

did not increase the risk of DM. Long-term complications of DM were milder than generally expected. Over 60% of the patients had been treated with insulin.

### References

- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, *et al.* Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398–402.
- Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B. Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 1998;14:194–200.
- Nagai T. Natural history of Japanese Prader-Willi syndrome. *Jpn J Pediatr* 1999;103:2–5[in Japanese].
- Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, *et al.* Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet* 2005;136A:45–8.
- Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1999;433 (Suppl):115–7.
- Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:248–55.
- Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* 2010;11:70.
- Kuzuya T. New classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus by the Japan diabetes society. *Asian Med J* 2001;44:49–56.
- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:195–203.
- Sills IN, Rapaport R. Non-insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:281–2.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716–24.
- Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:215–24.
- Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:145–52.
- Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999;88 (Suppl):109–11.
- l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:835–42.
- Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller CM. 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* 1997;71:267–70.
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:17–32.
- Kousholt AM, Beck-Nielsen H, Lund HT. A reduced number of insulin receptors in patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Endocrinol* 1983;104:345–51.
- Chan NN, Feher MD, Bridges NA. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi syndrome. *J R Soc Med* 1998;91:598.
- Butler MG, Lee PDK, Whitman BY. Management of Prader-Willi syndrome. 3rd ed. New York: Springer;2006.

# Prader-Willi症候群の 基礎と臨床

Prader-Willi Syndrome : From Basic Research to Clinical Practice

編集

永井敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科教授

編集

大野耕策 鳥取大学医学部脳神経小児科教授

緒方 勤 浜松医科大学医学部小児科教授

横谷 進 国立成育医療研究センター生体防御系内科部部长

■ 診断と治療社

# I 基本概念

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

Prader-Willi 症候群 (PWS) は 1956 年, スイスのチューリッヒ子ども病院の Prader, Labhart と Willi の 3 名が雑誌 *Schweiz Med Wochenschr* (Swiss Medical Weekly) に, ドイツ語により “Ein Syndrom von Adipositas, Kleiwuch, Kryptorchidismus und Ologophrenie nach mytoniertigem Zustand im Neugehorenalter” のタイトルではじめて発表した症候群である<sup>1)</sup>. 英文訳では, “A Syndrome Characterized by Obesity, Small Stature, Cryptorchidism, and Oligophrenia Following a Myotonia-like Status in Infancy” となる. 男児 5 名, 女児 4 名の短い報告で, 患者年齢は, 最高齢が男性 23 歳, 女性 15 歳で, 他は 5~10 歳の年齢であった. 症状をそろえるため, あえて低年齢の患者は対象から除外してある. 肥満, 低身長, 停留精巣, 精神発達遅滞, 筋力低下が主症状で, 頻度は決してまれではないだろうと報告された.

その後, 多くの患者の集積から, 本症の多彩な症状, 徴候が報告されてきている. そのため, 患者のケアには遺伝, 内分泌, 神経, 精神・心理, 栄養, 理学療法などの専門家による包括医療の必要性が求められている. 本症の病因は, 従来の Mendel 遺伝学では説明がつかず, ゲノム刷り込み現象, 片親性ダイソミー (uniparental disomy: UPD) などの新しい遺伝学の発見により, ようやく疾患の原因が解明されてきている.

本項では, 病因と診断法, 症状と治療法につき過去, 現在を簡単にレビューし, 後の章への一助にしたい.

## 1 病因と診断法

本症は, 1956 年に報告されて以来, 患者の集積は順調に行われたが, その病因は長く不明であった. 1980 年代になり染色体分析に高度分染法が導入され, 本症に染色体 15q11-13 の欠失症例が散見されるようになった<sup>2)</sup>. 次いで 1990 年頃には, この染色体 15q11-13 欠失はすべて父親由来の染色体であることが報告された<sup>3)</sup>. 母親由来の染色体 15q11-13 欠失は, Angelman 症候群という全く異なる疾患となる. このように, 同じ遺伝子でもその由来が父親か母親かにより遺伝子の働きが異なる現象, すなわち, ゲノムの上に情報の刷り込みが起こっている現象 (ゲノム刷り込み現象: genomic imprinting) の概念がはじめて臨床の場に登場した. 次いで, 染色体 15q11-13 の欠失がない患者で本症を呈する患者の病因が, 染色体 15 番が父親から伝播せず, 2 本ともに母親由来である現象 (maternal uniparental disomy: 母性 UPD) に起因することが解明された. 欠失例も母性 UPD 例もともに, 父親由来の染色体 15q11-13 の部分が伝播されていないときに本症を発症する. 欠失例が約 75%, UPD 例が約 25%の頻度といわれている. さらに本症の約 2%の患者で, ゲノム刷り込みをコントロールするセンター (imprinting center: IC) 異常 (欠失やエピソード) に由来するまれな例が報告されている. この IC 欠失による異常は最高 50%の頻度で再発リスクを有するため, 発生頻度はまれであるが, 遺伝相談上, 重要となる.

