

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

研究要旨

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

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（内分泌分野）

B. 研究方法

1. PWS の診療ガイドラインにおける内分泌分野に関わるクリニカルクエスト（CQ）を設定した。CQ に関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施し、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。

C. 研究結果

1. PWS における診療ガイドラインの作成（内分泌分野）

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: Prader-Willi 症候群は成長ホルモン（GH）分泌不全を伴うか

【推奨】

GH 分泌不全（GHD）は、PWS においてしばしば報告され、一般集団よりも PWS において高頻度と推測されるが、肥満や性腺機能低下などの交絡因子が合併するため、PWS が GHD の直接的原因であるか否かは明確ではない。

推奨度 1

エビデンスレベル B

【解説】

PWS における GH 分泌不全は、年齢と共に増加する傾向にあり、GH 分泌不全と診断される患者も一定の頻度で認められる。また、交絡因子と推測される肥満を有する患者においてその頻度は高い。しかし、成人 GH 分泌不全を満足する症例は極めて少ない。例えば、Cohen らは、0.4 ~ 15.5 歳の PWS 47 例において GH 分泌負荷能を調べ、32 例（68%）に GH 分泌不全を認めた。GH 分泌不全の頻度は、低年齢（18 ヶ月未満）で 27%、高年齢で 81% と、高年齢で有意に高く（ $p = 0.001$ ）、また、肥満群で 88%、非肥満群で 58% と、肥満群で有意に高かった（ $p = 0.04$ ）。また、Donze らは、遺伝学的に PWS と診断され、少なくとも 2 年間の GH 治療歴があり、さらに成人身長に達した PWS 患者 60 例において、血清 IGF-I および IGFBP-3、GHRH（1 μ g/kg）-アルギニン（0.5 g/kg）負荷時の GH を検討している（対照群なし）。その結果、IGF-I は 2 例（3%）において -2 SD 未満、IGFBP-3 は正常範囲、GH 頂値は中央値 17.8 μ g/L [12.2 ~ 29.7] で 9 例（15%）において 9 μ g/L 未満であったが、成人 GHD の基準（GH 頂値 < 9 μ g/L かつ IGF-I < -2 SD）を満たす例は認められなかったと報告している。なお、GH 頂値においては、染色体欠失症例と母性ダイソミー症例間で有意差はなかった。さらに、肥満や性腺機能低下が存在すると見かけ上 GHD を呈することがあることから、PWS が GHD の直接的原因であるか否かは明確ではない。

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

decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):212-5.

3. Martha PM Jr, et al. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *JCEM* 74:366-344,1992

CQ-19: 性腺機能低下の原因は何であり、性別による違いがあるか

【推奨】

PWS 患者における性腺機能低下症の原因は未解明であるが、視床下部障害（中枢性）のみならず、精巣ないし卵巣の障害（原発性）が関与していると考えられる。性腺機能低下の症状は、一般に男性において女性よりも明らかである。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者における性腺機能低下症の頻度は、文献的には 63-100% で（文献 1）、その重症度に幅があるが（文献 2）、遺伝的原因（欠失、ダイソミー、エピ変異）による違いは無いとされる（文献 3, 4）。PWS 患者における性腺機能低下症の原因は完全には解明されていないが、視床下部の障害（中枢性）のみでなく、卵巣ないし精巣の障害（原発性）も関与していると考えられている（文献 5-9）。相対的な LH 低値は低ゴナドトロピン性性腺機能不全を、インヒビン B 低値と相対的な FSH 高値は原発性性腺機能低下症を示唆する（文献 8, 10）。10 代および成人の PWS 男性において、インヒビン B 低値、テストステロン低値、ゴナドトロピン上昇を認める（文献 4）。PWS 女性において、卵巣の成熟障害（遅延や欠如）の結果、思春期の発来遅延、ないし進行停止をきたす（文献 11）。さらに、思春期年齢の PWS 女児では、正常下限のエストロゲン値および LH 値が報告されている。FSH 値は思春期開始後、低値～正常～高値と様々な値をとる。このことから、中枢性および原発性の混合要因と推察される（文献 9）。

