

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：内分泌学的異常
研究分担者 氏名 室谷 浩二
所属・職位 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科 部長

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）は、15番染色体短腕 q11-q13 に位置する父由来で発現する複数の遺伝子の作用が消失することにより発症する疾患で、15q11-q13 の父性染色体微細欠失、15番染色体の母性片側性ダイソミーや刷り込み異常などが原因となる。新生児期に筋緊張低下で発見されることが多く、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、哺乳力低下などの臨床症状や遺伝学的検査で診断される。幼児期より過食に伴う肥満が出現し、糖尿病、高脂血症の合併率が高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要である。それ以外にも、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常をきたす。

本分担研究では PWS 診療の標準化をめざし、PWS 診療ガイドラインの内分泌学的異常の項目を担当し、作成する。これまでに、クリニカルクエスション（CQ）を設定し、論文の抽出を行い、各論文要旨をまとめた。今後、推奨レベルの検討、ガイドラインの文書化を行う予定である。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）における診療ガイドラインの作成：内分泌異常

B. 研究方法

PWS の診療ガイドラインにおける内分泌異常に関わるクリニカルクエスション（CQ）を設定した。CQ に関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する。

C. 研究結果

1. 内分泌異常の CQ として以下の 6 つを策定した。

CQ1 性腺機能低下の原因は何であるか？

性別による違いがあるか？

CQ2 性腺機能低下の治療をどうすべきか？

男性の場合、女性の場合

(a) 性ホルモン治療の必要性、有効性、メリット・デメリットについて

(b) 性ホルモン治療を行わずに性腺機能低下を放置した場合、どうなるのか？

CQ3 性ホルモン治療は思春期における性的行動に影響するか？

性別による違いがあるか？

問題行動が頻発した場合に治療継続をどうすべきか？

CQ4 PWS は性腺刺激ホルモン以外の下垂体ホルモン分泌低下を伴うか？

CQ5 副腎ステロイドの補充は必要か？

CQ6 甲状腺ホルモンの補充は必要か？

2. 上記の CQ に関連する論文を分野ごとに抽出した。

性腺機能低下（CQ1, 2, 3 に関連） 59本の論文

PMID3628002 Kauli R, et al. Pubertal development in the Prader-Labhart-Willi syndrome. Acta Paediatr Scand. 1978 Nov;67(6):763-767.

PMID2143467 Shimizu H, et al. Dexamethasone suppressible hypergonadotropism in an adolescent patient with Prader-Willi syndrome. Endocrinol Jpn. 1990 Feb;37(1):165-169.

PMID3811099 Jaskulsky SR, Stone NN. Hypogonadism in Prader-Willi syndrome. Urology. 1987 Feb;29(2):207-208.

PMID6106070 Uehling D. Cryptorchidism in the Prader-Willi syndrome. J Urol. 1980 Jul;124(1):103-104.

PMID9401541 Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr Suppl. 1997 Nov;423:58-59.

PMID9932637 Nagai T, et al. Prader-Willi syndrome with elevated follicle stimulating hormone levels and diabetes mellitus. Intern Med. 1998 Dec;37(12):1039-1041.

PMID10665337 Nagai T, Mori M. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Biomed Pharmacother. 1999 Dec;53(10):452-454.

PMID11146368 Tauber M, et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. Horm Res. 2000;53(6):279-287.

PMID11195029 Schmidt H, Schwarz HP. Premature adrenarche, increased growth

velocity and accelerated bone age in male patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2001 Jan;160(1):69-70.

PMID11745993 Butler MG, et al. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet.* 2001 Oct 15;103(3):216-222.

PMID12692714 Crinò A, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003 May;162(5):327-333.

PMID15126995 Vestergaard P, et al. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index—a cross-sectional study. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):614-619.

PMID16352691 Eiholzer U, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):892-898.

PMID17085944 Unanue N, et al. Adrenarche in Prader-Willi syndrome appears not related to insulin sensitivity and serum adiponectin. *Horm Res.* 2007;67(3):152-158.

PMID17137911 Fillion M, et al. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2006 Dec;149(6):874-876.

PMID17431897 Miller JL, et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1;146A(5):570-577.

PMID17567883 Angulo MA, et al. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment.

PMID18241068 Brandau DT, et al. Follicle stimulating and leutinizing hormones, estradiol and testosterone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1;146A(5):665-669.

PMID18697869 Goldstone AP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4183-4197.

PMID18721940 Vogels A, et al. Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile? *J Urol.* 2008 Oct;180(4 Suppl):1800-1804.

PMID19401370 Hirsch HJ, et al. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2262-2268.

PMID19729946 Eldar-Geva T, et al. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res.* 2009;72(3):153-159.

PMID19946044 Eldar-Geva T, et al. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2010 Feb;162(2):377-384.

PMID20395666 Diene G, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome—data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):121-128.

PMID21187304 McCandless SE et al. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):195-204.

