

資料1 プラダーウィリ症候群の Clinical questions

クリニカルクエスチョン：担当者（下記）

- (1) 成長：緒方
 - 成長ホルモン（GH）治療はPWS患者の身長改善にどの程度貢献するか？
 - 早期GH治療を実施するための栄養制限は身体の成長にどのような影響を及ぼすか？
 - 早期GH治療の開始後、乳幼児の突然死があると聞く。予防する方法はあるか？
 - GH治療は低身長改善以外にも効果があるか？
 - GH未使用の場合、最終身長はどの程度か？
- (2) 体組成：川井
 - 体組成改善は食事・運動療法で可能であるか？
 - GH治療は体組成改善に貢献するか？
 - GH治療の早期開始は体組成改善に有効か？
 - GH治療は身長に拘らず行うべきか？
 - GH治療は成人年齢でも行うべきか？
 - 体組成が改善することのメリットは？
 - GH治療で体組成が改善した。終了後は元に戻ってしまうか？
 - GH治療終了後、基礎代謝が下がり続け、徐々に体重が増えている。原因は？（食事は従前通りとして）
 - 成人にも低量投与して体組成を改善することこそPWS児を育てる親の希望につながるのではないか？
- (3) 側彎症・骨密度：村上
 - 側湾症発症の原因は何か？は側湾症予測可能か？
 - 側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？
 - GH治療は側湾症にどのような影響を与えるか？
 - 側湾症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？
 - コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断方法は？
 - 骨密度は低下しているか？
 - 側湾症と骨密度の関連は？
- (4) 糖尿病：堀川
 - 糖尿病の発症に関する要因は何か？
 - 治療法は何を選択すべきか？
 - 糖質制限食は有効であるか？
 - 糖質制限食の副作用は？
 - 糖尿病は行動症状（うつを含む）に影響するか？
- (5) 高血圧：堀川
 - 高血圧の発症に関する要因は何か？
 - 治療法は何を選択すべきか？
- (6) 睡眠時無呼吸症候群：堀川
 - PWSにおける発症要因は何か？
 - 治療法は何を選択すべきか？
- (7) 内分泌学的異常：室谷
 - 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？
 - 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？
 - 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？

- 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？
 - 副腎ステロイドの補充は必要か？
 - 甲状腺ホルモンの補充は必要か？
- (8) 行動症状：井原
- 精神病性障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか
 - 癩癪・反復儀式的行動に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか
 - 感情障害・精神病性症状を含む感情障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか
 - 皮膚ピッキングに対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか
 - 精神科における治療の基本とはどういったものか？
 - 早期療育でPWS 患児・者の行動症状は軽減するか？
 - 自閉症等の発達障害児のような行動症状が無くても早期療育は必要か？
 - 早期療育を行い、それを継続することで思春期ごろからの行動症状に良い影響があるか？
- (9) トランジション：緒方、高橋
- 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？
 - 知的レベルは児童並であるが、児童精神科→成人精神科への転科は必要か？
 - 本当は良く知っている先生に引き続き診ていただきたい。トランジションはしなければならないのか？
 - 転科先の各専門医がPWSのことを小児科専門医と同等に理解するのは難しいように思う。成人になってからの転科は親にも患者にも負担では？
 - PWSに理解のある医療機関が少ないと感じた。成人になり各診療科へ転科したところDrにPWSの本質が伝わらず、諸問題に対して効果的な解決策が提示されない。
- (10) 診断：緒方
- PWSの臨床診断の精度はどの程度か？
 - 遺伝子診断はなされるべきか？遺伝子診断の精度とコストはどの程度か？
 - 血縁者の遺伝子診断はなされるべきか？
- (11) 類縁疾患：緒方
- PWSとTS14の鑑別は臨床的に可能か？
 - PWSとTS14の鑑別は遺伝学的に可能か？
 - その他のインプリンティング疾患との鑑別は可能か？

資料2 CQに関連する文献 成長

Pediatr Endocrinol Rev. 2018 Sep;16(Suppl 1):91-99. doi:

Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome.

Tauber M¹, Diene G², Molinas C³.

Human Growth Hormone Treatment for Children with Prader-Willi Syndrome: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet].

Edge R, la Fleur P, Adcock L.

Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan 25.

Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens.

Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, Crock PA, Ambler G, Verge CF, Bergman P, Werther G, Craig ME, Choong CS, Davies PSW; PWS and OZGROW collaboration.

Growth Horm IGF Res. 2017 Jun;34:1-7. doi: 10.1016/j.ghir.2017.03.001. Epub 2017 Mar 24.

Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database.

Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC; KIGS Steering Committee.

J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5):1702-1711. doi: 10.1210/jc.2016-2962.

Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial.

Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC.

Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Feb;86(2):297-304. doi: 10.1111/cen.13247.

Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome.

Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H.

J Child Psychol Psychiatry. 2017 Jan;58(1):64-74. doi: 10.1111/jcpp.12601.

Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome.

Grugni G, Marzullo P.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;30(6):785-794. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.003. Epub 2016 Nov 9. Review.

Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial.

Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 16;11(1):153.

PMID:

Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study.

Iughetti L, Tornese G, Street ME, Napoli F, Giavoli C, Antoniazzi F, Stagi S, Luongo C, Azzolini S, Ragusa L, Bona G, Zecchino C, Aversa T, Persani L, Guazzarotti L, Zecchi E, Pietropoli A, Zucchini S.

Ital J Pediatr. 2016 Nov 3;42(1):93.

Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial.

Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4110-4116. Epub 2016 Aug 23.

GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome.

Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.

Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome.

Fillion M, Deal C, Van Vliet G. J Pediatr. 2009 Feb;154(2):230-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.058. Epub 2008 Sep 23.

Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome.

Van Vliet G, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL. J Pediatr. 2004 Jan;144(1):129-31. Review.

体組成

検索式:

Prader-Willi syndrome AND Nutritional management

OR

Prader-Willi syndrome AND Nutritional intervention

103本の論文のうち12本を抽出

1. Irizarry KA et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.
2. Lima VP et al. Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. Eat Behav. 2016 Apr;21:189-92.
3. Bakker NE et al. Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. Horm Res Paediatr. 2015;83(5):321-31.
4. Miller JL et al. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. J Hum Nutr Diet. 2013 Feb;26(1):2-9.
5. Ma Y et al. Nutritional and metabolic findings in patients with Prader-Willi syndrome diagnosed in early infancy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(11-12):1103-9.
6. Bonfig Wet al. A special, strict, fat-reduced, and carbohydrate-modified diet leads to marked weight reduction even in overweight adolescents with Prader-Willi syndrome (PWS). ScientificWorldJournal. 2009 Sep 14;9:934-9.
7. Schmidt H et al. Dietary intervention in the first four years prevents abnormal weight gain but negatively affects height development in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr. 2001 Apr;90(4):468-9.

8. Hoffman CJ et al. A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc.* 1992 Jul;92(7):823-30, 833.
9. Caldwell ML et al. An investigation of the use of high- and low-preference food as a reinforcer for increased activity of individuals with Prader-Willi syndrome. *J Ment Defic Res.* 1986 Dec;30 (Pt 4):347-54.
10. Holm VA et al. Food and children with Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child.* 1976 Oct;130(10):1063-7.
11. Coplin SS et al. Out-patient dietary management in the Prader-Willi syndrome. *J Am Diet Assoc.* 1976 Apr;68(4):330-4.
12. Pipes PL et al. Weight control of children with Prader-Willi syndrome. *J Am Diet Assoc.* 1973 May;62(5):520-4.

側彎症・骨密度：村上

側湾症発症の原因は何か？側湾症予測可能か？

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND pathogenesis

49本のうち5本抽出

Growth hormone receptor(GHR) gene polymorphism and scoliosis in Prader-Willi syndrome.

Butler MG, Hossain W, Hassan M, Manzardo AM.

Growth Horm IGF Res. 2018 Apr;39:29-33.

Muscle dysfunction caused by loss of Magel2 in a mouse model of Prader-Willi and Schaff-Yang syndrome.

Kamaludin AA, Smolarchuk C, Bischof JM, Eggert R, Greer JJ, Ren J, Lee JJ, Yokota T, Berry FB, Wevrick R.

Hum Mol Genet. 2016 Sep 1;25(17):3798-3809.

Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression.

Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Tanaka Y, Yoshino A, Nagai T.

Am J Med Genet A. 2012 Jul;158A(7):1628-32.

The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome.

Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK.

J Pediatr Orthop. 2010 Jun;30(4):390-5.

Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype.

de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC.

Arch Dis Child. 2008 Dec;93(12):1012-6.

その他の論文2本

Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome.

Sone S.

Brain Dev. 1994 May-Jun;16(3):183-8.

Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome.

de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC.

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4):1274-80.

内分泌学的異常

甲状腺

- ・ 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には、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。

性腺

- ・ 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、卵巣の成熟障害 (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。女兒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のプロファイ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).

【文献】

PMID3628002

Kauli R, Prager-Lewin R, Laron Z.

Pubertal development in the Prader-Labhart-Willi syndrome.

Acta Paediatr Scand. 1978 Nov;67(6):763-767.

PMID2143467

Shimizu H, Negishi M, Takahashi M, Shimomura Y, Uehara Y, Kobayashi I, Kobayashi S.

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, Mimura N, Tomizawa T, Monden T, Mori M.
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, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P.
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, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID.
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, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP).
Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome.
Eur J Pediatr. 2003 May;162(5):327-333.

PMID15126995
Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, Østergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, Richelsen B.
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, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Grüters A, Simoni M.
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, Bazaes R, Iñiguez G, Cortés F, Avila A, Mericq V.
Adrenarche in Prader-Willi syndrome appears not related to insulin sensitivity and serum adiponectin.
Horm Res. 2007;67(3):152-158.

PMID17137911
Fillion M, Deal CL, Van Vliet G.
Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome.

J Pediatr. 2006 Dec;149(6):874-876.

PMID17431897

Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfuss IM.
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, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A.

Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment.

PMID18241068

Brandau DT, Theodoro M, Garg U, Butler MG.

Follicle stimulating and leutinizing hormones, estradiol and testosterone in Prader-Willis syndrome.

Am J Med Genet A. 2008 Mar 1;146A(5):665-669.

PMID18697869

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS.

Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4183-4197.

PMID18721940

Vogels A, Moerman P, Frijns JP, Bogaert GA.

Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile?

J Urol. 2008 Oct;180(4 Suppl):1800-1804.

PMID19401370

Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V.

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, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V.

Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome.

Horm Res. 2009;72(3):153-159.

PMID19946044

Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V.

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, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS.

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; Committee on Genetics.

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

PMID21521261

Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jul;75(1):83-89.

PMID21718342

Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, Spera S, Marzano C, Lenzi A, Cappa M, Crinò A.

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, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. 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, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012 Jan;14(1):10-26.

PMID22559970

Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. 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, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. 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, Eldar-Geva T, Gross-Tsur V, Benarroch F, Roger M, Lahlou N.

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, Eldar-Geva T, Erlichman M, Pollak Y, Gross-Tsur V.

Characterization of minipuberty in infants with Prader-Willi syndrome.

Horm Res Paediatr. 2014;82(4):230-237.

PMID26062517

Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME.

Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings.

J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-1263.

PMID26345685

Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V.

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, Miller M, Freemark M, Haqq AM.

Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy.

Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.

PMID29102298

Pacilli M, Heloury Y, O'Brien M, Lionti T, Rowell M, Hutson J.

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, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K.

Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach.

Transl Pediatr. 2017 Oct;6(4):274-285.

<治療関連>

PMID5011391

Hamilton CR Jr, Scully RE, Kliman B.

Hypogonadotropinism in Prader-Willi syndrome. Induction of puberty and sperm atogenesis 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, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID.
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, Kristensen K, Bruun JM, Østergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, Richelsen B.
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, Grieser J, Schlumpf M, l'Allemand D.
Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome.
Horm Res. 2007;68(4):178-184.

PMID21187304

McCandless SE; Committee on Genetics.

Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome.

Pediatrics. 2011 Jan;127(1):195-204.

PMID23897656

Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Tanaka Y, Obata K, Murakami N, Nagai T.
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, Hirsch HJ, Pollak Y, Benarroch F, Gross-Tsur V.
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, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC.
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, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, Fanolla A, Radetti G.
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, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen

DA, Bindels-de Heus GC, Bocca G, Haring DA, Hoorweg-Nijman JJ, Houdijk EC, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Van Alfen AA, Van Leeuwen M, Van Wieringen H, Wegdam-den Boer ME, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega AC.

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.

PMID21932584

Gross-Tsur V, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Hirsch HJ.

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, Linnenbrink M, Montero I, Schilhabel MB, Tautz D.

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.

Mol Biol Evol. 2014 Dec;31(12):3240-3249.

<症例>

PMID6683267

Trevisan C, Saia A, Schergna E, Mantero F.

The Prader-Willi syndrome: neuroendocrine study of identical twins.

Ital J Neurol Sci. 1983 Apr;4(1):79-83.

PMID7160409

Garty B, Shuper A, Mimouni M, Varsano I, Kauli R.

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, Törnbage CJ, Gillberg C.

'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, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K.

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, Di Giorgio G, Schiaffini R, Fierabracci A, Spera S, Maggioni A, Gattinara GC.

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, Radaeli RF, Silva MM, Romero CM, Carrilho AJ, Bessa D, Macedo DB, Oliveira ML, Latronico AC, Mazzuco TL.

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，突然死・死因

- ・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, Schrandt-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 11 β 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ういう症状をきたすか、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).

【文献】

PMID4305301

Rudd BT, Chance GW, Theodoridis CG.

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, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H.

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, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clericuzio CL.

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

Schrander-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrander JJ, Fryns JP.

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, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Takahashi E, Sakuta R, Niikawa N.

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, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J.

Mortality in Prader-Willi syndrome.

Am J Ment Retard. 2006 May;111(3):193-198.

PMID18070143

Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT.

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, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, Di Battista E, Franzese A, Gargantini L, Greggio N, Iughetti L, Livieri C, Naselli A, Pagano C, Pozzan G, Ragusa L, Salvatoni A, Trifirò G, Beccaria L, Bellizzi M, Bellone J, Brunani A, Cappa M, Caselli G, Cerioni V, Delvecchio M, Giardino D, Ianni F, Memo L, Pilotta A, Pomara C, Radetti G, Sacco M, Sanzari A, Sartorio A, Tonini G, Vettor R, Zaglia F, Chiumello G; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED).

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, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC.

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, Diene G, Molinas C, Hébert M.

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, Joosten KF, van den Berg S, Otten BJ, de Jong FH, Sweep CG, de Weerd AW, Hokken-Koelega AC.

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, Paterson WF, Wallace AM, Donaldson MD.

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, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, Crock PA, Ambler GR, Hofman P, Harris M.

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, Sode-Carlson R, Christiansen JS, Østergaard JR, Høybye C.

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, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L; Study Group for Genetic Obesity of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED).

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, Hannon JD, Hartman WR.

Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome.

J Clin Med Res. 2012 Oct;4(5):346-348.

PMID23311724

Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, Di Candia S, Gargantini L, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Spera S, Andrulli S, Chiumello G, Mussa A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED).

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, Butler MG, Cataletto ME.
Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings.
J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-1263.

PMID26329144
Beauloye V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, Van Aken S, De Waele K, Craen M, Gies I, Francois I, Beckers D, Desloovere A, Francois G, Cools M.
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, Hirsch HJ, Gross-Tsur V.
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, Miller M, Freemark M, Haqq AM.
Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy.
Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.

PMID28638668
Wasserman M, Mulvihill EM, Ganan-Soto A, Uysal S, Quintos JB.
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, Lucas-Herald AK, Shaikh MG.
Pituitary-Adrenal Axis in Prader Willi Syndrome.
Diseases. 2016 Jan 19;4(1). pii: E5. doi: 10.3390/diseases4010005.

PMID29184809
Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K.
Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach.
Transl Pediatr. 2017 Oct;6(4):274-285.

PMID29696788
Oto Y, Matsubara K, Ayabe T, Shiraishi M, Murakami N, Ihara H, Matsubara T, Nagai T.
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, Hoffman RP, Repaske DR, Anglin K, Kamboj MK.

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.

<PWSにおける副腎機能検査>					
研究(論文)	人数	対象年齢(歳)	負荷試験名	副腎不全割合(%)	備考
de Lind van Wijngaarden RF et al. PMD18303077	25	9.7 (3.7-13.6)	overnight metyrapone	60(15/25)	負荷前の唾液中Fは、副腎不全の有無で差がない
Connell NA et al. PMD20718763	25	7.2 (0.43-16.3)	insulin(15) high-dose ACTH (250 μg)(6) low-dose ACTH (1 μg)(4)	4(1/25)	
Nyunt O et al. PMD20810574	41	7.68±6.23	low-dose ACTH (1 μg)	0	
Farholt S et al. PMD20880432	57	22 (0.58-48)	high-dose ACTH (250 μg)	0	
	8	26 (16-36)	insulin	0	
Corrias A et al. PMD22150958	84	7.7 (0.8-17.9)	low-dose ACTH (1 μg) high-dose ACTH (250 μg)	14.3(12/84) 4.8(4/84)	
Grugni G et al. PMD23311724	53	27.9 (18-45.2)	low-dose ACTH (1 μg) high-dose ACTH (250 μg)	15.1(8/53) 7.5(4/53)	
Beauloye V et al. PMD26329144	20	5.6 (0.8-14.7)	insulin(7) glucagon(14)	5(1/20)	1名は両方の検査を受けた
Oto Y et al. PMD29696788	36	2.0 (0.6-12)	insulin	0	64%の患者でピークの遅れ
Obryna KS et al. PMD29959886	21	13.9 (4-53)	overnight metyrapone low-dose ACTH (1 μg)	0	6/21(29%)でlow-dose ACTH (1 μg) に対するFの反応不良 low-dose ACTH (1 μg) testは間違った判定の可能性ある

行動症状

エビデンスレベルの高い論文はほとんどなく、同じ論文ばかり繰り返し出てきます。最終的なプロダクトとしてのガイドラインとしては十分な推奨が可能な方法はほとんどないということになりそうです。プラダー・ウィリー症候群に限定してしまえば、<グレードC1: 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない>のレベルにとどまると思います。このままでは臨床実務家にとって有益な「行動症状に関するガイドライン」は作成困難だと思います。一方で、プラダー・ウィリー症候群に限定せず、知的障害 Intellectual disabilities 一般に関しては、すでに下記のようなガイドラインがあります。

【知的障害一般】

NICE guideline [NG54] Published date September 2016. Mental health problems in people with learning disabilities. prevention, assessment and management

NICE guideline [NG11] Challenging behaviour and learning disabilities. prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges, 2015.

Quality standard [QS101] Learning disabilities. challenging behaviour, 2015.

NICE guideline [NG54] Mental health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management 2016

Key therapeutic topic [KTT19] Psychotropic medicines in people with learning disabilities whose behaviour challenges 2018

行動症状

【行動障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか】

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND behavior AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND behavior AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND behavior AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

20本のうち、以下の5本を抽出。

1. Prader-Willi Syndrome, Management of Impulsivity, and Hyperphagia in an Adolescent. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 May;26(4):403-4. doi: 10.1089/cap.2015.0240. Epub 2016 Mar 30. Review. PMID: 27028699
2. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
3. Psychosis associated with fluoxetine in Prader-Willi syndrome. Hergüner S, Mukaddes NM. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;46(8):944-5. No abstract available. PMID: 17667473
4. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. Kohn Y, Weizman A, Apter A. *Int J Eat Disord*. 2001 Jul;30(1):113-7. PMID: 11439417
5. Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Dec;102(6):461-5. PMID: 11142437

【癇癢・反復儀式的行動に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか】

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

6本のうち、以下2本

1. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
2. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696

【感情障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか】

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND affective AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND affective AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND affective AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

1本

1. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E1, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78.

【精神病性障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか】

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

4本のうち3本

1. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Eur J Pediatr. 2016 Jan;175(1):9-18. doi: 10.1007/s00431-015-2670-x. Epub 2015 Nov 19. Review. PMID: 26584571
2. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Am J Med Genet A. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
3. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696

【皮膚ピッキングに対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか】

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND self-harm AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND self-harm AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND self-harm AND mood stabilizers

OR

Prader-Willi syndrome AND skin picking AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND skin picking AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND skin picking AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

3本のうち2本

1. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Eur J Pediatr. 2016 Jan;175(1):9-18. doi: 10.1007/s00431-015-2670-x. Epub 2015 Nov 19. Review. PMID: 26584571
2. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696

トランジション

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？

(まとめ)

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。

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考えられる。

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。

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である。

- 知的レベルは児童並であるが、児童精神科→成人精神科への転科は必要か？治療継続の必要性によって判断を行う。一般的には成人精神科において受け入れ可能の場合もあるが、薬物療法継続の必要性、精神科の専門性などによっては困難な場合もありうる。

- 本当は良く知っている先生に引き続き診ていただきたい。トランジションはしなければならぬのか？

トランジションの基本的な考え方に則れば継続的な診療もありうるが、成人特有の合併症が存在する時には、成人科へのトランジションあるいは少なくとも併診が必要である。

- 転科先の各専門医がPWSのことを小児科専門医と同等に理解するのは難しいように思う。大人になってからの転科は親にも患者にも負担では？

現状では、転科先の各専門医がPWSのことを小児科専門医と同等に理解するのは難しいのは事実である。これは成人科のあり方にも関わっており、患者や親が、構造的な理由より小児科医と同等のことを求めるのは難しいことは理解する必要がある。

- PWSに理解のある医療機関が少ないと感じた。大人になり各診療科へ転科したところDrにPWSの本質が伝わらず、諸問題に対して効果的な解決策が提示されない。医学的問題だけではなく、社会的問題もあり現状における重要な課題である。限られた医療資源における難病のトランジションの在り方についての多角的な視点が必要と考えられる。

参考文献

Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome.

Endocr Connect. 2018 7(5):663-672. doi: 10.1530/EC-18-0089.

Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition.

Endocr Connect. 2016 5(6):R44-R54.

Review of growth hormone therapy in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome.

Expert Rev Endocrinol Metab. 2015 10(2):259-267. doi: 10.1586/17446651.2015.1007126.

Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 93(11):4183-97. doi: 10.1210/jc.2008-0649.

資料3 体組成と GH:エビデンスレベル

【GH 治療の体組成への効果を検討した無作為比較試験 10 論文の要約】

1. Lindgren AC, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Paediatr 87 : 28-31,1998 (文献⁴) エビデンスレベル 1b

29 名の PWS 患者(3-12 歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、12 か月の GH 治療が体組成やエネルギー代謝に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は GH 0.1 IU/kg/day (0.245 mg/kg/week) である。12 か月の GH 治療は治療開始前と比べ有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させたが、コントロール群では体組成に変化を認めなかった。

2. Carrel AL, et al. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. J Pediatr 134:215-221, 1999 (文献⁵) エビデンスレベル 1b

3. Myers SE, et al.: Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-willi syndrome. J Pediatr 137:42-49,2000 (文献⁶) エビデンスレベル 1b

54 名の PWS 小児患者(平均 9.9 歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。この 2 つの論文(文献 5 および 6) は同じ対象者で行われており、前者は 12 か月の治療効果を、後者は 24 か月の治療効果を中心に報告している。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/週) である。12 か月および 24 か月の GH 治療は、有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させた。安静時エネルギー消費量は、コントロール群と GH 群で差を認めなかった。

4. Haqq AM, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2206-12. (文献⁷) エビデンスレベル 1b

12 名の PWS 小児患者 (4.9±3.0 歳) で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH 治療の体組成、呼吸機能、睡眠の質などに与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 0.043 mg/kg/日である。GH 治療は、体組成を改善させた。睡眠の質や呼吸機能に対しては、GH 治療が改善する可能性があることが示唆された。

5. Carrel AL et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. J Pediatr. 2004 Dec;145(6):744-9.(文献⁸) エビデンスレベル 1b

29 名の PWS 乳幼児 (4-37 か月) で行われた 12 か月間の GH 治療の体組成、運動面への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week に相当) であった。GH 治療は、体脂肪率を有意に減少させ、除脂肪体重を有意に増加させた。生後 18 か月以前に GH 治療を開始した群では、運動発達が有意に改善していた。

6. Whitman B, et al. : Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-willi syndrome after six months. J Pediatr Endocrinol Metab 17 : 591-600,2004 (文献⁹) エビデンスレベル 1b

25 名の PWS 乳幼児 (平均年齢 15.5 か月) に対して行われた無作為化比較対照試験で、6 か月の GH 治療が体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week に相当) であった。6 か月の治療により有意に体組成の改善を認めた。

7. Festen DA et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):443-51. (文献¹⁰) エビデンスレベル 1b

PWS 小児における GH 治療の体組成に与える影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。91 名の前思春期 PWS 小児が対象で (42 名の幼児と 49 名の小児)。幼児は GH 治療群 (1mg/m²/日) と非治療群に分け、1 年後からは全員 GH 治療を開始した。小児群は、GH 治療群 (1mg/m²/日) と非治療群に分け 2 年間観察した。

GH 治療は頭囲を乳児 (1 年間の GH 治療) と小児 (2 年間の GH 治療) とともに正常化した。体脂肪率は GH 治療群小児で改善したが、完全には正常化しなかった。除脂肪体重は GH 治療により有意に増加した。

8. de Lind van Wijngaarden RF et al. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulated protein levels in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1758-66.(文献¹¹) エビデンスレベル 1b

85 名の PWS 小児患者 (4.9±3.0 才) で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH 治療の脂質プロファイル、体組成に与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。体脂肪率は幼児でも前思春期小児でも増加しており、前思春期小児の 95% 以上で +2SD を超えていた。また、脂質代謝異常は幼児の 58%、前思春期小児の 73% で認めた。そして、2 年間の GH 治療は体脂肪率を低下させ、脂質代謝異常も改善した。

9. Reus L et al. Growth Hormone Therapy, Muscle Thickness, and Motor Development in Prader-Willi Syndrome: An RCT. Pediatrics, 2014;134:e1619-e1627(文献¹²) エビデンスレベル 1b

22 名の PWS 乳幼児 (12.9 ± 7.1 か月) で行われた GH の筋肉量、運動発達への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。筋肉の厚みは超音波で、筋力は乳児用筋力測定装置で測定し、運動発達は、Gross Motor Function Measurement (粗大運動能力尺度) を用いて評価した。6 か月の GH 治療 (N=10) は筋肉の厚みを非治療群 (N=12) に比べて有意に増加させ、それに伴って筋力および運動能が有意に改善していた。

10. Bakker NE et al. Dietary energy intake, body composition and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: A randomized controlled trial. Horm Res Paediatr 2015;100(4):1609-18.(文献¹³) エビデンスレベル 1b

思春期発来前の小児 PWS 患者 47 名を対象に行った無作為化比較対照試験で、GH 治療の体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。(GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week に相当) であった。GH 治療により脂肪量の減少および除脂肪体重の増加を認めた。エネルギー摂取量や安静時エネルギー消費量には GH 治療群と非治療群で有意差を認めなかった。

以下に上記以外の重要論文の要約を記載する

【長期的な GH 治療が脂質プロファイルへ与える影響を報告した論文の要約】

1. Carrel AL, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-will syndrome. J Clin Endocrinol Metab 95 : 1131-1136,2010 (文献¹⁴) エビデンスレベル 2a

48 名の PWS 患者 (6-9 歳) で行われた前向き観察研究で、6 年間の GH 治療の効果を GH 未治療の患者データと比較している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。6 年間の GH 治療群では、被治療群に比べ LDL コレステロールが有意に低く、HDL コレステロールが有意に高いことを報告している。空腹時血糖値、インスリン値には有意差は認めなかった。

【GH 治療の安全性に関して報告した論文の要約】

1. de Lind van Wijngaarden RF, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone

treatment in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Nov;94(11):4205-15. (文献¹⁵) エビデンスレベル 4

55名のPWS患者(5.9±3.2歳)を対象に行われた4年間のGH治療の効果、副作用を検討した他施設共同前方視的臨床研究論文。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/week)であった。4年間のGH治療により、骨成熟、血圧、糖代謝、脂質代謝に副作用は認めなかったと報告されている。

2. de Lind van Wijngaarden RF et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4):1274-80. (文献¹⁶) エビデンスレベル 1b

91名のPWS患者(2.1-7.4歳)においてGH治療と側彎症との関連性を検討した無作為化比較対照試験。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/week)あるいは1.5mg/m²/日であった。GH治療を受けた患者における側彎発症年齢は、コントロールと変わらなかった。GH治療の有無、IGF-1値、成長率の改善程度も側彎の発症、進行に影響がなかった。この結果から、GH治療は側彎症発症、進行のリスクではないことが証明された。

3. Berini J et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):E1516-23 (文献¹⁷) エビデンスレベル 4

GH治療による中枢性および閉塞性無呼吸への影響を検討した48か月間の縦断的観察研究。75名のPWS患者を対象に行われた。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は0.010から0.030mg/kg/日であった。GH治療によりRDI(呼吸障害指数)、CAI(中枢性睡眠時無呼吸指数)の低下を認めた。OAH(閉塞性無呼吸低呼吸指数)に関しては、GH治療経過で増加し、扁桃腺・アデノイドの肥大と相関があった。本研究は、無作為化比較対照試験ではないため、GH治療OAHとの正確な関連性は不明であるが、GH治療の経過でRDIが悪化していないため、無呼吸や扁桃腺・アデノイドの定期的な評価が必要ではあるが、GH治療は安全に行えると治療であると結論付けられている。

【若年成人において行われた最新の無作為化比較対照試験の要約】

1. Kuppens RJ et al. Beneficial effects of GH in young adults with Prader-Willi Syndrome: A 2-year crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(11):4110-4116.(文献¹⁸) エビデンスレベル 1b

2. Kuppens RJ et al. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(2):297-304. (文献¹⁹) エビデンスレベル 1b

27名の若年成人PWS患者で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、若年成人を対象に行われているため身長による基準の選定はない。上記二つの論文は同じ対象をもとに行われている。(0.67mg/m²/day)。GH治療は脂肪量が有意に減少し、除脂肪体重が有意に増加していた。GH治療による副作用は認めなかった。GH治療により、糖代謝、脂質代謝、血圧などに明らかな副作用を認めなかった。

<日本における臨床試験等>

PWSにおけるGH治療の体組成に影響に関する臨床研究の検索は、英文に関してはPubMedを、日本語論文に関しては医中誌を用いて行い、それぞれ70文献および74文献を抽出した。その中から、英文1報、日本語2報を要約する。検索式は以下のとおりである。

