

移行期医療支援ガイド プラダー・ウィリ症候群

大戸佑二 1、藤原幾磨 2、高橋裕 1、緒方勤 1、川井 正信 1,2

1. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群
(プラダー・ウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究研究班

2. 日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

(初版 2020 年 5 月 5 日、第二版 2024 年 5 月 24 日)

1. 疾患名および病態

プラダー・ウィリ症候群 (PWS: Prader-Willi syndrome)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(1)。15 番染色体 q11-q13 領域の欠失によるものが約 65-75%、15 番染色体が 2 本ともに母由来である母性片親性ダイソミー (mUPD: maternal uniparental disomy)によるものが約 20-30%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(1)。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】

特徴的顔貌 (アーモンド様の目、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、特異的顔貌、外性器異常、色素低下を認める。哺乳障害に対して、多くの患者が経管栄養を必要とする。男児では停留精巣やマイクロペニス が 90%以上に認められる。

2) 幼児期

幼児期より筋力低下、筋緊張低下が徐々に改善する一方、過食による肥満が出現しはじめる。

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いく。肥満に伴う糖尿病の発症も増加していく。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(2)。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。プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン(3)ではメチル化試験やメチル化特異的 MLPA (MS-MLPA)法が遺伝学的確定診断法として推奨されている (MS-MLPA は、施設基準を満たした保健医療機関から国立成育医療研究センターの衛生研究所に依頼した時に保険診療として行うことが可能[2024 年 4 月時点での情報])。メチル化試験で確定診断を行った場合、必要に応じ FISH 法などを用いてその原因を検索する。MS-MLPA は 1 回の検査で PWS の診断に加えて、欠失型と非欠失型の鑑別が可能である。

2018 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た。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や血圧測定を定期的に行う。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を設け、年齢ごとの対応を行うことが重要である(4)。表にそのプログラムを示す。

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(5,6)。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、周囲の見守りと理解が必要である。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をつけるようにする。

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(7)。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

これまで GH 治療は、プラダー・ウィリ症候群と確定診断され、かつ骨端線閉鎖を伴わない低身長の子に限定されていたが、2023 年 12 月に体組成改善目的での GH 治療が保険収載された。GH 治療は、身長改善以外にも、体組成改善、運動能、知能、呼吸機能を改善することが報告されている(3,8)。小児 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、睡眠時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(8)。GH 開始前にはアプノモニターやポリソムノグラフィー等で睡眠時無呼吸症候群(中枢性及び閉塞性)の評価や扁桃腺、アデノイドなど耳鼻咽喉科的な評価が推奨される。なお、糖尿病の合併は GH 治療の禁忌ではないが、GH はインスリン抵抗性を惹起するため、肥満および糖尿病合併症例に対しては十分な注意が必要である。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。日本小児内分泌学会ホームページに掲載されたプラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点(9)を参考にして治療を行う。

3. 移行期・成人期における一般的な診療

【主な症状】

- 1) 肥満:小児期に引き続き過食に伴う肥満を認める。自身による食事管理は困難である。
- 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。女性では初経が発来しない場合が多い。
- 3) 行動異常・精神症状:過食、反復行動、強迫的行動、癩癩、skin picking、情動障害を認め

る。思春期以降 mUPD 患者では自閉・多動などの行動症状が強まり、青年期にかけては欠失型において行動症状が強まる。一方、欠失型では 30 歳ごろまでには精神行動症状は落ち着いてくることが多い(10)。過食は生涯持続する。

【経過観察のための検査法】

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。さらに肥満の合併症である糖尿病、高脂血症を評価するための血液検査を定期的に行う。定期的な性腺機能評価の血液検査を行う。睡眠時無呼吸、心機能の評価が必要な場合もある。

【治療法】

PWS に対する根本的な治療法はない。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(4)。

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。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(11)、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。

2) 性腺機能低下: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を含めた体組成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: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。

4) GH 療法:2023 年 12 月に成人患者に対する体組成改善目的で GH 治療が保険収載された。小児期の治療から継続して成人の治療に移行する場合には、1 年間の成長速度が $\geq 1\text{cm}$ を満たさないときや骨年齢が男性 17 歳、女性 15 歳に達したときに GH 投与量を 0.084mg/kg/週 に減量する。成人になってから GH 治療を開始する場合には 0.042mg/kg/週 から開始し、臨床症状および血清 IGF-1 濃度等の結果に応じて 0.084mg/kg/週 まで増量する。PWS における GH 治療は体組成を改善することにより、長期的には糖尿病の発症のリスクや症状を軽減する可能性があるが、インスリン抵抗性を惹起するため、肥満例および糖尿病合併例に対しては糖尿病の悪化に十分に留意し必要に応じて薬物療法等で対応しながら、食事療法・運動療法をしっかりと継続したうえで GH 治療を行う必要がある。日本小児内分泌学会ホームペ

