

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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、本症)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。本症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。本研究においては、診療の均霑化のために本症の診断基準と重症度分類を作成し、診療実態を把握するために患者レジストリを日本小児内分泌学会の小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システム内に構築した。

A. 研究目的

McCune-Albright 症候群(以下、本症)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 α 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。希少疾患であるため、診断基準、患者レジストリ、信頼性の高い診療ガイドラインなどは国内外には存在しない。

本研究では、診療の均霑化を実現するために診断基準を作成し、診療実態を把握するために患者レジストリを構築することを目指した。

B. 研究方法

1. 診断基準と重症度分類の作成

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などの臨床症状、GNAS遺伝子解析による遺伝学的診断、鑑別診断に基づき、診断基準を作成した。さらに、補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法のいずれか要するもの、骨病変に伴う運動機能障害、視聴覚障害、呼吸障害を有するものを重症と判定する重症度分類を作成した。日本小児内分泌学会と日本内分泌学会の承認を取得した。

2. 患者レジストリの構築

日本小児内分泌学会の疾患登録委員会と協力し、小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムに本症を組み込んだ。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認に基づいて行った(承認番号 20200007)。

C. 研究結果

1. 診断基準

Definite: A-1のうち2項目以上を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Definite: A-1のうち1項目+Bを満たすもの

Definite: A-2+Bを満たすもの

Definite: A-3+Bを満たすもの

Probable: A-1のうち1項目のみを満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Probable: A-2+A-3を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

A. 症状

1. 以下の三主徴を有する

- 皮膚カフェオレ斑 (注1)
- 線維性骨異形成症 (注2)
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症 (注3)

2. 他の内分泌腺でホルモン産生過剰症を認める (注4)

甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌亢進症、PRL分泌亢進症、低リン血症性くる病、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症など

3. 非内分泌腺の徴候を認める

非アルコール性肝炎、膵炎、消化管ポープ、胃食道逆流、頻脈性不整脈、大動脈拡張、血小板機能異常など

B. 遺伝学的検査

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や徴候を認める非内分泌腺組織において、Gs α をコードする遺伝子(GNAS遺伝子)に活性型変異を認める(注5)

C. 鑑別診断

皮膚骨低リン血症症候群(Cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome, CSHS)(注6)

注1) 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ことで診断する。体の左右どちらかに偏在し正中線を越えないことが多く、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辺縁整なカフェオレ斑と鑑別する。

注2) 骨X線単純写真ないし放射性テクネシウムによる骨シンチグラムで診断する。骨X線単純写真では、長管骨、骨盤、手指骨にスリガラス状、嚢胞状、蜂巣状の陰影、頭蓋底に骨陰影の増強が認められる。骨シンチグラムでは、病変部に集積が認められる。

注3) 以下の主症状のいずれか、または副症状の2項目以上をみとめ、ゴナドトロピン分泌亢進を伴わない血中の性ホルモン高値で診断する。

1. 男児の主症候

- 9歳未満で精巣、陰茎、陰囊等の明らかな発育が起こる
- 10歳未満で陰毛発生をみる
- 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる

2. 女児の主症候

- 7歳6か月未満で乳房発育がおこる
- 8歳未満で陰毛発生、または小隠唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる
- 10歳6か月未満で初経をみる

3. 副徴候

- 身長促進現象:身長が標準身長の2.0 SD以上の場合、または年間成長速度が標準値の1.5 SD以上の場合

- 骨成熟促進現象:骨年齢-暦年齢 \geq 2歳6か月を満たす場合、または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6を満たす場合
- 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5を満たす場合

注4) 血中の該当ホルモンの高値に加えて、上流の刺激ホルモン低値、下流の作用ホルモン高値のときに診断する(各疾患の診断基準を参照)。

注5) 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ある。

注6) HRAS、NRAS、KRASなどのRas/MAPK経路の体細胞性の活性型変異により、カフェオレ斑、メラノサイト母斑、表皮母斑、phakomatosis pigmentokeratotic (PPK)などの多彩な皮膚症状、骨異形成、FGF23過剰による低リン血症を来す症候群である。

2. 重症度分類

下記の基準(ア)又は基準(イ)のいずれかを満たす場合を重症と判定する。

基準(ア):継続的な補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法のいずれか1つ以上を要する。

基準(イ):骨病変に伴う運動機能障害、視聴覚障害、呼吸障害を有する。日本版modified Rankin Scale(mRS)、視覚、聴覚、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

1) 日本版modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale	参考にすべき点	
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけでは無いが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

2) 視覚

0. 視力低下なし、視野狭窄なし

1. 矯正視力 0.7以上、かつ視野狭窄なし
2. 矯正視力 0.7以上、視野狭窄あり
3. 矯正視力 0.7未満、0.2以上
4. 矯正視力 0.2未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンI-4視標で20度以内とする。

3) 聴覚

0. 25 dBHL以下(正常)

1. 25～40 dBHL(軽度難聴)
2. 40～70 dBHL(中等度難聴)
3. 70～90 dBHL(高度難聴)
4. 90 dBHL以上(重度難聴)

※500、1000、2000 Hzの平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

4) 呼吸

0. 症候なし

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

3. 患者レジストリの構築

日本小児内分泌学会評議員への調査依頼により、2021年3月31日現在で31名の本症患者が登録されている。

D. 考察

本症の診断基準は国内外で今までに報告されていない。今回作成した診断基準ではDefiniteとProbableという2つのカテゴリーを策定している。それぞれの診断カテゴリーの精度については、今後の実態調査で検討していく。

本症の患者レジストリは国内で初めて作成された。二次調査で診療情報を収集し、診断基準の精度評価や妥当性などの検証を行っていく。また、レジストリから集積された情報を下に、さらにすでに終了しているシステムチェックレビューに基づき、本症の診療ガイドライン作成を目指す。

E. 結論

本症の診断基準と重症度分類を作成し、日本小児内分泌学会の小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムに本症の患者レジストリを構築した。

F. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表
なし

2. 実用新案登録
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

3. その他
なし