検索式

PubMed : Prader-Willi syndrome AND growth hormone, Limitation: Clinical Trial

医中誌 : Prader-Willi 症候群ないしプラダー・ウィリー症候群 AND 成長ホルモン、絞り込み
検索 : 原著論文

日本から報告された論文には、無作為化比較対照試験はなく、いずれも後方視的観察研究であ

った。

1. Obata K et al. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Feb;16(2):155-62. (文献²⁰) エビデンスレベル 4
37名の日本人 PWS 患者における GH 治療の効果を後方視的に評価した論文。GH 治療量は 0.175mg/kg/週で、最長 5 年にわたり経過観察していた。ローレル指数は GH 治療開始一年で改善し、その後も悪化することなく維持することができた。

- 2. 綾部 匡之 他。小児期・思春期プラダー・ウィリー症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長、肥満、糖尿病へ与える長期的効果の検討 成長科学協会研究年報 (0386-7617)38 号 Page57-64 (2015.08)(文献²¹) エビデンスレベル 3

小児期・思春期 PWS 患者を対象として行われた、GH 補充療法が成人身長、肥満、糖尿病の合併頻度に及ぼす長期的効果について検討した後方視的研究である。17 歳以上の GH 補充歴あり群、男性では体重・肥満度・BMI が有意に低下していたが、女性では有意な差を認めなかった。また、10 歳以上の約 3 割が糖尿病を合併していたが、GH 補充歴あり群では糖尿病合併頻度が有意に低かった。小児期・思春期 PWS に対する GH 補充療法は成人身長の予後改善、体組成の悪化予防に寄与し、その影響は GH 補充療法終了後も持続するため、糖尿病発症リスクを低減させると推測された。

- 3. 綾部 匡之 他 小児期・思春期の成長ホルモン補充療法はプラダー・ウィリー症候群の糖尿病発症頻度を低下させる 日本内分泌学会雑誌 (0029-0661)91 巻 Suppl.Update Page55-57(2015.07) (文献²²) エビデンスレベル 3

10 歳以上の PWS143 例を対象とした、後方視的研究である。小児期および思春期に GH 治療歴のある 43 例(A 群)、治療歴のない 60 例(B 群)、研究時点で治療中 40 例(C 群)に分類し、糖尿病の合併頻度を検討した。GH 投与基準には、身長 SD スコアあるいは成長率の低下の要件が含まれている。全体の 3 割に糖尿病を合併し、A 群での糖尿病の合併頻度は B 群に比べ有意に低かった。糖尿病発症の中央値は 15.9 歳であった。約 4 割が 10 代前半で糖尿病を発症していた。糖尿病合併例での BMI は、非合併例より有意に高く、GH 治療による肥満の改善が糖尿病発症を低下させる可能性が示唆された。

資料4：患者会アンケート

倫理承認

人を対象とする医学系研究についての説明文書

これは、この研究に参加するかどうかをあなた自身で決めていただくための説明文書です。

「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」

ご協力をお願い

【研究責任者】

小児科 （ 教授 ） 氏名 緒方 勤

【研究分担者】

小児科 （ 講師 ） 氏名 藤澤 泰子 053-

435-2312（月～金曜日 9：00～17：00）

053-435-2670（夜間・休日の緊急連絡先）

この研究についてわからないことや疑問点がありましたら遠慮せず研究者にお尋ねください。

1. はじめに

この説明文書は、「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」について、その内容を説明したものです。この研究にあなた又はあなたのご家族の方が参加するかどうかを決める際に、研究担当者による説明を補い、研究の理解を助けるために用意されています。

研究担当者からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。もし、参加しなくても、何ら不利益を受けるようなことはありません。また、参加をお決めになった後でも、いつでも取りやめることができます。取りやめる（同意を撤回される）場合には文書に必要事項を記入の上、相談窓口にお渡し下さい。この場合でも、一切不利益を受けることはありません。

もし、この研究について、知りたいこと、心配なことがありましたら、研究担当者にご連絡ください。

ご参加いただける場合は、別紙の「同意書」にご署名のうえ、研究担当者にお渡しください。

なお、代諾者（※）の方がお読みになる場合には、以下の文中の「あなた」は「あなたのご家族」と読み替えてお読みください。

※ 代諾者：研究対象者本人に十分な同意能力がない場合に、本人とともに一緒に説明を受ける、又は本人に代わって本研究への参加を検討、決めて頂く方のことです。

2. 人を対象とする医学系研究とは

人を対象とする医学系研究は、病気の原因や特徴を調査し、病気の新しい予防、診断、治療方法を確立することで、人々の健康の増進又は病気からの回復若しくは生活の質の向上を目的として行われます。そこでは、長時間かけて発

症する病気や、稀にしか見られない病気も対象になる場合や、すでに行われている治療の効果やその後の経過を観察していく場合もあります。人々の健康増進や医療に活用できる確かな情報を得るため、皆さまにご協力いただいておりますのが人を対象とする医学系研究です。（以下「研究」と言います。）

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、本研究を実施しています。

3. 臨床研究倫理委員会について

臨床研究倫理委員会は、研究を実施するにあたり、この研究の目的や方法が科学的、または、倫理的に適正であるか審査しています。

この研究も以下の臨床研究倫理委員会で既にその審査を受け、承認されています。また、この研究の継続中も研究計画書に基づいた研究が実施されるように、定期的に審査します。臨床研究倫理委員会の手順書、委員名簿の概要等の情報は、以下のホームページでご覧いただくことができます。

名 称：浜松医科大学臨床研究倫理委員会設置

者：国立大学法人浜松医科大学長

所在地：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1 ホームペ

ージアドレス：

https://www.hama-med.ac.jp/uni_research_ethics-committee.html

4. この研究の目的および意義

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、乳児期以降の過食と、高度の肥満、糖尿病、高脂血症、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す。この研究の目的は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」を作成することです。これにより、プラダー・ウィリ症候群の患者さんやご家族の QOL 改善することを目的としています。

5. 研究の方法

5.1 この研究への参加をお願いする理由

この研究はプラダー・ウィリ症候群と診断された患者さんを対象に行います。なお、この研究に参加されることに同意された場合でも、診察の結果により研究者が研究への参加が医学的に適切でないと判断する場合があります。そのときは、研究に参加することができませんので、あらかじめご了承ください。

5.2 参加の条件について

この研究にご参加いただくための条件は以下の通りです。

- ・研究参加にあたり十分な説明をうけていただいた後、ご本人および代諾者の方々の文書同意が得られた方

次のうち一つでも当てはまる場合は、ご参加いただけません。

- ・研究者等が対象者として不適当と判断した者

5.3 この研究の参加人数と参加予定期間について

本研究の研究期間は、2018年9月から2020年3月までの予定です。参加される研究対象者の方は1000人の予定です。

あなたの研究参加期間は、1か月程度です。

5.4 研究の方法について

プラダー・ウィリ症候群の患者会「たけのこの会」の患者さんとそのご家族にアンケート（別紙参照）についてお答えいただきます。

5.5 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性

このアンケートの結果については別紙の共同研究機関に情報の授受を行います

6. この研究で生じる負担ならびに予測される利益と不利益

6.1 生じる負担について

アンケートにお答えいただくものです。これらの検査ともなう身体の危険性はほとんどありません。

6.2 予測される利益

この研究への参加に伴って、あなたのプラダー・ウィリ症候群の方々に直接役立つことはありませんが、この研究の成果によっては、今後の診療について改善する可能性が期待できます。

6.3 予測される不利益

本研究で行うアンケートについては、特にリスクはありません。

7. 他の治療方法、研究終了後の対応について

該当しません

8. 研究の中止について

研究に参加した後でも、もしあなたが、以下の項目にあてはまる場合には、研究責任者は研究を中止します。

- 1) あなた（又は代諾者）が研究への参加を取りやめたいと希望した場合
- 2) その他、研究責任者が研究を中止した方がよいと判断した場合

9. この研究に関連してあなたの健康に被害が生じた場合の補償について

特にありません

10. 新しい情報の提供について

これまで説明した内容以外に、研究への参加、又は継続について、あなた（又は代諾者）の意思に影響を与える新しい情報などを入手した場合には、速やかに情報提供いたします。その際には改めて研究の継続の意思を文書によって確認させていただきます。

また、その他の研究に関わる情報についてお知りになりたい場合には、研究者にご遠慮なくお尋ねください。

11. あなたの個人情報の保護について

あなたから得られた研究の結果などの情報は、誰のものかわからないようにして（これを「匿名化（とくめいか）」といいます）医学雑誌や学会に発表されることがあります。

この研究の適正な実施のために、共同で研究を実施している医師、臨床研究倫理委員会などの関係者、研究が適切に実施されていることを確認する者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられておりますので、あなたの個人情報は守られます。

なお、研究の参加を途中で取りやめた場合には、あなたの情報および研究結果はただちに廃棄されます。但し、すでに、論文等で結果を報告済みの場合には、廃棄できませんので、ご了承ください。

12. この研究に関する資料の閲覧について

この研究の計画や方法については、あなたのご希望に応じて資料の要求または閲覧ができます。あなたがご自分の研究結果を知りたいと希望される場合は、研究者にその旨をお伝えいただければ、他の研究対象者に不利益が及ばない範囲内で、あなた自身にあなたの結果をお伝えします。

希望された資料が他の研究対象者の個人情報の場合には、資料の提供または

閲覧を制限する場合があります。

1 3. 他の機関への研究結果の提供について

この研究から得られた情報および研究結果は、臨床研究倫理委員会の承認にもとづいて、他の研究機関に提供します。提供する個人情報としてはアンケートの結果であり、提供先は別紙の共同研究機関になります。

1 4. 研究で得られた情報の開示について

あなたご自身が研究の概要や結果などの情報の開示を希望される場合は、他の参加者に不利益が及ばない範囲内で、原則的に結果を開示いたします。しかし、情報の開示を希望されない場合は、開示いたしません。また、本研究の参加者以外の方が情報の開示を希望する場合は、原則的に結果を開示致しません。

1 5. 試料及び情報の取り扱い

あなたから取得された情報は、個人が特定できない記号で管理されます。個人情報を管理するコンピュータは、他のコンピュータと切り離されたものを利用し、厳重に管理します。

あなたから取得された情報は、大学で定められた期間まで適切に保管され、適切な期間保管した後に、シュレッダーもしくは電子的に破棄します。他の研究には利用しません。

しかし、将来、医学の発展にともなって、研究テーマに関する疾患に関する新しい研究がおこなわれる可能性があります。もし、あなたから取得された試料及び情報を他の研究へ使用する可能性がでてくれば、新たな研究計画を作成し、臨床研究倫理委員会で承認をうけたあと、あなたに改めて参加の意思をおたずねいたします。

16. この研究の参加に対する謝礼について

この研究では、参加謝礼などは支払われません。

17. この研究に係る費用について

この研究で使用するアンケートなどの費用は、かかりません。

それ以外の診察の費用については、通常の診察と同様にあなたが加入している健康保険に従い、自己負担分をお支払いいただくことになります。

18. 知的財産権と利益相反について

この研究の結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合、知的財産権は、浜松医科大学に帰属します。

この研究は、厚生労働省の科学研究費を使用して行います。

19. 研究に関する情報公開について

この研究で得られた成績は、医学雑誌や学会などで公表しますが、あなたのプライバシーは守られます。

20. 研究者について

この研究でわからないことや心配なことがありましたら、いつでも以下に記載されている研究責任者または研究分担者におたずね下さい。

別紙

研究代表機関

研究責任者：小児科 教授 緒方 勤

研究分担者：小児科 講師 藤澤泰子

問合わせ先：浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

緊急連絡先：053-435-2312（小児科）（平日8：30～17：00）

053-435-2670（西4階病棟）（夜間・休日）

共同研究機関

- ・地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター・研究所消化器・内分泌科・主任研究員/副部長 川井 正信
- ・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター
内分泌代謝科・部長 室谷 浩二
- ・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・内分泌代謝科・医長 堀川 玲子
- ・獨協医科大学埼玉医療センター・小児科・准教授 村上 信行
- ・獨協医科大学埼玉医療センター・こころの診療科・教授 井原 裕
- ・国立大学法人神戸大学大学院医学研究科・糖尿病・内分泌内科学・准教授高橋 裕

第 1.0 版（2018年7月12日作成）

同意撤回書

浜松医科大学長 殿

研究課題名「ブラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成」

私は、上記の研究について、研究に参加することに同意しておりましたが、自らの意思により、同意を撤回することにいたします。また本同意撤回書の写しを受け取ります。

年 月 日
研究対象者氏名（自署） (16 歳以上は本人の署名)

私は、
さんが上記の研究について、研究に参加する ことに同意しておりましたが、自らの意思により、同意を撤回することにいたします。また本同意撤回書の写しを受け取ります。

年 月 日
代諾者氏名（自署） 続柄

上記の研究対象者が、研究の参加を撤回したことを確認しました。

年 月 日
研究者氏名（自署）:

※研究者は同意撤回書の原本を本学の規程に従い保管すること。

※研究者は同意取得時に研究対象者に渡しておくこと。

アンケート内容

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（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（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（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（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 (ところの診療科 ・ 遺伝子科 ・ 他)

資料5：難病プラットフォーム

以下の日時と場所で患者会中心メンバーに説明することが決まっている。

2019年3月2日土曜日

場所：港北公会堂

資料6：トランジション

Prwdaer-Willi 症候群のトランジション

1) はじめに

- 1) PWSのトランジションはなされるべきか？
- 2) 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？
- 3) 知的レベルは児童並であるが、児童精神科→成人精神科への転科は必要か？
- 4) 本当は良く知っている先生に引き続き診ていただきたい。トランジションはしなければならないのか？
- 5) 転科先の各専門医がPWSのことを小児科専門医と同等に理解するのは難しいように思う。成人になってからの転科は親にも患者にも負担では？
- 6) PWSに理解のある医療機関が少ない。成人になり各診療科へ転科先のDrにPWSの本質が伝わらず、諸問題に対して効果的な解決策が提示されない。

小児内分泌学会移行期対応委員会が2014年に発足し、移行しにくい疾患として移行期診療の手引きの作成を検討中である。PWSの管理は生涯を通じて必要であり、医療者の対応によって予後が大きく左右される。現在までのところ小児科医の方がPWSの診療経験も大きく、その小児科医の中でもPWSの診療には医師だけでなく、PWSを取り囲む医療者の連携とヘルスケアやファミリーケアなど一定のスキルが必要である。成人診療科へのバトンタッチについては、成人診療科のPWSへの理解を促進する工夫とともになされるべきである。

以下検討内容である。

2) ライフステージに応じた適切なヘルスケア・ファミリーケア・心理的ケア（表参照）

PWSをもちながら、思春期から青年期そして成人期を心も体も健康に過ごすことが重要である。健康管理の課題も、小児期から成人期まで持ち越す問題と、成人期以降に新たに出てくる問題がある。成人期に生じてくる健康管理の課題に対応するためにも、成人の医療機関との連携が重要になる。PWSの特性を考慮した支援のめやすを文献17をもとにPWS用に改編作成した。多職種の行動の見える化を図り、長期の管理のめやすとした。

思春期から成人期は社会的発達の遅れが目立つ一方大人としての自覚が進む時期である。DMは20歳以降に増加する、睡眠時無呼吸など成人医療が必要になる。変化への対応が弱く、ストレスへの耐性が弱く、嘘をついたり感情を爆発させたりで対応する。自閉症スペクトラム障害(ASD)の頻度が高く、精神科の対応が必要になる。PWSの責任遺伝子座である15q11-13領域はASDにとっても重要な領域であり特に母方アレル特異的15q11-13の重複である。PWSは多彩な精神行動症状を呈し、症状の広範さ、重篤さともに、精神科医の関与なしにはコントロールすることが難しい。PWSの行動症状をForsterらは5領域に分類しているが、①食物関連行動、②反抗的・挑戦的行動、③認知的硬さ・柔軟性を欠く行動、④不安感および危険な行動、⑤皮膚を引っ掻く行動であるとされる。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。

外見が普通に見えたり言葉巧みだったり、一般人には障害面が隠れてしまい行動問題が起こっても疾患特性とはみられず、理解されずそれがさらに問題が大きくなる。本来の感情豊かで幼い子をかわいがる優しい長所が忘れられてしまう。個々の問題の個々の対応でなく総合的専門的医療者が障害福祉分野の支援者と連携する包括的支援体制が引き続き必要となる。

3) 小児科から成人診療科のトランジション

①成人期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

社会的発達の遅れが目立つ一方大人としての自覚が進む為、行動異常がめだつ。嘘をついたり感情を爆発させたりでしばしば精神科の対応が必要になる。30歳ごろから落ち着いてくるともいわれている。肥満によるDMは20歳以降に増加する、睡眠時無呼吸など成人医療が必要になる。外見が普通に見えたり言葉巧みだったり、一般人には障害面が隠れてしまい行動問題が起こっても疾患特性とはみられず、理解されずそれがさらに問題が大きくなる。本来の感情豊かで幼い子をかわいがる優しい長所が忘れられてしまう。過食は食欲中枢の障害によるものであり、特に食事面で幼少時より失敗しないように常に誰かが常に見守ることを保護者に教育しており、これは成人後も同様であり、見守りが必要であると考えられる。

②一生を通じた経過と予後

適切な社会的対応と治療がされれば生命予後は良好。精神発達遅滞の為、代弁者の協力は必要であり、食事に対しは過食にならないよう失敗しないように常に見守ることが必要である。

③当該疾患の成人期の診療にかかわる(べき)診療科は、内分泌・代謝科、婦人科、泌尿器科、精神科であり、医療ケースワーカーや支援相談員、障害福祉課とのかかわりが必須である。理想的には、成人期に達した当該

疾患を有する患者をどのような形で診療するのが良いのであろうか。小児科関係で遺伝と内分泌の専門家の集団 30 名での意識調査 (Pfizer PWS-MTS 2015.9) においては、解決すべき問題として精神的及び行動上の問題が最も重要であり、小児科と成人診療科の併診が現時点ではよいとの意見が多かった。小児科から成人診療科への移行のパターンには a-d がある。

- a. 成人診療科 (診療科名: 内分泌代謝科) に全面的に移行
- b. 小児科と成人診療科 (診療科名: 精神科、内分泌科) の併診
- c. 小児科で診療を続けながら医師・患者の関係を変えてゆく
- d. 小児科卒業後は、特にどこにもかからない。

PWS では精神発達遅滞があること、変化やストレスに弱いことなどから、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ながら (b) 医師・患者の関係を変えてゆきながら、食事療法と同様に早くから準備 (まじめな性格とプライドが高いため、早い時期から年齢が来たら成人科に移ることを伝えておく。) を始めれば a が可能であると思われる。中学生の間に患者・家族を対象に自立に向けた働きかけを通じた移行の準備と説明を行いながら、同時に成人診療科側の受入れを整えていく。そのために成人診療科の内分泌・精神科医療者を対象に疾患についての啓発をおこないながら協力・理解を求め働きかけ小児科と成人診療科、医療ケースワーカーや支援相談員、障害福祉課と混成チームの結成しフォローしていく体制を作ることや移行に関するガイドブックを小児内分泌学会と内分泌学会の共同で編纂することが望まれ、小児内分泌学会と内分泌学会で合同委員会が立ち上がり、検討中である。

参考文献

- 1) Scheimann AO, Lee PKD, and Ellis KJ. Gastrointestinal System, Obesity and Body Composition Eds by Bulter MG, Lee PDK, and Whitman BY Management of Prader-Willi Syndrome PP153-200, Springer New York, 2006
- 2) Cassidy SB and Schwartz S, Prader-Willi Syndrome
Gene Review 著者: 日本語訳者: 窪田美穂, 鳴海洋子
Gene Review 最終更新日: 2008. 3. 24. 日本語訳最終更新日 2009. 5. 31.
原文 Prader-Willi Syndrome
- 3) 堀川玲子、田中敏章 Prader Willi 症候群と糖尿病 内分泌糖尿病科 15 (6) : 528-536、2002
- 4) Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. Acta Paediatr. 88 Suppl: 115-117, 1999.
- 5) Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. Metabolism 45:1514-1520, 1996
- 6) 西本裕紀子、位田 忍 Prader Willi 症候群における継続的食事療法の有効性の検討、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2011 (in print)
- 7) Schmidt H, Bechtold S, Schwart HP: Prader-Labhart-Willi syndrome: Auxological response to a conventional dose of growth hormone in patients with classical growth hormone deficiency. Eur J Med Res 5:307-310, 2000
- 8) Carrle AL, Myers SE, Whitman BY, et al: Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. J Pediatr 134:215-221, 1999
- 9) Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, et al: Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. Am J Clin Nutr 65: 1369- 1374, 1997
- 10) 位田 忍 Prader Willi 症候群の GH 治療

- 11) Lingren AC, Ritzen EM: Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Acta Paediatr Suppl 1999: 109-111, 1999
- 12) Wilton P PfizerInternational Growth database Annual report No23, 2006
- 13) Chan NN, Feher MD, Bridges NA. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. J Royal Society Medicine 91:598, 1998
- 14) 太田俊之 食欲抑制薬マジンドールにより精神症状を呈した Prader-Willi 症候群が疑われる一女兒例。小児科診療 63 : 1609-1612, 2000
- 15) 儀藤 政夫 井原 裕 他 Prader-Willi 症候群の食行動 **精神医学** 2017 : 59 ; pp. 475-482
- 16) Ogata H, Ihara H, et al Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. Res Dev Disabil. 2018 73:126-134.
- 17) 江口奈美他:小児期発症慢性疾患の子どもの自立に向けた多職種による支援-移行支援シート「子どもの療養行動における自立のためのめやす」を作成して 大阪母子医療センター雑誌 2017 ; 33 : 67-75
- 18) 長谷川知子:移行期医療、中山書店、2015年

答え

- 1) PWS のトランジションはなされるべきか? - すべきである
- 2) 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?
完全にはたぶん 30 歳ぐらい 25-30 歳は併診
小児科に代わるハブとなる内分泌専門医+栄養士-そこから必要な科にコンサルとしてもらう
- 3) 知的レベルは児童並であるが、児童精神科→成人精神科への転科は必要か?
井原裕先生のような方が多く存在すれば、本人は精神科の先生がよい。ただ母親両親への子育てへの支援は児童精神科が得意。したがって転科は必要。
- 4) 本当は良く知っている先生に引き続き診ていただきたい。トランジションはしなければならないのか?
ケースバイケースで成人診療科の理解が得られればトランスファー（転科）の方向がよい。
- 5) 転科先の各専門医が PWS のことを小児科専門医と同等に理解するのは難しいように思う。成人になってからの転科は親にも患者にも負担では?
しっかり自立支援をすることで負担にならない
- 6) PWS に理解のある医療機関が少ない。成人になり各診療科へ転科先の Dr に PWS の本質が伝わらず、諸問題に対して効果的な解決策が提示されない。
→小児科と成人診療科の連携が必須。お互いの知識度、ケアスキルを上げる必要あり。
診療ガイドに成人期の診療のポイントを挙げることで、知識の普及になる。

出生～乳児期	幼児期	学童	思春期	青年期	成年期
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	側寝	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
停留意薬	問題行動	側寝			
	ひとつっこい	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			
		自己中心的な傾向			
		質問の繰り返しや議論好き			
新生児科：フロロ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		精神科での治療	精神科での治療
内分泌科：GH開始を検討			（児童）精神科受診	夜間CPAP	夜間CPAP
耳鼻科：無呼吸の精査、加療	耳鼻科、整形外科、遺伝診療科継続診療	耳鼻科：無呼吸の精査、加療			
泌尿器科：停留意薬の治療		手紙を使ってコミュニケーション			
整形外科：側寝		整形外科継続受診			
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にと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				
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	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発達検査を行い発達レベルを確認	・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	学校生活が馴染めるよう学校制との調整	・作業所やショートステイ等	ハブとなる小児科は定期フォロー	
保育園や幼稚園入園への準備を行う		・友人との関係の中でのストレスを理解する	・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		
小児慢性特定疾病の申請	小児慢性特定疾病の申請		作業所やショートステイ等との連携、医療福祉制度の紹介	障害福祉課との連携	障害福祉課との連携
				生涯福祉年金の取得の説明	

移行期ガイド Prader-Willi 症候群

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始める。

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)が出現し始める。

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、癩癩、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。

【合併症の死因の原因】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.

資料7：患者向け講演会

以下の日時と場所で患者会で講演することが決まっている。

2019年3月2日土曜日

場所：港北公会堂

資料 8 : Turner 症候群 Clinical Questions

成長/成長ホルモン補充療法 :

- 成長ホルモン (GH) 治療はTS患者の身長改善にどの程度貢献するか?
- 適切なGH治療開始時期はいつか?
- TS特有の成長ホルモン治療における合併症、副作用はあるか?
- TSにおけるGH治療の治療のモニターとして適切なものはなにか?
- 最終身長と自己評価はどの程度関連するのか?

妊娠・妊孕性

- TSにおける生殖補助療法 (卵子提供を含む) をどのように今後考えるか?
- 軽症と思われるTS (モザイク等) では、卵子の凍結保存は推奨されるか?
- 卵子凍結保存を行う場合、適切な年齢はいつか?
- 適切な妊娠管理方法は確立されているか、あるいはどのような管理が適切か?
- どのような合併症がある場合に妊娠が禁忌か?
- 妊娠によって増悪するTSの合併症はあるか?

心血管系合併症

- 適切な血圧管理目標は?
- 大血管合併症の適切なスクリーニング、およびモニタリングは?
(心エコー、MRI、CTなど)
- 大血管拡張を認めた場合の適切な管理法はあるか?
- TS特有の心血管系合併症はなにか?
- 心血管系合併症の発症機序はなにか?
- 適切な運動管理指標はあるか?

中耳炎・難聴

- TSにおける中耳炎の発症機序はなにか?
- TS特有の管理方法、治療法はあるか?
- 難聴の発症機序はなにか?
- 中耳炎の管理はどの程度難聴の発症に寄与するか?
- 難聴の治療法はどのようなものがあるか?

腎尿路について

- 腎尿路奇形の発症機序は
- 腎機能の長期的な予後は (仮に腎尿路奇形ない場合、健常人と同等か)

認知機能について

- TSの認知機能障害の特徴はどのようなものがあるか
- 認知機能の問題を把握するためにどのようなモニタリングが最適か
- TSの認知機能の特色は、認知機能の性差の機構解明に応用可能か?
- 幼児期、学童期、二次性徴期、成人期以降、それぞれのライフステージに応じて、TSの社会的問題としてどのようなものがあるか

甲状腺機能低下症

- 発症の機序はなにか
- TSにおけるリスク因子はなにか

糖尿病

- 発症の機序はなにか

- TSにおけるリスク因子はなにか
- 治療法として適切なものはなにか

骨変形・側彎症・骨密度

- 側彎症発症の原因は何か？
- 側彎症の最適なモニタリングの方法は？
- GH治療は側彎症に影響を与えるか？
- 骨粗鬆症の発症のリスクは？骨密度の定期的なモニタリングは必要か？
- 骨密度を良好に保つために最適なホルモン補充療法はどのようなものか？
- Lelli-Weil症候群とTSとの骨表現型の相違の原因はなにか？

二次性徴・ホルモン補充療法について

- いつから、どの程度の量より開始すべきか（心理社会面から、最終身長から）？
- エストロゲン製剤として適切なものはどれか？
- 骨密度を良好に保つために最適なホルモン補充療法はどのようなものか？

トランジション：

- 成人診療科のどの分野にいつ頃されるべきか？
- トランジションをする前に必要な医療的な配慮、準備はなにか？
- トランジションはしなければならないのか？（複数科にまたがるため、より煩雑、非効率的な医療を必要としないか）

心理社会的問題（TS一般的に、また国内特有の問題があるか確認が必要）

- 病名の告知はいつごろ、どのような形で、行うことが適切か
- 自己評価を高めるために、どのような医療的配慮が必要か
- ピア・サポートはどの程度、良好な社会性、自己評価を得る上で有用か？

核型、診断

診断

- どのような臨床症状がある時に、TSを疑うか？

Y染色体

- Y染色体成分の検索はどのような場合に適応となるか？
- どの検査方法が最も適切か
- 性腺摘出はどのような場合に必要か？

出生前診断

- 出生前にTSが疑われた際に、どのような手順で診断を進めるべきか？
- NIPTのTSの出生前診断における診断の精度、およびその解釈は？
- 出生前にTSと診断された場合の適切な対応は？

核型と表現型

- 核型と表現型の関連はどのような場合に認められか、
- 母親由来、父親由来のX染色体と表現型の関連は、また検査をすることの意義は？
- rXによる認知機能低下の発症機序は？

資料9：Turner 症候群トランジション

トランジション：

- 成人診療科のどの分野にいつ頃されるべきか？
- トランジションをする前に必要な医療的な配慮、準備はなにか？

- トランジションはしなければならないのか？（複数科にまたがるため、より煩雑、非効率的な医療を必要としないか）

心理社会的問題（TS一般的に、また国内特有の問題があるか確認が必要）

- 病名の告知はいつごろ、どのような形で、行うことが適切か
- 自己評価を高めるために、どのような医療的配慮が必要か
- ピア・サポートはどの程度、良好な社会性、自己評価を得る上で有用か？

核型、診断：染色体の説明

1) はじめに

生涯管理が必要な小児期発症疾患患者に対して、最も適切な医療を受けられるようにするために移行期医療の検討がされている。移行期医療は小児期医療と成人期医療のギャップを埋める医療であり、小児期発症慢性疾患を持った患者の自立支援の時期でもある。患者が疾患を理解し自立していくためには、段階的なくりかえしの教育が本人と家族へ行われることが望ましい。緒方班で検討されているCQの内容は医療を受ける患者にとってのCQでもある。これらのCQを順序良く繰り返し説明していく（図1, 2, 3）

ターナー症候群は移行期医療対象疾患であり成人期に多くの健康問題が生じるため成人診療科への移行を成功させることは重要課題である（図4、表）。

2) ターナー症候群の治療および説明のスケジュールとフォローアップ体制

2歳から10歳ごろ：低身長に対してGH治療開始し、本人への説明としてターナーという体質を伝える時期である。図2、3のように多職種でそれぞれの役割の中で説明し、家族がターナーを理解し、受容できるように説明する。家族と本人にどのような病名や染色体のことを伝えるか相談の上、本人に伝えていく。

思春期年齢（10歳～17歳ごろまで）；本人自身が体質の受容する時期である。生理が自然発来するのは約20%であるが、周期的発来は5%以下。女性ホルモン療法を開始する。生理が起こった後に、妊孕性についても説明を始める。表2のチェックリストを使って患者の理解度、自立度、転科の準備状況をチェックする。

