

症例報告

# 乳児期早期に確定診断した Prader-Willi 症候群の1 女児例

江畑 晶夫\* 青木 真史 高瀬真里子  
櫻井 裕子 櫻井基一郎 阿部 祥英

抄録：症例は在胎 36 週で出生した女児である。胎児期から羊水過多を指摘され、生直後から重度の筋緊張低下があり、啼泣や体動はほとんど認められなかった。酸素投与は不要であったが、呼吸補助のため経鼻的陽圧換気を要した。また、嚥下運動がみられず、栄養管理は経鼻胃管を要した。本児は Floppy infant であり、当初は神経筋疾患が疑われた。人工呼吸器や経管栄養の離脱に時間を要したが、筋症状が緩徐に改善したことが PWS を鑑別する契機になった。遺伝学的検査では DNA メチル化試験が本児の診断に有用で、時間経過とともに症状が改善したことに留意し、PWS を乳児期早期に確定診断できたと考えられた。

キーワード：筋緊張低下、神経筋疾患、DNA メチル化解析、Prader-Willi 症候群

## はじめに

Prader-Willi 症候群 (PWS) は 10,000 から 30,000 人に 1 人の頻度で生じる先天性疾患である。染色体 15q11.2-q13 に存在する父性発現遺伝子の機能喪失により発症し、父親由来の染色体欠失が 70%、母性片親性ダイソミー（一对の第 15 染色体が共に母親に由来する状態）が 20～30%、その他、刷り込み変異や染色体 15q11.2-q13 に切断点をもつ均衡型転座が 1～3% でみられる<sup>1)</sup>。新生児期には筋緊張低下と哺乳障害はほぼ必発で、幼児期以降には過食や肥満、行動異常が問題になる。FISH (Fluorescence in situ hybridization) 法や DNA メチル化試験が PWS の遺伝学的診断に有用であるが、前者は欠失のみしか同定されない欠点がある<sup>1)</sup>。DNA メチル化試験は染色体 15q11.2-q13 の中央に位置する *SNURF-SNRPN* 遺伝子のプロモーター領域はゲノム刷り込み現象により母親由来ではメチル化され、父親由来では非メチル化状態となっていることを利用している。つまり、PWS では母親由来のメチル化された DNA のみが検出される<sup>1)</sup>。今回、NICU に入院後、在宅療養に移行するまでの乳児期早期に

PWS と診断した症例を経験した。診断には DNA メチル化試験が有用であった。また、人工呼吸器離脱や経管栄養離脱までの期間が長かった Floppy infant のため、当初は神経筋疾患が強く疑われたが、筋症状が緩徐に改善したことが、PWS を鑑別する契機になったので報告する。

## 症例呈示

【症例】日齢 0 の女児。

【妊娠分娩歴】在胎 28 週から羊水過多を指摘され、在胎 34 週から重度の羊水過多のため管理入院していた。第一子の妊娠時と比較して胎動の低下は感じなかった。母の羊水過多症状（呼吸困難感と仰臥位不能）が強く、在胎 36 週 0 日に帝王切開で出生した。Apgar score は 1 分値 2 点、5 分値が 4 点であった。骨盤位はなかった。出生時、啼泣はなく、呼吸が確立しなかったのでマスクバック換気が行われた。自発呼吸は弱く、呼吸補助が必要な状態であった。

