

## 資料集

### 資料 1 プラダーウィリ症候群の Clinical questions

- (1) 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？
- (2) 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？
- (3) 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？
- (4) 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？
- (5) 側弯症・骨密度：村上
  - 側弯症発症の原因は何か？は側弯症予測可能か？
  - 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか？
  - GH治療は側弯症にどのような影響を与えるか？
  - 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・害の判断方法は？
  - 骨密度は低下しているか？
  - 側弯症と骨密度の関連は？
- (6) 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？
- (7) 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？
- (8) 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？
- (9) 内分泌学的異常：室谷
  - 性腺機能低下の原因は何であるか？性別による違いはあるか？
  - 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？

(10)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
- 癩癩・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）

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？

(11)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。

## 資料4：プラダーウイリ症候群の診断と鑑別診断

### CQ-1：プラダーウイ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

解説：プラダーウイリ症候群は、発症責任領域染色体 15q11-13 インプリンティング領域の父性発現遺伝子（特に SNORD116）が発現しなくなる状態に起因する疾患と定義づけられる。事実、この遺伝的背景を持つ患者は、例外なく典型的なプラダーウイリ症候群症状を呈する。

一方、プラダーウイリ症候群では、極めて詳細な表現型解析に基づいて臨床診断された患者の少なくとも 17% でプラダーウイリ症候群インプリンティング領域の異常が見つかっていない。さらに、プラダーウイリ症候群を臨床診断された患者からは下記のプラダーウイリ症候群とは異なる疾患の異常が同定されている。

Angelman syndrome

47,XXX confirmed by karyotype and Fragile-X confirmed

Paracentric inversion (X)(q26q28) by chromosomal analysis and FISH

Fragile X confirmed by the presence of FMR1 mutation

10q26 deletion

12q subtelomere deletions by array CGH

Duplication of X(q21.1-q21.31) by G-banded karyotyping and array CGH

Maternal uniparental disomy of chromosome 14 (Temple 症候群)

Positive FISH for 1p36 deletion. 1p36 deletions

Klinefelter syndrome karyotype by karyotyping and Xq duplication

Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy

Copy number imbalance in chromosome 2, 3, 6, 7, 10, 12, 14 and X

2pter deletion

6q16.1-q21 deletion

特に、第 14 染色体母性ダイソミーおよび父由来第 14 染色体のエピ変異や DLK1/RTL1 欠失に由来する Temple 症候群は、乳児期にはプラダーウイリ症候群をわめて類似する症状を呈することがある。しかし、幼児期からはプラダーウイリ症候群と鑑別しうる。

また、国内では、成育医療研究センターにおいて PWS が臨床的に疑われた約 300 症例以上で MS-MLPA 法によるメチル化解析を実施し、そのうち約 100 症例でメチル化異常が認められている。

### CQ-2：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は、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域の欠失（low-copy repeats に介在される 2 つのパターンの欠失が 99% 以上を占める）、母性ダイソミー、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域（メチル化可変領域 DMR）のエピ変異（高メチル化）に起因する。これらは、すべてメチル化解析により確定診断が可能である。その方法はいくつか存在するが、bisulfite 処理後のゲノム DNA を用いたメチル化解析（メチル化 DMR と非メチル化 DMR を特異的に増幅する PCR 解析で、保険適応で SRL で実施している）、MLPA（キット可されて販売されている）、パイロシークエンス（研究室レベル）が代表的である。これらの結果は明瞭であり、プラダーウイリ症候群の診断に迷うような結果は、体細胞モザイクを除いて見られない。また、100 例以上の患者で異なる検査法を実施したとき、結果に不一致はみられない。欠失に関しては FISH（保険適応あり）でも診断可能であるが、FISH の場合、父由来第 15 染色体のインプリンティング領域が欠失しているかどうかは確定できない。また、極めて例外的な患者（現在までに 8 例）では、コモンな欠失ではなく、SNOD116 を含み、DNR を含まない微細欠失が報告されており、これらの症例では、アレイ CGH が必要である。

メチル化解析のコスト

1. メチル化特異的 PCR：1000-2000 円／検体
2. MS-MLPA：9000-10000 円／検体
3. パイロシークエンス法：2000-3000 円／検体

### CQ-3：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

上記の背景から、プラダーウイリ症候群の遺伝子診断の適応基準が提唱され、現在広く使用されている。

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

出生～2 歳	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
2～6 歳	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
	2. 全般的な発達遅延
6～12 歳	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）
	2. 全般的な発達遅延
	3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
13 歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
	2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
	3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

-古典的な臨床診断基準

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

-Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究

Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92.

16.7% of patients with molecular diagnosis did not meet the 1993 clinical diagnostic criteria retrospectively, suggesting that the published criteria may be too exclusive.

-これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

Temple 症候群とプラダーウィリ症候群の鑑別

Kagami M\*, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, **Ogata T\***: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* 19 (12): 1356–1366, 2017. doi: 10.1038/gim.2017.53.

PWS の臨床診断の精度

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

-Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究

Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92.

16.7% of patients with molecular diagnosis did not meet the 1993 clinical diagnostic criteria retrospectively, suggesting that the published criteria may be too exclusive.

-これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

PWS の遺伝学的検査における MS-MLPA の有用性を述べた最初の論文

Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*. 2006 Jul;52(7):1276-83.

-PWS の遺伝学的診断の方法や問題などがまとまっている review

Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Transl Pediatr*. 2017 Jan;6(1):46-56. doi: 10.21037/tp.2016.07.04.

メチル化異常の認められない SNORD116 欠失症例報告

Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from

array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics*. 2019 Feb 28;11(1):36. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.

Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*. 2008; 40( 6): 719- 721.

de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet*. 2009; 18( 17): 3257- 3265.

Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18( 11): 1196- 1201.

Bieth E, Eddiry S, Gaston V, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23( 2): 252- 255.

Hassan M, Butler MG. Prader-Willi syndrome and atypical submicroscopic 15q11-q13 deletions with or without imprinting defects. *Eur J Med Genet*. 2016; 59( 11): 584- 589.

Anderlid BM, Lundin J, Malmgren H, Lehtihet M, Nordgren A. Small mosaic deletion encompassing the snoRNAs and SNURF-SNRPN results in an atypical Prader-Willi syndrome phenotype. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A( 2): 425- 431.

Fontana P, Grasso M, Acquaviva F, Gennaro E, Galli ML, Falco M, Scarano F, Scarano G, Lonardo F. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet*. 2017 Oct;92(4):440-443.

-転座により 15q11-13 の連続性が保たれなくなったことで PWS 臨床症状を呈するが、メチル化異常が認められない 2 例の報告

Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet*. 1996 Apr;5(4):517-24.

Kuslich CD, Kobori JA, Mohapatra G, Gregorio-King C, Donlon TA. Prader-Willi syndrome is caused by disruption of the SNRPN gene. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):70-6.

単一遺伝子変異によるプラダーウィリ症候群はない  
MAGEL2 遺伝子変異症例は Schaaf-Young 症候群と呼称される。

MAGEL2-related disorders: A study and case series.

Patak J, Gilfert J, Byler M, Neerukonda V, Thiffault I, Cross L, Amudhavalli S, Pacio-Miguez M, Palomares-Bralo M, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Powis Z, Alcaraz W, Tang S, Jurgens J, Barry B, England E, Engle E, Hess J, Lebel RR. *Clin Genet*. 2019 Aug 9. doi: 10.1111/cge.13620. [Epub ahead of print]

Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals.

McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, Rech M, Bostwick B, Scott D, Kraft K, Roscioli T, Charrow J, Schrier Vergano SA, Lose E, Smiegel R, Lacassie Y, Schaaf CP. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2564-2574. doi: 10.1002/ajmg.a.40650. Epub 2018 Oct 10.

Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome.

Cheon CK. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Sep;21(3):126-135. Epub 2016 Sep 30. Review.

Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism.

Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1405-8. doi: 10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29.

*Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria.

Holm VA<sup>1</sup>, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F.

*Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92.

The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria.

Gunay-Aygun M<sup>1</sup>, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB.

*Transl Pediatr*. 2017 Jan;6(1):46-56. doi: 10.21037/tp.2016.07.04.

The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome.

Smith A<sup>1</sup>, Hung D<sup>2</sup>.

*Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0. Epub 2011 Sep 26.

Prader-Willi syndrome.

Cassidy SB<sup>1</sup>, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ.

*Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1405-8. doi: 10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29.

Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism.

Schaaf CP<sup>1</sup>, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y.

*Eur J Med Genet*. 2016 Nov;59(11):584-589. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.017. Epub 2016 Sep 19. Prader-Willi syndrome and atypical submicroscopic 15q11-q13 deletions with or without imprinting defects. Hassan M<sup>1</sup>, Butler MG

## 資料 5 : プラダーウィリ症候群における成長ホルモン治療

CQ-1: 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

解説: プラダーウィリ症候群における GH 効果は、下記のように臨床治験、学会コンセンサス、総説など、すべての領域で承認され、推薦されている。なお、GH 欠乏については、まだ最終結論は出ていない。以下の各々の論文についてエッセンスを記載する。

**Prevalence of growth hormone (GH) deficiency in previously GH-treated young adults with Prader-Willi syndrome. Donze SH, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):118-123.**

エビデンスレベル 該当なし

遺伝学的に PWS と診断され、少なくとも 2 年間の GH 治療歴があり、さらに成人身長に達した PWS 患者 60 例において、GH 分泌不全の有病率を検討した対照群を伴わない研究である。血清 IGF-I および IGFBP-3、GHRH (1 µg/kg)-アルギニン (0.5 g/kg) 負荷時の GH を検討した。IGF-I は、2 例 (3%) において -2 SD 未満で、IGFBP-3 は正常範囲であった。GH 頂値は、中央値 17.8 µg/L [12.2 ~ 29.7] で、9 例 (15%) において 9 µg/L 未満であった。成人 GHD の基準 (GH 頂値 < 9 µg/L かつ IGF-I < -2 SD) を満たす例は認められなかった。GH 頂値においては、染色体欠失症例と母性ダイソミー症例間で有意差はなかった。

**Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatotropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. Lorenzo Iughetti, et al. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):93.**

エビデンスレベル 2a

Omnitrope® (Genotropin® のバイオンミラー製剤) の有効性と安全性を検討した多施設共同縦断観察研究である PATRO (Patients Treated with Omnitrope) のうち、イタリア症例 186 例を報告した論文である。GH 投与により身長 SDS は、 $-2.29 \pm 0.84$  (ベースライン) から  $-1.13 \pm 1.15$  (4 年後) へと改善が認められた。186 例中 7 例 (3.8%) が PWS であったが、PWS に絞った統計解析は行われていない。

**Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. Merlin G. Butler, et al. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):957-974.**

エビデンスレベル 3

GH 治療中の PWS 患者の成長曲線を作成するための症例対照研究である。対象は 0 ~ 18 歳の GH 治療歴のある遺伝学的に PWS と診断された 171 症例である。対照である GH 無治療 PWS 患者のデータは、文献とデータベースから引用された。GH 治療は、PWS 患者における 3 歳以降の身長改善をもたらした (男性では 4 ~ 12 歳、女性では 4 ~ 11 歳において、無治療群の 97 パーセントイルが治療群の 90 パーセントイルに相当した)。

**Effects of Growth Hormone Treatment on Height, Weight, and Obesity in Taiwanese Patients with Prader-Willi Syndrome. Hsiang-Yu Lin, et al. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(6):305-9.**

エビデンスレベル 4

アジア人 PWS における GH 治療の有効性を検討するための後ろ向き研究である。対象は台湾人 PWS 患者 46 例 (男性 27 例、女性 19 例) で、GH 治療開始前と開始後の身長、体重、BMI、Rohrer 指数を比較した。身長は、治療開始前  $-1.24$  SD、開始後 1 年後  $-0.31$  SD ( $p < 0.01$ )、2 年後  $0.00$  SD ( $p < 0.001$ )、3 年後  $-0.26$  SD ( $p < 0.001$ ) と有意に改善した。Rohrer 指数も、治療開始前 224.2、1 年後 186.6 ( $p < 0.001$ )、2 年後 178.9 ( $p < 0.001$ )、3 年後 169.3 ( $p < 0.001$ ) と有意に改善した。

**Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. N. E. Bakker, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4013-22.**

エビデンスレベル 4 (コントロール群が存在しないので 4)

PWS における GH 長期投与の有効性を検討した多施設共同前向きコホート研究である。対象は 8 年間の GH (0.035 mg/kg/day) 治療を受けた PWS 患者 60 例において、治療開始後 1 年おきに除脂肪体重と体脂肪率を計測した。除脂肪体重は最初の 1 年間で有意に増加し、その後 7 年間維持された。体脂肪率と BMI も最初の 1 年間で有意に減少した。身長 SDS は、 $-2.24 \pm 0.15$  SD (治療開始前) から、 $-0.08 \pm 0.15$  SD (治療開始 4 年後) へと改善し、開始後 8 年にはオランダ人正常基準との間に有意差は認められなくなった。

**EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY IN CHILDREN WITH PRADER-WILLI SYNDROME – OUR**

**FIRST EXPERIENCES. *Acta Clin Croat.* 2018;57:744-755.**

エビデンスレベル 4

遺伝学的に PWS と診断された女性 1 例と男性 3 例における GH の効果・副作用について治療開始前後で比較検討した研究である。rhGH は 0.035 mg/kg/day で開始され、IGF-I 値を参考に増量された。身長 SDS は治療開始時と比較して上昇し、2 年以上の治療開始後には一般集団の正常範囲にまで改善した。BMI は最初の 1 年で低下したが、その後再上昇した。糖代謝および脂質代謝への影響は認められず、その他の有害反応も認められなかった。

**Growth hormone treatment in non-growth hormone deficient children. Loche S., et al. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):1-7.**

エビデンスレベル 1b (少なくとも 1 つのランダム化比較試験を含むレビュー)

Non-GHD における GH 治療についての総説である。PWS 患者の約 80% が GH 分泌不全を合併する。これまでの対照研究は、PWS に対する GH 治療が、身長、体組成、筋力の改善をもたらすことを示している。PWS 患者に対する GH 治療のコンセンサスガイドラインが近年発行された。治療開始量としては、通常推奨量 0.035 mg/kg/day の半分量が推奨されている。

**Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome. Lo ST, et al. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015;120(4):315-27.**

エビデンスレベル 1b

PWS の適応能力における GH 長期間投与の有用性を検討する多施設共同ランダム化比較試験である。対象は遺伝学的に診断された PWS 患者 75 例 (幼児 42 例、思春期前小児 33 例) である。早期に GH 治療を開始した方が、適応能力が高かった。身長に関する記載はない。

**Impact of genetic subtype of Prader-Willi syndrome with growth hormone therapy on intelligence and body mass index. Butler M. G., et al. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1826-1835.**

エビデンスレベル 2b (過去のコホート症例との比較、身長に関するデータは乏しい)

PWS の知能と BMI における GH 治療の有効性について検討した研究である。対象は遺伝学的に診断された PWS 患者 103 例 (University of California, Irvine の 56 例と Vanderbilt University の 47 例の 2 つのコホート研究の合計) において、GH 治療、PWS の遺伝学的分類、身長、体重を比較した。片親性ダイソミー (UPD (15)) では、GH 治療群における言語性 IQ が、非治療群と比較して有意に高かった。また、15q11-13 欠失症例の言語性 IQ は、UPD (15) と比較して有意に低かった。身長に関するデータはなかった。

**Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. Cohen M., et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(2):212-5.**

エビデンスレベル 3

PWS 小児患者における GH 分泌不全の年齢と有病率の関係を検討した研究である。0.4 ~ 15.5 歳の PWS 47 例における GH 分泌負荷試験の結果が統計解析された。このうち、32 例 (68%) に GH 分泌不全が認められた。低年齢 (18 ヶ月未満) の GH 分泌不全の有病率 (27%) は、高年齢の有病率 (81%) と比べて有意に低かった ( $p = 0.001$ )。肥満群における GH 分泌不全の有病率 (88%) は、非肥満群の有病率 (58%) に比べ、有意に高かった ( $p = 0.04$ )。GH の治療有効性については論じられていない。

**【PWS 患者における GH 治療中断による認知機能への影響を報告した論文の要約】**

**Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11:153.**

エビデンスレベル 1b

25 例の PWS 若年患者における無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。プラセボと GH (0.67 mg/m<sup>2</sup>/day) をそれぞれ 1 年間ずつ (計 2 年間) 投与し、IQ の変化を調べた。GH 投与時と比較して、1 年間のプラセボ投与後の認知機能は低下していなかった。しかし、長期休薬による認知機能低下の可能性は否定できない。

**【PWS 患者の成長曲線を作成した論文の要約】**

**Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome. *PEDIATRICS.* 2015;135(1):e126-35.**

エビデンスレベル 該当なし (成長曲線を作成した論文)

GH 投与を受けていない PWS 患者 120 例 (男性 63 例、女性 57 例) の身体計測結果から、体重、身長、頭囲、BMI について 7 つのパーセンタイル (3<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, 97<sup>th</sup>) における標準成長曲線 (3 歳から 18 歳) を、歪度、中央値、変動係数をパラメータとした LMS 法により作成した。



### 【PWS 患者における GH 治療の体組成に対する効果を報告した学会報告の要約】

**Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome has Sustained Positive Effects on Body Composition. ESPE Abstracts. 2019;92:FC12.3.**

エビデンスレベル 2a

PWS 若年成人患者 48 例における前向きオープンラベル試験である。成人身長到達後も GH 治療を 2 年間継続した群と、成人身長到達時に GH 治療をいったん中断した後に (平均 1 年間の休薬) GH 治療を 2 年間行った群において、体組成の変化を調べた。成人身長到達後も GH 治療を継続した 22 例では、体脂肪率 (FM%) は 2.2 SD (1.9 ~ 2.4) → 2.2 (2.0 ~ 2.4) ( $p = 0.42$ )、除脂肪体重 (LBM) は -2.0 SD (-2.6 ~ -1.5) → 2.0 (-2.5 ~ -1.5) ( $p = 0.94$ ) と有意な変化はなかった。GH 投与中断後に再開した 26 例では、FM% は 2.2 SD (2.0 ~ 2.4) → 1.9 (1.7 ~ 2.1) ( $p < 0.001$ ) と有意に低下し、LBM は -2.3 SD (-2.7 ~ -2.0) → 1.9 (-2.2 ~ -1.5) ( $p < 0.001$ ) と有意に上昇した。PWS 成人患者においても GH 治療は有用であり (GH 治療継続群では小児期の体組成を維持し、GH 中断群では体組成の改善がみられた)、主要な有害事象は認められなかった。

### 【1 型糖尿病を併発した成長ホルモン分泌不全小児例に対する GH の効果を報告した論文の要約】

**Efficacy of Growth Hormone Treatment in Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Growth Hormone Deficiency—An Analysis of KIGS Data. J Pediatr. 2018;198:260-264.**

エビデンスレベル 3

KIGS (Pfizer International Growth Database) に登録されている 1 型糖尿病 (T1DM) と成長ホルモン分泌不全 (GHD) を併発した症例のうち、GHD より先に前思春期に T1DM を発症した 24 例を対象としたコホート研究である。GH 治療開始 1 年間の成長率を GHD 単独発症児と比較した。T1DM と GHD の併発児は、GHD 単独発症児と同様の臨床像を呈し、治療開始時年齢 ( $10.2 \pm 3.13$  vs  $8.42 \pm 3.46$  years,  $p = 0.14$ )、治療開始時身長 SDS ( $-1.62 \pm 1.38$  vs  $-1.61 \pm 1.51$ ,  $p = 0.80$ )、GH 投与量 ( $0.24 \pm 0.08$  mg/kg/week vs  $0.20 \pm 0.04$  mg/kg/week,  $p = 0.09$ ) に違いはみられなかった。治療開始 1 年間の成長率も GHD 単独発症児と同等であった (身長 SDS:  $7.54 \pm 3.11$  cm/year vs  $8.35 \pm 2.54$  cm/year,  $p = 0.38$ )。T1DM は GH 治療に対して影響を及ぼさないようであり、T1DM と GHD の併発児においても、GH 治療を除外すべきではない。

### 【PWS 患者における GH 治療についてレビューした論文の要約】

**Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(2):62-67.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱い)

GH 治療は PWS 患者に対して、成長、体組成、精神運動発達など多面的に有益な作用がある。推奨される GH 投与量は  $0.5 \sim 1$  mg/m<sup>2</sup>/day であり、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、アデノイド・口蓋扁桃肥大、高度肥満や糖尿病発症の状態では開始すべきではない。遺伝学的に確定した PWS 症例においてのみ、食事・運動療法、生活様式などの環境整備とともに GH 治療を考慮するべきである。

### 【PWS 患者の診断・管理で推奨されることをレビューした論文の要約】

**Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4183-4197.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者における診断・管理で推奨されることを報告した論文である。適切な遺伝学的診断による早期診断、小児期早期からの GH 治療、食事環境のコントロールと定期的な運動、適切な成人期医療への移行、成人期のグループホームの考慮、行動上の問題への理解など多面的なアプローチが必要である。

### 【PWS 患者における GH 治療のコンセンサスガイドラインに関する論文の要約】

**Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):E1072-E1087.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

遺伝学的に確定した PWS 患者に対する GH 治療は、できれば専門家たちによる多面的な評価に従って考慮されるべきであり、食事・環境・生活様式への介入も必要である。知能障害があっても治療はされるべきであり、インフォームドコンセントには有益性と危険性に関する情報も含まなければならない。GH 治療の除外基準には、高度肥満、コントロール不良の糖尿病、無治療の重度睡眠時無呼吸、進行癌、精神異常などが含まれる。治療効果の優先順位は、年齢や身体的・精神的・社会的障害の有無により変化し、危険性よりも有益性の方が上回る限り、治療は続けられるべきである。

### 【PWS の診断、治療・管理についてまとめた論文の要約】

**Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(2):136-66.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者では、合併症を伴う肥満と過食が主な死亡原因となるので、適切な診断・管理・治療が必要である。臨床医に限らず、他のヘルスケア提供者も利用できるように、臨床・遺伝・治療についての要約が診療の流れに沿って分類されており、臨床医や家族、他の関係者からよく受ける質問についても言及されている。

**【PWS 小児患者における Norditropin® 長期投与の効果と安全性に関する論文の要約】**

**The Efficacy and Safety of Long-term Norditropin® Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Metab Res.* 2013;45:532-536.**

エビデンスレベル 3

遺伝学的に PSW と診断され、GH 治療 (0.03 ~ 0.06 mg/kg/ day) を 12 ヶ月以上 [平均 4.1 年 (0.9 ~ 9.5 年)] 受けた前思春期患児 41 例における後ろ向き観察研究である。治療開始 12 ヶ月後の時点での平均獲得身長は 0.9 SD ( $p < 0.0001$ )、最終観察時点 (およそ 6 年後) での平均獲得身長は 1.3 SD ( $p = 0.0001$ ) であり、85% の患児が -2 SDS 以上の身長に達した。除脂肪体重は 9.1% 増加し、脂肪容積は 9.1% 減少した ( $p = 0.019$ )。重篤な有害事象は認められなかった。前思春期の PWS 患児では、長期 GH 治療により身長と体組成の有意な改善がみられ、治療の忍容性は良好だった。

**【PWS 成人患者における GH 治療効果に関する論文の要約】**

**Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):86-93.**

エビデンスレベル 1a

PWS 成人患者に対する GH 治療のコホート研究を報告した 8 報の論文を用いたメタアナリシスである。成人 PWS 患者 134 例 (男性 75 例、女性 59 例) において、GH 治療の効果・安全性について検討した。12 ヶ月の GH 治療により、体脂肪の減少 [-2.91% (-3.90 ~ -1.91)]、内臓脂肪の減少 [-32.97 cm<sup>2</sup> (-55.67 ~ -10.26)]、皮下脂肪の減少 [-55.24 cm<sup>2</sup> (-89.05 ~ -21.44)] が認められ、より長期の研究では除脂肪体重 (LBM) の増加 [2.82 kg (1.31 ~ 4.33)] が認められた。Body mass index (BMI) や血清脂質の変化はなかった。12 ヶ月間の GH 治療により、空腹時血糖のわずかな上昇 [0.27 mmol/l (0.05 ~ 0.49)]、空腹時インスリンの上昇 [20.24 pmol/l (-0.55 ~ 41.02)] とインスリン抵抗性の上昇 [HOMA: 0.60 (-0.04 ~ 1.24)] が認められた。GH 治療により、PWS 成人患者では体組成の改善が認められたが、耐糖能の悪化が少なくとも一過性にあるかもしれない。

**【PWS 成人患者における GH 治療効果に関する論文の要約】**

**Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. *Clin Endocrine.* 2012;41(2):191-199.**

エビデンスレベル 2a

PWS 成人患者 46 例 (男性 21 例、女性 25 例) におけるランダム化二重盲検試験であり、最初の 1 年はプラセボまたは GH 投与を行い、その後 2 年間はオープンラベル化して GH 投与をおこなった。1 年目の評価では、GH 投与群において IGF-I が 1.51 SD 上昇し ( $p < 0.001$ )、体組成の改善がみられた。内臓脂肪は 22.9 mL 減少し ( $p = 0.004$ )、腹部皮下脂肪は 70.9 mL 減少 ( $p = 0.003$ )、大腿部脂肪は 21.3 mL 減少した ( $p = 0.013$ )。一方で、大腿の筋肉は 6.0 mL 増加した ( $p = 0.005$ )。除脂肪体重は 2.5 kg 増加し ( $p = 0.005$ )、全脂肪量は 4.20 kg 減少した ( $p < 0.001$ )。体組成に対する治療効果は、2 年間の GH 治療後も維持されていた。GH 治療は、体組成異常に対する有益な効果を示し、重篤な有害事象を示さなかったことから、PWS 成人患者における治療オプションとなる。

**【PWS 患者の栄養管理に関する論文の要約】**

**Prader-Willi Syndrome-nutritional management in children, adolescents and adults. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;23(2):101-106.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS 患者の治療は、リハビリテーション、心理的ケア、言語障害治療から成り、クライテリアを満たす場合には GH 治療も適応となる。特に重要なのは適切な栄養管理であり、生後の栄養失調とその後の過体重を防ぐことである。小児期、思春期、成人期の PSW 患者と関わる臨床医と栄養士に向けて栄養管理と食事療法について述べられている。

**【低身長もしくは GH 分泌不全を呈した PWS 患者と遺伝学的に診断された PWS 患者における GH 治療の効果を検討した論文の要約】**

**Response to growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome: auxological criteria versus genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):1045-1051.**

## エビデンスレベル 2b

低身長もしくは GH 分泌不全を呈した PWS 患者 (PWS-SS) 72 例と遺伝学的に診断された PWS 患者 (PWS-Dx) 94 例において、GH 治療前後の身長、BMI、骨年齢/暦年齢比、有害事象を比較した。治療開始時点で、PWS-SS は PWS-Dx と比較して低身長 (-2.6 SD vs -1.1 SD,  $p < 0.001$ )、低 BMI (0.6 SD vs 1.5 SD,  $p < 0.05$ ) で、骨年齢の遅延 (骨年齢/暦年齢比: 0.7 vs. 0.9,  $p < 0.05$ ) がみられた。両親の身長も PWS-SS の方が低かった (-0.13 SD vs -0.28 SD,  $p < 0.005$ )。2 年間の GH 治療による平均身長増加は 0.9 SD であった (2 年後の身長: PWS-SS -1.7 SD, PWS-Dx -0.1 SD; BMI: PWS-SS -1.0 SD, PWS-Dx -0.6 SD)。ウェスト/身長比は減少 (PWS-SS 0.60 vs PWS-Dx 0.56)、骨年齢の遅延に変化はなかった。重篤な有害事象は報告されなかった。

### 【PWS 患者におけるエピゲノム治療について検討した論文の要約】

**Epigenetic therapy of Prader-Willi syndrome. *Transl Res.* 2019;208:105-118.**

エビデンスレベル 該当なし

PWS 患者由来 iPS 細胞および iPS 由来神経細胞における SETDB1 (H3K9m3 methyltransferase) と ZNF274 (zinc finger protein) の不活性化は、母由来染色体由来 *SNRPN* および *SNORD116* クラスターの再活性化をもたらした。Histone 3 lysine 9 methyltransferase である EHMT2/G9a 阻害剤は、PWS 患者由来線維芽細胞と PWS マウスモデルにおいて、母由来染色体上の父性発現遺伝子である *SNRPN* および *SNORD116* の発現を可能とした。さらに EHMT2/G9a 阻害剤処置により、周産期致死となる PWS マウスモデルを救命できる。これらの結果は、ヒト PWS 患者に対するエピゲノム治療が実用可能であることを支持する証拠である。

### 【PWS の特徴・診断・管理についてレビューした文献の要約】

**Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS は乳児早期の低緊張と哺乳不良、乳児後期から小児期の過食・肥満が特徴的である。運動発達と言語発達の遅滞もあり、様々な程度の知能障害をもつ。行動特徴(かんしゃく、頑固な性格)、性腺機能低下、低身長などを認める。乳児期には、十分に栄養摂取するために経管栄養などが必要で、小児期には、体重増加制限 (BMI < 30) のため食事管理が必要である。成長ホルモン補充療法は、身長の正常化、除脂肪量 (LBM) の増加、脂肪量低下をもたらす。行動上の問題に対して、セロトニン再吸収抑制薬は多くの患者に有効である。成人期には、PWS 患者専用のグループホームでの行動療法や体重管理を調整することで、病的肥満を予防する。PWS の原因は、父由来 15q11.2-q13 領域のインプリンティング遺伝子発現の欠失であり、いくつかのメカニズムがある。事家系での遺伝的原因がわかれば、出生前診断が可能である。

### **Sleep-Related Breathing Disorders in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A Placebo-Controlled, Crossover GH Trial.**

エビデンスレベル 1b

小児期に GH 治療を行い成人身長に達した PWS 患者 27 人を対象にした無作為割り付け二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。GH (0.67 mg/m<sup>2</sup>/d) とプラセボをそれぞれ 1 年間投与し、睡眠関連呼吸障害 (SRBD) に対する効果を評価した。プラセボ群と比較して、GH 群では無呼吸低呼吸指数 (AHI)、中枢型無呼吸指数 (CAI)、閉塞型無呼吸指数 (OAI) のいずれも上昇しなかった。

### **Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS に対する GH 治療についてのレビューである。GH 治療は体組成や身体的強度、認知レベルを改善する。PWS の患者に思春期以降も GH 治療を継続することで有益な影響があると示唆する情報がたくさんあるため、成人身長到達後も GH 治療の継続を考慮すべきである。PWS に対する GH 治療のリスクとベネフィットを長期に観察する必要がある。

### **Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;30:785-794.**

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS に対する GH 治療のレビューである。PWS 小児患者に GH 治療を行うと、身長の伸び、体組成、代謝、神経認知機能に対してプラスの影響があることは既に報告されている。PWS 小児患者と同様に、PWS 成人患者に対しても、GH 治療を行うことで体脂肪や運動耐容能、QOL の面で有益な効果がある。

### **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.**

### エビデンスレベル 3 (前思春期群と思春期群の比較)

ジェナトロピンで治療された PWS 小児患者の縦断的データを用いて、PWS に対する GH 治療の有効性と安全性を評価した後ろ向きコホート研究である。3 年間 GH 治療を行った前思春期患者 522 例と成人身長に達した 173 例を対象とした。前思春期群では身長 SDS が Mean (SD) で -0.31 (1.34) 改善した ( $p < 0.05$ )。前思春期群では、BMI-SDS が Mean (SD) で 1.11 (2.09) から 1.53 (1.43) に増加したが ( $p < 0.05$ )、思春期群では有意な変化がなかった。

### Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach.

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS の内分泌的問題と、そのスクリーニングや管理方法について書かれた論文のレビューである。PWS 患者は視床下部疾患を有し、成長ホルモン分泌不全や性腺機能低下、甲状腺機能低下、副腎不全、骨密度低下が引き起こされる。また、メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病、肥満のリスクが上昇する。

### Prader-Willi syndrome. *GENETICS in MEDICINE*. 2012;14:10-26

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS のレビューである。臨床的な診断クライテリアは存在するが、確定診断は遺伝学的検査で行うべきである。15q11.2-q13 領域の父性欠失が 65-75%、15 番染色体の母性 UPD が 20-30%、インプリンティング欠損が 1-3% を占める。親特異的 DNA メチル化解析により 99% 以上の症例を検出できる。

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

エビデンスレベル 1b?? (レビューの扱いを確認)

PWS について広範囲にまとめた論文レビューである。主な原因は父由来 15q11-q13 の欠失 (65-75%)、15 番染色体の母性ダイソミー (20-30%)、インプリンティング異常 (1-3%) であり、DNA メチル化解析により診断ができる。臨床所見は年齢と共に変化し、乳児期には低緊張と哺乳不良である。その後、低身長、過体重、発達遅滞、問題行動が明らかとなる。視床下部障害により、過食、体温調節障害、痛覚過敏、過眠、複数の内分泌異常が引き起こされる。PWS の早期診断と管理についての最新情報は、すべての内科医にとって重要であり、肥満に関連した障害と関連する合併症の予測や合併症の管理・緩和に役に立つ。

### The Efficacy and Safety of Long-term Norditropin ® Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Metab Res*. 2013;45(7):532-536.

エビデンスレベル 4

遺伝学的に PWS と診断され、GH (0.03-0.06 mg/kg/day) を 12 か月以上 [平均 4.1 年 (0.9 ~ 9.5 年)] 投与された 41 例の前思春期の患者を対象とした後ろ向き観察研究である。最終観察時に、85% の患者が  $-2.0$  SD 以上の身長に到達し、除脂肪体重の増加 (9.1%) と脂肪減少 (9.1%) がみられた。8 例の患者で側弯、3 例の患者で睡眠時無呼吸が報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。

### Effect of Genotype and Previous GH Treatment on Adiposity in Adults With Prader-Willi Syndrome.

エビデンスレベル 3 (染色体欠失群と片親性ダイソミー群のケースコントロール)

16 歳以上の 72 例の成人 PWS 患者 ( $25.5 \pm 8.9$  歳) を対象として、遺伝学的サブタイプ別に (染色体欠失群 ( $n = 47$ ) と片親性ダイソミー (UPD) 群 ( $n = 26$ ))、小児期の GH 治療歴を考慮しながら体組成と代謝プロファイルと比較した。UPD 群と比較して、染色体欠失群は BMI が高かったが ( $40.9 \pm 11.5$  vs  $34.6 \pm 9.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ )、体脂肪率や代謝プロファイル、脂肪細胞のサイズ、安静時エネルギー消費率、過食スコア、グレリン値に差はなかった。GH 治療歴のある患者で比較すると、染色体欠失群と UPD 群間で BMI の差はなかった ( $33.0 \pm 9.7$  vs  $33.5 \pm 11.1$  kg/m<sup>2</sup>)。染色体欠失群でのみ、小児期の GH 治療が体脂肪および脂肪細胞の減少と関連していた。

## 資料 6：プラダーウィリ症候群における体組成管理

### CQ1-1 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

解説： プラダー・ウィリ症候群（PWS）では幼児期以降に過食が顕在化し、過食を上手くコントロールできない場合は、肥満になる。過食・肥満に対する治療としては食事療法がその中心となる。乳児期には栄養摂取障害があり経管栄養を必要とすることもあるが、幼児期以降では過食が出現し始める。食事療法の原則は①発育に必要な適正エネルギーを担保すること、②微量元素も含めて栄養素をバランスよく摂取することである。しかし、PWS では基礎代謝・活動量が少ないため、必要エネルギー量は少なめで良いことが知られている[1, 2]。

PWS では、体重維持のため 8.4-14.6 kcal/身長 cm [3]から 10.0-14.0 kcal/身長 cm [4]、体重減少のためには 7-9 kcal/身長 cm のカロリー摂取が推奨されており [4]、現在では 10 kcal/身長 cm/日のカロリー摂取量を基準に食事療法がおこなわれていることが多い。このカロリー摂取量を基準にした食事介入により、小児-青年期の PWS 患者において BMI が有意に減少することが報告されている [5, 6]。PWS において食事療法を始める時期であるが、幼児期以降に過食が出現することを考えると、その時期以前に開始することが理論的である。Schmidt らは、18 か月未満の早期に食事療法を開始した PWS 患者 9 名（食事療法早期介入群）を前向きに 4 歳までフォローし、その身長・体重を 5 歳以降に診断された PWS 児の 4 歳時のデータと比較している。食事療法の内容は、摂取カロリーが 10 kcal/cm/日で、3 大栄養素の内容は、炭水化物が 55%、タンパク質が 25%、そして脂肪が 20%であった。食事療法早期介入群では有意に BMI が低く、食事療法早期介入の効果と考えられた [7]。しかし、早期介入群では身長も有意に低下していた [7]。また、同様の検討を 10 歳時にも行っているが、4 歳時と同様の結果であった [8]。また、3 大栄養素の組成配分の効果を検討した論文もある。2-10 歳の 61 名の PWS を対象に行った横断研究では、7-10 kcal/cm/日のカロリー量で炭水化物 40-50%、タンパク質 20-30%、脂肪 25-30%の指導を行った。この指導を遵守できた人では、遵守できなかった患者に比べて、脂肪量が少なく、BMI も低値であった。遵守できなかった PWS 患者では炭水化物の摂取量が多く、炭水化物の過剰摂取は体組成管理に悪影響であると考えられる [9]。

このように、PWS における食事療法の有効性に関するエビデンスレベルの高い論文は存在しない。しかし、PWS 患者の体重管理における食事指導の必要性は多くの専門家において一致する見解である状況を鑑み、推奨度は 1 とした。

1. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A (1988) Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 37:115-120.
2. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE (2007) Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A* 143A:449-459.
3. Holm VA, Pipes PL (1976) Food and children with Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 130:1063-1067.
4. Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P (1992) A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc* 92:823-830, 833.
5. Bonfig W, Dokoupil K, Schmidt H (2009) A special, strict, fat-reduced, and carbohydrate-modified diet leads to marked weight reduction even in overweight adolescents with Prader-Willi syndrome (PWS). *ScientificWorldJournal* 9:934-939.
6. Lima VP, Emerich DR, Mesquita ML, Paternez AC, Carreiro LR, et al. (2016) Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eat Behav* 21:189-192.
7. Schmidt H, Schwarz HP, Enders A (2001) Dietary intervention in the first four years prevents abnormal weight gain but negatively affects height development in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 90:468-469.
8. 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.
9. 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.

### CQ1-2 運動療法は体組成改善に有効か？

推奨度 1

エビデンスレベル C

解説： PWS 患者における運動療法の長期効果に関する論文は多くない。また、体組成への効果を検討した論文は更に少ない。RCT のようなエビデンスレベルの高い論文は存在せず、多くは前向きのコントロールス

タディーあるいはコントロールのない前後比較の研究である。運動療法の種類としては、有酸素運動、負荷運動あるいはその併用が用いられている。2018年にPWSにおける運動療法効果のシステマティックレビューが発表されており、PWSにおける運動療法は安全であり、身体能力の改善、特に心肺機能や筋力増強に効果的であることが述べられている(1)。運動療法が体重やBMIを減少させる効果を有すると報告されている一方(2, 3)、体重やBMIに変化を認めなかった論文も存在する(4, 5)。DXA法などを用いて体組成の評価を行った論文においても、運動療法は筋肉量を増やし(3, 6, 7)、脂肪量を減少させると報告されている(2, 8)。しかし、運動療法は筋肉量を増加させない(2, 5, 8)、脂肪量を減少させない(3, 5, 7)と報告する論文も存在する。多くの研究において食事療法の介入も同時に行われており、得られた効果が純粋に運動療法の効果に起因するものかの結論を導くにはさらなる研究が必要であると考えられる。筋肉量と脂肪量の両者が減少している論文もあり、栄養制限が過度に行われている影響も否定できない。以上から、PWS患者における運動療法は安全に施行でき、身体能力や体組成を改善する効果を有していると考えられる。運動療法がPWS患者における体組成を改善させる効果については、さらなるエビデンスレベルの高い研究が必要であるが、肥満治療における運動療法の一般的有効性を考えると、PWS患者においても体重・体組成維持目的における運動療法は有効な治療法であると考えられる。

1. Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincon-Castanedo C, Rubin DA, Lucia A. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019.
2. Grolla E, et al. Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes. *Disabil Rehabil*. 2011;33(19-20):1837-1847.
3. Rubin DA, Duran AT, Haqq AM, Gertz ER, Dumont-Driscoll M. Changes in cardiometabolic markers in children with Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity following participation in a home-based physical activity intervention. *Pediatr Obes*. 2018;13(11):734-743.
4. Capodaglio P, et al. Postural adaptations to long-term training in Prader-Willi patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:26.
5. Rubin DA, Wilson KS, Castner DM, Dumont-Driscoll MC. Changes in Health-Related Outcomes in Youth With Obesity in Response to a Home-Based Parent-Led Physical Activity Program. *J Adolesc Health*. 2019;65(3):323-330.
6. Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, Schlumpf M, Schmid S, Kromeyer-Hauschild K. Improving body composition and physical activity in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr*. 2003;142(1):73-78.
7. Schlumpf M, Eiholzer U, Gyax M, Schmid S, van der Sluis I, l'Allemand D. A daily comprehensive muscle training programme increases lean mass and spontaneous activity in children with Prader-Willi syndrome after 6 months. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(1):65-74.
8. Silverthorn KH, Hornak JE. Beneficial effects of exercise on aerobic capacity and body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 1993;97(6):654-658.

CQ2: 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

多くのRCTから、PWS小児において、GH治療による体組成改善効果が報告されている。Lindgrenらは、29名の小児PWS患者において12か月間のGH治療が体組成に与える影響をRCTで検討し、GH治療群ではコントロール群に比べにより体脂肪率が減少し、除脂肪体重が増加することを報告している[1]。その後も、多くのRCTで同様の結果が報告されている[2-10]。これらのRCTにおけるGH治療期間は6か月から24か月である。GHの長期効果を評価したRCTは存在しないが、後方視的検討から長期的にも体組成維持に有効であることが示されている[11]。

GH治療による体組成改善を示したRCTで使用されているGH量は、本邦の低身長改善目的で使用されている0.245mg/kg/週と同程度であり、現在使用しているGH治療量で低身長改善のみならず体組成改善効果を有すると考えられる。体組成改善目的でのGH治療の安全性に関しても、糖代謝、脂質代謝、血圧に大きな異常をもたらさないことも報告されている[12, 13]。以上から、PWS小児における体組成改善目的のGH治療は、数多くのRCTから有効性が確認されており、推奨度1、エビデンスレベルAとする。

1. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, et al. (1998) Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31.
2. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, et al. (2004) Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749.
3. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, et al. (2004) Growth hormone improves body composition

- and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
4. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
  5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB (1999) 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.
  6. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB (2000) 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.
  7. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) 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* 88:2206-2212.
  8. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) 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* 83:321-331.
  9. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, et al. (2008) 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)* 69:443-451.
  10. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC (2010) Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1758-1766.
  11. Lindgren AC, Lindberg A (2008) Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 70:182-187.
  12. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB (2010) Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1131-1136.
  13. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, et al. (2009) Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4205-4215.

### CQ3 GH 治療の乳幼児期における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

解説：乳幼児を対象に行われた複数の RCT においても、GH 治療による体組成改善効果が示されている[1-4]。また、早期の GH 開始は、体組成のみでなく、筋力、運動発達、知能面も改善させることが報告されている[1, 5-7]。特に、Carrel らは、18 か月未満の GH 治療開始が、運動発達を改善させることを報告している[1]。このように GH 治療は乳幼児期においても体組成を改善させることが報告されているが、より早期の介入が体組成管理により有効なのかを検討した論文は存在しない。

PWS 乳幼児では無呼吸の頻度が高く、GH 治療による無呼吸の悪化が懸念される[8]。Festen らは PWS 小児においてポリソムノグラフィを行い、PWS 小児では AHI (apnea hypoxia index) が高いが、6 か月間の GH 治療により AHI は悪化しなかったことを報告している[9]。しかし PWS 乳幼児の突然死がタイミング的に GH 開始後に起こることも多く、GH 治療開始前には、特に乳幼児期には、無呼吸の評価を行うことが推奨される。また、GH 治療によるアデノイド、扁桃肥大による無呼吸の悪化を予防するために、多くの専門家は GH を半量程度から開始している。

以上から、乳幼児期における GH 治療は体組成改善に対して有効であることが複数の RCT で示されており、推奨度 1、エビデンスレベル A とした。

1. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, et al. (2004) Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749.
2. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, et al. (2004) Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
3. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
4. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) 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* 83:321-331.
5. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, et al. (2014) Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* 134:e1619-1627.
6. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) 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* 88:2206-2212.
7. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H (2017) Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 58:64-74.
8. 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.
9. Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, et al. (2006) Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4911-4915.

