

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群
(プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を
含む) の診療水準向上を目指す調査研究
(23FC1040)

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川井 正信

令和6(2024)年5月

目次

I. 総括研究報告

成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究

川井 正信 ----- 4

II. 分担研究報告

1. ヌーナン症候群のガイドライン策定に関する研究およびプラダー・ウイリ症候群の実態調査に関する研究

川井 正信 ----- 40

2. プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群・性分化疾患(ターナー症候群含む)のガイドライン作成と調査研究、患者会との連携に関する研究

緒方 勤 ----- 46

3. ヌーナン症候群成人期における医療的問題に関する研究

黒澤 健司 ----- 53

4. Noonan 症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究

青木 洋子 ----- 55

5. プラダーウイリー症候群, ヌーナン症候群のガイドライン作成と調査研究

室谷 浩二 ----- 58

6. 性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の成人期医療診療水準向上を目指す調査研究

高橋 裕 ----- 60

7. 性分化疾患の診療ガイドライン作成に関する研究

石井 智弘 ----- 63

8. ターナー症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

鹿島田 健一 ----- 67

9. プラダー・ウイリ症候群における新規 GH 治療と移行期医療に関する研究

大戸 佑二 ----- 69

10. ヌーナン症候群のガイドライン作成に関する研究: 移行期医療分野

橘 真紀子 ----- 71

総括研究報告書

成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究（23FC1040）

研究代表者 氏名 川井 正信

所属・職位 大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門・主任研究員

研究要旨

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う指定難病[プラダーウィリ症候群（PWS）（指定難病 193）、ヌーナン症候群（NS）（指定難病 195）]と慢性特定疾病[ターナー症候群（TS）を中心とする性分化疾患（DSD）]の医療水準向上である。具体的には、各疾患において Clinical Question（CQ）を設定し、文献検索を推奨レベル、推奨文を提唱する。最終的には全症候群のガイドライン作成を目指す。また、PWS、TS の成人期実態調査を行い、PWS ではガイドライン改訂への反映、TS では指定難病要件への該当性を評価する。

本年度、以下の成果が得られた。

- プラダー・ウィリ症候群：新規成長ホルモン治療開始に伴い、診療指針を作成公開した。実態調査のためのアンケート調査を患者会と協力して行った。難病プラットフォームの修正を完了し、登録を開始した。指定難病の診断基準の改訂を行った。
- ヌーナン症候群：ガイドラインの CQ を策定し、システマティックレビューを行った。
- ターナー症候群：ガイドラインの推奨文、推奨度、解説文を作成した。
- 性分化疾患：ガイドラインの CQ を策定し、システマティックレビューを行った。

研究分担者

- ・ 浜松医科大学・医学部・特命研究教授
緒方 勤
- ・ 神奈川県立こども医療センター・臨床研究所・臨床研究所長
黒澤 健司
- ・ 東北大学・医学系研究科・教授
青木 洋子
- ・ 神奈川県立こども医療センター・臨床研究所・臨床研究所・部長
室谷 浩二
- ・ 奈良県立医科大学・医学部・教授
高橋 裕
- ・ 慶應義塾大学・医学部・准教授
石井 智弘
- ・ 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
鹿島田 健一
- ・ 獨協医科大学・医学部・講師
大戸 佑二
- ・ 大阪大学・医学部附属病院・医員
橘 真紀子

1. プラダー・ウィリ症候群（PWS）の診療水準向上を目指す調査研究

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群であるプラダー・ウィリ症候群（PWS）（指定難病 193）のガイドライン作成・診療指針作成・新規治療開発・実態調査を行うことにより、PWS の診療水準向上を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

1. 新たな遺伝学的診断法の保険収載に伴い、指定難病の診断指針の改訂を行った。
2. PWSに対する体組成改善目的での成長ホルモン（GH）治療の新規適応取得にむけ、診療指針の作成、移行期医療支援ガイドの改訂、学会等での普及活動を行う。また、安全性・有効性評価に向けたレジストリの構築を患者会と協力して行う。
3. 患者会を通じて、PWSの実態調査のためのアンケート調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究を行うに関し、下記の研究課題が、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会で承認されていることを付記する。
プラダー・ウィリ症候群のレジストリ研究

- 【RADDAR-J[40]】(R3236-3 学外)

C. 研究結果

1. 指定難病の診断指針の改訂

・2018年にメチレーション試験、その後メチル化特異的 MLPA 法が PWS の確定診断法として保険収載された。2021年に公開となった診療ガイドラインにおいてもこの2つの検査法を推奨している。そこで、指定難病の診断基準の改訂を行う必要が生じた。厚労班内で協議し、診断方法に関して以下のような改訂を行った（資料1）。

(改訂前)

<診断のカテゴリー>

【Definite】：下記の①又は②に該当する場合

- ①プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。
- ②第15染色体近位部のインプリンティング領域 (PWS-IC) のメチレーション試験で異常 (過剰メチル化) が同定されること。

(改訂後)

<診断のカテゴリー>

【Definite】：下記の①又は②に該当する場合

- ①第15染色体近位部のインプリンティング領域 (PWS-IC) のメチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法で異常 (過剰メチル化) が同定される。
- ②プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

2. 体組成改善目的での新規 GH 治療の保険収載

・体組成改善目的での GH 治療の臨床試験
診療ガイドラインにも明示されているように PWS に対する GH 治療は体組成改善作用を有する。国際的には、小児 PWS では体組成改善目的で GH 治療を行うことが可能であったが、本邦における適応は低身長症例のみであり、低身長を伴わない小児 PWS 患者では GH 治療の効能を享受できないという大きな問題があった。そこで、低身長を伴わない小児 PWS 患者に対する体組成改善目的での GH 治療の臨床試験が行われ、良好な成績を得た。

一方、成人 PWS における GH 治療の体組成改善効果もガイドラインに記載されているが、保険診療として治療ができない現状があった。そこで、成人 PWS に対する GH 治療の臨床試験も行われ良好な成績を得た。

以上の結果を踏まえ、2023年12月に体組成改善目的での GH 治療が PWS において適応追加となった。

・体組成改善目的での新規 GH 治療の適正使用に向けた啓発活動

GH 治療の重篤な副反応として糖尿病の誘発がある。PWS ではそもそも糖尿病の罹患率が高く、当研究班の調査でも。成人 PWS の約 40%が糖尿病に罹患していた (Endocr J 70:519-528, 2023)。GH の濫用は、一部の患者において糖尿病の発症を誘発する危険性があると考え、適正使用のための周知活動が必要と考えられた。そこで、「プラダー・ウィリ症候群：体組成改善目的の GH 治療実施上の問題点」を作成し、日本小児内分泌学会のホームページから公開した (2023年12月) (資料2)。

・新規 GH 治療の安全性・有効性の評価

今回の新規 GH 治療開始に際し、安全性評価のための製造販売後調査は行われない。そこで、難病プラットフォームを利用して、新規 GH 治療開始後の安全性・有効性調査を行う必要があると考えた。そこで、新規 GH 治療開始前のベースライン評価のためのアンケート調査を患者会と協力し施行した (2023年11-12月)。今後、毎年アンケートを実施し、GH 治療開始後の健康状態の推移を評価する。

・移行期医療支援ガイドの改訂

成人 PWS に対して新規 GH 治療が適応となったことを受け、成人期医療の在り方に変化が生じた。そこで、2020年に公開した移行期医療支援ガイドの改訂を行う必要が生じ、改訂作業を行った。令和6年度に公開する予定である。

D. 考察

本年度は、PWS に対する体組成改善目的での成長ホルモン治療の適応取得という大きな治療上の進展を認めた。本治療は多くの患者にとって福音となるが、同時に GH による糖尿病誘発というリスクも抱える。そのリスクを最小限にすべく、診療指針を作成・公開した。GH の適正使用に大きく貢献すると考えられる。

PWS の新たな診断方法の保険収載に伴い、診断指針を改訂する必要が生じた。適切な診断のもと、適切な治療を行えるよう、研究班としても啓発委・普及活動を行っていく予定である。

E. 結論

・診断方法の新規保険収載に伴う診断指針の改訂を行った。

・PWS の新規 GH 治療を適正に提供するための診療指針を作成し、公開した。

2. ヌーナン症候群 (NS) の診療水準向上を目指す調査研究

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群であるニューナン症候群 (NS) のガイドライン作成・診療指針作成を行うことにより、NS の診療水準向上を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

1. 新たな原因遺伝子の同定などに伴う診断基準の改訂を行う。
2. 診療ガイドラインの作成：クリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、個々のCQに対するシステムティックレビューを行う。

C. 研究結果

1. 診断指針の改訂

NS の新規原因遺伝子の同定、および全エクソンシーケンシング解析、全ゲノムシーケンシング解析により原因遺伝子の同定率の変化を認めた。実際、大阪母子医療センターにおける 116 名の NS を対象とした解析結果でも、過去の報告と比べ高い頻度 (86%) で遺伝子のバリエーションが同定された (Clinical Pediatric Endocrinology, 2024, In press)。それらの結果を反映して、診断基準の改訂を行う必要が生じた。AMED 青木班と協力し、診断基準を改訂するとともに (資料 3)、指定難病の診断基準も小改訂を行った (資料 4)。

2. 診療ガイドラインの作成

NS は生涯にわたり医療管理が必要な病であり、診断、診療、移行期医療などの水準向上のためには、医療の標準化が必要である。そこで、診療ガイドラインの策定に向け、診断、治療、移行期医療の観点から 10 個の CQ を設定し、システムティックレビューを行った。

D. 考察

NS の新規原因遺伝子が明らかとなり、NS の遺伝学的背景が明らかとなりつつある。一方、臨床的に NS と診断されていた患者において、NS にあまり特徴的ではない遺伝子にバリエーションを認めることも増えてきている。NS の診断指針の改訂、ガイドラインの作成を行うことは適切な医療を提供するためにも喫緊の課題である。さらに、NS の遺伝学的背景が明らかになると、NS 特異的な医療の提供も見据えて、研究活動を進める必要がある。

E. 結論

- ・ NS の診断指針の改訂を行った。
- ・ NS のガイドライン作成のためのシステムティック

レビューを行った。

3. ターナー症候群 (TS) の診療水準向上を目指す調査研究

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群であるターナー症候群 (TS) のガイドライン作成・移行期医療支援ガイドの行うことにより、TS の診療水準向上を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの作成を行う
2. 移行期医療支援ガイドを作成する

C. 研究結果

1. 診断ガイドラインの作成

- ・ 国際診療ガイドラインの作成

2017 年に公開となったターナー症候群の国際ガイドラインの改訂委員会に参画した。2022 年から 2023 年にかけて、二次性徴予測因子、女性ホルモン補充療法による合併症に関するシステムティックレビューを行い、解説文を作成した。2023 年@月に行われたデンマークでの合同会議に参加し、議論を行った。2024 年に公開予定である。

- ・ 国内ガイドラインの策定

国際ガイドラインの策定が開始され、国内ガイドラインとの整合性を確認する必要性が生じた。R4 年度までに、以下に示す 11 の CQ に対する推奨度、推奨文、解説文の策定を行っていたが、令和 5 年度にはエビデンスのアップデートと国際ガイドラインの進捗に合わせ整合性の確認を行った。

2. 移行期医療支援ガイドの作成

TS は生涯にわたり健康管理が必要な病態である。適切な成人期医療の提供のため、移行期医療支援ガイドを作成し、公開した (資料 5)。

D. 考察

TS では、成人期の合併症の予防・管理が患者の QOL 向上のためにも重要である。そのためには、診療ガイドライン、移行期医療支援ガイド等を策定し、医療水準の向上をはかる必要がある。本年度は、その礎となる移行期支援ガイドを策定した。また、国際ガイドラインの概要が明らかとなり、国内ガイドラインとの整合性も確認できたため、令和 6 年度には、ガイドラインの公開を目指す。

E. 結論

- ・ TS の国際ガイドライン策定に協力した。
- ・ TS の国内ガイドラインと国際ガイドラインの整

合性の確認を行った。

・TSの移行期医療支援ガイドを作成し、公開した。

4. 性分化疾患の診療水準向上を目指す 調査研究

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群である性分化疾患のガイドライン作成を策定し、性分化疾患の診療水準向上を目指すことである。

B. 研究方法

・令和5年度は、性分化疾患の診療にかかわる31のCQを設定し、それぞれのCQに対してシステムティックレビューを行う。

C. 研究結果

31のCQに対するシステムティックレビューを行い、推奨文案を策定した。

D. 考察

性分化疾患領域では、日本小児内分泌学会が作成した指針が複数存在していた。公開されてからの年数もたっており、新たなエビデンスに基づく改訂が必要であり、今回性分化疾患の診療ガイドラインの策定に至っている。性分化疾患の診療には専門性が求められるが、出生直後に対応が必要な病態もあり、専門的な診療を出生病院で提供できない可能性もある。そのような場合における指針を示し、日本国内で標準的な医療を提供できるように整備することが重要である。

E. 結論

性分化疾患のガイドライン策定に向け、31のCQに対するシステムティックレビューを行った。

F. 研究発表

論文発表

1. Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida I, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, and **Kawai M**. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2024 Accepted.
2. Ikegawa K, Koga E, Itonaga T, Sakakibara H, **Kawai K**, Hasegawa Y. Factors associated with low bone mineral density in Turner syndrome: a multicenter prospective observational study. *Endocr J*. 2024 Accepted

3. Nakanishi T, Yamazaki M, Tachikawa K, Ueta A, **Kawai M**, Ozono K, Michigami T Complex intrinsic abnormalities in osteoblast lineage cells of X-linked hypophosphatemia: Analysis of human iPS cell models generated by CRISPR/Cas9-mediated gene ablation. *Bone*. 2024 Apr;181:117044.
4. Wada T, Mitani-Konno M, Tanase-Nakao K, Etani Y, Narumi S, Hasegawa Y, **Kawai M**. Graves' disease as an emerging complication of MIRAGE syndrome. *Pediatr Int*. 65:e15678, 2023.
5. **Kawai M**, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T. A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care. *Endocr J*. 70:519-528, 2023.
6. Konishi A, Koizumi M, Etani Y, Ida S, ***Kawai M**. Very young children with Prader-Willi syndrome are refractory to growth hormone-associated decreases in free thyroxine levels. *Endocr J*. 70:501-509, 2023
7. Koizumi M, Ida S, Etani Y, ***Kawai M**. Reductions in eGFR during puberty in GH-treated children born small for gestational age are associated with prematurity and low birthweight, not the dosage of GH treatment. *Clin Pediatr Endocrinol*. 32:98-104, 2023
8. Juul A, Backeljauw P, Højby M, **Kawai M**, Kildemoes RJ, Linglart A, Zuckerman-Levin N, Horikawa R. Somapacitan in Children Born Small for Gestational Age: a multi-centre, open-label, controlled phase 2 study. *Eur J Endocrinol*. 188:lvac008, 2023
9. **川井正信**:【小児の治療方針】内分泌 性分化疾患 小児科診療(0386-9806)86 巻春増刊 Page596-598, 2023
10. **川井正信**:小児科専門医を目指す人のためのQ&Aで読み解く 分野別誌上セミナー 生殖器 小児科臨床(0021-518X)76 巻5号 Page737-741, 2023
11. **川井正信**:【How to Follow-up-ハイリスク児フォローアップの必修知識 2023】成長 SGA 性低身長症における成長ホルモン治療の効果と治療開始のタイミング 周産期医学(0386-9881)53 巻4号 Page516-519, 2023
12. **川井正信**:小児科医が知っておくべき性の知識 性分化疾患をどのようにみるか? 小児内科 54(10):1667-71,2022.
13. Kawai M*, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, **Ogata T**: A questionnaire-based survey of medical

- conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care. *Endocr J*. 2023 Feb 14. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0561. PMID: 36792176
14. Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, **Ogata T**, Saitsu H*: A deep intronic *TCTN2* variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome. *J Hum Genet*. 2023 Mar 10. doi: 10.1038/s10038-023-01143-3. PMID: 36894704
 15. Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, **Ogata T***: Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108 (10): 2550–2560. Apr 3:dgad187. doi: 10.1210/clinem/dgad187. Online ahead of print. PMID: 37010083
 16. Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama T, Makino Y, Hijikata A, Wen S, **Ogata T**, Okamoto N, Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H*: Molecular Autopsy Underlie COVID-19-Associated Sudden, Unexplained Child Mortality. *Front Immunol* 2023 Apr 18;14:1121059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121059.
 17. Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fuke T, Yamazawa K, Fukami M, **Ogata T**, Kagami M*: Risk assessment of assisted reproductive technology and parental ages at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes. *Clin Epigenetics*. 2023 May 6;15(1):78. doi: 10.1186/s13148-023-01494-w. PMID: 37147716.
 18. Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saitsu H, Yazawa T, **Ogata T***: Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: implications for hormonal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;234:106403. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106403. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37741351.
 19. Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal EAMF, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Techavichit P, Krause A, **Ogata T**, Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP. Multiple *TP53* p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility. *HGG Adv*. 2024;5(1):100244. doi: 10.1016/j.xhgg.2023.100244. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794678.
 20. Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Narusawa H, Ohtsu Y, Masuzawa M, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, **Ogata T**, Kagami M*: (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(6):590–600. doi: 10.1093/ajem/adv163. PMID: 38039118
 21. Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, **Ogata T***: Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic *NSD1* variants: case reports with review of literature. *Endocr J*. 2024;71(1):75-81. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0502. Epub 2023 Nov 22.2023 Nov 22. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0502. PMID: 37989294.
 22. Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, **Ogata T***: *TBX5* pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis. *Congenit Anom*. 2024;64(1):23–27. doi: 10.1111/cga.12548. PMID: 38062907
 23. Kawakami R, Hiraide T, Wayanabe K, Miyamoto S, Hira K, Komatsu K, Ishogaki H, Sakaguchi K, Maekawa M, Yomashita K, Fukuda T, Mirairi I, **Ogata T**, Saitsu H*: RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing. *J Hum Genet*. 2023 Dec 15. doi: 10.1038/s10038-023-01211-8. Online ahead of print. PMID: 38102195
 24. Sano S*, Iwamoto S, Matsushita R, Masunaga Y, Fujisawa Y, **Ogata T**: A novel *GNAS*-G α splice donor site variant in a girl with pseudohypoparathyroidism type 1A and her mother with pseudopseudohypoparathyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* Advance online publication: January 6, 2024, doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.2023-0065>
 25. **Ogata T***, Fukami M, Tanizawa K, Yamamoto T, Sato Y, Hirai H, Takasao N, Ibaraki R, Noda M*: Efficacy and safety of GH treatment in Japanese children with short stature due to *SHOX* deficiency: A randomized phase 3 study. *Clin Pediatr Endocrinol* Advance online publication: January 28, 2024, doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.2023-0070>
 26. Osawa Y, Ichiwata N, Kenmotsu J, Okada T,

- Masunaga Y, **Ogata T**, Morioka I, Urakami T*: Diabetes mellitus with severe insulin resistance in a young male patient with a heterozygous pathogenic IRS1 frameshift variant. *Clin Pediatr Endocrinol* (accepted for publication).
27. Fujisawa Y, **Ogata T**: Fetal origin programming of the male reproductive system. In: Recent Advances in Male Reproductive System. Edited Wu W. 2023: doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1002529>
 28. Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 11(1):10, 2023
 29. Kubota T, Namba N, Tanaka H, **Muroya K**, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K: Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023; 40(4): 1530-1545. doi: 10.1007/ s12325-022-02412-x.
 30. 2. Kawai M, **Muroya K**, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T: A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care. *Endocr J.* 2023 Feb 14. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0561.
 31. 3. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Portale AA, Munns CF, 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, Chen A, Roberts MS, Ward LM: Burosumab vs Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: A Subgroup Analysis by Dose Level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(11): 2990-2998. doi: 10.1210/clinem/dgad230.
 32. Tanase-Nakao K, Iwahashi-Odano M, Sugisawa C, Abe K, **Muroya K**, Yamamoto Y, Kawada Y, Mushimoto Y, Ohkubo K, Kinjo S, Shimura K, Aoyama K, Mizuno H, Hotsubo T, Takahashi C, Isojima T, Kina Y, Takakuwa S, Hamada J, Sawaki M, Shigehara K, Sugimoto S, Etani Y, Narumi-Wakayama H, Mine Y, Hasegawa T, Hishinuma A, Narumi S: Genotype-Phenotype Correlations in Thirty Japanese Patients with Congenital Hypothyroidism Attributable to TG Defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Feb 19. 2990-2998. doi: 10.1210/clinem/dgad230.
 33. Takahashi Y Autoimmune paraneoplastic hypophysitis. *Williams text book of Endocrinology 15th edition* 2024 in press
 34. Kamitani F, Takahashi Y Endocrine immune-related adverse events immune checkpoint inhibitors. *Nova Science Advance in Health and Disease* 2023 Chapter 5 165-194
 35. Takahashi Y Nonalcoholic fatty liver disease and adult GH deficiency: an under-recognized association?. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 37 101816
 36. Takahashi Y. Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: a novel form of paraneoplastic endocrine syndrome *Endocr J.* 2023 70, 559-565
 37. Takahashi Y, Biller BK, Fukuoka H, Ho K, Rasmussen MH, Nedjatian N, Sværke C, Yuen K, Johannsson G. Weekly somapacitan had no clinically relevant adverse effects on glucose metabolism in growth hormone deficient adults compared to daily growth hormone. *Pituitary* 2023 26, 57-72
 38. Ozaki H, Suga H, Sakakibara M, Soen M, Miyake N, Miwata T, Taga S, Nagai T, Kano M, Mitsumoto K, Miyata T, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Iwama S, Banno R, Iguchi G, Takahashi Y, Muguruma K, Inoue H, Arima H. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into hypothalamic vasopressin neurons with minimal exogenous signals and partial conversion to the naive state. *Sci Rep* 2022 12(1):17381. doi: 10.1038/s41598-022-22405-8.
 39. Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T A questionnaire-based survey of medical conditions and transitional care in adults with Prader-Willi syndrome in Japan *Endocr J.* 2023 70(5), 519-528.
 40. Bidlingmaier M, Biller BK, Clemmons D, Otto J, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol.* 2023 2, 14, 1158214.
 41. Fujita Y, Kamitani F, Yamamoto M, Fukuoka H, Hirota Y, Nishiyama N, Goda N, Okada Y, Inaba Y, Nakajima H, Kurematsu K, Kanie K, Shichi H, Urai S, Suzuki M, Yamamoto N, Bando H, Iguchi G, Suto H, Funakoshi Y, Kiyota N, Takahashi Y, Ogawa W. Combined Hypophysitis and Type 1 Diabetes Mellitus Related to Immune Checkpoint Inhibitors *J Endocr Soc.* 2023 7, 1-11.
 42. Adrenal crisis associated with COVID-19

- vaccination in patients with adrenal insufficiency: A literature review Kurematsu Y, Mohri T, Okada S, Takahashi Y *J Clin Endocrinol Metab Case Rep* 2023 1, luad079.
43. New predicting parameters of octreotide test in patients with acromegaly. Urai S, Yamamoto M, Yamamoto N, Suzuki M, Shichi H, Kanie K, Fujita Y, Bando H, Fukuoka H, Takahashi M, Iguchi G, Takahashi Y, Ogawa W *The Pituitary* 2023 27, 33-43.
 44. Antithyroid drug-induced leukopenia and G-CSF administration: a long-term cohort study. Kamitani F, Nishioka Y, Koizumi M, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Kubo S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y. *Sci Rep.* 2023 13(1):19336.
 45. Efficacious Primary Pasireotide Therapy in a Case of a Large Invasive Adenocorticotropin-secreting Pituitary Tumor. Tamaki Y, Nakaue J, Nishimura F, Takahashi Y *J Clin Endocrinol Metab Case Rep* 2023 1, lUSD141
 46. Clinical features of anti-PIT-1 hypophysitis: A new aspect of paraneoplastic autoimmune condition. Urai S, Iguchi G, Kanie K, Bando H, Yamamoto M, Oi Y, Kashitani Y, Iida K, Kanzawa M, Fukuoka H, Takahashi M, Shintani Y, Ogawa W, Takahashi Y *Eur J Endocrinol* 2024 190, K1-K7
 47. Novel subgroups of obesity and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis. Takeshita S, Nishioka Y, Tamaki Y, Kamitani F, Mohri T, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y *BMC Public Health* 2024 24, 124
 48. Secondary hypophysitis associated with Rathke's cleft cyst resembling a pituitary abscess Inoue E, Kesumayadi I, Fujio S, Kitazono I, Takahashi Y, Hanaya R *Surg Neurol Int.* 2024 in press
 49. Factors associated with low bone mineral density in Turner syndrome: a multicenter prospective observational study.
 50. Current and future perspectives on clinical management of classic 21-hydroxylase deficiency Yogi A, Kashimada K. *Endocr J.* 2023 Oct 30;70(10):945-957.
 51. Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the Fourth Zinc Finger Domain Variant of WT1: A Familial Case Report.
 52. Kirino S, Yogi A, Adachi E, Nakatani H, Gau M, Iemura R, Yamano H, Kanamori T, Mori T, Sohara E, Uchida S, Okamoto K, Udagawa T, Takasawa K, Morio T, Kashimada K. *Sex Dev.* 2023;17(1):51-55.
 53. Oto Y, Murakami N, Imatani K, Inoue T, Itabashi H, Shiraishi M, Nitta A, Matsubara K, Kobayashi S, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan. *Pediatr Int.*65:e15540,2023.
2. 学会発表
 1. 前山隆智、今野麻里絵、中尾佳奈子、畑彩葉、和田珠希、恵谷ゆり、鳴海覚志、長谷川行洋、川井正信、バセドウ病を合併したMIRAGE症候群の2例、第96回日本内分泌学会学術集会、2023年6月
 2. 和田珠希 畑彩葉 前山隆智 長谷川結子 平田克弥 岡本伸彦 恵谷ゆり 川井正信、異なる転機を辿ったENPPI-related disorderの同胞例 第96回日本内分泌学会、2023年6月
 3. 前山隆智、木本裕香、畑彩葉、和田珠希、吉田美寿々、平野慎也、恵谷ゆり、和田和子、川井正信、当センターで出生した超低出生体重児の身長発育、第56回日本小児内分泌学会学術集会、2023年10月
 4. 畑彩葉、前山隆智、和田珠希、位田忍、恵谷ゆり、川井正信、21-水酸化酵素欠損症における3歳時のヒドロコルチゾン内服量は10歳時のBMIと正相関する、第56回日本小児内分泌学会学術集会、2023年10月
 5. 和田珠希 畑彩葉 前山隆智 位田忍 樋口紘平 佐藤真穂 澤田明久 恵谷ゆり 川井正信 小児がん治療中のBMI低下は小児がん経験者の身長予後悪化のリスク因子である 第56回日本小児内分泌学会 2023年10月
 6. 前山隆智 位田忍 畑彩葉 和田珠希 恵谷ゆり 川井正信、性分化疾患におけるAMH値と男性ホルモン分泌能の関連性の検討、第33回臨床内分泌Update、2023年11月
 7. 畑彩葉、前山隆智、和田珠希、位田忍、恵谷ゆり、川井正信、β-水酸化酵素欠損症の女兒例、第33回臨床内分泌Update、2023年11月
 8. 和田珠希、畑彩葉、前山隆智、松井太、松本富美、位田忍、恵谷ゆり、川井正信、卵精巢性分化疾患における性別選択に関わる因子の検討、第33回臨床内分泌Update、2023年11月
 9. 緒方勤、齋藤伸治、副島英伸、鏡雅代、川井正信。インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱：Prader-Willi症候群とKagami-Ogata症候群をモデルとして。第56回日本小児遺伝学会学術集会
 10. Yoko Aoki, Taiki abe, Tetsuya Niihori. Recent

- advances in RASopathies. Genotype-based management for Noonan syndrome, HGA 2023
2023年10月11日～14日
11. 青木洋子 RASopathies～広がりゆくその疾患概念～ 第289回日本小児科学会東海地方会 2023年10月29日(日)
 12. Novel form of hypophysitis Takahashi Y. (Plenary speaker) Annual Meeting of Endocrine Society of the Republic of China 2024
 13. Novel form of hypophysitis: new kids on the block-A journey for discovery of novel diseases. Takahashi Y. (Plenary speaker) MUHC ENDOCRINE ROUNDS VIRTUAL McGill University 2023
 14. Takahashi Y. (Invited speaker, Faculty) Pituitary Immune Landscape The 18th Pituitary Congress 2023 Chicago
 15. Takahashi Y. (Plenary speaker) Novel form of hypophysitis: new kids on the block The 25th European Congress of Endocrinology 2023 Istanbul
 16. Novel form of hypophysitis Takahashi Y. (Invited speaker) Royal Prince Alfred Hospital Virtual meeting 2023
 17. Hypophysitis: differential diagnosis and new subtypes Takahashi Y. (Plenary speaker) The Pituitary Master Class 2023 Barcelona
 18. When is pituitary biopsy necessary? Takahashi Y. (Plenary speaker) The Pituitary Master Class 2023 Barcelona
 19. 低 Na 血症はなぜ難しいのか?～症例から学ぶ病態と治療 Update～(特別講演)高橋 裕 学術講演会 in 島根 2024
 20. 成長ホルモン/IGF-I の肝臓における重要な役割—トランジション期の重要性—(特別講演)高橋 裕 JCR 近畿小児内分泌塾 2024
 21. 下垂体炎 Update 鑑別診断から下垂体生検の適応、ピットフォール、新たな病態まで ケーススタディから学ぶ(教育講演)高橋 裕 第34回間脳下垂体下垂体腫瘍学会 2024
 22. 下垂体疾患最前線 下垂体炎の新たな病態(教育講演)高橋 裕 第121回内科学会総会 2024
 23. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう—(特別講演)高橋 裕 第46回 Clinical Update Forum 2023
 24. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるよ
うな仕事をしよう—(特別講演)高橋 裕 第8回お茶の水内分泌代謝セミナー2023
 25. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう—(特別講演)高橋 裕 内分泌代謝セミナー2023
 26. 機能性下垂体腫瘍の病態解明と薬物療法の進歩(Update1)高橋 裕 第33回臨床内分泌代謝 update 2023
 27. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念と学問体系の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう—(特別講演)高橋 裕 第190回内分泌セミナー2023
 28. 内分泌疾患と糖尿病(教育講演)高橋 裕 第60回日本糖尿病学会近畿地方会 2023
 29. PitNET 問題に関して～本邦でどう対応するか?内科の立場から(シンポジウム、パネルディスカッション) 高橋 裕 第33回日本間脳腫瘍学会 2023
 30. 大戸佑二:ライフコースを踏まえたプラダー・ウィリ症候群のマネージメント. 第56回日本小児内分泌学会学術集会. 2023年10月19日, 大宮.
 31. 外科的疾患合併例を含む性分化疾患(DSD)精査症例の後方視的検討. 橘真紀子, 松村知美, 杉浦愛子, 福田明子, 牧美穂, 大沼真輔, 福岡智哉, 木村武司, 山本哲史, 北島康司, 香川尚己, 渡邊美穂, 遠藤誠之, 窪田拓生, 三善陽子, 大藺恵一. 第56回日本小児内分泌学会学術集会: 2023.10.19-21.
 32. Klinefelter 症候群 9 症例の診断時期と診断後経過の検討. 福田明子, 大沼真輔, 松村知美, 杉浦愛子, 牧美穂, 福岡智哉, 橘真紀子, 木村武司, 山本哲史, 荒堀仁美, 北島康司, 窪田拓生, 三善陽子, 大藺恵一. 第56回日本小児内分泌学会学術集会: 2023.10.19-21.
 33. 21 水酸化酵素欠損症の 3 兄弟例の経過についての検討. 杉浦愛子, 松村知美, 福田明子, 牧美穂, 大沼真輔, 福岡智哉, 木村武司, 橘真紀子, 三善陽子, 窪田拓生. 第37回近畿小児科学会: 2024.3.10.
 34. 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

資料 1

193 プラダー・ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25~28%)、同領域のメチル化異常(2~5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。父性発現遺伝子 SNORD116 の発現消失がプラダー・ウィリ症候群を招く最も重要な原因とされている。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

150 人

2. 発病の機構
不明(原因不明又は病態が未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
 - 2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダー・ウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業研究班

「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

研究代表者 浜松医科大学 緒方勤<診断基準>

Definite を対象とする。

主要所見

ゲノム刷り込み現象プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群

プラダー・ウィリ症候群に対する DNA 診断の適応基準

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 | <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none"> 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) |

<診断のカテゴリー>

【Definite】: 下記の①又は②に該当する場合

- ①第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法で異常(過剰メチル化)が同定される。
- ②プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

<重症度分類>

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていても HbA1c(NGSP値) > 8.0、

コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧 > 140/90mmHg

が3か月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義:

一晩(7時間)の睡眠中に 30 回以上の無呼吸(10 秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかは non-REM 期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI \geq 5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類:

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数を AHI (Apnea Hypopnea Index) = 無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸 (Hypopnea) とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) が3~4%以上低下した状態又は覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI} < 15$
中等症	$15 \leq \text{AHI} < 30$
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であつて、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であつて、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

資料2

2023年12月27日
日本小児内分泌学会

プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点

プラダー・ウィリ症候群に対して、体組成改善目的でのヒト成長ホルモン(GH)治療が2023年12月に承認されました。日本小児内分泌学会では、「プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン」をすでに公表しておりますが(1)、本文書では、ガイドラインを補う目的で、プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的での GH 治療の実施上の注意点について述べます。

プラダー・ウィリ症候群の診断

遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と確定診断された患者に対して、GH治療が、骨端線閉鎖を伴わない低身長と共に、体組成異常の改善目的で身長にかかわらず実施できることが添付文書に記載されています。プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインでは、①メチル化試験、②メチル化特異的MLPA (MS-MLPA) 法が遺伝学的確定診断法として推奨されています (MS-MLPAは、施設基準を満たした保険医療機関から国立成育医療研究センターの衛生研究所に依頼したときに保険診療として行うことが可能です) (2023年12月現在) (1)。メチル化試験およびメチル化特異的MLPA法が保険収載される以前では、臨床症状とFISH検査でプラダー・ウィリ症候群と診断されていた症例が存在しますが、アンジェルマン症候群でも、新生児期・乳児期にはプラダー・ウィリ症候群と類似の臨床症状を呈する場合がありますため、上記の遺伝学的確定診断を行うことを強く推奨します。また、臨床診断のみでプラダー・ウィリ症候群と診断されている場合には、遺伝学的検査による確定診断が必須となります。

プラダー・ウィリ症候群の食事栄養療法と運動療法

プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインに記載されているように、食事栄養療法と運動療法がプラダー・ウィリ症候群に対する基本的な治療となります(1)。GH 治療は、これらの治療法の代替治療ではありませんので、GH 治療を行う場合でも、食事栄養療法および運動療法を継続することが重要です。

プラダー・ウィリ症候群の GH 治療

プラダー・ウィリ症候群におけるGH治療は、小児期においても成人期においても体組成改善効果を有することが報告されています(2, 3, 4)。今回の適応追加により、小児期から成人期へシームレスに体組成改善目的でGH治療を継続することが可能となりました。本治療を有効かつ安全に行うための留意点を記載します。

小児期の取り扱い

プラダー・ウィリ症候群患者では、低身長改善目的、体組成改善目的で GH 治療が可能です。GH 治療を乳児期・幼児期早期に開始する場合には、ガイドラインに記載してあるように、呼吸状態等に充分留意しながら治療を開始することが望まれます(1)。GH を 0.245 mg/kg/週の用量で投与しますが、肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することが推奨されます。

移行期の取り扱い

添付文書では、1年ごとに成長速度を判定し、成長速度 \geq 1cm/年を満たさないとき、または骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときに、GH投与量を0.084 mg/kg/週に減量することが記載されています。しかし、プラダー・ウィリ症候群では、性腺機能低下症の合併により思春期の進行が遅延する症例も存在します。移行期においては、症例ごとに勘案し、この基準以前でも必要に応じて成人期に向けた投与量に変更することが適切な場合もあります。

成人期の取り扱い

小児期の治療から継続して成人の治療に移行する場合には、投与量を臨床症状及び血清IGF-1濃度等の検査所見に応じて適宜増減し、成人になってから成長ホルモン治療を開始するときには、0.042 mg/kg/週から開始し、臨床症状および検査結果に応じて0.084 mg/kg/週まで増量します（ただし、どちらの場合も1日量として1.6mgを超えないこととなっております）。

糖代謝について

プラダー・ウィリ症候群におけるGH治療は体組成を改善することにより、長期的には糖尿病の発症リスクや糖尿病の症状を軽減させる可能性があります。2022年4月に糖尿病の合併がGH治療の禁忌事項から削除されましたが、GHはインスリン抵抗性を惹起するため、肥満症例および糖尿病合併症例に対しては充分留意してGH治療を行う必要があります。

注意点

以下が重要です。

- 1) 肥満管理のための食事栄養療法・運動療法を継続することが必須です。
- 2) GH 開始前に体重コントロールが不良の場合は、体重コントロールが安定（少なくとも6か月間の安定）してからの治療開始が推奨されます。
- 3) 肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することを推奨します。
- 4) 添付文書上は、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児患者が禁忌事項として記載されています。しかし、成人症例においても、高度肥満や呼吸器障害を合併する場合は、GH 治療の可否は慎重に判断すべきと考えます。
- 5) 糖尿病合併症例でも GH 治療は可能ですが、糖尿病治療薬の調整が必要となる可能性があるため、投与開始早期は特に、細やかなモニタリングが必要となります。
- 6) (追記)小児慢性特定疾病、および、指定難病による助成について

プラダー・ウィリ症候群の体組成異常の改善に対する適応が拡大されたことにより、その保険診療は可能となりました。ただし、小児慢性特定疾病(小慢)については、告示により GH 治療について身長等の要件が定められており、現時点では、要件を満たす場合のみ、GH 治療は医療費助成の対象となります。指定難病については、①症状が一定程度以上(重症)の者、②軽症だが医療費が一定以上(軽症高額)の者が、医療費助成の対象となります。

参考文献

1. プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>
2. Deal CL et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 98(6):E1072-87, 2013.
3. Passone CDGB et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatrics Open 4:e000630, 2020.
4. Rosenberg AGW et al. Growth Hormone Treatment for Adults with Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

小児期	
低身長改善目的 (下線部分は、小児慢性特定疾病に)	体組成改善目的

	よる助成対象になるための要件)	
用法・用量	1週間に体重 kg あたり 0.245 mg を 6-7 回に分けて	
開始基準	遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と診断されていること(※1を参照)	
	(1)現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。 (2)年間の成長速度が、2年以上にわたって別表第三に掲げる値以下であること。	
継続基準	初年度は、年間成長速度が 4.0cm/年以上または治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度との差が 1.0cm/年以上であること。治療2年目以降は、年間成長速度が 2.0cm/年以上であること。治療3年目以降は、年間成長速度が 1.0cm/年以上であること。※2を参照	移行基準に達しないこと
終了基準	男子 156.4cm、女子 145.4cm に達したこと。※2を参照	
移行期(上記終了後 20 歳まで)、体組成改善目的		
用法・用量	1週間に体重 kg 当たり 0.084mg に減量したうえで治療を継続し、成人維持用量(適宜増減)に移行すること	
移行基準		年間成長速度が 1.0cm/年未満または骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したこと
成人期(20 歳以降)、体組成改善目的		
用法・用量	移行期から GH 治療を継続する場合	成人になってから GH 治療を開始する場合
	投与量は臨床症状及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1.6mg を超えないこと。	1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.042mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1週間に体重 kg 当たり 0.084mg まで増量する。なお、投与量は臨床症状及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1.6mg を超えないこと。※3を参照

※1 保険適用となっている遺伝学的検査には、メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH、FISH 検査が含まれる(メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH は、施設基準を満たした保険医療機関が PWS の診断を目的として登録衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能)。アレイ CGH と FISH 検査は欠失型しか診断できず、さらに欠失の親由来を特定できない。一方、メチル化試験と MS-MLPA は欠失型、母性片親性ダイソミー、エピ変異の全てを診断できる。さらに MS-MLPA は、SNORD116を含むがインプリンティングセンターである SNURF:TSS-DMR を含まない微細欠失や SNURF:TSS-DMR 周辺のみ微細欠失(これらは同胞発症がありうる)、ならびに一定頻度以上の母性片親性ダイソミーモザイクも検出できる(「プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン」を参照:日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>))。

※2 現在、低身長改善目的で治療中の場合、遺伝学的診断が確認されれば、体組成改善を目的とし

て GH 治療を継続することができる。
※3 GH 治療に際しては、遺伝学的診断が必要である。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業:「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

代表:川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業:「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

代表:緒方勤

資料 3

<ヌーナン症候群の診断基準>

(1)臨床診断

身体的特徴	A 主要徴候	B 副徴候
1. 顔貌	(A-1) 典型的な顔貌* ¹	(B-1) 本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	(A-2) 肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見* ²	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身長	(A-3) 3 パーセンタイル(-1.88SD)以下	(B-3) 10 パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸壁	(A-4) 鳩胸／漏斗胸	(B-4) 広い胸郭
5. 家族歴	(A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり	(B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	(A-6) 男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のすべて 女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のすべて	(B-6) 男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のいずれか 女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のいずれか

上記の身体的特徴について、以下の(a), (b)いずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する(文献1)。

(a)(A-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 1 項目または(B-2)～(B-6)のうち 2 項目が該当

(b)(B-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 2 項目または(B-2)～(B-6)のうち 3 項目が該当

*1 典型的な顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。顔貌の各所見については、dysmorphology(形態異常診断学)に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

*2 特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導における R/S 比の異常、幅広い QRS 波、左軸偏位、巨大Q波を指す。

(2)遺伝子診断

ヌーナン症候群の約 80%に病的バリエントが同定される。臨床診断からヌーナン症候群が疑われた場合、可能であれば遺伝学的検査を実施することが望ましい*³。*PTPN11, SOS1, SOS2, RAF1, RIT1, NRAS, KRAS, LZTR1* 遺伝子が代表的なヌーナン症候群の原因遺伝子である。*^{4,5,6}。

(3)総合的判断

臨床症状と施行していれば遺伝学的検査の結果を総合的に判断したうえで診断する。ヌーナン症候群の臨床症状を持ち、ヌーナン症候群の原因遺伝子の病的バリエントが同定されれば確定診断されたヌー

