

均身長から、男性が 22.2 cm、女性が 15.0 cm 下回った³⁾。この人種間を越えた男女の最終身長差は、通常、思春期での身長獲得が男性では 25~30 cm で、女性では 20~25 cm と差があることから、思春期での身長加速の乏しい PWS 患者では、この差が反映されているのかもしれない。遺伝子型の区別では、生下時身長は UPD 患者が欠失患者に比較して有意に低かったが、身長の成長曲線パターンや最終身長に有意差はなかった。

PWS 患者の低身長の原因は明確ではないが、PWS の平均が健常者の -2 SD に沿っていくことは、genetic な病因の関与が考えられる。また、思春期で健常者との身長差が大きくなることは、PWS 患者では思春期の身長加速が乏しいことを示唆しており、性腺機能不全の存在が影響していると思われる。また、性腺機能不全状態でありながら 16 歳くらいで最終身長に達する原因として、PWS で認める小さな骨異常（小さな手足、側彎、前彎など）の関与が推察された。これは、

Turner 症候群と類似している成長曲線パターンである。

PWS 患者の平均生下時体重は、男子 2.70 kg ($n=131$)、女子 2.62 kg ($n=88$) で、健常児に比較して有意に軽かった。体重の成長パターンの特徴は、男女ともに 2 歳頃までは（特に 1 歳以下では）健常児を下回る。乳児期の筋緊張低下に起因した哺乳障害のため、多くの患者が体重増加不良を招いている。その後、3 歳頃からはじまる過食により体重増加は顕著になる。肥満の程度は、遺伝子型での差異はなかった。

人種間における肥満の程度の差異について、文献から集積した欧米人のデータと筆者らのものとを比較すると、日本人 PWS 患者の肥満の程度は欧米人に比較して軽度であった（図 5）。PWS 患者での肥満は人種差なく共通の問題ではあるが、その程度に差があることは、いくつかの環境要因の関与が推察される。日本食と欧米食の差異や生活習慣の違い（子ども中心の社会で子どものため

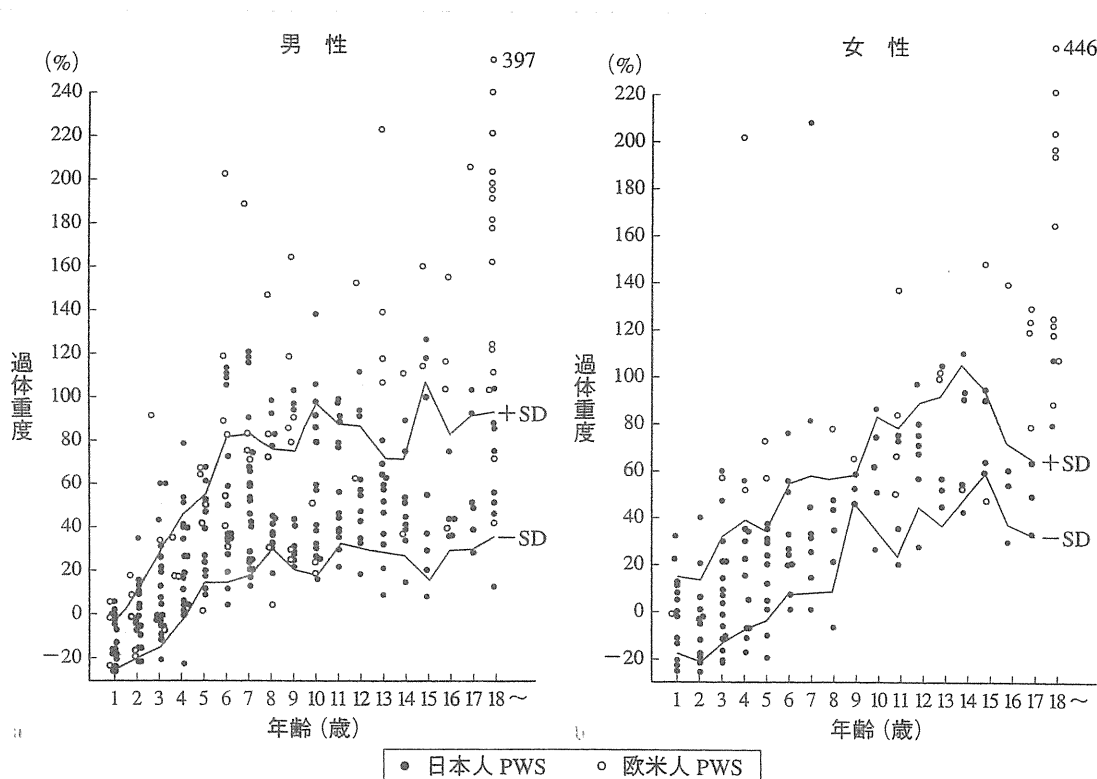


図5 日本人患者と欧米人患者の肥満の程度の比較（青色の部分は日本人患者のSD）
●：男子、○：女子

家族中が犠牲になる社会と、独立・自立を重んじる社会)などの関与が推察される。診断技術の進歩により、早期からの医療介入(食事療法, 運動療法など)で肥満を伴わない PWS 患者が少なからずみられるようになったことは喜ばしい。しかし, 肥満を認めない早期の患者においても体組成異常の存在が指摘されており⁴⁾, 体組成改善には食事療法, 運動療法に加え, GH などの補充が不可欠であることが明らかになってきている。GH 治療に関しては別項に譲る。

文 献

- 1) Nagai T, *et al.* : Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 95 : 130-134, 2000
- 2) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993
- 3) Holm VA, *et al.* : Growth in Prader-Willi syndrome. *Birth Defects* 18 : 93-100, 1982
- 4) Eiholzer U, *et al.* : Body fat determined by skin fold measurements is elevated despite underweight in infant with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 134 : 222-225, 1999

VI 生命予後と死因

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者への成長ホルモン (growth hormone : GH) の使用が世界中で開始され, 身長, 体組成などへの有効性が多く報告されている¹⁾. 一方, 2002 年にスイスから GH 使用中患者での死亡が 2 例報告され, 2004 年にはカナダからも死亡例が報告された. しかし, この死亡と GH 治療との因果関係は不明である. この因果関係が判然としない大きな要因は, PWS 患者の死因が元来不明であることである. そこで, まず第一に, 自験例を中心に GH 非使用死亡群の死亡原因を検討し, PWS 本来の死因を示す. 第二に, 報告された GH 使用中死亡群の死因を検討する. 第三に, GH 非使用死亡群と GH 使用中死亡群間での死亡原因を比較解析し, PWS における GH 治療と死亡原因との関連について述べる.

1 GH 非使用群と使用群患者の死因

検討できた GH 非使用死亡群は, PWS 児・者親の会 (竹の子の会およびプラタナスの会) のメンバー 494 名 (男性 265 名, 女性 229 名, 年齢 0.1~48 歳) 中, 過去 10 年間に死亡した患者 13 名である. 死亡原因の情報は, 患者家族の了解を得て各主治医と接触し, 詳細を聴取した.¹⁾

GH 使用中死亡群は, 論文からの 6 名および製薬会社のデータベースからの 4 名である. 同様に情報収集後, 死亡要因を解析検討した.

a. GH 非使用死亡群患者

GH 非使用死亡群 13 名は, Holm らの診断基準 (p.4 の表 2 参照)²⁾ に合致した. 13 名中 10 名は染色体 15q11-13 の欠失, 1 名は母性片親性ダイソ

ミー (uniparental disomy : UPD), 2 名は不明であった. GH 非使用死亡群 13 名の死亡原因は, 年齢により大きく 2 群に分かれた. 3 歳以下の群の 7 名中 6 名が, ロタウイルスなどのウイルス感染を契機にした突然死である. このうち, 1 歳以下の乳児は哺乳中, 母親の腕の中で死亡した. 1 名は心筋症で死亡しており, 染色体は UPD であった (表 1). 13 名中 5 名は 20 歳以上で, 彼らの死因は肥満, 糖尿病, その他の合併症 (蜂巣炎, 腎不全, 心不全, 肺栓塞など) に起因した死亡である (表 1). 全例が, いびきや無呼吸などの呼吸器症状を示していた. 14 歳と 20 歳の女性が入浴中に亡くなっている. 両名ともに死因は不明であるが, 肥満はなく, 知的レベルも比較的維持されていた.

b. GH 使用中死亡群患者

GH 治療中に死亡した例は, 筆者らの調べ得た範囲で現在まで 10 名である (表 2). 年齢は 0.7~15 歳で男性 9 名, 女性 1 名である. 10 名中 9 名が肥満, 7 名が何らかの呼吸器症状をもっており, GH 使用開始から死亡までの期間は 8 名が 4 ヶ月以内である. 1 名で GH 開始後にいびきの増悪が認められている. 死亡原因は, 哺乳中や睡眠中の突然死が 8 名であった. 剖検された 4 名では, 肺炎の所見が全例で報告されている.

2 死因解析からみえてくるもの

筆者らの検討では, GH 非使用患者では突然死する例が多く, その誘因は年齢により 2 群に大別された. 3 歳以下の低年齢群ではウイルス感染などを契機に突然死し, 成人では肥満・糖尿病に関

GH 非使用患者 13 名の死因と臨床背景

死亡時年齢	性	死因	染色体 15q 一部欠失	BMI (kg/m ²)	糖尿病	呼吸 障害	GH 治療
9 ヶ月	M	突然死, ミルク誤飲(?)	+	16.3	-	-	-
9 ヶ月	F	突然死, ミルク誤飲(?)	+	18.4	-	-	-
1 歳 2 ヶ月	F	ロタウイルス感染, 下痢	+	12.0	-	+	-
1 歳 4 ヶ月	M	下痢, けいれん	+	13.0	-	-	-
1 歳 5 ヶ月	F	心筋症	UPD	13.4	-	+	-
1 歳 11 ヶ月	M	ロタウイルス感染, 下痢	?	13.6	-	-	-
2 歳 1 ヶ月	M	上気道感染症, 下痢	+	? (肥満なし)	-	-	-
14 歳	F	入浴中突然死	+	16.2	-	-	-
20 歳	F	入浴中突然死	+	? (肥満なし)	-	+	-
23 歳	M	肥満, 糖尿病, 下肢の蜂巣炎	+	40.6	+	+	-
26 歳	F	肥満, 糖尿病, 肺栓塞?	?	40.4	+	+	-
28 歳	M	肥満, 糖尿病, 肺栓塞, 腎不全, 心不全	+	45.7	+	+	-
34 歳	M	肥満, 糖尿病, 腎不全, 心不全	+	30.3	+	+	-

GH 使用中の死亡患者

死亡時 年齢	性	染色体 15q 欠失	素因	%BMI	GH 使用 期間(月)	死因	剖検所見
7 ヶ月	M	あり	呼吸障害	不明	2.5	哺乳中突然死	肺炎
3 歳	M	不明	喘息	>200	3.0	睡眠中突然死	肺炎
3 歳 8 ヶ月	M	不明		180	6.0	睡眠中突然死	未実施
3 歳 9 ヶ月	F	不明	いびき, 睡眠時無呼吸	130	4.0	睡眠中突然死	未実施
4 歳	M	不明		206	3.0	睡眠中突然死	未実施
4 歳	M	あり	GH 開始後いびき増悪	259	2.2	睡眠中突然死, 敗血症	肺炎
6 歳 3 ヶ月	M	不明	睡眠時無呼吸	144	2.3	扁桃腺, アデノイド摘出後 2 週間時突然死	未実施
6 歳 5 ヶ月	M	あり	呼吸障害, 扁桃腺肥大	145	4.0	睡眠中突然死	未実施
9 歳	M	不明	過呼吸	202	0.4	呼吸不全	未実施
15 歳	M	不明		228	7.0	肺炎	肺炎

連した病因で突然死するケースが多かった。GH 使用患者では、肥満を伴う男性で何らかの呼吸器症状を呈した患者において、GH 療法開始後 4 ヶ月以内に突然死する例が多かった。

a. GH 非使用の 3 歳以下での死亡例

筆者らの検討では、1 歳以上 3 歳以下の死亡患者 5 名の多くは、発熱、下痢、上気道炎などのウイルス感染症を契機に死亡している。しかし、ウイルス感染そのものは重篤ではなく、下痢に伴う脱水も軽度であった。うち 4 名は入院中、看護師の見回りのあとに突然死している。Stevenson ら³⁾と Schrandt-Stumpel ら⁴⁾が類似の結果を報告して

いる。Stevenson ら³⁾は 8 名の死亡患者を報告しており、うち 6 名が 3.5 歳以下であり、6 名全員が発熱あるいは消化器症状を契機に突然死している。また、幼小児での死亡は決して肥満とは関係なく、ウイルス感染を契機に突然死することを強調している。Schrandt-Stumpel ら⁴⁾は、1 歳以下の乳児 3 名がミルク誤飲に関連した低換気で死亡し、1~5 歳の患児は発熱、下痢など軽度のウイルス感染症を契機に死亡したと報告している。

筆者らの結果は彼らの結果と類似し、患者の死因は下痢、発熱に伴う突然死例が多かった。1 歳以下で死亡した乳児 2 例は、哺乳中に母親の腕の

中で死亡している。1~2.1歳の幼児5名は、下痢、発熱に伴う突然死であった。全例肥満は認めなかった。これらの所見から、乳幼児の死亡原因は肥満とは関係なく、視床下部の呼吸中枢や体温中枢の異常に起因する可能性が推察される。

1名の患者が心筋症で死亡している。現在まで、心筋症で死亡したPWS患者は4名報告されている。Ahmad⁵⁾らは2名の患者を報告し、彼らの染色体15qの欠失領域が通常の欠失に比較して広いことを報告した。この欠失領域内には常染色体優性の肥大型心筋症の関連遺伝子ACTC (cardiac alpha actin gene) が存在しており、これが心筋症の病因と結論づけている。Schrandner-Stumpel⁴⁾は、35歳で死亡した心筋症の患者において、染色体欠失の範囲は通常の15q11-13であったと報告している。Stevenson³⁾は、9ヶ月齢の心筋症患者で染色体は母性UPDであった例を報告している。筆者らの患者は調べ得た範囲で5例目の心筋症合併患者であり、UPDとしては2例目である。このように、心筋症5例中3例が欠失型、2例がUPDであった。もし、ACTC遺伝子がPWSの心筋症発症に関連があるとすれば、母親由来のACTC遺伝子はメチル化され、父親由来のACTC遺伝子のみ活性があると仮定すると説明可能かもしれないが、ACTC遺伝子にインプリンティングのかかっている証拠はなく、現在まで全く因果関係は不明である。そのため、患者のフォロー、特にGH治療に際して心筋症のチェックは不可欠である。

b. GH非使用の20歳以上での死亡例

5名全例が生前から何らかの呼吸器系の問題を呈しており、うち4名では高度肥満と糖尿病を伴っていた。下肢の蜂巣炎は高度肥満を伴う患者で遭遇する重大な症状である⁶⁾。蜂巣炎は軽度の外傷から、あるいは全く誘引なく発症し、治療に難渋したり敗血症に進展する可能性があるため、臨床現場では早期からの抗菌薬での治療が不可避である。

2名の患者は肺栓塞を合併している。この事実は患者、とりわけ高度肥満を有する患者が胸痛を訴えた場合、肺栓塞も念頭におき、慎重に対応する必要性を示唆している。元来、PWS患者は痛覚が鈍であるため、彼らが痛みを訴える場合は重大な

問題がある可能性を考えて対応することが、臨床現場では大切である。

14歳と20歳の2名が入浴中に死亡している。同様の事象はすでに報告されており³⁾、その死亡原因として高度肥満との関連が推察されている。しかし、筆者らの患者2名に肥満はなかった(表1)。PWS患者の呼吸中枢における低酸素に対する感受性は、肥満の有無にかかわらず低下していることが報告されている^{7,8)}。この視床下部の呼吸中枢障害が入浴中の死亡の誘引である可能性は否定できない。

c. GH使用中死亡例

GH使用中の死亡例がはじめて報告されてから^{9,10)}、GHと死亡の関連が問題視されている^{9~11)}。現在まで、筆者らが調べ得た範囲では世界で10名のPWS患者がGH使用中に死亡している。GH使用中、1歳以下の乳児が哺乳中に突然死しており、同様の事象が筆者らのGH非使用中の患者で2名、Schrandner-Stumpel⁴⁾らの患者で3名報告されている。このことは、1歳以下の乳児ではGH使用の有無にかかわらず、視床下部機能障害による突然死が起こり得ることを示唆している。

GH非使用の3歳以降の患者の突然死は、筆者らの患者でも、Stevenson³⁾らやSchrandner-Stumpel⁴⁾の報告からでもまれである。しかしGH使用群では、3歳以降の幼児も突然死しているケースが多い。このようなGH使用群と非使用群との間の死亡患者の年齢分布の差異は、GH使用が死亡原因となっている可能性を示唆するかもしれない。

死亡患者10名中7名がGH使用前から何らかの呼吸器系の異常(不整呼吸、喘息、いびき、扁桃腺肥大、低換気など)を示し、GH使用開始後4ヶ月以内の死亡が8名に及んでいる点を考慮すると、GH使用が呼吸障害を増悪させ死に至った可能性も否定できない。事実、GH使用に伴いいびきが増悪した例が報告されている^{11,12)}。Someya¹³⁾らは、GH使用開始後、アデノイドが肥大し呼吸障害が増悪した症例をMRIを用いて明らかにしている¹³⁾。これらの報告は、GH使用がアデノイドや扁桃腺などのリンパ組織の増殖を促し呼吸障害を増悪する可能性を示唆している。一般的に、PWS患者では中枢性と閉塞性の呼吸障害の存在

が知られている。中枢性呼吸障害は、視床下部異常に起因した REM 睡眠異常^{14,15)}によるものが報告されている。閉塞性呼吸障害は種々の要因、たとえば、筋緊張低下、下顎低形成、短頸、肥満などの関与が推察される。肥満度が悪化すれば酸素飽和度が低下し、無呼吸・低換気などの頻度が高くなる¹⁵⁾ことが報告されている。そのため、肥満度の強い患者では GH 使用開始時に注意を要する。事実、GH 使用中死亡患者 10 名中 9 名が肥満を呈している。

PWS 患者への GH 投与量 (0.245 mg/kg/週) は GH 分泌不全症患者への投与量 (0.175 mg/kg/週) に比して多く、かつ体重が増えるといっそう GH 投与量が多くなり、リンパ組織の肥大を増強する可能性があると思われる。そのため筆者らは、高度肥満を伴う PWS 患者への GH 投与量が過量となる可能性を危惧し、測定体重を使用せずに、身長からの理想体重に換算して GH 投与量を決定している。現在、筆者らの施設では、1 例も GH 使用中の死亡者が存在していない。

とりわけ、死亡患者 7 名全員が男児であることから、GH 療法開始時、男児で、肥満を伴い、呼吸器症状のある患者では、GH 療法開始 4 ヶ月間は十分な注意のもとに治療を行う必要がある。なお、GH 使用群で突然死をきたした症例に男児が多いという性差は、元来の PWS の肥満が女兒に比較し男児で高度であることも関与しているかもしれない。

筆者らは、現在の GH 使用上の注意の一案として以下のことを考慮している。第一に、呼吸機能モニタリング検査を治療開始前、開始後 1 ヶ月に実施している。開始前に異常が存在する場合には、入院下で GH 治療を開始している。第二に、肥満を伴う PWS 患者への GH 投与に関しては、身長からの理想体重に換算して GH 投与量を決定している。第三に、GH 使用開始 4 ヶ月は GH 投与量を半量以下として少量で開始している。体組成改善、筋力向上はこの量でも十分な効果がみられる。

◎おわりに

GH 非使用群 494 名中、10 年間で死亡した患者は 13 名であった。死亡原因は 2 群に大別された。

3 歳以下ではウイルス感染を契機とした突然死、成人では肥満・糖尿病に伴う合併症での死亡が目立った。1 歳以下では、視床下部機能異常に起因した乳児突然死を呈する可能性が示唆された。

GH 使用群では、現在までに 10 名の死亡が報告されている。GH 使用によるリンパ組織増大に伴う閉塞性呼吸障害増悪の関与が否定できないため、肥満と呼吸障害の存在する患者では GH 使用開始後、少なくとも 4 ヶ月間は十分な注意を要する。

文 献

- 1) Obata K, *et al.* : Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16 : 155-162, 2003
- 2) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome : Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993
- 3) Stevenson DA, *et al.* : Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome : Report of ten individuals. *Am J Med Genet* 124 : 158-164, 2004
- 4) Schrandt-Stumpel CT, *et al.* : Prader-Willi syndrome : causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet* 124 : 333-338, 2004
- 5) Ahmad MU, *et al.* : Dilated cardiomyopathy in two infant with Prader-Willi syndrome and cytogenetically visible microdeletion of 15q11-14 [abstract]. *Am J Hum Genet* 69 : 580, 2001
- 6) Butler JV, *et al.* : Prevalence of, and risk factor for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome : A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 44 : 248-255, 2002
- 7) Arens R, *et al.* : Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 77 : 2224-2230, 1994
- 8) Schluter B, *et al.* : Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 156 : 65-68, 1997
- 9) Eihoffer U, *et al.* : Fatal outcome of sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. *Horm Res* 58(Suppl. 3) : 24-26, 2004
- 10) Nordmann Y, *et al.* : Sudden death of an infant with Prader-Willi syndrome-not unique case? *Biol Neonate* 82 : 139-141, 2002
- 11) Vliet GV, *et al.* : Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144 : 129-131, 2004
- 12) Grugni G, *et al.* : Death in Children with Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy : report of 3 new cases. *Horm Res* 62 : 170, 2004
- 13) Someya T, *et al.* : Sever sleep apnea caused by adenoid hyperplasia in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 : 69-72, 2005
- 14) Hertz G, *et al.* : Sleep and breathing patterns in patients with Prader-Willi syndrome : Effects of age and gender. *Sleep* 16 : 366-371, 1993
- 15) Hertz G, *et al.* : Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome : The role of obesity. *Am J Med Genet* 56 : 188-190, 1995

3 成長ホルモン補充療法

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

成長ホルモン (growth hormone : GH) 治療が、わが国では 2002 年 1 月から開始され、PWS 患者の QOL が飛躍的に改善してきている。PWS は 1956 年にはじめて報告され¹⁾、1981 年に染色体 15 番 q11-13 の欠失が病因であることが明らかになり²⁾、1989 年にはその欠失がすべて父親由来の染色体で起こっていること、他に、15 番染色体が双方とも母親由来である母性片親性ダイソミーや刷り込み中心異常などが相次いで報告された³⁾。診断法の発展も、1980 年代は G-band 法、その後 1990 年代は FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法、2000 年にはメチル化試験での診断法が確立した。このように PWS は、はじめて報告されてから 2000 年頃までは、病因解明と診断法確立に向けて大きく進歩したが、治療法の進歩は遅々として進んでいなかった。しかし、診断法の進歩から早期診断が可能になり、同時に GH 治療が、EU 諸国、米国などではじまり、その効果は多くの医療従事者の予想を上回るものであった。

1 GH 治療の注意点

GH 治療で注意すべき 3 点とは、①糖尿病、②閉塞性呼吸障害、③側彎症、である。GH がインスリン感受性を低下させ糖尿病発生のリスクを高くする可能性への危惧は、GH 適応認可の段階でも大きな問題となった。しかし実際は、GH 使用により活動性が増加し、血糖上昇や HbA1c の増加はみられないことが判明している。ただし、一貫したカロリー制限が守られていることが条件である。呼吸と GH の関係は、GH が中枢性無呼吸な

どにより効果を及ぼすことが知られており、中枢の CO₂感受性がよくなることなどは以前から知られている⁴⁾。問題は、GH 使用に起因したアデノイドや扁桃腺肥大で閉塞性呼吸障害の増悪の可能性が出てくることである。しかしこの現象は、GH 開始 4 ヶ月までの注意と少量投与で対応可能である (後述)。未解決の主問題は側彎症である。GH の側彎への影響は後述するが、GH 使用による身長加速が側彎症に悪影響を及ぼし、一方、筋力向上が側彎症に好影響を及ぼすと考えられる。このどちらの効果が強く出るかの判断材料は現在までない。側彎症に関しては、今後、さらに症例の積み重ねが必要であるが、現在までの報告では、GH 使用は側彎症の頻度を上昇させないといわれている⁵⁾。

2 GH 治療の効用

a. 身長改善効果

PWS 患者の平均出生時身長は、男子 48.0 cm、女子 48.0 cm で、健常児と比較して有意差はなかった¹⁾。身長の成長パターンは男女とも類似のパターンを示し、思春期まで PWS の平均身長は健常者の -2 SD に沿って経過し、思春期あたりで (男性は 13 歳頃、女性は 11 歳頃) 健常者の 3rd% を大きく下回った。最終身長は、男性で 147.7 ± 7.7 cm、女性で 141.2 ± 4.8 cm であった。最終身長は健常者と比較して、男性では 21.9 cm、女性では 15.8 cm 下回り、男性の低身長が目立った。欧米でのデータをみても、男性が 22.2 cm、女性が 15.0 cm 下回っている。この人種間を超えた男女の最

年齢別患者数

年齢	男	女	合計
0~5歳	172	158	330
6~10歳	132	124	256
11~15歳	117	97	214
16~20歳	81	57	138
21~25歳	47	59	106
26~30歳	23	29	52
31~35歳	14	11	25
36~40歳	5	2	7
41~45歳	6	1	7
46~50歳	2	0	2
51~55歳	1	1	2
年齢不明	4	4	8
合計	604	543	1,147

年齢別患者数 (男女別)

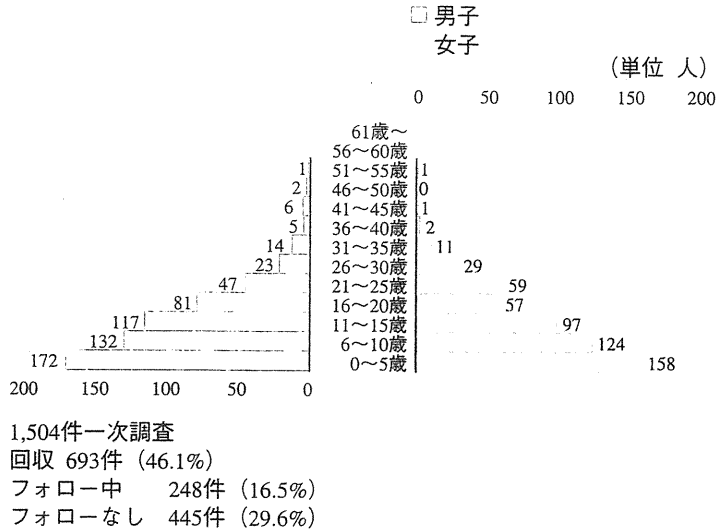


図1 PWS患者の年齢分布

終身長差は、通常、思春期での身長獲得が男性で25~30 cm、女性では20~25 cmと差があることから、思春期での身長加速の乏しいPWS患者では、この差が反映するのかもしれない。遺伝子型の区別では、出生時身長は片親性ダイソミー患者が欠失患者に比較して有意に低かったが、身長の成長曲線パターンや最終身長に有意差はなかった⁶⁾。

PWS患者へのGH適応は低身長(健常者の-2SD以下)の患者にのみ認められているため、患者の約半数が使用可能である。わが国でのPWS患者の年齢分布は図1のとおりであり、GH治療の対象となる15歳以下は全国に約800人と推定される。この半数の約400人がGH治療の対象者と考えられる。GH治療は、2002年1月~2009年3月で287人に実施されている。すなわち、約70%(287/400人)の患者が治療をすでに受けていることになる。

GH治療による身長獲得効果は良好で、GHが十分に使用可能であれば、両親から算出した最終予測身長に到達可能な例もある(図2)。

一般的には、PWSではGH治療により少なくとも5年間は有意差をもって身長獲得が認められる。一方、GH分泌不全症などに対してGHを使用したときには、使用開始後3年間は有意差をもって身長獲得が認められるが、それ以降は有意

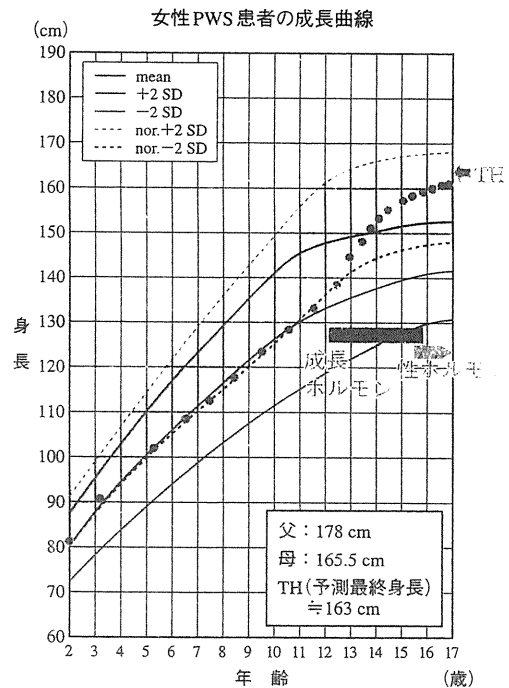


図2 良好な身長獲得を示した例

〔製作者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科(禁無断転載、複製)〕

差がなくなる。これは、PWS患者ではもともと性腺機能不全があり、これが身長獲得には好影響をもたらしている可能性がある⁷⁾(図3)。

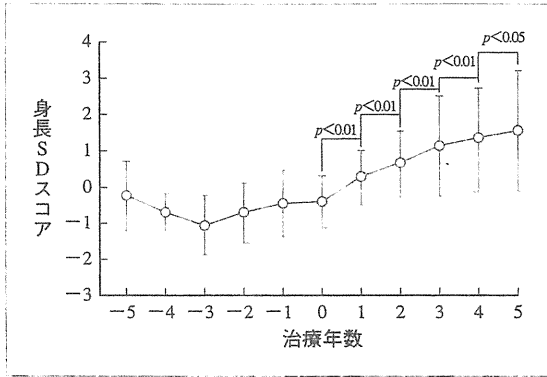


図3 GH治療開始前後での身長SDの改善

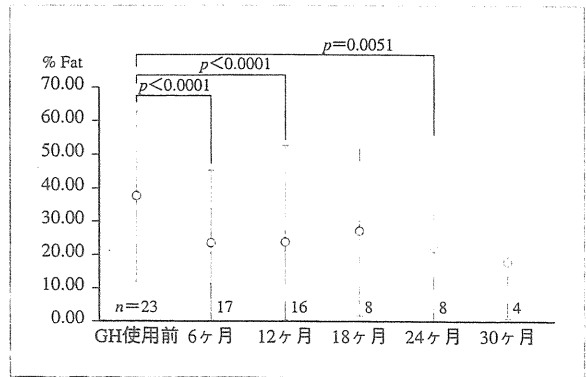


図4 GH治療後の体組成変化

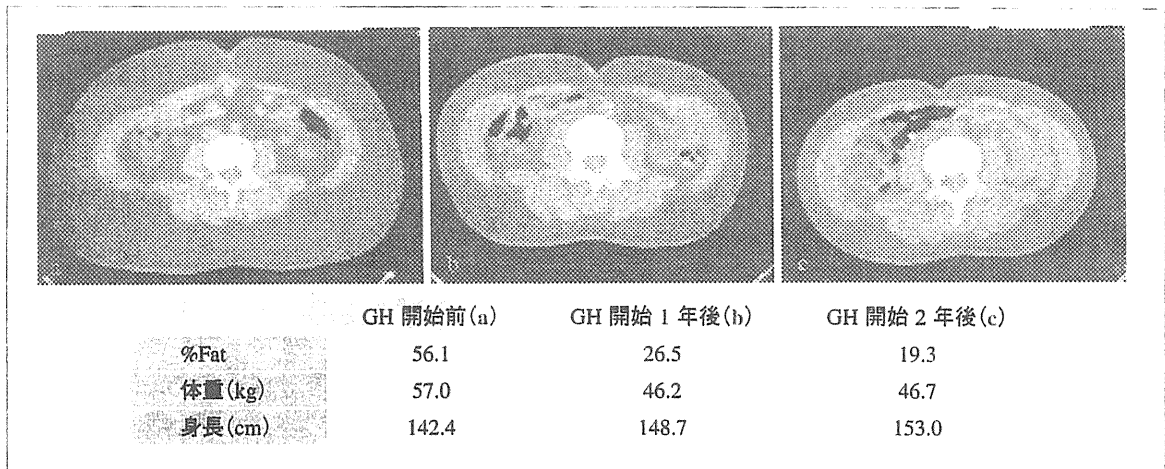


図5 GH治療開始後、CT スキャンでの皮下・内臓脂肪の変化

現在まで、GH 治療による平均最終身長は、男性で 158.0 cm、女性で 147.7 cm であったが、今後、患者数を積み重ねたうえでの判断が大切である⁶⁾。

b. 体組成改善効果

PWS 患者での GH 治療の最大の目的は、体組成改善と筋力向上である (GH 適応認可交渉では、厚生労働省は低身長を適応基準とし体組成改善での適応は認可しなかった。これは、GH が抗肥満薬として使用されることを危惧した米国の意向が関係していると思われる。EU 諸国では体組成改善も適応基準である)。体組成 (%Fat) は、GH 治療開始後半年で著明に改善し、以後もゆっくりと改善傾向が続く⁷⁾ (図 4)。

臍部での 1 cm スライス CT スキャン解析では、皮下脂肪、内臓脂肪ともに著明に改善し、%Fat の改善も明らかである (図 5)。

現在では、男性で身長が 156.4 cm、骨年齢が 17 歳、女性で身長 146.2 cm、骨年齢 15 歳を過ぎると GH 治療を中止しなければならない。GH 治療中止後の体組成悪化が危惧されているが、現在まで GH 治療中止後の体組成解析のデータはない。図 6 に示すように、GH 治療終了後に内臓脂肪、皮下脂肪の再増加がみられる患者が多いため、今後、成人での GH 継続使用認可獲得が大切な課題である。

c. 突然死との関連

PWS に対し GH 治療が開始されてまもなく、乳児の死亡例が報告され、2002 年から高度肥満や高度の呼吸障害のある PWS 患者に対する GH 治療が禁忌となった。しかし、この際、高度肥満や高度呼吸障害の定義がなく、臨床現場で混乱が起こった。そのとき、世界中が PWS の自然死の病

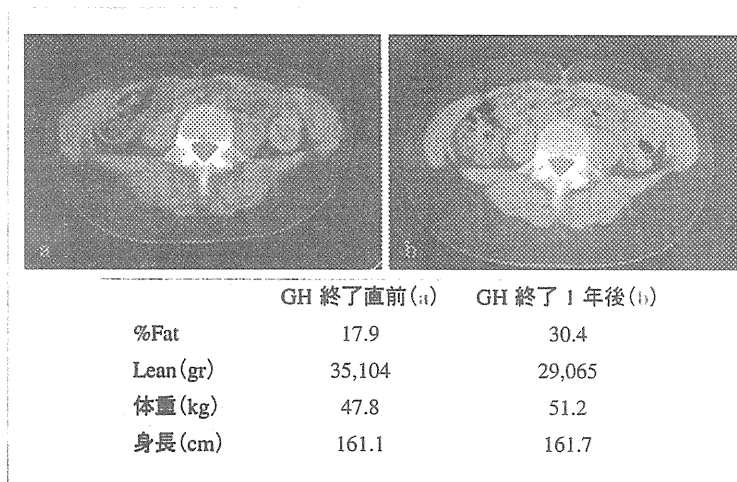


図6 GH治療終了後の皮下・内臓脂肪の変化

因が解明されていないことに気づいた。筆者らも、わが国でのPWS患者の死亡原因が解明されていないことに気づき、家族会（竹の子の会、プラタナスの会）の協力のもとGHを使用していない患者の死亡原因の解明を実施した〔詳細は「生命予後と死因」(p.79)参照〕。死因は大きく二つに大別され、3歳以下ではウイルス感染時の呼吸停止、成人では肥満・糖尿病に起因した合併症（肺性心、呼吸障害、肺塞栓など）である。逆にいえば、3歳を過ぎれば肥満・糖尿病を発病しなければ生命予後は悪くないということであった。GH治療患者では年齢の区別なく呼吸障害（いびき、無呼吸など）を基盤に有し、肥満を伴う患者の突然死が多かった。さらに、死亡時期はGH治療開始後4ヶ月以内の患者が多く、GH治療と死因に何らかの関連が推察された。GH治療開始後、いびきが増悪したためGH投与を中止すると改善し、その後、再投与で再増悪を認めた例や、画像上に気道狭窄を示す例が報告され(図7)、GHによってアデノイドや扁桃腺が肥大し閉塞性呼吸障害が増悪する可能性が推察された^{8,9)}。

GH治療開始4ヶ月までは、上気道狭窄に注意する。特に低年齢児では、GH投与量を半量以下で開始し、4ヶ月を過ぎてから適応量へ増量することが望ましい。GH適応量の半量以下でも、体組成、筋力向上、活動性向上などの効果がみられることが多い。



図7 アデノイド肥大に伴う上気道閉塞所見

〔Someya T, et al : Severe sleep apnea caused by adenoid hyperplasia in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14(Suppl. 22) : 69-72, 2005〕

d. 側彎症との関連

PWS患者での側彎症の頻度は高く、欧米では60~80%、わが国では50%くらいと報告されている。わが国での頻度が欧米人に比して低いのは、肥満度の差であることが推察されている。本症での側彎の病因は不明であるが、幼小児より成人で高頻度に見られることから、長期にわたる筋力低下の影響による筋原性側彎と考えられている

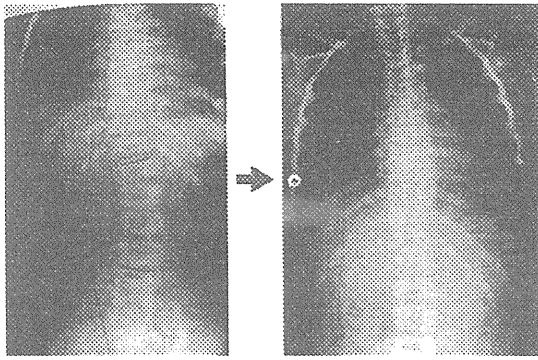


図8 GH治療で側彎症改善例
GH治療中の側彎改善例はGH治療開始年齢が3~4歳である

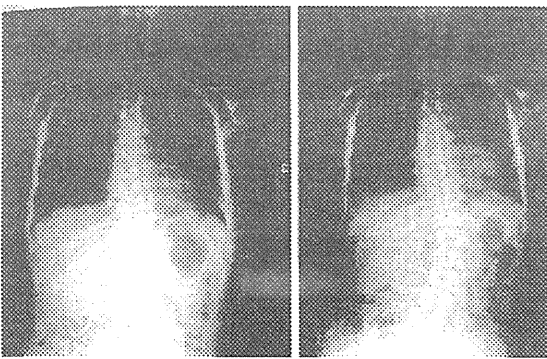


図9 GH治療で側彎症増悪例
a: Cobb角30°, b: Cobb角40°
GH治療開始6ヶ月の側彎増悪例

〔「側彎症」(p.62) 参照〕。

GH治療が側彎症にいかなる影響を与えるかは議論があるが⁹, 現在まで, GHにより側彎症の頻度が高くなる, あるいは増悪するというまとまった報告はない。むしろ, GHは側彎症の頻度および程度を悪化させないとする報告が多い¹⁰⁾。GHは側彎症に対してよい影響と悪い影響がある。GH治療による筋力向上, とりわけ傍脊柱筋の増加は側彎症を予防あるいは改善させる可能性がある。逆に, 身長促進は側彎を悪化させる。このどちらの影響が強くなるかの予測は困難である〔「側彎症」(p.62) 参照〕。筆者らの経験ではGH治療中, 側彎症の程度は「変化しない」「増悪する」「改善する」など多彩であったが, 3~4歳頃からGH

表 GH治療有無での側彎症頻度の比較

GH使用	側彎症
あり 41名	20名(48.8%)
なし 31名	13名(41.9%)
合計 72名	33名(45.8%)

両群間に統計学的有意差なし

治療を開始した群で側彎症の改善例が多かった(図8)。ただし, 増悪例にも注意を要する(図9)。また, GH使用群と非使用群の両者間に側彎症発生頻度に有意差は出なかった(表)。GHと側彎症の関係は今後の症例の積み重ねが大切である。

文 献

- 1) Prader A, et al.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleiwuchs, Kryptorchidismus und Ologophrenie nach mytoniertigem Zustand im Neugehorenalter. *Schweiz Med Wschr* 86: 1260-1261, 1956
- 2) Ledbetter D, et al.: Deletions of chromosome 15 as a cause of Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 304: 325-329, 1981
- 3) Nicholls RD, et al.: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342: 281-285, 1989
- 4) Lindgren AC, et al.: Growth hormone treatment increases CO2 response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 158: 936-940, 1999
- 5) Nagai T, et al.: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140A: 1623-1627, 2006
- 6) Nagai T, et al.: Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 95: 130-134, 2000
- 7) Obata K, et al.: Satisfactory Effect of Growth Hormone treatment in Patients With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16: 155-162, 2003
- 8) Nagai T, et al.: Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with and without growth hormone treatment. *Am J Med Genet* 136: 45-48, 2005
- 9) Someya T, et al.: Severe sleep apnea caused by adenoid hypertrophy in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 (Suppl. 22): 69-72, 2005
- 10) Nagai T, et al.: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140A: 1623-1627, 2006

5 耐糖能

国立成育医療研究センター内分泌代謝科 堀川玲子

Prader-Willi 症候群 (PWS) では、過食に起因する高度肥満により糖尿病を発症することが多い。糖尿病は肥満による呼吸障害とともに PWS の死因の一つであるため、適切な予防と治療を早期に講じる必要があるが、根本的な原因である“過食”がコントロールできないと治療に難渋することが少なくない。

本項では、PWS における肥満・耐糖能異常とその病態について述べる。

1 過食と肥満

a. 過食の病因

PWS の臨床的特徴の一つは、薬剤などにて抑制不能な過食である。高度過食は、臨床的には満腹感の欠如が特徴である。過食の病因について、本項では概略のみ述べる。これまでの検討によると、“satiety neuron”と考えられている間脳視床下部視索上核と室傍核のオキシトシンニューロンが減少し、また、レプチン感受性が低下していることが過食の病因の一つと想定されている¹⁻³⁾。レプチンとその受容体が PWS の過食に及ぼす役割も考えられているが、直接の病因となるものかどうかは明らかではない⁴⁻⁶⁾。

遺伝的要因として、染色体 15q11-13 にマッピングされる *NDN* (*NECDIN*)、*MAGEL2* (*NDNL1*) 遺伝子の異常が考えられている⁷⁻¹⁵⁾。これらをまとめると、染色体異常により *NECDIN* や *MAGEL2* といった脳内で発現する蛋白 (DNA 結合蛋白) に異常を生じ、食欲を調節する中枢である間脳視床下部のオキシトシンニューロン数が減少する。こ

れが、さらにレプチンその他の“satiety factor”を介するなどして食欲抑制の破綻をきたすものと考えられる。

b. 過食の病態

PWS における食事摂取の病態を、Lindgren らは食行動の特徴から解析した¹⁶⁾。9 例の PWS (10±4 歳) と 20 例の非肥満者 (12±3 歳)、20 例の肥満者 (12±4 歳) について、食事摂取速度・摂取量を記録・コンピュータ解析した。PWS では他の 2 グループに比し有意に食事時間が長く、初期摂食率 (食事開始後初期の時間あたり食事摂取量) が低下していた (表 1)¹⁶⁾。通常の食行動では、摂食が進むにつれて摂取率は低下し、食事摂取の減速が認められる。しかし、肥満があるところの減速がみられず、直線的に食事を摂取する傾向が強くなる。PWS では、ゆっくりと同じペースで、あるいはむしろ加速して摂食し続けるという特性が認められた。このような摂食行動は、空腹感の増加よりも満腹感の減少によって起こるものと考えられる。

c. 過食と肥満の実態

PWS は新生児～乳児期早期にはいわゆる“フロッピーインファント”の状態を呈し、哺乳困難で経管栄養を必要とする場合もある。しかし、早い例では離乳中期以降、多くが幼児期早期より過食傾向を認めるようになる。診断が明らかでない例では特に、新生児～乳児期早期の体重増加不良で苦労をした経験から、母親など養育者が積極的に食事摂取を増やそうとすることも相まって、早期からの肥満が起こってくる。

幼児期の PWS では、食欲過剰による盗食など

表1 PWS と非肥満および肥満コントロールにおける食行動

	PWS (n=9)	非肥満コントロール (n=20)	肥満コントロール (n=20)	Kruskal-Wallis test
摂取量 (g)	267 (162~532)	270 (92~497)	314 (125~535)	NS
摂取時間 (分)	21.4 (5.8~43.9)	9.9 (4.0~28.7)	7.7 (3.8~19.0)	P=0.04
初期摂取速度 (g/分)	19 (3~46)	40 (12~93)	7.7 (3.8~19.0)	P<0.01
総摂取速度 (g/分)	16 (4~38)	28 (8~68)	42 (15~65)	P<0.01
減速度 (g/分)	0 (-4.6~3.6)	-2.4 (-14.3~0.7)	-0.9 (-9.3~3.7)	P<0.01
非減速率 (%)	5/9 (56)	2/20 (10)	6/20 (30)	P=0.03

(Lindgren AC, et al. : Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight and obese control groups. *J Pediatr* 137 : 50-55, 2000)

の行動異常はあまりみられないが、与えればいくらでも食べるという傾向は明らかである。よって、この時期の過食は、家庭での食事量の適正化によりかなり抑制が可能である。家族や周囲の接し方によって、食事量を制限するといった意識をもつことなく食事量を抑えられる場合が多い。また、食事や間食が養育者の管理の下で行われる時期なので、肥満はコントロールしやすい。この時期から肥満傾向が加速する場合は、家庭の食習慣など生活習慣が大きく影響を及ぼしていることが考えられる。実際、乳幼児期から肥満をきたしているPWSでは、その両親のいずれかに肥満がみられることが多い。ただし、最近、PWSが早期に診断されるようになり、乳児期の肥満防止が強調されるあまり、摂食量不足によるやせと成長障害が認められることもあるため、過剰な反応に注意を要する。小学校中学年以上になると、食事量のコントロールは容易でなくなってくる。学校給食、交友関係の広がりに伴った間食の増加、盗食などの食行動異常の顕性化により、過食・肥満が加速する。

ただし、このような食行動を中心とする行動異常や性格の問題の程度にはかなり個人差がある。また、今まで述べてきたように年齢差もある。個々の状況（家庭環境も含め）に応じた対応が必要である。

PWSの長期合併症は高度肥満に起因するものであるため、合併症の一つである耐糖能異常もこの頃から起こってくる。顕性糖尿病は、早い児では小学校高学年からみられ、6歳で発症という報告もある¹⁷⁾。

2 糖尿病の発症機序・病態

a. 糖尿病の頻度

PWSにおける糖尿病の合併率は7~20%とされているが¹⁸⁾、成人に限ってみると頻度はさらに高くなるものと思われる。

筆者らの施設の68名のPWSのうち、過去10年間に入院検査歴のある28名(3~36歳)について糖尿病の合併をみてみると、顕性糖尿病は28.5%にあたる8名に認められ、発症年齢は16~20歳で、若年齢での発症者はいなかった。糖尿病はすべてインスリン非依存糖尿病(分類ではその他の糖尿病)であった。ただし、初期の高血糖に対し、のちにインスリン分泌能が低下しインスリン治療を要する例があった。糖尿病発症者以外でも、経口糖負荷試験でWHO基準での糖尿病型を示す者が3名(検査時年齢16~18歳)認められた。15歳以下で経口糖負荷試験を施行した他の症例では、一部で肥満度の上昇によると思われるインスリン過剰分泌を認めたほかは血糖値が糖尿病型を示す者はおらず、HbA1cの上昇も認めなかった。しかし16歳以上でも、100%を超える高度肥満が長期間持続していながら耐糖能異常を全く認めない例もあった。

PWSでも1型糖尿病併発の報告があるが^{19,20)}、まれと思われる。

b. 発症機序

従来、PWSにおける糖尿病の発症機序は、図に示すように、肥満に起因してインスリン抵抗性の増大が起こり2型糖尿病に至るものと考えられてきた²¹⁾。実際に、インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン系薬であるトログリタゾン(現在、販

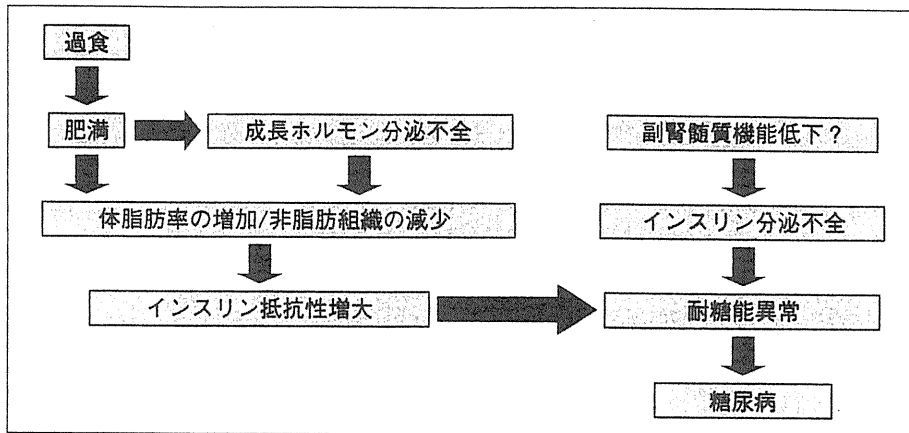


図 PWS における糖尿病の成因

売中止)はPWSの2型糖尿病治療薬として有効であるとの報告もある²²⁾。

Zipfらは、小児PWS患者と、年齢・性別・肥満度を対応させた非PWS肥満児におけるインスリン抵抗性を比較した^{18,23)}。その結果、PWSでは予想されたようなインスリン抵抗性の亢進は認められず、耐糖能異常の原因は単に肥満によるインスリン抵抗性増大のみあるわけではなく、別の要因があることが示唆された。筆者らの症例でも、糖尿病発病PWS症例でのHOMA指数(homeostasis model assessment insulin resistance)は2.8~22.7で、全例が2.7以上ではあったが、5例では4以下で、HOMA指数と肥満度に相関は認められなかった。顕性糖尿病ではないが経口糖負荷試験で糖尿病型を示した3例のHOMA指数はそれぞれ0.6, 1.7, 4.6と、2例では高値を示さなかった。肥満があり経口糖負荷試験を施行したが糖尿病型を示さなかった17例において、インスリン抵抗性増大を示したのはわずかに1例のみであった。

糖尿病成因のもう一つの候補として、成長ホルモン分泌不全症(growth hormone deficiency: GHD)が報告されている²⁴⁾。PWSでは肥満度が高くなくてもGH分泌低下がみられ、この結果、糖消費の最大のプールである筋量が低下し、脂肪組織の割合が増加する。これが糖尿病の発症の一因となるわけだが、この場合もインスリン抵抗性増大が介在するはずである。現在までの報告によると、GH治療は体脂肪率を低下させ、肥満を改善して糖尿病の危険率を下げるのに効果があ

る^{24,25)}。また、PWSの臨床的特徴の一つである低身長に有効であると報告されている^{24~26)}。しかし、GHはそれ自体が血糖上昇作用(インスリン抵抗性増大作用)を有するため、使用にあたっては注意が必要である。Lindgrenらは、5年間にわたり前思春期PWS18名をGHで治療しBMI-SDSの良好な改善をみたが、うち2名が急速な体重増加を認めたのちインスリン非依存性糖尿病を発症し、GH投与中止により軽快したことを報告している²⁵⁾。

このように、肥満とそれに起因(あるいは付随)する内分泌環境の乱れやインスリン抵抗性増大がPWSにおける糖尿病の主病因であるが、インスリン抵抗性を示さず糖尿病を発病している症例においては、別の遺伝的要因が関与していることも考えられる。

c. 病態

糖尿病の病態は、一般の肥満を伴った2型糖尿病と同じである。食事療法に困難をきたすことが多いため、長期的コントロールは不良である。合併症の頻度は具体的な数字の報告がないため明らかではない。筆者らは、長期合併症の進行以前に、重症睡眠時無呼吸など他の重篤な合併症により死亡した症例を経験しているが、剖検時所見では大血管の粥状硬化症がかなり進行していた。自験の非糖尿病若年PWSの死亡例(死亡年齢13歳、呼吸不全により死亡)においても、粥状硬化症の年齢不相応な進行が認められた。文献的にも、26歳で冠動脈粥状硬化症の進行による心筋梗塞例が報告されている²⁷⁾。このように大血管障

害の進行が早いことから、同様に細小血管障害による糖尿病合併症（網膜症，腎症，神経障害）も進行は早いと思われる。

一般的に，高度の肥満者では身体の清潔が保てなくなることがよくみられる。皮膚のたるみ部分の白癬や，用便時などの清拭困難による外陰部の慢性炎症などに加え，PWS では自傷的な搔傷も認められる。糖尿病は易感染性の増大をもたらす，これらの炎症を悪化させる要因となる。

d. 治療

1) 食事療法

最善の治療は，過食の抑制であることはいうまでもない。食事摂取量は身長 1 cm あたり 10 kcal が推奨されているが，年齢別栄養摂取量に準じて設定すれば，厳密なものでなくとも効果が得られる場合がみられる。これは，日常の過食に対し適正量の食事にするだけで十分制限になるためである。しかし食事療法は，入院などの条件下ではある程度可能であるが，家庭で維持するのは困難なことが多い。特に小児期早期から肥満の進行した例では，家庭にいと徐々に糖尿病が悪化することは避けられず，筆者らは HbA1c が上昇する都度，入院で補正するなどして対処している。Kaufman らは，PWS を集団で生活させ食事・運動療法を行ったところ，効果があったとしている²⁸⁾。しかし筆者らの経験では，複数の PWS 患者が同時に入院し減量を行うと，PWS 患者間のいさか이가高頻度に起こることから，このような方法が長期間維持できるかは疑問である。マジンドールなど食欲抑制薬を併用すると，ごく短期では有効でも長期的効果は期待できないのが現状である。逆に，マジンドールの内服により不眠・多弁・異常行動などの精神症状を呈した例の報告²⁹⁾，および同様の自験例 1 例もあり，注意を要する。