PMID21521261 Siemensma EP, et al. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jul;75(1):83-89.

PMID21718342 Radicioni AF, et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan;76(1):72-77.

PMID22188746 Siemensma EP, et al. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):E452-459.

PMID22237428 Cassidy SB, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):10-26.

PMID22559970 Gross-Tsur V, et al. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 May 6;10:39. doi: 10.1186/1477-7827-10-39.

PMID22723315 Siemensma EP, et al. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):E1766-1773.

PMID22844316 Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special

review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. Korean J Pediatr. 2012 Jul;55(7):224-231.

PMID23150680 Hirsch HJ, et al. Normal insulin-like peptide-3 levels despite low testosterone in adult males with Prader-Willi syndrome: variations in Leydig cell function from infancy through adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):E135-143.

PMID23962041 Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. Int J Pediatr Endocrinol. 2013 Aug 21;2013(1):14. doi:10.1186/1687-9856-2013-14.

PMID25170853 Hirsch HJ, et al. Characterization of minipuberty in infants with Prader-Willi syndrome. Horm Res Paediatr. 2014;82(4):230-237.

PMID26062517 Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-1263.

PMID26345685 Hirsch HJ, et al. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. Hum Reprod. 2015 Nov;30(11):2587-2596.

PMID27426895 Irizarry KA, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.

PMID29102298 Pacilli M, et al. Orchidopexy in children with Prader-Willi syndrome: Results of a long-term follow-up study. J Pediatr Urol. 2018 Feb;14(1):63.e1-63.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.10.003.

PMID29184809 Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. Transl Pediatr. 2017 Oct;6(4):274-285.

<治療関連>

PMID5011391 Hamilton CR Jr, et al. Hypogonadotropinism in Prader-Willi syndrome. Induction of puberty and sperm maturation by clomiphene citrate. Am J Med. 1972 Mar;52(3):322-329.

PMID1099113 McGuffin WL Jr, Rogol AD. Response to LH-RH and clomiphene citrate in two women with the Prader-Labhart-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1975 Aug;41(2):325-331.

PMID11745993 Butler MG, et al. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. Am J Med Genet. 2001 Oct 15;103(3):216-222.

PMID15126995 Vestergaard P, et al. Reduced

bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index--a cross-sectional study. J Pediatr. 2004 May;144(5):614-619.

PMID17374959 Eiholzer U, et al. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. Horm Res. 2007;68(4):178-184.

PMID21187304 McCandless SE et al. Clinical report--health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):195-204.

PMID23897656 Kido Y, et al. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2167-2173.

PMID24038925 Eldar-Geva T, et al. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2013 Dec;161A(12):3030-3034.

PMID25109686 Bakker NE, et al. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. J Urol. 2015 Jan;193(1):291-298.

PMID25577526 Longhi S, et al. Adults with Prader-Willi syndrome have weaker bones: effect of treatment with GH and sex steroids. Calcif Tissue Int. 2015 Feb;96(2):160-166.

PMID25668198 Bakker NE, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1609-1618.

<治療・性的行動>

PMID21932584 Gross-Tsur V, et al. Body image and sexual interests in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(7-8):469-475.

PMID25172960 Lorenc A, et al. Genetic differentiation of hypothalamus parentally biased transcripts in populations of the house mouse implicate the Prader-Willi syndrome imprinted region as a possible source of behavioral divergence.:3240-3249.

<症例>

PMID6683267 Trevisan C, et al. The Prader-

Willi syndrome: neuroendocrine study of identical twins. *Ital J Neurol Sci.* 1983 Apr;4(1):79-83.

PMID7160409 Garty B, et al. Primary gonadal failure and precocious adrenarche in a boy with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1982 Nov;139(3):201-203.

PMID10576646 Akefeldt A, et al. 'A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl'. *Dev Med Child Neurol.* 1999 Nov;41(11):789-790.

PMID11332942 Schulze A, et al. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr.* 2001 Apr;90(4):455-459.

PMID18301920 Crinò A, et al. Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008 Dec;167(12):1455-1458.

PMID18655533 Pusz ER, Rotenstein D. Treatment of precocious puberty in a female with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 May;21(5):495-500.

PMID23740678 Lee HS, Hwang JS. Central precocious puberty in a girl with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(11-12):1201-1204.

PMID27982202 Ludwig NG, et al. A boy with Prader-Willi syndrome: unmasking precocious puberty during growth hormone replacement therapy. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Nov-Dec;60(6):596-600.

副腎,下垂体(突然死・死因含む)(CQ4,5に関連) 29本の論文

PMID4305301 Rudd BT, et al. Adrenal response to ACTH in patients with Prader-Willi syndrome, simple obesity, and constitutional dwarfism. *Arch Dis Child.* 1969 Apr;44(234):244-247.

PMID11732491 Whittington JE, et al. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):792-798.

PMID14699614 Stevenson DA, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A.* 2004 Jan 15;124A(2):158-164.

PMID14735579 Schrandt-Stumpel CT, et al. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A.* 2004 Feb 1;124A(4):333-338.

PMID15937939 Nagai T, et al. Cause of sudden,

unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A.* 2005 Jul 1;136(1):45-48.

PMID16597186 Einfeld SL, et al. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006 May;111(3):193-198.

PMID18070143 Maguire AM, et al. Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 May;68(5):683-691.

PMID18203198 Grugni G, et al. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet A.* 2008 Apr 1;146A(7):861-872.

PMID18303077 de Lind van Wijngaarden RF, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1649-1654.

PMID18324685 Tauber M, et al. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008 Apr 1;146A(7):881-887.

PMID19383777 de Lind van Wijngaarden RF, et al. The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2387-2393.

PMID20718763 Connell NA, et al. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Nov;73(5):686-688.

PMID20810574 Nyunt O, et al. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):E464-467.

PMID20980432 Farholt S, et al. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E173-180.

PMID22150958 Corrias A, et al. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin*

Endocrinol (Oxf). 2012 Jun;76(6):843-850.
PMID22844316 Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. Korean J Pediatr. 2012 Jul;55(7):224-231.
PMID23024738 Barbara DW, et al. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. J Clin Med Res. 2012 Oct;4(5):346-348.
PMID23311724 Grugni G, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Sep;79(3):371-378.
PMID23962041 Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. Int J Pediatr Endocrinol. 2013 Aug 21;2013(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.
PMID24458695 Harrington RA, Weinstein DA, Miller JL. Hypoglycemia in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2014 May;164A(5):1127-1129.
PMID26062517 Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-1263.
PMID26329144 Beauloye V, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 2;10:106. doi: 10.1186/s13023-015-0312-z.
PMID26888082 Landau D, et al. Case report: severe asymptomatic hyponatremia in Prader-Willi Syndrome. BMC Pediatr. 2016 Feb 18;16:28. doi: 10.1186/s12887-016-0563-4.
PMID27426895 Irizarry KA, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.
PMID28638668 Wasserman M, et al. Severe Short Stature in an Adolescent Male with Prader-Willi Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia: A Therapeutic Conundrum. Case Rep Endocrinol. 2017;2017:4271978. doi: 10.1155/2017/4271978.
PMID28933385 Edgar OS, et al. Pituitary-Adrenal Axis in Prader Willi Syndrome. Diseases. 2016 Jan 19;4(1). pii: E5. doi: 10.3390/diseases4010005.
PMID29184809 Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. Transl Pediatr. 2017 Oct;6(4):274-285.

PMID29696788 Oto Y, et al. Delayed peak response of cortisol to insulin tolerance test in patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2018 Jun;176(6):1369-1374.
PMID29959886 Obrynba KS, et al. No central adrenal insufficiency found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Jul 26;31(7):809-814.

甲状腺 (CQ6に関連) 17本の論文

PMID11146368 Tauber M, et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. Horm Res. 2000;53(6):279-287.
PMID11822575 Sher C, et al. Congenital hypothyroidism with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 Jan;15(1):105-107.
PMID17304546 Butler MG, et al. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2007 Mar 1;143A(5):488-492.
PMID17431897 Miller JL, et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. Am J Med Genet A. 2008 Mar 1;146A(5):570-577.
PMID17716335 Festen DA, et al. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Sep;67(3):449-456.
PMID17993776 Savopoulos C, et al. Hypothyroidism in Prader-Willi syndrome: a case report and review of the literature. J Endocrinol Invest. 2007 Oct;30(9):804-805.
PMID18298478 Dudley O, et al. Cross-cultural comparisons of obesity and growth in Prader-Willi syndrome. J Intellect Disabil Res. 2008 May;52(Pt 5):426-436.
PMID18697869 Goldstone AP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4183-4197.
PMID20395666 Diene G, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Horm Res Paediatr. 2010;74(2):121-128.
PMID20560980 Vaiani E, et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Oct;73(4):546-550.
PMID22844316 Jin DK. Endocrine problems in

children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr.* 2012 Jul;55(7):224-231.

PMID23623517 Sharkia M, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):800-805.

PMID23962041 Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21;2013(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.

PMID26062517 Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec;38(12):1249-1263.

PMID27426895 Irizarry KA, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* 2016 Aug;63(1):47-77.

PMID28938886 Bocchini S, et al. Congenital hypothyroidism due to ectopic sublingual thyroid gland in Prader-Willi Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr.* 2017 Sep 22;43(1):87. doi: 10.1186/s13052-017-0403-7.

PMID29184809 Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):274-285.

性腺機能低下 (CQ1, 2, 3に関連) 論文要旨

・PWS 患者における性腺機能低下症の頻度は、文献的には 63-100% である (Diene G, et al. PMID20395666). また、重症度に幅がある (Irizarry KA, et al. PMID27426895).

・PWS 患者における性腺機能低下症の原因は完全には解明されていないが、視床下部の障害 (中枢性) のみでなく、卵巣ないし精巣の障害 (原発性) が関与していると考えられている (Vogels A, et al. PMID18721940, Siemensma EP, et al. PMID22188746, Eldar-Geva T, et al. PMID19729946, Radicioni AF, et al. PMID21718342, Heksch R, et al. PMID29184809).

・相対的な LH 低値は低ゴナドトロピン性性腺機能不全を、インヒビン B 低値と相対的な FSH 高値は原発性性腺機能低下症を示唆する (Radicioni AF, et al. PMID21718342, Eiholzer U, et al. PMID16352691).

・10 代および成人の PWS 男性において、インヒビン B 低値、テストステロン低値、ゴナドトロピン上昇を認める (Hirsch HJ, et al. PMID26345685). PWS 女性において、卵胞の成熟障害 (遅延や欠如) の結果、思春期の発来遅延、ないし進行停止をきた

す (Siemensma EP, et al. PMID22723315). さらに、思春期年齢の PWS 女児では、正常下限のエストロゲン値および LH 値が報告されている. FSH 値は思春期開始後、低値～正常～高値と様々な値をとる. このことから、中枢性および原発性の混合要因と推察される (Heksch R, et al. PMID29184809).

・PWS 患者の多くでは、男女共、性腺機能低下を認める. 外性器低形成 (出生時に明らかである)、遅発ないし不完全な思春期、不妊などの症状を呈する. 女児では陰核や小陰唇の低形成を、男児では停留精巣を呈する (Cassidy SB, et al. PMID22237428, Emerick JE, et al. PMID23962041).

・PWS では、mini-puberty は正常に認められる (Fillion M, et al. PMID17137911, Hirsch HJ, et al. PMID25170853).

・性腺機能低下症の状態は、個々の患者によって異なるが、遺伝的原因による違いは無いと考えられる (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685).

・片側ないし両側の停留精巣は、男児の 80-100% に認められる (Tauber M, et al. PMID11146368, Eiholzer U, et al. PMID16352691, Crinò A et al. PMID12692714, Diene G, et al. PMID20395666, Cassidy SB, et al. PMID 22237428). hCG 治療を推奨する報告がある (McCandless SE PMID21187304). 多くは、精巣固定術を要する. 外科的固定術は、1-2 歳までに完了すべきである (McCandless SE PMID21187304, Goldstone AP, et al. PMID18697869).

・精巣固定術は、文献的には 69-100% で実施されている (Crinò A, et al. PMID12692714, Eiholzer U, et al. PMID16352691, Müller J. et al. PMID9401541, Diene G, et al. PMID20395666).

・停留精巣を有する 16 名の PWS 男児 (平均年齢 1.6 歳) に hCG 250-500 単位、筋注を 2 週間毎に 6 週間実施した結果、ほとんどの症例で精巣の位置が下降し、23% で完全に陰嚢内まで下降した. 76% の症例では、精巣固定術が必要であった. 停留精巣に対する早期の hCG 治療は、陰嚢や陰茎の成長に良い効果をもたらす可能性がある (Bakker NE, et al. PMID25109686). 米国小児科学会の遺伝学委員会は、停留精巣に対して、手術の前に hCG 投与を試みることを推奨している (McCandless SE et al. PMID21187304).

・多くの報告では、PWS 男児において、出生時および小児期早期に陰茎長は正常とされている (Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Fillion M, et al. PMID17137911). しかしながら、次第に陰茎長は -2SD 以下に落ち込む (Hirsch HJ, et al. PMID19401370).

小さな陰茎は、多くの肥満の PWS 患者で見られる恥丘部分の過剰な脂肪とあいまって、立位排尿に

困難を生じる。少量テストステロンの数回の治療が、トイレットレーニングに役立つ可能性がある (Heksch R, et al. PMID29184809)。

・PWS 男児は、mini-puberty が正常に発来し、生後数ヶ月間、LH 値、FSH 値、テストステロン値の上昇を認める (Fillion M, et al. PMID17137911)。その後、テストステロンとゴナドトロピンは、前思春期の値に低下する。

・思春期が発来すると、テストステロンは上昇するが、低値にとどまる。LH、FSH は様々である。多くの報告では、LH 値は正常下限から正常であるが、FSH は増加し、正常から高値を呈する (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Eiholzer U, et al. PMID16352691, Hirsch HJ, et al. PMID19401370, Siemensma EP, et al. PMID22188746, Radicioni AF, et al. PMID21718342)。

・造精能やセルトリ細胞のマーカーであるインヒビン B は、多くの思春期および成人男性では低値ないし未検出で、精巣機能不全の際には、より明らかとなる (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Eiholzer U, et al. PMID16352691, Hirsch HJ, et al. PMID19401370, Siemensma EP, et al. PMID22188746, Radicioni AF, et al. PMID21718342, Brandau DT, et al. PMID18241068)。

・PWS 男性 68 名の縦断的研究から、インヒビン B は前思春期には正常であるが、思春期以降有意に低下し、同時に FSH が上昇する。テストステロン値は、思春期に上昇するが、5 パーセント以下にとどまる。一方、LH 値は、上昇するが、95 パーセントを超えない (Siemensma EP, et al. PMID22188746)。

・PWS 女性における性腺機能低下は、PWS の男児、思春期および成人男性と同様のパターンを呈する (Eldar-Geva T, et al. PMID19729946, Eldar-Geva T, et al. PMID19946044)。

・PWS 女児では、76%もの頻度で、出生時に、陰核や小陰唇の低形成を呈する (Crinò A, et al. PMID12692714, Emerick JE, et al. PMID23962041)。

・PWS 女性の成熟レベルは極めて幅広い。多くでは、性的発達は不完全で、二次性徴は途中で停止する (Jin DK, et al. PMID22844316)。一部では完全な乳房成熟と月経を認める (Angulo MA, et al. PMID26062517, Hirsch HJ, et al. PMID26345685)。

・通常、PWS 女児では、思春期の発来である乳房腫大は正常な年齢で始まるが、Tanner 3 ないし 4 度への進行は有意に遅れ、Tanner 5 度に到達する患者は非常に少ない (Siemensma EP, et al. PMID22723315, Eldar-Geva T, et al. PMID19946044)。

・多くの PWS 女児では、初経が発来しないが、8-25%で月経が見られる。初経年齢は遅延し平均 20 歳である。しかし個人差が大きい。また、初経が発来してもその後は、稀発月経であることがほとんどである (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Siemensma EP, et al. PMID22723315)。

・性腺機能の指標となるインヒビン B は、PWS の成人女性において、ほぼ低値をとる (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Brandau DT, et al. PMID18241068, Siemensma EP, et al. PMID22723315, Eldar-Geva T, et al. PMID19946044, Eldar-Geva T, et al. PMID24038925)。

・PWS 女性 61 名の縦断的研究から、原始卵胞プールや小さな胞状卵胞は保たれるが、卵胞の成熟や二次性徴の進行が障害される。エストラジオール低値の割に、LH 値は相対的に低値、FSH 値は正常。思春期の発来は正常と変わらないが、進行が遅延する (Siemensma EP, et al. PMID22723315)。

・性腺機能低下に対する治療の必要性は、骨密度、本人の活動度、QOL を考慮して、個別に検討すべきである (Jin DK, et al. PMID22844316)。

・PWS 患者に対する思春期の発現・進行のための最適な治療レジメンは存在しないが、多くの専門家は、男女共、なるべく正常な思春期の経過に合うように、投与量や投与開始時期を決定すべきという意見である (Goldstone AP, et al. PMID18697869, Emerick JE, et al. PMID23962041, Heksch R, et al. PMID29184809)。治療は、患者毎に決められねばならず、小児内分泌専門医によって行われるべきである (Irizarry KA, et al. PMID27426895)。

・PWS 男性では、通常、14-16 歳になって、思春期の発来が遅延しているか不完全な場合、テストステロン補充療法が推奨される (Gross-Tsur V, et al. PMID22559970, Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Heksch R, et al. PMID29184809)。成人男性では、性腺機能低下に対してテストステロン補充を考慮する (Emerick JE, et al. PMID23962041)。

・男性ホルモン治療は、貼付製剤やゲル製剤を用いることで、より生理的に投与することが可能である。しかし、PWS 患者は、皮膚過敏や引っかきがあるため、外用療法が困難な可能性がある (Emerick JE, et al. PMID23962041, Heksch R, et al. PMID29184809, Angulo MA, et

al. PMID26062517). また、高価で連日投与が必要であることから、投薬遵守や PWS 患者における皮膚過敏や皮膚の引っかきのリスクの点で問題となる (Angulo MA, et al. PMID26062517).

- ・テストステロンの筋肉注射を推奨する専門家もいる。その場合、1 回 50-100mg, 28 日毎から開始し、徐々に成人量まで増量する。最終身長が不当に低下しないよう、身長と骨成熟の注意深いモニターが必要である (Heksch R, et al. PMID29184809).

- ・PWS 女性では、性ステロイド補充を考慮する前に、血清 FSH, LH, エストロゲン, インヒビン B のプロフィールの測定が推奨される (Angulo MA, et al. PMID26062517).

- ・PWS 女児は、10 代になったら、エストラジオール, ゴナドトロピン, インヒビン B を測定し、思春期の評価を行う (Hirsch HJ, et al. PMID26345685).

- ・通常、思春期の自然発来や進行を臨床的にフォローするが、もし、13 歳までに乳房腫大が始まらないか、思春期の進行が停止するか、16 歳までに初経が発来しなければ、ホルモン補充を開始する (Heksch R, et al. PMID29184809). 少量の経皮エストロゲン製剤で治療を開始し、消退出血の開始後にプロゲステロン製剤を追加する。治療禁忌はない (Irizarry KA, et al. PMID27426895).

