

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究
総括、成長に関する調査研究、実態調査、患者会との連携、データベース登録

研究分担者 氏名 緒方 勤
所属・職位 浜松医科大学小児科教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、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、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」の作成に向けて、本年度は、トランジションのあり方の提言（現在日本小児内分泌学会の承認を得て、日本内分泌学会に提出中）、鑑別診断としての Temple 症候群の診断基準の作成、患者会を対象とする約 100 項目からなるアンケートの実施（425/641 家系、回収率：66.3%）とその分析、難病プラットフォームとの連携に対する患者会の承認の取得を行った。これらの成果は、患者を主体とする診療ガイドラインの作成に反映され、結実すると期待される。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、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、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。

本研究の目的は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」を「Minds：診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠して作成することである。これにより、PWS 患者・家族の QOL 改善に貢献する。この中で研究分担者として、本年度はトランジション、鑑別診断、患者会アンケート、難病プラットフォームとの連携に取り組んだ。

B. 研究方法

トランジション：文献検索と、日本内分泌学会移行期委員会委員長ならびに日本小児内分泌学会移行期委員として学会承認の指針作成を行った。

鑑別診断：プラダー・ウィリ症候群と類似する表現型を呈する Temple 症候群 32 例の臨床像を解析した。

患者会アンケート：患者会との連携で、浜松医科大学の倫理委員会承認のもと、約 100 項目からなるアンケートを実施した。

難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局ならびに患者会と話し合いを行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行い、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た。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成（浜松医科大学 18-119、2018 年 8 月 30 日承認）

- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索

C. 研究結果

トランジション：日本小児内分泌学会移行期委員会と連携し、プラダー・ウィリ症候群患者の年齢別の特性をまとめ、本症候群におけるトランジションの指針（案）を作成した（本報告書の最後に添付）。現在、日本内分泌学会移行期委員会の承認を待っているところである。

鑑別診断：プラダー・ウィリ症候群は、乳児期の著明な筋力低下や顔貌の特徴から比較的、臨床診断が容易な先天奇形症候群である。しかし、近年、プラダー・ウィリ症候群疑いで紹介される患者の中に、同じインプリンティング疾患の 1 つである Temple 症候群患者が含まれることが判明した。さらに、Temple 症候群患者は、しばしば、やはりインプリンティング疾患の 1 つである Silver-Russell 症候群として紹介されている。そこで、われわれは、第 14 染色体長腕遠位部のインプリンティング領域の異常が同定された Temple 症候群患者 32 例を同定し（これは世界中の症例の約 1/3 である）、その臨床像を解析した。

その結果、乳児期の詳細な臨床像を把握できた 30 例において、15 例が Prader-Willi 症候群様の重度筋緊張低下と Silver-Russell 症候群表現型の両者を、6 例が Prader-Willi 症候群様の重度筋緊張低下のみを、6 例が Silver-Russell 症候群表現型を、残る 3 例が生下時から継続する成長障害のみを呈していることが判明した。また、思春期年齢患者 17 例において 13 例が生下時から継続する成長障害と思春期早発を示していた。さらに、欠失型 Kagami-Ogata 症候群患者の家系で低身長を呈する患者 3 例は全例 Temple 症

候群を有していた。

この成績は、Temple症候群がプラダー・ウィリ症候群の重要な鑑別疾患であることを示すものである。

患者会アンケート：プラダー・ウィリ症候群患者・家族の現状や要望、現在の治療や主治医など、本ガイドライン作成に必須の項目約100についてアンケートを実施した（本報告書の最後に添付）。その結果、425/641家系（回収率：66.3%）から返事を頂き、全項目について要約した（本報告書の最後に添付）。これは、次年度のガイドライン作成において重要な参考となる成果である。

難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局との個別面談を受け、その後、2019年3月にプラダー・ウィリ症候群患者会の全国大会に出席し、研究経過を説明するとともに、難病プラットフォームの意義について説明した。その結果、難病プラットフォーム参加の同意が得られた。しかし、この時点において、既に平成31年度・令和元年の研究申請を終えており、難病プラットフォーム参加に要するコストと年間維持コストの計316万円が確保できなかったため、次年度参加することとした。

D. 考察

以上の成果は、ガイドライン作成に有用なデータである。特に、このような多数の患者を対象とするアンケート調査は他になく、患者・家族の視点から有用な情報が提供されると思われる。

E. 結論

プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン作成に向けて、トランジション、鑑別診断、患者会アンケート、難病プラットフォームとの連携に取り組んだ。

F. 研究発表

1. Suzuki E, Bo R, Sue K, Awano H, **Ogata T**, Narumi S, Kagami M, Sano S, Fukami M*: *De Novo* 50-bp *GNAS* (*Gs-alpha*) Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a. *Cytogenet Genome Res* 153 (3): 125–130, 2017. doi: 10.1159/000485644. Epub 2018 Jan 11
2. Takasawa K, Gau M, Sutani A, Igarashi M, Ono M, Takemoto A, Takada S, Yamataka A, **Ogata T**, Morio T, Fukami M, Kashimada K*: Phenotypic variation in 46,XX disorders of sex development due to the NR5A1 p.R92W variant: a sibling case report and literature review. *Sex Dev* 11 (5–6): 284–288, 2017. doi: 10.1159/000485868. Epub 2018 Jan 24.

3. Haug MG, Brendehaug A, Houge G, Kagami M, **Ogata T***: Mosaic UPD(14)pat in a Patient with Mild Features of Kagami-Ogata Syndrome. *Clin Case Rep* 6 (1): 91–95, 2017. doi: 10.1002/ccr3.1300. eCollection 2018 Jan.
4. Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, Narumi S, Okuno M, Nakamura A, Takahashi T, Ihara K, Ohkubo K, Tachikawa E, Nakayama S, Arai J, Kikuchi N, Kikuchi T, Kawamura T, Urakami T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Amemiya S, **Ogata T**, Yokota I, Sugihara S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19 (2): 243–250, 2018. doi: 10.1111/pedi.12544. [Epub ahead of print]
5. Ohsako S*, Aiba T, Miyado M, Fukami M, **Ogata T**, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y: Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter. *Arch Environ Contam Toxicol* 74 (2): 240–247, 2018. doi: 10.1007/s00244-017-0466-x. Epub 2017 Oct 27.
6. Ozono K, **Ogata T**, Horikawa R, Matsubara Y, Ogata Y, Nishijima K, Yokoya S: Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* (accepted) 65 (2): 159–174, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0313. Epub 2017 Nov 7.
7. Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saito H, **Ogata T***: *FGFR1* Disruption Identified by Whole Genome Sequencing in a Male With a Complex Chromosomal Rearrangement and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Am J Med Genet A* 176 (1): 139–143, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38535. Epub 2017 Nov 21.
8. Shima H, MD*, Koehler K*, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, **Ogata T**, Fukami M, Schuelke M, Huebner A, Narum S: Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations. *J Med Genet* 55 (2): 81–85, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105020. Epub 2017 Nov 24.
9. Okuno M, Ayabe T, Yokota I, Musya I, Shiga K, Kikuchi T, Kikuchi N, Ohtake A, Nakamura A, Nakabayashi K, Okamura K, Momozawa Y, Suzuki J, Urakami T, Kawamura T, Amemiya S,

- Ogata T**, Sugihara S, Fukami M*, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Protein-Altering Variants of PTPN2 in Childhood-onset Type 1A Diabetes. *Diabet Med* 35 (3): 376–380, 2018. doi: 10.1111/dme.13566. Epub 2018 Jan 3.
10. Ono H, Numakura C, Homma K, Hasegawa T, Tsutsumi S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, **Ogata T***: Longitudinal Serum and Urine Steroid Metabolite Profiling in a 46,XY Infant with Prenatally Identified POR Deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 178: 177–184, 2018. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.008. Epub 2017 Dec 28.
 11. Nakashima M, Hiraide T, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, **Ogata T**, Matsumoto N, Saitsu H*: *De novo* variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet* 137 (1): 95–104, 2018. doi: 10.1007/s00439-017-1863-y. Epub 2018 Jan 10.
 12. Montalbano A, Juergensen L, Fukami M, Thiel, CT, Hauer NH, Roeth R, Weiss B, Naiki Y, **Ogata T**, Hassel D, Rappold GA*: Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet* 26 (8): 1113–1120, 2018. doi: 10.1038/s41431-018-0148-9. Epub 2018 Apr 30.
 13. Nakamura A, Muroya K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Matsubara K, **Ogata T**, Kurosawa K, Fukami M, Kagami M*: A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth. *J Med Genet* 55 (8): 567–570, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104986. Epub 2018 Feb 17.
 14. Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, **Ogata T**, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M*: STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat* 39 (6): 830–833, 2018. doi: 10.1002/humu.23423. Epub 2018 Apr 10.
 15. Ono H, Saitsu H, Horikawa R, Nakashima S, Ohkubo Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, **Ogata T***: Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. *Sci Rep* 8 (1): 2287, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-20691-9.
 16. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Tkano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients. *J Clin Endocrinol Metab* 103 (6): 2083–2088, 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02780.
 17. Hernandez Mora JR, Tayama C, Sánchez-Delgado M, Monteaugudo-Sánchez A, Hata K, **Ogata T**, Medrano J, Poo-Llanillo ME, Simón C, Moran S, Esteller M, Tenorio J, Pablo Lapunzina P, Kagami M, Monk D, Nakabayashi K*: Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform. *Epigenomics* 10 (7): 941–954, 2018. doi: 10.2217/epi-2017-0172. Epub 2018 Jul 2.
 18. Kurata K, Hosono K, Hikoya A, Kato A, Saitsu H, Minoshima S, **Ogata T**, Hotta Y*: Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations. *Jpn J Ophthalmol* 62 (4): 458–466, 2018. doi: 10.1007/s10384-018-0591-8. Epub 2018 Apr 17.
 19. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, **Ogata T**, Hashimoto S, Haga N*: Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 2018 Jul 27;19(1):262. doi: 10.1186/s12891-018-2195-3.
 20. Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, **Ogata T**, Irahara M, Fukami M*: 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 65 (10): 979–990, 2018. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0212. [Epub ahead of print]
 21. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M*: Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology. *J Med Genet* 2018 Sep 21. pii: jmedgenet-2018-105463. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105463. [Epub ahead of print].
 22. Shimizu D, Iwashima S, Sato K, Hayano S, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T**: *GATA4* variant identified by whole exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: implications for male sex development. *Clin Case Rep* 6 (11): 2229–2233, 2018. doi: 10.1002/ccr3.1851. eCollection 2018 Nov.
 23. Igarashi M, Mizuno K, Kon M, Narumi S, Kojima Y, Hayashi Y, **Ogata T**, Fukami M*: *GATA4* mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly. *Asian J Androl* 20 (6): 629–631, 2018. doi: 10.4103/aja.aja_20_18. [Epub ahead of print]
 24. Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, **Ogata T**, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M*: (Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty. *Hum Genome Var* 2019 Jan 21;6:7. doi: 10.1038/s41439-019-0039-9. eCollection 2019..
 25. Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto

- K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, **Ogata T**, Saitsu H, Matsumoto N*: Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures. *J Hum Genet* 64 (4): 313–322, 2019. doi: 10.1038/s10038-018-0559-z. Epub 2019 Jan 17.
26. Hiraide T, **Ogata T**, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H*: Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases. *Brain Dev* 41 (?): 474–479, 2019. pii: S0387-7604(18)30594-1. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.005. [Epub ahead of print]
27. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, **Ogata T**, Arima T*: Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 11 (1): 21, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0623-3..
28. Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, **Ogata T***: Germline-derived gain-of-function variants of Gs α -coding *GNAS* gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 2019 Apr 8. pii: ASN.2018121268. doi: 10.1681/ASN.2018121268. [Epub ahead of print]
29. Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, **Ogata T**, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics* 11 (1): 36, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
30. Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics* 11 (1): 42, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0640-2.
31. Matsushita R*, Nagasaki K, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2. *J Pediatr Endocrinol Metab* (accepted).
32. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsunashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Yuka Wada, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, **Ogata T**, Matsumoto N*: *MYRF* haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development. *Hum Mol Genet* 2019 Apr 1. pii: ddz066. doi: 10.1093/hmg/ddz066. [Epub ahead of print]. 印刷中
33. Fukami M*, Suzuki E, Igarashi M, Miyado M, **Ogata T**: Gain-of-Function Mutations in G-protein Coupled Receptor Genes Associated with Human Endocrine Disorders. *Clin Endocrinol* 88 (3): 351–359, 2018 doi: 10.1111/cen.13496.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他

プラダーウィリ症候群患者の年齢別特性

発達段階	出生～乳児期	幼児期	学童	思春期	青年期	成年期
身体的特徴	泣き声弱い	過食・肥満傾向出現	過食・肥満・糖尿病	過食・肥満・糖尿病	過食・肥満・糖尿病	過食・肥満・糖尿病
	筋緊張低下	成長ホルモン分泌低下、低身長	性腺機能低下	性腺機能低下	精神障害、問題行動	精神障害、問題行動
	哺乳障害	側彎	睡眠時無呼吸	睡眠時無呼吸	睡眠時無呼吸	睡眠時無呼吸
	精神運動発達遅延	性格特性	問題行動	問題行動	性腺機能低下	性腺機能低下
	停留薬丸	問題行動	側彎			
行動・情緒の特徴		ひとなつこい	対人関係がうまくいかない	大人としての自覚が進む	タバコなどの過度の嗜好品摂取	
		機嫌がよく聞き分けもよい	相手のニーズの理解困難	自尊心が強い	食事制限からくる欲求不満や問題行動	
		かんしゃくは、ほとんどみられ	言語による理解が苦手	社会的発達の遅れ	大人としての自覚が進む	
		感情や行動の変化（こだわり、	ジグソーパズルが得意		社会的発達の遅れ	
			短気になりやすい			
医師の役割	新生児科：フロッピーインファントの鑑別、NG栄養の必要性	内分泌科：、栄養評価、GH治療開始	内分泌科：GH継続、栄養管理、内科治療	内分泌科、泌尿器科、婦人科：性腺機能に関する補充療法を考	糖尿病の治療	糖尿病の治療
	遺伝診療科：診断と療育の開始	こころ科（児童精神科）のフォロー開始	内分泌科、泌尿器科：性腺機能に関する補充療法を考慮	（児童）精神科受診	精神科での治療	精神科での治療
	内分泌科：GH開始を検討	科、整形外科、遺伝診療科継続	耳鼻科：無呼吸の精査、加療		夜間CPAP	夜間CPAP
	耳鼻科：無呼吸の精査、加療		手紙を使ってコミュニケーション			
	泌尿器科：停留精巣の治療		整形外科継続受診			
栄養士の役割（食事の支援）	栄養士との家族の面談			患者にも食事の説明を続ける	適切な食事量の説明	適切な食事量の説明
	食事療法の必要性を家族に説明	食生活のしつけを指導・支援	患者にも食事の説明を続ける	体重曲線をつける（範囲を視覚	失敗しないように常に見守る	失敗しないように常に見守る
		PWSにのっての適切な量の説明	体重曲線をつける（範囲を視	失敗しないように常に見守る		
		幼稚園の給食について調整する	失敗しないように常に見守る			
		患者にも食事の説明を開始する				
移行(大人としての自覚)支援(看護)	ハブとなる小児科の受診	失敗しないように常に見守る	10歳ごろから、高校卒業後の社会生活について準備を始める	高校卒業後の社会生活について検討する	障害福祉課との連携	成人診療科と連携連携を密にし、PWSの行動の特徴を理解した、内科管理
	児童精神科との連携	小学校への準備を始める		福祉との関係をつくる	成人疾患への対応については、内科や精神科への移行を検討	
		発達検査を行い発達レベルを確認	対人関係がとれるよう文章を書いて自分の言葉や思いを表現	作業所やショートステイ等	成人疾患への対応については、内科や精神科への移行時期を伝える	
	保育園や幼稚園入園への準備を行う		発達検査を行い発達レベルを確認			
			学校生活が馴染めるよう学校側との調整			
		友人との関係の中でのストレスを理解する				

大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 川井 正信
東北大学医学部 小児環境医学 藤原幾磨
神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学
高橋 裕
浜松医科大学小児科 緒方勤
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 位田 忍

1. 疾患名および病態

【疾患名】 Prader-Willi 症候群(PWS)

【病態】 PWS は 15 番染色体 q11-q13 領域に位置する父性由来の遺伝子の機能喪失により生じる。15 番染色体 q11-q13 領域の欠失によるものが約 75%，15 番染色体の 2 本ともが母由来である母性 UPD(maternal uniparental disomy)によるものが約 25%である。まれな原因として、ゲノム刷り込みをコントロールする imprinting center に異常を有する場合があります、この場合は次子の罹患に関する遺伝相談が必要である。PWS は約 15,000 出生に 1 人の発生で、性差、人種差はない。

2. 小児期における診療

【症状】

妊娠中に胎動の低下を認める。特徴的顔貌（アーモンド型の目、狭い前額部、下向きの口角など）、小さな手足、皮膚色素低下、体温調節不良、低身長、性腺機能低下、眼科的異常（内斜視、近視、遠視など）、構音障害(鼻に抜けるような声)、皮膚の引っかき(skin picking)、**特徴的な異常行動・精神症状**を認める。視床下部の機能障害がその主たる病態と考えられる。以下に年齢別の特徴を記す。

1) 新生児期-乳児期

筋緊張低下、哺乳障害、運動発達遅滞、精神遅滞を認める。哺乳障害に対して、経管栄養を必要とする場合もある。男児では停留精巣やマイクロペニスが 90%以上に認められる。

2) 幼児期

幼児期より食欲亢進による過食が出現しはじめる。

3) 小児期

過食がコントロールされない場合、肥満が進行する。特徴的な性格特性・行動異常(癩癪、頑固、こだわり、衝動的行動、盗癖、虚偽、skin picking など)が出現しはじめる。

4) 思春期

特徴的な性格特性・行動異常が強くなってくる。肥満に伴う糖尿病の発症も増加してくる。性腺機能低下に起因する二次性徴の未発来、遅延や不完全な成熟を認める。

【診断の時期と検査法】

新生児期に筋緊張低下を契機に診断されることが多いが、いずれの年齢層でも診断されうる[1]。症候性肥満の鑑別にあがる。理論的には、メチル化試験により 15 番染色体の PWS 責任領域に父由来の非メチル化 DMR（メチル化可変領域）が存在しないことが示されれば、PWS の確定診断となる。その後 FISH 法などを用いてその原因を検索する。しかし、メチル化検査を保険診療で行うことができないため、現実的には、保険診療で解析可能である FISH 法をまず行い欠失の有無を確認する。欠失を認めない場合に、メチル化試験を行う（研究室レベルの検査）。アンジェルマン症候群でも同部位（母親由来の染色体）の欠失を認めることがあるため、臨床症状の評価は重要である。

【経過観察のための検査法】

肥満の評価のための体組成評価を定期的に行う。糖尿病や高脂血症の評価を行うために血液検査を定期的に行う。GH 治療を行っている場合は、その副作用の評価のための検査も行う。思春期相応年齢には、性腺機能評価を行う。

【治療法】

PWS に対する根本的な治療法は存在しない。肥満の予防と行動異常への対応が最も大切で、乳児期早期から多職種による管理プログラムが設け、年齢ごとの対応を行うことが重要である[2]。表にそのプログラムを示す。

1) 食事療法

早期からの食事療法は肥満予防に有効である[3, 4]。しかし、視床下部障害や知的障害のため、食事療法は困難なことも多く、周りの見守りと周囲の理解が必要である。以下に年齢ごとの食事療法の特徴を示す。

乳児期：筋緊張の低下のため、摂食量の確保にしばしば経管栄養が必要になる。

幼児期：この時期には過食が始まる。目標エネルギー＝身長 (cm) ×10kcal を目安とし、蛋白、ビタミン、ミネラルは充分補う。食事のルールを児に教え、食物への潜在的な執着心をコントロールしていく準備をする。

学齢期：幼児期からの食事療法を継続する。学校に疾患を理解してもらい、給食やイベント時の食事のとり方の対策をする。問題行動に対しても母親とともに対応策を考える。

中学・高校生：食事量について児も交えて説明し、成長期終了までに運動習慣をつけるようにする。

2) 運動療法

PWS の肥満・体組成改善に対する運動療法の有効性が報告されている[5]。弱い負荷、短時間でもよいので継続して行うことが大切である。

3) 成長ホルモン (GH) 治療[6]

身長 SD スコアが-2.0SD 以下の PWS に対しては、GH 治療の適応がある。GH 治療は、身長増加作用以外にも、体組成、運動能、知能、呼吸機能を改善することが報告されている。PWS では体脂肪率が増加し、筋肉量が減少しているが、GH 治療により改善する。PWS における GH 治療量は 0.245mg/kg/週であるが、GH 治療により扁桃腺やアデノイドが肥大し、無呼吸を悪化させる可能性があるため、少量 (半量程度) から GH を開始することが一般的である。GH 開始前には呼吸状態の評価が推奨される。なお、糖尿病の合併、高度肥満は GH 治療の禁忌である。GH 治療中は、側彎、糖代謝異常などの合併症に対するモニターを定期的に行う。

4. 移行期・成人期における一般的な診療

【主な症状】

- 1) 肥満：小児期に引き続き過食に伴う肥満を認める。自身による食生活の管理は困難である。
- 2) 性腺機能低下：思春期の未発来、遅延、不完全な成熟を認める。性腺機能低下に起因する骨粗鬆症を認める。女性では無月経を認める場合もある。
- 3) 行動異常・精神症状：過食、反復行動、強迫的行動、癩癧、皮膚の picking、情動障害を認める。情動性精神病性障害は母性 UPD 患者に多い。精神症状は 30 歳ごろより落ち着いてくるが、過食は生涯持続する。

【経過観察のための検査法】

肥満の評価のために DXA などを用いて体組成評価を定期的に行う。さらに肥満の合併症である、糖尿病、高脂血症を評価するための血液検査を定期的に行う。定期的な性腺機能評価の血液検査を行う。睡眠時無呼吸、心機能の評価が必要な場合もある。

【治療法】

PWS に対する根本的な治療法はない。総合的医療者が、専門医や障害福祉分野の支援者と連携し行う包括的支援体制が引き続き必要となる[2]。

1) 肥満：小児期に引き続き、食事療法・運動療法が主体となる。GH 治療中止後に体組成が悪化することが報告されており[7]、GH 中止後は肥満の管理がより困難になる。また、学校を卒業すると必然的に運動量が減り、食事に対する周囲の見守りも甘くなり、肥満が悪化しやすい。

2) 性腺機能低下：必要であれば性ホルモンの補充を行う。適切なホルモン補充は骨密度の維持にも重要である。性ホルモン補充の際は、行動異常・精神症状の悪化に注意が必要である。

3) 行動異常・精神症状：行動異常・精神症状への対策は環境整備が一番重要である。地域の支援者（学校教員、支援相談員、障害福祉課の職員など）と綿密に連絡を取り、患者の行動特性に応じた対応を心がける。ただ、精神症状が重篤な場合は、精神科医の関与による治療が望まれる。専門医のもと、必要に応じて薬物治療を行う。児童・思春期から成人期に至るまでの長い期間を一貫して関与できる精神科医の存在が期待される

【合併症とその対応】

PWS 患者の死亡の原因としては、肥満に伴った呼吸不全や心不全に起因することが多い。

- 1) 糖尿病、高脂血症：食事療法、運動療法、薬物療法を行う。糖尿病は20歳ごろから増加することが知られている。精神発達遅滞のため、糖尿病の厳格な管理を行うことが困難な場合が多い。
- 2) 循環器疾患・高血圧：体重管理とともに、必要に応じ薬物療法を行う。
- 3) 睡眠時無呼吸：呼吸障害やそれに伴う心機能障害はPWSの死因になるため、呼吸管理は重要である。必要に応じ、夜間CPAPの導入などを行う。

【移行にあたっての注意点】

- 1) PWS患者は環境の変化への対応が苦手であるため、急な主治医の交代は患者へのストレスが大きい。
- 2) 合併症、症状が多岐にわたるため、複数の診療科に受診する必要がある。そのため、中心となる医師の存在や医療ケースワーカー、支援相談員、障害福祉課とのかかわりが必須である。
- 3) 以上から、主治医の交代は慎重に行う必要がある。小児科で診療を続け医師・患者の関係を少しずつ変えながら、成人診療科側の受入れ体制を整えつつ、成人診療科への受診を適宜進めていく。

5. 妊孕性

PWSにおける性腺機能低下は、視床下部の異常に起因する低ゴナドトロピン性性腺機能低下のみでなく、原発性性腺機能低下の要素も関わっていること報告されている[8][9]。男性では、停留精巣に起因する要素もある。しかし、性腺機能低下の程度には個人差があり、実際妊娠したPWS女性の報告もある[10, 11]。PWS女性の養育能力を考えると、妊娠予防のための適切な見守り、必要であれば投薬処置が必要な場合もある。PWS男性が父性を獲得した報告は知る限り存在しない。

6. 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

適切な社会的対応と治療がなされればPWS患者の生命予後は良好です。精神発達遅滞があるため、代弁者の協力は必要であり、常に支援者による見守りが必要です。患者が持つ行動特性が周りから理解されないため、社会生活への適応が難しいです。PWS患者は感情豊かで、幼い子をかわいがるなどの優しい特性を有しています。このような患者の特性を理解して診療いただければ幸いです。

7. 成人診療科から小児科医へのメッセージ

成人PWSでは多くの症例でGH、性腺系を含む内分泌治療、肥満に関連した糖尿病などの合併症、精神科的問題などの治療が適切に行われていないことが多い状況です。その原因は複合的ですが、服薬や通院のアドヒランスの問題、治療薬の保険適用の問題、疾患特異性である精神症状・行動異常と、家族による支援の困難さ、成人診療科において適切な受け入れ先がないことが大きな要因になっていると考えられます。

成人の場合、トランジションの際にはそれぞれの合併症に応じた診療科でのフォローが必要になりますが、内分泌代謝関連合併症が主な場合には、内分泌代謝科が主科となるのが適切である一方で、現実的には地域や病院の状況、家族の希望、社会的状況などによって主科にこだわらず、糖尿病内科や精神科と小児科との併診などの柔軟な対応が必要だと考えられます。

またトランジションの際には小児科の先生方にもそのような成人科の特性をご理解頂き、ご紹介頂くまでに患者さん、ご家族のご理解を深めて頂くのも重要な点です。

8. 社会的問題

【就学】就学に際しては、地域の支援者（学校関係者など）とあらかじめ相談し、対応を決めることが重要である。学校生活では、給食などの食事面での配慮が必要である。適宜、主治医、栄養士と相談し、学校への適切な対応を行う。

【就労】就労に関しても、社会的支援が必要で、職業相談などを利用する。

【医療支援制度】

小児慢性特定疾病医療費助成制度

治療で補充療法、機能抑制両療法その他の薬物療法を行っている場合、助成の対象となる。ただし、GH治療を行う場合には、別途GH治療の基準を満たす必要がある。

難病医療費助成制度（指定難病）

以下を満たす場合、助成の対象となる

- 1) コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧
- 2) 睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

参考文献

1. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB (2001) The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108:E92.
2. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M (2008) Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4183-4197.
3. Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ (2013) A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet* 26:2-9.
4. Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K (2008) Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:651-655.
5. Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincon-Castanedo C, Rubin DA, et al. (2019) Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
6. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, et al. (2013) GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1072-1087.
7. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, et al. (2016) Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4110-4116.
8. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC (2012) Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E452-459.
9. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC (2012) Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1766-1773.
10. Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C (1999) 'A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl'. *Dev Med Child Neurol* 41:789-790.
11. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, et al. (2001) Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 90:455-459.

アンケート項目

年齢： 才（月齢不要）

性別：男性 ・ 女性

1. 診断について

- 1.1. 遺伝学的検査を受けましたか？（ はい ・ いいえ ）
（1.1で、はいと答えた方へ）
- 1.2. 受けた方はいつ頃受けましたか？（ ）才頃
- 1.3. どのように診断されましたか？（ 欠失 ・ UPD ・ その他 ）

2. 成長ホルモン治療および体組成に関する検査について

- 2.1. 成長ホルモンを投与したことがありますか？
（ 現在投与している ・ 過去に投与していた（現在は投与していない） ・ 投与したことがない ）
- 2.2. 投与ありの患者さん（2.1で、現在投与している ・ 過去に投与していた（現在は投与していない）と答えた方）の治療開始前と現在の身長、体重について
 - 2.2.1. 治療開始時期（ ）才から投与、
 - 2.2.2. 治療開始時：身長 cm、体重 kg
 - 2.2.3. 現 在：身長 cm、体重 kg
- 2.3. 投与なしの患者さん（2.1で、投与したことがないと答えた方）の現在の身長、体重について
 - 2.3.1. 現 在：身長 cm、体重 kg
- 2.4. 体組成に関する検査について
 - 2.4.1. 体組成に関する検査を受けたことがありますか？（ はい ・ いいえ ）
 - 2.4.2. 受けたことがある人の検査内容についてお答えください。
（ 体脂肪率測定 ・ CT脂肪評価 ・ MRI検査 ・ その他（ご記入ください））

3. 側弯症および骨密度に関する検査について

- 3.1. 側弯症はありますか？：（ はい ・ いいえ ）
- 3.2. 側弯症の患者さん（3.1で、はいと答えた方）について
 - 3.2.1. 発症時期はいつですか？（ ）才頃
 - 3.2.2. 発症時のcobb角（ ）度
 - 3.2.3. 治療を受けています(した)か？：（ はい ・ いいえ ）
 - 3.2.4. 治療を受けている（た）方の現在のcobb角（ ）度
 - 3.2.5. 治療を受けている（た）時の内容を記入してください。
（例：コルセット、ギプス、手術（術式）、期間、治療開始時のcobb角等）
- 3.3. 骨密度に関する検査について
 - 3.3.1. 骨密度に関する検査を受けたことがありますか？（ はい ・ いいえ ）
 - 3.3.2. 受けたことがある人の検査結果についてお答えください。
（ 正常 ・ 骨減少症 ・ 骨粗鬆症 ）

4. 糖尿病について

- 4.1. 糖尿病はありますか（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 4.2. 糖尿病の患者さん（4.1で、はいと答えた方）について
- 4.2.1. 発症時期はいつですか？（ ）才頃
- 4.2.2. 発症時のHbA1c値（ヘモグロビンA1c）（ ）
- 4.2.3. 治療を受けています（した）か？（ はい ・ いいえ ）
- 4.2.4. 現在のHbA1c値（ヘモグロビンA1c）（ ）
- 4.2.5. 治療を受けている（た）とき、その内容を記入してください。
（例：食事指導（内容）、服薬治療（薬の種類）等）

5. 高血圧について

- 5.1. 高血圧はありますか（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 5.2. 高血圧の患者さん（5.1で、はいと答えた方）について
- 5.2.1. 発症時期はいつですか？（ ）才頃
- 5.2.2. 発症時の血圧の値（ ）
- 5.2.3. 治療を受けています（した）か？（ はい ・ いいえ ）
- 5.2.4. 現在の血圧の値（ ）
- 5.3. 治療を受けている（た）とき、その内容を記入してください
（例：服薬治療（薬の種類）等）

6. 睡眠時無呼吸症候群について

- 6.1. 睡眠時無呼吸症候群はありますか（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 6.2. 睡眠時無呼吸症候群の患者さん（6.1で、はいと答えた方）について
- 6.2.1. 発症時期はいつですか？（ ）才頃
- 6.2.2. 治療を受けています（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 6.2.3. 治療を受けている（た）時の内容を記入してください。
（例：手術（術式）、運動療法、服薬指導等）

7. 内分泌学的異常について

- 7.1. 性ホルモン補充を受けています（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 7.2. 性ホルモン補充を受けている患者さん（7.1で、はいと答えた方）について
- 7.3. 治療時期はいつです（した）か？（ ）才頃
- 7.3.1. 治療を受けている（た）時の内容を記入してください。
- 7.3.2. 性ホルモン補充開始後に行動面の変化はありますか（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 7.3.3. 変化があった時の内容を記入してください。
- 7.4. 他に何らかのホルモン補充を受けています（した）か？：（ はい ・ いいえ ）
- 7.4.1. 治療を受けている（た）とき、その内容を記入してください：

8. 食に関する行動症状（食行動症状）について

※症状の程度によらず、ある／なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 8.1. 食行動症状はありますか（した）か？：（ はい ・ いいえ ）

- 8.2. (8.1で、はいと答えた方へ) その食行動症状について下記ですか？
- 8.2.1. 食べられるものを何でも食べる：(はい ・ いいえ)
- 8.2.2. 食べられるものを探す：(はい ・ いいえ)
- 8.2.3. 食べられるものをしまい込む(机、かばん、自室など)：(はい ・ いいえ)
- 8.2.4. 変わったもの(バター・ジャム・調味料など)を食べる：(はい ・ いいえ)
- 8.2.5. 食べ物ではないもの(イチゴ味の歯磨き・メロンのにおいのシャンプーなど)を食べる：
(はい ・ いいえ)
- 8.2.6. お店のもの・他人のものでも食べてしまう：(はい ・ いいえ)
- 8.3. 8.2の食行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か？：(はい ・ いいえ)
- 8.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください
(例：食事指導(内容)、服薬治療(薬の種類)等)

9. 食に関するもの以外の行動症状について

※症状の程度によらず、ある／なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 9.1. 食に関するもの以外の行動症状はありますか？：(はい ・ いいえ)
- 9.2. (はいと答えた方へ) その症状について下記があります(した)か？
- 9.2.1. おこりっぽい：(はい ・ いいえ)
- 9.2.2. 泣き叫ぶ：(はい ・ いいえ)
- 9.2.3. 暴れる：(はい ・ いいえ)
- 9.2.4. こだわる：(はい ・ いいえ)
- 9.2.5. 皮膚を掻きむしる：(はい ・ いいえ)
- 9.2.6. 肛門をいじる：(はい ・ いいえ)
- 9.2.7. 同じ質問をする、同じことを繰り返す：(はい ・ いいえ)
- 9.2.8. 本当ではないことを言う：(はい ・ いいえ)
- 9.2.9. 嘘をつく：(はい ・ いいえ)
- 9.2.10. かたまってしまう：(はい ・ いいえ)
- 9.2.11. 見えないものが見えるという：(はい ・ いいえ)
- 9.2.12. 聞こえないものが聞こえるという：(はい ・ いいえ)
- 9.2.13. 昼間からよく寝る：(はい ・ いいえ)
- 9.3. 9.2の行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か？：(はい ・ いいえ)
- 9.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容について下記をお答えください。
- 9.3.2. 服薬治療：(はい ・ いいえ)
- 9.3.2.1. お薬の名前：()
- 9.3.3. 生活習慣指導を受けている(た)とき、その内容についてご記入ください。
(例：睡眠指導・運動指導・食事指導など)

10. 18歳以上の患者の方へ

- 10.1. 指定難病制度を用いた医療を受けていますか？：(はい ・ いいえ)
- 10.2. 現在、主にかかっている診療科は何科でしょうか？
- 10.2.1. 小児科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.2. 整形外科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.3. 皮膚科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.4. 糖尿病内科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.5. 呼吸器科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.6. 循環器科：(はい ・ いいえ)
- 10.2.7. その他(ころの診療科 ・ 遺伝子科 ・ 他)