

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成と移行期医療に関する研究

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 消化器・内分泌科 副部長

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）は、15番染色体短腕 q11-q13 に位置する父由来で発現する複数の遺伝子の作用が消失することにより発症する疾患で、15q11-q13 の父性染色体微細欠失、15番染色体の母性片側性ダイソミーや刷り込み異常などが原因となる。新生児期に筋緊張低下で発見されることが多く、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、哺乳力低下などの臨床症状や遺伝学的検査で診断される。幼児期より過食に伴う肥満が出現し、糖尿病、高脂血症の合併率が高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要である。それ以外にも、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常をきたす。また、多彩な症状を呈するため、複数の診療科による診療が必要となり、成人期の診療体制の構築も重要である。本研究では、PWS の診療水準向上のためのガイドライン作成および成人期医療の現状把握を行う。令和2年度には、ガイドラインの草案を完成させ、患者会アンケート調査結果の解析を行った。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A. 研究目的

1. プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）における診療ガイドラインの作成（体組成分野）
2. PWSにおける移行期医療の現状の把握と指定難病要件の見直しへの反映。

B. 研究方法

1. PWSの診療ガイドラインにおける体組成分野に関わるクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQに関わる論文を抽出し、システムティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施し、ガイドラインを作成する。関連学会や患者会へのパブリックコメントを聴取し、修正を行い、公表する。
2. PWSに関する移行期医療の実態のアンケート調査を行い、PWS成人の診療状況の現状の評価を行う。成人期合併症の解析を通じて、成人PWS患者の問題点を整理し、指定難病要件の見直しに反映させる。

C. 研究結果

1. PWSにおける診療ガイドラインの作成（体組成分野）

以下のCQに対する推奨度、エビデンスレベル、解説を作成した。

CQ-2: 食事療法是体重管理に有効か

【推奨】

PWSにおける食事療法の有効性に関するエビデンスレベルの高い論文は存在しないが、PWS患者の体重管理における食事指導の必要性は多くの専門家から支持されるものであり、適切な食事療法を行うことが推奨される。

推奨度 1
エビデンスレベル C

【解説】

プラダー・ウィリ症候群（PWS）では幼児期以降に過食が顕在化し、過食を上手くコントロールできないときに肥満になる。過食・肥満に対する治療としては食事療法がその中心となる。乳児期には栄養摂取障害があり経管栄養を必要とすることもあるが、幼児期以降では過食が出現し始める。食事療法の原則は、発育に必要な適正エネルギーを担保すること、微量元素も含めて栄養素をバランスよく摂取することである。

PWSでは基礎代謝・活動量が少ないため、必要エネルギー量は少なめで良いことが知られている（1, 2）。一般的に、体重維持のためには8.4-14.6 kcal/身長 cm（3）から10.0-14.0 kcal/身長 cm（4）、体重減少のためには7-9 kcal/身長 cmのカロリー摂取が推奨されており（4）、現在では10 kcal/身長 cm/日のカロリー摂取量を基準に食事療法がおこなわれていることが多い。このカロリー摂取量を基準にした食事介入により、小児-青年期のPWS患者においてBMIが有意に減少することが報告されている（5, 6）。PWSにおいて食事療法は、幼児期以降に過食が出現することか

ら、その時期以前に開始することが理論的である。Schmidtらは、18か月未満の早期に食事療法を開始したPWS患者9名(食事療法早期介入群)を前向きに4歳までフォローし、その身長・体重を5歳以降に診断されたPWS児の4歳時のデータと比較している。食事療法の内容は、摂取カロリーが10kcal/cm/日で、3大栄養素の内容は、炭水化物が55%、タンパク質が25%、そして脂肪が20%であった。食事療法早期介入群では有意にBMIが低く、食事療法早期介入の効果と考えられた(7)。しかし、早期介入群では身長も有意に低下していた(7)。また、同様の検討を10歳時にも行っているが、4歳時と同様の結果であった(8)。また、3大栄養素の組成配分の効果を検討した論文も見られる。2-10歳の61名のPWSを対象に行った横断研究では、7-10kcal/cm/日のカロリー量で炭水化物40-50%、タンパク質20-30%、脂肪25-30%の指導を行い、この指導を遵守できた人では、遵守できなかった患者に比べて、脂肪量が少なく、BMIも低値であることが報告されており、また、遵守できなかったPWS患者では炭水化物の摂取量が多く、炭水化物の過剰摂取は体組成管理に悪影響であると考えられる(9)。

