

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成（内分泌分野）

研究分担者 氏名 室谷 浩二

所属・職位 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科 部長

### 研究要旨

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

本研究では、PWS の診療水準向上のためのガイドライン作成および成人期医療の現状把握を行う。令和3年度には、ガイドラインの原案を完成させた。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

1. PWS の診療ガイドラインにおける内分泌分野に関わるクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQ に関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施し、ガイドラインを作成する。関連学会や患者会へのパブリックコメントを聴取し、修正を行い、公表する。

### C. 研究結果

1. PWS における診療ガイドラインの作成（内分泌分野）

内分泌分野で、以下の臨床的疑問を設定した。全て、推奨グレードを示すことができない臨床的疑問であるため、Q（クエスチョン）として、ステートメント、解説を作成した。以下に、Q（クエスチョン）とステートメントを記す。

Q-23: Prader-Willi 症候群は成長ホルモン（GH）分泌不全を伴うか

【ステートメント】

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。

Q-24: 性腺機能低下の原因、臨床的特徴は何であり、性差はあるか

【ステートメント】

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。

Q-25: 性腺機能低下の治療をどうすべきか

【ステートメント】

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。

Q-26: 性ホルモン治療は思春期における行動症状に影響するか

【ステートメント】

思春期の男児に対する男性ホルモン補充治療が行動症状を悪化させること示すデータはない。

Q-27: PWS は中枢性副腎不全のリスクを伴うか  
【ステートメント】

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り、視床下部-下垂体-副腎皮質機能の評価が奨められる。

Q-28: 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

【ステートメント】

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。

#### D. 考察

1. ガイドラインの原案が完成し、パブリックコメントを聴取した。

#### E. 結論

1. PWS の診療ガイドラインの作成（内分泌分野）を行った。内分泌分野では、全て推奨グレードを示すことができない臨床的疑問であり、Q（クエスチョン）として、ステートメント、解説を作成した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwano R, Toki M, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M, Tanaka Y, **Muroya K**. Quantification of serum thyroid hormones using tandem mass spectrometry in patients with Down syndrome. *Biomed Chromatogr* 36(1): e5249, 2022.
2. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, **Muroya K**, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. *J Hum Genet* 66(11): 1121-1126, 2021.
3. Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, **Muroya K**, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S. Identification of the first promoter-specific gain-of-function SOX9 missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Am J Med Genet A* 185(4):

1067-1075, 2021.

4. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, **Muroya K**, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 108(5): 622-633, 2021.
5. Adachi M, **Muroya K**, Hanakawa J, Asakura Y. Metreleptin worked in a diabetic woman with a history of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during infancy: further support for the concept of 'HSCT-associated lipodystrophy'. *Endocr J* 68(4): 399-407, 2021.
6. Yoshino A, Kawamoto S, Abe T, Hidaka Y, **Muroya K**, Tokumoto T, Takeda T. A case of hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome with kidney failure and recurrent pancreatitis: Questions. *Pediatr Nephrol* 36(12): 4067-4069, 2021.
7. Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, Enomoto Y, Murakami H, **Muroya K**, Ishikawa H, Aida N, Nishimura G, Kurosawa K. Novel *CUL7* biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome. *Hum Genome Var* 7: 1, eCollection 2020.
8. Adachi M, Tajima T, **Muroya K**. Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoaldosteronism type 1. *CEN Case Rep* 9(2): 133-137, 2020.
9. Iwahashi-Odano M, Nagasaki K, Fukami M, Nishioka J, Yatsuga S, Asakura Y, Adachi M, **Muroya K**, Hasegawa T, Narumi S. Congenital Hypothyroidism Due to Truncating PAX8 Mutations: A Case Series and Molecular Function Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 105(11): dgaa584, 2020.
10. Mizutani A, Sabu Y, Naoi S, Ito S, Nakano S, Minowa K, Mizuochi T, Ito K, Abukawa D, Kaji S, Sasaki M, **Muroya K**, Azuma Y, Watanabe S, Oya Y, Inomata Y, Fukuda A, Kasahara M, Inui A, Takikawa H, Kusuhara H, Bessho K, Suzuki M, Togawa T, Hayashi H. Assessment of Adenosine Triphosphatase Phospholipid Transporting 8B1 (ATP8B1) Function in Patients With Cholestasis With ATP8B1 Deficiency by Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. *Hepatol Commun* 5(1): 52-62, 2020.
11. Kawashima S, Yagi H, Hirano Y, Toki M, Izumi K, Dateki S, Namba N, Kamimaki T, **Muroya K**, Tanaka T, Fukami M, Kagami M; Japanese

SHOX study group. Screening for imprinting disorders in 58 patients with clinically diagnosed idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33(10): 1335-1339, 2020.

12. Kinjo K, Nagasaki K, **Muroya K**, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa RS, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M, Miyado M. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep* 10(1): 10985, 2020.
13. Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, **Muroya K**, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol* 29(2): 55-62, 2020.

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし