

プラダー・ウィリ症候群

1. 疾患名ならびに病態

プラダー・ウィリ症候群

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome: PWS) は 15 番染色体 q11-q13 領域に位置する父性由来の遺伝子の機能喪失により生じる。15 番染色体 q11-q13 領域の欠失によるものが約 75%, 15 番染色体の 2 本ともが母由来である母性 UPD(maternal uniparental disomy)によるものが約 25%である。まれな原因として、ゲノム刷り込みをコントロールする imprinting center に異常を有する場合があります、この場合は次子の罹患に関する遺伝相談が必要である。PWS は約 15,000 出生に 1 人の発生で、性差、人種差はない。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

妊娠中に胎動の低下を認める。特徴的顔貌 (アーモンド型の目、狭い前額部、下向きの口角など)、小さな手足、皮膚色素低下、体温調節不良、低身長、性腺機能低下、眼科的異常 (内斜視、近視、遠視など)、構音障害 (鼻に抜けるような声)、皮膚の引っかき (skin picking)、特徴的な異常行動・精神症状を認める。視床下部の機能障害がその主たる病態と考えられる。以下に年齢別の特徴を記す。

1) 新生児期-乳児期

筋緊張低下、哺乳障害、運動発達遅滞、精神遅滞を認める。哺乳障害に対して、経管栄養を必要とする場合もある。男児では停留精巣やミクロペニス が 90% 以上に認められる。

2) 幼児期

幼児期より食欲亢進による過食が出現しはじめる。

3) 小児期

過食がコントロールされない場合、肥満が進行する。特徴的な性格特性・行動異常 (癩癩、頑固、こだわり、衝動的行動、盗癖、虚偽、skin picking など) が出現しはじめる。

4) 思春期

特徴的な性格特性・行動異常が強くなってくる。肥満に伴う糖尿病の発症も増加してくる。性腺機能低下に起因する二次性徴の未発来、遅延や不完全な成熟を認める。

◇ 診断の時期と検査法

新生児期に筋緊張低下を契機に診断されることが多いが、いずれの年齢層でも診断される (1)。症候性肥満の鑑別にあがる。メチル化試験により 15 番染色体の PWS 責任領域に父由来の非メチル化 DMR (メチル化可変領域) が存在しないことが示されれば、PWS の確定診断となる。その後 FISH 法などを用いてその原因を検索する。平成 30 年 4 月よりメチル化検査 (SNRPN メチレーション PCR) を保険診療で行うことができるようになっている。それ以前に診断された症例では、その当時に保険診療で解析可能であった FISH 法でのみ解析さ

れている場合がある。その場合、アンジェルマン症候群でも同部位（母親由来の染色体）の欠失を認めることがあるため、臨床症状の評価は重要である。

◇ 経過観察のための検査法

肥満の評価のための体組成評価を定期的に行う。糖尿病や高脂血症の評価を行うために血液検査を定期的に行う。GH 治療を行っている場合は、その副作用の評価のための検査も行う。思春期相応年齢には、性腺機能評価を行う。

◇ 治療法

PWS に対する根本的な治療法は存在しない。肥満の予防と行動異常への対応が最も大切で、乳児期早期から多職種による管理プログラムが設け、年齢ごとの対応を行うことが重要である(2)。

1) 食事療法

早期からの食事療法は肥満予防に有効である(3, 4)。しかし、視床下部障害や知的障害のため、食事療法は困難なことも多く、周りの見守りと周囲の理解が必要である。以下に年齢ごとの食事療法の特徴を示す。

乳児期：筋緊張の低下のため、摂食量の確保にしばしば経管栄養が必要になる。

幼児期：この時期には過食が始まる。目標エネルギー＝身長 (cm) ×10kcal を目安とし、蛋白、ビタミン、ミネラルは充分補う。食事のルールを児に教え、食物への潜在的な執着心をコントロールしていく準備をする。

学齢期：幼児期からの食事療法を継続する。学校に疾患を理解してもらい、給食やイベント時の食事のとり方の対策をする。問題行動に対しても母親とともに対応策を考える。

中学・高校生：食事量について児も交えて説明し、成長期終了までに運動習慣もつけるようにする。

2) 運動療法

PWS の肥満・体組成改善に対する運動療法の有効性が報告されている(5)。弱い負荷、短時間でもよいので継続して行うことが大切である。

3) 成長ホルモン (GH) 治療(6)

身長 SD スコアが-2.0SD 以下の PWS に対しては、GH 治療の適応がある。GH 治療は、身長増加作用以外にも、体組成、運動能、知能、呼吸機能を改善することが報告されている。PWS における GH 治療量は 0.245mg/kg/週であるが、GH 治療により扁桃腺やアデノイドが肥大し、無呼吸を悪化させる可能性があるため、少量（半量程度）から GH を開始することが一般的である。GH 開始前には呼吸状態の評価が推奨される。なお、糖尿病の合併、高度肥満は GH 治療の禁忌である。GH 治療中は、側彎、糖代謝異常などの合併症に対するモニターを定期的に行う。

