

論文の種類：診療

論文の領域：3. 内分泌・代謝

表題：

Prader-Willi 症候群の脂肪分布の特徴と成長ホルモン治療の効果

著者所属：

獨協医科大学越谷病院小児科

著者氏名：

阿部美子、田中百合子、大戸佑二、板橋尚、
白石昌久、村上信行、永井敏郎

キーワード：Prader-Willi 症候群、内臓脂肪、
皮下脂肪、成長ホルモン、アディポネクチン

連絡責任者：

343-8555 越谷市南越谷 2-1-5

獨協医科大学越谷病院小児科

阿部美子

TEL 048-965-1111

FAX 048-965-8363

walk1212yoshiko@yahoo.co.jp

【要旨】 Prader-Willi 症候群 (PWS) は、乳幼児期には筋緊張低下によるエネルギー摂取不足で痩せているが、年長児からは高度肥満となり、成長に伴い体脂肪量が劇的に変化する疾患である。また、近年 PWS 患者の多くに導入されている成長ホルモン (GH) 療法は体組成を変化させる。今回我々は、6-39 歳の PWS 患者 48 人 (年齢中央値 16 歳、BMI 中央値 24.0 kg/m^2) において、脂肪分布 (内臓脂肪量 (VAT)、皮下脂肪量 (SAT)、VAT/SAT (V/S)) を Fat scan® で解析し、脂肪分布と年齢の関係と、GH 療法の脂肪分布への影響について後方視的に検討した。また、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンを測定した。結果、SAT は GH 投与中も年齢と共に増加していたが、VAT は GH 投与中群では増加はみられず、GH の投与のない思春期以降から著増していた。GH 投与歴あり、GH 投与歴なし群での VAT, SAT の有意差は認めなかった。BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の肥満群 22 例中、 $V/S \geq 0.4$ の内臓脂肪型肥満は 5 人で、皮下脂肪型肥満が多かった。アディポネクチンは VAT ($r = -0.54$, $p < 0.001$) SAT ($r = -0.50$, $p < 0.001$) と強い負の相関を示したが、肥満 PWS 群において、正常値 ($4 \mu\text{g/ml}$) 以下は 2 人のみだった。体脂肪分布を良好に保持するためにも成人期も GH 継続投与が望ましいと考えた。

【はじめに】Prader-Willi 症候群 (PWS) は父親由来の 15 番染色体 q11-13 imprinting 領域異常によって起こる症候群である¹⁾。遺伝子型は、この領域が欠失している欠失型 (75%) と父親由来に代わって母親由来が 2 本伝播した maternal uniparental disomy (UPD) (25%)、刷り込みをコントロールする imprinting center の異常 (2%) の 3 タイプに分かれる²⁾。多彩な症状の本幹は視床下部機能障害にあるとされているが、幼児後期から始まる肥満に関しては、摂食中枢の障害から過食となることに加え、成長ホルモン (GH) 分泌障害から、除脂肪量が減少する結果として、エネルギー消費が低下することも一因と考えられている³⁾。PWS の GH 療法は低身長に対し適応となっているが、その効果は身長増加だけでなく、筋肉量の増加、体脂肪増加の抑制など、体組成にも良好な影響を与えている⁴⁾⁻⁶⁾。現在では過食による肥満が顕著化する前の乳幼児期から多くの PWS 患者で GH 投与が開始されている。

PWS の学童期以降は、依然として高度肥満による肥満合併症が問題となっている。しかし、肥満 PWS は同程度の BMI の単純性肥満と比してインスリン抵抗性の改善や抗動脈硬化作用を有するアディポサイトカインであるアディポネクチンが高値であるため、心血管系疾患 (CVD) の合併頻度が少

ないといわれている⁷⁾⁸⁾。肥満 PWS は単純性肥満と比して内臓脂肪量が少ないためアディポネクチン分泌が保たれていると考えられている。

PWS の内臓脂肪、皮下脂肪の脂肪分布解析については、肥満 PWS や成人 PWS を対象とした解析は行われている⁹⁾¹⁰⁾が、若年者や非肥満者、GH 非投与者も含めて解析した報告は検索しうる範囲でなかった。今回我々は、当院通院中の年少児から成人の PWS 患者の内臓脂肪量 (VAT)、皮下脂肪量 (SAT)、内臓脂肪量 / 皮下脂肪量 (V/S) を測定し、脂肪分布の特徴、GH が脂肪分布に及ぼす影響について検討した。また、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンを測定し、PWS の脂肪分布との関連を検討した。

【対象および方法】

対象：PWS の確定診断は G-banding, FISH, あるいはメチレーションテストで行った。当院に通院中の PWS 患者のうち、腹部 CT 撮影の行われた 75 人の脂肪分布を後方視的に解析した。脂肪量が極端に少ないため測定誤差が生じ計測値に再現性が乏しかった 5 歳以下の小児 27 人は除外し、48 人 (男性 30 人、女性 18 人、年齢中央値 16 歳 (6~39 歳)、BMI 中央値 24.0 kg/m² (14.0~58.7)) で検討した。遺伝形式は欠失型 38 人、UPD 10 人であった。検討時 GH 投与中の症例 (GH 投与中群) は 18 人、過去

に投与の既往があった症例（GH 投与歴あり群）は 15 人、投与の既往がない症例（GH 投与歴なし群）は 15 人であった。GH 投与による各群の性差、年齢、BMI、GH 投与期間の内訳は表 1 に示す。

また、48 例中、 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ の 22 人を肥満群とした。肥満群の定義は肥満合併症のリスクが上昇するとされている $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ とし¹⁾¹⁾、内臓脂肪有意型肥満は $V/S \geq 0.4$ とした¹⁾²⁾。肥満群は年齢中央値 22 歳（14-33 歳）、BMI 中央値 32.1 kg/m^2 （26.6-58.7）であった。肥満群に GH 投与中の症例はなく、GH 投与歴あり群は 9 人、GH 投与歴なし群は 13 人であった。

なお、PWS が性腺機能不全を合併すること、疾患特異的な肥満体質であることを考慮し、男女の区別はつけなかった。また健常児の標準体重を使用する肥満度や BMISD は用いず全年齢で BMI を使用した。

方法：

1) 脂肪分布の特徴

臍高腹部 CT を用いて体脂肪計測ソフト（FatScan[®] V5.0.3.0.0 East Japan Institute of Technology, Japan）により、年齢における VAT、SAT、V/S の変化を検討した。また肥満群の脂肪分布の特徴を検討した。

2) GH の脂肪分布に及ぼす影響

i) 「GH 投与中群」、「GH 投与歴あり群」、「GH 投与歴なし群」の脂肪分布を対象群間例数の差が大きくなならない 14 歳以上 20 歳以下の症例 21 人（「GH 投与中 (2-i) 群」5 人、「GH 投与歴あり (2-i) 群」10 人、「GH 投与歴なし (2-i) 群」6 人）で検討した。3 群間での脂肪分布 (VAT、SAT、V/S) の有意差の有無について検討した。

ii) 「GH 投与歴あり (2-i) 群」10 人中 GH 中止前後での脂肪分布を経時的に追えた 5 人 (GH 中止時年齢中央値 15 歳、男性 4 人、女性 1 人) について、GH 中止前後の BMI と脂肪分布の変化について検討した。

3) アディポサイトカインと脂肪分布の関連

アディポネクチン値を増加させるチアゾリジン誘導体を内服中の 3 例を除外した 45 例 (年齢中央値 16 歳 (6~33 歳)) で、脂肪分布 (VAT、SAT、V/S) とアディポネクチンの関係を検討した。アディポネクチンはラテックス免疫比色法で測定した。また肥満群 22 例のうち同様にチアゾリジン誘導体を内服中の 3 例を除いた 19 例での脂肪分布とアディポネクチンの関係も検討した。

