

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 氏名 高橋 裕

所属・職位 神戸大学大学院医学研究科・糖尿病内分泌内科学・准教授

研究要旨

プラダー・ウィリー症候群（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・ウィリー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。研究分担者はガイドラインの中で特にトランジションにおける部分を担当し作成した。

A. 研究目的

「プラダー・ウィリー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。

B. 研究方法

下記の方法に従って進めてきた。

- (1) 診療ガイドラインにおけるスコープの確立（主たる対象は、成長、体組成異常、側彎症、糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸、内分泌異常、行動症状、トランジション、遺伝子診断である）
- (2) 重要臨床課題ならびにクリニカルクエスションの設定（既に20以上のクリニカルクエスションを想定済みである）
- (3) システマティックレビューの実施
- (4) 推奨レベルの検討を行う。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

- PWSのトランジションはなされるべきか？
- なされるときには、成人診療科のどの分野にいつ頃されるべきか？

トランジションに関して、この2つのCQに対してのシステマティックレビューを行なった。そのまとめとして

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治療が適切に行われていないことが多い。その原因は複合的であるが、保険適用の問題、疾患特異性である精神症状・行動異常と、家族の支援の困難さ、成人診療科において専門ではないまた経験はあっても十分な知識がないなどの理由で適切な受け入

れ先がないことが大きな要因になっている。

成人PWSが、成人期特有の疾患、例えば糖尿病やその合併症などを呈した時には最適な治療を行うためにもトランジションが必要であるが、その際には患者自身の疾患に対する理解と自律性、必要に応じて家族の支援が必要となってくる。また一旦治療が開始されても食事、運動療法の遵守の困難性、薬物療法のコンプライアンス低下が大きな課題となる。

また日本内分泌学会による移行期ガイド Prader-Willi 症候群（川井正信作成）において、成人診療科から小児科医へのメッセージとして以下の内容の作成を行なった。

「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いておくのも重要な点です。」

D. 考察

トランジションの際には成人科において、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るが、内分泌代謝関連合併症が主なもの場合には、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ない柔軟な対応が必要な状況であると考えられた。

E. 結論

文献的に見たときに、PWS のトランジションについて、国ごと、地域ごとに疾患に対する取り組み、状況に大きな差があり、日本国内においても同様である。トランジションに関してはレベルの高いエビデンスが蓄積されているとは言い難く、諸外国のエビデンスについてはあくまで参考であり、まずは日本国内における現状の把握が重要であるととともに地域、病院ごとの状況に応じた対応が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto M, Takahashi Y. The essential and integral role of SIRT1 in

- hypothalamus and pituitary. *Frontiers in Hormone Research* Karger 9, 605, 2018
2. Yoshida K, Fukuoka H, Otake Y, Nakajima S, Tachibana M, Ito J, Hosokawa Y, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y. Multiple salivary cortisol measurements are a useful tool to optimize metyrapone treatment in patients with Cushing's syndromes treatment; case presentations. *Front Endocrinol*. 2018 8, 375.
 3. Matsumoto R, Koga M, Kasayama S, Fukuoka H, Iguchi G, Otake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Ogawa W, Takahashi Y. Factors correlated with serum insulin-like growth factor-I levels in health check-up subjects. *Growth Hormone and IGF-I Res*. 2018 40, 55-60.
 4. Yamamoto R, Shima K, Igawa H, Kaikoi Y, Sasagawa Y, Hayashi Y, Inoshita N, Fukuoka H, Takahashi Y, Takamura T Impact of preoperative pasireotide therapy on invasive octreotide-resistant acromegaly. *Endocrine J*. 2018 65, 1061-1067.
 5. Bando H, Iguchi G, Kanie K, Nishizawa H, Matsumoto R, Fujita Y, Otake Y, Yoshida K, Suda K, Fukuoka H, Tanaka K, Ogawa W, Takahashi Y. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. *Pituitary* 2018 21, 480-489.
 6. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y. IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. *Pituitary* 2019 22, 54-6.
 7. Mukai J, Mori S, Katsumori-Yoshimura Y, Takeshige R, Tabata T, Imada H, Shimoura H, Takahashi H, Takahashi Y, Hirata KI Acute Adrenal Insufficiency precipitated by discontinuation of a betamethasone and dextrochlorpheniramine combination: diagnostic utility of echocardiographic assessment of systemic vascular resistance. *Internal Med*. in press
 8. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, Takahashi Y Automimmune pituitary disease-New concepts with clinical implications *Endocrinol Rev* 2019 in press
 9. 内科学書 成人成長ホルモン分泌不全症 高橋 裕 中山書店 2018 in press
 10. 内科学書 下垂体前葉機能低下症 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
 11. 内科学書 下垂体前葉機能亢進症 福岡秀規、高橋 裕 中山書店 2018 in press

12. 内科学書 下垂体腫瘍 福岡秀規、高橋 裕 中山書店 2018 in press
13. 内科学書 empty sella 症候群 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
14. 内科学書 自己免疫性下垂体炎 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
15. 今日の治療指針 2019 年度版 下垂体前葉機能低下症 高橋 裕 医学書籍社 2018 in press
16. 新臨床内科学第 10 版 Cushing 病 高橋 裕 医学書院 2018 in press
17. 新臨床内科学第 10 版 高プロラクチン血症 高橋 裕 医学書院 2018 in press
18. 今日の治療指針 2018 年度版 下垂体前葉機能低下症 高橋 裕 医学書籍社 2018 in press
19. 内分泌代謝専門医ガイドブック 非アルコール性脂肪肝炎 高橋 裕 診断と治療社 578-570 2018
20. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 先端巨大症 高橋 裕 日本臨床 2018 in press
21. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 下垂体性巨人症 高橋 裕 日本臨床 2018 in press
22. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 抗 PIT-1 抗体症候群 井口元三 高橋 裕 日本臨床 2018 in press
23. 今日の疾患辞典 下垂体機能低下症 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
24. 今日の疾患辞典 ACTH 単独欠損症 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
25. 今日の疾患辞典 成長ホルモン分泌不全性低身長症 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
26. 今日の疾患辞典 シーハン症候群 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
27. 今日の診断指針 (第 8 版) 先端巨大症 高橋 裕 医学書院 2018 in press
28. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 デキサメサゾン抑制試験 高橋 裕 診断と治療社 2018 in press
29. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 CRH 試験 高橋 裕 診断と治療社 2018 in press

30. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 コルチゾール日内変動 高橋 裕 診断と治療社 2018 in press
 31. 今日の治療指針 (2020 年度版) 無月経・乳汁漏出症候群 高橋 裕 医学書院 2019 in press
 32. 井口元三、坂東弘教、高橋 裕 トピックス 新たな疾患概念 自己免疫性下垂体疾患における抗 PIT-1 抗体症候群の位置付けと病態 *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2018 in press
 33. 高橋 裕、坂東弘教、井口元三 下垂体機能低下症を呈する新たな自己免疫疾患、抗 PIT-1 抗体症候群 *最新医学*, 2018 73 21-26
 34. 高橋 裕 下垂体性 PRL 分泌亢進症 指定難病ペディア *日本医師会雑誌*第 148 巻 特別号 2018 in press
 35. 高橋 裕 骨の成長・成熟・老化とホルモン 成長ホルモンと IGF-1 腎と骨代謝 2018 32 89-94
 36. 高橋 裕 間脳下垂体疾患におけるトランジション-成人科の立場から- *最新医学*, 2019 in press
 37. 高橋 裕 加齢とホルモンの連関 成長ホルモンと IGF-I *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2019 in press
 38. 高橋 裕 NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患と NAFLD/NASH *日本臨床*, 2019 in press
 39. 福岡 秀規, 吉田 健一, 小武由紀子, 高橋 裕 下垂体腺腫発生に関わる分子学的異常の理解と診療への応用 *日本内分泌学会雑誌* 94 巻 16-17, 2018
 40. 坂本 洋一, 福岡 秀規, 野崎 高史, 藤田 泰功, 蟹江 慶太郎, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 坂東 弘教, 廣田 勇士, 岡田 裕子, 井口 元三, 小川 渉, 高橋 裕 自己免疫性溶血性貧血と偽性副甲状腺機能低下症を合併した一例 *日本内分泌学会雑誌* 94 巻 2018 in press
2. 学会発表
1. Pituitary autoimmunity: a journey for the discovery of novel diseases Takahashi Y. (Plenary speaker) 18th International Congress of Endocrinology, 53nd SEMDSA Congress Capetown 12/1/2018

2. Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage. Takahashi Y. (Invited speaker) the 16th International Pituitary Congress New Orleans 3/21/2019
3. 自己免疫性下垂体疾患の新たな病態 (シンポジウム) 井口元三、坂東弘教、高橋 裕 第 28 回間脳下垂体腫瘍学会 大阪 2/22/2018
4. 新たな自己免疫性下垂体疾患：抗 PIT-1 抗体症候群の病態 (シンポジウム) 井口元三、坂東弘教、高橋 裕 第 91 回内分泌学会学術総会 宮崎 4/26/2018
5. アクロメガリーCutting edge (ワークショップ) 高橋 裕 Pitutary Forum 東京 6/9/2018
6. アクロメガリー診断と治療 現状の課題 (ワークショップ) 高橋 裕 Pitutary Forum 2018 東京 6/9/2018
7. 下垂体 update 機能性下垂体腫瘍の病理と薬物治療 (シンポジウム) 高橋 裕 第 22 回日本内分泌病理学会学術総会 徳島 9/21/2018
8. 機能性下垂体腫瘍薬物療法 Update (ランチョンセミナー) 高橋 裕 第 91 回内分泌学会学術総会 宮崎 4/26/2018
9. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明 (教育講演) 高橋 裕 第 91 回内分泌学会学術総会 宮崎 4/26/2018
10. 日常診療からいかに新しい疾患を見出すのか? 高橋 裕 (特別講演会長企画) 第 28 回臨床内分泌代謝 Update 博多 11/2/2018
11. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明 (イブニングセミナー) 高橋 裕 第 18 回日本内分泌学会北陸支部学術総会 金沢 11/10/2018
12. 機能性下垂体腺腫 Update 高橋 裕 (教育講演) 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会 大阪 2/22/2019
13. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明 (イブニングセミナー) 高橋 裕 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会 大阪 2/22/2019

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