

プラダー・ウイリー症候群の自然歴に関する研究
(分担研究：先天異常疾患の成因と自然歴および
トータルケアに関する研究)

永井敏郎¹⁾

要約：プラダー・ウイリー症候群の成因、自然歴、を明らかにし、現在全国で実施されている治療法の妥当性を評価した。成因は、FISH法を用いた染色体検査法でほぼ欧米と類似した結果であり、成因に人種差はないことを示した。自然歴では、欧米の報告と異なる点もあり症状発現に環境要因の関与が推察された。治療法では成長ホルモン療法の有用性が示唆された。最後に患者の療育に関する提言をおこなった。

見出し語：プラダー・ウイリー症候群、自然歴、FISH法、成長ホルモン、成長曲線

[目的] 本研究の目的は、日本人プラダー・ウイリー症候群(PWS)患者の自然歴を作成する事により、本症患者の治療と、その家族の不安軽減および支援方法を探ることである。

[方法] 小児病院を中心とする班員施設での調査から患者80名を集積し、①成因、②自然歴、③治療方法、について欧米の成績と比較しつつ検討した。患者の内訳は女性35人、男性45人で0-5歳20人、6-10歳23人、11-15歳26人、15-20歳9人、20歳以上3人、である。

[結果] ①成因：80人中染色体検査法がFISH法まで実施してある患者62人中、染色体15q11-13欠失ありが54人(87%)、欠失なしが6人(10%)、片親性ダイソミーが2人(3%)であった。

②自然歴：出生時体重が低出生児(SFD：-1.5SD)であったのは40%、皮膚の引っかかり34%、構音障害43%、眼科的異常32.5%、側弯8.8%、停留睾丸84%で、停留睾丸の75%が5歳までに手術を受けていた。

知能指数(IQ)は、0-3歳(23人)の平均は66、4-6歳(15人)は67、7-12歳(11人)は54、13-20歳(4人)は46、で年齢とともに低下した。これは、普通学級進学率が小学校では60.0%、中学校では22.2%、高等学校では0%となることに合致した。

糖尿病の合併は7人に認め16歳以上の50%(6/12)、18歳以上の44%(4/9)、20歳以上の75%(3/4)であった。

思春期の発来は男性では評価が困難であった。女性では生理を認めた人が9歳以上20人中4人(20%)あったが、全員不定期で量は

1) 東京都立清瀬小児病院・神経科

(Department of Neurology : Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital)

少なかった。

体重では、2-4歳で肥満傾向が出現する事、身長では、思春期ころまで健常児の3rd%に沿っているが、思春期の成長の加速が少なく低身長となった。

③治療方法：肥満に対する治療法は食事療法と運動療法が有効であったのが共に61%であった。

食欲抑制剤は3人に試みられ、有効、無効、不明がそれぞれの評価であった。

性ホルモンなどの補充治療は、3人で実施され二次性徴の誘導には効果があるが狂暴性の出現などの問題例があった。

成長ホルモンの投与は5人で行われ身長増加効果有りとする成績であった。使用前1年間の平均身長増加は3.02cmであったが、使用後1年目は7.96cm、2年目は6.82cmであった。

[考察]

①成因は、欧米では欠失70%、片親性ダイソミー25%、残り5%が他の異常となっている。我々の成績は片親性ダイソミーの検討を、欠失無しで患者で検討していないため、成因の正確な評価にはこの点が今後の課題と考えられる。FISHで欠失が87%に検出したことは、本法の診断上の有用性が確認された。

②自然歴では、出生時体重はSFDが多いとされているが40%と意外に少なく、逆に3.0Kg以上が14%みられた。執拗な皮膚の引っかきは家族にとってやっかいな問題である。欧米ではほぼ100%の患者に見られるが、我々の検討では34%と低い。これは今回の対象となった患者が低年齢であったことが一因と思われるが、臨床家の能力に起因する可能性もある。側弯は欧米では、

