Prader-Willi 症候群の内分泌学的検討

自験4症例と文献的考察

	大	橋	輝	久
	武	田	克	治
	森	岡	政	明
岡山大学医学部泌尿器科学教室	赤	枝	輝	明
(主任 大森弘之教授)	公	文	裕	己
	光	畑	直	喜
	大	森	弘	之
岡山大学医学部小児科学教室	樋	口	譲	二
(主任 木本浩教授)				

ENDOCRINOLOGICAL STUDY ON PRADER-WILLI SYNDROME: REPORT
OF FOUR CASES AND REVIEW OF LITERATURE

Teruhisa Ohashi, Katsuji Takeda, Masaaki Morioka, Teruaki Akaeda,

Hiromi Kumon, Naoki Mitsuhata and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

Joji Higuchi

Department of Pediatrics, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Hiroshi Kimoto)

Four prepubertal boys with Prader-Willi syndrome are herein reported. They were 7-6/12 (Case 1), 5 (Case 2), 3-4/12 (Case 3) and 5-8/12 years old (Case 4) respectively. All of them had typical symptoms, such as hypotonia, hypomentia and hypogonadism (cryptorchidism, small penis and hypoplastic scrotum) and three of them had obesity. Patients of case 2 and 4 had retarded bone age on X-ray examination and that of case 1 had abnormal glucose tolerance.

Endocrinological studies showed normal adrenal and thyroid function in all cases. Plasma growth hormone and thyroid stimulating hormone were also normal before and after administration of insulin and thyrotropin releasing hormone (TRH) respectively. As for plasma prolactin three of them were normal before and after TRH administration, while case 1 showed high basal levels at various ages. As for plasma luteinizing hormone and follicle stimulating hormone, three of them showed normal response to luteinizing hormone releasing hormone, while the patient of case 1 showed a low basal level and response at the age of 7 years old, but showed almost normal response at 10 years old. Human chorionic gonadotropin administration caused a variable increase in plasma testosterone (T) and estradiol. However, there was no relationship between plasma T and hypogonadism. Therefore, it was suggested that hypothalamic-pituitary-gonadal function of male patients with Prader-Willi syndrome was variable at prepubertal stage.

This paper contains statistical studies on 61 cases of male patients with Prader-Willi syndrome reported in Japanese literature including our 4 cases.

要旨：4名の思春期前の Prader-Willi 症候群男子患者を報告する。年齢は7歳6カ月（症例1）、5歳（症例2）、3歳4カ月（症例3）、5歳8カ月（症例4）であり、全例、筋緊張低下、知能低下、性腺發育不全（停留辜丸、矮小陰茎、陰囊發育不全）の典型的臨床症状を有しており、また3例に肥満、症例2、4に骨年齢遅延、症例1に耐糖能異常が認められた。

内分泌学的検査では副腎、甲状腺機能に異常なく、また血漿 GH、TSH も insulin、TRH 負荷に対し、各々正常反応を呈した。血漿 PRL に関しては4例中3例は TRH 負荷に対し正常反応を示したが、症例1は各年齢で検査したがいずれも高値であつた。血漿 LH、FSH に関しては4例中3例が LH-RH 負荷に正常反応を示したが、症例1は7歳時 basal、反応とも低下を示したが、10歳時にはほとんど正常反応を認めるようになった。血漿 T、E₂ は HCG 負荷により種々の程度の増加を認めたが、外性器不全との間に密接な関連性は認められなかつた。以上より Prader-Willi 症候群男子患者における視床下部、下垂体、性腺機能は思春期前では変動に富んでいる事が示唆された。

なお本論文では自験例4例を加えた本邦集計61例についての文献的考察も併わせ行なつた。

緒 言

Prader-Willi 症候群は生後まもなく筋緊張低下による哺乳力低下がみられ、そのため経管栄養が必要となるが、次第に回復するため見過ごされる事が多い。しかし成長するにつれ食欲亢進による肥満、知能低下、外性器發育不全といった特異な症状を有するため、別名 hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity (HHHO or H₃O) 症候群とも呼ばれている稀な疾患である。我々は最近、4例の本症候群男子患者を経験し、種々の内分泌学的検査を詳細に行なつたので、その検討結果を本邦集計例についての文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1．大○寛○，7歳6カ月

初診：昭和51年11月8日

入院：昭和52年7月25日

主訴：矮小陰茎，両側陰囊内容欠如

家族歴：血族結婚なく父親29歳，母親28歳の第2子で母親の妊娠中ホルモン剤の投与は受けていない。なお10歳の兄には異常を認めていない。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：妊娠41週に正常分娩にて出生。生下時体重2,520g。数日間仮死状態であり、筋緊張低下を認め、哺乳力弱く、50日間鼻腔栄養を受けた。2歳頃より肥満、外性器發育不全、精神運動發育遅延（発語は3歳）がみられ、また4歳時に両側陰囊内容欠如に気が付き、本学小児科受診し Prader-Willi 症候群の診断を得て当科に紹介された。

入院時現症：身長 121.5cm（8歳3カ月時の平均値±2.5SD：124.2±13.0cm）、体重 42.5kg（24.4±8.3kg）と著明な肥満および小肢端症を認めた。またアーモンド

Fig. 1 General appearance of case 1 reveals obesity and small penis

様眼裂、鞍鼻、魚様口唇も認めたが、胸腹部理学的所見に異常は認めなかつた。陰茎は伸張時 2.0cm と矮小であり、仮性包茎を認めた。陰囊は發育不良であり、左辜丸はソ徑部に触知するも、右辜丸は触知しなかつた。

入院時検査成績：血圧 134/88mmHg。末梢血液像で WBC 11,400 と軽度増加をみるも、血清電解質、血清蛋白、肝機能に異常を認めなかつた。空腹時血糖は 90mg/dl と正常であつたが 50g GTT で2時間値が 164mg/dl と耐糖能の異常が認められた。検尿、眼底検査、胸部

X-P, トルコ鞍 X-P, 手根骨 X-P, ECG に異常なく, 性クロモゾーム 46XY, 性クロマチン陰性であった。田中ピネー式による知能検査で IQ 70 と低下を認めた。

手術所見：昭和52年8月2日, 全麻下に手術を行ない, 両側ソ径部に小さな睾丸を認め, 固定術を施行した。同時に行なつた睾丸生検の病理組織学的検査では精細管の軽度狭小化, germ cell の減少が認められた。

経過：母親に食事指導し, 外来にて経過観察中であるが, 母親のいう事を聞かずに過剰摂取し, 現在身長 133 cm (10歳4カ月: 134.5±14.3cm), 体重 57kg (30.2±11.3kg) と肥満が増強している。陰茎は伸張時 5.5cm であり, 両側睾丸は陰嚢内に固定されているが, 左睾丸は萎縮性である。空腹時血糖 82mg/dl, コレステロール 186mg/dl と正常範囲に認められた。

症例2. 川〇〇〇, 5歳。

初診：昭和52年3月30日

入院：昭和52年4月25日

主訴：矮小陰茎, 両側陰嚢内容欠如

家族歴：血族結婚なく父親27歳, 母親26歳の第1子で母親妊娠中, ホルモン剤の投与は受けていない。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：妊娠40週で吸引分娩にて出生。生下時体重 3,300g, 生直後より体動が少なく, 筋緊張低下を認め, 啼泣力, 哺乳力弱く, 1週間鼻腔栄養を受けた。1カ月頃より肥満, 骨の発育不良, 先天股脱, 外性器発育不全に気づき, 4カ月時本学小児科に入院し, Prader-Willi 症候群の診断を得た。今回, 停留睾丸の処置, 外性器発育不全の精査のため当科受診す。

入院時現症：身長 89cm (5歳1カ月時: 106.6±11.0 cm), 体重 20kg (17.3±5.5kg) と低身長および小肢端症を認めた。鞍鼻, 魚様口唇を認めたが, 胸腹部理学的所見に異常は認めなかつた。陰茎は伸張時 2.9cm と矮小であり, 真性包茎を認めた。陰嚢は発育不良で, 左睾丸はソ径部に触知するも, 右睾丸は触知しなかつた。

入院時検査成績：血圧 136/60mmHg。末梢血液像で WBC 10,900 と軽度増加をみるも, 血清電解質, 血清蛋白, 肝機能に異常を認めなかつた。空腹時血糖は 92mg/dl と正常であり, 15g GTT も正常反応を呈した。検尿, 眼底検査, 胸部 X-P, トルコ鞍 X-P に異常は認めなかつたが, 手根骨 X-P による骨年齢は 2~3歳で骨発育遅延が認められた。性クロモゾーム 46XY, 性クロマチン陰性であった。

手術所見：昭和52年5月24日, 全麻下に手術を行な

Fig. 2 General appearance of case 2 reveals small stature and small penis

い, 両側ソ径部に年齢相応の大きさを有する睾丸を認め, 固定術を施行した。同時に行なつた睾丸生検の病理組織学的検査では年齢相応の発育が認められた。

経過：母親に食事指導し, 外来にて経過観察中であるが, 現在身長 100.5cm (7歳5カ月時: 119.8±12.5 cm), 体重 29kg (22.3±6.8kg) と著明な低身長を呈するようになった。陰茎は伸張時 4cm であり, 両側睾丸は陰嚢内に固定されている。

症例3. 岡〇昭〇, 3歳4カ月

初診：昭和53年9月8日

入院：昭和54年3月5日

主訴：外性器発育不全, 両側陰嚢内容欠如

家族歴：血族結婚なく, 父親33歳, 母親30歳の第2子で母親の妊娠中ホルモン剤の投与は受けていない。5歳の兄に異常を認めていない。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：満期正常分娩にて出生。生下時体重 2,750g。生直後, 仮死状態であり, 哺乳力弱く, 4カ月間経管栄養を受けた。同時に両側陰嚢内容欠如を指摘され, Prader-Willi 症候群を疑われた。その後肥満, 言語, 運動機能の発達遅延を認めた。今回, 外性器発育不全の精査, 治療を目的として当科受診す。

Fig. 3 General appearance of case 3 reveals obesity and small penis

入院時現症：身長 108cm (3歳10ヵ月時：98.9±10.5 cm)，体重 20.5kg (15.3±4.0kg) と肥満，および小肢端症を認めた。ほぼ全身の筋緊張が低下し，アーモンド様眼裂を認めた。陰茎は伸張時 3cm であり，陰嚢は発育不良であり，両側睪丸はソ径部にも触知しなかった。

入院時検査成績：血圧 118/60mmHg。末梢血液像，BUN，肝機能に異常なく，空腹時血糖も 84mg/dl と正常であつた。検尿，胸部 X-P，トルコ鞍 X-P，ECG に異常はないが，手根骨 X-P による骨年齢は2歳と骨発育遅延が認められた。性クロモゾーム 46XY，性クロマチン陰性であつた。