【家族歴】神経筋疾患の家族歴なし。母の grip myotonia なし。

【入院時現症】体重：2,338 g (−0.07 SD)、身長：49 cm (+1.35 SD)、頭囲：34 cm (+1.33 SD)。

外表：小顎あり，上唇逆V字様。外性器は明らか特徴はない。皮膚は皺が少なく四肢は浮腫状であった。高口蓋あり。

姿勢：蛙様姿位。

腱反射：下顎反射，上腕二頭筋反射，上腕三頭筋反射，腕橈骨筋反射，膝蓋腱反射，アキレス腱反射すべてなし。

原始反射：探索反射なし，Moro 反射なし，把握反射あり，非対称性緊張性頸反射あり，Babinski 兆候陽性，把握反射あり。

筋緊張：体動ほぼなし，スカーフ兆候陽性，耳運腫試験陽性。

【入院時検査所見】主なデータを表1に示す。

超音波検査：頭部・心臓・腹部 特記事項なし。

【入院後経過】呼吸補助のため経鼻的陽圧換気(Bilevel PAP mode, FiO<sub>2</sub>:0.21, 呼吸数:30回/分)を行ったが，児の呼吸はほぼ呼吸器に同調していた。酸素投与は必要とせず，二酸化炭素分圧は50-55 Torr で，pH は7.2後半から7.3前半であった。酸血症のさらなる進行がなければ高二酸化炭素血症は許容範囲と考え，段階的に一日のCPAP mode の離脱時間を長くし，日齢29から呼吸補助を中止し

た。二酸化炭素分圧は40 Torr 後半から50 Torr 台で酸血症は伴わなかった。呼吸器装着中は嚥下運動が全くみられず，経鼻胃管による栄養管理を行っていた。睡眠時や注入時に経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が80%台に低下した。小顎，低筋緊張，注入による腹部膨満の影響と考えられ，日齢41から経鼻的な酸素投与を開始した。呼吸器離脱後は注入栄養を併用したが，徐々に経口での摂取量は増加した。自発的な体動はほぼみられなかった。採血による痛み刺激でも逃避反応や啼泣はみられず，初回の啼泣は生後2か月を過ぎて予防接種の際にみられた。経管栄養法の指導と在宅酸素療法，訪問看護を導入し，在宅での療養環境を整えたのち，日齢100に自宅へ退院した。

本児はFloppy infantであり，その観点から原因検索を行った。主な検査結果を表2に示す。日齢15に行ったMRIでは極軽度の脳萎縮を認めた(図1)。日齢17の眼科診察では眼底や前眼部に異常は認めなかった。脊髄性筋萎縮症(Spinal muscular atrophy; SMA)はSMN1遺伝子，SMN2遺伝子は検査で異常なく，筋緊張性ジストロフィーに関してもDM遺伝子検査で否定された。酵素活性の結果から

表1 検査所見

血球算定		生化学		代謝	
WBC	14,260 / $\mu$ l	TP	3.7 g/dl	先天代謝異常スクリーニング (日齢 4)	異常なし
RBC	369 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	2.6 g/dl	$\alpha$ -グルコシダーゼ活性 (日齢 29)	異常なし
Hb	13.9 g/dl	T-bil	3.7 mg/dl		
Ht	42.2 %	BUN	7.6 mg/dl	遺伝学的検査	
Plt	26.4 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	0.54 mg/dl	染色体 (G 分染法)	(日齢 29) 46,XX
		AST	51 U/l	染色体 (FISH 法)	(日齢 29) SMN1 遺伝子欠失なし
血液ガス分析 (静脈血)		ALT	12 U/l	SMN1 遺伝子・SMN2 遺伝子	(日齢 64) 異常なし
pH	7.140	LDH	345 U/l	DM 遺伝子	(日齢 64) 異常なし
pCO <sub>2</sub>	71.7 Torr	CK	528 U/l	DNA メチル化解析	(日齢 64) メチル化プライマーでのみ増幅あり
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.9 mmol/l	Glu	59 mg/dl		
BE	-6.5 mmol/l	Na	140 mEq/l	その他	
Lac	3.01 mmol/l	K	4.3 mEq/l	頭部 MRI	(日齢 15) ごく軽度の脳萎縮
		Cl	112 mEq/l	眼科診察	(日齢 17) 異常なし
		CRP	<0.05 mg/dl		

SNRPN, small nuclear ribonucleoprotein-associated polypeptide N; SMN, survival motor neuron; DM, dystrophia myotonica

Prader-Willi 症候群の 1 例

表 2 Prader-Willi 症候群の周産期における症状の出現頻度

報告者 国 (報告年)	Bar C, <i>et al.</i> <sup>8)</sup> フランス (2017)	Cizmecioglu FM, <i>et al.</i> <sup>11)</sup> スコットランド (2018)	Singh P, <i>et al.</i> <sup>5)</sup> アメリカ合衆国 (2018)	Yang L, <i>et al.</i> <sup>4)</sup> 中国 (2020)
症例数	61	90	355	134
胎動減少	27%	82.5%	78%	87.9%
羊水過多	23%	22.7%	18%	42.6%
骨盤位	-	23.1%	-	-
帝王切開	67%	44%	53.5%	82.8%
早産	20%	25.8%	26%	16.4%
低出生体重児	-	23.6%	34%	34.3%
SGA	30%	36%	-	-
哺乳障害	84%	-	95.8%	99.3%
経管栄養	84%	86%	75%	69.4%
経管栄養日数*	38 日	30 日	-	-
診断日数*	18 日	70 日	-	-
筋緊張低下	-	-	99.7%	98.5%
弱い啼泣	-	-	95%	97.8%
人工呼吸器の使用	気管挿管*	9.8% (16 日)	-	-
	CPAP*	33% (13.5 日)	-	-
酸素投与	32%	-	-	-
入院日数*	32 日	27 日	-	17 日

SGA, small for gestational age; CPAP, continuous positive air pressure

-, 文献内に表記なし

\*日数は中央値

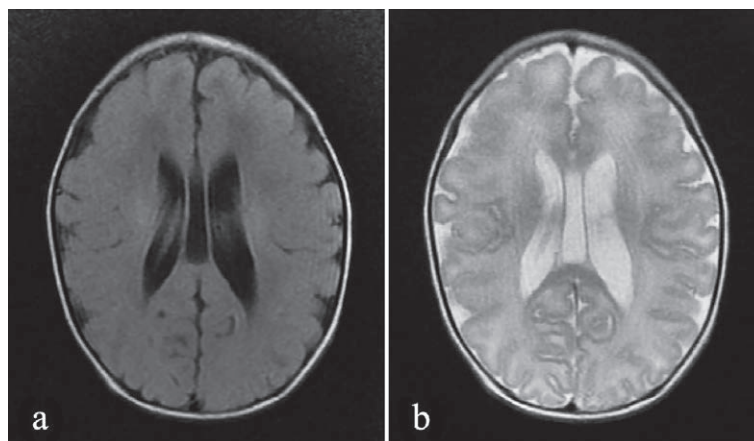


図 1 MRI 所見

a: 水平断の T1 強調画像. 脳の奇形なく, 実質のごく軽度萎縮を認める.

b: 水平断の T2 強調画像. 脳の奇形なく, 実質のごく軽度萎縮を認める.

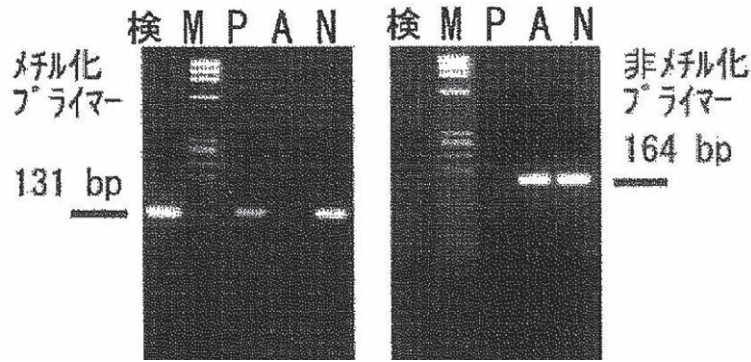


図 2 DNA メチル化試験

検：検体，M：マーカー，P：Prader-Willi 症候群，A：Angelman 症候群，  
N：正常コントロール

Pompe 病も否定的であった。先天性ミオパチーの鑑別に関しては、他の検査で原因を特定できないと判断された時点で筋生検を施行する方針であった。Prader-Willi 症候群に関しては、FISH 法では *SNRPN* 遺伝子の欠失はなかったが、DNA メチル化試験で *SNURF-SNRPN* 遺伝子はメチル化プライマーでのみ増幅が認められた (図 2)。

### 考 察

本症例は Floppy infant で、生直後から重度の筋緊張低下、哺乳障害がみられ、当初は神経筋疾患が強く疑われた。しかし、時間経過とともに症状が改善したことが PWS を疑う契機になり、遺伝学的診断には DNA メチル化解析が有用であった。

Floppy infant の原因は、PWS 以外に神経筋疾患、代謝異常、先天異常など多岐に渡る。特に生直後から生じる重篤な筋緊張低下を引き起こす疾患は神経筋疾患を想起させる<sup>2)</sup>。Laugel, *et al.* による新生児 144 例の検討では Floppy infant を呈する疾患で最も頻度の高いものは中枢性の筋緊張低下 (98 例, 68%) で、神経筋疾患を含む末梢性の筋緊張低下は 15% (22 例)、原因不明が 17% (24 例) であった。中枢性のうち低酸素性虚血性脳症と頭蓋内出血が全体の約 28% (41 例)、ついで trisomy-21 のような染色体異常を含む症候群が全体の約 22% (31 例) を占め、PWS は全体の約 3% (4 例) であった<sup>3)</sup>。

周産期における PWS の臨床症状は多彩で程度もさまざまである。胎児期においては胎動の減少 (87.9%) や羊水過多 (42.5%) があり、帝王切開で

の出生率や早産低出生体重児で出生する頻度が一般人口に比して高い<sup>4,5)</sup>。胎児超音波では羊水過多に加えて子宮内発育不全を認めた際には染色体異常のリスクが高くなるとされ<sup>6)</sup>、羊水過多、不均衡型の子宮内発育不全、骨盤位、胎動の減少がそろっていれば PSW が強く疑われる<sup>7)</sup>。新生児期には哺乳困難 (99.3%)、弱い啼泣 (97.8%)、筋緊張低下 (98.5%) がみられ、多くの児が経管栄養を必要とする<sup>4,5)</sup>。

本症例において PWS として胎児期に明らかだった徴候は羊水過多のみであった。第一子の妊娠時と比較しても胎動の低下は自覚されず、胎児期に PWS を積極的に疑う所見に乏しかった。新生児期は筋緊張低下と哺乳障害があり、当初は神経筋疾患が強く疑われた。

また、2015 年以降の既報 (表 2) と比較し<sup>4,5,8,9)</sup>、本症例では経管栄養期間や入院日数、人工呼吸器離脱までにかかる日数がいずれも有意に長く、症状が重篤であった。しかし、人工呼吸器の装着を離脱し、入院中に完全に経管栄養を離脱することはできなかったが緩徐に経口摂取量が増加した。つまり、筋症状が緩徐に改善したことから神経筋疾患の除外を含め、PWS を疑い、鑑別するに至った。

PWS の遺伝学的診断には染色体 G 分染法、FISH 法、DNA メチル化試験が用いられる。FISH 法では欠失がある例に有用で、母性片親性ダイソミーを検出できず、FISH 法のみでは 30% の PWS を見落とししてしまう。DNA メチル化試験は染色体 15q11.2-q13 の父性欠失、母性片親性ダイソミー、刷り込み変異の全てを同定するので、最初に行われるべき検査で

ある。しかし、保険適用がないため、保険適用のある FISH 法が先行されることが多い。本症例においては、染色体 G 分染法で正常核型 (46,XX) であったため、染色体転座は否定的である。FISH 法では *SNRPN* 遺伝子の欠失がなく、DNA メチル化試験ではメチル化された DNA のみが検出され、父親由来の *SNURF-SNRPN* 遺伝子がないことが示された。母性片親性ダイソミーもしくは刷り込み変異の存在が考えられるが、それを区別するための多型解析は保護者の希望はなく、行っていない。

Kimonis, *et al.* の 352 例の検討では、PWS の診断の平均年齢は 3.1 歳 (0.0 ~ 48.0 歳) である<sup>10)</sup>。われわれの症例はそれより早く診断された。海外の報告では臨床診断、分子遺伝学的診断によって生後 1 か月以内に診断されているものもあるが<sup>4,8)</sup>、新生児期に発見されず、乳幼児期以降になって過食や体重増加、その他身体的特徴から診断される例もある<sup>9)</sup>。診断に 1 か月以上を要した症例は哺乳障害が軽度で経管栄養の離脱が早期に可能であった例や疑いを持たなかった例、FISH 法が陰性のために PWS ではないと判断され、診断が遅れた例もある<sup>8,11)</sup>。よって、症状の程度と診断時期には関連があり、症状が重いほど早期に診断される可能性が高いと思われる。