ージに掲載されたプラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点(9)を参考にして治療を行う。

【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) 肥満症による合併症、特に糖尿病、高血圧、脂質異常症：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、食事療法を含む糖尿病の厳格な管理を行うことが困難な場合が多い。また NAFLD/NASH などのその他の肥満症の合併症にも留意し必要に応じて薬物療法等の介入を行う。
- 2) 循環器疾患：体重・血圧管理とともに、必要に応じ薬物療法を行う。
- 3) 睡眠時無呼吸症候群：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、CPAP の導入などを行う。

【移行にあたっての注意点】

- 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。

4. 移行期・成人期の課題

【生殖能力】

PWS における性腺機能低下は、視床下部の異常に起因する低ゴナドトロピン性性腺機能低下のみでなく、高ゴナドトロピン性性腺機能低下の要素も関わっていることが報告されている(12,13)。男性では、停留精巣に起因する要素もある。しかし、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(14,15)。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】

1) 就学

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。

2) 就労

就労に関しても、社会的支援が必要で、職業相談などを利用する。

5. 医療支援制度

【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。

プラダー・ウィリ症候群における低身長および体組成異常の改善目的での GH 治療は 2024 年 4 月 1 日から小児慢性特定疾病（小慢）による医療費助成の対象となる。

【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

重症度基準を満たさない場合でも、医療費が一定以上（軽症高額）の者は、医療費助成の対象となる。

6. 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

PWS は年齢ごとにその症状が変化することが大きな特徴です。肥満症による合併症が最大の問題点になりますが、最近では新生児期からの栄養指導や乳幼児期からの運動療法や GH 治療などの薬物療法が浸透し、非肥満患者も増えてきています。これまでは GH 治療の適応が骨端線閉鎖を伴わない低身長のある PWS に限定されており、GH 治療が終了した後に肥満になってしまう患者もいましたが、2024 年より「プラダー・ウィリ症候群における体組成異常および骨端線閉鎖を伴わない低身長」と適応が拡大し、GH 治療終了後の肥満といった問題が改善されることも期待されます。

行動異常・精神症状があるため、代弁者の協力は必要であり、常に支援者による見守りが必要です。また、患者が持つ行動特性が周りから理解されないため、社会生活への適応が難しいです。その一方で、PWS 患者は感情豊かで、幼い子をかわいがるなどの優しい特性を有しています。適切な治療や社会的対応がなされれば大きな合併症もなく、その方らしい生活をされた PWS 成人患者を数多くみてきました。このような患者の特性を理解して診療いただければ幸いです。

7. 成人診療科から小児科医へのメッセージ

成人 PWS では多くの症例で、GH、性腺系を含む内分泌治療、肥満症、糖尿病などに関連

した合併症、精神科的問題などの治療が十分に行われていないことが多い状況です。その原因は複合的ですが、一般の肥満症、2型糖尿病に比較すると、服薬や通院のアドヒアランス不良の問題、有効な治療薬が乏しい問題、疾患特性である精神症状・行動異常と、家族による支援の困難さ、成人診療科において専門家が少なく適切な受け入れ先がないことなどが大きな要因になっていると考えられます。

成人診療へのトランジションの際には、それぞれの合併症に応じた臓器別診療科でのフォローが必要になりますが、内分泌代謝関連合併症が主な場合には、糖尿病・内分泌代謝内科が主科となるのが一般的です。一方で地域によって専門医や病院の状況、家族の希望、社会的な状況などを踏まえて、主科にこだわらず精神科と小児科との併診などの柔軟な対応が必要だと考えられます。

またトランジションの際には、小児科の先生から、そのような成人診療科の特性や一般に合併症に応じて複数科でのフォローが必要である点などについて十分な説明を行い患者さん、ご家族のご理解を深めて頂くこと、一定の併診の期間を持ちながらスムーズなトランジションを目指すことも重要な点です。

引用文献

- 1) Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:126-135.
- 2) 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.
- 3) プラダー・ウィリ症候群コンセンサスガイドライン
<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) プラダー・ウィリ症候群における体組成改善目的とする GH 治療実施上の注意点
<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20231227.pdf>
- 10) Ogata H, Ihara H, Gito M, Sayama M, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nagai T, Shimoda K. Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. *Res Dev Disabil.* 2018;73:126-134.
- 11) 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.
- 12) Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC.

Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E452-459.

- 13) Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1766-1773.
- 14) 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.
- 15) 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.