

総括・分担研究報告書

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

研究分担者 氏名 緒方 勤

所属・職位 国立大学法人浜松医科大学医学部・特命研究教授

研究要旨

本研究の目的は、性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群であるプラダーウイリ症候群（PWS）（指定難病193）、ヌーナン症候群（NS）（指定難病195）、ターナー症候群（TS）、マッキューンオルブライト症候群（MAS）、バルデビードル症候群（BBS）、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の医療水準向上である（全て小児慢性特定疾病）。このために、各疾患においてClinical Question（CQ）を設定し、文献検索や本邦の実態把握をもとに推奨レベルを提唱する。最終的には全症候群のガイドライン作成を目指す。本年度、以下の成果が得られた。

- プラダーウイリ症候群：CQ/Qの31項目を網羅し、全53ページからなるガイドラインを完成し、厚生労働省に送付すると共に、日本小児内分泌学会ホームページから公開した（2021年10月22日）（<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>）。また、側弯の重症度分類を作成し、側弯症学会と協議を進めている。移行期医療においては、日本小児内分泌学会と日本内分泌学会評議員に対してアンケート調査を行い、現状と福福すべき課題を抽出した。
- ヌーナン症候群：保険適応された遺伝学的診断および小児慢性特手疾病となった成長ホルモン治療に関するアンケート調査、最近同定された原因遺伝子陽性患者の表現型の検討と文献的考察、CQの設定、診断基準の修正を行った。
- マッキューンオルブライト症候群：指定難病申請を行ったが、承認されなかった。そのため、さらに成人診療科との連携を進めている
- ターナー症候群：13のCQを立てて、その検討を進めている。
- バルデビードル症候群：7のCQを立てて、その検討を進めている。
- 多嚢胞性卵巣症候群：国際ガイドラインの作成に参画し、それを発表した。

A. 研究目的

本研究の目的は、性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群であるプラダーウイリ症候群（PWS）（指定難病193）、ヌーナン症候群（NS）（指定難病195）、ターナー症候群（TS）、マッキューンオルブライト症候群（MAS）、バルデビードル症候群（BBS）、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の医療水準向上である（全て小児慢性特定疾病）。このために、各疾患においてClinical Question（CQ）を設定し、文献検索や本邦の実態把握をもとに推奨レベルを提唱する。最終的には全症候群のガイドライン作成を目指す。

B. 研究方法

「プラダーウイリ症候群の診療ガイドライン」に必要なクリニカルクエスションの設定、システマティックレビューの実施、推奨レベルの検討は、項目を分担して行った。トランジションは、文献検索と、日本内分泌学会移行期委員会委員長ならびに日本小児内分泌学会移行期委員として学会承認の

指針作成を行った。難病プラットフォームとの連携：難病プラットフォーム事務局ならびに患者会と話し合いを行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- プラダーウイリ症候群における診療ガイドラインの作成（浜松医科大学18-119、2018年8月30日承認）
- ヌーナン症候群における遺伝子診断と成長ホルモン治療の実態調査（浜松医療センター2021-3-019、2021年8月4日承認）

C. 研究結果

別添の資料に詳述した。その要諦は以下のとおりである。

資料1 プラダーウイリ症候群コンセンサスガイ

ドライン：CQ/Qの31項目を網羅し、全53ページからなるガイドラインを完成し、厚生労働省に送付すると共に、2021年10月22日日本小児内分泌学会ホームページから公開した

(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)。

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、昨年度作成したものを、日本側弯症学会の意見を踏まえて修正した。これを再度、日本側弯症学会に諮る予定である。

資料3 プラダーウイリ症候群移行期医療ガイドおよび移行期に関する課題の抽出：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

資料4 プラダーウイリ症候群移行期に関する課題の抽出：添付のアンケートを日本小児内分泌学評議員を対象として実施し、同じく資料4に示すように移行期医療の障害となる項目、移行パターン、将来経穴すべき重要な問題が判明した。現在二次調査を進めている。

資料5 ヌーナン症候群の診療ガイドライン作成に向けて：添付のものが研究班内で承認された。

資料6 ヌーナン症候群のアンケート調査：保険適応された遺伝学的診断および小児慢性特手疾病となった成長ホルモン治療に関するアンケート調査を、日本小児内分泌学会評議員および日本小児遺伝学会評議員を対象として実施した。その結果は、総括研究報告書に掲載した通りである。ここで、以下のことが判明した。(1) 遺伝子診断が必ずしも施行されておらず、その原因の1つとして施設要件を満足していないことが挙げられる、(2) 遺伝子診断が陰性であった場合でも、臨床診断に元ずいて成長ホルモン治療がおこなわれていることがある、(3) 成長ホルモン治療患者で心筋症患者が数名存在する。なお、成長ホルモンの実施手引きはほとんどの施設で認識され、推奨された方法で成長ホルモンが投与されていることも判明した。

資料7 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・解説の案をさらに加えた

資料8 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：昨年検討したCQ59個のCQのうちから、BQを9個、狭義のCQを4個選択した。4個のCQに対しては、推奨グレードとエビデンスレベルを設定した。

資料9 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、学会承認を受けて再度提出したが、成人患者数が把握されていないことから不承認となった。

資料10 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・解説の案をさらに作成した。

資料11 昨年作成した多嚢胞性卵巣症候群の国際ガイドラインの評価：これを5例の患者において行い、海外と国内の患者の差異がより明確となった。

<その他>

難病プラットフォームへの登録を患者会で承認され、契約を終了した。しかし、コロナの影響で患者会が全く開催されず説明の機会が得られていない。

D. 考察

以上、本年度では、プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン公表を始め十分な成果を達したと考えられる。

E. 結論

「プラダーウイリ症候群、ヌーナン症候群、および関連する性分化疾患の診療ガイドライン」作成に向けて、トランジション、鑑別診断に取り組んだ。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他