

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

プラダー・ウィリ症候群における成人期医療の実態調査

研究分担者 氏名 川井 正信

所属・職位 大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 副部長

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）は、15番染色体短腕 q11-q13 に位置する父由来で発現する複数の遺伝子の作用が消失することにより発症する疾患で、15q11-q13 の父性染色体欠失、15番染色体の母性片側性ダイソミーや刷り込み異常などが原因となる。新生児期に筋緊張低下で発見されることが多く、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、哺乳力低下などの臨床症状を呈する。幼児期より過食に伴う肥満が出現し、糖尿病、高脂血症の合併率が高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要である。それ以外にも、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常をきたす。このように小児期の臨床症状、病態は明らかとなってきたが、成人期の病態、合併症の頻度などに関して、特に本邦においては、不明な点が多い。また、PWS は多彩な症状を呈するため、複数の診療科による診療が必要となり、成人期の診療体制の構築も重要である。本研究では、PWS の成人期の医療水準向上のため実態調査を行ったが、成人 PWS 患者の 40.4% が 2 型糖尿病を合併しているなど、決して成人期 PWS の医療水準が良好ではないことが判明した。さらに、小児期に成長ホルモン治療を受けていた成人患者は、未治療患者に比べ成人期の 2 型糖尿病の発症頻度も低いことが明らかとなった。この結果は、小児期における成長ホルモン治療による体組成改善効果が、成人期も持続する可能性を示唆する。現在、PWS 小児に対する成長ホルモン治療の適応は低身長であり、体組成改善目的での適応追加が望まれる。さらに、本研究成果をもとに、PWS の移行期医療の指針を作成し、診療ガイドラインに反映させていくことが必要である。

A. 研究目的

1. プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）における成人期医療の実態を把握すること

B. 研究方法

PWS患者会を通じて成人期医療に関するアンケート調査を行う。

C. 研究結果

本研究成果は、論文化（Endocrine J 2023 Feb 14, doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0561, online ahead of print）しており、参考資料として添付する。

1. 研究に参加したPWS患者の臨床的特徴

425名のPWS患者からアンケートの回答を得た（男性215名）。年齢の中央値は14歳（IQR：5-23歳）で、0歳から48歳までの患者が含まれていた。397名が遺伝学的手法により診断されており、欠失型が68.5%、母性ダイソミーが23.3%であった。72.8%が小児期に成長ホルモンの治療歴を認めた。17.7%に2型糖尿病、7.7%に高血圧を認

めた。睡眠時無呼吸を15.6%にそして側弯症を31.7%に認めた。

2. 成人患者の特徴

425名中162名（男性82名）が18歳以上で本研究における成人患者と定義した。BMI中央値は男性で29.4、女性で30.4であり、大多数が肥満（BMI25以上）であった。2型糖尿病の頻度は40.4%で、高血圧の頻度は19.4%であった。BMI25以上の群では25未満の群に比べ優位に2型糖尿病、高血圧の合併率が高かった。

3. 小児期の成長ホルモン治療歴と成人期臨床症状の関連性

小児期に成長ホルモン治療歴を認める患者では、成人期の2型糖尿病や高血圧の頻度が優位に低下していた。

4. 成人期の診療の実態

98.1%の成人患者が病院に受診していた。54.4%が小児科で診療を受け、43.8%が成人診療科（内科系）で診療を受けていた。その中でも、糖尿病内科・内分泌内科の割合が多かった。それ

以外の診療科として、整形外科、皮膚科を受診する患者が多かった。

D. 考察

PWSの成人期医療の水準向上のため、成人患者の実態調査を行った。これまで、PWSの成人期病態を調査した大規模な報告は本邦では認めず、今回の検討が最初の大規模調査である。PWS成人患者の多くが肥満であり、そして2型糖尿病の合併率が高いことが示され、PWSの成人期の病態が決して良い状況ではないことが示された。

成人期の病態、特に2型糖尿病の発症に関わる因子の検討から、小児期に成長ホルモン治療を行っていた成人患者では、非治療群より有意に2型糖尿病の頻度が低いことが明らかとなった。この結果は、成長ホルモン治療により小児期に体組成を改善させることによる影響が、成人期にも持続していることを意味する。現在、低身長を伴わないPWS小児患者では成長ホルモン治療を行うことができないため、PWSにおける体組成改善目的での成長ホルモン治療の適応拡大が望まれる。

また本調査研究から、成人期のPWS診療の主体が小児科医であることも明らかとなった。PWSの専門家は小児科医に多いため、成人期においても小児科医の関与が必要であると考えられる。しかし、成人期の合併症に関しては成人診療科医がより専門であり、必要に応じて糖尿病内科などの診療科を受診している実態が明らかとなった。今後は、本研究調査をPWSの移行期医療の基盤整備に応用していきたい。

E. 結論

PWSの成人期の実態が明らかとなった。小児期の成長ホルモン治療が成人期の2型糖尿病の合併頻度の低下と相関すること、そして成人期医療の主

体が小児科医であることが明らかとなった。本研究調査を、PWSの移行期医療の基盤となる結果である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T. A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care .Endocr J. 2023 Feb 14. doi: 10.1507/endocrj. EJ22-0561. Online ahead of print.

2. 学会発表

川井正信、室谷浩二、村上信行、井原裕、青木洋子、鹿島田健一、石井智弘、高橋裕、堀川玲子、緒方勤 プラダー・ウィリ症候群患者における移行期・成人期医療の実態調査 第95回 日本内分泌学会学術総会 一般口演 2022年6月2日-4日、別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza、大分

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし