

## 資料集

- 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 p 2-55
- 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  
p 56-57
- 資料3 プラダーウイリ症候群移行期医療ガイド p 58-62
- 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
- 資料5 ヌーナン症候群の診断基準修正案
- 資料6 ヌーナン症候群のアンケート調査
- 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
- 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 P89-90
- 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

# プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン

コンセンサスガイドライン最終版の公開日：2021年10月22日

## 【対象疾患】

プラダーウイリ症候群 Prader-Willi syndrome (PWS) (同義語：Prader-Labhart-Willi syndrome)

## 【ガイドライン作成の目的】

診療医にプラダーウイ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。

## 【ガイドラインの利用者】

- ① 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
- ② 内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師
- ③ 臨床遺伝学を専門とする医師
- ④ 患者・家族ならびに患者会

## 【作成方法と推奨の決定】

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、クリニカルクエスチョン(CQ)の設定、文献検索、文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価を経て、最終的に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。ここで、CQは、推奨度（推奨グレード）を付すことが可能な臨床的疑問とし、CQ以外の臨床的疑問はクエスチョン(Q)として扱った。

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1 エビデンスの強さと定義（エビデンスレベル）

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（推奨度）

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

# 目次

【用語・略語一覧】 .....	3
【疾患概要】 .....	5
CQ-1: 遺伝学的検査はプラダーウイリ症候群の確定診断において推奨されるか .....	8
CQ-2: 推奨される遺伝子診断アプローチはあるか .....	11
CQ-3: 同胞発症リスクはあるか .....	13
CQ-4: プラダーウイリ症候群患者のこどもに発症リスクはあるか .....	15
Q-5: 食事療法は体重管理に有効か .....	16
Q-6: 運動療法は体組成改善に有効か .....	18
Q-7: 体組成は改善されるべきか .....	19
CQ-8: 成長ホルモン（GH）治療は身長改善に有用か .....	20
CQ-9: 小児 PWS 患者において GH 治療は体組成改善に貢献するか .....	21
CQ-10: GH 治療の乳幼児期における開始は体組成改善に有効か .....	23
CQ-11: GH 治療は身長にかかわらず行うべきか .....	24
CQ-12: GH 治療は成人年齢でも行うべきか .....	25
Q-13: 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 .....	27
CQ-14: 成長ホルモン治療は側弯症にどのような影響を与えるか .....	28
Q-15: 成長ホルモン治療は認知機能を改善するか .....	29
Q-16: 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 .....	30
Q-17: 側弯症発症の原因は筋力低下が主であるか .....	31
Q-18: 側弯症は予測可能か .....	32
Q-19: 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか .....	33
Q-20: 側弯症の進行を防ぐ目的で、コルセット装着は有効か .....	34
Q-21: 側弯発症は骨密度と関連するか .....	35
Q-22: 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 .....	36
Q-23: Prader-Willi 症候群は成長ホルモン（GH）分泌不全を伴うか .....	39
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 .....	40
Q-25: 性腺機能低下の治療をどうすべきか .....	43
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 .....	45
Q-27: PWS は中枢性副腎不全のリスクを伴うか .....	46
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 .....	48
Q-29: PWS では糖尿病発症頻度が高いか .....	49
Q-30: PWS の糖尿病と肥満は関連するか .....	50
Q-31: 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 .....	51
【作成委員】 .....	53
【作成委員および作成協力者の利益相反】 .....	53
【作成のための資金源】 .....	53
【外部評価】 .....	53
【改訂の時期】 .....	54

【用語・略語一覧】

用語	略語	説明
クリニカルクエスチョン	CQ	推奨グレードに関する疑問・回答が可能な臨床的疑問 推奨グレードを示すことができる 病態・評価・治療・リスク・予防に関するものなど様々な種類がある
クエスチョン	Q	推奨グレードを示すことができない臨床的疑問
性格障害		大多数の人とは違う反応は行動をすること。認知(ものの捉え方や考え方)、感情のコントロール、対人関係といった種類の精神機能の偏り
行動異常		状況にそぐわない不適切な行動で、しばしば他社もしくは本人にとっても有害である行動
蜂窩織炎		皮膚の感染症の一種
同胞発症		患者の兄弟姉妹が同じ疾患を発症すること
ゴナドトロピン		性腺刺激ホルモン。脳下垂体から分泌されるホルモンの一種。卵胞刺激ホルモン(FSH)および黄体形成ホルモン(LH)のこと
妊孕性(にんようせい)		妊娠を成立させる能力
ランダム化比較試験	RCT	Randomized controlled trial 評価の偏りを避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験方法
認知機能		視覚や聴覚などによって外部から得られた情報をもとにして、周囲の物事や自分の状態を正しく把握し、適切に行動するための、脳の高度な機能
expert opinion		専門家の意見(私見)
糖尿病	DM	Diabetes Mellitus
コブ角		X線で脊柱の曲がりが一番頂点になっている椎体の上下で、それぞれ最も傾斜した椎体の外線から直線を伸ばし、その2本の直線の交差する角度でカーブの大きさを表したもの
副腎不全		副腎が分泌するステロイドホルモンの欠乏により発症する病態

## 【疾患概要】

### 歴史

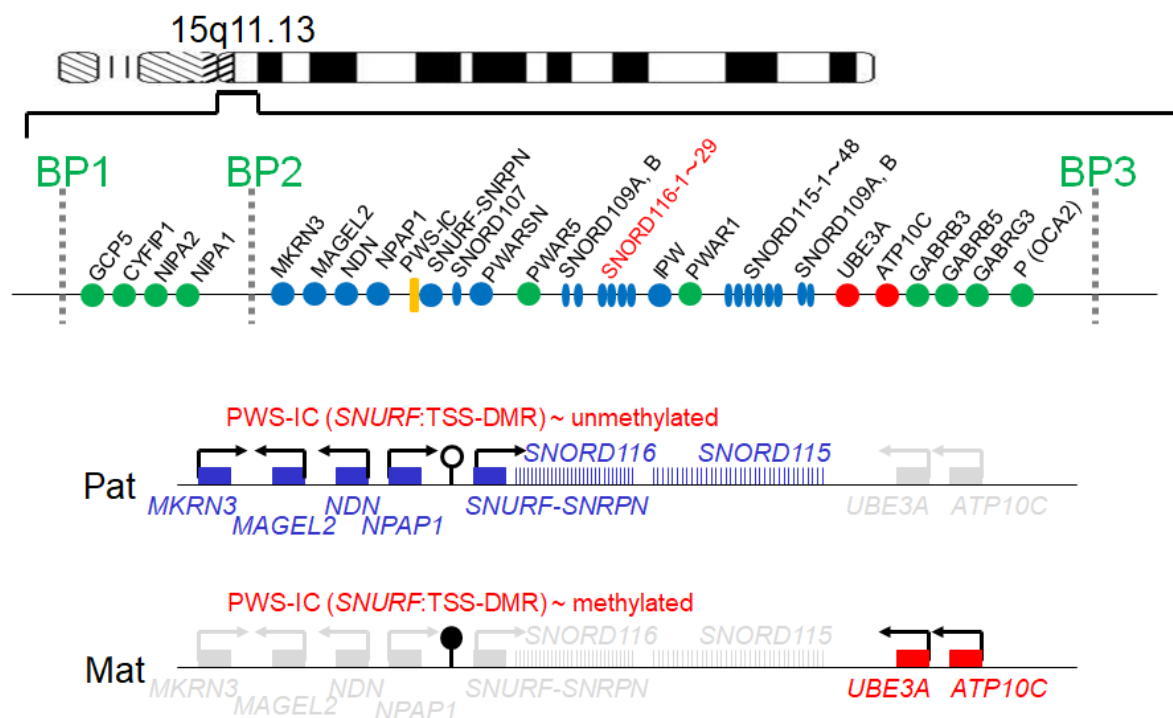
プラダーウイリ症候群 (PWS) は、1956年、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などの内分泌学的異常、および、発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などの神経学的異常を呈する症候群として報告された疾患である (1)。

### 疫学

教科書的には出生児の約15,000人に1人とされている。しかし、正確な頻度は不明である。

### 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り、染色体15q11-13インプリンティング領域の父性発現遺伝子の発現消失により発症する。PWSの約70%はインプリンティング領域の欠失(下図のBP1-BP3およびBP2-BP3を介するinter- or intra-chromosomal non-allelic homologous recombinationが90%以上を占める)、約25%は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)、残る少数例はエピ変異(下記の父由来非メチル化DMRがメチル化された状態)や例外的な欠失・染色体異常に起因する。そして、片親性ダイソミーは、通常、trisomy rescue、gamete complementation、monosomy rescue、postfertilization errorのいずれかで発症し、高齢出産は、減数分裂時の相同染色体不分離または姉妹染色分体早期分離を介する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 (2)。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が共存するモザイク症例も知られている。なお、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、成長障害を伴わないことがあるが、ほぼ典型的なPWS症状を呈する複数のPWS患者で同定されている。したがって、*SNORD116* 発現消失が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、上図の緑あるいは下図の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)である *SNURF:TSS-DMR* は、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)。(文献3に基づき作成)

## 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、コモン欠失やDMRを含む微細欠失、母性ダイソミー、エピソード変異など、99%以上のプラダーウイリ症候群患者を診断できる極めて有用性の高いスクリーニング法である。

## 症状

症状は多岐にわたり、年齢に応じて変化し、かつ、個人差も大きい。また、近年では管理・治療の向上により、肥満患者の減少など、古典的な症状とは大きく異なる側面が出てきている。したがって、下記の記述は、古典的な内容であることを初めに述べておきたい。

一般的な症状は以下の通りである。新生児期は、筋緊張低下、色素低下、外性器低形成を主徴とする。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髪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 $90\%$ 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。学童期から思春期にかけて、学業成績の低下、二次性徴発来不全、行動症状が認められることが多い。なお、プラダーウイリ症候群の疾患特異的成長曲線が、永井らにより作成されていることを付記する(4)。この成長曲線は、GH治療を受けていない患者のデータに基づくもので、これによると、生下時身長は、男性 $48.0\pm 5.8$  cm、女性 $48.0\pm 3.5$  cm、生下時体重は、男性 $2.70\pm 0.45$  kg、女性 $2.62\pm 0.47$  kg、成人身長は、男性 $147.7\pm 7.7$  cm、女性 $141.2\pm 4.8$  cm、成人平均体重は男性 $73.0$  kg、女性 $60.5$  kgである。この成長曲線は、治療効果や合併症などの判定に有用である。

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と推測される。すなわち、間脳における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、情緒中枢の異常は行動症状を、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法はない。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)の協力による集学的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。

### ゲノムインプリンティング

ゲノムには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)が存在し、これらを総称してインプリンティング遺伝子と呼ぶ。インプリンティング疾患は、インプリンティング遺伝子の発現異常に起因する疾患である。インプリンティング遺伝子は、クラスターを形成してゲノム上に存在し、ほとんどのインプリンティングドメインでは、由来親特異的メチル化状態を示すメチル化可変領域(DMR: differentially methylated region)がインプリンティングセンター(IC)として作用する。PWSでは、父由来のとき非メチル化状態、母由来のときメチル化状態で存在するSNURF:TSS-DMRが、ICとして作用する。

## 文献

1. Prader, A., Labhart, A., Willi, H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz. Med. Wschr. 86: 1260-1261, 1956.

2. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet.* 2011 Aug;56(8):566-71. doi: 10.1038/jhg.2011.59. Epub 2011 Jun 2.
3. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan;17(1):3-13. doi: 10.1038/ejhg.2008.165
4. Nagai T, Matsuo N, Kayanuma Y, Tonoki H, Fukushima Y, Ohashi H, Murai T, Hasegawa T, Kuroki Y, Niikawa N. Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Nov 13;95(2):130-4. doi: 10.1002/1096-8628(20001113)95:2<130::aid-ajmg7>3.0.co;2-r.

#### 包括的レビュー

1. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *GeneReviews* 1998 Oct 6 (updated 2017 Dec 14).
2. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

## 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

### 【ステートメント】

PWSの診断は、臨床症状の評価から開始されるが、類似の症状を呈する疾患は数多く存在する。そのため、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。現在では、PWSは、第15染色体インプリンティング領域のSNORD116を含む父性発現遺伝子の発現消失を伴う疾患と定義される。ここで遺伝学的検査(下記メチル化試験)によりほぼ全例 (>99%) 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。

エビデンスレベル A

推奨度 1

### 【解説】

Prader-Willi 症候群に対する遺伝学的診断の適応基準は、以下のように提唱されている (1-3)。

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
6～12歳	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)
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)

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	○	○	×	×	×	
PWS診断	コモン欠失	○	○	○	○	
	母性片親性ダイソミー	×	○	○	×	
	エピ変異	×	○	○	×	
	SNORD116を含み、SNURF:TSS-DMRを含まない微細欠失	△†	×	○	×	△†
	SNURF:TSS-DMR周辺のみの微細欠失	△†	○	○	○	△†
	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)	PWSサブタイプの鑑別は不可	ダイソミーとエピ変異の鑑別は不可	PWSサブタイプの鑑別は不可	欠失の親由来は不明(稀にAngelman症候群がPWSと誤診される)	

\*プローブは検査会社により異なるが、SNORD116を検出するプローブは用いられていない。

†欠失がプローブにより検出される領域を含むか否か、および、シグナル強度による判定が可能な欠失サ



イズであるか否かによる。

‡モザイク比率による。

近年では、SNP arrayなどの方法も研究室レベルで用いられるようになっている(保険適応外)。

これらの診断法のうち、PWS-IC (SNURF:TSS-DMR)のメチル化解析は、PWS-IC (SNURF:TSS-DMR)を含むcommon/atypicalな欠失およびエピ変異(高メチル化)や母性片親性ダイソミーなど、PWS患者の99%以上において確定診断を可能とする(例外は、SNORD116を含みSNURF:TSS-DMRを含まない微細欠失、モザイク、転座・逆位などである)。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([https://data.medicence.co.jp/compendium/module\\_detail.cgi?field=08&m\\_class=18&s\\_class=0007](https://data.medicence.co.jp/compendium/module_detail.cgi?field=08&m_class=18&s_class=0007)))、MS-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、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染色体のどちらに存在するかは不明である(そのため、極めて稀にAngelman症候群患者がPrader-Willi症候群患者と誤診されることがある)。

なお、極めて例外的な患者では、SNOD116を含みDMRを含まない微細欠失が報告されている(4-9)。したがって、SNORD116の発現消失がPWS発症において中心的役割を果たしていると考えられる。これらの症例の診断では、MS-MLPAあるいは高密度アレイCGHが必要である。このSNORD116周辺の微細欠失は、親由来未解析やde novo発症が多いものの、1例では健康な父由来であることから(7)、母由来染色体上のSNORD116周辺の微細欠失は症状を満たさないと推測される。

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(10, 11)。

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
14. 1p36 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%の患者がブラダーウイリ症候群、50%の患者がブ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(11)。しかし、幼児期からは臨床的にブラダーウイリ症候群と鑑別しうる。

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 Nov;108(5):E92. .
2. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *GeneReviews* 1998 Oct 6 (updated 2017 Dec 14).
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Gene Med* 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genet Mol Res.* 2014; 13(1):2290–8.
11. 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.

## CQ-2: 推奨される遺伝子診断アプローチはあるか

### 【ステートメント】

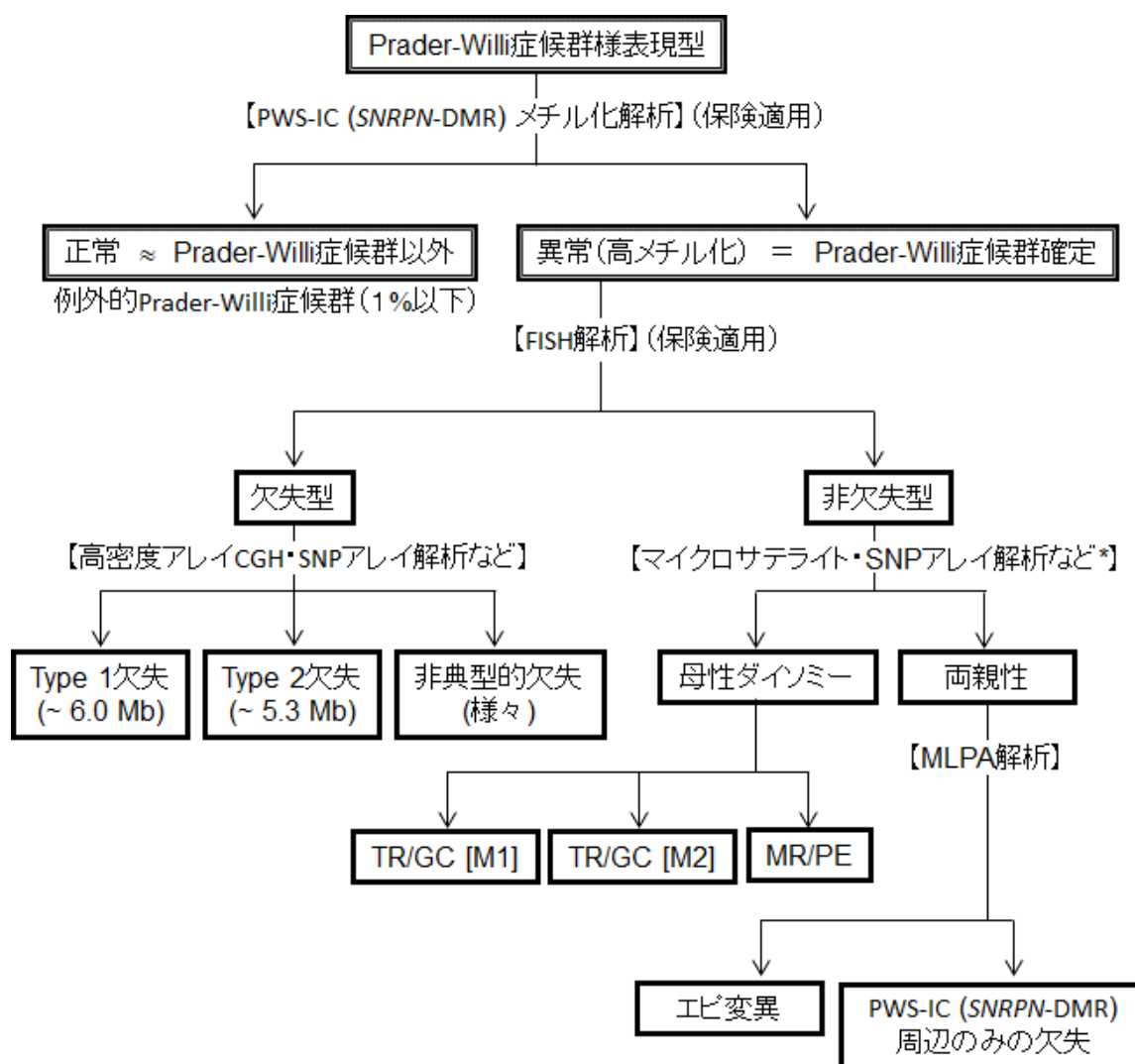
前述の各々の遺伝子診断法の特徴ならびに保険適応を含めて明確に推奨される遺伝子診断アプローチが存在する。

エビデンスレベル A

推奨度 1

### 【解説】

医療上必要とされるPrader-Willi症候群の診断は、保険適用となっているメチル化試験で99%以上の患者において確定できる。さらに、再発率などの正確な遺伝カウンセリングには、研究的に施行されている方法を含めて、詳細な解析が必要である。保険適用検査を主体とするシンプルかつ具体的なアプローチは、図に示す通りである(1-3を基に研究班が作成)。なお、遺伝カウンセリングでは、CQ-3で述べるように、通常の染色体検査による転座の検討も重要となる。



TR/GC [M1/M2]: upd(15)mat caused by trisomy rescue (TR) or gamete complementation (GC) mediated by non-disjunction at maternal meiosis 1 (M1) or meiosis 2 (M2) (or premature separation of sister chromatids); and MR/PE, upd(15)mat caused by monosomy rescue (MR) or post-fertilization mitotic error (PE).

\* 患者と両親のトリオ解析を要する。

- PWS-IC (*SNURF:TSS-DMR*) メチル化解析は保険適用されており、これにより、99%以上の Prader-Willi 症候群患者において診断確定が可能である。発症原因のサブタイプを決定することはできないが、Prader-Willi 症候群の診断には、これで充分である。
- PWS-IC (*SNURF:TSS-DMR*) メチル化解析で診断できない例外的な Prader-Willi 症候群には、*SNORD116* 周辺のみでの微細欠失、モザイク、*SNRPN* プロモーターと *SNORD116* の連続性を遮断する転座や逆位などが含まれる。これらの診断には、MS-MLPA、パイロシークエンス、マイクロアレイ、染色体分析などを用いた解析が必要である。
- FISH 解析も保険適用されており、これによりプラダーウイリ症候群患者は欠失型と非欠失型に大別される (*SNURF:TSS-DMR* 周辺のみでの欠失を検出するかどうかはプローブの位置と欠失サイズによる)。
- 欠失型として、前述の 250 – 400 kb の low-copy repeats に介在される Type 1 欠失 (前述の BP1–BP3 に介在される約 6.0 Mb の欠失) が約 36% を、Type 2 欠失 (前述の BP2–BP3 に介在される約 5.3 Mb の欠失) が約 56% を、残りがより大きなあるいは小さな欠失が占める (4)。
- 非欠失型は、母性ダイソミーと、エピ変異および *SNURF:TSS-DMR* 周辺のみでの欠失からなる。そして、母性ダイソミーは、さらにいくつかに分けられ、このうち、卵形成第一減数分裂の不分離に起因する TR/GC [M1] タイプは、高齢出産児に多い (3)。また、エピ変異の発症原因は、ごく一部が一卵性双胎や卵母細胞・受精卵のメチル化を維持する遺伝子の変異に起因する multilocus imprinting disturbance として発症することが判明しているが (5)、大多数の症例では不明であり、受精後の有糸分裂時のエラーであると考えられている (6, 7)。  
*SNURF:TSS-DMR* 周辺のみでの欠失は、MS-MLPA で診断可能である。

#### トピック : MS-MPLA の有用性

MS-MLPA は、保険適用されていないが、上記フローチャートのうち、高メチル化の有無、欠失の有無、*SNURF:TSS-DMR* 周辺のみでの微細欠失の有無を同定でき、さらに、*SNORD116* を含み、*SNURF:TSS-DMR* を含まない微細欠失の有無や一定の頻度以上のモザイクの有無も検出できる方法である (母性ダイソミーとエピ変異の鑑別はできない)。CQ-3・CQ-4 の発症率の推定にも有用である。

#### 文献

1. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. GeneReviews 1998 Oct 6 (updated 2017 Dec 14).
2. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Gene Med 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
3. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. J Hum Genet. 2011 Aug;56(8):566-71. doi: 10.1038/jhg.2011.59. Epub 2011 Jun 2.
4. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, Driscoll DJ. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. Eur J Hum Genet. 2012 Mar; 20(3): 283–290. Published online 2011 Nov 2. doi: 10.1038/ejhg.2011.187
5. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. Nat Rev Genet. 2019;20:235–48.
6. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:105–24.
7. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Blik J, Forsythe E, Kumar S, Lim DH, MacDonald F, Mackay DJ, Maher ER, Moore GE, Poole RL, Price SM, Tangeraas T, Turner CL, Van Haelst MM, Willoughby C, Temple IK, Cobben JM. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2010;47(11):760–768.

### CQ-3 :同胞発症リスクはあるか

#### 【ステートメント】

現在までに報告されているプラダーウイリ症候群患者の両親は正常表現型を呈し、そのような両親からの同胞発症リスクは極めて低い(<1%)。しかし、同胞発症リスクは遺伝学的発症原因により大きく異なり、100%に達する場合もある。そのため、同胞発症リスクに関する正確な遺伝カウンセリングを行うには、両親の解析を含めて、正確な遺伝学的発症機序を明らかとする必要がある(下表)。

エビデンスレベル A

推奨度 1

#### 【解説】

分子遺伝学的クラス、プラダーウイリ症候群における相対頻度、遺伝学的機序、同胞発症リスクは表1に示す通りである(文献1,2をもとに研究班で改変)。

分子遺伝学的クラス	PWSにおける相対頻度*	遺伝学的機序	同胞発症リスク
Ia	65-75%	Common type I & type II欠失	<1%
Ib	<1%	不均衡型染色体異常	最大50%
IIa	20-30%	母性ダイソミー(正常核型)	<1%*
IIb	<1%	母性ダイソミー(異常核型)	<1% - 100%
IIIa	<0.5%	PWS-IC (SNURF:TSS-DMR)周辺のみの欠失	父が同じ欠失保因者であれば50%となる
IIIb	2%	エビ変異	<1%

\* 上記は、古典的なデータであり、近年の高齢出産傾向に伴い、母性ダイソミーの相対頻度が増加している。その理由は、高齢出産が、減数分裂時の相同染色体不分離または姉妹染色分体早期分離に起因するdisomic oocyte形成の発症リスクとなり、その結果、受精後のtrisomy rescueを介して母性ヘテロダイソミーが生じやすいためである(3)。

Ia: 父のgermline mosaicismに合致する同胞発症が報告されている(4)。

Ib: 同胞発症率は、染色体異常が父由来であれば、次子が染色体異常症下で流産しないという仮定のもとで最大50%であり、染色体異常がde novoであれば、父のgermline mosaicism以外、想定されない。

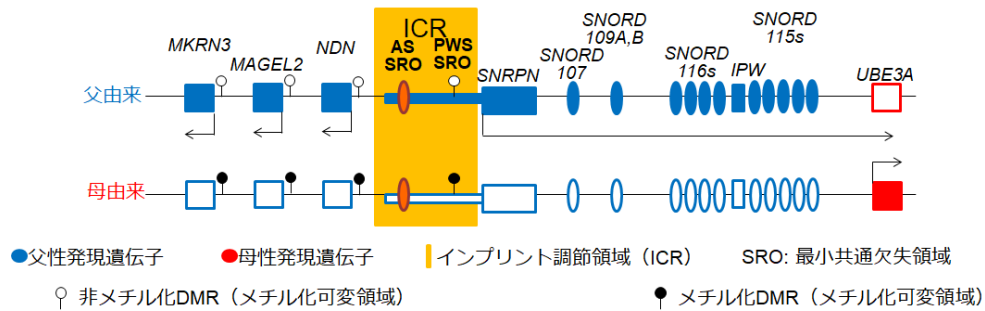
IIa: 正常核型の母性ダイソミーは、基本的にde novo発症であり、その同胞発症率は無視しうるものである。しかし、父がRobertsonian translocationや*i*(15q) = *rob*(15;15)(q10;q10)を有するとき、分離異常でnullisomic spermが形成され、その結果、monosomy rescueを介して母性アイソダイソミー発症が繰り返される可能性がある。

IIb: 母がRobertsonian translocationや*i*(15q) = *rob*(15;15)(q10;q10)を有するとき、trisomy rescueを介して同じRobertsonian translocationを持つ母性ヘテロダイソミー発症が繰り返される可能性がある。特に、母が*i*(15q) = *rob*(15;15)(q10;q10)を有するときには、同胞再発率はほぼ100%となる。

IIIa: 父における母由来第15染色体上で、PWS-IC (SNURF:TSS-DMR)周辺のみの欠失(近接するAngelman syndrome smallest region of overlapを含まない)(図)が存在するとき、同胞再発率は50%となる。

IIIb: エビ変異は、一部が一卵性双胎や卵母細胞・受精卵のメチル化を維持する遺伝子の変異に起因するmultilocus imprinting disturbanceとして発症することが判明しているが(5)、大多数の症例では不明であり、受精後の有糸分裂時のエラーであると考えられている(6,7)。したがって、同胞発症率は無視しうるものであり、事実、同胞発症例は報告されていない。

(注) IIa/IIbのRobertsonian translocationや*i*(15q)に伴うダイソミー発症機序については、文献(8)のFigure 4などを参照。



PWS と AS のインプリンティングセンターが想定される最小共通欠失領域 SRO。Prader-Willi 症候群の SRO には *SNURF:TSS-DMR* が存在し、インプリンティングセンターとして機能するとされる (1, 2)。Angelman 症候群の SRO には DMR は存在せず、卵母細胞特異的のプロモーターが存在する (9, 10)。

文献

1. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *GeneReviews* 1998 Oct 6 (updated 2017 Dec 14).
2. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Gene Med* 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
3. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet*. 2011 Aug;56(8):566-71. doi: 10.1038/jhg.2011.59. Epub 2011 Jun 2.
4. Fernández-Novoa MC, Vargas MT, Vizmanos JL, Garnacho C, Martínez JJ, Sanz P, Lluch D. Prader-Willi syndrome large deletion on two brothers. Is this the exception that confirm the rule? *Rev Neurol*. 2001;32:935-938.
5. Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019;20:235-48.
6. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:105-24.
7. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Blik J, Forsythe E, Kumar S, Lim DH, MacDonald F, Mackay DJ, Maher ER, Moore GE, Poole RL, Price SM, Tangeraas T, Turner CL, Van Haelst MM, Willoughby C, Temple IK, Cobben JM. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(11):760-768.
8. Ogata T, Kagami M: Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* 61 (2): 87-94, 2016. doi: 10.1038/jhg.2015.113.
9. Buiting K, Lich C, Cottrell S, Barnicoat A, Horsthemke B. A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum Genet*. 1999 Dec;105(6):665-6. doi: 10.1007/s004399900196.
10. Lewis MW, Brant JO, Kramer JM, Moss JI, Yang TP, Hansen PJ, Williams RS, Resnick JL. Angelman syndrome imprinting center encodes a transcriptional promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 2;112(22):6871-5. doi: 10.1073/pnas.1411261111. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25378697

#### CQ-4: プラダーウイリ症候群患者のこどもに発症リスクはあるか

##### 【ステートメント】

プラダーウイリ症候群患者は、通常ゴナドトロピン分泌不全を伴うため、極めて妊孕性に乏しい。しかし、まれに、女性患者の妊孕性が報告されており、次世代のこどもにおける疾患発症は、当該患者の遺伝的原因と性による。

エビデンスレベル A

推奨度 1

##### 【解説】

- (1) コモン欠失によるPWS患者の場合、次世代のこどもは、その患者が女性であれば50%の確率で Angelman症候群 を呈し (1-3)、男性であれば50%の確率でPrader-Willi症候群を有する。しかし、後者の報告はない。
- (2) 母性ダイソミーによるPWS患者の場合、次世代のこどもにおける疾患発症はないと考えられる。事実、正常児を出産した母性ダイソミー女性患者が報告されている (4)。
- (3) エピ変異によるPWS患者の場合、次世代のこどもにおける疾患発症はないと考えられる。
- (4) その他、転座などの稀な分子メカニズムによるPWS患者の場合、次世代のこどもにおけるPWS/AS発症のリスクは高まる。

##### 文献

1. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr.* 2001;90:455-9.
2. Ostergaard JR. Phenotype of a child with Angelman syndrome born to a woman with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Sep;167A(9):2138-44. doi: 10.1002/ajmg.a.37080. Epub 2015 Apr 1.
3. Greco D, Vetri L, Ragusa L, Vinci M, Gloria A, Occhipinti P, Costanzo AA, Quatrosi G, Roccella M, Buono S, Romano C. Prader-Willi Syndrome with Angelman Syndrome in the Offspring. *Medicina (Kaunas).* 2021 May 8;57(5):460. doi: 10.3390/medicina57050460.
4. 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):789-90.

## Q-5: 食事療法は体重管理に有効か

### 【ステートメント】

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。

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し、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)。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ものの、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。

### 文献

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.

## Q-6: 運動療法は体組成改善に有効か

### 【ステートメント】

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。

### 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。

### 文献

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.

## Q-7: 体組成は改善されるべきか

### 【ステートメント】

適切な体組成を維持することが、将来の糖尿病や高血圧などの肥満合併症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。

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、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などの肥満合併症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。

### 文献

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-8: 成長ホルモン（GH）治療は身長改善に有用か

### 【ステートメント】

現在行われている成長ホルモン治療は身長改善に有効である。

エビデンスレベル A

推奨度 1

### 【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。代表的なデータとして、Bakkerらは、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を行い、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、身長SDSは、 $-2.24 \pm 0.15$  SD (治療開始前) から、 $-0.08 \pm 0.15$  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ると報告している (1)。Bakkerらは、さらに、GHで治療されたPWS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において、3年間GH治療を受けた前思春期患者522例の身長SDS-が、 $-2.1 (+/- 1.5)$ から $-0.3 (+/- 1.3)$ に増加し、思春期を含む年齢でGH治療を受けた173例の身長SDS-が、治療開始時に $-2.1 (+/- 1.3)$ 、思春期開始時に $-0.2 (+/- 1.3)$ 、17.4歳時に $-1.2 (+/- 1.4)$ であったと報告している (2)。そして、Passoneらは、2020年までに発表された16のRCTと20のnon-RCT論文のメタアナリシスを行い、成長ホルモンが身長を1.67 SD (1.54–1.81 SD)増加させていると報告している (3)。これらの集大成として、成長ホルモン治療は、多くの身長以外の効果と共に、身長の面からも学会コンセンサスガイドラインや優れた総説において推奨されている (4–7)。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。

### 文献

1. 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.
2. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1702-1711.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. GeneReviews 1998 Oct 6 (updated 2017 Dec 14).
7. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Gene Med* 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

## QC-9: 小児 PWS 患者において GH 治療は体組成改善に貢献するか

### 【ステートメント】

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

エビデンスレベル:A

推奨度:1

### 【解説】

多くのRCTおよびメタ解析から、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いる。

### 文献

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-10: GH 治療の乳幼児期における開始は体組成改善に有効か

### 【ステートメント】

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。

エビデンスレベル:A

推奨度:1

### 【解説】

乳幼児を対象に行われた複数のRCTにおいて、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と報告している(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は悪化しなかったと報告している(9)。しかし、GH治療開始前、特に乳幼児期には、無呼吸や気道狭窄の有無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、扁桃肥大を予防するために、GHを半量程度から開始することも1つの方策と思われる。以上、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で示されている。

### 文献

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-11: GH 治療は身長にかかわらず行うべきか

### 【ステートメント】

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。

エビデンスレベルA  
推奨度1

### 【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。しかし、現時点において、本邦では低身長・成長率低下を認めないPWS小児へのGH治療は保険診療で認められていない。

### 文献

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-12: GH 治療は成人年齢でも行うべきか

### 【ステートメント】

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: A

推奨度: 1

### 【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(2)。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(3)。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0.9 SD (1.3 SD) 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、0.023 mg/kg/day (4, 5)、0.6 mg (体重100 kg未満)あるいは0.8 mg (体重100kg以上) (6, 7)、0.53mg/day (2)といずれも本邦の成人GHDに対するGH治療で使用されている使用量の範囲内であった。

GH長期投与の報告に関しては、前述のメタアナリシスにおいて12か月以上(24-72か月)のGH治療は、12か月のGH治療と同様の体組成の効果を認めることが報告されている。Höybye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。なお、現時点において、本邦ではPWS成人へのGH治療は保険診療では認められていないことを附記する。

### 文献

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.

## Q-13: 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

### 【ステートメント】

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。

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 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。なお、現時点において、本邦では骨端線閉鎖後の小児および成人PWS患者へのGH治療は保険診療で認められていないことを附記する。

### 文献

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-14: GH 治療は側弯症にどのような影響を与えるか

### 【ステートメント】

成長ホルモン治療は、側弯症の発症・増悪に影響しない。

エビデンスレベルA

推奨度1

### 【解説】

側弯症は、PWS患者において高頻度(37.5-45.8%)にみられる合併症の一つであり、1993年のHolmらが作成した診断基準の副症状の一つに入れられてる(1-6)。PWS患者の年齢別側弯症頻度については、2006年にNagaiらが、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ている(1)。2008年、de Lind van WijngaardenらやOdentらも、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(2, 3)。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弯症の発症、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療法の有無での側弯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がなされ(2-4)、その結果、PWS患者において、成長ホルモン療法は側弯症の発症・増悪に関連しないとガイドラインなどにも記載されている(5, 6)。これに一致して、Grootjenらは、オープンラベル前向きコホート研究において、8年間の成長ホルモン治療を受けた103例のプラダーウィリ症候群小児患者と成長ホルモン治療を受けていない23例の年齢適合患者を比較し、成長ホルモン治療が側弯症の発症・増悪に影響しなかったと報告している(7)。以上から、成長ホルモン療法は側弯症を合併するPWS患者においても禁忌ではなく、側弯症の発症・増悪に関連するものではないとされる。

### 文献

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.
7. Grootjen LN et al. Effects of 8 years of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol* 2021;185:47-55.

## Q-15: GH 治療は認知機能を改善するか

### 【ステートメント】

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。

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。Loらは、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において、早期に GH 治療を開始した患者の適応能力が高かったと報告し (1)、Donzeらは、8年間の GH治療により、特に乳児期からのGH治療により、プラダーウイリ症候群患者の認知機能が健常同胞と同じペースで向上したと報告している (2)。同様の論文は多い (3, 4)。さらに、GH治療のRCT, non-RCTのメタ解析を行った論文においても、GH治療が認知機能を改善させる可能性が述べられており (5)、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、GH治療の主たる目的は、乳児期で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 (6)。さらに、成人患者においてIGF-1値と認知機能が相関したことも報告されている (7)。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 (8)、さらなる検討が必要である。

### 文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;30:785-794.
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.
6. 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.
7. 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.
8. Kuppens RJ et al. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Nov 16;11(1):153. doi: 10.1186/s13023-016-0535-7.

## Q-16: GH 治療は糖尿病発症予防効果や症状軽減作用を有するか

### 【ステートメント】

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。

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し、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がコンセンサスガイドラインで述べられている(1)。また、GH治療により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治療は有用であると報告されている(2)。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(3)、慎重な管理が必要である。

文献

1. Growth Hormone 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.
2. Nagai T, Mori M. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Biomed Pharmacother. 1999 Dec;53(10):452-4. Review.
3. Yigit S, Estrada E, Bucci K, Hyams J, Rosengren S. Diabetic ketoacidosis secondary to growth hormone treatment in a boy with Prader-Willi syndrome and steatohepatitis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Mar;17(3):361-4.

## Q-17: 側弯症発症の原因は筋力低下が主であるか

### 【ステートメント】

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、側弯症の発症には体幹の筋量、筋力の低下が関与している。

エビデンスレベル C

### 【解説】

側弯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。側弯症には原因不明の特発性側弯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り、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、PWS患者の側弯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る。事実、PWS患者における側弯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、体幹の筋量低下が側弯症の進行に関連することが報告されている (1, 2, 3)。しかし、PWS患者における側弯症発症原因に関するエビデンスレベルは様々であり、また、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。

### 文献

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.

## Q-18: 側弯症は予測可能か

### 【ステートメント】

側弯症を合併する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。これらは側弯発症の予測因子であり、側弯発症予測に有用である。

エビデンスレベルC

### 【解説】

PWS患者における側弯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弯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患者の側弯症の発症、増悪の予測できる可能性を示した報告ある (1)。一方、Shimらは、肥満度と側弯発症には関連は認められなかったが、側弯症合併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弯症発症予測因子と考えられる。de Lind van Wijngaardenらは多くの側弯合併PWS患者は特発性側弯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弯症予測する因子の一つと考えられる。しかし、側弯症予測に関する論文は少なく、体幹筋量低下、傍脊柱筋の左右差、下肢不整列、足の奇形などは側弯症発症予測に有用と考えられるものの、エビデンスレベルは高くない。

### 文献

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.



## Q-19: 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか

### 【ステートメント】

側弯症のコブ角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度では側弯手術、または保存的治療の継続、コブ角80度以上では側弯症手術が推奨される。

エビデンスレベルC

### 【解説】

PWS患者の側弯症治療には、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弯症手術がある。Ooreらはコルセット治療と側弯症手術の治療開始後2年で効果・術後合併症について比較し、両者の効果はほぼ同程度であったが、コブ角などの改善度は側弯症手術の方が大きく、一方、術後合併症はコルセットでは30%であるのに対して側弯手術では85%と高いことを報告している (1)。また、PWS患者における側弯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の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から (2, 3)、PWS患者の側弯症治療、特に側弯症手術は、術後合併症などを十分考慮して進められるべきである。コルセット、ギブスなどの治療では、側弯症手術と異なり、合併症は少ないが、側弯症の改善度は低い (1)。側弯症の程度(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患者の側弯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。このため特発性側弯症などの治療介入を参考にすると、側弯症のコブ角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度では側弯手術、または保存的治療の継続、コブ角80度以上では側弯症手術が推奨される (4)。このように側弯症治療介入のあり方に関するエビデンスレベルは低く、PWS患者の側弯症治療介入は、現時点では特発性側弯症における治療介入に準じた方法が推奨される。

文献

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.

## Q-20: 側弯症の進行を防ぐ目的で、コルセット装着は有効か

### 【ステートメント】

コルセットやギブスなどの保存的治療は側弯症治療として有効である。しかし、側弯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。

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。特発性側弯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、側弯症治療としてコルセットは有効である (2)。一方、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弯症手術を考慮する必要がある。合併症は、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が、側弯症手術では高頻度かつ重度である。このため側弯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度を超える側弯症に対しては手術を考慮せざるをえない (3)。

### 文献

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.

## Q-21: 側弯発症は骨密度と関連するか

### 【ステートメント】

側弯症と骨密度の関連を示す明確なデータは存在しない。

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、側弯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、側弯症合併14例中8例に骨密度低下がみられるのに対して側弯症非合併例17例中3例に骨密度低下が見られたと報告している (1)。これに対してNakamuraらは側弯症合併64例中と非合併84例の骨密度を比較検討し、有意差がなかったと報告している (2)。骨密度の低下がみられるPWS患者において側弯症合併は高いものではないことなどから側弯症の発症と骨密度の関連はないと考えられる。しかし、手術後や重度側弯(コブ角60度以上)では手術後の経過、重度側弯症の進行に関連する可能性があり、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。

### 文献

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.

Q-22: 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

【ステートメント】

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。

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。抗セロトニン拮抗薬SSRIが皮膚ピッキング、強迫、攻撃性に、非定型抗精神病薬が精神病性症状、攻撃性、衝動性に、topiramateが自傷、衝動性／攻撃性に、risperidoneが母性片親性ダイソミーの精神病性症状に、N-acetyl cysteineが皮膚ピッキングに有効とする総説が見られるが (1, 2)、RCTなどはなされていない。一方、Ramerman らは、PWSに特化したものではなく、知的障害一般を対象とする内容であるが、プラセボ対照群—二重盲検ランダム化治療中止試験を行い、risperidone治療終了の可能性を示している (3)。その他、様々な薬剤に関する症例報告や少数例の報告は見られるが、その効果は現時点では結論づけられない (4-8)。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、リスクとベネフィットとを衡量して使用することを否定しない程度である。なお、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence) は知的障害者への向精神薬投与に関するガイドラインを公刊している。その指摘事項のなかから、PWSに適用可能で、日本の現状を考慮して参考になりそうな点を挙げれば以下のようになる (9, 10)。薬剤相互作用・薬剤による有害事象・他の身体疾患による薬物療法への影響等を考慮すること、必要に応じて専門医の助言を受けること(例えば、抗精神病薬投与の際のけいれん発作誘発のリスクに関する脳神経内科医の助言など)、アドヒアランスの維持と低下時のリスク評価、多剤併用の際の減薬計画の確立、開始時は最低用量からとし、かつ、有効性発現後は増量を控えること、投与後必要情報(含:投与量・投与回数・投与目的)を記録する、リスク・ベネフィットを衡量し、定期的採血によるモニタリングを行う、精神病症状がなく、興奮・癩癩等の問題行動だけが抗精神病薬投与の理由となっている場合は、漸減・中止を考慮すべき、漸減・中止後の状態を観察する、漸減・中止ができない場合、その理由を定期的に診療録に明記する等である。

文献

1. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. 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>.

8. 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
9. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline [NG11] Challenging behaviour and learning disabilities. prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges. 2015 National Institute for Health and Care Excellence, London.
10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline [NG54]. Mental health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management. 2016 National Institute for Health and Care Excellence, London.

### トピック：行動症状に関する expert opinion

行動症状は、プラダウイリ症候群患者・家族の QOL に最も影響する因子の 1 つであり、これは患者会アンケートからも示唆される。しかし、エビデンスの高い管理法は見出されていない。そこで、本ガイドラインでは、エビデンスは低いものの、参考として行動症状に関する expert opinion を記載する。

現在までの文献情報を基に、基本的な要諦は以下のように要約される。

- 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。

そして、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、痲癩、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 0.5 mg, aripiprazole 3 mg, perospirone 4 mgなど）から開始し、標的症候群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。
  - ・ 痲癩、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等の標的症候群への効果
  - ・ 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

## 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。

エビデンスレベルC

### 【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、その頻度は、交絡因子と推測される肥満を有する患者において高い。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(1)。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 $\mu$ g/kg)-アルギニン(0.5g/kg)負荷時のGHを検討した結果(対照群なし)、IGF-Iは2例(3%)で $-2$ SD未満、IGFBP-3は正常範囲、GH頂値は中央値17.8 $\mu$ g/L(12.2～29.7)で9例(15%)において9 $\mu$ g/L未満であったが、成人GHDの基準(GH頂値 $< 9$  $\mu$ g/LかつIGF-I $< -2$ SD)を満たす例は認められなかったと報告している(2)。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。

文献

1. Cohen M., et al. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):212-5.
2. 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.

## 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。

### 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、その重症度には幅があるが、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(1-4)。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、視床下部障害(中枢性)のみでなく、末梢性性腺機能障害も関与していると考えられている(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(4, 7, 9, 10)。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、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(8)。

PWS男児では小陰茎や停留精巣が認められる(11, 12)。片側ないし両側の停留精巣は、80-100%に認められる(1, 9, 11, 13)。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という報告などから、米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が、76%の症例では精巣固定術が必要であった(1, 9, 13)。しかし、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もある(14)。PWS男児の陰茎長は、出生時および小児期早期には正常とされているが、次第に陰茎長は $-2$  SD以下となる(4, 15, 16)。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(8)。

PWS男児では、mini-pubertyが正常に発来し、生後数か月間、LH値、FSH値、テストステロン値の上昇が認められる(16)。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一方、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(3-5, 7, 9, 15)。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(5)。

PWS女児は、76%の頻度で、出生時に、陰核や小陰唇の低形成を呈する(12, 13)。PWS女性の成熟レベルは極めて幅広く、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が、一部では完全な乳房成熟と月経を認める(4, 6, 12, 13, 17-19)。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(10, 17)。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歳であるが、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(3, 4, 10)。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(3, 4, 6, 10, 17, 20)。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(10)。

PWS男性では妊孕性の報告はないが、PWS女性の一部は妊孕性を有し、6例の出産が報告されている(8, 12)。PWS女性では、インヒビンBが20 pg/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(4, 20)。15q11.2領域の欠失を有する場合、50%の確率でAngelman症候群患者を出産する可能性があり、実際、Angelman症候群の児を出産した報告がある(21, 22)。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(2, 12)。



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 (12, 13, 23, 24)。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 (8)。ただし、思春期の兆候が出現しないかを注意深くフォローする必要がある (19)。これに一致して、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し (4, 24)、これは副腎網状層の成熟が早い可能性を示唆している (24)。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 (13)。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 (23)。

中枢性思春期早発症は、男女共、PWS患者の4%で認められる (13, 23, 24)。GnRH analogの治療は、適応とはならないとする報告 (25)と、個別に治療を検討すべきとの報告がある (18)。

1. Diene G aruiha et al; 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, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* 2016 Aug; 63(1): 47-77.
3. Gross-Tsur V, et al. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 May 6; 10: 39.
4. Hirsch HJ, et al. 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. Siemensma EP, et al. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar; 97(3): E452-459.
6. Eldar-Geva T, et al. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res.* 2009; 72(3): 153-159.
7. Radicioni AF, et al. 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.
8. Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
9. Eiholzer U, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 91(3): 892-898.
10. Siemensma EP, et al. 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.
11. Cassidy SB, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan; 14(1): 10-26.
12. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
13. Crinò A, et al; 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.
14. Bakker NE, et al. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol.* 2015 Jan; 193(1): 291-298.
15. Hirsch HJ, et al. 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.
16. Fillion M, et al. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2006 Dec; 149(6): 874-876.
17. Eldar-Geva T, et al. 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.
18. 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.
19. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
20. Eldar-Geva T, et al. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec; 161A(12): 3030-3034.
21. Schulze A, et al. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr.* 2001 Apr; 90(4): 455-459.

22. Akefeldt A, et al. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Nov; 41(11): 789-790.
23. 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.
24. Siemensma EP, et al. Pubarche and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jul; 75(1): 83-89.
25. Goldstone AP, et al; 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.

## 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。

エビデンスレベルC

### 【解説】

片側ないし両側の停留精巣は、PWS男児の80-100%に認められ (1, 2)、多くは、精巣固定術を要する。精巣固定術は、1-2歳までに完了すべきである (3, 4)。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。しかし、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 (5)。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 (6)。

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-2 SD以下となる (7)。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 (8)。

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 (9)。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 (4, 8, 10)。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 (11)。

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 (8)。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 (10)。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 (8, 10, 12)。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 (12)。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50-100 mg、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 (8)。

PWS女性では、10代になったら、エストラジオール、ゴナドトロピン、インヒビンBを測定し、思春期の評価を行ない、性ステロイド補充の適否を判断する (12, 13)。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 (8)。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(11)。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 (10, 14)。PWS女性に対するホルモン補充療法は、性成熟、ホルモン・プロフィール、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 (12)。

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が、性ホルモンの最適な補充レジメンは存在しない (14, 15)。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呈すると同時に、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伴うため、骨粗鬆症や骨折のリスクを有する (16)。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し (11)、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 (17)。

1. Eiholzer U, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart- Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar; 91(3): 892-898.

2. Diene G, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(2): 121-128.
3. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
4. Goldstone AP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
5. Bakker NE, et al. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol*. 2015 Jan; 193(1): 291-298.
6. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 195-204.
7. Hirsch HJ, et al. 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.
8. Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
9. 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.
10. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
11. Irizarry KA, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016 Aug; 63(1): 47-77.
12. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
13. Hirsch HJ, et al. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod*. 2015 Nov; 30(11): 2587-2596.
14. Vestergaard P, et al. 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.
15. Butler MG, et al. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 15; 103(3): 216-222.
16. Bakker NE, et al. 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.
17. Longhi S, et al. 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.

## 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。

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態度を呈することがあるため、思春期の男児に対する男性ホルモン補充治療が攻撃性を増加させる可能性が危惧されてきた。しかし、それを示すエビデンスの高いデータはなく、一方で、男性ホルモン補充治療は、骨や筋肉を健康な状態に維持する効果を有するのみならず、知的また情緒的状态を改善しうることが知られている (1)。さらに、Eiholzerらは、10.1–12.7歳の6例に対しhCG 500–1,500単位を週2回注射する治療を2–3年行い、血中テストステロンの有意な上昇、除脂肪量の有意な上昇を認め、情緒不安定・攻撃性・社会性の困難さに変化は見られなかったと報告している (2)。したがって、男性ホルモン治療が行動上の問題を招くリスクが否定されていないことを家族に説明した上で (3)、testosterone enantate (TE) 筋注を成人量(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、注意深く徐々に増量していくことが推奨される (4)。また、TE注射療法で生じるテストステロン血中濃度の変化(注射後の急激な上昇や次回注射前までの低下)を避けるために、少量の経皮テストステロン軟膏の連日外用で治療を開始し、注意深く許容量を決定していく方法も述べられている (4, 5)。

1. Goldstone AP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 93(11): 4183-4197.
2. Eiholzer U, et al. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res.* 2007; 68(4): 178-184.
3. Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 274-285.
4. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
5. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Aug 21; 2013(1): 14.

## 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。

エビデンスレベルC

### 【解説】

PWS患者は、視床下部障害(CRH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(1)。

中枢性副腎不全の正確な罹患率は不明で、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(2-10)。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、結果は驚くほど異なっている(3-10)。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(2)。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。基礎値には異常がないことから、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(3)。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(4-8)。

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(1, 2)、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、PWS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(3)、PWS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(11)、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(2)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30-50 mg/m<sup>2</sup>/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、75-100 mg/m<sup>2</sup>/回のステロイドを速やかに投与することが推奨されている(2)。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(2)。

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(12)。実際、原因不明で突然死したPWS患者の剖検結果により副腎重量が小さいことが見出されている(13, 14)。したがって、PWS患者を持つ全ての家族に、頻度は低いながら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、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(1, 2, 15)。中枢性副腎不全のリスクのある患者では、重症の疾病時に副腎不全の症状が起こった場合に備えて、自宅にストレス量のハイドロコチゾン(10mg錠)を常備させておく(1, 15)。

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(16)。

1. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Aug 21; 2013(1): 14.
2. Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
3. de Lind van Wijngaarden RF, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May; 93(5): 1649-1654.
4. Grugni G, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Sep; 79(3): 371-378.
5. Corrias A, et al. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun; 76(6): 843-850.

6. Nyunt O, et al. 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.
7. Connell NA, et al. 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.
8. Farholt S, et al. 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.
9. Oto Y, et al. 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.
10. Obrynba KS, et al. 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.
11. Barbara DW, et al. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. *J Clin Med Res.* 2012 Oct; 4(5): 346-348.
12. Whittington JE, et al. 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.
13. Stevenson DA, et al. 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.
14. Schrandt-Stumpel CT, et al. 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.
15. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.
16. Tauber M, et al. 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.

## 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。

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 (1, 2)。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の異常が疑われたが (総ないしfree T4低値, TSH正常のパターン)、年齢とともに甲状腺機能は正常化し (3)、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 (1, 2)。一方、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、健常対照と差はなく、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) のみに視床下部性甲状腺機能低下症を認めたという報告もある (2)。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が、統一された報告はなく、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 (4, 5)。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り、GH治療を行っている場合は、特に実施を推奨するとされている (4)。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。

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LT4の内服を開始するべきではないとされるが (6)、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 (5)。

1. Butler MG, et al. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Mar 1; 143A(5): 488-492.
2. Sharkia M, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2013 Sep; 163(3): 800-805.
3. Vaiani E, et al. 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.
4. Festen DA, et al. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Sep; 67(3): 449-456.
5. Heksch R, et al. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct; 6(4): 274-285.
6. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec; 38(12): 1249-1263.



