

原 著

日本人プラダー・ウィリー症候群患者における 死亡原因の検討

—成長ホルモン治療と死因の関連についての文献的考察—

獨協医科大学越谷病院 小児科

堅田 泰樹 村上 信行 小幡 一夫 吉野 篤範
高橋 悦郎 富田 祐造 作田 亮一

要 旨 プラダー・ウィリー症候群 (PWS) 患者は、しばしば緊張低下、呼吸障害、間脳機能障害、重度肥満、糖尿病など諸々の死につながりうる異常を呈する症候群である。実際、突然死や肥満に関連した死亡の報告例が本疾患で認められる。しかしながら、本症の正確な死亡原因は、報告例が少ないため不明である。成長ホルモン (GH) 療法が世界的に開始されGH療法と死亡との因果関係を提案したいくつかの死亡例が報告された。

本研究において、我々はGH非使用中に死亡した患者13名の死亡原因を解析した。死亡の年齢は、9ヵ月から34歳までである。それらのいずれも、GH治療を受けていない。3歳以下での多くの死亡は、ウイルス感染を契機にしていた。20歳を超える群では、肥満に関連した死亡である。2名が入浴中に死亡しており、同様な事例が以前にも報告されている。入浴中の死亡は、間脳機能障害に起因する呼吸調節障害に関連すると推測されている。

我々はGH療法を用いて患者で死因を解析した。GH療法中死亡した10例は、既報告の文献を使用した。GH療法中の死亡原因は、GH非使用群と類似していた。しかしながら、GH使用による閉塞性呼吸障害の増悪が認められた。これは、突然死をきたすことが判明した。

我々は、この症候群において幼児のウイルス感染中には注意深い観察が、成人においては体重のコントロールが死亡頻度を減らすために欠かせないと強調する。GH開始前においては、呼吸機能のモニタリングは必須である。

Key Words : プラダー・ウィリー症候群, 突然死, 肥満, 成長ホルモン, 呼吸障害

緒 言

プラダー・ウィリー症候群 (PWS: Prader-Willi syndrome) 患者への成長ホルモン (GH: Growth Hormone) の使用が世界中で開始され、身長、体組成などへの有効性が多く報告されている¹⁾。一方、2002年スイスからGH使用中患者での死亡例が2例報告され、2004年には、カナダからも死亡者が報告された。しかし、この死亡とGH治療との因果関係は不明である。この因果

関係が判然としない大きな要因は、PWS患者の死因が元来不明であることである。

目 的

第一に自験例を中心にGH非使用群の死亡原因の検討し、PWS本来の死因の検討をする。

第二にGH使用中死亡した患者の報告例を集積する。

第三にGH非使用群とGH使用中死亡群間での死亡原因を比較解析し、PWSにおける

GH治療と死亡原因との関連について文献的考察をする。

対象と方法

GH非使用群死亡例は、PWS患者支援組織 (竹の子の

平成17年9月6日受付, 平成17年11月22日受理

別刷請求先: 堅田泰樹

〒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

会およびプラタナスの会)のメンバー494名(男性265名,女性229名,年齢0.1歳から48歳)中,過去10年間に死亡した患者13名である。竹の子の会およびプラタナスの会は,PWSの患児を支援している今回の指導医である永井 敏郎先生が支援している団体である。患者家族の了解を得て,各主治医と接触し死亡原因の詳細を聴取した。情報収集後死亡要因を解析検討した。GH使用中死亡群は,論文からの6名およびファイザー製薬のデータベースからの4名である。同様に情報収集後死亡要因を解析検討した。

結 果

GH非使用死亡群13名は,臨床診断クライテリア²⁾に合致した。13名中11名は染色体15q11-13の欠失,1名は母方片親性ダイソミー,1名は不明であった。GH非使用死亡群13名の死亡原因は,年齢により大きく2群に分かれた。3歳以下の群7名中6名が,ロタウイルスなどのウイルス感染を契機にした突然死である。この内,1歳以下の乳児は,哺乳中母親の腕の中で死亡した。1名は心筋症で死亡しており,染色体は片親性ダイソミーであった(表1, 2)。

13名中5名は20歳以上で,彼らの死因は,肥満,糖尿病,その他の合併症(蜂窩織炎,腎不全,心不全,肺栓塞など)に起因した死亡である(表1, 2)。全例が,いびきや無呼吸などの呼吸器症状を示していた。14歳と20歳の女性が入浴中になくなっている。両名ともに死因は不明であるが,肥満はなく,知的レベルも比較的維持されていた。

GH治療中に死亡した例は,われわれの調べた範囲で現在まで10名である(表3)。年齢は0.7歳から15歳で男性9人,女性1人である。10人中9名が肥満,7名が何らかの呼吸器症状を持っており,GH使用開始から死亡までの期間は8名が4ヶ月以内である。1名でGH開始後いびきの増悪が認められている。死亡原因は,哺乳中や睡眠中の突然死が8名であった。剖検された4名では,肺炎の所見が全例で報告されている。

考 察

われわれの検討では,GH非使用患者では,突然死する例が多く,その誘因は年齢により2群に大別された。3歳以下の低年齢群ではウイルス感染などを契機に突然死し,成人では肥満・糖尿病に関連した病因で突然死する例が多かった。GH使用患者では,肥満を伴う男性において,何らかの呼吸器症状を呈した患者において,GH開始後4ヶ月以内に突然死する例が多かった。

表1 13名の死亡患者の死因

年齢	性	死因
9m	M	突然死/ミルク誤飲(?)
9m	F	突然死/ミルク誤飲(?)
1y2m	F	ロタウイルス感染/下痢
1y4m	M	下痢/痙攣
1y5m	F	心筋症
1y11m	M	ロタウイルス感染/下痢
2y1m	M	上気道感染症/下痢
14y	F	入浴中突然死
20y	F	入浴中突然死
23y	M	肥満/糖尿病/下肢の蜂か織炎
26y	F	肥満/糖尿病/肺栓塞?
28y	M	肥満/糖尿病/肺栓塞/腎不全&心不全
34y	M	肥満/糖尿病/腎不全&心不全

GH非使用3歳以下での死亡例

われわれの検討では,3歳以下の死亡患者7名の多くは,発熱,下痢,上気道炎などのウイルス感染症を契機に死亡している。しかし,ウイルス感染そのものは,重篤ではなく,下痢に伴う脱水も軽度であった。内4名は入院中,看護師の見回りの後に突然死している。Stevensonら³⁾とSchrandler-Stumpelら⁴⁾が,類似の結果を報告している。Stevensonら³⁾は,8名の死亡患者を報告しており,内6人が3.5歳以下であり,6人全員が,熱あるいは消化器症状を契機に突然死している。著者らは,幼少児での死亡は決して肥満とは関係なくウイルス感染を契機に突然死することを強調している。Schrandler-Stumpelら⁴⁾は,1歳以下の乳児3名が,ミルク誤飲に関連した低換気で死亡し,1歳から5歳の患児が発熱,下痢などの軽度のウイルス感染症を契機に死亡したと報告している。われわれの結果は,彼らの結果と類似し,患者の死因は下痢,発熱に伴う突然死例が多かった。1歳以下で死亡した乳児2例は,哺乳中に母親の腕のなかで死亡している。1歳から2.1歳の幼児4名は,下痢,発熱に伴う突然死であった。全例肥満は認めなかった。これらの所見は,乳幼児の死亡原因は,肥満とは関係なく,視床下部の呼吸中枢や体温中枢の異常に起因する可能性が推察される。1名の患者が心筋症で死亡している。現在まで,心筋症で死亡したPWS患者は4名報告されている。Ahmad⁵⁾らは,2名の患者を報告し,彼らの染色体15qの欠失領域が通常の欠失に比較して広いことを報告した。この欠失領域内には,常染色体優勢の肥大型心

表 2 13名の死亡患者の臨床背景

年齢	染色体15q 一部欠失	BMI (kg/m ²)	糖尿病	呼吸障害	成長ホルモン治療
9m	+	16.3	-	-	-
9m	+	18.4	-	-	-
1y2m	+	12.0	-	+	-
1y4m	+	13.0	-	-	-
1y5m	UPD	13.4	-	+	-
1y11m	?	13.6	-	-	-
2y1m	+	? (肥満なし)	-	-	-
14y	+	16.2	-	-	-
20y	+	? (肥満なし)	-	+	-
23y	+	40.6	+	+	-
26y	?	40.4	+	+	-
28y	+	45.7	+	+	-
34y	+	30.3	+	+	-

表 3 成長ホルモン使用中の死亡患者

年齢 (年)	性	染色体 15q 欠失	素因	% BMI	GH 使用期間 (月)	死因	剖検所見
0.7	M	あり	呼吸障害	不明	2.5	哺乳中突然死	肺炎
3.0	M	不明	喘息	> 200	3.0	睡眠中突然死	肺炎
3.8	M	不明		180	6.0	睡眠中突然死	未実施
3.9	F	不明	鼾, 睡眠時無呼吸	130	4.0	睡眠中突然死	未実施
4.0	M	不明		206	3.0	睡眠中突然死	未実施
4.0	M	あり	GH 開始後鼾増悪	259	22	睡眠中突然死, 敗血症	肺炎
6.3	M	不明	睡眠時無呼吸	144	2.3	扁桃腺, アデノイド摘出後2週間 時突然死	未実施
6.5	M	あり	呼吸障害, 扁桃腺肥大	145	4.0	睡眠中突然死	未実施
9.0	M	不明	過呼吸	202	0.4	呼吸不全	未実施
15.0	M	不明		228	7.0	肺炎	肺炎

注釈: 10例中6例は文献3) 4) 9) 10) からの引用. 他4名はファイザー製薬会社のデータベースからの引用

筋症の関連遺伝子 ACTC (cardiac alpha actin gene) が存在しており, これが心筋症の病因と結論付けている. Schrandt-Stumpelら⁴⁾ は, 35歳で死亡した心筋症の患者において, 染色体欠失の範囲は通常の15q11-13であったと報告している. Stevensonら³⁾ は, 9か月令の心筋症患者で染色体は母親性ダイソミーであった例を報告している. 我々の患者は, 調べた範囲で, 5例目の心筋症合併患者であり, 片親性ダイソミーとしては2例目である. このように, 心筋症5例中3例が欠失型, 2

例がダイソミーであった. もし, ACTC遺伝子がPWSの心筋症発症に関連があるとするならば, 母由来のACTC遺伝子はメチル化され, 父由来のACTC遺伝子のみ活性があると仮定すると説明可能かも知れない.

GH非使用20歳以上での死亡例

5名全例が, 生前から何らかの呼吸器系の問題を呈しており, 内4名では重度肥満と糖尿病を伴っていた. 下肢の蜂窩織炎は, 重度肥満を伴う患者で遭遇する重大な症

状である⁶⁾。蜂窩織炎は、軽度の外傷からあるいは全く誘引なく発症し、治療に難渋したり、敗血症に進展する可能性があるため、臨床現場では、早期からの抗生剤での治療が不可避である。2名の患者は肺栓塞を合併している。この事実は、患者とりわけ強度肥満を有する患者が胸痛を訴えた場合、肺栓塞も念頭に置き、慎重に対応する必要を示唆している。元来、PWS患者は痛覚が鈍であるため、彼らが痛みを訴える場合は、重大な問題がある可能性を考えての対応が臨床現場では大切である。14歳と20歳の2名が入浴中に死亡している。同様の事象は、すでに報告されており³⁾、その死亡原因として重度肥満との関連が推察されている。しかし、われわれの患者2名は、肥満はなかった(表2)。PWS患者の呼吸中枢における低酸素に対する感受性は、肥満の有無に関わらず低下している事が報告されている^{7,8)}。この視床下部呼吸中枢障害が入浴中の死亡の誘引である可能性は否定できない。

GH使用中死亡例

GH使用中の死亡例が初めて報告されてから^{9,10)}、GHと死亡の関連が問題視されている^{9~11)}。現在まで、我々が調べた範囲では、世界で10名のPWS患者がGH使用中に死亡している。GH使用中1歳以下の乳児が、哺乳中に突然死して、同様の事象が、我々のGH非使用中の患者で2名、Schrandner-Stumpel⁴⁾らで3名が報告されている。このことは、1歳以下の乳児では、GH使用の有無に関わらず、視床下部機能障害による突然死が起こり得ることを示唆している。3歳以降の幼児の突然死は、GH非使用患者では、われわれの患者でも、Stevenson³⁾らやSchrandner-Stumpelら⁴⁾の報告からでも稀である。しかしGH使用群では、3歳以降の幼児も突然死しているケースが多い。この、GH使用群と非使用群との間の、死亡患者の年齢分布の差異は、GH使用が死亡原因となっている可能性を示唆するかもしれない。死亡患者10名中7名がGH使用前から何らかの呼吸器系の異常(不整呼吸、喘息、いびき、扁桃肥大、低換気など)を示し、GH使用開始後4ヵ月以内の死亡が8名に及んでいる点は、GH使用が呼吸障害を増悪して死に至った可能性も否定できない。事実、GH使用に伴いいびきが増悪した例が報告されている¹¹⁾。染谷らは、GH使用開始後アデノイドが肥大し呼吸障害が増悪した症例をMRIを用いて明らかにしている¹³⁾。これらの報告は、GH使用が、アデノイドや扁桃腺などもリンパ組織の増殖を促し呼吸障害を増悪する可能性を示唆している。一般的に、PWS患者では、中枢性と閉塞性の呼吸障害の存在が知られている。中枢性障害は、視床下部異常に起

因したREM睡眠異常^{14,15)}が報告されている。閉塞性障害は、種々の要因、例えば、筋緊張低下、下顎低形成、短頸、肥満などの関与が推察される。肥満度が悪化すれば、酸素飽和度が低下し無呼吸・低換気などの頻度が増加する¹⁵⁾することが報告されている。そのため、肥満度の強い患者では、GH使用開始時注意を要する。事実、GH使用中死亡患者10名中9名が肥満を呈している。PWS患者へのGH投与量(0.245 mg/kg/week)は成長ホルモン分泌不全症患者への投与量(0.175 mg/kg/week)に比して多く、かつ体重が大きくなると一層GH投与量がおおくなり、リンパ組織の肥大を増強する可能性があると思われる。そのため、我々は重度肥満を伴うPWS患者へのGH投与量に関しては、過量になることからの上気道閉塞を考慮し、測定体重を使用せずに、身長からの理想体重に換算してGH量を決定している。現在我々の施設では、一例もGH使用中の死亡者が存在していない。とりわけ、死亡患者7名全員が男児であることから、GH開始時、男児で、肥満を伴い、呼吸器症状のある患者では、GH開始4ヶ月間は充分の注意の下に治療を行う必要がある。

なおGH使用群突然死において男児に多い性差は、元来のPWSの肥満が女児に比較し男児で重度であることも起因していると考えられた。

我々の現在のGH使用上の注意の一案として以下のことを考慮している。

第一に呼吸機能モニタリング検査を治療開始前、開始後一ヶ月に実施している。開始前に異常が存在する場合には入院でのGH加療を開始している。

第二に肥満を伴うPWS患者へのGH投与に関しては、身長からの理想体重に換算してGH量を決定している。

結 論

GH非使用群494名中、10年間で死亡した患者は、13名であった。死亡原因は、大きく2群に大別された。3歳以下では、ウイルス感染を契機に突然死、成人では肥満・糖尿病に伴う合併症での死亡が目立った。1歳以下では、視床下部機能異常に起因した乳児突然死を呈する可能性が示唆された。GH使用群では、現在まで10名の死亡が報告されている。GH使用に伴う、リンパ組織増大に伴う閉塞性呼吸障害増悪の関与が否定できないため、肥満を伴い、呼吸障害の存在する患者では、GH使用開始少なくとも4ヶ月間は十分な注意を要する。

謝 辞 本稿を終えるにあたり、ご指導を頂きました永井敏郎先生(獨協医科大学越谷病院小児科教授)に深謝いたします。

文 献

- 1) Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. : Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **16** : 155-162, 2003.
- 2) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenswag F. : Prader-Willi syndrome : Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, **91** : 398-402, 1993.
- 3) Stevenson DA, Anaya TM, Smith JC, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clricuzio C. : Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome : Report of ten individuals. *Am J Med Genet*, **124** : 158-164, 2004.
- 4) Schrandner-Stumpel CThRM, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandner JJP, Fryns JP. : Prader-Willi syndrome : Causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet*, **124** : 333-338, 2004.
- 5) Ahmad MU, Choy YS, Hung LC, Tan SK, Malinee T, Tan SK, Lim PK, Othman A, Tan SK, Khoo TB. : Dilated cardiomyopathy in two infant with Prader-Willi syndrome and cytogenetically visible microdeletion of 15q11-14 [abstract]. *Am J Hum Genet*, **69** : 580, 2001.
- 6) Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. : Prevalence of, and risk factor for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome : A population based study. *Dev Med Child Neurol*, **44** : 248-255, 2002.
- 7) Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, Ward SL. : Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol*. Nov, **77**(5) : 2224-2230, 1994.
- 8) Schluter B, Buschatz D, Trowitzsch E, Aksu F, Andler W. : Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*, **156** : 65-68, 1997.
- 9) Eihoizer U, Nordmann Y, l'Allemand D. : Fatal outcome of sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. *Horm Res*, **58**(Suppl 3) : 24-26, 2004.
- 10) Nordmann Y, Eiholzer U, l'Allemand D, Mirjanic S, Markwalder C. : Sudden death of an infant with Prader-Willi syndrome-not unique case? *Biol Neonate*, **82** : 139-141, 2002.
- 11) Vliet GV, Deal CL, Crock PA, Robitaille MBBSY, Oligny L. : Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*, **144** : 129-131, 2004.
- 12) Grugni G, Livieri C, Sacco M, Corrias A, Sartorio A, Crion A. : Death in Children with Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy : report of 3 new cases. *Horm Res*, **62** : 170, 2004.
- 13) Tomohiro Someya, Shigeki Miyamoto, Kudou Fumiyu : Sever sleep apnea caused by adenoid hyperplasia in a boy with prader-Willi syndrome during growth hormone treatment : *Clin Pediatr Endocrinol*, **14** : 69-72, 2005
- 14) Hertz G, Cataletto M, Feisilver SH, Angulo M. : Sleep and breathing patterns in patients with Prader-Willi syndrome : Effects of age and gender. *Sleep*, **16** : 366-371, 1993.
- 15) Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH, Augulo M. : Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome : The role of obesity. *Am J Med Genet*, **56** : 188-190, 1995.

Cause of Death in the Japanese Prader–Willi syndrome With and Without Growth Hormone Treatment

Yasuki Katada, Nobuyuki Murakami, Kazuo Obata, Atsunori Yoshino,
Etsurou Takahashi, Yuzou Tomita, Ryouichi Sakuta

Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya Hospital

Patients with Prader–Willi syndrome (PWS) often develop several potentially life-threatening conditions including hypotonia, respiratory failure, hypothalamic dysfunction, massive obesity, and diabetes mellitus. Indeed, sudden deaths or obesity-related deaths are recognized with this disorder.

However, exact causes have not been revealed because of the paucity of case reports of death with this syndrome. Growth hormone (GH) treatment has been started worldwide and several cases of death have been reported, suggesting a possible pathogenetic relationship between GH treatment and death. In this study we report 13 deceased patients who have not been treated with GH and searched for causes of death. Ages at death ranged from 9 months to 34 years. None of them were treated with GH. Under the age of 3 years, causes of death in general were associated with viral infection leading to rapid demise. Over the age of 20 years, causes of death were associated with overweight.

Two individuals died in bathtubs and similar events have been reported previously. The tub drowning deaths could be related to poor respiratory control caused by hypothalamic dysfunction. In the discussion we analyze causes of death in patients with the use of GH. Ten reported cases were available in the literature. Generally causes of death with GH use were similar to those without GH. However, exacerbation of obstructive respiratory disturbance by GH use was also observed. This could have caused the unexpected death. In conclusion, we emphasize that close observation during viral infection in young children and weight control in adults are essential to reduce the frequency of death in this syndrome. Monitoring of respiratory function before and after starting GH is mandatory.

Key Words : Prader–willi syndrome, Sudden death, Growth hormone, Obesity, Respiratory insufficiency