

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17375

研究課題名（和文）プラダーウィリー症候群の成人移行期における包括的な治療指針の構築

研究課題名（英文）Evaluating the complications and treatment options for transitional phase in Prader-Willi Syndrome

研究代表者

大戸 佑二 (Oto, Yuji)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60448868

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：プラダーウィリー症候群の移行期医療が困難な理由として、その多彩な合併症が挙げられる。今回行った研究では、日本人プラダーウィリー症候群の合併症を一つ一つ検討し、その対応法を示してきた。今回の具体的な研究成果として（1）甲状腺機能低下症の合併は少なく、成長ホルモン治療の影響を受けないこと（2）成長ホルモン治療のみでは骨密度の維持は困難であり、性腺補充療法が重要であること（3）糖尿病の合併は28.9%であり、発症年齢は18.0歳と早いこと（4）プラダーウィリー症候群では新生児期に正しく診断し、早期からの介入を行うことが重要であること、が挙げられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プラダーウィリーではその多彩な合併症により多くの患者がトランジションできていない現状がある。移行期医療を円滑に進めるためには、主となり患者をみてきた医療者がその合併症を評価し、総合的に対応していかなくてはならない。

今回の研究では日常診療で遭遇する合併症や早期診断を行うための指標を示すことができた。本研究成果を患者会や学会、専門家による研究会を通じて発信していくことでプラダーウィリー症候群患者への理解を深めることができ、プラダーウィリー症候群の移行期医療の診療や疾患の啓蒙活動を行うことが可能となった。そういった側面からも今回の研究は学術的意義や社会的意義があるものと考えた。

研究成果の概要（英文）：The transition of individuals with Prader Willi syndrome (PWS) from adolescent to adult life is particularly challenging for medical care because of multiple comorbidities. In this study, we evaluated the complications of PWS in Japan and showed how to deal with them. We reported that the TSH response to TRH showed a normal pattern in most patients, and thyroid function did not change after initiation of GH treatment, the bone mineral density of patients with PWS decreased gradually despite GH treatment, the occurrence of type 2 diabetes among Japanese patients with PWS is 28.9%, and the age of diabetes onset was 18.0 years. We also reported the prevalence of perinatal and neonatal features in individuals with PWS in Japan and it is important for early diagnosis and the start of multidisciplinary treatment for the disorder.

研究分野：小児科

キーワード：プラダーウィリー症候群 移行期医療 成長ホルモン治療 早期診断 性腺機能低下症 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

プラダーウィリー症候群(PWS)の臨床的特徴は、神経学的異常(筋緊張低下、知的障害、認知障害、不適応行動など)、内分泌学的異常(低身長、肥満、糖尿病、性腺機能低下症など)、種々の奇形兆候(小さな手足、アーモンド様の目、体幹部中心の肥満、色素低下など)など多岐にわたり、年齢に伴い臨床像が変化する¹⁾。新生児期には筋緊張低下や、それに伴う哺乳障害・体重増加不良があり、また男児では小陰茎、陰嚢低形成、停留精巣、女児では陰唇低形成等の外性器異常がみられる。乳児期に筋緊張は徐々に改善する一方、精神運動発達遅滞が顕在化する。幼児期から過食が出現し、適切な食事指導がなければ年齢とともに高度肥満を呈し、糖尿病発症のリスクも増す。思春期、青年期と年齢を経るにつれて特徴的な強迫傾向が出現し、不適応行動が頻発するなど行動症状は増悪し、幻覚・妄想などの精神病性症状が出現することもある。行動症状は成人期に軽減することもあるが、食行動は持続する。

近年、移行期医療の必要性が増している。移行期医療とは小児期発症疾患の継続診療にあたって、小児期医療から個々の患者に相応しい成人期医療へのプロセスであり、小児期慢性疾患患者に必ず必要な過程である²⁾。PWSは、移行期にあたる小児期から思春期から青年期にかけ過食や肥満、糖尿病、睡眠時無呼吸、性腺機能低下症などの合併症が顕在化することがあり、また行動症状が増悪するため成人期医療への移行が最も難しい疾患の一つである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人 PWS 患者の成人移行期における包括的な治療指針の構築のために必要な合併症や PWS の主な治療となる成長ホルモン治療 (GH 治療) や性腺機能低下症に対する治療などを再評価することである。

