

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究
トランジションを主に

研究分担者 氏名 高橋 裕
所属・職位 神戸大学大学院医学研究科・准教授

研究要旨

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたりQOLの低下を招く難病である。本研究ではPWSのトランジション、成人期の患者の諸問題に対する課題の抽出を行い、その解決に向けた議論を行った。PWSのトランジション、成人期医療については、まだまだ論文による報告も少なく、日本における各施設においても体系的な対応がとられていないこと、診療や連携システムも不十分なことが明らかになった。また成人期におけるGH補充療法の有用性の確立、保険適用の拡大も課題である。これらの課題を解決するためには、このような横断的な班会議における課題の抽出と、小児科、内分泌代謝内科のより緊密な連携が重要である。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

福岡秀規・神戸大学医学部附属病院 糖尿病内分泌内科・助教
山本雅昭・神戸大学医学部附属病院 糖尿病内分泌内科・特定助教

A. 研究目的

プラダー・ウィリー症候群のトランジション、成人期の患者の諸問題に対する課題の抽出

B. 研究方法

文献的な情報の収集とともに、本班会議、近畿内分泌トランジションを考える会などの研究会、学会における議論を行い、課題の抽出、解決法の検討を行った。

(倫理面への配慮)

患者について議論するときには個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

プラダー・ウィリー症候群のトランジションについては、まだまだ論文による報告も少なく、日本における各施設においても体系的な対応がとられていないこと、診療や連携システムも不十分なことが明らかになった。また成人期におけるGH補充療法の有用性の確立、保険適用の拡大も課題である。

D. 考察

結果に記載した問題だけではなく、成人期においては、本疾患特有の問題（患者の性格や保護者による対応が困難な点など）に対する対応の方法を工夫することが重要な課題である。

E. 結論

プラダー・ウィリー症候群のトランジション、成人期には多くの課題が存在する。このような横断的な班会議における課題の抽出と、小児科、内分泌代謝内科のより緊密な連携が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suda K, Fukuoka H, Yamazaki Y, Shigemura K, Mukai M, Odake Y, Matsumoto R, Bnado H, Takahashi M, Iguchi G, Fujisawa M, Oka M, Ono Katsuhiko, Chihara K, Sasano H, Ogawa W, Takahashi Y. Cardiac myxoma caused by fumarate hydratase gene deletion in patients with cortisol-secreting

- adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 in press
2. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, Takahashi Y. Automimmune pituitary disease—New concepts with clinical implications (Review) *Endocri Rev* 2020 41 1–12 doi: 10.1210/edrv/bnz003.
 3. Takahashi Y. Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. (Review) *Eur J Endocrinol* 2020 Jan 1. e-pub
 4. Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: Clinical guidelines of the Japan Endocrine Society *Endocri J.* 2020 in press
 5. Yamamoto M, Takahashi Y Acromegaly and Gigantism: Acromegaly and colon neoplasms. InTech 2020 in press
 6. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Muguruma K, Matsumoto R, Hidaka-Takeno R, Okimura Y, Yamamoto M, Fujita Y, Fukuoka H, Yoshida K, Suda K, Nishizawa H, Ogawa W, Takahashi Y. Pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome: PIT-1 presentation by HLA class I on anterior pituitary cells. *J Endocr Soc.* 2019 3, 1969–1978.
 7. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. *Pituitary* 2019 22, 54–61.
 8. Mukai J, Mori S, Katsumori-Yoshimura Y, Takeshige R, Tabata T, Imada H, Shimoura H, Takahashi H, Takahashi Y, Hirata KI. Acute Adrenal Insufficiency precipitated by discontinuation of a betamethasone and dextrochlorpheniramine combination: diagnostic utility of echocardiographic assessment of systemic vascular resistance. *Internal Med.* 2019 doi: 10.2169/internalmedicine.2502-18.
 9. Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, Inoshita N, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Hirota Y, Iguchi G, Taniguchi M, Otsuki N, Nishigori C, Kosaki K, Hasegawa T, Ogawa W, Takahashi Y. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with NF1. *Endocri J.* 2019 66, 853–857.
 10. Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma. *Diabetes Metab.* 2019 Oct 29. pii: S1262-3636(19)30158-2. doi: 10.1016/j.diabet.2019.10.002.
 11. Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Bando H, Fukuoka H, Iguchi G, Narumi S, Hasegawa T, Muguruma K, Ogawa W, Takahashi Y Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells. *J Clin Invest.* 2019 Dec 17. pii: 127378. doi: 10.1172/JCI127378. [Epub ahead of print]
 12. 高橋 裕 今日の治療指針 (2020年度版) 無月経・乳汁漏出症候群 医学書院 2020 801
 13. 高橋 裕 内科学 下垂体前葉機能低下症 朝倉書店 2020 in press
 14. 高橋 裕 内科学 下垂体前葉ホルモン単独欠損症 朝倉書店 2020 in press
 15. 高橋 裕 内科学 先端巨大症 朝倉書店 2020 in press
 16. 高橋 裕 今日の疾患辞典 下垂体機能低下症 プレシジョン 2020
 17. 高橋 裕 今日の疾患辞典 ACTH単独欠損症 プレシジョン 2020
 18. 高橋 裕 今日の疾患辞典 成長ホルモン分泌不全性低身長症 プレシジョン 2020
 19. 高橋 裕 今日の疾患辞典 シーハン症候群 プレシジョン 2020
 20. 高橋 裕 内科学書 改訂第9版 成人成長ホルモン分泌不全症 中山書店 5, 52–53 2019

21. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体前葉機能低下症 中山書店 5, 47-52 2019
 22. 福岡秀規、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体前葉機能亢進症 中山書店 5, 38-47 2019
 23. 福岡秀規、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 下垂体腫瘍 中山書店 5, 53-56 2019
 24. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 empty sella 症候群 中山書店 5, 56-57 2019
 25. 井口元三、高橋 裕 内科学書 改訂第9版 自己免疫性下垂体炎 中山書店 5, 57-59 2019
 26. 高橋 裕 内科学書 改訂第9版 成長発達障害 中山書店 5, 57-59 2019
 27. 高橋 裕 間脳下垂体疾患におけるトランジション-成人科の立場から- 最新医学, 2019 74 637-641
 28. 高橋 裕 加齢とホルモンの連関 成長ホルモンと IGF-I 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2019 48 245-259
 29. 高橋 裕 NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患と NAFLD/NASH 日本臨床, 2019 77 884-888
 30. 高橋 裕 間脳下垂体疾患におけるトランジション-成人科の立場から- 最新医学, 2019 74 637-641
 31. 高橋 裕 加齢とホルモンの連関 成長ホルモンと IGF-I 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2019 48 245-259
 32. 高橋 裕 NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患と NAFLD/NASH 日本臨床, 2019 77 884-888
2. 学会発表
1. Otsuka F, Rasmussen MH, Ogawa Y, Tahara S, Takahashi Y, Takano K. Once-weekly Somapacitan in Japanese Adults with Growth Hormone Deficiency was Well Tolerated and Demonstrated Similar Efficacy to Daily Growth Hormone. The 102th Annual Meeting of the Endocrine Society 2020 San Francisco
 2. Shichi H, Tsujimoto Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Nakamura T, Ishida A, Yamada S, Takahashi Y, Chihara K A Case of Cushing's Disease with Glucocorticoid Positive-Feedback. The 102th Annual Meeting of the Endocrine Society 2020 San Francisco
 3. Yamamoto N, Urai S, Fukuoka H, Yamamoto M, Shichi H, Fujita Y, Kanie K, Yoshida K, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y Factors associated with QoL impairment in Japanese patients with acromegaly in the elderly. The 102th Annual Meeting of the Endocrine Society 2020 San Francisco
 4. Takahashi Y. (Invited speaker) Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage. The 16th International Pituitary Congress New Orleans 2019
 5. Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Iida K, Shichi H, Kanie K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y Clinical heterogeneity of acquired idiopathic ACTH deficiency: a new classification based on the clinical characteristics and autoantibodies. The 101th Annual Meeting of the Endocrine Society 2019 New Orleans
 6. Shichi H, Fukuoka H, Matsumoto R, Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Iida K, Kanie K, Suda K, Ogawa W, Takahashi Y The responsiveness in DDAVP test predicts *USP8* mutation in patients with Cushing's disease. The 101th Annual Meeting of the Endocrine Society 2019 New Orleans
 7. 高橋 裕 日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか? (教育講演) 第20回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2020 2月京都
 8. 高橋 裕 どうすれば新たな病気を発見できるのか? 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明 (特別講演) 第84回岡山内分泌同好会 2019 4月岡山
 9. 高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明 (特別講演) 糖尿病内分泌疾患診療を考える 岐阜 2019 5月岐阜

10. 高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明（ランチョンセミナー）第 92 回内分泌学会学術総会 2019 5 月仙台
 11. 高橋 裕 先端巨大症の診断と治療 Update と下垂体炎のトピックス（ランチョンセミナー）第 92 回内分泌学会学術総会 2019 5 月仙台
 12. 高橋 裕 先端巨大症の薬物療法 Update（教育講演）第 92 回内分泌学会学術総会 2019 5 月仙台
 13. 福岡秀規、高橋 裕 難治性クッシング病の治療戦略（シンポジウム）第 92 回内分泌学会学術総会 2019 5 月仙台
 14. 高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明—日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか？—（ランチョンセミナー）第 19 回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019 5 月宮崎
 15. 下垂体機能低下症のトランジション—成人の立場から（シンポジウム）高橋 裕 Forum on Growth Hormone Research 2019 5 月神戸
 16. 高橋 裕 下垂体疾患診療のパールとピットフォール（特別講演）Meet the expert 内分泌代謝疾患懇話会 2019 6 月盛岡
 17. 高橋 裕 どうすれば新たな病気を発見できるのか？—下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明—（特別講演）病態制御学内科学セミナー 2019 6 月 福岡
 18. 高橋 裕 内分泌機能検査をどう解釈したら良いのか—症例から学びよりプロフェッショナルを目指そう—（特別講演）Endocrine Diabetes Seminar in Yokohama 2019 6 月横浜
 19. 高橋 裕 iPS 細胞を用いた下垂体疾患の病態解明（ランチョンセミナー）第 37 回内分泌代謝学サマーセミナー2019 7 月下旬
 20. 高橋 裕 下垂体炎のトピックスと Update（特別講演）おおいた内分泌糖尿病セミナー2019 7 月別府
 21. 高橋 裕 下垂体炎のトピックスと Update（特別講演）明日からいかに内分泌セミナー2019 9 月大阪
 22. 高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明—日常診療からいかに新たな疾患を発見するのか？—（特別講演）第 90 回静岡内分泌研究会 2019 11 月静岡
 23. 疾患 iPS 細胞を用いた下垂体疾患モデルの樹立と機序の解明（シンポジウム）高橋 裕 第 40 回日本炎症・再生医学会 2019 11 月神戸
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 健康危険情報があるようでしたら記載ください。
研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。