

201128125B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Prader-Willi症候群の診断・治療指針の作成

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 永井 敏郎

平成24（2012）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Prader-Willi症候群の診断・治療指針の作成

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 永井 敏郎

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

Prader-Willi症候群の実態把握と治療指針の作成	-----	1
研究代表者 獨協医科大学越谷病院 永井敏郎		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
--------------------	-------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	11
------------------	-------	----

総合研究報告

Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成

研究代表者 永井 敏郎 小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成である。本研究において、全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な（エピ）遺伝子型-表現型解析（成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側彎症、脂質代謝異常）、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、疑いなく、PWS の診断・治療指針の作成に結実する筈である。さらに、PWS 発症に影響を与える因子についても検討を行い、なかでも高齢出産が第一減数分裂不分離後のトリソミーレスキューを介した片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることが示された。この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

研究分担者

緒方勤、浜松医科大学小児科
堀川玲子、国立成育医療研究センター
村上信行 獨協医大越谷病院

A. 研究目的

本研究の目的は、Prader-Willi 症候群（PWS）の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。その必要性は、本症候群が、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、中枢性（および続発性）性腺機能低下、成長障害、精神発達遅延など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であるにもかかわらず、現行治療法の評価、遺伝的異質性による症状や治療反応性の解析、長期予後の解明がなされていないことにある。

B. 研究方法

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査；
食生活・活動性・合併症・治療内容とその効果および副作用、生殖補助医療の有無など、多岐にわたる詳細な調査を実施した。

遺伝子診断法の確立；

PWS 表現型陽性患者に対する分子遺伝学的解析のフローチャートを作成した。

（エピ）遺伝子型-表現型解析；

上記のフローチャートを用いて、個々の患者の発症原因を特定し、種々の症状や治療効果との関連性について、研究分担者とともに検討した。

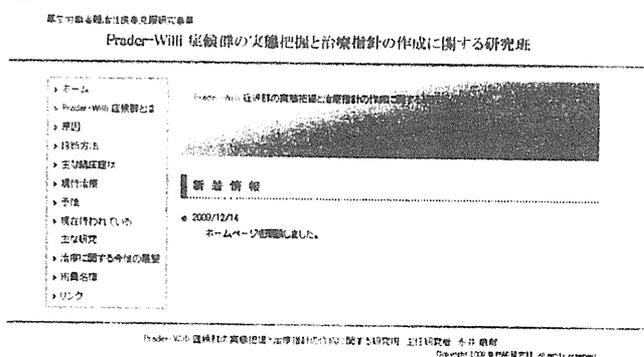
情報発信；

ホームページの設置を行った。

（<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/kshouni/PWS/>

index.html）（図 1）

図 1



（倫理面への配慮）

本研究に当たって、患者もしくは家族から研究の内容、臨床データの使用について同意を得た。臨床データより、個人情報特定することはできない。また、本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療研究センター、および各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査；

本研究班では、平成 22 年度、全国病院医師を対象とする実態調査を行い、患者数、診断根拠、治療内容、合併症などについて、全国の小児遺伝学会会員、小児内分泌学会会員、全国重症心身障害児施設神経科医など、計 692 名の医師から回答を得た。その結果、把握できた患者数が 1,147 名（男性 604 名、女性 543 名）であり、さらに 0-55 歳

まで、5歳間隔で患者数を把握しえた。本年度は、患者会を開催し、その同意のもとに患者会をベースとする詳細なアンケート調査を実施した。現在これを集積し、解析中である。

遺伝子診断法の確立；

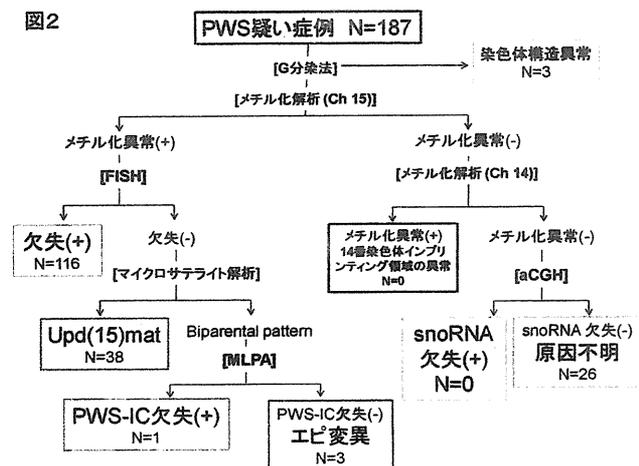
本研究期間中に、第15番染色体長腕近位部に存在する Prader-Willi 症候群インプリンティング領域の分子遺伝学的解析を目的とした FISH probe, MLPA probe, メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、さらに、snoRNA 欠失を同定するための高密度オリゴアレイ cGH プローブを作成しえた。これにより、理論的にすべての第15染色体インプリンティング領域の異常を同定できるようになった。さらに、昨年度、われわれは、第14染色体インプリンティング領域の異常（母性ダイソミー、微小欠失、エピソード）が PWS 類似疾患を生じることを見いだしており、これに基づき、第14染色体インプリンティング領域を解析するための FISH probe, メチル化解析プライマー、マイクロサテライトプライマー、高密度オリゴアレイ cGH プローブも作成しえた。これにより、PWS 様表現型陽性患者の遺伝子診断アルゴリズムを決定できた（図1）。

（エピソード）遺伝子型-表現型解析；

ほぼ全例の患者（187例）において上記のように発症原因を特定した。その結果、欠失が116名（62.0%）、upd(15)mat が38名（20.3%）、エピソード症例が3名（1.6%）、PWS-ICの微小欠失が1名（0.5%）、染色体構造異常が3名（1.6%）見いだされた。また、PWS 様表現型を示していながら、15番染色体インプリンティング領域のメチル化異常を認めなかった26名に対し、aCGH や14番染色体インプリンティング領域のメチル化解析を施行したが、snoRNA の欠失症例や14番染色体インプリンティング領域の異常は認められなかった（図2）。