診断法は, 欠失例は FISH (fluorescence in situ

表1 年齢に伴い変化する症状

胎生期	胎動微弱
出生時	頭位で帝王切開 出生時体重減少
新生児～乳児期	色素低下 筋緊張低下 哺乳障害 外性器低形成 (陰囊、陰唇低形成、停留精巣)
幼小児期	3歳頃からはじまる過食 小さな手足 アーモンド様の目 前頭部狭小
学童期	発達遅滞 しつこく頑固な性格 過食に伴う体幹部中心の肥満 低身長
思春期	二次性徴発来不全 頑固で爆発的な性格、異常行動 2型糖尿病 強度肥満 低身長
成人期	性格障害・異常行動 肥満・糖尿病とその合併症 重度肥満に伴う呼吸障害

(永井敏郎：Prader-Willi 症候群の自然歴，日児誌 103：2-5, 1999)

hybridization) 法で検索可能であるが，UPD 型は DNA メチル化試験が必要である。しかし，わが国では DNA メチル化試験は保険適用がないことが大きな問題である。2008 年に snoRNA (小さな RNA で他の RNA の働きを修飾する RNA) が本症の病因として大きく関与し，HBII-85 の微細欠失は PWS の身体所見に，HBII-52 の微細欠乏は性格障害に大きく関与していることが報告された<sup>4)</sup>。しかし，いまだ臨床症状と遺伝子の関連は不明な点が多い。

## 2 臨床症状と治療法

本症の臨床症状，自然歴はすでに解明されており，その大きな特徴は年齢ごとにその症状が変化する点である(表 1)<sup>5)</sup>。新生児～乳児期は，筋緊張低下，哺乳障害，色素低下，外性器低形成などの症状が本症診断の契機となる。幼小児期は，3歳頃からはじまる過食と肥満，しつこい性格，学

表2 Holm らの診断基準

### 大症状

1. 新生児期から乳児期の筋緊張低下と哺乳障害。年齢とともに軽快
2. 哺乳障害のための体重増加不良
3. 1～6歳までにはじまる急激な体重増加と体幹部中心の肥満
4. 特徴的顔貌(短頭，前頭部狭小，アーモンド様の目，薄い上口唇と小さな口，口角の低下)など三つ以上の症状
5. 外性器低形成
6. 発達遅滞
7. 6歳までにはじまる過食症・食べ物あさり・食べ物に対する執着
8. 染色体 15q11-13 欠失あるいは片親性ダイミーの証明

### 小症状

1. 胎動微弱と弱々しい泣き声。年齢とともに改善
2. 頑固，過激，盗み，うそつきなどの性格障害
3. 睡眠障害，睡眠時無呼吸など
4. 低身長
5. 色素低下
6. 小さな手
7. 狭小な手幅とまっすぐな尺骨側の手
8. 斜視や近視などの眼科的異常
9. 粘稠な唾液
10. 構音障害
11. 皮膚の引っ掻き

### 補助的症狀

1. 痛覚鈍麻
2. 少ない嘔吐
3. 乳児期の体温不安定。成人では温度感覚異常
4. 側彎と前彎
5. 早発陰毛
6. 骨密度低下
7. ジグソーパズルが得意
8. 神経・筋疾患なし

大症状は 1 点，小症状 0.5 点，補助的症狀は点数加算はないが臨床的に参考となる所見。3歳以下では 5 点以上必要，うち 4 点は大症状から。3歳より上では 8 点以上が必要，うち 5 点以上は大症状から

(Holm VA, et al. : Prader-Willi syndrome consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993 より引用，一部改変)

童期は過食，肥満，発達遅滞，性格障害など，思春期頃は二次性徴発来不全，肥満，頑固で爆発的な性格障害，異常行動など，成人期には肥満に伴う糖尿病，呼吸障害，性格障害などがみられるようになり，本人と家族への負担は大きい。多彩な症状を呈するが，その本体は間脳視床下部に存在する諸々の中枢の障害で説明可能である。満腹中枢不全による過食・肥満，体温中枢不全による冬

表3 DNA検査適応の診断基準

年齢	DNA検査適応のための症状
乳児	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
小児	1. 筋緊張低下に加え哺乳障害の既往 2. 全般的発達遅滞
青少年	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往 2. 全般的発達遅滞 3. 過度の食欲、体幹部中心の肥満
成人	1. 軽度発達遅滞 2. 過度の食欲、体幹部中心の肥満 3. 視床下部性腺機能不全と特徴的行動異常

(Gunay-Aygun M, et al.: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108:92, 2001 より引用, 一部改変)

