

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、他の内分泌器官の機能亢進など多彩な臨床症状を合併しうる。本研究においては、質の高い診療ガイドラインの策定を目指して、本症のバックグラウンドクエスチョン(BQ)と臨床クエスチョン(CQ)を決定し、CQに対して推奨グレードとエビデンスレベルを設定した。

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の原因は受容体活性化 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よる。MAS 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。信頼性の高い診療ガイドラインについては、現時点では国内外に存在しない。

本研究では、質の高い診療ガイドライン策定を目指して、MAS のバックグラウンドクエスチョン(BQ)と臨床クエスチョン(CQ)を決定した。

B. 研究方法

2019 年度に本研究班でシステマチックレビューを行った 59 個の CQ を対象とした。この 59 個中から、推奨文としての適切性、基礎となるエビデンスレベル、臨床への有用性を考慮し、BQ と狭義の CQ に分類した。それぞれの CQ に対しては、推奨グレードとエビデンスレベルを設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は診療ガイドラインを策定するものであるため、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の対象外である。

C. 研究結果

59 個の CQ のうちから、BQ を 9 個、狭義の CQ を 4 個選択した。4 個の CQ に対しては、推奨グレードとエビデンスレベルを設定した。

【バックグラウンドクエスチョン(BQ)】

BQ1 MASにおける各臨床徴候の有病率は？

線維性骨異形成症(FD)98%、皮膚カフェオレ斑66%、側弯61%、女性思春期早発症50%、甲状腺機能亢進症28%、成長ホルモン過剰21%、男性思春期早発症21%、低リン血症10%、精神神経疾患9%、Cushing症候群4%、非アルコール性肝炎4%、消化管ポリープ5%、胃食道逆流5%、頻脈性不整脈4%、膵炎3%、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%。

BQ2 MAS症例の末梢血検体を用いたGNAS解析の感度は？

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%。検出下限閾値はPNA-NGS0.01%、NGS0.03%、PNA1%。

BQ3 MASにおける末梢血GNAS変異モザイク率と表現型との関連は？

末梢血GNAS変異モザイク率と表現型に関連はみられない。

BQ4 MAS症例の皮膚、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解析の感度は？

皮膚、皮膚以外の罹患組織のGNAS変異同定の割合は、それぞれ30%未満、90%以上。

BQ5 線維性骨異形成症(FD)のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

FD組織を用いたGNAS変異同定の割合は72%。

BQ6 MASで合併する側弯症の重症度は？

65%が軽症例(Cobb角 10-30度)、13%が中等症(Cobb角 30-45度)、22%が重症例(Cobb角 >45度)。

BQ7 ゴナドトロピン非依存性思春期早発症のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

末梢血検体および卵巣検体を用いたGNAS変異同定の割合は、それぞれ9%、71%。

BQ8 MAS症例の月経不順と生殖能力低下の割合は？

月経不順77%、不妊症43%。

BQ9 MASに合併するCushing症候群の発症年齢と重症度は？

診断年齢の中央値は生後3か月。死亡率20%。

【クリニカルクエスチョン(CQ)】

CQ1 骨吸収抑制薬は線維性骨異形成症(FD)の治療に有効か？

ビスフォスフォネート治療はMASの線維性骨異形成症に伴う骨痛を軽減し、歩行機能を改善する。
推奨グレードC1(エビデンスレベル4)

CQ2 骨吸収抑制薬は側弯症に影響するか？

ビスフォスフォネート治療はCobb角増大を進行させない。
推奨グレードなし(エビデンスレベル5)

CQ3 アロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬はゴナドトロピン非依存性思春期早発症女児の身長予後を改善するか？

アロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬はゴナドトロピン非依存性思春期早発症女児の成人身長を改善しない。
推奨グレードC2(エビデンスレベル2b)

CQ4 ソマトスタチン受容体作動薬は成長ホルモン分泌過剰に有効か？

ソマトスタチン受容体作動薬は成長ホルモン分泌過剰を抑制し、血清IGF1を低下させる。
推奨グレードB(エビデンスレベル3)

D. 考察

59個のCQのうち、BQないしCQに資するものは13個にとどまった。これは、本症の表現型や予後に関する臨床研究がきわめて限定されていることに起因する。これを克服するために、2020年度の本研究で作成した患者レジストリを利用し、全国実態調査を行うことを予定している。限られた項目ではあるが、今回選択したBQとCQをもって、国内外初のMASの診療ガイドラインないしコンセンサスガイドラインの作成を目指す。

E. 結論

MASの診療ガイドライン策定に向けて、BQを9個、CQを4個決定した。

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