

## 프라더윌리증후군에서 성장호르몬의 치료 효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 임상유전학교실<sup>1</sup>

박지은 · 이승원 · 송경은 · 이형숙 · 김대중 · 정윤석 · 이관우 · 김현주<sup>1</sup>

### Growth Hormone Treatment in Prader-Willi Syndrome

Ji Eun Park, Seung Won Lee, Kyoung Eun Song, Hyoung Suk Lee,  
Dae Jung Kim, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee, Hyon Joo Kim<sup>1</sup>

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Clinical Genetics<sup>1</sup>,  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

#### ABSTRACT

**Background:** Prader-Willi syndrome (PWS) is a congenital disorder, which is clinically characterized by a short stature, muscular hypotonia, hypogonadism, mental retardation and hyperphagia, leading to early childhood obesity. Impaired growth hormone (GH) secretion, hypogonadism, and obesity are common in patients with PWS. The purpose of this study was to find the effects of growth hormone treatment in patients with PWS.

**Methods:** Six patients with PWS confirmed by a genetic study were recruited, and treated with growth hormone (Eutropin<sup>®</sup>) (0.8-1 IU/kg/week) divided into five or seven day doses per week for six months. The heights and weights of the subjects were evaluated. GH status were evaluated using the serum insulin-like growth factor (IGF)-I level, the L-dopa test, and insulin-induced hypoglycemia test. Glucose metabolism was evaluated using the random serum glucose and HbA1c levels.

**Results:** GH was found to be deficient in 2 out of 6 subjects by the insulin test, in 3 out of 6 by the IGF-I level, and in 5 out of 5 by the L-dopa test. After six months of GH treatment, the height percentile was increased and weight percentile decreased. The serum glucose and HbA1c levels remained unchanged.

**Conclusion:** Six months of GH treatment in patients with PWS improved the height and degree of obesity. This study has shown the beneficial effects of GH treatment for patients with PWS, and without significant side effects (J Kor Soc Endocrinol 21:40~46, 2006).

---

**Key Words:** Growth hormone, Height, Weight, Prader-Willi syndrome

#### 서 론

프라더윌리증후군 (Prader-Willi syndrome)은 Prader 등 [1]에 의해 처음 보고되었고, Zellweger 등[2]은 H3O증후군 (hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity)라 하였으

---

접수일자: 2004년 6월 11일

통과일자: 2005년 6월 16일

책임저자: 김현주, 아주대학교 의과대학 임상유전학교실

\* 본 논문의 요지는 2004년 4월 29일~30일 대한내분비학회 춘계학술대회에서 발표되었음

며, 현재는 프라더윌리증후군 또는 Prader-Labhart-Willi 증후군으로 명명되고 있다. 국내에서는 송 등[3]과 최 등[4]이 보고한 바 있다. 프라더윌리증후군의 정확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않았으나, fluorescence in situ hybridization (FISH), high resolution 염색체 검사 등의 검사에서 부계 15번 염색체의 결손 또는 모계 이배수체 (maternal disomy)가 관찰됨으로서 imprinting되는 유전자의 이상에 의한 유전질환으로 밝혀졌다.

프라더윌리증후군 환자의 임상증상은 발달과정에 따라 다르게 나타나는데, 영아기에는 근력저하 및 이에 따른 수유곤란과 흡인성 폐렴 등이 잘 생기며, 유아기에는 근력저하가 호전되면서 비만, 저신장, 성선기능저하, 지능저하, 비정상적인 섭식습관, 작은 수족 등의 특징적인 임상양상으로 나타나게 된다. 이러한 임상양상들 중 저신장, 비만, 체지방 증가는 성장호르몬 결핍환자의 임상양상과 비슷하다. 실제로 프라더윌리증후군에서 성장호르몬의 결핍이 있는 것으로 보고 된 바 있다[5~12]. 프라더윌리증후군 환자들에서 보이는 저신장, 비만, 체지방 증가 등의 임상양상 및 호르몬 검사상 밝혀진 성장호르몬의 결핍으로 최근 문헌들에서 성장호르몬 치료가 저신장 및 비만의 치료에 도움이 됨을 보고하고 있다[7~13]. 이러한 보고에 근거하여, 저자들은 국내 프라더윌리증후군 환자 6명을 대상으로 성장호르몬 결핍증 여부 및 치료 효과에 대하여 검토해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2002년 8월부터 2004년 3월까지 아주대학교병원 유전학 클리닉에서 유전학 검사를 통해서 프라더윌리증후군으로 확진된 환자 중에서 성장호르몬 치료를 받은 6명을 대상으로 후향적 연구 (retrospective study)를 수행하였다. 대상자는 2.8세부터 11.1세로 6명중 4명은 남아, 2명은 여아이었다. 프라더윌리증후군을 확진하기 위한 유전학적 진단법으로 high resolution 염색체 검사와 FISH, parental microsatellite polymorphism study를 시행하였으며 methylation study로 확인하였다 (Table 1). 각각의 유전학적 검사방법을 간략히 기술하면 다음과 같다.

