

## プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点

プラダー・ウィリ症候群に対して、体組成改善目的でのヒト成長ホルモン(GH)治療が2023年12月に承認されました。日本小児内分泌学会では、「プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン」をすでに公表しておりますが(1)、本文書では、ガイドラインを補う目的で、プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的での GH 治療の実施上の注意点について述べます。

### プラダー・ウィリ症候群の診断

遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と確定診断された患者に対して、GH治療が、骨端線閉鎖を伴わない低身長と共に、体組成異常の改善目的で身長にかかわらず実施できることが添付文書に記載されています。プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインでは、①メチル化試験、②メチル化特異的MLPA (MS-MLPA) 法が遺伝学的確定診断法として推奨されています (MS-MLPAは、施設基準を満たした保険医療機関から国立成育医療研究センターの衛生研究所に依頼したときに保険診療として行うことが可能です) (2023年12月現在) (1)。メチル化試験およびメチル化特異的MLPA法が保険収載される以前では、臨床症状とFISH検査でプラダー・ウィリ症候群と診断されていた症例が存在しますが、アンジェルマン症候群でも、新生児期・乳児期にはプラダー・ウィリ症候群と類似の臨床症状を呈する場合がありますため、上記の遺伝学的確定診断を行うことを強く推奨します。また、臨床診断のみでプラダー・ウィリ症候群と診断されている場合には、遺伝学的検査による確定診断が必須となります。

### プラダー・ウィリ症候群の食事栄養療法と運動療法

プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドラインに記載されているように、食事栄養療法と運動療法がプラダー・ウィリ症候群に対する基本的な治療となります(1)。GH 治療は、これらの治療法の代替治療ではありませんので、GH 治療を行う場合でも、食事栄養療法および運動療法を継続することが重要です。

### プラダー・ウィリ症候群の GH 治療

プラダー・ウィリ症候群におけるGH治療は、小児期においても成人期においても体組成改善効果を有することが報告されています(2、3、4)。今回の適応追加により、小児期から成人期へシームレスに体組成改善目的でGH治療を継続することが可能となりました。本治療を有効かつ安全に行うための留意点を記載します。

#### 小児期の取り扱い

プラダー・ウィリ症候群患者では、低身長改善目的、体組成改善目的で GH 治療が可能です。GH 治療を乳児期・幼児期早期に開始する場合には、ガイドラインに記載してあるように、呼吸状態等に充分留意しながら治療を開始することが望まれます(1)。GH を 0.245 mg/kg/週の用量で投与しますが、肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することが推奨されます。

## 移行期の取り扱い

添付文書では、1年ごとに成長速度を判定し、成長速度 $\geq 1\text{cm/年}$ を満たさないとき、または骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときに、GH投与量を $0.084\text{ mg/kg/週}$ に減量することが記載されています。しかし、プラダー・ウィリ症候群では、性腺機能低下症の合併により思春期の進行が遅延する症例も存在します。移行期においては、症例ごとに勘案し、この基準以前でも必要に応じて成人期に向けた投与量に変更することが適切な場合もあります。

## 成人期の取り扱い

小児期の治療から継続して成人の治療に移行する場合には、投与量を臨床症状及び血清IGF-1濃度等の検査所見に応じて適宜増減し、成人になってから成長ホルモン治療を開始するときには、 $0.042\text{ mg/kg/週}$ から開始し、臨床症状および検査結果に応じて $0.084\text{ mg/kg/週}$ まで増量します(ただし、どちらの場合も1日量として $1.6\text{mg}$ を超えないこととなっております)。

## 糖代謝について

プラダー・ウィリ症候群におけるGH治療は体組成を改善することにより、長期的には糖尿病の発症リスクや糖尿病の症状を軽減させる可能性があります。2022年4月に糖尿病の合併がGH治療の禁忌事項から削除されましたが、GHはインスリン抵抗性を惹起するため、肥満症例および糖尿病合併症例に対しては充分留意してGH治療を行う必要があります。

