

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

プラダー・ウィリ症候群における
診療ガイドラインの作成
(H30-難治等 (難) 一般-011)

令和元年度 総括研究報告書
研究代表者 緒方 勤

令和2(2020)年5月

目次

I. 総括研究報告

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 総括、成長に関する調査研究、実態調査、患者会との連携、データベース登録 緒方 勤 -----	4
---	---

II. 分担研究報告

1. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 総括、成長に関する調査研究、実態調査、患者会との連携、データベース登録 緒方 勤 -----	7
2. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：体組成分野 川井 正信 -----	18
3. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：内分泌学的異常 室谷 浩二 -----	27
4. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 堀川 玲子 -----	30
5. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：側弯症分野 村上 信行 -----	39
6. プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 井原 裕 -----	45
7. プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 トランジションを主に 高橋 裕 -----	50
8. ターナー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 鹿島田 健一 -----	54
9. McCune-Albright 症候群（MAS）の診療ガイドラインの作成に関する研究 石井 智弘 -----	57

10. IMAGe 症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究 鏡 雅代	64
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	68

総括研究報告書

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

研究分担者 氏名 緒方 勤

所属・職位 浜松医科大学・小児科・教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

本年度の研究成果は以下のように要約される。詳細は個々の分担研究報告を参照。

<プラダーウィリ症候群>

プラダーウィリ症候群の遺伝学的解析はなされるべきか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

遺伝子診断の精度は十分に担保されるか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

プラダーウイリ症候群の遺伝子診断を実施すべき臨床所見は存在するか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

成長ホルモン（GH）治療は有用か？

推奨度 1

エビデンスレベル A

食事療法は体重管理に有効か？

推奨度 1

エビデンスレベル C

運動療法は体重管理に有効か？

推奨度1

エビデンスレベルC

小児PWS患者においてGH治療は体組成改善に貢献するか？

推奨度：1

エビデンスレベル：A

GH治療の早期開始は体組成改善に有効か？

推奨度：1

エビデンスレベル：A

GH治療は身長に拘らず行うべきか？

推奨度1

エビデンスレベルA

GH治療は成人年齢でも行うべきか？成人にも低量投与して体組成を改善することこそPWS児を育てる親の希望につながるのではないか？

エビデンスレベル：1

推奨度：A

体組成が改善することのメリットは？

推奨度 1

エビデンスレベル C

GH治療で体組成が改善した。終了後は元に戻ってしまうか？

推奨度 1

エビデンスレベルC

性腺機能低下の原因は何であるか？ 性別による違いがあるか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

性腺機能低下の治療をどうすべきか？ 男性の場合、女性の場合

(a) 性ホルモン治療の必要性、有効性、メリット・デメリットについて

(b) 性ホルモン治療を行わずに性腺機能低下を放置した場合、どうなるのか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

性ホルモン治療は思春期における性的行動に影響するか？ 性別による違いがあるか？ 問題行動が頻発した場合に治療継続をどうすべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS は性腺刺激ホルモン以外の下垂体ホルモン分泌低下を伴うか？ 甲状腺ホルモンの補充は必要か？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS では糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

PWS の糖尿病と肥満は関連するか？

PWS において糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

PWS において糖尿病に薬物療法は有効か？

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

PWS の糖尿病は生命予後に関連するか？

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

側湾症発症の原因は何か？

側湾症予測可能か？

推奨度 3

エビデンスレベル C

側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

GH 治療は側湾症にどのような影響を与えるか？

推奨度 1
エビデンスレベル A

側弯症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？

コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断法は？

推奨度 2
エビデンスレベル C

骨密度は低下しているか？
側弯症と骨密度の関連は？

推奨度 3
エビデンスレベル C

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

エビデンスレベル 1b

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

エビデンスレベル 1a

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

エビデンスレベル 4

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

エビデンスレベル 1a

トランジション

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

<ターナー症候群>

GH治療開始の適切な時期はいつか？

推奨度 1
エビデンスレベル A

極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

推奨度 2
エビデンスレベル C

経皮エストロゲン製剤は、経口エストロゲン製剤と比較し推奨されるか

推奨度 1
エビデンスレベル B

TSにおいて妊孕性保存のために凍結卵子保存は推奨されるか

推奨度 2
エビデンスレベル D

<McCune-Albright症候群>

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

<IMAGe症候群>

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

<その他>

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他

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

研究分担者 氏名 緒方 勤
所属・職位 浜松医科大学・小児科・教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」の作成に向けて、本年度は、遺伝子診断、鑑別診断、成長ホルモン効果について取り組んだ。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（PWS）は、乳児期早期の筋緊張低下、乳児期以降の過食と高度の肥満傾向およびその結果としての糖・脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動異常など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。

本研究の目的は、「プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン」を作成することである。これにより、PWS 患者・家族の QOL 改善に貢献する。本年度は、遺伝子診断、鑑別診断、成長ホルモン効果について取り組んだ。

B. 研究方法

文献検索とわれわれの遺伝子診断成果をもとに研究を遂行した。

（倫理面への配慮）

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

- プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成（浜松医科大学 18-119、2018 年 8 月 30 日承認）
- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索

C. 研究結果

プラダー・ウィリ症候群の遺伝子診断と鑑別診断：下記の CQ を設定しその CQ に関わる論文を抽出、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施した。

CQ-1: プラダー・ウィリ症候群の遺伝学的解析はなされるべきか？
推奨度 1

エビデンスレベル A

解説：プラダー・ウィリ症候群は、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・ウィリ症候群症状を呈する。

一方、プラダー・ウィリ症候群では、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・ウィ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・ウィリ症候群を臨床診断された患者からは下記のプラダー・ウィ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,XYY 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

M paternal 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・ウイリ症候群の鑑別
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 (snoRNAs) 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・ウイリ症候群はない

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-Willi-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 VA¹, 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 M¹, 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 A¹, Hung D².

Genet Med. 2012 Jan;14(1):10-26. doi:
10.1038/gim.0b013e31822bead0. Epub 2011 Sep 26.
Prader-Willi syndrome.
Cassidy SB¹, 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 CP¹, 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 M¹, Butler MG

プラダー・ウイ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・ウイリ症候群における 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® のバイオシミラー製剤)
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 ± 0.84 (ベースラ
イン) から -1.13 ± 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 ± 0.15 SD (治療開始前) から、 -0.08 ± 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 長期間投与の有効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/m²/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 (3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 97th) 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 ± 3.13 vs 8.42 ± 3.46 years, $p = 0.14$)、治療開始時身長 SDS (-1.62 ± 1.38 vs -1.61 ± 1.51 , $p = 0.80$)、GH 投与量 (0.24 ± 0.08 mg/kg/week vs 0.20 ± 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 ± 3.11 cm/year vs 8.35 ± 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/m²/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% ($-3.90 \sim -1.91$)]、内臓脂肪の減少 [-32.97 cm^2 ($-55.67 \sim -10.26$)]、皮下脂肪の減少 [-55.24 cm^2 ($-89.05 \sim -21.44$)] 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 ($-0.55 \sim 41.02$)] とインスリン抵抗性の上昇 [HOMA: 0.60 ($-0.04 \sim 1.24$)] 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、大腿部の筋肉は 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)。ウエスト/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/m²/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)

ジェノ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の内分泌の問題と、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 ± 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 ± 11.5 vs 34.6 ± 9.6 kg/m², 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 ± 9.7 vs 33.5 ± 11.1 kg/m²)。