PWS 患者の多くでは、男女共、性腺機能低下を認める。外性器低形成（出生時に明らかである）、遅発ないし不完全な思春期、不妊などの症状を呈する。女児では陰核や小陰唇の低形成を、男児では停留精巣を呈する（文献 12, 13）。PWS では、mini-puberty は正常に認められる（文献 14, 15）。片側ないし両側の停留精巣は、男児の 80-100% に認められる（文献 1, 10, 12, 16, 17）。hCG 治療を推奨する報告があるが（文献 18）。多くは、精巣固定術を要する。精巣固定術は、文献的には 69-100% で実施されている（文献 1, 10, 17, 19）。停留精巣を有する 16 名の PWS 男児（平均年齢 1.6

歳）に hCG 250-500 単位、筋注を 2 週間毎に 6 週間実施した結果、ほとんどの症例で精巣の位置が下降し、23% で完全に陰嚢内まで下降したが、76% の症例では、精巣固定術が必要であった。停留精巣に対する早期の hCG 治療は、陰嚢や陰茎の成長に良い効果をもたらす可能性があり（文献 20）、米国小児科学会の遺伝学委員会は、停留精巣に対して、手術の前に hCG 投与を試みることを推奨している（文献 18）。多くの報告では、PWS 男児において、出生時および小児期早期に陰茎長は正常とされている（文献 4, 14）。しかしながら、次第に陰茎長は -2SD 以下に落ち込む（文献 21）。小さな陰茎は、多くの肥満の PWS 患者で見られる恥丘部分の過剰な脂肪とあいまって、立位排尿に困難を生じる。少量テストステロンの数回の治療が、トイレトレーニングに役立つ可能性がある（文献 9）。

PWS 男児は、mini-puberty が正常に発来し、生後数ヶ月間、LH 値、FSH 値、テストステロン値の上昇を認める（文献 14）。その後、テストステロンとゴナドトロピンは、前思春期の値に低下する。思春期が発来すると、テストステロンは上昇するが、低値にとどまる。LH、FSH は様々である。多くの報告では、LH 値は正常下限から正常であるが、FSH は増加し、正常から高値を呈する（文献 3, 4, 6, 8, 10, 21）。造精能やセルトリ細胞のマーカーであるインヒビン B は、多くの思春期および成人男性では低値ないし未検出で、精巣機能不全の際には、より明らかとなる（文献 3, 4, 6, 8, 10, 21, 22）。

PWS 男性 68 名の縦断的研究から、インヒビン B は前思春期には正常であるが、思春期以降有意に低下し、同時に FSH が上昇する。テストステロン値は、思春期に上昇するが、5 パーセント以下にとどまる。一方、LH 値は、上昇するが、95 パーセントを超えない（文献 6）。

PWS 女性における性腺機能低下は、PWS の男児、思春期および成人男性と同様のパターンを呈する（文献 7, 23）。PWS 女児では、76% もの頻度で、出生時に、陰核や小陰唇の低形成を呈する（文献 13, 17）。PWS 女性の成熟レベルは極めて幅広い。多くでは、性的発達は不完全で、二次性徴は途中で停止する（文献 24）。一部では完全な乳房成熟と月経を認める（文献 4, 25）。通常、PWS 女児では、思春期の発来である乳房腫大は正常な年齢で始まるが、Tanner 3 ないし 4 度への進行は有意に遅れ、Tanner 5 度に到達する患者は非常に少ない（文献 11, 23）。多くの PWS 女児では、初経が発来しないが、8-25% で月経が見られる。初経年齢は遅延し平均 20 歳である。しかし個人差が大きい。また、初経が発来してもその後は、稀発月経であることがほとんどである（文献 3, 4, 11）。性腺機能の指標となるインヒビン B は、PWS の成人女性において、ほぼ低値をとる（文献 3, 4, 7, 11, 22, 23, 26）。PWS 女性 61 名の縦断的研究から、原始卵巣プール

