

# 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の公開日: ver1.1 2021年10月22日

ver1.2 2022年12月23日

ver1.3 2025年1月7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】 .....	4
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 .....	7
CQ-2: 推奨される遺伝子診断アプローチはあるか .....	10
CQ-3: 同胞発症リスクはあるか .....	14
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 .....	17
Q-5: 食事療法は体重管理に有効か .....	18
Q-6: 運動療法は体組成改善に有効か .....	20
Q-7: 体組成は改善されるべきか .....	21
CQ-8: 成長ホルモン（GH）治療は身長改善に有用か .....	22
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 .....	24
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 .....	26
CQ-11: GH 治療は身長にかかわらず行うべきか .....	27
CQ-12: GH 治療は成人年齢でも行うべきか .....	28
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 .....	30
CQ-14: GH 治療は側弯症にどのような影響を与えるか .....	31
Q-15: GH 治療は認知機能を改善するか .....	32
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 .....	33
Q-17: 側弯症発症の原因は筋力低下が主であるか .....	34
Q-18: 側弯症は予測可能か .....	35
Q-19: 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか .....	36
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 .....	37
Q-21: 側弯発症は骨密度と関連するか .....	38
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 .....	39
Q-23: Prader-Willi 症候群は成長ホルモン（GH）分泌不全を伴うか .....	42
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 .....	43
Q-25: 性腺機能低下の治療をどうすべきか .....	46
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 .....	48
Q-27: PWS は中枢性副腎不全のリスクを伴うか .....	49
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 .....	51
Q-29: PWS では糖尿病発症頻度が高いか .....	52
Q-30: PWS の糖尿病と肥満は関連するか .....	53
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 .....	54
【作成委員】 .....	56
【作成委員および作成協力者の利益相反】 .....	56
【作成のための資金源】 .....	56
【外部評価】 .....	56

【改訂】 .....	57
【改訂のための資金源】 .....	57
【外部評価】 .....	57
【改訂の時期】 .....	57

【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
Differentially methylated region	DMR	由来する親によってメチル化パターンがことなる領域で、多くの場合インプリンティングセンターとして機能する。
Transcription start site	TSS	遺伝子の転写が開始される部位
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、しばしば他者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	<b>Randomized controlled trial</b> 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	<b>Diabetes Mellitus</b>
コブ角		X線で脊柱の曲がりの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

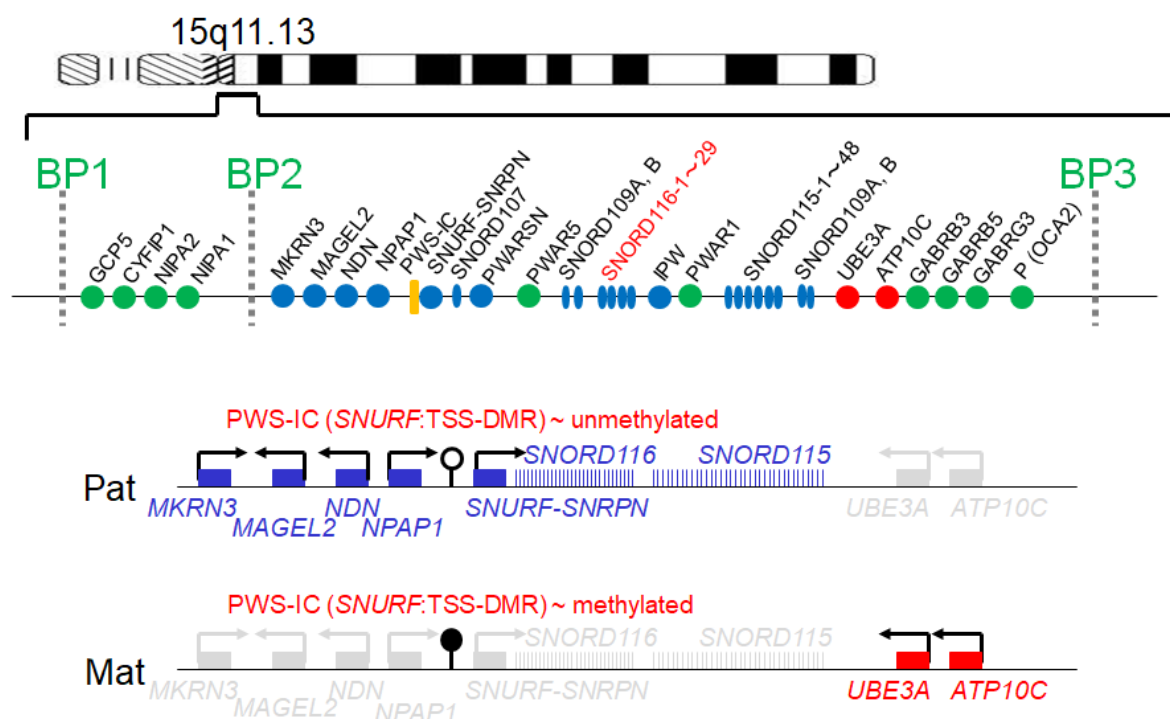
プラダーウイー症候群(PWS)は、1956年、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などの内分泌学的異常、および、発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などの神経学的異常を呈する症候群として報告された疾患である (1)。

### 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、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

保険適用となっているメチル化試験が有用である。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。しかし、後述するように、どのタイプのプラダーウイリ症候群であるかは判定できない。

さらに、MS-MLPAが、施設基準を満たした保険医療機関が登録衛生検査所(現時点では国立成育医療研究センターのみ)に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能な検査として承認されている。MS-MLPAは、上記メチル化試験の有用性に加えて、後述するように、コモン欠失、微細欠失、非欠失(大多数は母性ダイソミー、少数がメチル化異常)の鑑別やモザイクの診断(頻度による)も判定可能となっている。そのため、医学的にはMS-MLPAが第一選択として推奨される。

## 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髮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±5.8 cm、女性48.0±3.5cm、生下時体重は、男性2.70±0.45 kg、女性2.62±0.47 kg、成人身長は、男性147.7±7.7 cm、女性141.2±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~特にPWS-IC (SNURF:TSS-DMR)のメチル化解析によりほぼ全例 (>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 (1)	メチル化試験	MS-MLPA	パイロシークエンシング	アレイCGH SNPアレイ
保険適用	○	○(2)	△(2)	×	○(2)
メチル化解析	×	○	○	○	×
欠失解析	○	×	○	×	○
PWS診断	コモン欠失	○	○	○	○
	母性片親性ダイソミー	×	○	○	×(3)
	エピ変異	×	○	○	×
	SNORD116を含み、SNURF:TSS-DMRを含まない微細欠失	△(4)	×	○	×
SNURF:TSS-DMR周辺のみの微細欠失	△(4)	○	○	○	△(4)
正常細胞とダイソミー細胞のモザイク	×	×	△(5)	△(5)	×
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、片親性ダイソミーが母性か父性かは不明

- (1) 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。
- (2) 施設基準(遺伝カウンセリング加算の施設基準)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。
- (3) 片親性アイソダイソミーは判別可能であるが、母性・父性の鑑別はできない。また、片親性ヘテロダイソミーは検出できない。
- (4) 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。
- (5) モザイク比率による。

これらの診断法のうち、PWS-IC (*SNURF:TSS-DMR*) のメチル化解析は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、低頻度モザイク、転座・逆位、ホスト遺伝子変異などである)。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で多くの場合診断可能であるが、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)。

さらに、近年の報告から、*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ことが示されている。事実、極めて例外的な患者において、*SNORD116*を含みPWS-IC (*SNURF:TSS-DMR*) を含まない(したがって、メチル化異常のない)微細欠失が報告されている(4-9)。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招かないと推測される。この微細欠失の診断では、MS-MLPAが有用である。さらに、*SNORD116*より近位部のホスト遺伝子内に切断点を持つ転座(および理論的には逆位も相当する)(10)やモザイクではあるがホスト遺伝子(*SNRPN*)の変異(11)も同定されている。これらの症例においても、PWS-ICのメチル化に異常はなく、*SNORD116*発現の消失・低下が示されていることから、プロモーターをもつ遺伝子(おそらく*SNURF-SNRPN*)の発現低下に伴い、*SNORD116*の転写も低下していると推測される。したがって、今後、典型的PWS症状を呈する患者で、メチル化異常が見られないときには、上記の遺伝学的解析方法に加えて、通常のGバンド法による染色体検査やホスト遺伝子のシーケンズ解析を考慮すべきと思われる。

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(12, 13)。

1. 47,YYY 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(13)。しかし、幼児期からは臨牀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. Lei M, Mitsuhashi S, Miyake N, Ohta T, Liang D, Wu L, Matsumoto N. Translocation breakpoint disrupting the host SNHG14 gene but not coding genes or snoRNAs in typical Prader-Willi syndrome. J Hum Genet. 2019 Jul;64(7):647-652. doi: 10.1038/s10038-019-0596-2.
11. Huang Y, Grand K, Kimonis V, et al. Mosaic de novo *SNRPN* gene variant associated with Prader-Willi syndrome. J Med Genet. 2022 Jul;59(7):719-722. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107674.
12. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. Genet Mol Res. 2014; 13(1):2290–8.
13. 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.

#### Schaaf-Yang症候群 (SYS) について

SYS は、2013 年に新しく疾患概念が確立した先天性疾患であり、PWS とは別の疾患として確立されている。SYS は、精神運動発達遅滞、新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳不良、遠位側優位の関節拘縮を主要徴候とし、その臨床症状は PWS と重複するが、PWS には見られない関節拘縮が特徴的で、また、PWS に比し過食傾向に乏しく発達の遅れは重度である。乳児期の症状から、はじめ PWS を疑われ、遺伝学的検査で PWS が否定された後に SYS と診断された患者が存在する。

SYS はプラダーウイリ症候群(PWS) 責任領域に存在する父性発現遺伝子 *MAGEL2* の短縮型変異によって生じる。この *MAGEL2* 変異は、約 2/3 の患者では *de novo* で発症し、残る約 1/3 の患者では父に由来し、後者の場合、変異は父の母由来(患児の祖母由来)染色体上に存在する。ここで、*MAGEL2* はイントロンのない遺伝子であるため nonsense-mediated mRNA を受けることがなく、また、父由来 *MAGEL2* 欠失や *MAGEL2* を含む欠失を有する PWS 患者の症状が発達遅滞などの点で SYS よりも軽度にとどまることから、短縮型タンパクが toxic な作用を発揮していると推測されている。

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

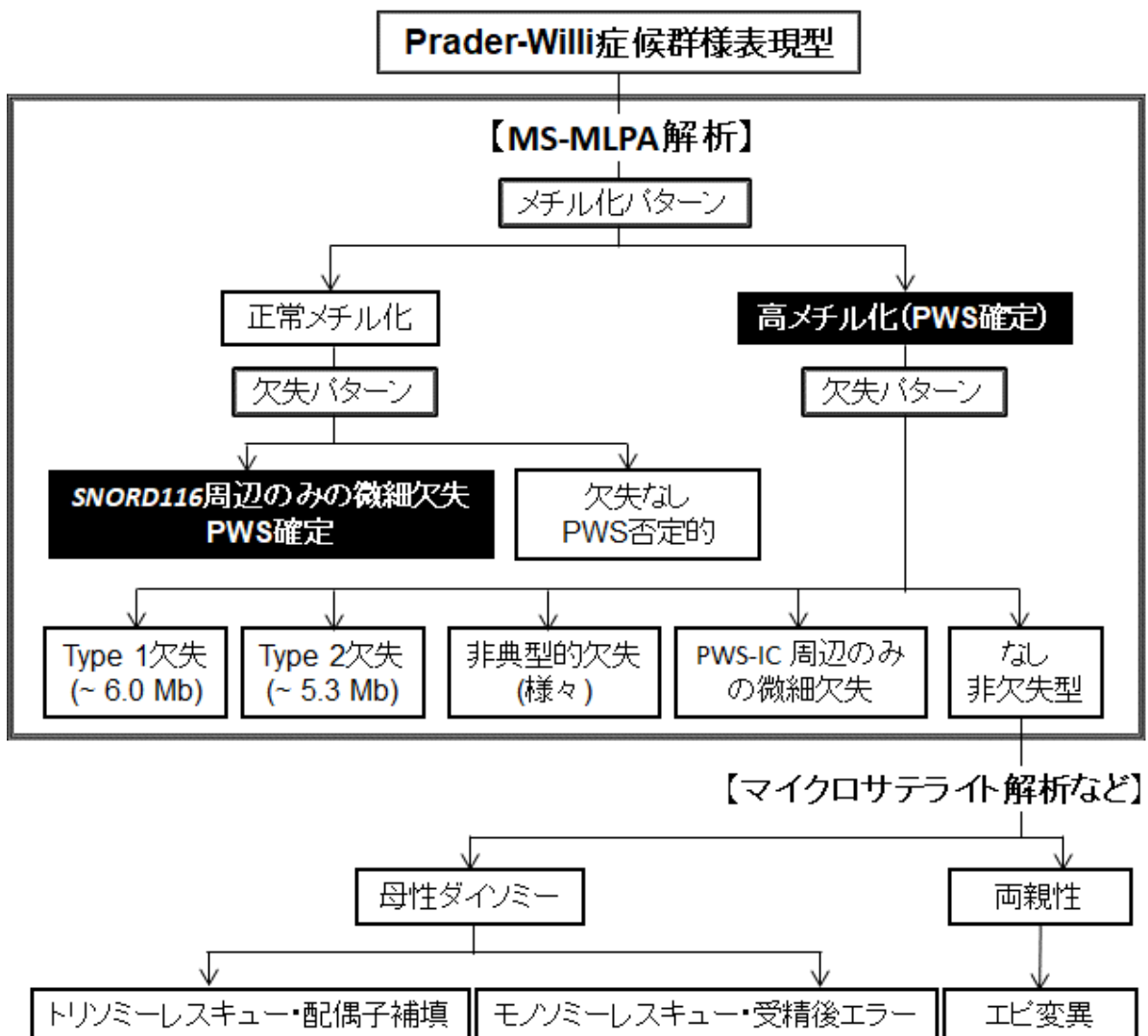
推奨度 1

【解説】

医療上必要とされるPrader-Willi症候群の診断は、PWS-ICのメチル化試験で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）。

医学的に推奨される方法-1

MS-MLPAが第1選択の検査として推奨される。この解析は、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（現時点では国立成育医療研究センターのみ）に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能である。正常核型のPWS患者を対象とする診断フローチャートを示す。



MS-MLPAは、1回の検査で、PWSの診断に加えて、欠失型と非欠失型（大多数は母性ダイソミー、少数がメチル化異常）の鑑別のみならず、モザイクもある程度まで解析可能であり、さらに、欠失型では、コモン欠失 (Type 1とType 2) のみならず、非典型的欠失、*SNORD116*周辺のみ欠失、PWS-ICのみ欠失を同定できる（上図の四角に囲まれた部分）。ここで、コモン欠失は、前述の疾患概要のところに記載した図に示す250–400 kbのlow-copy repeatsに介在される欠失を指し、BP1–BP3に介在される約6.0 MbのType 1欠失が約36%を、BP2–BP3に介在される約5.3 MbのType 2欠失が約56%占める (4)。非欠失型は、母性ダイソミーとエピ変異からなる。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トリソミーレスキュー・配偶子補填タイプは、高齢出産児に多い (3)。また、エピ変異は、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)、大多数の症例では原因不明であり、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)。

