

図2 PWSの代表的な筋病理

筋線維の明らかな大小不同がみられる (HE 染色)。ATPase 染色では、タイプ 1 (1) 線維の大小不同が著明で筋原性の変化を示している。さらに、正常では筋線維の 1/3 を占める 2B (2B) 線維は図中には 2 本しかなく、明らかなタイプ 2B 線維欠損を示している。未分化なタイプ 2C (2C) 線維は数多くみられる

見である。また、未分化なタイプ 2C 線維の増加は筋ジストロフィーなどの筋線維の壊死・再生がみられる疾患、脊髄性筋萎縮症などの脱神経後の神経再支配がみられる疾患、未熟な筋などにみられる。しかし、PWS 患者では筋の壊死・再生所見や脱神経後の神経再支配所見はみられないにもかかわらず、この未分化なタイプ 2C 線維が増加していることから、この所見が PWS 患者の筋の未熟性を示唆するものとしている。Sone の報告した所見は疾患特異的な所見ではないが、タイプ 2C 線維の増加のほかに、タイプ 1 線維の大小不同やタイプ 2B 線維欠損がみられることから、PWS 患者の筋力低下には中枢神経系の異常ばかりではなく、筋原性の要素が存在することを示唆している。

6 電気生理学など

2004 年に Civardi らは、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation) により誘発された運動誘発電位 (motor evoked potential) を指標として、21 名の PWS 患者で大脳皮質運動野機能を検討し報告した¹¹⁾。これによれば、PWS 患者においては運動閾値 (motor threshold) が上昇し、皮質内促通 (intracortical facilitation) が有意に低下している。これらのことから、PWS 患者の運動野の興奮性が低下しているとした。したがって、PWS 患者における活動性の低下は中枢神経の興

奮性の低下と合致するものである。

Capodaglio らは、PWS 成人患者の下肢の屈筋力を測定し、正常成人と比較して 70% 低下していることを報告している¹²⁾。また、PWS 患者の努力呼気容量や努力肺活量を測定したところ、正常と比較してそれぞれ 65%、72% 低下しており、呼吸筋の筋力が低下しているとの報告もある¹³⁾。

◎おわりに

PWS における筋力低下は胎児期からみられる。新生児期に最も著明であり、筋疾患の鑑別が必要となるほどのフロッピーインファントである。また、哺乳障害のために経管栄養が必要とされる。生後 6 ヶ月以降より筋力低下が改善しはじめ、これにより、運動発達は遅れるものの徐々に進み、2 歳を過ぎた頃から独歩が可能となる。しかし、筋力低下は改善するが、成人になっても正常化しない。

体組成の研究から、PWS 患者の筋力低下を筋量の低下で説明することができる。GH 療法が PWS 患者に行われ、これにより PWS 患者の筋量が増加、または、少なくとも維持される。しかし、GH 療法を行っても筋量は正常化しないと同様に、筋力が正常化することはない。これらは、PWS 患者の筋力低下が GH の欠損のみによるものではないことを示している。

PWS 患者の筋病理学的研究から、タイプ 1 線維

の大小不同, タイプ 2B 線維欠損などの筋原性の所見や, 筋の未熟性を示すと考えられるタイプ 2C 線維の増加などがみられる。これらのことは, PWS 患者の筋力低下は中枢神経系の異常ばかりではなく, 筋原性の異常も関与することを示している。

PWS 患者の活動性は筋力低下が改善されたあとも低下している。活動性の低下と運動野の興奮性の低下に関する研究は少ないが, 中枢神経の興奮性の低下もまた PWS 患者の筋力低下に関連するものと考えられる。

PWS の筋力低下にはこれまでに考えられていた中枢神経系の異常に加えて, GH の欠損や筋の異常などが関与している。

参考文献

- 1) Oiglane-Shlik E, *et al.* : The neonatal phenotype of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140 : 1241-1244, 2006
- 2) Bekx MT, *et al.* : Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 143 : 372-376, 2003
- 3) Van Mii EG, *et al.* : Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 : 429-434, 2000
- 4) Theodoro MF, *et al.* : Body composition and fatness patterns in Prader-Willi syndrome : comparison with simple obesity. *Obesity* 14 : 1685-1690, 2006
- 5) Carrel AL, *et al.* : 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
- 6) Whitman B, *et al.* : Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 : 591-600, 2004
- 7) Höybye C, *et al.* : Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 : 653-661, 2003
- 8) Festen DAM, *et al.* : Randomized controlled GH trial : effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 69 : 443-451, 2008
- 9) Afifi AK, *et al.* : Pathology of muscular hypotonia in the Prader-Willi syndrome. Light and electron microscopic study. *J Neurol Sci* 9 : 49-61, 1969
- 10) Sone S : Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* 16 : 183-188, 1994
- 11) Civardi C, *et al.* : Corticospinal physiology in patients with Prader-Willi syndrome : a transcranial magnetic stimulation study. *Arch Neurol* 61 : 1585-1589, 2004
- 12) Capodaglio P, *et al.* : Strength characterization of knee flexor muscles in Prader-Willi and obese patients. *BMC Musculoskelet Disord* 10 : 47, 2009
- 13) Hakonarson H, *et al.* : Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 126 : 565-570, 1995

2 側彎症

獨協医科大学越谷病院小児科 村上信行

脊椎が連なり脊柱を形成する。側彎症とは、この脊椎が側方または前・後方に彎曲することである。Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者では、上位胸椎が後彎し、頸椎が前彎することが多くみられる。しかし本項では、側方に彎曲する側彎について述べることにする。

側彎症には、原因不明の特発性側彎や基礎疾患があり生じる症候性側彎がある。PWS にみられるような側彎症は、症候性側彎の一つである。これは、PWS を含め脳性麻痺や神経線維腫症など種々の疾患に合併してみられる。側彎症は軽度の場合には大きな障害とならないが、重度になると呼吸障害・循環器障害のほか、消化管の通過障害など様々な障害を引き起こすため、側彎症の合併により患者の QOL は著しく低下する。そのため、PWS 患者をフォローする際に、PWS 患者における側彎症について知っておくことは大変重要である。

本項では、PWS における側彎症の頻度、側彎症と成長ホルモン (growth hormone : GH) 療法、側彎と傍脊柱筋の関連、そして側彎症タイプと重症度について述べる。

1 側彎症の頻度

現在、PWS の診断は臨床症状を基本とし、遺伝学的検索により確定診断がなされる。しかし、それ以前は臨床診断のみで行っていた。このため PWS の診断基準が作成され、診断に使用されていた。側彎症は、1993 年に Holm らが作成した診断基準 (p.4 の表 2 参照) の副症状の一つに入れら

れている¹⁾。このように側彎症は、PWS の診断基準に記載されるほど PWS 患者において高頻度に見られる合併症の一つである。

PWS 患者における側彎症の頻度については、1981 年に Holm と Laurnen が 86% と非常に高いことを報告した²⁾。その後、2006 年の Nagai ら³⁾のほか、側彎症の頻度についての報告が相次いでされた⁴⁻⁶⁾。それらの報告によると、側彎症の合併頻度は 37.5~45.8% であり、Holm と Laurnen²⁾の報告に比較して低いものであった。これは、PWS の診断が早期に可能となり対象年齢が低くなっていることが原因の一つであると考えられる。これまでの報告から、PWS における側彎症の合併頻度は 40% 前後と考えられる。

PWS 患者の年齢による側彎症の頻度を検討し、2006 年に Nagai ら³⁾が報告している。これによると、12 歳以前は 21~25% であるのに対して、12 歳以降では 68% と急に頻度が高くなることが報告されている (図 1)。2008 年に Wijngaarden ら⁴⁾や Odent ら⁵⁾が同様の報告を行っている。この結果も同様であり、10 歳以下では 30% であるのに対して、10 歳以降では 80% となることを報告している。PWS 患者では 10~12 歳以降に側彎症の頻度が急増するため、側彎症の発症について十分注意して診療を行う必要がある。

特発性側彎は全人口の 1~2% にみられ^{7,8)}、PWS の側彎症に比較して頻度は低い。しかし、特発性側彎症患者のほとんどは女兒であり、身長のスパートがみられる思春期に発症する。一方、PWS 患者にみられる側彎症の性差についても Nagai ら³⁾が報告している。その結果、側彎症を合

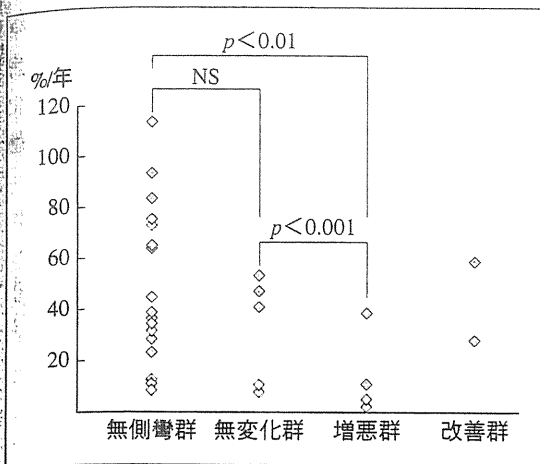


図1 傍脊柱筋の増大率

併した PWS 患者 33 名中, 男性 18 名, 女性 15 名と性差はみられなかった。

また, PWS 患者には思春期の身長のスパートはみられない。しかし近年, PWS 患者に低身長の治療として GH 療法が行われるようになり, 治療による身長の急激な増加により側彎症の頻度が高くなる可能性が考えられたが, 側彎症の有無と身長の伸びに関連はみられなかった³⁾。

PWS 患者における遺伝型として, 欠失や片親性ダイソミー (uniparental disomy:UPD) などがある。欠失では UPD に比較してその臨床症状が重いことが知られている。このことから, 遺伝型の違いにより側彎症の頻度に差が生じる可能性があり, これについて 2009 年に Nakamura らが検討したところ, 欠失型の患者 84 名中, 側彎症を合併した患者が 31 名 (36.9%) であり, 非欠失型では 22 名中 8 名 (36.4%) と, 遺伝型による側彎症の頻度に差がなかったことを報告した⁶⁾。

2 側彎症と GH 療法

PWS 患者の 40%と高頻度に側彎症がみられる。このように非常に高い頻度で側彎症が合併する PWS 患者に, 低身長の治療として GH 療法が開始された。この際, GH 療法により生じる身長の伸びにより側彎症頻度の増加, 側彎症の増悪が危惧された。2006 年に Nagai ら³⁾が, 最初に GH 療法の有無による側彎症の頻度を検討し報告した。これによれば, 対象患者の年齢に差があるため後に差

が生じてくる可能性があるとしながらも, この調査では GH 療法の有無による側彎症の頻度に差がなかったことを報告している (表)。

GH 療法中の PWS 患者における側彎症の経過と側彎症と傍脊柱筋の関連については, 獨協医科大学越谷病院小児科で行った研究について述べる。

a. GH 療法中の PWS 患者における側彎症の経過

GH 療法中の PWS 患者における側彎症の経過を検討することで, GH 療法が側彎症を増加・増悪させるか否かを明らかにすることができる。

1) 対象

獨協医科大学越谷病院小児科において外来フォロー中の PWS 患者に GH 療法を行い, 定期的に側彎症のフォローおよび体組成評価のため腹部 CT スキャンを行うことができた 35 名。年齢は 2~16 歳 (中央値 3 歳)。男性 22 名, 女性 13 名。欠失型 (deletion) 24 名, UPD 11 名。GH 療法開始年齢は 0~13 歳 (中央値 3 歳)。観察期間は 6~41 ヶ月 (中央値 26 ヶ月) (表)。

2) 方法

6 ヶ月ごとに脊椎 X 線写真を撮り, Cobb 角 10°以上を側彎とした。Cobb 角の測定は熟練した医師 1 人が担当した。

3) 結果

35 名中 22 名は経過中に側彎は認められなかった (無側彎群)。年齢は 2~15 歳 (中央値 6 歳)。GH 療法開始年齢は 0~9 歳 (中央値 2 歳)。観察期間は 6~38 ヶ月 (中央値 18 ヶ月)。

5 名では GH 療法開始前から側彎症が認められたが, 経過中, 変化は認められなかった (無変化群)。年齢は 4~12 歳 (中央値 6 歳)。GH 療法開始年齢は 1~6 歳 (中央値 3 歳)。観察期間は 9~41 ヶ月 (中央値 28 ヶ月)。

6 名では GH 療法開始前から側彎症が認められ, 経過中に増悪が認められた (増悪群)。年齢は 8~16 歳 (中央値 10 歳)。GH 療法開始年齢は 1~13 歳 (中央値 8 歳)。観察期間は 9~36 ヶ月 (中央値 27 ヶ月)。

2 名では GH 療法開始前から側彎症が認められたが, 経過中に側彎が改善した (改善群)。年齢は 6 歳と 8 歳。GH 療法開始年齢はともに 3 歳。観察期間は 40 ヶ月と 41 ヶ月 (表)。

4) 考察

GH療法開始時に側彎症のない22名のPWS患者では側彎症を発症しなかった。これに対してGH療法開始時に側彎症のあった患者13名中、側

彎症に変化のないものが5名、増悪したものが6名、改善がみられたものが2名であった。対象患者35名中13名に側彎症の合併が認められた(37.1%)。この側彎症合併の頻度はこれまでに報

表 臨床経過

	患者	年齢	性	遺伝型	GH療法の 開始年齢(歳)	観察開始 年齢(歳)	観察期間 (ヶ月)	筋増大率 (%/年)	開始時の 筋左右差(%)	開始後の 筋左右差(%)
無側彎群	1	3	M	D	0	0	22	73.0	4.9	5.7
	2	4	M	U	0	1	32	75.6	13.2	6.9
	3	4	M	D	0	1	37	93.5	9.6	2.6
	4	6	F	D	0	5	14	10.9	10.4	1.4
	5	3	M	U	1	1	12	36.7	7.9	3.0
	6	6	F	D	1	1	30	28.8	4.3	7.1
	7	3	M	U	1	1	18	83.7	17.2	5.7
	8	2	M	D	1	1	7	64.3	5.7	0.7
	9	3	M	U	1	1	6	39.0	6.8	1.1
	10	3	F	D	1	1	10	114.1	12.3	6.3
	11	14	F	D	1	10	31	8.8	3.6	5.2
	12	3	F	D	2	1	10	65.5	6.6	1.5
	13	5	M	D	2	1	21	32.1	2.1	4.8
	14	3	M	D	2	2	9	45.3	0.4	7.6
	15	7	F	D	3	6	9	34.5	7.0	7.7
	16	14	M	D	4	8	32	11.0	5.1	2.1
	17	13	M	D	5	9	38	23.4	12.2	4.2
	18	13	F	U	5	11	15	12.6	5.4	4.3
	19	9	M	U	7	7	11	12.8	6.3	5.0
	20	11	F	D	7	8	29	11.1	10.5	2.9
	21	6	F	D	8	3	18	34.7	10.2	0.8
	22	15	M	U	9	12	29	8.6	22.8	3.9
無変化群	1	4	F	U	1	2	27	47.8	6.5	0.8
	2	10	M	D	1	6	36	8.0	12.2	8.2
	3	6	M	D	3	3	28	41.3	8.8	7.7
	4	4	M	U	3	3	9	54.0	0.7	0.2
	5	12	M	D	6	8	41	10.9	21.0	5.8
増悪群	1	8	F	D	1	3	10	38.6	7.2	17.3
	2	9	M	D	4	8	9	2.5	9.0	8.8
	3	11	M	D	5	8	36	11.1	13.9	11.2
	4	9	F	D	11	11	28	10.5	5.3	7.8
	5	16	M	U	11	13	26	2.2	11.7	17.0
	6	16	M	D	13	13	29	5.4	12.7	11.7
改善群	1	8	M	D	3	3	40	58.8	0.7	2.1
	2	6	F	U	3	3	41	27.8	5.3	6.0

D: 欠失型, U: 片親性ダイソミー

告された頻度と比較して低く、GH療法が側彎症の合併頻度を上昇させてはいなかった。しかしながら、今回の対象患者の年齢は低いため、さらに長期間の検討が必要である。

側彎症増悪群では、GH療法開始年齢が高く、中央値は8歳であった。これに対して、側彎症無変化群、無側彎群ではそれぞれ中央値3歳、2歳であった。対象患者数も少なく、今回のみの検討ではGH療法開始年齢が遅いことが側彎症合併のリスクとなるか否かについて結論を出すことは困難であるが、GH療法を開始するのであれば、開始年齢が早いほうがよいと考えられた。また、観察開始時に側彎症を合併したにもかかわらず、GH療法中、2名に側彎症の改善がみられたことは大変興味深い。側彎症改善群においてもGH療法開始年齢はともに3歳と、側彎症増悪群に比較して早いものであった。

遺伝子型では、通常、臨床症状は欠失型がUPDに比較して重症とされている。GH療法開始時に

側彎症の合併がみられた13名中8名(69.2%)が欠失型であり、PWS患者における遺伝子型の比率と比較して高いものではなかった。遺伝子型による側彎症の合併頻度の差は認められなかった。側彎症増悪群では6名中5名が欠失型であり、比較的欠失型の患者が多かった。しかし、対象患者数が少なく、今後の検討が必要であると考えられた。

5) 結論

PWS患者にGH療法を行うことで側彎症の頻度は上昇しなかった。PWS患者における側彎症はGH療法中に必ずしも増悪せず、改善するものもあった。側彎症増悪群ではGH療法の開始年齢が比較的遅かった。したがって、早期(3歳前後)にGH療法を開始することにより側彎症の発症・増悪を軽減できる可能性がある。

b. 側彎症と傍脊柱筋の関連

GH療法を行ったPWS患者の傍脊柱筋の増大率、左右差を検討し、側彎症増悪の予測ができる

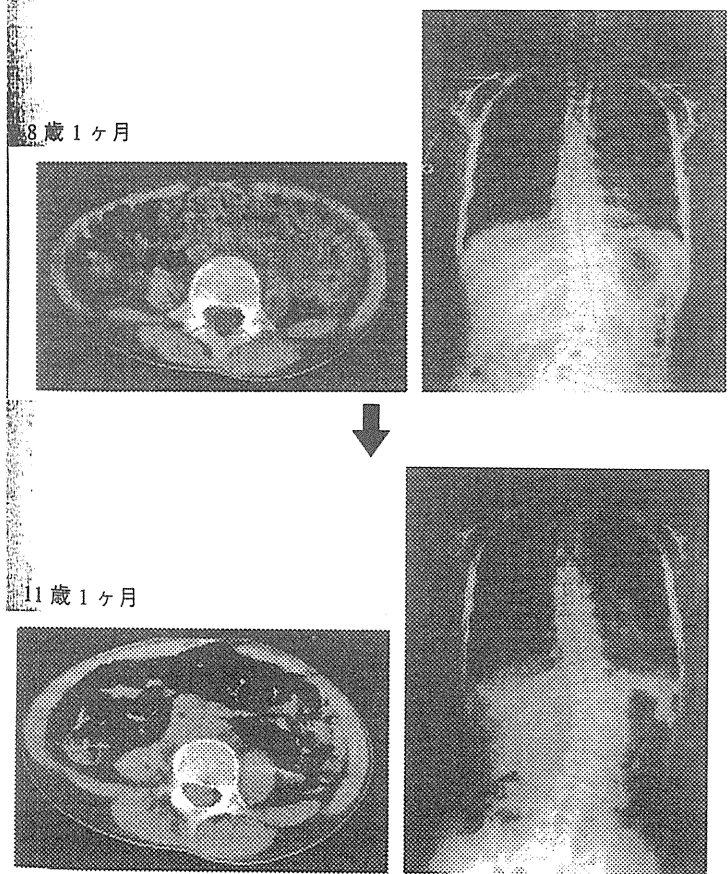


図2 増悪群
 両側傍脊柱筋の増加率：11.1%/年、傍脊柱筋の左右差：13.9→10.2%

かを検討した。

1) 対象

前述の側彎症の経過を検討した対象と同じである。

2) 方法

体組成評価のため腹部 CT スキャンを行い、そのフィルムを用いて傍脊柱筋の面積を測定し、傍脊柱筋の増大率と左右差として、それぞれについて検討した。

傍脊柱筋の増大率＝

$$\frac{\text{観察終了時筋量} - \text{観察開始時筋量}}{\text{観察開始時筋量} \times \text{観察期間 (年)}} \times 100$$

傍脊柱の左右差＝

$$\frac{\text{大きい側の筋量} - \text{小さい側の筋量}}{\text{小さい側の筋量}} \times 100$$

3) 結果

傍脊柱筋の増大率は、無側彎群では 8.6～114.1%/年 (中央値 34.6%/年)、無変化群では

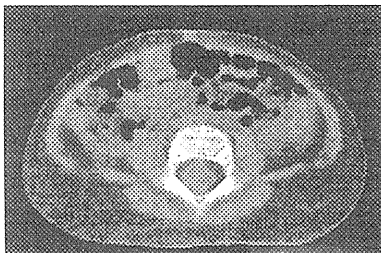
8.0～54.0%/年 (中央値 41.3%/年)、増悪群では 2.2～38.6%/年 (中央値 8.0%/年、図 2)、改善群ではそれぞれ 58.8%/年、27.8%/年であった (図 3)。無側彎群と増悪群、無変化群と増悪群間で有意差が認められた (図 1)。

観察開始時の傍脊柱筋の左右差は、無側彎群では 0.4～22.8% (中央値 6.9%)、無変化群では 0.7～21.0% (中央値 8.8%)、増悪群では 5.3～13.9% (中央値 10.4%、図 2)、改善群ではそれぞれ 0.7%、5.3%であった (図 3)。これに対し観察終了時では、無側彎群で 0.7～7.7% (中央値 4.3%)、無変化群では 0.2～8.2% (中央値 5.8%)、増悪群では 7.8～17.3% (中央値 11.7%)、改善群ではそれぞれ 2.1%、6.0%であった。無側彎群と無変化群では、観察開始前後で有意に左右差が減少した (図 4)。

4) 考察

筋の断面積は筋力に比例する。筋の増大率は筋

3 歳 6 ヶ月



6 歳 9 ヶ月

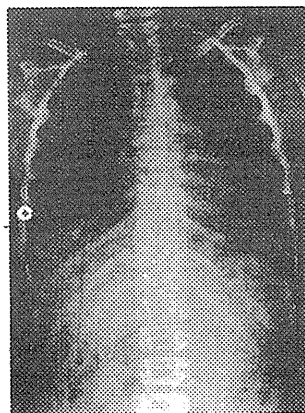
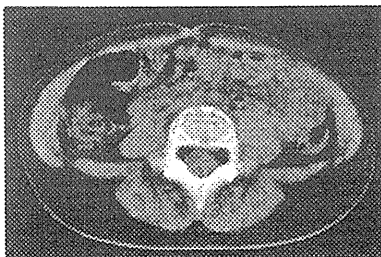


図 3 改善群

両側傍脊柱筋の増加率：58.4%/年、傍脊柱筋の左右差：0.7→3.8%

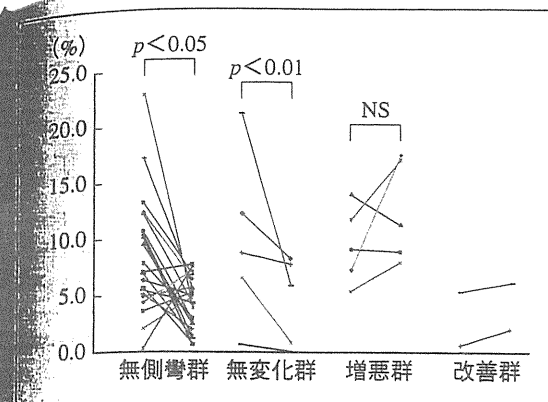


図4 傍脊柱筋の左右差

力の増加を示す。また、筋の断面積の左右差は筋力のアンバランスを示す。傍脊柱筋の増大率を各群間で検討すると、増悪群では傍脊柱筋の増大率が無側彎群や無変化群に比較して有意に低かった。しかし、筋増大率は年齢とともに低下する傾向があり、増悪群患者の年齢が無側彎群や無変化群に比較して高いことから、簡単に筋増大率を比較することはできない。年齢をあわせて比較することは困難であるが、増悪群で筋増大率が低い傾向はみられた。今後、さらに対象患者数を増やし検討する、または正常者の筋増大率を検討する必要があると考えられた。

また、観察期間での傍脊柱筋の左右差について検討すると、無側彎群や無変化群では筋の左右差が有意に改善するのに対して、増悪群では左右差の改善が認められなかった。傍脊柱筋の左右差に関しては、側彎症による二次的変化ではないかと考えられたが、無側彎群においても左右差がみられるが観察終了時には改善することと、側彎症の型が同じであるにもかかわらず面積の小さい筋（または大きい筋）の左右が必ずしも一定でないことから、本症にみられる傍脊柱筋の左右差は側彎症による二次的変化ではないものと考えられた。これらのことから、GH療法中に傍脊柱筋の筋力のアンバランスが改善されなかった場合に側彎症が進行する傾向があると考えられた。

5) 結論

PWS患者の側彎症の発症・増悪には傍脊柱筋の低形成およびその左右差が深く関与している。このため、PWS患者の傍脊柱筋を検討し、その増

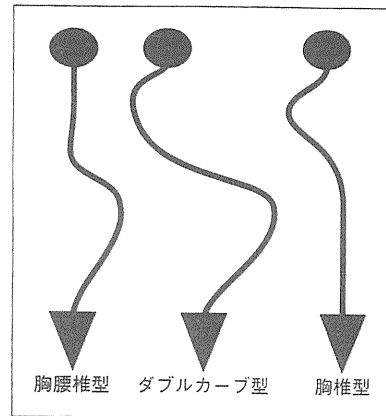


図5 側彎症のタイプ

患者を正面からみた場合、p.108の図3とは彎曲の方向が反対となる

大率および左右差を総合的に検討することで側彎症の増悪を予測することが可能である。

3 側彎症のタイプと重症度

PWS患者の側彎症のタイプなどについては「側彎症の外科的治療」(p.106)で触れられるので、本項では簡潔に述べることにする。

PWS患者の側彎症のタイプは、胸腰椎型、ダブルカーブ型、胸椎型の3種類に分類される(図5)。胸腰椎型が最も多く(60%)、ダブルカーブ型が30%、胸椎型が10%である。

