までに8回の手術を重ねてきた。骨折も数回しており、激しい運動は禁止されている。

2年前には、成長ホルモンが過剰に分泌され、顔つきの変化や手足の肥大などが起こる「先端巨大症」の疑いがあると診断。昨年、原因となる脳下垂体の腫瘍摘出手術を受けた。

度重なる手術、発症

ほかにも次々と新たな病気を発症し、「病気を治すのではなく、病気を見つけるために通院しているようなものだ」と悲観していた。昨年2月、MASと診断されて初めて、これまでさまざまな病気を発症した理由が分かった。

「次はどういった病気が発症するのか。いつまで闘病生活が続くのか。どうしてほかの人と同じではないのか」

不安が次から次へと押し寄せてきた。大学を卒業後、社会福祉士として働いてきたが、病気によって続けられないかもしれないという心配もある。

何よりも心細かったのは同じ境遇の人がいないことだった。

「小さな輪を少しずつ広げて」

国内ではほとんど患者が確認されていない病気で、医療関係者も「教科書でしか見たことがない」というほど。ほかの患者の治療法や闘病生活の様子を知ることもできなかった。

「家族らとも違う、同じ病気を持つ人同士だからこそ分かち合えることがある」との思いが強くなり、患者会の結成を決意。難病患者らを支えるNPO法人「大阪難病連」(大阪市)の協力を得て、ホームページにMASの患者の情報を求める案内を出したほか、自身の思いなどをつづったブログやフェイスブックも始めた。こうした活動が実を結び、最近、東海地方に



住む40代の女性患者と知り合うことができた。互いの生活や治療の状況などを話し合うと、相手の苦勞が手に取るように分かり、安心感が生まれた。

有病率が10万～100万人に1人とされ、骨や皮膚などに異変が起きる明確な治療法のない希少疾患「マッキューン・オルブライト症候群(MAS)」と闘う大阪市内の女性(26)が、患者会を立ち上げようと活動している。国内の患者は非常に少ない疾患。それだけに、「同じ境遇の人がいないと不安が募る。今後発症した人にとって、安心できる場所を作りたい」と意気込んでいる。

「今は小さい輪だが、少しずつでも広げていきたい」。5人ほどが集まれば患者会を立ち上げ、仲間とともに、医療費助成などが受けられる厚生労働省の指定難病入りも目指していくつもりだ。

「疾患の認知度が高まれば、早期発見や治療法の発展にもつながる。そうすれば、同じ悩みを抱える人を減らすことができる」

患者会への問い合わせは、大阪難病連(電)06・6926・4553)へ。

マッキューン・オルブライト症候群 遺伝子変異が原因で、主に0～10歳の小児が発症する病気。出生後、早期に症状が出現することも多い。顔面や頭部などの骨が変形するなどする「線維性骨異形成症」や、皮膚に褐色の色素斑(はん)ができる「カフェオレ斑」、さまざまな内分泌症状などを併発する。それぞれ別個の病気と診断され、発症に気づかないことも多い。根本的な治療法はなく、各症状に対して治療するしかない

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋 裕	下垂体性巨人症と先端巨大症	水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘	今日の小児治療 指針	医学書院	東京	2015	236-237
福岡秀規、 高橋 裕	下垂体腫瘍の成因	平田結喜緒	下垂体診療 マニュアル	診断と治療社	東京	2016	61-64
高橋 裕	先端巨大症	福井次夫・ 高木誠・ 小室一成	今日の治療 指針 2018 年版	医学書院	東京	2017	in press

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes.	Endocrine J	62	53-59	2015
Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, <u>Takahashi Y</u> , Kohmura E	Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion-	Pituitary	18	518-524	2015
Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study.	Pituitary	18	343-351	2015

Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, <u>Takahashi Y.</u>	The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL.	Pituitary	18	876-883	2015
Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, <u>Takahashi Y.</u>	Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence.	<i>PLoS One</i>	10	e0140189	2015
Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi Y.</u>	The prevalence of renal cyst in acromegaly.	Internal Med	55	1685-1690	2016
Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, <u>Takahashi Y.</u>	Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma.	Endocrine J	63	953-963	2016
Itonaga T, Goto H, Toujigamori M, Ohno Y, Korematsu S, Izumi T, <u>Narumi S.</u> <u>Hasegawa T.</u> <u>Ihara K.</u>	Three-quarters adrenalectomy for infantile-onset Cushing syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in McCune-Albright syndrome.	Hor Res Paediatr	in press		

高橋 裕	先端巨大症における高血圧と 心血管リスク	最新医学	71	63-66	2016
高橋 裕	下垂体疾患と糖代謝異常 先端巨大症	Medical View Point	in p ress		2016
高橋 裕	先端巨大症のQOLと生命予後 ホルモンと臨床	ホルモンと臨 床	in p ress		2016
高橋 裕	内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症	Medicina	in p ress		2016