

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のと同様に, 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。

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 Mil 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のが報告されている (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児であり、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

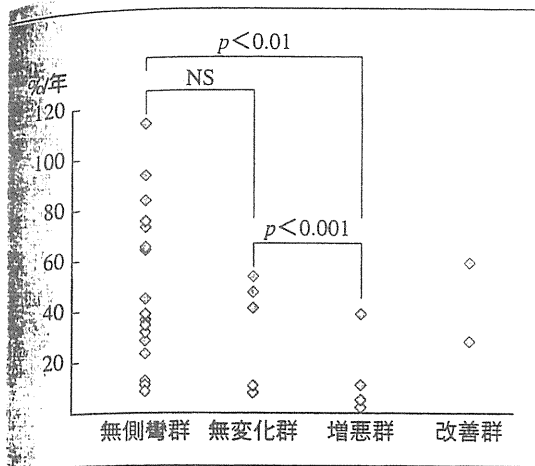


図1 傍脊柱筋の増大率

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く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が、各年齢は 2~16 歳 (中央値 3 歳)、男児 22 名、女児 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

合併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。

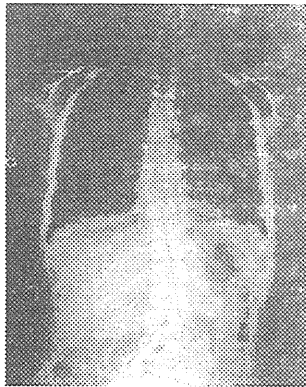
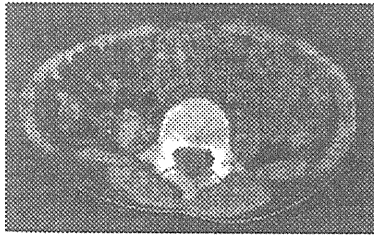
5) 結論

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。

D. 側彎症と傍脊柱筋の増加

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

8歳1ヶ月



11歳1ヶ月

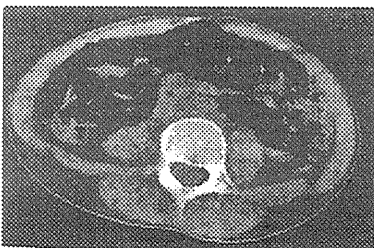


図2 増悪群

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

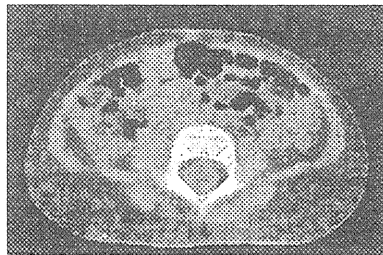
8.0～54.0%/年 (中央値 41.3%/年)、増悪群では 2.2～38.6%/年 (中央値 8.0%/年、図 2)、改善群ではそれぞれ 58.8%/年、27.8%/年であった (図 3)。無側彎群と増悪群、無変化群と増悪群間で有意差が認められた (図 1)。

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

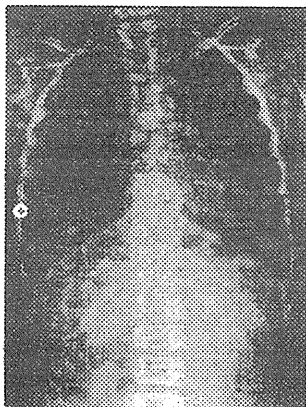
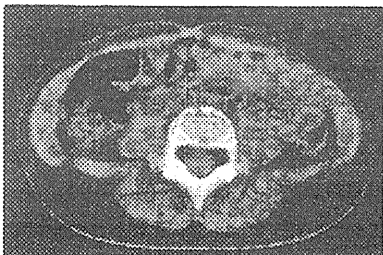


図 3 改善群

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%

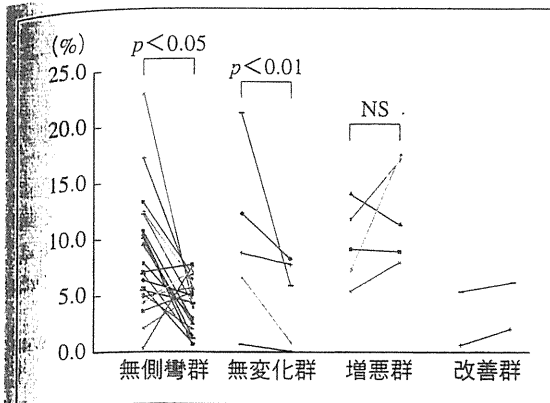


図4 傍脊柱筋の左右差

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

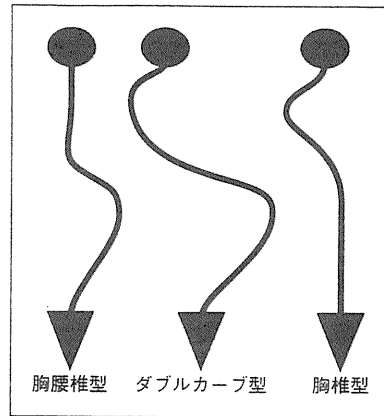


図5 側彎症のタイプ

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

VI 生命予後と死因

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者への成長ホルモン (growth hormone : GH) の使用が世界中で開始され、身長、体組成などへの有効性が多く報告されている¹⁾。一方、2002 年にスイスから GH 使用中患者での死亡が 2 例報告され、2004 年にはカナダからも死亡例が報告された。しかし、この死亡と GH 治療との因果関係は不明である。この因果関係が判然としない大きな要因は、PWS 患者の死因が元来不明であることである。そこで、まず第一に、自験例を中心に GH 非使用死亡群の死亡原因を検討し、PWS 本来の死因を示す。第二に、報告された GH 使用中死亡群の死因を検討する。第三に、GH 非使用死亡群と GH 使用中死亡群間での死亡原因を比較解析し、PWS における GH 治療と死亡原因との関連について述べる。

1 GH 非使用群と使用群患者の死因

検討できた GH 非使用死亡群は、PWS 児・者親の会 (竹の子の会およびプラタナスの会) のメンバー 494 名 (男性 265 名、女性 229 名、年齢 0.1~18 歳) 中、過去 10 年間に死亡した患者 13 名である。死亡原因の情報は、患者家族の了解を得て各主治医と接触し、詳細を聴取した。

GH 使用中死亡群は、論文からの 6 名および製薬会社のデータベースからの 4 名である。同様に情報収集後、死亡要因を解析検討した。

a. GH 非使用死亡群患者

GH 非使用死亡群 13 名は、Holm らの診断基準 p.4 の表 2 参照)²⁾に合致した。13 名中 10 名は染色体 15q11-13 の欠失、1 名は母性片親性ダイソ

ミー (uniparental disomy : UPD)、2 名は不明であった。GH 非使用死亡群 13 名の死亡原因は、年齢により大きく 2 群に分かれた。3 歳以下の群の 7 名中 6 名が、ロタウイルスなどのウイルス感染を契機にした突然死である。このうち、1 歳以下の乳児は哺乳中、母親の腕の中で死亡した。1 名は心筋症で死亡しており、染色体は UPD であった (表 1)。13 名中 5 名は 20 歳以上で、彼らの死因は肥満、糖尿病、その他の合併症 (蜂巣炎、腎不全、心不全、肺栓塞など) に起因した死亡である (表 1)。全例が、いびきや無呼吸などの呼吸器症状を示していた。14 歳と 20 歳の女性が入浴中に亡くなっている。両名ともに死因は不明であるが、肥満はなく、知的レベルも比較的維持されていた。

b. GH 使用中死亡群患者

GH 治療中に死亡した例は、筆者らの調べ得た範囲で現在まで 10 名である (表 2)。年齢は 0.7~15 歳で男性 9 名、女性 1 名である。10 名中 9 名が肥満、7 名が何らかの呼吸器症状をもっており、GH 使用開始から死亡までの期間は 8 名が 4 ヶ月以内である。1 名で GH 開始後にいびきの増悪が認められている。死亡原因は、哺乳中や睡眠中の突然死が 8 名であった。剖検された 4 名では、肺炎の所見が全例で報告されている。

2 死因解析からみえてくるもの

筆者らの検討では、GH 非使用患者では突然死する例が多く、その誘因は年齢により 2 群に大別された。3 歳以下の低年齢群ではウイルス感染などを契機に突然死し、成人では肥満・糖尿病に関

表1 GH非使用患者13名の死因と臨床背景

死亡時年齢	性	死因	染色体15q 一部欠失	BMI (kg/m ²)	糖尿病	呼吸 障害	GH 治療
9ヶ月	M	突然死, ミルク誤飲(?)	+	16.3	-	-	-
9ヶ月	F	突然死, ミルク誤飲(?)	+	18.4	-	-	-
1歳2ヶ月	F	ロタウイルス感染, 下痢	+	12.0	-	+	-
1歳3ヶ月	M	下痢, 脱水	+	13.0	-	-	-
1歳5ヶ月	F	心筋症	UPD	13.4	-	+	-
1歳11ヶ月	M	ロタウイルス感染, 下痢	+	13.6	-	-	-
2歳1ヶ月	M	上気道感染症, 下痢	+	? (肥満なし)	-	-	-
14歳	F	入浴中突然死	+	16.2	-	-	-
20歳	F	入浴中突然死	+	? (肥満なし)	-	+	-
23歳	M	肥満, 糖尿病, 下痢の合併	+	40.6	+	+	-
26歳	F	肥満, 糖尿病, 肺栓塞?	?	40.4	+	+	-
28歳	M	肥満, 糖尿病, 肺栓塞, 腎不全, 心不全	+	45.7	+	+	-
34歳	M	肥満, 糖尿病, 腎不全, 心不全	+	30.3	+	+	-

表2 GH使用中の死亡患者

死亡時 年齢	性	染色体15q 欠失	死因	%BMI	GH使用 期間(月)	死因	剖検所見
7ヶ月	M	あり	呼吸障害	不明	2.5	哺乳中突然死	肺炎
	M	不明	不明	>200	3.0	睡眠中突然死	肺炎
3歳8ヶ月	M	不明	不明	180	6.0	睡眠中突然死	未実施
3歳9ヶ月	F	不明	心不全, 睡眠時無呼吸	190	4.6	睡眠中突然死	未実施
4歳	M	不明	不明	206	3.0	睡眠中突然死	未実施
	M	不明	不明	259	2.2	睡眠中突然死, 敗血症	肺炎
6歳3ヶ月	M	不明	睡眠時無呼吸	144	2.3	扁桃腺, アデノイド摘出後 2週間時突然死	未実施
6歳16ヶ月	M	あり	呼吸障害, 扁桃腺肥大	145	4.0	睡眠中突然死	未実施
9歳	M	不明	過呼吸	202	0.4	呼吸不全	未実施
15歳	M	不明	不明	224	7.0	肺炎	肺炎

連した病因で突然死する例が多かった。GH 使用患者では、肥満を伴う男性で何らかの呼吸器症状を呈した患者において、GH 療法開始後4ヶ月以内に突然死する例が多かった。

a. GH非使用の3歳以下での死亡例

筆者らの検討では、1歳以上3歳以下の死亡患者5名の多くは、発熱、下痢、上気道炎などのウイルス感染症を契機に死亡している。しかし、ウイルス感染そのものは重篤ではなく、下痢に伴う脱水も軽度であった。うち4名は入院中、看護師の見回りのあとに突然死している。Stevensonら³⁾と Schrandt-Stumpelら⁴⁾が類似の結果を報告して

