

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

カーニー複合に関する研究

研究分担者 向井 徳男 旭川赤十字病院 小児科・部長

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。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。平成29～令和元年度にかけて実施した全国調査では有効回答率は低かったものの、診断確定患者を32例把握し、有する病変や遺伝子診断の有無などについて検討した内容を既に報告した。希少疾患故に疾患認知度も回答者の15.6%と低く、本疾患が指定難病であることを知っていたのは33.2%であったが、実施した全国調査において本疾患の概要や診断基準を文書で送付しており、本疾患の認知および難病指定疾患である事実を広げるきっかけになったものと推察され、国内学会での症例報告例も徐々にだが増えてきている。

当研究班の対象疾患の一つとして、今年度はCNCの診断基準の改定作業を行った。また、本疾患の重症度分類についても合併する疾患の重症度分類との整合性をはかりつつ、改定した。

さらに、国内における本疾患の診療レベル向上に向けて、さらなる疾患概念の認知・普及を図り、長期的な患者健康管理に関しての診療指針の作成に向けた準備を計画している。発症時年齢ないしは診断時年齢に応じて移行期医療についても整備していくことの重要性および必要性を感じることから、何らかの指針を策定することが有用と考えられるため、世界的な動向を含めて情報収集に当たっている。

希少疾患であることから、国際医療研究開発費疾病研究分野難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究(ACPA-J)と連携して疾患レジストリのシステム構築を行った。

A. 研究目的

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く、特異的治療法がないのが現状である。

平成 27 年 7 月、CNC は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。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すことを目標にして、平成 29 年度から改めて全国調査を実施した。

今年度、指定難病の疾患別個票の修正に合わせて CNC の診断基準の改訂を行った。同時に本疾患の重症度分類についても見直しを行った。CNC の病変として重要な原発性色素性結節状副腎皮質病変によるクッシング症候群に関連するクッシング病、同様に成長ホルモン産生腺腫に関連する下垂体性成長ホルモン分泌亢進症、それぞれ他疾患の重症度分類をも検討して、整合性を保つように改訂した。

国内における本疾患の診療レベル向上に向けて、さらなる疾患概念の認知・普及を図り、長期的な患者健康管理に関しての診療指針の作成に向けた準備を計画している。発症時年齢ないしは診断時年齢に応じて移行期医療についても整備していくことの重要性および必要性を感じることから、何らかの指針を策定することが有用と考えられる。そのためにも、CNC に関する論文を検索・収集し、研究・診療の最新知見を吸収しつつ、最新の方向性について情報を掴むことが重要と思われる。

る。

さらに、CNC の症候の一つとしてクッシング症候群があり、これを根拠として難治性副腎疾患にかかわるレジストリ研究とも協力関係を築いている。しかしながら、2021 年末の時点で疾患レジストリに登録された本疾患患者は 0 名である。

## B. 研究方法

今年度は主に情報収集を優先して行うこととする。CNC に関連する論文の収集に当たっては、主として PubMed®、医中誌 Web などのインターネットを用いた文献検索システムを利用して実施する。

(倫理面への配慮)

レジストリ研究に関して、所属機関における倫理委員会の審査・承認を得た。

## C. 研究結果

・指定難病としての本疾患の診断基準を改訂した。

<カーニー (Carney) 複合の診断基準>  
Definite と Probable を対象とする

### A. 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着 (口唇、結膜、眼角、外陰部) \*
2. 粘液腫 (皮膚、粘膜) \*\*
3. 心粘液腫\*\*
4. 乳房粘液腫症\*\*、又は脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見。
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) \*\*、  
又はデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応。
6. 成長ホルモン産生腺腫\*\*による先端肥

大症。

7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫\*\*、又は精巣超音波検査での石灰化像。
8. 甲状腺癌\*\*、又は若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節。
9. 砂腫状黒色神経鞘腫\*\*
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)

\*\*

11. 乳管腺腫(多発性)\*\*
12. 骨軟骨粘液腫\*\*

(\*点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(\*\*病理診断で確定したもの)

#### B. 補足診断項目

一親等以内にカーニー(Carney)複合罹患者の存在

#### C. 遺伝学的検査

PRKAR1A 遺伝子の不活化変異

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 つ以上の項目、かつ C を満たす。

Probable : A の 1 つ以上の項目、かつ B を満たす。又は、A の 2 つ以上の項目を満たす。

・本疾患の重症度分類について見直し、改訂を行った。

<重症度分類>

- 1) 又は 2) に該当するものを対象とする。
- 1) 手術適応者及び術後 1 年間以内の患者。主要徴候 1 から 12 に対する、1 つ以

上の手術を対象とする。

- 2) 下記のクッシング病又は下垂体性成長ホルモン分泌亢進症の重症度分類において、いずれかで重症を満たす。

・クッシング病の重症度分類

軽症 : 重症以外

重症 : 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)のいずれかが高値(※※)で、かつ主症候(※)の①、②の中から 1 項目以上を満たすもの。

※ 主症候

① 特異的症候

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った成長遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神障害

※※ 施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

・下垂体性成長ホルモン分泌亢進症の重

## 症度分類

軽症：重症以外

重症：以下の1、2のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候ある  
いは合併症(※)を2項目以上  
認める

### ※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (1) 発汗過多
- (2) 頭痛
- (3) 視力・視野障害
- (4) 月経異常
- (5) 睡眠時無呼吸症候群
- (6) 耐糖能異常
- (7) 高血圧
- (8) 不正咬合
- (9) 変形性関節症、手根管症候群
- (10) 頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

### ※ 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あって、直近6か月間  
で最も悪い状態を医師が判断すること  
とする。
3. 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

度な医療を継続することが必要なもの  
については、医療費助成の対象とする。

## D. 考察

CNCにおいては診断確定後にも定期的な全  
身的検査などを行って、新たな徴候の出現  
に関して早期に対応することが必要であり、  
長期間にわたるフォローアップが重要かつ  
必要であることが海外からの報告によっ  
ても確かめられた。

今年度の調査で得られた情報については、  
難病情報センター等に情報提供を行って  
いく。

## E. 結論

指定難病としての本疾患の診断基準を改  
訂した。本疾患の重症度分類についても見  
直し、改訂を行った。

今後も最新情報の収集を積み重ねていく  
とともに、長期間にわたる患者フォローア  
ップのためにも、移行期医療(小児・成人を  
一体的に研究・診療できる体制の構築)を含  
めた診療指針の必要性があり、作成に向け  
ての準備を進めていく。

それに付随して、難治性副腎疾患のレジス  
トリ研究への患者参加についても推し進め  
ていきたい。

## 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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし