

硝子体手術を施行した Prader-Willi 症候群の 1 例

渡部 恵, 山本 香織, 堀 貞夫

東京女子医科大学眼科学教室

要 約

背景：Prader-Willi 症候群に合併した増殖糖尿病網膜症および白内障に対して、硝子体手術と白内障手術を同時に施行し、良好な視機能を得た成人の 1 例を経験したので報告する。

症例：29 歳男性。初診時両眼に、網膜剝離を伴う増殖糖尿病網膜症(福田分類 VI)を認めた。右眼は検眼鏡的に、全周に牽引性網膜剝離を認め、剝離網膜は萎縮していた。左眼は、下方に牽引性網膜剝離を認め、硝子体出血を伴っていた。右眼は手術治療による視機能改善または保持は困難と判断し、左眼のみ硝子体手術を施行

し、水晶体超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を併用した。左眼の視力は、術前 15 cm 指数弁から 0.6(矯正不能)へと改善した。

結論：本症候群では、重症糖尿病網膜症を合併し、失明の危険性があるので、綿密な経過観察と早期の治療が必要である。(日眼会誌 110：473—476, 2006)

キーワード：Prader-Willi 症候群, 増殖糖尿病網膜症, 硝子体手術, 成人

A Case of Prader-Willi Syndrome Treated by Vitrectomy

Megumi Watanabe, Kaori Yamamoto and Sadao Hori

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Abstract

Background : We report a successful treatment by vitrectomy in an adult case of Prader-Willi syndrome.

Case report : We encountered a case of Prader-Willi syndrome in a 29-year-old male patient with proliferative diabetic retinopathy and cataract. We performed a vitrectomy and a cataract extraction on the patient. Initial examination showed proliferative diabetic retinopathy in both eyes. Funduscopy revealed tractional retinal detachment with atrophic retina in the right eye and retinal detachment in the inferior half of the fundus with vitreous hemorrhage in the left eye. We performed a vitrectomy with a combination of phacoemulsification and intraocular lens implantation only on the left eye. Visual acuity in the left eye increased from counting

fingers preoperatively to 0.6(n.c) postoperatively. The right eye was left untreated because the visual prognosis was not expected to improve even if the eye received surgical intervention. The final visual acuity in the right eye was no light perception at the end of the follow-up period.

Conclusion : Careful follow-up and early treatment are necessary for patients with diabetic retinopathy accompanied by Prader-Willi syndrome as it could develop into blindness.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 473—476, 2006)

Key words : Prader-Willi syndrome, Proliferative diabetic retinopathy, Vitrectomy, Psychomotor retardation, Adult

I 緒 言

Prader-Willi 症候群は、15 番染色体長腕の異常に起因する疾患で、新生児期の筋力低下、乳幼児期からの過食による肥満、糖尿病、精神発達遅延、低身長、外性器

形成不全などを特徴とする。1956 年に Prader, Labhart, Willi によって先天奇形症候群として、初めて報告された¹⁾²⁾。通常 Prader-Willi 症候群と呼ばれることが多いが、Prader-Labhart-Willi (PLW) 症候群といわれることもある。また筋緊張低下(hypotonia)、知能低

別刷請求先：162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学眼科学教室 渡部 恵
(平成 17 年 5 月 10 日受付, 平成 17 年 10 月 14 日受理)

Reprint requests to : Megumi Watanabe, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received May 10, 2005 and accepted in revised form October 14, 2005)

下(hypomentia), 性腺機能低下(hypogonadism), 肥満(obesity)を示すことから“H₃O 症候群”とも呼ばれている¹⁾。

1983年の津田ら³⁾の報告によると, 世界で400例以上の報告がある。永井⁴⁾によると発生頻度は10,000~15,000人に1人で, 性差, 人種差はない。過食による2型糖尿病の合併率は7~20%⁵⁾と高く, 堀川⁶⁾の報告では, 3~36歳の本症候群患者28例中8例(28.5%)に, 顕性糖尿病を認めた。

眼科領域では, 先天性斜視や弱視, 糖尿病網膜症を合併する⁶⁾ことが知られているが, 症例に遭遇する機会は少なく, 実際の報告は少ない。本邦では, 呉竹ら⁶⁾が本症候群における眼所見についてまとめ, 屈折性弱視や糖尿病網膜症を合併すると報告した。

本症候群に合併した, 糖尿病網膜症に対して硝子体手術を施行した報告は, 麻酔科医による症例報告⁷⁾が1例あるのみで, 観血的治療を施行し, 術後の経過を追った眼科領域における報告はない。

今回我々は, 増殖糖尿病網膜症を呈した, Prader-Willi 症候群成人例の1眼に硝子体手術を施行し, 良好な経過が得られた症例を経験した。

II 症 例

症例は29歳男性で, 主訴は両眼の視力低下である。

現病歴: 出生時体重3,250g, 普通分娩で出産, 妊娠中, 出産前の異常はなかった。幼稚園入園後, 友人関係の形成ができず, 教室で孤立するようになった。自閉症の疑いを指摘され, 小児科を受診したところ, 言語野に発達遅滞があり, 精神遅滞と診断された。その頃から, ストレスで頭を壁にぶつけたりするなどの自傷行為がみられるようになった。その後, 養護学校に編入し, 隣接する病院の小児科にて1985年(9歳時)に, 肥満, 知的障害, アーモンド様眼裂, 性器発育不全の臨床症状より, Prader-Willi 症候群と診断され経過観察されていた。fluorescence in situ hybridization(FISH)解析においては正常核型であった。

1986年(10歳時)に糖尿病と診断され, 食事療法が開始された。1991年(15歳時)眼科受診し, 眼底検査にて異常は認められなかった。1994年(18歳時)から血糖降下薬の内服による治療が開始されたが, 以後眼科受診はしていなかった。

2001年(25歳時)頃から, うつむきがちの歩行がみられ, 家族からみて急激な視力低下があるように思われ, 日常生活に支障を来すようになった。

2002年5月31日に近医で, 糖尿病網膜症(両眼福田分類VI)の診断を受け, 精査治療目的にて, 6月3日当科紹介初診となった。

家族歴: 父が2型糖尿病に罹患しているが, 糖尿病網膜症はない。

既往歴: III型高脂血症, アトピー性皮膚炎(小児期), 右腕骨折・蜂窩織炎(25歳)

初診時所見: 精神遅滞のため自覚症状を述べることはできず, 問診には鸚鵡返しをするのみで答えることはできなかった。母親の立会いのもと, 眼圧測定や隅角鏡検査を含めた眼科的一般検査を行うことができた。視力は右眼15cm 指数弁(矯正不能), 左眼0.01(矯正不能), 前眼部中間透光体では, 両眼水晶体にわずかに白内障を認めた。眼圧は両眼とも14mmHgで正常であった。隅角鏡検査にて, 右眼に周辺虹彩前癒着(PAS)を認めたが, 両眼の隅角・虹彩面上に新生血管は認めなかった。

眼底は, 右眼は網膜全剝離で剝離網膜は萎縮していた(図1)。左眼は下方に増殖組織による牽引性網膜剝離, 硝子体出血, 網膜前出血を認めた(図2, 3)。黄斑部は, 右眼は硝子体混濁のため詳細不明であり, 左眼は黄斑に浮腫および萎縮と硬性沈着物を認めた。

経過: 6月10日再診時, 左眼視力15cm 指数弁(矯正不能)と低下し, 眼底透見困難であったが, 超音波断

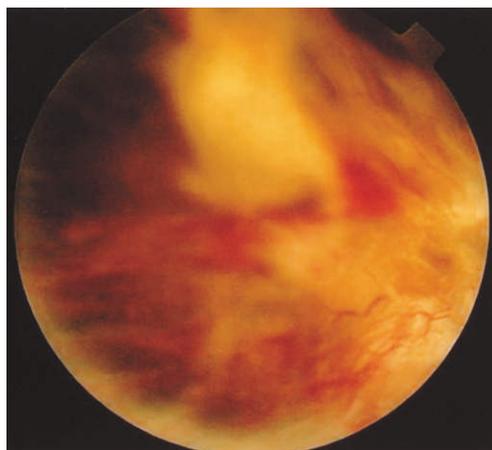


図1 初診時の右眼底写真。
網膜は全剝離し, 高度に萎縮している。

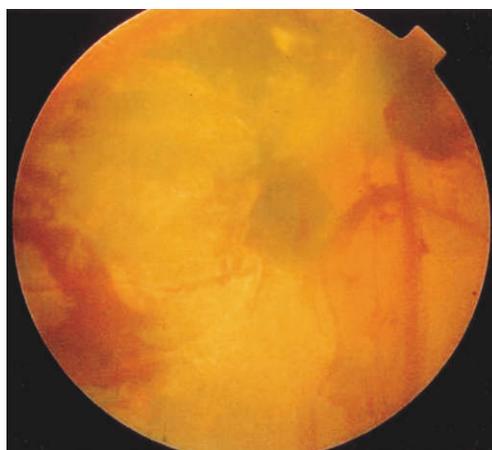


図2 初診時の左眼底写真。
下方に増殖組織による牽引性の網膜剝離,
硝子体出血を認める。



図 3 初診時の左眼超音波断層写真。
下方に硝子体出血と思われる塊状の高反射を認める。



図 4 術後約 1 年 9 か月の左眼底写真。
網膜症は沈静化し、網膜は完全に復位している。後極部に硬性白斑を認める。

層検査で、硝子体出血の増悪と判断された。右眼の所見は初診時と変化なかった。左眼は硝子体手術の適応と判断し、7月2日に手術を施行した。精神遅滞が認められたため、手術は全身麻酔下で行った。

水晶体超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を施行し、引き続いて、経毛様体扁平部硝子体手術を施行した。後部硝子体剥離は不完全で、中等度の網膜・硝子体癒着を認めたため、人工的に後部硝子体剥離を完成させた。網膜新生血管は、視神経乳頭鼻側と、視神経乳頭に認められた。増殖膜は乳頭鼻側に5乳頭径範囲に認め、delaminationとpeelingにて除去した。網膜剥離は、視神経乳頭の下鼻側5乳頭径の範囲に限局していた。レーザー光凝固は術前に施行されておらず、術中眼内レーザーを計1327発施行した。黄斑には硬性沈着物を認めた。網膜剥離の範囲は限局していたため、空気置換をせずに灌流液にて終了した。

術後、左眼の前房内炎症が強く、硝子体中にfibrin析出を認めたが、徐々に軽快し、網膜剥離は復位した。黄斑部に硬性沈着物と、強い黄斑浮腫を認めた。再出血などの術後合併症はなく、7月10日(術後8日)に退院した。

9月17日(術後2.5か月)受診時、左眼視力は0.2(矯正不能)であり、黄斑浮腫が残存したが、硝子体混濁はほぼ消退した。2004年4月5日(術後約1年9か月)受診時、左眼は視力0.4(矯正不能)に改善し、網膜症は沈静化した(図4)。8月16日(術後約2年)受診時に、左眼視力0.15(矯正不能)と後発白内障による視力低下を認めた。YAG(yttrium aluminum garnet)レーザーによる後囊切開術を施行し、翌日左視力0.6(矯正不能)と良好な視力に回復し、以後合併症はなく良好な経過をたどっている。

右眼は、硝子体手術を考慮したが、病態が高度に進行している上に、手術をした場合に空気置換が必要であり、術後の体位制限は困難と考え、また、手術が成功しても有用な視機能の回復は困難と予測され、家族も手術は希望せず経過観察とした。その後、右眼は光覚弁となり、虹彩面上の新生血管と新たな硝子体出血を認めた。眼圧も最高58mmHgまで上昇したが、疼痛などの自覚症状を認めず、眼圧降下点眼薬の投与で経過観察した。2004年4月5日受診時に、右眼の光覚弁は消失していた。

III 考 按

1. Prader-Willi 症候群の診断基準

我が国では、1979年度に厚生省が61例のアンケート調査をまとめ、診断基準を提唱した¹⁾。それによると、①乳幼児期よりの筋緊張低下、②20%以上の肥満、③intelligence quotient(IQ)の低値、④性腺發育不全(停留睾丸、小陰茎、小陰唇形成不全)のうち①、②を伴い③、④のいずれかを伴うものを確実例、①、②を伴うが③、④が不明である例を疑い例としている。本症例では、乳幼児期より筋緊張低下を認め、20%以上の肥満、精神発達遅滞があり、停留睾丸を認めたことから、幼少時に確実例として臨床診断に至った。また、本症例はHolmらが提唱するPrader-Willi症候群の診断基準⁸⁾を満たしていた。本症候群は、15番染色体長腕近位部にある、ゲノム刷り込み遺伝子の機能欠失が原因とされている⁹⁾。これは父親由来の15q11-q13領域の欠失、母親由来の片親性ダイソミー(uniparental disomy, UPD)、まれには遺伝子の微小欠失や、突然変異によって生じるが、いまだに責任遺伝子は同定されていない。解析にはFISH解析が多く用いられているが、同解析単独ではUPDのPrader-Willi症候群を検出できないだけでなく、臨床的に類似した、他の染色体異常症を見逃す可能性もある。本症例はFISH解析では正常核型

であり、遺伝子学的解析には deoxyribonucleic acid (DNA) 多型解析と染色体分析を追加する必要があると思われたが、患者の両親からのそれ以上の同意が得られず施行していない。

2. Prader-Willi 症候群の全身合併症と眼合併症

本症候群は、過食による高度肥満が特徴的症候の一つであり、2型糖尿病の合併率は7~20%と高い³⁾¹⁰⁾。堀川⁵⁾は、3~36歳の本症候群患者の28例中8例(28.5%)に、顕性糖尿病が認められたと述べている。内科的治療は、肥満を改善させる食事療法とともに、インスリン抵抗性改善薬などの内服加療が主体となるが¹⁰⁾、年齢に応じた食事療法、家族や周囲の理解と協力を得ること、急激な減量は行動異常を悪化させ、リバウンドを引き起こす可能性があるため、食生活の長期的な改善を目指すことが必要である¹¹⁾。本症例では10歳時に糖尿病と診断され食事療法を開始し、18歳から血糖降下剤による内服加療が開始されていたが、血糖コントロールの状態は詳細不明であり、当院内科初診時にHbA_{1c}(hemoglobin A_{1c})値が8.6%とコントロール不良であったことから、長期間に渡り血糖コントロールは不良であった可能性がある。眼科領域では、欧米で、斜視を60~70%認めたとの報告があり⁴⁾、本邦では、呉竹ら⁶⁾が本症候群における眼科所見について、屈折性弱視を35名70眼中40眼、斜視を12例(うち内斜視5例)認め、また、眼合併症として睫毛内反症や糖尿病網膜症もみられたと報告している。本症例では、斜視は認めなかった。Bassaliら¹²⁾は本症候群に合併した1型糖尿病による網膜症が、他と比較して進行が早いことを報告しているが、その原因に脂質代謝異常の合併を挙げている。本症例は2型糖尿病を合併していたが、III型の高脂血症を併発し、糖尿病網膜症が進行した誘因の一つと思われる。