統計処理には統計解析ソフトウェア JMP9.0 for Windows, SAS institute Inc. USA を用いた。2 群間の相関については単変量回帰で検討し、2 群間

の有意差は Wilcoxon 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした

【結果】

1) 脂肪分布の特徴

VAT、SAT、V/S は年齢と正の相関を示し ($r=0.69$ $p < 0.001$ 、 $r=0.43$ $p < 0.05$ 、 $r=0.56$ $p < 0.001$) 加齢と共に脂肪は蓄積した (図 1-A、B、C)。「GH 投与中群」においては、SAT は加齢とともに増加したが、VAT の蓄積は年齢増加にかかわらず 30 cm^2 以下だった (図 1-A)。検討時に GH 投与をしていなかった「GH 投与歴あり群」、「GH 投与歴なし群」の両群は、VAT、SAT の蓄積が加齢と共にみられていた。

また図 2 において、BMI 25 kg/m^2 以上の肥満群 22 例中、V/S 0.4 以上の内臓脂肪型肥満は 5 人であり、PWS の肥満は皮下脂肪有意型肥満が多かった。肥満群の V/S 比に、GH 投与歴あり群と GH 投与歴なし群間に統計的有意差はなかった。

2) GH が脂肪分布に及ぼす影響

i) GH 使用の有無による脂肪分布 (VAT、SAT、V/S) の違いについて、14 歳以上 20 歳以下の「GH 投与中 (2-i) 群」5 人、「GH 投与歴あり (2-i) 群」10 人、「GH 投与歴なし (2-i) 群」6 人で検討した。VAT は「GH 投与中 (2-i) 群」は、「GH 投与歴あり (2-i) 群」及び「GH 投与歴なし (2-

i) 群」との間には有意差をもって少なかった ($p < 0.05$ 、 $p < 0.05$)。しかし「GH 投与歴あり (2-i) 群」、「GH 投与歴なし (2-i) 群」間の VAT には有意差はなかった (図 3-A)。

SAT は「GH 投与歴あり (2-i) 群」「GH 投与中群 (2-i)」において有意差があったが、V/S 比においては 3 群間に有意差はみられなかった (図 3B、C)。

ii) GH 投与中止前後の経過を追えた 5 例について、GH 中止時を 0 年とし、前後 2 年間の BMI、VAT、SAT について図 4 に示した。症例 ②、③、④については中止前 1 年前から GH 投与量が減量されていた (症例 ② $0.140 \rightarrow 0.056$ mg/kg/週、症例 ③ $0.210 \rightarrow 0.063$ mg/kg/週、症例 ④ $0.133 \rightarrow 0.070$ mg/kg/週)。GH 中止あるいは減量を境にして、VAT、SAT、BMI とも増加傾向があった。特に VAT においては、全例で増加していた。VAT、SAT、BMI の増加傾向が顕著であった症例 ②について、fat scan 画像の変化と、VAT、SAT、BMI の値の推移を図 5 に示す。症例 ②は、GH 中止時年齢 14 歳の男児である。GH 減量後 VAT は 18 cm^3 から 54 cm^3 と 3 倍に、さらに中止後 1 年では 83 cm^3 と著増した。中止時、中止後 1 年と比較すると、BMI の変化はほとんどなかったが、脂肪量は VAT、SAT ともに著明な増加傾向を認めた。

一方、症例④（GH中止時16歳男児）のみ、GH中止1年後のSAT（314→249 cm³）、BMI（26.2→25.2 kg/m²）は減少していたが、VATは47 cm³から52 cm³と微増していた。

3) アディポサイトカインと脂肪分布の関連

全体のアディポネクチン（中央値 10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （2.2-35.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ））はVAT、SATと強い負の相関（ $r=-0.50$ $p<0.001$ 、 $r=-0.54$ $p<0.001$ ）を示した（表2）が、年齢とも負の相関を示した（ $r=-0.45$ $p<0.05$ ）。肥満群におけるアディポネクチンの中央値は6.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （2.2-19.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）でそのうち正常値（4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）以下は2人だった。肥満群においては、アディポネクチンはVAT、SAT、V/Sいずれとも統計的に有意な相関は示さなかった。ただし、SATよりもVATとの相関係数は高く、VATが少ない程アディポネクチンは高い傾向があった（表2）。

【考察】PWSは年齢で体格が変化することが特徴である²⁾。乳幼児期は筋緊張低下と低栄養が問題となり、3歳ごろから過食による肥満が出現、学童期以降は肥満が顕著化し肥満合併症が問題となってくる。こうした自然歴に加え、2002年からはGH療法が導入されるようになり、体格変化に大きな影響を与えるようになっている。PWSでは、これまでにGH投与の有無の比較¹³⁾、成人肥満症例と単純性肥満との比較等^{9) 10) 14)}においてはVAT、

SAT を区別して直接測定した報告はあるものの、全年齢層で脂肪分布を解析した報告は調べうる限りはなかった。PWS は加齢とともに体脂肪量が著明に増加していくことは周知の事実ではあるが、今回我々が検討した SAT と VAT 増加の過程には差がみられた。SAT は加齢とともに蓄積していくが、VAT は GH 治療期間中の蓄積が抑えられていた。現在、大多数の PWS が GH 治療を幼少期から導入され、全年齢範囲での GH の投与の有無による比較は困難であったため、3 群が含まれる年齢範囲で比較すると、VAT は GH 投与中の群で有意差を持って少なかった。一方 GH 治療の既往の有無では差がみられなかった。GH 投与中は抑えられていた VAT は、投与中止とともに急激に蓄積していく可能性が推測され、実際に経時的な変化を追え得た 5 例においてはその傾向を支持していた。また、BMI の変化がなくとも、体組成の悪化、特に VAT の増加が存在する事が示唆された。

PWS への GH 導入により、体脂肪量を減少させ、筋肉量、除脂肪量を増加させる効果についてはこれまでも報告されているが^{4) - 6)} GH 中止前後の脂肪分布の変化について経時的に追った報告は検索し得る限りはない。VAT の増加は CVD や糖尿病などの罹患リスクを高める。現在 PWS の GH 療法は低身長に対し適応となっており、成長の終了にと

もない治療も中止とするのが現状である。今後、体組成を良好に保ち肥満合併症のリスクを軽減する目的においても、PWSに対するGH療法は長期継続する事が望ましいと思われる。

しかしながら、GHだけがPWSの内臓脂肪量やCVDのリスクを規定する因子ではない。肥満群にはGH投与中の症例は含まれていないが、高度肥満例が多いにも関わらず、いわゆるメタボリック症候群を惹起しやすい内臓脂肪有意型の肥満は5例のみであった。また、肥満群のGH投与歴あり群、GH投与歴なし群でV/Sの差はなかった。これまでも、同程度のBMIの単純性肥満に比し、GH投与のない肥満PWSは内臓脂肪が少なくインスリン抵抗性が低かったと報告されている。^{9) 10) 14)}。つまり、PWSの自然歴においても相対的にVATは少ないと考えられている。PWSでVAT量が相対的に少ない理由は未だ解明されていない。一般に内臓脂肪蓄積には、GHの他、コルチゾール、性ホルモン、炎症性サイトカインなどが関与していると言われている¹⁵⁾。また、内臓脂肪細胞に発現している不活性型のコルチゾンを変換する酵素である11 β -hydroxysteroid dehydrogenase Type1(11 β -HSD1)¹⁵⁾も注目される。PWSでは潜在的なcentral adrenal insufficiencyがあるという報告もあり¹⁶⁾、今後

