

Prader-Willi 症候群の2例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

林 正 健 二
小 松 洋 輔
松 田 公 志

PRADER-WILLI SYNDROME: REPORT OF TWO CASES

Kenji RINSHO, Tadashi MATSUDA and Yosuke KOMATZ

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida, M. D.)

Two boys with Prader-Willi syndrome observed by these authors and 69 cases reported by other investigators in Japan are reviewed.

The first case was a 12-year-old boy. He was the product of the second pregnancy of 32-year-old mother. Weight at birth was 2,800 grams. The infant was motionless, hypotonic and sucked poorly. Psychomotor development was delayed. The child started to walk at 3 years. He was obese (51.5 kg, 134 cm) and chromosomal analysis revealed a normal karyotype with an XY sex chromosomal complement. He was operated on the bilateral cryptorchism.

The second case was a 10-year-old boy. He was the product of the third pregnancy of 39-year-old mother. Weight at birth was 2100 grams and the infant was hypotonic. Psychomotor development was delayed. He started to walk at 2 years. The child was obese (133.3 cm, 54 kg) and chromosomal analysis revealed long Y. He was operated on the bilateral undescended testes.

In the dermatoglyphics of our cases whorls were observed in each 8 fingers. This is very high incidence and may be a sign of Prader-Willi syndrome.

緒 言

1956年, Prader, Labhart, Willi は, 新生児・乳児期に高度の筋緊張の低下がみられ, 成長とともに筋緊張の低下は回復し, 肥満, 低身長, 停留辜丸, 精神薄弱をきたす症候群を9例報告した¹⁾. この症候群に対し Zellweger らは hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity (HHHO) syndrome と命名した²⁾が, 一般には Prader-Willi 症候群と呼ばれている. われわれは両側停留辜丸を主訴とする本症候群の2例を経験したので, これを報告し, 本邦報告例につき若干の文献的考察を加えた. Table 1 は本症候群の臨床症状を示し, Phase I は新生児・乳児期を, Phase 2 はそれ以降を意味する³⁾.

Table 1. Prader-Willi 症候群における臨床症状

Phase I

- (1) 筋緊張の低下
- (2) 腱反射の消失
- (3) 哺乳と嚥下困難
- (4) 小陰茎
- (5) 陰囊の發育不全
- (6) 停留辜丸
- (7) 啼泣微弱
- (8) fish mouth
- (9) 体温調節障害

Phase II

- (1) 暴食
- (2) 肥満
- (3) 小人症
- (4) 精神発達遅延
- (5) 發育遅延
- (6) 情緒不安定
- (7) 歯のエナメル質欠損と齲歯

(Schneider and Zellweger, 1968)

症 例 I

患者：T. Y. 12歳，男子。

初診：1974年8月14日。

主訴：両側陰囊内容の欠如

家族歴：弟が両側停留辜丸

既往歴：10歳の時虫垂切除術を受けた。

現病歴：父33歳，母32歳時の第2子である。妊娠中特に異常はなかった。鉗子分娩にて出生。生下時体重は2800g，仮死状態であり，啼泣力，哺乳力が弱かったため，2カ月間鼻腔栄養を続けた。四肢の動きは無く，人形を見るようであった。3カ月から自力で哺乳できるようになり，定額1年8カ月，歩行開始は3歳であった。3歳ごろから知恵遅れに気付かれ，6歳ごろから肥満が始まった。8歳頃から多食，肥満が目立つようになり，9歳時難聴を指摘された。現在聾啞学校通学中である。

入院時現症：身長134cm，体重51.5kgと肥満が著明であり，小肢端症がみられるが，その他の奇形は認めない。右下腹部に虫垂切除術の痕跡がある。胸腹部の理学的所見にて異常なく，両側陰囊および陰茎の發育不全がみられ，両側陰囊内に辜丸を触知しない。