## Q-29: PWS では糖尿病発症頻度が高いか

### 【ステートメント】

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、成人期に高頻度となる。

エビデンスレベルB

### 【解説】

PWS患者は、特に糖尿病を成人期に高頻度に呈する (1-4)。例えば、211名のPWSにおいて13.7%の患者 (15.9±3.6歳) が糖尿病を有していたという報告や (5)、PWSコホート研究において、T2DM発症頻度が成人では25%、発症年齢の平均が20歳であり、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ったという報告がなされている (6)。18歳以上では糖尿病と関連する因子は、肥満、HOMA-IR、高脂血症/性腺機能低下症/中枢性思春期早発症であった(5)。本邦では、PWS 65名(10-53歳)の横断的研究において、糖尿病は26.2%に認められ、発症年齢は10-29歳(平均15歳)と報告されている (7)。このようにRCTなどはなされていないものの、複数のバイアスのない観察研究において、概ね一致した結果が得られている。

文献

1. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep.* 2020 Feb 6;20(2):7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5.
2. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019 Jun;20(2):239-250. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
3. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):274-285. doi: 10.21037/tp.2017.09.04.
4. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, Coupaye M, Poitou C, Lorenzini F, Labrousse F, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D, Jauregi J. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res.* 2015 May;59(5):411-21. doi: 10.1111/jir.12140.
5. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Aug 30;12(1):146. doi: 10.1186/s13023-017-0702-5.
6. 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. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005.
7. Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, Obata K, Murakami N, Nagai T. Characterization of diabetes mellitus in Japanese prader-willi syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011 Apr;20(2):33-8. doi: 10.1297/cpe.20.33.

## Q-30: PWS の糖尿病と肥満は関連するか

### 【ステートメント】

肥満はPWSにおける糖尿病の有意なリスク因子と見做される。

エビデンスレベルC

### 【解説】

肥満がPWSにおける糖尿病の有意なリスク因子であることは、多くの研究から支持される (1,2)。例えば、糖尿病と関連する因子として、多変量解析により肥満とインスリン抵抗性が有意な予測因子であるとする研究、PWS108名(年齢18.0-43.2歳)において、肥満がメタボリック症候群発症リスクとなるという研究、日本人PWS65名(10-53歳)において、肥満PWSの糖尿病発症頻度は非肥満PWSに比し有意に高かったという研究などが報告されている (3-5)。しかし、PWSの糖尿病発症と肥満の関連は単純ではなく、β細胞機能不全、迷走神経反応低下、潜在性のGH分泌不全などの多因子が関与しているという研究、PWSと肥満を対象にインスリン抵抗性と耐糖能を検討し、2型糖尿病は肥満だけが原因ではないとする研究が報告されており (6,7)、さらに、インスリン感受性が、肥満のPWS患者において肥満のコントロールより高いという報告や、PWS患者の肥満は皮下脂肪型で、内臓脂肪はむしろ少なく、アディポネクチンが上昇しているため、糖尿病などメタボリック症候群に対してprotectiveに働いているとする報告も認められる (8-11)。したがって、肥満はPWSにおける糖尿病の有意なリスク因子であるとする成績が多いものの、未解決の内容が多く残されている。

### 文献

1. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2020 Feb 6;20(2):7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5.
2. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, et al. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Jun;20(2):239-250. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
3. Yang A, Kim J, Cho SY, et al. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Aug 30;12(1):146. doi: 10.1186/s13023-017-0702-5.
4. Grugni G, Crinò A, Bedogni G, et al. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Nov;23(11):1134-40. doi: 10.1016/j.numecd.2012.11.006.
5. Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, et al. Characterization of diabetes mellitus in Japanese prader-willi syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2011 Apr;20(2):33-8. doi: 10.1297/cpe.20.33.
6. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, et al. Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr*. 2016 Aug;63(1):47-77. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005.
7. Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Dec;88(433):115-7.
8. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, et al. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E225-32. 10.1210/jc.2010-1733
9. Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS). *Pediatr Obes* 2016;11:235-8. 10.1111/ijpo.12052
10. Bedogni G, Grugni G, Nobili V, et al. Is non-alcoholic fatty liver disease less frequent among women with Prader-Willi syndrome? *71. Obes Facts* 2014;7:71-6. 10.1159/000358570 72.
11. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, et al. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:16-21. 10.1016/j.ghir.2013.11.002

## Q-31: 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

### 【ステートメント】

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、メホルミン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬、トリ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。また、本邦において小児で保険適用となっている使用可能な経口血糖降下薬は、メホルミンのみである。

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 (1)。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 (2)。食事療法の有効性は、8名の肥満成人PWS (4名は糖尿病合併)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し(減少量は平均17kg)、さらに全例で血糖値は正常化し、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 (3)、これを一般的な治療とすることは難しい。また、4名のPWS成人 (2名DM)に対し、26-44ヶ月間タンパク量を保持した制限食(タンパク1.5g/kg/day)を提供したという研究において、タンパク量を保持することで、空腹感の訴えは認められず、一方、4人中3人が短期間に18kg以上の体重減少を認め、ケトーストとなっていたものの、観察期間中この体重減少は維持され、糖尿病は2例共に改善したと報告されている (4)。食事療法と運動療法を行っている上で、インスリン、メホルミン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬、トリ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 (5-11)。さらに、本邦において小児で保険適用となっている使用可能な経口血糖降下薬は、メホルミンのみである。

文献

1. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2020 Feb 6;20(2):7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5.
2. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Oct 4;11:579-593. doi: 10.2147/DMSO.S141352. eCollection 2018.
3. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. Prader-Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes. *South Med J*. 1995 Feb;88(2):182-4.
4. Bistrrian BR, Blackburn GL, Stanbury JB. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Williobesity. *N Engl J Med*. 1977 Apr 7;296(14):774-9.
5. Sareen C, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Some aspects of carbohydrate metabolism in Prader-Willi syndrome. *J Ment Defic Res*. 1975 Jun;19(2):113-9.
6. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:23-9. 10.1515/jpem-2013-0116
7. Sano H, Kudo E, Yamazaki T, Ito T, Hatakeyama K, Kawamura N. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):81-84. doi: 10.1297/cpe.29.81. Epub 2020 Apr 16.
8. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 2012;59(10):889-94. Epub 2012 Jun 23.
9. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):755-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03280.x.
10. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, Fernando DJ. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with Exenatide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):e1-2. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.009. Epub 2011 Jan 11.
11. Yamakita T, Ishii T, Mori T, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Kurimasa H, Fujita K, Fujii S.

Troglitazone ameliorates insulin resistance in a diabetic patient with Prader-Willi syndrome.  
Diabetes Res Clin Pract. 1998 Dec;42(3):205-8.

**【作成委員】**

名前	所属	専門領域
緒方勤	浜松医療センター・小児科 国立大学法人浜松医科大学	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 骨発育疾患研究部門 / 消化器・内分泌科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医
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・指導医 小児神経学会専門医
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・指導医 精神保健指定医
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	奈良県立医科大学附属病院・糖尿病内分泌内科	総合内科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 糖尿病専門医・指導医

**【協力医師】**

永井 敏郎	中川の郷療育医療センター (前 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
鏡 雅代	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部	小児科専門医 臨床遺伝専門医
松原 圭子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部	小児科専門医 臨床遺伝専門医

**【作成委員および作成協力者の利益相反】**

一般社団法人日本小児内分泌学会利益相反(COI)に関する規則に則り、各作成委員の過去3年間の利益相反について申告をうけたが、開示すべきものはなかった。

**【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): プラダーウイ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」研究班(研究開発代表者 緒方勤)

**【外部評価】**

1. 患者団体(竹の子の会)への意見聴取(2021年 8月19日－2021年8月26日)
2. 日本小児遺伝学会会員意見聴取(2021年8月30日－2021年9月16日)
3. 日本小児遺伝学会理事会承認(2021年9月21日)
4. 日本小児内分泌学会会員意見聴取(2021年8月30日－2021年9月24日)
5. 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言(2021年8月26日－2021年10月1日)
6. 日本小児内分泌学会理事会レビュー(2021年 10月1日－2021年10月14日)
7. 日本小児内分泌学会理事会承認(2021年10月22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新たな状況が発生し、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 プラダーウィリ症候群における側弯症の重症度分類(案)

### 193. プラダー・ウィリ症候群

#### (3)側弯症

##### <重症度分類>

##### 重症

側弯(前・後弯も含む)cobb 角 80 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

##### 中等症

側弯 Cobb 角 60 度以上 80 度未満で年間 10 度以上の悪化を認めるものおよび側弯 Cobb 角 80 度以上で年間 5 度未満の悪化を認めるもの、または modified Rankin Scale で 3 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ます、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(癩癩、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awaii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。

#### 資料4. PWSの移行期医療に関する実態調査アンケート（一次調査）

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

緒方班（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）

Q0: 先生のお名前、所属施設名および診療科、連絡先（メールアドレス）をお知らせください。

お名前 \_\_\_\_\_

所属施設名 \_\_\_\_\_

診療科名 \_\_\_\_\_

連絡先（メールアドレス） \_\_\_\_\_

> Q1へ

Q1: 現在、PWSの診療をしていますか？

はい > Q2へ

いいえ > S2へ

Q2: 全年齢での症例数は何例でしょうか？（数字でお答えください）

\_\_\_\_\_例

> Q3へ

Q3: そのうち、20歳以上のPWS患者は何例でしょうか？（数字でお答えください）

\_\_\_\_\_例

> Q4へ

Q4: PWSの移行期医療に関して障害となると思われる点を選んで下さい（複数回答可）

1. 精神発達遅滞があり、成人診療科で断られる

2. 成人診療科医師のPWSに対する知識・経験の不足がありカウンターパートなりにくい
3. 小児科と成人診療科との連携不足
4. 成人期医療への転科への患者・家族の納得が得られない
5. 患者・家族への病態に対する教育ができていない
5. 多職種による移行支援のシステムがない
6. その他（ ）

>Q5へ

Q5：PWSの移行期医療の診療パターンに関して

小児科学会の提言で 小児科・成人診療科の診療パターンとして①完全転科、②併診、③継続が挙げられており、移行期医療は転科を主目的にしない、患者家族の納得が必要と述べています。

そこで先生のお考えをお聞きます。

1. 成人診療科へ完全に転科が望ましい
2. PWSの専門診療科がハブとなり現在生じている合併症の治療あるいは予防を行う（成人）診療科との併診が望ましい
3. PWSは小児科が継続診療することが望ましい
4. その他（ ）

>Q6へ

Q6：先生の施設でPWSの包括支援プログラムを持っていますか？

はい >Q7へ

いいえ >Q8へ

Q7：具体的なプログラムを教えてください

多職種（栄養指導、内分泌、遺伝子・療育関係、ケースワーカー）による定期的な受診と説明など記載してください

>Q8へ

Q8：将来解決すべき最も重要な課題についての考えをお聞きます

1. 過食・肥満（呼吸問題、DM）
2. 体組成・運動能力
3. 精神のおよび行動上の問題
4. 性ホルモンの補充と避妊方法
5. 中枢性副腎不全
6. 自律・自立支援（QOLの改善）
7. その他（ ）

>Q9へ

Q9: 私たちは、PWSの移行期医療の実態に関して、より詳細な検討をすることを考えています。もし二次調査をお願いさせていただいた場合、ご協力いただけますか？

はい >S1へ

いいえ >S2へ

S1: 二次調査へのご協力ありがとうございます。後日、調査票を送らせていただきます。以下、二次調査に向けての参考調査となります。分かる範囲内でご返答ください。二次調査にあたり倫理審査に必要なものを選んでください（参考）

S2: 調査終了となります。ご協力ありがとうございました。

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

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（緒方班）

#### アンケート結果のまとめ

# PWS移行期医療現状調査

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

緒方班（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）合同調査

## Webにて解答、JSPE評議員に対して

- 期間は2021年8月4日から8月31日
- 評議員 名
- 回答は 96名
- PWS診療あり66名 なし30名
- 解析は診療している66名で行った



Q2.全年齢での症例数  
Q3.そのうち、20歳以上のPWS患者数

集積された症例数	
Q2全体	Q3 20歳以上
409	89*

\* 20歳以上89名の内訳（施設数）

30名	10名	6名	4名	3名	2名	1名	0名
1	1	2	4	1	3	12	41

（今、成育堀川先生には問い合わせ中、患者は特定の施設に集まっている）

Q4 移行期医療の障害となる課題  
（複数回答数）

- 多職種による移行支援のシステムがない 40
- 精神発達遅滞があり成人診療科に診てもらえない 37
- 成人診療科医師のPWSに対する知識・経験不足がありカウンターパートになりにくい 24
- 小児科と成人診療科の連携不足 24
- 成人期医医療への転科を患者家族の納得が得られない 18
- 患者家族への病態に対する教育が出来ていない 8

## Q5 移行パターン

転科	併診	継続
23*	41	1

\*3施設（評議員）においては十分な併診期間をおいて段階的に「転科」に持ってゆく

Q6 移行プログラムを持っているところ 2施設  
東京都立と大阪母子

## Q8 将来解決すべき最も重要な課題

過食・肥満	体組成	精神・行動	性ホルモン	副腎不全	自律自立支援
16	1	27	0	0	21

## Q9 二次調査への協力、今後

- 10施設で出来ない
- 56施設で出来る
  - これらに対しての
    - 身体計測（体組成）
    - 合併症の調査（DM, 無呼吸、高脂血症、行動異常、排便障害、ピッキング直腸潰瘍、側弯など）
    - 就労状況
    - 生活状況（グループホームに入っているか、Caregiverが誰か）
    - 治療について（特に性腺ホルモン、食事療法、などの調査を行う）
- 遺伝科神経科でフォローされている患者にどうアプローチするか

資料 5 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* <sup>1</sup>	(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* <sup>2</sup>	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身長	(A-3) 3パーセンタイル(-1.88SD)以下	(B-3) 10パーセンタイル(-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) <u>男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のすべて</u> <u>女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のすべて</u>	(B-6) <u>男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のいずれか</u> <u>女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のいずれか</u>

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\*<sup>3</sup>。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。\*<sup>4,5,6</sup>

(3) 総合的判断

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断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 lentiginos (NSML)<sup>\*5</sup>; 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/NBK11116/>

## 資料6:ヌーナン症候群のアンケート調査

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

2021年8月

日本小児内分泌学会ならびに日本小児遺伝学会評議員の皆様へ

いつもお世話になります。ヌーナン症候群における遺伝子診に関してアンケートのご協力を頂きましたら幸いです。このアンケートは、厚労科研費研究班、AMED 研究班、日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会の共同で、浜松医療センター倫理委員会承認を受けて、日本小児内分泌学会ならびに日本小児遺伝学会の理事会承認のもとに実施させていただいております。宜しくお願い致します。