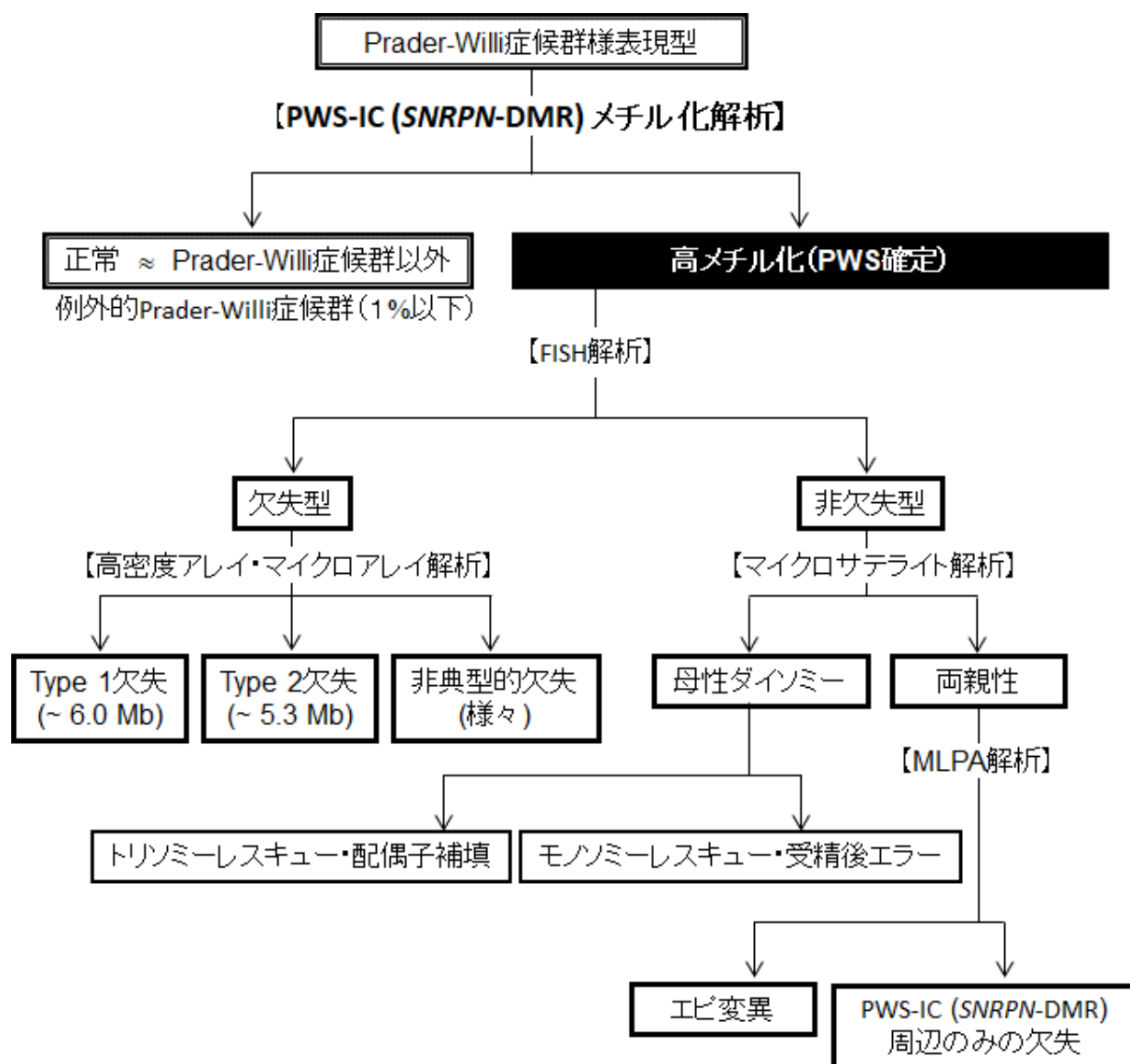
以下、留意点を記載する。

- (1) MS-MLPA 解析により、Prader-Willi 症候群の診断は、*SNORD116*より近位部のホスト遺伝子内に切断点を持つ転座（および逆位）とホスト遺伝子の変異（*SNRPN* バリエーションが報告されている）以外、可能である。なお、ダイソミーとエピ変異の鑑別には、マイクロサテライト解析や SNP アレイ解析などが必要である。
- (2) 非典型的欠失には様々なタイプがあるが、特に重要なものは、コモン欠失よりも大きな欠失である。ここで、BP1 より近位の MS-MLPA プローブはなく、BP3 より遠位のプローブが1個のみ (APBA2) であり、このプローブで欠失が示され、非典型的な症状（重度精神運動発達遅滞やてんかんなど）が見られるときには、より広範な欠失が示唆される。正確な欠失範囲の同定にはアレイ CGH が推奨される。
- (3) 染色体検査は以下の場合に考慮される。
  - MS-MLPA でメチル化異常も欠失もなく、しかし、典型的な PWS 症状が認められるとき：*SNORD116* より近位部のホスト遺伝子内に切断点を持つ転座（および理論的には逆位も相当する）が報告されている。これは、*SNORD* が *SNURF-SNRPN* の発現に伴って転写されることから、両者の連続性の破壊が *SNORD116* 発現の低下・消失を招くためとされている。
  - トリソミーレスキュー・配偶子補填タイプの母性ダイソミーのとき：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。
  - モノソミーレスキュータイプの母性ダイソミーのとき：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。
  - コモン欠失より大きな欠失が存在するとき：この場合、インプリンティング領域外に切断点を有する転座保因者である父に由来する不均衡型転座の可能性がある。
- (4) シークエンス検査は以下の場合に考慮される。
  - MS-MLPA や染色体検査で異常がなく、しかし、典型的な PWS 症状が認められるとき：*SNORD116* より近位部のホスト遺伝子内変異（*SNRPN* 変異）が報告されている。

#### 医学的に推奨される方法-2

次に、PWS-IC (*SNURF:TSS-DMR*) のメチル化解析が推奨される。これも、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であり、複数の検査所が存在するために利便性が高いと思われる。この場合の正常核型のPWS患者を対象とする診断フローチャートを示す。

このメチル化解析より、99%以上のPrader-Willi症候群患者において診断確定が可能であり、発症原因のサブタイプを決定することはできないが、PWSの診断には、これで充分である。なお、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*周辺のみ微細欠失、モザイク、ホスト遺伝子からと*SNORD116*の連続性を遮断する転座や逆位、ホスト遺伝子の変異などが含まれる。



