



# Prader-Willi Syndrome Medical Alerts

by  
Medical Specialists in  
Prader-Willi Syndrome



NPO 法人  
日本プラダー・ウィリー症候群協会

翻訳版



© Prader-Willi Syndrome Association Japan



## プラダー・ウィリー症候群

プラダー・ウィリー症候群（以下「PWS」）は、15番染色体の異常を原因とする複合的な神経行動上の遺伝障害の一種です。PWSは性別や人種に関係なく発症し、その有病率は12,000～15,000人に1人と推測されています。新生児における罹患率は分かっていません。

一般に、PWS者には筋緊張低下、低身長（成長ホルモン治療を行わない場合）、認知障害、性功能発達不全、行動上の問題などが見られます。さらに慢性的な空腹感と、代謝に要するカロリー消費が健常者よりもはるかに少ないことが組み合わさって、過食や、死に至ることもある肥満が引き起こされることもあります。

出生時は通常、妊娠期間に比べて出生体重が少なく、また筋緊張低下や、筋力不足による哺乳困難が見られます（「発育障害」）。その後の2～5歳頃から始まり一生続く第二段階（「過度の発育」）では、食欲増進、体重管理の問題、運動能力発達遅滞、行動上の問題などが起こることがあります。

他にも、薬に対する反応が鈍い、痛みに対する耐性が高い、胃腸および呼吸器系の問題、嘔吐をしない、体温が不安定といった特徴があり、困難な状況が引き起こされる恐れがあります。

また、深刻な合併症が急速に進行することもあります。

# プラダー・ウィリー症候群

## 治療上の注意

編集：プラダー・ウィリー症候群専門医

2011年2月改訂

翻訳：川村大介

NPO 法人 日本 PWS 協会より

この翻訳版は IPWSO より許可を得て Medical Alerts を翻訳したものです。  
アメリカと日本の違いを踏まえたうえでお読みください。  
また、医療的な問題に関してはかかりつけの医師にご相談ください。

## 治療上の注意

### 通常処置／緊急処置に際し考慮すべき重要事項

専門医の方へ：アメリカ PWS 協会へご連絡頂ければ、さらに詳細な情報を提供し、必要に応じて専門家と連絡が取れるよう手配いたします。

### 麻酔および薬に対する反応

PWS 者は、標準的な量であっても、薬や麻酔薬に対して異常な反応を示すことがあります。長期にわたる過剰反応が報告されているため、鎮静作用を引き起こす可能性のある薬の使用には十分ご注意ください。

関連資料 1 P7

### 一部の薬に対する副作用

PWS 者は標準的な量の薬に対しても異常な反応を示すことがあります。長期に及ぶ過剰反応が報告されているため、鎮静作用を引き起こす可能性のある薬の使用には十分ご注意ください。また、抗利尿作用を持つ一部の薬（**向神経薬を含む**）の使用により、あるいは過剰な水分摂取のみによっても、水中毒が起きている場合があります。

関連資料 2 P10

### 痛みに対する耐性の高さ

PWS 者には一般的な痛みの信号が欠けていることが多く、それゆえ感染症や怪我があっても分からなくなっていることがあります。PWS 者は感染症が深刻な状態になるまで痛みを訴えなかったり、痛い場所を特定できなったりすることがあります。

ほんのわずかであっても体調や行動の変化があったと親や支援・介護者から報告があった時は、その医学的原因を調査して下さい。

## 呼吸器系の問題

PWS 者は、特に感染症にかかっている時には、高い確率で呼吸困難を起こす可能性があります。

筋緊張低下、胸筋の弱さ、睡眠時無呼吸などが要因として考えられます。

大きないびきをかく PWS 者は、年齢にかかわらず閉塞性睡眠時無呼吸を疑って検査を受けて下さい。

関連資料 3 P12

## 嘔吐のなさ

PWS 者が嘔吐することはほとんどありません。

催吐薬は効果がないことが多く、繰り返し服用すると毒性を引き起こすことがあります。

過食症、ならびに火を通していない食べ物や腐った食べ物などの体に悪い食べ物を摂取する可能性を考慮すると、この特徴には特に注意しなければなりません。

嘔吐があった場合、命に関わる何らかの病気の前兆である可能性があります。

## 重度の胃の疾患

腹部の拡張や膨らみ、痛み、嘔吐などは、命に関わる胃炎やネクロシスの前兆である可能性があり、PWS 者に多く見られるものです。局所的な痛みではなく、全身の体調不良を感じる場合もあります。

これらの症状が PWS 者に現れたら、注意深く観察して下さい。

問題の程度および緊急手術の必要性の判別には、X 線や、生検を伴う内視鏡検査を行う必要があるでしょう。

関連資料 4 P20

## 胃不全麻痺

もう一つ考慮すべきことは、胃不全麻痺、すなわち胃が弱り、胃を空にするのに時間がかかってしまう症状です。これは PWS 者によく見られ、一般的な状況よりも命に関わる可能性が高いです。PWS 児が胃不全麻痺と診断されたら、入院が必要な場合があります。胃不全麻痺で胃が膨張している時に物を食べるのは非常に危険です。詳細については、<http://www.gicare.com/pated/ecdgs45.htm> を参照。

## 体温異常

突発性の高体温症や低体温症が報告されています。高体温症は軽度の病気にかかっている時や、麻酔を要とする治療の際に起こることがあります。深刻な感染症があっても熱が出ないこともあります。

## 皮膚の病変・あざ

PWS 者に共通の習慣であるスキんピッキングにより、傷口が開いてしまうことがあります。また、PWS 者には簡単にあざができやすいです。これらの傷やあざのために、誤って虐待の疑いをかけられることもあります。

## 過食症

限りのない食欲は、命に関わる体重増加を招くことがあります。この体重増加は非常に急速に進むことがあります、また低カロリーダイエット中でも起こることがあります。食べ物が入手できる場所では、PWS 者は常に管理されていなければなりません。厳密なダイエットおよび食物摂取の管理を受けた PWS 者は、通常の体重を保っています。

## 外科・整形外科上の考慮事項

成長ホルモン治療の開始前に睡眠関連検査を受ける PWS の乳児や幼児の数が増えてきており、また気管挿入や麻酔を要する外科手術（扁桃腺の切除手術など）の増加の可能性が高まっていることを考慮すると、治療関係者に合併症を警戒するよう促すことは重要でしょう。

この種の合併症には、気道、中咽頭、肺などへの外傷などがあるでしょう。PWS 者には気道の狭さ、喉頭および気管の発達不全、筋緊張低下、水腫、側弯症といった解剖学的・生理学的差異が存在する可能性があるためです。

側弯症、股関節異形成、骨折、下肢配列異常といった筋肉・骨格上の表出は整形外科の文献で述べられていますが、これらの患者の整形外科的治療は、PWS の他の臨床的症状によって複雑なものとなります。

関連資料 5 P22

## 関連資料 1

### 麻酔とプラダー・ウィリー症候群

ジェームズ・ローカー医師、ローレンス・ローゼンフィールド医師

#### プラダー・ウィリー症候群と麻酔に関する諸問題

以下のような PWS 者の健康上の問題に応じて、麻酔治療のやり方を変えなければならない場合があります。

#### ・肥満：

肥満者は閉塞性無呼吸、肺の障害、糖尿病などを発症する可能性が高いため、麻酔の際はこれらの疾患を考慮に入れて下さい。肥満者の血中酸素濃度や血中二酸化炭素濃度は他の人とは異なっている可能性があり、それに応じて薬物（酸素の投与を含む）に対する反応が変わります。肺高血圧症、右心不全、水腫などがあれば、術前に心臓または呼吸器の専門医の診断を受ける必要があるでしょう。肺高血圧症の判定には、右心室肥大を発見できる心電図検査（ECG）が有効でしょう。肥満の PWS 者は体に大量の水腫（余分な水分）がある場合が多いのですが、肥満のため十分に診断することが困難です。これについては注意深く診断を行い、必要であれば麻酔の前後に利尿薬を使用して下さい。意識下鎮静法を用いる際には、気道確保が特に問題になる場合があります。

#### ・痛みに対する耐性の高さ：

PWS 者の痛みに対する反応は、一般の人と同じではありません。術後管理においてはこれは利点となりますが、奥に隠れている問題を分からなくさせる恐れもあります。痛みとは、問題があることを我々に知らせてくれる体の働きです。施した手術とは釣り合いの痛みが術後にあれば、他に何かおかしいことがあると体が医師に知らせている、と考えることができます。奥に隠れている問題の兆候が他にないか観察して下さい。

#### ・不安定な体温：

体温は視床下部によって制御されていますが、PWS 者は視床下部に障害があるため、低体温症か高体温症のいずれかである場合があります。親や支援・介護者が麻酔科医に普段の平熱を覚えておくとい良いでしょう。PWS 者が悪性高熱症に罹りやすいとの指摘はありませんが、どうしても必要な場合以外は、脱分極性筋弛緩薬（サクシニルコリン）の使用は避けて下さい。

#### ・粘性の唾液：

PWS によく見られる問題の一つは、唾液の粘性の異常な高さです。そのため、特に意識下鎮静法や抜管（呼吸管を取り外すこと）の際に、気道確保が難しくなることがあります。また、虫歯（歯の穴）になりやすくなったり、歯がぐらぐらしやすくなったりもします。麻酔の前に、口内の衛生状態を確認しておいて下さい。

**・食べ物を探す：**

一般的な麻酔や意識下鎮静法を施す時には、必ず胃を空にしておくことが極めて重要です。そうすることで、胃の内容物が肺へ誤嚥される危険を減らすことができます。一般的に PWS 者は過剰な食欲を有しており、手術の直前に物を食べたとしても、食べていないと嘘をつくことがあります。

何も食べていないとの確約を支援・介護者から得ない限り、PWS 者の胃の中には食べ物が入っていると思って下さい。呼吸管を挿入する前に胃の中に管を入れ、食べ物がないことを確認することも必要でしょう。もどして（食べ物の一部を吐いて）しまう PWS 者も中にはいますが、そのような人は肺への誤嚥の危険が高まります。

**・筋緊張低下：**

PWS の乳児の大部分は、高度の筋緊張低下を示します。通常は 2~4 歳までには改善しますが、それでもほとんどの場合、筋緊張の程度は健常者よりも低いままです。そのため、呼吸管の使用後に咳をして気道をきれいにするのが困難になる可能性があります。

**・スキんピッキング：**

習慣的なスキんピッキングは、PWS の大きな問題の一つとなる場合があります。スキんピッキングにより、点滴投与の部位や切開創傷の治癒が難しくなることがあります。通常は、これらの傷口がしっかりと塞がれていれば、気にすることはなくなります。手術の傷が治癒するまでは、認知機能障害の程度に応じて、拘束具や厚い手袋を利用して傷を保護する必要があるでしょう。

**・甲状腺機能の低下：**

PWS は視床下部の障害であるため、視床下部の様々な機能にも危険が及んでいます。PWS における甲状腺機能低下症の罹患率は分かっていませんが、甲状腺ホルモン分泌量の低下の原因は、必ずしも甲状腺そのものの問題ではなく、甲状腺刺激ホルモンや甲状腺放出因子の不足である場合があります。甲状腺ホルモンの分泌量を手術前に確認しておくとい良いでしょう。

**・静脈ラインの挿入困難：**

肥満や筋肉量の不足などの問題により、PWS 者への静脈ラインの挿入が困難になる場合があります。麻酔を行う際には、静脈ラインを安定させて下さい。

**・行動上の問題：**

PWS 者は一般の人に比べ、感情の爆発や強迫的・強制的行動、精神病などを起こしやすいです。大量の向精神薬を投与されている場合、その向精神薬と麻酔との想定される相互作用を理解しておいて下さい。

**・成長ホルモン分泌不全：**

PWS 者は全て、成長ホルモンの分泌が不足していると考えて下さい。連邦食品医薬品局は、PWS と診断されることは成長ホルモン療法の開始を意味する、と最近になって認識するようになりました。



成長ホルモンの分泌が不足していてもストレスに対するコルチゾール遊離が変化するようには思われません。しかし、PWS における中枢性副腎不全に関する報告によると PWS 者のコルチゾール分泌量はストレス下にある時には十分ではない可能性があるため、かかりつけの医師の検査を受けて下さい。

### 麻酔後の回復

麻酔後の眠気の原因は、元々ある眠気と、中枢性無呼吸の影響であると考えられます。一般的な外来治療の場合、一晚観察することを検討して下さい。上述の通り、ほとんどの問題の原因は肥満や中枢性・閉塞性無呼吸にあります。筋緊張低下や慢性的な誤嚥も麻酔後の呼吸関連の問題に関わっていると考えられます。

### 結論

PWS 者には、麻酔治療のやり方を変えなければならない可能性のある健康上の問題があります。合併症の原因はほとんどの場合、厳密な監視状態に常に置かれている一般的な麻酔ではなく、十分な監視がなされていない意識下鎮静法にあるように思われます。その患者のことをよく知っている医師のみが、最終的な医学的判断を下すべきです。

## 関連資料 2

### 水中毒に関する注意事項

PWS の若者が水中毒の疑いで最終的に集中治療を受けることとなった事件があり、私はその状況を協会の医療委員会へメールで報告したところ、PWS および水中毒に詳しい医師たちから以下の回答を頂きました。ここに彼らの見解を紹介し、水中毒の危険に対する意識を持って頂きたいと思えます。

—— ジャナリー・ハイネマン 医療担当役員

水中毒は、知的能力のレベルに関わりなく、摂食障害を持つ子供および成人、ならびに重度の知的障害者に発症することが知られています。これは今に始まったことではありません。PWS 者に特に多いわけではないということに、私は正直びっくりしています。

-----

当病院でも、そのような症状を何度か見たことがあります。私の考えでは、激しい運動をしたり、水分を急速に失う暑い気候の下にいる場合などを除いては、約 2 リットルの水を飲むのは飲み過ぎです。私は 1 日 1~0.5 リットルに制限するよう指導しています。「普通の」人であっても、1 日 2 リットル近くの水を飲むと低ナトリウム血症になる可能性があると思えます。

当病院の PWS 患者の何人かを成人内分泌科医に検査してもらったことがありますが、一人を除いて特に何も発見されませんでした。その一人は抗利尿ホルモン (ADH) の分泌が軽度に不足していると思われるのですが、デスマプレシン (DDAVP) をほとんど服用せず、制限された量の水分のみを摂取して正常なナトリウム値を保っています。これはおそらく、例えば多くの大都市で、水以外に何を与えて良いのかを知らない親を持つ乳児によく見られる類の水中毒であると考えられます。

-----

水中毒は難しい問題で、おそらく 2 つの異なる生理学的メカニズムと関連していると思われます。私がこれまでに見たことがある患者の一部は強迫的飲水の症状を示し、飲む水の量を制限したり監視したりして電解質のバランスを保たなければならない場合が多かったです。この問題は PWS そのものと関連していると思われます。

一方で、腎臓が老廃物濾過機能の障害によって水分を過剰に吸収してしまう SIADH (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群) という病気もあります。これは投薬が原因である可能性もあり、他の精神疾患に伴って起こる可能性もあります。しかし、そのいずれとも関連せずに発症することもあります。体は通常は電解質のバランスを崩すことなく体液を扱うように作られていると考えられているため、そのような場合は電解質のバランスが崩れる可能性ははるかに高くなると思われます。ただし、PWS 者の場合は右心不全があるためにこの状況はより複雑なものとなるので、小児科医/内科医の検査・処置を受けなければ

ばならないことは明らかです。

その場合、水分を制限するのはもちろんですが、良い内分泌科医の（そしておそらく神経科医の）検査を受けることの方がはるかに重要です。その状況は SIADH の可能性があります。診断の実施や治療計画の立案に先立って、数種類のテストを行う必要があります。水中毒は非常に危険なものとなり得ます。

-----

水中毒に関しては、私は少々懐疑的です。あなたのメールでは、その患者に処方されていた薬の種類と、他の医学的問題がなかったかどうかが書かれていません。これは SIADH の可能性があります。その原因は数多くある場合があります。SIADH の場合、抗利尿ホルモンが適切に分泌されずに水が体内に残ったままになるため、このように重篤な低ナトリウム血症は起こり得ます。また、腎臓には異常がないということですが、どのような検査を行ったのでしょうか。十分な情報が無いので推測になってしまいますが、SIADH のような根本的な原因がない限りは、正常な腎臓であればあなたが書かれていた程度の量の水は適切に処理することができるはずです。

-----

ポイントは 2 つあります。第一は、「危険な状態にある者」と、あらゆる人にあてはまる「危険が高まる状況」とを定義すること、第二は、予防と治療です。

「危険な状態にある者」とは、水を中心とする水分を毎日大量に摂取する人を言います。「危険が高まる状況」とは、汗や下痢などによって塩分を含む水分が失われ、明らかに塩分を含んでいない水でそれが補われた時に発生する状況です。他の方も述べられておられるように、ある特定の薬物や医学的状况によっても SIADH が発症する可能性があります。

あまり数の多くない「危険な状態にある者」にとって、予防とはまず、彼らが水を無制限に入手できないようにしてあるかを確認することです。夏場などに大量の汗をかく人であれば、失われた水分をスポーツドリンクなどで適切に補給する必要があります。介護事業者や家族も、この問題が深刻なものとなり得ることを理解しておく必要があります。

## 関連資料 3-1

## プラダー・ウィリー症候群における睡眠関連の呼吸異常の評価に関する推奨：

アメリカ PWS 協会 臨床諮問委員会 2003 年 12 月統一見解書

睡眠に関する問題や睡眠呼吸障害は、PWS 者に影響を与える要因であると以前から知られていました。これらの問題はしばしば、睡眠時無呼吸（閉塞性、中枢性、あるいはそれらの混合）や、低酸素症を伴う低換気障害などと診断されてきました。また、睡眠構造の異常（遅い入眠、頻繁な目覚め、入眠後の覚醒時間の増加など）もよく見られます。PWS 者の睡眠時の呼吸異常は多くの場合比較的穏やかなものであるとの研究結果が示されていますが、一部の PWS 者は予測不能な重篤な閉塞性の症状を発症することが最近知られています。

睡眠呼吸障害の危険性をより高めると思われる要因には、低年齢、重度の筋緊張低下、狭い気道、病的な肥満、介入を要した過去の呼吸器関連の問題（呼吸器不全、気道過敏症、低酸素症を伴う低換気障害、等）などがあります。近年、成長ホルモン療法を施した PWS 者の死亡例が数件報告されているため、成長ホルモンを危険要因に追加している医師もいます。一つの可能性（まだ証明はされていません）として、成長ホルモンは気道のリンパ系組織の成長を促し、そのためすでに存在している低換気障害や閉塞性睡眠時無呼吸を悪化させると考えられます。しかしながら、成長ホルモンが睡眠呼吸障害を引き起こしたり悪化させたりすることを証明する決定的なデータは今のところ存在しない、ということを確認しておきます。しかし、この新たな懸念、およびこれまでに多数報告されている PWS における睡眠関連呼吸異常の高い危険性に対処するため、アメリカ PWS 協会臨床諮問委員会は以下の通り推奨します：

1. 低換気障害や上気道閉塞、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性無呼吸の判定のための酸素飽和度および二酸化炭素の測定を含む睡眠ポリグラフ検査を、全ての PWS 者に行うことを検討して下さい。この検査には睡眠段階の分類も含めるべきであり、また被験者の年齢に応じた十分な専門知識を持った専門家が評価を行って下さい。
2. 睡眠関連検査の日程計画を立てる際には、以下のような危険要因を考慮して下さい：
  - 重度の肥満：体重が標準体重（IBW）の 200%以上
  - 過去の慢性的な呼吸器系の感染症あるいは気道過敏症（喘息）
  - 過去のいびき、睡眠時無呼吸、あるいは睡眠からの頻繁な覚醒
  - 過去の過度の日中の眠気、特に次第に悪化していった場合
  - 扁桃腺やアデノイドの切除手術などの大きな手術を行う前
  - 治療や画像スキャン、歯の治療などのための鎮静剤の使用の前
  - 成長ホルモン療法の開始前、または現在成長ホルモン療法を受けている場合

患者がこれらの危険要因のいずれか一つにでも当てはまる場合、特に体重の急激な増加や運動に対する

忍耐力の変化などが見られた場合は、追加の検査を行うことを検討して下さい。成長ホルモン療法を受けている最中でも、呼吸に関する重大な問題が新たに起こっていない限りは、検査前に成長ホルモン療法を止める必要はありません。

睡眠関連検査で見つかった異常は全て、検査を依頼した医師と、睡眠異常の処置に関する知識を持つ呼吸器の専門家と一緒に話し合い、治療と管理の詳細な計画を立てて下さい。呼吸器関連問題の管理については、睡眠時無呼吸の治療経験豊かな小児／成人専門の呼吸器科医への照会を強く推奨します。

減量や適正体重維持のためのカロリー制限ダイエットに加えて、管理計画には以下のような手法を含めても良いでしょう：

- ・ 酸素補給
- ・ 持続的陽圧呼吸療法（CPAP）または二相性陽圧呼吸療法（BiPAP）
- ・ 低酸素血症以外に呼吸手段を持たない PWS 者もあり、酸素療法は睡眠時の呼吸を悪化させる可能性があるため、酸素の使用には注意して下さい。
- ・ CPAP や BiPAP を受け入れることができるように、折に触れて行動訓練を行う必要があります
- ・ 治療計画をしっかりと守るため、行動上の問題に対処する薬が必要となる場合があります

病的に肥満な子供または成人（IBW>200%）の睡眠関連検査で異常が出た場合、その体重の主要な問題を、集中的な介入、特に運動と食事制限の強化によって対処して下さい。運動と食事制限はどちらも、どんな種類の手術よりもはるかに望ましいものです。そのやり方は、PWS 者のケアを行う診療所や施設、あるいは親を支援する全国組織（アメリカ PWS 協会）で教わるすることができます。並行して、ダイエットや運動を妨げる行動上の問題に、PWS 者の取り扱いに慣れた人物が対処する必要があるかもしれません。

気道関連の手術を検討する場合、担当する執刀医および麻酔医には、PWS 者に見られる術前・術後の諸問題に精通した人物を選んで下さい（協会誌「Gathered View」第 26 号（2001 年 11-12 月）にローカー医師およびローゼンフィールド医師が寄せた「麻酔と PWS」に関する記事「Medical News」参照）。気管切開術およびその管理は、PWS 者に特徴的な問題が生じるため、非常に深刻な場合を除いてはどんな場合でも避けて下さい。危険な状況にある病的な肥満者の根本的な問題は閉塞ではなく、ほぼ間違いなく低換気であるため、気管の切開手術は一般的には彼らに適していません。気管切開術を行った PWS 者には、切開創への自傷行為がよく見られます。

現時点では、成長ホルモンが PWS 者の呼吸の問題の原因であると結び付ける直接の証拠は存在しません。成長ホルモンはほとんどの PWS 者に対し、呼吸器系の改善など多くの効果を持つことが証明されています。睡眠異常に関する検査の管理について決定を下す際には、成長ホルモン療法のリスクと効果の割合も決めて下さい。成長ホルモン療法の開始前と開始 6~8 週間後の睡眠関連検査の結果を比較し、成長ホルモン療法が与えたであろう影響を評価することも、家族と執刀医に安心感を与えるでしょう。また、成長ホルモン治療の開始から 1 年後に確認検査を行っても良いでしょう。



## 関連資料 3-2

## プラダー・ウィリー症候群における呼吸の問題：

ジェームズ・ローカー医師（小児循環器科医）

アメリカ PWS 協会 臨床諮問委員会 委員

PWS 者は呼吸に関する問題を発症する可能性が高いと、近年複数の研究で繰り返し述べられています。特に、PWS における中枢性の低換気障害／無呼吸および閉塞性の無呼吸に関する問題が近年研究されています。

中枢性低換気障害とは、特に睡眠中に、呼吸の回数が減ったり呼吸の深さが浅くなったりする障害です。この障害は通常、日中の眠気などの問題を引き起こし、重い場合は肺の高血圧を引き起こすこともあります。PWS 者がこの障害を発症する確率が高いのは、筋緊張低下および筋肉量の少なさ、過度の肥満、そしておそらく呼吸関連の神経信号が少ないことが原因であると考えられます。呼吸の深さや回数が少ない PWS 者がいることを示す研究もあります。