- ・成人女性では、無月経/稀発月経ないし、エストロゲン低値を伴う骨密度低下がある場合、性ステロイド治療を考慮する (Vestergaard P, et al. PMID15126995, Emerick JE, et al. PMID23962041).

- ・思春期の誘発や停止した思春期の継続の目的には、経口エストロゲン製剤を漸増し、消退出血を認めたら、経口ピル製剤に移行する (Heksch R, et al. PMID29184809).

- ・PWS 女性に対するホルモン補充療法は、性成熟、ホルモン・プロファイル、骨密度、情緒および社会的必要度に応じて、個別に決めるべきである。経口エストロゲン製剤単独、ないし、プロゲステロン製剤との組み合わせが受け入れられやすい (Angulo MA, et al. PMID26062517).

- ・性ステロイドの不足は、PWS 患者において骨密度の低下をきたす (Butler MG et al. PMID11745993, Vestergaard P, et al. PMID15126995).

- ・PWS の成人では、性ステロイド欠乏が骨密度低下に関与していることが知られている (Butler MG, et al. PMID11745993, Vestergaard P, et al. PMID15126995) が、性ホルモンの最適な補充レジメンは、存在しない。

- ・PWS の思春期男女は、思春期成熟の欠如ないし不完全な成熟を認めると同時に、サルコペニア (筋肉量の減少) や筋緊張の低下、ほとんど体を動かさない生活、成長ホルモン欠乏を有する (Bakker NE, et al. PMID25668198). このため、骨粗鬆症や骨折の

リスクを有する。性ステロイドの治療は、骨の健康、筋肉量、全般的な健康を改善する (Irizarry KA, et al. PMID27426895).

- ・成長ホルモンは、性ステロイド補充とは独立に、骨のサイズや強度を改善する (Longhi S et al. PMID25577526).

- ・テストステロンは、思春期の PWS 男児に攻撃性を誘発・増悪させる場合がある。外用による投与法は、注射による血中濃度の上昇や低下を避けることができるため、行動上の問題は回避できる可能性がある (Goldstone AP, et al. PMID18697869, Emerick JE, et al. PMID23962041). 最初は少量の経皮テストステロン製剤で治療を開始し、注意深く許容量を決定していく (Goldstone AP, et al. PMID18697869).

- ・テストステロン製剤 (testosterone enantate=TE) は、攻撃性を増加させると考えられているが、証明されているわけではない。しかし、TE の成人量 (200-250mg) の 25% の少量から開始し、正常下限のテストステロン値を維持するまで、徐々に増量していくことが推奨される (Angulo MA, et al. PMID26062517).

- ・hCG 治療を適切に実施することで、有害な副作用なく、十分な効果が得られるの報告がある (Eiholzer U, et al. PMID17374959).

- ・PWS 患者は、行動上の問題や攻撃的な爆発を認めるリスクが高いことから、男性ホルモン治療によって、リスクが増加する可能性があることを家族に説明しておくべきである (Heksch R, et al. PMID29184809).

- ・早発アドレナルキは、PWS 患者の男女共 14-30% で認められ (Schmidt H, et al. PMID11195029, Angulo MA, et al. PMID17567883, Unanue N, et al. PMID17085944, Crinò A, et al. PMID12692714, Siemensma EP, et al. PMID21521261, Emerick JE, et al. PMID23962041), 早期に恥毛や腋毛を認める。

- ・PWS 患者における早発アドレナルキは、通常急速には進行せず、中枢性思春期早発の兆候を認めないため、一般には良性と考えられている。家族には、さらなる検査や治療が不必要であることを説明する (Heksch R, et al. PMID29184809). ただし、思春期の兆候が出現しないか、すなわち、男児では精巣容量が 4mL を超えないか、女児では乳房が Tanner 2 度に達しないかを注意深くフォローする必要がある (Angulo MA, et al. PMID26062517).

- ・PWS 患者では、健常者と比較して、副腎アンドロゲン (血清 DHEA-S) が、小児期には軽度上昇しているが、通常成人になると正常化する (Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Siemensma EP, et al. PMID21521261). 副腎網状層の成熟が早いことを示唆している可能性がある (Siemensma EP, et al. PMID21521261).