入院時検査成績：血圧96/70 mmHg。一般検血；赤血球数 $510 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン値14.3 g/dl，白血球数 $9800/\text{mm}^3$ ，ヘマトクリット値41.5%，血小板数 $50.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液化学；Na 140 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 102 mEq/L，Ca 9.0 mg/dl，P 4.3 mg/dl，BUN 6 mg/dl，総コレステロール 194 mg/dl，血糖 99 mg/dl，尿酸 5.6 mg/dl，GOT 48 U，GPT 20 U，LDH 209 U，アルカリフォスファターゼ 228 U，血清総蛋白量 7.4 g/dl。検尿；異常なし。筋電図；upper motor neuron lesion の pattern を示す。内分泌学的検査；血中サイロキシシン量 $10.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，尿中 17 KS 2.3 mg/day，17 OHCS 2.8 mg/day，LH-RH 100 μg 筋注試験にて軽度の反応を示す。成長ホルモンはインシュリン刺激に対し，前値 $3.2 \text{ m}\mu\text{g}/\text{ml}$ ，60分値 $3.7 \text{ m}\mu\text{g}/\text{dl}$ と反応の低下がみられた。50gブドウ糖負荷試験にて境界領域型の糖尿病型を呈した。染色体検査；正常。IQ；測定不能，動作性検査にて発達年齢は2年1カ月であった。皮膚紋理所見；後述

以上より Prader-Willi 症候群と診断し，1974年11月26日全身麻酔下に手術を施行した。

手術所見：下腹部正中切開にて両側とも外ソ径輪部に小指頭大の辜丸を認め，左辜丸生検，両側辜丸固定術を施行した。術後創感染をきたし，術後20日目に退院した。

組織学的所見：精細管は主として幼若なセリトリ細胞よりなり，精祖細胞の著しい減少が認められる (Fig 1)。

症 例 II

患者：T. K. 10歳，男子。

初診：1978年6月13日

主訴：両側陰囊内容の欠如

家族歴：父方の祖父が肺癌にて死亡。父方の叔父，母方の叔母が糖尿病。父方の叔母，母方の祖母が肺結核にて死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：両親とも39歳時の第3子である。妊娠中特に異常はなかった。出産予定日より20日早く，病院へむかう車中にて出生。生下時体重は2100g，新生児仮死がみられた。四肢の運動，哺乳反射がなく，保育器を26日間使用。6日目に全身けいれんをきたしたが1日で消失した。鼻腔栄養を続け，生後53日目に1800gで退院。筋緊張低下は次第に改善し，定額10カ月，2

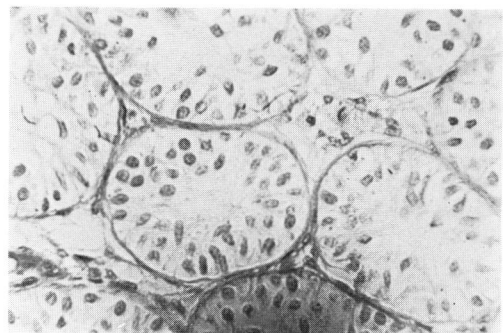


Fig. 1. Testis of case 1. $\times 400$



Fig. 2. Chromosome of case 2.

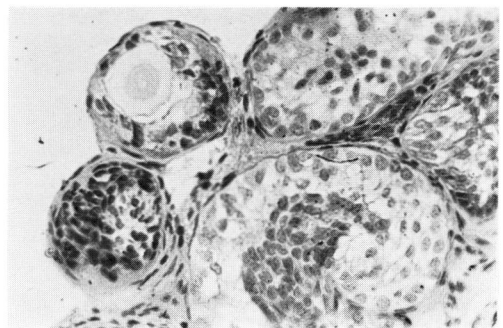


Fig. 3. Testis of case 2. $\times 400$

年で一人歩きが可能となった。3歳児健診で両側停留睪丸を指摘された。6歳より多食、肥満が目立ち始め、知能発達障害のため小学校は特殊学級に入学した。

入院時現症：身長133.3 cm, 体重53 kg と肥満が著明であり、軀幹、四肢近位部に脂肪蓄積が多い。アーモンド型眼裂、鞍鼻、魚様口唇、少数の齲歯を認める。胸腹部の理学的所見にて異常なく、陰茎および両側陰嚢の発育不全がみられ、両側陰嚢内に睪丸を触知しない。