2) 薬物療法

前述したように，インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン系薬であるトログリタゾン（現在，販売中止）が治療に有効であったとの報告がある²²⁾。しかし，チアゾリジン系薬は食欲増進作用も有し，肥満型糖尿病では推奨しにくい。

スルホニル尿素類は元々インスリン抵抗性が高くインスリン過分泌状態であったり，逆にインス

リンの枯渇がみられたりするので，選択順位は低くなる。

塩酸メトホルミンは肥満型糖尿病の治療薬として有効であり，PWS における使用報告もある³⁰⁾。筆者らは塩酸メトホルミンと α グルコシダーゼ阻害薬を使用して治療している。塩酸メトホルミンを使用している 2 例は，時に逸脱はみられるものの恒常的な過食が抑制されているため，現在のところ比較的順調に経過している。1 例で塩酸メトホルミンを自己中止したところ，それまで 100 mg/dL 前後になっていた空腹時血糖が 200 mg/dL 近い値となり，再開したところ改善した。ただし，この 2 例の糖尿病がコントロールされているのは塩酸メトホルミンにより食欲が抑制されたというより，家族が過食をより気をつけるよう努力している点が大きいです。

インスリンは急性期には使用するが，慢性期での使用についての功罪は明らかでない。インスリン単独によって血糖が良好にコントロールされることはなく，インスリンの必要量は増加する。逆に，インスリンによって食欲が増進する可能性，脂肪沈着が促される可能性を考慮し，選択は慎重に行う。一方で，インスリン注射を毎日行うという行為自体が生活上の規律となって，食行動を改善させる効果がみられることもある。

3) 運動療法

運動はエネルギーの消費・インスリン抵抗性の改善など，糖尿病には欠かせない治療法である。PWS の糖尿病においても効果は同様であるが，運動習慣を維持するのは一般の 2 型糖尿病患者と同様，難しいことが多く，特に過度の肥満があると呼吸器系の障害もあり，運動自体が困難であることが少なくない。

4) その他

過食抑制のための外科的処置として胃縫縮術が選択されてきたが，長期的には無効である。自験例においても，短期的には食事が減少したが，患者自身が少量頻回の摂食を自己習得し，やがては元の過食に耐えられる状態に復してしまった。biliopancreatic diversion については，有効であったという報告³¹⁾と長期では無効であるという報告³²⁾がみられ，評価は一定ではない。

過食に対する食欲抑制薬の効果については前述

表2 糖尿病8例の臨床像

症例	31歳 男	26歳 女	35歳 男	25歳 男	26歳 女	18歳 女	23歳 女	27歳 男
発病年齢	16歳	20歳	19歳	17歳	18歳	17歳	20歳	16歳
発病時肥満度	6.4%	100%	95%	63%	50%	53%	160%	70%
発病時 インスリン 分泌能 ^{*1}	やや低下	過分泌	低下	正常	正常	正常	過分泌	過分泌
発病時 インスリン 抵抗性 ^{*2}	正常	亢進	正常	正常	亢進	正常	やや亢進	亢進
糖尿病家族歴	祖母(2型)	なし	なし	なし	なし	なし?	なし	あり
肥満出現年齢	3歳,以後一 時改善し, 21歳より悪 化	3歳	3歳	10歳	3歳	3歳	2歳	1歳
治療	インスリン →SU類, αGI	SU類→イ ンスリン, 抵抗性改善 薬, αGI	インスリン, SU類, αGI	食事療法	SU類, マジ ンドール→ メトホルミ ン, 抵抗性 改善薬	メトホルミ ン, αGI	メトホルミ ン, αGI	SU類, αGI
治療期間	15年	8年	15年	2年	9年	1年	1年	11年
合併症	高血圧, 早 期腎症	腎症なし, 網膜症は検 査せず	単純性網膜 症, 腎症, 心不全, 肺 高血圧症	なし?	なし	なし	なし	なし
転帰	コントロール 不良, HbA1c 10%, 31歳時, 入 浴中に突然 死	コントロ ール不良, HbA1c 13%	コントロ ール不良, HbA1c 18%, 睡眠時無呼 吸高度にあ り, 36歳時 突然死	(19歳より) 入院なし	コントロ ール良好, HbA1c 6.5%	コントロ ール良好, HbA1c 6.8%	コントロ ール良好, HbA1c 7.0%	HbA1c 9.8%

*1: インスリン分泌能: OGTTにて評価

*2: インスリン抵抗性: 空腹時インスリン・血糖値より HOMA 指数を算出

αGI: αグルコシダーゼ阻害薬, SU: スルホニル尿素類

したが、その他の精神作動薬の使用に関する報告³³⁾もみられる。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors:SSRI) とフェノチアジン系抗精神病薬が試みられ、自傷行為には効果的であったが、食行動にはなんら影響がみられなかったとされ、糖尿病予防には期待できないようである。

e. 症例

自験例を表2に示す。いずれも肥満の発症は早く、肥満が進んだ後に糖尿病を発症している。例外の1例は、糖尿病のコントロールが不良のため肥満が進行しなかったともいえる。コントロールが比較的良好に経過している例では罹病期間がま

だ短く、食行動が親の監視下にあることが最も大きな要因である。

◎ おわりに

PWSにおける耐糖能異常について述べた。糖尿病の発症は過食による肥満に伴っている。治療のポイントは、早期からの肥満の予防と過食の抑制である。一部の症例では小児～思春期まで肥満がコントロールされ、代謝予後の改善がみられるようになった。一方で、コントロールが困難な例も多く存在し、そのような症例では予後の改善は困難なことが多い。

文献

- 1) Nagai T, *et al.* : Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. *Biomed Pharmacother* 53 : 452-454, 1999
- 2) Swaab DF, *et al.* : Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome : a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 573-579, 1995
- 3) Swaab DF, *et al.* : Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol (Berl)* 187 : 317-330, 1993
- 4) Bueno G, *et al.* : Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi syndrome and non-syndromal obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 : 425-430, 2000
- 5) Butler MG, *et al.* : Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi syndrome and control individuals. *Am J Med Gene* 75 : 7-12, 1998
- 6) 池間尚子, 他 : Prader-Willi 症候群と単純性肥満患児における血清レプチン値の検討. 第 31 回小児内分泌学会抄録 P-17, 1997
- 7) MacDonald HR, *et al.* : The *necdin* gene is deleted in Prader-Willi syndrome and is imprinted in human and mouse. *Hum Mol Genet* 6 : 1873-1878, 1997
- 8) Watrin F, *et al.* : The mouse *Necdin* gene is expressed from the paternal allele only and lies in the 7C region of the mouse chromosome 7, a region of conserved synteny to the human Prader-Willi syndrome region. *Eur J Hum Genet* 5 : 324-332, 1997
- 9) 吉川和明 : ヒトニューロンの発生分化と細胞死の分子機構 *Necdin* と *APP* を中心にして. 日本神経精神薬理学雑誌 20 : 155-159, 2000
- 10) Nakada Y, *et al.* : The human chromosomal gene for *necdin*, a neuronal growth suppressor, in the Prader-Willi syndrome deletion region. *Gene* 213 : 65-72, 1998
- 11) Jay P, *et al.* : The human *necdin* gene, *NDN*, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. *Nat Genet* 17 : 357-361, 1997
- 12) Gerard M, *et al.* : Disruption of the mouse *necdin* gene results in early post-natal lethality. *Nat Genet* 23 : 199-202, 1999
- 13) Muscatelli F, *et al.* : Disruption of the mouse *Necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* 9 : 3101-3110, 2000
- 14) Tsai TF, *et al.* : Paternal deletion from *Snrpn* to *Ube3a* in the mouse causes hypotonia, growth retardation and partial lethality and provides evidence for a gene contributing to Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* 8 : 1357-1364, 1999
- 15) Lee S, *et al.* : Expression and imprinting of *MAGEL2* suggest a role in Prader-Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet* 9 : 1813-1819, 2000
- 16) Lindgren AC, *et al.* : Eating behavior in Prader-Willi; syndrome, normal weight and obese control groups. *J Pediatr* 137 : 50-55, 2000
- 17) Sills IN, *et al.* : Non-insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11 : 281-282, 1998
- 18) Zipf WB : Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr (Suppl.)* 88 : 115-117, 1999
- 19) Bassali R, *et al.* : Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). *Am J Med Genet* 71 : 267-270, 1997
- 20) Anhalt H, *et al.* : Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 85 : 516, 1996
- 21) Kousholt AM, *et al.* : A reduced number of insulin receptors in patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 104 : 345-351, 1983
- 22) Yamakita T, *et al.* : Troglitazone ameliorates insulin resistance in a diabetic patient with Prader-Willi syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 42 : 205-208, 1998
- 23) Schuster DP, *et al.* : Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism* 45 : 1514-1520, 1996
- 24) Lee PD : Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res (Suppl.)* B : S75-79, 2000
- 25) Angul M, *et al.* : Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9 : 393-400, 1996
- 26) Lindgren AC, *et al.* : Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl* 88 : 109-111, 1999
- 27) Lamb AS, *et al.* : Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 28 : 873-880, 1987
- 28) Kaufman H, *et al.* : Prader-Willi syndrome : effect of group home placement on obese patients with diabetes. *South Med J* 88 : 182-184, 1995
- 29) 太田敏之, 他 : 食欲抑制薬マジンドールにより精神症状を呈した Prader-Willi 症候群が疑われる一女兒例. 小児科診療 63 : 1609-1612, 2000
- 30) Chan NN, *et al.* : Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. *J R Soc Med* 91 : 598, 1998
- 31) Antal S, *et al.* : Biliopancreatic Diversion in Prader-Willi syndrome associated with obesity. *Obes Surg* 6 : 58-62, 1996
- 32) Grugni G, *et al.* : Failure of biliopancreatic diversion in Prader-Willi syndrome. *Obes Surg* 10 : 179-181, 2000
- 33) Yaryura-Tobias JA, *et al.* : Hyperphagia and self-mutilation in Prader-Willi syndrome : psychopharmacological issues. *Eat Weight Disord* 3 : 163-167, 1998