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。

D. 考察

以上の成果は、遺伝子診断の重要性と成長ホルモンの効果を示すもので、ガイドライン作成に有用なデータである。

E. 結論

プラダー・ウィリ症候群の診療ガイドライン作成に向けて、遺伝子診断・鑑別診断、成長ホルモン効果について分析した。

F. 研究発表

1. [Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, Ogata T, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M*](#): (Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty. *Hum Genome Var* 2019 Jan 21;6:7. doi: 10.1038/s41439-019-0039-9. eCollection 2019..
2. [Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Saitsu H, Matsumoto N*](#): Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures. *J Hum Genet* 64 (4): 313-322, 2019. doi: 10.1038/s10038-018-0559-z. Epub 2019 Jan 17.
3. [Hiraide T, Ogata T, Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H*](#): Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases. *Brain Dev* 41 (5): 474-479, 2019. pii: S0387-7604(18)30594-1. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.005. [Epub ahead of print]
4. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, [Ogata T](#), Arima T*: Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 11 (1): 21, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0623-3..
5. Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, [Ogata T*](#): Germline-derived gain-of-function variants of Gsα-coding GNAS gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 30 (5): 877-889, 2019 Apr 8. pii: ASN.2018121268. doi: 10.1681/ASN.2018121268. [Epub ahead of print]
6. 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* 11 (1): 36, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
7. Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: [Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR.](#) *Clin Epigenetics* 11 (1): 42, 2019. doi: 10.1186/s13148-019-0640-2.
 8. Matsushita R*, Nagasaki K, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2. *J Pediatr Endocrinol Metab* (accepted).
 9. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsunashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Yuka Wada, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, **Ogata T**, Matsumoto N*: *MYRF* haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development. *Hum Mol Genet* 2019 Apr 1. pii: ddz066. doi: 10.1093/hmg/ddz066. [Epub ahead of print].
 10. Uehara E, Hattori A, Shima H, Ishiguro A, Abe Y, **Ogata T**, Ogawa E, Fukami M*: Unbalanced Y;7 translocation between two low-similarity sequences leading to SRY-positive 45,X-testicular disorders of sex development. *Cytogenet Genome Res* 158 (3): 115–120, 2019. doi: 10.1159/000501378. Epub 2019 Jul 5.
 11. Ushijima K, Narumi S, **Ogata T**, Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horikawa Y, Matsubara Y, Fukami M*, Kawamura T; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes.: *KLF11* (*MODY7*) variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes* 20 (6): 712–719, 2019. doi: 10.1111/pedi.12868. [Epub ahead of print]
 12. Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, **Ogata T**, Akutsu H, Kagami M, Fukami M*: Aneuploid rescue precedes X chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod* 34 (9): 1762–1769. doi: 10.1093/humrep/dez117 [Epub ahead of print]
 13. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, **Ogata T***: Comprehensive clinical and molecular studies in split hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (*LRP6* and *UBA2*). *Eur J Hum Genet* 27 (12): 1845–1857, 2019. doi: 10.1038/s41431-019-0473-7. Epub 2019 Jul 22.
 14. Shimizu D, Sakamoto R, Yamoto K, Saitsu H, Fukami M, Nishimura G, **Ogata T***: *De novo AFF3* variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet* 64 (10):1041–1044, 2019. doi: 10.1038/s10038-019-0650-0. [Epub ahead of print]
 15. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, **Ogata T***: *IGF2* Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/*IGF2:IG-DMR* Epimutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Jan 1;105(1). pii: dgz034. doi: 10.1210/clinem/dgz034.
 16. Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T***: *De novo ZBTB7A* variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet* 65 (2): 181–186, 2020. doi: 10.1038/s10038-019-0690-5. [Epub ahead of print]
 17. Fukuda T*, Hiraide T, Yamoto K, Nakashima M, Kawai T, Yanagi K, **Ogata T**, Saitsu H: [Exome reports: A de novo *GNB2* variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features.](#) *Eur J Med Genet* 2019 Nov 4:103804. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103804. [Epub ahead of print]
 18. Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, **Ogata T**, Sugihara S, Fukami M; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: [Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes.](#) *Diabet Med* 2019 Dec 23. doi: 10.1111/dme.14221. [Epub ahead of print]
 19. Imura K, Ikeya S, **Ogata T**, Tokura Y: Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare *GJB3* mutation. *J Dermatol* 47 (4): e111–e113, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15206. Epub 2020 Jan 7.
 20. Hiraide T, Kobota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, **Ogata T**, Saitsu H*: *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev* 2020 Apr;42(4):363–368. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.012. Epub 2020 Jan 10.

21. Kinjo K, Yoshida T, Kobori Y, Okada H, Suzuki E, **Ogata T**, Miyado M, Fukami M*: Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr* (accepted). 2020 Jan 24;7(1):1. doi: 10.1186/s40348-020-0093-x.
22. Hiraide T, Watanabe S, Matsuybayashi T, Yanagi K, Nakashima M, **Ogata T**, Saitsu H*: A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1145. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1145>
23. Hayashi T, Hosono K, Kubo A, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Kurai M, Mamiya N, Kondo M, Tachibana T, Saitsu H, **Ogata T**, Nakano T, Hotta Y: Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A* (accepted) 2020 Mar 27. doi: 10.1002/ajmg.a.61575.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：体組成分野

研究分担者 氏名 川井 正信

所属・職位 大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 副部長

研究要旨

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

PWSでは、肥満が出現する以前の乳児期から、体組成の悪化、つまり脂肪量の増加を認め、過食とともに肥満となり、更なる体組成の悪化をきたす。体組成の悪化、肥満の進行に伴い糖尿病、高血圧、高脂血症などの合併症が多くなることが報告されており、体組成・肥満の管理はPWS患者のQOLを規定する大きな因子である。本分担研究ではPWS診療の標準化をめざし、PWS診療ガイドラインの体組成分野を担当し、作成する。平成30年度に、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、論文の抽出、システマティックレビューを行った。平成31年度では、システマティックレビューをもとに、推奨度、エビデンスレベル、解説の作成を行った。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）における診療ガイドラインの作成：体組成分野

B. 研究方法

PWSの診療ガイドラインにおける体組成分野に関わるクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

以下のCQに対する推奨度、エビデンスレベル、解説を作成した。

CQ1 食事療法是体重管理に有効か？

推奨度 1

エビデンスレベル C

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 7-9kcal/身長 cm のカロリー摂取が推奨されており[4]、現在では 10kcal/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 10kcal/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、7-10kcal/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.

Q2 運動療法は体重管理に有効か？

推奨度 1

エビデンスレベル C

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, Gygax 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.

CQ3: 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.

CQ4 GH治療の早期開始は体組成改善に有効か？

推奨度: 1

エビデンスレベル: A

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ーを行い、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.

CQ5: 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, Siemmensma 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.

CQ6: 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。Höybye 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1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.

CQ7 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

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。

1. Sinnema M, Maaskant MA, van Schroyen 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.

CQ8: 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？（食事は従前通りとして）

推奨度 1 エビデンスレベルC

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。本邦からの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.

D. 考察

CQ 1、2に関しては十分なエビデンスレベルの高い論文が得られなかったが、PWSの病態、歴史的な神慮の経緯を考慮して推奨度は1とした。GHによる体組成への効果に関しては多くのエビデンスレベルの高い論文が得られた。いくつかのCQは同様の内容であったため、まとめて1つのCQとした（CQ6、8）。

E. 結論

PWSの診療ガイドラインにおける体組成分野に関わるCQに対して、推奨度、エビデンスレベルを設定し、解説を記載した。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

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

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

CQ.1 性腺機能低下の原因は何であるか？ 性別による違いはあるか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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

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

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

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

CQ.2 性腺機能低下の治療をどうすべきか？

男性の場合、女性の場合

(a) 性ホルモン治療の必要性、有効性、メリット・デメリットについて

(b) 性ホルモン治療を行わずに性腺機能低下を放置した場合、どうなるのか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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

性腺機能低下に対する治療の必要性は、骨密度、本人の活動度、QOL を考慮して、個別に検討する。欧米の専門家は、男女共、なるべく正常な思春期の経過に合うように、投与量や投与開始時期を決定すべきという意見である。治療は、小児内分泌専門医が行うことが望ましい。

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

CQ. 3 性ホルモン治療は思春期における性的行動に影響するか？ 性別による違いがあるか？ 問題行動が頻発した場合に治療継続をどうすべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者は、行動上の問題や攻撃的な爆発を認めるリスクがある。思春期の男児に対するテストステロン製剤（testosterone enantate=TE）投与は、攻撃性を増加させると考えられているが、証明されているわけではない。ただし、男性ホルモン治療によって、リスクが増加する可能性があることを家族に説明しておくことは重要である。

行動上の問題を回避するために、TE を成人量の25%程度の少量から開始し、正常下限のテストステロン値を維持するまで、徐々に増量していくことが推奨される。hCG 治療や（わが国で使用できない）経皮テストステロン製剤については、今後の検討を要する。

CQ. 4 PWS は性腺刺激ホルモン以外の下垂体ホルモン分泌低下を伴うか？

CQ. 5 副腎ステロイド（糖質コルチコイド）の補充は必要か？

推奨度 2

エビデンスレベル C

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

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

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

CQ. 4 PWS は性腺刺激ホルモン以外の下垂体ホルモン分泌低下を伴うか？

CQ. 6 甲状腺ホルモンの補充は必要か？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者は、視床下部障害に起因する甲状腺機能低下症を合併する可能性がある。したがって、甲状腺機能低下症のスクリーニング（TSH, FT3, FT4）の実施を推奨する（1年に1回程度）。GH 治療を行なっている場合は、特に実施を推奨する。

PWS 患者全例にL-T4の内服を開始する必要はないが、甲状腺機能低下症と診断されたら、年齢、体重に基づく標準的な治療量で、L-T4の内服を開始する。

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

論文発表

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

学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他

健康危険情報なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療研究センター内分泌代謝科診療部長

研究要旨

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、過食と肥満、新生児・乳児期の筋力低下、低身長、性腺機能低下、発達遅滞を主張とする症候群である。過食に伴った肥満は、睡眠時無呼吸や糖尿病のリスクを上昇させ、生命予後に影響すると考えられる。本研究では、PWSにおける糖尿病のリスク、治療法、生命予後について、ガイドライン作成を目的として、クリニカルクエスション（CQ）を設定し文献検索を行った。

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

CQ2 PWSの糖尿病と肥満は関連するか？

CQ3 PWSにおいて糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

CQ4 PWSにおいて糖尿病に薬物療法は有効か？

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？

CQ6 PWSの糖尿病は生命予後に関連するか？

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。

A. 研究目的

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、過食と肥満、新生児・乳児期の筋力低下、低身長、性腺機能低下、発達遅滞を主張とする症候群である。過食に伴った肥満は、睡眠時無呼吸や糖尿病のリスクを上昇させ、生命予後に影響すると考えられる。本研究では、PWSにおける糖尿病のリスク、治療法、生命予後について、ガイドライン作成を目的とした。

B. 研究方法

PWSと糖尿病について、以下のCQを設定し、システマティックレビューを行った。

CQ1 PWSでは糖尿病の頻度が高いか？ どのような糖尿病か？

CQ2 PWSの糖尿病と肥満は関連するか？

CQ3 PWSにおいて糖尿病とその予防に食事療法は有効か？

CQ4 PWSにおいて糖尿病に薬物療法は有効か？

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？

CQ6 PWSの糖尿病は生命予後に関連するか？

エビデンスレベルは以下のとおり。

****RCT

***コホート研究

**症例対照研究

*症例報告

C. 研究結果

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

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（健常成人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%、IGT 10.2%、IFG 0.7%、総計 24.4% に糖代謝異常を認めた。

文献 20 PWS 154 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 PWS 102 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 PWS 65 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 PWS 42 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 PWS 108 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 PWS 65 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

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 α 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nder 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ため、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、αGI、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*[®][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 syndromecohort. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Boer H, Curfs LM, Schrande-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-Carlsen 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 Schrojenstein 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 I¹, 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-Carlson 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：側弯症分野」

研究分担者 氏名 村上 信行
所属・職位 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科 准教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi Syndrome: PWS) は、1956年に Prader, Labhart および Willi らにより初めて報告された疾患である。PWS は染色体 15q11-13 領域の父性発現遺伝子の機能喪失に起因する。PWS の主症状は以下の3徴候に大別される。奇形徴候（小さな手足、アーモンド様の目、躯幹部中心の肥満、色素低下など）、内分泌学的異常（低身長、肥満、糖尿病、性腺機能不全など）、精神・神経学的異常（筋緊張低下、知的障害、認知障害、不適応行動など）である。PWS の臨床的特徴は年齢に伴って臨床像が変化することである。新生児期には著明な筋緊張低下がみられ、これによる哺乳障害・体重増加不良がみられる。また、短小陰茎、陰嚢低形成、停留精巣をみる。乳児期には筋緊張は徐々に改善するが、精神運動発達遅滞を呈する。幼児期から過食傾向が出現し、肥満傾向となる。年齢に伴って高度肥満・糖尿病などを発症する。思春期には二次性徴発来不全・特徴的な頑固な性格を示し、不適応行動などがみられる。成人期には躁鬱病やパニック障害などの精神症状が出現する。

側弯症は、PWS患者の約40%に合併し、その内の28%（全体の10%）が側弯手術となるPWSにおいて重大な合併症の一つである。PWS患者に側弯症がこのように高頻度に合併する原因としては体幹の筋力低下・筋緊張低下などがあげられているが、明確にされていないのが現状である。本分担研究ではPWS診療の標準化をめざし、PWS診療ガイドラインの側弯症分野を担当し、作成する。クリニカルクエスチョン（CQ）を設定、論文の抽出、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi Syndrome: PWS) の側弯症分野の診療ガイドライン作成

CQ5 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？

CQ6 骨密度は低下しているか？

CQ7 側弯症と骨密度の関連は？

B. 研究方法

PWSの診療ガイドラインにおける側弯症分野に関わるクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成する。

CQ1 側弯症発症の原因は何か？

CQ2 側弯症予測可能か？

推奨度 3

エビデンスレベル C

側弯症は、脊椎が連なり形成される脊柱が側方または前・後方に湾曲するものである。側弯症には原因不明の特発性側弯や基礎疾患があり生じる症候性側弯がある。PWSにみられる側弯症は、症候性側弯の一つである。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、PWSにおける側弯症発症は体幹の筋緊張低下が関わっていると考えられている。しかしながら、側弯症発症原因に関する報告は少なくエビデンスレベル

C. 研究結果

側弯症分野のCQとして以下の9つである。

CQ1 側弯症発症の原因は何か？

CQ2 側弯症予測可能か？

CQ3 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

CQ4 側弯症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？

は低い[1, 2, 4, 5]。そのため発症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。また、傍脊柱筋の左右差は側弯発症・増悪に関連する因子と考えられ、傍脊柱筋の左右差がみられる PWS 患者では側湾症発症・増悪に注意すべきであるが[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 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者の側弯症治療に関連する報告はあるが[1-3]、その治療介入についての報告はない。このため特発性側弯症などの治療介入を参考にすると下記の如くである。

側弯症のコブ角 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 度では側弯手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側弯症手術が推奨される。

コルセット、ギブスなどの治療に関しては、その側弯症の程度により治療効果が異な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 患者の側弯症治療、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 度以上の側弯症（早期発症側弯）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、グローウイングロッド法などの成長を考慮した側弯手術で治療を行った患者 13 名について治療開始後 2 年の側弯、後弯などの指標について検討。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弯手術では 85%と多い。

2. Greggi 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

側弯症を合併し、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

側弯症手術を行った 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 治療は側弯症にどのような影響を与えるか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

側弯症は Prader-Willi 症候群 (PWS) においては高頻度に見られる合併症の一つであり、側弯症は 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 患者における側弯症の頻度は、37.5-45.8%であった [3-6]。PWS 患者の年齢による側弯症頻度の検討を 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。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 歳以降に側弯症の頻度が急増するため側弯症の発症について十分注意して診療を行う必要がある。

高頻度に側弯症を合併する PWS 患者において成長ホルモン (GH) 療法より生じる身長伸びが側弯症の発症、増悪に関連することを危惧された。2006 年に Nagai et al. が最初に GH 療法の有無での側弯症合併頻度に差がないことが報告した [6]。その後エビデンスレベルの高い報告 [4-6] がなされた。その結果、PWS 患者において成長ホルモン療法は側弯症の発症・増悪に関連しないとされ、ガイドラインなど [1, 2] にも記載された。成長ホルモン療法は側弯症を合併する PWS 患者においても禁忌ではなく、側弯症の発症・増悪に関連するものではない。

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。側弯症に関しては、側弯症は成長ホルモン療法の禁忌ではなく、側弯症の発症・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弯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

ン療法は側弯症を発症・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 名に対する側弯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。側弯合併率に遺伝原因、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 名における側弯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 治療と側弯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弯の発症、進行に影響ない。GH 治療は側弯症発症、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 名について側弯症の合併、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 側弯症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？

コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断法は？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS におけるコルセット治療に関する報告は少ない。特発性側弯症に関する論文を参考にすると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]。肥満の有無や知能、精神状況などの影響が考えられるが、上記のように十分な時間コルセット装着が可能であれば、側弯症治療としてコルセットは有効である[2]。

コルセット装着ストレスに関する報告はない。装着ストレスは個人差が激しく、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、もしくは全く不可能な患者もいる。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弯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、側弯症の程度およびその進行速度を考え、治療を計画すべきである。コブ角が 70 度を超える側弯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関連するため、骨密度に関して十分注意し、経過観察を行う必要がある。骨粗鬆症を合併したPWS患者には適切な治療が必要である。

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いないが、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。

D. 考察

設定されたCQに対してシステマティックレビューを行ったが、それぞれのCQに関する論文が少なく、エビデンスが低いものであった。このためエビデンスレベルの高い論文が多かったCQ4以外についてはレビュー結果と分担者のオピニオンを含めて作成した。CQ4は推奨度1、CQ3、CQ5は推奨度2、その他のCQに関しては推奨度3となった。

E. 結論

九つのCQを設定し、論文の抽出、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

健康危険情報があるようでしたら記載ください。
研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究
研究分担者 氏名 井原 裕
所属・職位 獨協医科大学埼玉医療センターこころの診療科・教授

研究要旨

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、10,000 から 15,000 人に 1 人の割合で発症する遺伝子疾患で、筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満を四徴とする。遺伝学的原因は、主に 15 番染色体 q11-q13 領域の父親由来欠損 (欠失, DEL と略)、もしくは、母親由来 15 番染色体の片親性ダイソミー (maternal uniparental disomy, mUPD と略) に起因する。治療上の難問の一つに行動症状があり、精神医学的には、早期から認められる過食、自傷、強迫、癩癪、思春期以降に目立ち始める抑うつ、気分変動、自閉症的行動、精神病症状などが指摘されている。

現時点で、PWS の行動症状に対する治療法は確立していない。本分担研究は、診療ガイドラインの行動症状分野を担当する。具体的には、行動症状一般、精神病性障害、癩癪・反復・儀式的行動、感情障害 (精神病性障害を伴う場合も含む)、皮膚ピッキングの各事項をめぐり、その治療法に関する文献を検討し、PWS 診療ガイドラインの試案を作成する。そのための準備として、平成 30 年度に設定したクリニカル・クエスチョン (CQ) をめぐり論文の抽出とシステムティック・レビューを行い、推奨レベルを検討した。

A. 研究目的

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインのうち、精神行動症状に関わる部分を担当した。

B. 研究方法

PWS の精神行動症状に関して、クリニカルクエスチョン (CQ) を設定した。CQ に関わる論文を抽出し、システムティック・レビューを行い、推奨レベルを検討した。

C. 研究結果

I. PWS の精神行動症状に関して、以下の 4CQ を設定した。

CQ1 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？

CQ2 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？

CQ3 癩癪・反復儀式的行動に対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか？

CQ4 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？

CQ5 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？

2. 上記の CQ に関して論文を抽出した。

CQ1 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. **Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled, randomised, double-blind discontinuation study.** Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ, J Intellect Disabil Res. 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.. エビデンスレベル 1b

● Prader-Willi Syndrome (PWS)における問題行動に対する risperidone の中止可能性に関する研究。プラセボ対照群—二重盲検ランダム化治療中止試験。11 人の治療中止群は 14 週かけて、段階的に risperidone をプラセボに置換。14 人の対照群は risperidone を量を変えることなく維持。治療終了 8 週間後、異常行動 (Aberrant Behavior Checklist)、および、その他の変数 (ジスキネジア、アカシジア、パーキンソン症状、体重、腹囲、過鎮静、血液検査データ) を両群間で比較。治療終了群のうち 82%は、完全にオフにできた。焦燥については、両群間で有意差はなし。ただし、常同行為については、治療継続群のほうが有意に好ましい結果であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値については、治療終了群のほうが好ましい結果であった。長期にわたる risperidone 使用において、それを治療終了しても、焦燥を増悪させることなく、問題行動を軽減させることは可能であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、

テストステロン値については、かえって好ましい結果を得る可能性がある。

2. **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/m² 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/m² 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。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。日本では未承認。

3. **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みられ、20%。年齢、性別、遺伝子型、IQ の影響はなかった。

4. **Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine.** Kohn Y, Weizman A, Apter A. *Int J Eat Disord.* 2001 Jul;30(1):113-7. PMID: 11439417. 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。

5. **Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome.** Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Dec;102(6):461-5. PMID: 11142437. 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、リスペリドンを 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。

6. **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.