重度側彎症をCobb角60°以上とすると、重度側彎症と診断されるのはPWS患者全症例の10%と頻度が高く、さらに、PWS患者で側彎症を合併している患者のうち重度側彎症は30%を占め、非常に高頻度である。重度側彎症は手術適応と考えられることから、PWS患者に側彎症を合併すると高い頻度で側彎症の手術適応となる。

重度側彎症の側彎をタイプ分けすると、胸腰椎型で20%、ダブルカーブ型で40%、胸椎型で50%であった。ただし、胸椎型は患者数が少ないため現時点では評価が困難である。ダブルカーブ型は重度側彎症に進行する頻度が胸腰椎型に比較して高いことから、ダブルカーブ型の側彎症を呈する患者に関しては手術適応となる可能性が高いことを念頭において経過観察することが重要である。

◎おわりに

PWS 患者では、40%と高頻度に側彎症が合併する。そして、その頻度は10歳以降から上昇する。側彎症がこのように高頻度に合併する原因としては、PWS 患者にみられる傍脊柱筋を含めた筋の低形成や傍脊柱筋のアンバランスがあげられる。側彎症の合併の多い PWS 患者に GH 療法を行うことで側彎症の増加・増悪が危惧されたが、GH 療法と側彎症の増加・増悪に関連性は認められない。しかし、PWS 患者の多くが側彎症を合併し、PWS 患者の10%、側彎症の PWS 患者の30%が側彎症の手術適応となる重度側彎となることは事実である。したがって、PWS 患者に GH 療法を導入する際にはこのことを十分理解、説明したうえで行う必要がある。

文 献

- 1) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome : consensus diagnosis criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993
- 2) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 23 : 192-201, 1981
- 3) Nagai T, *et al.* : Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A* 140A : 1623-1627, 2006
- 4) de Lind van Wijngaarden RF, *et al.* : Scoliosis in Prader-Willi syndrome : prevalence, effect of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 93 : 1004-1006, 2008
- 5) Odent T, *et al.* : Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 122 : 499-503, 2008
- 6) Nakamura Y, *et al.* : Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J* 9 : 809-816, 2009
- 7) Asher M, *et al.* : A six year report : spinal deformity screening in Kansas school children. *J Kans Med Soc* 81 : 968-971, 1980
- 8) de Lind van Wijngaarden RF, *et al.* : Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1274-1280, 2009

6 側彎症の外科的治療

獨協医科大学越谷病院整形外科 中村 豊/飯田尚裕

側彎症は Prader-Willi 症候群 (PWS) に併発する重要な合併症の一つである。しかし、PWS に合併した側彎症の手術治療の際には、PWS の特徴である過度の肥満、低身長、骨量減少、睡眠時無呼吸、拘束性呼吸障害、精神発達遅滞、性格行動異常、糖尿病などが問題となり、手術合併症の発生率が高く治療に難渋することが知られている¹⁾。一方、近年では、小児科領域で食事療法、運動療法、成長ホルモン (growth hormone : GH) 補充療法、性ホルモン補充療法、性格障害、異常行動に対する対応が積極的に行われるようになり、これらの治療による身長促進、体組成改善、骨密度改善、呼吸機能改善などが報告²⁾されている。このため最近では、以前から PWS に特有とされている肥満状態の症例が臨床的に少なくなってきたおり、術前の全身状態が良好であるため飛躍的に側彎症手術の治療成績が向上している。

本項では、PWS に伴う側彎症の特徴とその手術治療について解説する。

1 側彎症とその手術頻度

側彎症の発生頻度は 15~86%と、報告^{3~5)}は様々である。この頻度のばらつきの原因は、報告の年齢分布や症例数の違いがあげられる。また、これまでの報告は症例報告程度の少数例のものがほとんどであったが、筆者らの比較的大規模な調査では⁶⁾、全例 FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法またはメチル化試験にて確定診断された PWS の患者 126 例 (平均年齢 12.8 歳) において、Cobb 角 10° 以上の側彎症を認めたのは 31.0% (39 例) であった。また PWS に手術が必要となる頻度は、Holm ら⁷⁾は 15~20%と述べているが、筆者らの調査では上記の対象中、手術適応となる

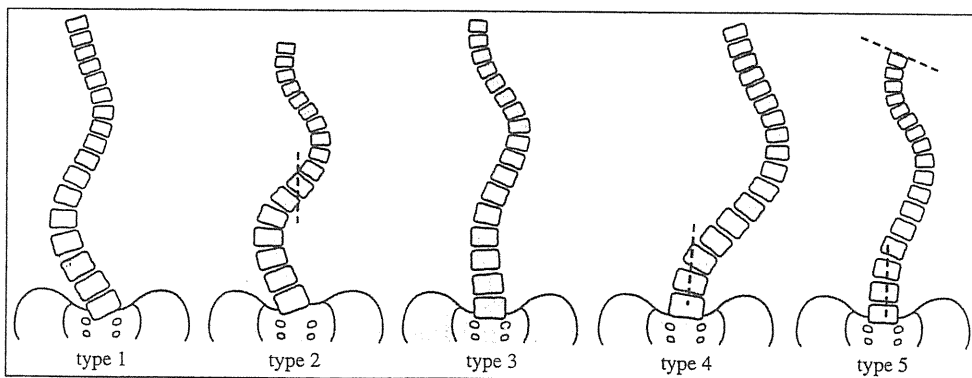


図1 King 分類 (特発性側彎症)

(King HA, et al. : The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 65 : 1302-1313, 1983)




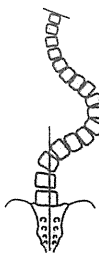



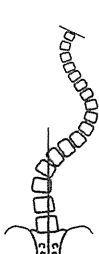


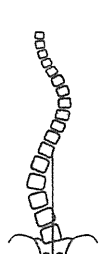

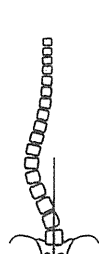



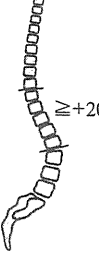
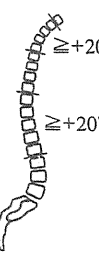
腰椎因子	カーブタイプ(1~6)					
	MP-1 主胸椎カーブ (MT)	MP-2 ダブル胸椎 カーブ (DT)	MP-3 ダブル 胸椎カーブ (DM)	MP-4 トリプル 胸椎カーブ (TM)	MP-5 胸腰椎/腰椎 カーブ (TL/L)	MP-6 胸腰椎/腰椎- 主胸椎カーブ (TL/L=MT)
A 正中仙骨垂線は 腰椎安定部の椎 弓根間を通過	 1A*	 2A*	 3A*	 4A*		
B 正中仙骨垂線は 腰椎カーブ 側凹側の 椎弓根に接触	 1B*	 2B*	 3B*	 4B*		
C 正中仙骨垂線は 完全に腰椎カー ブ側凹側の 内側を通過	 1C*	 2C*	 3C*	 4C*	 5C*	 6C*
矢状面胸椎因子 T5~T12	 正常	 上位胸椎後彎	 胸腰椎 移行部後彎	 上位+胸腰椎 移行部後彎		

図2 Lenke 分類 (特発性側彎症)

(Lenke LG, et al. : Adolescent idiopathic scoliosis : A new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 83 : 1169-1181, 2001)

Cobb 角 45° 以上の側彎症は 7.9% (10 例) であった。

2 側彎症の分類とその経過

側彎症の中で最も頻度の高い特発性側彎症では、従来 King らによる分類⁸⁾(図 1) が採用されていたが、最近ではカーブの可塑性を bending film で評価し、より整合性が高く矢状面アライメントや腰椎因子を考慮して外科的治療法の選択がわかりやすい Lenke 分類⁹⁾(図 2) が使用されるようになってきた。しかし、Lenke 分類は非常に煩雑であり、脊柱変形を専門とする整形外科医以外が日常診療で使用するのは困難である。また Holm ら⁷⁾が推奨するように、PWS 患者に脊椎 X 線検査を施行することは重要であるが、Lenke 分類では評価のために X 線撮影を複数枚行う必要があり、患児の被曝が問題となる。

筆者らは、PWS に脊柱側彎症を合併した 39 例の検討から、簡易的に側彎をシングルカーブとダブルカーブに分けて、腰椎・胸腰椎カーブ (type 1)、ダブルカーブ (type 2)、胸椎カーブ (type 3) の三つに大別した分類法を用いている¹⁰⁾(図 3)。筆者がこの分類を用いるようになったのは、PWS に伴う側彎症は大きく 3 群に分けられ、bending film や多くの因子を要する Lenke 分類などと比較すると、この分類法は実際に PWS の経過観察を行っている小児科医や脊椎外科を専門としない整形外科医にもわかりやすく、1 枚の X 線で判断できるという利点があるからである。また各タイプにおける頻度は、腰椎・胸腰椎カーブ (type 1): 56%、ダブルカーブ (type 2): 33%、胸椎カーブ (type 3): 10% であった。この分類で重要なことは、①PWS では左が凸側の腰椎カーブ (type 1) が全体の 44% と最も多く認められたこと、②ダブルカーブ (type 2) は側彎症が悪化しやすい、ということである。①については、特発性側彎症では右が凸側の胸椎側彎症が多いことを考えると、PWS に伴う脊柱側彎症の特徴といえる。また②については、側彎症の経過観察中に側彎症が悪化する可能性があることを患者やその家族へ説明し、ダブルカーブ (type 2) については半年に 1 回程度の全脊柱 X 線写真による厳重な観察をつぶさに行

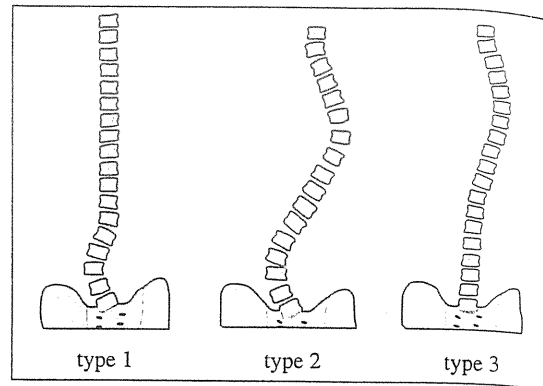


図 3 PWS の側彎症分類

type 1: 腰椎・胸腰椎カーブ、type 2: ダブルカーブ、type 3: 胸椎カーブ

うことが必要である。

PWS の側彎症の自然経過については、十分に解明されているとはいえない。通常の特発性側彎症の自然経過では、基本的に成長の過程におけるカーブの進行は、より若年で、大きなカーブほど進行する危険が大きい。成長の指標として骨年齢、初経年齢、Risser sign などを用いているが、Lonstein, Carson¹¹⁾らは側彎症の経過観察において、カーブが $20\sim 29^\circ$ までの Risser 0~1 の患者では、その 68% でカーブが進行し、一方で同じ角度の Risser 2 以上のものは 23% しか進行しなかったとしている。さらに、 19° 以下のカーブで Risser 2 以上の患者では 1.6% のみしか進行を認めなかったとしている。また、成長終了後の側彎変形については Weinstein ら¹²⁾が、 $50\sim 75^\circ$ の胸椎カーブでは年に $0.75\sim 1^\circ$ 進行し、胸椎の 100° 以上のカーブでは肺性心、右心不全で死亡するリスクが高まるとしている。さらに富田ら¹³⁾が述べるように、PWS でも側彎症に加えて前彎症や後彎症など複数の変形を伴っているものは増悪の可能性が高いことにも留意されたい。

3 手術適応

PWS に伴う側彎症の手術適応については、PWS では通常の成長曲線に従わないため、側彎変形の増悪の時期や程度も特発性側彎症のものとは異なることが予想されるが、特発性側彎症の自然経過を参考にして手術適応を決めている。特発性

側彎症の手術適応は原則、胸腰椎部は側彎度 (Cobb 角) 45° 以上、腰椎部は 35° 以上としている。手術の適応は側彎度だけではなく、骨成熟度、骨幹オフバランス彎曲の部位、家族の意向、精神遅滞の程度、呼吸器合併症なども十分に考慮する必要がある。

4 手術方法

手術方法は特に PWS に特有なものではなく、通常の特発性側彎症の手術方法に準じて行っている。側彎症治療の歴史的背景は、Harrington (1962 年)¹⁴⁾が後方の脊椎インストゥルメンテーションであるフックとロッドを開発したことからはじまる。その後は、脊椎インストゥルメンテーションの著しい進歩に伴い脊柱側彎症の手術方法も著しく進歩し、椎弓根スクリュー、フック、椎弓下ワイヤリングを使用した、いわゆる hybrid 法が確立された。また、Roy-Camille¹⁵⁾、Steffee¹⁶⁾ (1986 年) によりペディクルスクリューも発展し、矢状面バランスも含めたカーブの矯正率が飛躍的に向上した。また近年では、Lenke¹⁷⁾らが示しているように multiple pedicle screw 法により回旋の矯正も含めた真に 3-dimensional な矯正へと発展してきている。また前方法においても、Dwyer¹⁸⁾ (1969 年) や Zielke¹⁹⁾ (1976 年) により前方スクリューやロッドの開発がなされ、さらに、わが国における Kaneda²⁰⁾ (1996 年) の開発したデュアルロッドの前方用インプラントにより手術成績は著明に改善した。当科でも、ペディクルスクリューやフックなどの脊椎インストゥルメンテーションを使用した後方矯正固定術や脊椎前方固定術を行っている。原則として、胸椎カーブについては後方矯正固定術を選択し、胸腰椎・腰椎カーブ (一部胸椎カーブ) は前方矯正固定術を選択する。ダブルカーブでは前方法と後方法の二期的手術を選択する場合もある。ただし、前方法を選択する際には PWS 特有の呼吸器疾患の合併症の有無が重要で、過去に前方法を施行した PWS の肥満や呼吸器疾患の術後管理に難渋する報告が散見^{21,22)}されており、十分に配慮しなければならない。また、10 歳以下で発症し治療に難渋する小児重度脊椎変形には、拘束性肺障害を回避することで早期

より成長を維持することができる growing rod 法²³⁾を選択している。growing rod 法は成長終了後に行う最終的な固定術までの time saving 手術で、患児の成長とともに半年に 1 回ロッドを延長していく。この方法は近年、小児専用の脊椎インストゥルメンテーションの進歩に伴い、low profile で強固な claw technique が可能となり、さらに小児用のタンダムコネクターが開発されたことにより実現された。またアンカー部のみに骨移植を行い、より強固なアンカーを作製する工夫²⁴⁾を行うことにより安定した成績をあげることに成功した。この手術法は、以前には必ずしも成績がよくなかった spinal instrumentation without fusion 法^{25,26)}を発展させた。また、フックの脱転やインプラント折損による instrument failure を少なくし、長期の外固定や多数回手術を軽減し、成長の温存、crankshaft 現象の予防を可能とした。筆者らは、側彎度 (Cobb 角) 30° 以上を目安に、まず装具療法を試みるが、精神遅滞のために装具を嫌がる患児も多い。短期間に増悪し手術適応の側彎度に達する側彎症については、むやみに保存的治療を引き伸ばさずに growing rod 法を選択している。

5 術前の GH 補充療法の重要性

PWS における GH の有用性を示す報告は多く、成長加速による身長獲得、体組成改善、筋力向上などの効果が世界的に認められてきた。最近では早期からの使用が推奨されるようになり、長期間使用されるようになってきた。比較的早期から食事制限や GH 補充療法を行うことが重要で、高度の肥満が解消されれば、それに伴う呼吸機能の改善も期待できる。前方矯正固定術を行う際の前方からのアプローチは、肥満による呼吸機能低下が存在する症例ではリスクが大きいため、この方法を避けて後方法を行わざるを得ないが、肥満をコントロールできることになれば手術の選択肢も多くなる。

6 筆者らの施設における手術治療成績⁶⁾

2002 年 11 月～2007 年 12 月に当院小児科に来院した Cobb 角 45° 以上の側彎症は 10 例で、手術

を拒否した2例を除き、側彎症に対し手術を行ったのは8例(男4例,女4例)であった。手術時平均年齢は11歳(4~20歳),遺伝形式は染色体15q11-13欠失5例,片親性ダイソミー(uniparental disomy:UPD)3例であり,平均経過観察期間は6年10ヶ月(9~153ヶ月)であった。これらの症例に対し,①body mass index(BMI)による体型分類,精神発達遅滞の有無,GH補充療法の有無とその術前の治療期間,装具療法の可否,②術式,出血量,平均手術時間,Cobb角の推移(術前,術後,経過観察時)および合併症と追加手術,を調査した。結果は,まずBMIは平均21.6であり,体型はやせ(BMI<19.8)4例,標準(18.5~25.0)2例,肥満(25.0~30.0)1例,高度肥満(>30.0)1例であった。過度の肥満症例である1例を除き,7例は幼少期からGH補充療法を受けており,BMIは低値で肥満症例は少なかった。また精神発達遅滞は全例(8/8)に認めた。術前のGH投与期間は平均5年0ヶ月(39~83ヶ月)であった。また,装具を嫌がる患児が多く,装具療法は2例にしか行われていなかった。術式は脊椎矯正固定術5例(前方法2例,後方法3例)およびgrowing rod法3例であった。矯正手術例の出血量は平均533mL(229~900mL),平均手術時間はロッド延長手術を除き4時間13分(234~319分)であった。矯正手術例の平均Cobb角の推移は,初回術前67.5°(44~88°),術後34.8°(26~55°),経過観察時40.7°(27~53°)と良好な結果であった。合併症については,表在感染1例とgrowing rod法の症例にて術後早期にフックの脱転が1例あったが,幸い深部感染,神経障害,血管損傷などの重篤な合併症はなかった。追加手術は2例に行い,1例は8歳の女子で,Th10-L2前方矯正固定を行い11年経過後,固定上位の後側彎の進行のためTh1-L1後方矯正固定術を追加した。もう1例は15歳の男子で,Th3-L3後方矯正固定後,1年で下位スクリューのpull outのために下位のL4まで固定術を追加した。

7

代表症例の供覧

a. 症例1:後方矯正固定術の症例

15歳男子。新生児期にフロッピーインファント

があり,遺伝形式UPDのPWSと診断された。4歳時から側彎を指摘され装具治療も行われたが,精神運動発達遅滞があり装具の装着はできなかった。11歳時に当院小児科を紹介受診し,GH補充療法(6mg/週)を開始した。整形外科には12歳時に後彎の進行のため紹介受診となった。初診時側彎はCobb角T4-T12:42°であったが,15歳時にCobb角T3-T12:69°,T12-L4:53°のダブルカーブ(type2)で,側面像でT3-T12:12°前彎,T12-L4:16°後彎に進行したため手術を予定した。術前にGH補充療法を3年6ヶ月行った。手術時現症は,身長147.5cm,体重37.0kg,BMI17とやせ型で,神経学および血液学的検査で異常所見は認められなかった。その他,CT,MRIにおいて脊椎,脊髄の先天奇形を含む異常所見は認められなかった。術前に自己血600mL貯血を行い,T3-L3後方矯正固定を行った。術後Cobb角は,T3-T12:35°,T12-L4:35°,側面像にてT3-T12:29°後彎,T12-L4:2°前彎に改善し,経過は良好であった。

術後1年でL3のスクリューが緩んだためL4まで固定を延長したが,これはPWSに特有の合併症ではなく,術後2年の経過観察時T3-T12:40°,T12-L4:47°,側面像にてT3-T12:21°後彎,T12-L4:1°前彎と経過は良好である(図4)。

b. 症例2:前方固定術の症例

5歳女児。1歳時に当院小児科にて遺伝形式欠失型のPWSと診断され,2歳6ヶ月からGH補充療法を開始し1.8mg/週を投与されていた。3歳時に側彎を指摘され当科を受診した。初診時の胸腰椎カーブ(type1)T10-L4はCobb角29°,後彎角19°がCobb角T10-L4:80°のカーブに進行した。また後彎角はT8-L2:43°であった。装具療法を試みたが,精神発達遅滞をもつこともあり,嫌がって装着できなかった。術前にはGH補充療法を3年3ヶ月行い,手術時現症は身長96.0cm,体重14.8kg,BMI16.1で,神経学および血液学的検査に異常所見は認められなかった。この側彎症は胸腰椎カーブが主であり,T11-L3前方矯正固定術を行った。出血量は229mL,手術時間は3時間54分で,術後はCobb角T10-L4:22°まで矯正された。また後彎角はT8-L2:29°であった。術後4年の最終経過観察時もCobb角T3-T10:

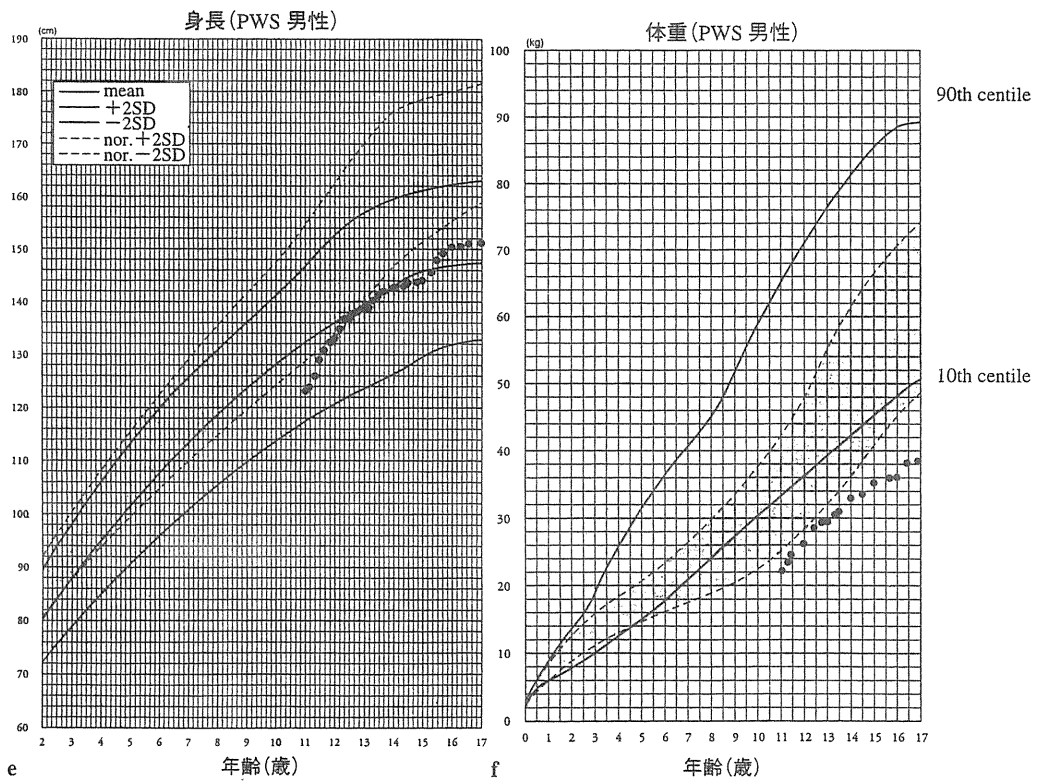
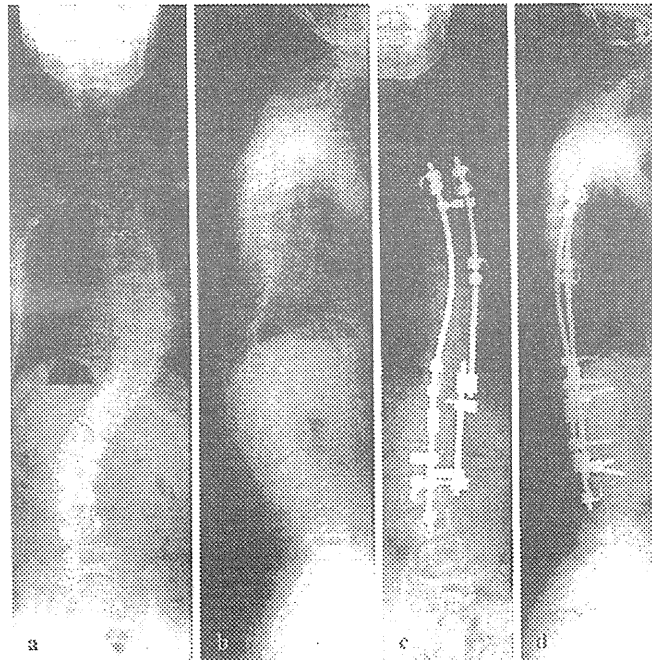


図4 後方法
 a: 術前正面, b: 術前側面, c: 術後正面, d: 術後側面, e: 成長曲線, f: 体重曲線
 (中村 豊, 他: Prader-Willi syndrome における手術療法. *J Spine Res* 1: 1968-1972, 2010/Nagai T, et al.: Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 95: 130-134, 2000)