- ・早発アドレナルキは、肥満ないし副腎に対するインスリンや IGF-1 の暴露増加が原因と推測される (Crinò A, et al. PMID12692714).
- ・PWS 患者における骨年齢の促進は、(肥満の存在のみならず) アドレナルキが関与している可能性がある (Schmidt H, et al. PMID11195029).
- ・中枢性思春期早発症は、男女共、PWS 患者の 4% で認められる (Crinò A, et al. PMID12692714, Schmidt H, et al. PMID11195029, Siemensma EP, et al. PMID21521261). GnRH analog の治療は、適応とはならない (Goldstone AP, et al. PMID18697869). 個別に治療を検討すべきである (Jin DK, et al. PMID22844316).
- ・PWS 男性では妊孕性の報告はない (Emerick JE, et al. PMID23962041). PWS 女性では 6 例の出産が報告されている (Heksch R, et al. PMID29184809). 15q11.2 領域の欠失を有する場合、50% の確率で Angelman 症候群の患者を出産する可能性がある (Schulze A, et al. PMID11332942). 実際、Angelman 症候群の児を出産した報告がある (Akefeldt A, et al. PMID10576646, Schulze A, et al. PMID11332942). したがって、PWS 女性では、適切な年齢 (10 代以降、生殖可能年齢) になったら性教育 (性行為や避妊について) を行う必要がある (Emerick JE, et al. PMID23962041, Irizarry KA, et al. PMID27426895).
- ・PWS 女性の一部は、妊孕性を有する. インヒビン B が 20pg/mL 以上 (この値は低値であるが) であると、妊孕性が保たれる可能性がある (Hirsch HJ, et al. PMID26345685, Eldar-Geva T, et al. PMID24038925).

副腎、下垂体 (突然死・死因含む) (CQ4, 5 に関連)

論文要旨

- ・PWS 患者は、視床下部障害に起因する中枢性副腎不全のリスクを有する (Irizarry KA, et al. PMID27426895, Heksch R et al. PMID29184809). 視床下部からの不十分な CRH 分泌が原因と推測される. しかし、中枢性副腎不全の正確な罹患率は不明で、専門家の間でもコンセンサスが得られていない (Irizarry KA, et al. PMID27426895, Heksch R et al. PMID29184809).
- ・中枢性副腎不全の診断にどの負荷試験が理想的かは明らかでない. 加えて、生涯に負荷試験を繰り返す必要があるかどうか不明である (Heksch R et al. PMID29184809).
- ・15 番染色体欠失、肥満、女性、年長者で中枢性副腎不全のリスクが高いと推測される (Corrias A et al. PMID22150958).
- ・2008 年、overnight metyrapone test の結果、PWS 患者 (25 名) の 60% に中枢性副腎不全を認めた。

基礎値は異常ないことから、ストレスに対する副腎の反応が障害されていると考えられる (de Lind van Wijngaarden RF et al. PMID18303077). その後の検討で頻度は最高で 14-15% であることが示された (Grugni G et al. PMID23311724, Corrias A et al. PMID22150958, Connell NA et al. PMID20718763, Nyunt O et al. PMID20810574, Farholt S et al. PMID20980432).

・中枢性副腎不全の罹患率は、種々の負荷試験に対するコルチゾールの反応不良を根拠に、0% から 60% まで幅がある (de Lind van Wijngaarden RF et al. PMID18303077, Grugni G et al. PMID23311724, Corrias A et al. PMID22150958, Nyunt O et al. PMID20810574, Farholt S et al. PMID20980432, Connell NA et al. PMID20718763, Beauloye V et al. PMID26329144, Oto Y et al. PMID29696788, Obrynba KS et al. PMID29959886). インスリン負荷試験、低容量・高容量 ACTH 刺激試験、グルカゴン刺激試験、overnight メチラポン抑制試験など数々の負荷試験を用いた結果が報告されているが、結果が驚くほど異なっている (部表参照).

- ・中枢性副腎不全は、PWS 患者における高い死亡率 (年間 3%) の原因の 1 つと推測されている (Whittington JE et al. PMID11732491).
- ・原因不明で突然死した PWS 患者の剖検結果、副腎の重量が小さいことが見出されたことから、中枢性副腎不全が死因の可能性が示唆される (Stevenson DA et al. PMID14699614, Schrandner-Stumpel CT et al. PMID14735579).
- ・中枢性副腎不全は、ストレス下においてのみ起こる可能性がある (de Lind van Wijngaarden RF et al. PMID18303077).
- ・脊椎手術中に症候性の副腎不全を呈し、糖質コルチコイドの投与で速やかに回復した PWS の思春期男児が報告されている (Barbara DW et al. PMID23024738).
- ・コンセンサスガイドラインは存在しないが、PWS 患者において、副腎機能の評価をすることを推奨する. 診断時、GH 開始前、急性疾患や他のストレスのかかる状況の際には、ACTH とコルチゾールの値を測定すべきである (Emerick JE et al. PMID23962041).
- ・成長ホルモン治療が PWS 患者の副腎機能に及ぼす影響は不明である. GH は 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型の活性を低下させることから、理論的には、副腎機能を障害する可能性がある. しかしながら、GH 治療の有無で、PWS 患者の死亡原因に変化がないことから、この可能性は否定的と考えられる (Tauber M et al. PMID18324685).
- ・PWS 患者における中枢性副腎不全の適切な評価や治療に関して、明確なコンセンサスガイドラインは存在しない (Emerick JE, PMID23962041, Heksch

R et al. PMID29184809).

・PWS 患者は、発熱や嘔吐といった症状を呈しにくいため、軽度の上気道炎を含め、肉体的ストレスの際に、すべての PWS 患者にストレス量のステロイド投与を推奨する医師もいる (de Lind van Wijngaarden RF et al. PMID18303077).