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

- Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A (1988) Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 37:115-120.
- Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE (2007) Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A* 143A:449-459.
- Holm VA, Pipes PL (1976) Food and children with Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 130:1063-1067.
- Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P (1992) A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc* 92:823-830, 833.
- Bonfig W, Dokoupil K, Schmidt H (2009) A special, strict, fat-reduced, and carbohydrate-modified diet leads to marked weight reduction even in overweight adolescents with Prader-Willi syndrome (PWS). *Scientific World Journal* 9:934-939.
- Lima VP, Emerich DR, Mesquita ML, Paternez AC, Carreiro LR, et al. (2016) Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eat Behav* 21:189-192.
- Schmidt H, Schwarz HP, Enders A (2001) Dietary intervention in the first four years prevents abnormal weight gain but negatively affects height development in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 90:468-469.
- Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K (2008) Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:651-655.
- Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ (2013) A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet* 26:2-9.

CQ-3: 運動療法は体組成改善に有効か

【推奨】

食事療法と同様、PWSにおける運動療法の有効性に関するエビデンスレベルの高い論文は存在しないが、PWS患者の健康管理における運動指導の必要性は多くの専門家から支持されるものであり、適切な運動療法を行うことが推奨される。

推奨度 1

エビデンスレベル C

【解説】

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

- Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincon-Castaneda C, Rubin DA, Lucia A. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A

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

CQ-4:体組成は改善されるべきか

【推奨】

適切な体組成を維持することが、将来の糖尿病や高血圧の発症抑制につながり、最終的には生命予後も改善すると考えられることは、多くの専門家から支持されるものであり、体組成の改善が推奨される。

推奨度 1

エビデンスレベル C

【解説】

Sinnema らは、18 歳以上の PWS 成人 102 名における健康問題を検討し、2 型糖尿病を 17%、高血圧を 9%に認めることを報告した(1)。BMI 値が 30 を超える集団では、有意に 2 型糖尿病と高血圧の発症頻度が高いことを併せて報告している(1)。別の論文でも同様の結果が報告されており、PWS 患者における糖尿病の頻度は 7-24%と報告されている(2-6)。最近の報告でも、18 歳以上の PWS 患者の検討を行い、肥満と HOMA-IR が 2 型糖尿病の発症の予測因子であると報告されている。デンマークにおける検討では、PWS 患者は一般人口に比べて死亡率が高く、糖尿病を合

併すると死亡率が更に高くなることが報告されている(7)。PWS 患者の死因に関するアンケート調査では、死亡した PWS 患者では生存 PWS 患者に比べ体重に対する問題、睡眠時無呼吸、糖尿病の割合が有意に多いことが報告されている(8)。このように、適切な体組成を維持することは将来の糖尿病や高血圧の発症抑制につながり、最終的には生命予後も改善すると考えられる。ただ、体組成の改善と PWS 合併症に関して検討したエビデンスレベルの高い報告は存在しないため、エビデンスレベルは C とした。

- Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, van Nieuwpoort IC, Drent ML, et al. (2011) Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 155A:2112-2124.
 - Laurance BM, Brito A, Wilkinson J (1981) Prader-Willi Syndrome after age 15 years. Arch Dis Child 56:181-186.
 - Greenswag LR (1987) Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. Dev Med Child Neurol 29:145-152.
 - Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, et al. (2002) Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. Dev Med Child Neurol 44:248-255.
 - Vogels A, Fryns JP (2004) Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. Genet Couns 15:397-404.
 - Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH (2006) A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. J Intellect Disabil Res 50:69-78.
 - Hedgeman E, Ulrichsen SP, Carter S, Kreher NC, Malobisky KP, et al. (2017) Long-term health outcomes in patients with Prader-Willi Syndrome: a nationwide cohort study in Denmark. Int J Obes (Lond) 41:1531-1538.
 - Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, et al. (2019) Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 179:196-205.
- (SD) で 1.11 (2.09) から 1.53 (1.43) に増加したが ($p < 0.05$)、思春期群では有意な変化がなかった。

CQ-6:小児 PWS 患者において GH 治療は体組成改善に貢献するか？

【推奨】

GH 治療による体組成改善効果は、多くの RCT から明らかとであり、強く推奨される。

推奨度:1

エビデンスレベル:A

【解説】

多くの RCT、そしてメタ解析から、PWS 小児において、GH 治療による体組成改善効果が報告されている(1-11)。Lindgren らは、29 名の小児 PWS 患者において 12 か月間の GH 治療が体組成に与える影響を RCT で検討し、GH 治療群ではコントロール群に比べにより体脂肪率が減少し、除脂肪体重が増加することを報告している(2)。その後も、多くの RCT で同様の結果が報告されている(3-11)。これらの RCT における GH 治療期間は 6 か月から 24 か月である。GH の長期効果を評価した RCT は存在しないが、後方視的検討から長期的にも体組成維持に有効であることが示されている(12)。2020 年に発表されたメタ解析においても、同様の解析結果が報告されている。

