

原 著

Prader-Willi 症候群患者の副腎機能の特徴

—インスリン負荷試験後のコルチゾル分泌パターンは遷延反応を示す—

¹⁾ 獨協医科大学越谷病院 小児科

²⁾ 独立行政法人国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部

白石 昌久¹⁾ 松原 圭子^{1,2)} 村上 信行¹⁾ 永井 敏郎¹⁾

要 旨 PWS 患者における年間の致死率は約 3% と高率であり、死亡原因が明らかでない突然死症例の報告も散見される。このような突然死の原因のひとつとして、中枢性副腎機能障害 (central adrenal insufficiency : CAI) の潜在が懸念されている。我々は、日本人 PWS 患者 36 名 (女性 12 名, 男性 24 名, 年齢 7 カ月-59 歳) に対し、インスリン負荷試験による副腎機能評価を行った。ACTH 基礎値は 12.9 ± 8.0 pg/ml, 7 症例で ACTH 基礎値が 5 pg/ml 未満であった。インスリン負荷後の ACTH 頂値が 50 pg/ml 以下であった 5 症例を除く 31 症例中、29 症例で負荷後 60 分までに、2 症例で負荷後 90 分に ACTH は 50 pg/ml 以上に上昇していた。コルチゾル基礎値は 17.5 ± 8.5 μ g/dl であり、全症例でインスリン負荷後 60 分までにコルチゾル値は 18.1 μ g/dl 以上に達し、その後も経時的に上昇し続け遷延過剰反応を示した。今回の結果から、インスリン負荷後のコルチゾル分泌パターンは遷延傾向を示したが、解析対象患者におけるインスリン負荷後のコルチゾル分泌自体は良好であり、PWS 患者における CAI の頻度は稀であるといえる。

Key Words : Prader-Willi 症候群, インスリン負荷試験, ACTH, コルチゾル, 副腎機能不全

緒 言

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、新生児期から乳児期における著明な筋緊張低下、幼児期から始まる過食・肥満、精神運動発達遅滞、外性器異常、性腺機能低下、低身長、特徴的な顔貌を主症状とし、約 15,000 人に 1 人の頻度で発症する先天疾患である¹⁾。15 番染色体長腕に PWS の責任遺伝子座が存在し、PWS 患者の約 75% で父性アレルの 15q11-q13 領域の欠失、約 25% で 15 番染色体の母性片親性ダイソミー (uniparental disomy : UPD)、2% 前後でこの領域に存在するインプリント調節領域 (imprint control region : ICR) の異常が認められる。ICR の異常を有する患者の中には、この領域の微細な欠失によるものと、ICR のエピ変異によるものが含まれる。また近年、ICR の構造・機能は正常に保たれているものの、SNRPN 下流に存在する snoRNA

(SNORD116) を含む領域のみが欠失して PWS 表現形を呈する症例が報告されている¹⁾。

PWS 患者における年間の致死率は約 3% と高率であり²⁾、PWS 患者の死亡原因として、小児では気道感染症、成人では肥満を伴う循環器疾患、消化器疾患、睡眠時無呼吸に伴う死亡例の頻度が高く、糖尿病、血栓性静脈炎、皮膚感染症に伴う例も報告されている¹⁾。一方、明らかな死亡原因が見いだされない突然死症例も存在する。発熱、急性胃腸炎を契機に突然死をきたした乳幼児 PWS 患者 3 症例において剖検が行われ、副腎サイズが年齢や体格に比し小さかったことが報告されたことから³⁾、PWS 患者における高い死亡率の原因のひとつとして、中枢性副腎機能不全 (central adrenal insufficiency : CAI) の潜在が懸念されている。PWS 患者の一部で中枢性性腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症、成長ホルモン分泌不全を認めることがあり、同時に視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis : HPA axis) の障害による CAI も存在する可能性がある。そのため、PWS 患者における HPA axis 機能評価は PWS の診療において重要であると考えられ、近年、PWS 患者を対象に行われた副腎機能評価を目的と

平成 25 年 9 月 17 日受付, 平成 25 年 10 月 21 日受理
別刷請求先 : 白石昌久

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 小児科

表 1 対象 PWS 患者の特徴

	全体	男性	女性	p [*]
n	36	24	12	
年齢 (中央値, 範囲)	2 yrs (7 m-59 yrs)	3 yrs (7 m-59 yrs)	1 yr (7 m-15 yrs)	0.2
発症原因				
欠失	25	17	8	
upd (15) mat	10	6	4	
エピソード	1	1	0	
身長 (cm)	91.4±29.0	94.1±30.0	86.0±27.9	0.44
身長-SDS	-2.6±0.95	-2.6±1.2	-2.7±1.6	0.68
BMI	17.8±8.1	18.7±9.5	16.2±3.9	0.4
BMI-SDS	-0.32±2.6	-0.14±3.1	-0.69±1.4	0.56

する負荷試験結果が相次いで報告された。Lind van Wijngaarden らによると、早朝コルチゾル値および日中唾液コルチゾル値は正常ながら、メチラポン試験が実施された PWS 患者の 60% で ACTH 値が基準値以下であった⁴⁾。一方で、インスリン負荷試験後のコルチゾル頂値は基準値以上であり、副腎機能不全は認められなかったという報告も存在する⁵⁾。また、Corrias らは PWS 患者 84 名に low-dose ACTH 負荷試験 (1 µg/dose) を実施し、PWS 患者の約 4.8% でコルチゾル分泌障害が認められことを報告した⁶⁾。このように PWS 患者に対する副腎機能評価の方法や副腎機能障害を有する頻度については明らかになっていないことが多い。また、急性疾患罹患時などのストレス下における PWS 患者に対するステロイド補充の要否についても一定の見解が得られていないのが現状である。

本研究では、PWS 患者 36 名において、ACTH 基礎値、およびインスリン負荷試験後のコルチゾル値の測定により副腎機能の評価を行い、PWS 患者においてインスリン負荷後 (insulin tolerance test: ITT) のコルチゾル値が遷延過剰反応傾向を示すことを明らかとした。そして、過去に報告された PWS 患者の副腎機能評価結果と比較するとともに、ITT 後のコルチゾル分泌パターンが遷延過剰反応を示す臨床的意義について考察した。

方 法

1. 対 象

本研究は、2001 年 1 月から 2011 年 12 月までに獨協医科大学越谷病院において内分泌学的負荷試験が実施された PWS 患者 36 名 (男性 24 名, 女性 12 名, 年齢中央値 2 歳, 7 カ月-59 歳) を対象とした (表 1)。FISH, マイクロサテライト解析, MS-MLPA 法により各症例の発症原因を同定し、欠失が 25 名, UPD が 10 名, エピソードが 1 名で見いだされた。全症例において、成長ホ

ルモン, 性ホルモン, ステロイド補充の既往はなかった。Body mass index standard deviation score (BMI-SDS) は、日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会により作成された体格指数計算ソフトを用いて計算した。(http://jspe.umin.jp/ipp_taikaku.htm)。また、フォロー期間内に、副腎不全を疑う重篤なエピソードをきたした患者は認められなかった。

2. 負荷試験方法

本研究は獨協医科大学越谷病院の倫理委員会の承認を受けたものであり、代諾者のインフォームドコンセントを取得したのち、以下の負荷試験を実施した。

患者に対し、約 12 時間の絶食後に静脈カテーテルを留置し、その 30 分後に速効型インスリン (ヒューマリン R, 日本イーライリリー社) 0.1 U/kg を投与した。負荷前, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分における ACTH, コルチゾル, 血糖値を測定した。(負荷前採血は午前 8 時から 9 時の間に採取した。)

負荷試験中に患者から採取された血液サンプルは、迅速に院内の検査室において血清および血漿に分離され、ホルモン値測定まで -80°C で冷凍保存された。

インスリン負荷後に、血糖が 50 mg/dl 以下、または基礎値の 1/2 以下に低下した場合を有効な低血糖刺激とした。また、早朝 ACTH 基礎値の基準値を 5-50 pg/ml, コルチゾル基礎値の基準値を 6 µg/dl 以上⁷⁾ とし、インスリン負荷後に ACTH 頂値が基礎値の 1.5 倍、かつ、50 pg/dl 以上、コルチゾル頂値が基礎値より 9.1 µg/dl 以上上昇、かつ、18.1 µg/dl 以上を示した場合を正常反応とした^{7,8)}。

3. ホルモン測定法

ACTH は、ECLIA (コバス[®] システム, エクルーシス[®] 試薬 ACTH ロシュ・ダイアグノスティクス株式会

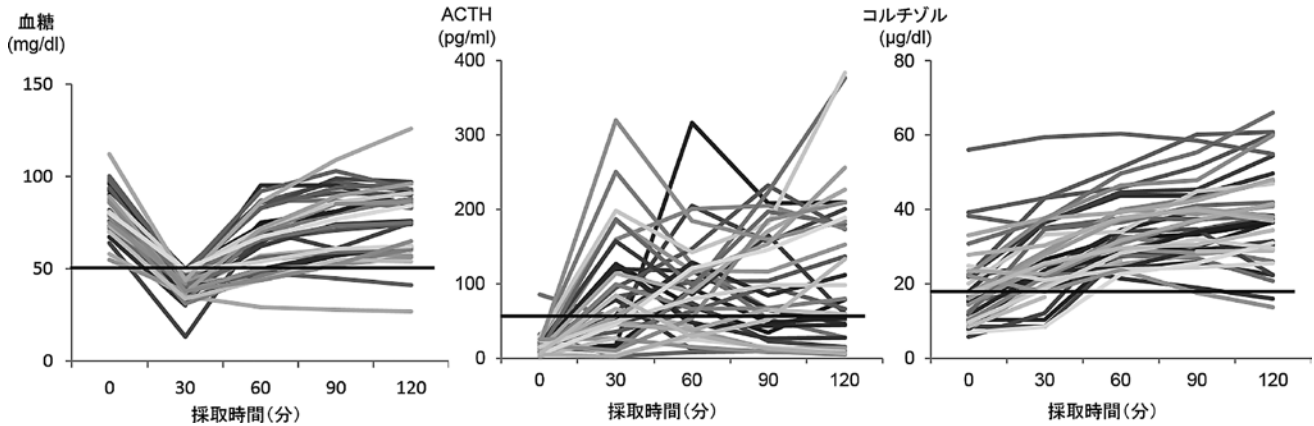


図1 各症例における測定値の推移

(左) 全症例でインスリン負荷後30分に最低値を示し、その後多くの症例で120分後までに前値程度に回復した。2症例で、120分後でも50 mg/dlを下回った。
 (中) 22症例で、インスリン負荷30分後にACTHは頂値を示した。
 (右) 全症例で、インスリン負荷60分後までにコルチゾル値は18.1 μg/dl以上を示した。しかし、30症例で、その後もコルチゾル値は上昇し続け、遷延反応を示した。

社、測定範囲1.0 pg/ml-2000 pg/ml)により、コルチゾルはRIA固相法(コルチゾール・キット「TFB」, IMMUNOTECH, 測定範囲0.17 μg/dl-72.5 μg/dl)により測定を行った。

4. 統計解析法

身長、身長-SDS, BMI, BMI-SDS, ホルモン値の比較はt検定により、患者年齢はMann-Whitney検定により、ホルモン値と年齢やBMI-SDSとの相関解析はSpearmanの順位相関検定により行い、 $P < 0.05$ であった場合を有意であるとした。

結 果

1. 低血糖刺激の妥当性

全症例で、インスリン負荷後30分で血糖が50 mg/dl以下、または基礎値の1/2以下に低下し、多くの症例ではその後速やかに血糖値が回復したが、2症例では負荷120分後でも血糖は50 mg/dl以上に回復しなかった(図1)。負荷試験中に、痙攣、意識障害などの重篤な低血糖症状を呈した患者は認められなかった。

2. 内分泌学的検査結果

ACTH基礎値は 12.9 ± 8.0 pg/ml, 7症例でACTH基礎値が5 pg/ml未満, 5症例でACTH頂値は50 pg/ml未満であり, ACTH基礎値・頂値ともに基準値以下であったものが2症例認められた。ACTH頂値が基準を満たさなかった5症例を除いた31症例中、負荷後30分で22症例, 負荷後60分で7症例, 負荷後90分で2症例,

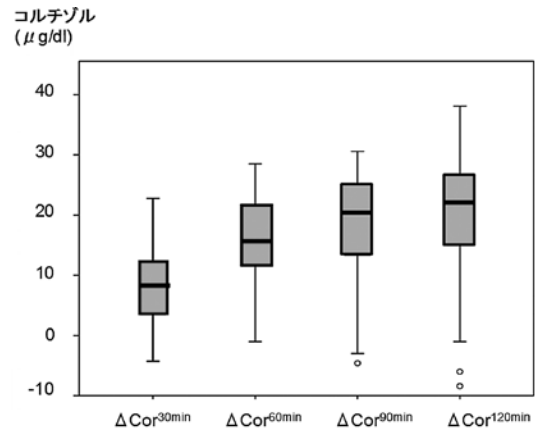


図2

各タイムポイントにおけるコルチゾル値の基礎値との差を箱髭図で示した。灰色の長方形の上端は第3四分位数, 下端は第1四分位数, 長方形内の横線は中央値, 長方形から延びる垂直線であらわされる範囲は, 第1四分位数-1.5×四分範囲から第3四分位数+1.5×四分範囲であり, この範囲から逸脱したものをはずれ値として白抜き丸印で図示した。各タイムポイントにおけるコルチゾル測定の基礎値からの差は負荷後の時間経過とともに増加しており, コルチゾル値は遷延傾向を示した。

それぞれACTHは50 pg/ml以上に上昇していた(図1)。コルチゾル基礎値は 17.5 ± 8.5 μg/dlであり, ACTH基礎値または頂値が基準を満たさなかった症例を含む全症例で, インスリン負荷後60分までにコルチゾル値は18.1 μg/dl以上に達し(図1), 30症例でその後も経時的にコルチゾル値は上昇し続けていた(図2)。頂値を示したタイムポイントは, ACTHでは30分後10症例(28%), 60分後5症例(14%), 90分後8症例(22%),

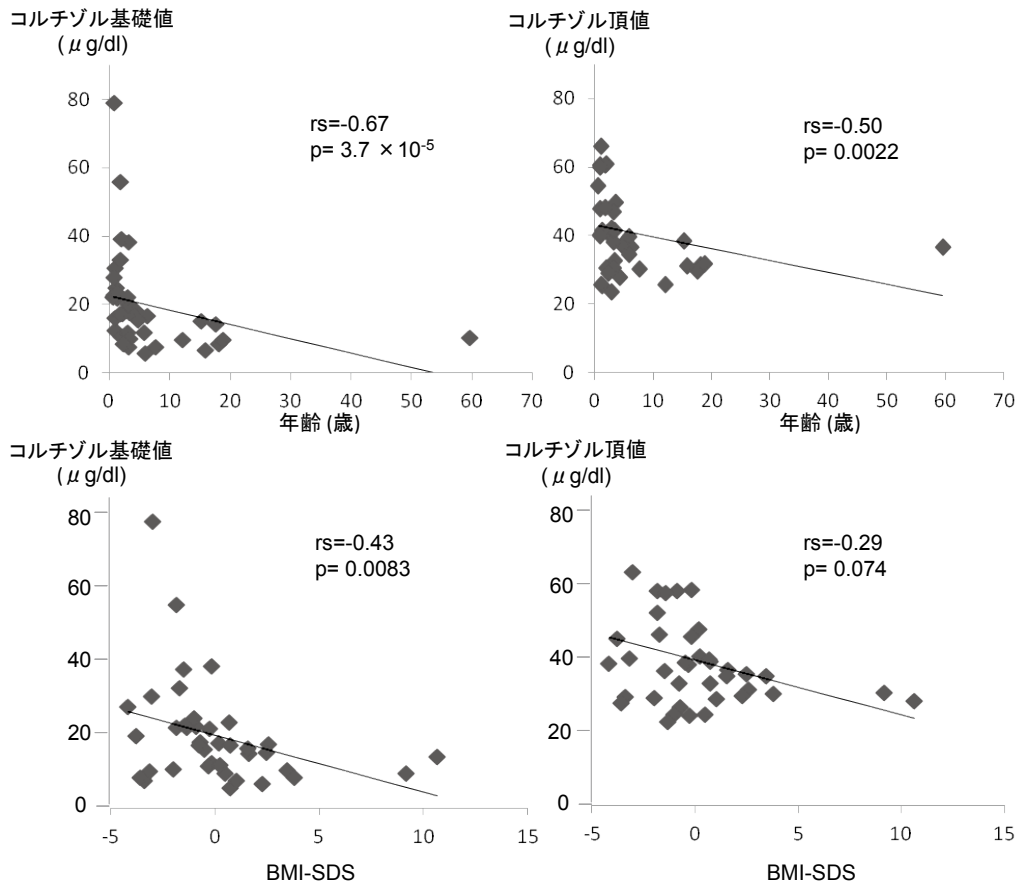


図 3

患者年齢, BMI-SDS と, コルチゾル基礎値および頂値の相関を示した.

コルチゾル基礎値は患者年齢および BMI-SDS と有意な逆相関関係にあり, コルチゾル頂値は患者年齢と有意な逆相関関係にあった.

120分後8症例(22%)であり(ACTH頂値が基準以下を示した5症例を除く),コルチゾルでは30分後1症例(3%),60分後5症例(14%),90分後5症例(14%),120分後25症例(69%)であった.

インスリン負荷120分後に血糖が十分に回復しなかった2症例では,いずれも負荷前のコルチゾル基礎値は高値(56.0 μ g/dl, 30.8 μ g/dl)であった.

3. 各種パラメータが測定値に与える影響の比較

ACTHおよびコルチゾルの基礎値,頂値,頂値と基礎値の差に,性差,genetic cause(欠失群 vs. UPD)による差は認められなかった(data not shown).

コルチゾル測定値とBMI-SDSおよび患者年齢との相関関係を検討した(図3).コルチゾル基礎値は患者年齢およびBMI-SDSと有意な逆相関関係にあり(コルチゾル基礎値 vs. 患者年齢, $rs = -0.67$, $P = 3.7 \times 10^{-5}$, コルチゾル基礎値 vs. BMI-SDS $rs = -0.43$, $P = 0.0083$),コルチゾル頂値は患者年齢と有意な逆相関関係にあった(コルチゾル頂値 vs. 患者年齢, $rs = -0.50$ $P = 0.0022$,

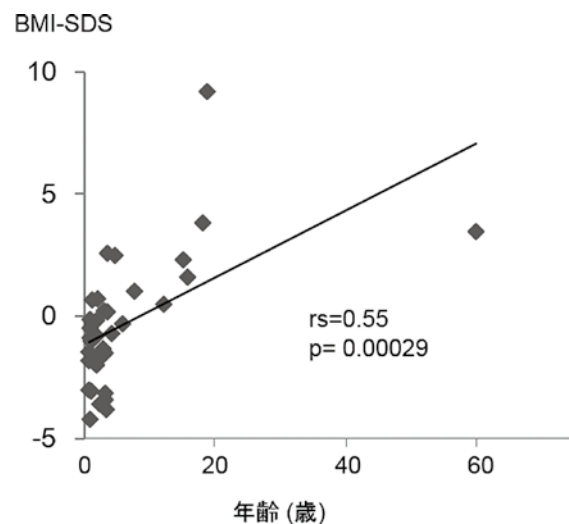


図 4

BMI-SDS と患者年齢の相関を示した.

BMI-SDS と患者年齢は有意な正の相関を示した.

コルチゾル頂値 vs. BMI-SDS $rs = -0.29$, $P = 0.074$).
また, BMI-SDS と患者年齢には有意な正の相関が認め

表 2 PWS 患者における内分泌学的負荷試験による副腎機能評価

	対象人数	負荷試験	年齢 (歳)	CAI 頻度	文献
Lind van Wijngaarden	25	メチラポン	中央値 9.7 歳, 6.8-13.6 歳	60% **	4
Nyunt O	41	ACTH (1 μ g)	7.68 \pm 5.23 歳	0	13
	15	ITT			
Connell NA	6	ACTH (250 μ g)	中央値 7.16 歳, 0.43-16.27 歳	4% ***	14
	4	ACTH (1 μ g)			
Farholt	57	ACTH (250 μ g)	中央値 22 歳, 0.42-48 歳	0	5
	8	ITT			
Corrias A	84	ACTH (1 μ g)	0.8-17.9 歳	4.8%	6
	10*	ACTH (250 μ g)			
Grugni G	53	ACTH (1 μ g)	27.9 \pm 6.9 歳	7.5%	15
	7*	ACTH (250 μ g)			
本研究	36	ITT	中央値 2 歳, 7 か月-59 歳	0	

* 1 μ g ACTH でコルチゾル低反応を示した症例を対象に 250 μ g ACTH 負荷を行った。

** CAI を認めた患者の唾液コルチゾル値は、正常コントロールと比し有意差を認めなかった。

*** 15 歳時に ITT が実施された 1 症例でコルチゾル頂値が 17.3 μ g/dl であり、26 歳時に皮膚感染症による敗血症により死亡した。

られた (図 4, $r_s=0.55$ $P=0.00029$)。ACTH 値と BMI-SDS および患者年齢には有意な相関が見いだされなかった (data not shown)。

考 察

本研究では PWS 患者 36 名に対し、ACTH およびコルチゾル基礎値測定、インスリン負荷試験後の ACTH・コルチゾル分泌パターンの評価による副腎機能評価を行った。その結果、一部の患者で ACTH 基礎値やインスリン負荷後の ACTH 頂値が基準以下を示したが、対象患者の全てにおいてコルチゾル基礎値およびインスリン負荷後のコルチゾル分泌は良好であった。また、多くの患者においてインスリン負荷後のコルチゾル分泌パターンは遷延傾向を示していた。このように、コルチゾル分泌自体は良好に保たれているものの、その分泌パターンが遷延傾向を示す場合、臨床的にどのような意義を持つか、すなわち、何らかのストレスを受けた時の副腎不全による重篤なイベント発生に直結するか、という点は明らかではない。本研究の対象となった患者群においてフォロー期間内に副腎不全を疑うエピソードを呈した患者はいなかったが、今後も慎重な経過観察と、軽度であっても急性疾患罹患時には副腎不全発症に留意することが肝要であると考えられる。

過去に報告された PWS 患者を対象とした副腎機能評

価結果を表 2 に示す。本研究では、インスリン負荷試験を実施した 36 名の PWS 患者全てにおいてコルチゾルの頂値は基準値を上回っており、明らかな副腎機能不全を有する患者は同定されなかった。本研究の結果は、メチラポン試験が実施された PWS 患者の 60% で ACTH 分泌が不十分であり、副腎機能障害の存在が否定できない、という報告と一致しない⁴⁾。その原因としては、以下の二点が考えられる。一点目は、対象患者年齢の差異である。本研究において対象となった PWS 患者の年齢中央値は 2 歳であり、Lind van Wijngaarden らが対象とした患者の年齢中央値 9.7 歳より低年齢である。本研究も含め、いくつかの先行研究で、年齢とコルチゾル基礎値および負荷試験後の頂値は逆相関関係にあることが報告されており^{5,6)}、対象患者年齢の高かった Lind van Wijngaarden らの負荷試験結果で、ACTH 値が低い傾向にあった可能性がある。二点目は、負荷方法の違いである。メチラポン試験で用いられるメチラポンは副腎における 11 β -hydroxylase の阻害薬であり、11-deoxycortisol から cortisol への合成が抑制されることから、反応性に ACTH 分泌が刺激される。Courtney らは CAI 患者の同定において、インスリン負荷試験よりメチラポン試験の感度が高いと述べている⁹⁾。したがって、メチラポン試験で 60% の PWS 患者で CAI が認められたのに対し、インスリン負荷試験を行った本研究で CAI 患者が同定されなかった理由の一つとして、イン

スリン負荷試験に比し、メチラボン試験の感度がより高いことが挙げられる。

本研究では、患者年齢とコルチゾル基礎値・頂値、BMI-SDSとコルチゾル基礎値との間に有意な逆相関関係が認められ、この相関関係は過去の報告とも一致する^{5,6)}。BMI-SDSと患者年齢は正の相関関係を示していたことより、本研究で認められた年齢依存的なコルチゾルの反応性の低下は、加齢に伴って進行する肥満の影響を受けている可能性も考えられる。PWSにおける肥満の一因としてGH分泌不全が挙げられ、PWS患者ではGH投与により体脂肪が減少し、体組成の著しい改善が認められる¹⁾。GH分泌低下状態にあると、不活性型のコルチゾンから活性型のコルチゾルへ転換する酵素である11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type1の活性が上昇し、末梢におけるコルチゾルへの転換が促進され、GH分泌不全状態ではCAIがマスクされている可能性がある¹⁰⁾。しかし、PWS患者における死亡率やコルチゾル分泌負荷試験の結果はGH治療の有無に関わらない、という報告もあり^{5,6)}、GH分泌不全による肥満の進行のみが、コルチゾル分泌の経年的な低下を説明する因子とは考えにくい。

PWS患者では、ホルモン分泌動態に(epi) genotype-phenotype correlationが存在することが知られている。成人PWS患者におけるGHRHおよびアルギニン負荷によるGH分泌の反応性は、欠失患者に比しupd(15)mat患者で有意に低いことがGrugniらにより報告された¹¹⁾。また、HPA axisに関して、Corriasらはlow-dose ACTH投与によるコルチゾル頂値が欠失患者においてupd(15)mat患者に比し有意に低いことを報告した⁶⁾。しかし本研究では、欠失患者とupd(15)mat患者におけるITT後のコルチゾル分泌パターンの違いは見いだされず、Corriasらの報告と一致しない。その原因として、負荷試験方法の違い、サンプルサイズの差が挙げられる(Corriasは欠失40症例、upd(15)mat33症例、本研究では、欠失25症例、upd(15)mat10症例)。しかし、副腎機能における(epi) genotype-phenotype correlationについての報告は未だ乏しく、またコルチゾル分泌が欠失患者でより低下する原因となるメカニズムは明らかになっていないことから、PWSにおける副腎機能の(epi) genotype-phenotype correlationについては、データの集積とさらなる検討が必要である。

全てのPWS患者に対し副腎機能評価を行うべきか、

そして、行う場合には何が最も適切な負荷試験であるか、という点は、PWS患者の診療のうえで重要な点である。Cassidyらは、副腎機能評価を行う対象として、PWS患者全て、あるいは臨床的に明らかな副腎機能不全症状を呈した患者のみとするか、という点について、内分泌専門医の間でもコンセンサスが得られていないと述べている¹⁾。前述の通り、PWSの副腎機能評価に関して様々な報告が存在し(表2)、CAIの頻度も様々である。しかし、本研究結果からPWS患者においてITT後のコルチゾル分泌が遷延していることから、明らかな副腎機能不全症状を呈さないPWS患者に対しても副腎機能評価を行う必要があると考えられる。一方、PWSの副腎機能評価に最も適した負荷方法については一定したものはない。何らかの下垂体ホルモン分泌不全を有する24症例に対し、ITT、low-dose ACTH、standard-dose ACTH、corticotropin releasing hormone (CRH)の中から複数の負荷試験を行い、得られた結果の再現性を検討した報告において、ITTでコルチゾル頂値が基準値以下であった7症例のうち、他の負荷試験で同様の結果が得られたのは、low-dose ACTH試験で1症例、standard-dose ACTH負荷試験で0症例、CRH負荷試験で5症例であった¹²⁾。また、Corriasらは、low-dose ACTHでコルチゾル頂値が基準値以下を示したPWS患者12名に対し、再度low-dose ACTH、あるいはstandard-dose ACTHを実施したところ、12症例中4症例のみで同様の結果が再現されたと報告している⁶⁾。したがって、副腎機能評価においては、一種類の負荷試験だけではなく、複数の負荷試験を組み合わせる評価するのが望ましいといえる。また、PWS患者では加齢とともに負荷試験によるコルチゾル測定値が低下する傾向にあることから(図3)^{5,6)}、小児期の負荷試験でコルチゾル分泌が正常であったとしても、成人期に再度評価をする必要があるかもしれない。

結 論

本研究では、36名のPWS患者に対しITTによる副腎機能評価を行った結果、コルチゾル分泌そのものは基準値以上であったが、その分泌パターンは遷延傾向を示していた。また、本研究および過去の研究結果から、PWS患者では中枢性副腎機能評価を目的とした負荷試験を一種類、あるいは複数行う必要があるといえる。