3. 研究の方法

獨協医科大学埼玉医療センターに通院歴のある PWS 患者について、様々な臨床症状、合併症、治療歴など検討した。

4. 研究成果

(1) PWS の新生児期の検討 (図 1, 2)³⁾

PWS の診断が遅れた患者は早期に PWS と診断された患者に比較し、肥満の程度が悪いことが報告され⁴⁾、PWS の早期診断の重要性が増している。PWS と早期診断することが小児期のみならず、成人期の合併症予防につながる。PWS の診断は大部分が新生児期であるため、日本人 PWS 177 名における新生児の検討を行った。12.7%に不妊治療歴があり、帝王切開での出生が 60.5%だった。妊娠高血圧症は 2.4%、妊娠糖尿病は 3.0%に合併し、羊水過多が 13.5%、羊水過少が 4.3%で羊水過多を認めた。出産時の母体年齢は、欠失型が 32 歳 (28-35 歳) に対し、UPD では 39 歳 (36-41 歳) と UPD で出産時年齢が高かった ($p < 0.001$)。出生週数は 39 週 0 日 (37 週 6 日-40 週 5 日)、出生時身長 47.5 cm (46.0-49.0)、体重 2,476g (2,180-2,710)、アプガースコア

(1/5 分値) が 8/9 (6-8/ 8-9), 筋緊張低下や哺乳障害を 98.8%に認め, 89.3%で経管栄養併用していた. 呼吸障害は 33.1%, 先天性心疾患は 7.0%に認めた. 不妊治療歴や出生時の母体年齢の比較で欠失型と UPD で有意差を認めたが, それ以外では遺伝子型による違いは認めなかった.

図1. 日本人PWSの周産期歴

	PWS (n=177)	母集団統計	
性別 (男性:女性)	95:82		
不妊治療歴 (%)	12.7	6.0*1	
母体年齢 (歳)	34 (IQR: 29-38)	29.4*2	
妊娠合併症 (%) (高血圧:糖尿病)	高血圧 2.4 糖尿病 3.0	1-3*2 2.3*2	
羊水過少 (%)	羊水過少 4.3	0.1-1.6*3	
羊水過多 (%)	羊水過多 13.4	5.3*3	
胎動の低下 (%)	79.0		
分娩様式 (%) (経膈分娩:帝王切開)	経膈分娩 39.5 帝王切開 60.5	72.6*3 27.4*3	*1 不妊治療の実態に関する調査研究 2020年
出産週数	39週0日 (37週6日-40週5日)		*2 「出生に関する統計」の概況, 令和3年度
早産児 (<37週)	15.3	5.6*2	*3 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020
過期産児 (>42週)	0	0.1*2	

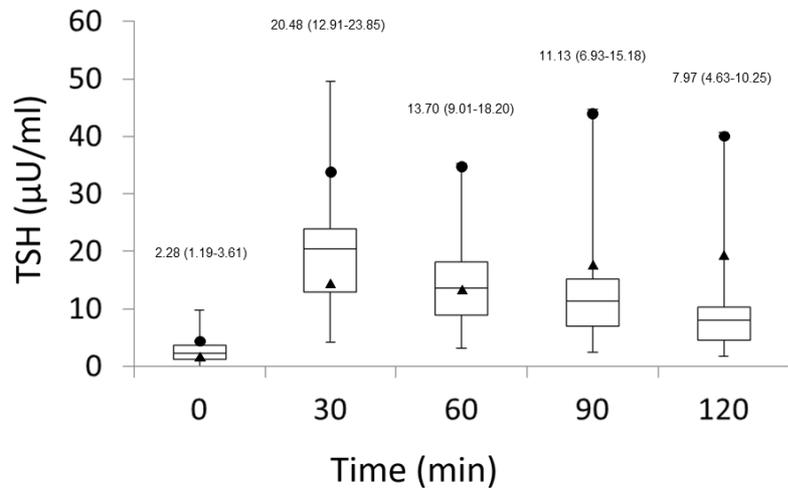
図2. 日本人PWSの新生児期の特徴

	PWS (n=177)	母集団統計	
出生時身長 (cm)	47.5 (46.0-49.0)	49.0*2	
出生時体重 (g)	2,476 (2,180-2,710)	3,020*2	
出生時頭囲 (cm)	33.0 (31.5-34.0)	33.5*2	
SGA (%)	8.8	7.0*4	
APGAR score 1分 5分	8 9		
Low APGAR (<7) (%)	1分: 28 5分: 4		*2 「出生に関する統計」の概況, 令和3年度
筋緊張低下 (%)	98.8		
哺乳障害 (経管栄養) (%)	89.8		*4 Nutrients. 2022 20:14:895
呼吸障害 (%)	33.3		*5 胎児心エコー検査ガイドライン 2021
先天性心疾患 (%)	7.0	1.1*5	
停留精巣 (男児) (%)	93.5	4.1-6.9*6	*6 小児泌尿器科学 2021

(2) PWSの甲状腺機能の検討 (図3)⁵⁾

PWSは視床下部-下垂体障害に起因する内分泌学的異常を呈するが, 日本人PWSの甲状腺機能についての報告はない. そのため当院でGH治療しているPWS 51例 (男29例, 女22例)の甲状腺機能評価とGH治療の影響を検討した. TRH負荷試験において, TSH基礎値は2.28 (1.19-3.61) μ U/mLで, 頂値は30分で20.48 (12.91-23.85) μ U/mLだった. 過大遷延反応は2例で認めるのみで, それ以外は正常だった. GH治療前, 開始後1年, 2年後のTSH, FT4, FT3ともにGH治療前後で有意差を認めなかった. 今回の検討においてPWS患者の甲状腺機能は異常を示す患者はごく少数で, 成長ホルモン治療においても影響を受けることはなかった.

