

## Prader-Willi症候群の健康管理ガイドラインに関する研究

(分担研究：先天異常の成因究明、自然歴調査)

研究協力者：永井敏郎

要約： 先天奇形症候群のなかで、比較的頻度の高いPrader-Willi syndrome (PWS)は、病因が染色体異常のため、根本的治療法はない。本症は、年齢により問題となる臨床症状が異なることが特徴で、実地の臨床家医および患者とその家族に年齢に応じたhealth care guidelinesを示すことは有用である。乳幼児期、学童、思春期、成人に大別して生ずる臨床症状とその対策を共同研究施設等から集積した計219名のPWS患者の解析と文献的考察から、年齢に応じたhealth care guidelinesについてまとめた。

見出し語：Prader-Willi syndrome、health care guideline、自然歴

緒言：日本人Prader-Willi 症候群(PWS)の年齢に応じたhealth care guidelinesはない。根本治療法がないため、これの作成は急務と考えられる。

研究目的・方法：アンケートで集積した219名のPWS患者の情報の解析と既に報告されている欧米のPWS患者の臨床症状を比較しつつ、年齢に応じたhealth care guidelinesを具体的に示した。

研究成績：患者を乳幼児期、学童、思春期、成人に大別して、問題点と対策を具体的に示した。

乳幼児期：

1. 筋緊張低下；筋緊張低下は必発である。一般的には筋緊張低下は自然に軽快する。

対策：体幹部の筋力向上に向けたリハビリが有効。

2. 哺乳障害；大部分の新生児がチューブ栄養を必要とするが、チューブ栄養は一過性であった。

対策：口蓋裂用の使用も有効な場合がある。

3. 停留睾丸；84%の男児に停留睾丸をみとめ、この内75%が5歳までに手術を施行している。

対策：妊傭性を考慮しないこと、現在までPWS患者でgonadoblastomaの報告はないこと、等から手術時期は遅らせてもよい。

4. 斜視；斜視を中心とした眼科的異常は32.5%に認められた。欧米では、60-70%に斜視を認めている。これは、人種差の可能性もあるが、眼科的専門の検索が本邦では施行されていない可能性も考えられる。

対策：通常通りでよいと思われる。

5. 体重増加不良；1歳までは哺乳障害で体重増加不良が目立つ。

対策：最近診断が早期に可能となり、家族が肥満を過剰に心配する場合が少なくない。1歳までは、離乳食を含めてカロリーは健常児と同様でよい。

6. 肥満；2歳頃から過食傾向が出現する。

対策：PWSの食事管理に関しては、生涯誰かの監視が必要である。この時期の食事療法では、カロ

リー制限の他に、甘いものの味を覚えさせないことが重要である。

学童期：

1. 過食と肥満；PWS患者での、過食あるいは肥満はほぼ必発である。

対策：基礎代謝率が低い、脂質の動員が悪いなどの特徴から通常のカロリー制限では減量が困難である。運動療法と10kcal/cm/日を目安とした食事指導と盗食に対する厳重な管理が必要である。食事制限開始は、体重が正常あるいは正常以下の時点から実施することが望ましい。

2. 知能障害；欧米人PWSのIQは60-70位で40%が境界線、20%が重度の遅れを伴っている。われわれの解析も、それに類似した。知能指数は年齢と共に低下する傾向があり、普通クラスが小学校は54%、中学校では23%、高校は0%であった。

対策：算数の如く蓄積した知識が必要な分野が苦手のため、たとえIQが正常でも適当な学習計画が必要である。それに対して、ジグソーパズルが特異という単純反復作業を得意とする特徴があり、この能力を将来の職業訓練に活用する試みがある。

3. 成長障害；低身長は必発である。現在までのわれわれの解析では、日本人PWS患者の最終身長は、男子140cm、女子135cm位である。低身長の原因は、染色体異常、性腺機能不全、骨異常の関与が推察される。

対策：成長ホルモン欠損の見い出される患者に限り使用されているが、その効果については未解決である。成長ホルモンが成長以外に脂肪量減少と筋肉量増加、運動量向上を招くとする報告もあるが、この点に関して未解決である。今回219人の解析で13人に成長ホルモンの投与が確認された。身長獲得率の改善は明らかであったが、側彎の悪化、糖尿病出現で2名が中止している。

4. 性腺機能不全；思春期の発来の評価は困難であったが、生理を認めた女性は約20%であった。

対策：性ホルモン補充療法は二次性徴発来には有用であるが、男性では行動異常とりわけ過激さを、女性では脳血管障害(stroke)の危険性を、増す可能性があるので注意を要する。

5. 異常性格；幼児期は人なつこくかわいい性格であるが、次第にしつこい、頑固、爆発的な性格となる。議論が下手なため”何故”という詰問には対応ができず爆発することがある。

対策：患者の性癖に慣れることが不可欠である。しつこく詰問する事は避け、話題を転換することで患者がパニックに陥らないですむことが多い。パニック時は放置し、しばらくして、話題を変えて話し掛けると、順調にいくなどPWS患者の特徴があるため、周囲の人が、彼らの受容法をよく理解する努力が大切である。

成人：

1. 糖尿病；糖尿病発現は14歳以上で32%、16歳以上で28%、18歳以上50%、20歳以上では56%が糖尿病となっている。

対策：Cassidyらの30歳以上の患者の検討では、41%がII型糖尿病を発症している。今回のわれわれの検討では、糖尿病の発症は必ずしも肥満度に比例していなかった。食事療法、運動療法は困難である。インスリンでの治療は、基本となる食事療法が不可能のためインスリン量の決定が困難である。急激な食事療法（過激なカロリー制限）は行動異常を助長する可能性があるので注意を要する。

2. 無呼吸；肥満による突然死（窒息）の報告は欧米では多いが、本邦では正確な頻度は不明である。本邦患者の肥満度は、欧米患者に比して軽度ではあるが、非肥満患者にも睡眠パターンの異常を認める場合がある。

対策；睡眠パターンの異常は呼吸中枢不全の存在を示唆しており、患者が疲れ易い、活気がない等の訴えをする時は、肺性心も考慮して検査を要する。本邦での突然死例は臨床家のなかでは、決してめずらしくない。

3. 精神病；Cassidyらの報告では、86%が精神的異常あるいは、行動異常を認めている。成人でのPWS患者の精神病（躁鬱病、爆発的気質など）が、このように高頻度に報告されているが、本邦での報告は見ない。

対策：分裂病あるいは躁うつ病では薬物療法も

試みられている。

4. その他；側彎は64%、skin pickingは、成人になっても持続しており86%に認めている[Cassidyら]。

その他のよくある合併症：

1.体温調節不備：間脳の障害による体温調節が未熟で、体温が夏は37度以上、冬は35度代の如く周囲の温度により変動する。

2.末梢循環不全：手足が冷たく”しもやけ”に罹患しやすい。

3.側彎：欧米のPWS患者では40-80%に認め、本邦での正確な数字はないが(今回の解析では、8.8%)、少ない印象がある。これは人種差より、今回の解析患者年齢が低年齢が多いことの関与が推察される。

4.skin picking：3歳頃から虫刺されの後などの小さな傷を執拗に引っかくようになる。これは、生涯持続する厄介な問題の一つである。原因は、性格、痛覚鈍麻などが推察されている。対策は、暇にしない、手を清潔にしておくなどの処置しかない。

5.骨粗鬆症：性腺機能不全に起因する骨粗鬆症が骨密度検査上明らかであり、事実骨折の報告もある。

出生前診断時の注意点：

15q11-13の欠失の確認されている例は再発はなく、母方片親性ダイソミーの再発危険率は1%といわれているため出生前診断時の必要はない。しかし、頻度の低いimprinting制御遺伝子の異常例では、再発危険率は50%となるため検索が必要であるが、現状では検査は困難である。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 先天奇形症候群のなかで、比較的頻度の高い Prader-Willi syndrome (PWS)は、病因が染色体異常のため、根本的治療法はない。本症は、年齢により問題となる臨床症状が異なることが特徴で、実地の臨床家医および患者とその家族に年齢に応じた health care guidelines を示すことは有用である。乳幼児期、学童、思春期、成人に大別して生ずる臨床症状とその対策を共同研究施設等から集積した計 219 名の PWS 患者の解析と文献的考察から、年齢に応じた health care guidelines についてまとめた。