そして、これらの結果をもとに、各発症原因と種々の症状や治療効果との関連性を検討した。

図2



・成長ホルモン分泌動態の検討；

PWS の成長ホルモン分泌能について欠失群 (n=63) と、UPD (n=22) について比較検討を行なった。その結果、UPD 群でインスリン刺激後の GH 頂値が低値であり、また UPD 群でインスリン刺激後およびアルギニン刺激後ともに GH 分泌不全基準 (<6 ng/ml) を満たすものの割合が多いことが判明した。GH 治療の反応性は、欠失と UPD 全体では同等であったが、GHD の基準を満たす群では、UPD 群の方が GH 使用開始1年後の身長伸びは良かった。

・Prader-Willi 症候群での成長ホルモン開始時期の検討；

GH 使用中の PWS 患者 26 名を、GH 使用開始時期により 2 群に分け (2歳未満開始群 n=13、2歳以降開始群 n=13)、GH 開始1年後の身長 SDS、insulin-like growth factor-1(IGF-1)、body mass index(BMI)、体脂肪率(%fat)、除脂肪筋量(LBM)、骨密度(BMD)について比較検討した。GH 開始時期に関わらず、全てのパラメーターにおいて有意な改善を認めたものの、2群間における有意差は認められなかった。しかし体組成、骨密度を乳幼児期から改善させることで、糖尿病、骨粗鬆症などの予防に好影響を及ぼす可能性が示唆された。また2歳未満開始群では粗大運動発達が遅く、筋力低下が著しい症例が多く含まれていたが、GH 治療開始後にキャッチアップした可能性があり、今後粗大運動発達改善効果に関する検討も必要と思われた。

・Prader-Willi 症候群で成長ホルモン治療を中止した後に起こる早期の変化について；

Prader-Willi 症候群では低身長に対して成長ホルモン治療が有効であるが、これは成長率の改善だけでなく体組成やプロポーションを改善するといった報告が多数ある。しかし日本では、成長ホルモン治療は低身長に対してのみの適応であり、骨年齢で男性17歳、女性15歳で治療が終了となってしまう。そのため成長ホルモン治療終了後に体組成が増悪してしまう例を多く経験する。今回我々は成長ホルモン治療を中止することで BMI や体組成が実際どのくらい増悪するのか検討を行った。GH 中止4年前から中止後3年間の BMI、肥満度を確認した。GH 中止後 BMI と肥満度が増悪する群、変化しない群に大きく分かれた印象であった。一方で変化しない群も CT scan による皮下脂肪、内臓脂肪の変化を検討したところ中止後に内臓脂肪の増悪が見られた。

・Prader-Willi 症候群での糖尿病発症率・発症要因・治療法に関する検討；

PWS 患者 65 人を対象とし、糖尿病(DM)頻度、発症年齢、発症要因、DM 合併症、治療法について調査検討を行った。DM 発症頻度は 26%であり、その多くは10歳代前半に発症していた。DM 発症患者の BMI は、非罹患 PWS 患者の BMI と比較し有意に高値であり、肥満の有無は DM 発症に強く影響するものと考えられた。また、成長ホルモン補充がなされた

患者群では DM 発症頻度が低かった。糖尿病性腎症を発症した患者は 5 名、糖尿病性網膜症を発症した患者は 2 名同定された。また治療に関して、約 60% で経口糖尿病薬が、約 65% でインスリンが用いられていた。

・男性ホルモン補充に関する検討；

男性 PWS 患者に対するテストステロン補充の効果と有害事象について検討した。検討項目は、BMI (body mass index)、%Fat、BMD (bone mineral density)、筋肉量、身体的二次性徴の発現、精神的効用について検討した。BMD と筋肉量は有意差をもって改善した。精神的効果は本人の QOL を改善した。有害事象の発現はなく、性ホルモン治療は PWS 成人患者に積極的に行うべき治療法と結論づけられた。

・Prader-Willi 症候群と広汎性発達障害の心理行動症状の比較研究；

Prader-Willi 症候群(PWS)を性別と遺伝子型に分類し、心理行動症状 (WAIS - III、PARS 《広汎性発達障害評定尺度》、WHOQOL - 26) を比較検討し、以下の結果を得た。

- ①性別別では、すべての知能検査で女性の IQ が高かった。
- ②幼児期のほうが広汎性発達障害の特性を有している患者が多く、成人になるにつれてその傾向はやわらいでいくと考えられる。
- ③母親の QOL については女性患者の母親のほうが低かった。
- ④遺伝子型では、すべての IQ においても欠失型のほうが UPD よりも高かった。
- ⑤欠失型においては幼児期には広汎性発達障害の特性を有しているが、成人になるにつれてその特性は変化した。UPD 型では成人期に広汎性発達障害の特性を有している傾向が高い。

・日本人 Prader-Willi 症候群での痙攣の頻度と特徴；

本邦 Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者での痙攣合併の頻度と特徴を明らかにするために後方視的に痙攣の頻度と特徴を調査した。日本の PWS 患者の痙攣合併の頻度 21% であり、海外の報告と同様で、人種間による差異はないと考えられた。このうち 57% が熱性痙攣であり、2 歳以降の発症は少ないため、低年齢の PWS の発熱時には注意が必要だが、幼少期を過ぎると痙攣のリスクは減少すると考えられた。Angelman 症候群に認めるような特徴的な脳波所見は PWS にはなく、また難治に経過する例は少なかった。

・Prader-Willi 症候群 (PWS) の GH 療法における脂質の研究；

Prader-Willi 症候群 (PWS) では、肥満、過食、内臓脂肪の蓄積、成長ホルモン(GH)欠乏、糖尿病など種々の要因が脂質代謝に影響を及ぼすことが推察

される。GH 療法における、脂質環境に対する影響を 53 例で後方視的に検討した。使用後、コレステロール、LDL が減少、HDL が上昇する傾向があった。体脂肪率の変化と脂質の変化には相関がなかった。インスリン抵抗性は上昇したが HbA1C の変化はなかった。

PWS において、GH 療法は脂質環境を改善する可能性があり、積極的に導入するべきと思われた。

・Prader-Willi 症候群 (PWS) の体脂肪分布における研究；

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、乳児期、GH 投与期、年長肥満期と、体組成が劇的に変化する。また、肥満 PWS では、単純性肥満と比し心血管性疾患リスクが低く、その要因として脂肪分布が異なるためとされている。PWS 脂肪分布の特徴と GH 療法の影響を検討した。PWS 48 例 (男:女 30:18、年齢中央値 16.8 歳 (6.4-39.4)) の、臍高腹部 CT の脂肪分布(内臓脂肪量:V、皮下脂肪量:S、V/S)を FatScan^Rで解析し、年齢での変化と、①GH 投与中群、②投与なし (既往あり群) ③投与なし (既往なし群) の 3 群で比較し GH の脂肪分布に対する影響を検討した。加齢と共に脂肪量は蓄積したが、肥満群 (BMI ≥ 25) 22 例中、内臓脂肪優位型肥満は 5 人のみであった。①群は②、③群に比し V が少なかった。GH 中止により V は著明に増加するため、GH 療法は成人でも継続する事が望ましい。

・肥満 Prader-Willi 症候群 (PWS) の体脂肪分布の特徴-アディポサイトカインが高脂血症と糖尿病へ与える影響について-；

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、年長児からの高度肥満と肥満合併症が問題になる疾患である。しかし、単純性肥満と比し心血管性疾患 (CVD) のリスクが低く、その一因として、内臓脂肪が相対的に少なく、アディポネクチンが高いからであると推察されている。肥満 PWS 27 例 (男:女 18:9、年齢中央値 23.0 歳 (14.9-54.6)、BMI 中央値 33.3 (26.6-60.6)) で、臍高腹部 CT の脂肪分布(内臓脂肪量:V、皮下脂肪量:S、V/S)を FatScan^Rで解析し、脂肪分布の特徴と、アディポサイトカイン、脂質代謝、糖代謝異常への関連を検討した。PWS の肥満は皮下脂肪優位型であった。脂質プロファイル、アディポネクチンは高度肥満を呈するにもかかわらず正常値であった。V が多いほどアディポネクチンは低く、TC、TG、HbA1C が高かった。V が相対的に少なく、アディポネクチンが高い事が CVD のリスクを下げている一因と考えられた。一方、内臓脂肪量が多くアディポネクチンが低い肥満 PWS 症例には、積極的な治療介入が必要である。

・Prader-Willi 症候群患者と側彎症；

PWS に合併した側彎症の手術治療は、手術合併症の発生率が高く治療に難渋することが知られている。しかし近年小児科領域で Growth Hormone (GH) 補充療法を中心とした治療が積極的におこなわれるようになり、治療による体組成改善などの全身状況は改

善してきている。当科における手術患者は、肥満患者は少なく手術成績も良好であり、術前の管理法が向上することにより、側彎症手術のリスクは少なくなることが示唆された。したがって、PWS患者の側彎症の治療にあたっては、小児科、整形外科とのチーム医療が重要であると考えられた。

・ Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法と側彎症の関連：急速進行例について；

成長ホルモン療法開始後に9か月間に側彎症が発症・増悪した例を報告した。その急速進行例の増悪因子について、身長伸び、脊椎の形態異常、脊椎負荷の変化（運動能の変化、体重変化）、傍脊柱筋の増大率や左右差の観点より検討した。その結果、GH使用による成長率の改善が見られた時期に側彎症が発症・増悪し、また独歩開始による脊椎への加重増加も急性増悪との関連が疑われた。したがって、PWS症候群患者においては、身長伸び始める時期および歩行開始時期には側彎の発症に十分注意し、3ヵ月毎に側彎症のチェックが必要である。

PWS 発症に影響を及ぼす因子の検討；

・ 高齢出産と母性ダイソミー；

Prader-Willi 症候群 (PWS) の約 25%は、15 番染色体母性片親性ダイソミー (upd(15)mat) により発症する。この upd(15)mat を引き起こすメカニズムのひとつに trisomy rescue が知られており、trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、減第一分裂あるいは第二減数分裂時の不分離により生じた異数性を有する卵子が正常な精子と受精した後、父性由来の 15 番染色体が脱落することで生じる。そして、高齢出産が卵子における減数第一分裂不分離のリスクファクターであることから、減数第一分裂時の不分離を介する trisomy rescue タイプの upd(15)mat は、近年の高齢出産傾向を反映して、増加傾向にあると推察される。本研究では、PWS138 例の分子遺伝学的解析を通じ、高齢出産が第一減数分裂不分離後の trisomy rescue を介した 15 番染色体母性片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることを明らかとした。

・ 生殖補助医療が PWS 発症に与える影響について；

本研究では、14 名の生殖補助医療および非配偶者間人工授精、排卵誘発剤のみの使用による出生児 14 名を含む PWS142 名を対象に分子遺伝学的解析を行い、不妊治療と PWS 発症の因果関係につき検討を行った。不妊治療により出生した児の頻度は、一般集団に比し、PWS 患者群で有意に高頻度であり、このことは不妊治療およびその関連因子（不妊体質、高齢出産など）が PWS 発症に影響を及ぼす可能性を示唆する。また、第一減数分裂不分離後の trisomy rescue を介した upd(15)mat (TR/GC[M1]) 患者の割合は、自然妊娠群に比し、不妊治療群において有意に高値であった。しかし、母親年齢適合集団における解析では、TR/GC[M1] の頻度に有意差は認められなかった。本研究により、PWS 患者において高頻度に不妊治療に

よる出生児が認められ、この要因として、高齢出産、父親年齢の上昇、不妊の原因そのものなどが関与している可能性が考えられた。

・ Prader-Willi 症候群における誕生季節性の検討；

Prader-Willi 症候群 (PWS) の発症に関与する環境因子の同定のために後方視的に誕生季節性を調査した。少なくとも 1990 年代以降に出生した微小欠失が原因の PWS 患者においては、誕生季節性を認めており、秋生まれが多く春生まれが少ない。精子形成時の環境因子が PWS 発症に関与する可能性が示唆された。

情報発信；

ホームページの設置を行い、適宜その更新を行った (<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/kshouni/PWS/index.html>)。

D. 考察

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査；

この全国患者会の開催は、全国患者会間の連携および患者会と医療者間の連携強化に基盤を確固とするものである。また、患者会でなければできない詳細な調査がなされたことは、PWS 症候群の研究を大きく進展させるものである。患者会の同意を得て、生殖補助医療の有無までを含む詳細な調査がなされたことは、今後、(エピ) 遺伝子型-表現型解析に基づく、治療効果の判定、長期予後や合併症の評価に大きく貢献すると考えられる。

遺伝子診断法の確立；

本年度の研究から、PWS 様表現型を有する患者の確定診断や鑑別診断のツールが完成し、さらに、遺伝子診断フローチャートも完成させた。

しかし、現時点での問題点は、このフローチャートで用いられているメチル化解析は保険収載されておらず、自費による検査、あるいは限られた研究施設でしか実施しえないものである点である。保険収載されている FISH 解析は、欠失により発症した PWS 患者のみを同定する一方、メチル化解析は、PWS のほとんどを診断することができる有用なスクリーニング法であるため、早期の保険収載が望まれる。

本研究中で、近年の高齢出産の影響により upd(15)mat 患者の相対的頻度の上昇が認められたが、この結果は、女性の出産年齢の上昇に伴い、FISH で診断不能な upd(15)mat による PWS 症例の増加する可能性を示唆するものであり、メチル化試験の保険収載に向けた重要な根拠となるものである。

(エピ) 遺伝子型-表現型解析；

上記の遺伝子診断法が確立し、われわれが検体を手に入れた全員の患者の遺伝的発症原因が決定したことで、大きく進展した。これは、他の研究分担者報告にあるように、今後の PWS の診断・治療指針の確立

に重要な役割を果たすことに疑いがない。

各臨床症状および治療効果の判定；

成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側彎症、脂質代謝異常と、PWS における様々な合併症に関する詳細なデータが得られたことは、治療指針の作成に極めて有用とであったと考えられる。本研究で得られたデータをもとに、PWS 患者に有用であると考えられる診療指針、治療法を、内分泌学的、神経学的、および整形外科的観点より以下にまとめる。

1) 内分泌学的症状

GH 使用は、低身長のみならず、体組成の改善、脂肪代謝の改善を促し、有益な治療法である。また、乳幼児期の粗大運動発達を促す作用もあることから早期に GH 使用開始すること、また、GH 中止後の内臓脂肪の蓄積が悪化することから、成人期でも GH 使用を継続する必要性が示された。

男性患者に対する男性ホルモン補充に関しては、従来想定されていた攻撃性の増悪などの有害事象はなく、むしろ体組成や QOL が改善された。したがって、男性ホルモン補充は、有益な治療法の一つであると考えられる。

BMI の高い PWS 患者では糖尿病の発症リスクが特に高く、慎重なフォローが必要である。また、食事療法、運動療法に加え、経口糖尿病薬、インスリン治療も有効であった。

2) 神経学的症状

本研究により PWS に特異的な心理行動症状が少しずつ明らかとなってきた。これらの知見は、PWS 特異的な治療指針の作成に非常に有用である。

2 歳未満の PWS 患者における熱性痙攣発症頻度は一般小児集団と同様であり、また、PWS 特異的な脳波異常も認められなかったことより、PWS における痙攣の合併リスクは高くないことが考えられる。

3) 側彎症

手術適応例に対しては、GH 使用などによる体組成を改善し、術前管理を向上させることで、側彎症の治療に対する手術リスクを減じることができる。

一部の症例で、GH 使用後に側彎症の急性増悪例が存在し、GH 開始後の身長伸び始める時期および歩行開始時期には側彎の発症や増悪に留意する必要がある。

PWS 発症に影響を及ぼす因子の検討；

本研究中においては、高齢出産、生殖補助医療、患者出生の季節性の 3 点につき、PWS 発症との関連を検討した。高齢出産と母性ダイソミーの研究により、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

また、患者出生の季節性の検討からは、精子形成時の外的因子（環境物質、生活習慣など）が PWS 発症に影響を及ぼす可能性を示唆するものであり、今後も検討を行う必要がある。

情報発信；

ホームページの設置を行い、適宜その更新を行った。

E. 結論

全国患者会連合大会の開催と全国患者会を対象とする詳細な実態調査、遺伝子診断法の確立、詳細な（エピ）遺伝子型-表現型解析（成長ホルモン分泌動態、性腺機能不全、精神症状、側彎症、脂質代謝異常）、PWS 発症に影響を及ぼす因子の検討、情報発信の基盤整備がなされた。この成果は、疑いなく、PWS の診断・治療指針の作成に結実する筈である。さらに、高齢出産が第一減数分裂不分離後のトリソミーレスキューを介した片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることが示され、この成果は、PWS 発症における交絡因子を明確にすると共に、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療における PWS を含むインプリンティング疾患発症の評価において有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文 15 編（別シート）

和文論文 1 編

・ Prader-willi syndrome における手術療法

脊椎脊髄病学会誌 2010 年 11 月号

その他：

永井敏郎総編集、Prader-Willi 症候群の基礎と臨床、診断と治療社、2011 年

2. 学会発表

- 第 33 回小児遺伝学会（仙台）「女性晩婚化に伴うプラダー・ウィリー症候群の発症病因の変化—片親性ダイソミーの増加—」松原圭子、坂爪悟、城戸康宏、緒方勤、永井敏郎
- 第 4 回日本エピジェネティクス研究会（鳥取）2010 「日本女性の出産年齢上昇に伴う Prader-Willi 症候群の発症病因の変化」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
- 第 14 回小児分子内分泌研究会（北海道）、2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
- 第 44 回小児内分泌学会（大阪）2010 「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

5. 第 55 回人類遺伝学会（大宮） 2010「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 6. 第 16 回生殖内分泌学会（大阪） 2010「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 117 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、村上信行、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、緒方勤
 7. Prader-willi syndrome における側彎症手術例の検討 第 43 回日本側彎症学会 2009.11
 8. 第 2 3 回小児脂質研究会(福岡)「Prader-Willi 症候群 (PWS)における成長ホルモン療法は高脂血症を改善する」田中百合子、土屋貴義、村上信行、永井敏郎
 9. 第 2 5 回小児脂質研究会(京都)「Prader Willi 症候群 (PWS) の脂肪分布解析と成長ホルモン (GH)療法が分布に及ぼす影響について」阿部美子、田中百合子、村上信行、永井敏郎
 10. 第 2 5 回小児脂質研究会(京都)
「肥満 Prader-Willi 症候群(PWS)の脂肪分布の特徴-アディポサイトカインが高脂血症と糖尿病へ与える影響について-」
田中百合子、阿部美子、村上信行、永井敏郎
 11. 第 114 回小児科学会（東京）「高齢出産は trisomy rescue に起因する母性片親性ダイソミーの発症リスクである：Prader-Willi 症候群 154 例の分子遺伝学的解析」松原圭子、佐藤智子、鏡雅代、緒方勤、永井敏郎
 12. 第 34 回小児遺伝学会（横浜）
「ART および ART 関連因子は PWS の発症リスクとなるか？」
松原圭子、村上信行、坂爪悟、大戸祐二、緒方勤、永井敏郎
 13. 第 45 回小児内分泌学会（大宮）
「ART および ART 関連因子は PWS の発症リスクとなるか？」
松原圭子、村上信行、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、深見真紀、緒方勤
 14. 第 56 回人類遺伝学会（千葉）
「ART および ART 関連因子は PWS の発症リスクとなるか？」
松原圭子、村上信行、佐藤智子、鏡雅代、永井敏郎、深見真紀、緒方勤
 15. プラダーウィリー症候群患者に対する性ホルモン補充の効果、第 33 回小児遺伝学会学術集会(盛岡)、2010 年
 16. 7th International PWS Conference (Taipei) 2010“MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Matsubara K, Kozu Y, Sakazume S, Murakami N, Ogata T, Nagai T
 17. 14th International Congress of Endocrinology, (Tokyo) 2010 “MATERNAL AGE EFFECTS ON THE CHANGING PROPORTION OF GENETIC CAUSES OF PRADER-WILLI SYNDROME IN JAPAN”. Matsubara K, Kozu Y, Obata K, Murakami N, Saito S, Ogata T, Nagai T
 18. Annual meeting of American society of human genetics (Washington D.C.) 2010“Advanced maternal age increases the UPD proportion of PWS.” Murakami N, Matsubara K, Obata K, Sakazume S, Kido Y, Ogata T, Nagai T
 19. International Symposium on epigenome network, development and reprogramming of germ cells (Fukuoka) 2010“Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.” Matsubara K, Sato T, Kagami M, Nagai T and Ogata T
 20. The growth hormone supplement reduces surgical risk for Prader-Willi patients IMAST Tronto July 21-21,2010
 21. 7th International PWS Conference (Taipei)2010, “Growth hormon therapy improves hyperlipidemia in Prader-Willi Syndrome” Tanaka Y, Murakami N, Oto Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Obata K, Nagai T
 22. European Human Genetics Conference 2011 (Amsterdam)
“Risk assessment of ART and its related factors in the development of Prader-Willi syndrome”
Matsubara K, Murakami N, Sakazume S, Oto Y, Nagai T, Ogata T.
 23. 61st, The American Society of Human Genetics (Montreal)
“Risk assessment of ART and its related factors in the development of Prader-Willi syndrome”, Matsubara K, Murakami N, Sakazume S, Oto Y, Nagai T, Ogata T.
 24. “Testosterone replacement therapy in 19 adult patients with Prader-Willi syndrome”
7th International Prader-Willi Syndrome Organization Scientific Conference, May 20-21, 2010; Taipei, Taiwan
- 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

研究成果の刊行一覧表

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
永井敏郎	基本概念	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	3-6
永井敏郎	成長パターン	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	25-30
永井敏郎	生命予後と死因	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	79-82
永井敏郎	成長ホルモン療法	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	91-95
緒方勤 松原圭子	高齢出産に伴うPrader-Willi症候群病因の変化	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	133-138
緒方勤 松原圭子	Prader-Willi症候群と生殖補助医療	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	139-144
堀川玲子	耐糖能	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	46-51
村上信行	筋力低下	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	57-61
村上信行	側彎症	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	62-68
中村豊	側彎症の外科的治療	永井敏郎	Prader-Willi症候群の基礎と臨床	診断と治療社	東京	2011	106-114

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
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates prader-willi syndrome-like phenotype.	J Pediatr	155	900-903	2009
Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T	The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.	PLoS Genet	6	e1000992	2010

Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype	J Med Genet	47(1)	782-5	2010
Suzumori N, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Sugiura-Ogasawara M	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Delineation of further patient.	Am J Med Genet A	152A(12)	3189-92	2010
Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC	Uniparental disomy and human disease: an overview	Am J Med Genet C Semin Med Genet	154C(3)	329-34	2010
Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T	Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis I errors	J Hum Genet	56	566-571	2011
Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, Obata K, Murakami N, Nagai T	Characterization of diabetes mellitus in Japanese Prader-Willi syndrome	Clin Pediatr Endocrinol	20	33-38	2011
Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T	Radiological evaluation of dysmorphic thorax of paternal uniparental disomy 14.	Pediatr Radiol	41	1013-9	2011
Nakabayashi K, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, Monk D	Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human-specific imprinted genes.	Hum Mol Genet	20	3188-97	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Masubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet.	56(1)	91-3	2011
Nakamura Y, Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y	Growth hormone supplement treatment reduces the surgical risk for Prader-Willi syndrome patients	Eur Spine J		published online	2011
Sakazume S, Ohashi H, Sasaki Y, Harada N, Nakanishi K, Sato H, Emi M, Endoh K, Sohmaru R, Kido Y, Nagai T, Kubota T	Spread of X-chromosome inactivation into chromosome 15 is associated with Prader-Willi syndrome phenotype in a boy with a t(X;15)(p21.1;q11.2) translocation	Hum Genet	131	121-130	2012
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T.	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome	Am J Med Genet A	158A(2)	465-8	2012

Oto Y, Obata K, Matsubara K, Koze Y, Tsuchiya T, Sakazume S, Yoshino A, <u>Murakami N</u> , <u>Ogata T</u> , <u>Nagai T</u>	Growth Hormone Secretion and its Effect on Height in Pediatric Patients with Different Genotypes of Prader-Willi Syndrome	Am J Med Ge net A		in press	2012
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, <u>Ogata T</u>	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	Eur J Hum G enet		in press	2012

研究成果の刊行物・別刷り

Clinical Investigation

Characterization of Diabetes Mellitus in Japanese Prader-Willi Syndrome

Takayoshi Tsuchiya¹, Yuji Oto¹, Tadayuki Ayabe¹, Kazuo Obata¹, Nobuyuki Murakami¹, and Toshiro Nagai¹

¹Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

Abstract. Prader-Willi syndrome (PWS) is frequently associated with marked obesity and diabetes mellitus (DM). Although the overall frequency of DM in PWS ranges from 7–20%, there is only limited data available on Japanese patients. This study evaluated five factors associated with DM in PWS: 1) frequency, 2) age of onset, 3) risk factors, 4) long-term complications and 5) treatment. Sixty-five patients, ranging in age from 10 to 53 yr, were studied retrospectively. The frequency of DM in patients over 10 yr of age was 26.2% (17/65 patients). The age of DM onset ranged from 10 to 29 yr with a median age of 15 yr. The body mass index (BMI) was significantly higher in the DM group in comparison with the non-DM group. The number of patients using growth hormone (GH) in the DM group was significantly lower than the number that did not. Proteinuria (urinary excretion of albumin/creatinine at spot collection: U-Alb/Cr \geq 300 mg/gCr) was observed in 1/17 patients (5.9%), microalbuminuria (U-Alb/Cr 30–300 mg/gCr) was observed in 4/17 patients (23.5%) and nonproliferative retinopathy was observed in 2/17 patients (11.8%). Among oral hypoglycemic agents, alpha-glucosidase inhibitors (α -GI) were most often used in our patients (10/17, 58.8%). Eleven out of 17 patients (64.7%) had been treated with insulin.

Key words: Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus

Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is characterized by craniofacial anomalies, infantile hypotonia, short stature, hyperphagia, early onset of obesity, hypogonadism, and mental retardation (1). Approximately 70% of cases with PWS are due to a paternal deletion on chromosome

15 (15q11-q13); 25% of cases have maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 15; and the remaining cases result from genetic imprinting mutations and balanced translocation (2). The frequency of PWS is estimated to be one in 10,000–15,000 live births in Japan (3). PWS is associated with marked obesity and a tendency to show an increased risk for the development of diabetes mellitus (DM). Patients with PWS tend to die suddenly and unexpectedly. Leg cellulites and pulmonary embolism secondary to massive obesity and DM are often seen in adult patients (4). The overall frequency of DM in PWS ranges between 7–20 percent (5). Butler reported the prevalence for DM to be 25% in

Received: September 24, 2010

Accepted: December 1, 2010

Correspondence: Dr. Takayoshi Tsuchiya, Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan

E-mail: t-tsuchi@dokkyomed.ac.jp

adult patients (6). However, there are only a few reports concerning the frequency of DM in Japanese PWS patients. This study investigated the frequency, age of onset, risk factors, long-term complications and treatment of DM in patients with PWS.

Subjects and Methods

A total of 153 Japanese PWS patients (96 males and 57 females) ranging in age from 10 mo to 53 yr were enrolled as subjects at Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital. Among them 65 patients ≥ 10 yr of age were selected for the study. Patients above 10 yr of age were selected as the subjects because the youngest patient with DM was 10 yr old. All PWS subjects showed abnormal methylation testing with a polymerase chain reaction (PCR) analysis consistent with the diagnosis of PWS (1, 7). The presence of the 15q11-q13 deletion was identified by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) using 15q11-q13 probes. The presence of UPD was determined by PCR using established methods with polymorphic DNA microsatellites from the chromosome 15q11-q13 region. The diagnosis of DM was based on the criteria established by the Committee of the Japan Diabetes Society on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus on 1999. Briefly, a diagnosis of DM was made if any of the following criteria were met: 1) fasting plasma glucose (FPG) ≥ 126 mg/dl and/or 2-h oral glucose tolerance test (with 75 g glucose) plasma glucose (2hPG) ≥ 200 mg/dl and/or casual plasma glucose (CPG) ≥ 200 mg/dl are met on two or more occasions; 2) FPG ≥ 126 mg/dl and/or 2hPG ≥ 200 mg/dl and/or CPG ≥ 200 mg/dl are met on at least one occasion accompanied by typical diabetic symptoms and/or HbA1c $\geq 6.5\%$ and/or diabetic retinopathy (8). Detailed medical data including gestational age, birth weight, body mass index (BMI), gender, genotype, growth hormone (GH) use and treatment were obtained from all patients. All medications for DM were chosen

at the clinicians' discretion. The urinary excretion of albumin/creatinine at spot collection (U-Alb/Cr; normal value <30 mg/gCr) was used to evaluate diabetic nephropathy. Proteinuria and microalbuminuria were confirmed by obtaining at least two urine samples over a 3–6 mo period (9). All diabetic patients were examined regularly by an ophthalmologist. The Student's *t*-test, Welch's *t*-test and χ^2 test were used to compare differences between sample groups. A *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results

The samples (Table 1)

The 65 individuals with PWS included 43 males and 22 females. Their ages ranged from 10 to 53 yr, with a median age of 19 yr. Genetic laboratory tests revealed that 52 patients had a 15q11-q13 deletion and 13 had maternal UPD for chromosome 15.

Frequency of DM (Table 1)

Seventeen out of the 65 patients (26.2%) had developed DM.

Onset of DM (Fig.1)

The age of DM onset ranged from 10 to 29 yr with a median age of 15 yr.

Risk factors (Tables 2 and 3)

There were no significant differences in gestational age and birth weight between the DM and non-DM group. The BMI was significantly

Table 1 Background of PWS subjects (n=65) and frequency of DM

Age (yr)	median	19
	range	10–53
Male / Female		43/22
Deletion / UPD		52/13
Diabetes mellitus		17 (26.2%)

UPD: uniparental disomy.

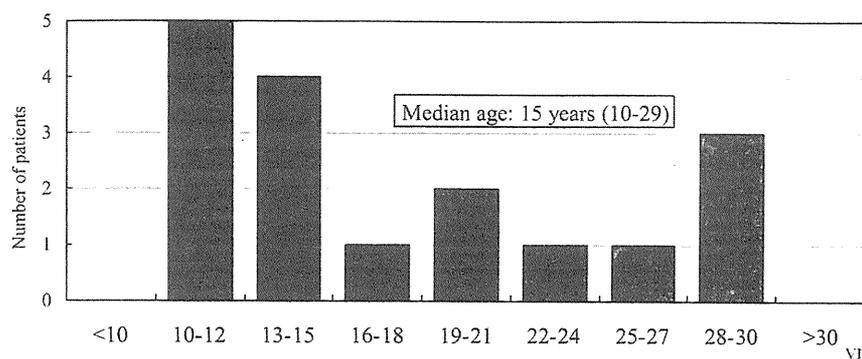


Fig. 1 Onset of DM (n=17).

Table 2 Risk factors 1 (Comparison between the DM and Non-DM group)

	DM	Non-DM	p
n	17	48	
Gestational age (wk)	39.4 ± 2.5	39.3 ± 2.2	NS
Birth weight (g)	2,670 ± 368	2,620 ± 423	NS
BMI (kg/m ²)	43.3 ± 12.7	25.5 ± 8.6	<0.01

NS: not significant.

higher in the DM group in comparison with the non-DM group (p<0.01, Table 2). While gender and genotype made no significant differences, GH use was significantly lower in the DM group (p<0.05, Table 3).

Long-term complications and treatment of DM (Table 4)

Proteinuria (U-Alb/Cr ≥300 mg/gCr), microalbuminuria (U-Alb/Cr 30–300 mg/gCr) and nonproliferative retinopathy were observed in 1 (5.9%, case 4), 4 (23.5%, case 2, 3, 7 and 10) and 2 DM patients (11.8%, cases 1 and 10), respectively. All patients were treated with insulin injection or oral hypoglycemic agents. Alpha-glucosidase inhibitors (α-GI) were the most frequently used oral hypoglycemic agents in the DM patients (10/17, 58.8%). Eleven patients (11/17, 64.7%) had been treated with insulin.

Table 3 Risk factors 2 (Comparison of gender, genotype and GH use of DM patients)

Male	Female	p
12 / 43 (27.9%)	5 / 22 (22.7%)	NS
Deletion	UPD	p
13 / 52 (25.0%)	4 / 13 (30.8%)	NS
GH use (+)	GH use (-)	p
3 / 31 (9.7%)	14 / 34 (41.2%)	<0.05

NS: not significant. UPD: uniparental disomy.

Discussion

Obesity is a major health problem in PWS with increased risk for DM and other complications (3). DM in PWS is classified as a “Various genetic syndromes often associated with diabetes” on the etiological classification of DM and related

Table 4 Long-term complications and treatment of DM patients (n=17)

Case	Gender	Genotype	Age of onset (yr)	Diabetes duration (yr)	BMI (kg/m ²)*	GH use	HbA _{1c} (%) [#]	DN	DR	Treatment
1	M	D	29	9	?	–	7.3	–	NR	S → T
2	M	D	29	3	33.6	–	6.3	Mi	–	α → 30R/30R, A
3	M	D	24	8	45.7	–	9.4	Mi	–	Me, S, α → Q/Q/Q/B, A
4	M	D	12	18	?	–	5.9	P	–	Me, S, T → 30R/30R, Me, A
5	F	U	10	20	?	–	?	?	?	RN/R/RN
6	M	D	29	0	65.7	–	7.0	–	–	α
7	M	D	26	2	68.2	–	5.3	Mi	–	Q/Q/Q/B → Me, α
8	M	D	17	8	35.0	–	9.1	–	–	S, T → Me, S, α,
9	M	D	19	5	35.8	–	7.0	–	–	30R/30R
10	F	D	11	12	42.2	+	6.2	Mi	NR	R/R/R/N, A
11	F	D	12	8	36.4	+	5.8	–	–	Insulin → S, α, Me → none
12	F	D	19	0	50.7	–	6.6	–	–	Me, α
13	M	D	14	5	56.8	–	5.0	–	–	α
14	M	D	15	3	31.7	–	5.8	–	–	30R/30R → Me, α
15	M	U	13	4	42.6	–	5.1	–	–	T, α
16	F	U	12	2	27.6	+	6.1	–	–	30R/30R
17	M	U	13	0	33.5	–	9.5	–	–	30R/30R

M: male. F: female. D: deletion. U: uniparental disomy. DN: diabetic nephropathy. Mi: microalbuminuria (U-Alb/Cr 30–300 mg/gCr). P: proteinuria (U-Alb/Cr ≥300 mg/gCr). DR: diabetic retinopathy. NR: nonproliferative retinopathy. S: sulfonylureas. T: thiazolidinediones. α: alpha-glucosidase inhibitors. A: angiotensin receptor blockers. Me: metformin. 30R: premixed insulin. Q: quick-acting insulin analogue. B: Basal long-acting analogue. R: regular insulin. N: NPH insulin. *: at diagnosis of DM. #: at last follow-up.

disorders of glucose tolerance by the Japan Diabetes Society (8), but the glucose tolerance of these patients is usually similar to that of patients with type 2 DM (T2DM), which is most commonly seen in overweight patients without PWS (5). Even though PWS patients become overweight in early childhood due to an insatiable appetite, onset of DM is generally during adolescence at the earliest (6). Therefore, there are very few clinical reports of DM in children younger than 10 yr of age (10). The frequency of DM in this hospital was 26.2%. The results for the Japanese patients were similar to those for Caucasians, suggesting the absence of racial differences. Although the overall prevalence was similar to that in previous reports, the onset of DM was earlier than that in previous reports (6). This may be due to the higher rate of T2DM in Asian diabetic children than in Caucasians

(11).

Small for gestational age (SGA) is a risk factor for obesity and T2DM in adulthood. Unfavorable influences in the fetal environment may program metabolic homeostasis in later life and affect glucose tolerance (12). This study identified no statistical differences in gestational age and birth weight between the DM and non-DM groups. Only a higher BMI was associated with DM. There is limited information on the risk factors of DM in patients with PWS. However, most studies report that obesity is a major problem for these patients (13). The current results may suggest that the incidence of DM in PWS is strongly correlated with dietary habits after birth.

The potential influence of GH treatment on the risk of DM in PWS is twofold; GH treatment may decrease insulin sensitivity and further

increase the risk of DM in PWS (14), whereas the improvement of body composition in children with PWS on growth hormone therapy may lower the risk of obesity-related diseases, such as DM, high blood pressure and cardiovascular disease (15). In our study, there were significantly fewer patients with DM in the GH use group (9.7% vs. 41.2%, $p < 0.05$). The difference in the ages and BMIs of the subjects in the with and without GH use groups may be a confounding factor in our study. The median age and BMI in the group with GH use were 20 yr (range: 14–23 yr) and 36.4 kg/m² (range: 27.6–42.2 kg/m²), respectively. Meanwhile, the median age and BMI in the group without GH use tended to be higher with 26.5 yr (range: 13–38 yr) and 42.6 kg/m² (31.7–68.2 kg/m²), respectively (data not shown). The indication for GH administration in PWS patients in Japan is limited to children with a short stature. Therefore, patients who had reached adulthood before the approval of GH use in Japan were less likely to be candidates for GH administration. Moreover, GH is not usually indicated for patients who are already obese, and it is likely that the patients treated with GH had been under stricter dietary control since such patients tended to be younger than those without GH treatment. These factors might have resulted in the outcome of the group without GH being less favorable. Despite these limitations, our study showed that previous GH use is not a risk factor for DM in PWS patients. Further study, including a randomized control trial, is therefore warranted to identify the role of GH use in DM with PWS.

There have so far been few reports of diabetes-related complications in PWS (16). The current results showed that there were no progressive complications, such as renal failure and proliferative retinopathy. These findings may be related to the short period of duration of DM. Otherwise, PWS may not be susceptible to diabetic complications. A long period of observation might reveal more accurate data on the frequency and severity of complications.

Due to the fact that the exact mechanism of DM in PWS remains to be elucidated, no definitive treatment strategy for DM with PWS has yet been established. We adopted diet and exercise as the first-line treatment approach in all patients. Indeed, one patient in the current series showed remarkable weight loss (Table 4, Case 11, BMI 36.4 to 17.9 kg/m²). He was free of insulin and other medicines at the last follow-up. The optimal pharmacological treatment for PWS with DM remains controversial. Generally, metformin is recommended as a first-line pharmacological treatment for T2DM in children and adolescents (17). Since increased insulin resistance is observed in some PWS patients with DM (18), some experts advocate the use of metformin for these patients (19). However, decreased secretion of insulin is also reported in other patients having DM with PWS (5). Administration of thiazolidinediones as well as sulfonylureas tends to cause an increase of body fat (17), and it may not be appropriate for DM with PWS. In the present retrospective study, all drug therapies were selected at the discretion of individual clinicians at multiple facilities. Further study will be needed to establish better management strategies for such patients. Insulin is necessary in cases where there is evidence of insulin deficiency and where the patient's condition is not controlled by other types of management, but it is not recommended in all other cases because it is also associated with increased weight (20). In addition, patients who are on insulin are at risk for hypoglycemia. The patients in this study accepted self-monitoring of blood glucose and insulin injection. PWS is often associated with stubbornness, persistence and obsessive-compulsive symptoms. Such attitudes may be suitable for self-management of insulin therapy. In addition, insulin therapy may be warranted depending on the situation.

In conclusion, the frequency of DM in Japanese PWS patients was 26.2%. The onset of DM was relatively early, between 10 to 15 yr of age. The only risk factor was obesity. GH use