

Prader-Willi 症候群（PWS）の患者さんを診療していただく内科系の先生方に

まず知っていただきたいのは、「PWS の人も基本は一般の人と同じ」ということです。彼らには「人間の原点」が表れているようにも思います。

そのため診療の際も難しく考える必要はなく、標準医療から始めればよいのです。

次に、PWS の特性を知って、診療計画を立てます。

一般の人でも内臓や代謝などに個体差がありますが、推測し易いとは言えないでしょう。一方、PWS の特徴は判っていることが多いので、診療は一般人より容易と思います。

PWS の特性とは：

① PWS は基本的に「代謝異常疾患」です。

PWS には先天的に脂肪の過剰沈着という代謝異常があり、そのためエネルギーが不足し、補うために過食が引き起こされ、肥満が進んでいくと考えられています。

その根拠として、幼児期早期（1歳半～2歳頃）には、すでに脂肪の蓄積と体重増加がみられるという研究があります（Miller ら、2011）。PWS の人で過食が体内脂肪の増加によるエネルギーの欠乏を補うためであれば、総カロリーを厳格に制限することが、かえって過食を悪化させると考えられます。そのため、総カロリーだけを制限しても体内脂肪の増加は抑えられないことになります。

PWS のある人たちの過食と肥満を防ぐために、いままでは総カロリーを減らすダイエットだけがなされてきました。確かに PWS の人たちは基礎代謝が少ないので、ある程度のカロリー制限は有効です。でもこのダイエット法は、空腹感をひきおこし、過食や盗食を抑制できず、効果が上がりにくいという問題がありました。さらに食事全体のカロリーを減らすダイエットはタンパク質や脂質も減らすので、体組成にも脂質が必要な脳にも悪影響をおよぼします。これは、ただでさえ筋肉が少なく脳機能に支障がある PWS の人たちに深刻な問題となります。

近年、一般の人に広がってきた低糖質ダイエットが、PWS の人たちにも良いことがわかってきました。第9回 PWS 国際会議（IPWSO Conference, 2016）では、今までの食事制限ダイエットから低糖質ダイエットに変えた方が良いという結論が出されました。

糖質が減ると、糖質から合成される脂肪とその蓄積も減るので、体に蓄積した脂肪を動員し、脂肪酸の酸化を進めます。これが、過食を減らし、カロリー不足に対する渴望を防ぐので、肥満を抑制するというのです。

さらに PWS の人たちでは、通常は食事後には減るグレリン（空腹ホルモン）が高いままの人が多くもわかってきました。そのグレリンが、PWS の人ではタンパク質を

増やすことで減ってくるという研究結果も出されました（Loehr ら、2015）。これより、糖質を減らしてタンパク質を増やすことで、過食と、そこから起こる肥満を防ぐことが可能になると考えられるようになりました。食物の脂質は空腹にあまり関係ないようですが、脳や体をつくる上で大事なものですから減らしすぎはよくありません。正しい食事計画のために食前と食後のグレリン値が簡単に調べられるようになってほしいです。

幼児期後期くらいからは、タンパク質を増やして 30%にし、脂質を 30%にすれば過食が抑えられるという提言もあります（炭水化物は 40%に: Miller ら、2013）。

ただし腎障害でタンパク質制限されている人は専門医の指示を受ける必要があります。

献立の例として、ごはんや麺を半分に減らし、肉や魚、卵、豆腐、低糖質の野菜をたっぷり入れた具だくさんのチャーハンやうどん・ラーメンを作ることをお勧めします。ごはんにはマンナンを入れてもよいでしょう（30%以下なら判別しにくい）。

調味料はソースやケチャップ、ポン酢など糖質が入っているものが多いので注意しましょう。出汁などでコクのある薄味を心がけましょう。果物も量の注意が必要です。砂糖や蜂蜜は避けませんが、ほかの甘味料も甘いものへの依存につながります。

脂質も空腹を抑え、インシュリンがつかわれないので、体の脂肪蓄積は直接おこらないのですが、脂肪が糖質に変わらないように運動をしっかり行い、脂肪を燃焼させなければなりません。高脂血症は家族性のこともあるので薬が必要なこともあります。脂肪食は膵炎があると悪化するので定期検診で調べる必要があります。

糖質を減らすとき、糖尿病の薬やインスリンを使っていると低血糖発作をきたす危険がありますから、ご家族への詳しい説明が必要になります。

食事量によっては水分不足になるので十分とらなければなりません、水を飲み過ぎて水中毒になる人もいますので注意が必要です。水分を欲しがるときは糖尿病が悪化しているかもしれません。

【文献】

Miller JL, et al: Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome, Am J Med Genet155 (5):1040-1049. 2011

Loehr S, et al: High Protein Meals Decrease the Ratio of Acyl and Desacyl Ghrelin to Peptide YY in Children with Prader-Willi Syndrome. The FASEB Journal, 29 (1) Supplement 818.1 2015

Miller JL, et al: A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. J Hum Nutr Diet. 26(1): 2-9. 2013

② PWSには脳の機能不全があります

それは、間脳下垂体系（→ 複数のホルモン分泌異常）、前頭葉（→ 理解・思考・判断・コントロール力低下）、小脳（→ 低緊張）、扁桃体や嗅覚～視床下部につながる回路（においの食行動への影響や爆食、依存性など）、脳報酬系（食行動以外にも含めた依存性）などです。無意識に爆食するのは、食行動に関連する脳の回路が関係しています。それも単純な関係ではないようで、今後の研究が待たれます。

このような脳の働きは他の依存症にも似ています。

これらの特性を理解しないと、心の不調や行動になりえます。

この特性を書き出してみますと：

- * 食べものは「誘惑物」。自分を抑えられ難い。
- * ストレスに弱く、ストレスで食べ物が強く頭に浮かぶ。
- * 感情コントロールが苦手で、短絡的な行動に出やすい。
- * 関心が狭いので、こだわり、固執と思われる。
- * 口に出す言葉は立派でも理解が伴わない。
- * 否定語は全面否定と受け取り怒る。
- * 耳で聞いたこと（聴覚認知）より、目で見ただけのほうが納得しやすい（視覚認知優位）。
（自閉症の視覚認知と似ているが同一ではない）
- * 抽象的な言葉（「あとで」「ちょっと」「しばらく」など）の意味はわからない。
- * 短期記憶は消えやすい（脳に入った情報の直後処理が苦手）。そのため、質問を繰り返す、注意されてもまたやる、などの困り事は、短期記憶の弱みが大きな要因。
- * 長期記憶は良く、嫌な思い出も長く残り、フラッシュバックで不安になる。
- * 時刻はわかるが、時間の経過がわからない。10年前も昨日も一緒の感覚。
- * 共感ができないので、成人になっても幼児のように自己中心的。
- * 自主的に計画したり、方針を立てることはできない（IQが高くて）。
- * 他の人の承認・評価がされないと不安になる。毎日温かい言葉をかけてほしい。
- * 不安が強くなると見境がなくなり、大騒ぎしたり、暴れたりする。
- * うまくいかない時も、自己洞察ができないので他責・被害者意識になりやすい。
- * 現実／非現実の区別がつきにくく、妄想になることもある（統合失調症とは違うが）。

PWSのある人たちの考えは、はっきり言って単純で、難しいことはありません。

難しく考えてしまうのは、周囲の人の深読みのためなのです。

彼らは「こんなに我慢してるのに褒めてくれない」という苦情をよく口にしますが、一般の人には大した我慢でなくても、彼らは必死で我慢しているのです。

食べ物に直ぐ手を出す行為をやめさせることは困難なので「これがPWSの特性」と認識し、周囲の方は次の手段で対処してください。

- * 目に入るところには食べ物という「誘惑物」を置かないでください。

* 食べ物を隠す時は棚や冷蔵庫に鍵をかけ、においが漏れないようにします。

(PWSの人が「食べ物のおいに非常に敏感」ということは研究で判明。

* 何があろうと、叱る・驚くなど反応しないでください(不安に襲われるので)。

* 「ノー」を言わず「イエス」で伝えることを(アメリカの専門家からの提唱)。

③ PWSの人は薬剤が強く効き、副作用も出やすい特性があります。

1) 肥満・糖尿病・高脂血症の薬

一般の人と同じ薬が使われており、使用時の状態と副作用のチェックが必要なのは同じですが、PWSの人の特性を踏まえた配慮も必要になります。

例えば比較的新しい薬で：

GLP-1RA や GLP-1RA/GIP(マンジャロ)：PWSの人での臨床データは未だ少ないのですが、現在は、血糖値低下には効果があるものの、肥満への効果はあまりないという結果が出ています。これには筋量の低下が影響している可能性があり、小児期の成長ホルモン停止後も少量使用しながら GLP-1RA を投与すると効果が上がったという報告もあります。

副作用については、GLP-1RAによる胃排出の遅延が、大量に食べることで胃や腸に圧がかかり、PWSに多い消化管壁の筋肉脆弱性によって胃腸の破裂をきたすリスクが考えられています。そのためにも成長ホルモン療法を併用することは有意義でしょう(下垂体機能低下があれば指定難病に入れます)。

GLP-1RAの重篤な副作用に膵炎があります。一般には低頻度であってもPWSの人では頻度が上昇する恐れがあります。特に膵炎の既往がある人は使用を避けたほうが無難です(一般の人ではイギリスで警告が発せられています)。

SGLT2阻害薬(フォシーガなど)：尿細管における尿糖の再吸収を抑制する薬のため脱水になりやすく、適切な水分摂取の指導が必要になります。

非閉塞性腸間膜虚血をきたし緊急手術で一命をとりとめたPWSの青年がいましたが、フォシーガを使用しており、大きな要因と考えています。

高脂血症の治療薬

スタチン系の薬剤には血糖値を上げるものがあります。横紋筋溶解の副作用に対するチェックも定期的に行なえばなりません。

2) ホルモン製剤

成長ホルモン

PWSのお子さんはほとんど成長ホルモン補充療法を受けています。年齢が高いと小児科では終了になりますが、下垂体機能不全があれば成人でも(量を減らして)続けることができます。肥満度が高いと危険だと思える医師もいますが、海外では100kgを大きく越えても治療しています。もし呼吸管理がしっかりされていればリスクは小さくなるはずですが。

成長ホルモン治療の目的は身長促進だけでなく体組成の改善です。下垂体機能不全があれば体組成にも悪影響があるし、早期老化も生じるので、成長ホルモン治療は続けたほうが良いのです。実際、九州大学などでは成人の治療も行われています。

男性ホルモン

PWS では男性ホルモンの低下が多く見られます。そのような人たちは筋肉量低下や骨粗鬆症が生じるので、成人になって低下があれば男性ホルモン補充療法が必要になります。ただ、一般の人と同じ量では性的妄想や不適切行動が増すおそれがあるので（実際あります）、量を減らして注射します。海外では一般量にしているようですが、パッチを使っているので作用が緩徐なのかもしれません。

女性ホルモン

PWS の女性で低下することがあり、月経の異常や骨粗鬆症がおこるので、女性ホルモン補充療法を行います。しかし時に恋愛妄想が強く出ることがあり、その時は治療継続を再考することになります。骨粗鬆症は他の薬で治療可能ですが、月経が止まると不安になる人もいますので、納得のいく説明が必要になりますし、産婦人科との協力で投与量の調整もしたほうがよいでしょう。

また、女性ホルモン異常で思春期早発がおこることもあります。その治療は一般の女児と同じです。

その他のホルモン

甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモンなどの低下例もあるので、内分泌の総合的な検査が必要です。手術の前には副腎皮質ホルモン値を調べたほうが安全です。

3) 心の不調や行動の問題（激越、器具破壊、他害など）に使われる薬

このような問題が生じた場合、まず理由を探ります。理由のない問題行動はないからです。本人には、共感的に聞けば、たいていは語ってくれます。それが事実でなさそうと思っても、責めたり、叱ったりせず、話を聴きます。話を聴いてもらえたと思うと気持ちが落ち着くでしょう。

本人と周囲の人の話から状況を推測し、生活環境を改善するなど対処します。それでも感情がおさまらなければ、はじめて向精神薬を考えます。

PWS の人は薬の副作用が出やすいことに加え、向精神薬には過食・肥満をきたすものが多いので、体重増加が少ない薬（プロナンセリンなど）を使ったり、頓服（リスペリドン内用液）だけを使ったりします。すでに肥満が進み糖尿病がある人は、そちらの治療を行う必要があります。精神的不調は肥満や糖尿病から来ている可能性もあるからです。

なお、エビリファイという薬がよく使われますが、これは糖尿病のある人で重篤な昏睡をきたし生命を脅かすことがあります。

PWSだから誰もが同じ薬で同じ効果をもたらすとは限らないので、テーラーメイド医療が必須です。

薬物療法では、事前の血液検査で治療計画を立てるのは当然ですが、副作用チェックは欠かせません。

向精神薬が処方された精神科で検査がなされなかったのが、知り合いの内科ドクターにお願いしたケースもありました。

よろしくお願いいたします。

(文責：長谷川知子、元静岡県立病院遺伝染色体科医長、元 IPWSO 専門委員)