임상적으로 프라더윌리증후군이 의심되는 환자에서는 먼저 high resolution 염색체 검사 (400-600 band)를 시행하여 염색체 이상 여부를 검색하며, 15q의 결손이 의심되거나 정상핵형으로 나온 경우에는 15번 염색체의 q11-q13의 미세결손을 발견하기 위하여 이 부위의 SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) gene의 specific probe를 이용하여 FISH 검사를 시행하였다. 다음은 15q 11-13의 미세 결손이 어느 부모에게서 받은 15번 염색체인지를 알기 위해서 microsatellite polymorphism을 이용하여 15번 염색체의 표식자 (D15S 543,542,541,122,128,1007, 1021,165)로 PCR하여 부모의 DNA polymorphism과 비교하면 부계 결손 (paternal deletion), 모계 이배수체, 또는 양친 유전 (biparental inheritance) 등을 확인할 수 있다. 또한

**Table 1.** Genetic Studies for Diagnosis of Prader-Willi Syndrome

Cases	Deletion of 15q11-13 by FISH	Parental microsatellite polymorphism study	Methylation study of SNRPN gene
Case 1	Negative	Maternal disomy	PWS methylation pattern
Case 2	Positive	Paternal deletion	PWS methylation pattern
Case 3	Positive	Paternal deletion	PWS methylation pattern
Case 4	Negative	Maternal disomy	PWS methylation pattern
Case 5	Positive	Paternal deletion	PWS methylation pattern
Case 6	Positive	Paternal deletion	PWS methylation pattern

**Table 2.** Serum Insulin-Like Growth Factor 1 Levels

Cases (age, sex)	IGF-1 (ng/mL)	Normal range
Case 1 (11.1 yrs, male)	22	29-466
Case 2 (10.3 yrs, male)	78	30-289
Case 3 (2.8 yrs, male)	< 8	24-152
Case 4 (7.0 yrs, male)	17	43-373
Case 5 (6.9 yrs, female)	164	43-373
Case 6 (5.1 yrs, female)	54	33-276

IGF-I, insulin-like growth factor 1.

Normal range: provided by DSL kit..

**Table 3.** Growth Hormone Stimulation by L-Dopa Test

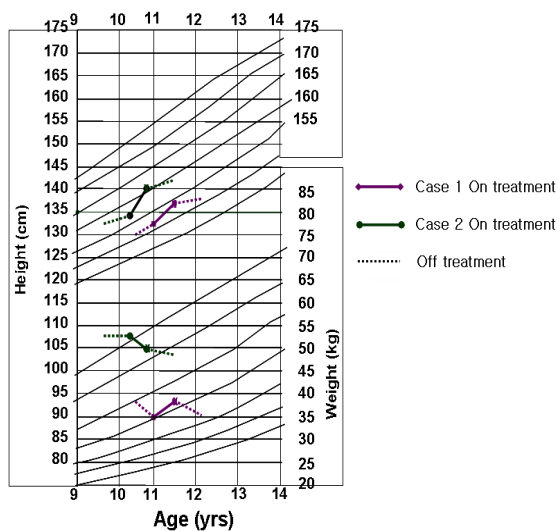
Cases	Growth hormone (ng/mL)					Diagnosis
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
Case 1	< 0.5	1.88	1.78	0.76	< 0.5	Deficiency
Case 2	< 0.5	2.86	1.77	< 0.5	< 0.5	Deficiency
Case 3	-	-	-	-	-	-
Case 4	< 0.1	< 0.1	0.48	0.12	0.27	Deficiency
Case 5	0.17	0.21	1.13	2.17	0.82	Deficiency
Case 6	0.1	0.38	3.03	3.24	0.67	Deficiency

**Table 4.** Growth Hormone Stimulation by Insulin-Induced Hypoglycemia

Cases	Growth hormone (ng/mL)			Diagnosis
	0 min	30 min	60 min	
Case 1	< 0.5	< 0.5	0.76	Deficiency
Case 2	< 0.5	2.04	4.16	Deficiency
Case 3	3.05	1.39	27.76	Normal
Case 4	1.27	11.87	7.05	Normal
Case 5	1.94	5.41	12.72	Normal
Case 6	0.85	10.83	6.09	Normal

**Table 5.** Bone Ages in Simple X-rays

Cases	Chronologic age (yrs)	Sex	Bone age (yrs)
Case 1	11.1	Male	9.0
Case 2	10.3	Male	9.0
Case 3	2.8	Male	0.5
Case 4	7.0	Male	7.5
Case 5	6.9	Female	7.0
Case 6	5.1	Female	2.5



**Fig. 1.** Growth chart of boys (Case 1, 2) with growth hormone treatment.

프라더윌리증후군의 원인 유전자 SNRPN의 promotor영역의 CpG island의 불활성화 여부를 확인하기 위한 methylation sensitive한 PCR (MS PCR)로 검사를 시행하였다.

성장호르몬 분비능을 검사하기 위하여, 혈청 인슐린양성 장인자-I 농도를 방사면역측정법으로 측정하였다 (DSL-2800 kit, Webster, Texas, USA). L-dopa에 의한 성장호르몬 자극검사를 시행하였다. L-dopa (Ukisen, United Pharm., Korea) 10 mg/kg을 경구로 투여 후 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 채혈하여 방사면역측정법으로 성장호르몬을 측정하였다. 인슐린에 의한 저혈당유발로 성장호르몬 자극검사를 시행하였다. 속효성 인슐린을 0.1-0.15 U/kg을 정맥주사 후 저혈당 (50 mg/dL 이하)이 되는 것을 확인하였고, 0분, 30분, 60분째 채혈하여 방사면역측정법으로 성장호르몬을 측정하였다.

성장호르몬 (Eutropin, LG Life Science, Korea)을 무상 공급 받아 0.8~1.0 U/kg/week 용량으로 주 5~7회 분할하여

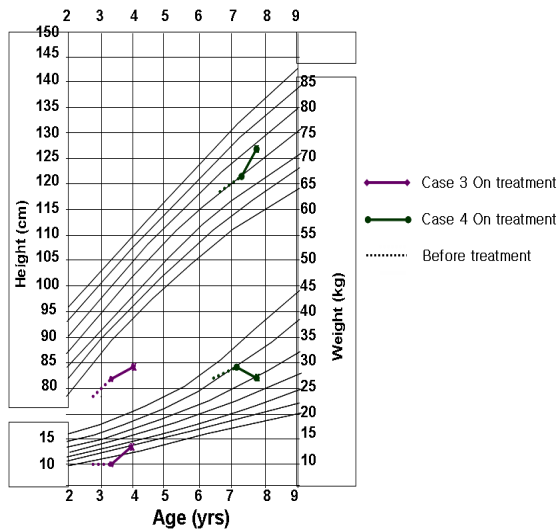


Fig. 2. Growth chart of boys (Case 3, 4) with growth hormone treatment.

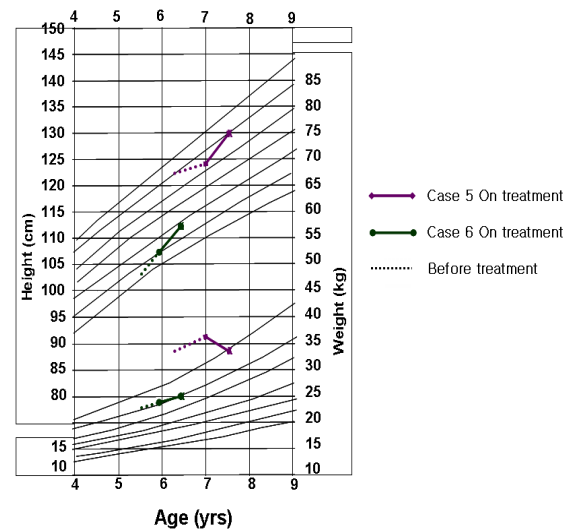


Fig. 3. Growth chart of girls (Case 5, 6) with growth hormone treatment.

