

資料集

資料 1 プラダーウイリ症候群の診療ガイドライン(案):研究班メンバーに回覧中で、学会、患者会の回覧を経て公開予定 P2-49

1. 序文:P2-4
2. 遺伝子診断:P5-7
3. 食事・運動療法:P8-11
4. 成長ホルモン関連:P12-24
5. 側弯症:P25-29
6. 行動症状:P30-32
7. 内分泌関連:P33-45
8. 糖尿病関連:P46-47
9. あとがき:P48-49

資料 2 プラダーウイリ症候群における側弯症の重症度分類(案):指定難病基準の更新を目指して P50-51

資料 3 プラダーウイリ症候群移行期医療ガイド:添付のものが日本小児内分泌学会ホームページに公開された P52-58

資料 4 プラダーウイリ症候群の難病プラットフォーム登録内内容(案)と契約内容 P59-65

資料 5 ターナー症候群の診療ガイドライン作成に向けて:CQと推奨・解説の案 P66-75

資料 6 マッキューンオルブライト症候群の診療ガイドライン作成に向けて:CQと推奨・解説の案 P76-83

資料 7 マッキューンオルブライト症候群の指定難病申請書類(案):これを研究分担者が作成し、学会承認を受けて提出した P84-88

資料 8 バルデビードル症候群の診療ガイドライン作成に向けて:CQと推奨・解説の案 P89-90

資料 9 多嚢胞性卵巣症候群の国際ガイドライン作成への参画: P91-82

資料 10 ヌーナン症候群の診療ガイドライン作成に向けて P93-94

資料1: プラダーウィリ症候群診療ガイドライン

ガイドライン最終版の公開日: 2021 年 ??月 ?? 日

【ガイドライン作成の目的】

診療医にプラダーウィリ症候群の標準的医療を示し、診断・治療を支援すると共に、医療の均てん化に貢献することを目的とする。本診療ガイドラインは医師の診療方針を束縛するものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断するべきものである。

【対象疾患】

プラダーウィリ症候群 (Prader-Will syndrome; PWS)

【ガイドラインの利用者】

新生児期から成人期までの幅広い年齢のPrader-Willi症候群患者を診療する医師、内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師、臨床遺伝学を専門とする医師、患者・家族ならびに患者会

【疾患概要】

(研究代表者が記載した小児慢性特定疾病の内容を加筆修正)

歴史

プラダーウィリー症候群 (PWS) は、1956年、内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリーが報告した疾患である。内分泌学的異常には肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などが、神経学的異常には発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などが含まれる。

疫学

教科書的は出生児の約15,000人に1人と推測されている。しかし、正確な頻度は不明であり、この頻度は過大評価されている可能性がある。

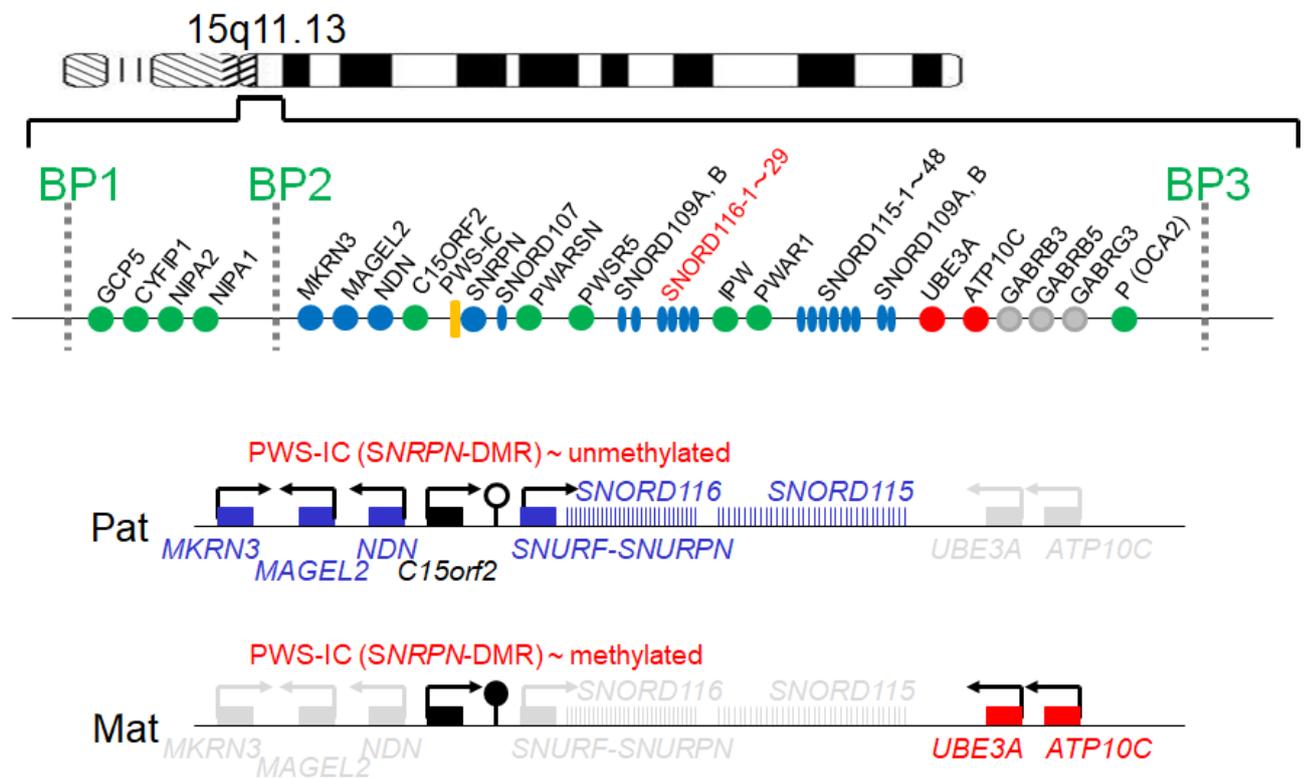
病因

PWS は、最初に同定されたインプリンティング疾患である。遺伝子は、通常、親由来にかかわらず同様に働くが、例外的に、父親由来のときのみ働く遺伝子 (父性発現遺伝子) や母親由来のときのみ働く遺伝子 (母性発現遺伝子) が存在する。ここで、インプリントとは、遺伝子の発現を抑制するマーキングのことであり、ゲノム配列の変化ではなく、CpG 配列 (CpG islands) のメチル化などの可変的な修飾によるものであり、このためにエピジェネティクス (エピ: 後成的) という用語が用いられる。ここでは、*SNRPN* 遺伝子上流のメチル化可変領域 (DMR: differentially methylated region) が、インプリンティングセンターとして作用し、この DMR は父由来のとき非メチル化状態、母由来のときメチル化包帯で存在する。このメチル化状態がインプリンティングの維持に必須であるため、この DMR はインプリンティングセンターとも呼ばれる。

PWS は、染色体 15q11-13 インプリンティング領域の父性発現遺伝子が作用しなくなることで発症する。約 70% がインプリンティング領域の欠失で、non-allelic homologous recombination を介する2つのパターンの欠失がほとんどの症例で同定されている (下図の BP1-BP3 および BP2-BP3 を介する欠失)。約 25% が母性片親性ダイソミー (1対の第 15 染色体が共に母親に由来する状態) に起因し、残る少数例はエピ変異 (上記の父由来非メチル化 DMR がメチル化された状態) により発症する。そして、片親性ダイソミーは、例外的な症例を除き、trisomy rescue, gamete complementation, monosomy rescue, postfertilization error のいずれかで発症し、高齢出産は第一減数分裂の不分離に起因する trisomy rescue 発症リスクとなる。このため、近年母性片親性ダイソミーによる PWS が増加している。また、正常の両親性ゲノムを有する細胞と母性ダイソミーを共存するモザイク症例も知られている。

近年、染色体 15q11-13 インプリンティング領域内の父性発現遺伝子 *SNORD116* を含む微細欠失が、少なくとも 7 名の PWS 患者で同定されている。これらの患者は、成長障害を伴わないことがあるが、ほぼ典型的な PWS 症状を呈する。したがって、*SNORD116* が PWS 発症において中心的な役割を果た

していると推測される。



第 15 染色体長腕近位部のインプリンティングドメイン

青は父性発現遺伝子を、赤は母性発現遺伝子を、緑あるいは黒は両親性発現遺伝子を示す。PWS-IC (インプリンティングセンター)は *SNRPN-DMR* に存在し、父由来染色体では非メチル化状態(白丸)、母由来染色体ではメチル化状態にある(黒丸) (Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet. 2009 Jan;17(1):3-13. doi: 10.1038/ejhg.2008.165.に基づき作成した)。

診断

最も有用な検査は、保険適用となっているメチル化試験である。これは、父由来の非メチル化 DMR が存在しないことを証明する方法であり、通常の欠失や DMR を含む微細欠失、母性ダイソミー、エピ変異のスクリーニングとなる。詳細は、下記の診断学的診断に関する CQ-1 を参照されたい。

症状

症状は多岐にわたり、かつ年齢に応じて変化する。新生児期は、筋緊張低下、色素低下、外性器低形成を主特徴とする。筋緊張低下が顕著で哺乳障害のため経管栄養となることが多い。色素低下の顕著な患者では頭髮は金髪様となり白皮症と誤診される場合もある(この色素低下は、欠失タイプに特徴的であり、これは、両親性発現をする色素に関連する遺伝子が欠失することによる)(上図の *P(OCA2)* 遺伝子)。外性器低形成として、男児の停留精巣やマイクロペニス は 90% 以上に認められるが、女児の陰唇・陰核低形成は見逃されやすい。3~4 歳頃から過食傾向が始まり、幼児期には肥満、低身長が目立ってくる。学童期には、学業成績が低下し、性格的にはやや頑固となってくる。思春期頃には、二次性徴発来不全、肥満、低身長が認められ、頑固な性格からパニック障害を起こすこともある。思春期以降、肥満、糖尿病、性格障害・行動異常などが問題となる。とりわけ、性格障害・異常行動は、患者本人あるいは家族が一番悩まされる事象である。性格は、年齢を経るに従い、可愛いから、しつこい、頑固、パニック、暴力へとエスカレートすることがあり、行動異常では、万引き、嘘を言うなどの反社会的行動が目立ち、社会の中で上手くやっけていけない場合がある。その原因は、不明であるが、多くの患者が酷似した性格傾向を示すことから、遺伝的背景の関与が示唆される。

このように症状は多彩であるが、その病因は間脳の異常に集約される。すなわち、間脳には種々の中枢

が存在し、食欲中枢の異常は過食・肥満を、呼吸中枢の異常は中枢性無呼吸や昼間の過度の睡眠を、体温中枢の異常は冬場の低体温や夏場の高体温を、情緒中枢の異常は性格障害を、性中枢の異常は外性器低形成や二次性徴発来不全を招く主因と考えられる。

治療

本症は、病因が遺伝的疾患のため根本的治療はなく、かつ、症状が多岐に及ぶため多分野の専門家(小児科医、内分泌科医、遺伝科医、精神科医、臨床心理士、栄養士、教職員、理学療法士など)の協力による包括医療の重要性が強調されている。代表的な治療法は、食事療法、運動療法、成長ホルモン療法、性ホルモン補充療法、糖尿病・高血圧・行動症状に対する治療が含まれる。

予後

患者の生命予後は不明である。死亡原因は、3歳までの乳幼児では、ウイルス感染時の突然死が、成人では、肥満、糖尿病に伴う合併症(蜂窩織炎、肺栓塞、腎不全、心不全など)が多い。

CQ-1: 遺伝学的検査はプラダーウィリ症候群の確定診断において推奨されるか

【推奨】

PWS の診断は、臨床診断から開始される。そして、PWS が疑われたときには遺伝学的解析を行って診断を確定する。ここで遺伝学的検査によりほぼ全例の PWS の確定診断 (PWS であるか否か) が可能であることから、PWS では遺伝学的検査が強く推奨される。なお、様々な方法における限界を理解する必要がある。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状: 以下が広く使用されている。

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. 全般的な発達遅滞
6～12d氏	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下(筋緊張低下はしばしば持続する) 2. 全般的な発達遅滞 3. 過食(食用亢進、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ていない場合)
13歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞 2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と中心性肥満(適切な管理がなされていない場合) 3. 視床下部性腺機能低下、そしてもしくは、典型的な行動異常(易怒性や強迫行動など)

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準 (Gunay-Aygun et al. Pediatrics 2001;108:e92.)

遺伝学的解析方法: 下記の方法が知られている。

	FISH	メチル化試験	MS-MLPA	パイロシークエンシング	高密度アレイ CGH
保険適用	○	○	× (研究)	× (研究)	× (研究)
PWS 診断					
コモン欠失	○	○	○	○	○
母性片親性ダイソミー	×	○	○	○	×
エピ変異	×	○	○	○	×
SNORD116 を含む微細欠失	×	×	○	×	○
正常細胞とダイソミー細胞のモザイク	×	×	△	○	×
留意点	欠失の親由来は不明(稀に Angelman 症候群が PWS と誤診される)	コモン欠失、ダイソミー、エピ変異の鑑別は不可	ダイソミーとエピ変異の鑑別は不可	コモン欠失、ダイソミー、エピ変異の鑑別は不可。	欠失の親由来は不明(稀に Angelman 症候群が PWS と誤診される)

PWS は、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域の欠失 (low-copy repeats に介在される 2 つのパターンの欠失が 99%以上を占める)、母性片親性ダイソミー、エピ変異 (高メチル化) に起因する。これらは、すべて PWS-IC (SNRPN-DMR) のメチル化解析により確定診断が可能である。その方法はいくつか存在するが、bisulfite 処理後のゲノム DNA を用いたメチル化解析 (メチル化 DMR と非メチル化 DMR を特異的に増幅する PCR 解析で、保険適応あり)、MLPA (キット化されて販売されている)、パイロシークエンス (研究室レベル) が代表的である。これらの結果は明瞭であり、プラダーウィリ症候群の診断に迷うような結果は、体細胞モザイクを除いて見られない。また、100 例以上の患者で異なる検査法を実施した

とき、結果に不一致はみられない。欠失に関しては FISH (保険適応あり)でも診断可能であるが、FISH の場合、欠失が父由来第 15 染色体であるか母由来第 15 染色体のどちらの存在するかは不明である。また、極めて例外的な患者 (現在までに 8 例) では、コモン欠失ではなく、*SNOD116* を含み DMR を含まない微細欠失が報告されており、これらの症例では、MS-MLPA あるいは高密度アレイ CGH が必要である。

PWS が疑われていた疾患

PWS と臨床診断され、PWS ではなかった症例の最終診断には以下が含まれる。

1. 47,XYY confirmed by karyotype and Fragile-X confirmed
2. Paracentric inversion (X)(q26q28) by chromosomal analysis and FISH
3. Fragile X confirmed by the presence of FMR1 mutation
4. 10q26 deletion
5. 12q subtelomere deletions by array CGH
6. Duplication of X(q21.1-q21.31) by G-banded karyotyping and array CGH
7. Maternal uniparental disomy of chromosome 14 (Temple 症候群)
8. Positive FISH for 1p36 deletion. 1p36 deletions
9. Klinefelter syndrome karyotype by karyotyping and Xq duplication
10. Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy
11. Copy number imbalance in chromosome 2, 3, 6, 7, 10, 12, 14 and X
12. 2pter deletion
13. 6q16.1-q21 deletion

特に、第 14 染色体母性ダイソミーおよび父由来第 14 染色体のエピ変異や *DLK1/RTL1* 欠失に由来する Temple 症候群は、乳児期には、25%の患者がプラダーウイリ症候群、50%の患者がプラダーウイリ症候群とシルバーラッセル症候群の両者の症状を呈することが判明している。しかし、幼児期からは臨床的にプラダーウイリ症候群と鑑別しうる。

文献

1. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.
古典的な臨床診断基準
2. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92. .
Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示された文献
4. Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*. 2006 Jul;52(7):1276-83. PWS の遺伝学的検査における MS-MLPA の有用性を述べた最初の論文
5. Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Transl Pediatr*. 2017 Jan;6(1):46-56. doi: 10.21037/tp.2016.07.04.
PWS の遺伝学的診断の方法や問題に関する review
6. Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics*. 2019 Feb 28;11(1):36. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
7. Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*. 2008; 40(6): 719- 721.

8. de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(17): 3257- 3265.
9. Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(11): 1196- 1201.
10. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(2): 252- 255.
11. Fontana P, Grasso M, Acquaviva F, Gennaro E, Galli ML, Falco M, Scarano F, Scarano G, Lonardo F. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet.* 2017 Oct;92(4):440-443.
7-11:メチル化異常の認められない SNORD116 を含むプラダーウイリ症候群責任領域内の微細欠失を有する症例
12. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* 19 (12): 1356–1366, 2017. doi: 10.1038/gim.2017.53.
Temple 症候群とプラダーウイリ症候群の鑑別に関する論文

CQ-2: 食事療法は体重管理に有効か

【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10 kcal/cm/日で、3大栄養素の内容は、炭水化物が55%、タンパク質が25%、そして脂肪が20%であった。食事療法早期介入群では有意にBMIが低く、食事療法早期介入の効果と考えられた(7)。しかし、早期介入群では身長も有意に低下していた(7)。また、同様の検討を10歳時にも行っているが、4歳時と同様の結果であった(8)。また、3大栄養素の組成配分の効果を検討した論文も見られる。2-10歳の61名のPWSを対象に行った横断研究では、7-10 kcal/cm/日のカロリー量で炭水化物40-50%、タンパク質20-30%、脂肪25-30%の指導を行い、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。

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

Paediatr 90:468-469.

8. Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K (2008) Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:651-655.
9. Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ (2013) A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet* 26:2-9.

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ることもないという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。

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

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。

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

CQ-5:成長ホルモン(GH)治療は身長改善に有用か

【推奨】

現在行われている成長ホルモン治療 (0.245 mg/kg/week)は身長改善に有効である。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

PWSにおける成長ホルモン治療の身長増加効果については、膨大な数の論文が認められる。2020年に発表されたメタ解析においても、その有効性が示されている。それらの集大成として、成長ホルモン治療は、学会コンセンサスガイドラインにおいて推奨されている。これに基づき、本邦においても低身長(-2 SD以下)を有する Prader-Willi 症候群患者に対する成長ホルモン治療が小児慢性特定疾病対象となっている。

1. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-E1087.
概要:遺伝学的に確定した PSW 患者に対する GH 治療は、専門家たちによる多面的な評価に従って考慮されるべきであり、食事・環境・生活様式への介入も必要である。知能障害があっても治療はされるべきであり、インフォームドコンセントには有益性と危険性に関する情報も含まれなければならない。GH 治療の除外基準には、高度肥満、コントロール不良の糖尿病、無治療の重度睡眠時無呼吸、進行癌、精神異常などが含まれる。治療効果の優先順位は、年齢や身体的・精神的・社会的障害の有無により変化し、危険性よりも有益性の方が上回る限り、治療は続けられるべきである。
2. 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;93(11):4183-4197.
概要:PWS 患者における診断・管理で推奨されることを報告した論文である。適切な遺伝学的診断による早期診断、小児期早期からの GH 治療、食事環境のコントロールと定期的な運動、適切な成人期医療への移行、成人期のグループホームの考慮、行動上の問題への理解など多面的なアプローチが必要である
3. N E Bakker, R J Kuppens, E P C Siemensma, R F A Tummers-de Lind van Wijngaarden, D A M Festen, G C B Bindels-de Heus, G Bocca, D A J P Haring, J J G Hoorweg-Nijman, E C A M Houdijk, P E Jira, L Lunshof, R J Odink, W Oostdijk, J Rotteveel, E J Schroot, A A E M Van Alfen, M Van Leeuwen, E Van Pinxteren-Nagler, H Van Wieringen, R C F M Vreuls, N Zwaveling-Soonawala, M A J de Ridder, A C S Hokken-Koelega Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-22.
概要:PWS における GH 長期投与の有効性を検討した多施設共同前向きコホート研究である。対象は 8 年間の GH (0.035 mg/kg/day) 治療を受けた PWS 患者 60 例において、治療開始後 1 年おきに除脂肪体重と体脂肪率を計測した。除脂肪体重は最初の 1 年間で有意に増加し、その後 7 年間維持された。体脂肪率と BMI も最初の 1 年間で有意に減少した。身長 SDS は、 -2.24 ± 0.15 SD (治療開始前) から、 -0.08 ± 0.15 SD (治療開始 4 年後) へと改善し、開始後 8 年にはオランダ人正常基準との間に有意差は認められなくなった。
4. Nienke E Bakker, Anders Lindberg, Joseph Heissler, Hartmut A Wollmann, Cecilia Camacho-Hübner, Anita C Hokken-Koelega, KIGS Steering Committee Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database.
概要:ジェノトロピンで治療された PWS 小児患者の縦断的データを用いて、PWS に対する GH 治療の有効性と安全性を評価した後ろ向きコホート研究である。3 年間 GH 治療を行った前思春

期患者 522 例と成人身長に達した 173 例を対象とした。前思春期群では身長 SDS が Mean (SD) で -0.31 (1.34) 改善した ($p < 0.05$)。前思春期群では、BMI-SDS が Mean (SD) で 1.11 (2.09) から 1.53 (1.43) に増加したが ($p < 0.05$)、思春期群では有意な変化がなかった。

5. 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.

ブラダーウィリ症候群における GH 治療のメタ解析論文である。抽出された 16 の RCT と 20 の non-RCT のメタ解析の結果、GH 治療群は、コントロール群に比し、身長で 1.67 SDS (1.54 to 1.81)、BMI で -0.67 SDS (-0.87 to -0.47) Fat mass で -6.5% (SDS; -8.46 to -4.54)の改善が認められている。

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確認す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-Carlsen 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。本邦からのも後方視的研究であるが、小児期から継続していた GH 治療中止後の BMI、体脂肪率、内臓脂肪量が増加すること報告されている(4, 5)。これらの結果は、成人期の体組成管理における GH 治療の有効性を示している。ただ、いずれも短期間の評価であり、GH 中止後の体組成の変化を長期的に検討したエビデンスレベルの高い研究は存在しない。GH 中止後の REE を評価した論文は確認できず。

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

CQ-11: 成長ホルモン治療は側湾症にどのような影響を与えるか？

【推奨】

成長ホルモン治療は側湾症の発症、増悪に影響しない。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

側湾症はPWS患者において高頻度にみられる合併症の一つであり、側弯症は1993年のHolm et al.が作成した診断基準の副症状の一つに入れられている。PWS患者における側弯症の頻度は、37.5-45.8%とされている(1-6)。PWS患者の年齢による側弯症頻度の検討を2006年にNagaiらが報告している(1)。これによると12歳以前は21-25%であるのに対して12歳以降では68%と急に頻度が増加することを報告した。2008年のde Lind van Wijngaarden et alやOdent et al.が同様の報告を行っている(2, 3)。この結果も同様であり、10歳以下では30%であるのに対して10歳以降では80%となることを報告している。PWS患者では10-12歳以降に側弯症の頻度が急増するため側弯症の発症について十分注意して診療を行う必要がある。

高頻度に側弯症を合併するPWS患者において成長ホルモン療法より生じる身長伸びが側湾症の発症、増悪に関連することを危惧された。2006年にNagaiらが最初にGH療法の有無での側湾症合併頻度に差がないことを報告した(1)。その後エビデンスレベルの高い報告(2-4)がなされた。その結果、PWS患者において成長ホルモン療法は側湾症の発症・増悪に関連しないとされ、ガイドラインなど(5, 6)にも記載された。成長ホルモン療法は側湾症を合併するPWS患者においても禁忌ではなく、側湾症の発症・増悪に関連するものではない。

成長ホルモン治療の側湾症への影響に関してのエビデンスレベルは高く、成長ホルモン治療は側湾症の発症および増悪に関連しないことは専門家の一致した見解である。

1. Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N. Growth hormone therapy and scoliosis in patients Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1623-7.
2. Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot M, Moine A, Diene G, Molinas C, Pinto G, Tauber M, Gomes B, de Gauzy JS, Glorion C. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2008;122:499-503.
3. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1274-80.
4. Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J*. 2009;9:809-16.
5. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2001 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 June; 98(6), E1072-87.
6. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH treatment in children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;14:138-146.

CQ-12: 成長ホルモン治療は認知機能を改善するか

【推奨】

GH 治療は、特に早期から開始されたとき、認知機能を改善させる可能性が高い。

推奨度 1

エビデンスレベル B:

【解説】

GH 治療が認知機能を改善させる可能性については多くの論文がある。特に早期から開始されたときに有効とする論文が多く、対象は遺伝学的に診断された PWS 患者 75 例 (幼児 42 例、思春期前小児 33 例) を対象とする多施設共同ランダム化比較試験や、8 年間におよぶ縦断的検討から、GH 治療を受けた Prader-Willi 症候群患者が同胞と同程度の発達を示すことが報告されている。これらに基づいて、Prader-Willi 症候群コンセンサスガイドラインにおいても、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。さらに、成人患者において IGF-1 値と認知能が関連したことも報告されている。しかし、厳密な RCT はなされておらず、2年間のクロスオーバー試験において GH 中止後に認知能は低下しておらず、さらなる検討が必要である。

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.

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。

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

エビデンスレベル 1b

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

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

エビデンスレベル 1b

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

Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EP, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11:153.

エビデンスレベル 1b

25 例の PWS 若年患者における無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。プラセボと GH (0.67 mg/m²/day) をそれぞれ 1 年間ずつ (計 2 年間) 投与し、IQ の変化を調べた。GH 投与時と比較して、1 年間のプラセボ投与後の認知機能は低下していなかった。しかし、長期休薬による認知機能低下の可能性は否定できない。

Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):405-411. doi: 10.1530/EJE-19-0479.

Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H.

Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. J

Child Psychol Psychiatry. 2017 Jan;58(1):64-74. doi: 10.1111/jcpp.12601. Epub 2016 Aug 2.
GH 投与を受けた患者は、受け体内患者よりも認知能が向上した子

van Nieuwpoort IC, Deijen JB, Curfs LM, Drent ML. The relationship between IGF-I concentration, cognitive function and quality of life in adults with Prader-Willi syndrome. Horm Behav. 2011 Apr;59(4):444-50.doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.01.001. Epub 2011 Jan 8.
認知能は IGF-1 高値の成人患者において、より高かった。

CQ-13: 成長ホルモン治療は糖尿病発症予防効果や症状軽減作用を有するか

【推奨】

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

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

GH 治療は、筋量の増加と脂肪量の減少を介して体組成を改善する。これにより DM のリスクを軽減することが報告されている。そして、小児から成人に至るシームレスな GH 治療が PWS の糖脂質代謝を正常に保つのに有効であり、T2DM のリスクは増加するかもしれないが、これは肥満によるもので、体重コントロールができれば GH 治療は有用である。しかし、GH 治療とともに、糖尿病を発症し、糖尿病性ケトアシドーシスを呈した症例も報告されており、慎重な管理が必要である。

1. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.
小児から成人に至るシームレスな GH 治療が PWS の糖脂質代謝を正常に保つのに有効であることを述べた論文
2. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Lee PD. Growth Horm IGF Res. 2000 Apr;10 Suppl B:S75-9. Review.
3. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Nagai T, Mori M. Biomed Pharmacother. 1999 Dec;53(10):452-4. Review.
GH 治療は体組成を改善する。T2DM のリスクは増加するかもしれないが、これは肥満によるもので、体重コントロールができれば GH 治療は有用であることを述べた論文。
4. Diabetic ketoacidosis secondary to growth hormone treatment in a boy with Prader-Willi syndrome and steatohepatitis. Yigit S, Estrada E, Bucci K, Hyams J, Rosengren S. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Mar;17(3):361-4. 13 歳男児 PWS。
GH 治療開始後、体重増加とともに T2DM 発症、GH 治療開始 4 週間後に糖尿病性ケトアシドーシスになった。

CQ-14:側湾症発症の原因は筋力低下が主であるか？

【推奨】

PWS 患者において体幹の筋量、筋力が低下する原因は不明であるが、側湾症の発症には体幹の筋量、筋力の低下が関与している。

推奨度 2

エビデンスレベル B

【解説】

側湾症は脊椎が連なり形成される脊柱が側方または前・後方に湾曲するものである。側湾症には原因不明の特発性側湾や基礎疾患を伴う症候性側弯がある。PWS にみられる側弯症は症候性側弯の一つである。PWS患者では上位胸椎が後湾し、頸椎が前湾することが多いことなどからこれまで PWS 患者の側湾症発症には体幹の筋力低下が関わっていると考えられていた。PWS 患者における側湾症発症原因に関する論文は少ないが、PWS 患者の体組成検査を行い、体幹の筋量と側弯症の進行に関連することが報告されている[1, 2, 3]。Butler らは PWS 患者の側湾症と成長ホルモン受容体の遺伝子多型の関連を検討したが、関連がみられなかったことを報告している[4]。

このように PWS 患者における側湾症発症原因に関するエビデンスレベルは様々である。PWS 患者において体幹の筋量、筋力の低下が生じる原因は不明であるが、側湾症発症に体幹の筋量、筋力低下が関与することは多くの専門家が認めるところである。

1. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1274-80.
2. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child.* 2008;93:1012-6.
3. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH treatment in children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;14:138-146.
4. Butler MG, Hossain W, Hassan M, Manzardo AM. Growth hormone receptor(GHR) gene polymorphism and scoliosis in Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2018;39:29-33.

CQ-15:側湾症予測可能か？

【推奨】

側湾症を合併する PWS 患者では体幹筋量低下、傍脊柱筋の左右差、下肢不整列、足の奇形などが高頻度に認められる。これらは側湾発症の予測因子であり、側湾発症予測に有用である。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者における側湾症の発症は体幹の筋力低下に関連すると考えられる。このことから体幹筋力を評価することにより側湾症発症を予測できると考えられる。この考えに合致するものとして体幹筋、特に脊椎を支える傍脊柱筋の増加率や左右差を検討することにより PWS 患者の側湾症の発症、増悪の予測できる可能性を示した報告がある[1]、今後の検討が必要である。一方、Shimらは、肥満度と側湾発症には関連は認められなかったが、側湾症合併 PWS 患者において股関節異形成、下肢不整列、足の奇形がそれぞれ 22.2%、77.8%、47.2%みられることを報告している[2]。下肢不整列、足の奇形の合併は側湾症発症予測因子と考えられる。de Lind van Wijngaardenらは多くの側湾合併 PWS 患者は特発性側湾型合併患者より体幹の除脂肪体重が低い事を報告している[3]。体幹の除脂肪体重の低下、つまり体幹筋量の低下は側湾症予測する因子の一つと考えられる。これらの他には側湾症予測に関する論文は少ない。側湾症予測に関する論文は少なく、エビデンスレベルも高くない。しかし、体幹筋量低下、傍脊柱筋の左右差、下肢不整列、足の奇形などは側湾症発症予測に有用と考えられる。

1. Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Tanaka Y, Yoshino A, Nagai T. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1628-32.
2. Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK. The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:390-5.
3. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child*. 2008;93:1012-6.

CQ-16:側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

【推奨】

側湾症のコブ角 30 度以上でコルセット、ギブスなどでの保存的治療、コブ角 60 度から 80 度では側湾手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側湾症手術が推奨される。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者における側湾症に関する治療には保存的治療であるコルセット、ギブスと観血的治療である側湾症手術がある。Oore らはコルセット治療と側湾症手術の治療開始後 2 年でその効果、術後合併症について比較している。コルセット治療、側湾手術でも同程度の効果が認められたが、側湾症手術の方がコブ角などの改善度は大きい。しかし、術後合併症はコルセットでは 30% であるのに対して側湾手術では 85% と高い [1]。PWS 患者における側湾症手術の術後合併症として脊髄損傷、矯正による脊髄神経麻痺などの重度ものや矯正器具の離脱、頸胸椎後弯などが多くみられることが報告されている [2, 3]。このように PWS 患者の側湾症治療、特に側湾症手術では術後合併症などの報告が多く、術後合併症などを十分考慮し、治療介入をするべきである。コルセット、ギブスなどの治療は側湾症手術と異なり、合併症は少ないが、側湾症の改善度は低い [1]。側湾症の程度 (コブ角) により治療効果が異なるため進行速度などを加味し、治療計画の変更が必要である。

上記のように PWS 患者の側湾症治療に関連する報告はあるが [1-3]、その治療介入のあり方についての報告はない。このため特発性側湾症などの治療介入を参考にすると下記の如くである [4]。側湾症のコブ角 30 度以上でコルセット、ギブスなどでの保存的治療、コブ角 60 度から 80 度では側湾手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側湾症手術が推奨される。上記のように PWS 患者の側湾症治療、特に側湾症手術では術後合併症などの報告が多く、術後合併症などを十分考慮し、治療介入をするべきである。

このように側湾症治療介入のあり方に関するエビデンスレベルは低い。しかし、PWS 患者の側湾症治療介入は特発性側湾症における治療介入に準じて行われることが多く、エビデンスレベルの高いものがない現時点では特発性側湾症における治療介入に準じた治療介入が推奨される。

1. Oore J, Connell B, Yaszay B, Samdani A, Hilaire TS, Flynn T, El-Hawary R; Children's Spine Study Group; Growing Spine Study Group. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2018 Feb 2. doi: 10.1097/BPO.0000000000001123.
2. Greggi T, Martikos K, Lolli F, Bakaloudis G, Di Silvestre M, Cioni A, Bròdano GB, Giacomini S. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. *Scoliosis*. 2010; 15;5:11.
3. Accadbled F, Odent T, Moine A, Chau E, Glorion C, Diene G, de Gauzy JS. Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;15;33:394-401.
4. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512-21.

CQ-17:側湾症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？
コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断法は？

【推奨】

コルセットやギブスなどの保存的治療は側湾症治療として有効である。しかし、側湾症のレベルやそれらの装着時間などにより効果が異なる。合併症は、側湾症手術では高頻度かつ重度で、コルセットなどの保存的治療では低頻度かつ軽度である。側湾症の程度、進行速度などから治療法を選択し、計画的に治療を行う必要がある。

推奨度 1

エビデンスレベル C

【解説】

PWSにおけるコルセット治療に関する報告は少ない。特発性側湾症に関する論文を参考にするとコルセット治療の有効性はその装着時間に左右され、1日13時間以上の装着が望まれる[1]。PWS患者においては肥満の有無や知能、精神状況などの影響が考えられるが、上記のように十分な時間コルセット装着が可能であれば、側湾症治療としてコルセットは有効である[2]。

コルセット装着ストレスに関する報告はない。コルセット装着ストレスは個人差が大きく、ほぼ1日中装着可能である患者もあれば、短時間しか装着できない、もしくは全く不可能な患者もいる。装着時間が確保できない患者においてはコルセットの効果が望めないため側湾症手術を考慮する必要がある。保存的治療の合併症率は低いが、改善度は比較的低い。手術療法は合併症の頻度は比較的高いが、改善度は高いものである。このため側湾症の程度およびその進行速度を考慮し、計画的に治療法を選択すべきである。しかし、コブ角が80度を超える側湾症に対しては手術を考慮せざるをえない[3]。

1. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med.* 2013;369:1512-21.
2. Oore J, Connell B, Yaszay B, Samdani A, Hilaire TS, Flynn T, El-Hawary R; Children's Spine Study Group; Growing Spine Study Group. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2018 Feb 2. doi: 10.1097/BPO.0000000000001123.
3. Weiss HR, Goodall D. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome- comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis.* 2009;4:10. doi: 10.1186/1748-7161-4-10.

CQ-18:側湾発症は骨密度と関連するか

【推奨】

側湾症と骨密度の関連を示す明確なデータは存在しない。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

成人 PWS 患者において骨密度は低下しており、骨折率が高いとされている。しかし、側湾症と骨密度に関連についての報告はほとんどない。Kroonen らは患者数が少ないが、側湾症合併 14 例中 8 例に骨密度低下がみられるのに対して側湾症非合併例 17 例中 3 例に骨密度低下が見られたことを報告している[1]。これに対して Nakamura らは側湾症合併 64 例中と非合併 84 例の骨密度を比較検討し、有意差がなかったことを報告している[2]。骨密度の低下がみられる PWS 患者において側湾症合併は高いものではないことなどから側湾症の発症と骨密度の関連はないと考えられる。しかし、手術後や重度側湾(コブ角 60 度以上)では手術後の経過、重度側湾症の進行に関連するとかんがえられ、骨密度に関して十分注意し、経過観察を行う必要がある。骨粗鬆症を合併した PWS 患者には適切な治療が必要である。

1. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:673-9.
2. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci.* 2014;19:877-82.

CQ-19 行動障害、精神病性障害、癩癩・反復儀式的行動、感情障害、皮膚ピッキングに対して向精神薬(抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬)は有効か

【推奨】

いくつかの小規模研究や症例報告がなされているのみで、これらの薬剤使用の効果について明確なエビデンスは得られていない。

推奨度 2

エビデンスレベル D

【解説】

行動障害、精神病性障害、癩癩・反復儀式的行動、感情障害、皮膚ピッキングのいずれに関しても、エビデンスレベルの高い論文は少ない。むしろ、少数の同一の論文が行動症状の如何に関らず、繰り返し抽出されてくるのが現状である。唯一高いエビデンスレベルを有したのは、Ramerman et al. (2019)だが、PWSに特化したものではなく、あくまでも知的障害一般に関する論文であり、かつ、risperidoneの積極的使用を推奨するものではなく、むしろ、治療終了の可能性を主張する論文である。他の論文も加味して総じていえば、現状では、risperidone, fluoxetine, topiramate, fluvoxamineなどを慎重な観察下に使用することを否定しない程度である。

従来の論文の内容は、以下のようにまとめられる。

- 1) PWSの精神行動症状に対しては、強いエビデンスをもって推奨できる薬物療法はない。
- 2) PWSの精神行動症状に保険適用を取得している向精神薬はない。したがって、その使用はオフ・ラベルとなり、原則として使用しないという姿勢が必要である。
- 3) PWSの行動症状の発現には、身体要因(眠気、食行動等)あるいは状況要因(ルーチン行動の頓挫、特定他者に対する過度の不安等)が関与することが多い。したがって、適度な昼寝、運動等の生活習慣への介入、目につくところに食べ物を置かない、一定のルーチン行動を許容する、当該他者への接近防止などの状況要因への介入が有効な場合がある。
- 4) PWSの精神行動症状に対して向精神薬、特に抗精神病薬を使用する場合、患者と代諾者に十分な説明を行い、同意を得たうえで行う。

したがって、抗精神病薬を使用する場合は、添付文書、海外の文献およびエキスパート・オピニオンを参考にして最小限に使用することが望ましい。具体的には、以下の点に留意すべきである。

- 1) 非薬物的介入と組み合わせる。
- 2) 多剤併用はしない。
- 3) 精神行動症状、とりわけ、癩癩、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等がはなはだしい場合に限定する。
- 4) 錐体外路症状、遅発性ジスキネジアの出現が少ないとされる非定型抗精神病薬を用いる。
- 5) PWSにおいて糖尿病が高頻度の合併症であることに鑑みて、非定型抗精神病薬の中でも、糖尿病に禁忌とされている薬剤は使用しない。
- 6) 副作用(小刻み歩行、嚥下障害、構音障害、寡動、無表情、振戦、流涎、過鎮静)などのリスクを事前に説明し、投与後に副作用が発現する際は、減量ないし中止する。
- 7) 最低用量(risperidone 0.5mg, aripiprazole 3mg, perospirone 4mgなど)から開始し、標的症候への効果と副作用のリスクとを衡量しつつ、必要に応じて漸増する。小児においては、さらに年齢、体重を考慮する。
- 8) 薬物療法開始前後において、以下のポイントをチェックする。
 - ・ 癩癩、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等の標的症候への効果
 - ・ 錐体外路症状(小刻み歩行、嚥下障害、構音障害、寡動、無表情、振戦、流涎等)の有無・程度
 - ・ 日中の過ごし方、活動の状況、午睡の時間・タイミング
 - ・ 歩行障害の有無、転倒のリスク
 - ・ 肝・腎機能など
 - ・ 行動の変化、食欲増進の有無・程度
 - ・ 体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値等

1. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S.J. Prader-Willi Syndrome, Management of Impulsivity, and Hyperphagia in an Adolescent. *Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 May;26(4):403-4. doi: 10.1089/cap.2015.0240. Epub 2016 Mar 30. Review. PMID: 27028699
Prader-Willi Syndrome (PWS)における過食と衝動行為への対応に関するレビュー、特にnaltrexone, bupropionの効果に関するもの。13歳女兒の精神行動症状の一例をあげる。Contrave (ナルトレキソンとブプロピオンの合剤、米国食品医薬品局 (FDA) より、BMI30 kg/m²以上の成人肥満症、もしくは1つ以上の体重に関連する合併症 (高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症など) を有するBMIが27 kg/m²以上の成人体重過多において、食事・運動療法にくわえての補助療法として承認済み) 6週間投与により、BMIは33.9から32.7になり、行動症状も緩和された。naltrexoneは、オピオイド受容体拮抗薬であり、アルコール依存症の薬剤として米国FDAに承認されている。ブプロピオン (bupropion) は、抗うつ薬の一種でノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬 (NDRI) に分類される。日本では未承認。
2. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome- Results of a 2-year longitudinal study. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
オランダ・ロッテルダム・グループの研究。61人 (7-17歳) のPWS患者に対して構造化診断面接を施行。このうちの38人に対して、2年後フォローアップ診断を施行。研究開始に先立ち、2名男児に精神病性症状あり、抗精神病薬での治療歴あり。開始時点では精神病症状を有する者なし。2年間の観察期間中に1人の男児が精神病症状ゆえに抗精神病薬の服用を要した。2年後に精神病症状を有した者はなし。反抗挑戦性障害が最も高頻度 (20%) にみられ、年齢、性別、遺伝子型、IQの影響はなかった。
3. Kohn Y, Weizman A, Apter A. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. *Int J Eat Disord*. 2001 Jul;30(1):113-7. PMID: 11439417.
イスラエル・エルサレムからの報告。1例報告。14歳男児に対してfluvoxamineとfluoxetineを投与したところ、食行動の増悪と体重の増加が認められた。
4. Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Dec;102(6):461-5. PMID: 11142437.
前向き、オープンラベル研究。7人 (成人6人、思春期1人) の重度行動症状をとまなうPWS患者に対して、リスペリドンを37週間投与 (1-3mg/day; 平均1.6mg/day)。Clinical Global Improvementの得点は、1名が1点 (very much improvement)、6名が2点 (much improved) であり、3点 (minimally improved)、4点 (no change) はいなかった。7人中5人の患者で体重は減少。15歳男児1名が2kgの増加。錐体外路症状等の副作用はなし。
5. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr*. 2016 Jan;175(1):9-18. doi: 10.1007/s00431-015-2670-x. Epub 2015 Nov 19. Review. PMID: 26584571.
6. システムティック・レビュー。MEDLINEで1967/01-2014/12の期間。キーワードはPWSと薬理的治療関連用語。241本の論文、合計102人の患者。内訳は以下のとおり。
risperidone (three reports, n = 11)、fluoxetine (five/n = 6)、naltrexone (two/n = 2)、topiramate (two/n = 16)、fluvoxamine (one/n = 1)、mazindol (one/n = 2)、N-acetyl cysteine (one/n = 35)、rimonabant (one/n = 15)、fenfluramine (one/n = 15)。
自傷、衝動性/攻撃性に対してtopiramateが有効。母性片親性ダイソミーの精神病性症状に対して、risperidoneが有効。皮膚ピッキングに対して、N-acetyl cysteineが有効。薬物療法の研究は不十分。RCTが待たれる。
7. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696.

教科書的な総説論文。SSRIは以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神病性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき。

8. Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ. Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled, randomised, double-blind discontinuation study. *J Intellect Disabil Res.* 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.
知的障害一般における問題行動に対するrisperidoneの中止可能性に関する研究。プラセボ対照群—二重盲検ランダム化治療中止試験。11人の治療中止群は14週かけて、段階的にrisperidoneをプラセボに置換。14人の対照群はrisperidoneを量を変えずに維持。治療終了8週間後、異常行動 (Aberrant Behavior Checklist)、および、その他の変数 (ジスキネジア、アカシジア、パーキンソン症状、体重、腹囲、過鎮静、血液検査データ)を両群間で比較。治療終了群のうち82%は、完全にオフにできた。焦燥については、両群間で有意差はなし。ただし、常同行為については、治療継続群のほうが有意に好ましい結果であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値については、治療終了群のほうが好ましい結果であった。長期にわたるrisperidone使用において、それを治療終了しても、焦燥を増悪させることなく、問題行動を軽減させることは可能であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値については、かえって好ましい結果を得る可能性がある。
9. Allas S, Caixas A, Poitou C, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *PLOS* Published: January 10, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190849>.
AZP-531は、ファースト・イン・クラス薬 (画期的新薬) の非アシル化グレリンで、動物においてアシル化グレリンのオレキシン作動性効果を阻害し、ヒトにおいて糖代謝と体組成を改善することが知られている。47人のPWS患者に対してAZP-531を14日間にわたり投与し、対照群と比較した。AZP-531において、過食スコア (Hyperphagia Questionnaire, HQ) の平均スコア、9項目スコア、重症度ドメインいずれにおいても、有意な改善が得られた。AZP-531において、腹囲、体脂肪量にて有意な減少が認められたが、体重においては有意差はなかった。AZP-531は、食後血糖値レベル上昇を有意に低下させた。
10. Dykens EM, Miller J, AUgulo M et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight.* 2018 Jun 21; 3(12): e98333. Published online 2018 Jun 21. doi: 10.1172/jci.insight.98333
思春期PWS症例に対するカルベトシン (オレキシン類似物質) の前向きランダム化二重盲検試験。投与群 (17人) 対プラセボ群 (20人) の比較。14日間。カルベトシン投与群は、対照群に比して、食行動 (HPWSQ-R合計スコア) が有意に軽減。食行動への効果は、他のエンドポイント (強迫症状=YBOCS, 概括臨床評価Clinical Global Impression) と相関。有害事象の頻度に有意差なし。

CQ-20: 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$)-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、血清 IGF-I および IGFBP-3、GHRH (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)あるいはアルギニン (0.5 g/kg) 負荷時の GH を検討した。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 $\mu\text{g}/\text{L}$ [12.2 ~ 29.7] で 9 例 (15%) において 9 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満であったが、成人 GHD の基準 (GH 頂値 $< 9 \mu\text{g}/\text{L}$ 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-21: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), 米國小児科学会の遺伝学委員会は, 停留精巣に対して, 手術の前に hCG 投与を試みることを推奨している(文献 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、原始卵胞プールや小さな胞状卵胞は保たれるが、卵胞の成熟や二次性徴の進行が障害される。エストラジオール低値の割に、LH 値は相対的に低値、FSH 値は正常。思春期の発来は正常と変わらないが、進行が遅延する(文献 11)。

PWS 男性では妊孕性の報告はないが(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)。

【文献】

1. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(2): 121-128.
2. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016 Aug; 63(1): 47-77.
3. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 May 6; 10: 39.
4. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod*. 2015 Nov; 30(11): 2587-2596.
5. Vogels A, Moerman P, Frijns JP, Bogaert GA. Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile? *J Urol*. 2008 Oct; 180(4 Suppl): 1800-1804.
6. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar; 97(3): E452-459.
7. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res*. 2009; 72(3): 153-159.
8. Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, Spera S, Marzano C, Lenzi A, Cappa M, Crinò A. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan; 76(1): 72-77.
9. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
10. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Grüters A, Simoni M. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 91(3): 892-898.
11. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep; 97(9): E1766-1773.