◇ 合併症および障がいとその対応

糖尿病など肥満に伴う合併症を認める。上記の治療法による体重の管理が基本となる。それ以外にも、側彎、眼科的異常、無呼吸などを伴うことも多く、整形外科、眼科、耳鼻科における評価、定期受診が必要となる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

- 1) PWS 患者は環境の変化への対応が苦手であるため、急な主治医の交代は患者へのストレスが大きい。
- 2) 合併症、症状が多岐にわたるため、複数の診療科に受診する必要がある。そのため、中心となる医師の存在や医療ケースワーカー、支援相談員、障害福祉課とのかかわりが必須である。
- 3) 以上から、主治医の交代は慎重に行う必要がある。小児科で診療を続け医師・患者の関係を少しずつ変えながら、成人診療科側の受入れ体制を整えつつ、成人診療科への受診を適宜進めていく。

◇ 成人期の診療の概要

小児期に引き続き肥満への対応が中心となる。総合的医療者が、専門医や障害福祉分野の支援者と連携し行う包括的支援体制が引き続き必要となる(2)。

- 1) 肥満：小児期に引き続き、食事療法・運動療法が主体となる。肥満の評価のために DXA などを用いて体組成評価を定期的に行う。
- 2) 性腺機能低下：思春期の未発来、遅延、不完全な成熟を認める。性腺機能低下に起因する骨粗鬆症を認める。女性では無月経を認める場合もある。必要であれば性ホルモンの補充を行う。適切なホルモン補充は骨密度の維持にも重要である。性ホルモン補充の際は、行動異常・精神症状の悪化に注意が必要である。
- 3) 行動異常・精神症状：過食、反復行動、強迫的行動、癩癩、皮膚の picking、情動障害を認める。情動性精神病性障害は母性 UPD 患者に多い。行動異常・精神症状への対策は環境整備が一番重要である。地域の支援者（学校教員、支援相談員、障害福祉課の職員など）と綿密に連絡を取り、患者の行動特性に応じた対応を心がける。ただ、精神症状が重篤な場合は、精神科医の関与による治療が望まれる。専門医のもと、必要に応じて薬物治療を行う。児童・思春期から成人期に至るまでの長い期間を一貫して関与できる精神科医の存在が期待される。

【合併症とその対応】

PWS 患者の死亡の原因としては、肥満に伴った呼吸不全や心不全に起因することが多い。

- 1) 糖尿病、高脂血症：食事療法、運動療法、薬物療法を行う。糖尿病は 20 歳ごろから増加することが知られている。精神発達遅滞のため、糖尿病の厳格な管理を行うことが困難な場合が多い。
- 2) 循環器疾患・高血圧：体重管理とともに、必要に応じ薬物療法を行う。
- 3) 睡眠時無呼吸：呼吸障害やそれに伴う心機能障害は PWS の死因になるため、呼吸管理は重要である。必要に応じ、夜間 CPAP の導入などを行う。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

GH 治療中止後に体組成が悪化することが報告されており(7)、GH 中止後は肥満の管理がより困難になる。また、学校を卒業すると必然的に運動量が減り、食事に対する周囲の見守り

も甘くなり、肥満が悪化しやすい。精神症状は30歳ごろより落ち着いてくるが、過食は生涯持続する。

◇ 生殖の問題

PWSにおける、性腺機能低下の程度には個人差があり、実際妊娠したPWS女性の報告もある(8,9)。PWS女性の養育能力を考えると、妊娠予防のための適切な見守り、必要であれば投薬処置が必要な場合もある。PWS男性が父性を獲得した報告は知る限り存在しない。

◇ 社会的問題

就学に際しては、地域の支援者(学校関係者など)とあらかじめ相談し、対応を決めることが重要である。学校生活では、給食などの食事面での配慮が必要である。適宜、主治医、栄養士と相談し、学校への適切な対応を行う。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児慢性特定疾病医療費助成制度

治療で補充療法、機能抑制両療法その他の薬物療法を行っている場合、助成の対象となる。ただし、GH治療を行う場合には、別途GH治療の基準を満たす必要がある。

難病医療費助成制度(指定難病)

以下を満たす場合、助成の対象となる

- 1) コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧
- 2) 睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

◇ 生活支援

精神発達遅滞を伴うため生活支援は必須である。生活支援就労に関しても、社会的支援が必要で、地域障害者職業センターなどの職業相談などを利用する。

◇ 社会支援

患者家族会(竹の子の会)

[参考文献]

- 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;108:E92.
- 2) Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4183-4197.
- 3) Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:2-9.
- 4) Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:651-655.

- 5) 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;90:649-661.
- 6) Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-1087.
- 7) Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4110-4116.
- 8) Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:789-790.
- 9) Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr*. 2001;90:455-459.

〔文責〕

日本小児内分泌学会