Table 6. Height Velocity before and after Growth Hormone Treatment

Cases	Before (cm/6months)	After (cm/6months)*
Case 1	1.5	4.7
Case 2	1.0	7.3
Case 3	3.5	2.5
Case 4	3.0	6.4
Case 5	3.2	6.1
Case 6	1.1	5.6
Mean	2.22	5.43
SD	1.14	1.68

\*,  $P < 0.01$  between before and after growth hormone treatment.

취침 전 피하주사로 6개월간 투여하였다. 성장호르몬 치료 전후 신장과 체중을 측정하였다. 성장호르몬 치료 전후 무작위 (random) 정맥혈 혈당 및 당화혈색소 (HbA1c)를 측정하였다 (공복으로 내원하여 검사하도록 권유하였으나, 프라더윌리증후군 환아들의 음식에 대한 행동이상으로 진정한 공복이 이루어 질 수 없어 무작위 검사라 판단하는 것이 옳바를 것 같다). 골연령 (bone age)을 단순 방사선 검사로 측정하였다.

## 결 과

성장호르몬 분비능 검사상 인슐린양성장인자-I은 6명중 3명 환아에서 결핍이 있었고 (Table 2), L-dopa검사는 5명중 5명에서 결핍이 있었으며 (Table 3), 인슐린자극검사는 6명중 2명에서 결핍이 있었다 (Table 4). 프라더윌리증후군 환아 6명중 4명에서 골연령이 지연되어있었다 (Table 5).

성장호르몬 치료 시작 전 신장은 4명의 환아에서 50 백분

위수 미만이었으며, 나머지 2명은 50 백분위수 이상이었다. 성장호르몬 치료 6개월 전과 치료 시작 시기 및 치료 6개월 후의 신장과 체중의 성장곡선은 Fig. 1~3과 같다. 성장호르몬 투여 전 신장성장속도가  $2.22 \pm 1.14$  cm/6months에서 6개월간 성장호르몬 투여 후  $5.43 \pm 1.68$  cm/6months로 호전되었다 (Table 6). 성장호르몬 치료 6개월 후 6명중 5명의 환아에서 신장 성장곡선이 치료 전보다 상승하였으며, 체중 곡선은 유지되거나 감소하였다. 1명은 2.8세의 남아로 성장호르몬 치료에 별 반응이 없었는데, 주사를 투여하는 부모의 순응도가 낮았다 (성장호르몬 투약률이 50%이하). 인슐린자극검사상 성장호르몬의 결핍이 있었던 2명의 환아 (Case 1, 2)에서 특히 뚜렷한 신장 증가를 보였다. 이후 성장호르몬 투여종료 6개월 후 측정된 신장에서 다시 성장속도가 감소함을 알 수 있다.

당대사에 영향을 미칠 수 있는 부작용을 우려하여 혈당과 당화혈색소를 측정하였다. 성장호르몬 치료 전과 6개월 치료 후의 혈당은  $98.3 \pm 9.0$  mg/dL에서  $92.2 \pm 8.0$  mg/dL로,

**Table 7.** No Evidence of Adverse Effects on Glucose Metabolism after Growth Hormone Treatment

Cases	Glucose before Tx. (mg/dL)	Glucose after Tx. (mg/dL)	HbA1c before Tx. (%)	HbA1c after Tx. (%)
Case 1	88	93	5.2	5.3
Case 2	106	102	6.2	5.8
Case 3	111	79	4.7	5.4
Case 4	96	98	5.2	5.5
Case 5	99	88	5.1	6.1
Case 6	90	93	5.4	5.3
Mean	98.3	92.2	5.30	5.57
SD	9.0	8.0	0.50	0.32

No significant difference between before and after growth hormone treatment.

당화혈색소는  $5.30 \pm 0.50\%$ 에서  $5.57 \pm 0.32\%$ 로 의미 있는 변화가 없었다 (Table 7).

## 고 찰

프라더윌리증후군에 의한 저신장에 대해서는 대개 출생 후 만 1세까지는 정상신장을 보이다가 이후 50 백분위수 이하가 되며, 사춘기에 성장분출 (growth spurt)이 없어 성인이 되면 5 백분위수 이하가 되기도 한다[14]. 비만은 보통 생후 6개월부터 5~6세 사이에 시작되며 근력저하가 있던 시기가 지난 후에 나타난다. 지방의 분포는 특징적으로 주로 체간, 둔부와 대퇴부에 나타나며 손, 발에는 심하지 않다. 비만의 주요 소인은 다식증으로 생각된다[2].

이러한 임상양상을 중 저신장, 비만, 체지방 증가는 성장호르몬 결핍환자의 임상양상과 비슷하다. 또한 실제로 프라더윌리증후군에서 성장호르몬의 결핍이 있는 것으로 보고된 바 있다[5~12]. Lee 등[15]은 성장호르몬의 투여로 신장과 somatomedin 농도의 증가를 관찰했고, 왜소증의 원인으로 신경분비성 (neurosecretory) 성장호르몬 결핍을 제거하였다.

이러한 점으로 미루어 보아 성장호르몬의 결핍이 전적으로 저신장 및 비만의 원인이라 볼 수는 없지만 한 요인이라 생각할 수 있다. 따라서 프라더윌리증후군에서의 저신장 및 비만의 호전을 초래할 수 있도록 성장호르몬의 치료가 도움이 될 것으로 생각된다.

최근의 연구들에서도 프라더윌리증후군 환자들에게 성장호르몬 치료로 신장성장, 체조성 개선 및 운동능력 향상을 보고하고 있다[5,7~10,13,16,17]. 또한 소아 프라더윌리증후군에서 성장호르몬의 치료로 키 및 체지방량 증가, 체지방 감소, 골무기질 증가 등이 보고되었다[18,19].

저자들은 이에 유전적으로 확진된 국내 프라더윌리증후

군 환아들에게서 저신장과 비만의 치료를 위해 성장호르몬 치료를 시작하게 되었다. 성장호르몬 투여 후 평균 신장 성장속도가 유의하게 개선되었으며, 외국의 보고와 유사한 효과를 보였다. Angulo 등[5]은 서양인에서 성장호르몬을 2년 동안 투여한 결과 신장의 표준편차는 치료 전 -2.2SD에서 -0.8SD로 호전되었음을 보고하였다. Kazuo 등[20]은 성장호르몬을 5년 동안 치료한 결과, 37명의 환아들 중 34명에서 신장성장속도가 5 cm/year이상으로 증가하였으며, 치료 전 연간 신장성장속도가  $4.32 \pm 1.74$  cm에서 성장호르몬 치료 1년 후  $8.69 \pm 1.91$  cm로 증가되었다. 일본인에서 성장호르몬 치료를 받지 않은 프라더윌리증후군 환자의 평균 최종 키는 남성에서 147.7 cm, 여성에서 141.2 cm이나, 성장호르몬을 투여한 환아들에서는 남성에서 158.0 cm, 여성에서 147.7 cm으로 각각 10.3 cm, 6.3 cm 정도 증가되었다.

본 연구에서도 6명의 환아들 중 5명에서 신장의 성장속도 증가 및 상대적 체중감소의 효과를 보였다. 성장호르몬 치료 효과가 분명하지 않았던 환아 1명은 순응도가 낮은 경우이었다. 또한 인슐린자극검사상 성장호르몬의 결핍이 있었던 환아 2명에서 성장호르몬 투여 후 신장의 성장 호전이 뚜렷하였으며, 성장호르몬 치료 6개월 후에는 신장의 성장곡선 기울기가 다시 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이를 통해 성장호르몬의 결핍이 있는 경우가 성장호르몬의 치료에 대한 더 좋은 것으로 예측할 수 있겠다.

