Prader-Willi 症候群の泌尿器科的異常について

神奈川県立こども医療センター泌尿器科 (主任: 寺島和光部長)

佐野 克行 寺島 和光

内分泌科 (主任: 立花克彦医長)

安達 昌功 立花 克彦

UROLOGICAL PROBLEMS IN PRADER-WILLI SYNDROME

Katsuyuki Sano¹⁾, Kazumitsu Terashima¹⁾, Masataka Adachi²⁾ and Katsuhiko Tachibana²⁾

Department of Urology¹⁾ and Endocrinology²⁾, Kanagawa Children's Medical Center

(Director: Dr. Kazumitsu Terashima¹⁾ and Dr. Katsuhiko Tachibana²⁾)

Prader-Willi syndrome is rather a rare disease. However, as it includes 4 features (hypogonadism, hypomentia, hypotonia, and obesity), urologist may see the patients with this syndrome for their gonadal problem. We studied all the 27 cases in our hospital of which data were precisely collected. Among males, 67% of patients had presented themselves first to the department of pediatric internal medicine. One third of the patients were not diagnosed as the syndrome and referred to our clinic because of urological abnormalities. Chromosomal abnormality was seen in 40.9%. We found cryptorchism in all the cases and micropenis in 56%. In females, delayed menarche over 15-year-old was seen in 75%. From endocrinological studies, 75% male showed low reaction against HCG stimulation. Low gonadotropin responses to LH-RH were seen in 80% of all patients. We performed orchiopexy for cryptorchism, but testicular development was poor. And we do not actively utilize hormonal therapies for these patients.

Key words: Prader-Willi syndrome, hypogonadism, cryptorchism

要旨: Prader-Willi 症候群は稀な疾患とされるが, 性腺不全, 筋緊張低下, 知能低下, 肥満というその特徴から, 泌尿器科医がこれに遭遇する機会がある。今回, 我々は当院で正確にデータが記録されたすべてのこの患者27例を検討した。男子では67%が他の小児内科の初診で, 1/3が原疾患の診断がつかず, 泌尿器科的異常のために当科に併診された例であった。染色体異常は40.9%に認められた。停留精巣は全例に, 小陰茎は56%に見られた。女子では15歳を越える月経の遅れは75%に見られた。内分泌的検査では男子の75%がHCGに低反応, LH-RHに対するLH, FSHの低反応は男女の80%に認められた。停留精巣には精巣固定術を行ったが, 精巣の発達は不良だった。我々は性腺機能低下に対するホルモン治療は積極的に行っていない。

キーワード: プラダーウィリー症候群, 性腺発育不全, 停留精巣

緒 言

Prader-Willi 症候群 (以下 PWS) は第15番常染色体の長腕に存在する遺伝子の欠失が原因となって起こると考えられている先天性の疾患である。初めてこの疾患が一つの概念となったのは1956年の Prader らの報告による¹⁾。1990年までに世界で700を越す症例が報告されている²⁾。H₃O (Hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity) の4主徴が上げられているが³⁾, このすべてをあわせ持つ患者はそれほど多くな

い。病気のメカニズムについても未だわからないところが多いようである^{2,3)}。泌尿器科でこの疾患に遭遇するのは, 主として停留精巣や性腺発育不全で小児科医などから紹介される場合である⁴⁾。しかし, 多くの泌尿器科医にとってはこの疾患は極めて稀なものであり, 体験する機会が少なくであろう。幸いにして我々の施設では数多くの症例を抱えており, その管理について検討する機会を得たのでここに報告する。

表1 Prader-Willi 症候群患者の要約

症例	他診の科と年齢	染 色 体	生 殖 腺	知 能	身長(SD)	体重(SD)
男1	他院 3 y 4 m	46XY	O3y11m	80, 5y	mean	4
2	神内 1 y 7 m	46XY	NR5y10m	66, 5y	-3	2
3	内分 0 y 2 m	46XY	NR1y9m	61, 6y	-1	2
4	内分 0 y 8 m	46XY	O7y8m	89, 1y	-2	2
5	泌尿 4 y 3 m	46XYdel(15)(q11.1, q12)	O6y0m	53, 10y		
6	泌尿 0 y 8 m	46XY	O5y9m	76, 9y	-4	3
7	遺伝 2 y 0 m	46XYdel(15)(q11.1, q12)	O11y6m	58, 5y		
8	内 0 y 4 m	46XYdel(15)(q11.1, q12)	O6y8m	56, 4y	-2	-0.5
9	遺伝 0 y 3 m	46XY	O5y		-1.5	4
10	遺伝 0 y 3 m	46XY	O7y5m	71, 6y		
11	泌尿 6 y 9 m		ND	76, 6y	-3	2
12	泌尿 0 y 0 m	46XYdel(15)(q11.1, q12)	O5y10m	75, 3y	-15	1.5
13	内分 3 y 2 m	46XY	O5y4m	67, 6y	-5	mean
14	泌尿 3 y 11m	46XYdel(15)(q11.1, q13)	O5y4m	80, 3y	-3	mean
15	神内 0 y 4 m		O3y0m			
女1	言語 1 y 1 m					
2	神内 0 y 3 m	46XX		67, 8y	-0.5	3
3	遺伝 6 y 7 m	46XXdel(15)(q11.1, q12)	M-	64, 14y	1.5	7
4	内分 0 y 6 m		M16y	68, 6y		
5	神内 5 y 4 m	46XXdel(15)(q11.1, q12)	M20y		-2	2
6	内 8 y 8 m	46XX	M14y		-4.5	-0.5
7	他院 0 y 2 m	46XX	M13y		-2	4
8	内分 13 y 7 m	46XXdel(15)(q11.2)	M-	22, 14y		
9	内分 13 y 9 m	46XX	M18y		-3	3
10	神分 3 y 8 m	46XX	M-	81, 6y	-2.5	1.5
11	新生 9 y 5 m	46XXdel(15)(q)		40, 9y	-1.5	3
12	内分 0 y 5 m	46XX	M-		-4	-1.5

神内：神経内科，内分：内分泌科，内：一般内科，新生：新生児科

O: orchiopexy, NR: not required, ND: not done, M: menstruation

low: low response, nor: normal response

症 例

1970年，当センター開所以来の PWS 患者の数は30を越えているが，このうちで継続的に受診を続け，正確な検査データも残っているものは男子15人，女子12人であった。この項では主として男子の問題を扱うが，女子もあわせて表1に示す。

1) 受診の経路：当センター各科の内，初診を受けた科では内分泌科が7例で最も多い。これは肥満に関する紹介が多いためと考えられる。続いて神経内科と泌尿器科が多く，前者は筋緊張低下，floppy infantで，後者は停留精巣で紹介されている。それ以外は遺伝科，新生児科，一般内科，言語科，などに依頼されている。紹介時の年齢は0～13歳と幅広い。肥満，あるいは神経学的症状が軽い例では，なかなか異常の発見が遅れるようである。男子では，停留精巣を検診で指摘されるためか，比較的初診の年齢が低いように思われる。

妊娠，出生歴に関しては特別な問題点は見られなかった。

2) 染色体の異常：GTG法(Giemsa-Trypsin-G-band)，とQFQ法(Quinacrine-Fluorescent-Q-band)の2種類の検査で調べている。現在の高精度の分析を持ってしても全例で認められるわけではない。なんらかの異常が第15染色体に見いだされたのは22例中わずかに9例に過ぎなかった。このことは，染色体に起こった異常が極めて狭い範囲に局限しているため，あるいはこの部分以外にも原因となる遺伝子があるためと考えられる。見いだされたのはすべて長腕の11から13の領域の欠失であった。

3) 生殖器，外性器の状態：男子のすべてに停留精巣が認められた(表2)。このうち，2例は当初から程度が軽く，経過観察して手術は必要ないと判断した。また，親が希望しないために手術をしていないのが1例

表2 停留精巢の状態

症例	年齢	精巣 触知	部位	大きさ (mm)	索引	その他
1	O3y11m	+	I			他院手術
		+	I			
2	NR5y10m	+				
		+				
3	NR1y9m	+				
		+				
4	O7y8m	—	I	12×10×7	p	
		—	I	13×9×8		
5	O6y0m	+	II	11×7×6		
		+	III	12×9×8		
6	O5y9m	—	VI	11×8×7	f	
		—	VI	11×8×4	f	
7	O11y5m	—	I	22×13×10	p	
		—	I	22×15×12		
8	O6y8m	—	III	12×10×8	p	
		—	III	14×10×8		
9	O5y					他院手術
10	O7y5m	+	I	13×8×6		
		+	I	10×8×5		
11	ND	—				親の希望
		—				
12	O5y9m	+	II	12×7×6		
		+	II	12×8×7		
13	O5y4m	—	III		f	
		—	III		f	
14	O5y4m	+	I	10×9×6		
		+	I	10×9×6		
15	O3y0m	+	*	10×8×6		

