

2009年2月5日

厚生労働省 健康局 疾病対策課 御中

プラダー・ウィリー症候群(PWS)の「特定疾患・難病指定」の要望書

日本プラダー・ウィリー症候群協会

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

会長 庄司 敬

PWSの諸問題とその現状(特定疾患・難病認定をお願いしたい理由)

プラダー・ウィリー症候群(PWS)は、染色体15番に座位をもつ遺伝子群(PWS関連遺伝子群)の欠失に起因し、下記のような医療上の重大な問題が生じています。

- (1) 成長ホルモン・性ホルモン・副腎ホルモン等の分泌異常による諸症状、および、過食(そこから生じる過度の肥満)、痛覚鈍麻(重篤な感染や傷害の見落としにつながります)、体温調節障害(感染症と判別困難なため社会参加に支障をきたします)、呼吸調節障害(生命の危険や重篤な後遺症を生じます)等をきたします。これらの症状からは、間脳の障害が想定され、それが下垂体のホルモン分泌障害を引き起こしたと考えられてはいますが、詳細はわかりません。
- (2) 衝動抑制障害、認知行動障害等がみられ、家庭や社会に重大な問題を生じることが多々あります。これは、前頭葉その他、脳の多くの部位が障害されている可能性があります。ありますが、まだほとんど研究されていません。

これらに対し、医療者の理解は今もほとんどなく、様々な問題が起こっています。

例をあげますと:

- (1) ホルモン補充療法の必要性が理解されておらず、小児では認可されているにもかかわらず、肥満になる等の誤解から治療がされない例もかなりあり、その結果、生活に支障をきたしています。しかし、その調査研究さえされていない現状です。
- (2) 成長ホルモンは、小児で低身長の場合のみ認可されていますが、成長ホルモンのもう一つの作用、体組成の改善はPWSに重要であると、世界的に認知されているにもかかわらず、国内では身長が基準を超すと使えません。また、過度の肥満をきたした場合も、成長ホルモンによって体組成が改善するため肥満は改善するにもかかわらず、肥満があると使用できないという誤解も少なくないと聞いております。
- (3) 性ホルモン補充療法についても問題があります。PWSでは性ホルモン分泌不全があり、そのため幼児性が残り、それも心身の成長発達の阻害要因になっていると考えられますが、その調査研究がないため、治療指針も作られず、性ホルモン治療は無意味で逆効果という誤解が多くみられます。
- (4) 副腎皮質ホルモンはストレスに関与するため、機能不全は感染や麻酔治療の際に生命を脅かすおそれがあります。実際、PWSでは突然死が多く、その原因に副腎皮質ホルモン不全が多いという報告がオランダから出されていますが、国内では、一部の関心ある医師の臨床研究から、負荷テストで反応が遅れる例があることが知

られているだけで、実態はつかめていないばかりか、PWSで副腎検査が必要なことすら知られていません。

- (5) 衝動抑制、認知行動の傷害に対し、向精神薬が処方されていることが多いのですが、その基準は全くなく、実際に、不適切な薬の副作用によって、行動障害が逆に増大したり、徐脈や不整脈が生じ生命の危険にさらされたりといった深刻な問題もかなりみられますが、その調査研究も、現在、全くなされていません。

プラダー・ウィリー症候群(PWS)の問題を、難治性疾患克服研究事業の四条件に分けて記述しますと、次のようになります。

1) 希少性について

PWSの出生率は約 10,000～15,000 人に一人です。生存率は、合併症のため短いと言われていますが、国内での調査は全くされておらず、寿命、死因についても全く情報がありません。そのため予防策もとれないのが現状です。

2) 原因について (発症のメカニズムが未説明)

PWSの根本的な原因は染色体15番(長腕 15q11-q13 の部位)にあるPWS関連遺伝子群の働き欠如で、その症状から、主として間脳-下垂体や前頭葉など脳の様々な部位が障害されていると想定されていますが、遺伝子の異常が、どのような病態・病理を引き起こし、症状につながっていくのかは全く解明されていません。

PWSの遺伝子が異常になる要因は単一でなく、15番部分の欠失(70%)、片親性ダイソミー(25%)、刷り込み変異(5%)、染色体15番を含む多様な染色体異常(転座、逆位等)などがありますが、これらの相違が症状の相違をもたらすかどうかは解明されていません。海外では、片親性ダイソミー型のほうが発達は概して良いのに精神障害が多くみられるという報告がありますが、その真偽、精神障害の原因、予防策や治療法などの研究はされていません。国内では、この問題についてはほとんど知られていませんし、調査研究も全くなされていません。

3) 効果的な治療法未確立 (発症を予防し得る手法も確立されていない)

前述しましたように、PWSの症状は単一ではなく様々ですが、治療にあたっては、

- ① 病態・病理がまだわかっていないため、特効薬も見つからないものと、
 - ② 治療法が海外では確立しているのに、日本では調査研究がなされていなかったり、医療者の理解がほとんどないため適切な治療がなされていない、または、不適切な治療が行われることが多く副作用が生じているものとがあります。
- ① 一としては、間脳の異常と考えられる、食欲、睡眠、呼吸、自律神経、情動などについての治療研究・治療法が未確立です。また、前頭葉の異常と考えられる衝動抑制障害においても、適切な治療法は確立していませんし、PWS以外の衝動抑制障害と同じ機構、同じ治療法でよいものかどうかの研究も手をつけられていません。
 - ② 一としては、間脳から放出され下垂体を刺激する種々のホルモン(成長ホルモン、性ホルモン、副腎皮質ホルモンなど)の異常をきたしやすいこと、その治療法はホルモン

補充療法であることは、欧米、台湾など諸外国ですでに確立しているにもかかわらず、国内では、低身長を伴う小児という一部の患者に限定されてしまっています。

精神面の問題に対しても医療側の理解がほとんどなく、衝動制御障害などに対する薬や認知行動療法が効果を上げると予測されていながら、PWSへの理解不足のため、適切な治療を行う医師は非常に少ない状況です。また、PWSの人には薬物が過剰に作用すると言われてはいますが、そのことも医療の間では知られていませんし、適量を検討する研究もされていません。

4) 生活面への長期にわたる支障について

PWSへの医療は一生涯にわたって必要です。

思春期から青年期は、誰でも食欲が増す時期で、PWSの人達も食欲増大は一般と同じでも、体組成の問題(特に筋肉量の低下)から過度の肥満になりやすく、糖尿病や動脈硬化、睡眠性無呼吸などを併発し、生活や生命を脅かします。成人期の成長ホルモン治療は、この問題を緩和する大きな効果が期待されていますが、費用が高いため治療を諦め放棄している人が多いのが現状です。また、向精神薬の不適切な使用による精神や身体の状態悪化をPWSの症状と誤解されていることも稀ではありません。

健康を害することで親の負担が増すと、親もますますストレスに晒され、親子関係は悪化の一途をたどり、悪循環にも陥ります。それなのに、多くの医療機関は対応策を知らないため、入院中の様々なストレスから問題行動を起こすと、退院を余儀なくさせられてしまいます。若年での突然死も多いようですが、その原因や実態なども、前述したようにつかめていません。思春期は通常より遅れるため、20歳を超しても思春期の問題は続きます。

思春期にありがちな衝動性によって、盗み食いも増えがちですが、それが治療されているケースはほとんどありません。そのために就業の場を追われることも多く、家族のストレスも増大し、家庭崩壊に陥ったり、犯罪行為も含む社会問題を引き起こすことも多いのですが、その実態調査・研究がなされていないので対応策もとれないのが現状です。

このような多種多様な健康面・生活面への重大な問題にあたっては、医療チームによる医学研究と医療と、長期的な視野をもった総合的支援が必要です。一日も早く行っていただくことを切に望むものであります。

◆ 最後に

PWSの子供をもつ親としては、親亡き後どうなってしまうか非常に心配です。親がまだ、生きているうちに医療・教育・社会福祉などの関連分野が連携をもち適切な対応がなされることによって、社会での理解が進みQOLが改善されることを願い、PWSの「特定疾患・難病指定」を重ねて要望いたします。

以上