・PWS 患者の麻酔や大手術の際には、糖質コルチコイドの予防的投与を考慮するか、少なくとも副腎不全の症状を呈する場合にステロイドを投与できるように準備しておくことを推奨している (Barbara DW et al. PMID23024738).

・いかなる大手術や麻酔を要する処置の前には、中枢性副腎不全をきたす可能性があるかどうか評価し、副腎機能が正常と証明されない限り、周術期に予防的ステロイド投与を行うことを推奨する (Heksch R et al. PMID29184809).

・中枢性副腎不全が証明された場合、軽度から中等度の疾病では 30-50mg/m²/日、分 3 の糖質コルチコイド投与を、大手術や麻酔の前には、75-100mg/m²/回のステロイドを速やかに投与することを推奨する (Heksch R et al. PMID29184809).

・肥満や BMD 低値の患者では、ステロイド過剰投与にならないように注意する (Heksch R et al. PMID29184809).

・PWS 患者を持つ全ての家族に、①頻度は低いが、PWS 患者には視床下部障害に起因する中枢性副腎不全のリスクがあること、②副腎不全の場合にどのような症状をきたすか、をきちんと指導しておく必要がある (Emerick JE, PMID23962041, Angulo MA, PMID26062517, Heksch R et al. PMID29184809).

・また、重症の疾病時に副腎不全の症状が起こった場合、投与できるよう、自宅にストレス量の hydrocortisone を常備させておく (Emerick JE, PMID23962041, Angulo MA, PMID26062517).

甲状腺 (CQ6 に関連) 論文要旨

・PWS 患者では、視床下部障害に起因する甲状腺機能低下症を合併する可能性がある (Irizarry KA et al. PMID27426895, Heksch R et al. PMID29184809).

・PWS 患者における中枢性甲状腺機能低下症の罹患率は 2-32%と報告されている (Tauber M et al. PMID11146368, Butler MG et al. PMID17304546, Miller JL et al. PMID17431897, Dudley O et al. PMID18298478, Diene G et al. PMID20395666, Sharkia M et al. PMID23623517). 頻度は報告によって大きく異なるが、年長の PWS 患者を対象とした検討では、甲状腺機能低下症の頻度は 2%で、

正常対照と変わらないと報告されている (Butler MG et al. PMID17304546, Sharkia M et al. PMID23623517).

・2歳までの PWS 患者では、72.2% (18 例中 13 例) に視床下部・下垂体・甲状腺 axis の異常が疑われた (総ないし free T4 低値, TSH 正常のパターン) (Vaiani E et al. PMID20560980). 若年の PWS 患者で高率に中枢性甲状腺機能低下症を認めるが、年齢とともに甲状腺機能が正常化するの、中枢神経系の成熟が関与している可能性がある (Vaiani E et al. PMID20560980).

・21名の PWS 患者に対する新生児スクリーニングの結果、TSH 値、総 T4 値は、健常対照と差がなかった。21名中3名が LT4 内服を行っていたが、LT4 中止後の TRH 負荷試験の結果、20名中1名 (3名中1名) に視床下部性甲状腺機能低下症を認めた (Sharkia M et al. PMID23623517).

・甲状腺機能低下症と確定しない限り、全例に L-T4 の内服を開始するべきではない (Angulo MA et al. PMID26062517).

・甲状腺機能低下症と診断されたら、年齢、体重に基づく標準的な治療量で、L-T4 の内服を開始するべきである (Heksch R et al. PMID29184809).

・専門家のコンセンサスとして、生後 3 か月以内に甲状腺機能低下症のスクリーニング (TSH, FT3, FT4) を実施し、以後、1年に1回の経過観察を実施する。GH 治療を行なっている場合は、特に実施を推奨する (Festen DA et al. PMID17716335, Goldstone AP et al. PMID18697869, Emerick JE et al. PMID23962041, Heksch R et al. PMID29184809).

・GH 治療の前後で、PWS 患者の甲状腺機能を検討した結果、GH 開始後、総ないし free T4 が低下したが、TSH, T3 に有意な変化を認めなかった。GH 治療の結果、T4 から T3 への変換が増加したためと推測される (Festen DA, PMID17716335).

・PWS 患者における、甲状腺機能低下症の自然歴や LT4 内服の効果を検討すべきである。

D. 考察

全般にエビデンスレベルの高い論文が多くなかった。また、論文によって発症頻度や結論が異なるものが散見された。エキスパートオピニオンを含む形で対応して行く必要があると考えられた。

E. 結論

PWS の診療ガイドラインにおける内分泌異常に関わる CQ の設定、論文抽出を行い、各論文要旨をまとめた。今後、推奨レベルの検討を実施する。

F. 研究発表

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
無
2. 実用新案登録
1. 特許取得
無

2. 実用新案登録
無
3. その他