

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：内分泌学的異常」

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

研究要旨

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

本分担研究では PWS 診療の標準化をめざし、PWS 診療ガイドラインの内分泌学的異常の項目を担当し、作成する。これまでに、クリニカルクエスション（CQ）を設定。CQ に関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施した。今後、診療ガイドライン機能するよう、具体的な治療計画を（エキスパートオピニオンとして）盛り込む必要がある。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

本研究は、PWS に関係する過去の報告報告を抽出してレビューするものであり、個々の患者を対象とするものではない。従って、倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

CQ.1 性腺機能低下の原因は何であるか？ 性別による違いはあるか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者における性腺機能低下症の原因は完全に解明されていないが、視床下部の障害（中枢性）のみならず、精巣ないし卵巣の障害（原発性）が関与していると考えられる。性腺機能

低下症の頻度は、文献的には63-100%で、その重症度に幅があることが特徴である。

PWS 患者における性腺機能低下症の症状には男女差がある。出生時、男児では多くの患者（80-100%）で片側ないし両側の停留精巣を認める（陰茎長は正常）が、女児では、外性器低形成（陰核や小陰唇の低形成）に気がつかれないことが多い。また、PWS 男性では妊孕性の報告はないが、PWS 女性では6例の出産が報告されている。

さらに、早発アドレナルキ（早期に恥毛や腋毛が出現）は、PWS 患者の男女共14-30%で認めると報告されている。一般には良性的経過を取り、治療不要である。中枢性思春期早発症は、PWS 患者の男女共4%で認めると報告されている。GnRH analog の治療は、個別に検討すべきである。

CQ.2 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

PWS 男児の停留精巣に対しては、原則として精巣固定術を実施する。外科的固定術は、1-2歳までに完了することが推奨される。また、立位排尿に困難を生じる小陰茎を認める場合、少量テストステロンを数回投与する。

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、個別に検討する。欧米の専門家は、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。治療は、小児内分泌専門医が行うことが望ましい。

PWS の思春期以降の男女で、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、思春期成熟の欠如ないし不完全な成熟を認めるのみならず、骨粗鬆症や骨折のリスク、サルコペニア（筋肉量の減少）や筋緊張の低下をきたす。性ステロイドの治療は、骨の健康、筋肉量、一般的な健康の改善をもたらす。

CQ. 3 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 患者は、行動上の問題や攻撃的な爆発を認めるリスクがある。思春期の男児に対するテストステロン製剤（testosterone enantate=TE）投与は、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。ただし、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ことは重要である。

行動上の問題を回避するために、TE を成人量の25%程度の少量から開始し、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。hCG 治療や（わが国で使用できない）経皮テストステロン製剤については、今後の検討を要する。

CQ. 4 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？

CQ. 5 副腎ステロイド（糖質コルチコイド）の補充は必要か？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者は、視床下部障害（CRH の分泌不全）に起因する中枢性副腎不全のリスクを有する。したがって、診断時、GH 治療開始前、急性疾患や他のストレスのかかる状況（手術など）で、副腎機能評価の実施（最低限、ACTH とコルチゾールの基礎値の測定）を推奨する。

PWS 患者は、通常、副腎ステロイド（糖質コルチコイド）の内服を必要としないが、ストレス時に糖質コルチコイドの投与が必要となる場合がある。中枢性副腎不全（ないしそのリスク）が証明された場合、ストレスの程度と体表面積に基づく標準的な治療量で、糖質コルチコイド（ハイドロコチゾン）を投与する。

中枢性副腎不全は、PWS 患者における高い死亡率（年間3%）の一因と推測されている。全ての患者家族に、①頻度は低いが、PWS 患者には視床下部障害に起因する中枢性副腎不全のリスクがあること、②副腎不全の場合にどのような症状をきたすか、をきちんと指導しておくことが重要である。

CQ. 4 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？

CQ. 6 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 患者は、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。したがって、甲状腺機能低下症のスクリーニング（TSH, FT3, FT4）の実施を推奨する（1年に1回程度）。GH 治療を行なっている場合は、特に実施を推奨する。

PWS 患者全例にL-T4の内服を開始する必要はないが、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。

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

D. 考察

PWS 症候群では、過食や肥満の出現から、糖尿病、高脂血症を合併するリスクが高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要とされる。加えて、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常が認められる。

今回、PWS の内分泌異常に関わるCQを設定し、システマティックレビューを実施した。別記の成長ホルモン治療を除くと、十分なエビデンスが得られておらず、内分泌異常に関する自然歴や治療に関して、今後の検討を要する。

E. 結論

PWS の診療ガイドラインにおける内分泌異常に関わるクリニカルクエスト（CQ）を設定。CQに関わる論文のシステマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施した。今後、診療ガイドラインとして機能するよう、具体的な治療計画を（エキスパートオピニオンとして）盛り込む必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, Enomoto Y, Murakami H, Muroya K, Ishikawa H, Aida N, Nishimura G, Kurosawa K. Novel *CUL7* biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome. *Hum Genome Var* 7: 1, eCollection 2020.
2. Adachi M, Tajima T, Muroya K. Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoadosteronism type 1. *CEN Case Rep* 2020 Jan 3. doi: 10.1007/s13730-019-00441-0. [Epub ahead of print]
3. Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Ohsugi K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Daitsu T, Numakura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi S. Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab* 104(12): 6229-6237, 2019.
4. Ogushi K, Muroya K, Shima H, Jinno T, Miyado M, Fukami M. SHOX far-downstream copy-number variations involving cis-regulatory nucleotide variants in two sisters with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Med Genet A* 179(9): 1778-1782, 2019.
5. Ogushi K, Hattori A, Suzuki E, Shima H, Izawa M, Yagasaki H, Horikawa R, Uetake K, Umezawa A, Ishii T, Muroya K, Namba N, Tanaka T, Hirano Y, Yamamoto H, Soneda S, Matsubara K, Kagami M, Miyado M, Fukami M. DNA Methylation Status of SHOX-Flanking CpG Islands in Healthy Individuals and Short Stature Patients with Pseudoautosomal Copy Number Variations. *Cytogenet Genome Res* 158(2): 56-62, 2019.
6. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen CY, Skrinar A, San Martin J, Portale AA. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393(10189): 2416-2427, 2019.
7. Adachi M, Fukami M, Kagami M, Sho N, Yamazaki Y, Tanaka Y, Asakura Y, Hanakawa J, Muroya K. Severe in utero under-virilization in a 46,XY patient with Silver-Russell syndrome with 11p15 loss of methylation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 32(2): 191-196, 2019.2.

学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他

健康危険情報なし