본 연구에서는 6개월간의 치료성적을 분석하였으나, 향후 장기간 성장호르몬 투여에 따른 연구가 필요하리라 생각되며, 성장호르몬 투여 후 골연령, 신체활동 등의 변화를 관찰 연구하는 것도 필요하리라 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 프라더윌리증후군은 유전적 질환으로 안면기

형, 영아기의 근력저하, 다식증, 지능저하, 비만, 저신장, 성선기능저하 등의 임상양상을 특징으로 한다. 이러한 임상 양상 중 특히 저신장 및 비만은 성장호르몬 결핍에서의 양상과 비슷한 점에 있으며, 실제로 일부 프라더윌리증후군 환자에서 성장호르몬의 결핍이 있음이 보고 된 바 있다. 외국의 보고에 의하면 프라더윌리증후군에서 성장호르몬의 투여로 치료효과가 있음이 확인된 바 있어, 국내 환자를 대상으로 성장호르몬의 치료효과를 검증해 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 성장호르몬 분비능은 혈청 인슐린양성장인자-I, L-dopa자극검사, 인슐린자극검사를 시행하여 측정하였다. 방사선 검사로 골연령을 측정하였다. 성장호르몬 투여를 6개월간 0.8~1.0 U/kg/week를 주 5~7회 분할 피하주사 하였고, 신장과 체중을 측정하였다. 환자들의 당대사를 평가하기 위해 혈당과 당화혈색소를 측정하였다.

**결과:** 성장호르몬 분비능은 인슐린양성장인자-I 검사상 6명중 3명에서 결핍이 있었고, L-dopa자극검사상 5명중 5명에서 결핍이 있었으며, 인슐린자극검사상 6명중 2명에서 결핍이 있었다. 신장성장속도가  $2.22 \pm 1.14$  cm/6months에서 6개월간 성장호르몬 투여 후  $5.43 \pm 1.68$  cm/6months로 호전되었다. 성장호르몬 치료 후 6명중 5명에서 신장 성장속도의 증가가 있었으며, 체중 곡선이 유지되거나 감소하였다. 인슐린자극검사상 성장호르몬 결핍이 있었던 환자에서 신장의 성장이나 체중의 감소가 뚜렷하였다. 신장과 체중 곡선의 변화가 없었던 1예는 순응도가 낮았던 경우였다. 성장호르몬의 투여로 인한 당대사의 이상은 없었다.

**결론:** 프라더윌리증후군 환자에게 6개월간의 성장호르몬 치료는 신장 성장속도의 증가 및 비만의 호전을 가져왔다. 향후 프라더윌리증후군에서 성장호르몬 치료에 대한 장기간의 추적연구 및 신체활동 개선 등에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Prader A, Labhart A, Willi H: Ein syndrome von dipostas, kleinwuchs, kryptorchismus, und oligophrenie nach myotonieartigen zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wchnr* 86:1260-1261, 1956
2. Zellweger H, Schneider HJ: Syndrome of hypotonia-hypopigmentia-hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 115:588-598, 1968
3. 송영명, 신윤식, 신미자, 강성철: Prader-Willi 증후군 1 예. *소아과* 23:78-85, 1980
4. 최원석, 김갑병, 류희수, 이순호, 김기수: Prader-Willi 증후군 1예. *대한비뇨기과학회지* 22:360-362, 1981
5. 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* 9:393-400, 1996
6. Thacker MJ, Hainline B, Dennis-Feetzle L, Johnson NB, Pescovitz OH: Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Horm Res* 49:216-220, 1998
7. Hauffa BP: One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 423:63-65, 1997
8. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM: Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 423:60-62, 1997
9. Eiholzer U, Weber R, Stutz K, Steinert H: Effect of 6months of growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 423:66-68, 1997
10. Davies PA, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JM, Laidlaw A, Barnes ND: Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 78:474-476, 1998
11. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM: Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31, 1998
12. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB: Sustained benefit after 2years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49, 2000
13. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 134:215-221, 1999
14. 송재원, 양세원, 문형로: Prader-Willi 증후군에 있어서의 성장 및 내분비 기능에 관한 임상적 관찰. *대한내분비학회지* 3:231-241, 1988
15. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L: Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-

- Willi syndrome. Am J Med Genet* 28:865-871, 1987
16. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: *Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome are dose-dependent. J Pediatr Endocrinol Metab* 14:1097-1105, 2001
17. Carrel AL, Allen DB: *Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? J Pediatr Endocrinol Metab* 14 (Suppl6):1445-1451, 2001
18. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC: *Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. Endocr Rev* 22:787-789, 2001
19. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen BY: *Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4 year study. J Clin Endocrinol Metab* 87:3590-3597, 2002
20. Kazuo O, Satoru S, Atsunori Y, Nobuyuki M, Ryoichi S: *Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab* 16:155-162, 2003