ーナン症候群となる。

*3 ヌーナン症候群の遺伝学的検査は 2020 年 4 月より保険収載された。

*4 生殖細胞系(germ cell line)のバリエントを指す。モザイクの場合もある。

*5 ヌーナン症候群の新規原因遺伝子として *RRAS*,*RRAS2*,*MRAS*などが同定されている。これらのバリエントもヌーナン症候群の原因として報告されているが、まだ頻度が低く報告も少ないため、同定されたバリエントの病的意義については慎重な判断が望まれる(文献 2)。*BRAF*は cardio-facio-cutaneous 症候群の原因遺伝子である。少数の *BRAF* 病的バリエント陽性者がヌーナン症候群の表現型をとる(文献 3,4)。

*6 *LZTR1* は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、あるいは常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる。

付記

○代表的な類縁疾患

いずれも疾患に特徴的な身体所見・臨床症状と、(施行していれば)遺伝子変異を総合して診断を確定する。

(1)多発黒子を伴う Noonan 症候群 (Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML)^{*5}; 旧 レオパード症候群 (LEOPARD syndrome))

PTPN11,RAF1,BRAF

(2)ヌーナン様症候群: Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair

SHOC2,PPP1CB

(3)ヌーナン様症候群: Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia

CBL

(4)CFC 症候群 (cardio-facio-cutaneous syndrome)

BRAF,MAP2K1,MAP2K2,KRAS

(5)コステロ症候群 (Costello syndrome)

HRAS

参考文献:

1) van der Burgt Orphanet Journal of Rare Diseases 2:4, 2007,

2) Grant AR et al. Human Mutat 39:1485-1493, 2018

3) Sarkozy A, et al. Human Mutat 30(4):695-702, 2009

4) GeneReviews cardiofaciocutaneous syndrome <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>

作成:

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業

「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」

研究開発代表者 青木 洋子（東北大学）
研究開発分担者 緒方 勤（浜松医科大学）
大橋 博文（埼玉県立小児医療センター）
岡本 伸彦（大阪母子医療センター）
黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター）
新堀 哲也（東北大学）
松原 洋一（国立成育医療研究センター）
水野 誠司（愛知県医療療育総合センター）

協力：厚生労働省政策研究班「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究班」（代表 緒方勤）

資料4

195 ヌーナン症候群

1. 概要

ヌーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患である。

2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*SOS2*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2*、*LZTR1* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 20% の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝医療学分野 教授 青木洋子

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

<診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1. 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌

2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3. 身長	3パーセンタイル(-1.88SD)以下	10パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

<診断のカテゴリ>

確実なヌーナン症候群:

- a. 1A と、2A～6A のうち1項目以上を満たす場合
- b. 1A と2B～6B のうち2項目以上を満たす場合
- c. 1B と、2A～6A のうち2項目以上を満たす場合
- d. 1B と、2B～6B のうち3項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、*PTPN11*などの RAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考)上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される。

遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子全てを調べても約 80%にとどまる。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であつて、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

移行期医療支援ガイド
ターナー症候群

系永知代^{1,2}、橘真紀子³、高橋裕³、石井智弘^{2,3}、長谷川行洋¹、川井正信^{1,2,3}

1. 日本小児内分泌学会 移行期対応委員会
2. 日本小児内分泌学会 副腎・性分化疾患委員会
3. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群 (プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究 研究班

1 疾患名および病態

ターナー症候群(TS)は、1本のX染色体が正常で、2本目のX染色体が完全または部分的に欠失することで生じる性染色体異常症の一つである。臨床的には、低身長と二次性徴の欠如を主症状とする症候群である。古典的には、特徴的な顔貌、リンパ浮腫などの身体的特徴をターナー徴候と呼び、その存在により定義づけられていた。しかし、近年では、低身長、卵巣機能不全、難聴、先天性心疾患、骨格および腎形態の異常、特有の神経発達特性や甲状腺機能低下症などもTSに特徴的な臨床症状と認識されている [1]。Xモノソミーは、受精時には最も頻度の高い性染色体異常であるが、その99%は自然流産となり、結果として女児2,000-2,500出生に1人の頻度で発生する。TSの臨床症状は、核型によって異なり、1) 短腕擬常染色体領域(Xp22.3)の成長決定遺伝子であるSHOX遺伝子やX染色体短腕やY染色体短腕に共有すると推定されている未同定のリンパ管形成遺伝子などの半量不全効果、2) 卵母細胞における減数分裂の相同染色体対合不全の程度、3) 染色体不均衡による非特異的な障害の程度、の3つの因子により決定されると推測されている。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】(表 1)

年齢により症状の現れ方が異なる。各年齢で起こりうるすべての症状を TS が持つとは限らないことに留意が必要である。

1) 新生児期・乳児期

合併する心疾患による心不全・心雑音、リンパ浮腫、翼状頸をきっかけに診断される。先天性心疾患で、TS で頻度が高いものは、大動脈二尖弁、大動脈縮窄症である。

2) 幼児期から小学生まで

この時期に低身長をきっかけに診断される症例が最も多い。低身長は TS では必発の症状で、無治療の場合の 45,X の女性の平均最終身長は一般女性と比べ約 17cm 低い。無治療の日本人 TS 女性の平均身長は 141.2 ± 5.6 cm である [2]。2 歳以下では、身長は非 TS 女性とのオーバーラップも大きいため、通常、3 歳以降で気づかれる。低身長以外の徴候が目立たない場合もある。

3) 中学性から高校生まで

低身長あるいは思春期遅発(原発性無月経)のために受診することがほとんどである。12 歳ではほとんどの症例は身長が $-2SD$ 以下となる。性腺異形成により高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈する。約 20% で自然に初経を認めるが、このうち規則的な月経周期が確立されるのは、6% 程度と報告されている[3]。

【診断の時期と検査法】

上述の各年齢で現れやすい症状をきっかけに診断されることが多い。最も多いのは、幼児期以降に低身長をきっかけに診断される例である。

- 1) 染色体検査:モザイク頻度が低い症例もいるため、G-banding 法では 20 細胞ではなく、30 細胞を用いるほうがよい。さらに低頻度モザイクを考慮する場合は、100 細胞を用いる FISH 法やマイクロアレイ CGH 法が有用である。組織モザイクを診断するには、血液(リンパ球)以外の組織(頬粘膜など)を用いた染色体検査を行う。
- 2) 内分泌学的検査:10 歳以上では LH、FSH、エストラジオールを評価する。高ゴナドトロピン性性腺機能低下症がある場合は診断の一助となる。

【経過観察のための検査法】

診断時には、合併症検索のための検査を行う。尿検査、甲状腺機能、性ホルモン、耐糖能、脂質、心臓超音波検査、腎臓超音波検査、聴力検査など。経過中は定期的に、身長、体重、血圧、二次性徴の身体所見、骨年齢、心電図、骨密度、側弯の有無を評価する。

【治療法】

1) 低身長

TS に対する成長ホルモン(GH)療法の目的は、身体的な制約を最小限に抑え、標準的な年齢で思春期を迎えられるような身長を獲得することである。GH 治療開始の至適年齢は確立されていないが、治療開始時の年齢が若いほど治療効果が高いことは示されており、4~6 歳頃に GH 治療が開始された場合、年齢相応の二次性徴の誘導を可能にし、最適な成人身長と思春期のタイミングの両方の目標を達成できると報告されている。TS に対する GH 治療は小児慢性特定疾病事業の対象となっており、年齢の規程はなく、3 歳以下の児であっても治療を開始できる。投与量は 0.35 mg/kg/週の高用量投与が認められており、IGF-1 値が年齢基準の+2SD を超えないように、少なくとも+3SD を超えないように投与量の調整を行うことが推奨されている [1]。

2) 卵巣機能不全

思春期の誘導、二次性徴の維持、骨量の獲得、子宮発育のために女性ホルモン補充療法(HRT)を必要とする。HRT はエストロゲン製剤の経口/経皮投与により二次性徴を誘導し、子宮の発達を確認した後、プロゲステロン製剤を追加し、月経誘導を行う(カウフマン療法)。日本小児内分泌学会から発表されている推奨プロトコールでは、開始時期は、12 歳以降遅くとも 15 歳までに 140cm に達した時点とされ、少量で開始し、6-12 か月間隔で漸増し、成人量で 6 か月を経過、もしくは、途中で消退出血が起こる、いずれかの早い時点でプロゲステロン製剤を追加するのが良いとされている [4]。標準的な思春期開始時期も考慮し、より早期に超少量エストロゲンで HRT を開始するプロトコールも報告されている [5]。国際ガイドラインでは、11-12 歳での女性ホルモン補充療法開始、特に経皮エストラジオール製剤が推奨されている[1, 6, 7]。心理社会的な影響も鑑みていたずらに思春期開始を遅らせることがないようにしなければならない。

3) 性腺異形成

Y 染色体構造を有する核型の場合、将来的な性腺の悪性腫瘍の発生リスクがある。リスク、ベネフィットをきちんと説明し、性腺摘除について本人、家族と相談する。

4) 先天性心疾患

先天性心疾患に対しては、小児循環器科医による定期的なフォローを必要とする。先天性心疾患を認めない場合でも、高血圧は将来の大動脈病変のリスクとなる。そのため、血圧の測定を受診ごとに行い、高血圧に対しては適切に介入する。

5) 発達特性

約 10%が知的障害を有するとされ、頻度は不明であるが、注意欠陥・多動症などの神経発達症の頻度が一般集団よりも高いといわれている。神経発達の定期的な評価と必要に応じた社会的な支援を行う。

【合併症状とその対応】

小児期には中耳炎を繰り返し、結果として難聴をきたす可能性があり、耳鼻科での定期評価が必要である。歯列矯正にも小児慢性特定疾病の助成が適応される。10 歳以降では、耐糖能異常の発症リスクがあり、年 1 回の HbA1c の評価を行うことが推奨されている。

3 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状、経過観察のための検査法、治療法、合併症とその対応】

1). 卵巣機能不全(早発卵巣不全)

TS では、生殖細胞の減少が加速しており早期から卵巣機能不全がみられる。TS の約 30%で二次性徴が、約 20%で初経が自然発来するが、初経発来後も早発卵巣不全となることが多い[8]。そのため、移行期・成人期では、二次性徴が自然に開始した TS でも定期的な卵巣機能の評価を必要とする。卵巣機能の評価には、LH、FSH、エストラジオール、抗ミュラー管ホルモン(生殖補助医療の際には保険収載されているが、その他の目的での測定は保険収載されていない)が用いられる。早発卵巣不全を呈する場合は、女性ホルモン補充療法を行う[9, 10]。

2) 心血管合併症、高血圧

TS では心血管疾患の合併が多く、成人期の心血管系の罹患率および死亡率が有意に高い。メタ解析によると、成人 TS における大動脈拡張は 23%にみられ、大動脈解離は健常人より若年で発症し 10 万人あたりの発症率は 164 人/年で [11]、TS の死亡率の高さと関連している [12]。TS の診断時には、心奇形および大動脈拡張を評価し、以後も定期的なフォローアップを行う。大動脈拡張および解離の危険因子として、高年齢、大動脈二尖弁、大動脈縮窄、高血圧があげられる [11]。高血圧は小児期から認め、成人 TS の 50%で認める。高血圧の管理は大動脈病変発症予防のためにも重要であ

り、血圧は受診ごとに評価する。高血圧や先天性心疾患（大動脈二尖弁や大動脈縮窄症など）を認める場合には、心臓エコー検査や MRI 検査で大動脈病変を年に 1 回フォローする。上記のリスクを認めない場合には、5 年に 1 回心臓エコー検査あるいは心臓 MRI 検査を行う。

3). 肥満・糖脂質代謝異常、肝機能異常

TS では、一般集団と比較し、肥満、脂質代謝異常、2 型糖尿病、肝機能異常のリスクが高い。総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖値、HbA1c、AST、ALT、 γ GTP、ALP を年に 1 回程度フォローし、必要に応じ腹部超音波検査を行う[13]。合併症予防のため、体重の管理が重要である。TS では、女性ホルモン補充により体組成を改善することが報告されている[14]。さらに、肝機能異常は女性ホルモン欠乏と関連することも報告されており、適切な HRT を行うことが重要である。

4). 甲状腺機能異常

2018 年のメタ解析では、TS における自己免疫性甲状腺疾患の罹患頻度は 38.6%と報告されている。その内訳は、甲状腺機能低下症が 12.7%、甲状腺機能亢進症が 2.6%であった[15]。自己免疫性甲状腺疾患の罹患頻度は、特に移行期以降に、年齢とともに増加する。血液検査による定期的な甲状腺ホルモンモニタリング（年 1 回）を行う。甲状腺機能異常を認めた場合には、病態に応じた治療を行う。

5). 骨粗鬆症

TS 成人女性では、骨折のリスクが対象集団よりも増加している[16]。骨密度は骨強度を規定する因子であるが、TS では対象群に比べ骨密度が低下している[17]。HRT の開始年齢、HRT の継続期間と骨密度には正相関があり、適切な時期に HRT を開始し、継続することが重要である [18, 19]。定期的な骨塩定量検査を行い骨密度の評価を行う。TS における骨粗鬆症発症の第一の要因は不十分な HRT であり、HRT の最適化が治療の第一選択である。TS では、月経を認めていても、早発卵巢不全の割合が高い。そのため、卵巢機能を定期的にフォローし、HRT の必要性を早期に判断することも骨の健康維持のため重要である。さらに、HRT によっても十分な骨密度が得られない場合には、適切な薬剤による介入も検討する。

6). 難聴

TS では、頭蓋顔面骨や外耳道の形態異常により、伝音性難聴や感音性難聴の両方のリスクがある。繰り返す中耳炎は伝音性難聴のリスクであるため、中耳炎の治療は難聴のリスク軽減に重要である。感音性難聴は小児期から認め、成人期には約半数が難聴を認める。難聴は、社会性孤立、抑うつの原因となり、TS の QOL 低下に大きくつながるため、適切な介入が重要である。定期的(3-5 年に 1 回)な聴力評価を行う。

【移行にあたっての注意点】

TS における自然月経開始率は約 20%であるが、その後早発卵巣不全へ移行する割合が高い。移行期において HRT が不要であっても、成人期に必要となる場合があるため、定期的な受診が必要であることを説明する。また、TS の心疾患を含めた合併症も年齢とともに頻度が増加するため、定期フォローの重要性をきちんと説明しておく。

日本における TS 女性に対するアンケート調査から、TS 女性自身が認識する心疾患や難聴の罹患頻度は、海外の報告より低い[20, 21]。この結果は、TS に対する心疾患や難聴の検索が不十分である可能性や TS 女性本人への不十分な移行期医療による自己認識不足を反映している可能性がある。成人期医療に向け、成人期合併症の検索を適切に行い、TS 女性自身に説明する必要がある。さらに、説明後も、疾患認識の確認、遺伝カウンセリングの対応も含めた疾患受容の確認を繰り返し行い、成人期医療に向けた基盤を整えることが重要である。

4 移行期・成人期の課題

【移行期、成人期診療体制の問題】

成人科の特性として各診療科が専門に応じて分かれているため、TS においては上記の卵巣機能不全、不妊、骨粗鬆症、心臓合併症、肥満、糖尿病、高血圧、NAFLD、甲状腺機能異常、難聴などの合併症に対して複数の診療科受診が必要になることが多い。それぞれ症例において個別に、継続して診療が必要な合併症の評価と適切な成人診療科への紹介が必要になる。またその場合に経験豊富な診療科の医師がハブとなって、普段治療は不要でも例えば心臓合併症など定期的な評価が必要な合併症に対する診療科への紹介も重要である。現状において成人診療科において TS 診療のハブになるような経験豊富な医師は明らかに不足しており、今後啓蒙活動も重要である。

【生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)】

TS の約 30%で二次性徴が、約 20%で初経が自然発来する。しかし、多くの患者はその後、早発卵巣不全を呈し、最終的には約 95%の TS が不妊となる[8]。TS における自然妊娠率は海外の報告では

2-7%で、モザイク核型を有する TS の自然妊娠率は 45,X の核型の女性よりも高い[2]。自然月経を認める場合、自己卵子による妊娠の可能性があり、令和 4 年からは不妊治療が保険収載されている。卵巣機能が廃絶している場合には、卵子提供が選択肢の1つであるが、日本においては法的に整備されておらず、その費用も高額である。

TS では、妊娠糖尿病、妊娠高血圧などの妊娠合併症のリスクが高く、流産も多い。妊娠中の重篤な合併症として大動脈解離による母体死亡例が報告されている。妊娠を希望する前に必ず心臓病変を含めた医学的評価を行い、妊娠の可否も含め判断する。また、自然妊娠では TS を含む先天異常の発症率が高い。

TS に対する妊孕性温存は現状では研究段階である。海外では、思春期以降であれば卵子凍結保存あるいは卵巣凍結保存（パートナーがいれば受精卵凍結保存）、思春期前であれば卵巣凍結保存が臨床研究として行われている。凍結卵子からの出産例も報告されている。しかし、凍結卵巣から拳児を得た報告は現時点で認めない。

【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就園・就学時の注意点とその対応

TS の知能は一般的には正常範囲内であり、就園・就学に大きな問題とはならない。しかし、TS では視覚認知障害、注意力低下を認めることが少なくないため、学習面において特別な配慮が必要になる場合がありうる。環状 X 染色体を有する場合、知的発達の遅れを認めることが多く、発達に応じた対応が必要となる。

就労時の注意点とその対応

TSの学歴は、一般集団と同等である。しかし、高度な個人差を認めるものの、対人応答が苦手で、社会的未熟性を有するTSも多い。そのため、人間関係の構築がうまくできず、社会性の構築の際に困難に直面する。TS女性に対して行われたアンケート調査では、多くのTS女性が事務職や自分のペースでできる仕事が自分に向いていると答えていた[22]。職業選択の際はTS女性の特性を理解し、慎重に目標を立てることが大切である。各地域に存在する患者および家族の会の情報提供を行う。これらの会において、互いに悩みを相談する中での心の負担を軽減するピアサポートが有効である。

5 医療支援制度

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で補充療法、機能抑制療法その他の薬物療法を行っている場合、助成の対象となる。ただし、GH 治療を行う場合には、別途 GH 治療の基準を満たす必要がある。

【難病医療費助成制度(指定難病)】

TS は難病医療費助成制度の対象疾患ではない。

6 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

TS 女性は、適切な健康管理、および自立支援がなされれば、社会的に自立できます。実際、多くの TS 女性が社会的に自立しています。一方、TS 女性の特長である社会的未熟性により社会的自立が困難となっている方が存在することも事実です。TS 女性の自立のためには移行期医療が重要です。移行期医療の重要性の認識は近年小児科医の間で強くなり、以前のように自身の体質を理解することなく成人診療科に移行することも減ってきていると思います。小児科医として、今後も適切な移行期医療を実践し、TS 女性の健康管理や社会的自立をサポートしていきます。

TS の健康管理は多臓器に及ぶため、中核となる医師のもと、複数の成人診療科医の協力で行うことが重要です。さらに、不妊治療、将来的には妊孕性温存など生殖医療医との連携も必要と考えます。そのためには、小児科医も小児期発症疾患の専門家として、積極的に TS 女性診療に関わり、成人診療科医と協力して TS 女性により良い医療環境整備に協力することが大切と考えます。成人診療科の先生方におかれましても、TS の包括的な健康管理にご協いただければと存じます。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

TS 女性では生涯にわたる健康管理が必要であり、婦人科医、内分泌代謝科医だけでなく、合併症に応じ様々な診療科医が関わるべき病態です。継続的な治療が必要な合併症に対する診療とともに定期的に評価が必要な合併症に対する紹介などについて、TS 女性の病態に詳しい医師がハブとなり、適切な医療体制を構築することが大切です。もちろん、TS 女性自身が自立し自らの病態を理解して主体的に必要な医療が受けられるような指導、啓蒙も重要です。以前に比べて、小児期・移行期に自身の体質の説明を適切に受けてから成人診療科を受診される方が増えていると思います。しかし、妊孕性の問題など、一度説明を受けていてもうまく理解できていない場合も多く、成人診療科医が継続してフォローしていくことも大切と考えます。今後も、小児科医と成人診療科医が連携して、移行期医療に取り組むことが大切です。

今後は、多くの合併症に対するフォロー及び治療とともに、妊孕性温存を含めた生殖医療も TS 女性の成人期医療の重要な課題であり、従来の成人診療科医に加えて、生殖医療医の関与も必要になると考えます。時代に適した診療体制を、小児科医・成人診療科医が構築していくことが、TS 女性の健康寿命の延伸とともに QOL 向上に重要であると考えられます。

引用文献

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, *et al.* (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 177: G1–G70.
2. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T (2009) New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. *Pediatr Int* 51: 709–714.
3. Negreiros LP, Bolina ER, Guimaraes MM (2014) Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27: 845–849.
4. 日本小児内分泌学会 薬事委員会 小児内分泌学会ガイドライン集 ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン p54–62, 2018.
5. Hasegawa Y, Hasegawa T, Satoh M, Ikegawa K, Itonaga T, *et al.* (2023) Pubertal induction in Turner syndrome without gonadal function: A possibility of earlier, lower-dose estrogen therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14: 1051695.
6. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, *et al.* (2018) Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1790–1803.
7. Nordenstrom A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, *et al.* (2022) Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 186: G9–G49.
8. Dabrowski E, Jensen R, Johnson EK, Habiby RL, Brickman WJ, *et al.* (2019) Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr* 92: 143–149.
9. Son KA, Lee DY, Yoon BK, Choi D (2019) The Efficacy of Long-Term Estrogen Replacement Therapy in Turner Syndrome Women with Premature Ovarian Insufficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 32: 530–534.
10. Dowlut-McElroy T, Shankar RK (2022) The Care of Adolescents and Young Adults with Turner Syndrome: A Pediatric and Adolescent Gynecology Perspective. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 35: 429–434.
11. Meccanici F, de Bruijn JWC, Dommissie JS, Takkenberg JJM, van den Bosch AE, *et al.* (2023) Prevalence and development of aortic dilation and dissection in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 21: 133–144.
12. Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, *et al.* (2023) The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocr Rev* 44: 33–69.

13. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, *et al.* (2022) Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis* 17: 261.
14. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH (2019) Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 15: 601–614.
15. Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin A, Ibrahim GAA, *et al.* (2018) Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes* 11: 842.
16. Cardona Attard C, Cameron-Pimblett A, Puri D, Elliot J, Wilson JC, *et al.* (2019) Fracture rate in women with oestrogen deficiency – Comparison of Turner syndrome and premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91: 743–749.
17. Itonaga T, Koga E, Nishigaki S, Kawai M, Sakakibara H, *et al.* (2020) A retrospective multicenter study of bone mineral density in adolescents and adults with Turner syndrome in Japan. *Endocr J* 67: 1023–1028.
18. Soucek O, Schonau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, *et al.* (2018) A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1188–1197.
19. Nishigaki S, Itonaga T, Hasegawa Y, Kawai M (2021) Starting age of oestrogen-progestin therapy is negatively associated with bone mineral density in young adults with Turner syndrome independent of age and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)* 95: 84–91.
20. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S (2018) Prevalence of diverse complications and its association with karyotypes in Japanese adult women with Turner syndrome—a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J* 65: 509–519.
21. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S (2021) The current status of 492 adult women with Turner syndrome: a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J* 68: 1081–1089.
22. 荒木久美子他 成長科学協会 研究年報 42:63–77, 2018

表 1. ターナー症候群の臨床症状とその頻度(文献 1 を抜粋改変)

症状	頻度(%)
成長障害	95–100
乳児期の体重増加不良	50
内分泌合併症	
耐糖能異常	15–50
2型糖尿病	10

甲状腺疾患	15-30
消化器疾患	
肝酵素上昇	50-80
炎症性腸疾患	2-3
身体的特徴	
<眼>	
内眼角贅皮	20
近視	20
斜視	15
眼瞼下垂	10
<耳>	
中耳炎	60
聴覚障害	30
耳介変形	15
<歯>	
小顎症	60
歯列発育異常	?
<頸部>	
後頭部毛髪線の低位	40
翼状頸	40
<胸郭>	
楯状胸	30
<皮膚、爪、および毛>	
手足のリンパ浮腫	25
多発性色素性母斑	25
爪の低形成／ジストロフィー	10
白斑	5
脱毛症	5
<骨格>	
骨年齢遅延	85
骨塩量の減少	50-80

第4中手骨の短縮	35
先天性股関節脱臼	20
側弯症	10
Madelung 変形	5
<心臓>	
二尖大動脈弁	14-34
大動脈縮窄	7-14
大動脈拡張／大動脈瘤	3-42
<腎>	
馬蹄腎	10
<神経認知および心理社会的問題>	
感情の未熟さ	-40
特異的(非言語的)学習障害	-40
心理的および行動的問題	-25

分担研究報告書

ヌーナン症候群のガイドライン策定に関する研究
プラダー・ウィリ症候群の実態調査に関する研究

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 研究所 骨発育疾患研究部門 主任研究員

研究要旨

ヌーナン症候群(N Noonan Syndrome: NS)は、心臓合併症、成長障害、発達特性など多彩な症状を呈する疾患である。NS の診断は臨床診断によるところが大きかったが、近年 NS の遺伝学的背景が明らかとなり、遺伝学的診断が普及してきている。特に、遺伝学的診断が保険収載された後は、NS の診断患者数も増加し、医療水準向上のためのガイドライン策定が求められている。本研究では、NS の合併症に焦点を当てたクリニカルクエスチョンを設定し、システムティックレビューを行った。その結果、NS では、上記の合併症以外にも、難聴、眼症状、出血症状などの合併症に注意が必要であることが明らかとなった。

一方、プラダー・ウィリ症候群の実態調査を行うため、アンケートを作成し、患者会と協力してアンケートの送付、回収を行った。

1. ヌーナン症候群のガイドライン策定に関する研究

A. 研究目的

ヌーナン症候群(NS)における診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

NSの診療ガイドラインにおける合併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、システムティックレビューを行った。

C. 研究結果

以下に各徴候に関するシステムティックレビューの結果を示す。

出生前症状

1. Gaudineau A et al. Postnatal phenotype according to prenatal ultrasound features of Noonan syndrome: a retrospective study of 28 cases. *Prenat Diagn.* 2013 Mar;33(3):238-41.

後方視的研究、横断研究、コントロールなし

エビデンスレベル 4

サマリー: 1995-2011年にNSと診断された32名を対象。胎児エコー所見を解析。後頸部の肥大、cystic hygroma, polyhydramnionを46.4%に認めた。出生後の症状との関連はなかった。

2. Baldassarre G et al. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn.* 2011 Oct;31(10):949-54.

後方視的研究

エビデンスレベル 4

サマリー: 47名の遺伝学的に診断されたNSの胎児期エコーを解析。nuchal translucency >2.5 mmを41%に、polyhydramniosを38%もand fetal anomalies at prenatal ultrasonographyを21%で認めた。

内分泌関連

・性腺

1. Rezende RC, et al. Delayed Puberty Phenotype Observed in Noonan Syndrome Is More Pronounced in Girls than Boys. *Horm Res Paediatr.* 2022. PMID: 35176743

後方視的研究

エビデンスレベル 4

サマリー: 遺伝学的に診断された133名のNSにおける思春期発来を検討したブラジルからの報告。男女とも思春期開始年齢は遅く、女兒の49.1%が、男児の27.9%が思春期遅発の基準を満たした。

2. Moniez S, et al. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2018. PMID: 30325180

後方視的研究

エビデンスレベル 4

サマリー: 37名の男性NSの解析(PTPN11:22名、SOS1:6名)。16名が思春期であり、思春期開始平均年齢は13.5歳であった。テストステロン値は正常であり、Leydig細胞機能に異常は指摘されなかった。セルトリ細胞のマーカーであるAMHとインヒビンBはNSで低下しており、セルトリ細胞機能の低

下が示唆された。この所見は PTPN11 に変異をもつ症例で認められたが、SOS1 変異患者では認めなかった。4 名の PTPN11 患者では、重度の無精子症・不整形無精子症をともなう原発性性腺機能低下を認めた。

3. Ankarberg-Lindgren C et al. Testicular size development and reproductive hormones in boys and adult males with Noonan syndrome: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):137-44.

後方視的研究

エビデンスレベル 4

サマリー: 12 名の NS 男性患者を成人期までフォロー。小児期には、大きな異常を認めなかったが、成人期では LH の上昇、FSH の上昇、T の上昇、AMH の低下、インヒビン B の低下を認めた。

4. Marcus KA et al. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Nov;21(11):1079-84.

後方視的研究

エビデンスレベル 4

サマリー: NS における LH/FSH/inhibinB を検討しているが、N=9(17.5 から 22 歳)と少ない。LH は正常だが、FSH は 7 名で上昇。インヒビン B は 6 名で低下していた。

5. Patti G, et al. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Systematic review

Systematic review

1. NS では思春期開始が遅れている
2. 男性では、停留精巣による影響、genetic な影響により不妊のリスクがある。
3. RAS/MAPK シグナルや PTPN11 がセルトリ細胞の発生や精子形成、幹細胞の自己複製に影響を与えている可能性が指摘されている。

・成長・栄養

1. Croonen EA, et al. First-year growth in children with Noonan syndrome: Associated with feeding problems? *Am J Med Genet A.* 2018. PMID: 29575624

2. da Silva FM, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A.* 2016. PMID: 27038324

後方視的研究

エビデンスレベル 4

NS 患者 62 名における体組成・栄養状態を評価。NS では BMI が低く、脂肪量だけでなく筋肉量も低

下している。この論文では SHOC2 変異を有する患者では BMI が低いことを述べているが、N が少ない。Macronutrients の摂取量は Ref と比べ変わらない。

糖・脂質代謝

1. Lipid profile in Noonan syndrome and related disorders: trend by age, sex and genotype. Tamburrino F, et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. PMID: 37588986(ダウンロード済)

後方視的研究

エビデンスレベル 4

70 名の NS、NS/LAH 患者を解析。NS では Tcho が低値であり、特に PTPN11 変異を有する 50% で Tcho の低下を認めた。HDL も、特に PTPN11 変異患者で低下していた。

発達、心理、精神面

1. Lazzaro G, et al. Defining language disorders in children and adolescents with Noonan Syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020. PMID: 32059087 Free PMC article.

観察研究

エビデンスレベル 4

37 名の遺伝学的に診断された NS 患者(イタリア人)の言語能力(語彙力、文法の理解度、音韻発達)を評価。78% の患者で言語能力の低下を認め、特に文法の理解度が低かった。

2. McNeill AM, et al. Emotional functioning among children with neurofibromatosis type 1 or Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019. PMID: 3156689

ケースコントロール研究

エビデンスレベル 3

NS39 名。親と本人へのアンケート調査。ADHD のスコアが高かった。ADHD のクライテリアを満たした場合、抑うつや不安の症状が高かった。

4. Perrino F, et al. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018. PMID: 29037749

後方視的研究

エビデンスレベル 4

27 名の NS 患者(6-18 歳)。平均 IQ は 94(56-130)、PTPN11 と SOS1 で差を認めず。SHOC2 の 2 名は IQ 低い。ADHD は 22% であった。

7. Affective functioning and social cognition in Noonan syndrome. Wingbermuehle E, Egger JI, Verhoeven WM, van der Burgt I, Kessels RP. *Psychol Med.* 2012 Feb;42(2):419-26. doi:

10.1017/S0033291711001115. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21740625

エビデンスレベル 3

Case-control study.

40名の成人患者(PTPN11が55%)。NSでは失感情症お割合が高い。また、社会的ストレスをより感じていた。しかし、他人の感情の認知に問題を認めなかった。

9. Pierpont EI et al. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009 Apr;8(3):275-82.

後方視的研究

エビデンスレベル4

65名のNSにおける認知能の遺伝型による違いを検討。33名がPTPN11の異常あり。PTPN11異常や原因遺伝子不明の患者では、認知能が低下していたが、PTPN11のN308D/S患者では認知能の低下がないか mildであった。SOS1異常の患者では、言語・非言語IQが平均化平均より高かった。難聴、運動の器用さ、両親の教育レベルがIQに影響を与えていた。心疾患とは関係がなかった。

11. Lee DA et al. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Jan;47(1):35-8.

後方視的研究

エビデンスレベル4

48名のNS。平均9歳10か月。平均IQは84。Verbal IQはperformance IQよりも低い。25%に学習障害を認めた。

血液疾患

1. Briggs B, et al. The Evaluation of Hematologic Screening and Perioperative Management in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Chart Review. *J Pediatr.* 2020. PMID: 32111381

後方視的研究。

エビデンスレベル4

101名のNS。70名で164回の外科的処置。9名が出血の合併症あり。いずれも、凝固能検査や術前チェックを受けずに、major surgeryや歯科処置を受けていた。このような人での出血リスクは6.2%と計算される。適切な検査により出血合併症のリスクは最小限にすることが可能である。

2. Nugent DJ, et al. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J Blood Med.* 2018. PMID: 30464668 Free PMC article.

後方視的研究。

エビデンスレベル4

428名のNS患者のうち、43%が出血症状を認め、26%が認めず。31%では出血にかかわるデータの記載がなかった。90%で出血に関する血液検査異常を認めたが、45%のみが確定診断を受けていた。PT延長、APTT延長、その他の血小板に関する疾患。194名の確定診断患者の中で、153名が1つの凝固因子の欠乏、von Willebrand病、血小板疾患、41名が複数の欠損を認めた。

3. Derbent M et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet A.* 2010 Nov;152A(11):2768-74.

ケースコントロール研究

エビデンスレベル3

30名のNS患者における出血症状を検討。1名が易出血性を認めたが、29名に異常を認めず。検査では、コントロールにくらべ、血小板数、11、12因子、Cタンパクの活性低下を認めた。

腫瘍

1. Moskovszky L et al. Analysis of giant cell tumour of bone cells for Noonan syndrome/cherubism-related mutations. *J Oral Pathol Med.* 2013 Jan;42(1):95-8.

後方視的研究

エビデンスレベル4

NSではGiant cell tumor of boneの合併が多い可能性(下記論文3)があるが、腫瘍細胞のstroma細胞からはPTPN11の変異を認めなかった。

2. Jongmans MC et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011 Aug;19(8):870-4.

ケースコントロール研究

エビデンスレベル3

デンマークからの研究。297名のNS患者(PTPN11)におけるcancer riskを解析。55歳までのcancer riskは対象集団に比べて3.5倍(95%CI 2.0-5.9)であった。既報も含め29名のデータを解析。小児期発症は神経芽腫5名(3名が3歳未満、1名不明)、JMML1名、ALL3名(1名3歳未満)、AML1名、肝芽腫1名(3歳未満)、脳腫瘍3名、特定の腫瘍のサーベイランスは推奨していない。

3. Neumann TE et al. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Apr;17(4):420-5.

NSやCFCでmultiple giant cell lesion(Giant cell tumor of bone)が起きうることを報告。genotype-phenotype correlationは認めない。Giant cell tumor of boneはNS/CFCで気を付けるべき腫瘍性病変か？

耳鼻科

1. Madej O, et al. How common are ear, nose and throat disorders in children with Noonan syndrome and other RASopathies? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023. PMID: 36764080

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

67名のRathipathy(60名がNS)における耳鼻科合併症。15%に難聴を認め、9%が感音性難聴であった。10%で反復性の中耳炎を認めた。

2. Gao X, et al. Congenital sensorineural hearing loss as the initial presentation of *PTPN11*-associated Noonan syndrome with multiple lentiginos

or Noonan syndrome: clinical features and underlying mechanisms. *J Med Genet.* 2021. PMID: 32737134

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

1502名の先天性難聴の中で約0.67%にPTPN11のバリエーションを認めた。先天性難聴のスクリーニングとしてPTPN11の検索を推奨している。

3. Tokgoz-Yilmaz S, et al. Audiological findings in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016. PMID: 27619028

ケースコントロール研究

エビデンスレベル 3

17名のNS小児と20名のコントロール。NSでは閾値が高く(悪い)、耳音響放射はNSで低い。

4. Geelan-Hansen K et al. Otolaryngologic manifestations of Noonan syndrome. *Ear Nose Throat J.* 2015. PMID: 26401682

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

11名とNが少ない。6名が耳管、4名が扁桃腺摘出歴あり。

5. van Trier DC, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015. PMID: 25862627

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

44名(0-47歳)のNSの中で9名が感音性難聴。9名中4名が0歳児に発症、5歳2名、7歳1名。一過性の伝音性難聴を20名、中耳炎の治療で回復。

筋・骨

1. Le Quellec A, et al. Joint involvement in Noonan syndrome. A retrospective paediatric descriptive study. *Joint Bone Spine.* 2022. PMID: 34534690

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

2-36歳の71名。骨格筋系の痛みを25%に認めた。関節のstiffnessを14%、自己免疫性のは認めなかった。凝固因子のデータもあり。

2. Delagrangé M, et al. Low bone mass in Noonan syndrome children correlates with decreased muscle mass and low IGF-1 levels. *Bone.* 2021. PMID: 34492361

ケースコントロール研究

エビデンスレベル 3

35名のNS小児、コントロールあり Axial appendicular BMDはNS小児で低下。骨形成マーカー低下し、骨吸収マーカーは増加。BMDは筋肉量とIGF1と相関。

Constitutional bone impairment in Noonan syndrome. Baldassarre G, et al. *Am J Med Genet A.* 2017. PMID: 28211980 2017 Mar;173(3):692-698

(ダウンロード済)

エビデンスレベル 4

35名のNS(1-17.8歳)、QUS(エコー検査)を施行。25%でQUSのパラメータの低下を認めた。BMIの低下が骨のパラメータの低下の一因と考えられた。

3. Choudhry KS et al. Decreased bone mineralization in children with Noonan syndrome: another consequence of dysregulated RAS MAPKinase pathway? *Mol Genet Metab.* 2012 Jun;106(2):237-40.

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

12名のNS、BMD低下。Nが少ない。

4. Noordam C et al. Bone mineral density and body composition in Noonan's syndrome: effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Jan;15(1):81-7.

ケースコントロール研究

エビデンスレベル 3

16名(平均10歳)のNS患者におけるGH治療前後での骨密度を評価。GHは0.35mg/kg/week。海綿骨のvBMDは正常であった。皮質骨BMDは正常下限であったが、2年間のGH治療により増加した。ただ、データが古く、現在主流のDXAを使用したものではない。

眼科

1. van Trier DC, et al. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur J Pediatr.* 2018. PMID: 29948256 Free PMC article.

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

105名(0-60歳)、屈折異常、視野異常、眼位・眼球運動性異常などをすべてのNS患者で認めた。

2. van Trier DC, et al. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. *Ophthalmology*. 2016. PMID: 27521173

後方視的研究。

エビデンスレベル 4

25名のNS患者における眼科異常、弱視、近視、乱視などの屈折異常の頻度が高い。

D. 考察

ヌーナン症候群(Noonan Syndrome: NS)は、心臓合併症、成長障害、発達特性などの症状が特徴的であるが、これらの合併症以外にも、難聴、眼症状、出血症状などの合併症に注意が必要であることが明らかとなった。

E. 結論

ヌーナン症候群では、腫瘍発生、凝固異常、難聴、眼科的異常、発達特性などの合併症の頻度が高く、総合的な合併症評価が必要である。

2. プラダー・ウィリ症候群の実態調査に関する研究

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群(Prader-Willi Syndrome: PWS)の実態調査、特に成人期実態調査、を行い次期研究班で計画しているガイドライン改訂に反映させる

B. 研究方法

PWS患者会(竹の子の会)の会員に対して、臨床症状、医療環境、生活環境に関するアンケート調査を行う。

(倫理的配慮)

C. 研究結果

1. アンケートの作成

PWS患者の実態を把握するために以下のアンケートを作成した。内容は、患者団体である竹の子の会と協議し、決定した。

2. アンケートの送付

2023年12月から2024年2月にかけてアンケートを総ヒス、郵送ないしオンラインで回収した。606名にアンケートを郵送し、250名から回答を得た。

D. 考察

回収率が約40%と低値であった。実態をより正確に把握するためにも、今後、回収率を上げる工夫を

患者会と協議していきたい。自身で記載する部分を減らすなど、アンケートの改善をはかりたい。アンケート内容は令和6年度に解析する。

E. 結論

PWSの実態調査のためのアンケート調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida I, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, and ***Kawai M**. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2024 Accepted.
2. Ikegawa K, Koga E, Itonaga T, Sakakibara H, **Kawai K**, Hasegawa Y. Factors associated with low bone mineral density in Turner syndrome: a multicenter prospective observational study. *Endocr J*. 2024 Accepted
3. Nakanishi T, Yamazaki M, Tachikawa K, Ueta A, **Kawai M**, Ozono K, Michigami T Complex intrinsic abnormalities in osteoblast lineage cells of X-linked hypophosphatemia: Analysis of human iPSC cell models generated by CRISPR/Cas9-mediated gene ablation. *Bone*. 2024 Apr;181:117044.
4. Wada T, Mitani-Konno M, Tanase-Nakao K, Etani Y, Narumi S, Hasegawa Y, **Kawai M**. Graves' disease as an emerging complication of MIRAGE syndrome. *Pediatr Int*. 65:e15678, 2023.
5. **Kawai M**, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T. A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care. *Endocr J*. 70:519-528, 2023.
6. Konishi A, Koizumi M, Etani Y, Ida S, ***Kawai M**. Very young children with Prader-Willi syndrome are refractory to growth hormone-associated decreases in free thyroxine levels. *Endocr J*. 70:501-509, 2023
7. Koizumi M, Ida S, Etani Y, ***Kawai M**. Reductions in eGFR during puberty in GH-treated children born small for gestational age are associated with prematurity and low birthweight, not the dosage of GH treatment. *Clin Pediatr Endocrinol*. 32:98-104, 2023
8. Juul A, Backeljauw P, Højby M, **Kawai M**, Kildemoes RJ, Linglart A, Zuckerman-Levin N, Horikawa R. Somapacitan in Children Born

Small for Gestational Age: a multi-centre, open-label, controlled phase 2 study. Eur J Endocrinol. 188:lvac008, 2023

9. ***川井正信**:【小児の治療方針】内分泌 性分化疾患 小児科診療(0386-9806)86 巻春増刊 Page596-598, 2023
10. ***川井正信**:小児科専門医を目指す人のための Q&A で読み解く 分野別誌上セミナー 生殖器 小児科臨床(0021-518X)76 巻 5 号 Page737-741, 2023
11. ***川井正信**:【How to Follow-up-ハイリスク児フォローアップの必修知識 2023】成長 SGA 性低身長症における成長ホルモン治療の効果と治療開始のタイミング 周産期医学(0386-9881)53 巻 4 号 Page516-519, 2023
12. ***川井正信**:小児科医が知っておくべき性の知識 性分化疾患をどのようにみるか? 小児内科 54(10):1667-71,2022.

