

財團法人罕見疾病基金會委託 研究報告

93 年度「普瑞德威利氏症」生長激素 療效與行為模式研究整合性研究計畫

執行機構:高雄醫學大學附設中和紀念醫院遺傳諮詢中心

台北馬階紀念醫院小兒遺傳科

林口長庚兒童醫院醫學遺傳科

中國醫藥大學附設醫院兒童發展及行為科

研究共同主持人:趙美琴

研究協同主持人: 林炫沛、侯家瑋、郭煌宗

執行期限:93 年 9 月 1 日~94 年 8 月 31 日

目錄

	頁	碼
封面		
目錄		
摘要		
中文摘要	3	
英文摘要	5	
本文		
前言	6	
材料與方法	7	
結果	9	
討論	10	
結論與建議	10	
參考文獻	11	
圖、表	13	
附錄一（林口長庚兒童醫院研究報告）	20	
附錄二（中國醫藥大學研究報告）	31	
附錄三（睡眠障礙問卷）	52	
附錄四（史丹福嗜睡度量表）	55	

共（55）頁

中文摘要

研究目的

普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi syndrome)簡稱 PWS 是一種罕見的遺傳疾病，常合併肥胖、智能遲緩、行為異常。因視丘下部功能失常引起 PWS 病童生長激素分泌不足，身材矮小，不滿足的食慾，過度肥胖，生殖腺功能低下，體溫控制異常及睡眠障礙等。自 1996 年起國外學者研究報告指出，藉由生長激素治療可以改善 PWS 病童的生理狀況如身高、體脂肪、膽固醇，甚至促進睡眠品質、呼吸肺功能等。國內的小兒遺傳內分泌醫師在生長激素引進國內治療因生長激素缺乏的病童，已累積一些經驗，雖然 2004 年起中央健康保險局核准 PWS 病童使用生長激素治療，但針對 PWS 病童生長激素治療的經驗仍然不多。

本計畫的研究是整合四家醫學中心（台北馬階紀念醫院、林口長庚兒童醫院、中國醫藥大學附設醫院及高雄醫學大學附設中和紀念醫院）共 49 名 PWS 病童，年齡由 1 歲到 17 歲。經過至少 6 個月到 2 年生長激素治療，針對生長激素治療前後比較生理療效與行為模式。

研究方法

1. PWS 病童的收集

由四家醫學中心（台北馬階紀念醫院、林口長庚兒童醫院、中國醫藥大學附設醫院及高雄醫學大學附設中和紀念醫院），經臨床症狀及遺傳學診斷 PWS 病童共 49 名，接受生長激素治療至少 6 個月到 2 年，比較生長激素治療前後生理療效及行為模式。

2. 生長激素治療前後生理療效評估

- 測量 PWS 病童身高、體重、身體質量指數（BMI）
- 血液生化值、內分泌檢查
- 脊椎 BMD 比較
- 睡眠及呼吸肺功能檢查

3. 生長激素治療前後行為模式評估

發展行為、認知評估、智力測驗

主要發現

1. 生長激素治療前後生理療效比較

由林口長庚兒童醫院侯家瑋醫師治療 18 名 PWS 病童，台北馬階醫院林炫沛醫師 15 名 PWS 病童，及高雄醫學大學附設中和紀念醫院趙美琴醫師 10 名 PWS 病童，經生長激素治療後，大部分 PWS 病童的身高增加、BMI 降低、膽固醇下降、IGF-1 增加。BMI 增加的 PWS 病童有因嚴重 scoliosis 而停止治療，其餘因素包括家長配合度、飲食控制，須要營養師介入。侯家瑋醫師於生長激素治療中加入 CoQ10 治療，亦可改善代謝異常。

2. 生長激素治療在本研究計畫中未呈現明顯 PWS 病童的睡眠 Apnea/Hypopnea 差異，呼吸肺功能的觀察仍須要更多個案及時間觀察。

3. 生長激素治療對 PWS 病童行為模式評估

生長激素在 PWS 病童之認知與生活適應行為皆未呈現治療前後的差異，在家長親職壓力亦如此。

結論及建議事項

PWS 病童使用生長激素治療可以改善生理狀況如 BMI 降低、膽固醇下降、增進生長、骨質密度增加等。但生長激素治療仍須考慮飲食控制、家長配合度，女童尤其須注意合併 scoliosis，嚴重者須脊椎固定手術。使用生長激素與發展行為之相關性，則須更多治療案例及較多時間來釐清。中國醫藥大學首次提出 PWS 病童與照顧者之心理行為特徵做研究，建議藉由共同問卷完成所有參與此次研究的 PWS 病童，將可呈現國人生長激素治療 PWS 病童精神行為、認知及家長親職壓力，此研究報告提供醫界、家長最好的建議。

關鍵詞：普瑞德威利氏症、生長激素、生理療效、行為模式

英文摘要

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder, has been identified as gene defect of chromosome 15, 70% as a deletion of the paternal allele in position 15q11-13, 30% as a maternal uniparental disomy (UPD) affecting the chromosome 15 that part of chromosome 15 is active only in the paternal inherited chromosome . Patients with PWS are characterized muscular hypotonia at birth causing feeding difficulties, dysmorphism, small hands and feet, hypogonadism , obesity after 2-4 years of age due to hyperphagia, short stature or growth hormone deficiency.

The treatment for PWS need nasogastric tube feeding and early intervention. Obesity represents one of the most serious symptoms of the PWS. PWS also has short stature on growth hormone deficiency (GHD). GH treatment in these children can improve body weight, decreases body fat, increases muscle mass and bone density.

The objective of this study was to investigate the effects of GH administration on linear growth velocity, body composition, biochemical data, endocrine, sleep apnea and pulmonary function, behavior cognition. The study used at least 6 months to 2 years for GH administration. Among the total 49 cases of PWS were enrolled in 4 Medical Centers (Mackey Memorial Hospital, Chang Gung Memorial Hospital, China Medical University Hospital, and Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital)

The methods included (1)Family history, birth history, and diagnostic age (2)Anthropometric measurements (3)Fasting levels of biochemical tests (total cholesterol, triglyceride, UA, sugar, BUN, creatinine.....), endocrine tests (TSH, T3, T4, GH, IGF-1, IGF-BP3, insulin, C-peptide.....) (4)Bone mineral density (5)Development, behavior and cognition (6)Sleep apnea and pulmonary function test.

We concluded that GH therapy for PWS children would have a significant positive effect and improvement in their growth parameters, and biochemical data. However, there was no specific difference in behavior, sleep apnea and respiratory lung function.

Keywords: Prader-Willi syndrome、Growth Hormone, Physical effects, Development, Behavior and Cognition

本文

前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi syndrome)簡稱 PWS 是一種罕見的遺傳疾病，在 1956 年由 Andrea Prader 及 Heinrich Willi 兩位學者首先提出報告。盛行率約 1/12,000- 1/15,000，致病機轉 70%源自父親第 15 號染色體上 15q 11-13 缺失，30%是源由母系雙套第 15 號染色體稱母系單親二體 (UPD)，即缺乏父系第 15 號染色體 15q11-13 基因表現或甲基化異常。

PWS 主要臨床症狀有出生時期肌肉張力低，性腺發育不全(男孩小陰莖、隱睾，女孩陰唇發育小)，發展遲緩，幼童時期以後食慾大增、發展極度肥胖，生長矮小或生長激素缺乏。普瑞德威利氏症的病童會有呼吸及睡眠問題，呼吸道換氣不足、呼吸道阻塞，影響肺功能。日間睡眠多，夜間睡眠困擾，張口呼吸、呼吸暫停、打鼾，甚至呼吸窒息。普瑞德威利氏症的行為和精神症狀多樣化，人格特質有和食物有關的行為，反抗性強、認知僵硬、缺乏安全感及焦慮等。

過去對普瑞德威利氏症病童治療的原則採支持療法如飲食控制、症狀治療、呼吸輔助及行為治療等。自從生長激素開發後，證明可以改善普瑞德威利氏症的身高，增加肌肉張力，減少體脂肪等。雖然大部分家長對生長激素治療接受度、效果及認知不是非常瞭解。2002 年國內醫界對 PWS 病童研究報告開始於診斷技術的建立，PWS 台灣的經驗由小兒科顏瑞龍醫師收集四家醫院 55 例 PWS，探討臨床症狀也在 2004 年 4 月 9 日台灣兒科醫學會提出報告。早在 2004 年中央健康保險局開放 PWS 病童生長激素治療給付前，已有少數小兒遺傳內分泌科醫師以自費生長激素治療 PWS 病童。林炫沛醫師在 2005 年 6 月 25 日台北亞太會館口頭報告“PWS treatment experience in Taiwan”，文中 55 例 PWS 病童只有 8 例接受生長激素治療。

本整合計畫的目的是對四家醫學中心（台北馬階紀念醫院、林口長庚兒童醫院、中國醫藥大學附設醫院及高雄醫學大學附設中和紀念醫院）已診斷的普瑞德威利氏症病童，在生長激素的使用下能夠使得普瑞德威利氏症病兒在生理療效及行為模式有些什麼改變。

材料與方法

1. PWS 病童收集自 93 年 9 月 1 日至 94 年 8 月 31 日止

- (1) 台北馬階紀念醫院：15 名
- (2) 林口長庚兒童醫院：18 名
- (3) 中國醫藥大學附設醫院：6 名
- (4) 高雄醫學大學附設中和紀念醫院：10 名

追蹤的「普瑞德-威利氏症候群」病患，經由具小兒遺傳或小兒內分泌專科醫師，以臨床症狀及分子遺傳學方法（M-PCR 或 FISH）確認每一病童之診斷，共 49 名。

2. PWS 病兒基本資料：

- (1) 包括性別、年齡、出生年月日、出生史及父母年齡等。
- (2) 理學、骨齡及身體組成分析（Body composition analysis）檢查：
包括體重頭圍、身高、重高指數（BMI）、神經學檢查-肌力、肌張力等。

3. PWS 病兒的血液生化及內分泌分析：包括血液相、膽固醇（total cholesterol, and if possible HDL, and LDL）、脂肪酸（free fatty acids）、葡萄糖（blood glucose）、游離甲狀腺（free T4）、甲促素（TSH）、生長激素（HGH）、類胰島素生長因子第一型（IGF-1）、類胰島素生長因子結合蛋白第三型（IGFBP3）等。

(1) 治療前：

- A. 詳細記載其病史、個人基本資料、並同時計算 BMI。
- B. 骨齡檢查確定患者之骨齡男性 < 16 歲、女性 < 14 歲。
- C. 檢測血糖及血脂檢查（Lipid profile）、IGF-1、IGFBP3、Insulin level、HbA1c、甲狀腺功能等臨床生化指標血液常規（CBC/DC）。
- D. 會診耳鼻喉科評估 adenoid tissue 及 tonsil。
- E. 骨密度（Bone mineral density of total body），以機器 dual energy X ray absorptiometry（DXA）檢測。
- F. 脊椎 X 光片。

- G. 臨床評估活動力及肌肉張力。
 - H. 睡眠檢查 (Polysomnogram)。
 - I. 呼吸肺功能。
- (2) 生長激素治療用量及治療時間：給予每天 0.1 IU/kg (約等於 0.035mg/kg/day) 之生長激素治療，連續治療至少六個月以上。
- (3) 治療期間：
- A. 每月門診定期返診追蹤生長發育情形，臨床評估活動力、肌肉張力、及睡眠情況、並同時計算 BMI。
 - B. 每三個月追蹤一次血糖及血脂檢查、IGF-1、Insulin level、HbA1c、甲狀腺功能等臨床生化指標及血液常規 (CBC/DC)。
 - C. 追蹤一次睡眠檢查，會診耳鼻喉科，骨密度，脊椎 X 光片骨齡等。
 - D. 治療期間發生下列情形應停止治療：發生糖尿病、或其他嚴重副作用時、或是 severe obesity 時 (weight over 200% of ideal body weight, IBW)。帶上述情形改善並經醫師評估許可，使得再繼續治療。

4. PWS 病兒的睡眠及呼吸肺功能生理檢查 (Pulmonary function test if possible)：

攜帶型睡眠多項生理檢查儀

設備：

- (1) Nasal pressure sensor 鼻腔氣流壓力感應器
- (2) Oral thermister 口腔氣流熱感應器
- (3) Pizoelectric sensors 胸部及腹部呼吸運動電磁感應帶
- (4) Pulse oximetry 脈衝式血氧濃度監測
- (5) Body position sensor 體位感應器

優點：

- (1) 體積小、體重輕、攜帶方便
- (2) 長時間記錄減少不適應，適合兒童
- (3) 呼吸功能齊全，可以自動及人工判讀
- (4) 詳細報告：包含呼吸中止症種類、時間、呼吸中止指數、平均血氧濃度、最低血氧濃度、低血氧指數、心律平均值、心博過快及過慢等。

呼吸生理檢查：包括肺功能流量及肺功能存量。

5. PWS 病兒的發展行為及認知評估：

- (1) 以下列之工具進行評量：

- A. 社會適應行為評量：以文蘭社會適應行為量表（或相關社會行為適應量表）進行評量。
- B. 兒童發展或智能狀態評量：以 BSID-II、WPPSI-R 或 WISC-III 進行評量
- C. 兒童氣質評量：以兒童氣質量進行評量。
- D. 視覺功能：以眼科檢查配合 TVPS 之評量。
- E. 行為特徵：自製行為特徵記錄表。

(2) 有關家長方面：我們將使用訪談配合親職壓力量表進行評量。

結果

1. 生長激素治療前後生理療效之比較

林口長庚兒童醫院侯家瑋醫師治療 18 名年齡由 1 歲到 8 歲 PWS 病童，接受生長激素合併 CoQ10 治療，發現生長、血液生化檢查、骨質密度、心肺功能及行為模式與對照組有進步（表一）。

台北馬偕醫院林炫沛醫師治療 15 名年齡由 1 歲 10 個月到 11 歲 8 個月 PWS 病童，經生長激素治療 BMI 減少，cholesterol 有顯著降低（表二）。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院趙美琴醫師治療 10 名年齡由 1 歲 5 個月到 15 歲 4 個月 PWS 病童(表三)，除了 2 位 PWS 女童(case 1 及 2)皆由於嚴重 scoliosis 接受多次脊椎固定手術，而 case 2 只治療一年停止，身高及 BMI 沒有改善；case 1 經四年生長激素治療，身高每年平均生長速率 7.625 公分，效果不錯。其餘 6 例(case 3-8)生理療效包括身高、BMI、cholesterol 等明顯改善。

2. 睡眠及呼吸肺功能檢查

侯家瑋醫師提出睡眠型異常併發阻塞性呼吸暫停與肥胖有關，而與藥物治療無關。而趙美琴醫師針對 6 名 PWS 兒童做睡眠及呼吸肺功能檢查，不管生長激素治療與否，肺功能之流量容積圖形(Flow-Volume)呈現輕、中、重度 restrictive ventilatory defect（表四）。有 5 名 PWS 病童接受睡眠檢查，發現接受生長激素治療 4 名 PWS 病童 Apnea/Hypopnea 每小時有 5.78 ± 2.9 次。1 名未接受生長激素治療者 Apnea/Hypopnea 每小時有 19.5 次（表五）。

3. 行為模式比較

郭煌宗醫師對 6 名 PWS 病童發展行為及認知評估，對生長激素治療前後未呈現差異（參閱郭煌宗醫師研究報告）。趙美琴醫師對 4 名 PWS 病童做 IQ 評估，皆屬中等智能障礙。

討論

四家醫學中心所收集 49 名 PWS 病童在近一年的觀察追蹤，其生長激素治療前部分 PWS 病童生長激素缺乏，IGF-1 偏低，cholesterol 值高，經生長激素治療後，身高增加、BMI 減少、cholesterol 降低。少部分 BMI 不降反升高，須考慮飲食控制不佳，家長配合度，建議營養師早日介入。49 名 PWS 病童目前都無糖尿病、低甲狀腺功能，但 PWS 女童容易發生 scoliosis，生長激素的治療時應更小心評估。行為模式的比較可能因個案數少，追蹤時間不長，仍難看出生長激素治療的療效。

結論與建議

PWS 病童使用生長激素治療主要是改善生理，如 BMI 降低、血脂肪降低，增進生長。本計畫呈現治療 PWS 病童應著重改善病童生理狀況，進而提昇 PWS 病童生活品質，如呼吸、睡眠改善。不過因此計畫只觀察追蹤 PWS 病童一年，各醫院的個案數不多，治療時間太短。雖然血液生化、內分泌檢查、BMI、骨質密度，在生長激素治療前後有些進步，但文中尚未討論 PWS 病童飲食、卡路里等問題。至於使用生長激素與發展行為之相關性，則須更多治療案例及較多時間來釐清。使用生長激素所需注意的合併症如 scoliosis 及 DM 等問題，仍須國內小兒遺傳內分泌科醫師更進一步探查。中國醫藥大學首次針對 PWS 病童與照顧者之心理行為特徵做研究，雖然完成個案量較少，建議未來三家醫學中心，藉由共同問卷來完成所有參與此研究的 PWS 病童，探討 PWS 病童精神、行為、認知、家長親職壓力，及父母對生長激素治療認知，治療成效認知等問題。

此一研究整合國內四家醫學中心（台北馬階紀念醫院、林口長庚兒童醫院、中國醫藥大學附設醫院及高雄醫學大學附設中和紀念醫院），目前所照顧的 PWS 病童 49 名，應可提供國內普瑞德威利氏症病童生長與發展在治療前後之差異比較，讓家長瞭解生長激素治療的必要性、適用性及其他相關注意事項，更期望此整合研究計畫的結果未來可做為評估國內普瑞德威利氏症治療的先期研究統計指標。

感謝“財團法人罕見疾病基金會”專案研究獎助本研究計畫的進行

“本研究不代表罕見疾病基金會立場”

參考文獻

1. Shuan-Pei Lin: PWS treatment experience in Taiwan. Agora Garden room 201, 2005/6/26.(In press)
2. Jui-Lung Yen, Shuan-Pei Lin, Li-Ping Tsai, Mei-Chyn Chao, Dau-Ming Niu, Pao-Lin Kuo: Prader-Willi Syndrome in Taiwan. 台灣兒科醫學會 45 屆年會, 2004/4/9. (口頭報告)
3. Teng YN, Tsai WH, Wu CJ, Lin SJ, Chen YJ, Kuo PL: Referral diagnosis of Prader-Willi syndrome based on methylation-specific polymerase chain reaction. Formos Med Assoc. 2002; 101:488-94.
4. Aaron L. Carrel, Susan E. Myers, Barbara Y. Withman, and David B. Allen : Benefits of long term GH therapy in Prader-Willi syndrome: A 4-year study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 84:1581-5
5. Akefeldt A, Gilberg C.: Behavior and personality characteristics of children and young adults with Prader-Willi syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999;38:761-9
6. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. : Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 1996; 9:393-400.
7. Bosio L, Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Chiumello G. : Body composition during GH treatment in Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; suppl 1:351-3.
8. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH : 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; 88:2206-12.
9. Nixon GM, Brouillette RT. : Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. Pediatr Pulmonol. 2002; 34:209-17.
10. Butler MG, Moore J, Morawiecki A, Nicolson M. Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi syndrome and control individuals. [Journal Article] American Journal of Medical Genetics. 1998;75:7-12.
11. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. Nature Medicine. 1999;8:643-4.
12. DelParigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

- 2002;87:5461-4.
13. Diez JJ. Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148:293-300.
 14. Haqq AM. Stadler DD. Jackson RH. Rosenfeld RG. Purnell JQ. LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:2206-12.
 15. Goldstone AP. Brynes AE. Thomas EL. Bell JD. Frost G. Holland A. Ghattei MA. Bloom SR. Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75:468-75.
 16. Haqq AM. Farooqi IS. O'Rahilly S. Stadler DD. Rosenfeld RG. Pratt KL. LaFranchi SH. Purnell JQ. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:174-8.
 17. Haqq AM. Stadler DD. Rosenfeld RG. Pratt KL. Weigle DS. Frayo RS. LaFranchi SH. Cummings DE. Purnell JQ. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:3573-6.
 18. Haqq AM. Stadler DD. Rosenfeld RG. Pratt KL. Weigle DS. Frayo RS. LaFranchi SH. Cummings DE. Purnell JQ. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:3573-6.
 19. Hoybye C. Hilding A. Jacobsson H. Thoren M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:3590-7.
 20. Myers SE. Davis A. Whitman BY. Santiago JV. Landt M. Leptin concentrations in Prader-Willi syndrome before and after growth hormone replacement. *Clinical Endocrinology*. 2000;52:101-5.
 21. Ott V. Fasshauer M. Dalski A. Meier B. Perwitz N. Klein HH. Tschop M. Klein J. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Hormone & Metabolic Research*. 2002;34:640-5.
 22. Ritzen, E. Martin. Karolinski: Growth, body composition, and GH treatment in Prader-Willi syndrome. PWSA (USA)'s 13th Annual Scientific Day July 22, 1998, Columbus, OH.

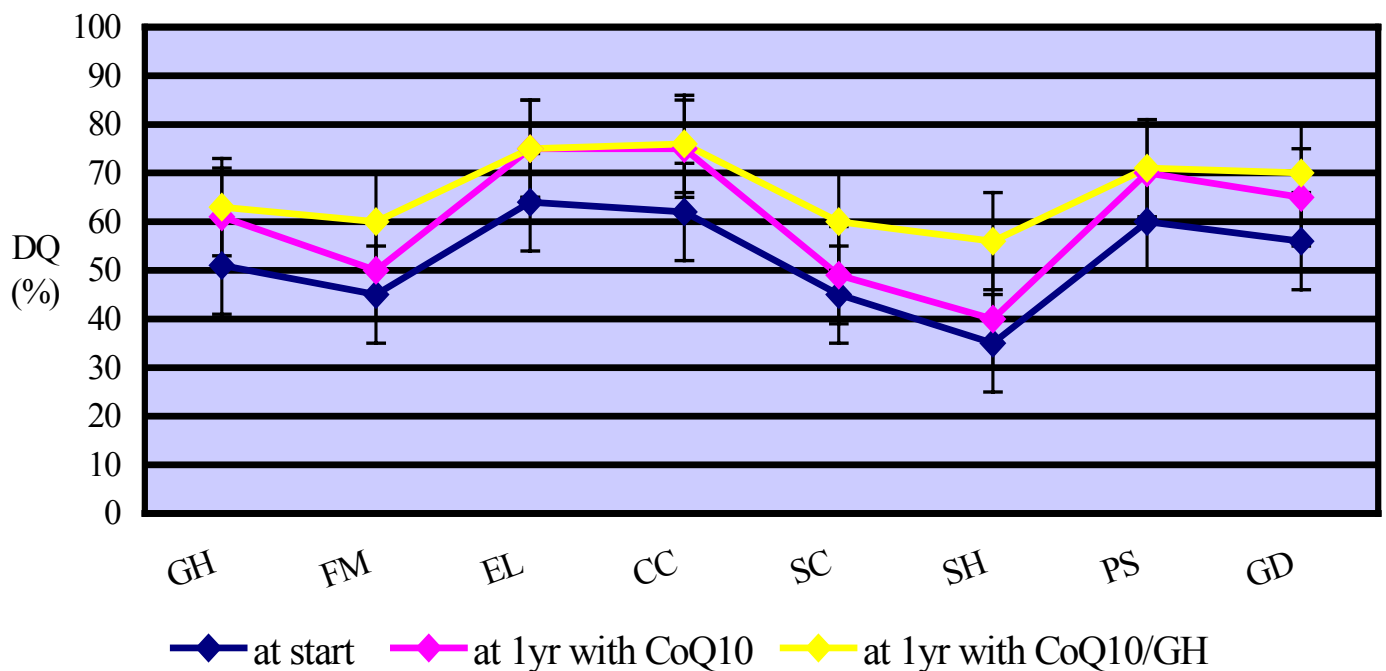
圖、表

表一 PWS病童以rhGH/CoQ10治療開始及一年之理學及實驗室數據變化(林口長庚醫院)

治療 開始/ 一年	CoQ10	CoQ10+ rhGH	對照組	
Age (yr)	4.5 (1.0 to 8.0)	4.8 (2.0 to 6.5)	3.6 (1.0 to 7.5)	
BMI (SDS)	2.2±1.5 1.6 ±1.7	2.3±1.4 1.5 ±1.2	2.4±1.6 2.9 ±1.8	
Height (SDS)	-1.1±0.4 1.2 ±0.7	-1.2±0.3 1.6 ±1.0	-0.9±0.5 -1.1 ±1.0	
BMD (Z score)	-1.5±0.5 1.0 ±0.7	-1.9±0.6 1.1 ±0.4	-1.3±0.7 -1.9 ±0.4	
Cholesterol/ Triglyceride	175±35/80 ± 34	179±35/79 ± 24		
GH mean/ peak ug/L (range)	0.7 (0.2 to 1.7) / 3.7(1.4 to 5.7)	0.8 (0.1 to 2.1) /2.7(0.4 to 4.5)	0.5 (0.1 to 2.7) /1.7 (0.1 to 3.7)	
IGF-I (SDS)	-1.2±0.5 1.6 ±1.7	-1.0±1.0 1.8 ±0.7	-2.2±1.5 -2.6 ±1.7	

圖。 PWS 病童以 rhGH/CoQ10 治療開始及一年之兒童 CCDI 發展量表變化

Figure. CCDI evaluation in PWS patients treated with CoQ10 or/and rhGH



表二 台北馬偕醫院

Case No	Sex	MMH	DOB	cholesterol	cholesterol	triglyceride	triglyceride	glucose (AC)	glucose (AC)	LDL	LDL	HDL	HDL	uric acid	uric acid	BUN	BUN	Cre	Cre	GOT	GOT	GPT	GPT
1	M	20127642	82/12/11																				
2	M	32785780	85/11/11		162		36		88		100		45		3.1		7		0.5		20		13
3	M	24897347	85/12/17	185		63		81		106		59		4.7				0.6		19		15	
4	F	25856731	86/9/6	218		76		110		144		59		4.7				0.3		19		9	
5	M	26183040	87/4/7		161		51		89								11		0.6		25		17
6	F	29062463	88/11/10		187		56		90		75		100		4.2		9		0.4		32		17
7	F	30480088	89/12/21	150		66		81		88		37		3.6				0.4		24		20	
8	M	31553222	90/10/27		154		160		86		80		56		4.7		11		0.3		32		13
9	M	29961449	91/2/11	210	196	149	209	86	104	142	124	46	44	5.1	3.5		16	0.3	0.3	32	31	17	15
10	M	33447649	91/4/20		159		70		81		91		50		4.1				0.4		46		19
11	M	33567112	91/8/7																				
12	F	33906105	92/2/18		150		95		69		85		46		4.7		12		0.2		28		10
13	F	33913546	92/4/23		145		59		90		93		42		3.6		11		0.3		32		19
14	M	34595772	92/8/14		145		83		89		79		49		2.8						36		13
15	M	34253605	92/11/8		124		80		99		70		37		7.9		4		0.4		23		14

治療前

治療後

表二 台北馬偕醫院

Case No	HbA _{1c}	HbA _{1c}	TSH	TSH	free T ₄	free T ₄	IGF-1	IGF-1	LDH	LDH	CK	CK	CKMB	CKMB	C-peptide	C-peptide	insulin Ab	insulin Ab	BMD	BMD	BA (CA)	BA (CA)	BMI	BMI
1			1.99		1.67														0.614				21.2	17.6
2		5.4		4.22		1.64		252		195		98		8.6	0.65		0.08		0.703	0.636		6(9)	18.2	15.4
3	5.4		5.02		1.72		76.8														3(7)		26.9	24.9
4	5		2.59		1.57																2.5(7)		19	18
5			3.42		1.04										2.11		0.07		0.625		3(6)	3(7)	24.5	23.6
6		5.7	0.77	2.2	1.86	1.66		495		286		156		11					0.573		2.5(5)	5(6)	20.5	17.7
7	4.7		2.49		2.27		653												0.383		2(3.9)		19.3	17.6
8		5.2	2.1	1.07	1.18	1.38		465		301		70		11.7					0.508	0.547	0.5(3)	1.5(4)	19.8	19.5
9	5.6	5.7	7.06	9.77	1.07	1.1	53.2	504		198		102		18.4	1.29		0.05		0.493	0.567	0.25(2.5)	2.5(3)	18	19.3
10		5.1		3.85		1.81		228											0.456	0.533	0.5(1.6)	1.5(2.3)	16.4	14.9
11																							19.1	17.1
12		5.4		0.99		1.13	15.3			221		55		7.7						0.49	0.5(1.2)	0.5(2.4)	17.5	15.9
13		5.3		1.52		1.28		231		168		92		11.2					0.426	0.427		1(2.25)	18.4	14.5
14		5.4	3.81	3.02	0.93	1.08		125		238		98		5.3			0.04			0.493		0.5(2)	17.5	15.9
15		5.2	7.12	3.27	1.25	2.19		194		185		63		7.8					0.254	0.391	0.1(0.7)	0.5(1.7)	17	13.2

治療前 治療後

表三 高雄醫學大學附設中和紀念醫院

case no	Sex	birth	Dx	Rt	BBW	BW	BL	BMI	BW	BL	BMI	cholesterol	cholesterol	TG	TG	LDL-C	LDL-C	VLDL-C	VLDL-C	HDL-C	HDL-C
1	F	78/5/13	93/3/25	85/7/16	2.8	27	111	21.914	49	141.5	24.473	193	183	139	150		129		20		34
2	F	81/8/1	92/11/18	93/5/6	3.1	54.5	120	37.847	56	119.7	39.084	186	188	66	69	138	121	9	10	39	57
3	M	82/10/21	92/12/25	93/5/20	3.15	65	136.1	35.091	62	145.3	29.367	210	150		90						
4	F	89/1/11	92/7/17	93/7/1	2.3	22	95.4	24.173	27	108	23.148	162	153	215	90		84		18		51
5	M	89/7/10	89/11/9	92/4/25	2.1	15	82.9	21.826	43	110.7	35.089	212	195	85	129		131.4		16.8		46.8
6	M	90/6/10	91/4/18	93/10/29	2.75	10	91	12.076	11.9	101	11.666		142		92		84		20		39
7	M	92/2/21	94/2/25	94/10/14	2.85	20	93.7	22.78				237		160		187.9		9.5		39.6	
8	M	93/4/15	94/9/6	94/9/6	3.06	10.5	82	15.616	10.6	81.5	15.958		152		75		109.5		14.5		28
9	F	85/12/18	90/12/11	未治療	2.05	36.5	112.2	28.994	78	134	43.44	341		239		296		12		33	
10	F	86/1/20	87/3/31	未治療	2.132	28.5	121.1	19.434				145		37							

☐ 治療前 ☐ 治療後

表三 高雄醫學大學附設中和紀念醫院

case no	TC/HDL	TC/HDL	Uric acid	Uric acid	UN	Cr	GOT	GPT	sugar	sugar	TSH	TSH	T3	T3	T4	T4	GH	Insulin	IGF-1	IGF-1	IGF-BP3	IGF-BP3	C-peptide	Bone age
1		5	6.4				21	28	80	80		2.3		133		8.3	6.27	7.1	211		7		1.8	15Y
2	5	3	5.9	4.5			21	16	95	90		4		150		5.3	1.37			414.3		4.8		12Y
3				4.8						90	4.5		172		8.4		2.36	16.4					2.9	14Y
4		3	3.4	4.3	12.2	0.46			85	91	2.1		116		5.7		16	3.5	73.4		2.7		2.2	3Y
5		4.2			7.6	0.25	23	16	99	89	4.8		129		8.3		28.97	23.3	39.77			1.15		10m
6		4		3.8			35	10		86	2.8		31.6		3.3		29.05	9.9	25.44		<1.6		2.8	1Y
7	6		5.06		10.1	0.36	39	24	90		2.65		134		5.8		<1.3						1	2Y
8		5.4			8.4	0.23	34	14	83									5.3					0.9	3Y
9	10						34	47	82		3.1		195		12.1		0.17							13Y
10			4.9						92									3.3					0.9	10Y

治療前 治療後

表四 肺功能檢查報告--流量容積圖形 (Flow-Volume)

Patients	% (Best/Pred)			IMP (Restrictive Ventilatory Defect)
Case No	VC MAX	FVC	FEV 1	
1	48.0	49.6	57.9	Severe
2	42.6	41.0	45.5	Severe
4	58.8	61.2	69.6	Mild
5	53.4	55.2	64.8	Moderate
9*	35.9	27.7	28.8	Severe
10*	53.8	57.3	66.0	Moderate

* non-GH treatment

表五 Sleep Report

Patients Apena/Hyponea

Case No	Index time	Apnea + Hyponea (A+H)		Supine A+H		Non-supine A+H	
1	433.6	42	5.8/h	34	7.1/h	8	3.3/h
2	406.0	20	3.0/h	20	3.1/h	0	0.0/h
3	432.7	71	9.8/h	62	10.6/h	9	6.6/h
4	514.4	39	4.5/h	0		39	4.8/h
9*	504.7	164	19.5/h	0		0	

* non-GH treatment

Patients Position

Case No	Supine Time		Non-Supine		Upright Time	Movement Time	
1	287.9	66.4%	145.6	33.6%	0	20.6	4.8%
2	388.3	95.7%	17.6	4.3%	0	0	
3	350.8	1.1%	81.9	18.9%	0	3.2	0.7%
4	30.0	5.8%	484.4	94.2%	0	10.5	2.0%
9*	-		-		-	-	

* non-GH treatment

Patients	Oxygen Saturation	
Case No	Average Oxygen Saturation	Oxygen Desaturation Events(OD)
1	96.8 %	25
2	93.4 %	32
3	97.5 %	90
4	95.4 %	70
9*	87.5%	1

* non-GH treatment

Patients	Snoring	
Case No	Snore Time	number of Snoring Episodes
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	57.6	92
9*	-	-

* non-GH treatment

財團法人罕見疾病基金會 93 年度委託研究計畫報告

(自 93 年 9 月 至 94 年 8 月止)

計畫名稱：生長激素治療於普瑞德威利氏症(Prader-Willi Syndrome)兒童之生理療效
與行為模式研究

研究起訖：(93 年 9 月 1 日) 至 (94 年 8 月 31 日)

申請機構：林口長庚兒童醫院醫學遺傳科

主 持 人：侯家瑋

職 稱：主任

聯絡電話：(公)03-3281200-8915, 8916

聯 絡 人：徐秀芬

傳 真：03-3278283

e-mail：houjw741@adm.cgmh.org.tw

填表日期：94, 9, 15

題目：生長激素治療於普瑞德威利氏症(Prader-Willi Syndrome)兒童之生理療效與行為模式研究

Title: Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Physical and Behavioral Effects

中文摘要

關鍵詞：普瑞德威利氏症、生長激素、CoQ10、行為模式

研究目的：普瑞德威利氏症(Prader-Willi Syndrome, 簡稱 PWS)是一種有特殊病徵與階段性病程的神經精神性遺傳疾病。以前 PWS 的治療多採取支持療法，如飲食控制及症狀治療，但往往因 PWS 病童之特殊行為模式與無法控制的過食習慣因而效果不佳。近十年來以生長激素治療 PWS 病童已有初步理想的結果，除了身高的提升外，對於肥胖之多餘脂肪減少也有功效，顯示對於身體生化組成有改善的療效，然而最重要的還是對於病童心智發展的促進。CoQ10 於 PWS 病童亦有正面的評價但經驗較少。由於目前已有更多患者接受此新療法，因此治療病童的長期追蹤及可能副作用的產生應有一套完整的評估監測系統，以累積 PWS 治療之臨床研究成果，並可提供學術醫療及政府相關單位之參考。

研究方法：本計畫乃針對十八名接受生長激素及/或 CoQ10 的 PWS 病人於治療前、中、後之生長發育、血液生化參數、骨質密度、肺功能、及行為模式如飲食質量、睡眠型態做追蹤，並與十名 PWS 未治療者為對照組。

主要發現：接受生長激素及(n=12)/或(n=6)CoQ10 的 PWS 病人於治療後長發育、血液生化參數、骨質密度、心肺功能、及行為模式如飲食質量、睡眠型態。心智運動發展評估項目有：粗動作(GM)、精細動作(FM)、溝通表達(EL)、概念理解(CC)、環境理解(SC)、身邊處理(SH)、人際社會(PC)、一般發展(GD)。單一使用 CoQ10 治療或加上生長激素治療均可改善代謝功能、縮短低張力時期、促進發展包

括 GM, EL, CC, PS 及 GD，但後者合併治療者效果更好，對於長高、飲食習慣、FM、SC 及 SH 裨益更大。睡眠型態異常併發阻塞性呼吸暫停與肥胖有關，而與藥物治療無關。

結論及建議事項：以前 PWS 的治療只能採取支持療法，如飲食控制、運動減重及症狀治療，但往往因 PWS 病童之特殊行為模式與無法控制的過食習慣因而效果不佳。本研究結果以 CoQ10 及/或生長激素治療 PWS 已有令人振奮的結果，除了身高的提升外，對於肥胖併發之代謝異常減輕也有功效，心肺功能、低張力提前緩解，顯示對於身體生化組成有改善的療效。然而最重要的還是對於病童心智發展的促進與行為改善，生長激素治療療程結束後建議繼續以 CoQ10 維持治療。本研究對於施打生長激素 PWS 病人之長期追蹤及可能副作用的產生已有一套完整的評估監測系統。

英文摘要

Keywords: Prader-Willi syndrome, growth hormone, CoQ10, behavior pattern

Prader-Willi syndrome (PWS), first described in 1956, is a complex disorder in many aspects. Patients with PWS usually have many medical problems including neonatal infantile hypotonia, neonatal severe feeding problems and failure to thrive, facial dysmorphisms, hypogonadism, short stature, mental retardation and a neurobehavioral profile that includes cognitive deficits, learning problems, and behavioral difficulties, as well as sleep disorders, which are increasing in both quantity and severity over time. For a long time, treatment was limited to non-specific measures, mainly to the reduction of energy intake and fat content. Recent studies have shown that growth hormone (GH) therapy could improve growth, cognition, behavior, body composition, physical strength

and agility, as well as fat utilization. Coenzyme Q10 (CoQ10) is an essential component of the mitochondrial respiratory chain and an important scavenger of reactive oxygen species. Low levels are found in individuals with reduced energy expenditure, cardiac and skeletal muscle dysfunction, which are often seen in PWS patients. The objective of this study was to investigate the effects of CoQ10 and GH administration on psychomotor development in children with PWS. Eighteen children with genetically confirmed PWS treated with CoQ10 (1 mg/kg/day) and/or GH therapy (0.1 IU/kg/day s.c. or 0.035 mg/kg/day s.c.) are recruited for a 6-24 months of treatment after informed consent is obtained from parents or guardians. In all subjects, the diagnosis of PWS was confirmed by high-resolution cytogenetics, fluorescence in situ hybridization, and /or methylation studies. The methods included 1) Anthropometric measurements ; 2) Total and regional percent body fat, lean body mass, and bone mineral density are measured by dual-energy X-ray absorptiometry; 3) Fasting levels of cholesterol (total, HDL, and LDL), free fatty acids, free T4, TSH, glucose, C-peptide are measured before and during GH treatment; 4) Physical strength and agility are tested by using a modified Bruininks-Oseretsky test; 5) Development, behavior and cognition: All the children below 6 years old receive the screening of "Chinese Child Development Inventory" (CCDI) with 8 domain: GM (gross motor) 、 FM (fine motor) 、 EL (expressive language) 、 CC (comprehension conceptual) 、 SC (situation comprehension) 、 SH (self help) 、 PS (personal social) 、 GD (general development) for kids from 6 months to 6 years of age. This study revealed both CoQ10 and GH (especially when both were used) could significantly normalize the lipids levels, body composition, GM, EL, CC, PS, and GD. Besides, GH treatment demonstrated improved linear growth, feeding behavior, FM, SC, and SH. We concluded that GH replacement for persons with PWS would have a significant positive effect on their psychosocial status as well as an improvement in their growth parameters. After finishing the treatment course of GH, maintenance therapy with CoQ10 is still recommended.

前言：

普瑞德威利氏症(Prader-Willi Syndrome, 簡稱 PWS)是一種外表及行為有特殊病徵與備具階段性病程的神經精神性遺傳疾病。從出生時的全身肌肉低張力症，餵食困難導致生長不良及運動遲緩、身材矮小、嬰幼兒期的行為異常及過度飲食，以及兒童青少年時其期常併發許多內分泌及代謝的疾病。這當中尤其睡眠的障礙包括睡眠阻塞性呼吸停止也常造成缺氧腦病變更加重精神運動發展之不利因素。以前 PWS 的治療多採支持療法，如飲食控制及症狀治療，但往往因 PWS 病童之特殊行為模式與無法控制的過食習慣及無法改善的肥胖代謝心肺併發症因而效果不佳。近十年來已應用生長激素治療 PWS 患者並有初步的結果，除了身高的提升外，對於改善代謝功能也有功效，顯示對於身體生化組成有改善的療效。然而最重要的還是對於病童心智發展的促進。以前限於經濟因素，雖然其療效極其明顯，只有極少數 PWS 病人可以自費施打生長激素，幸好自民國九十三年五月起生長激素已列入健保給付項目後，不啻對其他多數 PWS 病人為一大福音，將有更多患者接受此新療法，因此治療病童的長期追蹤及可能副作用的產生應有一套完整的評估監測系統，以累積 PWS 治療之臨床研究成果，並可提供學術及政府相關單位之參考。另外 CoQ10 於 PWS 病童亦有正面的評價報告但經驗並不多。本計畫目標乃針對接受 CoQ10 及/或生長激素的 PWS 病人於治療前、中、後之生長發育、血液生化參數、骨質密度、肺功能、及行為模式如飲食質量、睡眠型態做追蹤，並與十名 PWS 未治療者為對照組。

材料與方法：

十八名接受生長激素及(n=12)/或 CoQ10(n=6)的 PWS 病人於治療前、中、後之生長發育、血液生化參數、骨質密度、肺功能、及行為模式如飲食質量、睡眠型態做追蹤，並與十名未接受治療 PWS 患者為對照組。治療劑量是: CoQ10 (1 mg/kg/day)， rhGH therapy (0.1 IU/kg/day s.c. or 0.035 mg/kg/day s.c.)。追蹤治療時

間:6-24 個月。治療前已存在疾病: 慢性肺病合併重覆感染 (n=2) 及 dilated cardiomyopathy (n=1)。檢查追蹤項目有: 一、生長: 包括身高、體重、頭圍、BMI 值。二、發育: 以 CCDI(中華學齡前兒童發展量表)為治療前、中、後之比較, 包括活動力與肌肉張力。較大兒童加作 IQ test。三、血液生化參數: 每三個月監測血糖及血脂檢查(lipid profile), GH、IGF-I、IGFBP-3, C-peptide。四、骨質密度(BMD): DXA。五、睡眠呼吸檢查: 包括估算 sleep 時間(daytime & nighttime)。六、心肺功能。

結果

接受生長激素及 CoQ10(n=12) 及單獨服用 CoQ10(n=6)的 PWS 病人於治療後長發育、血液生化參數、骨質密度、心肺功能、及行為模式如飲食質量均較治療前及對照組進步(表)。心智運動發展評估項目有: 粗動作(GM)、精細動作(FM)、溝通表達(EL)、概念理解(CC)、環境理解(SC)、身邊處理(SH)、人際社會(PC)、一般發展(GD)(圖)。單一使用 CoQ10 治療或加上生長激素治療均可改善代謝功能、骨質密度、縮短低張力時期、促進發展包括 GM, EL, CC, PS 及 GD, 但後者合併治療者效果更好, 對於長高、飲食習慣、FM、SC 及 SH 裨益更大(圖)。睡眠型態異常併發阻塞性呼吸暫停與肥胖有關, 而與藥物治療無關。使用 GH 過程血液 C-peptide 並無變化。(*Significantly ($p < 0.05$) different from before start CoQ10/ rhGH treatment.)

討論

吾等期待在 6 個月至兩年的觀察治療評估期間, 已達到下列目標: 建立生長激素使用於 PWS 病童之療效分析。在 PWS 病人對 clonidine 或 insulin 刺激反應較差, IGF-1 也相對較低, 治療後已改善代謝功能。IGF-I、IGFBP-3 值增加、insulin/C-peptide 不變、total cholesterol 及 triglyceride 值下降。長期使用 GH 亦會改善 human bone mass

及心肺功能。睡眠型態異常併發阻塞性呼吸暫停與肥胖有關，而與藥物治療無關。長期使用 GH 與發展行為(sleep, behavior, cognition)之相關性則需更多治療病例與更久時間來釐清。總之 GH 及 CoQ10 對於 PWS 病人是安全且相當有幫助的藥物，可納入常規治療適應症。

結論與建議

PWS 病人使用 GH 治療最重要的精髓是對於病童心智發展的促進與行為改善，生長激素治療前(例如年齡太小)、生長激素治療療程結束後建議先用或繼續以 CoQ10 維持治療。對於 PWS 病童之精神心智及內分泌代謝問題監測，從小就應建立一套常規檢測、藥物療效及不良反應偵測評估流程系統：

- 一、生長：包括常規身高、體重、頭圍、BMI 值。
- 二、發育：以 CCDI(中華學齡前兒童發展量表)為治療前、中、後之比較，包括活動力與肌肉張力。較大兒童加作 IQ test。
- 三、血液生化參數：每三至六個月監測血糖及血脂檢查(lipid profile)，GH、IGF-I、IGFBP-3, C-peptide。
- 四、骨質密度(BMD)：每十二個月監測。
- 五、睡眠呼吸檢查：包括估算 sleep 時間(daytime & nighttime)。
- 六、心肺功能。

參考文獻：

1. Hou JW, Wang TR: Prader-Willi syndrome: clinical and molecular cytogenetic investigations. J Formos Med Assoc 1996; 95(6): 474-9.
2. 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 2003;16(2):155-62.

3. Paterson WF, Donaldson MD: Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2003;88(4):283-5.
4. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1581-5.
5. Yigit S, Estrada E, Bucci K, Hyams J, Rosengren S: Diabetic ketoacidosis secondary to growth hormone treatment in a boy with Prader-Willi syndrome and steatohepatitis. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17(3):361-4.
6. Gilmour J, Skuse D, Pembrey M. Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. Br J Psychiatry 2001; 179:129-37.
7. Vliet GV, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL: Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr 2004;144(1):129-31.
8. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D: Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. Horm Res 2002;58 Suppl 3:24-6.
9. Wigren M, Hansen S: Prader-Willi syndrome: clinical picture, psychosocial support and current management. Child Care Health Dev 2003;29(6):449-56.
10. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D: The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. Pediatrics 2002;109(2):E35.
11. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH: 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(5):2206-12.

12. Hoybye C, Frystyk J, Thoren M: The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(5):269-74.
13. Salviati L, Sacconi S, Murer L, Zacchello G, Franceschini L, Laverda AM, Basso G, Quinzii C, Angelini C, Hirano M, Naini AB, Navas P, DiMauro S, Montini G. Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ10 deficiency: a CoQ10-responsive condition. *Neurology* 2005; 65(4):606-8.
14. Weant KA, Smith KM: The role of coenzyme q10 in heart failure. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9):1522-6.
15. Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Takahashi E, Sakuta R, Niikawa N: Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2005;136(1):45-8.
16. Hoybye C, Thoren M, Bohm B: Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49(Pt 4):245-52.

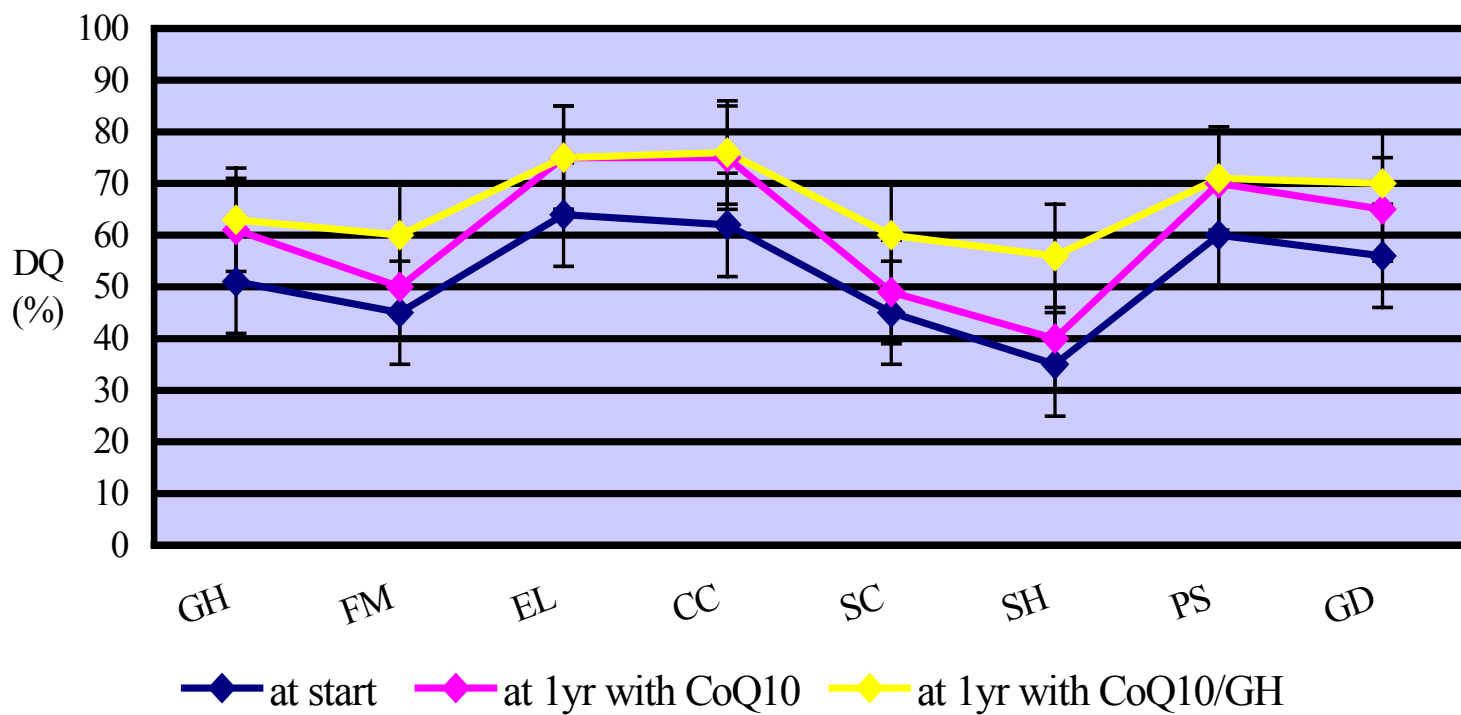
圖、表

表. PWS病童以rhGH/CoQ10治療開始及一年之理學及實驗室數據變化

治療 開始/ 一年	CoQ10	CoQ10+ rhGH	對照組	
Age (yr)	4.5 (1.0 to 8.0)	4.8 (2.0 to 6.5)	3.6 (1.0 to 7.5)	
BMI (SDS)	2.2±1.5 1.6 ±1.7	2.3±1.4 1.5 ±1.2	2.4±1.6 2.9 ±1.8	
Height (SDS)	-1.1±0.4 1.2 ±0.7	-1.2±0.3 1.6 ±1.0	-0.9±0.5 -1.1 ±1.0	
BMD (Z score)	-1.5±0.5 1.0 ±0.7	-1.9±0.6 1.1 ±0.4	-1.3±0.7 -1.9 ±0.4	
Cholesterol/ Triglyceride	175±35/80 ± 34	179±35/79 ± 24		
GH mean/ peak µg/L (range)	0.7 (0.2 to 1.7) / 3.7(1.4 to 5.7)	0.8 (0.1 to 2.1) /2.7(0.4 to 4.5)	0.5 (0.1 to 2.7) /1.7 (0.1 to 3.7)	
IGF-I (SDS)	-1.2±0.5 1.6 ±1.7	-1.0±1.0 1.8 ±0.7	-2.2±1.5 -2.6 ±1.7	

圖. PWS 病童以 rhGH/CoQ10 治療開始及一年之兒童 CCDI 發展量表變化

Figure. CCDI evaluation in PWS patients treated with CoQ10 or/and rhGH



附錄二

委託機關：財團法人罕見疾病基金會

計畫編號

計畫名稱：普瑞德威利氏症兒童與照顧者之心理行為特徵初探

執行機構：中國醫藥大學附設醫院兒童發展及行為科

研究主持人：郭煌宗

研究人員：蔡明瑤，周宜卿，王仲興，蔡輔仁

執行期限：自民國 93 年 9 月 1 日 起至 民國 94 年 8 月 31 日止

目錄

摘要	2
本文	
(1) 前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。	5
(2) 材料與方法。	9
(3) 結果。	9
(4) 討論。	11
(5) 結論與建議。	12
(6) 參考文獻	13
(7) 圖、表。	
附錄：	15
a、 CBCL 問卷	
b、 親職壓力量表	

中文摘要

關鍵詞：普瑞德威利氏症、發展、行為及認知

「普瑞德威利症候群」(Prader Willi Syndrome 俗稱「小胖威利」症,簡稱 PWS)是一種因第十五對染色體長臂(位置 15q11-q13)出現缺陷所導致的疾病,通常這一些小朋友都會有發展遲緩。隨著兒童發展問題的被重視,我們發現兒童發展的狀態主要受幾個方面的影響,(1)生物因子(Biological factors)、包括基因與產前、中、後與病理機制之影響(2)環境因子(Environmental factors)包括,人與物的環境(3)前兩者的交互作用過程。其中 PWS 之生物因子部分,雖然瞭解的仍然不足,但平均而言臨床的研究較多,醫學上也習慣進行病因的檢查,乃至生理危險因子的檢查,然而環境因子乃至於生物因子的交互作用,則較少檢測。有見於國內 PWS 兒童與父母之心理與行為特徵尚未有學者較統整的描述,因此本研究即針對此環境因子進行出初探。

根據 2002 年美國 Aaron L.醫師在 J Clin Endo and Meta 提出報告,對 46 個普瑞德威利氏症病童年齡 6~17 歲,經過四年生長激素治療(GH),其結果第一年身高增加 $7.6 \pm 2.5\text{cm}$,減少體脂肪,增加骨密度,膽固醇下降。1999 年 Lindgren 學者證明生長激素治療可以改善普瑞德威利氏症的睡眠障礙,呼吸肌肉張力及靈活度,改善呼吸換氣及呼吸道阻塞壓力。由於國內普瑞德威利氏症的生長激素治療已經核准使用而相關之經驗尚無!因此,本研究因此加入 PWS 接受生長激素治療前後來比較其差異。配合普瑞德威利氏症候群病兒與相關接受生長激素治療遺傳性疾病在成長的過程中主要面對的三類問題,包括身體問題(如生長),神經問題(如睡眠窒息等),與心理行為問題(如發展或智能遲緩、過度攝食、睡眠問題、尿床與剝皮膚的習慣等)相關變化之研究,以提供作為國內生長激素治療普瑞德威利氏症病兒與相關接受生長激素治療遺傳性疾病的先期研究統計指標。

原擬以五家醫院普瑞德威利氏症候群病兒童與父母作為主要的研究對象,由於人力與工具之限制並無法完成此一面向之研究,因此相關數據亦無法進行統整。本研

究報告是以中國醫藥大學附設醫院兒科部追中蹤之 12 位 PWS 兒童為對象,其中只有 6 位皆受 GH 治療,最後只有 5 位完成整個研究過程。研究工具包括：兒童方面以文蘭社會適應行為量表進行社會適應行為之評量。以 BSID-II、WPPSI-R 或 WISC-III 進行兒童發展或智能狀態之評量,以自製行為特徵記錄表進行行為特徵之評量。家長方面,我們使用訪談配合親職壓力量表進行評量。

本研究之結論為 PWS 兒童之認知能力呈現較低下之現象,但 GH 治療前後差異未達顯著,文蘭社會適應行為量表 GH 治療前後亦差異未達顯著,親職壓力量表 GH 治療前後亦差異未達顯著。此一結果表示 GH 治療對 PWS 兒童之心理行為無顯著負面之影響,但由於個案量有限,仍應進行更較大規模研究以確定上述之結論。對於其它結果於討論將於文中討論之。

Abstract

Key word: Prader-Willi syndrome, Development, Behavior and cognition

Prader-Willi syndrome is a genetic problem with a deletion on 15q11-q13. The children with this problem will usually delay in development in early childhood and later obesity due to polyphagia. The growth hormone is allowed to apply on those children recently for the purpose of obesity and short stature. In year 2002, Dr. Aaron L. reported in Clinical Endocrinology and Metabolism that 46 children with PWS in age of 6~17 years old got significant improvement in height, bone density, and decrease body fat and cholesterol after four years of GH treatment.

For the purpose of knowing growth hormone effects on physical and psychological aspects of PWS, we designed this integrated study. Our team is responsible for psychological and behavior characteristics of the child and adaptation response of the parents. We enrolled 12 PWS children, who were diagnosed in our hospital. Six of them agree to receive growth hormone therapy, and five of them complete the whole study process.

For developmental and cognition status, we use Bayley Developmental Assessment Scale of Infancy, and Wechsler Scale of Intelligence for Preschool Children etc.. For social adaptation behavior of children, we use Vineland Scale of social adaptation behavior. For parental adaptation, we use Parental Stress Score.

The results are 1). No cognitive difference was found before and after usage of GH, 2). No difference in adaptation behavior on PWS children before and after usage of GH, 3). No difference in parental stress on PWS children before and after usage of GH. There are other details, which will be discussed in the report.

本文

一、前言：

由於家長、政府官員與專家們之共同努罕見疾病防治及藥物法於民國八十九年一月十四日立法院制定全文三十七條,於民國八十九年二月九日總統公布,於民國八十九年八月九日施行,奠定了罕見疾病患童在台灣的新生!之後,一步步有效的貢獻使得罕見疾病患童與家人之醫療與社會照顧進步非常多!

(1) 政策或法令依據

另外,回顧法律層面,我們可以發現如下相關的法令依據:

1、兒童及青少年福利法(民國 92 年 5 月 28 日公布)

於第二章福利措施之第十三條第二款明白指出:「對發展遲緩之特殊兒童建立早期通報系統並提供早期療育服務....。»,於第二章福利機構之第二十三條明白指出應辦理發展遲緩兒童早期療育中心。於第四章保護措施之第四十二條中指出:「政府對發展及身心不健全之特殊兒童,應按其需要給予早期療育、醫療、就醫方面之特殊照顧。」

2、兒童福利法施行細則(民國 90 年 6 月公布)

其中第十一條:「本法第十三及第十四條所稱發展遲緩之特殊兒童,係指認知發展、生理發展、語言及溝通發展、心理社會發展或生活自理技能等方面有異常或可預期會有發展異常之情形,而需要接受早期療育服務之未滿六歲之特殊兒童。」,第十二條:「本法第十三條及第四十二條所稱早期療育服務,係指由社會福利、衛生、教育等專業人員以團隊合作方式,依發展遲緩之特殊兒童個別需求提供必要之服務。」第十三條則是訂定了專業人員了發現、通報、評估及療育責任。

3、特殊教育法:(民國 86 年 5 月 14 日公布)

第三條明訂:身心障礙包括了第十一款之發展遲緩、第二十五條明定指出身心障礙兒童接受療育之權利。

由於上述的法令中我們明白了發展遲緩兒童早期療育的重要性及政府的用心。而「普瑞德威利症候群」本身大部份就是發展遲緩兒童,因此也是上述法令所關切的!

