

総説

プラダー・ウィリ症候群をもつ 子どもたちへの関わり方

綾部 匡之^{1,2)}, 永井 敏郎³⁾

I. はじめに

プラダー・ウィリ症候群 (PWS) をもつ子どもたちに関わる周囲の大人たちには、「こだわりが強い」、「プライドが高い」という PWS の気質を理解して関わる事が求められる。PWS 児は、こだわりの強さから突発的な変化に対応することが苦手であるため、家族や周囲はそのような状況をできるだけ作らないように心がけること、何事もルーチン化することが大切である。また、低身長や発達遅延のために幼く見えることから、周囲の大人は PWS 児を暦年齢よりも子ども扱いしがちであるが、プライドが高いという PWS 児の気質を理解して、彼らを尊重した接し方で臨む必要がある。小さい子どもに対するような接し方は、彼らのプライドを傷つけることがある。良い関係性が築けるまでは PWS 児の暦年齢を意識した対応を心掛けた方がよい。

さらに、PWS は年齢とともに臨床上の問題点が大きく異なるという特徴がある。現在の問題点に対する対応だけではなく、「今後、どのような問題が生じるか」を視野に入れた対応が必要となる。これらを念頭に置いて、まず PWS とはどのような病気かを概説し、次に PWS の子どもたちにどのようなことを意識しながら関わるのがよいかを年齢ごとに解説する。

II. PWS とは

PWS は父由来15番染色体の異常に起因する遺伝性疾患である。PWS と Angelman 症候群 (AS) はともに15番染色体長腕のインプリンティング領域の異常によって発症するが、父由来染色体の異常 (PWS) か母由来染色体の異常 (AS) かによって生じる疾患が異なる。PWS の責任遺伝子は、いまだ同定されていない。PWS 児 (者) の約70%が父由来15q11~q13領域の欠失を有し、約20~25%が15番染色体が双方とも母由来となる母性片親性ダイソミー (maternal UPD) を有する。その他の原因として、患者父母の生殖細胞内で祖父母由来のエピジェネティックパターンがリセットされない刷り込み変異によるものが存在する。

PWS 児 (者) は、特徴的な奇形徴候 (アーモンド状眼瞼裂、体幹部中心の肥満、小さな手足、色素低下など)、神経学的異常 (発達遅延、筋緊張低下など)、内分泌学的異常 (低身長、高度肥満、糖尿病、性腺機能低下など)、特有の心理・行動症状 (食への執着、頑固、こだわりが強い、パニック発作、日中過眠など) を呈する¹⁾。その臨床像は年齢とともに変化し、これらの症状は視床下部の機能異常に起因すると考えられる。

出生頻度は10,000~15,000人に1人で、性差や人種差はない。国内には約3,000人程度の PWS 児 (者) がいると推測される。UPD に起因する PWS の場合、多くは卵形成の減数分裂時の染色体不分離が原因であ

Management for Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome

Tadayuki AYABE, Toshiro NAGAI

1) 国立成育医療研究センターエコチル調査メディカルサポートセンター

2) 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部

3) 社会福祉法人東埼玉中川の郷療育センター

別刷請求先: 綾部匡之 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-3416-2222

る。近年、女性の晩産化に伴い、UPD が原因の PWS 児（者）の割合が増加している^{2,3)}。

PWS の確定診断は、下記の①または②に該当する場合になされる。

- ① PWS 責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認めること。
- ② 15番染色体のインプリンティング領域のメチル化試験で過剰メチル化が同定されること。

従来、染色体検査やメチル化試験は、PWS の確定診断に用いられていたが、今はスクリーニング手段として活用されている。15q11～q13領域の欠失については、高精度分染法や FISH 法での診断が有用で保険適用がある。UPD の診断は、メチル化試験が有用である。LSI メディエンスなど商業ベースでの解析が可能だが、現在、保険適用がなく、自費での検査となる。臨床的に PWS と診断し、FISH 法で欠失を認めない、かつ成長ホルモン（GH）補充療法の適応があるものについては、財団法人成長科学協会（<http://www.fgs.or.jp/>）にてメチル化試験の費用助成を行っている。

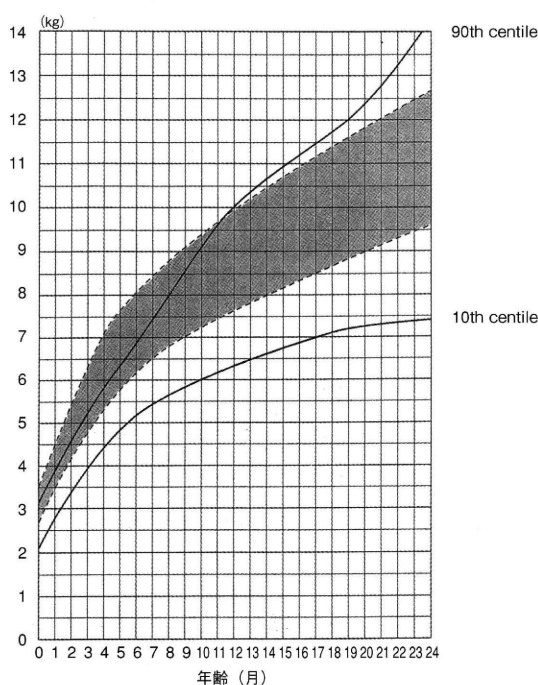
PWS は先天性疾患であり根治療法は存在せず、対症療法が行われる。その中でも食事療法、運動療法、GH 補充療法が確立された治療法である。とくに食事療法は、PWS 治療の根幹をなすものである。PWS 児（者）は基礎代謝が低く⁴⁾、通常のカロリー摂取でも肥満になりやすいため、乳児期から 10 kcal/cm（身長）

/日の栄養管理が推奨される¹⁾。

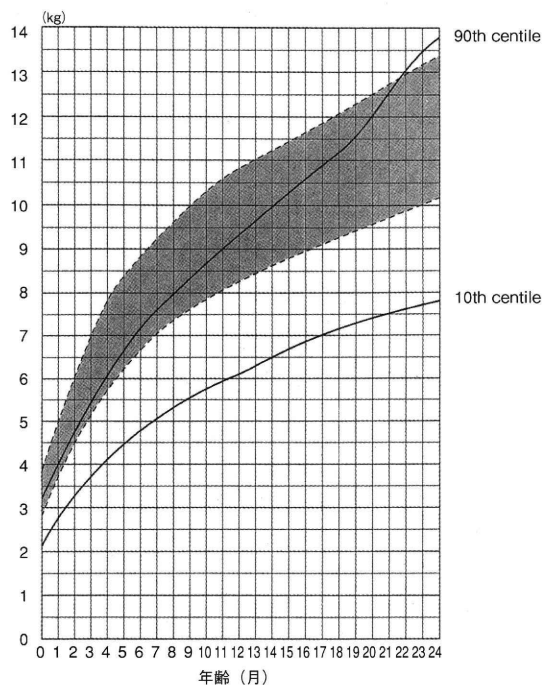
Ⅲ. 新生児期・乳児期の関わり方

近年では、PWS 児の大部分が新生児期・乳児期早期に診断されている。PWS の新生児期の特徴として、筋緊張低下や哺乳障害、また外性器低形成や色素低下などの症状を認める。ほとんどの PWS 児が哺乳不良を呈し、経管栄養を必要とすることも多い。ただし、PWS 児は健常児と比較して除脂肪量が少ないため、健常児の Kaup 指数で「正常」となる場合は、除脂肪量が少ない分、体脂肪量が多い可能性を考慮する必要がある⁵⁾。

専門家の間でも賛否両論あるが、筆者らは現行制度での GH 補充療法の開始適応（身長が同性、同年齢の標準身長の -2SD 以下など）を考慮し、この時期に身長のカッチアップが得られるほどの栄養補充を行わなくてよいと考えている。少なくとも GH 補充療法を開始するまでは、10 kcal/cm（身長）/日にこだわらず、PWS 乳幼児用の体重の成長曲線（図 1, 2）^{6,7)}上でパーセンタイル曲線をまたがない程度の（理想的には同パーセンタイルで推移する程度の）栄養を入れることを目指す。ただし、低年齢での摂取カロリーの制限は栄養失調に注意することが必要であり、きめ細かく体重・身長の計測と評価を行うことが必須である（図 3, 4）。