CQ2 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?

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 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

- CQ1 において詳述。

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。

4. **Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled, randomised, double-blind discontinuation study.** Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ, J Intellect Disabil Res. 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.. エビデンスレベル 1b

- CQ1 において詳述。

CQ3 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

- CQ1 において詳述

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

- CQ2 において詳述。

CQ4 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

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

- CQ2 において詳述

CQ5 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

- CQ2 において詳述。

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

- CQ2 において詳述

D. 考察

行動障害 (CQ1)、精神病性障害 (CQ2)、癩癩・反復儀式的行動 (CQ3)、感情障害 (CQ4)、皮膚ピッキング (CQ5) のいずれに関しても、エビデンスレベルの高い論文は少ない。むしろ、少数の同一の論文が行動症状の如何に関らず、繰り返し抽出されてくるのが現状である。

唯一高いエビデンスレベルを有したのは、Ramerman et al. (2019)だが、この研究は risperidone の積極的使用を推奨するものではなく、むしろ、治療終了の可能性を主張する論文である。知的障害一般に関しては、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE) が、次のガイドラインをだしている

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

そこでの記載を要約すると以下のようなごく消極的な内容にとどまっている。

- 知的障害患者に対して、向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬）は広く使われているが、その使用については明確な指標がないのが現状である。適用外使用がほとんどである。
- 向精神薬の用量を最小化するためには、知的障害専門家によるチームに関与を依頼することが望ましい。

以上を考慮すれば、現状では、PWS の精神行動症状に対しては、強いエビデンスをもって推奨できる薬物療法はなく、risperidone, fluoxetine, topiramate, fluvoxamine などを慎重な観察下に使用することを否定しない程度である。したがって、対応の第一選択は非薬物的介入であるといえる。PWSに限らず、知的障害一般にいえることだが、その精神行動症状に関して、向精神薬のなかで PWS に保険適用を取っているものではなく、その使用には謙抑的態度をもって臨むべきである。向精神薬、特に抗精神病薬については、処方の際に十分な説明を行い、本人・代諾者から同意を得て、リスクとベネフィットを勘案して使うべきであると考えられる。

具体的にはリスクとベネフィットについて述べる。抗精神病薬の代表的薬剤であるリスペリドンに関しては、Durst et al. (2000)が示すように、低用量

(1-3mg/day) で行動症状、攻撃性、体重ともに改善をもたらす可能性がある。一方、リスクとして体重に関する影響があり得るが、増加させるとの確たるエビデンスはない。しかし、リスペリドン投与中は、体重に関する慎重なモニタリングが必要と思われる。

PWS の行動症状は、統合失調症、双極性障害のように長期間にわたり持続するものではない。したがって、薬物療法の中止は十分可能である

(Ramerman et al., 2019)。中止により焦燥等の精神症状の顕著な増悪をみることなく、その一方で、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値等については、中止することのほうに、継続することよりも有意なベネフィットがある。

E. 結論

PWS の精神行動症状に関して設定した 5CQ に関して、論文を抽出し、推奨レベルを検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ogata H, Ihara H, Gito M, Sayama M, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nagai T, Shimoda K: Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. *Research in Developmental Disabilities* 73 (2018): 126-134
- (2) 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 Part A*. 2018;176A:1369-1374. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38713>
- (3) Oto Y, Murakami N, Matsubara K, Ogata H, Ihara H, Matsubara T, Nagai T: Early adiposity rebound in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 31: 1311-1314, 2018. ISSN (Online) 2191-0251, ISSN (Print) 0334-018X, DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0301>.
- (4) Takahashi A, Ihara H, Ogata H, Gito M, Nobuyuki Murakami, Yuji Oto, Atsushi Ishii, Sohei Saima, Toshiro Nagai: Relationships between Sensory Processing, Aberrant Behaviors and Food-related Behaviors in Individuals with Prader-Willi Syndrome. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 46 (1): 29-38, 2019.
- (5) 高橋麻美, 井原 裕: プラダー・ウィリー症候群の精神・行動症状. *精神科治療学*, 34 (増刊号); 319-321, 2019.
- (6) Oto Y, Murakami N, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Effects of growth hormone treatment on thyroid

function in pediatric patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2020;1-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61499>

2. 学会発表等

- (1) 井原裕: Prader-Willi 症候群の行動症状とその対応. 慶応義塾大学, 東京都港区. 2019 年 1 月 12 日. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会.
- (2) 井原裕: プラダー・ウィリー症候群の青春. 第 5 回近畿内分泌疾患移行期医療を考える会~Bridging the gap~. 2019 年 1 月 14 日, ホテルグランヴィア大阪 20 階.
- (3) 高橋麻美, 儀藤政夫, 尾形広行, 大戸佑二, 村上信行, 井原裕, 永井敏郎: プラダー・ウィリー症候群における気分障害の検討. 第 15 回日本うつ病学会総会, 京王プラザホテル, 東京, 2018, 7.
- (4) 井原裕: プラダー・ウィリー症候群における感覚処理障害. Meet the Specialists Prader-Willi Syndrome. 2018 年 9 月 2 日, 虎ノ門ヒルズフォーラム, 東京都港区.
- (5) 石井惇史, 井原裕: プラダー・ウィリー症候群における心理行動症状の年齢群, 遺伝子型による比較 -思春期から成人期にかけて-. 第 59 回日本児童青年精神医学会総会, 東京, 10, 2018
- (6) 齊間草平, 窪田悠希, 高橋麻美, 石井惇史, 尾形広行, 佐山真之, 村上信行, 大戸佑二, 永井敏郎, 井原裕: Prader-Willi 症候群の心理行動症状-感覚プロフィールによる比較検討-. 第 46 回獨協医学会, 栃木, 2018, 12.
- (7) 井原裕: Prader-Willi Syndrome の成長と行動. 第 9 回関西小児内分泌セミナー. 2019 年 2 月 9 日, ホテルグランヴィア大阪, 大阪市北区.
- (8) 井原裕: Prader-Willi Syndrome の行動症状—治療と対応. プラダーウィリー症候群学術交流会 2019.信州大学医学部臨床講堂, 2019 年 2 月 16 日. 長野県松本市
- (9) 齊間草平, 窪田悠希, 高橋麻美, 石井惇史, 尾形広行, 佐山真之, 村上信行, 大戸佑二, 永井敏郎, 井原裕: プラダー・ウィリー症候群 (思春期) の心理行動症状と感覚プロフィールについて. 第 115 回日本精神神経学会学術総会, 新潟, 2019, 6. 21
- (10) Yohei Suzuki, Hiroshi Ihara, Satoshi Kato. Characteristics of intelligence and social skills of Prader-Willi syndrome based on a case with anti-social behaviors. 8th annual scientific conference of the European Association of Psychosomatic Medicine. Vienna, Austria, 24-27 June, 2020. (scheduled)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無

2. 実用新案登録
無

3. その他
無

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 氏名 高橋 裕
所属・職位 神戸大学大学院医学研究科・准教授

研究要旨

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

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

患者について議論するときには個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ターナー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 氏名 鹿島田 健一

所属・職位 東京医科歯科大学 発生発達病態学 講師

研究要旨

Turner 症候群(以下 TS)は 45,X に代表される性染色体異常症で、X 染色体モノソミーの他に、X 染色体の構造異常、および、45,X/46,XX, 45,X/47,XXX など代表される種々のモザイクなどが含まれる。TS 発症の責任遺伝子は X 染色体短腕と Y 染色体短腕に存在するため、性染色体短腕欠失と特徴的臨床症状の組み合わせは診断特異的である。従って、長腕のみが欠失する場合や、短腕に位置する遺伝子異常による疾患(例 SHOX 異常症)などは、TS に含めないのが一般的である。表現型は女性で、低身長、性腺異形成およびそれに伴う卵巣機能不全、翼状頸などの特徴的奇形徴候などの臨床型により特徴づけられる。現在、TS の正確な定義はなく、通常の染色体検査(G 分染法)で認識される上記染色体異常と、主要な臨床症状の少なくとも 1 つが存在するとき、TS と診断することが多い。頻度は、女性の約 2500 人に一人とされ、小児期の低身長に対しては成長ホルモン補充療法、二次性徴期の卵巣機能不全(無月経)に対しては、女性ホルモンの補充療法が行われる。一般に知的には正常であるが、環状 X 染色体などの構造異常をもつ各型では、発達障害を伴うことが多い。染色体異常の疾患として、TS は頻度的に高く、特にホルモン補充療法は、相応の効果を上げるものの、根本的な治療法ではないため、患者の QOL を維持する上で必ずしも十分とはいえない。特に妊孕性の問題は生殖医療の発達が目覚ましい昨今、その対応をどのようにしていくかという点での議論は十分とはいえない。本分担研究では TS 診療の標準化をめざし、診療ガイドラインの体組成分野を作成することを目的とし、今年度は昨年までに設定した、クリニカルクエスチョンをもとに、システムティックレビューを行い、推奨レベルの検討を行った。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A. 研究目的

ターナー症候群 (Turner syndrome: TS) における診療ガイドラインの作成

B. 研究方法

TS の診療ガイドラインにおける合併症に関わるクリニカルクエスチョン (CQ) を臓器別に設定し、システムティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する

(倫理面への配慮)

システムティックレビューによるガイドラインの作成であり、内容については、日本の医療を鑑みた上で倫理的配慮を行った

C. 研究結果

以下 4 つのクリニカルクエスチョン(CQ)に対して、文献的検討を行い、それぞれのエビデンスレベル、推奨度を決定した。

CQ1: GH治療開始の適切な時期はいつか？
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

(代表的な論文 9 報に基づく)

CQ2: 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

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

推奨度 1

エビデンスレベル B

CQ4: 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

D. 考察

CQ1: GH治療開始の適切な時期はいつか？

TSにおいてGH治療が推奨されることは言を待たないが(J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3360-6, Endocr Connect. 2018 Apr;7(4):573-583., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84, 4607-4612.), 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JCEM, 2002 87(5):2033-41, JCEM 2007, 92, 3406-3416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JCEM 2007, 92, 3406-3416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EJE, 2011, 164, 891-897, JCEM, 1997, 10, 27-33., JCEM 2000, 85, 4212-4218., JCEM 2001, 86, 1936-1941.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

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

極低用量エストロゲン治療の利点については今後も継続的な検討が必要である

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。

代表的な論文8報をもとに検討を行った。

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(JCEM 2014 Sep;99(9):E1754-64, JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14.), 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改善は乏しいようであるが、今後、脂質代謝面での改善など(J Endocrinol Invest. 2017 Aug;40(8):875-879)、長期予後においてより利点が明確になる可能性がある。

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

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、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。

代表的な論文9報をもとに以下、考察を加えた。

経皮的エストロゲン投与に関するsystematic reviewはここでは2報(Endocr Pract. 2017 Apr 2;23(4):408-421, JCEM. 2018 May 1;103(5):1790-1803)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。JCEM. 2018 May 1;103(5):1790-1803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(JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14. JCEM 2013 Jul;98(7):2716-24.). JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14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JCEM 2013 Jul;98(7):2716-24.では、エストロゲン必要量が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たことが示され、これは文献9においても示されている。JCEM 2005 Sep;90(9):5197-204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。

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

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。

今回代表的な報告 14 報（症例報告 4、総説 2 を含む）をもとに検討を行った。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っていないものの、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。

E. 結論

TS において GH 治療は可能な限り早期に開始すべきであり、また経皮的エストロゲン投与は推奨される投与方法である。一方、極低用量エストロゲン療法や、妊孕性獲得のための卵子凍結保存などは、まだ十分なエビデンスに乏しく、今後の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

健康危険情報があるようでしたら記載ください。

研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「McCune-Albright症候群（MAS）の診療ガイドラインの作成に関する研究」

研究分担者

石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室准教授

研究要旨

McCune-Albright症候群（以下MAS）は皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症の三徴で定義される。MASの症状は多岐に亘り、三徴以外にも、他の内分泌器官の機能亢進や非内分泌疾患を合併しうる。国内外で整備されていないMASの診療ガイドライン作成を目指し、設定した59個のクリニカルクエスチョン（CQ）に対して、システムチックレビューを行った。PubMedから抽出した論文1628編のうち、30個（51%）のCQに関連する論文34編を抽出し、エビデンスレベルを評価した。

A. 研究目的

McCune-Albright 症候群（以下 MAS）は皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症の三徴で規定される。MAS は受容体活性化 GTP 結合タンパク質の α サブユニットをコードする *GNAS* 遺伝子の体細胞モザイク性機能亢進変異に起因する。その症状は多岐に亘り、三徴以外にも、成長ホルモン (GH) 分泌過剰、Cushing 症候群、甲状腺機能亢進症などの他の内分泌器官の機能亢進、さらには非アルコール性肝炎、消化管ポリープ、頻脈性不整脈、血小板機能低下などの非内分泌疾患を合併しうる。希少疾患であり、国内外でも信頼性の高い診療ガイドラインは作成されていないため、診療の均霑化は実現されていない。

本研究では、質の高い MAS の診療ガイドライン作成を目指して、昨年度に設定したクリニカルクエスチョン（CQ）に対して、システムチックレビューを行った。

B. 研究方法

検索リソースとして「PubMed」

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を選択し、2019 年 12 月 1 日の時点で、検索語句として「McCune-Albright syndrome」を入力し、発表年として「1980-2019」、発表言語として「English」を選択し、検索された 1628 を評価対象論文とした。59 個の CQ に対応するアウトカムに関連した論文をそれぞれ選択し、エビデンスレベルを評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はシステムチックレビューのみを行うため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針などの対象外である。

C. 研究結果

1. 診断

CQ1 各臨床徴候の有病率は？

1) Collins MT, et al. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2012;7 Suppl 1:S4.

MAS140例（男性58例、女性82例）の臨床徴候の報告（エビデンスレベル5）。線維性骨異形成症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%。

CQ2 末梢血検体を用いた*GNAS*解析の感度と特異度は？

CQ3 *GNAS*変異モザイク率と表現型との関連は？

1) Narumi S, et al. Quantitative and sensitive detection of *GNAS* mutations causing McCune-Albright syndrome with next generation sequencing. PLoS ONE 2013;8(3):e60525.

MAS16例の末梢血検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。75%(12/16)で*GNAS*変異を同定。ペプチド核酸(PNA)、次世代シーケンサー(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。

CQ4 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, et al. Activating *Gsα* mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—A European Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2107-2113.

MASおよびMAS疑い小児113例の各組織検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。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, et al. Improved molecular diagnosis of McCune-Albright syndrome and bone fibrous dysplasia by digital PCR. Front Genet 2019;10:727-12.

MAS54例の各組織検体を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。検体は末梢血、皮膚線維芽細胞、卵巣、線維性骨異形成症で、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)、Co-amplification at lower denaturation temperature (COLD) and mismatch amplification mutation assay (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)。

3) Romanet P, et al. 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 Pediatrics 2019;205:281-285. e4.

MASおよびMAS疑い12例の末梢血を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。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)。

CQ5 *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

CQ6 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

CQ7 罹患頻度の高い部位は? 論文なし

CQ8 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

CQ9 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)

CQ10 FDのみの症例における*GNAS*変異陽性の割合は?

CQ11 罹患頻度の高い部位ないし骨は?

1) Lee SE, et al. The diagnostic utility of the *GNAS* mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. Hum Pathol 2012;43:1234-1242.

FD48例のFD組織を用いた*GNAS*解析(エビデンスレベル5)。58%(28/48)で*GNAS*変異同定。25例がp.Arg201His、3例がp.Arg201Cys。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.Arg201His、31%がp.Arg201Cys。

CQ12 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

CQ13 骨折の頻度と年齢との関連は?

論文なし

CQ14 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？

1) Lala R, et al. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr* 2000;89:188-193.

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;137:403-409.

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, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2016;32:264-276.

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)。オルパドロン酸が多いが、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ロン酸治療効果に対する唯一のリスク因子であった。

CQ15 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？

CQ16 高FGF23血症を合併する割合は？

1) Riminucci M, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-692.

MAS6例(4-58歳)の解析(エビデンスレベル5)。MAS+FD49例の血清FGF23濃度(128.2±101.8)は、対照(63.2±44.9)に比して有意に高値。MAS+FD+phosphate waster24例のFGF23値(181.6 ±

105.9)はMAS+FD+phosphate non-waster25例(76.9±66.4)に比して有意に高値。

2) Yamamoto T, et al. 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;23:231-237.

MAS6例(小児3例、成人3例)の解析(エビデンスレベル5)。MAS群(288±115)では、対照群(78.6±6.66)に比して、血清FGF23濃度が有意に高値($p<0.001$)。

CQ17 側弯症を合併する割合は？

1) Berglund JA, et al. Scoliosis in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: factors associated with curve progression and effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2018;33:1641-1648.

MAS138例(小児も成人も)の解析(エビデンスレベル5)。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($p<0.0001$)。ビスホスホネート治療群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

CQ18 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？

CQ19 自律性卵巣嚢腫のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

1) Lumbroso S, et al. Activating Gs α mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome-A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2107-2113.

MASおよびMAS疑い小児113例の各組織検体を用いたGNAS解析(エビデンスレベル5)。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)、卵巣検体の71%(12/17)でGNAS変異同定。

CQ20 初発の思春期徴候とその割合は？

論文なし

CQ21 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

CQ22 成人身長はどの程度低くなるか？
論文なし

CQ23 生殖能力は？

1) Boyce AM, et al. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:1688-7.

MAS/FD女性39例の月経および生殖歴を解析（エビデンスレベル5）。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%。

CQ24 閉経年齢は？
論文なし

CQ25 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, et al. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:647-651.

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、予測成人身長（143.0±7.8 cm→147.30±11.5 cm）は有意な変化なし。

2) Eugster EA, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143:60-66.

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。治療後の成長速度（SD値 -0.59±3.06）は治療前（SD値 1.22±2.65）に比して有意に低下（ $p=0.005$ ）。治療後の骨成熟速度（0.72±0.36）は治療前（1.21±0.78）に比して有意に低下（ $p=0.02$ ）。

3) Nunez SB, et al. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5730-5733.

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±2.0歳、骨年齢9.5±2.9歳。7例で中枢性思春期早発症を合併し、リユ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, et al. (Fulvestrant McCune-Albright study group) Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012:26.

フルベストランで治療した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（1.0日/年）では治療前（12.0日/年）に比して有意に低下した（ $p=0.0146$ ）。 Δ 骨年齢/ Δ 暦年齢の平均値は治療後（1.0）では治療前（1.99）に比して有意に低下した（ $p=0.0007$ ）。

5) Feuillan P, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2100-2106.

レトゾールで治療した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) Mieszczak J, et al. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2751-2754.

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、 Δ 骨年齢/ Δ 暦年齢、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, et al. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: a long follow-up. *Horm Res Paediatr* 2015;84:184-189.

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±0.54）が治療前予測身長（-2.84±1.44）に比して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

8) Estrada A, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty

in girls with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol 2019;175:477-483.

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

CQ26 男児の思春期早発症の有病率は？

CQ27 巨大精巣の有病率は？

CQ28 精巣のエコー所見と病理組織は？

CQ29 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, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E1782-E1790.

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+スピロラクトン併用療法が行われ、 Δ 骨年齢/ Δ 暦年齢の低下と予測成人身長の増加が認められた。

5. 成長ホルモン分泌過剰

CQ30 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

CQ31 成長ホルモン分泌過剰を合併する割合は？

CQ32 視神経症状を合併する割合は？

CQ33 下垂体腺腫へ移行する割合は？

CQ34 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, et al. Optic neuropathy in McCune-Albright syndrome: effects of early diagnosis and treatment of growth hormone excess. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E126-E134.

MAS129例の解析(エビデンスレベル5)。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, et al. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1955-1969.

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, et al. Growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis hyperactivity on bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. Clin Endocrinol 2018;89:56-64.

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, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol 2019;176:295-303.

MAS52例の解析(エビデンスレベル5)。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

CQ35 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

CQ36 自然軽快する症例の特徴は？

論文なし

CQ37 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

CQ38 副腎摘出術の適応は？

論文なし

CQ39 Cushing症候群を合併する割合は？

1) Brown RJ, et al. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1508-1515.

MAS112例の解析（エビデンスレベル5、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

CQ40 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

CQ41 MASにおける甲状腺機能異常の割合と特徴は？

1) Feuilleant PP, et al. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1596-1601.

甲状腺機能が正常なMAS女性19例の検討（エビデンスレベル5）。歴年齢は 6.6 ± 1.0 歳、骨年齢 9.5 ± 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 ± 0.2 vs 2.3 ± 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。

CQ42 甲状腺がんへ移行する割合は？
論文なし

CQ43 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

CQ44 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？

1) Merchant N, et al. McCune-Albright syndrome with unremitting hyperthyroidism at early age: management perspective for early thyroidectomy. Glob Pediatr Health 2019;6:2333794X19875153.

甲状腺摘出術を受けたMAS3例の解析（エビデンスレベル5）。5か月、2歳、4歳で甲状腺摘出術するも合併症なし。

CQ45 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

CQ46 非アルコール性肝炎の重症度、予後、治療法は？

1) Johansen L, et al. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:e54-e57.

MAS+胆汁鬱滞3例（新生児）の症例報告（エビデンスレベル5）。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。

CQ47 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？

1) Zacharin M, et al. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. J Med Genet 2011;48:458-461.

MAS+消化管ポリープ4例の症例報告（エビデンスレベル5）。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Peutz-Jegher症候群様の口周囲の雀斑あり。

CQ48 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？
論文なし

CQ49 胆石の重症度、予後、治療法は？
論文なし

CQ50 心不全の重症度、予後、治療法は？
論文なし

CQ51 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？
論文なし

CQ52 高血圧の重症度、予後、治療法は？
論文なし

CQ53 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？

1) Bajpai A, et al. Platelet dysfunction and increased bleeding tendency in McCune-Albright syndrome. J Pediatr 2008;153:287-289.

MAS+血小板機能低下3例の症例報告（エビデンスレベル5）。いずれも周術期の出血あり。機能低下の機序不明。

CQ54 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

CQ55 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

CQ56 膵炎の重症度、予後、治療法は？

CQ57 肝胆膵の病変の有病率、特徴は？

1) Gaujoux S, et al. Hepatobiliary and pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E97-E101.

MAS19例の症例報告（エビデンスレベル5）。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

CQ58 成人診療科のどの分野にいつ頃移行すべきか？
論文なし

CQ59 移行前に必要な準備は？
論文なし

D. 考察

MASの診療ガイドライン作成を目指して、システマチックレビューを行った。全部で59個のCQのうち、30個（51%）に対して論文34編を抽出できた。希少疾患のためエビデンスレベルが高い論文は少なく、エビデンスレベル2bと3が1編ず

つで、4が12編、5が20編であった。領域別では、アロマトーゼ阻害薬とビスフォスフォネート治療についての論文が比較的多く、思春期早発症とFDの治療の推奨に貢献すると考える。

今後は各CQに対応する推奨文とその推奨レベルを決定し、ガイドライン作成を目指す。エビデンスの十分でないCQに対しては、日本小児内分泌学会など関連学会と協力し、エキスパートオピニオンを提唱する予定である。

E. 結論

MASの診療ガイドライン作成を目指し、システマチックレビューを行い、30個のCQに関連する論文34編を抽出し、エビデンスレベルを評価した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

IMAGe 症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 氏名 鏡 雅代

所属・職位 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部臨床内分泌研究室・室長

研究要旨

IMAGe (intra-uterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital abnormalities) 症候群は診断名に示す通り、子宮内胎児発育遅延、骨幹端異形成症、外性器異常を特徴とする疾患である。2012年に、*CDKN1C*遺伝子の機能獲得型変異が遺伝学的原因であるとの報告があったが、その近傍の遺伝子変異がSGA性低身長を示すSilver-Russell症候群の原因であるとの報告もある。報告例は20例程度の希少疾患であり、診療ガイドラインは存在しない。これまでに、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班によりIMAGe症候群の診断の手引きは公開されている。本分担研究ではIMAGe症候群診療の標準化をめざし、昨年度設定したクリニカルクエスション (CQ) に対し、システマティックレビューを行った。

A. 研究目的

IMAGe症候群における診療ガイドラインの作成

B. 研究方法

2018年度に、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による副腎低形成症候群診断のてびき：IMAGe症候群（原因不明）に記載された臨床症状、検査所見関わるクリニカルクエスション (CQ) に加え、遺伝子診断、治療法、遺伝カウンセリングなどへのQCを設定した。本年度は、これらのQCに対するシステマティックレビューを行った。

C. 研究結果

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による副腎低形成症候群診断のてびき：IMAGe症候群（原因不明）

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)

QC1-1. 本邦の児における IUGR の程度は？

参考文献 1-3

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）

QC1-2. 妊娠中の特徴的所見は？（母体合併症の有無、IUGR 出現時期、早産の有無など）

参考文献 1-2

認めることもある

6例中1例で認める（35週）

2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)

QC2-1. 骨幹端異形成症の頻度は？

参考文献 1-3

高頻度に認める

17例中 あり11名、なし5名、不明1名

QC2-2. 骨量減少 (Osteopenia) 合併の頻度は？

参考文献 1、3

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 congenita): 副腎不全症状、皮膚色素沈着

QC3-1. 発症時期は？

参考文献 1-3

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

QC3-2. 副腎不全の重症度は？

参考文献 1、2

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。

4. 外性器異常 (genital anomalies): ミクロペニス、尿道下裂など

QC4-1. 男児での尿道下裂、停留精巣、マイクロペニスの頻度は？

参考文献 1、2

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）

QC4-2. 停留精巣は片側か両側性か？

報告なし

5. その他

低身長

QC5-1. 出生後の低身長の程度は？

参考文献 1、2

全例に成長障害を認める

中央値 -5.25 SD ($-7.8 \sim -2.3$)

QC5-2. GH 分泌能は？

報告なし

QC5-3. GH ホルモン治療への反応は？

参考文献 2

3 名で治療されているが、詳細は不明

QC5-4. 最終身長は？

参考文献 1、2

低身長を認める

15 歳以上の 3 名においては、中央値 -5.4 ($-7.8 \sim -5.1$)

QC5-5. 思春期発来時期は正常か？

参考文献 1、2

対象数は少ないが正常である

10 歳以下の報告例は 2 名で思春期は未初来

12 歳以上の報告例は 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)

顔貌（乳幼児期）

QC6-1. 前額突出の有無（頻度）は？

参考文献 1、3

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）

QC6-2. 平坦で広い鼻梁の有無（頻度）は？

報告なし

QC6-3. Small/low set ear の有無（頻度）は？

報告なし

QC6-4. 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

QC7-1. 知的発達レベルは？

報告なし

QC7-2. 情緒面（心理面）での問題はないか？

報告なし

骨格異常

QC8-1. 短い手足の有無は？

参考文献 3

高頻度に認める

11 例中あり 5 例、なし 6 例

QC8-2. Craniosynostosis の有無は？

参考文献 3

認めることもある

11 例中あり 3 例、なし 8 例

QC8-3. 側弯の有無は？

参考文献 1

高頻度に認める

3 名中 2 名で同定

QC8-4. Slender bone の有無は？

報告なし

哺乳不良

QC9-1. 哺乳不良の有無は？

参考文献 1

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

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

参考文献 1

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。

参考文献 1

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

参考文献 1

2 症例で試行されており、2 例とも低反応

QC10-1. 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。

2. 血中 ACTH 高値

参考文献 1

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)

3. 画像診断による副腎低形成の証明

QC11-1. 副腎低形成の特徴的所見および最適の画像診断法は？

参考文献 1-3

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

4. X線による長管骨の骨幹端異形成

文献1 参考文献1-3

高頻度にとめる。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)

QC12-1. 異常が見つかりやすい最適年齢は？

報告なし

5. 高カルシウム尿症を認める場合がある

QC13-1. 高カルシウム尿症を認める頻度、および時期は？

参考文献1、3

8例中6例で高カルシウム尿症、時期は不明

QC13-2. 皮下骨腫、腎結石の合併頻度は？

報告なし

QC13-3. 血清カルシウム濃度は？

参考文献1

3例中3例で血清カルシウム濃度は正常であった

6. 骨年齢の遅延

QC14-1. 遅延を認める頻度は？

参考文献1-3

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

QC14-2. 遅延のまま成熟するのか？途中で加速するのか？

報告なし

III. 遺伝子診断

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

QC15-1. CDKN1C 変異の病原性の判定をどのようにするか？

参考文献1-3

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。

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

診断のてびきと関係しないクリニカルクエスション

治療、フォローアップ

副腎不全

QC16-1. 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？

参考文献4

他の原因による副腎不全に対する治療と同様

成長ホルモン治療

QC16-2. 成長ホルモン分泌は正常か？

報告なし

QC16-3. 成長ホルモン治療の有用性は？

報告なし

外性器異常の治療

QC16-4. 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？

参考文献4

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

整形外科的治療

QC16.5. 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？

参考文献4

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

遺伝カウンセリング

QC17.1. 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？

参考文献4

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

QC17.2. 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？

参考文献5

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かもしれない。

QC17.3. Genotype-Phenotype correlation はあるのか？

報告なし

参考文献

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.

D. 考察

IMAGE症候群は、副腎低形成と骨幹端異形成症に加え、Silver-Russell症候群に類似したSGA性低身長や外性器異常を示す患者に対し、臨床的に診断されてきた。近年、*CDKN1C*の機能亢進型変異が本疾患の責任遺伝子であるとの報告があり（参考文献3.）、遺伝子変異が同定された本疾患患者はこれまでに20例弱報告されている。2018年にはIMAGE症候群の第二の原因遺伝子として*POLE*が報告された（参考文献5.）。加えて、*CDKN1C*の機能亢進型変異を持つSilver-Russell症候群表現型の家系例、SGA性低身長の症例の報告もあり、遺伝型と表現型との検討も必要と考えた。臨床像や長期的臨床像についての報告は非常に少なく、システムティックレビューに基づいた診療ガイドラインの作成は、本疾患については、まだ難しいと考えられた。

E. 結論

IMAGE症候群の診療ガイドライン作成にあたっての昨年度設定したCQに対し、システムティックレビューを行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, Ogata T , Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M*	(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty.	<i>Hum Genome Var</i>	6	7	2019
Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T , Saitsu H, Matsumoto N*	Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures.	<i>J Hum Genet</i>	64 (4)	313–322	2019
Hiraide T, Ogata T , Watanabe S, Nakashima M, Fukuda T, Saitsu H*	Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases.	<i>Brain Dev</i>	41 (5)	474–479	2019
Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T , Arima T*	Association of four imprinting disorders and ART.	<i>Clin Epigenetics</i>	11 (1)	21	2019

Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, Ogata T*	Germline-derived gain-of-function variants of Gs α -coding <i>GNAS</i> gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis.	<i>J Am Soc Nephrol</i>	30 (5)	877–889	2019
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.	<i>Clin Epigenetics</i>	11 (1)	36	2019
Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, Ogata T*	Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR.	<i>Clin Epigenetics</i>	11 (1)	42	2019
Matsushita R*, Nagasaki K, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K	Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2.	<i>J Pediatr Endocrinol Metab</i>			
Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsunashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Yuka Wada, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, Ogata T , Matsumoto N*	<i>MYRF</i> haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development.	<i>Hum Mol Genet</i>			2019

Uehara E, Hattori A, Shima H, Ishiguro A, Abe Y, Ogata T , Ogawa E, Fukami M*	Unbalanced Y;7 translocation between two low-similarity sequences leading to SRY-positive 45,X-testicular disorders of sex development.	<i>Cytogenet Genome Res</i>	158 (3)	115–120	2019
Ushijima K, Narumi S, Ogata T , Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horikawa Y, Matsubara Y, Fukami M*, Kawamura T	Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes.: KLF11 (MODY7) variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes.	<i>Pediatr Diabetes</i>	20 (6)	712–719	2019
Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, Ogata T , Akutsu H, Kagami M, Fukami M*	Aneuploid rescue precedes X chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool.	<i>Hum Reprod</i>	34 (9)	1762–1769	
Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T *	Comprehensive clinical and molecular studies in split hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).	<i>Eur J Hum Genet</i>	27 (12)	1845–1857	2019
Shimizu D, Sakamoto R, Yamoto K, Saitsu H, Fukami M, Nishimura G, Ogata T *	De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation.	<i>J Hum Genet</i>	64 (10)	1041–1044	2019
Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T *	IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	105(1)		2020

Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, Saitsu H, Ogata T*	De novo ZBTB7A variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions.	<i>J Hum Genet</i>	65 (2)	181–186	2020
Fukuda T*, Hiraide T, Yamoto K, Nakashima M, Kawai T, Yanagi K, Ogata T , Saitsu H	Exome reports: A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features.	<i>Eur J Med Genet</i>			2019
Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, Ogata T , Sugihara S, Fukami M	Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: <u>Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes.</u>	<i>Diabet Med</i>			2019
Imura K, Ikeya S, Ogata T , Tokura Y	Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare GJB3 mutation.	<i>J Dermatol</i>	47 (4)		2020
Hiraide T, Kobota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, Ogata T , Saitsu H*	<i>POLR3A</i> variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination.	<i>Brain Dev</i>	42(4)	363-368	2020
Kinjo K, Yoshida T, Kobori Y, Okada H, Suzuki E, Ogata T , Miyado M, Fukami M*	Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome.	<i>Mol Cell Pediatr</i>			2020
Hiraide T, Watanabe S, Matsubayashi T, Yanagi K, Nakashima M, Ogata T , Saitsu H*	A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder.	<i>Mol Genet Genomic Med</i>			2020

Hayashi T, Hosono K, Kubo A, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Kurai M, Mamiya N, Kondo M, Tachibana T, Saito H, Ogata T, Nakano T, Hotta Y	Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1.	<i>Am J Med Genet A</i>			2020
---	---	-------------------------	--	--	------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, Enomoto Y, Murakami H, Muroya K , Ishikawa H, Aida N, Nishimura G, Kurosawa K.	Novel <i>CUL7</i> biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome.	<i>Hum Genome Var</i> 7: 1,	7	1 eCollection	2020.
Adachi M, Tajima T, Muroya K .	Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoaldosteronism type 1.	<i>CEN Case Rep</i>	doi: 10.1007/s13730-019-00441-0.	[Epub ahead of print]	2020
Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Ohsugi K, Muroya K , Asakura Y, Adachi M, Daitsu T, Numakura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K,	Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	104(12)	6229-6237	2019
Ogushi K, Muroya K , Shima H, Jinno T, Miyado M, Fukami M.	SHOX far-downstream copy-number variations involving cis-regulatory nucleotide variants in two sisters with Leri-Weill dyschondrosteosis.	<i>Am J Med Genet A</i>	179(9)	1778-1782	2019

Ogushi K, Hattori A, Suzuki E, Shima H, Izawa M, Yagasaki H, Horikawa R, Uetake K, Umezawa A, Ishii T, Murova K , Namba N, Tanaka T, Hirano Y, Yamamoto H, Soneda S, Matsubara K, Kagami M, Miyado M, Fukami M.	DNA Methylation Status of SHOX-Flanking CpG Islands in Healthy Individuals and Short Stature Patients with Pseudoautosomal Copy Number Variations.	<i>Cytogenet Genome Res</i>	158(2)	56-62	2019
Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI,	Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3	<i>Lancet</i>	393(10189)	2416-2427	2019
Adachi M, Fukami M, Kagami M, Sho N, Yamazaki Y, Tanaka Y, Asakura Y, Hanakawa J, Murova K .	Severe in utero under-virilization in a 46,XY patient with Silver-Russell syndrome with 11p15 loss of methylation.	<i>J Pediatr Endocrinol Metab</i>	32(2)	191-196	2019

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yamamoto M, Takahashi Y	Yamamoto M, Takahashi Y	Rozmari Marijan	InTech Open	InTech	London	2020	in press
高橋 裕	シーハン症候群	永井良三	今日の疾患辞典	プレジジョン	東京	2020	in press
高橋 裕	成長ホルモン分泌不全性低身長症	永井良三	今日の疾患辞典	プレジジョン	東京	2020	in press
高橋 裕	ACTH単独欠損症	永井良三	今日の疾患辞典	プレジジョン	東京	2020	in press
高橋 裕	下垂体機能低下症	永井良三	今日の疾患辞典	プレジジョン	東京	2020	in press

高橋 裕	先端巨大症	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2020	in press
高橋 裕	下垂体前葉ホルモ ン単独欠損症	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2020	in press
高橋 裕	下垂体前葉機能低 下症	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2020	in press
高橋 裕	無月経・乳汁漏出 症候群	福井次矢	今日の治療指 針 (2020年度 版)	医学書院	東京	2020	in press
高橋 裕	成長発達障害	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	57-59
井口元三、 高橋 裕	自己免疫性下垂体 炎	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	59-61
井口元三、 高橋 裕	empty sella症候 群	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	56-57
福岡秀規、 高橋 裕	下垂体腫瘍	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	53-56
福岡秀規、 高橋 裕	下垂体前葉機能亢 進症	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	38-47
井口元三、 高橋 裕	下垂体前葉機能低 下症	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	47-52
高橋 裕	成人成長ホルモ ン分泌不全症	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	52-53

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi Y.	Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. (Review)	<i>Eur J Endocrinol</i>	e-pub	in press	2020
Yamamoto M, Igarashi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuda H, Takahashi Y	Autoimmune pituitary disease-New concepts with clinical implications (Review)	<i>Endocrinol Rev</i>	e-pub	in press	2020

Suda K, Fukuoka H, Yamazaki Y, Shigemura K, Masukai M, Odake Y, Matsumoto R, Bnado H, Takahashi M, Iguchi G, Fujisawa M, Oka M, Ono Katsuhiko, Chihara K, Sasano H, Ogawa W, <u>Takahashi Y.</u>	Cardiac myxoma caused by fumarate hydratase gene deletion in patients with cortisol-secreting adrenocortical adenoma.	<i>J Clin Endocrinol Metab.</i>	e-pub	in press	2020
Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, <u>Takahashi Y,</u> Odaki Y, Akamizu T, Arima H	Diagnosis and treatment of autoimmune antiod IgG4-related hypophysitis: Clinical guidelines of the Japanese Endocrine Society	<i>Endocri J.</i>	e-pub	in press	2020
Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Bando H, Fukuoka H, Iguchi G, Namikumi S, Hasegawa T, Muguruma K, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells.	<i>J Clin Invest.</i>	e-pub	in press	2020
Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, <u>Takahashi Y,</u> Sakaguchi K, Ogawa W.	Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma.	<i>Diabetes Metab.</i>	e-pub	in press	2019
Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, Inoshita N, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Hirota Y, Iguchi G, Taniguchi M, Otsuki N, Nishigori C, Kosaki K, Hasegawa T, Ogawa W, <u>Takahashi Y.</u>	Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with NF1.	<i>Endocri J.</i>	66	853-857	2019

Mukai J, Mori S, Katsumori-Yoshimura Y, Take-shige R, Tabata T, Imada H, Shimimura H, Takahashi H, Takahashi Y, Hirata KI	Acute Adrenal Insufficiency precipitated by discontinuation of a betamethasone and dextrochlorpheniramine combination: diagnostic utility of echocardiographic assessment of systemic vascular resistance.	<i>Internal Medicine</i>	in press	in press	2019
Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y	IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis.	<i>Pituitary</i>	22	54-61	2019
Kanie K, Bando H, Iguchi G, Muraguruma K, Matsumoto R, Hidaka Takeno R, Okimura Y, Yamamoto M, Fujita Y, Fukuoka H, Yoshida K, Suda K, Nishizawa H, Ogawa W, Takahashi Y.	Pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome: PIT-1 presentation by HLA class I on anterior pituitary cells.	<i>J Endocr Soc</i>	3	1969-1978	2019
高橋 裕	NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患とNAFLD/NA-SH	日本臨床	77	884-888	2019
高橋 裕	加齢とホルモンの関連 成長ホルモンとIGF-I	内分泌・糖尿病・代謝内科	48	245-259	2019
高橋 裕	間脳下垂体疾患における トランジション-成人科の立場から	最新医学	74	637-641	2019

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鹿島田健一	先天性副腎過形成症 (CAH) 1) 副腎疾患のスクリーニング概要	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019年	120-123
鹿島田健一	先天性副腎過形成症 (CAH) 2) 21-水酸化酵素欠損症	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019年	124-126

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nadia Y Edelsztejn, Kenichi Kashimada , Helena F Shteingart, Rodolfo A Rey.	CYP26B1 declines postnatally in Sertoli cells independently of androgen action in the mouse testis.	Mol Reprod Dev	87(1)	66-77	2020
Takahiro Fukaiishi, Isao Minami, Seizaburo Masuda, Yasutaka Miyachi, Kazutaka Tsujimoto, Hajime Izumiyama, Koshi Hashimoto, Masayuki Yoshida, Sayako Takahashi, Kenichi Kashimada , Tomohiro Morio, Kenjiro Kosaki, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote, Takanobu Yoshimoto, Tetsuya Yamada.	A case of generalized lipodystrophy-associated peripheral rodent syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles.	Endocrine Journal	67(2)	211-218	2020
Sutani A, Shima H, Hijikata A, Hosokawa S, Katoh Fukui Y, Takasawa K, Suzuki E, Doi S, Shirai T, Morio T, Fukami M, Kashimada K .	WDR11 is another candidate gene for coloboma, cardiac anomaly and growth retardation in 10q26 deletion syndrome.	Eur J Med Genet	63(1)	103626	2020

Takeru Yamauchi, Kei Takasawa, Takahiro Kamiya, Shizuka Kirino, Maki Gau, Kento Inoue, Akihiro Hoshino, Kenichi Kashimada , Hirokazu Kanegane, Tomohiro Morio.	Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome.	Pediatr Diabet	20(7)	1035-1040	2019
Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K , Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M.	Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia.	Pediatr Neuro	100	60-66	2019
Maeda Y, Takasawa K, Ishii T, Nagashima A, Mourimori M, Kunieda J, Moriisaki H, Ito T, Mori M, Kashimada K , Doi S, Morio T.	A Nonsense SMAD3 Mutation in a Girl with Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection without Joint Abnormality.	Cardiology.	144(1-2)	53-59	2019
Sutani A, Miyakawa Y, Tsuji-Hosokawa A, Nomura R, Nakagawa R, Nakajima K, Maru M, Aoki Y, Takasawa K, Takagi M, Imai K, Kashimada K , Morio T.	Gonadal failure among female patients after hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases.	Clin Pediatr Endocrinol.	28(4)	105-112	2019
Nomura R, Kashimada K , Suzuki H, Zhao L, Tsuji-Hosokawa A, Yagita H, Takagi M, Kanai Y, Bowles J, Koopman P, Kanai-Azuma M, Morio T.	Nr5a1 suppression during the murine fetal period optimizes ovarian development by fine-tuning Notch signaling.	J Cell Sci.	132(8)	jcs223768	2019

Miyakawa Y, Takasawa K, Matsubara Y, Ihara K, Ohnishi Y, Kamasaki H, Kitsuda K, Koida H, Kitayoshi H, Satoh M, Sano S, Dateki S, Mochizuki H, Yokota I, Hasegawa Y, Kashimada K .	Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood.	Endocr J.	66(3)	215-221	2019
Nagatsuma M, Takasawa K, Yamachi T, Nakagawa R, Mizuno T, Tanaka E, Yamamoto K, Uemura N, Kashimada K , Morio T.	A postzygotic KRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome presenting with lipomatosis, renovascular hypertension, and diabetes mellitus.	J Hum Genet.	64(2)	177-181	2019
Takasawa K, Tsujii-Hosokawa A, Takashima S, Wada Y, Nagasaki K, Dateki S, Numakura C, Hijikata A, Kashimada K , Morio T.	Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor (INSR) gene.	J Diabetes.	11(1)	46-54	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsubara K, Yanagida K, Nagai T, Kagami M, Fukami M.	De Novo Small Supernumerary Marker Chromosomes Arising From Partial Trisomy Rescue.	Front Genet	Feb 27; 11	132	2020
Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. et al	IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations.	J Clin Endocrinol Metab		Epub ahead of print]	2019
Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, Ogata T	Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR.	Clin Epigenetics	11(1)	42	2019.

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.	11(1)	36	2019
Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T, Arima T.	Association of four imprinting disorders and ART.	Clin Epigenetics	11(1)	21	2019
Adachi M, Fukami M, Kagami M, Sho N, Yamazaki Y, Tanaka Y, Asakura Y, Hanakawa J, Muroya K.	Severe in utero under-virilization in a 46,XY patient with Silver-Russell syndrome with 11p15 loss of methylation.	J Pediatr Endocrinol Metab	32(2)	191-196.	2019
Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, Ogata T, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M.	(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty.	Hum Genome Var	6	7	2019
Kimura T, Kagami M*, Matsubara K, Yatsuga S, Mukasa R, Yatsuga C, Matsumoto T, Koga Y.	Temple syndrome diagnosed in an adult patient with clinical autism spectrum disorder.	Clin Case Rep	7(1)	15-18	2018
Matsubara K, Kagami M, Fukami M*	Uniparental disomy as a cause of pediatric endocrine disorders.	Clin Pediatr Endocrinol	27(3)	113- 121	2018
Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M*.	Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown etiology.	J Med Genet	56(6)	413-418	2019

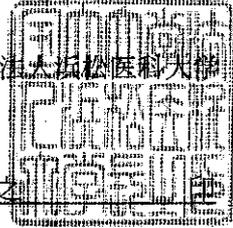
令和 2年 3月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・教授

(氏名・フリガナ) 緒方 勤 (オガタ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所/消化器・内分泌科 ・ 主任研究員/副部長
(氏名・フリガナ) 川井 正信 ・ カワイ マサノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年2月13日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構
機関名 神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 内分泌代謝科 部長
(氏名・フリガナ) 室谷 浩二・ムロヤ コウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

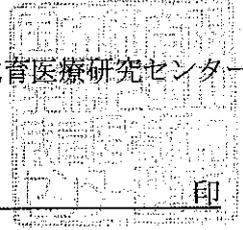
令和2年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 内分泌代謝科・診療部長
(氏名・フリガナ) 堀川玲子・ホリカワレイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

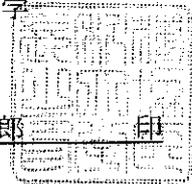
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉田 謙一郎 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・准教授
(氏名・フリガナ) 村上 信行 (ムラカミ ノブユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

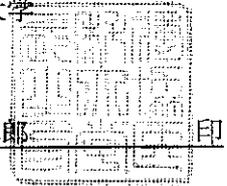
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉田 謙一郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) こころの診療科・教授
(氏名・フリガナ) 井原 裕 (イハラ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 5月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 高橋 裕・タカハシ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

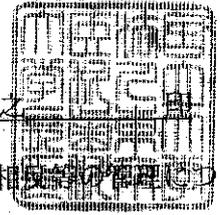
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・講師
(氏名・フリガナ) 鹿島田 健一 (カシマダ ケンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・准教授

(氏名・フリガナ) 石井 智弘・イシイ トモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 分子内分泌研究部 臨床内分泌研究室長
(氏名・フリガナ) 鏡 雅代 (カガミ マサヨ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。