入院時検査成績：血圧140/65 mmHg。一般検査；赤血球数 $516 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン値12.8 g/dl, 白血球数 $8300/\text{mm}^3$ 、ヘマトクリット値38.9%, 血小板数 $11.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液化学；Na 141 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 9.4 mg/dl, P 4.5 mg/dl, BUN 15 mg/dl, 総コレステロール 203 mg/dl, 血糖 118 mg/dl, 尿酸 5.3 mg/dl, 血清クレアチニン 0.7 mg/dl, GOT 64 U, GPT 25 U, LDH 223 U, アルカリフォスファターゼ 305 U, 血清総蛋白量 7.8g/dl。検尿；異常なし。内分泌学的検査；トリオソルブ試験 34.2%, T_4I 7.4 $\mu\text{g/dl}$, 血清 LH 3.6 mIU/ml, 血清 FSH 8.3 mIU/ml。染色体検査；46 XUYだが、Y 長は大きく、いわゆる long Y であった (Fig 2)。IQ；

WISC 知能検査にて IQ 42。皮膚紋理所見；後述。その他；骨レ線像にて頭蓋骨に異常なく骨年齢は13歳であった。歯のエナメル質の欠如はなく、過剰歯はレ線写真にてみられない。眼科的異常なし。

以上より Prader-Willi 症候群と診断し、1978年7月28日全身麻酔下に手術を施行した。

手術所見：ソ径部斜切開にて両側とも外ソ径輪部に小指頭大の睪丸を認め、左睪丸生検、両側睪丸固定術を施行した。術後経過は良好で、術後8日目に退院した。

組織学的所見：精細管はセリトリ細胞からなり、精細胞は認められない。一部の精細管に intratubular body がみられる (Fig 3)。

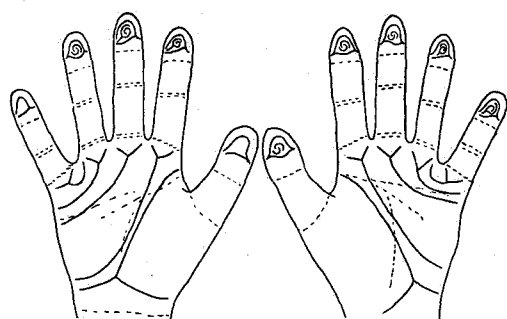
皮膚紋理学的所見：(Table 2, Fig. 4, 5)

2症例に共通してみられる顕著な所見は、指紋出現頻度において、渦状紋が多いことである。症例 T. K. の右手, 症例 T. Y. の左手はすべて渦状紋である。2症例とも10指中8指まで渦状紋で、残りの2指が尺側蹄状紋である。指紋総隆線数もしたがって高い。掌紋には特徴的な所見はない。紋理強度は1.00である。足紋は症例 T. K. のみ採取できたが、紋理強度は5.00であった。

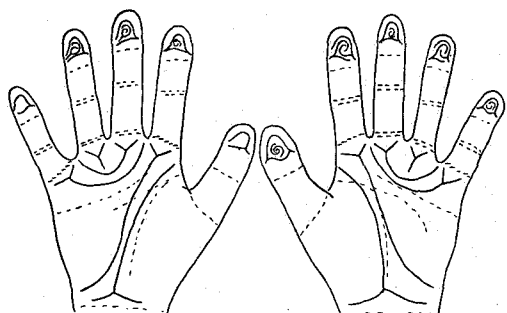
Table 2. Dermatoglyphic findings

	Case T.K.										Case T.Y.									
I. Finger and Palm	L					R					L					R				
Finger pattern	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
	U	W	W	W	U	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	U	W	U
	14	19	18	20	20	20	20	15	16	14	16	15	19	15	16	20	15	11	16	17
Total finger ridge counts	176 (normal 151.3 ± 46.1)*										160									
a-b total ridge counts	76 (normal 74.98 ± 1.40 S.E.)**										78									
Maximal atd angle	85° (normal 84.3 ± 11.2)*										80°									
Palmar patterns	III ^T † 4(3)					III ^T † 4(3)					IV † 4(3)					IV † 4(3)				
Simian creases	(-)					(-)					(-)					(-)				
2. Sole																				
Plantar patterns	I I I I I					I I I I I														
	ef 4					ef 4														

* Matsuda (1973) ** Komatz (1976) *** Matsui (1978)



a) case 1



b) case 2

Fig. 4. Dermatoglyphic main lines on the palms and finger-tips.