### FISH解析について

FISH解析も保険適用されており、長くPWSの遺伝学的検査として用いられてきている。そしてFISH解析には特別な施設要件がないために、全ての病院で実施可能である。しかし、FISH法は、欠失型しか診断できないこと、稀にアンジェルマン症候群患者さんがPWSと誤診されることから少なくとも第1選択としては推奨されない。

### 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%	エピソード変異	< 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。

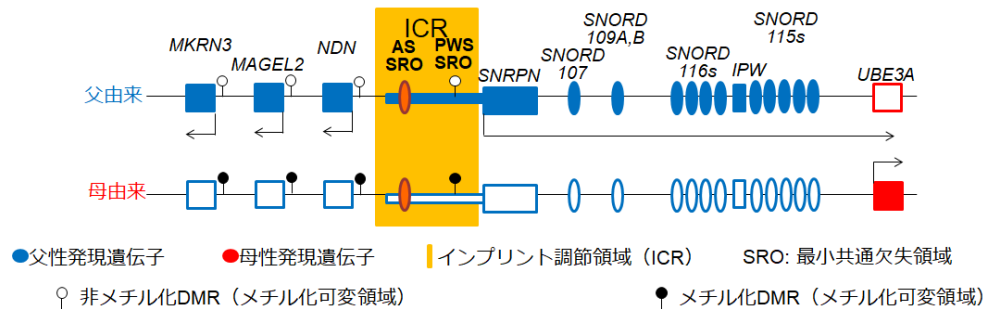
IIa: 正常核型の母性ダイソミーは、基本的にde novo発症であり、その同胞発症率は無視しうるものである。しかし、父がRobertsonian translocationや*i*(15q) = *rob*(15;15)(q10;q10)を有するとき、分離異常でnullisomic spermが形成され、その結果、monosomy rescueを介して母性アイソダイソミー発症が繰り返される可能性がある。

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(患児の祖母由来)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: エピソード変異は、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、卵母細胞特異的プロモーターが存在する (9, 10)。

さらに、最近になり、上記のPWSインプリンティングセンター周辺のみの微細欠失の他に、PWS発症の主因とされる*SNORD116*周辺のみの微細欠失、*SNORD116*を働かせるホスト遺伝子から*SNORD116*の間に切断点を持つ転座(および理論的には逆位も相当)、ホスト遺伝子の変異(*SNRPN*のモザイク変異が報告されている)がPWS患者において同定されている (11-13)。これらは、父の母由来(患児の祖母由来)染色体上に存在するとき、父に症状を発症させることなく、50%の確率で次子にもPWSを招く。なお、*SNORD116*のシーケンス異常は認められていない(存在しても、おそらく症状を呈さないとされる)。

#### 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. 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, Bliet 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, Bliet 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
11. 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.

12. Lei M, Mitsuhashi S, Miyake N, Ohta T, Liang D, Wu L, Matsumoto N. Translocation breakpoint disrupting the host *SNHG14* gene but not coding genes or snoRNAs in typical Prader-Willi syndrome. *J Hum Genet.* 2019 Jul;64(7):647-652. doi: 10.1038/s10038-019-0596-2.
13. Huang Y, Grand K, Kimonis V, et al. Mosaic de novo *SNRPN* gene variant associated with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2022 Jul;59(7):719-722.doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107674.



#### CQ-4: プラダーウィ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】

プラダーウィリ症候群患者は、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。
- (5) PWSインプリンティングセンター周辺のみ、SNORD116周辺のみ、SNORD116より近位部のホスト遺伝子内に切断点を持つ転座 (および逆位)、ホスト遺伝子の変異を有するPWS 男児では、転座以外では50%の確率で、転座では最大50%の確率で次世代の子どもがPWSを有する。

##### 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ったと報告している(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。なお、成長ホルモンは、通常0.245 mg/kg/weekを週に6-7回に分けて注射することとなっているが、高度肥満の患者では有害事象発生のリスクが高くなることら、肥満度90%未満の患者が治療対象とされていることを付記する。

### 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.

## 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

### 【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.

## CG-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、肥満合併症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。なお、2023年12月にPWS小児に対する体組成改善目的でのGH治療が本邦において保険収載されている。

### 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、2023年12月にPWS成人に対する体組成改善目的でのGH治療が本邦において保険収載されている。

### 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、2023年12月に、PWS小児および成人に対する体組成改善目的でのGH治療が本邦において保険収載され、シームレスなGH治療が可能となっている。

#### 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例のプラダーウイ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値と認知機能が関連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. Gregg 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るべきである。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. Hecksch 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、インヒピン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(15mg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2型糖尿病として小児で保険適用となっており、適切と思われる経口血糖降下薬はメホルミンである。

### 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osis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)。本邦において2型糖尿病として小児で保険適用となっており、適切と思われる経口血糖降下薬はメホルミンである。

### 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-Willi obesity. *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。

**【初版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): プラダーウィ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(20FC1011)(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】2022年11月14日

2021年度に本コンセンサスガイドライン公表後、遺伝子診断の保険適応が変わったこと、ならびに最新の論文情報に基づき、疾患概要ならびにCQ1-CQ4において改訂を行った。

#### 【改訂】2025年1月7日

2022年度に本コンセンサスガイドライン改定後、体組成改善目的での成長ホルモン治療が適応追加されたことから、CQ11-CQ13において改訂を行った。

#### 【改訂のための資金源】

- (1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業):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(20FC1011)(研究開発代表者 緒方勤)
- (2) 日本医療研究開発機構(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(22ek0109587h0001)(研究開発代表者 緒方勤)
- (3) 厚生労働科学研究費補助金(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(23FC1040)(研究開発代表者 川井 正信)

#### 【外部評価】

1. 日本小児内分泌学会会員意見聴取(2022年11月14日-2022年11月28日)
2. 日本小児遺伝学会会員意見聴取(2022年11月14日-2022年11月28日)
3. 患者団体(竹の子の会)への意見聴取(2022年11月14日-2022年11月28日)
4. 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会のレビュー(2022年11月14日-2022年11月28日)
5. 日本小児内分泌学会理事会レビュー(2022年11月29日-2022年12月8日)
6. 日本小児遺伝学会理事会レビュー(2022年11月29日-2022年12月8日)
7. 日本小児内分泌学会理事会承認(2021年12月23日)
8. 日本小児遺伝学会理事会承認(2022年12月23日)
9. 日本小児内分泌学会理事会承認(2025年1月6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ると考えられるあらたな状況が発生し、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。