### CQ4: 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

解説：PWS 小児患者における GH 治療の体組成改善効果に関しては多くの RCT が存在する。そして、ほとんどすべての論文で身長制限を設けておらず、GH 治療による体組成改善効果が示されている[1-8]。2013 年に発表された PWS 患者における GH 治療のコンセンサスガイドライン[9]にも、遺伝学的な PWS の診断をもって GH 治療の対象になることが記載されており、身長による制限の記載を認めない。乳児期における GH 治療の主たる目的は精神運動発達の改善であり、幼児期以降の小児では体組成および成長の改善が主たる目的と記載されている。PWS 患者の死因は肥満に起因する合併症であり、PWS 小児における GH 治療目的の 1 つである体組成改善は、生命予後の改善にもつながる可能性があり、PWS 患者における GH 治療は身長にかかわらず行うべきである。

1. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, et al. (1998) Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31.



2. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, et al. (2004) Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749.
3. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, et al. (2004) Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
4. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB (1999) 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.
6. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB (2000) 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.
7. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) 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* 88:2206-2212.
8. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) 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* 83:321-331.
9. 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.

CQ5: GH 治療は成人年齢でも行うべきか？

CQ9：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

解説：成人期 PWS における GH 治療が体組成に与える影響を解析したメタアナリシス論文が 2012 年に報告されている(1)。その論文では、12 か月間の GH 治療により、BMI は変化しないが、体脂肪量（内臓脂肪量、皮下脂肪量の両方）が減少し、除脂肪体重が増加することが報告されている。GH 治療における安全性に関する検討では、GH 治療により空腹時血糖と空腹時インスリン濃度が上昇する傾向を示したが（有意差を認めず）、新規に糖尿病を発症した症例を認めなかったと報告されている。最も頻度の高い副作用は浮腫であった。Hoybye(2)らは、成人 PWS に対する GH 治療の報告の中で、2 名の心不全による患者死亡例を報告した。1 名は GH 治療群（9 名）であったが、もう 1 名は GH 非治療群（8 名）であり、GH 治療に起因するかは不明であった。Sode-carlson(3)らは、24 か月間 GH 治療により耐糖能正常の 5 名において耐糖能低下を認め、耐糖能低下の 3 名（11 名中）において糖尿病型を呈したことを報告した。しかし GH 治療前に耐糖能低下を示した 3 名（11 名中）では、GH 治療により耐糖能が正常化した。本メタアナリシス以降には、2016 年、2017 年に二重盲検無作為比較クロスオーバー試験の結果が報告されている(4, 5)。これらの論文は、遺伝学的に診断された 27 名（男性 8 名、女性 19 名）の PWS 患者（14.1-20.2 歳）が対象としており、対象者の BMI は 0.9SD（1.3SD）と肥満コントロールは良好な集団であった。DXA で体組成を評価しているが、メタアナリシスの結果と同様に GH 治療により脂肪量は減少し、除脂肪体重が増加することが報告された。その効果に男女差を認めてなかった。空腹時血糖値と空腹時インスリン値は GH 治療群で増加していたが、正常範囲内の変化であった。経口ブドウ糖負荷テスト、血圧、脂質プロファイルは GH 群と非投与群で変化なし。糖尿病の発生無し。副作用無し。浮腫なし。

二重盲検無作為比較試験で使用されている GH の量は、0.023mg/kg/day(4, 5)、0.6mg（体重 100kg 未満）あるいは 0.8mg（体重 100kg 以上）(6, 7)、0.53mg/day(2)といずれも本邦の成人 GHD に対する GH 治療で使用されている使用量の範囲内であった。

GH 長期投与の報告に関しては、前述のメタアナリシスにおいて 12 か月以上（24-72 か月）の GH 治療は、12 か月の GH 治療と同様の体組成の効果を認めることが報告されている。Hoybye C らは、成人 PWS（31.1±5.4 歳）に対する GH 治療の長期効果、安全性を平均 5.1 年にわたり前向きに検討している。GH 治療により IGF1、除脂肪体重は有意に上昇した。安全性に関しては、空腹時血糖値、インスリン濃度、および HOMA-IR は変化を認めなかった。GH 非治療群 4 名中 3 名で BMI が上昇した。なお、本報告で使用した GH 量は 0.2-0.5mg/day である(8)。

以上から、長期効果、長期の安全性を検討したエビデンスレベルの高い報告は存在しないものの、少なくとも短期間治療においては成人 PWS における GH 治療は体組成の改善・維持に有効であることが示されている。以上から、エビデンスレベルを A とした。

1. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults

with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):86-93.

2. Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):653-661.
3. Sode-Carlson R, et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(4):185-190.
4. 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.
5. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. 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.
6. Jorgensen AP, et al. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E753-760.
7. Sode-Carlson R, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4943-4950.
8. Hoybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96(3):410-413.

CQ6 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

解説：Sinnema らは、18 歳以上の PWS 成人 102 名における健康問題を検討し、2 型糖尿病を 17%、高血圧を 9%に認めることを報告した[1]。BMI 値が 30 を超える集団では、有意に 2 型糖尿病と高血圧の発症頻度が高いことを併せて報告している[1]。別の論文でも同様の結果が報告されており、PWS 患者における糖尿病の頻度は 7-24%と報告されている[2-6]。最近の報告でも、18 歳以上の PWS 患者の検討を行い、肥満と HOMA-IR が 2 型糖尿病の発症の予測因子であると報告されている。デンマークにおける検討では、PWS 患者は一般人口に比べて死亡率が高く、糖尿病を合併すると死亡率が更に高くなることが報告されている[7]。PWS 患者の死因に関するアンケート調査では、死亡した PWS 患者では生存 PWS 患者に比べ体重に対する問題、睡眠時無呼吸、糖尿病の割合が有意に多いことが報告されている[8]。このように、適切な体組成を維持することは将来の糖尿病や高血圧の発症抑制につながり、最終的には生命予後も改善すると考えられる。ただ、体組成の改善と PWS 合併症に関して検討したエビデンスレベルの高い報告は存在しないため、エビデンスレベルは C とした。

1. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, van Nieuwpoort IC, Drent ML, et al. (2011) Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 155A:2112-2124.
2. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J (1981) Prader-Willi Syndrome after age 15 years. *Arch Dis Child* 56:181-186.
3. Greenswag LR (1987) Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 29:145-152.
4. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, et al. (2002) Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 44:248-255.
5. Vogels A, Fryns JP (2004) Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. *Genet Couns* 15:397-404.
6. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH (2006) A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. *J Intellect Disabil Res* 50:69-78.
7. Hedgeman E, Ulrichsen SP, Carter S, Kreher NC, Malobisky KP, et al. (2017) Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: a nationwide cohort study in Denmark. *Int J Obes (Lond)* 41:1531-1538.
8. Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, et al. (2019) Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 179:196-205.

CQ7: 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？

CQ8 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？（食事量は従前通りとして）

推奨度 1

エビデンスレベル C

解説：本邦における PWS に対する GH 治療は、骨年齢が 17 歳（男性）、15 歳（女性）以上、あるいは年間成長速度が 3 年目以降では 1cm 未満となった場合に中止となり、その後の体組成管理は栄養指導・生活習慣指

導が中心となる。しかし、GH 治療中止により体組成が悪化することが報告されている。Kuppens RJ らが 2016 年、2017 年に報告した二重盲検無作為比較クロスオーバー試験において GH 治療中止による体組成の変化が報告されている。GH 中止 1 年で、GH 継続群に比べ脂肪量が増加し、除脂肪体重が減少した。またこの変化は GH 再開により改善している[1]。1 年の期間では、メタボリック症候群や糖尿病の発症には至っていない[2]。また、エビデンスレベルは低下するが、Butler らは PWS 成人（平均 32.3 歳）における GH 治療の前向き検討を報告している（コントロール群なし）[3]。その報告では、1 年間の GH 治療により筋肉量は増加し、体脂肪率は減少したが、その後 GH を中止することでこれらの改善した変化が悪化したことが報告されている。本邦からも後方視的研究であるが、小児期から継続していた GH 治療中止後の BMI、体脂肪率、内臓脂肪量が増加すること報告されている[4, 5]。これらの結果は、成人期の体組成管理における GH 治療の有効性を示している。ただ、いずれも短期間の評価であり、GH 中止後の体組成の変化を長期的に検討したエビデンスレベルの高い研究は存在しない。

GH 中止後の REE を評価した論文は確認できず。

1. 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.
2. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, et al. (2017) Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 86:297-304.
3. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, et al. (2013) Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 23:81-87.
4. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, et al. (2018) Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Endocr J* 65:1127-1137.
5. Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, et al. (2014) Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 164A:671-675.

## 資料 7: プラダーウィリ症候群における側湾症

**CQ1 側湾症発症の原因は何か?**

**CQ2 側湾症予測可能か?**

**推奨度 3**

**エビデンスレベル C**

脊椎が連なり脊柱を形成する。側湾症は、この脊柱が側方または前・後方に湾曲することである。側湾症には原因不明の特発性側湾や基礎疾患があり生じる症候性側弯がある。Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者では、上位胸椎が後湾し、頸椎が前湾することが多くみられる。PWS にみられる側弯症は、症候性側弯の一つである。側湾症発症に以前から体幹の筋緊張低下が関わっていると考えられているが、側湾症発症原因に関する報告は少なくエビデンスレベルも低い[1, 2, 4, 5]。その原因については未だ不明である。側湾症の予測に関しては股関節異形成、下肢不整列、足の奇形および脊椎後弯などを合併するものに多くみられ[3]、このような合併症がみられる PWS 患者では側湾症発症に注意すべきである。傍脊柱筋の左右差は側弯症増悪に関連する因子であるが[2]、さらなる検討が必要である。

**Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND pathogenesis**

49 本のうち 3 本抽出

1. Butler MG, et al. Growth hormone receptor(GHR) gene polymerism and scoliosis in Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res. 2018 Apr;39:29-33. **エビデンスレベル 2b**

32 名の中等度から重度の側弯症の合併した PWS 患者 (平均年齢 16.9 歳) と 41 名の側弯症の合併のない PWS 患者 (平均年齢 30.8 歳) を対象に成長ホルモン受容体(GHR)の多型について検討。GHR d3/d3 は側弯 8 例中 2 例に、GHR d3/fl は 25 例中 11 例に認められたが、GHR の多型と側弯症の関連は示されなかった。

2. Murakami N, et al. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. Am J Med Genet A. 2012 Jul;158A(7):1628-32. **エビデンスレベル 3**

GH 療法中の 35 名の日本人 PWS 患者 (2 歳から 16 歳) について後方視的に側弯の経過と傍脊柱筋の関連について評価。側弯症の非合併群 22 名、側弯合併は 13 名 (37.1%) であり、その中で側弯症の変化無い (側弯症非変化) 群 5 名、側弯症を合併し、増悪した (側弯症増悪) 群 6 名、そして側弯症合併し、改善がみられた (側弯症改善) 群 2 名である。臍高で撮影した腹部 CT で傍脊柱筋の面積を測定し、その増加率と左右差についてそれぞれの群間で比較検討。傍脊柱筋の増加率や傍脊柱筋の左右差を検討することにより本症側弯症増悪の予測因子である。

3. Shim JS, et al. The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome. J Pediatr Orthop. 2010 Jun;30(4):390-5. **エビデンスレベル 3**

36 名の PWS 患者を対象にした後方視的研究である。脊椎、股関節、下肢、そして足について放射線学的に評価し、年齢、性、身長、体重、肥満度などの関連および放射線学的に評価した所見について関連を検討。側弯症は 36 名中 23 名 (63.9%) に認められた。側弯症は下肢不整列、後弯および足の奇形を合併していることが多い。

その他の論文

4. Sone S. Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome. Brain Dev. 1994 May-Jun;16(3):183-8. **エビデンスレベル 3**

後に PWS と臨床診断された 11 例の生検筋と後に筋緊張低下と精神発達遅滞のみと診断された生検筋について組織科学的に比較研究。中枢神経性の組織変化とは異なっており、筋線維の未熟性、筋線維タイプの不均衡を示唆している。これらが本症の筋緊張低下および筋力低下に関連する。

5. 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. **エビデンスレベル 1b**

91 名の PWS 患者において GH 治療と側弯症との関連性を検討した他施設共同研究であり、無作為化比較対照試験である。体幹除脂肪体重 (体幹の筋量) と側弯症の重症度とに関連がある。

### CQ3 側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

#### 推奨度 1

#### エビデンスレベル C

PWS 患者の側湾症治療に関連する報告はあるが[1-3]、その治療について介入を行った報告はない。このため特発性側湾症などの治療介入を参考にする。側湾症のコブ角 30 度以上でコルセット、ギブスなどでの保存的治療、コブ角 60 度から 80 度では側湾手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側湾症手術が推奨される。コルセット、ギブスなどに関しては、その実行の程度により治療効果が変わるため進行速度などを加味し、治療計画の変更が必要である。なお、PWS 患者の側湾症治療、特に手術では術後合併症などの報告が多く、術後合併症などを十分考慮し、治療介入をするべきである。

#### Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND treatment

59 本中 3 本抽出

1. Oore J, et al. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2018 Feb 2. doi: 10.1097/BPO.0000000000001123. **エビデンスレベル 3**

多施設共同の後方視研究。10 歳以下でコブ角 10 度以上の側湾症（早期発症側湾）を発症した 23 名の PWS 患者が対象。コルセットで治療を行った患者 10 名、グロウイングロッド法などの成長を考慮した側湾手術で治療を行った患者 13 名について治療開始後 2 年の側湾、後弯などの指標について検討。早期発症側湾合併例では、治療開始 2 年後のコルセット治療、側湾手術でも同程度の効果。手術の方がコブ角などの改善度は大きい。合併症はコルセットでは 30% であるのに対して側湾手術では 85% と多い。

2. Gregg T, et al. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. *Scoliosis*. 2010 Jun 15;5:11. **エビデンスレベル 3**

側湾症を合併し、整形外科手術を行った PWS 患者 6 例の後方視研究。3 例に重度の術後合併症（矯正による脊髄神経麻痺、矯正器具の離脱、頸胸椎後弯）がみられた。術後合併症が多いことへの注意が必要である。

3. Accadbled F, et al. Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15;33(4):394-401. **エビデンスレベル 3**

側湾症手術を行った PWS 患者 16 名についての後方視的研究。手術前、後および最終経過観察時について検討している。9 名に重大な合併症がみられ、内 4 名に高度後弯、2 名に深部感染症、1 名に一過性麻痺などがみられた。4 名の後弯症患者は再手術が行われ、3 名に脊髄損傷が残存。

### CQ4 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

側湾症は Prader-Willi 症候群 (PWS) においては高頻度にみられる合併症の一つであり、側湾症は、1993 年の Holm et al. が作成した診断基準の副症状の一つに入れられている。PWS 患者における側湾症の頻度については、1981 年に Holm and Lauren が 86% と非常に高いことを報告した。その後、2006 年の Nagai et al. のほか側湾症の頻度についての報告が相次いでされ、その側湾症の合併頻度は、37.5-45.8% であった [3-6]。これは、診断が早期に可能となり対象年齢が低くなっていることが原因の一つであると考えられる。これまでの報告から PWS における側湾症の合併頻度は 40% 前後と考えられる。PWS 患者の年齢による側湾症頻度の検討を 2006 年に Nagai et al. が報告している [6]。これによると 12 歳以前は 21-25% であるのに対して 12 歳以降では 68% と急に頻度が増加することを報告した (図 1)。2008 年の Wijngaarden et al や Odent et al. が同様の報告を行っている [5, 6]。この結果も同様であり、10 歳以下では 30% であるのに対して 10 歳以降では 80% となることを報告している。PWS 患者では 10-12 歳以降に側湾症の頻度が急増するため側湾症の発症について十分注意して診療を行う必要がある。

PWS 患者の 40% と高頻度に側湾症の合併がみられる。このように非常に高い頻度で側湾症を合併する PWS 患者に低身長の治療として GH 療法が開始された。この際 GH 療法により生じる身長の伸びにより側湾症頻度の増加、側湾症の増悪が危惧された。2006 年に Nagai et al. が最初に GH 療法の有無での側湾症合併頻度に差がないことが報告した。その後多くの報告がなされたが、PWS 患者において成長ホルモン療法は側湾症の発症・増悪に関連しないとガイドラインにも記載された。

## Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND growth hormone treatment

35 本中 6 本抽出

1. Cheri LD, et al. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013 June; 98(6), E1072-87. **エビデンスレベル?**

PWS 患者における成長ホルモン療法のガイドライン。側湾症に関しては、側湾症は成長ホルモン療法の禁忌ではなく、側湾症の発症・増悪に関連しないとしている。

2. Tauber M, et al. Sequelae of GH treatment in children with PWS. Pediatr Endocrinol Rev. 2016 Dec;14(2):138-146. **エビデンスレベル?**

PWS 患者における成長ホルモン療法の安全性、副反応についてのレビュー。成長ホルモン療法は側湾症を悪化させると論理的には考えられていたが、全ての報告で PWS において成長ホルモン療法は側湾症を発症・増悪させることはないとしている。

3. Odent T, et al. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. Pediatrics 2008;122:499-503. **エビデンスレベル 2b**

PWS 患者 133 名に対する側湾症についての多施設共同での後方視的縦断研究。PWS 患者の診断は遺伝学的に行われている。側湾合併率に遺伝原因、成長ホルモン療法の有無に関連は認められなかった。

4. Nakamura Y, et al. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. Spine J. 2009 Oct;9(10):809-16. **エビデンスレベル 3**

PWS 患者 101 名における側湾症についての後方視的観察研究。成長ホルモン療法を行った患者では 32.8%、行わなかった患者では 46.5%で、有意差は認められなかった。

5. 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. **エビデンスレベル 1b**

91 名の PWS 患者において GH 治療と側湾症との関連性を検討した他施設共同研究、無作為化比較対照試験。GH 治療の有無、IGF-1 値、成長率の改善程度も側湾の発症、進行に影響ない。GH 治療は側湾症発症、進行のリスクではない。

6. Nagai T, et al. Growth hormone therapy and scoliosis in patients Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2006 Aug 1;140(15):1623-7. **エビデンスレベル 3**

PWS 患者 72 名について側湾症の合併、非合併群間での後方視的比較検討研究。成長ホルモン療法中 PWS 患者の 48.8%、成長ホルモン療法を受けなかった PWS 患者の 41.9%であり、有意差はなかった。

### CQ5 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・害の判断法は？

**推奨度 2**

**エビデンスレベル C**

PWS におけるコルセット治療に関する報告は少ない。特発性側湾症に関する

論文を参考にするコルセット治療の有効性はその装着時間に左右され、1 日 13 時間以上の装着が望まれる [3]。コルセット装着可能であれば、有効である [2]。また、肥満の有無や知能、精神状況などが関連すると考えられるが、コルセット装着ストレスに関する報告はない。このストレスに関しては個人差が激しく、ほぼ 1 日中装着可能である患者もあれば、非常に短い時間しか装着できない患者もいる。装着時間が確保できない患者においてはコルセットの効果が望めないため側湾症手術を考慮する必要がある。保存療法の合併症率は低いが、改善度は比較的低い。手術療法は合併症の頻度は比較的高いが、改善度は高いものであり、側湾症の程度およびその進行速度を考え、治療を計画する必要がある。コブ角が 60~70 度を超える側湾症に対しては手術を考慮せざるをえない [1]。

## Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND conservative treatment

2 本抽出中 1 本

1. Weiss HR, et al. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome- comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis*. 2009 May 6;4:10. doi: 10.1186/1748-7161-4-10. **エビデンスレベル?**

側弯症を合併した PWS 患者に対する保存的治療（コルセットなど）と整形外科手術についての論文をレビュー。PWS 患者に対する整形外科手術では手術合併症が非常に多く、保存的治療や訓練などによりコブ角 70 度までに保てる場合は手術を選択する必要はない。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND cast

2 本抽出中 2 本

2. Oore J, et al. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2018 Feb 2. **エビデンスレベル 3**

多施設共同の後方視研究。早期発症側弯合併例では、治療開始 2 年後のコルセット治療、側弯手術でも同程度に効果的であるとしている。手術の方がコブ角などの改善度は大きい。合併症はコルセットでは 30% であるのに対して側弯手術では 85% と多い。

その他の論文

3. Weinstein SL, et al. **Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis**. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1512-21. **エビデンスレベル 1b**

116 名の思春期特発性側弯症患者にコルセット治療と無治療の無作為化比較対象試験と 126 名の同患者の作為化比較対象試験を合わせた多施設協同研究。対象患者の開始前最大コブ角ほぼ 30 度とし、その他年齢、性、開始前身長などについては同等である。The intention-to-treat analysis の対照群に関しても同様である。評価はコブ角が 50 度以上となったものを治療失敗、側弯増悪なく、骨成熟を迎えたものを治療成功としている。無作為化と作為化比較試験を合わせた検討では、コルセット治療群では治療成功例が 72% であるのに対して無治療群では 48% であった。また、the intention-to-treat analysis でもコルセット治療群では 75% であるのに対して無治療群では 42% であった。コルセット装着時間が 1 日 13 時間以上の場合には有意に治療成功率が上昇した。

**CQ6 骨密度は低下しているか?**

**CQ7 側弯症と骨密度の関連は?**

**推奨度 3**

**エビデンスレベル C**

骨密度に関しては成人期には低下していると報告されているが、側弯症と骨密度に関連については側弯症合併症例と非合併症例の骨密度に有意差がなかったことを報告しているのみである[1]。PWS 患者における骨密度の低下していることはこれまで多くの報告がなされているが[3]、側弯症の発症と骨密度の関連はないと考えられる。しかし、手術後や重度側弯（コブ角 60 度以上）では手術後の経過、重度側弯症の進行には関連する可能性はあり、十分注意して経過観察する必要がある。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND bone mineral density

9 本中 3 本抽出

1. Nakamura Y, et al. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci*. 2014 Nov;19(6):877-82. **エビデンスレベル 3**

成長ホルモン療法を行った PWS 患者 148 名の骨密度を検討した後方視的比較検討研究。診断は遺伝学的検討により行われている。側弯症合併群と非合併群間では骨密度について有意差はみられなかった。検討した 50 名(33.8%)に骨減少症、41 名(27.7%)に骨粗鬆症相当の骨密度低下がみられたとしている。

2. Colmenares A, et al. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011 Feb;75(2):123-30. **エビデンスレベル 2b**

PWS 患者 36 名の 3 年間の GH 療法による成長や代謝への影響などについての縦断的観察研究。骨密度の改善はみられてないが、Z-score は -2SD 以下ではない。

3. Kroonen LT, et al. Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop*. 2006 Sep-Oct;26(5):673-9. **エビデンスレベル 3**

PWS 患者 31 名を対象とした後方視的研究。31 名中 14 名に骨折歴があり、うち 6 名は複数回の骨折歴がある。また、14 名に骨密度検査がされ、8 名が骨減少症、4 名が骨粗鬆症である。



CQ.1 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

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。一般には良性な経過を取り、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。

#### 【解説】

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(文献 1)、その重症度に幅があるが(文献 2)、遺伝的原因による違いは無いと考えられる(文献 3, 4)。

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(文献 5-9)。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(文献 8, 10)。

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(文献 4)。PWS 女性において、卵胞の成熟障害(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(文献 11)。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(文献 9)。

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。女児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(文献 12, 13)。PWS では、mini-puberty は正常に認められる(文献 14, 15)。

片側ないし両側の停留精巣は、男児の 80-100%に認められる(文献 1, 10, 12, 16, 17)。hCG 治療を推奨する報告がある(文献 18)。多くは、精巣固定術を要する。精巣固定術は、文献的には 69-100%で実施されている(文献 1, 10, 17, 19)。

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(文献 20)。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(文献 18)。

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(文献 4, 14)。しかしながら、次第に陰茎長は-2SD 以下に落ち込む(文献 21)。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(文献 9)。

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(文献 14)。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(文献 3, 4, 6, 8, 10, 21)。造精能やセ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(文献 3, 4, 6, 8, 10, 21, 22)。

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(文献 6)。

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(文献 7, 23)。PWS 女児では、76%の頻度で、出生時に、陰核や小陰唇の低形成を呈する(文献 13, 17)。

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(文献 24)。一部では完全な乳房成熟と月経を認める(文献 4, 25)。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(文献 11, 23)。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(文献 3, 4, 11)。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(文献 3, 4, 7, 11, 22, 23, 26)。

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(文献 11)。

PWS 男性では妊孕性の報告はない(文献 13)。PWS 女性では 6 例の出産が報告されている(文献 9)。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(文献 27)。実際、Angelman 症候群の児を出産した報告がある(文献 27, 28)。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(文献 2, 13)。

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(文献 4, 26)。

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%で認められる(文献 13, 17, 29, 30, 31, 32)。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(文献 9)。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(文献 25)。

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(文献 4, 32)。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(文献 32)。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(文献 17)。また、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(文献 29)。

中枢性思春期早発症は、男女共、PWS 患者の 4%で認められる(文献 17, 29, 32)。GnRH analog の治療は、適応とはならないとする報告(文献 33)と、個別に治療を検討すべきとの報告がある(文献 24)。

## 【文献】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
10. 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.

11. 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.
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan; 14(1): 10-26.
13. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2011 Jan; 127(1): 195-204.
19. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 1997 Nov; 423: 58-59.
20. 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.
21. 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.
22. Brandau DT, Theodoro M, Garg U, Butler MG. Follicle stimulating and leutinizing hormones, estradiol and testosterone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1; 146A(5): 665-669.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Akefeldt A, Törnhage 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.
29. 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.
30. 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. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 1; 143A(13): 1456-1461.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

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、全般的な健康の改善をもたらす。

#### 【解説】

片側ないし両側の停留精巣は、男児の 80-100%に認められる(文献 1-5)。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(文献 6, 7)。

精巣固定術は、文献的には 69-100%で実施されている(文献 2-4, 8)。

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(文献 9)。米國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(文献 10)。

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が、次第に陰茎長は-2SD 以下に落ち込む(文献 11)。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(文献 12)。

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(文献 13)。

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(文献 7, 12, 14)。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(文献 15)。

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(文献 12, 16, 17)。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(文献 14)。

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(文献 12, 14, 18)。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(文献 18)。

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(文献 12)。

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、インヒピン B のプロフィールの測定が推奨される(文献 18)。

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、インヒピン B を測定し、思春期の評価を行う(文献 19)。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(文献 12)。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(文献 15)。

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(文献 14, 20)。

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(文献 18)。

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(文献 20, 21)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(文献 22). 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(文献 15). 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(文献 23).

#### 【文献】

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan; 14(1): 10-26.
6. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
7. 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.
8. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 Nov; 423: 58-59.
9. 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.
10. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
11. 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.
12. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
13. 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.
14. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
15. 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.
16. 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.
17. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch 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.
18. 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.
19. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.

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？ 性別による違いはあるか？ 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。

#### 【解説】

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) 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(文献 1)。

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(文献 2)。

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との報告がある(文献 3)。

テストステロンの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(文献 4, 5)。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(文献 4)。

#### 【文献】

1. 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.

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

3. 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.

4. 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.

5. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.

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、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。

#### 【解説】

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。専門家の意見として、PWS 患者において、副腎機能の評価をすることが推奨されている。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(文献 1)。

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(文献 2, 3)。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(文献 4-12)。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(表参照)。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にされておらず、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(文献 3)。

2008 年、overnight メチラポン抑制試験の結果、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(文献 4)。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(文献 5-9)。

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せず(文献 1, 3)、ストレス時のステロイド投与に関して、専門家により意見が異なっている。すなわち、①PWS 患者は、発熱や嘔吐といった症状を呈しにくいことから、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(文献 4)、②PWS 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する(文献 13)、③ 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(文献 3)、などである。

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/回のステロイドを速やかに投与することを推奨する(文献 3)。なお、肥満や骨密度低値の患者では、ステロイド過剰投与にならないように注意する(文献 3)。

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(文献 14)。実際、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ている(文献 15, 16)。

PWS 患者を持つ全ての家族に、①頻度は低い、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(文献 1, 3, 17)。

また、中枢性副腎不全のリスクのある患者では、重症の疾病時に副腎不全の症状が起こった場合に備えて、自宅にストレス量のハイドロコチゾン常備しておく(文献 1, 17)。

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 $\beta$  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(文献 18)【文献】

<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. 文献4	25	9.7 (3.7-13.6)	overnight metyrapone	8/15 (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. 文献8	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. 文献7	41	7.68 ± 6.23	low-dose ACTH (1 μg)	0		
	Farholt S et al. 文献9	57	22 (0.58-48)	high-dose ACTH (250 μg)	0		
		8	26 (16-36)	insulin	0		
	Corrias A et al. 文献6	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. 文献5	53 7	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. 文献10	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. 文献11	36	2.0 (0.6-12)	insulin	0	64%の患者でピークの遅れ	
	Obrynba KS et al. 文献12	21	13.9 (4-53)	overnight metyrapone low-dose ACTH (1 μg)	0	8/21 (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がある	

1. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
2. Irizarry KA, Miller M, Freemerk M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* 2016 Aug; 63(1): 47-77.
3. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
4. 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.
5. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, Di Candia S, Gargantini L, Ragusa L, Salvatori 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Farholt S, Sode-Carlsen 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt 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.
17. 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.
18. 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.

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。

#### 【解説】

PWS 患者における中枢性甲状腺機能低下症の頻度は報告によって大きく異なり、罹患率は2-32%と報告されている(文献1-6)。

2歳までのPWS患者において、72.2%(18例中13例)の高率に視床下部・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)が、年齢とともに甲状腺機能が正常化した(文献7)。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(文献2, 6)。以上から、中枢神経系の成熟が関与している可能性がある。

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(文献 6)。

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ことが提唱されている。GH 治療を行なっている場合は、特に実施を推奨するとされている(文献 8-11)。

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との報告がある。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(文献 8)。

治療に関する専門家の意見として、甲状腺機能低下症と確定しない限り、全例に L-T4 の内服を開始すべきではない(文献 12)とされるが、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 の内服を開始すべきとされる(文献 11)。

#### 【文献】

1. 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.
2. Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Mar 1; 143A(5): 488-492.
3. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfluss IM. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1; 146A(5): 570-577.
4. Dudley O, McManus B, Vogels A, Whittington J, Muscatelli F. Cross-cultural comparisons of obesity and growth in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2008 May; 52(Pt 5): 426-436.
5. 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.
6. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, Deal C, Van Vliet G, Chanoine JP. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2013 Sep; 163(3): 800-805.
7. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, Belgorosky A. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Oct; 73(4): 546-550.
8. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep; 67(3): 449-456.
9. 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.
10. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
11. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
12. 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.

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？

- 文献2 (Review) PWSの10-25%がDMを合併する。特に成人期に合併が増加する。\*\*\*  
インスリン抵抗性は予測に反し低い。インスリン分泌の低下が見られる。\*\*
- 文献3 PWS (GH治療有り) 47名では白血球のテロメア長がコントロール (健康成人136名、SGA (GH治療有り) 75名) よりも短く、老化しやすい。糖尿病などメタボリック症候群のリスクが高くなる。\*\*\*
- 文献5、10、22 (Review) PWSでは2型糖尿病の合併頻度が高い。\*\*
- 文献11 211名のPWSにおいて13.7% (平均年齢15.9±3.6歳) がT2DMを有していた。18歳以上ではT2DMと関連する因子は肥満、HOMA-IR, 高脂血症/性腺機能低下症/中枢性思春期早発症が関連していた。\*\*
- 文献15 (Review)、43、64 66名のPWSコホート研究において、DM (T2DM) 合併頻度は成人では25%、発症年齢の平均は20歳である。一方小児では肥満の重症度にかかわらず合併はまれである。\*\*\*
- 文献16 274名のPWSの耐糖能を評価したところ、T2DMは13.5%、IGT10.2%、IFG0.7%、総計24.4%に糖代謝異常を認めた。
- 文献20 PWS154名のコホート研究において、T2DMなどメタボリック症候群は年齢依存性に増加し、27歳以上で急激な増加を見た。\*\*\*
- 文献21 PWS+1p36deletion syndrome 合併例2例において、6歳、10歳時点で肥満、耐糖能異常および2型糖尿病を来した。\*
- 文献31 PWS102名のオランダのコホート研究。DM、高血圧、脳血管障害のリスクは一般人口でのリスクより高かった。
- 文献32 日本人PWS65名(10-53歳)の横断的研究。DMは26.2%に認め、発症年齢は10-29歳、平均15歳。\*\*\*
- 文献35 142名のフランス人PWS(0.2-18.8歳)において、検索した74例において糖尿病は1例もなく、4%に耐糖能異常を認めた。\*\*\*
- 文献36 109名のイタリア人PWS(2-18歳、50名肥満/59名非肥満)と96名の単純性肥満を比較、耐糖能異常は有意差を認めなかったが、2型糖尿病は肥満PWSで4例認めた。\*\*

CQ2 PWSの糖尿病と肥満は関連するか？

- 文献2、5 肥満はPWSにおけるDMの有意なリスク因子である。\*\*\*
- 文献11 T2DMと関連する因子として、多変量解析により肥満、インスリン抵抗性が優位な予測因子である。\*\*\*
- 文献12 PWSではPC1欠乏があり、このために過食・肥満・インスリン分泌低下があり、DMになりやすい。\*
- 文献14 21歳の高度肥満患者でDMの血糖コントロールが難治的な症例で、PWSと診断された。\*
- 文献15 (Review) PWSの糖尿病発症と肥満の関連は単純ではない。β細胞機能不全、迷走神経反応低下、潜在性のGH分泌不全などの多因子が関与している。\*\*
- 文献18 PWS42例と非PWS肥満コントロール例42例を比較し、PWSにおいてインスリン感受性の亢進とアディポネクチンの上昇、脂肪細胞のサイズの増大、プロインフラマトリーマーカー遺伝子 (CD68, CD3 絵、IL-1βなど) はdown-regulateされていた。PWSでは肥満に対し防御機構が認められる。\*\*
- 文献27 PWS108名(年齢18.0-43.2歳)において、肥満PWSは非肥満PWSに比し、メタボリック症候群のリスクは明らかに高かった。\*\*
- 文献32 日本人PWS65名(10-53歳)において、肥満PWSのDM発症頻度は非肥満PWSに比し有意に高かった。\*\*\*
- 文献36 肥満はPWSの耐糖能異常とメタボリック症候群の原因となる。非肥満ではこれらのリスクは高くない。\*\*
- 文献38 75例のPWSで検討。PWSではインスリン抵抗性は低く感受性が高い。肥満の重症度、β細胞機能とのかい離が認められた。\*\*\*
- 文献46 PWSと肥満を対象にインスリン抵抗性と耐糖能を検討、2型糖尿病は肥満だけが原因ではないと結論された。\*\*
- 文献52 32名のPWSを対象に耐糖能を検討。非糖尿病PWSではグルコース刺激に対するβ細胞反応性の低下、肥満コントロールに比し肝でのインスリン反応の増大、肥満とインスリン抵抗性の乖離を認めた。PWSの耐糖能異常は肥満以外の複雑な原因により生ずる。\*\*

文献 54 PWS に 1 型糖尿病の合併症例の報告。ケトアシドーシスを呈した際に、血栓・塞栓症を併発した\*  
文献 60 肥満の PWS ではインスリン抵抗性の亢進、高脂血症、高血圧を認めるが、肥満のコントロールと頻度に差異はない。非肥満の PWS ではこれらの変化は認めない。\*\*  
文献 61-63 肥満の PWS は肥満コントロールに比し、インスリン感受性が高く、脂肪性肝障害の頻度が低い。これは小児および成人で観察される。\*\*  
文献 64 PWS において、肥満は皮下脂肪型で、内臓脂肪はむしろ少なく、アディポネクチンは上昇している。このため、糖尿病などメタボリック症候群に対して protective に働いている。\*\*

CQ3 PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

文献 2 早期介入による肥満の防止が糖尿病予防になる。\*\*  
文献 6 1 歳までの早期に食事介入を行うことが奨められる。一度肥満になると非常に厳格な食事療法以外は無効である。\*\*  
高度肥満には胃縫縮術など外科的治療が奨められる。\*\*  
文献 7 24 週間にわたる食事療法+運動療法が肥満と糖代謝の改善に有効だった。\*  
文献 23 8 例(6 例 T2DM, 2 例 IGT)の PWS を 12.9 ヶ月フォローアップ、ライフスタイルの改善と食事療法を行い、体重減少は大きくなかったが、体脂肪量の有意な減少を認めた。\*\*\*  
文献 24 102 例の成人 PWS における観察研究。ケアギバーによる良好なサポートがあり、ライフスタイルを良好に保つことで、医療機関への受診が減っていた。\*\*\*  
文献 39 54 名の PWS について、診断時年齢と BMI, 合併症を検討。18 歳以上で診断された例は、BMI、合併症頻度が有意に高かった。早期にライフスタイルに介入することは合併症発症予防に有用である。\*\*  
文献 56 8 名の肥満成人 PWS (4 名は DM 合併)を 12 ヶ月間グループホームで生活させた。食事制限は厳格に行った。12 ヶ月後の体重は全例で減少、減少量は平均 17kg。糖尿病は、全例で血糖値は正常化、インスリンまたは経口糖尿病薬の減量あるいは中止が可能であった。\*\*\*  
文献 17 BMI 平均 46.2、T2DM などの合併症を有する小児思春期(年齢 4.9-18 歳)PWS24 名で食事療法無効例および非 PWS 肥満コントロール症例に胃縫縮術を施行、PWS においても肥満と合併症の改善をみた。重大な副作用、成長障害は認めなかった。\*\*  
文献 29 PWS 女性一例において胃縫縮術が肥満の改善に有効であった。\*  
文献 41 15 歳 PWS 男性 (BMI57.7、T2DM 合併)に胃縫縮術を行い、BMI は 30 まで減少、DM も改善した。\*  
文献 58 4 名の PWS 成人 (2 名 DM) に対し、26-44 ヶ月間タンパク量を保持した制限食 (タンパク 1.5g/kg/day) を提供した。4 人中 3 人が短期間に 18kg 以上の体重減少を認め、ケトosis となっていた。観察期間中、この体重減少は維持された。DM は 2 例共に改善した。タンパク量を保持することで、空腹感の訴えは認めなかった。

CQ4 PWS において糖尿病に薬物療法は？

文献 1 GLP-1 アナログ (リラグルチド) +SGLT2 阻害剤 (エンパグリフロジン) が HbA1c 改善と体重減少をもたらした。\*  
文献 28 PWS の 25 歳女性患者において GLP-1 受容体アゴニスト (リラグルチド) が血糖コントロールに有効であった。\*  
文献 33 17 歳で DM 発症の PWS、BMI65 でグリクラチド、メトフォルミン無効例においてリラグルチドは体重減少、DM コントロール改善効果を示した。\*  
文献 34 19 歳の PWS DM 例において、GLP-1 アゴニストのエキセナチドで治療したところ、食欲抑制、体重減少、糖尿病コントロールの改善を認めた。\*  
文献 32 日本人 PWS65 名において、DM 症例では  $\alpha$ GI が 10/17、58.8%に使用されていた。インスリンは 11/17 例 64.7%に使用されていた。  
文献 47 13 歳男児 PWS (BMI41.5) の T2DM に対し、メトフォルミンを投与、血糖コントロールは改善した。\*  
文献 48 成人 PWS+DM に対し、12 週間トログリタゾンで治療、インスリン感受性の改善をグルコースクランプ法で確認した。\*  
文献 49 6 歳 PWS 女児 DM 例を経口血糖降下剤で治療した。\*  
文献 51 PWS の耐糖能は肥満と関連するため、肥満の改善を目的にマジンドールで比較的長期にわたり治療した。\*

文献 59 3 例の PWS。DM に対しインスリン投与したところ、インスリン感受性亢進を認めた。副腎髄質機能低下が認められ、インスリン感受性亢進の原因と考えられた。\*

文献 66 21 名の PWS においてメトフォルミンは、食事/運動療法を行った上で追加すると、血糖改善が得られ、13 例中 5 例で食欲の低下が報告された。レスポンドーはインスリン分泌がより高値であった。\*\*\*

文献 67 PWS においては胃滞留時間が長いこと、薬物療法によっては胃破裂を起こす可能性があり注意を要する。\*\*

CQ5 PWS の成長ホルモン治療は糖尿病または糖尿病のリスクを改善させるか？

文献 9 小児/成人期の GH 治療は筋量を増加し、脂肪を減少させて体組成を改善する。これにより DM のリスクを軽減する。\*\*

文献 13 27 名の成人 PWS に GH 治療の RCT を行い、GH 治療群では筋組織の維持と脂肪組織量の減少を認め、体組成が維持された。メタボリックに良好な効果をもたらした。\*\*\*

文献 25 (consensus guideline) 小児から成人に至るシームレスな GH 治療が PWS の糖脂質代謝を正常に保つのに有効である。(\*\*\*)

文献 26 6-54 歳の PWS51 名において、VAT、心血管イベントのリスクは GH 治療中は良好に保たれ、中止後悪化した。成人 PWS においても GH 治療が必要と考えられた。\*\*\*

文献 30 成人 PWS46 例において、3 年間 GH 治療を行った結果、脂肪組織の減少と体組成の改善をみた。脂質・糖代謝は不変、3 例において 2 年目に T2DM となった。\*\*\*

文献 40 13 歳男児 PWS。GH 治療開始後、体重増加とともに T2DM 発症、GH 治療開始 4 週間後に糖尿病性ケトアシドーシスになった。\*

文献 42 17 名の PWS(1.5-14.6 歳)に GH 治療を行い、インスリン感受性と脂肪組織量を治療前後で検討した。GH 治療にかかわらず、インスリン感受性は脂肪組織量増加に伴い低下した。\*\*

文献 44、45 (Review) GH 治療は体組成を改善する。T2DM のリスクは増加するかもしれないが、これは肥満によるもので、体重コントロールができれば GH 治療は有用。(\*\*\*)

文献 53 33 名の肥満および 11 名の非肥満 PWS 小児 2-16 歳に少なくとも 2 年以上 GH 治療を行った。DM の合併は認めなかった。\*\*\*

CQ6 PWS の糖尿病は生命予後に関連するか？

文献 6 PWS では肥満に伴う合併症が死因となる。糖尿病、メタボリック症候群、睡眠時無呼吸等呼吸障害、心血管イベントなどが死因として多い。\*\*\*

文献 8 PWS の肥満は糖代謝に影響すると共に冠動脈疾患を早期 (28 歳) に起こす。\*

文献 11 DM29 名中 7 名が微小血管障害を有していた。\*\*

文献 49 PWS 成人例 (deletion 例)。DM の診断後 4 年以内に糖尿病性網膜症および腎症の急速な進行を見た。\*

文献 55 26 歳白人 PWS 男性。症状は無かったが心電図異常有り、冠動脈造影にて 3 枝の高度の狭窄を認めた。\*

文献 56 15 歳以上の PWS24 名について、合併症予後を検討した。2 名が DM を発症していた。この対象以外に、9 例の PWS が 3~23 歳で死亡していた。死因は全例閉塞性呼吸障害による肺性心だった。\*\*\*

#### D. 考察

CQ1 PWS では糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

糖尿病の頻度は明らかに高く、2 型糖尿病である。

糖尿病合併は、報告により成人期以降、というものもあるが、小児思春期でも発症するリスクは高いと考えられる。

ただし、インスリン感受性アディポネクチンは PWS ではむしろ高く、DM に対しては防御機構があると考えられる。

CQ2 PWS の糖尿病と肥満は関連するか？

多くのデータで登用病は肥満と関連することが示されている。ただし、その成因として、肥満で一般的に認められるインスリン抵抗性亢進ではなく、膵β細胞の機能不全、副交感神経系の反応性低下など、複雑な要因があることが示されている。

CQ3 PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

厳密な食事療法、ライフスタイルの改善は必須の治療であり、管理が出来れば有効である。しかし家庭でこれを行うのは困難が多く、グループホームなど施設活用が推奨される。

CQ4 PWSにおいて糖尿病に薬物療法は有効か？

食事/運動療法を行っている上で、メトフォルミン、 $\alpha$ GI、GLP1作動薬、SGLT2阻害薬、トログリタゾンの使用報告がある。いずれも症例ベース、あるいは横断的調査による報告であり、有効性の確立している薬剤はないと考える。GLP1作動薬とメトフォルミンは、食欲を抑制し、体重減少も図れる可能性がある。

CQ5 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？

GHは体組成を改善させ、長期的にはメタボリック症候群発症の予防となり得るが、短期的に血糖を上昇させ、特に肥満のコントロールが出来ない症例ではDM発症の引き金となり得るので、注意して使用する必要がある。

CQ6 PWSの糖尿病は生命予後に関連するか？

PWSの死因は肥満に伴う肺性心、塞栓症などが多いが、DMは血管の動脈硬化を促進し、DMの合併症としての微小血管障害の他、冠動脈疾患、脳動脈疾患のリスク因子となる。更に肥満が重なると、生命予後には大きく関与すると考えられる。

## E. 結論

PWSでは糖尿病の合併率は一般人口よりも高く、肥満と関連して小児思春期でも糖尿病が発症する可能性はある。しかし、PWSではインスリン感受性が高く、糖尿病に対しては防御的な機構を有している。糖尿病発症は、肥満が亢進してこの機構が破綻するために起こると考えられる。

糖尿病に対する最もよい治療は食事・（運動）療法であるが、家庭では過食を抑えにくく困難なことも少なくない。乳幼児期早期からの介入、成人してからはグループホームなどの社会資源の充実と活用が求められる。内服治療薬で有効性が確立しているものは今のところないが、GLP-1作動薬の有効性が少数例で報告されている。高度肥満例は糖尿病のリスクが高く、生命予後も不良となるため、胃縫縮術など外科的治療の適応も考慮する。

## F. 研究発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 文献検索結果

1. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. Sano H, Kudo E, Yamazaki T, Ito T, Hatakeyama K, Kawamura N. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):81-84. doi: 10.1297/cpe.29.81. Epub 2020 Apr 16.
2. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. Crinò A, Grugni G. *Curr Diab Rep*. 2020 Feb 6;20(2):7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5. Review.
3. Evidence for Accelerated Biological Aging in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. Donze SH, Codd V, Damen L, Goedegebuure WJ, Denniff M, Samani NJ, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6). pii: dgz180. doi: 10.1210/clinem/dgz180.
4. Gut microbiota of obese subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. Olsson LM, Poitou C, Tremaroli V, Coupaye M, Aron-Wisnewsky J, Bäckhed F, Clément K, Caesar R. *Gut*. 2019 Oct 14. pii: gutjnl-2019-319322. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319322. [Epub ahead of print]
5. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A; RESTARE. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Jun;20(2):239-250. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2. Review.
6. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Oct 4;11:579-593. doi: 10.2147/DMSO.S141352. eCollection 2018. Review.
7. Changes in body composition, blood lipid profile, and growth factor hormone in a patient with Prader-Willi syndrome during 24 weeks of complex exercise: a single case study. Joung HJ, Lim IS. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2018 Mar 30;22(1):35-40. doi: 10.20463/jenb.2018.0006.