### <背景と目的>

ヌーナン症候群は、小児慢性特定疾病（小慢）ならびに指定難病（195）となっている疾患です。近年、ご存知のように、 $-2$  SD以下の低身長を呈するヌーナン症候群患者にたいする成長ホルモン治療が小慢の助成対象となりました。さらに、ヌーナン症候群は、従来、臨床的所見に基づいて診断されておりましたが、代表的な責任遺伝子を対象とする遺伝子診断が保険適用となりました。したがって、ヌーナン症候群は、今後の遺伝子医療のモデルとなるものと思われれます。

本アンケートでは、ヌーナン症候群における遺伝子診断や成長ホルモン治療の実態把握を行い、保険適用となった遺伝子診断の利用状況、成長ホルモン治療の現状、成長ホルモン治療の小慢適用が遺伝子診断を促進したか否かを明らかとし、今後の遺伝子医療のあり方を考える礎としたいと存じます。アンケートに際しては施設名や個人名が出るということはありません。ご多忙中、大変恐縮ですが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

敬具

文責：緒方勤

浜松医療センター・浜松医科大学

- 1) 厚労科研費：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（研究代表者 緒方勤）
- 2) AMED：ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究（研究代表者 青木洋子）
- 3) 日本小児内分泌学会：遺伝子診断委員会（委員長 深見真紀）

## ヌーナン症候群アンケート

このアンケートは日本小児内分泌学会と日本小児遺伝学会の評議員の方を対象とさせていただきます。当てはまるものにチェック、ご記載をお願いいたします。

お願い:各施設において、各々の学会の代表者が取りまとめていただければ幸いです。また、大学医師などが評議員のいない外勤先施設で見ている患者さんについても、その大学などの基幹施設代表者が取りまとめていただければ幸いです。

上記により、同一施設に所属する日本小児内分泌学会あるいは日本小児遺伝学会の評議員間における重複は避けられると思われまます。一方、同じ患者さんが、日本小児内分泌学会と日本小児遺伝学会のアンケートに含まれる可能性はありますが、両学会間の重複人数は、施設名、評議員名、所属学会名を記載していただくことで、ある程度把握できると思われまますし、学会別のデータがまとまることで、各学会の特徴を把握できると期待されまます。なお、症例数は、正確にわからないときには概数で結構です。宜しくお願い申し上げます。

施設名：

---

評議員名（代表者名）：

---

所属学会：日本小児内分泌学会 日本小児遺伝学会

---

質問1：現在勤務されている施設において、ヌーナン症候群患者さんの診療をされた・されているご経験はあるでしょうか？

ある（症例数 約 例）

ない

→ 質問1で「ない」を選んだ方は、質問16へ

質問2：現在勤務されている施設においてヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているご経験はあるでしょうか？

ある（症例数 約 例）

ない

→ 質問2で「ない」を選んだ方（ヌーナン症候群患者さんの診療をされた・されているご経験はあるが、成長ホルモン治療は行っていない方）は、質問9へ

質問3：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療はいつ開始されたでしょうか？（前任者の治療歴も含めてください）

ヌーナン症候群における成長ホルモン治療が小慢で承認される前（症例数 約 例）

そのときの診断名：成長ホルモン分泌不全

ヌーナン症候群の治験として実施

それ以外（具体的病名 \_\_\_\_\_）

ヌーナン症候群における成長ホルモン治療が小慢で承認された後（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

質問4：成長ホルモン分泌不全（あるいはそれ以外の診断名）でヌーナン症候群患者さんに成長ホルモンを行っていたとき、成長ホルモン治療が小慢で承認された後にGH投与量を変更しましたか？

した（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

していない（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

理由：その時には身長が $-2$  SD以上であったためヌーナン症候群としてのGH治療ができなかった

既に成長ホルモン中止基準に達していた

その他（具体的に \_\_\_\_\_）

質問5：小慢を利用してヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療の初期投与量はどのようにされたでしょうか？

0.23 mg/kg/week で開始した

0.23 mg/kg/week より多い量で開始したことがある（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

その理由：低身長が重度であったため

それ以外（具体的理由があれば記載してください）

質問6：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療の現在・最新の投与量はどの程度でしょうか？

0.23 mg/kg/week のままである（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

増量した（0.3 mg/kg/week 以下）（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

増量した（0.3 - 0.4 mg/kg/week; 0.35 mg/kg/week 程度）（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

増量した（0.4 mg/kg/week 以上）（症例数 \_\_\_\_\_ 約例）

（ここは4つ選択できるようにすること）

増量の理由：低身長が重度であったため

それ以外（具体的理由があれば記載してください）

（ここは両方選択できるようにすること）

質問7：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療において、下記の症状を経験されたことはあるでしょうか？もし、経験されたときには、症状発見時の詳細を表に記載してください。



- 骨髄増殖性疾患発症
- 固形腫瘍発症
- 心筋症発症
- 心筋症悪化
- その他

疾患名	年齢	性別	責任遺伝子	GH 投与量	IGF1 値

質問 8：小慢対象としてヌーナン症候群患者さんに成長ホルモンを開始されたとき、どのように始められましたか？

- 臨床診断に基づき、遺伝子診断を施行することなく行った（症例数 約 例）
- 遺伝子診断でヌーナン症候群と確定された後に行った（症例数 約 例）

質問 9：ヌーナン症候群患者さんの遺伝子診断を保険適用となる前にされたご経験はあるでしょうか？

- ある（症例数 約 例）  
（内容：自施設で解析、研究として東北大学に依頼など）
- ない

質問 10：ヌーナン症候群患者さんの遺伝子診断が保険適用となった後に、保険を用いた遺伝子診断をされたご経験はあるでしょうか？

- ある（症例数 約 例）
- ない

質問 11：ヌーナン症候群患者さんの保険による遺伝子診断は、どのような患者さんに対してなされたでしょうか？

- 成長ホルモン治療対象となる低身長患者に限定（症例数 約 例）
- 低身長患者に限定はしないが、主に低身長患者（症例数 約 例）
- 身長にかかわらずヌーナン症候群が疑われる患者（症例数 約 例）

質問 12：臨床的にヌーナン症候群疑いとした患者さんにおいて、遺伝子診断でヌーナン症候群に合致する変異が同定された患者・されなかった患者はどの程度でしょうか？

- 変異が同定された患者がいる（症例数 約 例）  
変異が同定されなかった患者がいる（症例数 約 例）

質問 13：臨床的にヌーナン症候群疑いとした患者さんにおいて、遺伝子診断でヌーナン症候群に合致する変異が同定されなかったとき、どうされましたか？（注：ヌーナン症候群責任遺伝子のすべてが保険で解析されているわけではありません）

- 研究として遺伝子解析を依頼した（症例数 約 例）  
（内容：東北大学に依頼など ）  
臨床診断を再検討した（症例数 約 例）  
（内容：遺伝専門医にコンサルトなど、また、ヌーナン症候群以外の疾患の可能性の示唆など、その結果がわかれば教えてください ）  
特に何もしていない。

質問 14：臨床的にヌーナン症候群疑いと考えた低身長を有する患者さんにおいて、遺伝子診断でヌーナン症候群に合致する変異が同定されなかったとき、どうされましたか？

- 成長ホルモン治療は行わないで経過を見ている（症例数 約 例）  
臨床診断に基づいて成長ホルモン治療を行っている（症例数 約 例）

質問 15：日本小児内分泌学会ホームページに掲載されている「ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意」をご存知でしょうか？

- 知っている  
知らない

質問 16：今後、ヌーナン症候群における遺伝子診断の位置づけをどのように考えておられますか？また、遺伝子診断の施設要件などについてもご意見があればお願いします。

（自由記載）

## アンケート結果のまとめ

### 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

2021年9月1日

### ヌーナン症候群アンケート

- 1) 厚労科研費：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（研究代表者 緒方勤）
- 2) AMED：ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究（研究代表者 青木洋子）
- 3) 日本小児内分泌学会：遺伝子診断委員会（委員長 深見真紀）

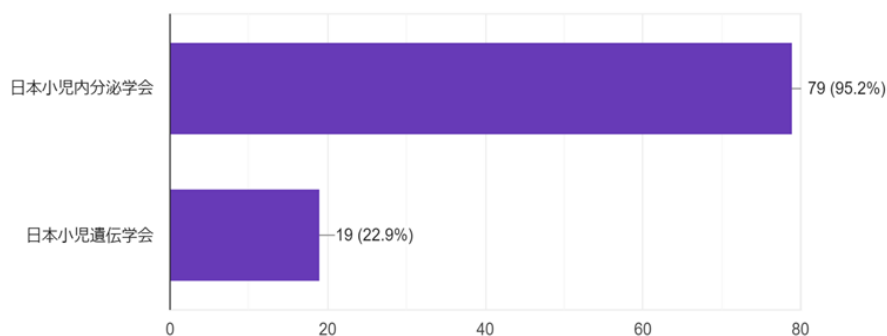
## 施設名

JR仙台病院	山梨厚生病院	那須赤十字病院
あいち小児保健医療総合センター内分泌代謝科	山梨大学	日本大学病院小児科
まのしたこどもクリニック	四国中央病院	飯塚病院
こんたこども医院	滋賀医科大学	浜松医科大学
さっぽろ小児内分泌クリニック	秋山成長クリニック	福岡市立こども病院
しほら小児クリニック	秋田大学小児科	兵庫県立こども病院
ゆうすずこどもクリニック	新潟大学医学部総合病院小児科	兵庫県立西宮病院
よこ田こどもクリニック	新潟大学医学部総合病院小児科 内分泌代謝科	北海道大学
愛知県医療療育総合センター中央病院	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	北見赤十字病院(主たる勤務施設:日本赤十字北海道看護大学)
愛媛大学医学部小児科	聖マリアンナ医科大学 小児科	名古屋大学医学部附属病院
旭川赤十字病院	静岡県立こども病院	福徳医科大学 小児科学
岡山大学病院 小児科	静岡県立こども病院	
河内総合病院	仙台市立病院小児科	
希望の森成長発達クリニック	川崎市立川崎病院	
京都大学大学院 薬科産学分野	倉敷中央病院	
京都府立医科大学附属北部医療センター	華加市立病院小児科	
金沢医科大学	大崎市立総合医療センター	
金沢大学附属病院	大阪大学医学部附属病院	
九州大学小児科	大阪母子医療センター	
九州大学病院	大分大学	
九州大学病院	筑波大学附属病院	
九州大学病院	長崎大学病院	
熊本大学	鳥取大学医学部附属病院	
岩津中央病院小児科	帝京大学医学部附属病院	
群馬大学	天徳病院周産期母子センター小児科	
慶應義塾大学医学部小児科学教室	東京ベイ・浦安市川医療センター	
慶應義塾大学小児科	東京医科大学病院	
広域特別病院小児科	東京医療センター	
広島大学病院	東京歯科大学市川総合病院	
国立成育医療研究センター	東京女子医科大学	
国立成育医療研究センター研究所	東京都済生会中央病院小児科	
今村総合病院	東京都立小児総合医療センター	
桂十字病院	東京都立大塚病院	
山王病院	東京都立大塚病院	
山形大学医学部附属病院小児科	東京都立府中療育センター	
	東邦大学医療センター大森病院 小児科	
	藤田医科大学病院	

## 所属学会

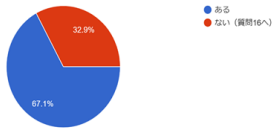
所属学会（\*両方選択可）

83件の回答



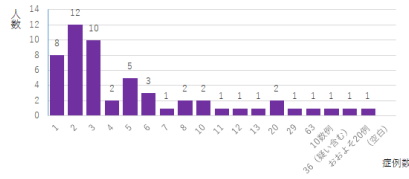
質問1：現在勤務されている施設において、ヌーナン症候群患者さんの診療をされた・されているご経験はありますか？

82件の回答



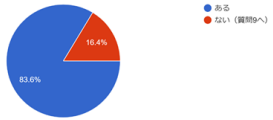
質問1で「ある」と答えた方は症例数を教えてください。

55件の回答



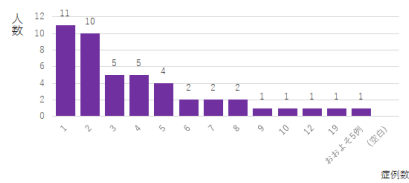
質問2：現在勤務されている施設においてヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているご経験はありますか？

55件の回答



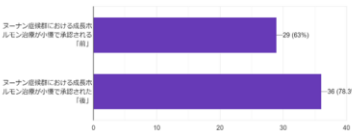
質問2で「ある」と答えた方は症例数を教えてください。

46件の回答



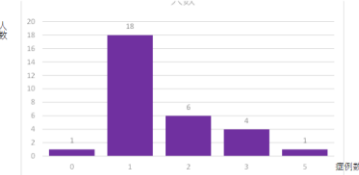
質問3：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療はいつ開始されましたか？（前任者の治療歴も含めてください）※両方選択可

