

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

カーニ－複合に関する疫学調査と診断基準の普及に向けた調査研究

平成28年度 総括研究報告書

研究代表者 向井 徳男

平成29（2017）年 5月

目 次

I . 総括研究報告	
カーニー複合に関する疫学調査と診断基準の普及に向けた調査研究 向井徳男	----- 1
(資料)カーニー複合の全国調査のアンケート調査用紙(案)	----- 6
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

カーニー複合に関する疫学調査と診断基準の普及に向けた調査研究

研究代表者	向井 徳男	旭川厚生病院小児科 部長
研究分担者	西川 哲男	横浜労災病院内分泌代謝科 部長
	西條 泰明	旭川医科大学健康科学 教授
	棚橋 祐典	旭川医科大学小児科学 講師

研究要旨

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PRKARIA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例程度存在している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PRKARIA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、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、関連学会と連携して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して研究を開始した。しかしながら、本課題が研究事業として採択されたのが平成29年1月で、交付決定が同年2月、実際に研究費の配分を受けたのが同年3月であったことから実質的な研究期間は1カ月に満たないという現状であった。年度末に差し掛かっている疫学調査では回答率が低くなる可能性が高いものと判断されたため、全国調査の実施は次年度（平成29年度）に行う計画として、次年度への研究継続を念頭に置いて研究実施の方針や全国調査における具体的調査内容などについて検討した。平成29年度の継続申請を行い、幸いにも研究継続が認められたので、次年度早期の段階で全国調査を実施する計画である。

研究代表者

向井徳男（旭川厚生病院・部長）

研究分担者

西川哲男（横浜労災病院・部長）

西條泰明（旭川医科大学・教授）

棚橋祐典（旭川医科大学・講師）

A．研究目的

カーニ複合（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名付けられた比較的新しい疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があればCNCと診断されてきた。2001年に海外から診断基準が提唱され、これまでに世界で700例以上の報告・症例登録のある多発性家族性腫瘍症候群である。約7割が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例とされ、遺伝子座位として2p16 (type2: MIM605244)あるいは17q2 (type1: MIM160980)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、type1の原因遺伝子としてprotein kinase A regulatory subunit 1- (PRKAR1A)が同定されているが、type2の原因遺伝子は未だ同定されていない。type1患者ではPRKAR1A遺伝子のハプロ変異によって腫瘍抑制性因子と考えられるPRKAR1Aタンパクが不活性化され、ホルモン産生や腫瘍形成が促進されると考えられる。治療法も内分泌異常に対する対症療法以外は、腫瘍に対する手術で対処する以外にないというのが現状である。

疾患の希少性ゆえ、本邦におけるCNC患者の実態についてほとんど不明であったが、平成22年度に行った全国調査の推定で約40例存在することを初めて明らかにした。平成27年7月に新規指定難病となり、疾患概念についても以前よりは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はかり、得られた情報を公開し、本疾患の認知向上、診療レベル向上を図っていく。これにより患者・家族のQOL向上につなげ、ひいては今後の医療・福祉の向上に向けた厚生行政にも資することが可能となる。特に把握した実態から、現在の診断基準の整合性および有用性の検討を行うこと、難病医療費助成制度への申請・助成の状況を検討すること、長期的予後を含めた長期管理について検討すること、既知の原因遺伝子であるPRKAR1A遺伝子診断の国内実施体制を確立すること、症例の生体試料の収集・保管を行い将来的な本疾患の病因・病態解明に向けての国民的資産とすること、を主な目的とする。全国調査に際しては本疾患の症状が関連する学会と連携して行い、に関しては未診断疾患イニシアチブ（IRUD）との連携をはかり、に関しては難病研究資源バンクとの連携をはかる。なお、これらの研究を遂行するに当たっては1年目の研究実施期間が短いことから、平成29年度にまたがって実施することとする。

B . 研究方法

平成 22 年度に実施した全国調査で、国内におけるカーニー複合 (CNC) 罹患者数は 40 例程度と推定された。その後の疾患概念の浸透、新規難病指定などによって診断に至る症例が増えた可能性があり、実態把握のための全国調査

(一次調査) を、関連する学会 (日本内分泌学会、日本小児内分泌学会、日本循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本皮膚科学会、日本泌尿器科学会) 等の協力を得て、郵送によるアンケート形式で実施する。また、データ収集後の統計処理に当たっては疫学の専門家が必要と判断し、研究分担者を追加して研究組織の再編成を行った。

個々の症例の臨床情報については患者個人票に基づく二次調査を実施し、収集した患者臨床情報を基に、多彩な症状の組み合わせからなる CNC の臨床的特徴や、現状の診断基準との整合性および有用性について解析・検討する。アンケート調査のほか、文献検索や学会発表演題検索等により症例経験のある医療機関や発表者を把握して直接連絡を取り、症例数を可能な限り増やすように努める。把握できた全症例について臨床情報を得られるように、回答者 (主治医) に依頼していく。遺伝子診断や病理診断を含めた診断法、治療法と予後、長期の管理体制などを明らかにするとともに、それぞれの問題点を抽出していく。これらの検討から必要と判断されれば、現状の診断基準に代わって本邦における独自の

診断基準の見直しや、長期の診療方針について検討する。[向井、西川、西條、棚橋]

診断基準にもあるように、診断確定のためには既知の原因遺伝子である PRKAR1A 遺伝子異常の有無を明らかにすることが重要である。しかし、現状では全国各地からの依頼に基づいて行っている研究代表者による任意の解析、もしくは個別研究機関で行っている研究目的での解析のいずれか、というのが実態で、実際に遺伝子診断を希望した場合であっても診断を依頼することに困難を伴うことが予想される。そのため、遺伝子診断希望の症例については主治医を介した遺伝子解析を研究班として実施する体制を確立することで、希少疾患であっても、よりスムーズで費用効果の高い遺伝子診断を全国に向けて提供できる。その他、遺伝子解析の体制確立を未診断疾患イニシアチブ (IRUD) と連携しながら進める。なお、患者血液細胞から抽出したゲノム DNA を用いたダイレクトシーケンス法による PRKAR1A の遺伝子解析法については既に研究代表者によって解析系が確立しており、これまでに複数の遺伝子変異を同定して診断を確定した実績がある。

[向井、棚橋]

また、CNC 患者の生体試料収集を進めるため、難病研究資源バンク (医薬基盤・健康・栄養研究所) に協力を依頼し、患者もしくは家族から同意を得るように主治医を通して依頼する。こうして得られた臨床情報や遺伝情報、生体試料は希少疾患であ

る本疾患の今後の研究において多大な貢献を可能にすると考えられる。また、新たな原因遺伝子あるいは候補遺伝子が同定された場合、診断確定のための解析法を速やかに確立し、その解析を進める。[向井、棚橋]

全国調査では患者の個人情報の収集を行うことになるが、得られる個人情報の管理を徹底するため、研究組織内に情報管理専門の研究協力者に置くこととする。[平成28年度～：向井]

アンケートの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とデータ解析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付きのものを使用することとする。

(倫理面への配慮)

全国調査の実施に当たってはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、研究代表者の所属機関における倫理委員会の審査・承認を得て行う(承認済み)。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をせず、パスワードでセキュリティを担保したものを使用する。さ

らに、情報管理のための研究協力者を研究組織内におくこととする。

遺伝子解析に際しては研究対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得ることを原則とするが、診断のみを目的としている場合には、それぞれの主治医の判断に任せることとする。また、研究対象者には未成年の場合も予想されるため、本人からのインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合には、代諾者等からのインフォームド・コンセントを得ることとする。遺伝子解析の実施に当たっては研究代表者の所属機関の倫理委員会の承認を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行う。また、必要と考えられる場合には研究対象者の主治医とともに遺伝カウンセリングの実施についても協議する。なお、本研究で実施する遺伝子解析は新規原因遺伝子を探索することを目的とはしていない。

研究対象者の生体試料収集に関連して、細胞株化など実際の運用については難病研究資源バンクと連携して進めていくことを計画している。

C . 研究結果

研究実施期間が短かったため、具体的な研究成果は得られていない。

D . 考察

本年度の研究実施期間があまりに短期間であったことから、研究の実質的なもの来

年度に実施することとして研究計画を進めていきたい。

E . 結論

新規に指定難病として認められたカーニ-複合 (CNC) の我が国における実態をできるだけ詳細に把握することを目的に全国調査を実施すること、また、希少疾患である CNC の疾患認知を高めるために本疾患の疾患概念の普及に向けて診断基準利用の促進を図っていく。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H . 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

(資料) カーニー複合の全国調査のアンケート調査用紙(案)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「カーニー複合に関する疫学調査と診断基準の普及に向けた調査研究」班

調査個人票

No. _____

記載者氏名:()	記載年月日:平成 年 月 日
施設名:()	
担当科名: 1. 内科(内分泌科) 2. 循環器科 3. 小児科 4. 皮膚科 5. 形成外科 6. その他()	