文 献

- 1) Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al: Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 14: 10-26, 2012.
- 2) Whittington JE, Holland AJ, Webb T, et al: Population

- prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* **38** : 792-798, 2001.
- 3) Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, et al : Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome : report of ten individuals. *Am J Med Genet A* **124A** : 158-164, 2004.
 - 4) de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, et al : High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **93** : 1649-1654, 2008.
 - 5) Farholt S, Sode-Carlsen R, Christiansen JS, et al : Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **96** : E173-E180, 2011.
 - 6) Corrias A, Grugni G, Crinò A, et al : Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **76** : 843-850, 2012.
 - 7) Arlt W, Allolio B : Adrenal insufficiency. *Lancet* **361** : 1881-1893, 2003.
 - 8) 小児における内分泌検査マニュアル (改訂版) 稲田浩, 今村卓司, 中島良一 (編), メディカルレビュー社, 大阪, pp16-18, 2002.
 - 9) Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al : The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* **53** : 309-312, 2000.
 - 10) Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E, et al : Effect of growth hormone deficiency and recombinant hGH (rhGH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic isolated GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* **68** : 247-251, 2008.
 - 11) Grugni G, Giardino D, Crinò A, et al : Growth hormone secretion among adult patients with Prader-Willi syndrome due to different genetic subtypes. *J Endocrinol Invest* **34** : 493-497, 2011.
 - 12) Maghnie M, Uga E, Temporini F, et al : Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders : comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* **152** : 735-741, 2005.
 - 13) Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, et al : Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95** : E464-E467, 2010.
 - 14) Connell NA, Paterson WF, Wallace AM, et al : Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clin Endocrinol (Oxf)* **73** : 686-688, 2010.
 - 15) Grugni G, Beccaria L, Corrias A, et al : Central Adrenal Insufficiency in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **79** : 371-378, 2013.

Assessment of adrenal function in patients with Prader-Willi syndrome

Masahisa Shiraishi¹⁾, Keiko Matsubara^{1,2)}, Nobuyuki Murakami¹⁾, Toshiro Nagai¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

²⁾ *Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development*

An annual death rate of the patients with Prader-Willi syndrome (PWS) is high (3%), and unexplained deaths have been reported in several patients with PWS. Central adrenal insufficiency (CAI) due to hypothalamic dysfunction has been suggested as possible cause of deaths in PWS particularly in association with infection-related stress. Although various stimulation tests have been carried out for patients with PWS, the results were controversial. The aim of this study was to assess adrenal function in children and adolescents with PWS by insulin tolerance test (ITT).

We studied morning plasma ACTH and serum cortisol levels, and evaluated adrenal function by ITT in 36 Japanese patients with PWS (12 females and 24 males, aged 7 months–59 years). Of the 36 patients, 25 had deletions at 15q11–13, ten had maternal uniparental disomy of chromosome 15 (upd (15) mat) and one had epimutation.

Basal levels of ACTH and cortisol were 12.9 ± 8.0 pg/ml and 17.5 ± 8.5 μ g/dl, respectively. Five patients showed low levels of basal ACTH (<5 pg/ml), and five patients showed

low levels of peak ACTH (<50 pg/ml). Of these patients, two showed low level of both basal and peak ACTH. In all patients, cortisol levels at 60 minutes after stimulation were within the reference range (>20 μ g/dl) with peak levels of 41.4 ± 14.3 μ g/dl. The average increase of cortisol from basal levels was 20.8 ± 8.5 μ g/dl. Most patients (26 of 36) showed peak cortisol levels at 120 minutes after stimulation.

These results suggest that basal and peak levels of cortisol are within the normal range, while peak responses of cortisol to insulin stimulation are delayed in most patients. Thus, it is likely that cryptic hypothalamic dysfunction alters secretion patterns of cortisol in PWS patients. Further studies are necessary to clarify the possible association between the altered response of cortisol to hypoglycemia and unexplained deaths in PWS.

key words : Prader-Willi syndrome, insulin tolerance test, ACTH, cortisol, adrenal insufficiency