

総合研究報告書

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

研究代表者 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、全症候群のガイドライン作成を目指す。本研究期間では以下の成果が得られた。

- (1) プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開
- (2) プラダーウイリ症候群において推奨される遺伝学的検査法の推奨
- (3) プラダーウイリ症候群における側弯症重症度分類の作成
- (4) プラダーウイリ症候群患者会アンケートの論文化
- (5) プラダーウイリ症候群移行期ガイドとクリミカルパスの作成への参画
- (6) ヌーナン症候群診断基準の改正案作成
- (7) ヌーナン症候群における遺伝学的診断と成長ホルモン治療の実態調査
- (8) ターナー症候群診療ガイドライン作成の大枠作成
- (9) マッキューンオルブライト症候群診療ガイドラインの大枠作成
- (10) マッキューンオルブライト症候群指定難病申請
- (11) バルデビードル症候群診療ガイドラインに向けたCQ設置
- (12) 多嚢胞性卵巣症候群国際基準作成への参画と評価

A. 研究目的

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

B. 研究方法

クリニカルクエスションの設定、システマティックレビューの実施、推奨レベルの検討は、項目を分担して行った。ガイドラインの作成・公開は、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の指針に従って行われた。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解

析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

別添の資料に詳述した。その要諦は以下のとおりである。

- (1) プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開：われは、31のCQ/Qからなるプラダーウイリ症候群コンセンサスガイドラインを作成し、日本小児内分泌学会会員・日本小児遺伝学会会員・プラダーウイリ症候群患者会の意見聴取の後、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会・日本小児内分泌学会理事会・日本小児遺伝学会理事会のレビューを経て、

2021年10月22日に日本小児内分泌学会ホームページから公開した。その後、保険適用された遺伝子診断手法や推奨される遺伝子診断法などの改定を行い、上記と同様の過程を経て、2022年12月23日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) プラダーウイリ症候群において推奨される遺伝学的検査法の推奨：上記ガイドラインにおいて、保険適用された検査を基に、医学的に推奨される遺伝子診断アプローチをまとめた。
- (3) プラダーウイリ症候群における側弯症重症度分類の作成：これは患者会からの要望ならびに臨床的重要性を鑑みて、プラダーウイリ症候群の指定難病対象症状とみなされることを目的として作成し、日本側弯症学会と協議中である。
- (4) プラダーウイリ症候群患者会アンケートの論文化：われわれは、プラダーウイリ症候群患者会「竹の子の会」と連携し、詳細な実態把握を目的としてアンケートを行った。
- (5) プラダーウイリ症候群移行期ガイドとクリミカルパスの作成への参画：われわれは、日本小児内分泌学会移行期委員会・日本内分泌学会移行期委員会との連携し、これを作成した。
- (6) ヌーナン症候群診断基準の改正案作成：日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「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）と連携し、作成した。主なポイントは、臨床診断において「その他」の扱いを明確にしたこと、遺伝子診断において最新の遺伝子診断の進捗を反映したこと、総合診断において臨床診断地遺伝子診断の両者を総合的に判断することを明示したことである。
- (7) ヌーナン症候群における遺伝学的診断と成長ホルモン治療の実態調査：2021年、ヌーナン症候群のアンケート調査：保険適用された遺伝学的診断および小児慢性特手疾病となった成長ホルモン治療に関するアンケート調査を、日本小児内分泌学会評議員および日本小児遺伝学会評議員を対象として実施した。その結果は、総括研究報告書に掲載した通りである。ここで、以下のことが判明した。(1) 遺伝子診断が必ずしも施行されておらず、その原因の1つとして施設要件を満足していないことが挙げられる、(2) 遺伝子診断が陰性であった場合でも、臨床診断に基づいて成長ホルモン治療がおこなわれていることがある、(3) 成長ホルモン治療患者で心筋症患者が数名存在する。なお、成長ホルモンの実施手引きはほとんどの施設で認識され、推奨された方法で成長ホルモンが投与されていることも判明した。
- (8) ターナー症候群診療ガイドライン作成の大枠

作成：11のCQを設定し、それに対する文献解析結果をまとめた。CQ1のみ執筆途中であり、これが完成すれば、日本小児内分泌学会会員・日本小児遺伝学会会員・ターナー症候群患者会の意見聴取の後、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会・日本小児内分泌学会理事会・日本小児遺伝学会理事会のレビューを経て公開する予定である。

- (9) マッキューンオルブライト症候群診療ガイドラインの大枠作成：はじめに設定された約50のCQから重要な8つのCQを抽出して解析中であり、ほぼ完成した。残る少しの部分が完成すれば、日本小児内分泌学会会員・日本小児遺伝学会会員・マッキューンオルブライト症候群患者会の意見聴取の後、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会・日本小児内分泌学会理事会・日本小児遺伝学会理事会のレビューを経て公開する予定である。
- (10) マッキューンオルブライト症候群指定難病申請：指定難病承認を目指して3年連続で申請したが、不承認に終わった。主な理由が、成人期の患者の実態が判然としないというものであり、マッキューンオルブライト症候群を成人期に扱う主たる診療科が判然とせず（主な症状により該当する診療科を受診している、あるいは、受診していないと思われる）、成人患者の実態調査は小児科主体の研究班では現実的に対応困難と思われた。
- (11) バルデビードル症候群診療ガイドラインに向けたCQ設置：重要なCQ7つを設定し、文献解析中である。ただ、この症候群患者はほとんど臨床現場経験することがなく、患者会も存在しない様であり、今後、研究を継続する対象とはなりにくいと思われた。
- (12) 多嚢胞性卵巣症候群国際基準作成への参画と評価：研究分担者が参画して作成された上記国際ワーキンググループのステートメントに記載された診断基準が、本邦患者においても妥当であるか否かを検討した結果、本邦では、産科婦人科学会の診断基準が妥当であると評価され、近疾患における人種差が明らかとなった。

D. 考察

以上、プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン公表を始め十分な成果を達したと考えられる。今後、当該研究期間において、既に公開された「プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン」については、関連学会への周知を進めてゆく。既に作成された「ヌーナン症候群診断基準の改正案」については、関連学会や患者会の承認およびその後の公開へと進めてゆく。ほぼ完成した「ターナー症候群診療ガイドライン」と「マッキューンオルブライト症候群診療ガイドライン」については、次

期研究班において完成させ、公開へと進めてゆく。

E. 結論

「プラダーウイリ症候群、ヌーナン症候群、および関連する性分化疾患の診療ガイドライン」作成に取り組んだ。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他