2. 学会発表

1. 前山隆智、今野麻里絵、中尾佳奈子、畑彩葉、和田珠希、恵谷ゆり、鳴海覚志、長谷川行洋、**川井正信**、バセドウ病を合併したMIRAGE症候群の2例、第96回日本内分泌学会学術集会、2023年6月
2. 和田珠希 畑彩葉 前山隆智 長谷川結子 平田克弥 岡本伸彦 恵谷ゆり **川井正信**、異なる転機を辿ったENPP1-related disorderの同胞例 第96回日本内分泌学会、2023年6月
3. 和田珠希、西垣五月、畑彩葉、前山 隆智、位田忍、恵谷ゆり、川井正信 21水酸化酵素欠損症患者において、1歳時のヒドロコルチゾン投与量は3歳までのBMI変化量と正相関を示す、第50回日本マスキング学会、2023年8月
4. 前山隆智、木本裕香、畑彩葉、和田珠希、吉田美寿々、平野慎也、恵谷ゆり、和田和子、**川井**

正信、当センターで出生した超低出生体重児の身長発育、第56回日本小児内分泌学会学術集会、2023年10月

5. 畑 彩葉、前山 隆智、和田 珠希、位田 忍、恵谷 ゆり、**川井 正信**、21-水酸化酵素欠損症における3歳時のヒドロコルチゾン内服量は10歳時のBMIと正相関する、第56回日本小児内分泌学会学術集会、2023年10月
6. 和田珠希 畑彩葉 前山隆智 位田忍 樋口紘平 佐藤真穂 澤田明久 恵谷ゆり 川井正信 小児がん治療中の BMI 低下は小児がん経験者の身長予後悪化のリスク因子である 第 56 回日本小児内分泌学会 2023 年 10 月
7. 前山隆智 位田忍 畑彩葉 和田珠希 恵谷ゆり **川井正信**、性分化疾患における AMH 値と男性ホルモン分泌能の関連性の検討、第 33 回臨床内分泌 Update、2023 年 11 月
8. 畑 彩葉、前山 隆智、和田 珠希、位田 忍、恵谷 ゆり、**川井 正信**、β-水酸化酵素欠損症の女児例、第 33 回臨床内分泌 Update、2023 年 11 月
9. 和田珠希、畑彩葉、前山隆智、松井太、松本富美、位田忍、恵谷ゆり、川井正信、卵精巢性性分化疾患における性別選択に関わる因子の検討、第 33 回臨床内分泌 Update、2023 年 11 月

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

プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群・性分化疾患(ターナー症候群含む)のガイドライン作成と調査研究、患者会との連携に関する研究

研究分担者 氏名 緒方 勤

所属・職位 国立大学法人浜松医科大学 医学部 特命研究教授

研究要旨

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上である。本年度は、体組成改善を目的とする成長ホルモン治療治験を、(1)正常身長のパWS小児、(2)小児から成人への移行期患者、(3)成人患者においてGH治験を行い、全てのグループで体組成改善効果を確認した。これにより、身長にかかわらず、パWSと遺伝子診断されたすべての患者がGH塗料の恩恵を受けられることとなった。これに伴い、体組成改善を目的とする成長ホルモン治療について川井正信研究代表者と共にまとめ、日本小児内分泌学会ホームページに掲載すると共に、パWS患者会である「竹の子の会」と連携し、会報においてわれわれが作成した「プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン」の重要なポイントについて連載すると共に、新しい成長ホルモン治療について次回の会報で説明する予定である。また、ヌーナン症候群、ターナー症候群、性分化疾患においては、ガイドライン作成を進めている。

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上である。本年度は、プラダーウイリ症候群を主に活動を行った。

B. 研究方法

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究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・ウイ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)
- ヌーナン症候群における遺伝子診断と成長ホルモン治療の実態調査(浜松医療センター2021-3-019、2021年8月4日承認)

C. 研究結果

<プラダーウイリ症候群>

- 体組成改善を目的とする成長ホルモン治療治験:先行する昨年までの研究班メンバーが中心となって、(1)正常身長のパWS小児、(2)小児から成人への移行期患者、(3)成人患者においてGH治験を行い、全てのグループで体組成改善効果を確認した。これによ

り、身長にかかわらず、パWSと遺伝子診断されたすべての患者がGH塗料の恩恵を受けられることとなった。現在保険治療であるが、小児においては小児慢性特定疾病への登録が進められている。

- 体組成改善を目的とする成長ホルモン治療の啓発活動:この要諦を川井正信研究代表者と共にまとめ、日本小児内分泌学会ホームページに掲載された(添付)。
- 患者会との連携:パWS患者会である「竹の子の会」と連携し、会報においてわれわれが作成した「プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン」の重要なポイントについて連載している。また、体組成改善を目的とする成長ホルモン治療治験について会員からの問い合わせに対応していると共に、次回の会報で説明する予定である。ここでは、特に指定難病の軽症高額制度の利用などについて啓発する予定である。

<ヌーナン症候群>

- 新しい診断基準:診断基準の修正・更新を青木洋子研究分担者を作成し、それを川井正信研究代表者と共に、日本小児内分泌学会ホームページに掲載することを要望し、承認された。

<ターナー症候群>

- 川井正信研究代表者および鹿島田健一研究分担者らと共に、ガイドライン作成を進めている。

<性分化疾患>

- 石井智宏研究分担者らと共に、包括的ガイドライン作成を進めている。

D. 考察

プラダーウイリ症候群においては、長年の懸案であった「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用されたことが特筆される。そして、患者会を介する啓発活動により、この新しい治療法が適切に利用される様になると期待される。

ヌーナン症候群、ターナー症候群、性分化疾患においては、ガイドライン作成が期待される。

E. 結論

本年度は、プラダーウイリ症候群における「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用され、これについて患者会を介する啓発活動を行った。また、ヌーナン症候群、ターナー症候群、性分化疾患においては、ガイドライン作成においてガイドライン作成を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai M*, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, **Ogata T**: A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care. *Endocr J*. 2023 Feb 14. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0561. PMID: 36792176
2. Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, **Ogata T**, Saitsu H*: A deep intronic *TCTN2* variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome. *J Hum Genet*. 2023 Mar 10. doi: 10.1038/s10038-023-01143-3. PMID: 36894704
3. Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, **Ogata T***: Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108 (10): 2550–2560. Apr 3:dgad187. doi: 10.1210/clinem/dgad187. Online ahead of print. PMID: 37010083
4. Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama T, Makino Y, Hijikata A, Wen S, **Ogata T**, Okamoto N, Okada S, Ohashi K,

Uemura K, Kanegane H*: Molecular Autopsy Underlie COVID-19-Associated Sudden, Unexplained Child Mortality. *Front Immunol* 2023 Apr 18;14:1121059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121059.

5. Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fuke T, Yamazawa K, Fukami M, **Ogata T**, Kagami M*: Risk assessment of assisted reproductive technology and parental ages at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes. *Clin Epigenetics*. 2023 May 6;15(1):78. doi: 10.1186/s13148-023-01494-w. PMID: 37147716.
6. Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saitsu H, Yazawa T, **Ogata T***: Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: implications for hormonal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;234:106403. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106403. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37741351.
7. Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal EAMF, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Techavichit P, Krause A, **Ogata T**, Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP. Multiple *TP53* p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility. *HGG Adv*. 2024;5(1):100244. doi: 10.1016/j.xhgg.2023.100244. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794678.
8. Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Narusawa H, Ohtsu Y, Masuzawa M, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, **Ogata T**, Kagami M*: (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(6):590–600. doi: 10.1093/ejendo/lvad163.PMID: 38039118
9. Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, **Ogata T***: Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic *NSD1* variants: case reports with review of literature. *Endocr J*. 2024;71(1):75-81. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0502. Epub 2023 Nov 22.2023 Nov 22. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0502. PMID: 37989294.
10. Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, **Ogata T***: *TBX5* pathogenic variant in a patient with congenital

heart defect and tracheal stenosis. *Congenit Anom.* 2024;64(1):23–27. doi:

10.1111/cga.12548. PMID: 38062907

11. Kawakami R, Hiraide T, Wayanabe K, Miyamoto S, Hira K, Komatsu K, Ishogaki H, Sakaguchi K, Maekawa M, Yomashita K, Fukuda T, Mirairi I, **Ogata T**, Saitsu H*: RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing. *J Hum Genet.* 2023 Dec 15. doi: 10.1038/s10038-023-01211-8. Online ahead of print. PMID: 38102195
12. Sano S*, Iwamoto S, Matsushita R, Masunaga Y, Fujisawa Y, **Ogata T**: A novel *GNAS*-Gsa splice donor site variant in a girl with pseudohypoparathyroidism type 1A and her mother with pseudopseudohypoparathyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* Advance online publication: January 6, 2024, doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.2023-0065>
13. **Ogata T***, Fukami M, Tanizawa K, Yamamoto T, Sato Y, Hirai H, Takasao N, Ibaraki R, Noda M*: Efficacy and safety of GH treatment in Japanese children with short stature due to *SHOX* deficiency: A randomized phase 3 study. *Clin Pediatr Endocrinol* Advance online publication: January 28, 2024, doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.2023-0070>
14. Osawa Y, Ichiwata N, Kenmotsu J, Okada T, Masunaga Y, **Ogata T**, Morioka I, Urakami T*: Diabetes mellitus with severe insulin resistance in a young male patient with a heterozygous pathogenic *IRS1* frameshift variant. *Clin Pediatr Endocrinol* (accepted for publication).
15. Fujisawa Y, **Ogata T**: Fetal origin programming of the male reproductive system. In: *Recent Advances in Male Reproductive System*. Edited Wu W. 2023: doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1002529>

2. 学会発表

緒方勤、齋藤伸治、副島英伸、鏡雅代、川井 正信. インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi症候群とKagami-Ogata症候群をモデルとして. 第56回日本小児遺伝学会学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意 点

プラダー・ウィリ症候群に対して、体組成改善目的でのヒト成長ホルモン（GH）治療が 2023 年 12 月に承認されました。日本小児内分泌学会では、「プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン」をすでに公表しておりますが（1）、本文書では、ガイドラインを補う目的で、プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的での GH 治療の実施上の注意点について述べます。

プラダー・ウィリ症候群の診断

遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と確定診断された患者に対して、GH 治療が、骨端線閉鎖を伴わない低身長と共に、体組成異常の改善目的で身長にかかわらず実施できることが添付文書に記載されています。プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインでは、①メチル化試験、②メチル化特異的 MLPA (MS-MLPA) 法が遺伝学的確定診断法として推奨されています（MS-MLPA は、施設基準を満たした保険医療機関から国立成育医療研究センターの衛生研究所に依頼したときに保険診療として行うことが可能です）（2023 年 12 月現在）（1）。メチル化試験およびメチル化特異的 MLPA 法が保険収載される以前では、臨床症状と FISH 検査でプラダー・ウィリ症候群と診断されていた症例が存在しますが、アンジェルマン症候群でも、新生児期・乳児期にはプラダー・ウィリ症候群と類似の臨床症状を呈する場合がありますため、上記の遺伝学的確定診断を行うことを強く推奨します。また、臨床診断のみでプラダー・ウィリ症候群と診断されている場合には、遺伝学的検査による確定診断が必須となります。

プラダー・ウィリ症候群の食事栄養療法と運動療法

プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインに記載されているように、食事栄養療法と運動療法がプラダー・ウィリ症候群に対する基本的な治療となります（1）。GH 治療は、これらの治療法の代替治療ではありませんので、GH 治療を行う場合でも、食事栄養療法および運動療法を継続することが重要です。

プラダー・ウィリ症候群の GH 治療

プラダー・ウィリ症候群における GH 治療は、小児期においても成人期においても体組成改善効果を有することが報告されています（2、3、4）。今回の適応追加により、小児期から成人期へシームレスに体組成改善目的で GH 治療を継続することが可能となりました。本治療を有効かつ安全に行うための留意点を記載します。

小児期の取り扱い

プラダー・ウィリ症候群患者では、低身長改善目的、体組成改善目的で GH 治療が可能です。GH 治療を乳児期・幼児期早期に開始する場合には、ガイドラインに記載してあるように、呼吸状態等に充分留意しながら治療を開始することが望まれます（1）。GH を 0.245 mg/kg/ 週の用量で投与しますが、肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することが推奨されます。

移行期の取り扱い

添付文書では、1年ごとに成長速度を判定し、成長速度 $\geq 1\text{cm/年}$ を満たさないとき、または骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときに、GH 投与量を 0.084 mg/kg/週に減量することが記載されています。しかし、プラダー・ウィリ症候群では、性腺機能低下症の合併により思春期の進行が遅延する症例も存在します。移行期においては、症例ごとに勘案し、この基準以前でも必要に応じて成人期に向けた投与量に変更することが適切な場合もあります。

成人期の取り扱い

小児期の治療から継続して成人の治療に移行する場合には、投与量を臨床症状及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減し、成人になってから成長ホルモン治療を開始するときには、0.042 mg/kg/週から開始し、臨床症状および検査結果に応じて 0.084

mg/kg/週まで増量します（ただし、どちらの場合も 1 日量として 1.6mg を超えないこととなっております）。

糖代謝について

プラダー・ウィリ症候群における GH 治療は体組成を改善することにより、長期的には糖尿病の発症リスクや糖尿病の症状を軽減させる可能性があります。2022 年 4 月に糖尿病の合併が GH 治療の禁忌事項から削除されましたが、GH はインスリン抵抗性を惹起するため、肥満症例および糖尿病合併症例に対しては充分留意して GH 治療を行う必要があります。

注意点

以下が重要です。

- 1) 肥満管理のための食事栄養療法・運動療法を継続することが必須です。
- 2) GH 開始前に体重コントロールが不良の場合は、体重コントロールが安定（少なくとも 6 か月間の安定）してからの治療開始が推奨されます。
- 3) 肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することを推奨します。
- 4) 添付文書上は、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児患者が禁忌事項として記載されています。しかし、成人症例においても、高度肥満や呼吸器障害を合併する場合は、GH 治療の可否は慎重に判断すべきと考えます。
- 5) 糖尿病合併症例でも GH 治療は可能ですが、糖尿病治療薬の調整が必要となる可能性があるため、投与開始早期は特に、細やかなモニタリングが必要となります。
- 6) 治療効果の判定のため、定期的な体組成評価（腹囲の測定、DEXA 法を用いた体脂肪率の測定など）を推奨します。GH 治療により筋肉量が増えるため、体重や BMI の指標のみでは効果判定が難しい可能性があります。
- 7) （追記）小児慢性特定疾病、および、指定難病による助成について
プラダー・ウィリ症候群の体組成異常の改善に対する適応が拡大されたことにより、その保険診療は可能となりました。ただし、小児慢性特定疾病（小慢）については、告示により GH 治療について身長等の要件が定められており、現時点では、要件を満たす場合のみ、GH 治療は医療費助成の対象となります。指定難病については、①症状が一定程度以上（重症）の者、②軽症だが医療費が一定以上（軽症高額）の者が、医療費助成の対象となります。

参考文献

1. プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン
<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>
2. Deal CL et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 98(6):E1072-87, 2013.
3. Passone CDGB et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatrics Open 4:e000630, 2020.
4. Rosenberg AGW et al. Growth Hormone Treatment for Adults with Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

小児期			
	低身長改善目的 (下線部分は、小児慢性特定疾病による助成対象になるための要件)	体組成改善目的	
用法・用量	1週間に体重 kg あたり 0.245 mg を 6-7 回に分けて		
開始基準	遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と診断されていること(※1 を参照)		
	(1)現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。 (2)年間の成長速度が、2 年以上にわたって別表第三に掲げる値以下であること。		
継続基準	初年度は、年間成長速度が 4.0cm /年以上または治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度との差が 1.0cm /年以上であること。治療 2 年目以降は、年間成長速度 2.0cm /年以上であること。治療 3 年目以降は、年間成長速度が 1.0cm /年以上であること。※2 を		移行基準に達しないこと
終了基準	男子 156.4cm、女子 145.4cm に達したこと。※2 を参照		
移行期(上記終了後 20 歳まで)、体組成改善目的			
用法・用量	1週間に体重 kg 当たり 0.084mg に減量したうえで治療を継続し、		
移行基準	年間成長速度が 1.0cm /年未満または骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したこと		
成人期(20 歳以降)、体組成改善目的			
用法・用量	移行期から GH 治療を継続する場合		成人になってからGH 治療を開始する場合
	投与量は臨床症状		1週間に体重 kg 当た

		及び血清IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1.6mg を超えないこと。	り、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.042mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg まで増量する。なお、投与量は臨床症状及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減す
--	--	---	--

- ※1 保険適用となっている遺伝学的検査には、メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH、FISH 検査が含まれる(メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH は、施設基準を満たした保険医療機関が PWS の診断を目的として登録衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能)。アレイ CGH と FISH 検査は欠失型しか診断できず、さらに欠失の親由来を特定できない。一方、メチル化試験と MS-MLPA は欠失型、母性片親性ダイソミー、エピ変異の全てを診断できる。さらに MS-MLPA は、*SNORD116* を含むがインプリンティングセンターである *SNURF*TSS-DMR を含まない微細欠失や *SNURF*TSS-DMR 周辺のみ微細欠失(これらは同胞発症がありうる)、ならびに一定頻度以上の母性片親性ダイソミーモザイクも検出できる(「プラダー・ウイリ症候群コンセンサスガイドライン」を参照：日本小児内分泌学会ホームページ (<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>))。
- ※2 現在、低身長改善目的で治療中の場合、遺伝学的診断が確認されれば、体組成改善を目的として GH 治療を継続することができる。
- ※3 GH 治療に際しては、遺伝学的診断が必要である。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業：「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

代表：川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業：「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

代表：緒方勤

ヌーナン症候群成人期における医療的問題に関する研究

研究分担者 氏名 黒澤 健司

所属・職位 神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長

研究要旨

ヌーナン症候群は特徴的顔貌や身体所見、低身長、肺動脈狭窄 (PVS) や肥大型心筋症などの循環器疾患などを特徴とする先天異常症候群である。現在まで、成人期の医療的課題に関する文献は、小児期のそれに比べきわめて限られている。文献的考察を中心にヌーナン症候群成人期の医療管理を検討した。心合併症では症例報告ベースではあるものの、小児期に予想されていない合併症もあり、定期的フォローの必要性が明らかとなった。また、感情表現の低下など一般集団と比較しての心理社会的特性も記述されていた。文献的集積から成人例ヌーナン症候群の医療管理の明確化が必要と思われた。

A. 研究目的

ヌーナン症候群は特徴的顔貌や身体所見、低身長、肺動脈狭窄 (PVS) や肥大型心筋症などの循環器疾患などを特徴とする先天異常症候群である。遺伝学的には、PTPN11をはじめとしたRAS-MAP系のシグナル伝達にかかわる因子の変異により発症する。診断基準は研究班により確立されたものの、臨床症状は多岐におよび、また重症度も極めて幅広い。重症度の幅は、同一家系内にも存在し、重症罹患児の親もまた軽症ながら罹患患者であることはまれではない。現在まで、小児期のヌーナン症候群の医療管理は明らかにされてきたが、成人期の医療的課題は、きわめて限られている。GeneReviewsでも5歳以下の罹患児の医療管理が中心となっている。成長に合わせた管理に関する記載は少ない。文献的考察を中心にヌーナン症候群成人期の医療管理を検討した。

B. 研究方法

” Noonan syndrome ” をキーワードとして、成人期ヌーナン症候群に関連した文献をPubMedを中心に抽出し、検討した。特に身体的、心理的課題を中心に抽出した。20年以上過去の文献については、診断精度の問題もあり、抽出は近年のものを中心とした。

C. 研究結果

1. 成人期循環器疾患

小児期の肺動脈弁狭窄、肥大型心筋症などは知られているが、長期的な予後やそれ以外の心合併症についての記述は少ない。Pierpont と Digilio らの成人コホートでは、PVS 患者の外科手術やカテーテル治療後の長期的な症状を予想していた。文献に具体的なデータがない場合でも、これらの患者の管理は非症候群性の患者と同様であるべきで、患者が症状を呈するようになったとき、あるいは右室の拡張や機能障害が進行したときには、後年、対応が必要である

ことを示している。心合併症は成人一般集団によくみられる所見であるが、これらの心疾患は通常、外科手術後は安定し、進行しないとされているが、実際には慎重なフォローが成人期ヌーナン症候群では必要かもしれない。Delogu ら (2022) は、さらに RASopathies を有する成人の中には、構造的 CHD 以外の心臓の異常、例えば大動脈基部動脈瘤、上行大動脈の拡張、大動脈解離、バルサルバ洞の巨大動脈瘤などが、特に PTPN11 変異を有するヌーナン症候群患者でまれに認められた報告に注目している。また、大動脈基部動脈瘤がヌーナン症候群患者に多く、しばしば小児期に発症し、ルーチンスクリーニングで発見され、時間の経過とともに進行する報告にも注目している。これらの所見は、ヌーナン症候群のすべての成人が生涯にわたって心臓の経過観察を受けるべきであることを示唆している。また、成人期においては、動脈硬化性冠動脈疾患を促進する可能性のある全身性高血圧や高コレステロール血症などの心筋梗塞の危険因子を予防することが不可欠である。このような場合には、冠動脈血栓症を予防するために抗血小板薬や抗凝固薬の使用が考慮される。ほかに、リンパ系の異常による気胸、出血性疾患、凝固因子欠乏症や血小板機能障害を含む広範な出血異常については、外科手術中や手術後の出血性合併症の可能性を考慮に入れる必要があることを注意喚起している。

2. 心理社会的特性

心理社会的な評価に関する文献も極めて限られていた。Wingbermuehle (2012) は、ヌーナン症候群 40 例に対して、年齢や性、知的レベルを合わせた対象群と比較して、感情表現の低下などを指摘していた。

D. 考察

新生児期の早期の医療介入や診断基準の明確化、遺伝学的検査の保険収載などにより、ヌーナン症候群の早期の医療介入が可能となり、長期的予後の改善が認められているが、成人期ヌーナン症候群の身体的、心理社会的の予後や特性に関する調査研究や記述は限られている。今回は文献的考察を中心としたが、過去10年の間に徐々に論文でも明らかにされつつあることがわかった。経験的にはヌーナン症候群の家族例に遭遇することはまれではないが、医療管理としては児を中心としてなされ、罹患親への心理的支援は限られている。今後、ヌーナン症候群成人例の医療管理や心理社会的支援の在り方を検討する必要がある。

E. 結論

ヌーナン症候群成人例の医療管理に関する文献的考察を行った。小児期の医療介入に関する文献は多く、医療介入の内容は確立されつつあったが、青年期成人期のそれは少なく、特に心合併症では症例報告ベースではあるものの、小児期に予想されていない合併症もあり、定期的フォローの必要性が明らかとなった。また、感情表現の低下など一般集団と比較しての特性も記述されていた。文献的集積から成人例ヌーナン症候群の医療管理の明確化が必要と思われた。

F. 研究発表

- 論文発表
1. Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Dec 28;11(1):10.
2. Horii Y, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. A CAMK2B

variant associated with tetralogy of Fallot, developmental delay, and growth retardation. Eur J Med Genet. 2023 Sep 19:104845.