本症例は後方視的には PWS として典型的であった。遺伝学的診断においては FISH 法だけでは不十分で DNA メチル化試験の重要性を再確認できた。Floppy infant の原因疾患は前述のごとく PWS (3%) よりも神経筋疾患を含む末梢性の筋緊張低下 (15%) の方が高頻度であるが、時間経過とともに症状が改善したことに留意し、PWS の鑑別を重要視した。PWS の早期に適切に診断することは早期から肥満予防のための食事療法や成長ホルモン投与を開始でき、患者の QOL 向上のために重要であるが、筋疾患を鑑別するための侵襲的な筋生検を回避することにも役立ったと考えられる。PWS の診断には出生後のみならず、胎児期の徴候も手がかりになることがあり、産婦人科、新生児科における患児の情報共有は重要である。

## 結 語

胎児期や新生児期に認められる羊水過多、哺乳困難、体動の減少、筋緊張低下は神経筋疾患に類似の症状である。しかし、緩徐でも筋症状が改善する場

合は PWS を鑑別に挙げる必要がある。

## 文 献

- 1) Butler MG, Miller JL, Forster J. Prader-Willi syndrome—Clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:207-244.
- 2) Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;25:457-476.
- 3) Laugel V, Cossee M, Matis J, *et al.* Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008;167:517-523.
- 4) Yang L, Zhou Q, Ma B, *et al.* Perinatal features of Prader-Willi syndrome: a Chinese cohort of 134 patients. *Orphanet J of Rare Dis.* 2020;15:24. (accessed 2020 Feb 12) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6975078/pdf/13023\\_2020\\_Article\\_1306.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6975078/pdf/13023_2020_Article_1306.pdf)
- 5) Singh P, Mahmoud R, Gold JA, *et al.* A multicenter study of maternal and neonatal outcomes in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2018;55:594-598.
- 6) Adamczyk M, Komacki J, Wirstlein P, *et al.* Follow-up of children with antenatally diagnosed idiopathic polyhydramnios. *Ginekol Pol.* 2019; 90:93-99.
- 7) Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, *et al.* Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J of Med Genet A.* 2015;167A:80-85.
- 8) Bar C, Diene G, Molinas C, *et al.* Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J of Rare Dis.* 2017;12:118. (accessed 2020 Feb 12) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490212/pdf/13023\\_2017\\_Article\\_673.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490212/pdf/13023_2017_Article_673.pdf)
- 9) Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, *et al.* Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia. *J Pediatr.* 2014;164:1064-1067.
- 10) Kimonis VE, Tamura R, Gold JA, *et al.* Early Diagnosis in Prader-Willi syndrome reduces obesity and associated co-morbidities. *Genes (Basel).* 2019;10:898. (accessed 2020 Feb 23) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896038/pdf/genes-10-00898.pdf>
- 11) Cizmecioglu FM, Jones JH, Paterson WF, *et al.* Neonatal features of the Prader-Willi syndrome: the case making the diagnosis during the first week of life. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10:264-273.

A FEMALE PATIENT WITH PRADER-WILLI SYNDROME  
DIAGNOSED IN EARLY INFANCY

Akio EBATA\*, Masafumi AOKI, Mariko TAKASE,  
Yuko SAKURAI, Motoichiro SAKURAI and Yoshifusa ABE

**Abstract** — The patient was a girl delivered by cesarean section at 36 weeks of gestation. Polyhydramnios was detected in the fetal period, and she had severe muscular hypotonia, a weak cry, and akinesia immediately after delivery. She was treated with non-invasive positive-pressure ventilation, although oxygen was not required. She had feeding problems owing to the absence of a swallowing reflex. Hence, she required tube feeding. She was a floppy infant, and her symptoms suggested a neuromuscular disease initially. Although she required mechanical ventilation and tube feeding for a long time, her hypotonia improved in a time-dependent manner, and it was a clue for suspecting Prader-Willi syndrome (PWS). In the genetic examination, DNA methylation testing was useful for diagnosis in our patient. Considering the improvement of hypotonia in a time-dependent manner, a final diagnosis of PWS in early infancy was made.

**Key words:** hypotonia, neuromuscular diseases, DNA methylation testing, Prader-Willi syndrome

[Received April 16, 2020 : Accepted May 12, 2020]