

●症 例

プラダーウィリー症候群に合併した肥満低換気症候群の1例

松浦 圭文¹⁾ 天久 康絢¹⁾ 沼倉 忠久¹⁾ 塩見 哲也¹⁾
堀江 孝至¹⁾ 太田 保世¹⁾ 高崎 雄司²⁾

要旨：プラダーウィリー症候群 (PWS) は、低身長、高度肥満、筋緊張低下などを特徴とする染色体異常疾患で、過食からくる高度肥満に重症の睡眠呼吸障害を合併する。われわれは PWS 合併肥満低換気症候群の1例を経験したので報告する。23歳女性。1歳から PWS と診断され小児期に成長ホルモン療法、口蓋垂口蓋咽頭形成術施行を受ける。数年前より体重増加著しく 96kg, BMI 51kg/m² に達した。この頃から傾眠傾向、チアノーゼ、鼾、夜間覚醒、失禁などがあり意識障害来たし入院。著明な高二酸化炭素血症、低酸素血症と心拡大、胸水、心嚢液貯留を認めたため入院。1週間後の睡眠検査で、無呼吸低呼吸指数 16, 平均動脈血酸素飽和度 74%, 平均経皮二酸化炭素分圧 (P_eCO₂) 59Torr, 特に REM 睡眠期平均 P_eCO₂ は 73Torr と著しく上昇した。非侵襲的陽圧換気を開始し著明な改善を認めたため、持続陽圧呼吸療法に切り替え、その後経過は良好である。

キーワード：プラダーウィリー症候群, 肥満低換気症候群, 非侵襲的陽圧換気

Prader-Willi syndrome (PWS), Obesity hypoventilation syndrome (OHS),
Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)

緒 言

プラダーウィリー症候群 (PWS: Prader-Willi syndrome) は精神遅滞、肥満、筋緊張低下などを来す染色体異常疾患である。過食により高度肥満に陥り、睡眠呼吸障害が高率に合併するといわれている¹⁾。今回、重症呼吸不全、意識障害を来し PWS による肥満低換気症候群 (OHS) と診断し非侵襲的陽圧呼吸 (NPPV) 療法にて改善した症例を報告する。

症 例

症例：23歳, 女性。

主訴：意識障害。

周生期、発育歴：在胎 42 週, 出生体重 3,050g。筋緊張低下にて 1 カ月経鼻栄養施行される。独歩は 1 歳 10 カ月。出生時から哺乳力が弱く、発育が遅れていたが、歩き始めた頃から急激に体重の増加を認めた。1 歳時、当院小児科にて精神遅滞、肥満、筋緊張低下、耐糖能異常があることから PWS が疑われ、染色体検査にて 15q11-13 欠損を認め本症と診断される。この頃からイ

ンスリン治療も開始され、4 歳時には、上気道狭窄に対し口蓋垂口蓋咽頭形成術 (UPPP: uvulopalatopharyngoplasty) を受ける。

現病歴：2 歳頃から鼾、傾眠傾向、無呼吸あり、側臥



Fig. 1 A photograph of this patient when she improved.

〒963-8558 福島県郡山市西ノ内 2-5-20

¹⁾財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院呼吸器センター内科

²⁾同 睡眠障害センター

(受付日平成 20 年 2 月 4 日)



Fig. 2 Chest X-ray, anterior-posterior view on admission showed diffuse infiltration in both the middle and lower lung fields, and a markedly enlarged heart. The diaphragm and lower cardiac borders are indistinct.



Fig. 3 Thoracic CT scan demonstrated pericardial effusions in the right thoracic cavity, and slight pericardial effusion.

位で寝ることが多くなる。7歳時、体重が45Kgとなり、循環呼吸不全にて入退院を繰り返すようになる。体重も年々増加し、チアノーゼ、夜間多尿、夜間覚醒、朝方の頭痛、意識障害なども訴え、失禁も来たしたため、平成17年5月16日救急外来受診となった (Fig.1)。

現症：身長137cm、体重96Kg、BMI 51Kg/m²、意識レベルJCSII-30 (E₄V₅M₆)、血圧127/50mmHg、脈拍68/分、整、呼吸22回/分、体温37.4℃、チアノーゼあり、黄疸、貧血なし、心IIp亢進、心肺雑音なし、肝3横指触知し、腹部の蠕動は低下し、顔面、および下腿に浮腫を認めた。

検査所見：胸部X線上 (Fig.2) 両側下肺野の浸潤陰影と著明な心拡大、両側横隔膜のシルエットサイン陽性、右肋骨横隔膜角の鈍化を認め右優位に胸水貯留が疑われた。胸部CTスキャン (Fig.3) 上、著明な心拡大、右

Table 1 Laboratory examinations on admission

U/A: protein	2 +	BNP	121.6 pg/ml
CBC:		Glu	84 mg/dl
WBC	8,100/μl	Hgb A1c	8.5%
RBC	545 × 10 ⁴ /μl	HgbF	0.5%
Hgb	15.5 g/dl	TC	232 mg/dl
Hct	48.9%	TG	313 mg/dl
Plate	30.7 × 10 ⁴ /μl	HDL-ch	45 mg/dl
Coagulation:		LDL-ch	163 mg/dl
FDP	5.1 ug/ml	Chromosome:	
D dimer	2.3 u/ml	46,XX,del (15) (q11.1 q13)	
CRP	< 0.25 mg/dl	Chemistry:	
TP	6.4 g/dl	ABG:	room air
Alb	3.2 g/dl	pH	7.396
T.bil	0.7 mg/dl	PaCO ₂	59.4 Torr
Amylase	31 IU/L	PaO ₂	33.2 Torr
CK	30 IU/L	HCO ₃ ⁻	37.9 mEq/L
AST	77 IU/L	B.E.	9 mEq/L
ALT	72 IU/L	AaDO ₂	44.5 Torr
LDH	253 IU/L	ECG:	
BUN	13.0 mg/dl	low voltage	
Cre	0.60 mg/dl		
Na	143 mEq/L		
K	4.2 mEq/L		
Cl	101 mEq/L		

心室拡大、心室中隔の左側への偏位し、右胸水、少量の心嚢液貯留、著明な胸壁皮下脂肪組織沈着を認めた。心電図は低電位。心臓超音波検査上少量心嚢液と右心系拡張と軽度の三尖弁逆流を認めた。

臨床検査所見 (Table 1)：尿蛋白陽性、白血球、CRPは正常で、ヘマトクリット値増加、AST、ALT、LDH軽度上昇。入院時室内気吸入下血液ガス検査では低酸素血症、高二酸化炭素血症を呈し、肺胞気動脈血酸素分圧較差は開大し、高度肥満に伴うII型呼吸不全と診断した。

臨床経過：厚生労働省呼吸不全研究班のOHS診断基準²⁾、BMI ≥ 30kg/m²、日中の高度の傾眠、PaCO₂ ≥ 45 mmHg、睡眠呼吸障害の重症度が重症であることなどをすべて満たすことからPWSに伴うOHSと診断した。入院時鼻カニューラ、酸素3L/分投与、利尿剤、強心剤、血栓予防目的に低分子ヘパリンを開始した。食事は1,200 Kcalに制限し、減量目的のリハビリテーションも開始した。しかし、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) 値の改善が思わしくないため、NPPVを開始した。

装置は、BiPAPビジョン (レスピロニクス社製) を用い、STモード、IPAP 9cmH₂O、EPAP 4cmH₂O、呼吸数15回/分、酸素濃度 (F_iO₂) 35%の条件で開始した。26病日にNIPネーザル (ResMed社製) STモード、IPAP 14cmH₂O、EPAP 6cmH₂O、呼吸数15回、O₂ 2L/

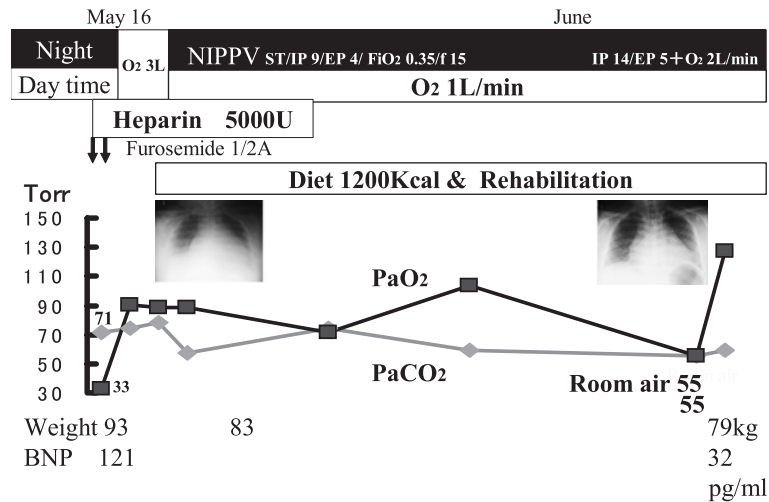


Fig. 4 Clinical course

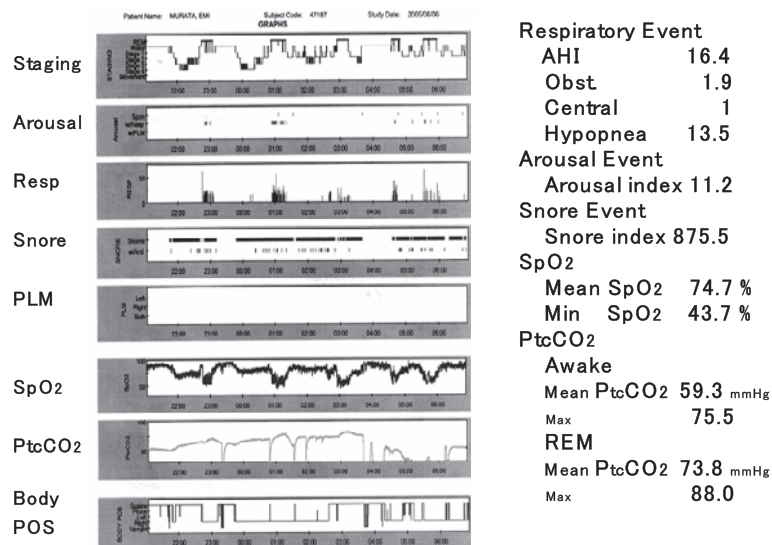
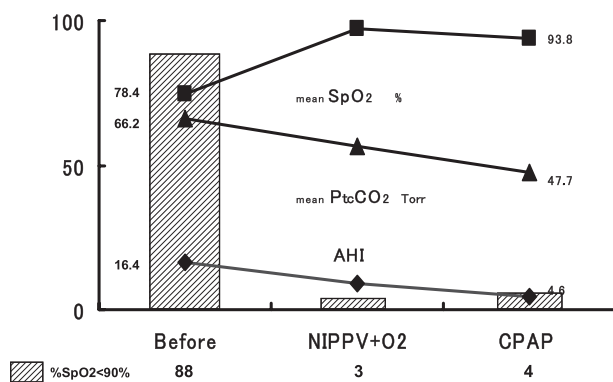


Fig. 5 Results of over night sleep studies

Fig. 6 Effects of NIPPV+O₂ and CPAP on sleep study in this patient.

min 鼻マスクに変更して退院とした。NPPV と CPAP(持続陽圧呼吸療法) の条件設定はポリソムノグラフィー

(PSG) 検査を行い設定した (Fig. 4)。コントロールとして第 8 病日、自発呼吸空気吸入下で測定し、次いで第 24 病日 NPPV+酸素療法下と 3 カ月後 CPAP 下の 3 点で測定した。治療開始前の無呼吸低呼吸指数 (AHI) は UPPP の効果もあり 16.4 であった。ほとんどが低換気で、Arousal index 11.2、平均酸素飽和度 (SpO₂) 74.7%、最低 SpO₂ は 43.7% まで著明に低下した。検査開始直後の覚醒時から、すでに PtcCO₂ は 59.3 Torr と高く、REM 睡眠期には 73.8 Torr にまで上昇した。(Fig. 5)。NPPV、CPAP いずれにおいても SpO₂、PtcCO₂、AHI、SpO₂ ≤ 90% などのパラメーターが著明に改善することが確認された (Fig. 6)。心機能、換気応答の改善に伴い、日中の意識レベルも改善した。食欲コントロールも安定し、減量リハビリも順調となり、12kg の減量に成功した。コレステロール、中性脂肪 HbA1c などの値の改善は、

残念ながら見られなかったが、BNP (brain natriuretic peptide) 82pg/ml, 心臓超音波検査上三尖弁逆流は消失した。3カ月後のタイトレーションにてCPAP圧14.6 cmH₂Oに変更し現在外来観察中である。

考 察

PWSは1956年Praderらによって、初めて提唱された症候群³⁾で15染色体の15q11-13欠損により発生する染色体異常疾患である。日本における発生率は約16,000人に1人と言われている⁴⁾。特徴的臨床所見は精神遅滞、筋緊張低下、低身長、高度肥満、性機能不全、小手、小足、視床下部機能低下などがある。特に食欲の自制が、非常に困難で、過食から高度肥満を招き、閉塞型睡眠時無呼吸症候群や肥満低換気症候群(OHS)を高頻度に合併し、死に至ることもある¹⁾。Lauranceは、PWS患者33人中9名(27%)が呼吸循環不全で死亡したと報告している⁵⁾。4歳時に施行したUPPPは、呼吸循環障害の進行を遅らせる事に十分寄与できたと考えられる。しかしながら、肥満の進行に歯止めが利かずOHSに移行したと考えられた。本症は7歳時に成長ホルモン療法を行っているが、思春期以前ならば成長を促進し、肺活量、ピークフロー値を改善すると言われている⁶⁾。しかし一方では成長ホルモンによる肥満亢進の結果、睡眠呼吸障害の悪化が懸念されるが、治療群、非治療群に差は無いとする報告もあった⁷⁾。他のホルモン療法ではプロゲステロン有効例の報告も見られた⁸⁾。NPPVやCPAP普及以前は扁桃摘出術、UPPP、気管切開、人工呼吸管理などが延命手段であったが、現在においてはNPPVがOHS治療の重要な位置を占めるようになっている。呼吸不全を伴ったが症例に対し、最初からCPAPを使用すると失敗する可能性が高いと言われている⁹⁾¹⁰⁾。しかし、呼吸不全を伴わない場合には、OSASに準じたCPAPで十分対応できると考えられている¹¹⁾。一般的に急性期の呼吸不全状態には、まずNPPVで開始してみ、治療効果が現れ、室内気吸入下PaO₂が60Torr以上になったら、CPAPに変更することが推奨されている^{12)~14)}。それに扁桃摘出術、UPPP、舌切除などの集学的治療を駆使することでNPPVの相乗効果が期待できる。呼吸管理法の進歩により、近年成人PWSの報告が散見されるように成った。成人例の特徴は、高二酸化炭素血症の遷延化により、炭酸ガス換気応答が低下すると言われている。特にREM睡眠期に二酸化炭素分圧の著しい上昇が証明されている^{15)~17)}。最も重要な治療は、ダイエットと運動療法による減量であることは言うまでもないが、多くの患者において食欲に対する衝動が抑えきれず、過食に走る傾向が強く、減量コントロールが非常に困難と言われている¹⁸⁾。BMI 70kg/m²を超えるよう

な症例に対し胃バイパス手術、胆道、瘻管迂回路成形術が有効であるが¹⁹⁾、我国では、一般的な治療とは言えない。しかしながら、本症に限っては減量が困難であり、他の治療で改善しない場合に気管切開²⁰⁾とともに胃バイパス手術も選択しうる治療手段と考える。今後は、極力体重の増加がないように指導し、注意深く経過を追って行きたい。

