

プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群の調査研究、患者会との連携、  
データベース登録、難病プラットフォーム登録、トランジション

研究分担者 氏名 緒方 勤  
所属・職位 国立大学法人浜松医科大学 医学部 特命研究教授

**研究要旨**

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

本年度の成果には以下が挙げられる。(1) 昨年度公開したプラダーウイリ症候群コンセンサスガイドラインにおいて、MS-MLPA、メチル化試験、アレイ CGH が保険適用されたことを受け、遺伝学的診断方法を update し、2022-12-23 に日本小児内分泌学会ホームページから公開した (<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)、(2)ヌーナン症候群における成長ホルモン効果について、文献データをまとめた。これらの成果は、プラダーウイリ症候群とヌーナン症候群の診療ガイドライン作成や医療の向上に繋がる成果である。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

**A. 研究目的**

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

研究分担者としては、プラダーウイリ症候群とヌーナン症候群を中心として活動を行った。

**B. 研究方法**

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

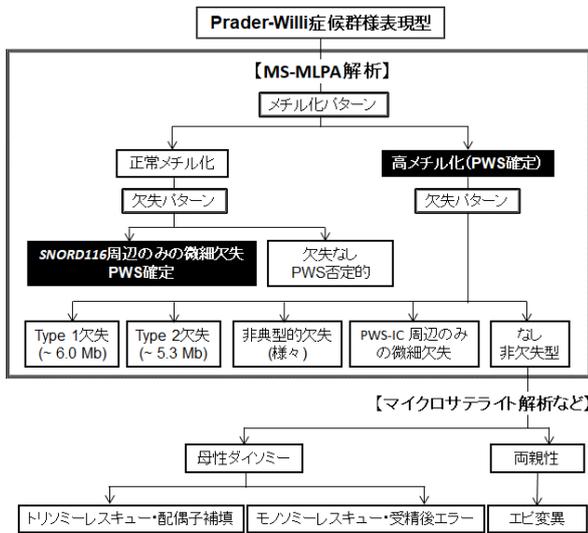
- プラダー・ウイリ症候群における診療ガイドラインの作成 (浜松医科大学 18-119、2018年8月30日承認)

- ヌーナン症候群における遺伝子診断と成長ホルモン治療の実態調査 (浜松医療センター2021-3-019、2021年8月4日承認)

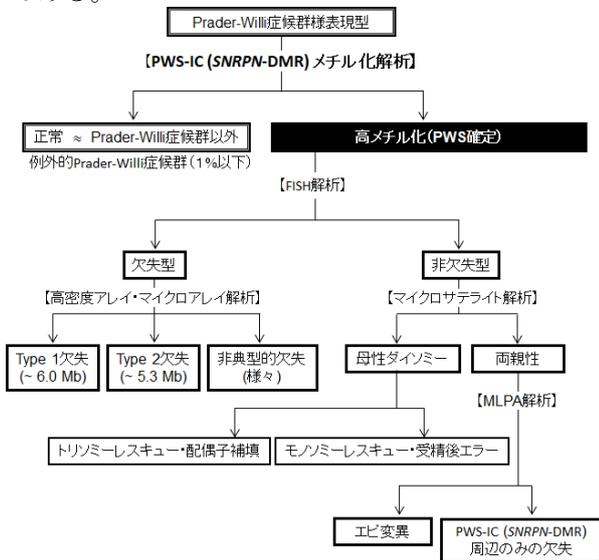
**C. 研究結果**

**<プラダーウイリ症候群>**

昨年度公開したプラダーウイリ症候群コンセンサスガイドラインにおいて、MS-MLPA、メチル化試験、アレイ CGH が保険適用されたことを受け、遺伝学的診断方法を update し、2022-12-23 に日本小児内分泌学会ホームページから公開した。この詳細は、総括研究報告書に掲載した通りである。ここでは、最も推奨される方法について記載する。



また、次いで推奨される方法は、以下のとおりである。



また、同胞発症リスクや次子発症リスクについて update した。この詳細は、総括研究報告書に掲載した通りである

### <ヌーナン症候群>

ヌーナン症候群における成長ホルモン効果について、文献データをまとめた。GH 使用量や使用期間はバラバラであるが、概ね成人身長は 9 cm 程度増回している。また、ヌーナン症候群診断・治療ガイドラインの改定を行った。

### Baseline and treatment growth data: studies of adult height outcomes in individuals with NS treated with GH.

Reference	Number of patients, (sex)	Baseline Age (years)	Baseline SDS	GH Dose	Duration (therapy years)	Delta IRI SDS	IRI Gain
Munich, 1995	4 (4 F)	13.5	(-0.6)	0.19 mg/kg/wk x 1yr, then 0.31 mg/kg/wk	3.5	(0.48)	NA
Kirk, 2001	10 (4 F)	12	-3.1	0.30 mg/kg/wk	5.3		3.1 cm
Oslu, 2005	18(11F)	8.6 (M) 7.7 (F)	-2.9 (-0.3)	0.23 mg/kg/wk (n = 10), 0.46 mg/kg/wk (n = 15) x 2 yrs then dose titration Estimated mean 0.35 mg/kg/wk	7.5	1.7	13 cm (M), 9.8 cm (F)
Raaijmakers, 2008	24 (NA)	10.2 (median)	-3.24 (median)	0.24 mg/kg/wk (median) Range: (0.17 - 0.77 mg/kg/wk)	7.59 median	0.61 (0.97)	NA
Noordam, 2008	29 (8 F)	11	-2.8 (0.0)	0.35 mg/kg/wk	6.4 median	1.3 (1.3)	9.5 cm (M), 9.0 cm (F)
Romano, 2009	65 (30F)	11.6	-3.5	0.33 mg/kg/wk	5.6	1.4	10.9 cm (M), 9.2 cm (F)

Munich G, et al. Horm Res 1995;44:164-167  
Kirk JW, et al. Arch Dis Child. 2001;86:440-443  
Romano et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2338-2344.  
Oslu et al. Acta Paediatr. 2005;94:1222-1227.  
Raaijmakers R, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21:267-273  
Noordam K, et al. Eur J Endocrinol 2008;159(3):203-208

### D. 考察

プラダーウィリ症候群において保険適応された遺伝学的診断法について要約し公開した。ヌーナン症候群において成長ホルモン治療の現状を要約した。これらのデータは、ガイドライン作成やupdateに大きく貢献すると期待される。

### E. 結論

昨年度公開したプラダーウィリ症候群コンセンサスガイドラインにおいて、MS-MLPA, メチル化試験、アレイ CGH が保険適用されたことを受け、遺伝学的診断方法を update し、2022-12-23 に日本小児内分泌学会ホームページから公開した (<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)、(2)ヌーナン症候群における成長ホルモン効果について、文献データをまとめた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし