Prader-Willi症候群の特徴を有しながら

月経不順を認めた1例

福島県立医科大学第三内科

草野良郎◇ 佐藤宏治 伊藤信雄 小島元子 福地総逸

概要 Prader-Willi症候群の特徴を有しながら、10才時より月経不順を認めた1例を報告する。症例は21才、女性。乳児期の筋緊張低下、低身長、肥満、知能低下および両側耳介の低位、高口蓋、小肢端症などの多彩な小奇型を認めた。しかし、10才時から不順な月経を示し、乳房の発達は良好で、外性器も正常であった。検査成績では、軽度の高脂血症を認めた。また、75gブドウ糖負荷試験時、血糖は正常だがインスリンが過大反応し、血漿prolactinがTRHに過大反応した。また、血漿LHとFSHがLH-RHに過大反応した。さらに軽度の黄体機能不全を認めた。本例はPrader-Willi症候群と類似の形態異常を有し、視床下部の異常により思春期早発をきたした極めてまれな例である。
〔日内会誌 77:558~563, 1988〕

はじめに

Prader-Willi症候群は、1956年にPraderら¹⁾により初めて報告された疾患で、乳児期に始まる筋緊張低下、肥満、低身長、知能低下および性腺機能低下症が主徴である。本症の女子例の多くは原発性無月経を示す。しかし、15才時に1回のみの月経を認めた15才の女子例も報告され²⁾、本症における視床下部-下垂体-性腺系に、いかなる異常が存在するかについては明らかではない。

今回、我々は、Prader-Willi症候群の特徴を有しながら、10才時より月経不順を認めた極めてまれな1例を経験したので、その内分泌機能検査成績を中心に報告する。

症 例

患者： 21才、女。

主訴： 肥満。

家族歴： 本例は父親31才、母親26才時に生まれた第2子である。家族の身長は、父親が150cm、母親が158cm、姉が158cmであり、父親が同世代の-3SDの低身長を示した。家族に知能低下はない。

病歴： 本例は満期正常産で、生下時身長は46cm、体重は2800gであった。生直後より、上肢下肢を動かすことが著明に少なかった。首のすわりは生後4カ月で、この頃に先天性股関節脱臼と診断され、その後8カ月間ギプス固定を受けた。歩行開始は1年8カ月、発語は2年で、両者とも遅延したが、3才頃から運動能力がほぼ同年令者と同程度になった。5才、幼稚園に入園したが、身長はクラスで最も低く、体重は最も軽かった。7才の小学校入学時の身長は111cm(-1SD)と学年で最も低く、体重は17kg(-1SD)であった。学業成績はクラスで最低であった。8才頃から食事の摂取量が多くなり、身長体重が著しく増加した(図1)。10才3カ月、初経が発来した。以後、入院時まで、40日から60日と不規則な周期で月経を示した。12才時、腋毛と恥毛が発生し、乳房が発達してきた。身長は143cmとなり、以後ほぼ停止した。13才以降、体重の増加が高度で、肥満度は+9~+17%となった。15才の中学卒業時、成績が学年で最低であったため高校へ進学できずに就職した。18才時、身長146cm(-2SD)、体重55kg(+0.5

〔昭和62年6月5日受稿〕

A case with various manifestations of Prader-Willi syndrome associated with irregular menses

Yoshiro KUSANO, Koji SATO, Nobuo ITO, Motoko OJIMA and Soitsu FUKUCHI, The Third Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima

図1. 本例の成長曲線

図2. 全身像

SD), 肥満度+19%となり, 肥満の精査のために某病院へ入院し, 耐糖能低下と肝機能異常を指摘された。食事療法により, 体重は43kgに減少し, 血糖および肝機能障害も改善したため退院した。退院後は, 食事療法を守れず, 19才以降, 体重は再び増加した。21才時, 肥満の精査のために福島医大第三内科へ入院した。

入院時現症: 身長146cm(-2SD), 体重52kgで肥満度は+13%であった(図2)。血圧は92/62 mmHg, 脈拍は72/分で整であった。両眼の間隔が広く両側耳介が低位で高口蓋を認めた。胸腹部に異常無く, 四肢に小肢端症と軽度のX脚を認めた。乳房の発達は良好で, Tannerの分類ではIVに相当し, 外性器は正常であった。

入院時検査成績

(1) 一般検査成績(表1): 検尿, 末梢血, 血清電解質, BUN, creatinine, 尿酸および肝機能

は正常であった。血清脂質検査では, 中性脂肪が184mg/dl, 遊離脂肪酸が21.6mg/dlと軽度高値であった。

染色体は46XXで, 田中ビナー式の知能検査では, 精神年齢は8才4カ月, 知能指数は56であった。

(2) 内分泌学的検査成績: 75gブドウ糖負荷試験時, 血糖は正常反応を, インスリンは著明な高反応を示した。末梢甲状腺ホルモンは正常で, 尿中17-OHCSも正常, 17-KSは正常下限の値であった(表2)。

下垂体前葉機能検査では, 血漿TSHは $1.4\mu\text{U/ml}$ と正常で, TRH 500 μg 静注30分後に $13.7\mu\text{U/ml}$ と正常に反応した。血漿prolactinは35ng/mlと軽度高値で, TRH静注30分後に110ng/mlと過大に反応した。血漿GHは, 0.3ng/mlから, *l*-arginine 0.5g/kgを点滴静注60分後に23.5ng/mlと正常に反応した。血漿cortisolは $5.0\mu\text{g}/100\text{ml}$ からCRF 100 μg 静注15分後に $14\mu\text{g}/100\text{ml}$ と正常に反応した(図3)。

また, 血漿cortisolは, ACTH 0.25mg静注60分後に $23\mu\text{g}/100\text{ml}$ と正常に反応した。尿中17-OHCSは4.6mg/dと正常で, メトピロン3g/d投与

(3) X線学的検査成績： 頭部X線像上，トルコ鞍は正常で，頭部CT像では，視床下部-下垂体部に異常を認めなかった（図6）。

考 案

本例では，乳児期の筋緊張低下，8才頃から著明となった肥満，低身長，両側耳介の低位，高口蓋および小肢端症などの特徴的な小奇形を有し，知能低下を認めたことから，Prader-Willi症候群の範疇に入る症例である。本症に認められる性腺機能低下症の症状として，男子における短小陰茎，停留睾丸，陰のう低形成，女子の症状として陰唇の低形成と原発性無月経が知られている。これらの外性器の發育不全は女子より男子に高度である³⁾。しかし，本例では，乳房の發達は良好で，外性器の發育不全は認められず，10才より月経不順が出現した。これまで，Prader-Willi症候群として報告された症例の中で，Laurenceら²⁾の症例の他に月経を有したという報告は2例あるが，本例のように月経發来が正常児より早く，10年間にわたって月経を認めたものは無い。

本例には，過食，肥満および高インスリン血症を認めるが，これらはPrader-Willi症候群に特徴的な症状である⁴⁾。ラットやサルでは，視床下部腹内側核を電気破壊することにより，同様の過食，肥満および高インスリン血症が發症し，さらに糖尿病が惹起される^{5)~7)}。この高インスリン血症は，腹内側核破壊後に，迷走神経が興奮状態となり，交感神経は抑制状態となるため發症すると考えら

図4. 下垂体副腎皮質系機能検査およびLH-RH test時の血漿LH, FSHの反応

図5. 基礎体温および血漿progesteroneとestradiolの変動

図6. 頭部CT像

れている⁸⁾。従って、Prader-Willi症候群の病因は、胎生早期に生じた視床下部の障害と考えられる⁹⁾が、これのみでは、本症に伴う種々の小奇形の説明は不可能であり推定の域は出ない。これまで、Zellwegerら³⁾によりPrader-Willi症候群患者の病理組織学的検査成績が報告され、視床下部あるいは下垂体の異常は無いとされた。

近年、本症の一部の症例に、D群特に15番目の染色体の異常を伴うことが報告され¹⁰⁾¹¹⁾、本症の病因ではないかと注目されている。しかし、これらの染色体異常は、一部の症例に認められるにすぎず、また各症例で必ずしも同一ではない。しかし、これは本症に共通に認められる小奇形と密接に関連するものかもしれない。

本症に合併する性腺機能低下の原因については、視床下部障害による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症というのが多くの一致した見解である¹²⁾¹³⁾。この根拠としては、本症の患者では、尿中gonadotropin排泄量および血漿LHとFSHが低く、LH-RH投与時の血漿LHとFSHが低反応であること、ならびに視床下部を介して下垂体性gonadotropinの分泌を刺激するclomipheneを投与時に、LHおよびFSHが正常値に上昇し、両者のLH-RHに対する反応が正常化したことによる¹²⁾¹³⁾。しかし、血漿LHとFSHが正常で、LH-RHにほぼ正常に反応する症例¹⁴⁾や、性腺原発の異常

があると考えられる症例^{15)~17)}が報告されている。従って、Prader-Willi症候群はその名の示すごとく症候群であって、種々の原因による性腺機能低下症を包括していると考えられる。

今回の著者らの症例では、8才から急速に成長が促進し、10才で初経が発来し思春期早発の形で発症した。これまで、本例と同様にPrader-Willi症候群の特徴を有しながら思春期早発をきたした症例が2例報告されている¹⁹⁾。本例の入院後の基礎体温上、黄体期と思われる高温相は短く、しかもこの時期の血漿progesteroneおよびestradiolは、正常成人女性の黄体期に比べると著しく低かった。しかし、基礎体温は2相性であったことから、排卵はあるが黄体機能不全の状態と考えられる。従って、原発性の卵巣機能不全が存在するがその程度は軽度と考えられる。本例の血漿LHは軽度高値であり、LH-RH試験時にLHとFSHが過大反応したことから、本例では小児期に、何らかの視床下部の変化、おそらく視床下部腫瘍からLH-RHが過剰に分泌されて思春期早発症をきたしたためと考えられる。

また、本例では、血漿prolactinが軽度に高値で、TRHに過大反応したが、これは視床下部のprolactin inhibiting factorの分泌あるいは下垂体への伝達部位に異常が存在することを支持する。すなわち、本例は、視床下部の異常により思春期早発とPrader-Willi症候群に類似した小奇形を示した可能性があり、極めて示唆に富む症例である。

結 語

乳児期の筋緊張低下、肥満、低身長、知能低下および両側耳介の低位、高口蓋、小肢端症などの特徴的な小奇形を有し、10才より月経不順を認めた1例を報告した。

本例は、Prader-Willi症候群と類似の形態異常を有するが、視床下部の異常により思春期早発をきたした極めてまれな1例である。

文 献

- 1) Prader A, et al: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigen Zustand Im

- Neugeborenealter. Schweiz Med Wschr 86: 1260, 1956.
- 2) Laurence BM: Hypotonia, obesity, hypogonadism and mental retardation in childhood. Arch Dis Child 36: 690, 1961.
 - 3) Zellwegar H, Schneider HJ: Syndrome of hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. Amer J Dis Child 36: 690, 1968.
 - 4) Bray GA, et al: The Prader-Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. Medicine 62: 59, 1983.
 - 5) Hausberger FX, et al: Obesity and diabetes mellitus in a rat with hypothalamic lesions. Acta Endocrinol 45: 600, 1964.
 - 6) Hamilton CL, Brobeck JR: Diabetes mellitus in hyper-phagic monkeys. Endocrinology 73: 512, 1963.
 - 7) Hales CN, Kennedy GC: Plasma glucose, non-esterified fatty acid and insulin concentrations in hypothalamic-hyperphagic rats. Biochem J 90: 620, 1964.
 - 8) Inoue S, Bray GA: An autonomic hypothesis for hypothalamic obesity. Life Sci 25: 561, 1979.
 - 9) Clarren SK, Smith DW: Prader-Willi syndrome. Amer J Dis Child 131: 798, 1977.
 - 10) Hawkey CJ, Smithies A: The Prader-Willi syndrome with a 15/15 translocation. J Med Genet 13: 152, 1976.
 - 11) Wu RH, et al: Primary hypogonadism and 13/15 chromosome translocation in Prader-Labhart-Willi syndrome. Hormone Res 15: 148, 1981.
 - 12) Hamiltone CR, et al: Hypogonadotropinism in Prader-Willi syndrome. Amer J Med 52: 322, 1972.
 - 13) McGuffin WL, Rogol AD: Response to LH-RH and clomiphene citrate in two women with the Prader-Labhart-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 41: 325, 1975.
 - 14) Tolis G, et al: Anterior pituitary function in the Prader-Labhart-Willi (PLW) syndrome. J Clin Endocrinol Metab 39: 1061, 1974.
 - 15) Jeffcoate WJ, et al: Endocrine function in the Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol 12: 81, 1980.
 - 16) Endo M, et al: Laurence-Moon-Biedl syndrome(?) and Prader-Willi-syndrome(?) in a single family. Europ J Pediatr 123: 269, 1976.
 - 17) Seyler LE, et al: Hypergonadotropic-hypogonadism in the Prader-Labhart-Willi syndrome. J Pediatr 94: 435, 1979.
 - 18) Macmillan DR, et al: Syndrome of growth resistance, obesity, and intellectual impairment with precocious puberty. Arch Dis Child 47: 119, 1972.