図3: TRH負荷試験では大多数が正常反応を示した。



(3) PWS の成長ホルモン治療と骨密度について⁶⁾

PWS の骨折率は 29% と高く、骨粗鬆症は 60-90% とされる⁷⁾。思春期前 PWS の骨密度は正常だが思春期に減少し、GH 治療だけでは骨密度を保てないとの報告があるが、日本人 PWS では定かではない。GH 治療中および治療後の PWS 患者 67 名 [男性 41 例、女性 26 例、年齢 14.2 (11.1-17.0) 歳] の骨密度を後方視的に検討した。Hologic QDR-4500 を用いて全身骨密度を測定した、これにより得られた骨密度 Z-score を身長補正し検討した。男女ともに幼児期以降より骨密度は減少し始め、思春期年齢で顕著となった。年齢と骨密度 SDS には負の相関がみられた (男性で Spearman の順位相関係数 -0.156, $p=0.042$, 女性で Spearman の順位相関係数 -0.197, $p=0.043$)。GH 治療のみでは骨密度維持は難しい可能性が示唆された。

(4) PWS の糖尿病の現状 (図 4, 5)⁸⁾

2011 年に我々は日本人 PWS の DM 合併率は 26% と高く、発症年齢が 15 歳 (中央値) と低いことを報告した⁹⁾。近年 PWS では診断技術が向上し、また GH 治療により非肥満例も増えている。しかし、日本における最近の PWS の DM 発症に関する報告はない。そこで日本人 PWS における DM の再評価を行った。また DM と行動症状や食行動との関連性を検討した。対象は 2018 年 1 月から 2019 年 12 月に当院で血液検査を行った 10 歳以上の PWS 114 例 (中央値 20.4 歳)。DM は 33 例 (28.9%) に発症し、発症年齢および発症時 BMI は 18.0 (14.6-21.4), 33.7 (30.0-37.4) だった。男女比は男:女が 26:7、欠失型:UPD が 29:4 で男性および欠失型に DM 合併が多かった ($p=0.019$, $p=0.034$)。また DM 群で高脂血症や高血圧の合併も多く、評価時の BMI も高かった。BMI と HbA1c、年齢と HbA1c に正の相関を認めた。GH 治療群 (85 例) の DM 発症例は 13 例 (15.3%) で、GH 非治療群 (29 例) に比し有意に低かった (20 例, 69.0%)。DM 群の GH 治療歴は 33.3% で、非 DM 群 91.4% に比し有意に低かった ($p < 0.001$)。GH 治療群と GH 非治療群で DM 発症時の BMI や発症年齢は有意差を認めなかった。糖尿病性網膜症は 3.6%、尿中微量アルブミンは 25.0% で陽性だった。PWS では知能指数や感覚プロファイリング、異常行動チェックリストでは DM、非 DM で差はないが、食事関連問題質問紙でのみ有意差を認めた。DM の発症は行動症状や知的指数には依存しないが、食行動のみ DM と関連していることが示唆された。

図4. 日本人PWSの糖尿病の特徴

	DM群 (n=33)	非DM群 (n=81)	
発症頻度	33/114 (28.9%)	(-)	(-)
DM発症年齢	18.0 (14.6-21.4)	(-)	(-)
DM発症時のBMI	33.7 (30.0-37.4)	(-)	(-)
検討時のBMI	36.0 (31.3-44.2)	20.8 (16.7-27.6)	p<0.0001
男女比 (男:女)	26:7	43:38	※ p=0.0190
遺伝子型 (欠失:UPD)	29:4	54:27	※ p=0.0342

	GH治療歴あり	GH治療歴なし	
DM合併あり	13/85 (15.3%)	20/29 (69.0%)	p<0.0001

図5. 糖尿病の精神科的評価

	合計	糖尿病	非糖尿病	
IQ	47.0 (42.8-53.3) N=72	47.0 (44.5-52.5) N=26	47.0 (42.3-55.8) N=46	p= 0.8044
FRPQ	38 (27-48) N=84	46 (37-56) N=25	35 (25-44) N=59	p= 0.0028
SSP	66 (54-78) N=77	65 (53-79) N=23	67 (54-76) N=54	p= 0.8031
ABC-J	24 (9-52.5) N=87	24 (14-45) N=25	24 (9-53) N=62	p= 0.7416