(2) 問題狀況或發展需求

「普瑞德威利症候群」(俗稱「小胖威利」)是一種因第十五對染色體長臂(位置 15q11-q13)出現缺陷所導致的疾病,其致病成因可分為:

1. 病患源自於父親的第十五號染色體具有小片段缺失(Micro-deletion)
2. 病患的第十五對染色體皆源自於母親(單親源二倍體:Uniparental Disomy)
3. 病患源自父親的第十五號染色體上之基因銘記作用控制中心(Imprinting Center,IC)發生突變

由於病患罹病的成因不同,因此該疾病的再發率也有所差異。若病患是屬於上述之第(1)、(2)型時,下一胎再發生機率的小於 1%;若是屬於第(3)型的病患,則下一胎再發生的機率則高達 50%。因此,該疾病的診斷與遺傳諮詢工作就顯

得十分重要。目前可藉由染色體螢光原位方法（FISH），或其他分子生物技術等工具來進行準確的診斷。

臨床症狀方面，新生兒時期的病童，會呈現肌肉張力差、餵食困難、生長緩慢、以及體重不易增加等情況，但到 2-4 歲時則突然食慾大增且無法控制，對食物有不可抗拒的強迫行為，因此導致體重持續增加及嚴重肥胖，並產生許多身體及心理的併發症狀。

其主要症狀如下：

1. 肌肉鬆弛且張力不足
2. 呼吸障礙，或睡眠時呼吸暫停
3. 缺乏色素，膚色或髮色較淡
4. 近視或斜視問題
5. 發展遲緩及輕度智能障礙，呼吸道換氣不足、呼吸道阻塞，影響肺功能
6. 脊柱側彎、骨質疏鬆
7. 性腺發育不全，第二性徵不明顯
8. 情緒或行為問題（例如：無法控制的飲食過度、強迫行為、注意力不集中等）

診斷醫療方面，治療方式主要以飲食控制為主，在嬰兒時期可用鼻胃管餵食來提供足夠營養，而及時進行早期療育及復健工作，對於病患而言是相當重要的，可以幫助病患訓練肌肉張力，學習坐、爬及走路等基礎動作。而到了幼年時期，必須開始進行熱量攝取的限制與體重控制，並預防因肥胖所造成的糖尿病、高血脂、高血壓及脊椎側彎等症狀。部分病患可能出現特殊的行為，反抗性強、認知僵硬、缺乏安全感及焦慮、學習與情緒問題等，應請教心智科的專業人員進行追蹤輔導。此外，由於部分病患缺乏生長激素，因此目前已有病患開始嘗試使用生長激素治療。雖然大部分家長對生長激素治療接受度、效果及認知不是非常瞭解，而國內醫學中心的遺傳內分泌專科醫師也只有少量生長激素治療的經驗，2004 年中央健康保險局開放生長激素治療普瑞德威利氏症病童。評估治療條件、成效，仍有待國內先進專家經驗累積。

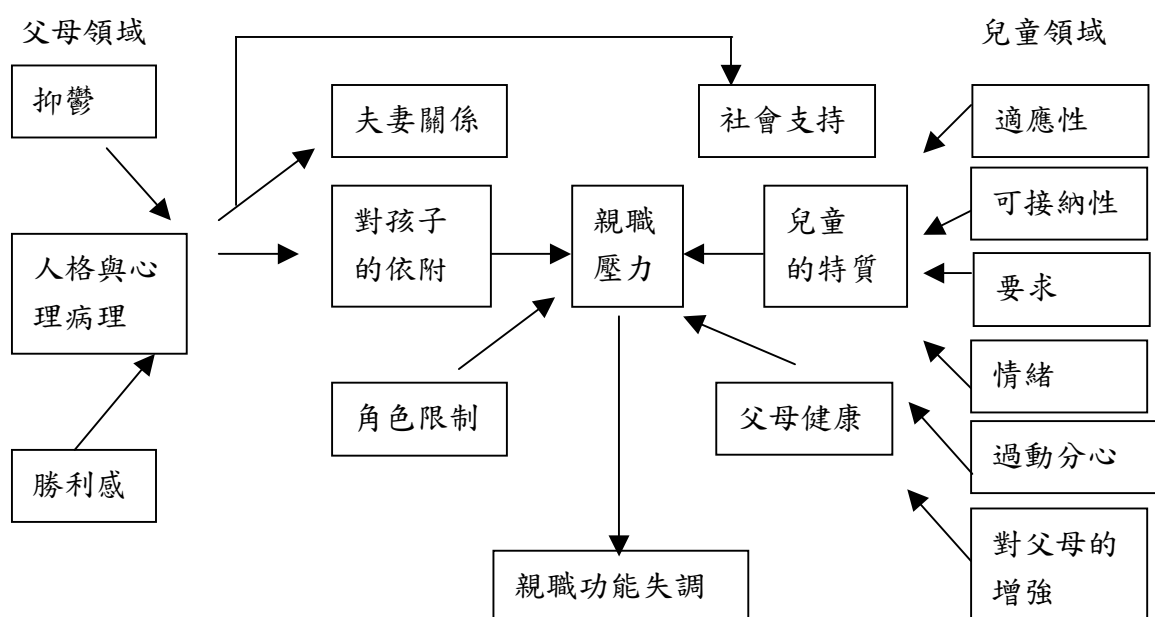
(3) 內外相關研究之文獻探討

根據 2002 年美國 Aaron L. 醫師在 J Clin Endo and Meta 提出報告，對 46 個普瑞德威利氏症病童年齡 6~17 歲，經過四年生長激素治療，其結果第一年身高增加 $7.6 \pm 2.5\text{cm}$ ，減少體脂肪，增加骨密度，膽固醇下降。1999 年 Lindgren 學者證明生長激素治療可以改善普瑞德威利氏症的睡眠障礙，呼吸肌肉張力及靈活度，改善呼吸換氣及呼吸道阻塞壓力。根據 2003 年日本醫師指出 Obata K 等人於 J Clin Endo and Meta 中提中的研究報告指出，以生長

激素(劑量：0.2mg/kg/day)治療普瑞德威利氏症的病童發現，經過 5~8 年的治療後，男病童平均可多長高 10.3 公分而女病童可多增加 6.5 公分。另外，Carrel A.等人在研究發現生長激素的補充但這類病人肺功能、骨密度、靜態時的能量消耗以及病童運動能力的增加皆有明顯的改善，進而得以改變病童過於肥胖的體態及減少體脂肪的含量。

有關心理或生活壓力，國內外皆有不少研究，但是有關父母親角色功能方面則相關研究較有限！（任文香，1995；張芳蘭，1991；王佩玲和許惠萍，2000；羅國英，2000；陳若琳和李青松，2001；陳若琳，2002），有關有特殊需要兒童之父母親功能和角色的研究則更少（游淑芬，1995；蔡淑桂，2002；洪美蓮，1991；蔡淑桂，2002；余怡珍、郭碧照，2001；劉佩榕，2003），Hastings Rp(2002)在他的文章中指出兒童的問題行為(child behavior problems)影響父母親之壓力狀態(Perental stress)，父母親的壓力狀態影響父母親的教養行為(Parenting behavior)而父母親的教養行為又反過來影響兒童的行為。他主張應透過父母負面情緒反應之修飾與父母親之心理資源（包括調適、自我效能和信仰）來改善父母親的壓力狀態。Dyson LL(1996)在她的文章中指出兒童的學習障礙和對於正常兒童不只造成自身的困擾，也造成了家長的壓力與平足對於自我概念的低落。

任文香（1995），引用 Abidin(1976)有關親職壓力模式來說明兒童與父母關係相互影響的關係。心理學家 Abidin(1989)提出了下面的說法：父母在履行角色時，受到個人本身之人格特質，親子互動關係不良，子女特質及家庭情境因素的影響而感受的壓力稱之為親職壓力（Parenting stress），因此歸納而言父母親之壓力源有：父母人格特質、家庭情境、親子關係與兒童特質等。由臨床上的觀察我們也覺得 Abidin 模式的合理性，但是由於研究上的限制本研究著重在「普瑞德威利症候群」兒童的行為、發展與親職壓力間的關係來進行研究。



親職壓力模式—(Abidin,1976)

資料來源 任文香(1995)

(4) 本研究在醫療保健的相關性

「普瑞德威利症候群」兒童是生活與各方面發展上弱勢之族群.除了上述之重要生理問題,心理行為方面之關注亦是特別重要的.俗語說「提網契領」,由文獻或我們臨床的經驗上皆指出家長功能的重要性,它不只是兒童發展的關鍵,也是兒童身心發展面對問題時最重要的解決關鍵。如何讓父母親在親職壓力中適的如意,以促使孩子有最理想的發展,以進而提升兒童的素質,減少國家的負擔,並增加社會的競爭力,本研究因此也著重此一層面,希望以足夠寬度的面向來了解「普瑞德威利症候群」兒童,以提供作為國內生長激素治療普瑞德威利氏症病兒接受生長激素治療遺傳性疾病的先期研究統計指標。

二、研究目的

了解「普瑞德威利症候群」兒童生長激素治療前後親職壓力、發展功能，與適應行為兒童之變化。

1. 研究工具之基本資料分析：

包括：年齡、性別、居住地、家長教育、家庭經濟、懷孕史與重大醫療事件與兒童發展相關之評估結果、診斷與早期介入服務現況等之統計

2. 研究個案之父母親職壓力類型現況分析

就個案之父母填答之結果分析其壓力現況、就個案性別、年齡與遲緩兒功能性診斷別等因子來分析親職壓力類型現況。

3. 進行兒童發展、適應行為與親職壓力類型之相關分析與其它因素進行交叉分析。

三、材料與方法

1. PWS 病兒(共六位)的發展行為及認知評估以下列之工具進行評量：

a. 社會適應行為評量：以文蘭社會適應行為量表（或相關社會行為適應量表）進行評量。

b. 兒童發展或智能狀態評量：以 BSID-II、WPPSI-R 或 WISC-III 進行評量。

c. 行為特徵：自製行為特徵記錄表。

2. 有關家長方面：我們將使用訪談配合親職壓力量表進行評量。

四、統計方法：

本整合性計劃將主要以描述性統計與 Chi-square 或 Fish exact Test 來檢核差異之顯著性。

五、結果

1. 有關兒童之基本資料，呈現男女性別比率達 2:1 與第二次評量約距第一次評量 5 個月之時間。

表一. PWS 患童之基本資料

	N	%
性別		
男	4	66.7
女	2	33.3
年紀		
第一次測驗	100.33	60.10
第二次測驗	105.00	60.86

2. 有關 PWS 患童之認知能力方面則是呈現中度認知遲緩的平均程度，兩次的測驗未達統計之顯著性。

表二. PWS 患童之認知能力

	FIQ	PIQ	VIQ
--	-----	-----	-----

第一次測驗	Mean	40.4	43.6	43
	S.D.	14.519	15.126	15.362
第二次測驗	Mean	39.75	40.75	41.25
	S.D.	10.5	14.592	12.894