8. Prader-Willi syndrome: a nest for premature coronary artery disease? Brás DR, Semedo P, Piçarra BC, Fernandes R. *BMJ Case Rep.* 2018 Feb 7;2018. pii: bcr-2017-222828. doi: 10.1136/bcr-2017-222828.
9. Prader-Willi Syndrome. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup>[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 1998 Oct 6 [updated 2017 Dec 14].
10. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):274-285. doi: 10.21037/tp.2017.09.04. Review.
11. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Aug 30;12(1):146. doi: 10.1186/s13023-017-0702-5.
12. Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. Burnett LC, LeDuc CA, Sulsona CR, Paull D, Rausch R, Eddiry S, Carli JF, Morabito MV, Skowronski AA, Hubner G, Zimmer M, Wang L, Day R, Levy B, Fennoy I, Dubern B, Poitou C, Clement K, Butler MG, Rosenbaum M, Salles JP, Tauber M, Driscoll DJ, Egli D, Leibel RL. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):293-305. doi: 10.1172/JCI88648. Epub 2016 Dec 12.
13. 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.
14. An unusual case of adolescent type 2 diabetes mellitus: Prader-Willi syndrome. Basheer R, Jalal MJ, Gomez R. *J Family Med Prim Care.* 2016 Jan-Mar;5(1):181-3. doi: 10.4103/2249-4863.184661.
15. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. *Adv Pediatr.* 2016 Aug;63(1):47-77. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005. Review.
16. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, Delvecchio M, Salvatoni A, Ragusa L, Greggio N, Franzese A, Scarano E, Trifirò G, Mazzanti L, Chiumello G, Cappa M, Crinò A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Sep;26(9):842-7. doi: 10.1016/j.numecd.2016.05.010. Epub 2016 Jun 3.
17. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Jan;12(1):100-10. doi: 10.1016/j.soard.2015.07.014. Epub 2015 Jul 22.
18. Atypical Forms of Diabetes. Feingold KR. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2019 Mar 19.
19. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with Prader-Willi syndrome: a model of extreme adiposity. Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, Huvenne H, Faucher P, Pelloux V, Rouault C, Bastard JP, Cagnard N, Dubern B, Clément K, Poitou C. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):850-9. doi: 10.1210/jc.2014-3127. Epub 2014 Dec 5.
20. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, Coupaye M, Poitou C, Lorenzini F, Labrousse F, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D, Jauregi J. *J Intellect Disabil Res.* 2015 May;59(5):411-21. doi: 10.1111/jir.12140. Epub 2014 Jun 20.
21. Type II diabetes and impaired glucose tolerance due to severe hyperinsulinism in patients with 1p36 deletion syndrome and a Prader-Willi-like phenotype. Stagi S, Lapi E, Pantaleo M, Chiarelli F, Seminara S, de Martino M. *BMC Med Genet.* 2014 Jan 30;15:16. doi: 10.1186/1471-2350-15-16.
22. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. Emerick JE, Vogt KS. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21;2013(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.

23. Medical management for adults with Prader-Willi syndrome. Hauber M, Stratmann B, Hoedebeck-Stuntebeck N, Tschoepe D. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Dec;11(6):392-6. doi: 10.1089/met.2012.0178. Epub 2013 Jul 20.
24. The use of medical care and the prevalence of serious illness in an adult Prader-Willi syndrome cohort. Sinnema M, Maaskant MA, van Schroyen Lantman-de Valk HM, Boer H, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT. *Eur J Med Genet*. 2013 Aug;56(8):397-403. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.05.011. Epub 2013 Jun 20.
25. 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.
26. Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Obata K, Murakami N, Nagai T. *Am J Med Genet A*. 2013 Jan;161A(1):27-33. doi: 10.1002/ajmg.a.35653. Epub 2012 Dec 13.
27. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. Grugni G, Crinò A, Bedogni G, Cappa M, Sartorio A, Corrias A, Di Candia S, Gargantini L, Iughetti L, Pagano C, Ragusa L, Salvatoni A, Spera S, Vettor R, Chiumello G, Brambilla P. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Nov;23(11):1134-40. doi: 10.1016/j.numecd.2012.11.006. Epub 2012 Dec 7.
28. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. *Endocr J*. 2012;59(10):889-94. Epub 2012 Jun 23.
29. Laparoscopic sleeve gastrectomy in Chinese female patient with Prader-Willi syndrome and diabetes. Yu H, Di J, Jia W. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Mar-Apr;9(2):e25-7. doi: 10.1016/j.soard.2012.07.009. Epub 2012 Aug 1.
30. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, Christiansen JS, Höybye C. *Endocrine*. 2012 Apr;41(2):191-9. doi: 10.1007/s12020-011-9560-4. Epub 2011 Nov 12. Review.
31. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. Sinnema M, Maaskant MA, van Schroyen Lantman-de Valk HM, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT. *Am J Med Genet A*. 2011 Sep;155A(9):2112-24. doi: 10.1002/ajmg.a.34171. Epub 2011 Aug 10.
32. Characterization of diabetes mellitus in Japanese prader-willi syndrome. Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, Obata K, Murakami N, Nagai T. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2011 Apr;20(2):33-8. doi: 10.1297/cpe.20.33. Epub 2011 Oct 7.
33. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):755-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03280.x.
34. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with Exenatide. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, Fernando DJ. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):e1-2. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.009. Epub 2011 Jan 11.
35. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):121-8. doi: 10.1159/000313377. Epub 2010 Apr 15.
36. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, Iughetti L, Mussa A, Ragusa L, Sacco M, Salvatoni A, Chiumello G, Grugni G; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Apr;21(4):269-76. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.004. Epub 2010 Jan 20.



37. Case 31-2006: a girl with severe obesity. Titomanlio L, Verloes A, Mercier JC. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):194; author reply 195-6.
38. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Jul;19(7):911-8.
39. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. Vogels A, Fryns JP. *Genet Couns*. 2004;15(4):397-404.
40. Diabetic ketoacidosis secondary to growth hormone treatment in a boy with Prader-Willi syndrome and steatohepatitis. Yigit S, Estrada E, Bucci K, Hyams J, Rosengren S. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Mar;17(3):361-4.
41. [Prader-Willi Syndrome (PWS) associated to morbid obesity: surgical treatment].[Article in Spanish] Braghetto I<sup>1</sup>, Rodríguez A, Debandi A, Brunet L, Papapietro K, Pineda P, Pacheco MI. *Rev Med Chil*. 2003 Apr;131(4):427-31.
42. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. *Horm Res*. 2003;59(5):239-48.
43. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Apr;44(4):248-55.
44. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Lee PD. *Growth Horm IGF Res*. 2000 Apr;10 Suppl B:S75-9. Review.
45. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Nagai T, Mori M. *Biomed Pharmacother*. 1999 Dec;53(10):452-4. Review.
46. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. Zipf WB. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Dec;88(433):115-7.
47. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. Chan NN, Feher MD, Bridges NA. *J R Soc Med*. 1998 Nov;91(11):598.
48. Troglitazone ameliorates insulin resistance in a diabetic patient with Prader-Willi syndrome. Yamakita T, Ishii T, Mori T, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Kurimasa H, Fujita K, Fujii S. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Dec;42(3):205-8.
49. Non-insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. Sills IN, Rapaport R. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998 Mar-Apr;11(2):281-2.
50. Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller CM. *Am J Med Genet*. 1997 Aug 22;71(3):267-70.
51. A case of Prader-Willi syndrome with long-term mazindol treatment. Inui A, Uemoto M, Takamiya S, Shibuya Y, Baba S, Kasuga M. *Arch Intern Med*. 1997 Feb 24;157(4):464. No abstract available.
52. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. *Metabolism*. 1996 Dec;45(12):1514-20.
53. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996 May-Jun;9(3):393-400.
54. Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. Anhalt H, Eckert KH, Hintz RL, Neely EK. *Acta Paediatr*. 1996 Apr;85(4):516.
55. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. *South Med J*. 1995 Feb;88(2):182-4.

56. Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. Lamb AS, Johnson WM. *Am J Med Genet.* 1987 Dec;28(4):873-80.
57. Prader-Willi Syndrome after age 15 years. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. *Arch Dis Child.* 1981 Mar;56(3):181-6.
58. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Williobesity. Bistrrian BR, Blackburn GL, Stanbury JB. *N Engl J Med.* 1977 Apr 7;296(14):774-9.
59. Some aspects of carbohydrate metabolism in Prader-Willi syndrome. Sareen C, Ruvalcaba RH, Kelley VC. *J Ment Defic Res.* 1975 Jun;19(2):113-9.

(Additional)

60. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:269-76.
61. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, et al. *J Clin Endocrinol Metab*2011;96:E225-32. 10.1210/jc.2010-1733
62. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS). Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, et al. *Pediatr Obes* 2016;11:235-8. 10.1111/ijpo.12052
63. Is non-alcoholic fatty liver disease less frequent among women with Prader-Willi syndrome? 71. Bedogni G, Grugni G, Nobili V, et al. *Obes Facts* 2014;7:71-6. 10.1159/000358570 72.
64. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, et al. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:16-21. 10.1016/j.ghir.2013.11.002
65. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, et al. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:248-55. 10.1017/S001216220100202X
66. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:23-9. 10.1515/jpem-2013-0116
67. Delayed gastric emptying in patients with Prader Willi Syndrome. Arenz T, Schwarzer A, Pfluger T, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:867-71. 10.1515/jpem.2010.140

## 資料 9：プラダーウィリ症候群における行動症状

### 【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】

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. エビデンスレベル4.
  - Prader-Willi Syndrome (PWS)における過食と衝動行為への対応に関するレビュー、特にnaltrexone, bupropionの効果に関するもの。
  - 13歳女兒の行動症状の一例をあげる。Contrave（ナルトレキソンとブプロピオンの合剤、米国食品医薬品局（FDA）より、BMI30 kg/m<sup>2</sup>以上の成人肥満症、もしくは1つ以上の体重に関連する合併症（高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症など）を有するBMIが27 kg/m<sup>2</sup>以上の成人体重過多において、食事・運動療法にくわえての補助療法として承認済み）6週間投与により、BMIは33.9から32.7になり、行動症状も緩和された。
    - naltrexoneは、オピオイド受容体拮抗薬であり、アルコール依存症の薬剤として米国FDAに承認されている。アルコール依存症者では飲酒によって内因性オピオイドであるβ-endorphin血中濃度が高まるが、内因性オピオイド拮抗作用を有するnaltrexoneを投与すると飲酒量が減り、主観的な渴望も低下するとされるが、Krystal et al. (2001)のようにその効果に疑問を投げかける論文も出されている。
    - ブプロピオン (bupropion) は、抗うつ薬の一種でノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬(NDRI)に分類される。ニコチン拮抗作用があり、化学的構造は食欲減退薬のジェチルプロピオンに似る。アメリカではウェルブトリン(Wellbutrin)の商品名で抗うつ薬として使用されてきたが、禁煙補助剤としての効果が判明し、ザイバン(Zyban)の商品名でも使われている。日本では未承認。
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 . エビデンスレベル4
  - オランダ・ロッテルダム・グループの研究。61人（7-17歳）のPWS患者に対して構造化診断面接を施行。このうちの38人に対して、2年後フォローアップ診断を施行。研究開始に先立ち、2名男児に精神病性症状あり、抗精神病薬での治療歴あり。開始時点では精神病症状を有する者なし。2年間の観察期間中に1人の男児が精神病症状ゆえに抗精神病薬の服用を要した。2年後に精神病症状を有した者はなし。反抗挑戦性障害が最も高頻度に見られ、20%。年齢、性別、遺伝子型、IQの影響はなかった。
3. 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. エビデンスレベル4

- イスラエル・エルサレムからの報告。1例報告。14歳男児に対して fluvoxamine と fluoxetine を投与したところ、食行動の増悪と体重の増加が認められた。
4. 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. エビデンスレベル3.
    - 前向き、オープンラベル研究。7人（成人6人、思春期1人）の重度行動症状をともなうPWS患者に対して、リスペリドン37週間投与（1-3mg/day; 平均1.6mg/day）。Clinical Global Improvementの得点は、1名が1点（very much improvement）, 6名が2点（much improved）であり、3点（minimally improved）、4点（no change）はいなかった。7人中5人の患者で体重は減少。15歳男児1名が2kgの増加。錐体外路症状等の副作用はなし。
  5. 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 provided.

**【癩癩・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】**

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. エビデンスレベル4
  - オランダ・ロッテルダム・グループの研究。61人（7-17歳）のPWS患者に対して構造化診断面接を施行。このうちの38人に対して、2年後フォローアップ診断を施行。研究開始に先立ち、2名男児に精神病性症状あり、抗精神病薬での治療歴あり。開始時点では精神病症状を有する者なし。2年間の観察期間中に1人の男児が精神病症状ゆえに抗精神病薬の服用を要した。2年後に精神病症状を有した者はなし。反抗挑戦性障害が最も高頻度に見られ、20%。年齢、性別、遺伝子型、IQの影響はなかった。
2. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル4
  - 教科書的な総説論文。SSRIは以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神病性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき。

**【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】**

1. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル4
  - 教科書的な総説論文。SSRIは以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神病性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき

【精神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】

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. エビデンス・レベル1A
  - システマティック・レビュー。MEDLINEで1967/01-2014/12の期間。キーワードはPWSと薬理的治療関連用語。241本の論文、合計102人の患者。内訳は以下のとおり。
    - risperidone (three reports,  $n = 11$  patients)
    - fluoxetine (five/ $n = 6$ )
    - naltrexone (two/ $n = 2$ )
    - topiramate (two/ $n = 16$ )
    - fluvoxamine (one/ $n = 1$ )
    - mazindol (one/ $n = 2$ ),
    - N-acetyl cysteine (one/ $n = 35$ )
    - rimonabant (one/ $n = 15$ )
    - fenfluramine (one/ $n = 15$ ).
  - 自傷、衝動性／攻撃性に対してtopiramateが有効。母性片親性ダイソミーの精神障害性症状に対して、risperidoneが有効。皮膚ピッキングに対して、N-acetyl cysteineが有効。薬物療法の研究は不十分。RCTが待たれる。
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. エビデンスレベル4
  - オランダ・ロッテルダム・グループの研究。61人（7-17歳）のPWS患者に対して構造化診断面接を施行。このうちの38人に対して、2年後フォローアップ診断を施行。研究開始に先立ち、2名男児に精神障害性症状あり、抗精神病薬での治療歴あり。開始時点では精神障害性症状を有する者なし。2年間の観察期間中に1人の男児が精神障害性症状ゆえに抗精神病薬の服用を要した。2年後に精神障害性症状を有した者はなし。反抗挑戦性障害が最も高頻度にみられ、20%。年齢、性別、遺伝子型、IQの影響はなかった。
3. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル4
  - 教科書的な総説論文。SSRIは以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神障害性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき。

【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】

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. エビデンス・レベル1A
  - システマティック・レビュー。MEDLINEで1967/01-2014/12の期間。キーワードはPWSと薬理的治療関連用語。241本の論文、合計102人の患者。内訳は以下のとおり。
    - risperidone (three reports,  $n = 11$  patients)

- fluoxetine (five/ $n = 6$ )
  - naltrexone (two/ $n = 2$ )
  - topiramate (two/ $n = 16$ )
  - fluvoxamine (one/ $n = 1$ )
  - mazindol (one/ $n = 2$ ),
  - *N*-acetyl cysteine (one/ $n = 35$ )
  - rimonabant (one/ $n = 15$ )
  - fenfluramine (one/ $n = 15$ ).
- 自傷、衝動性／攻撃性に対してtopiramateが有効。母性片親性ダイソミーの精神病性症状に対して、risperidoneが有効。皮膚ピッキングに対して、*N*-acetyl cysteineが有効。薬物療法の研究は不十分。RCTが待たれる。
2. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review.PMID: 12617696. エビデンスレベル4
- 教科書的な総説論文。SSRIは以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神病性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき

#### 【食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】

1. Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in Prader-Willi syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. McCandless SE1, Yanovski JA2, Miller J3, Fu C4, Bird LM5, Salehi P6, Chan CL7, Stafford D8, Abuzzahab MJ9, Viskochil D10, Barlow SE11, Angulo M12, Myers SE13, Whitman BY13, Styne D14, Roof E4, Dykens EM4, Scheimann AO15, Malloy J16, Zhuang D16, Taylor K16, Hughes TE16, Kim DD16, Butler MG17. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Dec;19(12):1751-1761. doi: 10.1111/dom.13021. Epub 2017 Jul 13. エビデンスレベル2a.
- ダブル・ブラインド・コントロールド・トライアル。アメリカ15か所から患者をリクルート。26週間。107症例、3群（プラセボ34例、1.8 mg beloranib6例、2.4 mg beloraib37例）。過食をHyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT)でチェック。プラセボに比しての改善が、1.8 mgグループ (mean difference $-6.3$ , 95% CI $-9.6$  to $-3.0$ ;P= .0003) および2.4 mg beloranib 群 ( $-7.0$ , 95% CI $-10.5$  to $-3.6$ ;P= .0001) にて認められた。また、体重減少に関しても、1.8 mg群 (mean difference $-8.2\%$ , 95% CI $-10.8$  to $-5.6$ ;P< .0001) および2.4 mg群 ( $-9.5\%$ , 95% CI $-12.1$  to $-6.8$ ;P< .0001)にて、認められた。注射部皮下出血が最頻の副作用。深刻な副作用で中止となったものとしては、肺塞栓症2例、深部静脈血栓症2例。結論として、MetAP2 inhibition with beloranib は、PWSの過食の軽減、体重低下に有意な効果あり。しかし、肥満治療薬beloranibの開発は、中止となってしまった。本研究が関与したとの説もあり。

## 資料 10：プラダーウイリ症候群におけるトランジション

以下のまとめが作成された。これは、日本小児内分泌学会で承認され、現在、日本な学会と日本小児科学会に送付されている。

### 移行期医療支援ガイド 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

Prader-Willi 症候群(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. 小児期における一般的な診療

##### 【主な症状】

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(癩癩、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。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。平成 30 年 4 月よりメチル化検査 (SNRPN メチレーション PCR)を保険診療で行うことができるようになっている。それ以前に診断された症例では、その当時に保険診療で解析可能であった FISH 法でのみ

解析されている場合がある。その場合、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 治療のが適用される。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。

#### 3. 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、skin 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。

#### 4. 移行期・成人期の課題

##### 【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。

##### 【社会的問題】

###### 1) 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。

## 2) 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。

## 5. 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

## 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、精神科の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、移行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。

また移行の際には小児科の先生方にもそのような成人診療科の特性をご理解頂き、ご紹介頂くまでに患者さん、ご家族のご理解を深めて頂いておくのも重要な点です。

## 引用文献

- 1) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108:E92.
- 2) Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4183-4197.
- 3) Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:2-9.
- 4) Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:651-655.
- 5) Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincon-Castanedo C, Rubin DA, Lucia A. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:649-661.
- 6) Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-1087.
- 7) 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. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4110-4116.
- 8) 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 hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E452-459.
  - 9) 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;97:E1766-1773.
  - 10) Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:789-790.
  - 11) 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;90:455-459.

トランジションにおえる多職種支援の目安

発達段階	出生～乳児期	幼児期	学童	思春期	青年期	成年期
身体的特徴	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
行動・情緒の特徴	哺乳障害	側弯	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
	停留薬丸	問題行動	側弯			
		ひとつなっこい	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			
医師の役割	新生児科：フロッピーインフレーションの鑑別、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慮	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慮	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	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慮	糖尿病の治療	糖尿病の治療
栄養士の役割（食事の支援）	内分泌科：GH開始を検討	内分泌科（児童精神科）のフォロー開始	耳鼻科：無呼吸の精査、加療	（児童）精神科受診	精神科での治療	精神科での治療
	耳鼻科：無呼吸の精査、加療	科、整形外科、遺伝診療科継続	耳鼻科：無呼吸の精査、加療		夜間CPAP	夜間CPAP
栄養士の役割（食事の支援）	泌尿器科：停留精果の治療		整形外科：側弯			
	整形外科：側弯		整形外科：側弯			
栄養士の役割（食事の支援）	栄養士との家族の面談					
	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	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
移行(大人としての自覚) 支援 (看護)		PWSにとつての適切な説明	・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	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
		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			
移行(大人としての自覚) 支援 (看護)		患者にも食事の説明を開始する				
		失敗しないように常に見守る				
移行(大人としての自覚) 支援 (看護)	児童精神科との連携	小学校への準備を始める	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
	保育園や幼稚園入園への準備を行う	発達検査を行い発達レベルを確認	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	・福祉との関係をつくる	・成人疾患への移行時期は、内科や精神科への移行時期を伝える	・適切な食事量の説明
			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側との調整			
			・友人との関係の中でのストレスを理解する			

CQ1: GH 治療開始の適切な時期はいつか？

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title]) AND randomized control study

20 報から GH 治療のみを行い、身長を評価した 2 報

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title]) AND meta analysis

5 報から GH 治療のみを行い、身長を評価した 1 報

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title])

251 報から代表的なもの 6 報

合計 9 報

1: TS において GH 治療は可能な限り早期に開始するべきである

推奨度 1

エビデンスレベル A

TS において GH 治療が推奨されることは言を待たないが(文献 2,9 の RCT および 4 の systematic review)、その開始時期については、TS の診断が遅れるケースもあり、明らかではない。今回代表的と思われる 6 報を元に、検討を行った。このうち RCT は文献 1,6 であり、いずれも早期からの治療 (GH 開始時期が若年である) ことは最終身長予後の改善に寄与する可能性を示唆している。また文献 1 では、1 歳未満であっても GH 治療効果があることを症例レベルではあるが報告している。文献 3,5,7,8 はいずれも無作為割付試験ではないものの、50 例以上と比較的多い TS 患者を検討し、若年からの GH 治療が最終身長予後を改善することを示している。これらを踏まえ、TS において GH 治療はなるべく早期に開始するべきであると考えられる。

1. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial  
Marsha L. Davenport, Brenda J. Crowe, Sharon H. Travers, Karen Rubin, Judith L. Ross, Patricia Y. Fechner, Daniel F. Gunther, Chunhua Liu, Mitchell E. Geffner, Kathryn Thrailkill, Carol Huseman, Anthony J. Zagar, Charmian A. Quigley (2007) JCEM 92, 3406–3416

9 ヶ月から 4 歳の 88 名の TS 女性に対する無作為化比較対照試験。GH 治療群(50ug/kg/day) と無治療群に分け 2 年間での治療の結果を比較したところ、生後 9 ヶ月でも治療効果を認め、より早期からの治療開始を支持する結果であった。(Level 1b)

2. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial.  
Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee.  
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3360-6. Epub 2005 Mar 22.

7-13 歳 158 名の TS を無作為割付し、GH 0.30mg/kg/week で加療する群と、無治療群に分け、年間成長率 2cm 以下もしくは 14 歳以上になるまで加療した。GH 群 61 名、無治療群 43 名、50 名が脱落した。最終身長は 147.5 +/- 6.1 (GH) と 141.0 +/- 5.4 cm (C), と有意に GH 治療群で高かった (P<0.001)。GH 治療による身長獲得は+7.2cm (信頼区間 6.0, 8.4) と考えられた。(治療開始年齢に関する検討なし、該当なし) (Level1b)

3. Linglart, A., Cabrol, S., Berlier, P., Stuckens, C., Wagner, K., de Kerdanet, M., Limoni, C., Carel, J. C., Chaussain, J. L., and French Collaborative Young Turner Study, G. (2011) Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. Eur J Endocrinol 164, 891-897

Girls (n=61) 4 歳から GH 治療(0.035–0.05 mg/kg/day)を開始した患者の結果を過去の症例と

比較した。4年後、平均+1.0 SDS (from -2.33+/-0.73 to -1.35+/-0.86 SDS)の成長率増加を認め、過去の報告例(+0.3 SDS, from -2.09+/-0.81 to -2.44+/-0.73 SDS; P<0.0001)と比較し有意に高かった。早期からの GH 治療は Turner 症候群の最終身長予後の改善に貢献する可能性がある。(Level 3)

4. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis.

Li P, Cheng F, Xiu L.

Endocr Connect. 2018 Apr;7(4):573-583. doi: 10.1530/EC-18-0115. Epub 2018 Mar 26.

MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews を調査し、640 文献のうち 11 文献について GRADE システムに準じて評価を行った。rhGH 治療は無治療に比較し、7.22cm(+1.22SD)の身長増加を認めた。rhGH/oxandrolone の混合治療では、さらに最終身長が 2.46cm 増加した。(治療開始年齢に関する検討なし、該当なし)

5. Hofman, P., Cutfield, W. S., Robinson, E. M., Clavano, A., Ambler, G. R., & Cowell, C. (1997). Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 10, 27–33.

70 例の TS 患者の GH 治療の経過を 1 年以上追ひ、その成長率増加について影響を与える、治療開始前の因子について検討を行った。その結果、体重身長比、target height, 骨年齢、年齢の 4 つが寄与することが判明した。(Level 4)

6. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height.

Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ.

*J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2033-41.

多施設、無作為 GH 用量別割付試験を行った。TS 232 例を対象とし、治療は GH 0.27 or 0.36 mg/kg のいずれかに加え、低用量の E2 もしくは偽薬の組み合わせ 4 パターンで、99 名が最終身長まで到達した。治療開始は 10.9 +/- 2.3 歳で、152.4cm 以上に到達したのは、29% であった。E2 治療の有無にかかわらず、GH 低用量、高用量群の最終身長はそれぞれ、145.1 +/- 5.4 と 149.9 +/- 6.0 cm でこれらに最も影響があったのは、若年、骨年齢/暦年齢比の低値、低体重、エントリー時の高い成長率、であった。(Level 1b)

7. Ranke, M. B., Linberg, A., Chatelain, P., Wilton, P., Cutfield, W., Albertsson-Wikland, K., & Price, D. A. (2000). Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: Development and validation of mathematical models. KIGS international board. Kai International growth study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4212–4218. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6976>

686 例の GH 治療を受けている TS に対し治療反応性に影響を与える因子を検討した。治療 1 年目の成長率増加に最も影響を与えたのは、最終予測身長と治療開始時の身長差、年齢、体重 SD、GH に治療回数 (1 週あたり)、oxandrolone の治療併用の有無であった。(Level 4)

8. Reiter, E. O., Blethen, S. L., Baptista, J., & Price, L. (2001). Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1936–1941. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7466>

ほぼ成人期に到達した TS 症例、344 例でいずれも GH および E2 治療を受けている。これを治療開始時の年齢毎にグループ分けをし(2-10, 10-12, 12-14, 14-18 歳)、解析を行うと、E 治療導入までの GH のみの治療期間が最も長いのは、若年で治療を開始されていた群である。このグループは E 導入後の成長率も、より高年齢で E 導入を受けた群と比べ、多く、

この成長率増加は、GH 単独で治療を受けた年数の長さに関連した。(Level 4)

9. Sas, T. C., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., Stijnen, T., Jansen, M., Otten, B. J., Hoorweg-Nijman, J. J., ... Drop, S. L. (1999). Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: Results of a randomized dose-response trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 4607–4612.

2-11 歳の未治療の TS68 例を対象とし異なる 3 種の投与量の GH 群に無作為で割り付けた。A 群は、0.045 mg/kg x day で加療、B 群は最初の 1 年は 0.045 mg/kg x day でその後 0.0675 mg/kg/day に増量、C 群は最初の 1 年は 0.045 mg/kg x day, 2 年目 0.0675 mg/kg x day でその後 0.090 mg/kg x day と順次増量した。E2 は 12 歳で導入する形とした。その結果 A 群に比べ B,C 群は有意に最終身長が高かった[A: 158.8 cm (7.1), B: 161.0 cm (6.8), C: 162.3 cm (6.1)]。

Estrogen 補充療法として推奨される protocol はなにか 1

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

((turner syndrome[Title]) AND estrogen or estradiol [Title]) AND randomized controlled 2/8 報  
1/9 報

(turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] AND low dose estrogen 2/9 報

(turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] 2/48 報

合計 8 報 (一部重複あり)

エストロゲン補充療法は Turner 症候群において、正常な二次性徴の誘導、および骨塩量の獲得などの観点から必要な治療であることは知られているが、その治療導入方法については、不明な点が多い。今回、Estrogen 補充療法として推奨される protocol はなにか、ということを中心に、極低用量エストロゲン療法は推奨されるか、という点について検討を行った。

1: 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

TS においてエストロゲン導入療法が、生理的二次性徴を模した形で、段階的に投与量を上げていくことが、最終身長予後の改善などもふくめて推奨されることはすでに多くの論文で示されている。極低用量は一般的には、二次性徴を直接誘導しない程度の量、即ち 100-200ng/kg/d 以下の E2 製剤を、二次性徴開始時期よりも前に開始し、最終身長予後の改善や、より生理的な形に近い二次性徴を遂げさせることを目的としている。ただしその評価は定まっていない。現在いくつかの RCT が行われているが、それらの結果は極低用量が従来の低用量と比べ、非劣勢を示すものではあるものの、明確な改善を示すデータには乏しい。身長予後については少なくとも明らかな改善は乏しいようであるが、今後文献 3 のような脂質代謝面での改善など、長期予後においてより利点が明確になる可能性がある。

1. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):E1754-64.

低用量エストロゲン補充量法の有用性における prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial である。

5.0-12.5 歳の TS149 例のうち 123 例について解析を行った。Low dose 群(n=61)は、経口 ethinyl estradiol (EE2) を 5-8 歳で 25 ng/kg/d, 8-12 歳で 50 ng/kg/d と投与、その間偽薬群 (n=62)は偽薬を内服、12 歳以降は、100 ng/kg/d から通常量まで増量しつつ投与した。低用量治療群では、telarche の時期が早期化し(11.6 vs 12.6yrs)、二次性徴の進行がより緩徐(3.3yr vs 2.2yr)であった。GH 治療による身長獲得に加え、低用量エストロゲン療法は二次性徴の開始時期、および進行度がより正常な形に近いものとなった。この観点からも低用量エストロゲン治療は、TS 治療の有力な選択肢として考慮すべきである。(エビデンスレベル 1b)

2. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study.  
Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA.  
J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):2009-14.

多施設、無作為 GH 用量別割付試験を行った。TS 232 例を対象とし、治療は GH 0.27 or 0.36 mg/kg のいずれかに加え、低用量 (8-10 yr >20 kg : 25-50 ng/kg · d, 10 -12 yr 67-100 ng/kg · d, >12 yr age, 160 -200 ng/kg · d)の E2 もしくは偽薬の組み合わせ 4 パターンで、99 名が最終身長まで到達した。治療開始は 10.9 +/- 2.3 歳で、152.4cm 以上に到達したのは、29%であった。E2 治療の有無にかかわらず、GH 低用量、高用量群の最終身長はそれぞれ、145.1 +/- 5.4 と 149.9 +/- 6.0 cm でこれらに最も影響があったのは、若年、骨年齢/暦年齢比の低値、低体重、エントリー時の高い成長率、であった。本検討では、低用量の早期からのエストロゲン補充は、身長獲得を改善しなかった。(エビデンスレベル 1b)

3. Prepubertal ultra-low-dose estrogen therapy is associated with healthier lipid profile than conventional estrogen replacement for pubertal induction in adolescent girls with Turner syndrome: preliminary results.  
Ruszala A, Wojcik M, Zygmunt-Gorska A, Janus D, Wojtys J, Starzyk JB.  
J Endocrinol Invest. 2017 Aug;40(8):875-879

28 例の TS を対象とし、14 例に対し超低用量エストロゲン治療(LE)を施行した。一方 14 例では、従来の方法によるエストロゲン導入療法(CE)を、12 歳で開始した。超低用量エストロゲン療法は、12 歳前(平均 10.5 歳)に開始し(62.5ug/d)、その後 12 歳で通常のエストロゲン導入を行うものである。治療開始後 3 年では、総コレステロール値、LDL の値が LE 群で有意に低下していた。成長、骨年齢、BMI などでは両者に差はなかった。脂質代謝の側面から LE は CE に比べより好ましい治療と考えられる。(エビデンスレベル 2a)

4. Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner syndrome may produce good final height but not ideal BMD.  
Hasegawa Y1, Ariyasu D, Izawa M, Igaki-Miyamoto J, Fukuma M, Hatano M, Yagi H, Goto M.  
Endocr J. 2017 Feb 27;64(2):221-227. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0170. Epub 2016 Dec 2.

17 例の TS に対して、ultra-low dosage (1-5 ng/kg/day)の E2 を投与し(E 群)、その経過を従来の補充療法を施行された 30 例の TS(L 群)および二次性徴が自然発来した(S 群)21 例と比較、検討した。E 群の治療開始は 9.8-13.7 歳で、最終身長は 152.4 ± 3.4 cm と L 群の 148.5 ± 3.0 cm に比べ有意に高かったが、BMD においては、E 群、L 群ともに S 群と比較し、有意に低かった(0.262 or 0.262 g/cm<sup>3</sup> vs 0.290 ± 0.026 g/cm<sup>3</sup>)。

これらから超低用量のエストロゲン治療は、身長においては通常の治療と比較し、有利であるが、骨塩量獲得においては、まだ最適ではなかった。(エビデンスレベル 2b)

5. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome.  
Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root AW, Sy JP.  
Pediatrics. 1998 Aug;102(2 Pt 3):486-8.

9 例の GH 治療を 6 ヶ月以上受けている TS、12-15 歳時にエストロゲンを筋肉注射で月 1



回投与を開始し、6ヶ月毎に0.2, 0.4, 0.6, 0.8mgと増量した。これを従来のエストロゲン補充療法をうけているTS(11例<0.15mg/2days, 2例0.3mg/2days, 4例>0.3mg/2days)と比べて最終身長が有意に2.6cm、高かった。(エビデンスレベル3)

6. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1230-42. doi: 10.1056/NEJMoa1005669.

Double-blind, randomized control study. 149例のTS(5.0-12.5yrs)を4つの群に分け、検討を行った。4群は、GH、E2いずれも偽薬(n=39)、GHのみ偽薬(n=40)、E2のみ偽薬(n=35)、偽薬なし(n=35)である。GHは0.1 X 3mg/kg/week、E2は25 ng/kg/d, 5-8 y; 50 ng/kg/d, 8-12 y; 100 ng/kg/dと漸増した。E2無治療群も12歳以降は100 ng/kg/dの治療を受けた。最終身長はそれぞれ-2.81±0.85, -3.39±0.74, -2.29±1.10, -2.10±1.02SDであった。GH治療では身長SDで0.78±0.13の効果があった。GH治療のみに対し、GH+E2では身長は0.32±0.17SD増加した。(エビデンスレベル1b)

7. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6424-30.

早期からの極低用量のE2治療は、E2治療開始を遅らせて得られる身長予後と同等なのではないかという仮説のもとに、TSをそれぞれ治療開始早期群12.0-12.9歳(n=7)もしくは治療開始遅延群14.0-14.9歳(n=7)で分けて検討を行った。いずれも12歳前にGHを開始している。早期、遅延治療群いずれもE2デポを月1回0.2mg投与し、それを6ヶ月毎で0.2mg毎に増量し1.0mgに到達後は0.5mg毎で増量した。これを3.0mgまで増量した。結果最終身長において両者間で差は明らかでなく、極低用量では、生理的な二次性徴の導入が果たせた。(エビデンスレベル2a)

8. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Mauras N. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1790-1803

最適なエストロゲン治療はなにかという観点から検討したsystematic review。治療は11-12歳の間に開始されるべきで、2-3年かけて増量する。最初は低用量から開始することは身長予後を鑑み必須である。治療開始は経皮エストロゲンを用いることが推奨され、もし製剤が手に入らない場合には経口などを考慮する。Ultra low dose治療については、明確なbenefitがないことなどからrecommendしないとしている。(エビデンスレベル?)

Estrogen 補充療法として推奨される protocol はなにか 2

CQ3: 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

((turner syndrome[Title]) AND estrogen or estradiol [Title]) AND randomized controlled 3/8 報  
2/9 報

((turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title]) AND transdermal 6/10 報

(turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] 6/48 報

合計 9 報 (一部重複あり)

エストロゲン補充療法はTurner症候群において、正常な二次性徴の誘導、および骨塩量の獲得などの観点から必要な治療であることは知られているが、その治療導入方法については、不明な点が多い。今回、Estrogen 補充療法として推奨される protocol はなにか、とい

うことを元に、エストロゲンの剤形、特に経皮エストロゲン投与は、経口エストロゲン投与と比較し、より推奨されるか、という点について検討を行った。

推奨度 1

エビデンスレベル B

経皮的エストロゲン投与に関する systematic review はここでは 2 報(1,4)を挙げた。いずれもここ 2 年ほどで publish されたものであり、少なくとも経口エストロゲンと比較し、二次性徴誘導や成長獲得において劣るものではないことが示されている。文献 4 では、明確に経皮的エストロゲンの使用を推奨しているが、一方で、その理由（利点）はやや不明確である。RCT はここでは、2 報挙げた (2,8)。2 では子宮長などが有意に増加し、一般的な外表から認める二次性徴以外に、内性器などの成熟において、より有利である可能性を示した。また 8 では、エストロゲン必要量ははるかに経皮投与では少量ですみ、かつ E2 代謝プロファイルもより生理的なものに近いことが示され、これは文献 9 においても示されている。文献 7 は RCT ではないものの、経皮エストロゲン治療がより身長獲得に有利である可能性を示唆している。

以上、経皮的エストロゲン製剤を使用することは、経口に比べ明白な利点に関するエビデンスは乏しいものの、より生理的な投与に近いことは明らかであり、今後長期的な研究によりさらなる利点が明らかになること可能性がある。これらを踏まえ、推奨度 1、エビデンスレベル B とした。

#### 9. ORAL VERSUS TRANSDERMAL ESTROGEN IN TURNER SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A.

Endocr Pract. 2017 Apr 2;23(4):408-421

経皮的エストロゲン製剤と経口エストロゲン製剤について systematic review により比較した。最低 6 ヶ月間フォローした、無作為割付試験もしくは観察比較研究を対象とし、対象となる 845 報のうち、4 報について検討を行った。両方において BMD を上昇させ、その程度は経皮製剤でより強かった。両方とも LDL を下げ、HDL コレステロールを上げた。17-β estradiol の使用は、TChol の高値、LDL の低値に相関した。BMI, fat mass, fat free mass, IGF1, IGF1BP3, 空腹時インスリン、TG、などの値において、両者間では差がなかった。一方空腹時血糖、総コレステロール値は、経口エストロゲン製剤で高値に相関した。経皮エストロゲン製剤は、血糖、総コレステロールにおいて有利な可能性があるが、一方経口エストロゲンは HDL、LDL に対して有利な可能性がある。(エビデンスレベル 1a)

#### 10. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study.

Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA.

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):2009-14.

経皮的エストロゲン製剤と経口エストロゲン製剤の比較を無作為割付試験で比較検討した。二次性徴未発来で、10 歳以上の TS 女性 12 例を、1 年間にわたって調査した。経皮的投与において椎骨の骨塩量、子宮長および容量において、有意に増加した。他の、Tanner stage、成長率、IGF1、脂質代謝などの差は明らかでなかった。(エビデンスレベル 1b)

#### 11. Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls-A Longitudinal Study.

Gawlik AM, Hankus M, Szeliga K, Antosz A, Gawlik T, Soltysik K, Drosdzol-Cop A, Wilk K, Kudela G, Koszutski T, Malecka-Tendera E.

Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Feb 8;9:23.

TS で性腺機能低下症を呈している 49 例でエストロゲン補充療法開始が遅れた患者に対し、経皮的エストロゲンを投与(最初の 2 ヶ月は 12.5ug/d その後倍増)し、その後の経過について評価を行った。平均導入は 15.1 歳で、平均 2.4 年、経過を追った。平均 1.97 年後には Breast は TannerIV になり、子宮容量も優位に増加した。二次性徴誘導が遅れる例でも経皮的エストロゲン製剤により有効に二次性徴の誘導ができた。(エビデンスレベル 4)

12. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations.  
Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Mauras N.  
J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1790-1803

最適なエストロゲン治療はなにかという観点から検討した systematic review。治療は 11-12 歳の間に開始されるべきで、2-3 年かけて増量する。最初は低用量から開始することは身長予後を鑑み必須である。治療開始は経皮エストロゲンを用いることが推奨され、もし製剤が手に入らない場合には経口などを考慮する。Ultra low dose 治療については、明確な benefit がないことなどから recommend しないとしている。(エビデンスレベル 1a?)

13. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen.  
Çakır ED, Sağlam H, Eren E, Özgür T, Tarım ÖF.  
J Pediatr Endocrinol Metab. 2015 Nov 1;28(11-12):1219-26.

TS13 例の性腺補充療法を後方視的に検討、6 例が経口、7 例が経皮であった。ΔCA/ΔBA を比較したところ経皮治療では有意に高く、経皮的投与は骨年齢進行に対してより有利に働くと考えられた。(エビデンスレベル 3)

14. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome.  
Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I.  
J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3241-7.