の低体温, 夏の高体温, 呼吸中枢不全による中枢性呼吸障害に起因した突然死, 性の中枢不全による二次性徴発来不全, 情緒中枢不全による性格障害などを呈する。

1993年にHolmらが, 診断基準を報告した(表2)<sup>6)</sup>。また2001年にCassidyらのグループが, DNA検査を実施すべきか否かを定める簡単な臨床症状の診断基準を発表している(表3)<sup>7)</sup>。Holmらの診断基準は臨床症状中心であったが, Cassidyらのものは臨床症状は可能な限り簡略化されて, 検査重視の方向になっている。このような診断基準の変化は, 診断技術の進歩が背景にあると思われる。

治療法の根幹は, ①食事療法, ②運動療法, ③成長ホルモン補充療法, ④性ホルモン補充療法, ⑤性格障害, 異常行動への取り組み, の5本柱である。食事療法と運動療法は, 生涯にわたり不可欠である。摂取カロリーは身長1cmあたり10kcal/日が低年齢から成人まで使用可能な指標である。運動は, 患者が筋力低下, 肥満を伴うため実践には困難を伴うが, 水泳で成功している例は少なくない。

2002年からわが国でも成長ホルモン補充療法が開始され, 劇的に患者のQOL改善をもたらしている。成長ホルモンは, 本症では低身長改善目的で認可されているが, 本症で成長ホルモンを使用する最大の目的は, 体組成改善による将来の心臓・脳血管の血管障害のリスクを下げること, 筋力向上に伴う活動性増加(粗大運動能力の改善)

である。しかし, 現在の成長ホルモン適応認可が低身長のためのため, 患者の約半数は適応基準から外れること, また, 成人での使用が認められないため成長ホルモン中止後の体組成悪化などの問題がある。今後, 成長ホルモン使用の適応拡大が不可欠となる。

PWS患者では性腺機能不全は必発であり, それに起因した臨床症状も多い。二次性徴発来不全, 骨密度低下, 筋力低下, 精神的劣等感などである。そのため, 性ホルモン補充は理にかなった治療法である。女性への性ホルモン補充は反対意見がないが, 男性への男性ホルモン補充は患者の攻撃性を増悪させ, 性格障害を悪化させることが危惧され, 実際はあまり行われていないのが実情である。男性ホルモン補充に伴う性格障害悪化には学問的根拠はなく, 全く寓話的な話であり, 性ホルモン補充は実践すべき治療法である。

性格障害への取り組み, とりわけ向精神薬の選択に関しては今後の課題である。現在まで, 前述のsnoRNA中, HBII-52がセロトニン受容体作用に関連する遺伝子であることが証明されており, 以前から臨床現場で選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)の効果が認められていたことなどから, 今後, 薬物治療法の整備が望まれる。

本疾患患者で生涯にわたり問題となるのは, 性格障害, 異常行動である。これらに対する対応の仕方には, 家族, 医師, 看護師, 教師, 心理士などのチーム医療なくして成功は望めない。患者の異常行動は, 時として反社会的傾向の行動(放火, 盗み, 虚言, 火災警報器を押す, ストーカー的行動など)を呈するため, 社会から孤立することが少なくない。この疾患の難しさは, 病因の複雑さのみならず, 周囲に理解されることが困難な症状にもある。今後, ますますの疾患への理解と多職種の人たちによるきめ細かい連携が必要である。

## 文 献

- 1) Prader A, et al.: Ein syndrom von adipositas, kleiwuchs, kryptorchidismus und oligophrenie 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) Sahoo T, *et al.* : Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet* 40 : 719-721, 2008
  - 5) 永井敏郎 : Prader-Willi 症候群の自然歴. *日児誌* 103 : 2-5, 1999
  - 6) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993
  - 7) Gunay-Aygun M, *et al.* : The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108 : 92, 2001

## III 臨床的特徴

## 2 成長パターン：成長曲線

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、低身長、肥満、糖尿病、性腺機能不全など多くの内分泌学的異常を呈する疾患である。特に低身長に対して、わが国では 2002 年から健常者の  $-2$  SD 以下の低身長に対する成長ホルモン (growth hormone: GH) 使用が小児慢性特定疾患の適応になっている。小児慢性特定疾患に指定されることで本症の社会的知名度は飛躍的に向上し、医療関係者のみならず、行政、学校、マスコミなどの関係者らが PWS について少なからず知識をもつようになってきた。この小児慢性特定疾患適応認可を厚生省 (現在の厚生労働省) から得るにあたり、筆者らの作成した日本人 PWS 疾患特異的成長曲線が大きな力を発揮した。疾患特異的成長曲線を作成することは、将来の患者最終身長予測が可能になるばかりでなく、たとえば GH 治療による治療効果の客観的判定も可能となる。事実、現在まで小児慢性特定疾患で GH 使用が認可されている疾患 (Turner 症候群、軟骨無形成症、PWS) では、日本人独自の疾患特異的成長曲線が完成している。

