

総括研究報告書

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

研究分担者 氏名 緒方 勤

所属・職位 浜松医科大学・小児科・教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。本年度は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」の作成に向けて、遺伝子診断、鑑別診断、成長ホルモンの身長増加効果と体組成改善効果、側彎症、糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸、内分泌異常、行動症状、トランジションについて CQ をまとめて、文献検索を行った。また、難病プラットフォーム登録について患者会の了承を得た。これらの成果は、患者を主体とする診療ガイドラインの作成に反映され、結実すると期待される。さらに、プラダー・ウィリ症候群の類縁性分化疾患である Turner 症候群、McCune-Albright 症候群、Bardet-Biedl 症候群、多嚢胞性卵巣症候群、IMAGe 症候群を対象疾病として CQ をまとめて、文献検索を行った。これらの成果は、現在まとめているプラダー・ウィリ症候群診療ガイドラインに反映される予定である。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。研究代表者は、これまでに日本小児内分泌学会前理事長および性分化・性成熟疾患群を対象とする厚生労働科研究費研究班代表として、PWS を含む 100 以上の内分泌疾患の小児慢性特定疾病や指定難病制度の確立に直接的に携わり、概要・診断基準・重症度分類を作成してきた。しかし、PWS において助成対象となる症状は限定的であり、小児科から成人診療科へのトランジションも円滑になされてはいない。

本研究の目的は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」を「Minds：診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠して作成することである。これにより、PWS 患者・家族の QOL 改善に貢献する。

さらに、プラダー・ウィリ症候群研究班の申請にあたり、評価委員から対象疾患を広げるようにとの指摘があったことを踏まえて、プラダー・ウィリ症候群の類縁性分化疾患として Turner 症候群、McCune-Albright 症候群、Bardet-Biedl 症候群、多嚢胞性卵巣症候群、IMAGe 症候群を対象疾病として取り組んだ。

B. 研究方法

「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」に必要なクリニカルクエスションの設定、システマティックレビューの実施、推奨レベルの検討は、項

目を分担して行った。トランジションは、文献検索と、日本内分泌学会移行期委員会委員長ならびに日本小児内分泌学会移行期委員として学会承認の指針作成を行った。鑑別診断としては、プラダー・ウィリ症候群と類似する表現型を呈する Temple 症候群 32 例の臨床像を解析した。患者会アンケートは、患者会との連携で、浜松医科大学の倫理委員会承認のもと、約 100 項目からなるアンケートを実施した。難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局ならびに患者会と話し合いを行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

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

C. 研究結果

本年度の研究成果は以下のように要約される。詳細は個々の分担研究報告を参照。

<プラダーウィリ症候群>

プラダーウィリ症候群の遺伝学的解析はなされるべきか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

遺伝子診断の精度は十分に担保されるか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

プラダーウイリ症候群の遺伝子診断を実施すべき臨床所見は存在するか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

成長ホルモン（GH）治療は有用か？

推奨度 1

エビデンスレベル A

食事療法は体重管理に有効か？

推奨度 1

エビデンスレベル C

運動療法は体重管理に有効か？

推奨度1

エビデンスレベルC

小児PWS患者においてGH治療は体組成改善に貢献するか？

推奨度：1

エビデンスレベル：A

GH治療の早期開始は体組成改善に有効か？

推奨度：1

エビデンスレベル：A

GH治療は身長に拘らず行うべきか？

推奨度1

エビデンスレベルA

GH治療は成人年齢でも行うべきか？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？

エビデンスレベル：1

推奨度：A

体組成が改善することのメリットは？

推奨度 1

エビデンスレベル C

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？

推奨度 1

エビデンスレベルC

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？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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？ 甲状腺ホルモンの補充は必要か？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS では糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

PWS の糖尿病と肥満は関連するか？

PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

PWS において糖尿病に薬物療法は有効か？

PWS の成長ホルモン（GH）治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

PWS の糖尿病は生命予後に関連するか？

PWS と Diabetes Mellitus をキーワードとして PubMed の文献検索を行ったところ、160 の論文が選択された。このうち、CQ に関連した論文は 1975 年以降 60 件（1 件はスペイン語のため抄録のみ）であった。さらにキーワードを広げ obesity に関連するもの、Glucose metabolism も入れて検索を行い、特に本 CQ に合致する文献を追加し、67 件についてレビューを行った。GH 治療効果については、特に糖代謝に関連するもののみをピックアップした。

側湾症発症の原因は何か？

側湾症予測可能か？

推奨度 3

エビデンスレベル C

側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

GH 治療は側湾症にどのような影響を与えるか？

推奨度 1
エビデンスレベル A

側弯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・害の判断法は？

推奨度 2
エビデンスレベル C

骨密度は低下しているか？
側弯症と骨密度の関連は？

推奨度 3
エビデンスレベル C

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？

エビデンスレベル 1b

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？

エビデンスレベル 1a

癲癇・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？

エビデンスレベル 4

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？

エビデンスレベル 1a

トランジション

既にそのありかたを日本小児内分泌学会で作成し、日本内分泌学会からも承認を得た。

<ターナー症候群>

GH治療開始の適切な時期はいつか？

推奨度 1
エビデンスレベル A

極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

推奨度 2
エビデンスレベル C

経皮エストロゲン製剤は、経口エストロゲン製剤と比較し推奨されるか

推奨度 1
エビデンスレベル B

TSにおいて妊孕性保存のために凍結卵子保存は推奨されるか

推奨度 2
エビデンスレベル D

<McCune-Albright症候群>

43のClinical Questionを設定し、文献検索を行った。ほぼ全ての項目で十分な解析がなされた。

<IMAGe症候群>

17のClinical Questionを設定し、文献検索を行った。ほぼ全ての項目で十分な解析がなされた。

<その他>

難病プラットフォームへの登録を患者会で承認された。次年度以降の研究費が確保されるときには、登録を開始する。

D. 考察

以上、本年度では、十分な成果を達したと考えられる。来年度、ガイドライン作成を目指す基盤が整備されたと期待される。

E. 結論

プラダー・ウィリ症候群、および関連する性分化疾患の診療ガイドライン」作成に向けて、トランジション、鑑別診断、患者会アンケート、難病プラットフォームとの連携に取り組んだ。また、性分化疾患においても同様の検討を行った。

F. 研究発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他