部位は4段階評価，牽引 p：会陰，f：大腿
上段が右，下段が左の精巣

* 浅鼠経窩

ある。他院で手術されて情報がないのが2例。それ以外の10例はすべて当科で精巣固定術を行ったが、通常手術の適期とされる3歳前後から小学校入学までに行ったのは6例のみであった。この理由のひとつとして、患児の将来にわたっての性的活動には期待が持てず、手術は単に精巣の腫瘍化に対する対策と考えたことがあげられる。また、患児の抵抗や、親の希望で手術が通常のように予定できなかった事もある。精巣以外の問題としては陰茎が極めて小さい例が多く、外観が異常と判定されたのは16例中9例であった。これに対しては特に何も治療していない。

一方、女子の性腺機能については月経の発来を指標として考えると、著しい遅れや未発来が目立っている。思春期の年齢を越えた者9例中未発来4例（年齢19, 18, 17, 12）、他の初経年齢は20, 18, 16, 14, 13となっている。通常の集団では15歳までには95%以上に月経

表3 内分泌刺激に対する反応

症例	検査時の年齢	LH-RH 反応		HCG 反応 testosteron (ng/dl)	
		LH 頂値 (mIU/ml)	FSH 頂値 (mIU/ml)		
男 1	6 y 9 m	1.0(low)	4.2(nor)	209	
3	1 y 2 m	2.7(low)	14.9(nor)		
6	5 y 11m	4.8(nor)	5.5(nor)		
7	11 y 6 m	17.1(nor)	9.1(low)		785
8	4 y 10m	1.4(low)	9.0(nor)		280
9	11 y 8 m	1.6(low)	7.0(low)		75
11	6 y 10m	1.0(low)	2.7(low)		32
12	2 y 10m	2.2(low)	17.6(nor)		48
13	3 y 2 m	1.8(low)	5.4(nor)	49	
14	10 y 9 m	4.2(low)	9.2(low)	131	
女 2	8 y 8 m	2.4(nor)	3.6(low)		
3	14 y 7 m	35.1(nor)	15.0(low)		
4	8 y 4 m	3.0(nor)	6.4(low)		
5	6 y 6 m	5.5(nor)	6.5(low)		
6	12 y 10m	1.5(low)	0.8(low)		
8	13 y 7 m	32.2(nor)	23.3(nor)		
9	1 3 y 8 m	18.9(nor)	8.2(low)		
10	9 y 0 m	1.6(low)	8.6(nor)		
11	9 y 9 m	2.7(lor)	7.6(low)		
12	14 y 3 m	2.6(low)	5.3(low)		

nor: 正常反応(過反応を含む) low: 低反応

LHRH 負荷試験の正常反応⁶⁾

性別	年齡	LH 頂值(mIU/ml)	FSH 頂值(mIU/ml)
男	0~1	2.7~12.5	0.8~3.0
	2~9	3.8~14.0	3.0~12.4
	10~15	8.0~36.5	9.2~37.0
女	0~1	3.2~12.0	10.4~28.0
	2~9	2.0~11.0	7.2~32.0
	10~15	9.5~26.0	15.2~24.0

HCG 負荷試験の正常反応⁷⁾

血中テストステロン $\geq 150\text{ng/dl}$ を正常反応としている。

が発生している(前坂ら⁵⁾, 1993)のと比較すると, これは明らかに異常である.

4) 内分泌学的検討: LH-RH に対する反応性と男子の HCG に対する反応性について調査した。個々の値及び、当院での年齢別各ホルモンの正常範囲を表 3 に示した。LH, FSH 両方が低反応なものは当然として、両者の反応に乖離がある場合、男子では LH の、女子では FSH の反応性が優先される。男子 10 例中 LH, FSH 両方が低反応の者は 3 例、LH のみが低反応の者 5 例であった。また、女子では両方低反応は 10 例中 2 例、FSH のみの低反応は 6 例であった。男子の LH は精巣の Leydig cell に働いて、テストステロン等

図1 当院 Prader-Willi 症候群の患者の身長と体重の相関表を示した。横軸は身長、縦軸は体重をとり、数値は平均値を0として、標準偏差 (SD) で示してある。

のアンドロジェンを分泌させる。投与された HOG も類似の作用を持ち、この刺激に対してもテストステロン低値であるのは精巣機能自体の低下を示す。検査した8例中5例が低反応を示した。女子では LH と FSH が共に働いて排卵を起こし、受精しなければ月経に到るが、実際にはどちらのホルモンも正常反応しているのに月経が起こらない例、両方が低反応なのに月経が見られる例もあり、検査の結果が現象にただちに反映するわけではない。

5) 知能発達：検査した年齢がまちまちで、正確な評価は出来ないが、知能指数あるいは発達指数で表すと、90を越えるものはなかった。範囲は22から89に渡り、中央値は67となった。加齢による改善は見られないようである。

6) 肥満：身長、体重をそれぞれの年齢の標準と比較して平均値からの標準偏差で表したのが図1である。身長は概ね平均以下であり、一方、体重は多くの例で食事指導が行われているにも関わらず+1~4SD に分布する者が多い。

治療に関する考察

染色体、遺伝子的形質については現在の所治療の方法がない。将来、遺伝子治療法が開発されれば、欠失した遺伝子を補うことによって解決の道が得られる可能性がある。

男子の精巣に関しては、我々は出来るかぎり精巣を陰嚢内に引き降ろす精巣固定術を行うようにしてい

る。停留精巣が腫瘍化しやすいのは周知の事実であり、PWS についての統計があるわけではないが、これだけが例外とは考えにくい。陰嚢内に精巣があれば、少なくとも腫瘍の発見は容易である。ただ、患児の将来には正常な男性としての役割は期待しにくいと我々は考えている。知能を含めて障害者にも人権があり、性的な発達や機能を望む意見があることは承知しているが、我々の経験では、患児に性的発達を期待して治療を求められた事はない。従ってその他の問題には手をつけない事にしている。少数例であるが移動精巣のみで手術を必要としない例もある。PWS の男子には少なからず乱暴者や自傷傾向のあるものがいるので、これらも治療の際には注意が必要である。術後の患者でも、定期検診の際に精巣の触診をさせてくれない例がある。いままでの患児の中では腫瘍の発生は見られていない。

女子の遅発月経もどうするかは意見の分れる所であろう。ホルモン製剤やクロミフェンのような薬物で性腺を刺激する方法も考えられるが、我々は泌尿器科として何もしていない。食事療法やインスリンで肥満を治療すると月経が始まる例が見られる事から、これは純粋な PWS の症状でなく、肥満に伴う代謝異常の結果とも考えられる。

知能に関しても治療法はないが、元々知能障害が軽い患児は、養護学校から訓練センターや授産所のような所でなんとか社会生活を送っている。中には、介護者がいないと生活が成り立たない例もある。理解が悪いだけでなく暴れたり自傷傾向が当センターでは見られ、外来での経過観察に問題になっている。

肥満と糖尿病については当センターでは内分泌代謝科が担当してくれるので非常に好都合である。肥満には食事療法を試みるのだが、過剰な食欲は基本的に中枢性の異常によるものだから、大半の患児にとっては食餌制限は困難を極める。周囲の者が制限して与えなければ人の物を取ったり、盗み食いも見られる。しかし、中でもうまく制限ができた場合は体重が順調に減って2SD 分くらい改善している例もある。糖尿病については、インスリン非依存性と言われているが、実際には大半がインスリン治療を必要としている。

結 語

我々が経験した PWS の症例では、治療が可能なのは停留精巣くらいである。停留精巣も術後の発達は概して不良であり、健常児のように性的機能に役立つかどうかはわからないが、ここまではできるだけ勧めて

でもおこなうべきだと考えている。内分泌的治療は、将来の QOL を考えれば、適応は極めて慎重にならざるを得ないというのが我々の意見である。

文 献

- 1) Prader, A., Labhart, A. and Willi, H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz. Med., 86, 1260—1261, 1956.
- 2) Butler, G.M.: Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. Am. J. Genet., 35, 319—332, 1990.
- 3) 高野貴子: Prader-Willi 症候群, 広範囲症候群—新訂版—. 日本臨床, 45 (春期臨時増刊号), 1987.
- 4) 古倉浩次, 島 博基, 森 義則, 生駒文彦, 坂本博三, 古山順一: 染色体異常を伴った Prader-Willi 症候群の 1 例. 泌尿紀要, 38, 1079—1082, 1992.
- 5) 前坂機江, 立花克彦, 諏訪城三: 高校生の初経出現年齢及び月経異常の検討. 思春期学, 11, 157—161, 1993.
- 6) 諏訪城三: 間脳, 下垂体検査. 小児科 18, 355—367, 1977
- 7) 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. (1993年10月25日受付, 1994年 4 月12日受理)