手術所見：昭和54年3月15日，全麻下に両側睪丸固定術および睪丸生検を施行した。両側睪丸は肉眼的にはやや矮小であるが，組織学的検査では年齢相応であつた。

経過：母親に食事指導し，外来にて経過観察中であり，現在身長 108.5cm (4歳4ヵ月時：102.2±10.0cm)，体重 23.5kg (16.1±4.5kg) である。陰茎は伸張時 4cm であり，両側睪丸は陰嚢内に固定されている。患者は3年保育の幼稚園へ通っているが発語の遅延を認めている。

症例4. 藤○渉，5歳8ヵ月

初診：昭和53年10月23日

入院：昭和53年12月18日

主訴：矮小陰茎，右陰嚢内容欠如

家族歴：血族結婚なく，父親27歳，母親24歳の第1子で母親の妊娠中ホルモン剤の投与は受けていない。

既往歴：3歳時，頭部を打撲し，以後痙攣発作を2回認めている。

現病歴：満期産なるも生下時体重 1,950g と未熟児であり，哺乳力弱く，2ヵ月間 incubator 内で保育された。また3～4ヵ月頃まで運動機能の発育障害がみられ，1歳時に某病院にて入院精査を受けるも，停留睪丸以外異常なしといわれ放置。しかし3歳頃より肥満が著明となる。今回，停留睪丸の処置のため当科紹介される。

入院時現症：身長 114cm (5歳9ヵ月時：110.1±11.0cm)，体重 30kg (18.4±6.0kg) と著明な肥満を呈し，特に躯幹，大腿部の皮下脂肪の発達著明であつた。アーモンド様眼裂，多数の齲歯を認め，急性扁桃腺

Fig. 4 General appearance of case 4 reveals obesity and small penis

炎を発病していたが，胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。陰茎は伸張時 3.5cm と矮小であり，仮性包茎を認めた。陰嚢は発育不良であり，左睪丸は陰嚢内に触知するも 0.5ml とやや小さく，右睪丸はソ径部に触知した。

入院時検査成績：血圧 138/90mmHg. 末梢血液像で WBC 15,000 と増多をみる以外、BUN, 血清蛋白異常なく、空腹時血糖も 84mg/dl と正常であつた。検尿、胸部 X-P, トルコ鞍 X-P, 手根骨 X-P, ECG に異常なく、性クロモゾーム 46XY, 性クロマチン陰性であつた。田中ビネー式による知能検査で IQ 71 と低下を認めた。

手術所見：昭和54年1月11日、全麻下に右睪丸固定術および両側睪丸生検を施行した。右睪丸は肉眼的にやや小さいが組織学的検査では両側共年齢相応であつた。

経過：母親に食事指導し、外来にて経過観察中であるが、身長 118.5cm (6歳5ヵ月時：114.2±12.0cm), 体重 30.8kg (20.0±6.0kg) であり、陰茎は伸張時 4.5cm, 両側睪丸は陰囊内に固定され、1.5~2ml の大きさを有している。また痙攣発作に対しルミナルを内服している。なお患者は4月に小学校へ入学するも、成績は一番悪く、現在症例1, 2と同様の特殊学級編入について考慮中である。

内分泌学的検査

A) 検査項目および測定法

血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), cortisol (F) は第1ラジオアイソトープ社製 RIA キット, T_3 , T_4 , growth hormone (GH) はダイナボット社製 RIA キット, prolactin (PRL) はダイナボット社および第1ラジオアイソトープ社製 RIA キット, thyroxine stimulating hormone (TSH) は Thadebas 社製 RIA キットにより測定した。また testosterone (T), dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S), estradiol (E_2) は既に報告した RIA 法によつた^{1)~3)}。平常値について prepubertal stage で明確な値を示すのは困難であるが著者らは5~10歳の正常範囲を下記の如くとした。即ち LH: 3.5~15.0mIU/ml, FSH: 1.2~15.0mIU/ml, F: 5.0~20.0 μ g/dl, T_3 : 1.0~2.2ng/ml, T_4 : 5.0~12.0 μ g/dl, GH: <10ng/ml, PRL: <25ng/ml, TSH: <8.0 μ U/ml, T: >20ng/dl, E_2 : 5.0~20pg/ml, DHA: 70~250ng/dl, DHA-S: 5~40 μ g/dl である。

また負荷テストとしては GH, F については insulin 0.1U/kg 体重を静注し, TSH, PRL については thyrotropin releasing hormone (TRH) 7~10 μ g/kg 体重を静注し, LH, FSH については luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) 3 μ g/kg 体重を静注した。症例によつては exercise 即ち階段, 平地走行を20分間

行なつた後、採血測定した。負荷に対し, LH: 15mIU/ml 以上, FSH: 10mIU/ml 以上, GH: 10ng/ml 以上, TSH: 10 μ U/ml 以上, PRL: 15ng/ml 以上の増加, F: 20 μ g/dl 以上となつたときを正常反応とした。

T 分分泌予備能としては human chorionic gonadotropin (HCG) 4,000U. 3日間, 連続筋注負荷し T の peak が 140ng/dl 以上あるいは basal の4倍以上となつたときを正常反応とした。なお E_2 の反応については prepubertal stage の症例が少ないため記載を控える。

B) 成績

症例1. 8歳時の TSH は測定感度以下であつたが, T_3 : 1.83ng/ml, T_4 : 9.3 μ g/dl と甲状腺機能に異常は認められず, GH も 1.4ng/ml と著変をみなかつた。LH, FSH については Fig. 5 に示した如く, 7~10歳時まで

Fig. 5 Plasma LH, FSH, GH, PRL and F levels before and after LH-RH, TRH stimulations and exercise (Case 1)

みたが7歳時 basal, LH-RH に対する反応の低下をみていたものが年齢が増加するにつれ、充分な反応を認めるようになった。PRL については8~10歳時まで検索したが basal は高値であり, TRH に対しては充分な反応を認めた。8歳時の F: 12.5 μ g/dl, DHA: 148ng/dl, DHA-S: 29.3 μ g/dl, 尿中 17-KS: 4.91mg/day, 尿中 17-OHCS: 3.79mg/day と異常なく, 9歳時の DHA: 224ng/dl, DHA-S 140 μ g/dl と成長による副腎性 androgen の上昇が認められた。

Leydig 細胞予備能については Fig. 6 に示した如く, 7歳時の T , E_2 は HCG に対し低反応を認めた。しか

Fig. 6 Plasma T and E₂ levels and responses to HCG stimulation (4,000 i.u. daily for 3 days)

Fig. 7 Plasma LH, FSH, GH, PRL, F and TSH levels before and after LH-RH, TRH, insulin stimulations (Case 2)

し年齢が進むにつれ T, E₂ の basal の上昇を認めている。

症例 2. 5 歳時の TSH : 4.2 μU/ml, T₃ : 1.86 ng/ml, T₄ : 10.3 μg/dl と正常であり, Fig. 7 に示す如く 6 歳時の TSH の TRH に対する反応および T₃ : 1.82 ng/ml, T₄ : 8.8 μg/dl と甲状腺機能に異常は認めない。GH に関しては 5 歳時 exercise を行なつたが 0.7→1.5 ng/ml と低反応であつたが, 6 歳時の insulin 負荷では正常反応を示し, 運動不良による低反応である事が判明した。LH, FSH, PRL, F については Fig. 3 の如く, basal で excitation のためと考えられる F の上昇をみる以外著変なく, いずれも正常反応を呈した。5 歳時の尿中 17-KS : 1.14 mg/day, 17-OHCS : 2.36 mg/day と著変なく, 6 歳時の DHA : 73.3 ng/dl, DHA-S : 31.8 μg/dl と異常は認められなかつた。6 歳時の T, E₂ に関しても Fig. 6 に示す如く, 年齢相応と考えられた。

症例 3. 検査はいずれも 4 歳時に行ない, insulin, TRH, LH-RH 負荷テストの結果を Fig. 8 に示した。まず GH については就寝後 2.1 ng/ml であり, insulin 負荷にて basal, 反応とも異常を認めなかつた。TSH も basal, 反応とも異常なく, T₃ : 1.65 ng/ml, T₄ : 9.7 μg/dl と甲状腺の障害は認めなかつた。LH, FSH, PRL についても basal, 反応とも正常であり, F は就寝後は測定感度以下であるが, insulin によりひきおこされた hypoglycemia に対し正常反応を呈した。DHA に関しては 37.5 ng/dl とやや低下を認めた。

Fig. 8 Plasma LH, FSH, GH, PRL, F and TSH levels before and after LH-RH, TRH, insulin stimulations (Case 3)

Leydig 細胞予備能については Fig. 6 の如く T の basal は低値であるが HCG に対しては充分な反応が認められ, E₂ も正常範囲に認められた。

症例 4. 検査はいずれも 5 歳時に行ない, 日内変動, 運動負荷および LH-RH, TRH テストの結果を Fig. 9 に示した。まず甲状腺系では TSH の basal, 反応とも異常なく, T₃ : 1.5 ng/ml, T₄ : 5.7 μg/dl と正常であり, 病変は認められなかつた。GH は運動負荷に低反応であるが, insulin 負荷に対し正常反応を呈し, これは症例 2 と同様運動不良によるものとする。PRL, LH, FSH についても basal, 反応とも異常は認めなかつた。F は採血時の excitation のためか早朝がやや高値であるが, 日内変動は認められ, 副腎系にも異常はないと考える。DHA は 60 ng/dl とやや低下傾向をみた。

Leydig 細胞予備能については Fig. 6 に示す如く, T は basal, 反応とも低下傾向を認めたが E₂ は異常が認められなかつた。

Fig. 9 Circadian rhythms and responses after exercise in plasma GH, PRL and F. Plasma LH, FSH, PRL and TSH levels before and after LH-RH, TRH stimulations (Case 4)

考 察

1956年 Prader, Labhart, Willi⁴⁾ が新生児期の筋緊張低下, 乳児期より著明になる肥満, 低身長, 外生殖器发育不全, 精神障害を有する疾患を9例報告して以来, この神経筋肉系, 脂肪代謝系, 内分泌系と広範囲な異常を呈する疾患に関心が向けられるようになり, Prader-Willi 症候群あるいは症状にちなんで HHHO 又は H_2O 症候群と呼ばれるようになった⁵⁾. しかしこの疾患はその症状が小児科, 内科, 泌尿器科領域にわたるため, 各領域より報告され, その症例数の把握が困難であった.

本邦では1964年, 大西, 伊藤⁹⁾の報告を第1例目とし, 宮崎⁷⁾が27例, 奥山⁸⁾が男子例27例, 最近, 林正⁹⁾が70例を集計して詳細な検討を行なっているが, prepubertal stage におけるこの疾患の詳細な内分泌学的検討を行なっている報告は少ない. 著者らは泌尿器科領域に関係するのは男子症例のみであるといった観点より, 林正⁹⁾の集計した70例中男子例51例に, その後小児科, 内科, 泌尿器科領域に報告された男子症例(丹田¹⁰⁾の1例, 塩原¹¹⁾の1例, 片山¹²⁾の5例)および自験例4例を加えた62例の内, 年齢他充分な記載のない丹田¹⁰⁾の1例を除いた61例について文献的考察を行なった. なお林正⁹⁾以後女子例は報告されておらず, 本邦では男女合わせて81例となる.