## 注意点

以下が重要です。

- 1) 肥満管理のための食事栄養療法・運動療法を継続することが必須です。
- 2) GH 開始前に体重コントロールが不良の場合は、体重コントロールが安定(少なくとも6か月間の安定)してからの治療開始が推奨されます。
- 3) 肥満を合併する場合には、標準体重に基づき GH 投与量を決定することを推奨します。
- 4) 添付文書上は、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児患者が禁忌事項として記載されています。しかし、成人症例においても、高度肥満や呼吸器障害を合併する場合は、GH 治療の可否は慎重に判断すべきと考えます。
- 5) 糖尿病合併症例でも GH 治療は可能ですが、糖尿病治療薬の調整が必要となる可能性があるため、投与開始早期は特に、細やかなモニタリングが必要となります。
- 6) 治療効果の判定のため、定期的な体組成評価(腹囲の測定、DEXA 法を用いた体脂肪率の測定など)を推奨します。GH 治療により筋肉量が増えるため、体重や BMI の指標のみでは効果判定が難しい可能性があります。
- 7) (追記)小児慢性特定疾病、および、指定難病による助成について  
プラダー・ウィリ症候群の体組成異常の改善に対する適応が拡大されたことにより、その保険診療は可能となりました。ただし、小児慢性特定疾病(小慢)については、告示により GH 治療について身長等の要件が定められており、現時点では、要件を満たす場合のみ、GH 治療は医療費助成の対象となります。指定難病については、①症状が一定程度以上(重症)の者、②軽症だが医療費が一定以上(軽症高額)の者が、医療費助成の対象となります。

参考文献

1. プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>
2. Deal CL et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 98(6):E1072-87, 2013.
3. Passone CDGB et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatrics Open 4:e000630, 2020.
4. Rosenberg AGW et al. Growth Hormone Treatment for Adults with Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

小児期			
	低身長改善目的 (下線部分は、小児慢性特定疾病による助成対象になるための要件)	体組成改善目的	
用法・用量	1週間に体重 kg あたり 0.245 mg を 6-7 回に分けて		
開始基準	遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と診断されていること(※1 を参照)		
	(1)現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。 (2)年間の成長速度が、2 年以上にわたって別表第三に掲げる値以下であること。		
継続基準	初年度は、年間成長速度が 4.0cm /年以上または治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度との差が 1.0cm /年以上であること。治療 2 年目以降は、年間成長速度が 2.0cm /年以上であること。治療 3 年目以降は、年間成長速度が 1.0cm /年以上であること。※2 を参照		移行基準に達しないこと
終了基準	男子 156.4cm、女子 145.4cm に達したこと。※2 を参照		
移行期(上記終了後 20 歳まで)、体組成改善目的			
用法・用量	1週間に体重 kg 当たり 0.084mg に減量したうえで治療を継続し、成人維持用量(適宜増減)に移行すること		
移行基準	年間成長速度が 1.0cm /年未満または骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したこと		
成人期(20 歳以降)、体組成改善目的			
用法・用量	移行期から GH 治療を継続する場合		成人になってから GH 治療を開始する場合
	投与量は臨床症状		1週間に体重 kg 当た

		<p>及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1.6mg を超えないこと。</p>	<p>り、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.042mg を6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084mg まで増量する。なお、投与量は臨床症状及び血清 IGF-1 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1.6mg を超えないこと。※3を参照</p>
--	--	---	--

- ※1 保険適用となっている遺伝学的検査には、メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH、FISH 検査が含まれる(メチル化試験、MS-MLPA、アレイ CGH は、施設基準を満たした保険医療機関が PWS の診断を目的として登録衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能)。アレイ CGH と FISH 検査は欠失型しか診断できず、さらに欠失の親由来を特定できない。一方、メチル化試験と MS-MLPA は欠失型、母性片親性ダイソミー、エピ変異の全てを診断できる。さらに MS-MLPA は、*SNORD116* を含むがインプリンティングセンターである *SNURF:TSS-DMR* を含まない微細欠失や *SNURF:TSS-DMR* 周辺のみ微細欠失(これらは同胞発症がありうる)、ならびに一定頻度以上の母性片親性ダイソミーモザイクも検出できる(「プラダー・ウイリ症候群コンセンサスガイドライン」を参照:日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>))。
- ※2 現在、低身長改善目的で治療中の場合、遺伝学的診断が確認されれば、体組成改善を目的として GH 治療を継続することができる。
- ※3 GH 治療に際しては、遺伝学的診断が必要である。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業:「成長障害・性分化疾患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

代表:川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業:「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

代表:緒方勤