中枢性無呼吸とは、睡眠中に呼吸が完全に停止してしまう現象を言います。いくつかの研究で、呼吸量を増加させるはずの化学薬品に対する反応が一部の PWS 者においては通常と異なることが示されています。体内の受容体と、呼吸に関わる脳の領域の両方が、現在研究されています。中枢性無呼吸の臨床的重要性についても現在研究が進められています。

閉塞性睡眠時無呼吸は PWS 者だけでなく、ダウン症などの筋緊張低下を伴う他の症候群にも発症することがよく知られています。また、一般の小児のおよそ 2% にも見られます。閉塞性睡眠時無呼吸は、睡眠中に呼吸をする際、気道が閉塞されるために空気が肺に入って来ないことから起こります。閉塞は、鼻から肺の中の細い気道までのどの部位でも起こり得ます。呼吸やいびきの音が大きく、それに空気の動きがない静寂の時間を伴うのが普通です。閉塞性無呼吸を治療しないままにしておくと深刻な合併症が引き起こされる可能性があり、死に至ることもあります。

PWS 児に呼吸関係の問題を引き起こす可能性のある問題としては他に、慢性的な胃逆流と誤嚥が挙げられます。PWS 者はほとんど嘔吐をしないように見受けられますが、胃逆流は文献で報告されているため、慢性的な呼吸に関する問題を持つ幼児は検査を受けるべきです。閉塞性無呼吸があると、胃逆流を起こす可能性も高くなります。

米小児科学会より、閉塞性睡眠時無呼吸の診断および管理に関する指針が最近発表されました。同指針では、いびき等の気道閉塞の証拠を示す病歴を持つ全ての子供を検査することが提案されています。過度の眠気や極度の肥満が見られる場合、あるいは手術の前に、あなたのかかりつけの医師が睡眠関連検査の結果を欲しがるとの可能性があります。そのような病歴がある患者の検査では、呼吸のパターン、心拍数、酸素濃度、息の動きなどが記録されます。テストが陽性の場合にはさらに検査を行って、その人に

合った治療方法を決める必要があるかもしれません。同指針で提案されている主な治療法には、扁桃腺切除術および／またはアデノイド切除術、あるいは夜間にマスクを着用して気道を開かせる CPAP（持続的陽圧呼吸療法）などがあります。

一人の患者が閉塞性と中枢性無呼吸の両方を発症するケースが多く見られますが、呼吸に関する問題を抱える PWS 者の大多数はおそらくこれに当てはまるでしょう。閉塞性無呼吸も中枢性無呼吸も、睡眠関連検査によって調べることができます。PWS 者は呼吸に関する問題、多くの場合閉塞性無呼吸を抱える可能性が高いため、子供が閉塞性無呼吸の症状を示したら、睡眠関連検査を行って下さい。PWS における中枢性無呼吸の意味合いは、現在研究中です。

### 関連資料 3-3

#### 成長ホルモン治療とプラダー・ウィリー症候群 (PWS)

アメリカ PWS 協会 臨床諮問委員会 2009 年 6 月 15 日統一見解書

#### 成長ホルモン治療と PWS

1985 年に遺伝子組み換え成長ホルモンが市販されて以降、様々な症例や遺伝子症候群の治療におけるその使用効果が研究されています。アメリカ PWS 協会臨床諮問委員会では現在の医学上の知見に基づき、PWS 者の成長ホルモン治療に関する介護事業者向けの指針として、私たちの方針を以下の通り策定し、承認しました。現在、アメリカ PWS 協会のデータベースに登録されている PWS 者の 60%が成長ホルモン療法を受けています。

PWS における成長ホルモン治療の採用に関して現在考慮すべきことは、以下の 2 種類に分けることができます：

1. 身体組成異常の改善と直線的な成長の促進を目的とした、乳児および子供向けの治療
2. 身体組成異常の改善と骨ミネラルの増加を目的とした、成人向けの治療

成長ホルモンの分泌不全は多くの PWS 児に見られ、また成長ホルモン治療が彼らの成長と身体組成の向上に有効であることが、数多くの研究で示されています。成長ホルモンを適切な栄養摂取や身体活動の代用として扱ってははいけません。

成長ホルモン治療は、米国食品医薬品局 (FDA) によって PWS 者向けの治療として承認されています。成長ホルモンの分泌不全は PWS の一要素であり、また PWS 児に対する誘発試験は、1) 肥満が結果に影響を与える可能性がある、2) 試験の方法が異なると結果が大きく異なる、3) 試験に対する成長ホルモン値の正常/異常の境界は現在も議論が続いている、4) 理想的な試験方法は存在しないことから、推奨されていないことはよく知られています。

#### 乳児および子供に対する成長ホルモン治療

PWS 者に対する成長ホルモン療法は、除脂肪体重 (LBM) の改善、体脂肪の減少、骨ミネラル密度の増加、成人後身長標準化などの効果があることが複数の研究で示されています。また、PWS の乳児および子供に対する成長ホルモン治療は体力、俊敏さ、そして運動能力の発達を向上させることが分かっており、さらに窒素バランスの改善やエネルギー消費の増加にも効果があることも分かっています。さらに、カロリー制限中に LBM を保持する役割も果たします。成長ホルモン療法は 2 歳になる前に始めると、精神および運動能力の発達に有効であることが証明されています。



成長ホルモン治療の実施を決断する前に、そのリスクと効果について子供の親や保護者と十分に話し合ってください。それとともに、成長ホルモン療法は治療の一手段に過ぎず、適切な栄養摂取や運動と共に行われるべきものであることを忘れないでください。成長ホルモン治療をダイエットや運動の代用とみなしてはいけません。

成長ホルモン治療の開始にあたっては、投与量の標準指針（週 0.18~0.3 mg/kg）に従った皮下注射を毎日行い、臨床状態を定期的に詳しく観察して下さい。標準的な成長ホルモン治療では、体重に応じて投与を開始し、調節します。しかし、LBM は成長ホルモン治療に必要なものを示してくれるより良い指標であることが示されているため、臨床的な成長と IGF-1 値を観察することで、投与量をどれだけ調節すればよいかが決めやすくなります。臨床諮問委員会としては、PWS 児への成長ホルモンの投与量は、何らかの基準に従うよりも、一人一人に合わせて調節をすることを推奨します。臨床的な観察には、栄養状態、身長、体重、頭の周囲の長さ、成長速度の計算、骨年齢、健康診断などを含め、さらに IGF-1、グルコース、インスリン、甲状腺ホルモンの各値の計測を行い、成長および脳の発達に必要な栄養を十分に与えて下さい。可能であれば、身体組成の検査を行うことも役に立ちます。

PWS 児は、側弯症や後弯症などの脊柱湾曲異常を発症する可能性が高いです。一般に、これらの異常は急激な成長期に初めて現れ、急速に進行することがあります。成長ホルモン自体がこうした異常を引き起こすのかどうかを証明する証拠は現在ありません。成長ホルモン治療を受けているかいないかにかかわらず、PWS 児には少なくとも年に一度は背中の精密検査を受けさせて下さい。脊柱湾曲異常を持つ子供への成長ホルモン治療を開始あるいは継続するかどうかの判断は、PWS に精通した内分泌科医および整形外科医と協議し、子供の親または保護者と十分に話し合ったうえで行って下さい。

PWS 児は肥満、およびその合併症である耐糖能異常や 2 型糖尿病などの合併症を発症することが多いです。成長ホルモンはインスリン抵抗性を引き起こすことがあるため、PWS および成長ホルモン分泌不全の子供については、特に過度の肥満（標準体重の 200%以上など）や家族に糖尿病の病歴がある場合は、成長ホルモン治療中に耐糖能異常の兆候や症状がないか注意深く観察して下さい。定期的な生化学的検査では、空腹時血糖値、試験紙を用いた尿糖値、あるいは HbA1c 値の測定などを行うことができます。成長ホルモン療法を行ったことで糖尿病を発症してしまったら、治療を中止して下さい。治療を再開する際には、成長ホルモンの投与量を大幅に減らして下さい。成長ホルモン療法に伴って耐糖能異常が起こった場合、一般的にはメトホルミン等の経口血糖降下薬で治療できます。

PWS 児は、肥満、筋緊張低下、あるいは中枢性呼吸駆動障害と関連すると思われる、呼吸器系の機能異常の有病率が高いです。成長ホルモン療法の前および最中に、呼吸器異常の病歴調査と診断を注意深く行って下さい。睡眠時無呼吸がある場合、成長ホルモン療法の前か後のいずれかに、呼吸器科医、耳鼻咽喉科医、そして胃腸科医の診察を受け、以下を判定して下さい：

1. その無呼吸が本質的に軽度のものか中枢性のものか（その場合、成長ホルモンは禁忌ではない）
2. その無呼吸が本質的に重度のものか閉塞性のものであれば、成長ホルモンの投与前に対処しておく必要がある
3. 病的な肥満、上気道の感染症、アデノイド／口蓋扁桃肥大、胃食道逆流症などの、睡眠呼吸障害を悪化させる恐れのある既存の症状がないかどうか。さらに、成長ホルモン治療の開始前および開始 6～12 週間後に、および成長ホルモン療法の実施中に臨床的症状の悪化が見られた場合に、終夜睡眠ポリグラフ検査の実施を推奨するグループもいます。

### 最終身長に達した、あるいは成人した PWS 者に対する成長ホルモン治療

PWS 者は成人後も、身体組成、骨ミネラル密度、運動能力などの改善といった成長ホルモン補充療法の恩恵を受けられることが最近の研究で示されています。一般的には毎日 0.2 mg の投与量から始め、年齢および性別の標準的な範囲内で IGF-1 値を保つのに必要な分だけ、0.2 mg ずつ増やしていきます。成人 PWS 者の成長ホルモン分泌不全の有病率に関する資料は少ないですが、成長ホルモン分泌不全の誘発試験に関しては、上述の子供に対するものと同じ問題があります。しかしアメリカの保険会社は現在も、誘発試験による成人 PWS 者の成長ホルモン分泌不全の記録を求めています。

## 関連資料 3-4

## PWS 者への成長ホルモン投与にあたっての備え

2011 年 2 月更新

ジェニファー・ミラー医師・理学修士（内分泌科医、アメリカ PWS 協会臨床諮問委員会）

マーリン・G・バトラー医師・博士（アメリカ PWS 協会科学諮問委員会委員長）

ダニエル・J・ドリスコル医師・博士（アメリカ PWS 協会臨床諮問委員会委員長）

私たちは、PWS の乳児・子供・成人への成長ホルモン投与に先立って睡眠関連検査を実施し、さらに 6～8 週間後の確認検査を行うことを勧めています。

成長ホルモンの投与により閉塞性睡眠時無呼吸が悪化した場合、原因が判明するまで投与を一時的に中断することを推奨します。閉塞性睡眠時無呼吸は多くの場合、アデノイドや扁桃腺を切除するか、成長ホルモンの投与量を減らす（IGF-1 値が異常に高い場合）ことで直すことができます。また、上気道の感染症による発作の際に予防策を講じることも推奨しています。

文献では、PWS 者の副腎機能の低下に関する報告や議論がなされています。コルチゾール値を計測するだけでは十分ではなく、副腎負荷試験が必要な場合もあるでしょう。成長ホルモン治療を開始する前に、内分泌科医に相談して情報と助言を得てください。

PWS の乳児は閉塞性低呼吸／無呼吸の原因となる胃食道逆流症を患っている可能性があるため、胃食道逆流症の検査が陽性であった場合は、成長ホルモン治療の開始前に逆流防止薬を飲むのが賢明でしょう。

PWS を原因とする睡眠呼吸障害を持つ人のほとんどにおいて、成長ホルモンは実際には無呼吸を改善させる（少なくとも、悪化はさせない）効果があることが研究で示されています（ハックら、2004 年；ミラーら、2006 年；フェステンら、2006 年）。睡眠時無呼吸を持つ人に成長ホルモンの投与を差し控えることは段階によっては逆に不利益となる可能性があるため、成長ホルモン治療を開始した際は PWS 児を詳細に観察して症状が悪化していないことを確認するとよいでしょう。

最近フランスで行われた研究で、成長ホルモン治療を受けた一部の人は死亡の可能性がやや高まる恐れがあることが示されたため、米国食品医薬品局（FDA）は成長ホルモンが死亡の可能性を高める恐れがあることを警告する文書を発表しています。死亡リスクが高まる人の例として PWS 者は挙げられていませんが、突発性低身長と成長ホルモン単独欠損症が具体的に挙げられています。

## 関連資料 4-1

## 治療上の注意：胃の問題は、深刻な疾患の前兆の可能性がある

The Gathered View 1998 年 3-4 月号に初掲

私たちは近年、家族や介護事業者がもっと詳しく知るべき重要な PWS 者の医学的症状を認め、報告してきました。この症状は PWS 者によく見られるものではないものの、他の人々と比べればかなり多い方です。この症状は、診断と治療が遅れば深刻な医学的問題を引き起こす可能性があるため、しっかりと認識しておくことが重要です。しかし、正しいタイミングで判別できれば、適切に管理することができます。私たちはこの症状を「**突発性急性胃拡張**」と呼んでいます。これは 20 代または 30 代で突然発症することが多いです。一般に、原因は分かっていません。最初の症状は、腹部中央の漠然とした不快感や痛み、および嘔吐です。この時点で、胃の膨張や拡張を原因とする腹部の膨れや、体温の上昇も見られることがあります。さらに、見た目も具合悪そうに見え、気分も悪くなることも多いです。

以下の症状が現れた患者は、即座に医学的処置を受けて下さい：

- ・腹部の痛み
- ・膨張または拡張
- ・嘔吐

腹部の簡易的な X 線写真や CT スキャンを撮り、膨張がないかどうかを調べて下さい。その結果腹部の膨張が認められ、痛みを感じてはいるものの、外見が比較的健康的そうに見える患者には、内視鏡検査を行って胃壁に炎症の兆候がないかを調べて下さい。X 線写真で膨張が認められ、健康状態が非常に悪い患者には、緊急の手術を行って胃壁の内臓組織の炎症やネクロシス（細胞の死または壊死）の兆候がないかをさらに詳細に検査する必要があるかもしれません。重度の膨張やネクロシスの場合、胃の大部分の切除手術を行います。

## 関連資料 4-2

## 胃腸関連の急性発症は命に関わる危険性がある

ジャーナリー・ハイネマン  
アメリカ PWS 協会 常任理事

先日ある医師から、私たちの協会の母親が協会の「治療上の注意」の冊子を緊急治療室に持ってきたと、お電話を頂きました。彼は、「もしも彼女が「治療上の注意」を持って来て協会のホームページを見るように私に言わなかったら、その子は亡くなっていたことでしょう。この「治療上の注意」によって、その子の命は救われました」とおっしゃっていました。その患者は 15 歳のやせ型の女の子で、大食いの症状を示していました。彼女は嘔吐と腹痛があって、病院を訪れました。通常であれば、数日間インフルエンザと同様に対処するようになっていたことでしょう。しかし、私たちの協会の「治療上の注意」を見て詳しく調べた結果、その PWS の女の子は脾臓、胃、そして十二指腸が胸に来るほどのひどいヘルニアを患っていることが分かりました。その子は現在、術後の回復中です。

残念ながら、全ての親が「治療上の注意」を持って来るわけではなく、全ての医師が私たちの警告に耳を傾けてくれるわけでもありません。最近あった別のケースでは、やせ型の若い男性が大食いの症状を示したのですが、緊急治療室や病院側はそれを深刻な、緊急のものとは受け取りませんでした。私たちは協会所属の医師を相談役として呼び出し、試験開腹を緊急に行う必要性を訴えたにもかかわらず、地元のホテルの医師が彼の生命の危機に気付いて手術を行うまでに 14~16 時間もかかってしまいました。

この男性患者は大食いをする前とした後の数時間は非常に元気で、最初は胃の痛みと嘔吐の兆候を示しただけでした。1999 年に協会誌 Gathered View に掲載されたロブ・ワートン医師の論文をお読み下さい。ワートン医師は「**突発性急性胃拡張**」について述べていますが、これは心臓の組織の一部が死ぬ心臓発作と同様、胃の組織の一部が死ぬ部分で起こるものです。これは突然起こり、高い確率で死に至ることもある病気で、緊急に手術を行う必要があります。私はこれまで、協会の胃腸の専門家であるアン・シャイマン医師や、ワートン医師と共にこの論文を作成した病理学者（故人）を含む様々な方々と、その原因について話をしてきました。PWS 者の胃が食物で極度に膨張している（やせ型の方がより危険です）にもかかわらず満腹または痛みの信号を正常に受け取らなかった場合に、さらに膨張した胃が血液の供給を断ち切り、ネクロシスを起こす（胃が黒くなり、壊死する）、と私たちは推測しています。

大食いが深刻な緊急事態を引き起こす恐れのあるもう一つの危険性は、胃腸穿孔です。また、重度の胃の痛みがある場合、医師は胆石や膵炎の可能性を疑って超音波検査を行うことを検討して下さい。膵炎は、血液の化学検査と腹部の CT スキャンを行うことで判別できます。



## 関連資料 5-1

## プラダー・ウィリー症候群：整形外科医のための臨床的考慮事項

マーティン・J・ハーマン

セントクリストファー小児病院整形外科

**緒言：**プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、筋緊張低下、性腺機能低下、過食症、肥満などを特徴とする、15番染色体の異常である。整形外科の文献では、側弯症、股関節異形成、下肢配列異常といった形での筋骨格上の表出が詳細に記されている。しかし、整形外科医の視点から見ると、PWS者に対するケアは他の臨床的症候群によって複雑なものとなる。骨減少症、精神疾患、そして痛覚の低下はPWSによく見られるものであるが、整形外科の文献では論じられていない。本稿では、31人のPWS患者への8年に及ぶケアを臨床的に考察し、整形外科上の管理に影響を及ぼす全ての臨床的懸念事項について述べる。

**方法：**PWSと診断された31人の施設入居患者を検査し、また過去の全ての病歴についても調査を行った。患者の基礎情報、遺伝子検査、筋骨格関連の診断、精神関連の診断、および臨床上の行動を記録した。また、日々の臨床的ケアの一環として行った放射線検査の結果についても評価を行った。

**結果：**平均年齢22歳（8～39歳）の男性22人、女性9人を対象とした。18人の患者に染色体15Qの異常が認められた。31人中24人に臨床的に側弯症が認められたが、その24人中14人（全体で45%が側弯症）がX線写真にて確認され、主要な歪みの平均は31°であった。3人は装具を装着し、2人は脊椎固定手術を行った。さらに、X線写真により、16人に頸椎前弯の軽減と頸胸部の後弯の悪化が新たに発見された。26人について臀部のX線写真を撮影したところ、2人（13%）に異形成が発見されたが、大腿骨頭すべり症は認められなかった。14人は合計58箇所の骨折を経験しており、6人は複数の骨折（2～7箇所）であった。14人について骨密度測定を行ったところ、腰椎Z値を基準として、8人に骨減少症、4人に骨粗しょう症が認められた。26人が第1軸の精神疾患と診断され、衝動制御障害（7人）、器質性人格障害（6人）、反抗挑戦性障害（5人）、気分変調性障害（4人）、その他のうつ病性障害（3人）、ADHD（注意欠陥多動性障害）（2人）、OCD（強迫性障害）（2人）等が認められた。9人が自傷行為を示した。6人が整形外科手術を行い、1人が重度の合併症（脊椎感染症）を発症した。骨折の管理には軽微な合併症が伴うことが多かった。

**考察：**骨減少症、衝動制御能力の弱さ、挑戦的な行動、鈍い痛覚などは、PWS者に対する整形外科的手術および手術以外の全ての管理を複雑なものにする可能性のあるPWSの特徴である。PWSの子供および成人の治療を行う整形外科医は注意深く計画を立て、慎重に治療を行わなければならない。

（アメリカPWS協会2003年フロリダ州オーランド科学会議での講演の抄録）

## 関連資料 5-2

## プラダー・ウィリー症候群の小児患者の術後の観察に関する指針

モリス・アングーロ医師（遺伝医学科 学科長、小児内分泌学科 副学科長）

メアリー・カタレット医師（小児呼吸器学科 副学科長）

マリア・リン・クイントス＝アラゲバンド医師（麻酔学部小児救命医療学科 副学科長）

ウィンスロップ大学病院では、300 人を超える PWS 者を治療しています。大学のプラダー・ウィリーセンターは、PWS 患者に関する国家的な資料庫です。PWS 者の多くは、緊急手術や選択的手術の実施に当大学を選んでいきます。

## 背景：

PWS 者は術後に罹病率が上がることが知られていますが、その原因として以下のものが挙げられます：

- ・ 高炭酸ガス血症や低酸素症に対する異常な生理学的反応
- ・ 筋緊張低下
- ・ 狭い中咽頭腔
- ・ 中枢性、閉塞性、あるいは混合型無呼吸の罹患率の高さ
- ・ 分泌物の粘性の高さ
- ・ 肥満
- ・ 側弯症の罹患率の高さ、およびそれに伴う肺機能低下
- ・ 鎮静剤に対する長期的な過剰反応
- ・ 誤嚥の可能性の高さ
- ・ PWS 者によく見られる、痛覚の低さ

## 推奨：

1. PWS の乳児および子供は、深い鎮静状態に置かれた場合や一般的な麻酔をかけられた場合、小児用の術後回復室か集中治療室のいずれかの監視付きの病室で、一晩かけて回復させて下さい。
2. 気道と呼吸に注意を払いながら、パルス酸素濃度計を用いた術後 24 時間にわたる継続監視を強く推奨します。
3. 痛みの管理と麻酔薬の使用に関しては、伝統的な手法を推奨します。
4. 術後に腸閉塞を発症する傾向があるため、口からの食物摂取を開始する前に、胃腸の運動が回復したかを十分に確認して下さい。
5. 術後に食べ物を探させないため、直に（1対1で）監督して下さい。
6. 傷跡をスキンピッキングしていないかどうか監視して下さい。

研究のために脳組織の提供を考えていらっしゃる方は、各国の PWS 協会か、オランダ神経科学研究所のオランダ脳バンク（住所：Meibergdreef 47, 1105 BA, Amsterdam, The Netherlands、電話：+31-20-5665499、E メール：secretariaatnhb@nin.knaw.nl、ホームページ：www.brainbank.nl）までご連絡下さい。



発行者 NPO 法人 日本 PWS 協会  
発行日 2011 年 11 月



事務局 〒951-8152  
新潟県 新潟市 中央区信濃町 14-17  
電話・FAX 025-231-6838

Web <http://www.pwsa-japan.org>

E-mail [support@PWSA-Japan.org](mailto:support@PWSA-Japan.org)

当協会は会員の皆様の会費と寄付や助成金によって運営されています。  
今後もより良い活動・情報提供をしていくために皆様からの寄付を募っております。  
協会の活動にご理解をいただき、寄付のご協力をお願いいたします。

振込先	郵貯銀行
口座番号	00290-9-97773
加入者	日本プラダー・ウイリー症候群協会



International Prader-Willi Syndrome Organisation  
**IPWSO**

c/o B.I.R.D. Europe Foundation Onlus  
via Bartolomeo Bizio, 1  
36023 Costozza (VI) - Italia

tel/fax +39 0444 555557

web: [www.ipwso.org](http://www.ipwso.org)

この協会の作成した翻訳版に関しては、著作権法に基づき作成しました。  
無断使用・転載・コピーなど禁止いたします。

Permission is granted to reproduce this booklet in its entirety, but it may not be reused without the following credit line: Reprinted from:

**USA**  
**PRADER-WILLI SYNDROME ASSOCIATION**  
*Still hungry for a cure.*

**Prader-Willi Syndrome Association (USA)**  
8588 Potter Park Drive, Suite 500  
Sarasota, FL 34238 - USA

toll-free U.S. only	1-800-926-4797
anywhere	1-941-312-0400
fax	1-941-312-0142
e-mail	<a href="mailto:info@pwsausa.org">info@pwsausa.org</a>
web	<a href="http://www.pwsausa.org">www.pwsausa.org</a>