A) 病因, 性差, 年齢

trisomy, XYY, long Y などの染色体異常が8~10%にみられる事¹³⁾¹⁴⁾, Y chromatin 出現率の低下即ち nonfluorescent Y chromosome が多数みられる¹⁵⁾事, 更

には Dunn¹⁴⁾ の9症例の父母の分娩時年齢が Down 症候群などと同様, 35歳, 33.6歳と高齢である事より遺伝子説が提唱されている. しかし自験例を含め家族内発生が少ない事⁷⁾, また本邦集計例81例中, 年齢の判明している39例の出生時の父母の平均年齢は31.4歳, 28.3歳と高年の初産婦に多発する傾向がみられない事などより否定的と考える. 一方, 小奇形, 胎動微弱が約半数にみられる事より胎生期異常ともいわれているが, 未だ明確にはされていない.

性差については宮崎⁷⁾の集計による外国例151例では男:女が2.5:1であるが著者らが集計した81例でも3.05:1であり, ほぼ同様の結果を得た. このように男性に多い理由は伴性劣性遺伝というよりはむしろ外生殖器发育不全, 停留睪丸という外表奇形により, 男子がより発見されやすいためと考える.

年齢については, その特徴的な症状により新生児期~幼児期によく発見され, 著者らの集計例でも約45%が5歳未満に発見されており, 今後, 小児科領域におけるこの疾患に対する関心が高まると共に早期に発見されるものとする.

B) 臨床症状および鑑別診断

現在も広く使用されている臨床症状の分類として, Schneider and Zellweger¹³⁾ が挙げられるが, 著者らもそれに従い本邦男子集計例を検討した (Table 1). この分類によると新生児期より出現する phase 1 と, 乳児期後半以後に出現する phase 2 に大別される. 本邦男子症例についてみると phase 1 では筋緊張低下93.1%, 哺乳, 嚥下障害87.2%および矮小陰茎95.2%, 陰囊の发育不全97.4%, 停留睪丸94%を含む外生殖器不全が100%と記載のあるほとんどの症例で認められ, Prader-Willi 症候群が泌尿器科領域に深く関与している事がわかる. phase 2 では精神運動障害が記載例全例100%認められ, 次に多食肥満75%, 多数の齲歯, エナメル質の欠損60.9%と続き, 以下 Table 1 の如くである. 自験4例でも phase 1, 2 の症状を大部分有しており, 宮崎⁷⁾らの外国集計例とはほぼ同様な結果を得た. なお耐糖能異常については38.5%であり, これは年齢が進むにつれて発症してくるものとする.

鑑別診断としては phase 1 では筋緊張低下を来す良性先天性筋緊張低下症, 先天性筋ジストロフィー, Werdnig-Hoffman 症候群, 出産時の脳損傷, 頭蓋内出血等が挙げられるが, いずれも外生殖器发育不全, 停留睪丸などを有しない事より鑑別可能である. また phase 2

Table 1 Summary of clinical findings in 61 male patients with Prader-Willi syndrome in Japanese literature including our 4 cases.

		case 1	2	3	4
Birth weight (< 2500g)	9/45 (20.0%)	—	—	—	+
Diminished fetal movements	14/29 (48.3%)	—	—	—	—
Poor sucking and swallowing	41/47 (87.2%)	+	+	+	+
Hypotonia	54/58 (93.1%)	+	+	+	+
Hypogonadism	57/57 (100%)	+	+	+	+
Small penis	40/42 (95.2%)	+	+	+	+
Hypoplastic scrotum	38/39 (97.4%)	+	+	+	+
Cryptorchidism	47/50 (94.0%)	+	+	+	+
Mental retardation	54/54 (100%)	+	+	+	+
Obesity	45/60 (75.0%)	+	—	+	+
Small stature	17/43 (39.5%)	—	+	—	—
Abnormal teething	14/23 (60.9%)	—	—	—	—
Retarded bone age	10/24 (41.7%)	—	+	+	—
Abnormal glucose tolerance	15/39 (38.5%)	+	—	—	—

では Laurence-Moon-Biedle 症候群, Fröhlich 症候群, Carpenter 症候群などの肥満, 外性器発育不全を伴う疾患との鑑別が必要であるが, これらは視床下部の器質的障害, 知能障害の有無, 遺伝性, 多趾症, 網膜色素変性などで鑑別可能である。

C) 内分泌動態

まず甲状腺系についてであるが異常がないという報告^{7)11)16)~19)}が多く, 自験例でも全例異常を認めていない。しかし川村ら²⁰⁾が2歳6カ月の男子で過去に手根骨の出現が不良で甲状腺末の投与を受けており, さらにはコレステロールの上昇を認めた症例を報告しており, 甲状腺機能低下症も考えられ, 肥満との関連性も示唆されるが, 肥満の因子としては多数のものがあり断定的ではない。

GH については自験例1, 2, 3とも運動負荷に低反応であったが, これはこの疾患の主要症状の1つである筋緊張低下, 肥満, 知能低下のため充分な負荷が行ない得なかつたものと考え。症例2, 3については insulin 負荷を行なっているが, 充分な反応を認めており, 一般に GH 分泌には異常がないといわれている¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし arginin 負荷に対してのみは無反応ないし低反応であるという報告が多く⁷⁾²¹⁾²²⁾, この異常の原因として前糖尿病状態, 肥満などが挙げられるが Sinclair²³⁾ らの

述べている視床下部における刺激感受性に何らかの障害があるのではないかと考えられ, 更に低身長との関連性についての検討も必要と考える。

PRL についてはほとんどが postpubertal stage の症例であるが異常がないといわれている¹¹⁾¹⁸⁾。prepubertal stage である自験4例でも3例に異常を認めていないが, 症例1では8, 9, 10歳時のいずれもが高値であり, 他に報告がみられず興味ある知見といえる。高 PRL 血症はクロルプロマジン他の薬剤投与, 甲状腺機能低下症, 視床下部, 下垂体腫瘍のときによく認められるが, この症例では下垂体腫瘍の臨床症状のない事, トルコ鞍X線所見, 甲状腺機能に異常なく, また薬剤投与も行なっていない。更には採血時の psychological stress もさほど加わっていないため, 原因については不明であるが, GH と同様視床下部の障害が推察されるが, 今後, この症例でもクロルプロマジン, L-DOPA 負荷などを行なう必要があると考える。

この疾患の主要臨床症状の1つである外性器発育不全と密接な関連性がある gonadotropin (G) 即ち LH, FSH, および T についてであるが, まず尿中 G に関しては正常低値から高値までの種々の報告⁷⁾¹⁴⁾²⁴⁾²⁵⁾があり, また血中 LH, FSH についても低値¹⁷⁾¹⁸⁾, 正常範囲¹⁵⁾²⁶⁾, 高値のもの¹¹⁾²⁷⁾, basal が正常であつても LH-RH に対し

低反応のもの⁸⁾, 更には FSH のみ充分な反応を呈したものの¹²⁾まで種々の variation が認められるが高値例¹¹⁾²⁷⁾はいずれも postpubertal stage である。一方 T については prepubertal stage では低値から正常値⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾, postpubertal stage では低値¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾であり, HCG 負荷に対し低反応の報告¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾が多く, 外性器発育不全の原因となつている事が示唆される。自験例での検討では4例中3例が6歳未満であり, LH, FSH は basal, 反応とも異常を認めなかつたが, T の basal の低下, HCG 負荷に対する反応の低下を認め, 松浦²⁸⁾ら, 田中²⁹⁾らも同様の報告を行なつている。また自験例1で, 7歳時 LH, FSH の basal, LH-RH 負荷に対する反応とも低下を示していたものが年齢が進むにつれて basal, 反応の上昇を認め, 同時に T の basal も増加しており, 下垂体・性腺予備能も出現してくる事が示唆された。

一方睪丸組織像をみると5~6歳まで自験例を含めほぼ年齢相応の発育をみているが⁸⁾¹²⁾, 年齢が進むにつれ精細管の萎縮あるいは未熟化⁸⁾⁹⁾¹⁹⁾²²⁾が進み, postpubertal stage になると精細管の萎縮が顕著となり, 更には精細管の硝子様化, 基底膜の肥厚, Leydig 細胞の増殖を認めた報告¹¹⁾²⁶⁾³⁰⁾³¹⁾もある。以上より, この疾患は睪丸原発障害も存在し, Klinefelter 症候群の eunuchoid 型と類似した hypergonadotropic hypogonadism も推察される。

しかし Steiner³⁰⁾ は自験3例中, 15歳3カ月の尿中 G 低値例で精細管の未熟化, 間質結合組織のみの増殖をみており, また Hamilton¹⁷⁾ らは自験3例の内, 19歳の低 G 値例に対し clomiphene citrate 200mg/day 21日間, 100mg/day 14日間, 50mg/day 6日間投与し, 投与後, LH, FSH の正常化, T の basal および HCG 負荷に対する反応の正常化とともに, 睪丸生検像で spermatogenic arrest であつたものが正常像を呈するに至つたと報告しており, この事は視床下部の障害を示唆しているものである。更には牛島³²⁾ らは自験例5例につき免疫学的検討を行ない, 全例に T 細胞の減少, B 細胞の相対的増加を認めたことより, この疾患には何らかの免疫不全が存在し, この事が視床下部, 脳幹部の未熟性と関連があるのではないかと述べている。

しかし奥山⁸⁾らの報告, および今回の著者らの検討でも LH, FSH, T 値と外性器所見との間に密接な関連性はなく, 塩原¹¹⁾らの16歳の高 LH, FSH 例で睪丸生検像は睪丸原発障害の像を呈しておりながら, T の basal はほぼ正常であり, かつ HCG 負荷に正常反応を認め

ている事などより, この疾患の性腺障害については視床下部性, 睪丸原発性のいずれも考えられると同時に, 標的細胞における androgen 感受性の検討も必要と考える。

E₂ については男子例における報告²⁷⁾²⁸⁾が少ないが, 自験例における E₂ の basal はほぼ年齢相応と考えるが, これは副腎由来の androgen あるいは estrone からの conversion³³⁾³⁴⁾があると考えられ, 更に HCG 負荷にて正常人男子と異なり著明な peak³⁾がみられない事およびこの疾患の成人例に gynecomastia がみられない事より睪丸性 E₂ は低値であると考ええる。

最後に下垂体・副腎系についてであるが, glucocorticoid である尿中17-OHCS あるいは F についてはほぼ正常範囲内に認められるが⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾, ACTH-Z 負荷あるいはメトピロン負荷に対し反応低下をみる報告⁷⁾²⁵⁾³⁵⁾³⁶⁾がある。もし副腎予備能低下が認められるならば肥満, 低身長に影響を及ぼすわけであるが, Rudd³⁵⁾ らは対照として単純性肥満, 小人症患者にも同様の検討を行ない, 正常反応を呈したと述べており, まず関連性はないと考える。

一方, 尿中17-KS は低下傾向を認めるものが多いが⁸⁾⁷⁾⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, これは睪丸性 androgen の低下によるものと考ええる。また血中 DHA, DHA-S については症例3で DHA に低下をみたが, これは睪丸性 DHA の低下も原因の1つと考えられる。なお DHA, DHA-S が思春期発来に役割を果たすとの報告³⁷⁾³⁸⁾もあるが, 今後の経過観察が必要と考える。

D) 治療

治療については未だ確立されたものはないが, まず肥満に対する食事, 生活指導が挙げられる。しかし知能低下例が多く指導の困難さが指摘され, 症例1でも control に苦勞している。この肥満に対し Bistrian⁴⁰⁾ らはカロリー制限でなく, 蛋白制限即ち protein-sparing modified fast を行ない良好な成績を得ている。いずれにせよあまり肥満が顕著になると呼吸困難, チアノーゼ, 心不全などを呈する Pickwick 症候群を合併⁵⁾³⁹⁾するため注意が必要と考える。

糖尿病に関しては10歳前後で顕著となり⁴⁾⁴¹⁾, 主として食物過剰摂取によるためと考えられ, ketoacidosis になりやすく, 成人型糖尿病と同様薬物療法によく反応するといわれている⁵⁾⁴⁰⁾。しかし, なかには Steiner³⁾, 石田²⁷⁾らの報告例にある如く糖尿病性腎糸球体硬化症を呈するものもあり, 致命的な合併症となりうるので, 早期

に肥満に対する治療法ならびに薬物療法が必要である。

最後に性腺不全に対してであるが、まず辜丸固縮術が必要であり、薬物療法では clomiphen citrate¹⁷⁾ が挙げられるが、前項で述べた如く、この疾患における視床下部・下垂体・性腺系の障害については一定の見解が得られておらず、今後の詳細な検討が望まれる。

男子 Prader-Willi 症候群 4 例を経験し、主として内分泌学的検討を加えたので報告すると共に、本邦報告例 58 例を集計し、記載が不十分な 1 例を除く 57 例に自験例 4 例を加えた 61 例について文献的考察を併わせ行なった。

拙筆するに当たりホルモン測定に御協力頂いた本学泌尿器科斉藤利興技官並びに染色体分析をして頂いた本学小児科木村、植原両先生に深謝致します。

尚本論文の症例 1, 2 は第 153 回日本泌尿器科学会岡山地方会にて発表した。

文 献

- 1) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 大森弘之, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討. 第 2 報, クロマトグラフィー不要 RIA による血中 Testosterone を指標とする HCG 負荷テストの意義. 西日泌尿, 40, 491—495, 1978.
- 2) 大橋輝久: 男子における Estrogen の研究. 第 1 報. 正常人男子, 除辜術者, 肝・腎不全患者における血中 Estrogen 動態. 日泌尿会誌, 70, 904—914, 1979.
- 3) 大橋輝久: 男子における Estrogen の研究. 第 2 報. 正常人男子および性腺疾患患者における合成 ACTH, HCG 刺激に対する血中 Estrogen 動態. 日泌尿会誌, 70, 915—927, 1979.
- 4) Prader, A., Labhart, A. and Willi, H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigen Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz. Med. Wschr., 86, 1260—1261, 1956.
- 5) Zellweger, H. and Schneider, H.J.: Syndrome of hypotonia - hypomentia - hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. Amer. J. Dis. Child., 115, 588—598, 1968.
- 6) 大西鍾寿, 伊藤栄源: Prader-Willi syndrome. 小児科臨床, 17, 1661—1665, 1964.
- 7) 宮崎幸枝, 萩島恭子, 稲田信子, 鈴木陽子, 谷村玲子, 香川和子, 矢島邦夫, 石津棟暎, 福山幸夫: Prader-Willi 症候群の 5 例. 日小児会誌, 78, 132—147, 1974.
- 8) 奥山明彦, 永井信夫, 宇佐美道之, 板谷宏彬, 水谷修太郎: Prader-Willi 症候群の 2 例. 日泌尿会誌, 67, 548—557, 1976.
- 9) 林正健二, 小松洋輔, 松田公志: Prader-Willi 症候群の 2 例. 泌尿紀要, 25, 781—787, 1979.
- 10) 円田 均, 生垣舜二, 坂 丈敏, 山中 樹, 川村脩子: Prader-Willi 症候群症例 (7 例). 日泌尿会誌, 68, 798, 1977.
- 11) 塩原信太郎, 安里 公, 北尾 武, 久田友一郎, 宮保 進: Prader-Willi 症候群の 1 成人例. 内科, 44, 512—516, 1979.
- 12) 片山 喬, 柳 重行, 相川英男, 岩間汪美, 島崎 淳: Prader-Willi 症候群の 5 例. 泌尿紀要, 25, 773—779, 1979.
- 13) Schneider, H.J. and Zellweger, H.: Forme fruste of the Prader-Willi syndrome (HHHO) and balanced D/E translocation. Helv. Paediat. Acta, 23, 128—136, 1968.
- 14) Dunn, H.G.: The Prader-Labhart-Willi syndrome: Review of the literature and report of nine cases. Acta Paediat. Scand. Suppl., 186, 1—38, 1968.
- 15) 松田尚太郎, 光川史郎, 白井将文: Prader-Willi 症候群の 2 例. 臨泌, 29, 497—500, 1975.
- 16) 岸 彰, 岡本 喬: Prader-Willi 症候群の 3 例. 小児科臨床, 25, 1073—1079, 1972.
- 17) Hamilton, C.R. Jr., Scully, R.E. and Kliman, B.: Hypogonadism in Prader-Willi syndrome. Induction of puberty and spermatogenesis by clomiphen citrate. Amer. J. Med., 52, 322—329, 1972.
- 18) Tolis, G., Lewis, W., Verdy, M., Friesen, H.G., Solomon, S., Pagalis, G., Pavlatos, F., Fessas, P.H. and Rochefort, J.G.: Anterior pituitary function in the Prader-Labhart-Willi (PLW) syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1061—1066, 1974.
- 19) 沢木博和, 益子紀子, 石原周一, 真野敏明: Prader-Willi 症候群の 2 症例. 小児科診療, 37, 447—455, 1974.
- 20) 川村脩子, 折居忠夫, 笠原昇一: Prader-Willi 症候群と思われる 6 例の検討, 小児科臨床, 24, 2485—2493, 1971.
- 21) 黒木良和: Prader-Willi 症候群. 脳と発達, 4, 358—359, 1972.
- 22) 三浦 正, 菅野理平, 佐藤勝男, 佐久間理恵子, 中村一郎, 工藤信一, 福地総逸, 一条貞敏: Prader-Willi 症候群の 1 例. 内科, 39, 706—709, 1977.
- 23) Sinclair, L., Evans, K. and Wiles, D.: Syndromes of dwarfism and obesity associated with prediabetes. Postgrad. M. J., 46, Suppl., 11—15, 1970.
- 24) Prader, A. and Willi, A.: Das Syndrom von

- Imbezillität, Adipositas, Muskelhypotonie, Hypogonitalismus, Hypogonadismus und Diabetes mellitus mit "Myatonie" Anamnese. Kongr. Psych. Entw. Stör. Kindes-Alt., **1**, 353—357, 1963.
- 25) Buhler, E.M., Rossier, R., Bodis, I., Vulliet, V. and Buhler, V.K.: Chromosomal translocation in a mentally deficient child with cryptorchidism. *Acta Paediatrica*, **52**, 177—182, 1963.
- 26) Wannarachue, N., Ruvalcaba, R.H.A. and Kelley, V.C.: Hypogonadism in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Ment. Defic.*, **79**, 592—603, 1975.
- 27) 石田俊彦, 山本香代, 佐藤昌史, 松本光仁, 上田英憲, 河西浩一: 糖尿病性腎糸球体硬化症を合併した Prader-Labhart-Willi 症候群の 1 例. *代謝*, **12**, 65—73, 1975.
- 28) 松浦幹夫, 田苗綾子, 日比逸郎: 男児性腺機能不全症の診断における HCG test の意義. *ホと臨*, **25**, 997—1002, 1977.
- 29) 田中敏章, 諏訪城三, 高橋 剛, 寺島和光: 血中 testosterone を指標とした男児における HCG テストの検討. *日内分泌会誌*, **54**, 131—142, 1978.
- 30) Steiner, H.: Das Prader-Labhart-Willi-Syndrom Eine morphologische Analyse. *Virchows Arch. A Path. Anat.*, **345**, 205—227, 1968.
- 31) Katcher, M.L., Bargman, G.J., Gilbert, E.F. and Opitz, J.M.: Absence of spermatogonia in the Prader-Willi syndrome. *Europ. J. Pediat.*, **124**, 257—260, 1977.
- 32) 牛島広治, 伊東 繁, 吉野加津哉, 吉岡 毅: Prader-Willi 症候群と考えられる先天性筋緊張低下症に伴う免疫異常について. *小児科臨床*, **32**, 534—538, 1979.
- 33) Hemsell, D.L., Grodin, J.M., Brenner, P.F., Siiteri, P.K. and Macdonald, P.C.: Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**, 476—479, 1974.
- 34) Longcope, C. and Tait, J.F.: Validity of metabolic clearance and interconversion rates of estrone and 17β -estradiol in normal adults. *J. Clin. Endocr.*, **32**, 481—490, 1971.
- 35) Forssman, H. and Hagberg, B.: Prader-Willi syndrome in boy of ten with prediabetes. *Acta Paediat.*, **53**, 70—78, 1964.
- 36) Rudd, B.T., Chance, G.W. and Theodoridis, C.G.: Adrenal response to ACTH in patients with Prader-Willi syndrome, simple obesity and constitutional dwarfism. *Arch. Dis. Child.*, **44**, 244—247, 1969.
- 37) Saez, J. and Bertrand, J.: Studies on testicular function in children: Plasma concentrations of testosterone, dehydroepiandrosterone, and its sulfate before and after stimulation with human chorionic gonadotrophin. *Steroids*, **12**, 749—761, 1968.
- 38) Ducharme, J.R., Forest, M.G., Peretti, E., Sempé, M., Collu, R. and Bertrand, J.: Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 468—476, 1976.
- 39) 赤松正根, 詹 幸雄, 木下敏子, 野村登志彦: Prader-Willi 症候群に合併した Pickwick 症候群の 1 例. *小児科臨床*, **30**, 1243—1248, 1977.
- 40) Bistran, B.R., Blackburn, G.L. and Stanburg, J.B.: Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Willi obesity. *N. Engl. J. Med.*, **296**, 774—779, 1977.
- 41) 山中 樹, 篠田 実: Prader-Willi 症候群. *小児科診療*, **35**, 1445—1455, 1972.

(1979年11月1日受付)