や小さな胞状卵胞は保たれるが、卵胞の成熟や二次性徴の進行が障害される。エストラジオール低値の割に、LH 値は相対的に低値、FSH 値は正常。思春期の発来は正常と変わらないが、進行が遅延する（文献 11）。

PWS 男性では妊孕性の報告はないが（文献 13）、PWS 女性では 6 例の出産が報告されている（文献 9）。15q11.2 領域の欠失を有する場合、50%の確率で Angelman 症候群の患者を出産する可能性がある（文献 27）。実際、Angelman 症候群の児を出産した報告がある（文献 27, 28）。したがって、PWS 女性では、適切な年齢（10 代以降、生殖可能年齢）になったら性教育（性行為や避妊について）を行う必要がある（文献 2, 13）。

PWS 女性の一部は、妊孕性を有する。インヒビン B が 20pg/mL 以上（この値は低値であるが）であると、妊孕性が保たれる可能性がある（文献 4, 26）。早発アドレナルキ（早期に恥毛や腋毛が出現）は、PWS 患者の男女共 14-30%で認められる（文献 13, 17, 29, 30, 31, 32）。通常急速には進行せず、中枢性思春期早発の兆候を認めないため、一般には良性と考えられている。家族には、さらなる検査や治療が不必要であることを説明する（文献 9）。ただし、思春期の兆候が出現しないか、すなわち、男児では精巣容量が 4mL を超えないか、女児では乳房が Tanner 2 度に達しないかを注意深くフォローする必要がある（文献 25）。

PWS 患者では、健常者と比較して、副腎アンドロゲン（血清 DHEA-S）が、小児期には軽度上昇しているが、通常成人になると正常化する（文献 4, 32）。副腎網状層の成熟が早いことを示唆している可能性がある（文献 32）。早発アドレナルキは、肥満ないし副腎に対するインスリンや IGF-1 の暴露増加が原因と推測される（文献 17）。また、PWS 患者における骨年齢の促進は、（肥満の存在のみならず）アドレナルキが関与している可能性がある（文献 29）。

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

1. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(2): 121-128.
2. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016 Aug; 63(1): 47-77.
3. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal

- dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 May 6; 10: 39.
4. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod*. 2015 Nov; 30(11): 2587-2596.
5. Vogels A, Moerman P, Frijns JP, Bogaert GA. Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile? *J Urol*. 2008 Oct; 180(4 Suppl): 1800-1804.
6. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar; 97(3): E452-459.
7. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res*. 2009; 72(3): 153-159.
8. Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, Spera S, Marzano C, Lenzi A, Cappa M, Crinò A. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan; 76(1): 72-77.
9. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
10. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Grüters A, Simoni M. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 91(3): 892-898.
11. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep; 97(9): E1766-1773.
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan; 14(1): 10-26.
13. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
14. Fillion M, Deal CL, Van Vliet G. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2006 Dec; 149(6): 874-876.
15. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Erlichman M, Pollak Y, Gross-Tsur V. Characterization of minipuberty in infants with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82(4): 230-237.
16. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res*. 2000;

- 53(6): 279-287.
17. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003 May; 162(5): 327-333.
 18. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
 19. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 Nov; 423: 58-59.
 20. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015 Jan; 193(1): 291-298.
 21. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul; 94(7): 2262-2268.
 22. Brandau DT, Theodoro M, Garg U, Butler MG. Follicle stimulating and leutinizing hormones, estradiol and testosterone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Mar 1; 146A(5): 665-669.
 23. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb; 162(2): 377-384.
 24. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr*. 2012 Jul; 55(7): 224-231.
 25. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
 26. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, Benarroch F, Gross-Tsur V. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec; 161A(12): 3030-3034.
 27. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr*. 2001 Apr; 90(4): 455-459.
 28. Akefeldt A, Törnåge CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Nov; 41(11): 789-790.
 29. Schmidt H, Schwarz HP. Premature adrenarche, increased growth velocity and accelerated bone age in male patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2001 Jan; 160(1): 69-70.
 30. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A*. 2007 Jul 1; 143A(13): 1456-1461.
 31. Unanue N, Bazaes R, Iñiguez G, Cortés F, Avila A, Mericq V. Adrenarche in Prader-Willi syndrome appears not related to insulin sensitivity and serum adiponectin. *Horm Res*. 2007; 67(3): 152-158.
 32. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jul; 75(1): 83-89.
 33. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.

CQ-20: 性腺機能低下の治療をどうすべきか

【推奨】

PWS 男児の停留精巣に対しては、精巣固定術を 1-2 歳までに完了する。また、立位排尿が困難な小陰茎を認める場合、少量テストステロンを数回投与する。性腺機能低下に対する治療の必要性は、骨密度、本人の活動度、QOL を考慮して、個別に検討する。性腺機能低下を放置した場合、骨粗鬆症や骨折のリスク、サルコペニア（筋肉量の減少）や筋緊張の低下をきたす。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

片側ないし両側の停留精巣は、男児の 80-100% に認められる（文献 1-5）。多くは、精巣固定術を要する。外科的固定術は、1-2 歳までに完了すべきである（文献 6, 7）。精巣固定術は、文献的には 69-100% で実施されている（文献 2-4, 8）。停留精巣を有する 16 名の PWS 男児（平均年齢 1.6 歳）に hCG 250-500 単位、筋注を 2 週間毎に 6 週間実施した結果、ほとんどの症例で精巣の位置が下降し、23% で完全に陰嚢内まで下降した。76% の症例では、精巣固定術が必要であった。停留精巣に対する早期の hCG 治療は、陰嚢や陰茎の成長に良い効果をもたらす可能性がある（文献 9）。米国小児科学会の遺伝学委員会は、停留精巣に対して、手術

の前に hCG 投与を試みることを推奨している (文献 10)。

多くの報告では、PWS 男児において、出生時および小児期早期に陰茎長は正常とされているが、次第に陰茎長は-2SD 以下に落ち込む (文献 11)。小さな陰茎は、多くの肥満の PWS 患者で見られる恥丘部分の過剰な脂肪とあいまって、立位排尿に困難を生じる。少量テストステロンの数回の治療が、トイレトレーニングに役立つ可能性がある (文献 12)。

性腺機能低下に対する治療の必要性は、骨密度、本人の活動度、QOL を考慮して、個別に検討すべきである (文献 13)。PWS 患者に対する思春期の発現・進行のための最適な治療レジメンは存在しないが、多くの専門家は、男女共、なるべく正常な思春期の経過に合うように、投与量や投与開始時期を決定すべきという意見である (文献 7, 12, 14)。治療は、患者毎に決められねばならず、小児内分泌専門医によって行われるべきである (文献 15)。

PWS 男性では、通常、14-16 歳になって、思春期の発来が遅延しているか不完全な場合、テストステロン補充療法が推奨される (文献 12, 16, 17)。成人男性では、性腺機能低下に対してテストステロン補充を考慮する (文献 14)。男性ホルモン治療は、貼付剤やゲル剤を用いることで、より生理的に投与することが可能である。しかし、PWS 患者は、皮膚過敏や引っかきがあるため、外用療法が困難な可能性がある (文献 12, 14, 18)。また、高価で連日投与が必要であることから、投薬遵守や PWS 患者における皮膚過敏や皮膚の引っかきのリスクの点で問題となる (文献 18)。テストステロンの筋肉注射を推奨する専門家もいる。その場合、1 回 50-100mg、28 日毎から開始し、徐々に成人量まで増量する。最終身長が不当に低下しないよう、身長と骨成熟の注意深いモニターが必要である (文献 12)。