引用文献

- 1) Gunay-Aygun M, Schwartz S, et al. The Changing Purpose of Prader-willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Propose devised Criteria. *Pediatrics* 2001; 108.
- 2) 栗山喬之. 肥満低換気症候群の診断基準. 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書. 1998; 1—11.
- 3) Prader A, Labhart A, Willi H, et al. Ein Syndrome von Adiposities, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand in Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenshr* 1956; 86: 1260—1261.
- 4) Ehara H, Ohno K, Takeshita K. Frequency of the Prader-Willi syndrome in the san-in of Japan. *Brain Dev* 1995; 17: 324—326.
- 5) Laurance BM, Brito A, et al. Prader-willi syndrome after 15 years. 1981; 56: 181—186.
- 6) Haqq AM, Stadler DD, Russell H, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, Sleep quality, behavior, Cognition, growth velocity, Body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 2003; 88: 2206—2212.
- 7) van Mil EA, Westerterp KR, et al. Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 752—756.
- 8) Orenstein DM, Boat FT, Owens RP, et al. The obesity hypoventilation syndrome in children with the Prader-Willi syndrome: a possible role for familial decreased response to carbon dioxide. *J Pediatr* 1980; 95: 765—767.
- 9) Fox K. Respiratory complications of Prader-Willi syndrome. *Resp Dis Prac* 1993; 10: 22—23.
- 10) Sforza E, Drieger J, Geisert J, et al. Sleep and breathing abnormalities in a case of Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 80—85.
- 11) Clift S, Dahlitz M, Parkes JD. Sleep apnea in the Prader-Willi syndrome. *J Sleep Res* 1994; 3: 121—126.

- 12) Smith E, King MA, Siklos PWL, et al. treatment of ventilatory failure in the Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1150—1152.
- 13) Gozal D, Torres JE, et al. *Eur Respiratory J* 1996 ; 9 : 1565—1568.
- 14) Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnoea using continuous positive airway pressure. *Chest* 1986 ; 90 : 165—171.
- 15) Livingston FR, Arens R, Bailey SL, et al. Hypercapnic arousal responses in Prader-willi syndrome. *Chest* 1995 ; 108 : 1627—1631.
- 16) Arens R, Gozal D, Burrell BC, et al. Arousal and cardiorespiratory responses to hypoxia in Prader-Willi syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996 ; 153 : 283—287.
- 17) Gozal D, Arens R, et al. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 1994 ; 77 : 2231—2236.
- 18) Cassidy SB, McKillop JA, Morgan JW. Sleep disorders in Prader-Willi syndrome. *Dysmorph Clin Genet* 1990 ; 4 : 13—17.
- 19) Soper RT, Mason EE, Printen KJ, et al. Gastric bypass for morbid obesity in adolescents. *J Pediatr Surg* 1975 ; 10 : 51—58.
- 20) Gozal D, Torres JE, Menendez AA. Longitudinal assessment of hypercapnic ventilatory drive after tracheotomy in a patient with the Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1565—1568.

Abstract

Prader-Willi syndrome associated with obesity hypoventilation syndrome

Yoshifumi Matsuura¹⁾, Kohken Ameku¹⁾, Tadahisa Numakura¹⁾, Tetsuya Shiomi¹⁾,
Takashi Horie¹⁾, Yasuyo Ohta¹⁾ and Yuji Takasaki²⁾

¹⁾The Center of Respiratory, Ohta General Hospital Foundation

²⁾Sleep Disorders, Ohta General Hospital Foundation. Ohta Nishinouchi Hospital

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder, characterized by shorter height, severe obesity and muscular hypotonicity. In particular, sleep disordered breathing (SDB) is a well-known complication in PWS. We encountered one case of PWS, complicated by typical obesity hypoventilation syndrome. A 23-year-old woman had been given a diagnosis of PWS as age 1, therefore she was treated with growth hormone replacement therapy, and with uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) for her narrow throat. Her weight increased greatly to 96kg, body mass index (BMI) 51kg/m², resulting in hypersomnolence, cyanosis, heavy snoring, and nocturnal awakening. Eventually, she was admitted because of urinary incontinence and loss of consciousness. On admission, she had severe hypoxia plus substantial hypercapnia, and her chest X-ray film showed severe cardiomegaly with massive pleural and pericardial effusion. On polysomnography (PSG) one week later, her apnea hypopnea index (AHI) was 16 with a mean nocturnal arterial saturation of 74%, mean percutaneous PCO₂ 59Torr, which rose to 73Torr during REM sleep. Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) was initiated, and improved her condition greatly. She was discharged, but continued to receive NPPV, and her condition has stayed improved.