PWSでの視床下部—下垂体—副腎系検討は、脂肪蓄積のメカニズムの面からも興味深い。

アディポネクチンは、内臓脂肪細胞の肥大化で減少する抗炎症性アディポサイトカインであり、インスリン抵抗性や動脈硬化に対し有利に働き、CVDや糖尿病への進展を防御している¹⁷⁾。一般小児においてもVATの増加とともにアディポネクチンは減少することが報告されている¹⁸⁾。今回我々の検討では、PWSのアディポネクチン値はVAT、SATどちらとも強い逆相関があったが、加齢に伴い身体が大きくなるにつれVATもSATも著明に増加していくため、年齢、VAT、SATは互いに強く影響していると考えられた。今回、肥満群ではアディポネクチンはどの因子とも相関を示さなかったが、VATが多い方が少ない傾向にあった。

過去の報告では、単純肥満に比し、肥満PWSでは、善玉アディポサイトカインであるアディポネクチン、特に活性型の高分子アディポネクチンが高値に保たれているとされている⁷⁾⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。VATの相対的な少なさがアディポネクチンが高い理由とされているが、我々の検討でも、肥満群でもアディポネクチンは高値に保たれており、正常値以下を示した2例は、内臓脂肪有意型肥満であった。一般的に、VATは 100cm^2 を超えるとメタボリック症候群の危険性が出てくると言われている。本検

討の症例でも、VATの絶対値は図1に示すように100cm²を遙かに超える例を多数認めたと関わらずアディポネクチンが正常に保たれていた。PWSの高アディポネクチン血症には、VAT以外の因子、例えば遺伝的な要素、TNF α 等の炎症性サイトカインなどの関与についても、今後考慮するべきと思われた。

【結論】PWSにおいて、加齢とともに脂肪は著明に蓄積する。GH投与中はVATの蓄積は抑えられていたが投与中止とともに蓄積していくことが示された。また、肥満PWSの脂肪分布は皮下脂肪有意型でアディポネクチン値も高かった。今後成人PWSでの体脂肪分布を良好に保持するためにもGH投与の継続が必要と考えられた。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文献

1. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. *Curr Genomics* 2011;12:204-215.
2. 永井敏郎. 基本概念. 永井敏郎編. Prader-Willi 症候群の基礎と臨床. 初版. 東京: 診断と治療社, 2011: 3-6.
3. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, et al. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 1988;37:115-120.
4. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1999 ;134:215-221.
5. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744-749.
6. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1131-1136.
7. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, et al. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E225-232.
8. Kennedy L, Bittel DC, Kibiryeveva N, et al. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:382-387.
9. Anthony P, Goldstone, E. Louise Thomas, Audrey E. Brynes, et al. Visceral Adipose Tissue and Metabolic Complications of Obesity Are Reduced in

Prader-Willi Syndrome Female Adults: Evidence for Novel Influences on Body Fat Distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4330-4338.

10. Talebizadeh Z, Butler MG .Insulin resistance and obesity-related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Clin Genet* 2005;67:230-239.

11. 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会.新しい肥満の判定と肥満症の診断基準.肥満研究 2000;6:18-28.

12. Matuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metab. Clin. Exp.* 1998;47:929-933.

13. Rasmus Sode-Carlson, Stense Farholt, Kai Fr. Rabben, et al. One Year of Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome Improves Body Composition: Results from a Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4943-4950.

14. Rasmus Sode-Carlson, Stense Farholt, Kai Fr. Rabben, et al. Body composition, endocrine and metabolic profiles in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:179-184.

15. 土橋一重.内臓脂肪蓄積のメカニズム.小児科診療 2010;75:239-245.

16. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1649-1654.

17. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-451.

18. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, et al. Decrease in serum adiponectin

level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003;11:1072-1079.

19.Haqq AM, Muehlbauer M, Svetkey LP, et al. Altered distribution of adiponectin isoforms in children with Prader-Willi syndrome (PWS): association with insulin sensitivity and circulating satiety peptide hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:944-951.

20.Festen DA, van Toorenenbergen A, Duivenvoorden HJ, et al. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1549-15

