

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、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。本研究では、質の高い診療ガイドライン策定を目指して、本症のクリニカルクエスチョンを推敲した。最終的に8つの推奨に集約し、それぞれの推奨グレード、エビデンスレベルを設定した。これを本症の診療ガイドラインの最終案として決定した。

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定義される。MAS の原因は受容体活性化 GTP 結合タンパク質の  $\alpha$  サブユニットをコードする *GNAS* 遺伝子の機能亢進型病的バリエーションである。このバリエーションが体細胞モザイクで生じることで、MAS を発症させる。MAS の症状は多様で、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が合併しうる。さらにこれらの徴候はいかなる年齢においても新たに発症しうる。疾患の有病率が低いと考えられること、体細胞モザイクのため遺伝子診断が容易でないこと、症状が多彩で各種臓器に跨ることから、診療を担当できる専門医の数が少ない。また、信頼性の高い診療ガイドラインも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 のクリニカルクエスチョン（CQ）を推敲した。

B. 研究方法

2021 年度に本研究班で選定した 4 個の CQ、9 個のバックグラウンドクエスチョン（BQ）を再検討し、推奨を CQ のみに集約し、それぞれの推奨グレード、エビデンスレベルを決定した。

（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

以下の8個のCQに集約し、推奨グレード、エビデンスレベルを設定した。

CQ1 MASの各臨床徴候はどの年齢までフォローすべきか？

MAS の臨床徴候は多彩で、いかなる年齢においても新徴候が出現しうる。年齢にかかわらず、各臨床徴候に留意し、定期フォローすることが推奨される。

（推奨度 1、エビデンスレベル D）

CQ2 MASを疑った際の*GNAS*解析組織と解析方法は？

MASにおける*GNAS*遺伝子解析については、末梢よりも罹患組織を用いた解析が推奨される。末梢血の*GNAS*解析では、次世代シーケンサー法ないしペプチド核酸法が推奨される。末梢血の*GNAS*変異モザイク率と表現型に相関はみられない。

（推奨度1、エビデンスレベルC）

CQ3 FDのみの症例に*GNAS*解析を行うべきか？

FDのみの60-70%で*GNAS*変異が同定されるが、*GNAS*解析を行うメリットは報告されていない。

病変部位については扁平骨よりも長管骨が推奨される。

(推奨度2、エビデンスレベルC)

CQ4 ギナドトロピン非依存性思春期早発症のみの症例にGNAS解析を行うべきか？

ギナドトロピン非依存性思春期早発症のみの71%でGNAS変異が同定されるが、GNAS解析を行うメリットは報告されていない。

(推奨度2、エビデンスレベルC)

CQ5 FDへの骨吸収抑制薬は有効で安全か？

FDに対するパミドロン酸静注投与は骨痛、骨痛による歩行機能や活動度を改善させる。

(推奨度2、エビデンスレベルC)

CQ6 思春期早発症女児へのアロマトーゼ阻害薬や女性ホルモン受容体拮抗薬は有効で安全か？

MAS女性患者へのアロマトーゼ阻害薬や女性ホルモン受容体拮抗薬の有効性と安全性は確立していない。

(推奨度1、エビデンスレベルB)

CQ7 思春期早発症男児への男性ホルモン受容体拮抗薬は有効で安全か？

MAS男性患者の20%で思春期早発症、40%で巨大精巣が合併するが、スピロノラクトンなどの男性ホルモン受容体拮抗薬の有効性と安全性は確立していない。

(推奨度2、エビデンスレベルC)

CQ8 成長ホルモン分泌過剰に対するソマトスタチン受容体作動薬や成長ホルモン受容体拮抗薬は有効で安全か？

MAS患者の20-30%が成長ホルモン分泌過剰を合併し、ソマトスタチン受容体作動薬や成長ホルモン受容体拮抗薬でIGF1が正常化する場合がある。しかし両治療の有効性や安全性は検証されていない。

(推奨度2、エビデンスレベルC)

D. 考察

本研究班で2019年に設定した59個の初期CQのうち、最終的なCQとして、上記の8つを選択した。本症が稀少疾患であり、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ため、いずれのCQもエビデンスレベルはBからDにとどまる。しかし、いずれのCQもMASの診療上の意思決定に資するものであり、非専門医による診療機会の多い本症においてはいずれも有用であると考え。今後、パブリックコメント、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本整形外科学会、患者団体などからの意見を集約し、本ガイドラインを完成させて、公表していく予定である。

E. 結論

MASの診療ガイドライン策定に向けて、CQを8個に集約し、最終案として決定した。

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