調査対象者番号	性別: 1. 男 2. 女	生年月	大・昭・平・西暦	年 月
イニシャル(姓.名)		発病年月	大・昭・平・西暦	年 月 日
居住地都道府県	都・道・府・県	初診日	昭・平・西暦	年 月 日
診断した医療機関	1. 自施設 2. 他施設 3. 不明	職業		
受診状況	1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 4. その他()			
経過	1. 不明 2. 自然治癒 3. 治療により軽快 4. 不変 5. その他() 6. 死亡			
保険種別	1. 自費 2. 政管 3. 組合 4. 共済 5. 国保 6. 介護 7. 高齢 8. その他()			
公費負担	1. 難病 2. 身障者 3. 生活保護 4. なし 5. 不明 6. その他()			

(A) 治療前の状態(年 月)

身長:()cm 体重:()kg
 血圧:()/()mmHg
 骨年齢:()歳()か月

点状皮膚色素沈着: 1. 有 2. 無 3. 不明
 (部位: 頬粘膜、口唇、結膜、眼角、外陰部)

Café-au-lait斑: 1. 有 2. 無 3. 不明
 粘液腫: 1. 有 2. 無 3. 不明
 (部位: 皮膚、粘膜、心臓、乳腺、骨軟骨)

原発性色素性結節状副腎皮質病変: 1. 有 2. 無 3. 不明
 副腎皮質腫瘍: 1. 有 2. 無 3. 不明
 Cushing症候群: 1. 有 2. 無 3. 不明
 末端肥大症/巨人症(GH産生腫瘍): 1. 有 2. 無 3. 不明
 大細胞セルトリ細胞種(LCCSCT): 1. 有 2. 無 3. 不明
 卵巣嚢胞: 1. 有 2. 無 3. 不明
 甲状腺腫瘍: 1. 有 2. 無 3. 不明
 砂粒様黒色神経鞘腫: 1. 有 2. 無 3. 不明
 青色母斑、上皮様青色母斑(多発性): 1. 有 2. 無 3. 不明
 乳房腺管腺腫(多発性): 1. 有 2. 無 3. 不明
 傍神経節腫: 1. 有 2. 無 3. 不明
 Gastrointestinal stromal tumor (GIST): 1. 有 2. 無 3. 不明
 その他の腫瘍性病変: 1. 有 2. 無 3. 不明
 ()

心筋症: 1. 有 2. 無 3. 不明
 毛巣嚢胞: 1. 有 2. 無 3. 不明
 大腸ポリープ: 1. 有 2. 無 3. 不明
 癌の家族歴: 1. 有 2. 無 3. 不明

(B) 家族歴

血族婚: 1. 有 2. 無 3. 不明
 (1. 両親 2. 父方祖父母 3. 母方祖父母)

同胞: 1. 有()人 2. 無 3. 不明
 子供: 1. 有()人 2. 無 3. 不明
 家族内発症: 1. 有 2. 無 3. 不明
 (1. 男()人 2. 女()人 3. 不明)
 家族内原因不明死: 1. 有 2. 無 3. 不明

(C) 遺伝子診断: 1. 有 2. 無 3. 不明

解析遺伝子: 1. PRKARIA
 2. その他
 ()

結果: ()

(D) 治療前検査所見(年 月)

血中IGF-1:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中テストステロン:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中エストラジオール:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中プロラクチン:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中LH:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中FSH:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中ACTH:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中コルチゾール:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中アルドステロン:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中TSH:
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中T3 (FT3):
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

血中T4 (FT4):
 1. 低値 2. 正常 3. 高値 4. 不明

負荷試験におけるGH反応:
 1. 低反応 2. 正反応 3. 過大反応 4. 不明

OGTTにおけるGH抑制:
 1. 有 2. 無 3. 不明

OGTT:
 1. 正常型 2. 境界型 3. 糖尿病型 4. 不明

(E) その他

PRKARIA 遺伝子診断の希望:
 1. 有 (本人、親、同胞、子)
 2. 無 3. 不明

生体資料収集への協力同意:
 1. 有 (血液、組織、ゲノムDNA、その他)
 2. 無 3. 不明

(F) 手術歴

1. 有
 手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

手術名()
 手術時年齢(歳 か月)
 病理診断()

2. 無 (手術予定: 1. 有 2. 無)
 3. 不明

(G) 手術以外の治療

薬物治療: 1. 有 2. 無 3. 不明
 薬剤名()
 投与量()

薬剤名()
 投与量()

薬剤名()
 投与量()

その他: 1. 有 2. 無 3. 不明
 ()
 ()
 ()

転帰

1. 治療中 2. 無治療観察中 3. 治療中断観察中 4. 転医 5. 治療前死亡 6. 治療中死亡 7. 治療中断後死亡 8. 不明
 * 死亡時の年齢:(歳 か月) 死因()

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
	な し						

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
	な し				