46件の回答



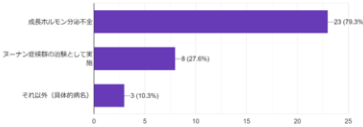
質問3で「前」と答えた方は症例数を教えてください。

30件の回答



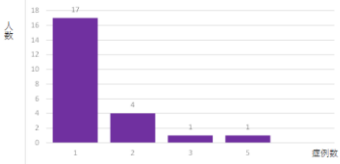
質問3で「前」と答えた方はそのときの診断名を教えてください。

29件の回答



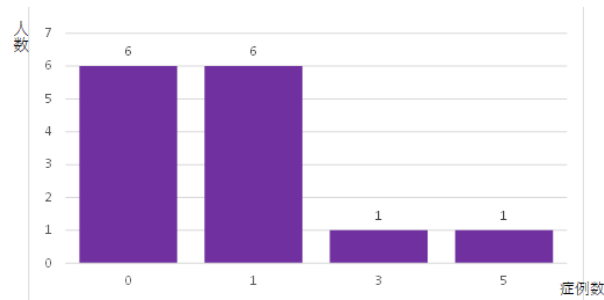
「成長ホルモン分泌不全」を選択した方は症例数を教えてください。

23件の回答



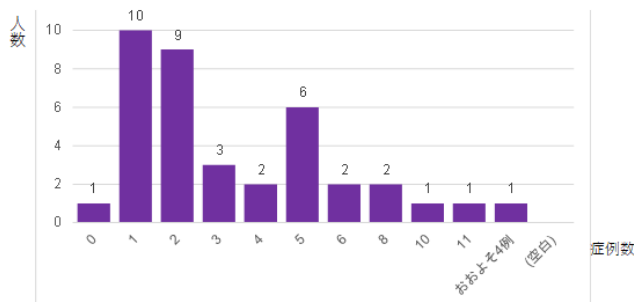
「ヌーナン症候群の治験として実施」を選択した方は症例数を教えてください。

14件の回答



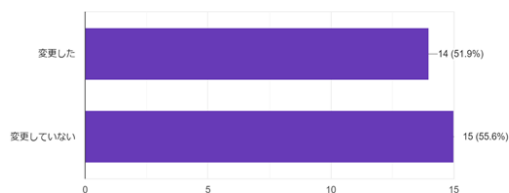
質問3で「後」と答えた方は症例数を教えてください。

38件の回答

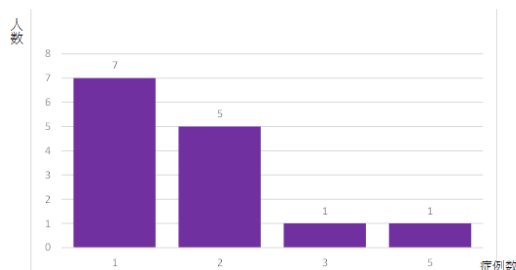


質問4：成長ホルモン分泌不全（あるいはそれ以外の診断名）でヌーナン症候群患者さんに成長ホルモンを行っていたとき、成長ホルモン治療が小慢で承認された後にGH投与量を変更しましたか？\*両方選択可

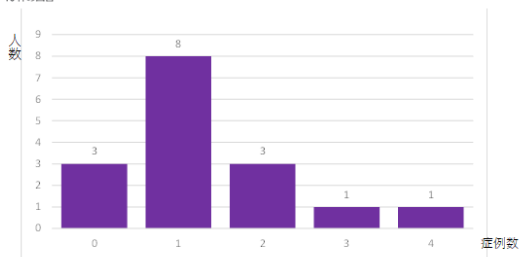
27件の回答



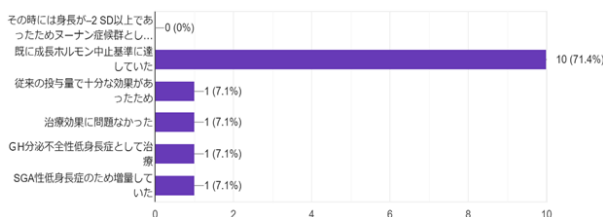
質問4で「変更した」と答えた方は症例数を教えてください。  
14件の回答



質問4で「変更していない」と答えた方は症例数を教えてください。  
16件の回答

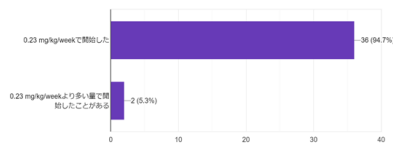


質問4で「変更していない」と答えた方は理由を教えてください。  
14件の回答

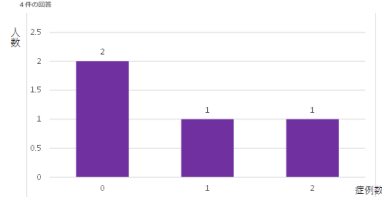


質問5：小慢を利用してヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療の初期投与量ほどのようにされたでしょうか？\*両方選択可

38件の回答



質問5で「0.23 mg/kg/weekより多い量で開始したことがある」と答えた方は症例数を教えてください。  
4件の回答



質問5で「0.23 mg/kg/weekより多い量で開始したことがある」と答えた方は理由を教えてください。  
2件の回答



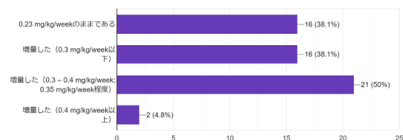
上記、それ以外と答えた方で具体的な理由があれば記載してください。

1件の回答

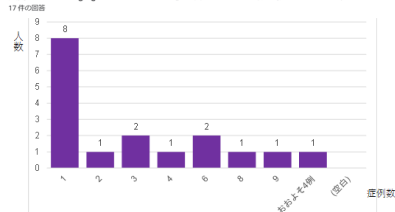
少な目の0.19 mg/kg/weekで始めました。  
腫瘍発症リスクなどを考え、効果がある最低必要量を標準しました。

質問6：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモン治療の現在・最新の投与量ほどの程度でしょうか？

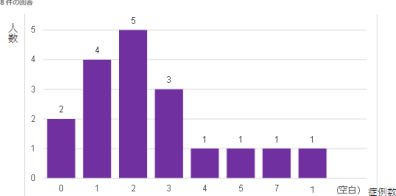
42件の回答



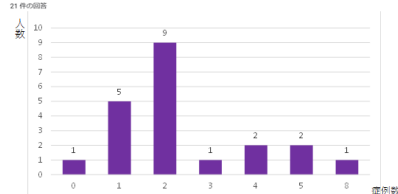
質問6で「0.23 mg/kg/weekのままである」と答えた方は症例数を教えてください。  
17件の回答



質問6で「増量した (0.3 mg/kg/week以下)」と答えた方は症例数を教えてください。  
16件の回答

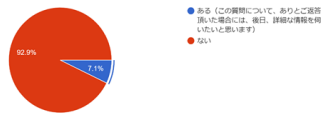


質問6で「増量した (0.3 - 0.4 mg/kg/week, 0.35 mg/kg/week程度)」と答えた方は症例数を教えてください。  
21件の回答



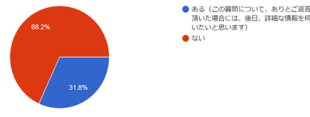
質問7：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療をされた・されているとき、成長ホルモンを減量されたご経験はありますか？

42件の回答



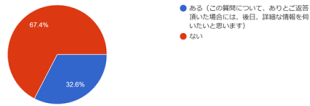
質問8：ヌーナン症候群患者さんで、成長ホルモン治療を終了された患者さんのご経験はありますか？（小児の終了基準を満足したなどです）

44件の回答



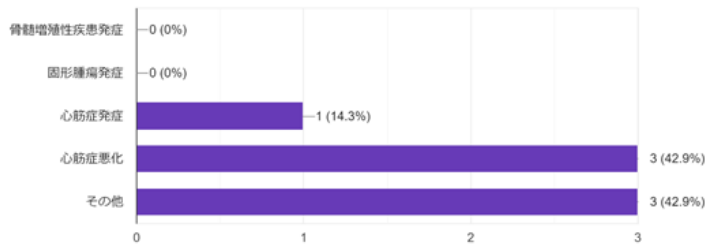
質問9：成長ホルモン治療を受け、成人身長（最終身長）に到達した患者さんのご経験はありますか？

46件の回答



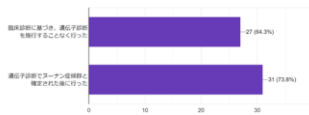
質問10：ヌーナン症候群患者さんの成長ホルモン治療において、下記の症状を経験されたことはありますか？

7件の回答



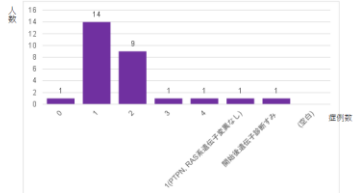
質問11：小児対象としてヌーナン症候群患者さんに成長ホルモンを開始されたとき、どのように始められましたか？\*両方選択可

42件の回答



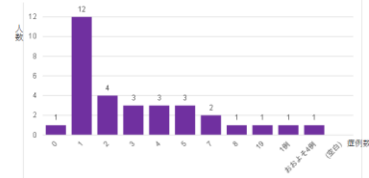
質問11で「臨床診断に基づき、遺伝子診断を併用することなく行った」と答えた方は症例数を教えてください。

7件の回答



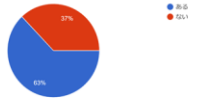
質問11で「遺伝子診断でヌーナン症候群と確定された後に伴った」と答えた方は症例数を教えてください。

32件の回答



質問12：スーナン症候群患者さんの遺伝子診断を保険適用となる前にされたご経験はありますか？

34件の回答



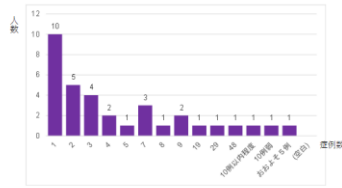
質問12で「ある」と答えた方はその内容を教えてください。  
(施設で解析、研究として東北大学に依頼など)

34件の回答

東北大学に依頼  
東北大学  
施設で解析  
東北大  
東北大学、浜松医科大学小児科へ依頼  
研究として東北大学に依頼、施設で解析  
施設を介して東北大学に依頼  
神奈川県立こども医療センターで解析  
かすまひ研究所に非保険適用で依頼しました  
施設で解析、東北大学に依頼の同方あり（道徳科を介して）  
研究として東北大学に依頼、IRUDで測定  
研究として東北大学に依頼、研究として神奈川県立こども医療センターに依頼

質問12で「ある」と答えた方は症例数を教えてください。

34件の回答



IRUDで診断

東北大に依頼  
東北大学道徳科に依頼  
施設で解析、東北大学に依頼  
施設に研究として依頼  
施設以外年の専門医（非常勤）が実施  
東北大学道徳科に解析を依頼  
東北大学、産科大学、名古屋医科大学小児科、IURD（浜松医科大学）  
施設で解析、研究として東北大学に依頼 同方あります  
東北大学、東京女子医科大学に依頼  
施設、東北大学、IRUD  
研究として東北大学、或る医療センターに依頼など

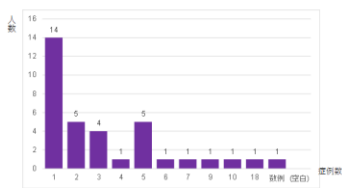
質問13：スーナン症候群患者さんの遺伝子診断も保険適用となった後にされたご経験はありますか？

55件の回答



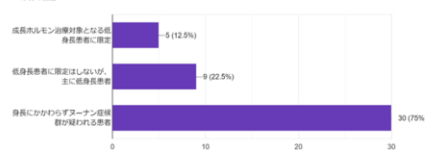
質問13で「ある」と答えた方は症例数を教えてください。

55件の回答



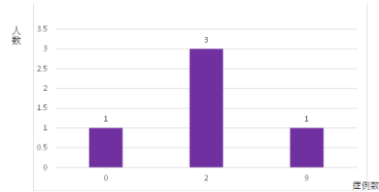
質問14：スーナン症候群患者さんの保険による遺伝子診断は、どのような患者さんに対してなされたでしょうか？

40件の回答



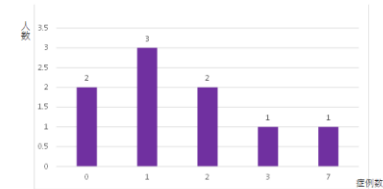
質問14で「成長ホルモン治療対象となる低身長患者に限定」と答えた方は症例数を教えてください。

5件の回答



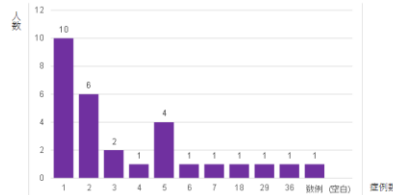
質問14で「低身長患者に限定はしないが、主に低身長患者」と答えた方は症例数を教えてください。

9件の回答



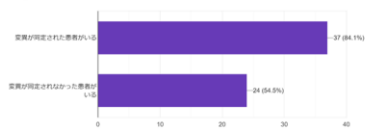
質問14で「身長にかかわらずスーナン症候群が疑われる患者」と答えた方は症例数を教えてください。

29件の回答



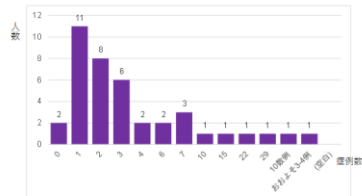
質問15：臨床的にスーナン症候群疑いとした患者さんにおいて、遺伝子診断でスーナン症候群に合致する変異が同定された患者、されなかった患者はどの程度でしょうか？  
\*同方選択可

44件の回答



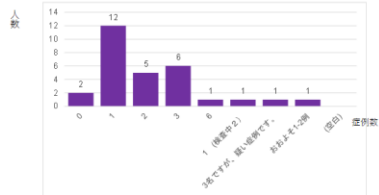
質問15で「変異が同定された患者がいる」と答えた方は症例数を教えてください。

40件の回答

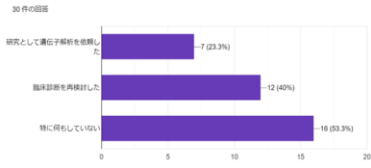


質問15で「変異が同定されなかった患者がいる」と答えた方は症例数を教えてください。

29件の回答



質問16：臨床的に Noonan 症候群疑いとした患者さんにおいて、遺伝子診断で Noonan 症候群に合致する変異が同定されなかったとき、どうされましたか？

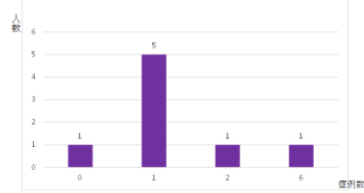


その内容も教えてください。（東北大学に依頼など）

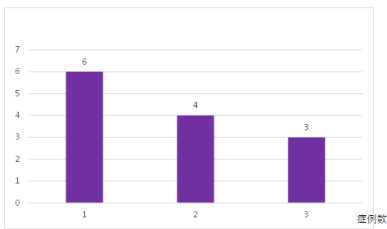
8 件の回答

東北大学に依頼 (4人)  
 資料ではありませんが、遺伝子で解析している場合もあります (東北大学など)。  
 自施設: 東北大学  
 新川先生のグループが当院にて診療しており、遺伝外来の Dr が中心に診断を導いている。  
 自施設で解析

質問16で「研究として遺伝子解析を依頼した」と答えた方は症例数を教えてください。



質問16で「臨床診断を再検討した」と答えた方は症例数を教えてください。

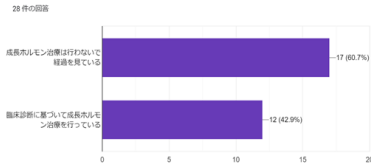


その内容を教えてください。（遺伝専門医にコンサルトなど）  
 また、Noonan 症候群以外の疾患の可能性の示唆など、その結果がわかれば教えてください。

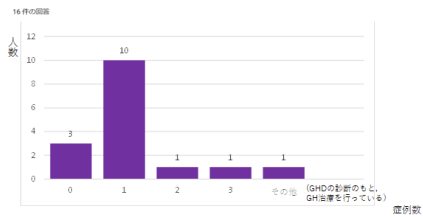
9 件の回答

臨床的に Noonan 症候群ではないと判断した  
 経過観察中。場合によっては学内で Exome 解析を予定する。  
 当院遺伝科にコンサルト  
 多くの場合、NS は遺伝科が診療し、GH 遺伝がある場合には、当科に紹介されます。  
 NS 様の腫瘍でカネオレドンを有していた、NF1 と診断を変更した  
 臨床的に診断  
 遺伝専門医にコンサルト  
 遺伝科コンサルト  
 成長発達や新たな表現型を検討した

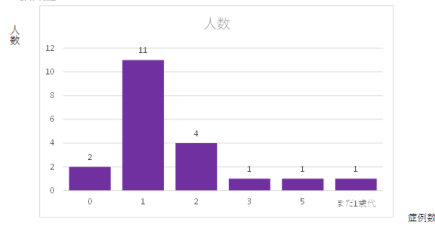
質問17：臨床的に Noonan 症候群疑いと考えた低身長を有する患者さんにおいて、遺伝子診断で Noonan 症候群に合致する変異が同定されなかったとき、どうされましたか？  
 \*両方選択可



質問17で「臨床診断に基づいて成長ホルモン治療を行っている」と答えた方は症例数を教えてください。

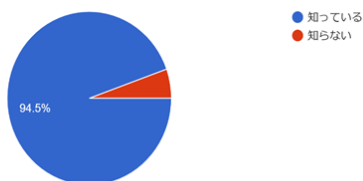


質問17で「成長ホルモン治療は行わない経過を観ている」と答えた方は症例数を教えてください。



質問18：日本小児内分泌学会ホームページに掲載されている「Noonan 症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意」をご存知でしょうか？

55 件の回答





## 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

### 下記を加えた

CQを前研究のものを踏まえ大幅に追加し、13項目をたて、TSの臨床の全般にわたる内容とした。

以下の通りである。

#### ● 定義と遺伝学

CQ1: 家族性 TS はあるか？

#### ● GH 治療

CQ2: GH 治療開始の適切な時期はいつか？

CQ3: GH治療で期待できる成人身長はどの程度か？

#### ● 骨

CQ4a: TS では健常女性に比べ骨折のリスクが高いか？

CQ4b: TS の骨密度は健常女性に比べて低値か？

CQ4c: TS の骨密度は女性ホルモン治療により上昇するか？

#### ● 性腺 補充療法

CQ5: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

CQ6: 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

CQ7: 性腺補充療法は血栓症の発症リスクをあげるか？

CQ8a 自然に初潮が発来することはどのくらい期待できるか、予測する因子はあるか？

CQ8b 周期的な生理を予測する検査はあるか？

自然に初潮が発来する、周期的生理が予測指標などを含む

#### ● 生殖

CQ:9 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

凍結卵、生殖補助治療

CQ10: TS 母体から出生した児で管理？ 妊娠管理？

#### ● 性腺腫瘍

CQ11: TS の性腺腫瘍の発症のリスクを知るためにどのような検査が必要か？

#### ● 移行期医療

CQ12: ターナー症候群患者において移行期医療は必要か？

CQ13: 成人期においても評価を継続すべき合併症は？

昨年までの成果は以下のとおりであり、さらに上記 CQ を追加して検討している

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) (Level 1b)

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 to -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。(Level 3)

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治療は無治療と比較し、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量法の有用性における 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 (E2) 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/cm<sup>3</sup> vs 0.290 ± 0.026 g/cm<sup>3</sup>)。

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±1.02SD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±0.17SD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.

早期からの極低用量の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、極低用量では、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歳の間に開始されるべきで、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 ?)

CQ3: 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の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はあるが、一方経口エストロゲンは HDL、LDL に対して有利な可能性はある。(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 歳の間に開始されるべきで、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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>): 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  $\pm$  1.7 歳) を対象に経口および経皮 17 $\beta$ -E<sub>2</sub> 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 E<sub>2</sub> 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、E<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>S、SHBG においては経口投与群で有意に高かった。E<sub>2</sub> 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、E<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>S、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 17 $\beta$  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  $\pm$  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 E<sub>2</sub> 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 pg/ml (se), E(1), 70  $\pm$  7 (mean follicular/luteal) であったが、それに対し、E<sub>2</sub> 濃度は、経口低用量 18  $\pm$  2.1 pg/ml、低用量経皮 38  $\pm$  13、高用量経口 46  $\pm$  15、高用量経皮 114  $\pm$  31 pg/ml であった。E<sub>1</sub> 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  $9 \pm 3.6$  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  $8.1 \pm 3.4$  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, Stockholm 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 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  
59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。

**【バックグラウンドクエスチョン(BQ)】**

BQ1 MASにおける各臨床徴候の有病率は？

線維性骨異形成症(FD)98%、皮膚カフェオレ斑66%、側弯61%、女性思春期早発症50%、甲状腺機能亢進症28%、成長ホルモン過剰21%、男性思春期早発症21%、低リン血症10%、精神神経疾患9%、Cushing症候群4%、非アルコール性肝炎4%、消化管ポリープ5%、胃食道逆流5%、頻脈性不整脈4%、膵炎3%、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%。

BQ2 MAS症例の末梢血検体を用いたGNAS解析の感度は？

ペプチド核酸(PNA)、次世代シーケンサー(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%。検出下限閾値はPNA-NGS0.01%、NGS0.03%、PNA1%。

BQ3 MASにおける末梢血GNAS変異モザイク率と表現型との関連は？

末梢血GNAS変異モザイク率と表現型に関連はみられない。

BQ4 MAS症例の皮膚、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解析の感度は？

皮膚、皮膚以外の罹患組織のGNAS変異同定の割合は、それぞれ30%未満、90%以上。

BQ5 線維性骨異形成症(FD)のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

FD組織を用いたGNAS変異同定の割合は72%。

BQ6 MASで合併する側弯症の重症度は？

65%が軽症例(Cobb角 10-30度)、13%が中等症(Cobb角 30-45度)、22%が重症例(Cobb角 >45度)。

BQ7 ゴナドトロピン非依存性思春期早発症のみの症例におけるGNAS変異陽性の割合は？

末梢血検体および卵巣検体を用いたGNAS変異同定の割合は、それぞれ9%、71%。

BQ8 MAS症例の月経不順と生殖能力低下の割合は？

月経不順77%、不妊症43%。

BQ9 MASに合併するCushing症候群の発症年齢と重症度は？

診断年齢の中央値は生後3か月。死亡率20%。

【クリニカルクエスチョン(CQ)】

CQ1 骨吸収抑制薬は線維性骨異形成症(FD)の治療に有効か？

ビスフォスフォネート治療はMASの線維性骨異形成症に伴う骨痛を軽減し、歩行機能を改善する。

推奨グレードC1(エビデンスレベル4)

CQ2 骨吸収抑制薬は側弯症に影響するか？

ビスフォスフォネート治療はCobb角増大を進行させない。

推奨グレードなし(エビデンスレベル5)

CQ3 アロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬はゴナドトロピン非依存性思春期早発症女児の身長予後を改善するか？

アロマターゼ阻害薬ないし女性ホルモン受容体拮抗薬はゴナドトロピン非依存性思春期早発症女児の成人身長を改善しない。

推奨グレードC2(エビデンスレベル2b)

CQ4 ソマトスタチン受容体作動薬は成長ホルモン分泌過剰に有効か？

ソマトスタチン受容体作動薬は成長ホルモン分泌過剰を抑制し、血清IGF1を低下させる。

推奨グレードB(エビデンスレベル3)

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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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ト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:身長が標準身長の 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 $\geq$ 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 $\geq$ 1.6 を満たす場合
- 骨年齢/身長年齢 $\geq$ 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	



## 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 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

### Bardet-Biedle症候群 (BBS) クリニカルクエスション

- 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
- ・ 軽度の痙性（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>MKS1</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: 294878

1. BBSの診療ガイドラインにおけるクリニカルクエスチョン(CQ)を設定する。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。パブリックコメント・学会承認を経て診療ガイドラインの修正を行い、公表する。

### C. 研究結果

#### 1. BBSにおける診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインにおける以下のCQを設定した。

- CQ-1: 現行の臨床診断をメインとした診断基準の直しが必要か？
- CQ-2: 責任遺伝子にどんなものがあるのか？遺伝子解析は必須か？
- CQ-3: 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？
- CQ-4: 多指症以外にどのような四肢/手足病変があるのか？
- CQ-5: 網膜色素変性症以外にどのような眼病変があるのか？

CQ-6: 多嚢胞腎以外にどのような腎病変があるのか？

CQ-7: 対症療法以外に、特異的な治療法はあるのか？

## 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

記国際ワーキンググループのステートメントに記された診断の基準を、当院で経験した思春期 PCOS患者5例において合致するかを検討した。

診断の基準は以下のとおり。

- 1) 月経異常:(続発性)無月経・稀発月経・無排卵周期症
- 2) アンドロゲン過剰所見
  - ① 臨床所見:男性様発毛、重症～中等症のざそう(面皰)  
Ferriman-Gallwey (FG) スコアで評価。
  - ② 検査所見
    - 血中テストステロンの上昇(テストステロン高値の判断は、それぞれのアッセイにおける年齢・性別標準値の 95 パーセントイル以上)  
異常高値のカットオフ値としては、免疫アッセイの抽出法の場合 55ng/dl、LC-MS/MS 法の場合、42ng/dl<sup>2)</sup>。
    - 血中 LH 値は、月経から 10 日間を除く時期 $\geq 7\text{mIU/ml}$  を高値のカットオフ。
    - 血中 AMH 値の上昇、ケトステロイドの上昇が報告(カットオフ値設定なし)<sup>3)</sup>。
- 3) 多嚢胞性卵巣所見  
多嚢胞性卵巣(Polycystic Ovary Morphology: PCOM)は、経膈3D エコーで両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。卵巣容積  $12\text{cm}^3$  より大きい場合、卵巣は腫大していると考え。思春期年齢においては卵胞数の基準設定は出来ない。思春期年齢の女兒に対し、経膈エコーは行わないので、確実な所見を得るには腹部 MRI を行う<sup>4)</sup>。  
その他の特徴的所見
  - ① インスリン抵抗性
  - ② 肥満
  - ③ 子宮内発育遅延と低出生体重(SGA)

初経前で男性化徴候の強かった症例 1 を除き、全例に月経異常を認めた。男性化徴候については、多毛は 5 例中 2 例で明らかな男性型多毛を認めたが、2 例はボーダーライン、一例は認めなかった。一方、全例に中等度～比較的重度の面皰を認めた。腹部超音波検査及びMRIにてPCOMを確認し、基礎疾患が無いことからPCOSと診断した。肥満～肥満傾向は 3/5 例に認めたが、高度肥満の例はなかった。

検査所見では、RIA法によるテストステロンの上昇を 3/5 例に、LH上昇は 5/5 例に、DHEA-Sの上昇を 3/5 例に、インスリン抵抗性は 4/5 例に認めた。インスリン抵抗性は肥満のない症例でも認められた。

PCOS の主徴は、月経異常、男性化徴候、卵巣の多嚢胞性腫大所見である。肥満/インスリン抵抗性を伴うことが多いため、これを主徴に加えることもある。思春期の PCOS では、これらの所見と成熟途中の生理的所見がかなり重複する。また、アジア人は男性化徴候が欧米人より明らかでなく、肥満を伴わないことも少なくないことから、特に思春期年齢のアジア人 PCOS の臨床徴候には、幅があることを理解する必要があるとされている。

今回、経験例5例で検討した結果、徴候としては多毛の明らかな症例が1例、軽度の多毛のみが2例で、明らかな多毛は2例のみであった。一方で面皰は全例に認め、日本人は面皰の方が徴候として捉えやすい可能性が示された。肥満については2例が非肥満で、肥満が多数を占める欧米とは異なっていた。

血中テストステロン値は日内変動があり、性周期や性ホルモン結合タンパク(SHBG)値によっても変動する。また、アッセイ法により測定値に大きな乖離がある場合もあり、LC-MS 方による測定がの

ぞましいとされている。今回は RIA 方による測定であり、上昇無しと判断された症例でも実際には上昇があったのかもしれない。

血中 LH 値は、アンドロゲン過剰があると高値となり、分泌パルスの頻度も高くなる。テストステロンのアッセイに問題がある場合、LH の上昇が高アンドロゲン血症の代理マーカーとなり得る。一方、肥満の女兒でもテストステロン値の上昇が見られるが、LH の分泌頻度は増えるものの、分泌頂値は低下する。今回の検討でも、テストステロン上昇を認めない症例でも LH は高値を示した。本邦の診断基準(日本産婦人科学会)にある LH 高値の妥当性が示された。

今後、さらに症例を増やして日本人小児思春期 PCOS の臨床像を明らかにすると共に、病因となる遺伝的背景、環境要因の検討、治療とその予後についての検討が必要である。