12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan; 14(1): 10-26.
13. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
14. Fillion M, Deal CL, Van Vliet G. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2006 Dec; 149(6): 874-876.
15. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Erlichman M, Pollak Y, Gross-Tsur V. Characterization of minipuberty in infants with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82(4): 230-237.
16. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res*. 2000; 53(6): 279-287.
17. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003 May; 162(5): 327-333.
18. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
19. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 Nov; 423: 58-59.
20. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015 Jan; 193(1): 291-298.
21. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul; 94(7): 2262-2268.
22. Brandau DT, Theodoro M, Garg U, Butler MG. Follicle stimulating and leutinizing hormones, estradiol and testosterone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Mar 1; 146A(5): 665-669.
23. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb; 162(2): 377-384.
24. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr*. 2012 Jul; 55(7): 224-231.
25. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
26. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, Benarroch F, Gross-Tsur V. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec; 161A(12): 3030-3034.
27. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr*. 2001 Apr; 90(4): 455-459.
28. Akefeldt A, 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-22: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、貼付製剤やゲル製剤を用いることで、より生理的に投与することが可能である。しかし、PWS 患者は、皮膚過敏や引っかきがあるため、外用療法が困難な可能性がある(文献 12, 14, 18)。また、高価で連日投与が必要であることから、投薬遵守や PWS 患者における皮膚過敏や皮膚の引っかきのリスクの点で問題となる(文献 18)。テストステロンの筋肉注射を推奨する専門家もいる。その場合、1回 50-100mg, 28 日毎から開始し、徐々に成人量まで増量する。最終身長が不当に低下しないよう、身長と骨成熟の注意深いモニターが必要である(文献 12)。

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

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

【文献】

1. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. Horm Res. 2000; 53(6): 279-287.
2. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, Grüters A, Simoni M. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar; 91(3): 892-898.
3. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr. 2003 May; 162(5): 327-333.
4. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Horm Res Paediatr. 2010; 74(2): 121-128.
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012 Jan; 14(1): 10-26.
6. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
7. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
8. Müller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr Suppl. 1997 Nov; 423: 58-59.
9. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. J Urol. 2015 Jan; 193(1): 291-298.
10. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
11. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jul; 94(7): 2262-2268.
12. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. Transl Pediatr. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
13. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. Korean J Pediatr. 2012 Jul; 55(7): 224-231.
14. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. Int J Pediatr Endocrinol. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
15. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Adv Pediatr. 2016 Aug; 63(1): 47-77.
16. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. Reprod Biol Endocrinol. 2012 May 6; 10: 39.
17. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennarroch 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, Bennarroch 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, Spinuzzi 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-23: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)。

【文献】

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
2. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
3. Eiholzer U, Grieser J, Schlumpf M, l'Allemand D. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res*. 2007; 68(4): 178-184.
4. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
5. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.

CQ-24: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頻度は低いですが、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ヒドロコルチゾン(ドゥルサクトン)を常備しておく(文献 1, 17)。

成長ホルモン治療が PWS 患者の副腎機能に及ぼす影響は不明である。GH は 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)

<PWSにおける副腎機能検査>					
研究(論文)	人数	対象年齢(歳)	負荷試験名	副腎不全割合(%)	備考
de Lind van Wijngaarden RF et al. 文献4	25	9.7 (3.7-13.6)	overnight metyrapone	60(15/25)	負荷前の唾液中Fは、副腎不全の有無で差がない
Connell NA et al. 文献5	25	7.2 (0.43-16.3)	insulin(15) high-dose ACTH (250 μg)(6) low-dose ACTH (1 μg)(4)	4(1/25)	
Nyunt O et al. 文献7	41	7.68±6.23	low-dose ACTH (1 μg)	0	
Farholt S et al. 文献9	57	22 (0.58-48)	high-dose ACTH (250 μg)	0	
	8	2.6 (1.6-3.6)	insulin	0	
Corrias A et al. 文献6	84	7.7 (0.8-17.9)	low-dose ACTH (1 μg) high-dose ACTH (250 μg)	14.3(12/84) 4.8(4/84)	
Grugni G et al. 文献8	53 7	27.9 (18-45.2)	low-dose ACTH (1 μg) high-dose ACTH (250 μg)	15.1(8/53) 7.5(4/53)	
Beauloye V et al. 文献10	20	5.6 (0.8-14.7)	insulin(7) glucagon(14)	5(1/20)	1名は両方の検査を受けた
Oto Y et al. 文献11	36	2.0 (0.6-12)	insulin	0	64%の患者でピークの遅れ
Obrynba KS et al. 文献12	21	13.9 (4-53)	overnight metyrapone low-dose ACTH (1 μg)	0	6/21(29%)でlow-dose ACTH (1 μg) に対するFの反応不良 low-dose ACTH (1 μg) testは間違った判定の可能性はある

【文献】

- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
- 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.
- Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Farholt S, Sode-Andersen J, 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.
- Beauloye V, Dhondt K, Buisse 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.
- 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.
- Obrynba KS, Hoffman RP, Repaske DR, Anglin K, Kamboj MK. No central adrenal insufficiency

- found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jul 26; 31(7): 809-814.
13. Barbara DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. *J Clin Med Res.* 2012 Oct; 4(5): 346-348.
 14. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet.* 2001 Nov; 38(11): 792-798.
 15. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clericuzio CL. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A.* 2004 Jan 15;124A(2):158-164.
 16. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A.* 2004 Feb 1; 124A(4): 333-338.
 17. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
 18. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008 Apr 1; 146A(7): 881-887.

CQ-25: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)。

【文献】

1. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. Horm Res. 2000; 53(6): 279-287.
2. Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2007 Mar 1; 143A(5): 488-492.
3. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfluss IM. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. Am J Med Genet A. 2008 Mar 1; 146A(5): 570-577.
4. Dudley O, McManus B, Vogels A, Whittington J, Muscatelli F. Cross-cultural comparisons of obesity and growth in Prader-Willi syndrome. J Intellect Disabil Res. 2008 May; 52(Pt 5): 426-436.
5. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M; French Reference Centre for PWS. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Horm Res Paediatr. 2010; 74(2): 121-128.
6. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, Deal C, Van Vliet G, Chanoine JP. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. J Pediatr. 2013 Sep; 163(3): 800-805.
7. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, Belgorosky A. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Oct; 73(4): 546-550.
8. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Sep; 67(3): 449-456.
9. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.

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

CQ26: PWS では糖尿病発症頻度が高いか

【推奨】

PWS 患者の糖尿病発症頻度は、一般集団よりも有意に高く、特に、成人期における 2 型糖尿病が高頻度となる。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

PWS 患者は、特に 2 型糖尿病を成人期に高頻度に呈する。例えば、211 名の PWS において 13.7%(平均年齢 15.9±3.6 歳)が T2DM を有していたという報告や (1)や、66 名の PWS コホート研究において DM (T2DM) 合併頻度は成人では 25%、発症年齢の平均は 20 歳という報告がある (2)。18 歳以上では T2DM と関連する因子は肥満、HOMA-IR、高脂血症/性腺機能低下症/中枢性思春期早発症が関連していた。一方小児では肥満の重症度にかかわらず合併はまれである。インスリン抵抗性は予測に反し低く、インスリン分泌の低下が見られる。

1. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Aug 30;12(1):146. doi: 10.1186/s13023-017-0702-5.
2. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. *Adv Pediatr.* 2016 Aug;63(1):47-77. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005. Review.

CQ27: PWS における糖尿病の管理において推奨される治療法はあるか

【推奨】

一般的な食事療法や運動療法は推奨される。食事/運動療法を行っている上で、インスリン、メトホルミン、 α GI、GLP1 作動薬、SGLT2 阻害薬、トログリタゾンの使用は有用と推測されるが、いずれも症例ベースあるいは横断的調査による報告であり、有効性の確立している薬剤は認められない。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

食事療法については、1 歳までの早期に食事介入を行うことが奨められる。早期介入による肥満の防止は糖尿病予防において有効であるが、一度肥満になると非常に厳格な食事療法以外は無効である。高度肥満には胃縫縮術など外科的治療が考慮される。食事療法の有効性は、(文献 56)8 名の肥満成人 PWS (4 名は DM 合併)を 12 ヶ月間グループホームで生活させて、厳格な食事制限を行ったところ、12 ヶ月後の体重は全例で減少、減少量は平均 17kg。糖尿病は、全例で血糖値は正常化、インスリンまたは経口糖尿病薬の減量あるいは中止が可能であったことから支持されるが (1)、一般的な治療とすることは適切とはいえない。食事/運動療法を行っている上で、インスリン、メトホルミン、 α GI、GLP1 作動薬、SGLT2 阻害薬、トログリタゾン、GLP-1 アナログ(リラグルチド)の使用は有用と推測されるが、いずれも症例ベースあるいは横断的調査による報告であり、有効性の確立している薬剤は認められない。

1. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. *South Med J*. 1995 Feb;88(2):182-4.
2. Characterization of diabetes mellitus in Japanese prader-willi syndrome. Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, Obata K, Murakami N, Nagai T. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2011 Apr;20(2):33-8. doi: 10.1297/cpe.20.33. Epub 2011 Oct 7.
3. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):755-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03280.x.
4. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with Exenatide. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, Fernando DJ. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):e1-2. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.009. Epub 2011 Jan 11.
5. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. Chan NN, Feher MD, Bridges NA. *J R Soc Med*. 1998 Nov;91(11):598.

【作成委員】

名前	所属	専門領域
緒方勤	国立大学法人浜松医科大学・小児科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医
川井 正信	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター・研究所/消化器・内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医
村上 信行	獨協医科大学埼玉医療センター・小児科	小児科専門医 臨床遺伝専門医・指導医
井原 裕	獨協医科大学埼玉医療センター・こころの診療科	精神科専門医
室谷 浩二	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(臨床研究所)・内分泌代謝科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医
堀川 玲子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医・指導医
高橋 裕	奈良県立医科大学・糖尿病内分泌内科	内科専門医 内分泌代謝科専門医・指導医

【作成委員および作成協力者の利益相反】

各委員より日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス(平成29年3月)に従って、以下のような申告を得た。その他の作成委員および作成協力者に、開示すべき利益相反はなかった。

【作成のための資金源】

- (1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業): プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成(性分化疾患を含む)(H30-難治等(難)-一般-011)(研究開発代表者: 緒方勤)
- (2) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業): 性分化・性成熟異常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(研究開発代表者: 緒方勤)

【作成の経過】

本ガイドラインの作成については、**Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014**を参考にし、低ホスファターゼ症の症状と診断、治療と管理に関するクリニカルクエスチョン(**clinical question: CQ**)を設定し、システムティックレビューで得られたエビデンス総体に基づいて各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員および作成協力者全員の議論により決定した。

1. クリニカルクエスチョン(CQ)の設定

CQ の構成要素として、**PICO**(**P**: patients, **problem**, **population**, **I**: interventions, **C**: comparisons, **controls**, **comparators**, **O**: outcomes)を用いた。患者アウトカムに対して CQ を作成し、抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、各アウトカムに 1~9 点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重性が高いとする方法を採用した。1~3 点は「重要ではない(not important)」、4~6 点は「重要(important)」、7~9 点は「重大(critical)」として分類し、実際に SR を行うアウトカムは「重大」なものと 6 点でより重要と判断したものに対して行った。

2. 文献検索

各 CQ について作成委員が検索キーワードを決定し、検索式を作成したのち、MEDLINE (PubMed)を用いて検索した。一次スクリーニングではタイトルおよびアブストラクトから CQ に合っていないものを除外した。二次スクリーニングにおいては各作成委員がフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択した。さらに、その後、有用と判断した論文は追加した。

3. 文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

Prader-Willi症候群は稀少疾患であるため無作為化比較試験の報告はなく、横断研究および症例報告が主体であった。本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表1に示す定義づけを、推奨の強さとして表2に示すものを使用した。各作成委員が作成した推奨文について委員間で利益と害のバランスの評価を検討したのち、作成委員全員の校閲を受けて決定した(表 2)。

表1 エビデンスの強さと定義

A(強)	効果の推定値に強く確信がある
B(中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

1 強い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 弱い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを提案する
なし	どちらともいえない

4. 外部評価

1. 日本小児内分泌学会会員意見聴取(2020 年 X月X 日ー2020 年 X月X 日)
 2. 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言(2020 年 X月X 日ー2020 年 X月X 日)
 3. 日本小児内分泌学会理事会レビュー(2020 年 X月X 日ー2020 年 X月X 日)
 4. 日本小児内分泌学会理事会承認(2020 年 X月X 日)
5. 患者団体への意見聴取

患者団体(竹の子の会、Prader-Willi症候群協会)への意見聴取を行った(2020 年 X月X 日)

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えられらるるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある

資料 2 プラダー・ウイリ症候群における側弯症の重症度分類(案)

193. プラダー・ウイリ症候群

(3)側弯症

<重症度分類>

重症

側弯(前・後弯も含む)cobb 角 50 度以上で年間 5 度以上の悪化を認めるもの

側弯(前・後弯も含む)により modified Rankin Scale で 4 以上のもの

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上(中等度の障害)を対象とする。なお、いずれかが 4 以上のものを重症とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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って、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。

資料3 プラダーウィリ症候群移行期医療ガイド(公開済み)

移行期医療支援ガイド

Prader-Willi 症候群

大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 川井 正信東北
大学医学部 小児環境医学 藤原幾磨
神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学
高橋 裕浜松
医科大学小児科 緒方勤
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 位田 忍

1. 疾患名および病態

Prader-Willi 症候群(PWS)は、15 番染色体 q11-q13 領域に位置する父性由来の遺伝子の機能喪失により生じる。15 番染色体q11-q13 領域の欠失によるものが約 75%、15 番染色体の 2 本ともが母由来である母性 UPD(maternal uniparental disomy)によるものが約 25%である。まれな原因として、ゲノム刷り込みをコントロールする imprinting center に異常を有する場合があり、この場合は次子の罹患に関する遺伝相談が必要である。PWS は約 15,000 出生に 1 人の発生で、性差、人種差はない。

2. 小児期における一般的な診療

【主な症状】

妊娠中に胎動の低下を認める。特徴的顔貌（アーモンド型の目、狭い前額部、下向きの口角など）、小さな手足、皮膚色素低下、体温調節不良、低身長、性腺機能低下、眼科的異常（内斜視、近視、遠視など）、構音障害（鼻に抜けるような声）、皮膚の引っかき(skin picking)、**特徴的な異常行動・精神症状**を認める。視床下部の機能障害がその主たる病態と考えられる。以下に年齢別の特徴を記す。

1) 新生児期-乳児期

筋緊張低下、哺乳障害、運動発達遅滞、精神遅滞を認める。哺乳障害に対して、経管栄養を必要とする場合もある。男児では停留精巣やマイクロペニス が 90%以上に認められる。

2) 幼児期

幼児期より食欲亢進による過食が出現しはじめる。

3) 小児期

過食がコントロールされない場合、肥満が進行する。特徴的な性格特性・行動異常(癩癪、頑固、こだわり、衝動的行動、盗癖、虚偽、skin picking など)が出現しはじめる。

4) 思春期

特徴的な性格特性・行動異常が強くなってくる。肥満に伴う糖尿病の発症も増加してくる。性腺機能低下に起因する二次性徴の未発来、遅延や不完全な成熟を認める。

【診断の時期と検査法】

新生児期に筋緊張低下を契機に診断されることが多いが、いずれの年齢層でも診断されうる(1)。症候性肥満の鑑別にあがる。理論的には、メチル化試験により 15 番染色体の PWS 責任領域に父由来の非メチル化 DMR (メチル化可変領域) が存在しないことが示されれば、PWS の確定診断となる。その後 FISH 法などを用いてその原因を検索する。平成 30 年 4 月よりメチル化検査 (SNRPN メチレーション PCR) を保険診療で行うことができるようになっている。それ以前に診断された症例では、その当時に保険診療で解析可能であった FISH 法でのみ解析されている場合がある。その場合、アンジェルマン症候群でも同部位 (母親由来の染色体) の欠失を認めることがあるため、臨床症状の評価は重要である。

【経過観察のための検査法】

肥満の評価のための体組成評価を定期的に行う。糖尿病や高脂血症の評価を行うために血液検査を定期的に行う。GH 治療を行っている場合は、その副作用の評価のための検査も行う。思春期相応年齢には、性腺機能評価を行う。

【治療法】

PWS に対する根本的な治療法は存在しない。肥満の予防と行動異常への対応が最も大切で、乳児期早期から多職種による管理プログラムが設け、年齢ごとの対応を行うことが重要である(2)。表にそのプログラムを示す。

1) 食事療法

早期からの食事療法は肥満予防に有効である(3, 4)。しかし、視床下部障害や知的障害のため、食事療法は困難なことも多く、周りの見守りと周囲の理解が必要である。以下に年齢ごとの食事療法の特徴を示す。

乳児期：筋緊張の低下のため、摂食量の確保にしばしば経管栄養が必要になる。

幼児期：この時期には過食が始まる。目標エネルギー＝身長 (cm) ×10kcal を目安とし、蛋白、ビタミン、ミネラルは充分補う。食事のルールを児に教え、食物への潜在的な執着心をコントロールしていく準備をする。

学齢期：幼児期からの食事療法を継続する。学校に疾患を理解してもらい、給食やイベント時の食事のとり方の対策をする。問題行動に対しても母親とともに対応策を考える。

中学・高校生：食事量について児も交えて説明し、成長期終了までに運動習慣をつけるようにする。

2) 運動療法

PWS の肥満・体組成改善に対する運動療法の有効性が報告されている(5)。弱い負荷、短時間でもよいので継続して行うことが大切である。

3) 成長ホルモン (GH) 治療(6)

身長 SD スコアが-2.0SD 以下の PWS に対しては、GH 治療の適応がある。GH 治療は、身長増加作用以外にも、体組成、運動能、知能、呼吸機能を改善することが報告されている。

PWS では体脂肪率が増加し、筋肉量が減少しているが、GH 治療により改善する。PWS における GH 治療量は 0.245mg/kg/週であるが、GH 治療により扁桃腺やアデノイドが肥大し、無呼吸を悪化させる可能性があるため、少量 (半量程度) から GH を開始することが一般的である。GH 開始前には呼吸状態の評価が推奨される。なお、糖尿病の合併、高度肥満は GH 治療の禁忌である。GH 治療中は、側彎、糖代謝異常などの合併症に対するモニターを定期的に行う。

3. 移行期・成人期における一般的な診療

【主な症状】

- 1) 肥満：小児期に引き続き過食に伴う肥満を認める。自身による食生活の管理は困難である。
- 2) 性腺機能低下：思春期の未発来、遅延、不完全な成熟を認める。性腺機能低下に起因する骨粗鬆症を認める。女性では無月経を認める場合もある。
- 3) 行動異常・精神症状：過食、反復行動、強迫的行動、癩癩、皮膚の picking、情動障害を認める。情動性精神病性障害は母性 UPD 患者に多い。精神症状は 30 歳ごろより落ち着いてくるが、過食は生涯持続する。

【経過観察のための検査法】

肥満の評価のために DXA などを用いて体組成評価を定期的に行う。さらに肥満の合併症である、糖尿病、高脂血症を評価するための血液検査を定期的に行う。定期的な性腺機能評価の血液検査を行う。睡眠時無呼吸、心機能の評価が必要な場合もある。

【治療法】

PWS に対する根本的な治療法はない。総合的医療者が、専門医や障害福祉分野の支援者と連携し行う包括的支援体制が引き続き必要となる(2)。

- 1) 肥満：小児期に引き続き、食事療法・運動療法が主体となる。GH 治療中止後に体組成が悪化することが報告されており(7)、GH 中止後は肥満の管理がより困難になる。また、学校を

卒業すると必然的に運動量が減り、食事に対する周囲の見守りも甘くなり、肥満が悪化しやすい。

- 2) 性腺機能低下：必要であれば性ホルモンの補充を行う。適切なホルモン補充は骨密度の維持にも重要である。性ホルモン補充の際は、行動異常・精神症状の悪化に注意が必要である。

- 3) 行動異常・精神症状：行動異常・精神症状への対策は環境整備が一番重要である。地域の支援者（学校教員、支援相談員、障害福祉課の職員など）と綿密に連絡を取り、患者の行動特性に応じた対応を心がける。ただ、精神症状が重篤な場合は、精神科医の関与による治療が望まれる。専門医のもと、必要に応じて薬物治療を行う。児童・思春期から成人期に至るまでの長い期間を一貫して関与できる精神科医の存在が期待される。

【合併症とその対応】

PWS 患者の死亡の原因としては、肥満に伴った呼吸不全や心不全に起因することが多い。

- 1) 糖尿病、高脂血症：食事療法、運動療法、薬物療法を行う。糖尿病は 20 歳ごろから増加することが知られている。精神発達遅滞のため、糖尿病の厳格な管理を行うことが困難な場合が多い。

- 2) 循環器疾患・高血圧：体重管理とともに、必要に応じ薬物療法を行う。

- 3) 睡眠時無呼吸：呼吸障害やそれに伴う心機能障害は PWS の死因になるため、呼吸管理は重要である。必要に応じ、夜間 CPAP の導入などを行う。

【移行にあたっての注意点】

- 1) PWS 患者は環境の変化への対応が苦手であるため、急な主治医の交代は患者へのストレスが大きい。

- 2) 合併症、症状が多岐にわたるため、複数の診療科に受診する必要がある。そのため、中心となる医師の存在や医療ケースワーカー、支援相談員、障害福祉課とのかかわりが必須であ

る。

3) 以上から、主治医の交代は慎重に行う必要がある。小児科で診療を続け医師・患者の関係を少しずつ変えながら、成人診療科側の受入れ体制を整えつつ、成人診療科への受診を適宜進めていく。

4. 移行期・成人期の課題

【妊孕性】

PWS における性腺機能低下は、視床下部の異常に起因する低ゴナドトロピン性性腺機能低下のみでなく、原発性性腺機能低下の要素も関わっていること報告されている(8,9)。男性では、停留精巣に起因する要素もある。しかし、性腺機能低下の程度には個人差があり、実際妊娠した PWS 女性の報告もある(10,11)。PWS 女性の養育能力を考えると、妊娠予防のため

の適切な見守り、必要であれば投薬処置が必要な場合もある。PWS 男性が父性を獲得した報告は知る限り存在しない。

【社会的問題】

1) 就学

就学に際しては、地域の支援者（学校関係者など）とあらかじめ相談し、対応を決めることが重要である。学校生活では、給食などの食事面での配慮が必要である。適宜、主治医、栄養士と相談し、学校への適切な対応を行う。

2) 就労

就労に関しても、社会的支援が必要で、職業相談などを利用する。

5. 医療支援制度

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

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

【難病医療費助成制度（指定難病）】 以下を満たす場合、助成の対象となる

- 1) コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧
- 2) 睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

6. 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

適切な社会的対応と治療がなされれば PWS 患者の生命予後は良好です。精神発達遅滞があるため、代弁者の協力は必要であり、常に支援者による見守りが必要です。患者が持つ行動特性が周りから理解されないため、社会生活への適応が難しいです。PWS 患者は感情豊かで、幼い子をかわいがるなどの優しい特性を有しています。このような患者の特性を理解して診療いただければ幸いです。

7. 成人診療科から小児科医へのメッセージ

成人PWSでは多くの症例でGH、性腺系を含む内分泌治療、肥満に関連した糖尿病などの合併症、精神科的問題などの治療が適切に行われていないことが多い状況です。その原因は複合的ですが、服薬や通院のアドヒランスの問題、治療薬の保険適用の問題、疾患特異性である精神症状・行動異常と、家族による支援の困難さ、成人診療科において適切な受け入れ先がないことが大きな要因になっていると考えられます。

成人の場合、移行の際にはそれぞれの合併症に応じた診療科でのフォローが必要になります

が、内分泌代謝関連合併症が主な場合には、内分泌代謝科が主科となるのが適切である一方で、現実的には地域や病院の状況、家族の希望、社会的状況などによって主科にこだわらず、糖尿病内科や精神科と小児科との併診などの柔軟な対応が必要だと

考えられます。

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

引用文献

- 1) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001;108:E92.
- 2) Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4183-4197.
- 3) Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:2-9.
- 4) Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:651-655.
- 5) Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincon-Castanedo C, Rubin DA, Lucia A. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:649-661.
- 6) Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-1087.
- 7) Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4110-4116.
- 8) Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E452-459.
- 9) Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1766-1773.
- 10) Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:789-790.
- 11) Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr*. 2001;90:455-459.

資料4 プラダーウィリ症候群の難病プラットフォーム登録内内容(案)と契約内容

項目数合計:85

年齢: 才(月齢不要) 1

性別:男性・女性 1

1. 診断について

- 1.1. 遺伝学的検査を受けましたか? (はい・いいえ) 1
(1.1で、はいと答えた方へ)
- 1.2. 受けた方はいつ頃受けましたか?()才頃 1
- 1.3. どのように診断されましたか?(欠失・UPD・その他) 1

2. 成長ホルモン治療および体組成に関する検査について

- 2.1. 成長ホルモンを投与したことがありますか? 1
(現在投与している・過去に投与していた(現在は投与していない)・投与したことがない)
- 2.2. 投与ありの患者さん(2.1で、現在投与している・過去に投与していた(現在は投与していない)と答えた方)の治療開始前と現在の身長、体重について
 - 2.2.1. 治療開始時期()才から投与、1
 - 2.2.2. 治療開始時:身長 cm、体重 kg 2
 - 2.2.3. 現在:身長 cm、体重 kg 2
- 2.3. 投与なしの患者さん(2.1で、投与したことがないと答えた方)の現在の身長、体重について
 - 2.3.1. 現在:身長 cm、体重 kg 2
- 2.4. 体組成に関する検査について
 - 2.4.1. 体組成に関する検査を受けたことがありますか? (はい・いいえ)1
 - 2.4.2. 受けたことがある人の検査内容についてお答えください。
(体脂肪率測定・CT脂肪評価・MRI検査・その他(ご記入ください))5

3. 側弯症および骨密度に関する検査について

- 3.1. 側弯症はありますか?:(はい・いいえ)1
- 3.2. 側弯症の患者さん(3.1で、はいと答えた方)について
 - 3.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
 - 3.2.2. 発症時のcobb角()度 1
 - 3.2.3. 治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
 - 3.2.4. 治療を受けている(た)方の現在のcobb角()度 1
 - 3.2.5. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。
(例:コルセット、ギプス、手術(術式)、期間、治療開始時のcobb角等)1
- 3.3. 骨密度に関する検査について
 - 3.3.1. 骨密度に関する検査を受けたことがありますか? (はい・いいえ)1
 - 3.3.2. 受けたことがある人の検査結果についてお答えください。
(正常・骨減少症・骨粗鬆症) 1

4. 糖尿病について

- 4.1. 糖尿病はありますか(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 4.2. 糖尿病の患者さん(4.1で、はいと答えた方)について
- 4.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
- 4.2.2. 発症時のHbA1c値(ヘモグロビンA1c)() 1
- 4.2.3. 治療を受けています(した)か?(はい・いいえ) 1
- 4.2.4. 現在のHbA1c値(ヘモグロビンA1c)() 1
- 4.2.5. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください。1
(例:食事指導(内容)、服薬治療(薬の種類)等)

5. 高血圧について

- 5.1. 高血圧はありますか(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 5.2. 高血圧の患者さん(5.1で、はいと答えた方)について
- 5.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
- 5.2.2. 発症時の血圧の値() 1
- 5.2.3. 治療を受けています(した)か?(はい・いいえ) 1
- 5.2.4. 現在の血圧の値() 1
- 5.3. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください 1
(例:服薬治療(薬の種類)等)

6. 睡眠時無呼吸症候群について

- 6.1. 睡眠時無呼吸症候群はありますか(した)か?:(はい・いいえ)1
- 6.2. 睡眠時無呼吸症候群の患者さん(6.1で、はいと答えた方)について
- 6.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
- 6.2.2. 治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 6.2.3. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。 1
(例:手術(術式)、運動療法、服薬指導等)

7. 内分泌学的異常について

- 7.1. 性ホルモン補充を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 7.2. 性ホルモン補充を受けている患者さん(7.1で、はいと答えた方)について
- 7.3. 治療時期はいつです(した)か?()才頃 1
- 7.3.1. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。 1
- 7.3.2. 性ホルモン補充開始後に行動面の変化はありますか?:(はい・いいえ) 1
- 7.3.3. 変化があった時の内容を記入してください。 1
- 7.4. 他に何らかのホルモン補充を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 7.4.1. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください: 1

8. 食に関する行動症状(食行動症状)について

※症状の程度によらず、ある/なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 8.1. 食行動症状はありますか?:(はい・いいえ) 1
- 8.2. (8.1で、はいと答えた方へ)その食行動症状について下記ですか?
- 8.2.1. 食べられるものを何でも食べる:(はい・いいえ)1
- 8.2.2. 食べられるものを探す:(はい・いいえ) 1
- 8.2.3. 食べられるものをしまい込む(机、かばん、自室など):(はい・いいえ) 1
- 8.2.4. 変わったもの(バター・ジャム・調味料など)を食べる:(はい・いいえ) 1
- 8.2.5. 食べ物ではないもの(イチゴ味の歯磨き・メロンのにおいのシャンプーなど)を食べる:
(はい・いいえ) 1
- 8.2.6. お店のもの・他人のものでも食べてしまう:(はい・いいえ) 1
- 8.3. 8.2の食行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ)1
- 8.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください 1
(例:食事指導(内容)、服薬治療(薬の種類)等)

9. 食に関するもの以外の行動症状について

※症状の程度によらず、ある／なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 9.1. 食に関するもの以外の行動症状はありますか?:(はい・いいえ)1
- 9.2. (はいと答えた方へ)その症状について下記があります(した)か?
- 9.2.1. おこりっぽい:(はい・いいえ) 1
- 9.2.2. 泣き叫ぶ:(はい・いいえ) 1
- 9.2.3. 暴れる:(はい・いいえ) 1
- 9.2.4. こだわる:(はい・いいえ) 1
- 9.2.5. 皮膚を掻きむしる:(はい・いいえ) 1
- 9.2.6. 肛門をいじる:(はい・いいえ) 1
- 9.2.7. 同じ質問をする、同じことを繰り返す:(はい・いいえ)1
- 9.2.8. 本当ではないことを言う:(はい・いいえ)1
- 9.2.9. 嘘をつく:(はい・いいえ) 1
- 9.2.10. かたまってしまう:(はい・いいえ) 1
- 9.2.11. 見えないものが見えるという:(はい・いいえ) 1
- 9.2.12. 聞こえないものが聞こえるという:(はい・いいえ) 1
- 9.2.13. 昼間からよく寝る:(はい・いいえ) 1
- 9.3. 9.2の行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ)1
- 9.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容について下記をお答えください。
- 9.3.2. 服薬治療:(はい・いいえ) 1
- 9.3.2.1. お薬の名前:() 1
- 9.3.3. 生活習慣指導を受けている(た)とき、その内容についてご記入ください。1
(例:睡眠指導・運動指導・食事指導など)

10. 18歳以上の患者の方へ

- 10.1. 指定難病制度を用いた医療を受けていますか?:(はい・いいえ)1
- 10.2. 現在、主にかかっている診療科は何科でしょうか?
- 10.2.1. 小児科:(はい・いいえ) 1
- 10.2.2. 整形外科:(はい・いいえ)1
- 10.2.3. 皮膚科:(はい・いいえ) 1
- 10.2.4. 糖尿病内科:(はい・いいえ)1

10.2.5. 呼吸器科:(はい ・ いいえ)1

10.2.6. 循環器科:(はい ・ いいえ)1

10.2.7. その他(心の診療科 ・ 遺伝子科 ・ 他)

見積書

浜松医科大学 御中



〒162-0814 東京都新宿区新小川町6-29
TEL: 03-6280-8351 FAX: 03-6280-8371

ご提案の件につき、下記の通り御見積申し上げます。

件名： 難病プラットフォーム 標準データ入力システムにおける
「ブラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成」システム開発業務見積【40】

効期限：発行日より3ヶ月

内訳：

内容	数量	単価(税抜)	金額(税込)
1 基本パッケージ	1セット	¥2,000,000	¥2,200,000
2 追加項目開発分	1セット	¥200,000	¥220,000
合計			¥2,420,000

<追加項目の算出根拠>

追加項目数：85項目

85項目-30項目=55項目(※30項目は基本パッケージに含まれています)

55項目÷30項目=1.83≒2

2×10万円=20万円

- 追加項目開発分は10万円/30項目にて算出しております。
- 見積金額は調査票デザイン(調査票項目)の変更による変動があった場合、再度見積もりをさせていただきます。ご了承ください。
- 保守はシステム本番リリース月の翌月より開始しますので、別途見積をさせていただきます。

【見積想定条件】

レジストリ名称	ブラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成
研究デザイン	多施設研究
研究数(プロトコール)	1研究
登録ユーザ数	
追加項目数	85
症例数	
調査票	eCRF
システム	難病プラットフォーム 標準データ入力システム (通称「難プラ e-Catch」)

【見積詳細】

難病プラットフォーム 標準データ入力システムにおける「ブラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成」システム開発業務において、下記の業務を行う。

1 基本パッケージ&追加項目開発分

1.1 システム開発

- 1) 症例登録
- 2) データ管理機能プログラミング・定義
 - ① ユーザ管理
 - ② 施設管理
 - ③ ロジカルチェック
 - ④ 履歴変更管理
 - ⑤ 標準帳票出力(PDF)
 - ⑥ データ出力(CSV)
- 3) テスト実施
- 4) テスト報告書作成

1.2 データ作成業務

- 1) データ出力設定
- 2) 出力テスト実施
- 3) テスト報告書作成

2 納品物

- ① 画面設計仕様書
- ② 出力仕様書
- ③ テスト計画書兼報告書
- ④ 利用マニュアル
- ⑤ 完了報告書

資料 5:ターナー症候群の診療ガイドライン作成に向けて

CQ1: GH 治療開始の適切な時期はいつか？

【推奨】

TS において GH 治療は可能な限り早期に開始するべきである

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

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

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

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

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

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

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

Girls (n=61) 4歳からGH治療(0.035–0.05 mg/kg/day)を開始した患者の結果を過去の症例と比較した。4年後、平均+1.0 SDS (from -2.33 +/- 0.73 to -1.35 +/- 0.86 SDS)の成長率増加を認め、過去の報告例(+0.3 SDS, from -2.09 +/- 0.81 toK -2.44 +/- 0.73 SDS; P<0.0001)と比較し有意に高かった。早期からのGH治療はTurner症候群の最終身長予後の改善に貢献する可能性がある。(Level3)

Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis. Li P, Cheng F, Xiu L. Endocr Connect. 2018 Apr;7(4):573-583. doi: 10.1530/EC-18-0115. Epub 2018 Mar 26.

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

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

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

Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2033-41.

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

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

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

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

ほぼ成人期に到達した TS 症例、344 例でいずれも GH および E2 治療を受けている。これを治療開始時の年齢毎にグループ分けをし(2-10, 10-12, 12-14, 14-18 歳)、解析を行うと、E 治療導入までの GH のみの治療期間が最も長いのは、若年で治療を開始されていた群である。このグループは E 導入後の成長率も、より高年齢で E 導入を受けた群と比べ、多く、この成長率増加は、GH 単独で治療を受けた年数の長さに関連した。(Level 4)

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

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

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

[推奨]

推奨度 2

エビデンスレベル C

[解説]

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

Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):E1754-64.

低用量エストロゲン補充療法における prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial である。

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

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

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

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

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

Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner syndrome may produce good final height but not ideal BMD. Hasegawa Y, Ariyasu D, Izawa M, Igaki-Miyamoto J, Fukuma M, Hatano M, Yagi H, Goto M. *Endocr J*. 2017 Feb 27;64(2):221-227. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0170. Epub 2016 Dec 2. 17 例の TS に対して、ultra-low dosage (1-5 ng/kg/day) の E2 を投与し(E 群)、その経過を従来の補充療法を施行された 30 例の TS(L 群)および二次性徴が自然発来した(S 群)21 例と比較、検討した。E 群の治療開始は 9.8-13.7 歳で、最終身長は 152.4 ± 3.4 cm と L 群の 148.5 ± 3.0 cm に比べ有意に高かったが、BMD においては、E 群、L 群ともに S 群と比較し、有意に低かった(0.262 or 0.262 g/cm³ vs 0.290 ± 0.026 g/cm³)。

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

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

9 例の GH 治療を 6 ヶ月以上受けている TS、12-15 歳時にエストロゲンを筋肉注射で月 1 回投与を開始し、6 ヶ月毎に 0.2, 0.4, 0.6, 0.8mg と増量した。これを従来のエストロゲン補充療法をうけている TS(11 例 <0.15mg/2days, 2 例 0.3mg/2days, 4 例 >0.3mg/2days) と比べて最終身長が有意に 2.6cm、高かった。(エビデンスレベル 3)

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

Double-blind, randomized control study. 149 例の TS(5.0-12.5yrs)を4つの群に分け、検討を行った。4 群は、GH、E2 いずれも偽薬(n=39)、GH のみ偽薬(n=40)、E2 のみ偽薬(n=35)、偽薬なし(n=35)である。GH は 0.1 X 3mg/kg/week、E2 は 25 ng/kg/d, 5-8 y; 50 ng/kg/d, .8-12 y; .12 y-100 ng/kg/d と漸増した。E2 無治療群も 12 歳以降は 100 ng/kg/d の治療を受けた。

最終身長はそれぞれ -2.81 ± 0.85 , -3.39 ± 0.74 , -2.29 ± 1.10 , -2.10 ± 1.02 SD であった。GH 治療では身長 SD で 0.78 ± 0.13 の効果があった。GH 治療のみに対し、GH+E2 では身長は 0.32 ± 0.17 SD 増加した。(エビデンスレベル 1b)

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

早期からの超低用量の E2 治療は、E2 治療開始を遅らせて得られる身長予後と同等なのではないかという仮説のもとに、TS をそれぞれ治療開始早期群 12.0-12.9 歳(n = 7) もしくは治療開始遅延群 14.0-14.9 歳 (n = 7) で分けて検討を行った。いずれも 12 歳前に GH を開始している。早期、遅延治療群いずれも E2 デポを月 1 回 0.2mg 投与し、それを 6 ヶ月毎で 0.2mg 毎に増量し 1.0mg に到達後は 0.5mg 毎で増量した。これを 3.0mg まで増量した。

結果最終身長において両者間で差は明らかでなく、超低用量では、生理的な二次性徴の導入が果たせた。(エビデンスレベル 2a)

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

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

QC3: 経皮エストロゲン製剤は、経口エストロゲン製剤と比較し推奨されるか

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

[推奨]

推奨度 1

エビデンスレベル B

[解説]

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

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

ORAL VERSUS TRANSDERMAL ESTROGEN IN TURNER SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. *Endocr Pract.* 2017 Apr 2;23(4):408-421

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

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

経皮的エストロゲン製剤と経口エストロゲン製剤の比較を無作為割付試験で比較検討した。

二次性徴未発来で、10歳以上の TS 女性 12 例を、1年間にわたって調査した。

経皮的投与において椎骨の骨塩量、子宮長および容量において、有意に増加した。

他の、Tanner stage、成長率、IGF1、脂質代謝などの差は明らかでなかった。(エビデンスレベル 1b)

Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls-A Longitudinal Study. Gawlik AM, Hankus M, Szeliga K, Antosz A, Gawlik T, Soltysik K, Drosdzol-Cop A, Wilk K, Kudela G, Koszutski T, Malecka-Tendera E. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Feb 8;9:23.

TS で性腺機能低下症を呈している 49 例でエストロゲン補充療法開始が遅れた患者に対し、経皮的エストロゲンを投与(最初の 2 ヶ月は 12.5ug/d その後倍増)し、その後の経過について評価を行

った。平均導入は 15.1 歳で、平均 2.4 年、経過を追った。平均 1.97 年後には Breast は TannerIV になり、子宮容量も優位に増加した。二次性徴誘導が遅れる例でも経皮的エストロゲン製剤により有効に二次性徴の誘導ができた。(エビデンスレベル 4)

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

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

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

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

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

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

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

population-based cohort study による TS の最終身長の検討。コホートは The StaTur Study, でフランスで 1986—1997 に登録した TS 患者 891 人のうち、704 人。平均 9.3 年のフォローアップ期間。5.0+/-2.2 歳で GH 治療が開始され、10%で二次性徴が自然発来した。エストロゲン治療は 15.0+/-0.9 歳で導入された。性腺補充療法は、経口では ethinyl estradiol, 1-5 ug/d; estradiol, 0.5 mg/d; 経皮では estradiol, 25 ug/d の 1/4 個を導入に用いた。最終身長は 149.9+/-6.1cm で予測最終身長より 8.5cm 高かった。エストロゲン開始時期は身長とは関連がなく、エストロゲンは経口よりも経皮でより最終身長が高かった。(エビデンスレベル 3)

Metabolic effects of oral versus transdermal 17β-estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):2716-24.

40 例の TS (16.7 ± 1.7 歳)を対象に経口および経皮 17β-E₂治療群で無作為割付を行い、両者の治療効果を特に脂質代謝、体組成の変化について比較を行った。血中 E₂ が正常化するために必要な量は、経口で 2mg、経皮で 0.1mg であった。6-12 ヶ月後、除脂肪組織、脂肪組織、BMD、脂質酸化、安静時のエネルギー消費、いずれにおいても差を認めなかった。血中脂質、糖、オステオカルシン、CRP には両者で差を認めず、IGF1 において、経口投与群で有意に低かった。一方、E₁, E₁S, SHBG, においては経口投与群で有意に高かった。

E₂ の血中濃度を測定し、正常範囲に収めた形で治療する限り、経口、経皮において、血中脂質、糖の差は認めない。ただし、E₁, E₁S, SHBG などのエストロゲン代謝においては、経皮投与のほうがより生理的な値であった。(エビデンスレベル 1b)

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17β estradiol in girls with Turner syndrome. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, Mauras N. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3502-10.

10 例の TS (17.7 ± 0.4 歳)と 20 例の正常対照群において、経口、経皮エストロゲン投与による薬物動態の相違を検討することを目的とした。経口低用量(0.5 mg/d) もしくは週 2 回経皮投与(0.0375 mg) による E2 投与、高用量の経口 (2.0 mg/d)、経皮 (0.075 mg)について 2 週の washout 期間を設けて施行し、24 時間の検討を行った。正常では E(2), $96 \pm 11 \text{ pg/ml (se)}$, E(1), 70 ± 7 (mean follicular/luteal)であったが、それに対し、E2 濃度は、経口低用量 $18 \pm 2.1 \text{ pg/ml}$ 、低用量経皮 38 ± 13 、高用量経口 46 ± 15 、高用量経皮 $114 \pm 31 \text{ pg/ml}$ であった。E1 は経口のほうが経皮に比べより血中濃度は高値であった。他のエストロゲン関連物質の値は、生理的により近い値を示したのは経皮であった。LH FSH の抑制は低用量では経皮でより強く、高用量では両者で差がなかった。IGF1、脂質マーカーは値にばらつきがあり、差がなかった。より生理的な投与に近いのは経皮と考えられる。(エビデンスレベル 2a)

CQ:4 TS において妊孕性保存のために凍結卵子保存は推奨されるか

[推奨]

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

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

推奨度 2

エビデンスレベル D

[解説]

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

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

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

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

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

後方視的に 2014-2018 年の患者データベースより収集。9 例の TS が生殖医療の相談に来訪し、3 名が卵巣刺激による卵子検査を受けた。来訪年齢平均は 23.7 歳で、平均 AMH 濃度は、53.8pmol/L であった。3 名全員が、卵子の凍結保存に成功し、一人あたり平均 15.3 個であった。(エビデンスレベル 5)

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

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

Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, Telfer EE, McLaughlin M, Kelsey TW, Kristensen SG, Gook DA, Ernst E, Andersen CY. Fertil Steril. 2019

Jun;111(6):1217-1225.e3.

15 例の TS (5-22 歳)患者と、対象として悪性疾患を理由に卵巣凍結を施行した 42 例の女性患者 (1-25 歳)を比較検討した。TS では 60% (9/15)に生検で、卵胞が見つかった、さらに 78%(7/9)の卵巣では卵胞の密度が対照群と同様であった。卵胞のマーカーとされる 6 種の蛋白の発現は TS と対照群で変わりがなかった。形態学的には異常を伴う卵胞の率が TS で高く、apoptosis のマーカーなどが陽性であった。卵胞内の T, E2 の濃度が対象と比較して低く、逆に AMH は高かった。OTC (卵巣組織凍結保存)の benefit はそれほど TS では大きくない可能性がある。(エビデンスレベル 3)

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

2011-2017 年までに卵子凍結保存のため受診した 7 例の TS の後方視的検討。

一回あたりの採取卵子数は 9 ± 3.6 と正常人と変わりがなかった。AMH の値と採取可能であった卵子数に相関はなかった。卵巣刺激後の卵子採取による卵子凍結保存は、安全かつ成功率が高い TS の生殖医療における選択肢の一つであると考えられる。(エビデンスレベル 4)

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

480 例の TS のうち自然妊娠した例について後方視的に検討を行った。

登録期間は 1999-2014 年の 15 年間にフランス、CRMERC のデータベースを利用。

27 人が妊娠し、52 妊娠が成立、18 名から 30 例の満期出生例があった。

妊娠が成立する可能性が高いのは、月経が自然発来すること、またモザイクの核型である。

流産は 30.8%と一般(15%)に比べ高く、帝王切開率も 46.7%と正常と比べて高かった。妊娠高血圧は 13.3%に認め、うち 2 例が前子癩状態となった。大動脈解離や拡大を認めた症例はいなかった。平均の出生体重は 3030g であった。これらは卵子提供を受けた TS の妊娠と比べより安全に行われたことを示唆するデータであった。(エビデンスレベル 4)

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

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

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

3 例の TS、および固形腫瘍と診断された女性 1 例、白血病 1 例。

後方視的検討ターナーは AMH などの濃度から、卵巣の予備能が低下している可能性が示唆された。TS も含め平均 8.1 ± 3.4 個の卵子が採取された。(エビデンスレベル 5)

Case report

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

22 歳の TS 女性(45,X 86%, 47,XXX 11%, 46,XX 3%)の症例報告。二次性徴が自然発来し、13 歳で初潮を迎えた。以降定期的に月経を認めた。まだ具体的な結婚相手などはいなかったが、十分な IC の後、HCG 投与、8 個の卵子採取を行い、凍結保存をした。(エビデンスレベル 5)

Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. Oktay K,

Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):753.e15-9.

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

Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. *J Reprod Med*. 2008 Mar;53(3):223-6. Mosaic TS 28 歳女性。卵胞刺激を行い経膈的に卵子 15 個を採取した。(エビデンスレベル 5)

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

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

Review

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

TS 女性において凍結卵子を用いて妊娠が成立した報告はない。

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

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

資料 6 マッキューンオルブライト症候群の診療ガイドライン作成に向けて

1. 診断

- 各臨床徴候の有病率は？

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

MAS140例(男性58例、女性82例)の臨床徴候の報告(ケースシリーズ)

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

- 末梢血検体を用いたGNAS解析の感度と特異度は？
- GNAS変異モザイク率と表現型との関連は？

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

MAS16例の末梢血検体を用いたGNAS解析(ケースシリーズ)

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

- 皮膚、骨、性腺、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織を用いたGNAS解析の感度と特異度は？

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

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

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

末梢血 三主徴あり46%(11/24)、二主徴のみ21%(7/33)

皮膚 三主徴あり14%(1/7)、二主徴のみ50%(2/4)

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

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

MAS54例の各組織検体を用いたGNAS解析(ケースシリーズ)

検体は末梢血、皮膚線維芽細胞、卵巣、FDで、4つの解析法を比較。

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

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

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

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

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

MASおよびMAS疑い12例の末梢血を用いたGNAS解析(ケースシリーズ)

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

- GNAS遺伝子型と表現型との関連は？
論文なし

2. 皮膚カフェオレ斑

- 多発性の皮膚カフェオレ斑のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？
論文なし
- 罹患頻度の高い部位は？
論文なし
- 罹患面積と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？
論文なし
- レーザー治療の有効性と安全性は？
論文なし

3. 線維性骨異形成症(FD)

- FDのみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？
- 罹患頻度の高い部位ないし骨は？
 - 1) Lee SE, Lee EH, Park H, Sung J-Y, Lee HW, Kang SY, Seo S, Kim BH, Lee H, Seo AN, Ahn G, Choi Y-L. The diagnostic utility of the *GNAS* mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Human Pathology* 2012;43(8):1234–1242. doi:10.1016/j.humphath.2011.09.012.
FD48例のFD組織を用いたGNAS解析(ケースシリーズ)
58%(28/48)でGNAS変異同定。25例がp.R201H、3例がp.R201C。長管骨病変が扁平骨病変よりも有意に変異陽性の割合が高かった(P=0.017)。
9論文203例のFD組織のGNAS解析(レビュー)
72%(146/203)でGNAS変異同定。66%がp.R201H、31%がp.R201C。
- 罹患骨数と他の臨床徴候の重症度とは相関するか？
論文なし
- 骨折の頻度と年齢との関連は？
論文なし
- 骨吸収抑制薬の有効性と安全性は？
 - 1) Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):188–193. doi:10.1080/080352500750028816.
パミドロン酸で治療したMAS小児9例の治療効果の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)
パミドロン酸0.5-1 mg/kg/dayを2-3日間静注、6-12か月間隔で0.5-3年間治療。
骨痛、骨痛による歩行機能は改善した。頭蓋骨の非対称性と脚長差は変化なし。
 - 2) Zacharin M, O’Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137(3):403–409. doi:10.1067/mpd.2000.107836.
パミドロン酸で治療したMAS9例(小児5例、成人4例)の治療効果の解析(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)
パミドロン酸1 mg/kg/dayを3日間静注、6か月間隔で2年間治療。

治療後に骨痛が軽減し、活動度が上昇した。

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

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

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

- 尿中へのリン喪失による低リン血症を合併する割合と治療法は？
- 高FGF23血症を合併する割合は？

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

MAS6例(4-58歳)の解析(ケースシリーズ)

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

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

MAS6例(小児3例、成人3例)の解析(ケースシリーズ)

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

- 側弯症を合併する割合は？

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

MAS138例(小児も成人も)の解析(ケースシリーズ)

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

4. ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症におけるMASの割合は？
- 自律性卵巣嚢腫のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

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

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

アレル特異的PCRで解析。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症のみの女性では、末梢血検体の9%(3/35)、71%(12/17)でGNAS変異同定。

- 初発の思春期徴候とその割合は？
論文なし

● ギナドトロピン依存性思春期早発症へ移行する割合は？
論文なし

● 成人身長はどの程度低くなるか？
論文なし

● 生殖能力は？

1) Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, Murdock CM, Estrada A, Guthrie LC, Brillante BA, Gomez-Lobo V, Nieman LK, Collins MT. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):1688–7. doi:10.1186/s13023-019-1057-x.

MAS/FD女性39例の月経および生殖歴を解析(ケースシリーズ)

月経不順77%(30/39)、そのうち3例で輸血を要する重度の貧血、9例で子宮摘出。不妊症43%(9/21)、そのうち2例は卵巣嚢腫摘出。14例で25回妊娠。妊娠中の骨痛増悪は31%、軽減は15%、変化なしは53%。

● 閉経年齢は？
論文なし

● 女兒へのアロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬の有効性と安全性は？

1) Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(3):647–651. doi:10.1210/jcem.77.3.8370686.

テストラクトンで治療した女性MAS12例の研究(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)

月経回数は低下した(8→2回/年)が、PAH(143.0±7.8 cm→147.30±11.5 cm)は有意な変化なし。

2) Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou H-C, Pescovitz OH. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143(1):60–66. doi:10.1016/S0022-3476(03)00128-8.

タモキシフェンで治療した10歳以下の女性MAS28例の治療前後の研究(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)

歴年齢は4.7 ± 1.9歳、骨年齢8.6 ± 2.6歳。治療後の出血回数(3.42 ± 3.36/year)は治療前(1.17 ± 1.41/year)に比して有意に低下。治療後の成長速度(SDS 1.22 ± 2.65)は治療前(SDS -0.59 ± 3.06)に比して有意に低下(P = 0.005)。治療後の骨成熟速度(1.21 ± 0.78)は治療前(0.72 ± 0.36)に比して有意に低下(P = 0.02)。

3) Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr., Jones J, Feuillan PP. Lack of Efficacy of Fadrozole in Treating Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5730–5733. doi:10.1210/jc.2003-030864.

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

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

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

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

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

5) Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole Treatment of Precocious

Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2100–2106. doi:10.1210/jc.2006-2350.

レトロゾールで治療した3-8歳のMAS女性9例の研究(治療前後の比較)(エビデンスレベル4)
治療前後で成長率、骨成熟、月経頻度は有意に改善。子宮容積に有意差なし。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 男児の思春期早発症の有病率は？
- 巨大精巣の有病率は？
- 精巣のエコー所見と病理組織は？
- 男児への男性ホルモン受容体拮抗薬とアロマトターゼ阻害薬の有効性と安全性は？

1) Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharyya N, Merino MJ, Singer FR, Collins MT. Characterization and Management of Testicular Pathology in McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):E1782–E1790. doi:10.1210/jc.2012-1791.

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

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

5. 成長ホルモン分泌過剰

- 先端巨大症のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

論文なし

- 成長ホルモン分泌過剰を合併する割合は？
- 視神経症状を合併する割合は？
- 下垂体腺腫へ移行する割合は？
- ソマトスタチン受容体作動薬の有効性と安全性は？

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

MAS129例の解析(ケースシリーズ)

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

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

MAS112例の解析(治療前後の比較、レビュー)(エビデンスレベル4)

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

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

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

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

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

MAS52例の解析(ケースシリーズ)

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

6. Cushing症候群

- Cushing症候群のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

論文なし

- 自然軽快する症例の特徴は？

論文なし

- メチラポンやケトコナゾールの有効性と安全性は？

論文なし

- 副腎摘出術の適応は？

論文なし

- Cushing症候群を合併する割合は？

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

MAS112例の解析(ケースシリーズ、レビュー)

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

7. 甲状腺機能亢進症

- TSH受容体抗体陰性の甲状腺機能亢進症のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

論文なし

- MASにおける甲状腺機能異常の割合と特徴は？
 - 1) Feuillan PP, Shawker T, Rose SR, Jones J, Jeevanram RK, Nisula BC. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(6):1596–1601. doi:10.1210/jcem-71-6-1596.
 甲状腺機能が正常なMAS女性19例の検討(ケースシリーズ)
 歴年齢は 6.6 ± 1.0 歳、骨年齢 9.5 ± 1.0 歳。37%(7/19)でエコー異常所見あり。エコー異常所見のあった7例はTSHが低く、異常所見のなかった12例に比してfT3が優位に高かった(2.9 ± 0.2 vs 2.3 ± 0.1 nM, $P < 0.05$)。エコー異常所見のあった7例はその後3-6年のフォロー期間中に顕性亢進症には至らなかった。
- 甲状腺がんへ移行する割合は？
論文なし
- 甲状腺ホルモン合成阻害薬の有効性と安全性は？
論文なし
- 甲状腺摘出術の適応、術式、有効性、安全性は？
 - 1) Merchant N, Viau-Colindres JM, Hicks KA, Balazs AE, Wesson DE, Lopez ME, Karaviti L. McCune-Albright Syndrome With Unremitting Hyperthyroidism at Early Age: Management Perspective for Early Thyroidectomy. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19875153. doi:10.1177/2333794X19875153.
 甲状腺摘出術を受けたMAS3例の解析(ケースシリーズ)
 5か月、2歳、4歳で甲状腺摘出術するも合併症なし。
- 放射性ヨウ素治療の適応、投与量、有効性、安全性は？
論文なし

8. その他の臨床徴候

- 非アルコール性肝炎の重症度、予後、治療法は？
 - 1) Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, Kelly D, McKiernan P. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(4):e54–e57. doi:10.1097/MPG.0000000000002266.
 MAS+胆汁鬱滞3例(新生児)の症例報告(ケースシリーズ)
 1歳までに胆汁鬱滞は収束、ただし炎症は持続
 2例で進行性非定型結節性過形成、1例で肝芽腫
- 消化管ポリープの重症度、予後、治療法は？
 - 1) Zacharin M, Bajpai A, Chow CW, Catto-Smith A, Stratakis C, Wong MW, Scott R. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. *J Med Genet* 2011;48(7):458–461. doi:10.1136/jmg.2010.086330.
 MAS+消化管ポリープ4例の症例報告(ケースシリーズ)
 4例共に過誤腫性消化管ポリープあり。3/4例で病変組織にGNAS変異同定、残り1例は血液でのみ同定。2例でPJ症候群様の口周囲の雀斑あり。
- 胃食道逆流の重症度、予後、治療法は？
論文なし
- 胆石の重症度、予後、治療法は？
論文なし
- 心不全の重症度、予後、治療法は？
論文なし

- 頻脈性不整脈の重症度、予後、治療法は？

論文なし

- 高血圧の重症度、予後、治療法は？

論文なし

- 血小板機能低下の重症度、予後、治療法は？

1) Bajpai A, Greenway A, Zacharin M. Platelet Dysfunction and Increased Bleeding Tendency in McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr* 2008;153(2):287–289. doi:10.1016/j.jpeds.2008.02.045.

MAS＋血小板機能低下3例の症例報告(ケースシリーズ)

いずれも周術期の出血あり。機能低下の機序不明。

- 知能発達の遅れはGNAS機能変異による臨床徴候の1つか？

論文なし

- 副甲状腺機能亢進症はGNAS機能変異による臨床徴候の1つか？

論文なし

- 膵炎の重症度、予後、治療法は？

- 肝胆膵の病変の有病率、特徴は？

1) Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard A-S, Cros J, Belghiti J, Sauvanet A, Ruszniewski P, Chanson P. Hepatobiliary and Pancreatic Neoplasms in Patients With McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):E97–E101. doi:10.1210/jc.2013-1823.