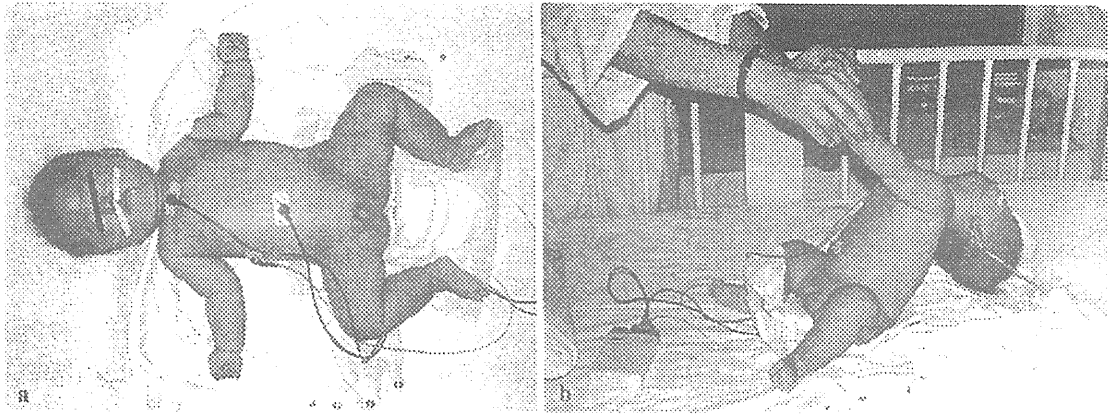


図1 PWSの乳児

- a: 活動性が乏しく、四肢の筋力低下・筋緊張低下のため蛙型姿勢 (frog posture) を示す
 b: 哺乳障害のために経管栄養されている。両側停留精巣もみられる。引き起こしの際に著明な head lag を認める

られるため、PWS はしばしば先天性ミオパチーと誤診されることがある。

c. 乳幼児期

PWS 患者では、筋力低下・筋緊張低下のため運動発達の遅れがみられることが多い。これらの改善に伴い、粗大運動の獲得がみられる。本症の患児における運動発達は、独坐 11~12 ヶ月、ハイハイ 15~18 ヶ月、独歩 24~27 ヶ月との報告がある。しかし、運動発達には個人差が大きく、独歩が 3 歳を過ぎることもまれではない。このように、成長に伴い運動能力の向上が認められるが、なお活動性の乏しさがみられる。

d. 学童期以降

この時期にもなお筋力低下・筋緊張低下の改善はみられるが、正常域まで至らず持続する。長期持続する体幹の筋力低下・筋緊張低下により、本症の重大な合併症の一つである側彎症の頻度が高くなるものと考えられる。

3 体組成

a. PWS 患者の体組成

PWS 患者の臨床的特徴の一つとして、2 歳頃からはじまる過食による肥満があげられる。この肥満の評価の一つとして、dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) 法や deuterium dilution (DD) 法により体組成が測定される。DEXA 法で体脂肪率や除脂肪量 (lean body mass : LBM) などが測定

される。この LBM が筋量にほぼ等しいと考えられる。これまでに、PWS 患者の体組成の検討は数多く報告されている。これらによれば、PWS 患者では体脂肪率が高く、その反面、LBM は低下していることが報告されている。このような傾向は年齢にかかわらず認められ、体重増加不良がみられる新生児期の PWS 患者にさえみられる。また、幼児期の患者体重が正常以下のとき、つまり食事療法により体重コントロールができていときでさえもこの傾向は変わらない。正常新生児の体脂肪率が 24%であるのに対して、PWS 患者では 28~32%である²⁾。また、正常小児の体脂肪率が 18%であるのに対して PWS 患者では 36~55%であり、正常児と比較して PWS 患者での体脂肪率は高い³⁾。一方、正常新生児・小児における LBM は体全体の 80%であるのに対して、同時期の PWS 患者の LBM は 50~60%であり、20~30%低い³⁾。また、これらを単純性肥満患者と比較すると、PWS 患者および単純性肥満患者ではともに体脂肪率は上昇しているが、単純性肥満患者では LBM が正常児に比較して上昇しているのに対して、PWS 患者の LBM は低下している⁴⁾。つまり、PWS の LBM の低下は単に体脂肪率が上昇するためではないことを示している。そして、PWS 患者における LBM の低下は体の部位別での変化はなく、体全体で均等にみられる。

PWS 患者における体脂肪率の著しい上昇は、カロリーの摂取と消費のアンバランスに関連する。

つまり、PWS 患者にみられる過食によるカロリー摂取過剰のみでは体脂肪率の上昇を説明することはできないのである。これは、体重増加不良のみられる PWS 患者の新生児期・乳児期でさえ体脂肪率が高いことから理解できる。また PWS 患者では、新生児期から成人期までカロリー消費が少ない。これは、PWS 患者では基礎代謝率に関連する LBM が新生児期から成人期まで低下することや活動性の低下によると考えられる。

b. 体組成からみた筋力低下

体組成の検討により、PWS 患者における筋量の低下が新生児期から成人期までみられる。この筋量低下のために、PWS 患者においては新生児期から成人期まで筋力低下がみられる。しかしながら、筋量の低下のみでは PWS 患者にみられる新生児期の著明な筋力低下・筋緊張低下によりフロッピーインファントの状態となることを説明することはできない。つまり、新生児期の著明な筋力低下は筋量低下とその他の要素が関与していると考えられる。

4 GH 療法と体組成

a. PWS 患者の GH 療法と体組成

PWS 患者への成長ホルモン (growth hormone: GH) 療法は低身長を改善を目的に行われている。しかしながら、PWS 患者における GH 療法の重要な効果の一つとして体組成の改善もあげられる。このため、GH 療法による体組成の改善に関する報告が数多くみられ、体脂肪率の低下と LBM の増加が報告されている。GH 療法により小児 PWS 患者の体脂肪率が 20% 低下するが、なお正常児と比較して高い^{5,6)}。日本では行われていないが、成人 PWS 患者でも GH 療法により 4% 程度ではあるが体脂肪率が低下する⁷⁾。また小児 PWS 患者において、GH 療法により LBM は 25~40% 増加するが、体脂肪率と同様に正常域に達しない^{5,6)}。成人でも LBM は増加するが、3% 程度である⁷⁾。しかしながら、GH 療法により身長が増加することを考慮し、得られた LBM を身長で補正する必要があるとする報告がある。2008 年に Festen らは、GH 療法を行わなかった群の身長補正した LBM は年齢とともに減少するのに対し、GH

療法を行った群では増加はしないが少なくとも減少もみられないことを報告した。つまり GH 療法では、LBM は増加しないまでも減少を防ぐことができるとしている⁸⁾。

b. GH 療法と体組成からみた筋力低下

GH 療法により、PWS 患者の身長は正常域に達することが報告されている。しかし、GH 療法を行ってもなお LBM、筋量は正常域に達しない。この原因としては、一つに PWS 患者における筋量、ひいては筋力低下が GH の欠損のみによるものではないこと、もう一つに GH 療法に使用される量が筋量を正常化するに達しないことが考えられる。しかし、PWS 患者における GH 欠損の多くは部分欠損であることを考えれば、筋量、筋力低下が正常化しない原因が GH の不足であるとは考えられない。したがって、PWS の筋量の低下、筋力の低下には GH の欠損が関与するが、その他の要因も関連するものと考えられる。

5 筋病理

1969 年に Afifi と Zellweger が、7 例の PWS 患者の筋病理学的検討を報告している⁹⁾。彼らは筋線維の微細構造の変化として、筋鞘膜下のミトコンドリア集積、Z 線の異常、ミオフィラメントの不整や消失を報告した。これらの所見は非特異的であり、極軽度のものであるため、PWS 患者にみられる筋力低下を説明しうるものではないとしている。その後も PWS の筋病理学的検討が行われたが、組織学的には軽度であり、非特異的所見であると報告している。このため、PWS 患者の筋力低下は中枢神経系の異常によるものと考えられた。

しかし、1994 年に Sone が 11 例の PWS 患者と、8 例の精神発達遅滞を伴ったが明らかな神経筋疾患ではなかった患者をコントロールとして筋病理学的検討を行い、以下のことを報告した¹⁰⁾。この検討で、疾患コントロールにみられなかったタイプ 1 線維の著しい大小不同、タイプ 2B 線維欠損、未分化なタイプ 2C 線維の増加が、PWS 患者ではみられたと報告している(図 2)。タイプ 1 線維の大小不同やタイプ 2B 線維欠損はネマリンミオパチーなどの先天性ミオパチーでみられる所