PWSではIQやSSP (感覚プロファイル), ABC-J (異常行動チェックリスト)ではDM, 非DMで差はないが, FRPQ (食事関連問題質問紙)でのみ有意差を認めた。
 ⇒食行動に異常がみられるほど糖尿病の率が高い。

(まとめ) 本研究成果を患者会や学会, 専門家による研究会を通じて発信していくことでPWS患者への理解を深めることができ, またPWSの移行期医療の診療や疾患の啓蒙活動を行うことが可能となった。

引用文献

- 1) Cassidy SB et al: Genet Med, 14:10-26, 2012.
- 2) 横谷進ら. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言, 2013.
- 3) Oto Y et al: Pediatr Int 65, e15540, 2023.
- 4) Kimonis V et al: Genes 6: 898, 2019.
- 5) Oto Y et al: Am J Med Genet A, 182, 659-663, 2020.
- 6) Oto Y et al: J Pediatr Endocrinol Metab,34:1181-1184, 2021.
- 7) Butler MG et al: Am J Med Genet, 103, 216-222, 2001.
- 8) Oto Y et al: J Pediatr Endocrinol Metab, 35:89-96, 2021.
- 9) Tsuchiya T et al: Clin Pediatr Endocrinol, 20:33-38, 2011.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oto Yuji, Murakami Nobuyuki, Imatani Kaishi, Inoue Takeshi, Itabashi Hisashi, Shiraishi Masahisa, Nitta Akihisa, Matsubara Keiko, Kobayashi Sayuki, Ihara Hiroshi, Nagai Toshiro, Matsubara Tomoyo	4. 巻 65
2. 論文標題 Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15540	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Psychiatric behavioral effect and characteristics of type 2 diabetes mellitus on Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a preliminary retrospective study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pediatr Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/jpem-2021-0555.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Growth hormone treatment and bone mineral density in pediatric patients with Prader-Willi syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pediatr Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 1181-1184.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/jpem-2021-0061.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi S, Murakami N, Oto Y, Toide H, Kimura N, Hayashi A, Higashi A, Inami S, Tanaka J, Koshikawa Y, Mizutani Y, Nakahara S, Ishikawa T, Sakai Y, Taguchi I.	4. 巻 60
2. 論文標題 Subtle Cardiovascular Abnormalities in Prader-Willi Syndrome Might Begin in Young Adulthood.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 7073-7021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7073-21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oto Yuji, Murakami Nobuyuki, Matsubara Keiko, Saima Sohei, Ogata Hiroyuki, Ihara Hiroshi, Nagai Toshio, Matsubara Tomoyo	4. 巻 182
2. 論文標題 Effects of growth hormone treatment on thyroid function in pediatric patients with Prader-Willi syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 659 ~ 663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oto Yuji, Murakami Nobuyuki, Nakagawa Ryo, Itoh Masatsune, Nagai Toshio, Matsubara Tomoyo	4. 巻 35
2. 論文標題 Three pediatric cases of symptomatic hyponatremia in Prader-Willi syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1302 ~ 1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/jpem-2022-0127	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大戸佑二
2. 発表標題 ライフコースを踏まえたプラダー・ウィリ症候群のマネージメント.
3. 学会等名 第56回日本小児内分泌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大戸佑二
2. 発表標題 日本人Prader-Willi症候群 164例における周産期, 新生児期の検討
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大戸佑二、村上信行、松原圭子、齋間草平、尾形広行、井原 裕、永井敏郎、松原知代
2. 発表標題 Prader Willi症候群 (PWS)の糖尿病の現状について
3. 学会等名 第54回小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大戸佑二、村上信行、松原圭子、齋間草平、尾形広行、井原裕、永井敏郎、松原知代
2. 発表標題 当院におけるプラダーウィリー症候群 (PWS)の糖尿病の現状
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大戸佑二、村上信行、齋間草平、尾形広行、井原裕、永井敏郎、松原知代
2. 発表標題 プラダーウィリー症候群の骨密度維持に成長ホルモン補充療法だけでは不十分である.
3. 学会等名 第53回小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Oto, Nobuyuki Murakami, Sohei Saima, Keiko Matsubara, Hiroyuki Ogata, Hiroshi Ihara, Toshiro Nagai, Tomoyo Matsubara
2. 発表標題 Effects of growth hormone treatment on thyroid function in pediatric patients with Prader-Willi syndrome.
3. 学会等名 The 9th IPWSO conference Habana (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------