製作者 永井敏郎先生より転載自由



製作者 永井敏郎先生より転載自由

図 1 PWS 児の 2 歳までの体重の成長曲線（女子）

図 2 PWS 児の 2 歳までの体重の成長曲線（男子）

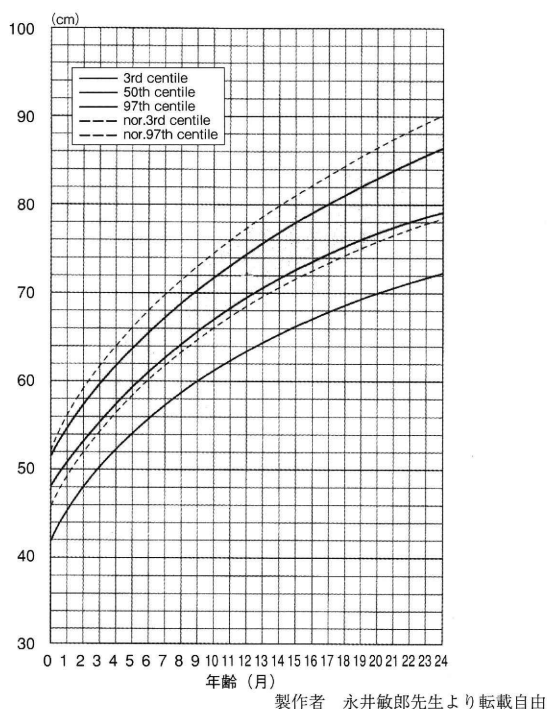


図3 PWS児の2歳までの身長成長曲線(女子)

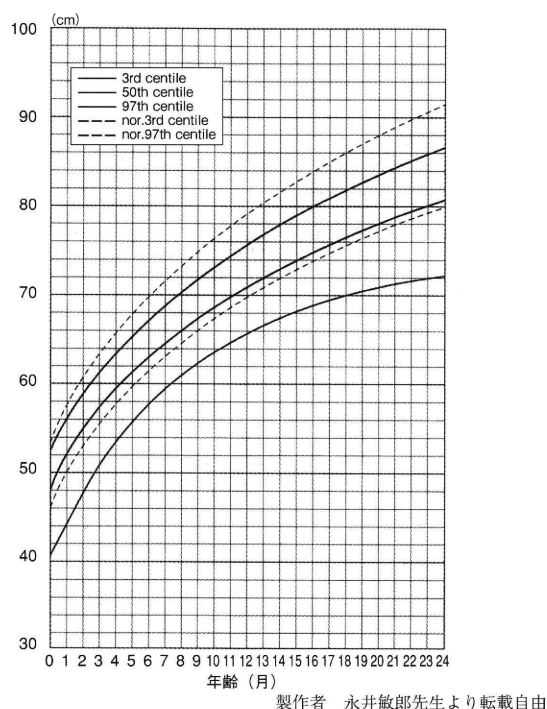


図4 PWS児の2歳までの身長成長曲線(男子)

低身長を認めるPWS児に対しては、小児慢性特定疾病による医療費助成でのGH補充療法を行うことが可能である。GH補充療法は、PWS児の身長改善効果のみならず体組成改善効果、精神運動発達改善を認めることが報告されている⁸⁾。治療開始時期については、筋肉量増加・体組成改善・精神運動発達改善の観点から、遅くとも2歳までに開始することが国際的に推奨されている⁸⁾。現在ではさらに治療開始時期は早期化し、本邦および欧米では1歳以前からの開始が主流となっている。GH補充療法の有無は、側弯症出現の頻度および経過に影響を与えないと報告されている⁸⁾。

GH補充療法を行う場合の治療量は0.245 mg/kg/週まで増量することが可能であるが、GH開始後数か月での睡眠中突然死リスクの観点から、GH治療開始前後でのアデノイド肥大など上気道狭窄についての耳鼻科学的検索と、睡眠時無呼吸モニター検査での評価を行うことが必須である。PWS乳幼児では、入眠時のSpO₂低下を認めることも多い。中枢性の呼吸障害(低酸素に対する感受性の低下)⁹⁾による場合は、GH補充療法を開始後に改善することが多い。一方、閉塞性無呼吸症状を有する場合は、減量や積極的な治療を行ったうえで、入院でGH治療を開始するなど慎重な対応が必要である。筆者らは、肥満や呼吸障害の有無にかかわらず(高度肥満例や、重度の呼吸障害を有するものに対するGH補充療法は禁忌)、治療開始後4

か月まではGH投与量を少量(0.1 mg/日)とし、有害事象が出現しないことを確認したうえで、少なくとも12か月以上かけて体重当たりの通常量まで漸増する方針としている。少量での投与でも、体組成改善・筋肉量増加・精神運動発達改善といった効果がみられることが多い。

IV. 幼児期の関わり方

2歳頃までは筋緊張低下に伴う哺乳不良、体重増加不良、発達遅延などが問題となるが、生後8か月頃から徐々に筋緊張低下の改善を認め、3歳頃には逆に、満腹感の欠如による異常な食欲亢進が明らかとなる。こだわりが強い、頑固、食への執着といった特徴的な心理・行動症状を有するため、盗食や隠れ食などの逸脱行動も高頻度に認める。

この時期までに早期診断、早期の環境調整、GH補充療法などの早期治療を開始できなかった場合、コントロール不能な食への執着による過食と肥満を呈するリスクが上昇する。前述のように、少ない筋肉量による低い基礎代謝⁴⁾のため、一般的な小児のエネルギー摂取量を遵守しても容易に肥満を来することが知られている。体重維持のためには、過食や肥満が出現する以前から10 kcal/cm(身長)/日以下を目安とした栄養管理が望ましい。

ただし、それ以上に重要なことは、PWS児が逸脱行

動に至らないための周囲の理解と環境調整であり、周囲に食べ物を置かないことである。目の前に食べ物があるのを我慢させる、食べたことを叱るという管理では、有効な食事管理は困難である。また、家族のうち一人だけが抜け駆けをして「普段我慢しているから、ご褒美（お菓子）をあげる」ということをすると、PWS児の混乱を招き、普段の食事管理に悪影響を及ぼす。祖父母を含め周囲の大人の理解の徹底が必要である。

この時期までに食事を含めた生活管理をできないと、その後の管理に難渋することが多いため、早期診断と早期介入が一生を左右する。早期に環境調整とGH補充療法を開始した児では、体組成の改善を伴い、また精神運動発達も良好となるため食事管理に難渋せず、肥満を認めない症例も少なくない。

PWS児の食事内容について特別なたんぱく質・脂質・炭水化物（PFC）バランスを指導するかどうかは医療者の意見が分かれるところだが、筆者らは、特別なPFCバランスの指示を行っていない。通常のカロリー計算を行い、家族と同じ内容の食事を適当なカロリーまで減らし、PWS児用に切り分けて提供するように指導している。家族全員分のおかずを大皿で出すことは避ける、PWS児のこだわりを利用して、目の前にある自分用の食事だけを食べる、という習慣をつけることが大切である。おやつを与えるか与えないか、給食を周囲と同じものにするか特別なものにするかを、通園施設や学校と協議する必要があるが、それらの点については家族の決めた方針でよいと説明している。ただし、一度決めた方針については周囲が統一して臨み、その方針を途中で変更してはいけないことを強く指導する。食事療法の途中で方針変更は、こだわりの強いPWS児にとって混乱を招きやすく、その後の食事管理を難しくする。そのため、家族に無理の少なく、学校などの協力を得られやすい方針にするのがよいと筆者らは考えている。

V. 学童期・思春期以降の関わり方

学童期以降のPWS児（者）に対しては、プライドが高いというPWS児（者）の気質を理解して、彼らを尊重した接し方で臨む必要がある。

早期診断と早期介入ができなかった場合、学童期以降、過食が持続し肥満の増悪を認める。10歳以降の日本人PWS児（者）では約3割が糖尿病を合併するが¹⁰⁾、そのうち約半数が10代前半で糖尿病を発症

する^{10,11)}。早期の介入やGH補充療法を行い、高度肥満を来さず体組成の改善を認めることで、糖尿病を合併するリスクを減らすことができる¹¹⁾。

糖尿病を発症するPWS児（者）の多くが、食事療法に対するアドヒアランスが低いために血糖コントロールに難渋することが多い。糖尿病の発症機序としては、2型糖尿病同様、肥満に伴うインスリン抵抗性の増大がその主因と考えられる。治療方法は2型糖尿病に準ずるが、チアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬は、下腿浮腫や心不全などの副作用があり、また過食により肥満を助長することから高度肥満を有するPWS児（者）への使用は推奨されない。糖毒性による血糖コントロール悪化を認めることも多いため、インスリン治療を必要とすることも多い。PWS児（者）は、食事療法に対するアドヒアランスは低いが、運動療法・薬物療法に対するアドヒアランスは高いという特徴を有する。数値にこだわるという気質もあり、インスリンの誤投与などのリスクは低い。その一方、急な薬物療法の変更や中止には抵抗を示すことが多いので、彼らの気質を理解して、事前に予告を行いながらの投薬内容の調整を行うことが必要となる。運動療法がうまくいかない場合の多くは、PWS児（者）本人ではなく家族の都合で、決められた運動が行われず、中断してしまうことによる。PWS児（者）は急な変化に対応することがとても苦手なので、家族はこのような状況をできるだけ作らないように心がけることが大切である¹²⁾。

肥満による閉塞性睡眠時無呼吸を呈するPWS児（者）に対しては、減量とともに入眠中の持続陽圧呼吸療法を行う。中等症以上の睡眠時無呼吸症候群を有する場合、指定難病制度による医療費助成が得られる。持続陽圧呼吸療法を成功させるために必要なのは、マスク装着に対する拒否感を持たせないことである。PWS児（者）がいったん拒否的になると、その後の説得は難しい。持続陽圧呼吸療法の導入前にPWS児（者）本人に十分な説明を行うこと、最初はある程度の寝苦しさを感じることを理解してもらうことが大切である。

また学童期以降、日中過眠が出現、増悪する。授業中・就労中問わず寝てしまうために、さぼっているなどと周囲に誤解され、トラブルとなることが少なくない。肥満を認めるものでは閉塞性睡眠時無呼吸を呈することが多いが、閉塞性睡眠時無呼吸に対する治療を

行っても、日中過眠は改善しないことが多い¹³⁾。PWSの日中過眠は、睡眠時無呼吸による睡眠不足だけが原因ではなく、視床下部の機能低下が関与すると考えられている¹³⁾。視床下部の覚醒中枢としてオレキシン神経系が知られているが、PWS児（者）では脳脊髄液中のオレキシン濃度が低いものが多い（半数以上）ことが報告されており^{14,15)}、視床下部のオレキシン神経機能が低下しているために覚醒レベルを維持することが難しいと考えられる。PWSの日中過眠に対して、過眠症治療薬（覚醒作用のある薬）であるモダフィニルが有効とする報告もあるが¹⁶⁾、本邦でモダフィニル治療を行うには、反復睡眠潜時検査（MSLT）などによる客観的基準を満たしていることが必要である。現実的な対応としては、日中過眠がPWSの症状であることを学校や通所施設に理解してもらい、お昼寝を認めてもらう、お昼寝時間を設けさせてもらうなどの個別の対応をお願いすることが必要となる。

この頃から、特徴的な心理・行動症状が顕著となり、反社会的行動（盗み、暴力、家出、性的逸脱行為など）を示すことも多い。繰り返しになるが、PWS児（者）はプライドが高いので、頭ごなしに叱るなどの行動には、強く反発することが多い。家族内に一人、PWS児（者）を強く叱ることができる、PWS児（者）に畏怖される役割の方がいると上手くいくこともあるが、よほどの信頼関係を築くまでは、家族以外の周囲の大人が高圧的に叱ることを避けた方がよい。問題行動を起こした場合、周囲の大人は冷静にPWS児（者）の話を傾聴する姿勢で対応する。パニックは一時的であり、周囲の大人が冷静に話を聞く、または隔離されたスペースでのクーリング・オフ時間を設けることで、まるで何もしなかったかのように普段の様子に戻ることが多い。

自閉傾向が強く薬物療法を必要とするPWS児（者）もいるが、PWS児（者）に有効な向精神薬は確立されていない。頑固な性格、固執や不安、パニックなどの症状に、選択的セロトニン再吸収阻害剤（SSRI）が有用であると考えられていたが、2000年以降はあまり推奨されていない。PWS児（者）では、薬剤の効果があらわれやすく、副作用が出やすい傾向があるため、投薬については少量から行うことが望ましい。

PWS児（者）では性腺機能低下は必発であり、性ホルモン補充療法が行われなければ、骨塩量や筋肉量の減少が生じる。性ホルモン補充療法の適切な開始時

期についてのコンセンサスは得られていない。ほとんどのPWS女性は、カウフマン療法にて定期的な月経発来が得られる。ただし、高度肥満を有するものにおいては糖尿病の発症リスクを高め、さらに血液凝固能の亢進により、動作の緩慢な患者では、いわゆるエコノミー症候群（深部静脈血栓症・肺塞栓症）のリスクを高めることに注意が必要である。PWS男性に対する男性ホルモン補充療法に関して、攻撃性の増悪を危惧されているが、元々の攻撃性がさほど強くないPWS男性に限定した検討では、男性ホルモン補充療法開始前後での攻撃性の増加を認めなかったと報告されている¹⁷⁾。