### 1 日本人 PWS 患者の身長 (図 1, 図 2) と体重 (図 3, 図 4) の成長曲線作成

筆者らの作成した成長曲線<sup>1)</sup>は、臨床的に Holm らの診断基準<sup>2)</sup>(p.4 の表 2 を参照のこと) で PWS と診断された 252 人 (男 153 人, 女 99 人, 年齢 0~24 歳) をもとに作成した。身長データか、または、可能なかぎり年余にわたる縦断的データ集積を目指したが、一部、横断的データも含まれており、成長曲線としては、セミ縦断的成長曲

線となったが、臨床的には十分対応可能である。対象患者中 198 人が染色体 15q11-13 欠失、26 人が片親性ダイソミー (uniparental disomy: UPD)、28 人が検査結果不明であった。平均観察期間は、男性で 7 年 3 ヶ月、女性で 6 年 1 ヶ月であった。このデータをもとに、重み付け移動平均法で 1 ヶ月ごとのデータを予測算出した。このデータを用い、0~2 歳は length (長さ; 仰臥位で計測)、2~17 歳は height (身長; 立位で計測) の成長曲線を、最終的には eye-fitting 法にて決定した。

体重成長曲線は、食事制限や盗食による過食などによる体重の人為的関与が大きすぎるため、重み付け移動平均法による 1 ヶ月ごとの予測値の算出は不可能であった。そのため、体重の成長曲線は生データをそのままプロットし、PWS 患者の体重の範囲を体重の成長曲線としたが、今後、改善の余地がある。

### 2 PWS 患者の成長パターン

PWS 患者の平均生下時身長は、男子 48.0 cm ( $n=117$ ), 女子 48.0 cm ( $n=85$ ) で、健常児と比較して有意差はなかった<sup>1)</sup>。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 3 rd% を大きく下回った。最終身長は、男性で  $147.7 \pm 7.7$  cm, 女性で  $141.2 \pm 4.8$  cm であった。最終身長は健常者に比較して、男性で 21.9 cm, 女性では 15.8 cm 下回り、男性の低身長が目立った。欧米のデータをみても、健常者の平

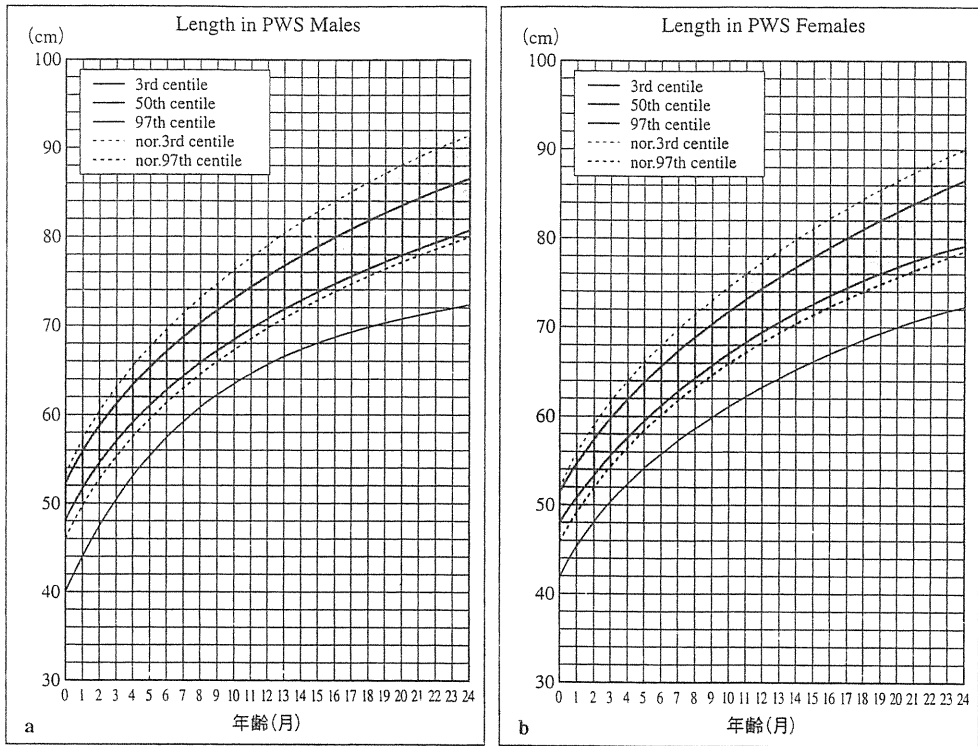


図1 2歳までの身長の成長曲線  
 a: 男子, b: 女子 [製作者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科(禁無断転載, 複製)]