3. 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
4. 黒澤健司 先天異常症候群 小児科臨床 2023;76:193-196
2. 学会発表
1. 黒田友紀子、齋藤洋子、上原健史、関衛順、熊木達郎、榎本友美、成戸卓也、黒澤健司 先天異常症候群に対する保険収載マイクロアレイ染色体検査の有用性の検証 第126回日本小児科学会学術集会 2023.4.14-16. 東京 口演
2. 齋藤洋子、黒田友紀子、室谷浩二、黒澤健司 小児病院受診群からみた Prader-Willi 症候群の出生傾向 第126回日本小児科学会学術集会 2023.4.14-16. 東京 口演

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

「Noonan症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究」
研究分担者 青木洋子
東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授

研究要旨

Noonan 症候群は、低身長、心疾患・骨格異常・軽度の精神遅滞や発達障害を示す先天異常症候群である。Noonan 症候群の原因として RAS/MAPK シグナル伝達経路の複数の分子に変異が同定されてきたが、現在も新規原因遺伝子が同定され報告されている。本研究では、日本における遺伝子陽性患者の表現型の検討を行い、Noonan 症候群の診断基準の改定と診療ガイドライン策定をめざす。本年度は、診断基準に含める遺伝子を選定するために、現在保険収載遺伝子には包含されていない新規原因遺伝子の検討を進めヌーナン症候群診断基準 ver2 を公開した。診療指針作成のための CQ 選定や遺伝子型-表現型連関について考察を進めた。

A. 研究目的

Noonan症候群は、低身長、心疾患・骨格異常・軽度の精神遅滞や発達障害を示す先天異常症候群である。Noonan 症候群の原因として RAS/MAPKシグナル伝達経路の複数の分子に変異が同定されてきたが、まだ原因不明の患者は存在し、現在も新規原因遺伝子が同定され報告されている。本研究では、日本における遺伝子診断による表現型の検討を行いながら、Noonan症候群の診断基準の改定と診療ガイドライン策定をめざす。

B. 研究方法

1)最近同定された原因遺伝子陽性患者の表現型の検討と文献的考察

日本における保険収載されている Noonan 症候群の原因遺伝子は以下の 9 個になっている

(*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, BRAF*)、遺伝学的検査に組み込まれていない遺伝子、あるいはごく最近同定された新規原因遺伝子について、文献的な考察を行った。

2) CQ の設定

CQ は AMED エビデンス創出班「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究(研究代表者 青木洋子)」と、共同して診療指針策定を目指している。Noonan 症候群の診断基準や診療ガイドラインの改訂に必要と考えられる CQ を設定し、今回は遺伝子型-表現型連関について考察した。

本研究班における班会議にてガイドライン作成のための CQ の割り当てが行われた。

CQ1「Noonan 症候群の診断基準にどの遺伝子を入れるべきか」CQ9「Noonan 症候群の治療としてパスイキ阻害剤(MEK 阻害剤、mTOR 阻害剤)は効果があるか、について継続して検討を行う。

3) Noonan 症候群の診断基準改定に対する検討
診断基準に含める遺伝子を選定するために、現在保険収載遺伝子には包含されていない新規原因遺伝子を文献的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2022-1-702)。

C. 研究結果

1)最近同定された原因遺伝子陽性患者の表現型の検討と文献的考察

Noonan 症候群の表現型を示す患者で最近報告された原因遺伝子は、*MAPK1* と *SPRED2* である(Tartaglia M, Aoki Y et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2022)。MAPK1 はセリン・スレオニンキナーゼである MAPK1 (ERK2) をコードする遺伝子であり、2020 年に Noonan 症候群様の表現型を持つ患者に同定された(Motta M et al.; Am J Hum Genet, 2020)。MAPK1 変異は 7 人全員が新生突然変異として病的バリエーションを有する。その表現型は、発達障害/

知的障害であり、Noonan 症候群とも共通する顔貌的な特徴（眼間開離、眼瞼下垂、低く後方回転した耳）も有する。心疾患としては肥大型心筋症はないものの、心房中隔欠損症や僧帽弁不全症などの先天性心疾患を有する。腫瘍の合併例はない。*MAPK1* の病的バリエーションの機能的な解析では、*MAPK1* のリン酸化を亢進し、核内への移行が促進し最終的に *RAS/MAPK* シグナルの亢進を引き起こす。*MAPK1* 変異を持つ患者はこの報告以降に報告はなく今後の報告が待たれる。

SPRED2 は Legius 症候群の原因である *SPRED1* と同様 *SPRED* family 分子であり、*MAPK* シグナル伝達経路の *negative regulator* である。両アレル性の *SPRED2* の *loss of function* 変異が、Noonan 症候群に類似した症状を持つ 4 人の患者に同定された (Motta M et al.; *Am J Hum Genet*, 2021)。臨床症状としては、発達障害/知的障害、特異的顔貌（側頭部狭小、眼間開離）、低く後方回転した耳、翼状頸である。心疾患としては肥大型心筋症や肺動脈弁狭窄を有する。3 人においては相対的大頭と低身長を持つ。*SPRED1* 変異を有する Legius 症候群と比べ、カフェ・オーレ斑は有しテイン刈田。*SPRED2* 病的バリエーションをもつタンパクは、不安定で分解されやすく、*neurofibromin* への結合が弱くなり、最終的に *MAPK* の活性化につながるという結果が示されている。

SPRED2 変異の報告は最初の報告後、2 報で報告されている。Markholt らは Noonan 症候群様の表現型を示す姉妹に *SPRED2* の新規バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した (Markholt S et al, *Eur J Med Genet*, 2023)。顔貌の特徴、低身長などは Motta らの報告と類似しており、カフェ・オーレ斑は有していなかった。先天性疾患として姉は Fallot 四徴症を持ち、妹は心室中隔欠損症を有していた。また、Elena Onore らは Noonan 症候群様表現型を持つ患者に *SPRED2* の *loss of function* 変異をホモ接合体として同定した (Elena Onore M et al., *Genes (Basel)*, 2023)。表現型としては、肥大型心筋症、特徴的な顔貌（高い額、側頭部狭小）、低く後方回転した耳、短い翼状頸などであった。以上のように *SPRED2* の *loss-of-function* 変異は Noonan 症候群、あるいは CFC 症候群の特徴を有する表現型を持つ可能性がある。

2) CQ の設定

CQ1「Noonan 症候群の診断基準にどの遺伝子を入れるべきか」は今回の診断基準改定時に検討し、新規原因遺伝子を診断基準に組み込んだが、今後のガイドライン作成に向かって、上記の *MAPK1*, *SPRED2* を含めて検討を行っている。

3) Noonan 症候群の診断基準改定に対する検討

AMED エビデンス創出研究班(研究代表者青木洋子)と連携し、ヌーナン症候群診断基準 ver2 を策定した。小児内分泌学会と小児遺伝学会の認定を受け、日本小児内分泌学会の website と当研究室の web とにて公開した。2024 年 4 月指定難病の診断基準においても新規遺伝子が追加されたため、保健収載遺伝学的検査においても新規原因遺伝子が追加される予定である。

D. 考察

これまでに、日本においては Noonan 症候群遺伝学的検査において、9 遺伝子 (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL*, *BRAF*) を解析対象としてきたが、診断基準 ver.2 を策定したことにより新規原因遺伝子が組み込まれた。そのうち *LZTR1* は常染色体顕性、あるいは潜性遺伝形式をとるが、バリエーションの病原性についての評価がまだ定まっておらず、特に顕性遺伝バリエーションについては慎重な判断が望まれる。*RRAS*, *RRAS2*, *MRAS* などは世界的にも報告が少ないため、バリエーションの病原性や臨床症状については今後の報告が待たれる。また新規原因遺伝子として報告された *MAPK1*, *SPRED2* についても報告は数人であるため、その症例の蓄積が待たれる。

E. 結論

ヌーナン症候群診断基準 ver2 を策定して公開した。ガイドライン作成に向かって更なる検討を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis*. 11(1):10, 2023

2. 学会発表

1. Yoko Aoki, Taiki abe, Tetsuya Niihori. Recent advances in RASopathies. Genotype-based management for Noonan syndrome, HGA 2023

2023年10月11日～14日

2. 青木洋子 RASopathies～広がりゆくその疾患概念～ 第289回日本小児科学会東海地方会 2023年10月29日(日)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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

プラダーウイリ症候群, ヌーナン症候群のガイドライン作成と調査研究

研究分担者 氏名 室谷 浩二

所属・職位 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 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

本研究では、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群の診療水準向上を目的としており、分担研究者の室谷は、プラダーウイリ症候群, ヌーナン症候群のガイドライン作成と調査研究に加わっている。

プラダーウイリ症候群(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、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。本研究の前身となる研究(研究代表者:緒方勤)において、令和4年度、PWSの診療水準向上のためのガイドラインが完成した。また、臨床治験の結果を受け、長年の懸念であったPWSにおける「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用された。今後、患者会を介する啓発活動、学術集会や研究会などでの講演等を通じて、この成長ホルモンの新たな治療法が適切に行われる様になると期待される。

ヌーナン症候群(Noonan Syndrome: NS)は、成長障害、心疾患、発達遅滞など多彩な症状を呈する疾患である。従来、特徴的外表奇形(眼間乖離、翼状頸、外反肘など)から臨床的に診断されていたが、近年、RAS/MAPKシグナル伝達経路を構成する多数の遺伝子の病的バリエーションがNSの発症原因であることが明らかとなり、2020年にNSの遺伝学的診断が保険収載された。また、NSの低身長に対して、2017年に成長ホルモン治療が保険収載されている。このような背景から、NSの診療ガイドラインの策定が求められている。本研究では、NSの治療に関連して、成長ホルモン注射と腫瘍発症リスクに焦点を当てたクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューを行なって、診療ガイドラインの作成を目指している。

A. 研究目的

本研究の目的は、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上である。分担研究者として、プラダーウイリ症候群, ヌーナン症候群のガイドライン作成と調査研究にたずさわっている。

B. 研究方法

<プラダーウイリ症候群>

●体組成改善を目的とする成長ホルモン治療の治験：先行研究班のメンバーとして、PWS患者のうち、(1)正常身長の小児、(2)小児から成人への移行期患者、(3)成人患者においてGH治験に参加した。

●患者会との連携：PWSの患者会である「竹の子の会」と連携し、臨床症状、医療環境、生活環境に関するアンケート調査が計画された。このアンケートには医学的内容を数多く含むため、問い合わせがあった患者に関して、臨床情報の確認など、アンケート回答の協力を行う。

<ヌーナン症候群>

NSの診療ガイドラインにおける治療に関連して、成長ホルモン注射と腫瘍発症リスクに焦点を当てたクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、CQに関わる論文を抽出して、システマティックレビューを行なう。

C. 研究結果

<プラダーウイリ症候群>

●体組成改善を目的とする成長ホルモン治療の治験：全てのグループで体組成改善効果が確認された。この結果を受けて、「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用された。

●患者会との連携：PWSの患者会である「竹の子の会」と連携したアンケート調査に関して、数名の患者の問い合わせに応じて、アンケート回答の協力を行った。

<ヌーナン症候群>

ヌーナン症候群は、もともと腫瘍合併リスクが高いことが報告されている。低身長に対する成長ホルモン注射によって、腫瘍合併リスクがより高まるのか否か、クリニカルクエスチョン(CQ)を設定した。

CQ 成長ホルモン注射は、腫瘍合併リスクを高めるのか？

CQに関わる論文を抽出し、レビューを進めている。

D. 考察

プラダーウイリ症候群においては、臨床治験の結果を受け、長年の懸案であった「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用された。今後、患者会を介する啓発活動、学術集会や研究会などでの講演等を通じて、この成長ホルモンの新たな治療法が適切に行われる様になると期待される。なお、分担研究者の室谷は、2024年度に第57回日本小児内分泌学会学術集会を主催(2024.10.10-12, 於:パシフィコ横浜ノース)し、その中で、プラダーウイリ症候群に関する市民公開講座を開催予定である。プラダーウイリ症候群の「疾患概要」と「成長ホルモン治療による体組成改善効果」について、一般市民にも啓発を行う方針である。

ヌーナン症候群においては、本研究の継続により、ガイドライン作成が期待される。

E. 結論

本年度は、プラダーウイリ症候群における「体組成改善を目的とする成長ホルモン治療」が保険適用され、これについて患者会を介する啓発活動に加わった。また、ヌーナン症候群においては、ガイドライン作成に向けて、分担領域(成長ホルモン注射と腫瘍合併リスク)の論文調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubota T, Namba N, Tanaka H, **Murova K**, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K: Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-

Arm Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023; 40(4): 1530-1545. doi: 10.1007/ s12325-022-02412-x.

2. Kawai M, **Murova K**, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T: A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care. *Endocr J.* 2023 Feb 14. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0561.

3. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Portale AA, Munns CF, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, **Murova K**, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Chen A, Roberts MS, Ward LM: Burosumab vs Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: A Subgroup Analysis by Dose Level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(11): 2990-2998. doi: 10.1210/clinem/dgad230.

4. Tanase-Nakao K, Iwahashi-Odano M, Sugisawa C, Abe K, **Murova K**, Yamamoto Y, Kawada Y, Mushimoto Y, Ohkubo K, Kinjo S, Shimura K, Aoyama K, Mizuno H, Hotsubo T, Takahashi C, Isojima T, Kina Y, Takakuwa S, Hamada J, Sawaki M, Shigehara K, Sugimoto S, Etani Y, Narumi-Wakayama H, Mine Y, Hasegawa T, Hishinuma A, Narumi S: Genotype-Phenotype Correlations in Thirty Japanese Patients with Congenital Hypothyroidism Attributable to TG Defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Feb 19. 2990-2998. doi: 10.1210/clinem/dgad230.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の
成人期医療診療水準向上を目指す調査研究

研究分担者 氏名 高橋 裕
所属・職位 奈良県立医科大学・教授

研究要旨

性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群であるプラダーウイリ症候群(PWS)(指定難病193)、ヌーナン症候群(NS)(指定難病195)、ターナー症候群(TS)、マッキューンオルブライト症候群(MAS)、バルデビードル症候群(BBS)、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)(全て小児慢性特定疾病)の医療水準向上のために診断基準、ガイドライン、疾患レジストリー構築を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群の医療水準向上である。

B. 研究方法

プラダーウイリ症候群(PWS)(指定難病193)、ヌーナン症候群(NS)(指定難病195)、ターナー症候群(TS)、マッキューンオルブライト症候群(MAS)、バルデビードル症候群(BBS)、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)(全て小児慢性特定疾病)の診断基準、ガイドライン、疾患レジストリー構築。

C. 研究結果

上記疾患についての診断基準、ガイドラインを策定した。また研究分担者は成人の内分泌内科医であり、成人診療の立場、視点からトランジション、成人後のフォロー等を含めて議論を行い、反映させた。

D. 考察

上記疾患についての診断基準、ガイドラインについて、多くのCQの存在が明らかになった。

E. 結論

上記疾患についての診断基準、ガイドラインの普及、診療向上が望まれる。

F. 研究発表

- 論文発表
- [Takahashi Y](#) Autoimmune paraneoplastic hypophysitis. *Williams text book of Endocrinology 15th edition* 2024 in press
- Kamitani F, [Takahashi Y](#) Endocrine immune-related adverse events immune checkpoint inhibitors. *Nova Science Advance in Health and Disease* 2023 Chapter 5 165-194
- [Takahashi Y](#) Nonalcoholic fatty liver disease and adult GH deficiency: an under-recognized

association?. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 37 101816

- [Takahashi Y](#). Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: a novel form of paraneoplastic endocrine syndrome *Endocri J.* 2023 70, 559-565
- [Takahashi Y](#), Biller BK, Fukuoka H, Ho K, Rasmussen MH, Nedjatian N, Sværke C, Yuen K, Johannsson G. Weekly somapacitan had no clinically relevant adverse effects on glucose metabolism in growth hormone deficient adults compared to daily growth hormone. *Pituitary* 2023 26, 57-72
- Ozaki H, Suga H, Sakakibara M, Soen M, Miyake N, Miwata T, Taga S, Nagai T, Kano M, Mitsumoto K, Miyata T, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Iwama S, Banno R, Iguchi G, [Takahashi Y](#), Muguruma K, Inoue H, Arima H. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into hypothalamic vasopressin neurons with minimal exogenous signals and partial conversion to the naive state. *Sci Rep* 2022 12(1):17381. doi: 10.1038/s41598-022-22405-8.
- Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, [Takahashi Y](#), Horikawa R, Ogata T A questionnaire-based survey of medical conditions and transitional care in adults with Prader-Willi syndrome in Japan *Endocri J.* 2023 70(5), 519-528.
- Bidlingmaier M, Biller BK, Clemmons D, Otto J, Nishioka H, [Takahashi Y](#). Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol.* 2023 2, 14, 1158214.
- Fujita Y, Kamitani F, Yamamoto M, Fukuoka H, Hirota Y, Nishiyama N, Goda N, Okada Y, Inaba Y, Nakajima H, Kurematsu K, Kanie K, Shichi H, Urai S, Suzuki M, Yamamoto N, Bando H, Iguchi G, Suto H, Funakoshi Y, Kiyota N, [Takahashi Y](#),

- Ogawa W. Combined Hypophysitis and Type 1 Diabetes Mellitus Related to Immune Checkpoint Inhibitors *J Endocri Soc.* 2023 7, 1-11.
10. Adrenal crisis associated with COVID-19 vaccination in patients with adrenal insufficiency: A literature review Kurematsu Y, Mohri T, Okada S, Takahashi Y *J Clini Endocrinol Metab Case Rep* 2023 1, luad079.
 11. New predicting parameters of octreotide test in patients with acromegaly. Urai S, Yamamoto M, Yamamoto N, Suzuki M, Shichi H, Kanie K, Fujita Y, Bando H, Fukuoka H, Takahashi M, Iguchi G, Takahashi Y, Ogawa W *The Pituitary* 2023 27, 33-43.
 12. Antithyroid drug-induced leukopenia and G-CSF administration: a long-term cohort study. Kamitani F, Nishioka Y, Koizumi M, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Kubo S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y. *Sci Rep.* 2023 13(1):19336.
 13. Efficacious Primary Pasireotide Therapy in a Case of a Large Invasive Adenocorticotropin-secreting Pituitary Tumor. Tamaki Y, Nakaue J, Nishimura F, Takahashi Y *J Clini Endocrinol Metab Case Rep* 2023 1, lUSD141
 14. Clinical features of anti-PIT-1 hypophysitis: A new aspect of paraneoplastic autoimmune condition. Urai S, Iguchi G, Kanie K, Bando H, Yamamoto M, Oi Y, Kashitani Y, Iida K, Kanzawa M, Fukuoka H, Takahashi M, Shintani Y, Ogawa W, Takahashi Y *Eur J Endocrinol* 2024 190, K1-K7
 15. Novel subgroups of obesity and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis. Takeshita S, Nishioka Y, Tamaki Y, Kamitani F, Mohri T, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y *BMC Public Health* 2024 24, 124
 16. Secondary hypophysitis associated with Rathke's cleft cyst resembling a pituitary abscess Inoue E, Kesumayadi I, Fujio S, Kitazono I, Takahashi Y, Hanaya R *Surg Neurol Int.* 2024 in press
2. 学会発表
 1. Novel form of hypophysitis Takahashi Y. (Plenary speaker) Annual Meeting of Endocrine Society of the Republic of China 2024
 2. Novel form of hypophysitis: new kids on the block-A journey for discovery of novel diseases. Takahashi Y. (Plenary speaker) MUHC ENDOCRINE ROUNDS VIRTUAL McGill University 2023
 3. Takahashi Y. (Invited speaker, Faculty) Pituitary Immune Landscape The 18th Pituitary Congress 2023 Chicago
 4. Takahashi Y. (Plenary speaker) Novel form of hypophysitis: new kids on the block The 25th European Congress of Endocrinology 2023 Istanbul
 5. Novel form of hypophysitis Takahashi Y. (Invited speaker) Royal Prince Alfred Hospital Virtual meeting 2023
 6. Hypophysitis: differential diagnosis and new subtypes Takahashi Y. (Plenary speaker) The Pituitary Master Class 2023 Brcelona
 7. When is pituitary biopsy necessary? Takahashi Y. (Plenary speaker) The Pituitary Master Class 2023 Barcelona
 8. 低Na血症はなぜ難しいのか? ~症例から学ぶ病態と治療 Update~ (特別講演) 高橋 裕 学術講演会 in 島根 2024
 9. 成長ホルモン/IGF-I の肝臓における重要な役割—トランジション期の重要性— (特別講演) 高橋 裕 JCR 近畿小児内分泌塾 2024
 10. 下垂体炎 Update 鑑別診断から下垂体生検の適応、ピットフォール、新たな病態まで ケーススタディから学ぶ (教育講演) 高橋 裕 第34回間脳下垂体下垂体腫瘍学会 2024
 11. 下垂体疾患最前線 下垂体炎の新たな病態 (教育講演) 高橋 裕 第121回内科学会総会 2024
 12. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう— (特別講演) 高橋 裕 第46回 Clinical Update Forum 2023
 13. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう— (特別講演) 高橋 裕 第8回お茶の水内分代謝セミナー2023
 14. 新たな疾患概念傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系の Onco-Immuno-Endocrinology の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう— (特別講演) 高橋 裕 内分代謝セミナー2023
 15. 機能性下垂体腫瘍の病態解明と薬物療法の進歩 (Update1) 高橋 裕 第33回臨床内分代謝 update 2023
 16. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念と学問体系の提唱—教科書を書き換えるような仕事をしよう— (特別講演) 高橋 裕 第190回内分泌セミナー2023
 17. 内分泌疾患と糖尿病 (教育講演) 高橋 裕 第60回日本糖尿病学会近畿地方会 2023
 18. PitNET 問題に関して~本邦でどう対応するか? 内科の立場から (シンポジウム、パネルディスカッション) 高橋 裕 第33回日本間脳腫瘍学会 2023
- 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

なし

3. その他

性分化疾患の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 氏名 石井智弘

所属・職位 慶應義塾大学医学部小児科・准教授

研究要旨

性分化疾患は染色体、性腺、内性器、外性器の少なくとも1つに非典型を示す先天的状态で定義される。表現型の多様性と各疾患の希少性から、診断、治療、予後の予測、心理的支援などの診療は国内では体系化されておらず、国内外においても診療ガイドラインは作成されていない。本研究では、国内の性分化疾患に対する診療の質を向上させ、かつ均てん化させることを目指し、23名の多職種専門医から構成される性分化疾患の診療ガイドライン作成委員会を設定し、診療ガイドライン策定に向けて31個のclinical question(CQ)と推奨案を決定した。

A. 研究目的

性分化疾患は染色体、性腺、内性器、外性器の少なくとも1つに非典型を示す先天的状态で定義される。性分化疾患には、停留精巣や尿道下裂から、完全女性型外性器を持つ46,XY性分化疾患まで多くの病態や疾患が含まれる。このため、法律上の性決定に専門医療チームが必要な非典型的な外性器を持つ新生児、二次性徴未発来の小児、不妊症の成人など様々な表現型で診断に至る。疾患や表現型の多様性に希少性も加わるため、診断、治療、予後の予測、心理的支援などの性分化疾患の診療は国内では体系化されているとは言えない。また、国内外においても、性分化疾患の診療ガイドラインは作成されていない。本研究では、国内の性分化疾患に対する診療の質を向上させ、かつ均てん化させることを目指して、診療ガイドライン策定に向け、clinical question (以下、CQ)と推奨案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、日本生殖内分泌学会、GID(性同一性障害)学会からの推薦者で構成される診療ガイドライン作成委員会を設立した。日本医療評価機構(Minds)に準拠し、以下のステップで診療ガイドライン作成を進めた。

- 1) 国内の性分化疾患の実診療に活かせるCQの設定
- 2) それぞれのCQに対するシステマティックレビュー(スコアリングレビューで代用)
- 3) レビューに基づいた、推奨案とエビデンスレベルの設定
- 4) CQと推奨案の推敲

C. 研究結果

診療ガイドライン作成委員会は、小児科医13名、内科医2名、泌尿器科医4名、産婦人科医2名、精神科医1名、臨床心理士1名の計23名の多職種の専門医から構成された。委員会内でのメール審議、web会議による討論に基づき、以下の31個のCQと推

奨案を決定した。

CQ1 出生後早期に性別を決定することは推奨されるか?

推奨: 必要な医学的検索を実施し、出生後早期に性別を決定することを推奨する。(エキスパートオピニオン)

CQ2 法律上の性決定前の遺伝学的検査は推奨されるか?

推奨: 遺伝的機序の同定は、一部の病態において臨床的に有用な可能性があるため、遺伝学的検査を行うことを提案する。(エキスパートオピニオン)

CQ3 性別判定困難な児が出生した場合、家族にはどのような説明が推奨されるか?

推奨: その場でもっとも可能性のある性を安易に告げず、家族の心的状態に配慮した説明の仕方や、避けるべき表現や行動に注意して説明することを推奨する。(エキスパートオピニオン)

CQ4 どのような非典型的な外陰部所見の場合に、法律上の性決定の保留が推奨されるか?

推奨: 性腺の位置、陰茎/陰核の大きさ、外尿道口の開口部位、陰嚢形成/陰唇癒合の程度、膣口の有無の点で典型的男児/女児と異なる外陰部の場合には、法律上の性決定を保留することを提案する。いずれの項目においても、明確な基準はない。(エキスパートオピニオン)

CQ5 性分化疾患の診断において、内分泌学的負荷試験、遺伝学的検査、腹腔鏡検査や性腺生検は推奨されるか?

推奨1: 性分化疾患の診断では、病態に応じて内分泌学的負荷試験を行うことを推奨する。(エビデンスレベルC)

推奨2: 性分化疾患の診断では、病態に応じて遺伝学的検査、腹腔鏡検査、性腺生検を行うことを提案する。(エビデンスレベルD)

CQ6 性分化疾患の原因と有病率は？

推奨1：性分化疾患の原因は、性染色体や遺伝子のバリエーション、環境要因など様々である。原因が同定されない場合も多い。

推奨2：海外では、出生時に非典型的な外性器を呈する割合は0.02から0.13%、46,XY性分化疾患と46,XX性分化疾患の頻度はそれぞれ10万人あたり6.4および3.5-4.7人である。本邦における性分化疾患の有病率は不明である。

CQ7 新生児・乳幼児期の非典型的な外性器に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨：外性器の視診・触診、染色体検査、内分泌学的検査ならびに超音波・MRIなどの画像検査、専門家チームによる包括的な評価を推奨する。（エキスパートオピニオン）

CQ8 思春期発来遅延に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨：二次性徴の認められない15歳以上の男性や13歳以上の女性に対しては、血清ゴナドトロピン、性ホルモン、必要に応じてGnRH負荷試験、hCG負荷試験、子宮・卵巣あるいは下垂体の画像検査、染色体検査を行うことを推奨する。（エキスパートオピニオン）

CQ9 初経遅延や原発性無月経に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨：初経の認められない15歳以上の女性に対しては、身体所見（乳房、恥毛など）、血清ゴナドトロピン、エストラジオール、子宮・卵巣あるいは下垂体の画像検査、染色体検査を行うことを推奨する。（エキスパートオピニオン）

CQ10 男性の二次性徴誘導のために、男性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨：精巣機能低下症のジェンダーアイデンティティが男性の二次性徴誘導のためには、男性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。（エビデンスレベルC）

CQ11 女性の二次性徴誘導のために、女性ホルモン補充療法は推奨されるか？

卵巣機能低下症ないし性腺摘出後のジェンダー推奨：アイデンティティが女性の二次性徴誘導のためには、女性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。（エビデンスレベルA）

CQ12 成人男性への男性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨：性機能やQOLの維持に有効であるため、成人男性へ男性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。（エビデンスレベルC）

CQ13 成人女性への女性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨：骨密度の改善および維持に有効であるため、Turner症候群および性腺摘出後の完全型アンドロゲン不応症の成人女性へ女性ホルモン補充療

法を行うことを推奨する。（エビデンスレベルA）

CQ14 注意すべき成人期合併症とその対策は？

推奨：注意すべき成人期合併症は、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、性腺腫瘍、精神疾患、QOL低下である。これらの合併症を念頭においた全身ケアプランを個別に立てて、検査や治療方針を決定することを推奨する。（エキスパートオピニオン）

CQ15 男性外陰部形成術前に男性ホルモン投与は推奨されるか？

推奨：陰茎のサイズアップの効果を得られ、手術の着手を早められる可能性があるため、小陰茎（マイクロファルス）を有するDSD症例に男性外陰部形成術（尿道下裂手術）を施行する前に男性ホルモンを投与すること提案する。手術成績の向上に好影響と悪影響の双方の報告があり、対象、投与方法、合併症・再手術率・副作用についての明確なエビデンスはない。（エビデンスレベルD）

CQ16 腹腔内性腺など未発症の腫瘍リスクのある性腺では、いつ頃にどのような性腺を摘除することが推奨されるか？

推奨：性腺腫瘍の発症リスクが高い性分化疾患に対しては、定期的超音波検査などの選択肢に加え性腺生検や性腺摘除を考慮することを推奨する。予防的性腺摘除の適応や時期に明確な基準はない。（エビデンスレベルD）

CQ17 成人期のセクシュアルヘルスを改善させるために、陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や腔無形成・腔低形成に対する腔形成術は推奨されるか？

推奨：外性器形成術や腔形成術によって成人期のセクシュアルヘルスに関する満足度が向上する傾向があるため、女性の外性器形成術や腔形成術を行うことを推奨する。外性器や腔の外観や機能への不満に対しては、本人の要望に応じて、専門家チームによる継続的なサポートと情報提供を行うことを推奨する。（エビデンスレベルD）

CQ18 女性の陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や、腔無形成・腔低形成に対する腔形成術はいつ頃にどのような術式が推奨されるか？

推奨1：女性の外性器形成術や腔形成術については、保護者や患者本人に十分な情報を提供し、専門家チームと相談のうえ手術時期を決定する、個別のアプローチを提案する。（エビデンスレベルD）

推奨2：女性の外性器形成術の主な術式としては、神経血管束を温存した陰核形成術、陰核周囲皮膚を利用した陰唇形成術、会陰部皮弁を併用した泌尿生殖洞の授動術などを推奨する。腔形成術の主な術式としては、腹膜や腸管を利用した代用腔などによる再建を推奨する。（エビデンスレベルD）

CQ19 本人にいつ頃にどのように情報を開示することが推奨されるか？

推奨：病態や個人の理解度が大きく異なることを念頭におき、段階的かつ十分な心理的サポートのもと、本人へ情報を開示することを提案する。本人への情報開示の適切な時期に関する明確なエビデンスはない。（エキスパートオピニオン）

CQ20 QOLあるいは性別違和感を改善するために、心理的支援は推奨されるか？

推奨：メンタルヘルスとセクシュアリティの諸問題を改善しうるため、性分化疾患やセクシュアリティの知識をもつ専門家チームによる心理的支援・カウンセリングを行うことを提案する。（エキスパートオピニオン）

CQ21 新生児期の保護者に告知した時や、その後の子の成長において、どのような家族の心理的負担・精神的合併症が生じうるのか？

推奨：保護者は告知を受けた後、子の将来が予想できないことに強いストレスを感じ、不安やトラウマ症状、抑うつ症状、QOLの低下などが長期にわたって生じることがある。

CQ22 性別不合や精神疾患の合併リスクはどれくらいあるのか？

推奨1：性分化疾患における性別不合の有病率は15%（95%信頼区間 13-17%）である。

推奨2：性別不合の合併、性別変更の既往は不安やうつ病のリスクを上昇させる。

CQ23 性腺腫瘍のリスク評価のために、性腺生検は推奨されるか？

推奨：Y染色体成分を持つ性分化疾患では有用な可能性はあるものの、性腺腫瘍のリスク評価のために性腺生検を推奨する明確なエビデンスは存在しない。（エキスパートオピニオン）

CQ24 性腺腫瘍のリスク因子、悪性度を示唆する指標は何か？

推奨：性腺腫瘍のリスク因子は、Y染色体成分の存在、腹腔内精巣、思春期以降の年齢、性腺異形成、未分化な生殖細胞の存在である。早期発見・診断に向けた悪性度を示唆する有効な検査指標は存在しない。（エビデンスレベルD）

CQ25 未発症の性腺腫瘍の高リスク群に対する定期的なサーベイランスは推奨されるか？

推奨：高リスク群で経過観察する場合には、超音波検査やMRI検査、腫瘍種別の腫瘍マーカーによる定期的なサーベイランスを提案する。効率的なサーベイランス方法は確立されていない。（エビデンスレベルD）

CQ26 精子形成障害に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？

推奨：現在または将来に挙児を希望する男性においては、射出精子および精巣内精子を用いた人工授精および生殖補助医療を行うことを推奨する。妊孕性温存についての明確なエビデンスはない。（エビデンスレベルD）

CQ27 早発卵巣不全に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？

推奨：現在または将来に挙児を希望する女性で残存卵胞が存在する場合には、早発卵巣不全に対する生殖補助医療、妊孕性温存（卵巣組織凍結、卵子凍結、胚凍結）を行うことを推奨する。卵胞の残存の有無を明確に診断する方法はない。（エビデンスレベルC）

CQ28 精子形成能はどの程度維持されるか？

推奨：性分化疾患の男性における思春期以降の精子形成能がどの程度維持されるかについては、明確なエビデンスはない。

CQ29 卵子形成能はどの程度維持されるか？

推奨：Turner症候群では、卵子形成能が低く、卵巣機能低下をきたすが、小児期の患者では、妊孕性温存に用いることが可能な卵胞が存在しうる。その他の卵巣機能低下症をきたす疾患の卵子形成能については、明確なエビデンスはない。

CQ30 生殖予後、生命予後、QOLを改善するために、移行期医療は推奨されるか？

推奨：生殖予後、生命予後、QOLを改善する可能性があるため、専門家チームによる集学的医療や心理的支援を伴う移行期医療を行うことを提案する。（エキスパートオピニオン）

CQ31 患者本人が意思決定できる年齢まで待つから外科的治療を行うことは推奨されるか？

推奨：外科的治療については、保護者の意思決定に従った場合と患者本人が意思決定できる年齢まで待った場合のいずれかを推奨する明確なエビデンスはない。双方の利害を検討し、いずれの場合においても、専門家チームと相談のうえ、共意思決定のプロセスを経て決めることを提案する。（エキスパートオピニオン）

D. 考察

今回作成した31個のCQは診断、治療、予後の予測、心理的支援など以下の10のトピックを網羅している。

- 1) 初期対応（法律上の性の決定を含む）4個
- 2) 診断 5個
- 3) 内科的治療 5個
- 4) 外科的治療（男性外性器・性腺）2個
- 5) 外科的治療（女性内外性器・性腺）2個
- 6) 性別違和・メンタルヘルス 4個
- 7) 性腺腫瘍 3個
- 8) 妊孕性の低下・温存 4個
- 9) 移行期医療 1個
- 10) 領域横断 1個

いずれも性分化疾患の実臨床で有用なものとして期待できるため、これらのCQをもって性分化疾患の診療ガイドラインの原案を策定していく。次年度は、当事者団体および各専門学会への意見聴取、パブリックコメントを経て、本ガイドラインの公開を目指す予定である。

E. 結論

性分化疾患の診療ガイドライン策定に向けて、
31個のCQと推奨案を決定した。

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

「ターナー症候群の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 氏名 鹿島田 健一
所属・職位 東京医科歯科大学 小児科 准教授

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、CQ を前研究より継承し、新たに、検討を加え、11 の CQ をたて、それぞれの CQ に応じてガイドラインの最終案を作成した。

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

GH 治療

CQ2: GH 治療開始の適切な時期はいつか？

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臨床的クエスチョン（CQ）を臓器別に設定し、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。

骨

CQ3: TS の骨密度は女性ホルモン治療により上昇するか？

性腺 補充療法

CQ4: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

C. 研究結果

CQ を前研究のものを踏まえ大幅に追加し、12 項目をたて、TS の臨床の全般にわたる内容とした。

CQ5: 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

CQ6: 性腺補充療法は血栓症の発症リスクをあげるか？

CQ7 自然に初潮が発来を予測する指標はあるか？

以下の通りである。

生殖

CQ:8 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

定義と遺伝学

CQ1: 家族性 TS はあるか？

性腺腫瘍

CQ9: TS の性腺腫瘍の発症のリスクを知るためにどのような検査が必要か？

移行期 (担当 川井)

CQ10: ターナー症候群患者において移行期医療は必要か？

CQ11: 成人期においても評価を継続すべき合併症はなにか？

草案の詳細については、別途資料を参照のこと

研究発表

1. 論文発表

Factors associated with low bone mineral density in Turner syndrome: a multicenter prospective observational study.

Ikegawa K, Koga E, Itonaga T, Sakakibara H, Kawai M, Hasegawa Y. *Endocr J.* 2024 Mar 22. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0628.

Pubertal induction in Turner syndrome without gonadal function: A possibility of earlier, lower-dose estrogen therapy.

Hasegawa Y, Hasegawa T, Satoh M, Ikegawa K, Itonaga T, Mitani-Konno M, Kawai M. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 28;14:1051695.

(いずれも鹿島田は共著に含まれていないが、班長である川井を中心に本疾患についてまとめた成果である)

他性分化疾患に関わる論文

Current and future perspectives on clinical management of classic 21-hydroxylase deficiency.

Yogi A, Kashimada K. *Endocr J.* 2023 Oct 30;70(10):945-957.

Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the Fourth Zinc Finger Domain Variant of WT1: A Familial Case Report.

Kirino S, Yogi A, Adachi E, Nakatani H, Gau M, Iemura R, Yamano H, Kanamori T, Mori T, Sohara E, Uchida S, Okamoto K, Udagawa T, Takasawa K, Morio T, Kashimada K. *Sex Dev.* 2023;17(1):51-55.

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

プラダー・ウィリ症候群の新規 GH 治療と移行期医療に関する研究

研究分担者 氏名 大戸佑二
所属・職位 獨協医科大学埼玉医療センター小児科・講師

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群 (PWS: Prader-Willi syndrome) は、15 番染色体 q11-q13 領域に位置する父性由来の遺伝子の機能喪失により生じ、特徴的顔貌、小さな手足、皮膚色素低下、低身長、性腺機能低下、特徴的な異常行動・精神症状を認める。視床下部の機能障害がその主たる病態と考えられる。PWS には高度肥満による糖尿病や脂質代謝異常、性腺機能低下、成長障害、行動症状など、様々な合併症があり生涯にわたり QOL の低下を招く。本研究では PWS の診断方法や GH 治療の適応拡大に伴い、移行期医療支援ガイドの修正・更新を行った。成人期医療については、日本における各施設において体系的な対応がとられておらず、診療や連携システムも不十分であり小児科、内分泌代謝内科のより緊密な連携が重要である。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi 症候群: PWS) における移行期医療支援ガイドの修正および情報の更新。

B. 研究方法

2020年5月に小児内分泌学会より移行期医療支援ガイドが発表されたが、その後プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインが新たに作成され、診断方法や成長ホルモン (GH) 治療に関して大きな変化があった。そのためそれらの情報を反映させ情報の更新を行った。

C. 研究結果

1. PWS の診断時期および検査法に関して
以前に発表された移行期医療支援ガイドでは PWS の診断はメチル化試験が保険診療で行うことができないため、現実的には FISH 法を行い欠失の有無を確認、欠失を認めない場合にメチル化試験を行うとされていたが、今回の研究・報告において、プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインの情報を反映させ、メチル化試験で確定診断を行った場合、必要に応じ FISH 法などを用いてその原因を検索する、と修正した。
2. PWS の GH 治療に関して
これまで GH 治療の適応は「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長児」に限定されていたが、2024 年 1 月より「PWS における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長」に拡大された。今回の研究・報告において GH の治療適応拡大を反映させ、GH 治療は身長改善以外にも、体組成改善、運動能、知能、呼吸機能を改善す

ること、GH 開始前にはアプノモニターやポリソムノグラフィー等で睡眠時無呼吸症候群 (中枢性及び閉塞性) の評価や扁桃腺、アデノイドなど耳鼻咽喉科的な評価が推奨され、糖尿病の合併は GH 治療の禁忌ではないが、GH はインスリン抵抗性を惹起するため、肥満および糖尿病合併症例に対しては十分な注意が必要であることを追記した。また日本小児内分泌学会ホームページに掲載されたプラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点を参考にして治療を行うことを強調した。

D. 考察

PWS では、過食や肥満の出現から、糖尿病、睡眠時無呼吸などを合併するリスクが高く、小児期のみならず生涯にわたる栄養・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 の移行期医療支援ガイドの修正・更新を実施した。PWS のトランジションはその合併症が多岐にわたることから様々な対応が必要となり、今後の検討を要すると考えられた。

E. 結論

PWS の移行期医療支援ガイドの修正・更新を実施した。今後、医療支援ガイドが活用されるよう情報を常にアップデートしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Oto Y, Murakami N, Imatani K, Inoue T, Itabashi H, Shiraishi M, Nitta A, Matsubara K, Kobayashi S, Ihara H, Nagai T, Matsubara T.

Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 65:e15540, 2023.

2. 学会発表

大戸佑二：ライフコースを踏まえたプラダー・ウィリ症候群のマネージメント. 第56回日本小児内分泌学会学術集会. 2023年10月19日, 大宮.

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

ヌーナン症候群のガイドライン作成に関する研究:移行期医療分野
研究分担者 氏名 橋 真紀子
所属・職位 大阪大学大学院医学系研究科・特任助教

研究要旨

ヌーナン症候群は、低身長、思春期遅発、心疾患、特徴的外表奇形等により特徴づけられる先天奇形症候群であり、知能低下、難聴、出血性素因、停留精巣がしばしば認められ、白血病や固形腫瘍を合併することもある。原因としてRAS/MAPK シグナル伝達経路の複数の分子に変異が同定されている。現在まで、本邦での同症候群に対する診療は十分確立しているとはいえない。本研究班においては、ヌーナン症候群の診療の質向上と均霑化を目的とし、診療コンセンサスガイドラインを作成することとし、CQ の設定とシステムティックレビューによる推奨文の作成を行っている。

A. 研究目的

ヌーナン症候群の診療の質向上と均霑化を目的とし、ヌーナン症候群診療コンセンサスガイドラインを作成する。同ガイドラインの利用者として、小児内分泌科医、小児遺伝科医、小児循環器科医、小児科医、新生児科医等を想定する。

B. 研究方法

- 1) ガイドライン作成の主体: 当研究班および、難治性疾患実用化研究事業 ヌーナン症候群とその類縁疾患の実態調査と機能的なエビデンスに基づいた診断基準・診療指針作成研究班、日本小児内分泌学会、日本小児遺伝学会を予定する。
- 2) ガイドライン作成委員長および作成委員: 作成委員長を川井正信(大阪母子医療センター)とし、作成委員を青木洋子(東北大学)、緒方 勤(浜松医科大学)、川井正信(大阪母子医療センター)、黒澤健司(神奈川県立こども医療センター)、室谷浩二(神奈川県立こども医療センター)、山岸敬幸(慶應義塾大学小児科)、石田秀和(大阪大学小児科)、橋真紀子(大阪大学小児科)とする。
- 3) ガイドライン策定手順: 日本小児内分泌学会の診療ガイドラインの策定手順に従う。疾患の特性上、Minds に準拠した形でのガイドライン作成が困難であり、コンセンサスガイドラインとして作成する方針とする。すなわち、エビデンスに基づく推奨およびエキスパートオピニオンの双方を含む内容とする。また、患者・市民参画を重視し、早期に患者会に協力を依頼し、定期的に外部評価を受ける。
- 4) CQ の設定と担当の決定: 本ガイドラインに必要と考えられるClinical Question (CQ)を作成委員会全体の合議で設定し、各CQにおける作成委員を決定する。
- 5) CQ と推奨文の作成: 各委員は担当するCQにおいて、文献検索およびシステムティックレビューをおこなう。エビデンスレベル、および推奨度は全体会議で決定し、推奨文はCQを担当した作成委員が作成する。

C. 研究結果

ヌーナン症候群診療コンセンサスガイドラインの作成にあたり、移行期医療のうち、以下の CQ におけ

る、文献検索およびシステムティックレビューを担当した。

CQ10: ヌーナン症候群の成人期合併症や自然歴は何か?

文献検索の結果、以下の結果をえた。

予後に関する報告では、イギリスの前向きコホートの 112 例(年齢中央値 25 歳)のフォローアップ期間 12 年において 10 例が死亡し、うち 3 例は肥大型心筋症に関連していた(2007 Shaw: PMID 16990350)。ドイツのコホートでは 103 例中 10 例が死亡し、標準化死亡率は 3.00 であった(2012 Binder: PMID 22494877)。

心疾患に関する報告では、イギリスの上記コホートにおいて肺動脈狭窄 65%、肥大型心筋症 19%であり、3 例に心移植がなされていた。アメリカのコホート研究では、35 例(年齢中央値 25 歳)において肺動脈狭窄 71%であった(2012 Smpokou: PMID 23165751)。

内分泌学的問題では、イギリスの上記コホートにおいて、思春期開始時期は男子 14.5 歳、女子 14 歳であった。また、拳児希望のある 18 例のうち、12 例で正常な拳児をえていた。

精神神経発達については、若年成人を含む 42 例(5-21 歳)において、非言語IQ 99、自閉症 10%、ADHD 20%と報告され(2022 Davico: PMID 34269737)、別の成人 42 例の検討で、健常人と比較し情報処理力が低下しているが他は目立たないとされた(2012 Wingbermühle: PMID 22783933)。

神経学的異常は、イギリスの上記コホートにおいて、てんかんを 10%に認め、平均発症年齢は 11 歳であった。

眼科的問題として、アメリカの上記コホートにおいて、眼瞼下垂 69%、屈折異常 83%であった。聴力障害は、イギリスの上記コホート 112 例のうち 4 例を除いて正常であった。

他の疾患として、アメリカの上記コホートでは、リンパ管浮腫 49%、側弯 54%、胃食道逆流 60%、外傷後等のケロイド形成 34%などが報告されていた。

今後、システマティックレビューにより、推奨文の作成をおこなう。

(参考文献)

Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007 Feb;92(2):128-32. PMID: 16990350.

Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3106-11. PMID: 23165751.

Davico C, Borgogno M, Campagna F, D'Alessandro R, Ricci F, Amianto F, Mussa A, Carli D, Ferrero GB, Vitiello B. Psychopathology and Adaptive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Noonan Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2022 Feb-Mar 01;43(2):e87-e93. PMID: 34269737.

Wingbermuehle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, Egger JI. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav*. 2012 Oct;11(7):785-93. PMID: 22783933.

D. 考察

ヌーナン症候群の成人期合併症や自然歴の詳細については十分明らかになっていない部分も多いが、今回の診療ガイドライン作成にあたり、同症候群の成人期の状況についてのエビデンスを把握し、診療体制や方針について検討する必要がある。

E. 結論

ヌーナン症候群の合併症や自然歴は十分明らかになっていないため、症例の蓄積と注意深いフォローが重要と考えられる。現在、ヌーナン症候群診療コンセンサスガイドラインの策定を行っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・外科的疾患合併例を含む性分化疾患(DSD)精査症例の後方視的検討. 橘真紀子, 松村知美, 杉浦愛子, 福田明子, 牧美穂, 大沼真輔, 福岡智哉, 木村武司, 山本哲史, 北島康司, 香川尚己, 渡邊美穂, 遠藤誠之, 窪田拓生, 三善陽子, 大藺恵一. 第56回日本小児内分泌学会学術集会: 2023.10.19-21.

・Klinefelter 症候群 9 症例の診断時期と診断後経過の検討. 福田明子, 大沼真輔, 松村知美, 杉浦愛子, 牧美穂, 福岡智哉, 橘真紀子, 木村武司, 山本哲史, 荒堀仁美, 北島康司, 窪田拓生, 三善陽子, 大藺恵一. 第 56 回 日本小児内分泌学会学術集会: 2023.10.19-21.

・内分泌学的管理を行った胎児脳腫瘍の 2 例
杉浦愛子, 松村知美, 福田明子, 牧美穂, 大沼真輔, 福岡智哉, 橘真紀子, 木村武司, 大幡泰久, 山本哲史, 北島康司, 香川尚己, 窪田拓生, 三善陽子, 大藺恵一. 第 56 回日本小児内分泌学会学術集会: 2023.10.19-21.

・21 水酸化酵素欠損症の 3 兄弟例の経過についての検討. 杉浦愛子, 松村知美, 福田明子, 牧美穂, 大沼真輔, 福岡智哉, 木村武司, 橘真紀子, 三善陽子, 窪田拓生. 第 37 回近畿小児科学会: 2024.3.10.

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

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>Takahashi Y</u>	Autoimmunity.	Melmed S	<i>Williams text book of Endocrinology 15th edition</i>	ELSEVIER	アムステルダム	2024	In press
Kamitani F, <u>Takahashi Y</u>	Endocrine immune-related adverse events immune checkpoint inhibitors.	Duncan T	<i>Advance in Health and Disease</i>	Nova Science publishers	Hauppauge	2023	165-194
<u>Takahashi Y</u>	Nonalcoholic fatty liver disease and adult GH deficiency: an under-recognized association?	Yuen K	<i>Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.</i>	ELSEVIER	アムステルダム	ZF	101816

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
Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida I, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, and <u>Kawai M.</u>	Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	Accepted		2024
Ikegawa K, Koga E, Itonaga T, Sakakibara H, <u>Kawai K.</u> Hasegawa Y.	Factors associated with low bone mineral density in Turner syndrome: a multicenter prospective observational study.	<i>Endocr J</i>	Accepted		2024
Nakanishi T, Yamazaki M, Tachikawa K, Ueta A, <u>Kawai M.</u> Ozono K, Michigami T	Complex intrinsic abnormalities in osteoblast lineage cells of X-linked hypophosphatemia: Analysis of human iPS cell models generated by CRISPR/Cas9-mediated gene ablation	<i>Bone</i>	81	117044	2024
Wada T, Mitani-Konno M, Tanase-Nakao K, Etani Y, Narumi S, Hasegawa Y, <u>Kawai M</u>	Graves' disease as an emerging complication of MIRAGE syndrome.	<i>Pediatr Int</i>	65	e15678	2023

Kawai M , Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T	A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care	<i>Endocr J</i>	70	519-528	2023
Konishi A, Koizumi M, Etani Y, Ida S, Kawai M	Very young children with Prader-Willi syndrome are refractory to growth hormone-associated decreases in free thyroxine levels	<i>Endocr J</i>	70	501-509	2023
Koizumi M, Ida S, Etani Y, Kawai M	Reductions in eGFR during puberty in GH-treated children born small for gestational age are associated with prematurity and low birthweight, not the dosage of GH treatment	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	32	98-104	2023
Juul A, Backeljauw P, Højby M, Kawai M , Kildemoes RJ, Linglart A, Zuckerman-Levin N, Horikawa R	Somapacitan in Children Born Small for Gestational Age: a multi-centre, open-label, controlled phase 2 study	<i>Eur J Endocrinol</i>	188	lvac008	2023
Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T	A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: Implications for transitional care.	<i>Endocr J</i>	70(5)	519-528	2023
Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T , Saitsu H	A deep intronic <i>TCTN2</i> variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome.	<i>J Hum Genet</i>	68(7)	499-505	2023
Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, Ogata T	Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	108 (10)	2550–2560	2023
Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama T, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T , Okamoto N, Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H	Molecular Autopsy Underlie COVID-19-Associated Sudden, Unexplained Child Mortality.	<i>Front Immunol</i>	14	1121059	2023
Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fuke T, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T , Kagami M	Risk assessment of assisted reproductive technology and parental ages at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes.	<i>Clin Epigenetics</i>	15(1)	78	2023

Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saitsu H, Yazawa T, Ogata T	Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: implications for hormonal diagnosis.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	234	106403	2023
Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Narusawa H, Ohtsu Y, Masuzawa M, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, Ogata T , Kagami M	(Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B.	<i>Eur J Endocrinol</i>	189(6)	590–600	2023
Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal EAMF, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Techavichit P, Krause A, Ogata T , Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP	Multiple <i>TP53</i> p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility.	<i>HGG Adv.</i>	5(1)	100244	2024
Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, Ogata T	Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic <i>NSD1</i> variants: case reports with review of literature.	<i>Endocr J</i>	71(1)	75-81	2024
Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, Ogata T	<i>TBX5</i> pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis.	<i>Congenit Anom</i>	64(1)	23–27	2024
Kawakami R, Hiraide T, Wayanabe K, Miyamoto S, Hira K, Komatsu K, Ishogaki H, Sakaguchi K, Maekawa M, Yomashita K, Fukuda T, Mirairi I, Ogata T , Saitsu H	RNA sequencing and target long-read sequencing reveal an intronic transposon insertion causing aberrant splicing.	<i>J Hum Genet</i>	69(2)	91-99	2024

Sano S*, Iwamoto S, Matsushita R, Masunaga Y, Fujisawa Y, Ogata T	A novel <i>GNAS</i> -Gsa splice donor site variant in a girl with pseudohypoparathyroidism type 1A and her mother with pseudopseudohypoparathyroidism.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>			2024
Ogata T , Fukami M, Tanizawa K, Yamamoto T, Sato Y, Hirai H, Takasao N, Ibaraki R, Noda M	Efficacy and safety of GH treatment in Japanese children with short stature due to <i>SHOX</i> deficiency: A randomized phase 3 study.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>			2024
Osawa Y, Ichiwata N, Kenmotsu J, Okada T, Masunaga Y, Ogata T , Morioka I, Urakami T	Diabetes mellitus with severe insulin resistance in a young male patient with a heterozygous pathogenic <i>IRS1</i> frameshift variant.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>			accepted
Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y , Iwamoto M, Ueda H.	Electrocardiographic changes with age in Japanese patients with Noonan syndrome.	<i>J Cardiovasc Dev Dis.</i>	11	10	2023
Horii Y, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K .	CAMK2B variant associated with tetralogy of Fallot, developmental delay, and growth retardation.	<i>Eur J Med Genet.</i>		10485	2023
Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K , Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H.	Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome.	<i>J Cardiovasc Dev Dis.</i>	11(1)	10-	2023
Kubota T, Namba N, Tanaka H, Murova K , Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K.	Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies.	<i>Adv Ther</i>	2023 Jan 31. 40(4)	1530-1545. doi: 10.1007/ s12325- 022-02412- x.	2023
Kawai M, Murova K , Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T.	A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care.	<i>Endocr J</i>	2023 May 29. 70(5)	519-528. doi: 10.1507/ endocrj.EJ2 2-0561.	2023

Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Portale AA, Munns CF, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K , Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Chen A, Roberts MS, Ward LM.	Burosumab vs Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: A Subgroup Analysis by Dose Level.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	2023 Oct 18. 108(11)	2990-2998. doi: 10.1210/clinem/dgad230.	2023
Tanase-Nakao K, Iwahashi-Odano M, Sugisawa C, Abe K, Muroya K , Yamamoto Y, Kawada Y, Mushimoto Y, Ohkubo K, Kinjo S, Shimura K, Aoyama K, Mizuno H, Hotsubo T, Takahashi C, Isojima T, Kina Y, Takakuwa S, Hamada J, Sawaki M, Shigehara K, Sugimoto S, Etani Y, Narumi-Wakayama H, Mine Y, Hasegawa T, Hishinuma A, Narumi S.	Genotype-Phenotype Correlations in Thirty Japanese Patients with Congenital Hypothyroidism Attributable to TG Defects.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	2024 Feb 19.	dgae098. doi: 10.1210/clinem/dgae098.	2024
Takahashi Y .	Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: a novel form of paraneoplastic endocrine syndrome	<i>Endocri J</i> .	70	559-565	2023
Takahashi Y , Biller BK, Fukuoka H, Ho K, Rasmussen MH, Nedjatian N, Sværke C, Yuen K, Johannsson G.	Weekly somapacitan had no clinically relevant adverse effects on glucose metabolism in growth hormone deficient adults compared to daily growth hormone.	<i>Pituitary</i>	26	57-72	2023
Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y , Horikawa R, Ogata T	A questionnaire-based survey of medical conditions and transitional care in adults with Prader-Willi syndrome in Japan	<i>Endocri J</i> .	70	519-528	2023
Bidlingmaier M, Biller BK, Clemmons D, Otto J, Nishioka H, Takahashi Y .	Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation.	<i>Front Endocrinol</i> .	2	1158214	2023

Fujita Y, Kamitani F, Yamamoto M, Fukuoka H, Hirota Y, Nishiyama N, Goda N, Okada Y, Inaba Y, Nakajima H, Kurematsu K, Kanie K, Shichi H, Urai S, Suzuki M, Yamamoto N, Bando H, Iguchi G, Suto H, Funakoshi Y, Kiyota N, Takahashi Y , Ogawa W.	Combined Hypophysitis and Type 1 Diabetes Mellitus Related to Immune Checkpoint Inhibitors.	<i>J Endocri Soc.</i>	7	1-11	2023
Kurematsu Y, Mohri T, Okada S, Takahashi Y	Adrenal crisis associated with COVID-19 vaccination in patients with adrenal insufficiency: A literature review	<i>J Clini Endocrinol Metab Case Rep</i>	1	luad079	2023
Urai S, Yamamoto M, Yamamoto N, Suzuki M, Shichi H, Kanie K, Fujita Y, Bando H, Fukuoka H, Takahashi M, Iguchi G, Takahashi Y , Ogawa W	New predicting parameters of octreotide test in patients with acromegaly.	<i>The Pituitary</i>	27	33-43	2023
Kamitani F, Nishioka Y, Koizumi M, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Kubo S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y.	Antithyroid drug-induced leukopenia and G-CSF administration: a long-term cohort study.	<i>Sci Rep.</i>	13	19336	2023
Tamaki Y, Nakaue J, Nishimura F, Takahashi Y	Efficacious Primary Pasireotide Therapy in a Case of a Large Invasive Adenocorticotropin-secreting Pituitary Tumor.	<i>J Clini Endocrinol Metab Case Rep</i>	1	luad141	2023
Urai S, Iguchi G, Kanie K, Bando H, Yamamoto M, Oi Y, Kashitani Y, Iida K, Kanzawa M, Fukuoka H, Takahashi M, Shintani Y, Ogawa W, Takahashi Y	Clinical features of anti-PIT-1 hypophysitis: A new aspect of paraneoplastic autoimmune condition.	<i>Eur J Endocrinol</i>	190	K1-K7	2024
Takeshita S, Nishioka Y, Tamaki Y, Kamitani F, Mohri T, Nakajima H, Kurematsu Y, Okada S, Myojin T, Noda T, Imamura T, Takahashi Y	Novel subgroups of obesity and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis.	<i>BMC Public Health</i>	24	124	2024
Inoue E, Kesumayadi I, Fujio S, Kitazono I, Takahashi Y , Hanaya R	Secondary hypophysitis associated with Rathke's cleft cyst resembling a pituitary abscess	<i>Surg Neurol Int</i>		In press	2024

Shimura K, Ichihashi Y, Nakano S, Sato T, Hamajima T, Numasawa K, Narumi S, Hasegawa T, Ishii T	<i>DHX37</i> variant is one of common genetic causes in Japanese patients with testicular regression syndrome / partial gonadal dysgenesis without Müllerian derivatives.	<i>Horm Res Paediatr</i>		(in press)	2024
Takahashi F, Baba T, Christianto A, Yanai S, Lee-Okada H-C, Ishiwata K, Nakabatashi K, Hata K, Ishii T , Hasegawa T, Yokomizo T, Choi MH, Morohashi K.	Development of sexual dimorphism of skeletal muscles through the adrenal cortex, caused by androgen-induced global gene suppression.	<i>Cell Rep</i>	43	113715	2024
Narita C, Takubo N, Sammori M, Matsumura Y, Shimura K, Ozaki R, Haruna H, Narumi S, Ishii T , Hasegawa T, Shimizu T.	A case of 46,XY complete gonadal dysgenesis with a novel missense variant in <i>SRY</i> .	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	32	235-238	2023
Kirino S, Kashimada K , et al.,	Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the fourth Zinc Finger Domain Variant of WT1: A Familial Case Report	<i>Sex Dev</i>		DOI: 10.1159/000529720	2023
Yogi A, Kashimada K	Current and future perspectives on clinical management of classic 21-hydroxylase deficiency.	<i>Endocr J.</i>	70	945-957.	2023
Oto Y , Murakami N, Imatani K, Inoue T, Itabashi H, Shiraishi M, Nitta A, Matsubara K, Kobayashi S, Ihara H, Nagai T, Matsubara T.	Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan.	<i>Pediatr Int</i>	65	e15540	2023

令和 6年 3月 26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5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・スーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名（所属部署・職名） 骨発育疾患研究部門 ・ 主任研究員
（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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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5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 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学部・特命研究教授
（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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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6年3月26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 黒田 達夫

次の職員の令和5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究所・臨床研究所長
(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5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 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
3. 研究者名 医学系研究科・教授
青木 洋子・アオキ ヨウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・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"/>	東北大学	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容： 研究実施の際の留意点を示した。)

（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6年3月26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 黒田 達夫

次の職員の令和5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名（所属部署・職名） 臨床研究所・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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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6年2月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 細井 裕司

次の職員の令和5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名 （所属部署・職名） 医学部 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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名 （所属部署・職名）医学部（信濃町）・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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 田 中 雄 二 郎

次の職員の令和5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 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
3. 研究者名（所属部署・職名） 大学院医歯学総合研究科 ・ 准教授
（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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 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5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 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究

3. 研究者名 （所属部署・職名）医学部・講師

（氏名・フリガナ）大戸佑二・オオトユウジ

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）
人を対象とする生命科学・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"/>	獨協医科大学	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 6 年 1 月 25 日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和5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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究
- 研究者名 （所属部署・職名）大学院医学系研究科・特任助教
（氏名・フリガナ） 橋 真紀子・タチバナ マキコ

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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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。