40-70%に認められており、我々の8.8%は少ない。側弯症はすべての年齢層に分布するが、とりわけ10歳以上の患者に多いとされており10歳以降毎年一度は側弯症の放射線学的検索が必要と思われる。眼科的異常は斜視が欧米では60-70%に認められており、我々の32.5%は頻度が低すぎることから専門医での検索が必須と思われる。

IQは、欧米では60-70位で40%が境界線位の遅れ、20%が重度の遅れを伴っている。我々の成績はこれに類似しており、さらにIQが年齢とともに低下する事を明らかにした。これにPWS患者特有の性格異常（爆発的、頑固、短気、などの性格）、盗癖や嘘をつくなどの異常性と重なり、患者の社会適応を困難にしている。IQが100を上回る患者が1人いるが、学校、社会の適応はまずく、IQが正常でも特別な指導は不可欠と思われる。

糖尿病の発症頻度は年齢とともに増加したが、発症した7人の肥満度は他の患者と差違はなかった。これは糖尿病発症の危険因子が肥満だけではなく、むしろ加齢の関与を示唆している。

③治療は、肥満には食事用法や運動量が有効であったとする成績であったが、有効性が病院での一過性のものが多く、この治療法の限界と思われる。しかし、長期にわたり成功している例もあり、これらは肥満出現以前から食事療法が厳格（家族、医師、栄養士などの協力下で）に実施された例で早期診断、早期治療の重要性を示している。

性ホルモン補充療法は陰茎長や睾丸容量の増加には有効であるが異常行動の助長（狂暴性、家庭内暴力の増加）を招いており、使用にあたっては患者の性格の詳細な

評価の後、適応患者を選別する必要がある。

成長ホルモン投与は、身長増加には少なくとも短期間の評価では有効と思われる。しかし、いまだ最終身長に達していない症例が多く成長ホルモンの有効性に関する評価はいまだ不明である。この評価のためにもPWS患者独自の成長曲線の作成が不可欠である。治療された患者は主治医が、本人と家族の疾患に関する知識や対応の仕方を慎重に検討して選別した患者と思われる。しかし1人では使用後2年目に体重が12.5kg増加し、盗食も治まらないため中止している。成長ホルモンの効用は身長増加のみならず、体脂肪率の低下や体型に改善をきたした例もあり、症例により有効な治療法である可能性が推察される。

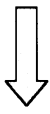
最後に療育に関する提案として、PWS患者は一生誰かが何らかの形で監視してあげる必要のある疾患であるとの理解にたち、PWS患者の特異的性格の理解、それに対する受容の仕方を家族、医療関係者、学校を含む社会が学ぶ必要がある。患者発生頻度は10,000から15,000人に一人で決して稀な疾患でないことは、PWS患者の親の会が約200人の会員になってきていることから理解できる。これらの患者が成人したとき欧米のようにGroup House（類似した疾患の患者が共同生活する場所）がない日本では、老いていく患者の両親の大きな精神的肉体的負担となっている。さらに、18歳までは小児慢性疾患による国の医療上の援助があるが、糖尿病などで医療費が本格的に増加する頃には、自立して就職できない患者は社会健康保険をもたず、家族にとって経済的負担が追い打ちをかけており、行政の援助も必要である。

文献

Greenswag LR and Alexander RC (eds) : Management of Prader-Willi Syndrome. 2nd edition. Springer-Verlag, New York 1995

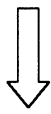
Butler MG : Prader-Willi syndrome : Current understanding of cause and diagnosis. Am J Med Genet 35:319-332,1990

Nicholls RD : Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndrome : A review. Am J Med Genet 46:16-25,1993



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: プラダー・ウィリー症候群の成因、自然歴、を明らかにし、現在全国で実施されている治療法の妥当性を評価した。成因は、FISH 法を用いた染色体検査法でほぼ欧米と類似した結果であり、成因に人種差はないことを示した。自然歴では、欧米の報告と異なる点もあり症状発現に環境要因の関与が推察された。治療法では成長ホルモン療法の有用性が示唆された。最後に患者の療育に関する提言をおこなった。