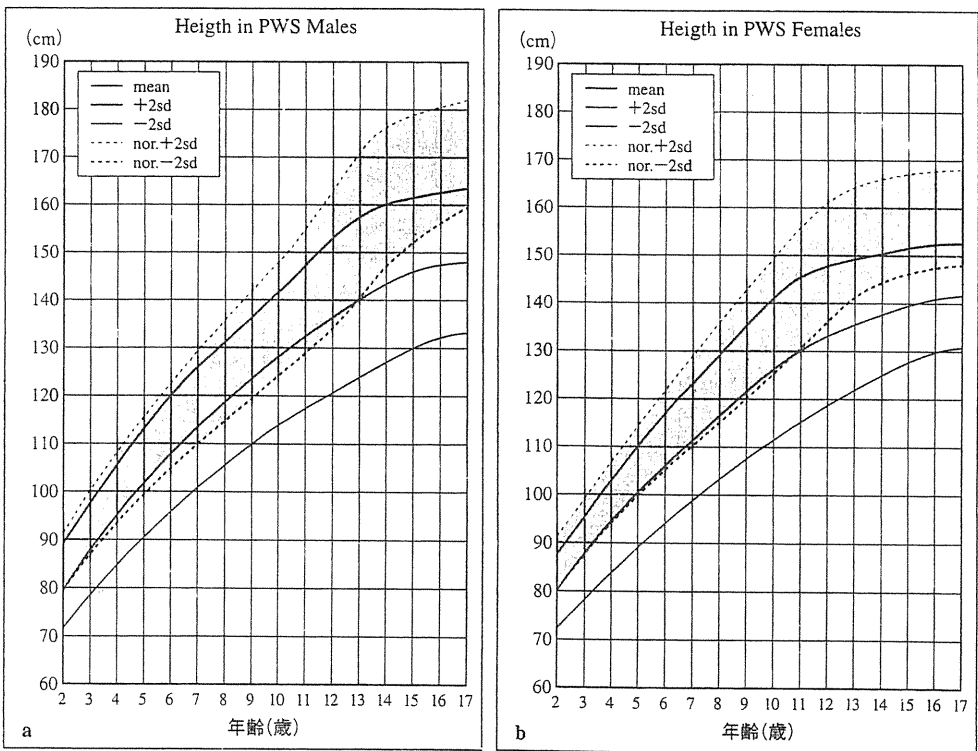


図2 17歳までの身長の成長曲線  
 a: 男子, b: 女子 [製作者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科(禁無断転載, 複製)]



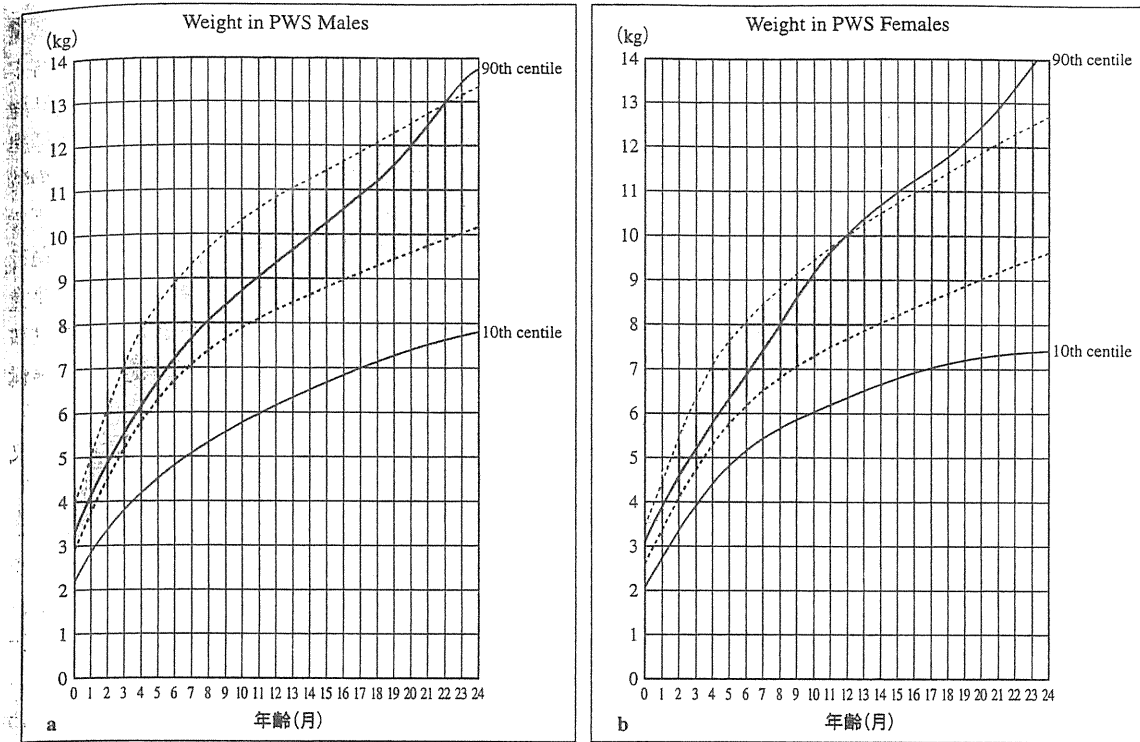


図3 2歳までの体重の成長曲線

a：男子，b：女子〔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)〕

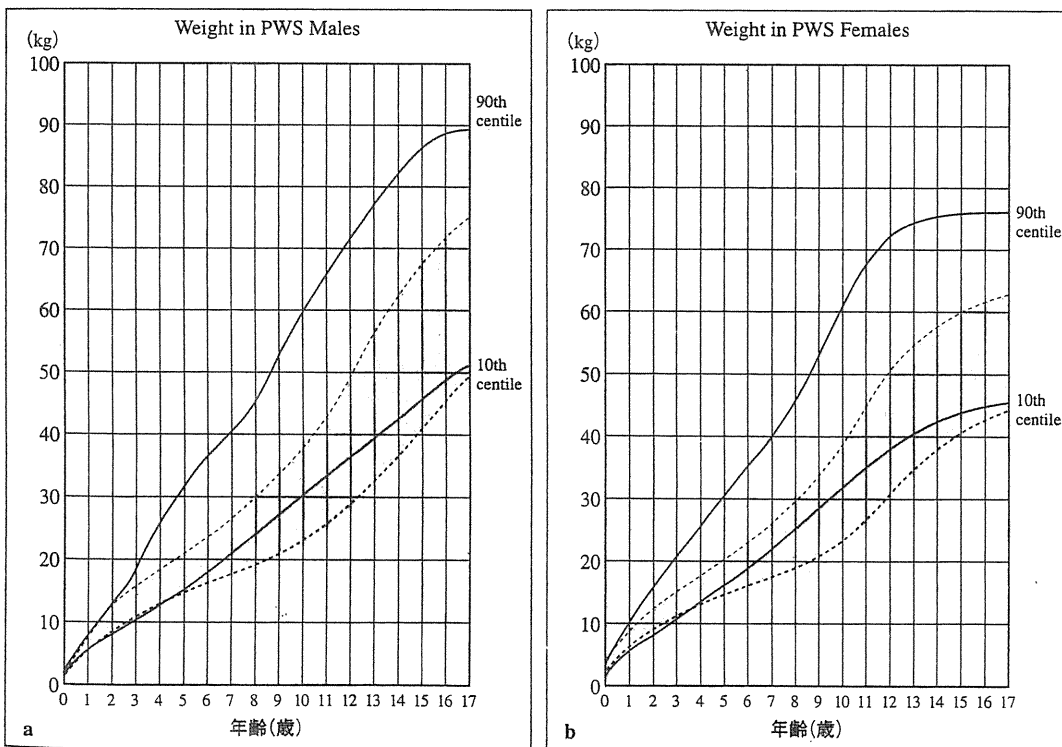


図4 17歳までの体重の成長曲線

a：男子，b：女子〔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)〕

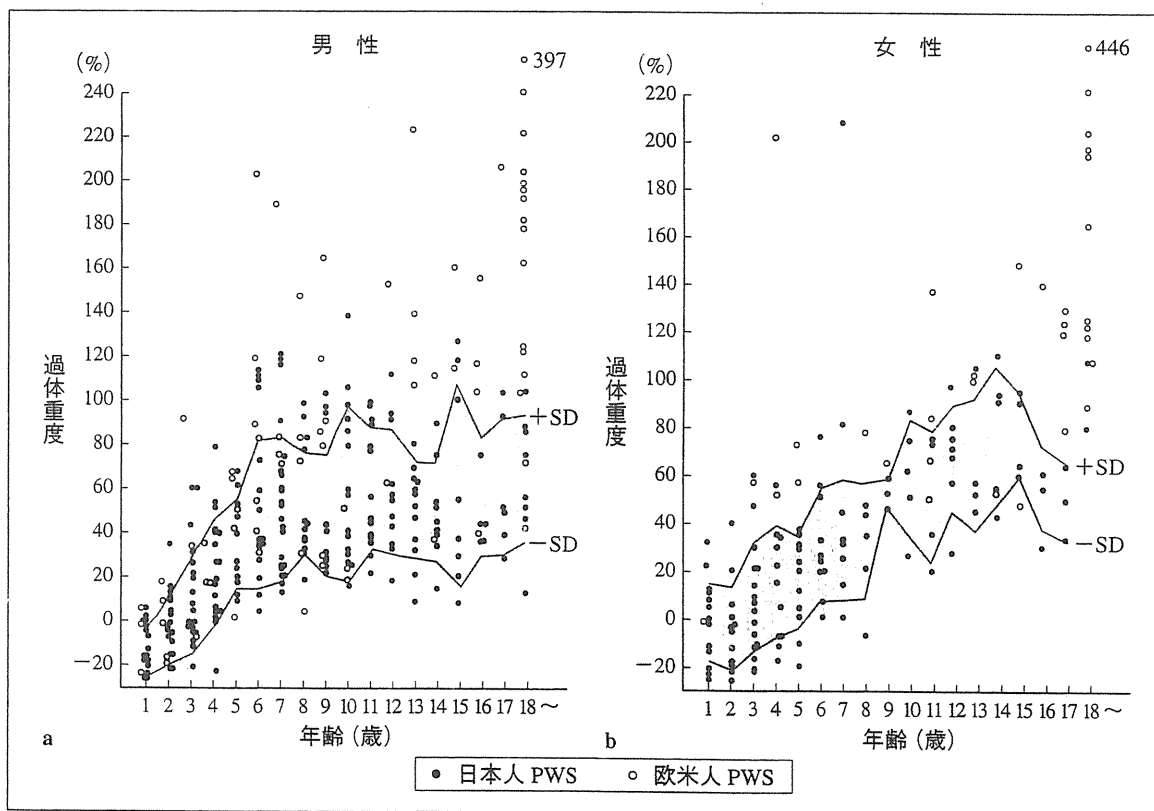
均身長から、男性が 22.2 cm、女性が 15.0 cm 下回った<sup>3)</sup>。この人種間を越えた男女の最終身長差は、通常、思春期での身長獲得が男性では 25~30 cm で、女性では 20~25 cm と差があることから、思春期での身長加速の乏しい PWS 患者では、この差が反映されているのかもしれない。遺伝子型の区別では、生下時身長は UPD 患者が欠失患者に比較して有意に低かったが、身長の成長曲線パターンや最終身長に有意差はなかった。

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）  
a: 男子, b: 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<sup>4)</sup>、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

## 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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4-6)</sup>。

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<sup>7-15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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)<sup>16)</sup>。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
総摂取量 (kcal)	267 (162~532)	270 (92~497)	314 (125~535)	NS
総摂取量 (g)	21.4 (5.8~43.9)	9.9 (4.0~28.7)	7.7 (3.8~19.0)	P=0.04
タンパク質 (g)	19 (3~46)	40 (12~93)	7.7 (3.8~19.0)	P<0.01
脂質 (g)	16 (4~38)	28 (8~68)	42 (15~65)	P<0.01
糖質 (g)	0 (-4.6~3.6)	-2.4 (-14.3~0.7)	-0.9 (-9.3~3.7)	P<0.01
割合 (%)	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<sup>17)</sup>。

## 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<sup>18)</sup>、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る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<sup>19,20)</sup>、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<sup>21)</sup>。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

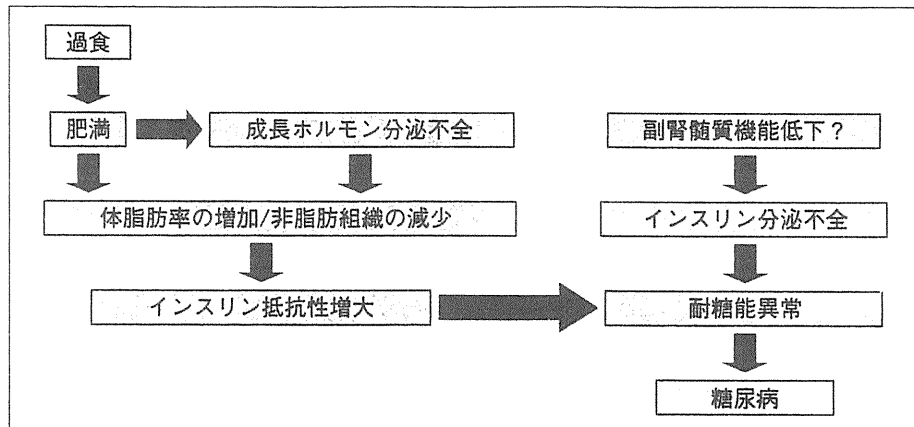


図 PWS における糖尿病の成因

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<sup>22)</sup>。

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<sup>18,23)</sup>。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に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<sup>24)</sup>。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<sup>24,25)</sup>。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<sup>24~26)</sup>。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<sup>25)</sup>。

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<sup>27)</sup>。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  
伴う糖尿病合併症（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  
し、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、厳密なものでも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、家庭にいる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<sup>28)</sup>。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  
いさかいが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<sup>29)</sup>、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<sup>22)</sup>。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<sup>30)</sup>。  
筆者らは塩酸メトホルミンと  $\alpha$  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た  
いより、家族が過食をより気をつけるよう努力  
している点大きい。

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、短期的には食事量が減少したが、  
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、有効であつた  
という報告<sup>31)</sup>と長期では無効であるという報告<sup>32)</sup>  
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	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	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, 網膜症は軽微	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 歳より来院なし	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グルコナーゼ阻害薬, 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<sup>33)</sup>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

## 1 筋力低下

獨協医科大学越谷病院小児科 村上信行

国立精神・神経医療研究センター病院名誉院長 埜中征哉

筋力低下・筋緊張低下は、Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者の重要な症状の一つである。PWS 患者は新生児期に著明な筋力低下・筋緊張低下を呈し、フロッピーインファントである。また、哺乳困難がみられるため経管栄養が必要になることが多いことは本症の特徴である。本症にみられる筋力低下・筋緊張低下は新生児期に著明であるが、その後、徐々に軽快し、哺乳も可能となる。筋力低下・筋緊張低下により運動発達の遅れがみられるが、その改善により 2 歳を過ぎた頃から独歩可能となる。筋力低下・筋緊張低下は改善するが、成人になっても残存し、正常化することはない。

本項では、筋力低下の臨床症状、筋力低下の体格形成による検討や筋病理学的検討などについて概説する。

### 1 フロッピーインファント

フロッピーインファントとは筋緊張の低下がある①奇異なみなれない姿勢、②受動運動に対する関節の抵抗の減弱、③関節可動域の拡大、の特徴を示すものである。フロッピーインファントの鑑別として、筋力低下のあるものと筋力低下のないものに分けられる。PWS は筋力低下のない群に分類されることが多い。しかし、これは PWS のフロッピーインファントとなる原因が筋組織の異常ではないと考えられるためであろう。PWS 患者に筋力低下がみられることは事実である。この点での混乱を避けるため、ここに記しておく。

## 2 筋力低下にかかわる臨床症状

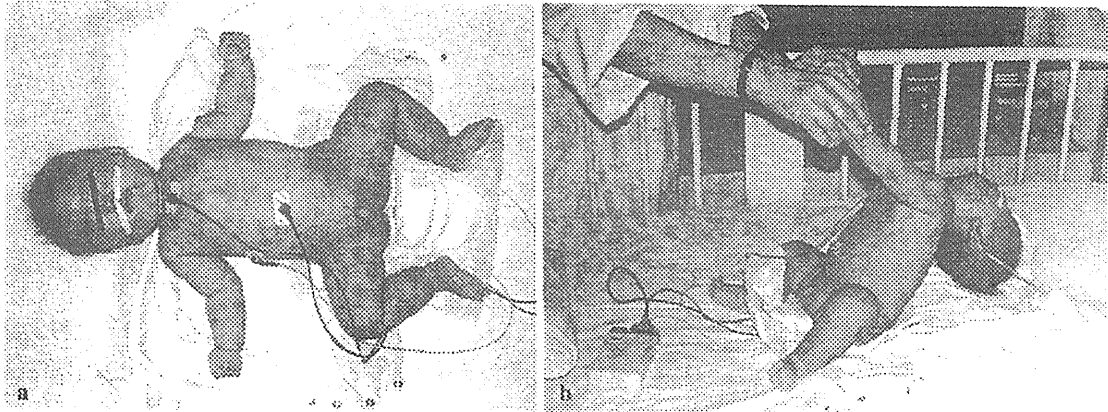
### a. 胎児期・分娩期

PWS 患者では胎児期から筋力低下・筋緊張低下が認められ、在胎 24 週以降に活動性の低下、胎動微弱がみられる<sup>1)</sup>。また、胎動を感じる週数が正常児に比較して明らかに遅れる。この時期からフロッピーインファントの状態であるため、関節の過伸展などにより一過性に異常な肢位をとることが胎児エコーで観察される<sup>1)</sup>。また PWS では、胎児期から嚥下能の低下がみられるため羊水過多がみられる。分娩時には、筋力低下・筋緊張低下のため Apgar スコアは低下する。

### b. 新生児期・乳児期

筋力低下・筋緊張低下は PWS 患者のほぼ全例に認められ、新生児期に特に著明であり、フロッピーインファントである (図 1)。出生後も体動が著しく少ない。吸啜反射などの原始反射も低下または消失する。顔面筋などの筋力低下・筋緊張低下のため吸啜が困難で、哺乳障害がみられる。このため体重増加不良を認め、経管栄養が必要となることが多い。これらは、PWS 患者の新生児期における重要な特徴である。また、PWS の診断基準にもあげられている長頭、狭い前額部、下がった口角などの特異顔貌も、筋力低下・筋緊張低下によるものとされている。哺乳障害は出生後 6 ヶ月頃までに改善し、経管栄養は必要なくなる。四肢・体幹にみられる筋力低下・筋緊張低下も出生後 8 ヶ月頃から改善がみられる。

先天性ミオパチー (例：ネマリンミオパチーなど) も顔面筋罹患、全身の筋力・筋緊張低下がみ



**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る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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。成人でも LBM は増加するが、3% 程度である<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

### 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<sup>9)</sup>、7 例の PWS 患者の筋病理学的検討を報告している。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<sup>8)</sup> 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<sup>10)</sup>。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