MAS19例の症例報告(ケースシリーズ)

33% (16/19)で肝胆膵の病変あり。膵管病変4例、そのうちの3例はnumerous branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms。肝腺腫2例。

9. 移行期医療

- 成人診療科のどの分野にいつ頃移行すべきか？

論文なし

- 移行前に必要な準備は？

論文なし

資料7 マッキューン・オルブライト症候群の指定難病申請書類(案):これを研究分担者が作成し、学会承認を受けて提出した。

マッキューン・オルブライト症候群

○ 概要

1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群である。三主徴以外にも様々な徴候を生じる。出生時より徴候が明らかな場合から、成人期に診断される症例まで、発症時期も多様である。

2. 原因

多くのホルモン受容体であるGタンパク質共役受容体の細胞内情報伝達を担うG α タンパクの活性型変異により生じると考えられている。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、様々な徴候を起こしうる。G α タンパクの活性型変異がどのようにして細胞機能異常につながるのか、また体細胞変異がどうして一部の組織に集積するのかについては、不明の点が多い。

3. 症状

皮膚カフェオレ斑は出生時より認められることが多い。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症は多骨性のことが多く、4歳までに頭蓋底、14歳までに四肢長管骨に生じ、顔面や四肢の左右差や変形、病的骨折を呈する。顔面骨の変形により視神経や聴神経の圧迫、上気道の狭窄、側弯により拘束性換気障害、四肢の変形により歩行困難を発症しうる。

内分泌腺の機能亢進は種々の組織に認められ、甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌亢進症、PRL分泌亢進症、低リン血症性くる病、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症などを伴うことがある。非内分泌腺の徴候については、非アルコール性肝炎、膵炎、消化管ポリープ、胃食道逆流、頻脈性不整脈、大動脈拡張、血小板機能異常などを伴うことがある。線維性骨異形成症、内分泌腺の機能亢進、非内分泌腺の徴候は進行性のことが多く、成人期にも発症する。

4. 治療法

G α タンパクの活性を抑制する根本的な治療はなく、対症療法を行う。皮膚カフェオレ斑へのレーザー治療の有効性は確立していない。線維性骨異形成症は顔面骨の変形や聴神経の圧迫による難聴を呈する場合に外科的切除を必要とする。ビスフォスフォネートが骨痛を軽減できるという報告はあるが、有効性は確立しておらず、骨変形を予防できるかどうか不明である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症へのアロマターゼ阻害薬の有効性は確立していない。ゴナドトロピン依存性思春期早発症を併発した場合には性腺抑制療法の対象となる。性腺以外の内分泌腺の機能亢進症に対しては、内科的な機能抑制療法を行う。内科的な機能抑制療法が不十分な場合には外科的切除を併用するが、術後に補充療法を要する場合が多い。非内分泌腺の徴候は対症療法にとどまる。線維性骨異形成症、性腺以外の内分泌腺の機能亢進症、非内分泌腺の徴候は成人期の治療対象となりうる。

5. 予後

内分泌腺の機能亢進や非内分泌腺の徴候の多くが進行性かつ難治である。内科的治療は継続せざるを得ないことが多い。線維性骨異形成症は病的骨折を多発し、独歩困難、視聴覚障害など生涯にわたり生活の質を低下させる。乳児期発症例では、予後不良例が多く、原因不明の突然死も報告されている。成人期も新たな症状が生じうるため、生涯にわたるモニタリングが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
279人(2016年の全国調査の結果から算出した)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明である)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(線維性骨異形成症、内分泌腺の機能亢進、非内分泌腺の徴候はいずれも進行性の病態である)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
継続的な薬物療法、骨病変による運動機能障害・視聴覚障害・呼吸障害を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウィリー症候群・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」

研究代表者 浜松医科大学小児科教授 緒方勤

研究分担者(当該疾病担当) 慶應義塾大学医学部小児科准教授 石井智弘

一般社団法人 日本小児内分泌学会

理事長 大阪大学医学部小児科教授 大藪恵一

一般社団法人 日本内分泌学会

代表理事 和歌山医科大学教授内科学第一講座教授 赤水尚史

<診断基準>

Definiteのみを対象とする。

A. 症状

1. 以下の三主徴を有する

- 皮膚カフェオレ斑（注1）
- 線維性骨異形成症（注2）
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症（注3）

2. 他の内分泌腺でホルモン産生過剰症を認める（注4）

甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌亢進症、PRL 分泌亢進症、低リン血症性くる病、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症など

3. 非内分泌腺の徴候を認める

非アルコール性肝炎、膵炎、消化管ポープ、胃食道逆流、頻脈性不整脈、大動脈拡張、血小板機能異常など

B. 遺伝学的検査

皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織や徴候を認める非内分泌腺組織において、

Gsa をコードする遺伝子 (GNAS 遺伝子) に活性型変異を認める（注5）

C. 鑑別診断

皮膚骨低リン血症症候群 (Cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome, CSHS) (注6)

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1のうち2項目以上を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Definite: A-1のうち1項目+Bを満たすもの

Definite: A-2+Bを満たすもの

Definite: A-3+Bを満たすもの

Probable: A-1のうち1項目のみを満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Probable: A-2+A-3を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

注1) 辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を複数個認めることで診断する。体の左右どちらかに偏在し正中線を越えないことが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。神経線維腫症に伴う辺縁整なカフェオレ斑と鑑別する。

注2) 骨 X 線単純写真ないし放射性テクネシウムによる骨シンチグラムで診断する。骨 X 線単純写真では、長管骨、骨盤、手指骨にスリガラス状、嚢胞状、蜂巣状の陰影、頭蓋底に骨陰影の増強が認められる。骨シンチグラムでは、病変部に集積が認められる。

注3) 以下の主症状のいずれか、または副症状の2項目以上をみとめ、ゴナドトロピン分泌亢進を伴わない血中の性ホルモン高値で診断する。

1. 男児の主症候

- 9歳未満で精巣、陰茎、陰囊等の明らかな発育が起こる
- 10歳未満で陰毛発生をみる
- 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる

2. 女児の主症候

- 7歳6か月未満で乳房発育がおこる
- 8歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる
- 10歳6か月未満で初経をみる

3. 副徴候

- 身長促進現象:身長が標準身長 2.0 SD 以上の場合、または年間成長速度が標準値の 1.5 SD 以上の場合

- 骨成熟促進現象:骨年齢-暦年齢 ≥ 2 歳6か月を満たす場合、または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 ≥ 1.6 を満たす場合
- 骨年齢/身長年齢 ≥ 1.5 を満たす場合

注4) 血中の該当ホルモンの高値に加えて、上流の刺激ホルモン低値、下流の作用ホルモン高値のときに診断する(各疾患の診断基準を参照)。

注5) 末梢血白血球における *GNAS* 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合がある。

注6) *HRAS*、*NRAS*、*KRAS* などの Ras/MAPK 経路の体細胞性の活性型変異により、カフェオレ斑、メラノサイト母斑、表皮母斑、*phakomatosis pigmentokeratotic (PPK)* などの多彩な皮膚症状、骨異形成、FGF23 過剰による低リン血症を来す候群である。

<重症度分類>

※下記の基準(ア)又は基準(イ)のいずれかを満たす場合を重症と判定し、助成の対象とする。

基準(ア):継続的な補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法のいずれか1つ以上を要する。

基準(イ):骨病変に伴う運動機能障害、視聴覚障害、呼吸障害を有する。日本版 **modified Rankin Scale (mRS)**、視覚、聴覚、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

1) 日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考すべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

2) 視覚

0. 視力低下なし、視野狭窄なし

1. 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし
2. 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
3. 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上
4. 矯正視力 0.2 未満

注1:矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2:視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

3)聴覚

0. 25 dBHL 以下(正常)

1. 25～40 dBHL(軽度難聴)
2. 40～70 dBHL(中等度難聴)
3. 70～90 dBHL(高度難聴)
4. 90 dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000 Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

4)呼吸

0. 症候なし

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%である。

※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って、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。

資料 8 バルデビードル症候群の診療ガイドライン作成に向けて

Bardet-Biedle症候群 (BBS) クリニカルクエスチョン

- 診断基準は？ 臨床診断がメインであるが、見直しが必要か？ (資料1)
- 発症頻度は？ 諸外国と違うのか？ 性別による違いがあるのか？
- 鑑別診断にどんな疾患があるのか？
 - (a) 多指症, 網膜色素変性症, 多嚢胞腎, 肥満のいくつかを有する疾患
Alstrom syndrome など
 - (b) 以下の病態では, BBSの責任遺伝子に変異を有する場合があるが,
表現型はBBSと一部異なる
Joubert syndrome
Meckel syndrome
McKusick-Kaufman syndrome
Leber congenital amaurosis
Senior-Loken syndrome
COACH syndrome など
- 責任遺伝子にどんなものがあるのか？ (資料2) 諸外国と変異頻度が違うのか？
- 遺伝子解析は必須か？ 遺伝子解析のメリットは？
- 多指症以外にどのような四肢/手足病変があるのか？
- 網膜色素変性症以外にどのような眼病変があるのか？
- 多嚢胞腎以外にどのような腎病変があるのか？
- 外性器異常, 性腺機能低下症に関して
 - (a) 性別による違いは？
 - (b) 男性における治療は？
 - (c) 女性における治療は？
- BBS患者をどのようにフォローしていくべきか？ 多職種連携は？
- 対症療法以外に, 特異的な治療法はあるのか？
 - (a) 網膜色素変性症に関して
 - (b) 腎病変, 腎不全に関して
 - (c) 肥満に関して
- 遺伝子治療の可能性は？

<資料1> BBS の診断基準 参考文献 1. Table 5 から引用

4つの主徴候

3つの主徴候および2つの副徴候

主徴候

- 網膜色素変性症 (桿体錐体ジストロフィー)
- 多指症
- 肥満
- 学習障害
- 男性の性腺機能低下症
- 腎奇形

副徴候

- 言語障害/言語遅延
- 斜視/白内障/乱視
- 短指症/合指症
- 発達遅滞
- 多尿/多飲 (腎性尿崩症)
- 運動失調/協調運動不全/体幹バランスが悪い

- ・ 軽度の瘻性（特に下肢）
- ・ 糖尿病
- ・ 歯列不整/歯数不足/小さな歯根/高口蓋
- ・ 左室肥大/先天性心疾患
- ・ 肝線維症

<資料 2> BBS の責任遺伝子 参考文献 2. Table 1 から引用

BBS type	Gene name
BBS1	<i>BBS1</i>
BBS2	<i>BBS2</i>
BBS3	<i>ARL6</i>
BBS4	<i>BBS4</i>
BBS5	<i>BBS5</i>
BBS6	<i>MKKS</i>
BBS7	<i>BBS7</i>
BBS8	<i>TTC8</i>
BBS9	<i>BBS9</i>
BBS10	<i>BBS10</i>
BBS11	<i>TRIM32</i>
BBS12	<i>BBS12</i>
BBS13	<i>MKSI</i>
BBS14	<i>CEP290</i>
BBS15	<i>WDPCP</i>
BBS16	<i>SDCCA8</i>
BBS17	<i>LZTFL1</i>
BBS18	<i>BBIP1</i>
BBS19	<i>IFT27</i>
BBS20	<i>IFT172</i>
BBS21	<i>C8orf37</i>

<参考文献>

1. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New **criteria** for improved diagnosis of **Bardet-Biedl syndrome**: results of a population survey. J Med Genet. 1999 Jun;36(6):437-46. PMID: 10874630
2. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. Front Pediatr. 2018 Feb 13; 6: 23. PMID: 29487844

資料 9 多嚢胞性卵巣症候群の国際ガイドライン作成への参画

概要

1935年に、両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満・男性化徴候を伴う月経異常を主徴とする Stein-Leventhal 症候群が報告され、以後、成人においては排卵障害を伴う症候群として一般化した。必ずしも特徴的徴候を有さない PCOS 症例が増加し、基準が曖昧となっていた。海外では 1990 年に NIH が排卵障害と高アンドロゲン血症の二つを必ず満たすという診断基準を作成し、2003 年に ESHRE/ASRM の、いわゆる Rotterdam Criteria が策定され、排卵障害、高アンドロゲン血症、卵巣の PCO 所見のうち二つを満たすものとし、これが世界的には最も多く使用されている。2009 年には AES (Androgen Excess Society) が高アンドロゲン血症を認めない PCOS の存在に疑問を呈し、未だ議論は継続している。

一方本邦では、欧米との表現型が異なることが指摘されており、特に肥満を伴う例が少ないこと、東アジア系では高アンドロゲン血症でも多毛を来さない例が多いことから、欧米の定義をそのまま当てはめることには無理があった。そこで日本産婦人科学会は、1993 年に生化学データを盛り込み、排卵障害、高 LH、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たすという基準を設定した。しかし、LH 測定系の問題などが明らかとなって、2007 年にはこれを改定し、月経異常(排卵障害)、高 LH または高アンドロゲン、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たす、という基準を設定した。成人生殖年齢女性の 6~8% が多嚢胞性卵巣を有するとされているが、小児思春期での有病率は不明。日本では欧米と異なり、肥満に伴う多嚢胞性卵巣症候群の頻度は少ない

原因

基本的な病因は、卵巣内の高アンドロゲン血症である。高アンドロゲン血症が、卵巣原発であるか、下垂体 LH 分泌増加が原発性の問題であるかは議論がある。卵巣の LH に対する感受性亢進が、卵巣内のステロイド合成に異常を来すと考えられているが、Fibrillin3, POMC など特定の遺伝子多型の関与も報告されており、遺伝学的背景の存在が示されている他、胎生期の栄養状態と胎児発育との関連も示されている。

卵巣内高アンドロゲンは、卵巣内での主席卵胞の成熟を抑制し狭膜細胞と顆粒膜細胞の早期黄体化を促進して、多くの小卵胞を産生する。このことにより、卵巣は多嚢胞性となり、月経周期は障害される。

症状

月経異常: 月経不順、無排卵性月経

男性化徴候: 低音声、陰核肥大、喉頭隆起の突出、骨格筋の発達などをきたす。日本人では軽度であることが多い。

皮膚症状: 多毛 (Ferriman-Gallway の多毛スコア参照)、座瘡、男性型脱毛(頭頂部・後頭部)、黒色棘細胞腫(インスリン抵抗性の徴候、首、腋下、鼠径部にみられる黒色びまん性の色素沈着と粗な皮膚所見)

肥満: 日本人では伴わないことが多い。

治療法

無月経等月経異常、不妊に対してクロミフェン、HCG-FSH 療法、腹腔鏡下卵巣多孔術、生殖補助医療など。

インスリン抵抗性改善の目的で肥満の改善、メトホルミン。

多毛に対し、低用量ピル、スピロラクトンなど。薬物療法は効果出現までに時間がかかる。

予後

肥満に因るところが大きい場合、減量のみで改善する。育児のためには、生殖補助医療やホルモン療法が必要となることもある

< 診断基準 >

診断基準

- I 月経異常
- II 多嚢胞性卵巣

- III 血中男性ホルモン高値 または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常
 - 註1) I～IIIのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。
 - 註2) 月経異常は無月経・稀発月経・無排卵周期症のいずれかとする。
 - 註3) 多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で量側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2～9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。
 - 註4) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。
 - 註5) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
 - 註6) LH高値の判定は、スパッカーSによる測定では $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ (正常女性の平均値 + 1x標準偏差) かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満者 ($BMI \geq 25$) では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。多の測定系による測定値は、スパッカーSとの相違を考慮して判定する。
 - 註7) クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

<重症度分類>

軽症: 多嚢胞性卵巣の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない

中等症: 継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、合併症に対する継続的治療を要する。

※ 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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って、確認可能なものに限る)。

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、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

なお、日本小児内分泌学会を含む国際ガイドラインが公表されている。

▶ [Horm Res Paediatr. 2017;88\(6\):371-395. doi: 10.1159/000479371. Epub 2017 Nov 13.](https://doi.org/10.1159/000479371)

An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence

Lourdes Ibáñez^{1,2}, Sharon E Oberfield³, Selma Witchel⁴, Richard J Auchus⁵, R Jeffrey Chang⁶, Ethel Codner⁷, Preeti Dabadghao⁸, Feyza Darendeliler⁹, Nancy Samir Elbarbary¹⁰, Alessandra Gambineri¹¹, Cecilia Garcia Rudaz¹², Kathleen M Hoeger¹³, Abel López-Bermejo¹⁴, Ken Ong¹⁵, Alexia S Peña¹⁶, Thomas Reinehr¹⁷, Nicola Santoro¹⁸, Manuel Tena-Sempere¹⁹, Rachel Tao³, Bulent O Yildiz²⁰, Haya Alkhayyat²¹, Asma Deeb²², Dipesalema Joel²³, Reiko Horikawa²⁴, Francis de Zegher²⁵, Peter A Lee²⁶

Affiliations + expand

PMID: 29156452 DOI: 10.1159/000479371

資料 10 ヌーナン症候群の診断基準修正案: 下線部が修正案である

＜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 パーセントイル(-1.88SD) 以下	(B-3) 10 パーセントイル(-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。

(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** (臨床奇形診断学) 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、左軸変位、巨大Q波を指す。

(2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約 80% に遺伝子変異が同定される。臨床診断からヌーナン症候群が疑われたばあい、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) 総合的診断

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と持ち、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診されたヌ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)の遺伝子変異を指す。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。これらの遺伝子変異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因性については慎重な判断が望まれる。

*6 LZTR1 変異は常染色体優性、あるいは常染色体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) ヌーナン症候群様症候群: Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair

SHOC2, PPP1CB

(3) ヌーナン症候群様症候群: Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytin 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: van der Burgt, Orphanet Journal of Rare Diseases 2:4, 2007, Grant AR, Human Mutat 39:1485-1493, 2018)

参考 website:

OMIM:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Genetic Home Reference:

<https://ghr.nlm.nih.gov/>

GeneReviews

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>