成人期になると、小児科から成人診療機関へのトランジションがスムーズにいくように、小児科診療科で繰り返し説明し、日本小児内分泌学会から成人TS女性の健康管理のための「ターナー女性の健康管理手帳 Health Care Book」（2008年4月に刊行）を利用し、6カ月から1年ごとの定期的な医療フォローアップを勧める（図4、表1）。核になる成人内分泌医との連携が重要である。家族や本人がつくる家族の会が全国的に各地域に存在し、ここに参加することでピアカウンセリングとなっている。疾患を受け入れ自立するために有用である。

参考文献

10月）横谷進他、小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言 日本小児科学会雑誌 118:98-116, 2014

2) Blum RW et al: Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of Society for adolescent Medicine. J Adolesc Health 14:570-576, 1993

3) 江口奈美他 小児期発症慢性疾患の子どもへの自立に向けた多職種による支援～移行支援シート「子どもの療養行動における自立のためのめやす」を作成して～ 大阪母子医療センター雑誌 第33巻第1・2号P.67-P.75, 2018

4) 藤田敬之助 Turner 症候群における成長障害 小児内分泌学、pp189-191, 2009、東京

5) Health Care Book 日本小児内分泌学会、2009

6) 田中敏章他：ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン。日児誌 112:1048-1050, 2008

7) 横谷進、伊藤純子。12-14歳で段階的エストロゲン補充療法を開始したターナー症候群における性成熟と成人身長。第41回日本小児内分泌学会学術集会。横浜。2007。

ターナー症候群の治療スケジュール (田中ら、2008を一部改正)

年齢	新生児-乳児期	5歳	10歳	15歳	20歳	成人期
成長ホルモン						
女性ホルモン						
空間認知/発達						
TSの告知						
保護者への説明	ターナー症候群、低身長、卵巣機能不全	両親から本人へ説明後医療者が補足する				
本人への説明		低身長ターナーという名称を伝える	二次性徴の欠如	卵巣機能不全	生涯の健康管理	
治療の説明		GH治療	女性ホルモン治療		妊孕性について説明	

図2 ターナー症候群の発達段階における自立支援のめやす

(江口奈美他 小児期発症慢性疾患の子どもの自立に向けた多職種による支援～移行支援シート「子どもの療養行動における自立のためのめやす」を作成して～大阪母子医療センター雑誌2018; 33; 67-P.75より作成)

支援する年齢	乳児期 0-1歳	幼児期 1-2歳	幼児期 3-4歳	学童期(小学生) 7-12歳	思春期(中学生) 13歳-19歳	青年期 16-19歳	成人期 20歳-
子ども の成長 発達 の めやす	<p>【縦軸】：本人の目標と支援者 本人、両親、医師(小児内分泌、泌尿器科、婦人科、こころ科、耳鼻科、循環器科など) 看護師、心理士、医療ケースワーカー</p> <p>【横軸】：年齢 乳児期、幼児期、学童期、思春期、青年期、成人期</p>						
医師	<p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p>						
看護師 心理士	<p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p>						
コメディカル	<p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p>						
社会関係	<p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p> <p>子どもが成長や発達を促すための、発達段階に即して、必要な事項を伝えていく、子どもが離れてはならないと感じる領域を伸ばす。</p>						

表1 ターナー女性フォロー体制
(ターナー女性の健康管理手帳Health CareBook2008を参考に作成)

年齢	新生児-乳児期	5歳	10歳	15歳	20歳	成人期
耳鼻科	中耳炎治療			感音性難聴のチェック3年ごと		
循環器科			特に大動脈起始部の拡張のチェック3年ごと			
産婦人科				HRT及び妊娠出産への助言		
成人内科					移行期を経て転科	
肝機能					1年ごと	
甲状腺機能					1年ごと	
BMI					1年ごと	
骨密度					3年ごと	
心血管疾患				3年ごと		
こころ科/精神科			必要に応じて			

移行医療C-2-1

成人移行チェックリスト(共通)		名前()	記入日()				
	チェック項目			はい	ある程度	いいえ	該当なし
病気についての知識	1 自分の病名を知っていますか						
	2 現在受けている治療がわかりますか						
服薬内容	3 薬の効果を知っていますか						
	4 薬の副作用を知っていますか						
体調不良時の対応	5 受診しなければならない症状を知っていますか						
	6 自宅での応急処置の内容を知っていますか						
思春期・青年期の健康管理	7 妊娠・出産について医療スタッフと話したことがありますか						
診療情報の管理	8 必要な書類の記載を主治医に依頼できますか						
	9 自分の医療記録を管理していますか						
医療者とのコミュニケーション	10 診察時に自分で話すことができますか						
	11 医療スタッフからの質問に答えることができますか						
自立した受診・セルフケア行動	12 自分で外来の予約を取っていますか						
	13 おくすり手帳を自分で管理していますか						
	14 病院までの交通手段がわかりますか						
	15 病気のことを周囲の人に話せますか						
移行の準備	16 薬を自分で用意して飲んでいますか						
	17 成人の病院への転科を主治医と話したことはありますか						
各科独自項目	18						
	19						
	20						
	21						
	22						
	23						

Tokyo Metropolitan Children's Medical Center 2017/9/15

1. 診断について

- 各臨床徴候の性別年齢別の有病率は？
- 末梢血検体で変異アレル特異的増幅法を用いた*GNAS*解析の感度と特異度は？
- 皮膚、骨、性腺、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織を用いた*GNAS*解析の感度と特異度は？
- *GNAS*遺伝子型と表現型との関連は？
- *GNAS*変異モザイク率と表現型との関連は？

2. 皮膚カフェオレ斑

- 多発性の皮膚カフェオレ斑のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 罹患頻度の高い部位は？
- 罹患面積と他の臨床徴候の重症度とは関連するか？
- レーザー治療の有効性と安全性は？

3. 線維性骨異形成症

- 単骨性線維性骨異形成症のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 罹患頻度の高い部位ないし骨は？
- 罹患骨数と他の臨床徴候の重症度とは関連するか？
- 骨折の頻度と年齢との関連は？
- 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？
- 尿中へのリン喪失による低リン血症を合併する割合と治療法は？

4. ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- 自律性卵巣嚢腫のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 初発の思春期徴候とその割合は？
- ゴナドトロピン依存性思春期早発症へ移行する割合は？
- 成人身長はどの程度低くなるか？
- 生殖能力は？
- 閉経年齢は？
- 女兒へのアロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬の有効性と安全性は？
- 男児への男性ホルモン受容体拮抗薬とアロマターゼ阻害薬の有効性と安全性は？

5. 成長ホルモン分泌過剰

- 先端巨大症のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 視神経症状を合併する割合は？
- 下垂体腺腫へ移行する割合は？
- ソマトスタチン受容体作動薬の有効性と安全性は？

6. Cushing症候群

- Cushing症候群のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 自然軽快する症例の特徴は？
- メチラポンやケトコナゾールの有効性と安全性は？
- 副腎摘出術の適応は？

7. 甲状腺機能亢進症

- TSH受容体抗体陰性の甲状腺機能亢進症のみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は？
- 甲状腺がんへ移行する割合は？
- 甲状腺ホルモン合成阻害薬の有効性と安全性は？
- 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？
- 放射性ヨウ素治療の適応、投与量、有効性、安全性は？

8. その他の臨床徴候

- 非アルコール性肝炎の重症度、予後、治療法は？
- 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？
- 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？ s
- 胆石の重症度、予後、治療法は？
- 膵炎の重症度、予後、治療法は？
- 心不全の重症度、予後、治療法は？
- 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？
- 高血圧の重症度、予後、治療法は？
- 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？
- 知能発達の遅れはGNAS機能変異による臨床徴候の1つか？
- 副甲状腺機能亢進症はGNAS機能変異による臨床徴候の1つか？

9. 移行期医療

- 成人診療科のどの分野にいつ頃移行すべきか？
- 移行前に必要な準備は？

資料 11 : Bardet-Biedl 症候群 Clinical Questions

Bardet-Biedle症候群 (BBS) クリニカルクエスチョン

- 診断基準は？ 臨床診断がメインであるが、見直しが必要か？ (資料1)
- 発症頻度は？ 諸外国と違うのか？ 性別による違いがあるのか？
- 鑑別診断にどんな疾患があるのか？
 - (a) 多指症, 網膜色素変性症, 多嚢胞腎, 肥満のいくつかを有する疾患
Alstrom syndrome など
 - (b) 以下の病態では, BBSの責任遺伝子に変異を有する場合があるが,
表現型はBBSと一部異なる
Joubert syndrome
Meckel syndrome
McKusick-Kaufman syndrome
Leber congenital amaurosis
Senior-Loken syndrome
COACH syndrome など
- 責任遺伝子にどんなものがあるのか？ (資料2) 諸外国と変異頻度が違うのか？
- 遺伝子解析は必須か？ 遺伝子解析のメリットは？
- 多指症以外にどのような四肢/手足病変があるのか？
- 網膜色素変性症以外にどのような眼病変があるのか？
- 多嚢胞腎以外にどのような腎病変があるのか？
- 外性器異常, 性腺機能低下症に関して
 - (a) 性別による違いは？
 - (b) 男性における治療は？
 - (c) 女性における治療は？
- BBS患者をどのようにフォローしていくべきか？ 多職種連携は？
- 対症療法以外に, 特異的な治療法はあるのか？
 - (a) 網膜色素変性症に関して
 - (b) 腎病変, 腎不全に関して
 - (c) 肥満に関して
- 遺伝子治療の可能性は？

<資料1> PMID10874630

Table 5 Modified diagnostic criteria

Primary features
 Four features are required to be present of:
 Rod-cone dystrophy
 Polydactyly
 Obesity
 Learning disabilities
 Hypogonadism in males
 Renal anomalies
 or
 Three primary plus two secondary features are required of:
Secondary features
 Speech disorder/delay
 Strabismus/cataracts/astigmatism
 Brachydactyly/syndactyly
 Developmental delay
 Polyuria/polydipsia (nephrogenic diabetes insipidus)
 Ataxia/poor coordination/imbalance
 Mild spasticity (especially lower limbs)
 Diabetes mellitus
 Dental crowding/ hypodontia/small roots/high arched palate
 Left ventricular hypertrophy/congenital heart disease
 Hepatic fibrosis

<資料 2> PMID29487844

TABLE 1 | Known genes causing BBS.

BBS type	Gene name
BBS1	<i>BBS1</i>
BBS2	<i>BBS2</i>
BBS3	<i>ARL6</i>
BBS4	<i>BBS4</i>
BBS5	<i>BBS5</i>
BBS6	<i>MKKS</i>
BBS7	<i>BBS7</i>
BBS8	<i>TTC8</i>
BBS9	<i>BBS9</i>
BBS10	<i>BBS10</i>
BBS11	<i>TRIM32</i>
BBS12	<i>BBS12</i>
BBS13	<i>MKS1</i>
BBS14	<i>CEP290</i>
BBS15	<i>WDPCP</i>
BBS16	<i>SDOCA8</i>
BBS17	<i>LZTFL1</i>
BBS18	<i>BBIP1</i>
BBS19	<i>IFT27</i>
BBS20	<i>IFT172</i>
BBS21	<i>C8orf37</i>

クリニカルクエスチョン IMAGE syndrome

I. 臨床症状

1. **子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)**
本邦の児における IUGR の程度は？
妊娠中の特徴的所見は？（母体合併症の有無、IUGR 出現時期、早産の有無など）
2. **骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)**
骨幹端異形成症の頻度は？
骨量減少 (Osteopenia) 合併の頻度は？
3. **先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenital): 副腎不全症状、皮膚色素沈着**
発症時期は？
副腎不全の重症度は？
4. **外性器異常 (genital anomalies): ミクロペニス、尿道下裂など**
 - 男児での尿道下裂、停留精巣、マイクロペニスの頻度は？
 - 停留精巣は片側か両側性か？
5. **その他**
低身長
 - 出生後の低身長の程度は？
 - GH 分泌能は？
 - GH ホルモン治療への反応は？
 - 最終身長は？
 - 思春期発来時期は正常か？**顔貌 (乳幼児期)**
 - 前額突出の有無 (頻度) は？
 - 平坦で広い鼻梁の有無 (頻度) は？
 - Small/low set ear の有無 (頻度) は？
 - 逆三角形の顔貌、小さな顎など Silver-Russell 症候群様の顔貌の有無**神経学的発達**
 - 知的発達レベルは？
 - 情緒面 (心理面) での問題はないか？**骨格異常**
 - 短い手足の有無は？
 - Craniosynostosis の有無は？
 - 側弯の有無は？ Slender bone の有無は？**哺乳不良の有無は？**

II. 検査所見

1. **全ての副腎皮質ホルモンの低下：軽症例の報告がある**
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの定値
 - (4) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 軽症例の評価は？負荷試験で異常反応を示した場合を軽症例とするのか？副腎不全兆候を認めたもののみを副腎不全ありとするのか？
2. **血中 ACTH 高値**
3. **画像診断による副腎低形成の証明**
副腎低形成の特徴的所見および最適の画像診断法は？
4. **X線による長管骨の骨幹端異形成**
異常が見つかりやすい最適年齢は？
5. **高カルシウム尿症を認める場合がある**
 - 高カルシウム尿症を認める頻度、および時期は？
 - 皮下骨腫、腎結石の合併頻度は？

- 血清カルシウム濃度は？

6. 骨年齢の遅延

遅延を認める頻度は？遅延のまま成熟するのか？途中で加速するのか？

III. 遺伝子診断

Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (*CDKN1C*) 遺伝子（機能獲得変異）

- *CDKN1C* 変異の病原性の判定をどのようにするか？

IV. 除外項目

DAX1 異常症

SF1/Ad4BP 異常症

ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）

先天性リポイド過形成症

治療、フォローアップ

1. 副腎不全

- 副腎不全治療において、IMAGe 症候群固有の留意する点があるか？
- 治療量の目安はあるか？
- ストレス時の補充量、他の治療法は？

2. 成長ホルモン治療

- 成長ホルモン分泌は正常か？
- 成長ホルモン治療の有用性は？
- 成長ホルモン投与量は（SGA 性低身長の治療量でいいのか）？
- 成長ホルモン治療による合併症はないか？

3. 外性器異常の治療

- 外性器異常の治療において、IMAGe 症候群固有の留意する点があるか？

4. 整形外科的治療

- 側弯、股関節形成不全などの合併症の検索およびフォローアップの頻度は？

遺伝カウンセリング

CDKN1C 変異を同定できない症例に対するカウンセリングをどうするか？

Genotype-Phenotype correlation

- Genotype-Phenotype correlation はあるのか？
- 副腎不全を認めない原因不明 Silver-Russell 症候群や IUGR/低身長/糖尿病の家系例で *CDKN1C* 変異（母由来アレル）が同定されているが、IMAGe 症候群とこれらの病態のオーバーラップをどのように区分するか（特にフォローアップの方針決定について）

移行期ガイド Prader-Willi 症候群

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。

5. 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、癩癩、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awaii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

11. 診断について

11.1. 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）

11.2. 受けた方はいつ頃受けましたか？（ ）才頃

11.3. どのように診断されましたか？（ 欠失 ・ UPD ・ その他 ）

12. 成長ホルモン治療および体組成に関する検査について

12.1. 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 ）

12.2. 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

12.2.1. 治療開始時期（ ）才から投与、

12.2.2. 治療開始時：身長 cm、体重 kg

12.2.3. 現 在：身長 cm、体重 kg

12.3. 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

12.3.1. 現 在：身長 cm、体重 kg

12.4. 体組成に関する検査について

12.4.1. 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 ）

12.4.2. 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））

13. 側弯症および骨密度に関する検査について

13.1. 側弯症はありますか？：(はい ・ いいえ)

13.2. 側弯症の患者さん (3.1で、はいと答えた方) について

13.2.1. 発症時期はいつですか？ () 才頃

13.2.2. 発症時のcobb角 () 度

13.2.3. 治療を受けています(した)か？：(はい ・ いいえ)

13.2.4. 治療を受けている (た) 方の現在のcobb角 () 度

13.2.5. 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)

13.3. 骨密度に関する検査について

13.3.1. 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)

13.3.2. 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)

14. 糖尿病について

14.1. 糖尿病はありますか (した) か？：(はい ・ いいえ)

14.2. 糖尿病の患者さん (4.1で、はいと答えた方) について

14.2.1. 発症時期はいつですか？ () 才頃

14.2.2. 発症時のHbA1c値 (ヘモグロビンA1c) ()

14.2.3. 治療を受けています (した) か？ (はい ・ いいえ)

14.2.4. 現在のHbA1c値 (ヘモグロビンA1c) ()

14.2.5. 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)

15. 高血圧について

15.1. 高血圧はありますか (した) か？：(はい ・ いいえ)

15.2. 高血圧の患者さん (5.1で、はいと答えた方) について

15.2.1. 発症時期はいつですか？ () 才頃

15.2.2. 発症時の血圧の値 ()

15.2.3. 治療を受けています（した）か？（ はい ・ いいえ ）

15.2.4. 現在の血圧の値（ ）

15.3. 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）

16. 睡眠時無呼吸症候群について

16.1. 睡眠時無呼吸症候群はありますか？：（ はい ・ いいえ ）

16.2. 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

16.2.1. 発症時期はいつですか？（ ）才頃

16.2.2. 治療を受けています（した）か？：（ はい ・ いいえ ）

16.2.3. 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）

17. 内分泌学的異常について

17.1. 性ホルモン補充を受けています（した）か？：（ はい ・ いいえ ）

17.2. 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

17.3. 治療時期はいつです（した）か？（ ）才頃

17.3.1. 治療を受けている（た）時の内容を記入してください。

17.3.2. 性ホルモン補充開始後に行動面の変化はありますか？：（ はい ・ いいえ ）

17.3.3. 変化があった時の内容を記入してください。

17.4. 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 ）

17.4.1. 治療を受けている（た）とき、その内容を記入してください：

18. 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。

18.1. 食行動症状はありますか？：（ はい ・ いいえ ）

- 18.2. (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？
- 18.2.1. 食べられるものを何でも食べる：(はい ・ いいえ)
- 18.2.2. 食べられるものを探す：(はい ・ いいえ)
- 18.2.3. 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)
- 18.2.4. 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)
- 18.2.5. 食べ物ではないもの (イチゴ味の歯磨き・メロンのおいのシャンプーなど) を食べる：
(はい ・ いいえ)
- 18.2.6. お店のもの・他人のものでも食べてしまう：(はい ・ いいえ)
- 18.3. 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)
- 18.3.1. 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)

19. 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。

- 19.1. 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)
- 19.2. (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？
- 19.2.1. おこりっぽい：(はい ・ いいえ)
- 19.2.2. 泣き叫ぶ：(はい ・ いいえ)
- 19.2.3. 暴れる：(はい ・ いいえ)
- 19.2.4. こだわる：(はい ・ いいえ)
- 19.2.5. 皮膚を掻きむしる：(はい ・ いいえ)
- 19.2.6. 肛門をいじる：(はい ・ いいえ)
- 19.2.7. 同じ質問をする、同じことを繰り返す：(はい ・ いいえ)
- 19.2.8. 本当ではないことを言う：(はい ・ いいえ)
- 19.2.9. 嘘をつく：(はい ・ いいえ)
- 19.2.10. かたまってしまう：(はい ・ いいえ)
- 19.2.11. 見えないものが見えるという：(はい ・ いいえ)

19.2.12. 聞こえないものが聞こえるという：(はい ・ いいえ)

19.2.13. 昼間からよく寝る：(はい ・ いいえ)

19.3. 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)

19.3.1. 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。

19.3.2. 服薬治療：(はい ・ いいえ)

19.3.2.1. お薬の名前：()

19.3.3. 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)

20. 18歳以上の患者の方へ

20.1. 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)

20.2. 現在、主にかかっている診療科は何科でしょうか？

20.2.1. 小児科：(はい ・ いいえ)

20.2.2. 整形外科：(はい ・ いいえ)

20.2.3. 皮膚科：(はい ・ いいえ)

20.2.4. 糖尿病内科：(はい ・ いいえ)

20.2.5. 呼吸器科：(はい ・ いいえ)

20.2.6. 循環器科：(はい ・ いいえ)

20.2.7. その他 (ころの診療科 ・ 遺伝子科 ・ 他)