GH 治療による体組成改善を示した RCT で使用されている GH 量は、本邦の低身長改善目的で使用されている 0.245mg/kg/週と同程度であり、現在使用している GH 治療量で低身長改善のみならず体組成改善効果を有すると考えられる。体組成改善目的での GH 治療の安全性に関しても、糖代謝、脂質代謝、血圧に大きな異常をもたらさないことも報告されている(13、14)。以上から、PWS 小児における体組成改善目的の GH 治療は、数多くの RCT から有効性が確認されており、推奨度 1、エビデンスレベル A とする。

1. Passone CDGB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, et al. (2020) Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open* 2020;4:e000630.
2. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, et al. (1998) Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31.
3. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, et al. (2004) Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749.
4. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, et al. (2004) Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
5. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
6. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB (1999) Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 134:215-221.
7. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB (2000) Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization,

physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49.

8. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2206-2212.
9. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* 83:321-331.
10. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, et al. (2008) Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:443-451.
11. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC (2010) Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1758-1766.
12. Lindgren AC, Lindberg A (2008) Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 70:182-187.
13. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB (2010) Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1131-1136.
14. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, et al. (2009) Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4205-4215.

CQ-7:GH 治療の乳幼児期における開始は体組成改善に有効か？

【推奨】

GH 治療による体組成改善効果は、乳幼児を対象に行われた複数の RCT においても確認されており、強く推奨される。

推奨度:1

エビデンスレベル:A

【解説】

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

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

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

1. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, et al. (2004) Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749.
2. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, et al. (2004) Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
3. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
4. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* 83:321-331.
5. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, et al. (2014) Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* 134:e1619-1627.
6. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in

Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2206-2212.

7. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H (2017) Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 58:64-74.
8. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, et al. (2013) Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1072-1087.
9. Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, et al. (2006) Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4911-4915.

CQ-8:GH 治療は身長にかかわらず行うべきか？

【推奨】

GH 治療による体組成改善効果は、身長にかかわらず複数の RCT においても確認されており、強く推奨される。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

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

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

- composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:591-600.
4. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, et al. (2004) Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144:753-758.
 5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB (1999) Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 134:215-221.
 6. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB (2000) Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49.
 7. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, et al. (2003) Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2206-2212.
 8. Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* 83:321-331.
 9. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, et al. (2013) GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1072-1087.

CQ-9:GH 治療は成人年齢でも行うべきか？

【推奨】

GH 治療による体組成改善効果は、成人においても複数の RCT においても確認されており、強く推奨される。

エビデンスレベル: 1

推奨度: A

【解説】

成人期 PWS における GH 治療が体組成に与える影響を解析したメタ解析論文が 2012 年に報告されている(1)。その論文では、12 か月間の GH 治療により、BMI は変化しないが、体脂肪量(内臓脂肪量、皮下脂肪量の両方)が減少し、除脂肪体重が増加することが報告されている。GH 治療における安全性に関する検討では、GH 治療により空腹時血糖と空腹時インスリン濃度が上昇する傾向を示したが(有意差を認めず)、新規に糖尿病を発症した症例を認めなかったと報告されている。最も頻度の高い副作用は浮腫であ

った。Hoybye(2)らは、成人 PWS に対する GH 治療の報告の中で、2 名の心不全による患者死亡例を報告した。1 名は GH 治療群(9 名)であったが、もう 1 名は GH 非治療群(8 名)であり、GH 治療に起因するかは不明であった。Sode-carlson(3)らは、24 か月間 GH 治療により耐糖能正常の 5 名において耐糖能低下を認め、耐糖能低下の 3 名(11 名中)において糖尿病型を呈したことを報告した。しかし GH 治療前に耐糖能低下を示した 3 名(11 名中)では、GH 治療により耐糖能が正常化した。本メタアナリシス以降には、2016 年、2017 年に二重盲検無作為比較クロスオーバー試験の結果が報告されている(4, 5)。これらの論文は、遺伝学的に診断された 27 名(男性 8 名、女性 19 名)の PWS 患者(14.1-20.2 歳)が対象としており、対象者の BMI は 0.9SD(1.3SD)と肥満コントロールは良好な集団であった。DXA で体組成を評価しているが、メタアナリシスの結果と同様に GH 治療により脂肪量は減少し、除脂肪体重が増加することが報告された。その効果に男女差を認めてなかった。空腹時血糖値と空腹時インスリン値は GH 治療群で増加していたが、正常範囲内の変化であった。経口ブドウ糖負荷テスト、血圧、脂質プロファイルは GH 群と非投与群で変化なし。糖尿病の発生無し。副作用無し。浮腫なし。

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

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

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

以上から、エビデンスレベルを A とした。

1. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):86-93.
2. Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi

syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(5):653-661.

3. Sode-Carlson R, et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res. 2011;21(4):185-190.
4. Kuppens RJ, et al. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4110-4116.
5. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(2):297-304.
6. Jorgensen AP, et al. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):E753-760.
7. Sode-Carlson R, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4943-4950.
8. Hoybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr. 2007;96(3):410-413.

CQ-10:GH 治療で体組成が改善した後も長期にわたって継続すべきか？

【推奨】

体組成が GH 治療中止により悪化し、GH 再開により改善することから、長期にわたる GH 治療が推奨される。

推奨度 1

エビデンスレベル C

【解説】

小児慢性特定疾病(地域によってはその後の小児医療助成)による GH 治療終了後の体組成管理は、栄養指導・生活習慣指導が中心となる。しかし、GH 治療中止により体組成が悪化することが報告されている。Kuppens RJ らが 2016 年、2017 年に報告した二重盲検無作為比較クロスオーバー試験において GH 治療中止による体組成の変化が報告されている。GH 中止 1 年で、GH 継続群に比べ脂肪量が増加し、除脂肪体重が減少した。またこの変化は GH 再開により改善している(1)。1 年の期間では、メタボリック症候群や糖尿病の発症には至っていない(2)。また、エビデンスレベルは低下するが、Butler らは PWS 成人(平均 32.3 歳)における GH 治療の前向き検討を報告している(コントロール群なし)(3)。その報告では、1 年間の GH 治療により筋肉量は増加し、体脂肪率は減少したが、その後 GH を中止することでこれらの改善した変化が悪化したことが報告されている。本邦からも後方視的研究であるが、小児期から継続していた

GH 治療中止後の BMI、体脂肪率、内臓脂肪量が増加すること報告されている(4, 5)。これらの結果は、成人期の体組成管理における GH 治療の有効性を示している。ただ、いずれも短期間の評価であり、GH 中止後の体組成の変化を長期的に検討したエビデンスレベルの高い研究は存在しない。

GH 中止後の REE を評価した論文は確認できず。

1. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, et al. (2016) Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. J Clin Endocrinol Metab 101:4110-4116.
2. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Stijnen T, et al. (2017) Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. Clin Endocrinol (Oxf) 86:297-304.
3. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmolle C, et al. (2013) Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res 23:81-87.
4. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, et al. (2018) Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. Endocr J 65:1127-1137.
5. Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, et al. (2014) Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 164A:671-675.

2. PWSにおける移行期医療の現状の把握と指定難病要件の見直しへの反映。

患者会(竹の子の会)の会員に対してアンケート調査を行った。アンケート調査から、18 歳以上の患者 160 名のうち 78%が主たる診療科として小児科を挙げている。合併症に応じて、糖尿病内科(43%)、呼吸器科(16%)、循環器科(16%)に受診していた。

D. 考察

- 1.ガイドラインの草案が完成し、パブリックコメントを聴取る段階にある。
- 2.PWS成人患者の多くが、小児科に受診している現状が判明した。PWSの病態に精通した医師には小児科医が多く、成人期でも引き続き小児科医による診療が必要なケースが多い。ただ、成人期合併症は、成人専門診療科の医師がより精通しており、合併症により成人診療科との併診を行っている現状が判明した。

E. 結論

1. PWS の診療ガイドラインの作成を行った。

2. PWS 成人期診療における実態調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Konishi A, Ida S, Matsui F, Etani Y, **Kawai M**. Male assignment in 5 α -reductase type 2 deficiency with female external genitalia. *Pediatr Int*. 2021 Mar 25. doi: 10.1111/ped.14447.
2. Konishi A, Ida S, Shoji Y, Etani Y, **Kawai M**. Central hypothyroidism improves with age in very young children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Mar;94(3):384-391.
3. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, **Kawai M**. Visceral adipose tissue resides within the reference range in children with Prader-Willi syndrome receiving nutritional intervention on a regular basis. *Endocr J*. 28;67(10):1029-1037, 2020.
4. Itonaga T, Koga E, Nishigaki S, **Kawai M**, Sakakibara H, Hasegawa Y. A retrospective

multicenter study of bone mineral density in adolescents and adults with Turner syndrome in Japan. *Endocr J*. 2020 Oct 28;67(10):1023-1028.

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