3.PWS 患童的生活適應能力上，第二次測驗時亦呈現分數下降(改善)的現象但是由於變化小亦未達差異之顯著性。

表三.適應能力

CBCL	0.62		
第一次測驗	65.60	21.77	
第二次測驗	63.80	21.09	

4.PWS 患童父母之親職壓力狀態，雖呈現第二次有降低的現象但其偏差亦大，也未達統計上差異顯著性。

表四. PWS 患童父母之親職壓力狀態

親職壓力	0.730		
第一次測驗	266.25	43.6	
第二次測驗	261.00	65.54	

5.有關 GH 治療之選擇原因、期待與效果方面、使用之原因以醫師建議為主(5/6)，大約有 3/6 之患童得到期待的效果。

表五. GH 治療之選擇原因,期待與效果

個案姓名	徐X輔	李X維	黃X弘	柳 X 好	雍X蓮
受訪者	母親	父親	母親	父親	伯母
選擇GH治療原因	去台北時有人介紹及藥商推薦	醫師建議會變瘦	醫師建議	3 歲多	醫師建議
GH期待	減低吃的慾望、肌肉分配多一點、大動作能力好一點	長高、腦袋靈活一點	長肌肉、長高	醫師建議	脂肪變少
GH的效果	體力問題得到改善	長高一點	肌肉還可以但是現在長太高	無	治療約3個星期因個案對於打針排斥已暫停

6.有關適應行為問題方面是以注意力不集中、衝動、多吃與少動為主。

表六. PWS 患童之困擾的行為與 CBCL 之適應問題

個案姓名	徐X輔	李X維	黃X弘	柳 X 好	雍X蓮
受訪者	母親	父親	母親	父親	伯母
困擾的行為	體力問題（常常走一下就會很累）、吃的行為	認知（數理）	生活自理得教導、危險的注意	智力變好	生活自理：會便便在褲子上
CBCL問題	注意力短、衝動、緊張、用身體攻擊別人、睡得比較多、常鬧彆扭、活動量底、動作慢	注意力、吃太多、抓皮膚或身體其它不為、太多話	吃太多、體重過重、睡得比較多、倔強固執	活動量較好	注意力不集中、吃太多、體重過重、動作協調差、活動量低

7.有關生活習慣方面是以有控制的飲食，少量的運動與興趣為主。

表七. PWS 患童之生活習慣特徵

個案姓名	徐X輔	李X維	黃X弘	柳 X 好	雍X蓮
受訪者	母親	父親	母親	父親	伯母
飲食習慣	有控制，但偶會偷吃	有	有	學習	有
運動習慣	假日	有	有（每天跑跳）	無	無
興趣	看電視	打撲克牌、拼圖	跟哥哥玩	有，散步	呆坐
其它治療	物理、語言	佛法	目前無	吃東西	無

六、討論

大約在 1985 年以前生長激素缺乏症之病患使用的是取自屍體的生長激素，因為有生長激素含病毒、昂貴與使用量等問題，基本上其治療因此無法被推廣。

其後由於合成之生長激素廣泛的被應用，因此各種非典型或次發性生長激素缺乏症接已被嘗試乃至”超生理劑量”（Supra-physiological doses）使用。截至目前已被國外核准使用的及患有：生長激素缺乏症(growth hormone deficiency)、透納氏症（Turner Syndrome）、慢性腎衰竭、生長低於胚孕週數、Prader-Willi 症等(Mark Harris et al. 2004)。

我國也在一年多前核准使用，這雖然是 Prader-Willi 症患童與家長之福音，尤其是在改善最終身高，減少體脂肪，體力等方面皆有幫助，但是 Urs Eiholzer(2005)在他的研究中提及自 1991 到 2003 年國際上已有 23 位 18 歲以下正式報導上使用生長激素而致死亡之 Prader-Willi 案例，其中雖然報導與治療前之肥胖、肺功能不全有關，但是這足以讓我們在使用時非常謹慎。因此一般而言生長激素在 Prader-Willi 症患童之應用中也不應是例行性的。而目前使用前應優先嚴格控制體重，進行呼吸睡眠檢查、口鼻咽喉部之檢查，必要實應進行咽部淋巴組織與扁桃腺之切除，也應避免呼吸不全 Prader-Willi 患童之使用，使用中更應當儘量避免呼吸道感染。由於目前之死

接皆發生在 GH 使用之七個月以內，因此上述之措施在使用七個月內更應嚴格執行。(Patrterson & Donaldson,2004)。根據 Jae-Won Kim et al.(2004)的研究 Prader-Willi 症之患童有比正常兒童出現明顯多的社會、思想、專注、攻擊、過失性的行為問題，比智能障礙兒童也有顯著較多的過失行為問題，在固著強迫性之行為問題上也都比智障與正常同年齡兒童來得顯著。這呈現出患童需要較多的精神心理醫療服務。在過去的文獻中我們都知道大量的吃而沒有飽足感(Hyperpagic)和尋找食物行為(Food-seeking behavior)是 Prader-Willi 患童的特徵之一(king,Hodapp&Dyken;2000)但是其他問題諸如：暴怒(Temper tan trums)偏差行為(opposiaional behaior)、藏東西(hoarding)、摳皮膚(Skin pciking)、情緒脆弱(emotinal lability)、固著及強迫行為等(Akefeldt & Gillberg, 1999; Dykens, Leckman & Cassidy, 1996; Dykens & shan; 2003)。這些精神症狀之表現非常顯著的干擾了患童的發展、功能與社會適應(Martin,1998)，甚至有許多學者認為大家明顯低估了固執強迫性症狀(Obsessive-Compulaice Symptomatology)、(Dyken & kasari, 1997 ; state et al. 1999)。

本研究應是個案量不足的關係，在 PWS 兒童之認知與生活適應行為上皆未呈現 GH 治療前後之差異，在家長親職壓力方面亦是如此。但是單就測驗本身而言，認知中度遲緩、生活適應有不專注、衝動與動作慢等特徵，對一般兒童而言已屬偏異，已值得注意並予以協助！有關家長親職壓力方面分數亦偏高，因此家長是有相當程度的壓力的對於親職壓力與兒童發展或適應行為之相關性則是不得而知了！

本研究有關使用 GH 方面大部分是醫師建議，而期待也被增高與減肥上皆屬共同的期待，其中約有 50%之患者有達到主觀感受上成效。因患童在行為上皆有多吃的現象，也皆有進行飲食之節制，但活動與興趣上稍不足。由於本研究之 PWS 患童皆有輕至重度之認知發展遲緩，因此有 1/3(2/6)之兒童有生活自理問題，注意力不足之困擾與動作協調不佳與活動量偏低的問題。

七、結論與建議

- 1.生活激素之使用，已達一定程度上的主觀成效並且無明顯之不良作用。
- 2.父母親之親職壓力指標偏高，應提供父母一定程度之專業及心理諮詢。
- 3.PWS 兒童平均上皆達中度認知遲緩，生活自理能力稍不足、專注力差，也較無法在行為上自我管理，因此提供一定之生活自理，行為常規之訓練是必要的！
- 4.由於動作較慢，協調性差，亦宜提供一定程度的常規律之運動。

參考文獻

1. 任文香 (1995)；幼兒母親親職壓力，因應策略與親子關係滿意之關係研究。國立台灣師範大學家政教育研究所碩士論文。
2. 游淑芬 (1995)；母親親職壓力與兒童社會行為關係之研究——一般兒童和先天性心臟病兒童的比較。國立台灣師範大學家政教育研究所碩士論文。
3. 張芳蘭 (1991)；育幼期父母父母親生活調適及其影響因素之研究。成功大學社會科學報，4，215-240。
4. 蔡淑桂 (2002)；發展遲緩幼兒之家長親職教育實施成效對幼兒發展能力之研究。生活應用科技學刊，第四卷第一期，19-29。
5. 洪美蓮 (1991)；自閉症兒童家長親職教育之調查研究。國立台南師範學院「台南師院學生學刊」第 13，144-170。
6. 蔡淑桂 (2002)；發展遲緩幼兒之家長的親職教育。特殊教育季刊，第 82 期，23-27。
7. 王佩玲、許惠萍 (2000)，學前兒童氣質與問題行為關係之研究。台北市師範學院學報，第 31 期，209-228。
8. 余怡珍、郭碧照 (2001)，探討接受生殖科技孕育之幼兒母親的親職壓力。護理研究，第 9 卷第 3 期，345-352。
9. 羅國英 (2000)，母親教養期望與親職壓力及青少年親子關係知覺的關聯——兼談學業成就於其中的角色，東吳社會工作學報，第六期，35-72。
10. 陳若琳、李青松 (2001)，台北縣雙工作家庭父母親的親職喜悅與壓力的探討。國立空中大學生活科學系生活科學學報，7，157-180。
11. 陳若琳 (2002)，母親親職壓力與教養品質對幼兒社會能力影響之探討——以台北縣幼兒母親為例——輔仁學誌，第 35 期，51-78。
12. 劉佩榕 (2003)，以生態觀點思考障礙兒父母之親職壓力。諮商與輔導，第 211 期，21-23。
13. 郭煌宗 (2000)，視覺回饋式之親子互動研究。中國醫藥大學醫研部研究報告。
14. Dy Son LL(1996);The experiences of families of children with learning disabilities:parental stress,family functioning and sibling self-concept.Tournal of learning disabilifis,29(3),280-286.
15. Hastings Rp(2002),Parental stress and behavior pooblems of children with developmental disability .Tournal of Intellectual & Developmental Disability.27(3),149-160.
16. Obata K, Sakazume S, Yoshino A,et al.:Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Parder-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2003,16:155-162.
17. Carrel A,Myers S,Whuman B,Allen D:Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi Syndrome: A 4-year study.J Clin Endocrinol Metab 2002,87:1581-1585.
18. Glenn CC,Driscoll DJ,Yang TP,Nicholls RD 1997 Genomic imprinting:potential function and mechanisms revealed by the Prader-Will and Angelman syndromes.Mol Hum Reprod 3:321-322.
19. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerad J 1999 Growth hormone treatment

- increases CO₂ response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 158:936–940
20. Eiholzer U. Deaths in children with prader-willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS.
 21. *Horm Res.* 2005;63:33-39. Kim J, Yoo H, Cho S, Hong KM, Kim B. Behavioral characteristics of prader-willi syndrome in korea: Comparison with children with mental retardation and normal controls. *J Child Neurol.* 2005;20:134-138.
 22. Paterson WF, Donaldson MDC. Growth hormone therapy in the prader-willi syndrome. *Arch Dis Child.* 2003;88:283-285.