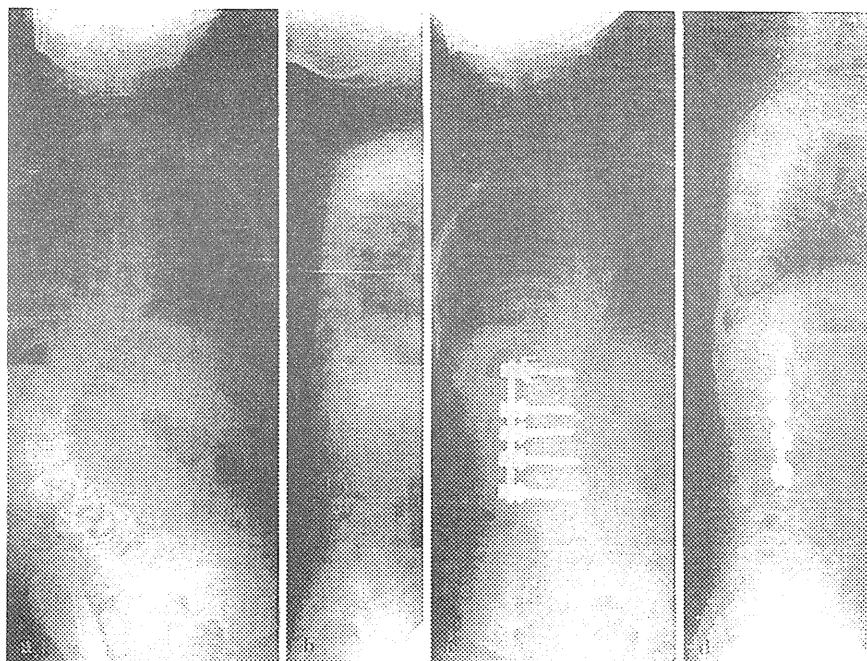


図5 前方法
a: 術前正面, b: 術前側面, c: 術後正面, d: 術後側面

35°と、矯正損失なく経過は良好であった(図5)。

c. 症例3: growing rod法の症例

11歳男子。生後まもなく、遺伝形式が欠失型のPWSと診断された。その後5歳11ヶ月からGH補充療法(4mg/週)と食事療法を行い、7歳時に側彎を指摘され当科を受診した。7歳の初診時におけるT6-L1はCobb角37°であったが、11歳時にはCobb角T2-L3:55°、側面像にてT2-L3:55°前彎と進行したため手術を予定した。経過観察中に装具療法を試みたが、精神発達遅滞のため装具を嫌がり装着できなかった。手術時現症は身長138.5cm、体重29.2kg、BMI15.2とやせ型で、神経学および血液学的検査に異常所見は認められなかった。術前にはGH補充療法を5年6ヶ月行っていた。骨が脆弱であることを考慮し、二期的に強固なアンカーを作製し、成長を温存することができるgrowing rod法を計画した。まず固定上位端と下位端にフックとスクリューを入れ、アンカー部のみ骨移植を行い、半年後に骨癒合が得られていることを確認して脊椎インストゥルメンテーションを用いた後方矯正固定術を行った。出血量は120mL、手術時間は2時間20分であり、術後Cobb角はT2-L3:27°、側面像にてT2-L3:

16°前彎と矯正された。手術前後には小児科の医師も立ち会いメンタルのサポートも同時に行い、精神的にも安定していた。現在も半年に1回1~1.5cmのロッド延長を行っている(図6)。

◎おわりに

PWSの側彎症に対する手術の成績については、Yamadaら²⁷⁾や野原ら²²⁾も良好な手術成績を示しているが、一方でAccadbled¹⁾(2008年)らは、手術の危険性について報告している。その報告によると、1997~2004年に手術が行われた16例について、9例に大きな合併症があり、その内訳は固定上位の重度後彎4例、深部感染2例、一過性の四肢麻痺が1例であった。さらに、固定上位の重度後彎の4例については再手術を行い、うち3例が恒久的な四肢麻痺になったと述べている。このように、側彎症手術の際には十分に合併症を考慮しなくてはならず、Weiss²⁸⁾らが指摘するよういまだ手術の是非についてcontroversialな点もある。しかし従来、PWS患者の側彎症の手術は合併症が多いとされてきたものの、近年、GH補充療法などの術前の全身状態の改善がもたらす効果は大きく、手術のリスクを軽減し治療成績が飛躍的

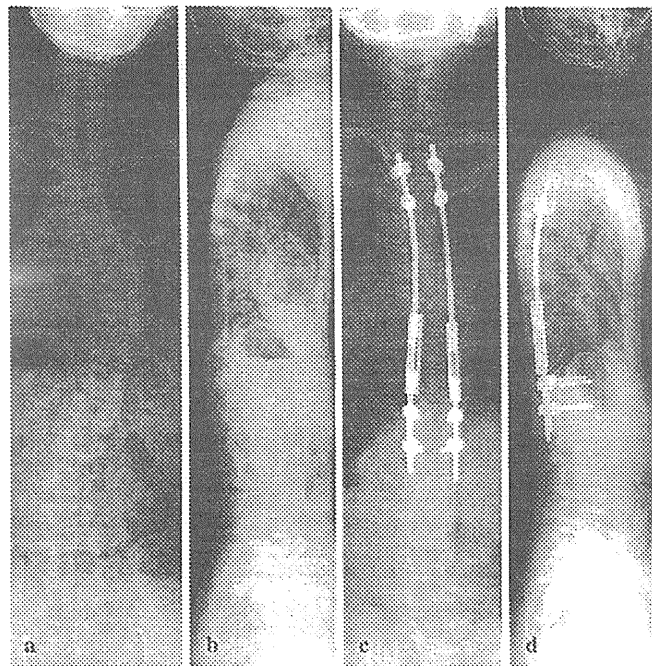


図6 growing rod 法

a : 術前正面, b : 術前側面, c : 術後正面, d : 術後側面

(中村 豊, 他 : Prader-Willi syndrome における手術療法. *J Spine Res* 1 : 1968-1972, 2010)

に向上してきているのも事実である。この疾患をもつすべての患者にあてはまる明確な手術適応の決定や保存的治療と手術的治療の選択法を決めることは難しいが、個々の症例で十分に検討し、重度側彎症例については手術を選択できる時代に入ってきたといえる。また手術を計画するうえで、整形外科医のみでは、性格、行動障害やその増悪のため、術後に患者の協力が得られず術後管理に難渋することをしばしば経験する。手術に際し、家族の同伴や PWS の治療に経験豊富な小児科医との連携によるサポートが円滑に行われることも重要で、手術を成功させるためにはこのような包括的な医療体制が必要である。

文献

- 1) Accadbled F, *et al.* : Complication of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. *Spine* (Phila Pa 1976) 33 : 394-401, 2008
- 2) Obata K, *et al.* : Effect of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatric Endocrinol Metab* 16 : 155-162, 2003
- 3) Ree D : Scoliosis surgery in the Prader-Willi syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 71 : 685-688, 1989
- 4) Butler J, *et al.* : Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with prader-willi syndrome : A population based study. *Dev Med Child Neurol* 44 : 248-255, 2002
- 5) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 23 : 192-201, 1981
- 6) 中村 豊, 他 : Prader-Willi syndrome における手術療法. *J Spine Res* 1 : 1968-1972, 2010
- 7) Holm VA, *et al.* : Prader-Willi Syndrome and Scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 23 : 192-201, 1981
- 8) King HA, *et al.* : The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 65 : 1302-1313, 1983
- 9) Lenke LG, *et al.* : Adolescent idiopathic scoliosis : A new classification to determine extent of spinal arthrodosis. *J Bone Joint Surg Am* 83 : 1169-1181, 2001
- 10) Nakamura Y, *et al.* : Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J* 9 : 809-816, 2009
- 11) Lonstein JE *et al.* : The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *J Bone Joint Surg Am* 66 : 1061-1071, 1984
- 12) Weinstein SL, *et al.* : Curve progression in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 65 : 447-455, 1983
- 13) Nagai T, *et al.* : Growth hormone therapy and scoliosis in

- patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 140 : 1623-1627, 2006
- 14) Harrington PR : Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg Am* 44 : 591-610, 1962
 - 15) Roy-Camille R, *et al.* : Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop Relat Res* 203 : 7-17, 1986
 - 16) Steffee AD, *et al.* : Segmental spine plates with pedicle screw fixation. A new internal fixation device for disorders of the lumbar and thoracolumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 203 : 45-53, 1986
 - 17) Kim YJ, *et al.* : Free hand pedicle screw placement in the thoracic spine : is it safe? *Spine* 29 : 333-342, 2004
 - 18) Dwyer AF, *et al.* : An anterior approach to scoliosis. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 62 : 192-202, 1969
 - 19) Zielke K, *et al.* : Ventral derotation-spondylodese. *Arch Orthop Unfall-Chir* 58 : 257-277, 1976
 - 20) Kaneda K, *et al.* : New anterior instrumentation for the management of thoracolumbar and lumbar scoliosis. Application of the Kaneda two-rod system. *Spine (Phila Pa 1976)* 21 : 1250-1261 ; discussion 1261-1262, 1996
 - 21) 角谷賢一朗, 他 : Prader-Willi 症候群に合併した側彎症の 2 手術例. *脊柱変形* 21 : 64-67, 2006
 - 22) 野原亜也斗, 他 : Prader-Willi 症候群に伴う後側彎の治療 経験-2 例報告-. *脊柱変形* 23 : 41-44, 2008
 - 23) Akbarnia BA, *et al.* : Instrumentation with limited arthrodesis for the treatment of progressive early-onset scoliosis *Spine* 14 : 181-189, 2000
 - 24) Akbarnia BA, *et al.* : Dual growing rod technique for the treatment of progressive early-onset scoliosis : a multicenter study. *Spine* 30 : 46-57, 2005
 - 25) Harrington P : The treatment of scoliosis. *J Bone Joint Surg* 44 : 591-610, 1962
 - 26) Moe JH, *et al.* : Harrington instrumentation without fusion plus external orthotic support for the treatment of difficult curvature problems in young children. *Clin Orthop Relat Res* (185) : 35-45, 1984
 - 27) Yamada K, *et al.* : Scoliosis associated with Prader-Willi syndrome. *The Spine J* 7 : 345-348, 2007
 - 28) Weiss HR, *et al.* : Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome comparisons of conservation and surgical treatment. *Scoliosis* 4 : 10, 2009