3. 精神発達遅滞と糖尿病網膜症管理

本症候群の精神発達遅滞の問題は、年齢とともに深刻化するといわれている¹¹⁾。原田¹¹⁾が行ったアンケート調査において、性格・行動・精神障害、自傷行為、反社会的行動、情緒不安定、固執性、衝動性、多動性、暴力的行為の問題は、他のダウン症や健常児に比べてその程度は際立って強くみられた。したがって、眼科領域においても、自覚的検査は正確に測定することが困難であり、視覚機能の評価を正確に行うことが出来ず、本症例のような増殖糖尿病網膜症の発見が遅れる可能性がある。本症候群では、少なくとも年に1回の眼科医による、眼底検査などの他覚的視機能評価は必須であると考えられる。検査に協力が得られない場合は全身麻酔下での眼底検査、レーザー光凝固術などを適宜施行していくのが望ましい。また、他覚的検査や治療に対して、患者の協力が得られにくいため、積極的に加療に踏み切れない場合がある。本症例も、15~25歳の間に、眼科受診をしておらず、当科初診時に、両眼牽引性網膜剥離を伴う増殖

性糖尿病網膜症が進行した状態であった。本症例では、自分から意見をいう、こちらの質問に答えるなどは不可能であり、鸚鵡返しをしてしまうが温厚な性格であり、母親同席の上での診療には慣れると比較的協力的であった。

4. 糖尿病網膜症の治療

我々が調べた範囲では、合併症である糖尿病網膜症に対して、観血的治療を施行した眼科症例報告はなかった。本症例では両眼失明の危機に直面していたため、全身麻酔下で手術を施行した。増殖糖尿病網膜症、および白内障に対して、硝子体手術、白内障手術を同時に施行し、後発白内障に対して、YAGレーザーによる後囊切開術を施行することによって、左眼は良好な視機能を得ることが出来た。一方、右眼は初診時すでに網膜全剥離と高度の網膜萎縮に陥っており、手術適応とはならず最終的に失明した。今後、本症例のような精神発達遅滞を合併した糖尿病患者に遭遇した際には、糖尿病網膜症の詳細な経過観察と視機能評価を行ったうえで、できるだけ早期に積極的な治療に踏み切る必要があると考える。

文 献

- 1) 松永哲郎, 安田浩一郎, 津田謹輔: 肥満を伴う遺伝性症候群. 日本臨床 61: 835—839, 2003.
- 2) 久保田健夫: Prader-Willi syndrome. 診断と治療 86(増刊号): 827, 1998.
- 3) 津田謹輔, 清野 裕: 肥満を伴う遺伝性症候群. 日本臨床 53(特別号: 肥満症): 436—440, 1994.
- 4) 永井敏郎: Prader-Willi syndrome. 日本臨床 34(別冊: 領域別症候群): 527—531, 2001.
- 5) 堀川玲子: Prader-Willi 症候群と糖尿病. 内分泌・糖尿病科 15: 528—536, 2002.
- 6) 呉竹容子, 野村亜希, 大庭静子, 伊藤大蔵: Prader-Willi 症候群における眼所見. 眼臨 97: 135—136, 2003.
- 7) 高橋晋一郎, 中根正樹, 原田 学, 鈴木雅夫, 大槻 学, 村川雅洋: Prader-Willi 症候群患者の麻酔経験. 日臨麻 22: 300—302, 2002.
- 8) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 91: 398—402, 1993.
- 9) 曾根美智子, 岩井艶子, 山本茂子, 古川正強, 濱田嘉徳: Prader-Willi 症候群の遺伝学的解析. 医療 57: 172—176, 2003.
- 10) 児玉浩子, 志賀勝秋: 二次性糖尿病. 小児内科 34: 1591—1595, 2002.
- 11) 原田徳蔵: Prader-willi 症候群の包括的管理. Pharma Medica 21: 193—195, 2003.
- 12) Bassali R, Hoffman H William, Chen H and Tuck-Muller MC: Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). Am J Med Genet 71: 267—270, 1997.