CBCL 問卷

以下為一系列描述兒童行為的題目，每題皆以你的孩子最近 6 個月行為表現來回答，如果此題相當或多半符合你的小孩的表現，請圈選 2。如果此題是有時候或有一點符合你的小孩的表現，請圈選 1。如果此題不符合你的小孩的表現，請圈選 0。即使有些題目似乎不是用你的小孩，請盡妳所能回答所有的題目。

0 = 不符合小孩的情況（就你所知）；1 = 有時或有一點符合小孩的情況；2 = 相當或多半符合小孩的情況

0	1	2	1. 表現的他的實際年紀小。
0	1	2	2. 有過敏症 (請說明: _____)
0	1	2	3. 好爭辯。
0	1	2	4. 有氣喘病。
0	1	2	5. 行為像異性。
0	1	2	6. 在廁所以外的地方大便。
0	1	2	7. 好吹牛、自誇。
0	1	2	8. 不能長時間集中注意力。
0	1	2	9. 無法停止想有些事情；強迫性思考 (請說明: _____)
0	1	2	10. 坐不住、靜不下來、或活動量過高
0	1	2	11. 黏著大人或太依賴
0	1	2	12. 抱怨孤獨、寂寞
0	1	2	13. 思想、語言雜亂，或看起來頭腦不清楚的樣子
0	1	2	14. 好哭
0	1	2	15. 虐待動物
0	1	2	16. 待人殘忍或卑鄙，欺負弱小
0	1	2	17. 好作白日夢或沈溺於自己的思想中
0	1	2	18. 故意傷害自己或企圖自殺
0	1	2	19. 太要求別人的注意
0	1	2	20. 破壞自己的東西
0	1	2	21. 破壞家人或同伴的東西
0	1	2	22. 在家不守規矩
0	1	2	23. 在學校不守規矩
0	1	2	24. 飲食狀況不佳
0	1	2	25. 不能跟其他小朋友和好相處
0	1	2	26. 犯錯後好像沒有罪惡感
0	1	2	27. 善妒

0	1	2	28. 吃或喝不是食物的東西，不包括零食 (請說明：_____)
0	1	2	29. 害怕某些動物、情境、或學校以外的地方(請說明)
0	1	2	30. 害怕上學

0 = 不符合小孩的情況(就你所知)；1 = 有時或有一點符合小孩的情況；2 = 相當或多半符合小孩的情況

0	1	2	31. 怕自己可能會想或做不對的事
0	1	2	32. 覺得自己必須完美無缺
0	1	2	33. 覺得或抱怨沒友人愛他
0	1	2	34. 覺得別人對他有敵意。
0	1	2	35. 自卑或覺得自己沒有價值
0	1	2	36. 很容易受傷或發生意外
0	1	2	37. 常打架
0	1	2	38. 常被嘲笑
0	1	2	39. 常跟惹禍的同伴在一起
0	1	2	40. 聽到不存在的聲音 (請說明：_____)
0	1	2	41. 衝動或不經考慮即行動
			42. 喜歡獨處
0	1	2	43. 會說謊或欺騙
0	1	2	44. 咬指甲
0	1	2	45. 神經質或容易緊張
0	1	2	46. 出現緊張性動作或抽筋 (請說明：_____)
0	1	2	47. 作惡夢
0	1	2	48. 不被其他小孩喜歡
0	1	2	49. 便秘
0	1	2	50. 過度害怕或緊張
0	1	2	51. 覺得頭暈
0	1	2	52. 有過渡的罪惡感
0	1	2	53. 吃太多
0	1	2	54. 過度疲憊
0	1	2	55. 體重過重
0	1	2	56. 有以下找不出生理原因的病痛
0	1	2	a、疼痛
0	1	2	b、頭痛
0	1	2	c、想吐，覺得身體不舒服
0	1	2	d、與眼睛有關的問題(請說明：_____)
0	1	2	e、發疹或其他皮膚方面的問題

0	1	2	f、胃痛或常說肚子痛
0	1	2	g、嘔吐
0	1	2	h、其他(請說明:_____)
0	1	2	57. 用身體攻擊他人

0 = 不符合小孩的情況(就你所知); 1 = 有時或有一點符合小孩的情況; 2 = 相當或多半符合小孩的情況

0	1	2	58. 挖鼻孔，抓皮膚或身體其他部位 (請說明:_____)
0	1	2	59. 在公共場所玩弄自己的性器官
0	1	2	60. 太常玩弄自己的性器官
0	1	2	61. 功課不好
0	1	2	62. 動作協調不好或笨拙
0	1	2	63. 特別喜歡和年紀較大的孩子玩
0	1	2	64. 特別喜歡和年紀較小的孩子玩
0	1	2	65. 拒絕說話
0	1	2	66. 不斷重複某動作; 強迫性行為 (請說明:_____)
0	1	2	67. 離家出走
0	1	2	68. 常大聲尖叫
0	1	2	69. 喜歡保守秘密，不希望別人知道他的事
0	1	2	70. 看到不存在的東西 (請說明:_____)
0	1	2	71. 敏感，容易受傷
0	1	2	72. 縱火
0	1	2	73. 有性方面的問題 (請說明:_____)
			74. 好賣弄或好扮丑角
0	1	2	75. 害羞或膽小
0	1	2	76. 比大部分的孩子睡得少
0	1	2	77. 白天和/或晚上比大部分孩子睡的多 (請說明:_____)
0	1	2	78. 玩或塗抹糞便
0	1	2	79. 有說話上的困難 (請說明:_____)
0	1	2	80. 發呆
0	1	2	81. 在家裡偷東西
0	1	2	82. 在外面偷東西
0	1	2	83. 收藏他不需要的東西 (請說明:_____)

0	1	2	84. 怪異的行為 (請說明：_____)
0	1	2	85. 怪異的念頭 (請說明：_____)

0 = 不符合小孩的情況 (就你所知) ; 1 = 有時或有一點符合小孩的情況 ; 2 = 相當或多半符合小孩的情況

0	1	2	86. 倔強固執，悶悶不樂、煩躁易怒
0	1	2	87. 情緒突然的轉變
0	1	2	88. 常鬧警扭
0	1	2	89. 多疑
0	1	2	90. 咒罵或說髒話
0	1	2	91. 提到自殺的念頭
0	1	2	92. 說夢話或夢遊 (請說明：_____)
0	1	2	93. 太多話或愛說話
0	1	2	94. 常嘲笑別人
0	1	2	95. 脾氣暴躁
0	1	2	96. 太常想到性
0	1	2	97. 恐嚇他人
0	1	2	98. 吸吮手指頭
0	1	2	99. 有潔癖
0	1	2	100. 睡眠有困擾 (請說明：_____)
0	1	2	101. 曠課逃學
0	1	2	102. 活動量低、動作緩慢、或無精打采
0	1	2	103. 不快樂、悲傷，或沮喪
0	1	2	104. 說話異常大聲
0	1	2	105. 非醫療用途而使用酒精或麻醉品 (請說明：_____)
0	1	2	106. 有破壞物品的行為
0	1	2	107. 白天尿濕褲子
0	1	2	108. 尿尿
0	1	2	109. 嗚咽、低泣
0	1	2	110. 希望自己是異性
0	1	2	111. 退縮、不和別人相處
			112. 擔心、煩惱
0	1	2	113. 胃口差或食慾不好
0	1	2	114. 被同伴欺負不會防衛反擊
0	1	2	115. 不敢拒絕同伴的過份要求

0	1	2	116. 睡覺時會磨牙
0	1	2	117. 沈沒寡言或有話不敢說
0	1	2	118. 記憶力差
(請說明：_____)			

0 = 不符合小孩的情況（就你所知）；1 = 有時或有一點符合小孩的情況；2 = 相當或多半符合小孩的情況

0	1	2	119. 做事情沒耐心
0	1	2	120. 做事（或做功課）拖拖拉拉或東摸西摸
0	1	2	121. 常寫錯字或子的部位上下、左右顛倒
0	1	2	122. 寫字潦草或超出方格（線條）
0	1	2	123. 不愛寫字或不愛寫作業
0	1	2	124. 不喜歡背書
0	1	2	125. 認字能力差
0	1	2	126. 喉嚨常發出特殊的聲音
(請說明：_____)			
0	1	2	127. 咬自發音不清楚或口齒不清晰
0	1	2	128. 語言表達能力不好
(請說明：_____)			
0	1	2	129. 常與家人吵架
0	1	2	130. 含或咬不是食物的東西，但不包含零食
(請說明：_____)			

0	1	2	131. 常打斷別人說話
0	1	2	132. 對功課的理解能力差
0	1	2	133. 惡作劇或喜歡作弄人
0	1	2	134. 學電視上暴力動作
0	1	2	135. 下課後在外面逗留
(請說明：_____)			
0	1	2	136. 不怕危險或不注意危險

137. 請寫下任何有關你孩子的問題，而以上沒有列到的問題：

親職壓力量表題本

PARENTING STRESS INDEX

編製者：Abidin, R. R. 修訂者：翁毓秀

填答說明

請在親職壓力量表的答案紙上寫上您的姓名、性別、年齡、教育程度、宗教信仰、婚姻狀況、子女的年齡，請勿直接填答在題本上。

在回答問題時，請想及您目前最關心的孩子，並將您選擇的答案圈起來。作答時請您就最能描述您感受的答案做出選擇，若在所提供的答案中未有直接描述您的感受時，請選擇一個最近似的答案，請記著：您對問題的第一個反應應當就是您的感受。

請根據您的感受，選出您對第 1 題至第 113 題的同意程度，如果您不肯定的話，請選擇答案 3。

例如：我喜歡看電影。

極 同 不 不 極

同 肯 同 不

意 意 定 意 同

意

（如果你只不過有時喜歡觀賞電影，請將 2 圈起來）

1 ② 3 4 5

注意：所有的題目只有一個答案，當您發現您需要更改您的答案時，請直接在錯的答案上畫×，不要將答案擦掉，再將您的正確答案圈起來。

例如：我喜歡看電影。

極 同 不 不 極

同 肯 同 不

意 意 定 意 同

意

1 2 3 ~~4~~ ⑤

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

睡眠障礙問卷

姓名：

病歷號碼：

1. 你在睡覺的時候會打鼾嗎？ ☐ 會 ☐ 不會 ☐ 不知道
2. 你有睡覺打鼾的情況已經幾年了？
3. 你經常睡覺打鼾嗎？ ☐ 偶而（每週少於三晚） ☐ 經常（每週三到六晚） ☐ 幾乎每晚都打鼾
4. 你打鼾有多大聲嗎？ ☐ 小聲 ☐ 有點大聲（在房間內才聽得到）
☐ 很大聲（在房間外就聽得到）
5. 平常有人和你一起睡嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有
6. 你睡覺一半會因為有噎到、窒息或喘不過氣來的感覺而醒過來嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有
7. 上述的狀況平均一個月內有幾個晚上會發生？ ☐ 1-2 次 ☐
3-6 次 ☐ 超過 6 次
8. 你早晨醒來的時候會有睡不飽的感覺嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
9. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
10. 你再白天的時候會打瞌睡嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
11. 上述的狀況平均一個星期內有幾天會發生？ ☐ 每週少於三天
☐ 每週三到六天 ☐ 幾乎每天都發生

12. 你晚上睡到一半會起來上廁所嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
13. 上述的狀況平均一個晚上會發生幾次？ ☐ 一到兩次 ☐ 三到四次 ☐ 大於四次
14. 你半夜會因為頭痛醒過來嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
15. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
16. 你早晨醒來以後會頭痛嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
17. 上述的狀況平均一個星期內有幾天會發生？ ☐ 每週少於三天 ☐ 每週三到六天 ☐ 幾乎每天都發生
18. 你在晚上睡覺的時候入睡有困難嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有
19. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
20. 你在半夜會從睡眠當中醒過來，然後很難再入睡嗎？ ☐ 會 ☐ 不會
21. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
22. 當你準備要睡覺的時候會覺得兩腳酸、麻、有蟲子在爬、或其他異樣的感覺，使你不能夠安靜躺下嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有

23. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
24. 你曾感覺或被發現在睡覺當中有兩腳抽動的現象嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有
25. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
26. 你曾被發現在睡覺當中有大聲說話、揮手、踢腳或遊走的行為嗎？ ☐ 有 ☐ 沒有
27. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生
28. 你曾在睡覺當中受傷或傷害床邊人嗎？
29. ☐ 有 ☐ 沒有
30. 上述的狀況平均一個星期內有幾個晚上會發生？ ☐ 每週少於三晚 ☐ 每週三到六晚 ☐ 幾乎每晚都發生

附錄四：研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

史丹福嗜睡度量表 (The Stanford Sleepiness Scale)

姓名： _____ 電話號碼： _____

性別： _____ 年齡： _____

身高： _____ 體重： _____

說明：請您依據主觀認知評估下列時間的精神狀態。

嗜睡程度	0800	1000	1200	1400	1600
1. 完全清醒、充滿活力。	_____	_____	_____	_____	_____
2. 可以集中精神，但非顛峰狀態。	_____	_____	_____	_____	_____
3. 維持清醒，反應能力正常。	_____	_____	_____	_____	_____
4. 稍有嗜睡感，反應略為遲鈍。	_____	_____	_____	_____	_____
5. 具有嗜睡感，反應遲鈍。	_____	_____	_____	_____	_____
6. 處於抗拒睡眠的狀態。	_____	_____	_____	_____	_____
7. 可以立即進入睡眠。	_____	_____	_____	_____	_____