GH補充療法については、治療格差の問題および思春期以降に治療を継続できないという問題がある。PWS児においては身長基準を満たさない場合、GH補充療法を行うことができない。PWS児にとってのGH補充療法は成長促進だけでなく、体組成改善、筋力向上、精神運動発達改善に有効であることが報告されており⁸⁾、身長基準を満たさないとしてもGH補充療法を行うことが望ましい。また、現行の小児慢性特定疾病制度では終了基準があるため、思春期年齢前後でGH補充療法を中止せざるをえない。PWSとしての指定難病の承認だけではGH補充療法に対する医療費の助成はない。小児慢性特定疾病での終了基準に到達した以降は、重症型の成人GH分泌不全症の診断基準を満たす場合のみ保険適用でのGH補充療法を行うことが可能である。しかし、PWS児（者）ではGH補充療法終了後に体組成が悪化すること¹⁸⁾、成人以降のPWS者に対してもGH補充療法は体組成の改善に有効であることが報告されている¹⁹⁾。今後、小児慢性特定疾病制度でのGH補充療法開始のための身長基準の撤廃と、終了基準に到達した後も引き続いて、少量GH補充療法を継続できるような医療制度の構築が望まれる。

VI. おわりに

PWSをもつ子どもたちは理解してもらえないと感じた時、スイッチが入ったようにパニックや攻撃的になる。しかし、信頼を感じる相手に対しては、非常に穏やかで人懐っこくユーモラスな気質をもった子どもたちである。PWSをもつ子どもたちとの関わり方においてもっとも重要なことは、まず良い関係性を作ることである。

謝 辞

本稿を執筆するにあたって、筆者らの前所属である獨協医科大学越谷病院小児科のPWS専門外来に通院されていた多くのPWS児(者)、ご家族の皆様、ならびにPWS児(者)をご紹介頂いた多くの先生方に、心から御礼申し上げます。

また、筆者に、病気とともに生きる子どもたちに関わる小児科医の責任について、厳しくも優しいご指導をして下さった、故岡田泰助先生に改めて感謝と御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 綾部匡之, 永井敏郎. Prader-Willi 症候群. 日本臨牀別冊新領域別症候群 神経症候群 (第2版) IV—その他の神経疾患を含めて— 2014; 29: 650-654.
- 2) Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 127-130.
- 3) Matsubara K, Murakami N, Nagai T, et al. Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd (15) mat through meiosis I errors. *J Hum Genet* 2011; 56: 566-571.
- 4) Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, et al. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 1988; 37: 115-120.
- 5) Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 222-225.
- 6) Nagai T, Matsuo N, Kayanuma Y, et al. Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 95: 130-134.
- 7) 永井敏郎. 成長パターン: 成長曲線. Prader-Willi 症候群の基礎と臨床. 東京: 診断と治療社, 2011: 25-29.
- 8) Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1072-1087.
- 9) Arens R, Gozal D, Omlin KJ, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2224-2230.
- 10) Tsuchiya T, Oto Y, Ayabe T, et al. Characterization of diabetes mellitus in Japanese Prader-Willi syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 2011; 20: 33-38.
- 11) 綾部匡之, 村上信行, 永井敏郎. 小児期・思春期ブラダー・ウィリ症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長, 肥満, 糖尿病へ与える長期的効果の検討. 成長科学協会研究年報 2014; 38: 57-64.
- 12) 岡田泰助. 運動療法. Prader-Willi 症候群の基礎と臨床. 東京: 診断と治療社, 2011: 87-90.
- 13) Camfferman D, McEvoy RD, O'Donoghue F, et al. Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 65-75.
- 14) Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, et al. Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome. *Eur J Neurol* 2005; 12: 70-72.
- 15) Omokawa M, Ayabe T, Nagai T, et al. Decline of CSF orexin (hypocretin) levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1181-1186.
- 16) De Cock VC, Diene G, Molinas C, et al. Efficacy of modafinil on excessive daytime sleepiness in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1552-1557.
- 17) Kido Y, Sakazume S, Abe Y, et al. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2167-2173.
- 18) Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, et al. Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 671-675.
- 19) 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: 86-93.