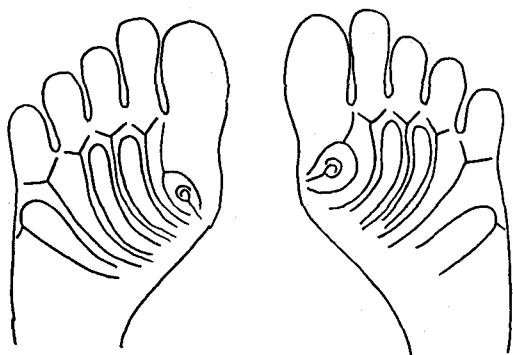


Fig. 5. Dermatoglyphic main lines on the distal soles in case 2.

考 察

宮崎ら⁴⁾は本邦27例(男16例, 女11例)を, 奥山ら⁵⁾は本邦男子27例を集計し, 詳細な検討を行なっている。今回われわれは上記の集計に含まれていない症例, および奥山らのあと報告された症例を集計した(Table 3)。年齢, 生下時体重などの不明な症例は, 報告者に問あわせた結果を記載した。自験2例を含む本邦報告例70例につき検討を加えた結果を以下に述べる。

性別: 男 51例, 女 18例, 不明 1例で, 男女比は

2.8:1である。ただし本症女児の外性器の異常は比較的稀であり, 男児が多いのは診断の難易によるものとも言える。

筋緊張低下: はほぼ全例にみられる。原因を神経原性とする説, 筋原性とする説があるが, 確定には至っていない。

知能障害: IQ の記載のある25例中20例(80%)がIQ 75以下であり, 正常値を有する例は見られない。

肥満: 49例中36例(73%)が生下時体重3kg以下であるが, 6カ月ごろより遅くとも就学期ごろまでには, 多食による肥満が始まる。ブドウ糖負荷試験にて36例中16例(44%)が異常を指摘されている。また高度の肥満のため心肺機能障害をきたし, いわゆる Pickwick 症候群を呈した例が4例報告されている。

外性器發育異常: 男児では42例中39例に停留睪丸がみられ, 30例は両側性であった。陰茎と陰囊の發育不全はほぼ全例にみられている。女児では9例中5例に小陰唇の欠損や低形成が認められた。

父母の年齢: 30例の出生時における両親の平均年齢は, 父32.1歳, 母29.0歳であり, Down 症候群のごとく母親の年齢が高くなるほど発生率が増大する傾向はみられなかった。

皮膚紋理: 本症候群の皮膚紋理の特徴として, Holt⁶⁾(1975)は14例の分析からつぎの2つを挙げた。

1) 指紋では男女とも渦状紋が正常より多く現われる傾向がある。2) 掌紋, 足紋の紋理強度が低く, 特に足紋に顕著である。

日本人では渦状紋の頻度が白人より高いが, 松井⁷⁾によると正常男子で10指中8指に渦状紋が出現する頻度は8.6%である。これに比べると, ここに報告した2症例では約10倍も高い頻度で渦状紋が出現していることになる。Cohen ら⁸⁾はやはり片手の5指がすべて渦状紋であった2例を記載している。

本症候群において渦状紋が高頻度に出現することについては, さらに症例を重ねて検討する必要があるが, 本症の特徴的な所見の一つとして補助診断に役立つ可能性がある。また渦状紋が多いため, 本症の指紋総線数は高い傾向にある。

その他の皮膚紋理の形質には, 本症に特徴的な所見は確立されていない。Holt⁶⁾が指摘した掌紋および足紋の紋理強度が低いという点についても検討を加えたが, 正常日本人男子の掌紋における1.385,⁹⁾ 足紋の2.428¹⁰⁾という値に比べて, 自験例では低いという結果は得られなかった。

病因: 視床下部腹側核に満腹中枢があり, この部の病変により満腹感が消失して過食となり, その結果肥

Table 3. Clinical findings of Prader-Willi syndrome in Japan.

No.	Author	Year	Sex	Age	Birth weight (g)	Amyotonia	Mental retardation	Obesity	Hypogonadism			Literature
									Cryptorchidism	Hypoplastic scrotum	Small penis	
1	大西	'64	男	11M	2000	+	※	+	bil	+	+	児科臨床, 17: 1661~1665
2	小川	'65	女	3Y 4M	3580	+	+	+		※		児科診療, 28: 91~95
3	藤井	'66	男	4Y 3M	3500	+	+	+	Rt	+	+	児科診療, 29: 1373~1375
4	渡辺	'69	女	2Y 8M	3220	+	+	+	外性器は正常			児科診療, 32: 181~187
5	植田	"	男	4Y	2545	+	※	+	bil	+	+	日本臨床, 27: 1510~1511
6	"	"	女	6Y	2250	+	※	+		※		"
7	"	"	男	7Y	2995	+	※	+	bil	+	+	"
8	"	"	女	7Y	2650	+	※	+		※		"
9	石井	'71	男	8Y	1830	+	+	+	※	※	+	児科診療, 34: 363
10	川村	"	女	1Y 8M	2700	+	+	+	外性器は正常			児科臨床, 24: 2485~2493
11	"	"	男	5M	3400	+	※	-	bil	※	※	"
12	"	"	男	2Y 6M	2680	+	+	-	bil	+	※	"
13	"	"	男	11Y	2800	+	+	+	-	+	+	"
14	"	"	男	11M	2800	+	+	-	bil	※	+	"
15	"	"	男	1Y 11M	2600	+	+	+	-	+	※	"
16	高田	"	男	5Y 10M	2450	+	+	+	bil	+	+	児科診療, 34: 857~864
17	斉藤	"	男	8M	※	+	※	+	bil	+	※	横浜医学, 22: 205, 1971
18	穴戸	'72	男	5Y	3250	+	※	※	+	※	※	臨床小児医学, 20: 234
19	原山	"	女	12Y	※	+	+	+		※		"
20	"	"	男	9Y	※	+	+	+	+	※	+	"
21	"	"	男	1Y	※	+	+	※	+	※	+	"
22	黒木	"	男	8M	2600	+	+	+	bil	+	+	脳と発達, 4: 358~359
23	岸	"	男	4Y 10M	2600	+	+	+	bil	+	+	児科臨床, 25: 1073~1079
24	"	"	女	4Y 2M	2750	+	+	+	外性器は正常			"
25	"	"	女	8M	2500	+	+	-	外性器は正常			"
26	山中	"	男	11Y 8M	3550	+	+	+	bil	+	+	児科診療, 35: 1445~1455
27	池田	'73	男	13Y	2625	+	+	+	bil	+	+	人類遺伝誌, 18: 220~225
28	"	"	男	13Y	2438	+	+	+	bil	+	+	"
29	宮崎	'74	男	6Y 5M	2800	+	+	+	bil	+	+	日小誌, 78: 132~147
30	"	"	女	4Y 1M	2460	+	+	+	小陰唇欠如			"
31	"	"	男	4Y 3M	2500	+	+	+	bil	+	+	"
32	"	"	女	2Y 1M	2020	+	+	+	小陰唇欠如			"
33	"	"	女	1Y 6M	※	+	+	+	小陰唇低形成			"
34	星	"	男	12Y 10M	※	+	+	+	+	+	※	日小誌, 78: 172
35	沢木	"	男	5Y 5M	2600	+	+	+	bil	+	※	児科診療, 37: 447~455
36	"	"	男	15Y	※	+	+	+	bil	+	+	"
37	岡田	"	男	5Y	※	+	+	+	※	+	+	整形外科, 25: 667~671
38	"	"	男	8Y	2543	+	+	+	bil	+	+	"
39	富岡	"	男	1Y 7M	※	+	※	+	+	+	+	児科診療, 37: 1058
40	石田	'75	男	23Y	2800	+	+	+	bil	+	+	代謝, 12: 65~73
41	増田	"	男	23Y	5000	※	+	+	※	※	※	北海道整形 災害雑誌, 20: 270
42	木村	"	男	21Y	※	+	+	+	※	※	※	日内会誌, 64: 638

43	松田	〃	男	4Y	2750	+	+	+	bil	+	+	臨 泌, 29: 497~500
44	〃	〃	男	4Y	2850	+	+	+	bil	+	+	〃
45	小宅	'76	※	※	※	※	※	※	※	※	※	日 小 誌, 80: 236
46	奥山	〃	男	6Y	2470	+	+	+	bil	+	+	日泌尿会誌, 67: 548~557
47	〃	〃	男	7Y	3500	+	+	+	bil	+	+	〃
48	長柄	〃	男	23Y	※	+	+	+	※	※	+	日内会誌, 65: 818
49	伊達	〃	女	9Y 6M	2800	+	+	+	小陰唇の欠損あり			児科診療, 39: 1439
50	〃	〃	男	5Y 9M	3150	+	+	+	bil	※	※	〃
51	上田	'77	男	23Y	※	+	+	+	※	+	+	糖 尿 病, 20: 122
52	三浦	〃	男	6Y 4M	2300	+	+	+	bil	+	+	内 科, 39: 706~709
53	一色	〃	男	10Y	2660	+	+	+	bil	+	+	日 小 誌, 81: 438
54	赤松	〃	男	10Y	2500	+	+	+	—	+	+	児科臨床, 30: 1243~1248
55	近藤	'78	男	1Y 3M	※	+	※	+	+	※	※	日 小 誌, 82: 553
56	白川	〃	男	6Y	3100	+	+	+	bil	+	+	日 小 誌, 82: 560
57	津留	〃	女	11Y	2500	+	+	+	小陰唇形成不全			日 小 誌, 82: 579~585
58	塚原	'79	女	7Y	※	+	+	+	※			日 小 誌, 83: 82
59	〃	〃	男	6Y	※	+	+	+	※	※	※	〃
60	池田	〃	男	3Y	※	+	※	+	外性器異常あり			児科診療, 42: 354
61	〃	〃	女	4Y	※	+	※	+	※			〃
62	〃	〃	男	6Y	※	+	※	+	外性器異常あり			〃
63	牛島	〃	男	10Y	3360	+	—	—	+	※	※	児科臨床, 32: 534~538
64	〃	〃	女	2Y	3020	+	※	+	※			〃
65	〃	〃	女	6M	※	+	※	※	※			〃
66	〃	〃	男	2Y	2330	+	※	※	+	※	※	〃
67	〃	〃	女	9Y	※	+	+	+	※			〃
68	竹下	〃	男	2Y	3000	+	+	+	bil	※	+	薬の知識, 30: 5, 20~21
69	自験	〃	男	10Y	2100	+	+	+	bil	+	+	
70	自験	〃	男	12Y	2800	+	+	+	bil	+	+	

※は不明を示す。

満をきたすことが動物実験で知られており、本疾患の神経・筋および内分泌の異常部位は視床下部に求めうるという²⁾。しかしこの異常がどういう機序で生じるかは不明である。最近牛島ら¹¹⁾は本疾患の5例につき、易感染性がみられるところから免疫学的検討を試みたところ、全例にT細胞の減少とB細胞の相対的増加をみている。これが視床下部や脳幹部の異常とどのような関係を有するかは今後さらに検討を要する興味深い課題である。

結 語

Prader-Willi 症候群の2例を報告し、本邦報告例70例につき検討を加え、皮膚紋理所見につき考察を行なった。

なお症例Ⅰは、第73回日本泌尿器科学会関西地方会で小松が追加報告し、症例Ⅱは第87回日本泌尿器科学会関西地方会で林正が報告した。稿を終えるにあたり、御校閲いただいた吉田 修教授および染色体検査に御協力いただいた京都府立医科大学阿部達生助教授に深謝する。

文 献

- 1) A. Prader, A. Labhart und H. Willi: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz. Med. Wschr., **86**: 1260~1261, 1956.
- 2) H. Zellweger and H. J. Schneider: Syndrome of Hypotonia-Hypomentia-Hypogonadism-Obesity (HHHO) or Prader-Willi Syndrome. Amer. J. Dis. Child., **115**: 588~598, 1968.
- 3) H. J. Schneider and H. Zellweger: Forme fruste of Prader-Willi syndrome (HHHO) and balanced D/E translocation. Helv. Paed. Acta., **23**: 128~136, 1968.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) Holt, S. B. : Dermatoglyphics in Prader-Willi Syndrome. J. ment. Defic. Res., **19** : 245~258, 1975.
- 7) 松井一郎：皮膚紋理と先天異常。小児医学, **11** : 814~868, 1978.
- 8) Cohen, M. and Gorlin, R. J. : The Prader-Willi syndrome. Amer. J. Dis. Child., **117** : 213~218, 1969.
- 9) Komatz, Y. and Yoshida, O. : Palmar dermatoglyphics of the patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY). Jap. J. Human Genet., **23** : 245~248, 1978.
- 10) Komatz, Y., Kiriama, T. and Yoshida, O. : Sole dermatoglyphics of patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY). J. ment. Defic. Res., 1979 (in press).
- 11) 牛島廣治・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。児科臨床 : **32**, 534~538, 1979.

(1979年3月25日受付)