PWS 女性では、性ステロイド補充を考慮する前に、血清 FSH、LH、エストロゲン、インヒビン B のプロフィールの測定が推奨される (文献 18)。PWS 女児は、10 代になったら、エストラジオール、ゴナドトロピン、インヒビン B を測定し、思春期の評価を行う (文献 19)。通常、思春期の自然発来や進行を臨床的にフォローするが、もし、13 歳までに乳房腫大が始まらないか、思春期の進行が停止するか、16 歳までに初経が発来しなければ、ホルモン補充を開始する (文献 12)。少量の経皮エストロゲン製剤で治療を開始し、消退出血の開始後にプロゲステロン製剤を追加する。治療禁忌はない (文献 15)。成人女性では、無月経/稀発月経ないし、エストロゲン低値を伴う骨密度低下がある場合、性ステロイド治療を考慮する (文献 14, 20)。PWS 女性に対するホルモン補充療法は、性成熟、ホルモン・プロファイル、骨密度、情緒および社会的必要度に応じて、個別に決めるべきである。経口

エストロゲン製剤単独、ないし、プロゲステロン製剤との組み合わせが受け入れられやすい (文献 18)。

PWS の成人では、性ステロイド欠乏が骨密度低下に関与していることが知られている (文献 20, 21) が、性ホルモンの最適な補充レジメンは、存在しない。PWS の思春期男女は、思春期成熟の欠如ないし不完全な成熟を認めると同時に、サルコペニア (筋肉量の減少) や筋緊張の低下、ほとんど体を動かさない生活、成長ホルモン欠乏を有する (文献 22)。このため、骨粗鬆症や骨折のリスクを有する。性ステロイドの治療は、骨の健康、筋肉量、全般的な健康を改善する (文献 15)。成長ホルモンは、性ステロイド補充とは独立に、骨のサイズや強度を改善する (文献 23)。

1. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res.* 2000; 53(6): 279-287.
2. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Grüters A, Simoni M. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 91(3): 892-898.
3. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003 May; 162(5): 327-333.
4. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74(2): 121-128.
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan; 14(1): 10-26.
6. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2011 Jan; 127(1): 195-204.
7. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
8. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 1997 Nov; 423: 58-59.

9. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015 Jan; 193(1): 291-298.
10. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
11. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul; 94(7): 2262-2268.
12. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
13. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr*. 2012 Jul; 55(7): 224-231.
14. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
15. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016 Aug; 63(1): 47-77.
16. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 May 6; 10: 39.
17. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod*. 2015 Nov; 30(11): 2587-2596.
18. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
19. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod*. 2015 Nov; 30(11): 2587-2596.
20. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, Østergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, Richelsen B. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index—a cross-sectional study. *J Pediatr*. 2004 May; 144(5): 614-619.
21. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 15; 103(3): 216-222.
22. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, Bocca G, Haring DA, Hoorweg-Nijman JJ, Houdijk EC, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Van Alfen AA, Van Leeuwen M, Van Wieringen H, Wegdam-den Boer ME, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega AC. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr; 100(4): 1609-1618.
23. Longhi S, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, Fanolla A, Radetti G. Adults with Prader-Willi syndrome have weaker bones: effect of treatment with GH and sex steroids. *Calcif Tissue Int*. 2015 Feb; 96(2): 160-166.