IX 最近のトピックス

1 高齢出産に伴う Prader-Willi 症候群病因の変化

国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 松原圭子
 浜松医科大学医学部小児科 緒方 勤

1 PWS の病因

Prader-Willi 症候群 (PWS) は代表的なゲノム刷り込み疾患であり, 15 番染色体長腕近位部に存在する刷り込み遺伝子群の発現異常により発症する。そして, 刷り込み異常症を招く病因として, 父親由来刷り込み領域の欠失が約 70%, 15 番染色体母性片親性ダイソミー [maternal uniparental disomy 15: upd(15)mat] が約 25% を占め, 残りはエピ変異や snoRNA の欠失などによる。片親性ダイソミー (uniparental disomy: UPD) とは, 相同染色体の全部または一部を片親から受け継ぐ状態を指し, upd(15)mat では一対の 15 番染色体がともに母親から由来する。そして, 相同染色体のある領域や座位が二つの異なる相同染色体に由来するときをヘテロダイソミー, 一つの染色体に由来するときをアイソダイソミーとよぶ。これらのヘテロダイソミーやアイソダイソミーの領域は全染色体に及ぶこともあるが, 減数分裂過程における組み換えにより相同染色体において混在することもある。

2 upd(15)mat を引き起こすメカニズム

upd(15)mat を引き起こすメカニズムとして, trisomy rescue (TR), monosomy rescue (MR), gamete complementation (GC), post-zygotic mitotic error (PE) の四つが考えられている¹⁾。TR では, 減数分裂時の不分離 (図 1-a) により生じた 2 倍体の卵子 (disomic oocyte) が正常な精子と受精し, その後の過程で父親由来の染色体が消去された結

果, UPD 細胞が形成される (図 1-b)。GC においても disomic oocyte が受精に関与しており, disomic oocyte と nullisomic sperm が受精することで UPD 細胞が形成される (したがって, GC は二つのまれな現象が同時に生じることを前提とする, 図 1-c)。MR では, nullisomic sperm と正常な卵子の受精により 1 倍体の接合子が形成されたのち, 母親由来の染色体が複製されて UPD 細胞が形成される (図 1-d)。PE では, 受精までは正常に起こるものの, その後の体細胞分裂の過程で染色体不分離が生じ, trisomy rescue を介して UPD 細胞が形成される (図 1-e)。

3 女性の年齢と upd(15)mat

異数性を有する卵子は減数分裂における不分離により生じるものであり, 特に第 1 減数分裂における不分離は女性の年齢の影響を強く受けることが知られている²⁾。卵細胞の成熟過程において, 卵細胞は胎生期に第 1 減数分裂中期まで分裂進行したのち, 排卵までの数十年の間, 休止状態にある。高齢女性では, この休止期間が長期に及ぶことで正常な染色体分離を阻害する内外因子の影響を長く受けるため, 第 1 減数分裂時の染色体不分離が起こりやすくなると考えられている。したがって, 高齢出産は第 1 減数分裂不分離に端を発する TR または GC による upd(15)mat のリスク因子であると考えられる。この概念は, ①患者出生時の母親年齢が欠失患者に比し upd(15)mat 患者で有意に高いこと³⁾, ②upd(15)mat の相対的頻度が, 出生時の母親年齢が 35 歳以下の群に比し

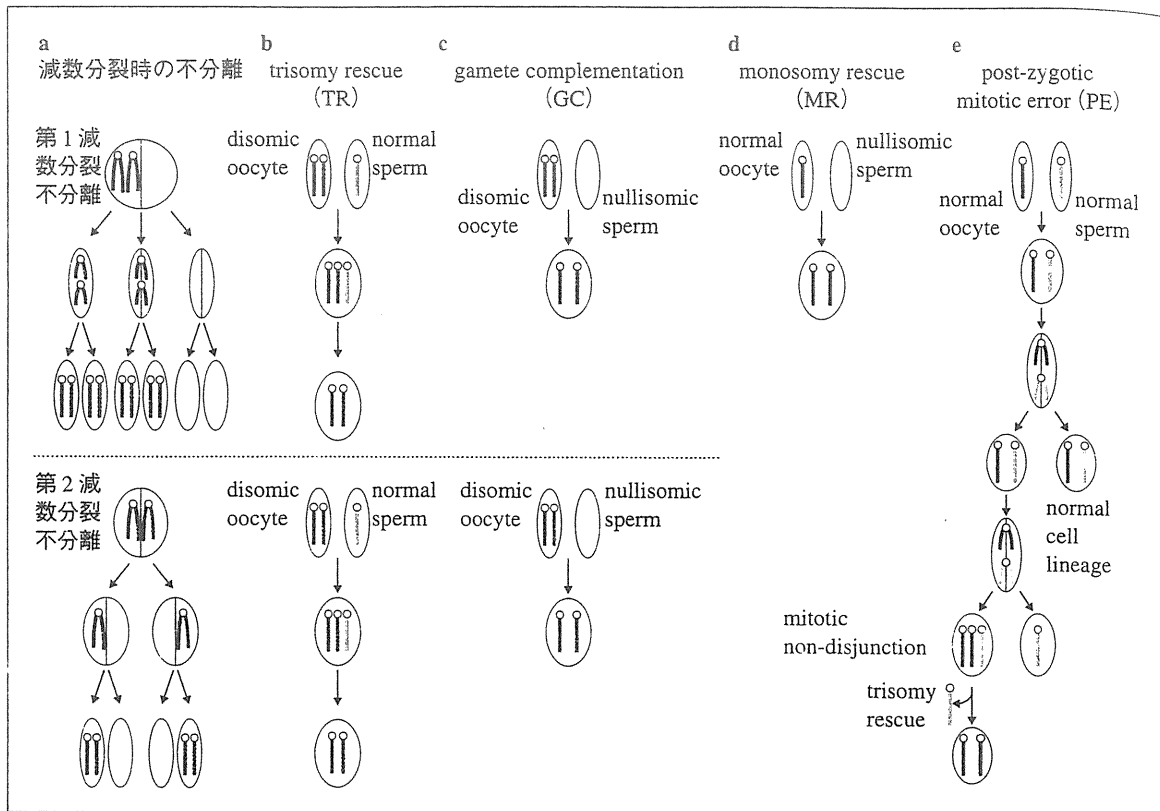


図1 upd(15)mat 形成のメカニズム

35歳以上の群で有意に高いこと⁴⁾，③英国の5歳以下のPWS患者において，近年の出産年齢の上昇を反映してupd(15)matの相対的頻度が有意に増加していること⁵⁾，により支持される．しかし，これらの研究ではupd(15)mat全体の相対的頻度の上昇は示されているが，その発症メカニズムについての詳細な検討がなされていないため，この相対的頻度の上昇が第1減数分裂不分離に関連するTRあるいはGCの増加によるものか否かという点は明らかになっていない．

4 日本における高齢出産とPWS発症原因の変化

日本においても，女性の出産年齢は上昇し続けており，2003年には20歳代と30歳代の母親から出生した児の数が逆転した(図2，⇒)．そのため，われわれは日本人PWS患者の分子遺伝学的解析を通じ，高齢出産が第1減数分裂不分離後のTRあるいはGCを介したupd(15)mat発症リス

クか否かについて検討を行った⁶⁾．対象は，染色体G-band法で正常核型を示し，メチル化特異的PCR(polymerase chain reaction)によりPWS-刷り込み中心(PWS-imprinting center: PWS-IC)の高メチル化が認められ，母親の年齢情報を入手可能であった日本人PWS患者117名(男性72名，女性45名)である．

a. 発症病因の分類

発症病因は以下の方法で分類した．

①SNRPN遺伝子とそのプロモータに存在するメチル化可変領域を含む領域のFISH(fluorescence in situ hybridization)解析により欠失が見出されたとき，「欠失群」とした．

②FISH解析で欠失が認められなかった症例に対し，患者，両親のDNAを用いて15番染色体長腕上の13座位におけるマイクロサテライト解析を行い⁷⁾，母性UPDが認められたものを「upd(15)mat群」とした．

③マイクロサテライト解析により母性UPDが認められなかった症例に対し，MLPA(multiplex