23 例の TS に対して、エストロゲンゲルを使用し、二次性徴導入を試みた。0.1mg から 1.5mg までの二次性徴期にわたり漸増、E2 濃度は、22pmol/L から 162.2pmol/L まで上昇し、最終的に全ての症例が B4 PH4 の二次性徴発達を遂げた。その経過は自然発来の二次性徴によく類似したものであった。副作用や、使用しやすさなどから経皮的エストロゲン投与は治療選択肢の一つとなる。(エビデンスレベル 4)

15. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone.  
Soriano-Guillen L1, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC.  
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5197-204. Epub 2005 Jul 5.

population-based cohort study による TS の最終身長の検討。コホートは The StaTur Study, でフランスで 1986 —1997 に登録した TS 患者 891 人のうち、704 人。平均 9.3 年のフォローアップ期間。

5.0+/-2.2 歳で GH 治療が開始され、10%で二次性徴が自然発来した。エストロゲン治療は 15.0+/-0.9 歳で導入された。性腺補充療法は、経口では ethinyl estradiol, 1-5 ug/d; estradiol, 0.5 mg/d; 経皮では estradiol, 25 ug/d の 1/4 個を導入に用いた。

最終身長は 149.9+/-6.1cm で予測最終身長より 8.5cm 高かった。エストロゲン開始時期は身長とは関連がなく、エストロゲンは経口よりも経皮でより最終身長が高かった。(エビデンスレベル 3)

16. Metabolic effects of oral versus transdermal 17β-estradiol (E<sub>2</sub>): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome.  
Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen

RJ, Ross JL, Mauras N.  
J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):2716-24.

40 例の TS ( $16.7 \pm 1.7$  歳)を対象に経口および経皮  $17\beta$ -E<sub>2</sub>治療群で無作為割付を行い、両者の治療効果を特に脂質代謝、体組成の変化について比較を行った。血中 E<sub>2</sub> が正常化するために必要な量は、経口で 2mg、経皮で 0.1mg であった。6-12 ヶ月後、除脂肪組織、脂肪組織、BMD、脂質酸化、安静時のエネルギー消費、いずれにおいても差を認めなかった。血中脂質、糖、オステオカルシン、CRP には両者で差を認めず、IGF1 において、経口投与群で有意に低かった。一方、E<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>S、SHBG においては経口投与群で有意に高かった。E<sub>2</sub> の血中濃度を測定し、正常範囲に収めた形で治療する限り、経口、経皮において、血中脂質、糖の差は認めない。ただし、E<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>S、SHBG などのエストロゲン代謝においては、経皮投与のほうがより生理的な値であった。(エビデンスレベル 1b)

#### 17. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal $17\beta$ estradiol in girls with Turner syndrome.

Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, Mauras N.  
J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3502-10.

10 例の TS ( $17.7 \pm 0.4$  歳)と 20 例の正常対照群において、経口、経皮エストロゲン投与による薬物動態の相違を検討することを目的とした。経口低用量(0.5 mg/d) もしくは週 2 回経皮投与(0.0375 mg) による E<sub>2</sub> 投与、高用量の経口 (2.0 mg/d)、経皮 (0.075 mg)について 2 週の washout 期間を設けて施行し、24 時間の検討を行った。正常では E(2),  $96 \pm 11$  pg/ml (se), E(1),  $70 \pm 7$  (mean follicular/luteal)であったが、それに対し、E<sub>2</sub> 濃度は、経口低用量  $18 \pm 2.1$  pg/ml、低用量経皮  $38 \pm 13$ 、高用量経口  $46 \pm 15$ 、高用量経皮  $114 \pm 31$  pg/ml であった。E<sub>1</sub> は経口のほうが経皮に比べより血中濃度は高値であった。他のエストロゲン関連物質の値は、生理的に近い値を示したのは経皮であった。LH FSH の抑制は低用量では経皮でより強く、高用量では両者で差がなかった。IGF1、脂質マーカーは値にばらつきがあり、差がなかった。

より生理的な投与に近いのは経皮と考えられる。(エビデンスレベル 2a)

#### CQ:4 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

(turner[Title]) AND cryopreservation 24  
(turner[Title]) AND preservation AND fertility 29  
randomized とかけて検索するといずれもゼロ

これらから合計 14 報選択  
および最近の review を 2 報追加

TS において不妊は大きな臨床的問題である。原因は 45X の各型では減数分裂が正常に進まず、卵子形成ができないためとされている。しかし一部モザイクの核型を示す症例などで、初潮が自然発来する例や、場合によっては自然妊娠するケースもあることが知られている。

特に初潮が自然発来するケースでは、その時点で卵子が卵巣に存在する可能性が高く、それらを凍結保存し、将来的な挙児希望時に備えるという考え方は以前よりあった。しかし実際には、TS に対する卵子凍結保存などは、一般に行われておらず、さらに TS の妊娠期におけるリスク、出生してきた児のリスクなど鑑みるべき点が多い。

#### 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

凍結保存を目的とした卵子、卵巣組織の採取は複数の症例報告に加え、シリーズケースス

タディなどがある。卵子採取については、事前に卵子採取を確実に予測できる因子は見つからないものの、相応の成功率があると考えられる。一方、採取した卵の質についての担保を厳密に評価した報告はなく、また凍結保存後、解凍、体外受精という過程を経て妊娠が成立するかという点については例がなく、その可能性については全く不明である。現在 TS において、自然妊娠が期待できない場合には、海外ではほとんどは卵子提供を受けての妊娠である。卵子提供は国内では施行が困難であるのが現状であり、その意味で、卵子凍結保存は、国内の TS 患者にとって福音となる可能性は十分にあるものの、実績に乏しく、積極的に進められる状況ではない。

ただし、こうした妊娠に関するカウンセリングは十分に行う必要があり、そのための TS の診療体制の整備をしておくことは重要である。

1. **Pregnancy outcome in Turner syndrome: A French multi-center study after the 2009 guidelines.**  
Cadoret F, Parinaud J, Bettiol C, et al,  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Oct;229:20-25. 2018

2006-2017 年に妊娠した TS 女性のフランス主要 14 施設での検討。170 妊娠、103 母体あり、35 例が自然妊娠、5 例が ART の使用、130 例が卵子提供によるものであった。重篤な合併はなく、2009 年のコホートと比較し、高血圧、腎症、早産などの合併症は有意に減少した。(エビデンスレベル 4)

2. **Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation.**  
Vergier J, Bottin P, Saias J, Reynaud R, Guillemain C, Courbiere B.  
Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Nov;91(5):646-651

後方視的に 2014-2018 年の患者データベースより収集。

9 例の TS が生殖医療の相談に来訪し、3 名が卵巣刺激による卵子検査を受けた。

来訪年齢平均は 23.7 歳で、平均 AMH 濃度は、53.8pmol/L であった。3 名全員が、卵子の凍結保存に成功し、一人あたり平均 15.3 個であった。(エビデンスレベル 5)

3. **Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors.**  
Morgan TL, Kapa HM, Crerand CE, Kremen J, Tishelman A, Davis S, Nahata L.  
Fertil Steril. 2019 Oct;112(4):740-748

469 例の TS、後方視的に診療録を検討。わずか 10%が生殖外来を受診し、一方月経が自然発来した人のうち、59%はそうした相談を受けていなかった。妊娠におけるリスクのカウンセリングは 38%が受けていたに過ぎなかった。カウンセリング受診を促進する因子として診断からの時間が長い、多職種チームによるフォローなどが挙げられた。知的障害がある場合には逆に受診率は低下した。(エビデンスレベル 4)

4. **Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation.**  
Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, Telfer EE, McLaughlin M, Kelsey TW, Kristensen SG, Gook DA, Ernst E, Andersen CY.  
Fertil Steril. 2019 Jun;111(6):1217-1225.e3.

15 例の TS (5-22 歳)患者と、対象として悪性疾患を理由に卵巣凍結を施行した 42 例の女性患者(1-25 歳)を比較検討した。

TS では 60% (9/15)に生検で、卵胞が見つかった、さらに 78%(7/9)の卵巣では卵胞の密度が対照群と同様であった。卵胞のマーカーとされる 6 種の蛋白の発現は TS と対照群で変わりがなかった。形態学的には異常を伴う卵胞の率が TS で高く、apoptosis のマーカーなどが陽性であった。卵胞内の T, E2 の濃度が対象と比較して低く、逆に AMH は高かった。OTC (卵巣組織凍結保存)の benefit はそれほど TS では大きくない可能性がある。(エビデンスレベル 3)

5. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. Talaulikar VS, Conway GS, Pimblett A, Davies MC. Fertil Steril. 2019 Mar;111(3):505-509.

2011-2017年までに卵子凍結保存のため受診した7例のTSの後方視的検討。一回あたりの採取卵子数は $9\pm 3.6$ と正常人と変わりがなかった。AMHの値と採取可能であった卵子数に相関はなかった。卵巣刺激後の卵子採取による卵子凍結保存は、安全かつ成功率が高いTSの生殖医療における選択肢の一つであると考えられる。(エビデンスレベル4)

6. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, Albarel F, Fèvre A, Kerlan V, Brue T, Delemer B, Borson-Chazot F, Carel JC, Chanson P, Léger J, Touraine P, Christin-Maitre S; CMERC Center for Rare Disease. Hum Reprod. 2016 Apr;31(4):782-8. doi:

480例のTSのうち自然妊娠した例について後方視的に検討を行った。登録期間は1999-2014年の15年間にフランス、CRMERCのデータベースを利用。27人が妊娠し、52妊娠が成立、18名から30例の満期出生例があった。妊娠が成立する可能性が高いのは、月経が自然発来すること、またモザイクの核型である。流産は30.8%と一般(15%)に比べ高く、帝王切開率も46.7%と正常と比べて高かった。妊娠高血圧は13.3%に認め、うち2例が前子癩状態となった。大動脈解離や拡大を認めた症例はいなかった。平均の出生体重は3030gであった。これらは卵子提供を受けたTSの妊娠と比べより安全に行われたことを示唆するデータであった。(エビデンスレベル4)

7. Fertility Preservation in Girls with Turner Syndrome: Prognostic Signs of the Presence of Ovarian Follicles Borgstrom Birgit, Hreinsson Julius, Rasmussen Carsten, Sheikhi Maryam, Fried Gabriel, Keros Victoria, Fridstrom Margareta, Hovatta Outi, JCEM, 94, 74-80, 2009

TS女性における残存卵胞数を予測する因子について検討を行った。57人のTS女性(8-19.8歳)を対象とし、卵巣生検を腹腔鏡で施行、内分泌学的データと比較検討をした。二次性徴の自然発来、モザイク、AMHやFSHの値が正常である、といった患者において、残存卵胞を認め、これらは予測因子として有用である可能性が示されたが、必ずしも残存卵胞があることを保証するものではなかった。(エビデンスレベル3)

8. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. Oktay K, Bedoschi G. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014 Dec;27(6):342-6.

3例のTS、および固形腫瘍と診断された女性1例、白血病1例。後方視的検討  
ターナーはAMHなどの濃度から、卵巣の予備能が低下している可能性が示唆された。TSも含め平均 $8.1\pm 3.4$ 個の卵子が採取された。(エビデンスレベル5)

#### Case report

9. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. El-Shawarby SA1, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M. BJOG. 2010 Jan;117(2):234-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02422.x.

22歳のTS女性(45,X 86%, 47,XXX 11%, 46,XX 3%)の症例報告。二次性徴が自然発来し、13

歳で初潮を迎えた。以降定期的に月経を認めた。まだ具体的な結婚相手などはいなかったが、十分な IC の後、HCG 投与、8 個の卵子採取を行い、凍結保存をした。(エビデンスレベル 5)

10. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure.  
Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G.  
Fertil Steril. 2010 Jul;94(2):753.e15-9.

14 歳 TS 女性、2 周期の卵胞刺激により、18 個の卵子の凍結保存を行った。各型は不明。(エビデンスレベル 5)

11. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report.  
Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA.  
J Reprod Med. 2008 Mar;53(3):223-6.

Mosaic TS 28 歳女性。卵胞刺激を行い経膈的に卵子 15 個を採取した。(エビデンスレベル 5)

12. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report.  
Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, Chian RC.  
Hum Reprod. 2008 Feb;23(2):336-9

20% 45XO/80% 46XX の 16 歳 TS 女性、腹腔鏡で卵巣組織の摘出を行い、11 個の卵子を採取した。In vitro 培養で、8 つが成熟した卵子となった。(エビデンスレベル 5)

## Review

13. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.  
Gravholt CH1,2, Andersen NH3, Conway GS4, Dekkers OM5, Geffner ME6, Klein KO7, Lin AE8, Mauras N9, Quigley CA10, Rubin K11, Sandberg DE12, Sas TCJ13,14, Silberbach M15, Söderström-Anttila V16, Stochholm K1,17, van Alfen-van derVelden JA18, Woelfle J19, Bäckeljauw PF20; International Turner Syndrome Consensus Group.  
Eur J Endocrinol. 2017 Sep;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.

TS 女性において凍結卵子を用いて妊娠が成立した報告はない。

14. Fertility in Turner syndrome.  
Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, Gillam LH, Warne GL, Grover S, Zacharin MR.  
Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Nov;79(5):606-14. doi: 10.1111/cen.12288. Epub 2013 Sep 4.

若年 TS 患者からホルモン刺激により排卵を促し、卵子を採取、凍結保存をするケースが相次いで報告されているが、こうした例で採取した卵を受精させた後、戻し、妊娠が成立したとする報告はない。また卵巣組織そのものの凍結保存も報告はあるものの、同様に妊娠例の報告はない。さらに TS では妊娠期間における様々なリスクが高い問題がある。TS の不妊例に対して、卵子を凍結保存せずすぐに使用する形での妊娠成立しているケースの報告はあるものの、凍結保存を前提とした卵子採取はまだ experimental と言わざるを得ない。

## 資料 12 : McCune-Albright syndrome (MAS)

検索ソース Pubmed

検索条件 "McCune-Albright syndrome", 1980-2019 年

ヒット文献 1628

### 1. 診断

- 各臨床徴候の有病率は？

1) Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7 Suppl 1:S4. doi:10.1186/1750-1172-7-S1-S4.

MAS140例（男性58例、女性82例）の臨床徴候の報告（ケースシリーズ）

線維性骨異形成症（FD）98%、皮膚カフェオレ斑66%、女性思春期早発症50%、甲状腺エコー以上を伴う甲状腺機能亢進症28%、低P血症10%、成長ホルモン過剰21%、Cushing症候群4%、非アルコール性肝炎4%、消化管ポリープ5%、膵炎3%、胃食道逆流5%、頻脈性不整脈4%、GH過剰に伴う大動脈拡張2%、血小板機能異常1%、甲状腺がん1%、乳がん2%、骨悪性腫瘍1%、精巣がん1%、副甲状腺機能亢進1%、精神神経疾患9%。

- 末梢血検体を用いた *GNAS* 解析の感度と特異度は？

- *GNAS* 変異モザイク率と表現型との関連は？

1) Narumi S, Matsuo K, Tanahashi Y, Tomonobuu H. Quantitative and sensitive detection of *GNAS* mutations causing mccune-albright syndrome with next generation sequencing. *PLoS ONE* 2013;8(3):e60525. doi:10.1371/journal.pone.0060525.

MAS16例の末梢血検体を用いた *GNAS* 解析（ケースシリーズ）

75%（12/16）で *GNAS* 変異を同定。PNA、NGS、PNA-NGS各法を用いた *GNAS* 変異同定の割合は、それぞれ56%、63%、75%であった。検出下限閾値はPNA-NGSが0.01%と最も低く、NGSは0.03%、PNAは1%であった。 *GNAS* 変異モザイク率と表現型に相関なし。

- 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？

1) Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsa Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome—A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2107–2113. doi:10.1210/jc.2003-031225.

MAS/MAS疑い小児113例の各組織検体を用いた *GNAS* 解析（ケースシリーズ）

検体は末梢血、皮膚線、皮膚以外の罹患組織を用いて、アレル特異的PCRで解析。

末梢血 三主徴あり46%（11/24）、二主徴のみ21%（7/33）

皮膚 三主徴あり14%（1/7）、二主徴のみ50%（2/4）

皮膚以外の罹患組織 三主徴あり90%（9/10）、二主徴のみ95%（15/16）

2) Elli FM, de Sanctis L, Bergallo M, Maffini MA, Pirelli A, Galliano I, Bordogna P, Arosio M, Mantovani G. Improved Molecular Diagnosis of McCune-Albright Syndrome and Bone Fibrous Dysplasia by Digital PCR. *Front. Genet.* 2019;10:727–12. doi:10.3389/fgene.2019.00862.

MAS54例の各組織検体を用いた *GNAS* 解析（ケースシリーズ）

検体は末梢血、皮膚線維芽細胞、卵巣、FDで、4つの解析法を比較。

末梢血 Sanger法：0%（0/11）、アレル特異的PCR：9%（1/11）、COLD-MAMA PCR：18%（2/11）、デジタルPCR：55%（6/11）

皮膚 Sanger法：0%（0/2）、アレル特異的PCR：0%（0/2）、COLD-MAMA PCR：0%（0/2）、デジタルPCR：0%（0/2）

卵巣 Sanger法：10%（0/10）、アレル特異的PCR：40%（4/10）、COLD-MAMA PCR：70%（7/10）、デジタルPCR：100%（10/10）

骨 Sanger法：0%（0/3）、アレル特異的PCR：100%（3/3）、COLD-MAMA PCR：100%（3/3）、デジタルPCR：100%（3/3）



2) Romanet P, Philibert P, Fina F, Cuny T, Roche C, Ouafik L, Paris F, Reynaud R, Barlier A. Using Digital Droplet Polymerase Chain Reaction to Detect the Mosaic *GNAS* Mutations in Whole Blood DNA or Circulating Cell-Free DNA in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr* 2019;205:281–285.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.070.

MASおよびMAS疑い12例の末梢血を用いた*GNAS*解析（ケースシリーズ）

末梢血DNAでの*GNAS*変異検出率58%（7/12）、末梢血cell-free DNAでの*GNAS*変異検出率80%（4/5）。

- *GNAS*遺伝子型と表現型との関連は？  
論文なし

## 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？  
論文なし
- 罹患頻度の高い部位は？  
論文なし
- 罹患面積と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？  
論文なし
- レーザー治療の有効性と安全性は？  
論文なし

## 3. 線維性骨異形成症（FD）

- FD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？
  - 1) Lee SE, Lee EH, Park H, Sung J-Y, Lee HW, Kang SY, Seo S, Kim BH, Lee H, Seo AN, Ahn G, Choi Y-L. The diagnostic utility of the *GNAS* mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Human Pathology* 2012;43(8):1234–1242. doi:10.1016/j.humpath.2011.09.012.  
FD48例のFD組織を用いた*GNAS*解析（ケースシリーズ）  
58%（28/48）で*GNAS*変異同定。25例がp.R201H、3例がp.R201C。長管骨病変が扁平骨病変よりも有意に変異陽性の割合が高かった（ $P=0.017$ ）。  
9論文203例のFD組織の*GNAS*解析（レビュー）  
72%（146/203）で*GNAS*変異同定。66%がp.R201H、31%がp.R201C。
- 罹患骨数と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？  
論文なし
- 骨折の頻度と年齢との関連は？  
論文なし
- 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？
  - 1) Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):188–193. doi:10.1080/080352500750028816.  
パミドロン酸で治療したMAS小児9例の治療効果の解析（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）  
パミドロン酸0.5-1 mg/kg/dayを2-3日間静注、6-12か月間隔で0.5-3年間治療。

骨痛、骨痛による歩行機能は改善した。頭蓋骨の非対称性と脚長差は変化なし。

2) Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137(3):403-409. doi:10.1067/mpd.2000.107836.

パミドロン酸で治療したMAS9例（小児5例、成人4例）の治療効果の解析（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

パミドロン酸1 mg/kg/dayを3日間静注、6か月間隔で2年間治療。

治療後に骨痛が軽減し、活動度が上昇した。

3) Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res* 2016;32(2):264-276. doi:10.1002/jbmr.2999.

ビスホスホネート製剤で治療したMAS小児11例/FD30例（小児13例、成人17例）の治療効果の解析（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

オルパドン酸が多いが、ゾレンドロン酸やパミドロン酸使用例もあり。Non-responderはなし。MAS群はFD群に比べて、skeletal burden score、血清FGF23濃度、血清ALP濃度、低リン血症の割合が有意に高く、1年以内の臨床的・生化学的改善の割合が有意に低かった。Skeletal burden scoreはMAS群での不完全なオルパドン酸治療効果に対する唯一のリスク因子であった。

- 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？

- 高FGF23血症を合併する割合は？

1) Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gehron Robey P. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112(5):683-692. doi:10.1172/JCI18399.

MAS6例（4-58歳）の解析（ケースシリーズ）

MAS+FD49例の血清FGF23濃度（ $128.2 \pm 101.8$ ）は、対照（ $63.2 \pm 44.9$ ）に比して有意に高値。MAS+FD + phosphate waster24例のFGF23値（ $181.6 \pm 105.9$ ）はMAS+FD + phosphate non-waster25例（ $76.9 \pm 66.4$ ）に比して有意に高値。

2) Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, Satomura K, Koshiyama H, Inaba M, Nishizawa Y, Jppner H, Ozono K. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 2005;23(3):231-237. doi:10.1007/s00774-004-0589-9.

MAS6例（小児3例、成人3例）の解析（ケースシリーズ）

MAS群（ $288 \pm 115$ ）では、対照群（ $78.6 \pm 6.66$ ）に比して、血清FGF23濃度が有意に高値（ $P < 0.001$ ）。

- 側弯症を合併する割合は？

1) Berglund JA, Tella SH, Tuthill KF, Kim L, Guthrie LC, Paul SM, Stanton R, Collins MT, Boyce AM. Scoliosis in Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Factors Associated With Curve Progression and Effects of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2018;33(9):1641-1648. doi:10.1002/jbmr.3446.

MAS138例（小児も成人も）の解析（ケースシリーズ）

61%（84/138）で側弯を合併。そのうち65%（55/84）が軽症例（Cobb角 10-30度）、13%（11/84）が中等症（Cobb角 30-45度）、22%（18/84）が重症例（Cobb角 >45度）であった。Skeletal disease burdenは側弯症の重症度と有意に関連あり（ $p < 0.0001$ ）。FGF23関連の低リン血症と甲状腺機能亢進症は重症の側弯症と有意に関連あり（ $p < 0.0001$ ）。ビスフォスフォネート治療群22例は非治療群に比べて、Cobb角の進行に有意差なし。

#### 4. ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症におけるMASの割合は？
- 自性性卵巣嚢腫のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？
  - 1) Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsa Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome—A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2107–2113. doi:10.1210/jc.2003-031225.  
MAS/MAS疑い小児113例の各組織検体を用いたGNAS解析（ケースシリーズ）  
アレル特異的PCRで解析。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症のみの女性では、末梢血検体の9%（3/35）、71%（12/17）でGNAS変異同定。
- 初発の思春期徴候とその割合は？  
論文なし
- ゴナドトロピン依存性思春期早発症へ移行する割合は？  
論文なし
- 成人身長はどの程度低くなるか？  
論文なし
- 生殖能力は？
  - 1) Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, Murdock CM, Estrada A, Guthrie LC, Brillante BA, Gomez-Lobo V, Nieman LK, Collins MT. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):1688–7. doi:10.1186/s13023-019-1057-x.  
MAS/FD女性39例の月経および生殖歴を解析（ケースシリーズ）  
月経不順77%（30/39）、そのうち3例で輸血を要する重度の貧血、9例で子宮摘出。不妊症43%（9/21）、そのうち2例は卵巣嚢腫摘出。14例で25回妊娠。妊娠中の骨痛増悪は31%、軽減は15%、変化なしは53%。
- 閉経年齢は？  
論文なし
- 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？
  - 1) Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(3):647–651. doi:10.1210/jcem.77.3.8370686.  
テストラクトンで治療した女性MAS12例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）  
月経回数は低下した（8→2回/年）が、PAH（143.0±7.8 cm→147.30±11.5 cm）は有意な変化なし。
    - 2) Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou H-C, Pescovitz OH. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143(1):60–66. doi:10.1016/S0022-3476(03)00128-8.  
タモキシフェンで治療した10歳以下の女性MAS28例の治療前後の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）  
歴年齢は4.7 ± 1.9歳、骨年齢8.6 ± 2.6歳。治療後の出血回数（3.42 ± 3.36/year）は治療前（1.17 ± 1.41/year）に比して有意に低下。治療後の成長速度（SDS 1.22 ± 2.65）は治療前（SDS -0.59 ± 3.06）に比して有意に低下（P = 0.005）。治療後の骨成熟速度（1.21 ± 0.78）は治療前（0.72 ± 0.36）に比して有意に低下（P = 0.02）。
    - 3) Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr., Jones J, Feuillan PP. Lack of Efficacy of Fadrozole in Treating Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome. *J Clin*

Endocrinol Metab 2003;88(12):5730–5733. doi:10.1210/jc.2003-030864.

思春期早発症に対してファドロゾールで治療したMAS女性16例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

歴年齢は $5.9 \pm 2.0$ 歳、骨年齢 $9.5 \pm 2.9$ 歳。7例で中枢性思春期早発症を合併し、リュープロレリンで治療。月経回数の低下、成長率の低下、骨成熟の抑制は治療前後で有意差なし。

4) Sims EK, Garnett S, Guzman F, Paris F, Sultan C, Eugster EA, Fulvestrant McCune-Albright study group. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. International Journal of Pediatric Endocrinology 2012;2012(1):26. doi:10.1186/1687-9856-2012-26.

フルベストラんで治療した10才以下の女性MAS30例の前方視的介入研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

月経期間の中央値は治療後（12.0日/年）では治療前（1.0日/年）に比して有意に低下した（ $p = 0.0146$ ）。 $\Delta BA/\Delta CA$ の平均値は治療後（1.99）では治療前（1.0）に比して有意に低下した（ $p = 0.0007$ ）。

5) Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(6):2100–2106. doi:10.1210/jc.2006-2350.

レトロゾールで治療した3-8歳のMAS女性9例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

治療前後で成長率、骨成熟、月経頻度は有意に改善。子宮容積に有意差なし。

6) Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The Aromatase Inhibitor Anastrozole Is Ineffective in the Treatment of Precocious Puberty in Girls with McCune-Albright Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(7):2751–2754. doi:10.1210/jc.2007-2090.

アナスタゾールで治療した10歳以下のMAS女性20例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

治療前後で月経回数、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、成長率SD値、卵巣容積、子宮容積に有意差なし。

7) de G Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. Horm Res Paediatr 2015;84(3):184–189. doi:10.1159/000435881.

タモキシフェンで治療したMAS小児8例の研究（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

8例の治療後予測成人身長（ $-0.85 \pm 0.54$ ）が治療前予測身長（ $-2.84 \pm 1.44$ ）に比して有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

8) Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol 2019;175(5):477–483. doi:10.1530/EJE-16-0526.

レトロゾールで治療したMAS24例とヒストリカルコントロール42例の研究（症例対照研究）（エビデンスレベル2b）

このうち4例の成人身長（SD値 $-0.1 \pm 1.4$ ）がヒストリカルコントロールの成人身長（SD値 $-3.0 \pm 2.7$ ）に比して有意に高かった（ $P = 0.04$ ）が、THからのSD値の差（ $-0.7 \pm 1.4$ ）はヒストリカルコントロール（ $-3.5 \pm 3.1$ ）に比べて有意差が見られなかった（ $P = 0.1$ ）。

- 男児の思春期早発症の有病率は？
- 巨大精巣の有病率は？
- 精巣のエコー所見と病理組織は？
- 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？

1) Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharyya N, Merino MJ, Singer FR, Collins MT. Characterization and Management of Testicular Pathology in McCune-Albright Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):E1782–

E1790. doi:10.1210/jc.2012-1791.

MAS男性54例（3-59歳）の精巣機能の解析（治療前後の比較）（エビデンスレベル4）

21%（11/54）で思春期早発を合併。81%（44/54）で精巣エコー異常所見を合併。精巣摘出した8例でLeydig細胞過形成（腫瘍との鑑別は困難）。巨大精巣は精巣の記載が診られたうちの44%で見られた。3例でテストステロン+スピロノラクトン併用療法が行われ、 $\Delta$ BA/ $\Delta$ CAの低下とPAHの増加が認められた。

## 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？

論文なし

- 成長ホルモン分泌過剰を合併する割合は？
- 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？

1) Boyce AM, Glover M, Kelly MH, Brillante BA, Butman JA, Fitzgibbon EJ, Brewer CC, Zalewski CK, Cutler Peck CM, Kim HJ, Collins MT. Optic Neuropathy in McCune-Albright Syndrome: Effects of Early Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):E126–E134. doi:10.1210/jc.2012-2111.

MAS129例の解析（ケースシリーズ）

20%（26/129）で成長ホルモン分泌過剰を合併。18才以降の後期に診断された群（4/7）で18才未満の早期に診断された群（0/15）に比べて視神経障害が有意に多かった（ $P=0.0058$ ）。

2) Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1955–1969. doi:10.1210/jc.2013-3826.

MAS112例の解析（治療前後の比較、レビュー）（エビデンスレベル4）

20-30%で成長ホルモン分泌過剰を合併。54%でMRI下垂体腺腫同定。81%で高PRL血症を合併。ソマトスタチンアナログは有効だが、IGF1正常化は30%（17/56）。ペグビソマントは77%（10/13）でIGF1正常化。

3) Tessaris D, Boyce AM, Zacharin M, Matarazzo P, Lala R, de Sanctis L, Collins MT. Growth hormone-Insulin-like growth factor 1 axis hyperactivity on bone fibrous dysplasia in McCune-Albright Syndrome. *Clin Endocrinol* 2018;89(1):56–64. doi:10.1111/cen.13722.

成長ホルモン分泌過剰を合併したMAS30例と合併していない165例の臨床症状の解析（症例対照研究）（エビデンスレベル3）

成長ホルモン分泌過剰を合併したMASで有意に高リスクな徴候：視神経障害（オッズ比4.23）、難聴（オッズ比2.96）、顔面非対称（オッズ比6.56）、悪性腫瘍（オッズ比15.2）。薬物療法を受けた症例の72%（21/29）でIGF1は正常化。16歳以降の発症例で、視神経障害（オッズ比4.50）のリスクが有意に高かった。

4) Yao Y, Liu Y, Wang L, Deng K, Yang H, Lu L, Feng F, Xing B, You H, Jin Z, Wang R, Pan H, Chen S, Zhu H. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol* 2019;176(3):295–303. doi:10.1530/EJE-16-0715.

MAS52例の解析（ケースシリーズ）

13例（25%）で成長ホルモン分泌過剰を合併。男性10例（76%）。8例で視力障害、5例で聴力障害、3例で嗅覚障害。9例でMRI上下下垂体腺腫同定。このうち6例が手術で寛解。

## 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？

論文なし

- 自然軽快する症例の特徴は？

論文なし

- メチラポンやケトコナゾールの有効性と安全性は？

論文なし

- 副腎摘出術の適応は？

論文なし

- Cushing症候群を合併する割合は？

1) Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1508–1515. doi:10.1210/jc.2009-2321.

MAS112例の解析（ケースシリーズ、レビュー）

7%（8/112）でCushing症候群を合併。診断年齢の中央値は生後3か月。20%（6/30）で死亡、そのうちの4例は副腎摘出後。生存した23例うち、13例で副腎摘出、10例で自然軽快。Cushing症候群を合併したMAS群（44%）は非合併群（5%）に比して、発達遅滞の割合が有意に高かった（ $P<0.001$ ）。

## 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？

論文なし

- MASにおける甲状腺機能異常の割合と特徴は？

1) Feuillan PP, Shawker T, Rose SR, Jones J, Jeevanram RK, Nisula BC. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(6):1596–1601. doi:10.1210/jcem-71-6-1596.

甲状腺機能が正常なMAS女性19例の検討（ケースシリーズ）

歴年齢は $6.6 \pm 1.0$ 歳、骨年齢 $9.5 \pm 1.0$ 歳。37%（7/19）でエコー異常所見あり。エコー異常所見のあった7例はTSHが低く、異常所見のなかった12例に比してfT3が優位に高かった（ $2.9 \pm 0.2$  vs  $2.3 \pm 0.1$  nM、 $P<0.05$ ）。エコー異常所見のあった7例はその後3-6年のフォロー期間中に顕性亢進症には至らなかった。

- 甲状腺がんへ移行する割合は？

論文なし

- 甲状腺ホルモン合成阻害薬の有効性と安全性は？

論文なし

- 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？

1) Merchant N, Viau-Colindres JM, Hicks KA, Balazs AE, Wesson DE, Lopez ME, Karaviti L. McCune-Albright Syndrome With Unremitting Hyperthyroidism at Early Age: Management Perspective for Early Thyroidectomy. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19875153. doi:10.1177/2333794X19875153.

甲状腺摘出術を受けたMAS3例の解析（ケースシリーズ）

5か月、2歳、4歳で甲状腺摘出術するも合併症なし。

- 放射性ヨウ素治療の適応、投与量、有効性、安全性は？

論文なし

## 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？
  - 1) Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, Kelly D, McKiernan P. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(4):e54–e57. doi:10.1097/MPG.0000000000002266.  
 MAS+胆汁鬱滞3例（新生児）の症例報告（ケースシリーズ）  
 1歳までに胆汁鬱滞は収束、ただし炎症は持続  
 2例で進行性非定型結節性過形成、1例で肝芽腫
  
- 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？
  - 1) Zacharin M, Bajpai A, Chow CW, Catto-Smith A, Stratakis C, Wong MW, Scott R. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. *J Med Genet* 2011;48(7):458–461. doi:10.1136/jmg.2010.086330.  
 MAS+消化管ポリープ4例の症例報告（ケースシリーズ）  
 4例共に過誤腫性消化管ポリープあり。3/4例で病変組織にGNAS変異同定、残り1例は血液でのみ同定。2例でPJ症候群様の口周囲の雀斑あり。
  
- 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？  
論文なし
  
- 胆石の重症度、予後、治療法は？  
論文なし
  
- 心不全の重症度、予後、治療法は？  
論文なし
  
- 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？  
論文なし
  
- 高血圧の重症度、予後、治療法は？  
論文なし
  
- 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？
  - 1) Bajpai A, Greenway A, Zacharin M. Platelet Dysfunction and Increased Bleeding Tendency in McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr* 2008;153(2):287–289. doi:10.1016/j.jpeds.2008.02.045.  
 MAS+血小板機能低下3例の症例報告（ケースシリーズ）  
 いずれも周術期の出血あり。機能低下の機序不明。
  
- 知能発達の遅れはGNAS機能変異による臨床徴候の1つか？  
論文なし
  
- 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？  
論文なし
  
- 膵炎の重症度、予後、治療法は？
- 肝胆膵の病変の有病率、特徴は？
  - 1) Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard A-S, Cros J, Belghiti J, Sauvanet A, Ruzsniowski P, Chanson P. Hepatobiliary and Pancreatic Neoplasms in Patients With McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):E97–E101. doi:10.1210/jc.2013-1823.  
 MAS19例の症例報告（ケースシリーズ）  
 33%（16/19）で肝胆膵の病変あり。膵管病変4例、そのうちの3例はnumerous branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms。肝腺腫2例。

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？  
論文なし

- 移行前に必要な準備は？  
論文なし



## 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？

高頻度 (全例に認める)

17 名中 17 名で認める (出生身長 中央値-4.2、出生体重 中央値-3.5)

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

- 早産の頻度は？

認めることもある

6 例中 1 例で認める (35 週)

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.

### 2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)

- 骨幹端異形成症の頻度は？

高頻度に認める

17 例中 あり 11 名、なし 5 名、不明 1 名

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-

Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet.* 2012 May 27;44(7):788-92.

- 骨量減少 (Osteopenia) 合併の頻度は？  
高頻度に認める  
6例中 あり6例、なし0例

### 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？  
70%以上は生後1か月以内に発症する  
17症例中、生後1週間以内：5症例、生後1週～1か月：8症例、生後1か月～6か月：3症例、15.5歳：1症例
- 1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 May;80(5):706-13.
- 2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One.* 2013 Sep 30;8(9):e75137.
- 3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet.* 2012 May 27;44(7):788-92.

- 副腎不全の重症度は？  
客観的な基準はない。Cortisol 補充療法の開始時期は6名で調査されており、生後1か月以内2名、3か月以内1名、6か月以内1名、15.5歳から1名であった。
- 1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 May;80(5):706-13.
- 2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One.* 2013 Sep 30;8(9):e75137.

### 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？  
男児14名中 停留精巣 (あり11名、なし2名、不明1例)  
外性器異常 (あり11名 (尿道下裂3名、マイクロペニス1名、詳細不明7名)、なし3名)
- 1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic

implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

## 5. その他

### 低身長

- 出生後の低身長の程度は？  
全例に成長障害を認める  
中央値 -5.25 SD (-7.8~-2.3)
1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
  2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
- GH 分泌能は？  
報告されていない
  - GH ホルモン治療への反応は？  
3名で治療されているが、詳細は不明
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
- 最終身長は？  
低身長を認める  
15歳以上の3名においては、中央値-5.4 (-7.8~-5.1)
1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
  2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
- 思春期発来時期は正常か？

対象数は少ないが正常である

10歳以下2名で思春期は未初来

12歳以上4名。男児3名（1名 pubic hair at 11 year, 2名 16.5歳、15歳でそれぞれ Tanner stage PH 4）

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.

顔貌（乳幼児期）

- 前額突出の有無（頻度）は？

高頻度に認める

14名中、14名で同定（ただし、Bifrontal bossing, abnormal ears and nose 合わせて 11/11 文献3より）

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

- 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  
報告なし

神経学的発達

- 知的発達レベルは？  
報告なし
- 情緒面（心理面）での問題はないか？  
報告なし

骨格異常

- 短い手足の有無は？

高頻度に認める

11例中（Arboleda VA の論文のみ）あり5例、なし6例）

3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.
- Craniosynostosis の有無は？

認めることもある

11 例中 (Arboleda VA の論文のみ) あり 3 例、なし 8 例)

3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

- 側弯の有無は？ ~~Slender bone~~ の有無は？

高頻度に認める

3 名中 2 名で同定

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

哺乳不良

- 哺乳不良の頻度は

高頻度にとめる

3 名中 2 名で幼少期に哺乳不良を認めた

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

## 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

低めを示すが明らかな異常値を示さない場合もある

治療開始前データは 3 名であり。-1 SD 以下は 3 名中 1 名

#### (2) 血中アルドステロンの低値

低めを示すが明らかな異常値を示さない場合もある

治療開始前データは 3 名であり。-1 SD 以下は 3 名中 2 名

#### (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値

データなく検証できない

#### (4) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下

2 症例で試行されており、2 例とも低反応

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
- 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？

症例数が少なく判定できない。CDKN1C 変異をもつ IMAGE 症候群患者の同胞については、遺伝子解析および ACTH 負荷試験の必要があるのではないか

## 2. 血中 ACTH 高値

認める。

3 名で治療開始前データあり。3 名とも著しい高値を示す (9010, 427, >1000 pg/ml)

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

## 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？

副腎低形成ありは 14 例中 14 例で同定されている。診断方法の記載のあるものは 3 例 MRI/CT にて副腎同定できず 3/3

3. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

## 4. X 線による長管骨の骨幹端異形成

高頻度にみとめる

16 名中、11 名で同定した。同定しなかった 3 名は同一家系 (p.Ile272Ser)

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

~~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？

8 例中 6 例で高カルシウム尿症、時期は不明

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke

T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

- 皮下骨腫、腎結石の合併頻度は？  
不明

- 血清カルシウム濃度は？  
3例中3例で血清カルシウム濃度は正常であった

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.

## 6. 骨年齢の遅延

遅延を認める頻度は？17症例中 遅延：13例、遅延なし：1例、不明：3例

## 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？

PCNA-binding site の変異のみ報告されている。これまでの報告例はすべて母由来アレルミスセンス変異で、PCNA-binding site 内の p.Ile272Ser, p.Asp274Asn, p.Phe276Val, p.Phe276Ser, p.Lys278Glu, p.Arg279Pro 変異。PCNA-binding site 内の母由来アレル上のミスセンス変異は新規変異については、機能解析が必要と考える。

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):788-92.

## 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？

他の原因による副腎不全に対する治療と同様

4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8].

5. 成長ホルモン治療

- 成長ホルモン分泌は正常か？  
報告なし
- 成長ホルモン治療の有用性は？  
報告なし

6. 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？  
外科手術については通常の停留清掃、尿道下裂の手術でよい。長期間の副腎ステロイド補充、テストステロン補充は内分泌科医によって治療されるべきである

4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8].

7. 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？  
側弯、股関節形成不全などの骨関連合併症には整形外科的診療が必要

4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8].

遺伝カウンセリング

- *CDKN1C* 変異を同定した症例に対するカウンセリングをどうするか？  
*CDKN1C* は母性発現遺伝子であることから、IMAGe 症候群は母由来アレル上の *CDKN1C* 変異より生じる。患者に *CDKN1C* 変異が同定された場合、母親の遺伝子解析を施行する。母が *CDKN1C* 変異をもっていた場合、次子再発率は 50%である。母に変異がなかった場合、*de novo* 変異が患者の母由来アレルの *CDKN1C* 遺伝子に起こったと考えられるため、その場合の次子再発率は非常に低くなるが、母親の生殖細胞におけるモザイクの可能性も否定はできない（それでも<1%）。患者が女性の場合、再発率は 50%、男性の場合は 50%の確率で保因者となる



4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8]. PMID:24624461
- *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？  
特に指針はない。これまで欠失症例の報告はなく、aCGH などの解析が必要かの判定はできない。最近、免疫不全を伴った IMAGE 症候群患者で *POLE* 遺伝子の両アレル変異が報告されている。免疫不全、特異顔貌を認める症例に対しては、*POLE* 遺伝子変異解析を進める必要もあるかもしれない。
5. Logan CV, Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaitė Ž, Challis R, Cleal L, Borel V, Fluteau A, Santoyo-Lopez J; SGP Consortium, Aitman T, Barroso I, Basel D, Bicknell LS, Goel H, Hu H, Huff C, Hutchison M, Joyce C, Knox R, Lacroix AE, Langlois S, McCandless S, McCarrier J, Metcalfe KA, Morrissey R, Murphy N, Netchine I, O'Connell SM, Olney AH, Paria N, Rosenfeld JA, Sherlock M, Syverson E, White PC, Wise C, Yu Y, Zacharin M, Banerjee I, Reijns M, Bober MB, Semple RK, Boulton SJ, Rios JJ, Jackson AP. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGE Syndrome with Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2018 Dec 6;103(6):1038-1044. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.024. Epub 2018 Nov 29.

### Genotype-Phenotype correlation

- Genotype-Phenotype correlation はあるのか？  
まだ判明していない
- 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）  
Silver-Russell 症候群の家系では、p.Arg279Ile、IUGR/低身長/糖尿病の家系例では p.Arg281Ile が同定されている。遺伝子変異の違いによる表現型の差なのか、genetic heterogeneity によるものかはさらなる検討が待たれる。

### 参考文献まとめ

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 May;80(5):706-13.
2. Hamajima N, Johmura Y, Suzuki S, Nakanishi M, Saitoh S. Increased protein stability of *CDKN1C* causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One.* 2013 Sep 30;8(9):e75137.
3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC, Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of *CDKN1C* cause IMAGE syndrome. *Nat Genet.* 2012 May 27;44(7):788-92.

4. Bennett J, Schrier Vergano SA, Deardorff MA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8].PMID:24624461
5. Logan CV, Murray JE, Parry DA, Robertson A, Bellelli R, Tarnauskaitė Ž, Challis R, Cleal L, Borel V, Fluteau A, Santoyo-Lopez J; SGP Consortium, Aitman T, Barroso I, Basel D, Bicknell LS, Goel H, Hu H, Huff C, Hutchison M, Joyce C, Knox R, Lacroix AE, Langlois S, McCandless S, McCarrier J, Metcalfe KA, Morrissey R, Murphy N, Netchine I, O'Connell SM, Olney AH, Paria N, Rosenfeld JA, Sherlock M, Syverson E, White PC, Wise C, Yu Y, Zacharin M, Banerjee I, Reijns M, Bober MB, Semple RK, Boulton SJ, Rios JJ, Jackson AP. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAGE Syndrome with Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2018 Dec 6;103(6):1038-1044. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.024. Epub 2018 Nov 29.