CQ-21: 性ホルモン治療は思春期における性的行動に影響するか

【推奨】

思春期の男児に対するテストステロン製剤 (testosterone enantate=TE) 投与が攻撃性を増加させること示すデータはない。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者は、行動上の問題や攻撃的な爆発を認めるリスクがある。思春期の男児に対するテストステロン製剤 (testosterone enantate=TE) は、攻撃性を増加させると考えられているが、証明されているわけではない。しかし、TE の成人量 (200-250mg) の 25% の少量から開始し、正常下限のテストステロン値を維持するまで、徐々に増量していくことが推奨される (文献 1)。PWS 患者は、行動上の問題や攻撃的な爆発を認めるリスクが高いことから、男性ホルモン治療によって、リスクが増加する可能性があることを家族に説明しておくべきである (文献 2)。hCG 治療を適切に実施することで、有害な副作用なく、十分な効果が得られるとの報告がある (文献 3)。テストステロンの外用による投与法は、注射による血中濃度の上昇や低下を避けることができるため、行動上の問題は回避できる可能性がある (文献 4, 5)。最初は少量の経皮テストステロン製剤で治療を開始し、注意深く許容量を決定していく (文献 4)。

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
2. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.

3. Eiholzer U, Grieser J, Schlumpf M, l'Allemand D. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res.* 2007; 68(4): 178-184.
4. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
5. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.

CQ-22: PWS は中枢性副腎不全のリスクを伴うか

【推奨】

PWS 患者は、視床下部障害に起因する中枢性副腎不全のリスクを有するため、ストレス時に糖質コルチコイドの投与が必要となる場合がある。中枢性副腎不全は、PWS 患者における高い死亡率（年間 3%）の一因と推測されている。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者は、視床下部障害（CRH の分泌不全）に起因する中枢性副腎不全のリスクを有する。専門家の意見として、診断時や GH 開始前 PWS 患者において、副腎機能の評価をすることが推奨されている。急性疾患や他のストレスのかかる状況の際には、ACTH とコルチゾールの値を測定すべきである（文献 1）。

中枢性副腎不全の正確な罹患率は不明で、専門家の間でもコンセンサスが得られていない（文献 2, 3）。種々の負荷試験に対するコルチゾールの反応不良を根拠に、0%から 60%まで幅がある（文献 4-12）。インスリン負荷試験、低容量・高容量 ACTH 刺激試験、グルカゴン刺激試験、overnight メチラポン抑制試験など数々の負荷試験を用いた結果が報告されているが、結果が驚くほど異なっている（表参照）。中枢性副腎不全の診断にどの負荷試験が理想的かは明らかにされておらず、加えて、生涯に負荷試験を繰り返す必要があるかどうか不明である（文献 3）。2008 年、overnight メチラポン抑制試験の結果、PWS 患者（25 名）の 60%に中枢性副腎不全を認めた。基礎値は異常ないことから、ストレスに対する副腎の反応が障害されていると考えられる（文献 4）。その後の検討で頻度は最高で 14-15%であることが示された（文献 5-9）。

PWS 患者における中枢性副腎不全の適切な評価や治療に関して、明確なコンセンサスガイドラインは存在せず（文献 1, 3）、ストレス時のステロイド投与に関して、専門家により意見が異なっている。すなわち、①PWS 患者は、発熱や嘔吐といった

症状を呈しにくいことから、軽度の上気道炎を含め、肉体的ストレスの際に、すべての PWS 患者にストレス量のステロイド投与を推奨する（文献 4）、②PWS 患者の麻酔や大手術の際には、糖質コルチコイドの予防的投与を考慮するか、少なくとも副腎不全の症状を呈する場合にステロイドを投与できるように準備しておくことを推奨する（文献 13）、③いかなる大手術や麻酔を要する処置の前には、中枢性副腎不全をきたす可能性があるかどうか評価し、副腎機能が正常と証明されない限り、周術期に予防的ステロイド投与を行うことを推奨する（文献 3）、などである。中枢性副腎不全が証明された場合、軽度から中等度の疾病では 30-50mg/m²/日、分 3 の糖質コルチコイド投与を、大手術や麻酔の前には、75-100mg/m²/回のステロイドを速やかに投与することを推奨する（文献 3）。なお、肥満や骨密度低値の患者では、ステロイド過剰投与にならないように注意する（文献 3）。

中枢性副腎不全は、PWS 患者における高い死亡率（年間 3%）の原因の 1 つと推測されている（文献 14）。実際、原因不明で突然死した PWS 患者の剖検結果、副腎の重量が小さいことが見出されている（文献 15, 16）。

したがって、PWS 患者を持つ全ての家族に、①頻度は低いが、PWS 患者には視床下部障害に起因する中枢性副腎不全のリスクがあること、②副腎不全の場合にどのような症状をきたすか、をきちんと指導しておくことが重要である（文献 1, 3, 17）。中枢性副腎不全のリスクのある患者では、重症の疾病時に副腎不全の症状が起こった場合に備えて、自宅にストレス量のハイドロコチゾンを常備させておく（文献 1, 17）。

成長ホルモン治療が PWS 患者の副腎機能に及ぼす影響は不明である。GH は 11β 水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型の活性を低下させることから、理論的には、副腎機能を障害する可能性がある。しかしながら、GH 治療の有無で、PWS 患者の死亡原因に変化がないことから、この可能性は否定的と考えられる（文献 18）

1. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
2. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* 2016 Aug; 63(1): 47-77.
3. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
4. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May; 93(5): 1649-1654.

5. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, Di Candia S, Gargantini L, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Spera S, Andrulli S, Chiumello G, Mussa A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Sep; 79(3): 371-378.
6. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L; Study Group for Genetic Obesity of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun; 76(6): 843-850.
7. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, Crock PA, Ambler GR, Hofman P, Harris M. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec; 95(12): E464-467.
8. Connell NA, Paterson WF, Wallace AM, Donaldson MD. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov; 73(5): 686-688.
9. Farholt S, Sode-Carlsen R, Christiansen JS, Østergaard JR, Høybye C. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 96(1): E173-180.
10. Beauloye V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, Van Aken S, De Waele K, Craen M, Gies I, Francois I, Beckers D, Desloovere A, Francois G, Cools M. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 2; 10: 106.
11. Oto Y, Matsubara K, Ayabe T, Shiraishi M, Murakami N, Ihara H, Matsubara T, Nagai T. Delayed peak response of cortisol to insulin tolerance test in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Jun; 176(6): 1369-1374.
12. Obrynba KS, Hoffman RP, Repaske DR, Anglin K, Kamboj MK. No central adrenal insufficiency found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jul 26; 31(7): 809-814.
13. Barbara DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-will syndrome. *J Clin Med Res*. 2012 Oct; 4(5): 346-348.
14. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet*. 2001 Nov; 38(11): 792-798.
15. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clericuzio CL. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 15; 124A(2):158-164.
16. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Feb 1; 124A(4): 333-338.
17. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
18. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 1; 146A(7): 881-887.

CQ-23: PWSは視床下部障害に起因する甲状腺機能低下症を合併するか

【推奨】

PWS患者は、視床下部障害に起因する甲状腺機能低下症を合併する可能性がある。甲状腺機能低下症と診断されたときには適切な補充療法を行う。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS患者における中枢性甲状腺機能低下症の頻度は報告によって大きく異なり、罹患率は2-32%と報告されている（文献1-6）。2歳までのPWS患者において、72.2%（18例中13例）の高率に視床下部・下垂体・甲状腺axisの異常が疑われた（総ないしfree T4低値、TSH正常のパターン）が、年齢とともに甲状腺機能が正常化した（文献7）。年長のPWS患者を対象とした検討では、甲状腺機能低下症の頻度は2%で、正常対照と変わらないと報告されている（文献2, 6）。以上から、中枢神経系の成熟が関与している可能性がある。21名のPWS患者に対する新生児スクリーニングの結果、TSH値、総T4値は、健常対照と差がなかった。21名中3名がLT4内服を行っていたが、LT4中止後のTRH負荷試験の結果、20名中1名（3名中1名）に視床下部性甲状腺機能低下症を認めた（文献6）。

専門家のコンセンサスとして、生後3か月以内に甲状腺機能低下症のスクリーニング（TSH, FT3, FT4）を実施し、以後、1年に1回の経過観察を実

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

GH 治療の前後で、PWS 患者の甲状腺機能を検討した結果、GH 開始後、総ないし free T4 が低下したが、TSH, T3 に有意な変化を認めなかったとの報告がある。GH 治療の結果、T4 から T3 への変換が増加したためと推測される（文献 8）。

治療に関する専門家の意見として、甲状腺機能低下症と確定しない限り、全例に L-T4 の内服を開始するべきではない（文献 12）とされるが、甲状腺機能低下症と診断されたら、年齢、体重に基づく標準的な治療量で、L-T4 の内服を開始するべきとされる（文献 11）。

1. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res.* 2000; 53(6): 279-287.
2. Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Mar 1; 143A(5): 488-492.
3. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfuss IM. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1; 146A(5): 570-577.
4. Dudley O, McManus B, Vogels A, Whittington J, Muscatelli F. Cross-cultural comparisons of obesity and growth in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2008 May; 52(Pt 5): 426-436.
5. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74(2): 121-128.
6. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, Deal C, Van Vliet G, Chanoine JP. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2013 Sep; 163(3): 800-805.
7. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, Belgorosky A. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Oct; 73(4): 546-550.
8. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep; 67(3): 449-456.
9. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers

contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.

10. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
11. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
12. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.

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。

E. 結論

1. PWS の診療ガイドラインの作成（内分泌分野）を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, **Muroya K**, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S. Identification of the first promoter-specific gain-of-function SOX9 missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Am J Med Genet A* 185(4): 1067-1075, 2021.
2. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan 23. doi: 10.1007/s00223-020-00797-x. Online ahead of print.
3. Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, Enomoto Y, Murakami H, **Muroya K**, Ishikawa H, Aida N, Nishimura G, Kurosawa K. Novel *CUL7* biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome. *Hum Genome Var* 7: 1, eCollection 2020.
4. Adachi M, Tajima T, Muroya K. Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoaldosteronism type 1. *CEN Case Rep* 9(2): 133-137, 2020.

5. Adachi M, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y. Metreleptin worked in a diabetic woman with a history of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during infancy: further support for the concept of 'HSCT-associated lipodystrophy'. *Endocr J*. 2020 Nov 21. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0325. Online ahead of print.
6. Iwahashi-Odano M, Nagasaki K, Fukami M, Nishioka J, Yatsuga S, Asakura Y, Adachi M, **Muroya K**, Hasegawa T, Narumi S. Congenital Hypothyroidism Due to Truncating PAX8 Mutations: A Case Series and Molecular Function Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 105(11): dgaa584, 2020.
7. Mizutani A, Sabu Y, Naoi S, Ito S, Nakano S, Minowa K, Mizuochi T, Ito K, Abukawa D, Kaji S, Sasaki M, **Muroya K**, Azuma Y, Watanabe S, Oya Y, Inomata Y, Fukuda A, Kasahara M, Inui A, Takikawa H, Kusuha H, Bessho K, Suzuki M, Togawa T, Hayashi H. Assessment of Adenosine Triphosphatase Phospholipid Transporting 8B1 (ATP8B1) Function in Patients With Cholestasis With ATP8B1 Deficiency by Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. *Hepatol Commun* 5(1): 52-62, 2020.
8. Kawashima S, Yagi H, Hirano Y, Toki M, Izumi K, Dateki S, Namba N, Kamimaki T, **Muroya K**, Tanaka T, Fukami M, Kagami M; Japanese SHOX study group. Screening for imprinting disorders in 58 patients with clinically diagnosed idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33(10): 1335-1339, 2020.
9. Kinjo K, Nagasaki K, **Muroya K**, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa RS, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M, Miyado M. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep* 10(1): 10985, 2020.
10. Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, **Muroya K**, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol* 29(2): 55-62, 2020.

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