いる。Stevensonら³⁾は8名の死亡患者を報告しており、うち6名が3.5歳以下であり、6名全員が発熱あるいは消化器症状を契機に突然死している。また、幼小児での死亡は決して肥満とは関係なく、ウイルス感染を契機に突然死することを強調している。Schrandt-Stumpelら⁴⁾は、1歳以下の乳児3名がミルク誤飲に関連した低換気で死亡し、1~5歳の患児は発熱、下痢など軽度のウイルス感染症を契機に死亡したと報告している。

筆者らの結果は彼らの結果と類似し、患者の死因は下痢、発熱に伴う突然死例が多かった。1歳以下で死亡した乳児2例は、哺乳中に母親の腕の

死亡している。1~2.1歳の幼児5名は、下痢、嘔吐に伴う突然死であった。全例肥満は認めなかった。これらの所見から、乳幼児の死亡原因は腸炎とは関係なく、視床下部の呼吸中枢や体温中枢の異常に起因する可能性が推察される。

1名の患者が心筋症で死亡している。現在まで、心筋症で死亡したPWS患者は4名報告されている。Ahmad⁵⁾らは2名の患者を報告し、彼らの染色体15qの欠失領域が通常の欠失に比較して広範囲であることを報告した。この欠失領域内には常染色体優性の肥大型心筋症の関連遺伝子ACTC (cardiac alpha actin gene)が存在しており、これが心筋症の病因と結論づけている。Schrandt-Stumpel⁴⁾らは、35歳で死亡した心筋症の患者において、染色体欠失の範囲は通常の15q11-13であったと報告している。Stevenson³⁾らは、9ヶ月齢の心筋症患者で染色体は母性UPDであった例を報告している。筆者らの患者は調べ得た範囲で5例目の心筋症合併患者であり、UPDとしては2例目である。このように、心筋症5例中3例が欠失型、2例がUPDであった。もし、ACTC遺伝子がPWSの心筋症発症に関連があるとするならば、母親由来のACTC遺伝子はメチル化され、父親由来のACTC遺伝子のみ活性があると仮定すると説明可能かもしれないが、ACTC遺伝子にインプリンティングのかかっている証拠はなく、現在まで全く因果関係は不明である。そのため、患者のフォロー、特にGH治療に際して心筋症のチェックは不可欠である。

b. GH非使用の20歳以上での死亡例

5名全例が生前から何らかの呼吸器系の問題を呈しており、うち4名では高度肥満と糖尿病を伴っていた。下肢の蜂巣炎は高度肥満を伴う患者で遭遇する重大な症状である⁶⁾。蜂巣炎は軽度の外傷から、あるいは全く誘引なく発症し、治療に難渋したり敗血症に進展する場合があるため、臨床現場では早期からの抗菌薬での治療が不可欠である。

2名の患者は肺栓塞を合併している。この事実は患者、とりわけ高度肥満を有する患者が胸痛を訴えた場合、肺栓塞も念頭におき、慎重に対応する必要を示唆している。元来、PWS患者は痛覚が鈍であるため、彼らが痛みを訴える場合は重大な

問題がある可能性を考えて対応することが、臨床現場では大切である。

14歳と20歳の2名が入浴中に死亡している。同様の事象はすでに報告されており³⁾、その死亡原因として高度肥満との関連が推察されている。しかし、筆者らの患者2名に肥満はなかった(表1)。PWS患者の呼吸中枢における低酸素に対する感受性は、肥満の有無にかかわらず低下していることが報告されている^{7,8)}。この視床下部の呼吸中枢障害が入浴中の死亡の誘引である可能性は否定できない。

c. GH使用中死亡例

GH使用中の死亡例がはじめて報告されてから^{9,10)}、GHと死亡の関連が問題視されている^{9~11)}。現在まで、筆者らが調べ得た範囲では世界で10名のPWS患者がGH使用中に死亡している。GH使用中、1歳以下の乳児が哺乳中に突然死しており、同様の事象が筆者らのGH非使用中の患者で2名、Schrandt-Stumpel⁴⁾らの患者で3名報告されている。このことは、1歳以下の乳児ではGH使用の有無にかかわらず、視床下部機能障害による突然死が起こり得ることを示唆している。

GH非使用の3歳以降の患者の突然死は、筆者らの患者でも、Stevenson³⁾らやSchrandt-Stumpel⁴⁾らの報告からでもまれである。しかしGH使用群では、3歳以降の幼児も突然死しているケースが多い。このようなGH使用群と非使用群との間の死亡患者の年齢分布の差異は、GH使用が死亡原因となっている可能性を示唆するかもしれない。

死亡患者10名中7名がGH使用前から何らかの呼吸器系の異常(不整呼吸、喘息、いびき、扁桃腺肥大、低換気など)を示し、GH使用開始後4ヶ月以内の死亡が8名に及んでいる点を考慮すると、GH使用が呼吸障害を増悪させ死に至った可能性も否定できない。事実、GH使用に伴いいびきが増悪した例が報告されている^{11,12)}。Someya¹³⁾らは、GH使用開始後、アデノイドが肥大し呼吸障害が増悪した症例をMRIを用いて明らかにしている¹³⁾。これらの報告は、GH使用がアデノイドや扁桃腺などのリンパ組織の増殖を促し呼吸障害を増悪する可能性を示唆している。一般的に、PWS患者では中枢性と閉塞性の呼吸障害の存在

が知られている。中枢性呼吸障害は、視床下部異常に起因したREM睡眠異常^{14,15)}によるものが報告されている。閉塞性呼吸障害は種々の要因、たとえば、筋緊張低下、下顎低形成、短頸、肥満などの関与が推察される。肥満度が悪化すれば酸素飽和度が低下し、無呼吸・低換気などの頻度が高くなる¹⁵⁾ことが報告されている。そのため、肥満度の強い患者ではGH使用開始時に注意を要する。事実、GH使用中死亡患者10名中9名が肥満を呈している。

PWS患者へのGH投与量(0.245 mg/kg/週)はGH分泌不全症患者への投与量(0.175 mg/kg/週)に比して多く、かつ体重が増えるといっそうGH投与量が多くなり、リンパ組織の肥大を増強する可能性があると思われる。そのため筆者らは、高度肥満を伴うPWS患者へのGH投与量が過量となる可能性を危惧し、測定体重を使用せずに、身長からの理想体重に換算してGH投与量を決定している。現在、筆者らの施設では、1例もGH使用中の死亡者が存在していない。

とりわけ、死亡患者7名全員が男児であることから、GH療法開始時、男児で、肥満を伴い、呼吸器症状のある患者では、GH療法開始4ヶ月間は十分な注意のもとに治療を行う必要がある。なお、GH使用群で突然死をきたした症例に男児が多いという性差は、元来のPWSの肥満が女児に比較し男児で高度であることも関与しているかもしれない。

筆者らは、現在のGH使用上の注意の一案として以下のことを考慮している。第一に、呼吸機能モニタリング検査を治療開始前、開始後1ヶ月に実施している。開始前に異常が存在する場合には、入院下でGH治療を開始している。第二に、肥満を伴うPWS患者へのGH投与に関しては、身長からの理想体重に換算してGH投与量を決定している。第三に、GH使用開始4ヶ月はGH投与量を半量以下として少量で開始している。体組成改善、筋力向上はこの量でも十分な効果がみられる。

◎おわりに

GH非使用群494名中、10年間で死亡した患者は13名であった。死亡原因は2群に大別された。

3歳以下ではウイルス感染を契機とした突然死、成人では肥満・糖尿病に伴う合併症での死亡が目立った。1歳以下では、視床下部機能異常に起因した乳児突然死を呈する可能性が示唆された。

GH使用群では、現在までに10名の死亡が報告されている。GH使用によるリンパ組織増大に伴う閉塞性呼吸障害増悪の関与が否定できないため、肥満と呼吸障害の存在する患者ではGH使用開始後、少なくとも4ヶ月間は十分な注意を要する。

文 献

- 1) Obata K, et al. : Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16 : 155-162, 2003
- 2) Holm VA, et al. : Prader-Willi syndrome : Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91 : 398-402, 1993
- 3) Stevenson DA, et al. : Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome : Report of ten individuals. *Am J Med Genet* 124 : 158-164, 2004
- 4) Schrandt-Stumpel CT, et al. : Prader-Willi syndrome : causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet* 124 : 333-338, 2004
- 5) Ahmad MU, et al. : Dilated cardiomyopathy in two infant with Prader-Willi syndrome and cytogenetically visible microdeletion of 15q11-14 [abstract]. *Am J Hum Genet* 69 : 580, 2001
- 6) Butler JV, et al. : Prevalence of, and risk factor for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome : A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 44 : 248-255, 2002
- 7) Arens R, et al. : Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 77 : 2224-2230, 1994
- 8) Schluter B, et al. : Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 156 : 65-68, 1997
- 9) Eiholzer U, et al. : Fatal outcome of sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. *Horm Res* 58 (Suppl. 3) : 24-26, 2004
- 10) Nordmann Y, et al. : Sudden death of an infant with Prader-Willi syndrome-not unique case? *Biol Neonate* 82 : 139-141, 2002
- 11) Vliet GV, et al. : Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 144 : 129-131, 2004
- 12) Grugni G, et al. : Death in Children with Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy : report of 3 new cases. *Horm Res* 62 : 170, 2004
- 13) Someya T, et al. : Sever sleep apnea caused by adenoid hyperplasia in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 : 69-72, 2005
- 14) Hertz G, et al. : Sleep and breathing patterns in patients with Prader-Willi syndrome : Effects of age and gender. *Sleep* 16 : 366-371, 1993
- 15) Hertz G, et al. : Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome : The role of obesity. *Am J Med Genet* 56 : 188-190, 1995

VII 治療

3 成長ホルモン補充療法

獨協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎

成長ホルモン (growth hormone : GH) 治療が、わが国では 2002 年 1 月から開始され、PWS 患者の QOL が飛躍的に改善してきている。PWS は 1956 年にはじめて報告され¹⁾、1981 年に染色体 15 番 q11-13 の欠失が病因であることが明らかになり²⁾、1989 年にはその欠失がすべて父親由来の染色体で起こっていること、他に、15 番染色体が双方とも母親由来である母性片親性ダイソミーや刷り込み中心異常などが相次いで報告された³⁾。診断法の発展も、1980 年代は G-band 法、その後 1990 年代は FISH (fluorescence in situ hybridization) 法、2000 年にはメチル化試験での診断法が確立した。このように PWS は、はじめて報告されてから 2000 年頃までは、病因解明と診断法確立に向けて大きく進歩したが、治療法の進歩は遅々として進んでいなかった。しかし、診断法の進歩から早期診断が可能になり、同時に GH 治療が、EU 諸国、米国などではじまり、その効果は多くの医療従事者の予想を上回るものであった。

1 GH 治療の注意点

GH 治療で注意すべき 3 点とは、①糖尿病、②閉塞性呼吸障害、③側彎症、である。GH がインスリン感受性を低下させ糖尿病発生のリスクを高くする可能性への危惧は、GH 適応認可の段階でも大きな問題となった。しかし実際は、GH 使用により活動性が増加し、血糖上昇や HbA1c の増加はみられないことが判明している。ただし、一貫したカロリー制限が守られていることが条件である。呼吸と GH の関係は、GH が中枢性無呼吸な

ごにより効果を及ぼすことが知られており、中枢の CO₂感受性がよくなることなどは以前から知られている⁴⁾。問題は、GH 使用に起因したアデノイドや扁桃腺肥大で閉塞性呼吸障害の増悪の可能性が出てくることである。しかしこの現象は、GH 開始 4 ヶ月までの注意と少量投与で対応可能である (後述)。未解決の主問題は側彎症である。GH の側彎への影響は後述するが、GH 使用による身長加速が側彎症に悪影響を及ぼし、一方、筋力向上が側彎症に好影響を及ぼすと考えられる。このどちらの効果が強く出るかの判断材料は現在までない。側彎症に関しては、今後、さらに症例の積み重ねが必要であるが、現在までの報告では、GH 使用は側彎症の頻度を上昇させないといわれている⁵⁾。

2 GH 治療の効用

a. 身長改善効果

PWS 患者の平均出生時身長は、男子 48.0 cm、女子 48.0 cm で、健常児と比較して有意差はなかった¹⁾。身長の成長パターンは男女とも類似のパターンを示し、思春期まで PWS の平均身長は健常者の -2 SD に沿って経過し、思春期あたりで (男性は 13 歳頃、女性は 11 歳頃) 健常者の 3rd% を大きく下回った。最終身長は、男性で 147.7 ± 7.7 cm、女性で 141.2 ± 4.8 cm であった。最終身長は健常者と比較して、男性では 21.9 cm、女性では 15.8 cm 下回り、男性の低身長が目立った。欧米でのデータをみても、男性が 22.2 cm、女性が 15.0 cm 下回っている。この人種間を超えた男女の最

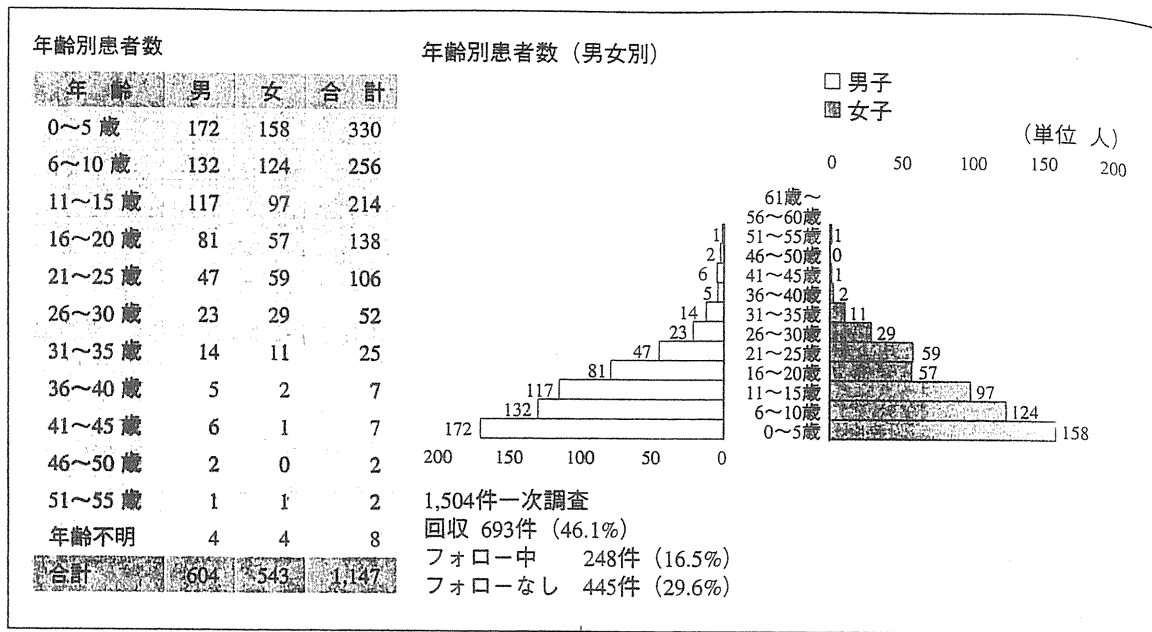


図1 PWS患者の年齢分布

終身長差は、通常、思春期での身長獲得が男性で25~30 cm、女性では20~25 cmと差があることから、思春期での身長加速の乏しいPWS患者では、この差が反映するのかもしれない。遺伝子型の区別では、出生時身長は片親性ダイソミー患者が欠失患者に比較して有意に低かったが、身長の成長曲線パターンや最終身長に有意差はなかった⁶⁾。

PWS患者へのGH適応は低身長(健常者の-2SD以下)の患者にのみ認められているため、患者の約半数が使用可能である。わが国でのPWS患者の年齢分布は図1のとおりであり、GH治療の対象となる15歳以下は全国に約800人と推定される。この半数の約400人がGH治療の対象者と考えられる。GH治療は、2002年1月~2009年3月で287人に実施されている。すなわち、約70%(287/400人)の患者が治療をすでに受けていることになる。

GH治療による身長獲得効果は良好で、GHが十分に使用可能であれば、両親から算出した最終予測身長に到達可能な例もある(図2)。

一般的には、PWSではGH治療により少なくとも5年間は有意差をもって身長獲得が認められる。一方、GH分泌不全症などに対してGHを使用したときには、使用開始後3年間は有意差をもって身長獲得が認められるが、それ以降は有意

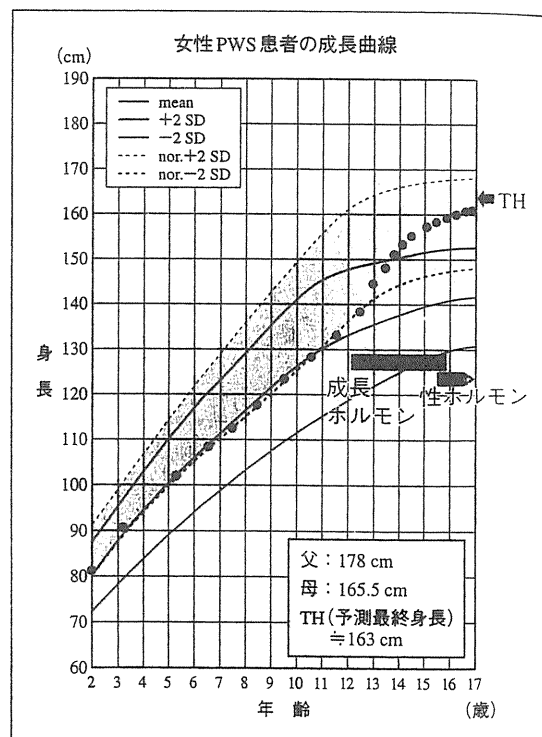


図2 良好な身長獲得を示した例

〔製作者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院小児科(禁無断転載、複製)〕

差がなくなる。これは、PWS患者ではもともと性腺機能不全があり、これが身長獲得には好影響をもたらしている可能性がある⁷⁾(図3)。

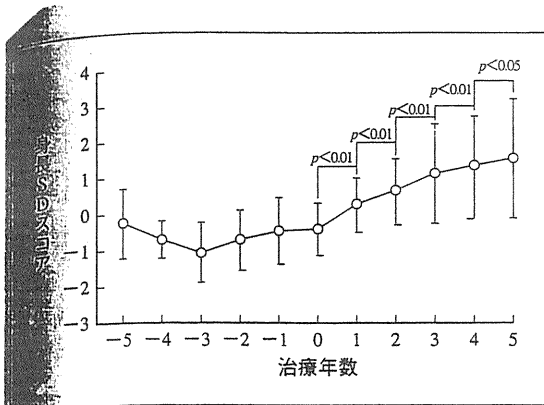


図3 GH 治療開始前後での身長 SD の改善

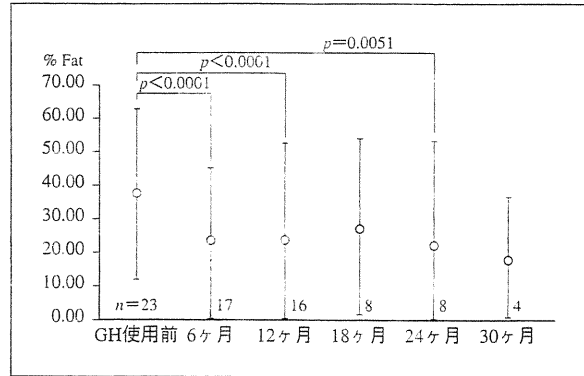


図4 GH 治療後の体組成変化

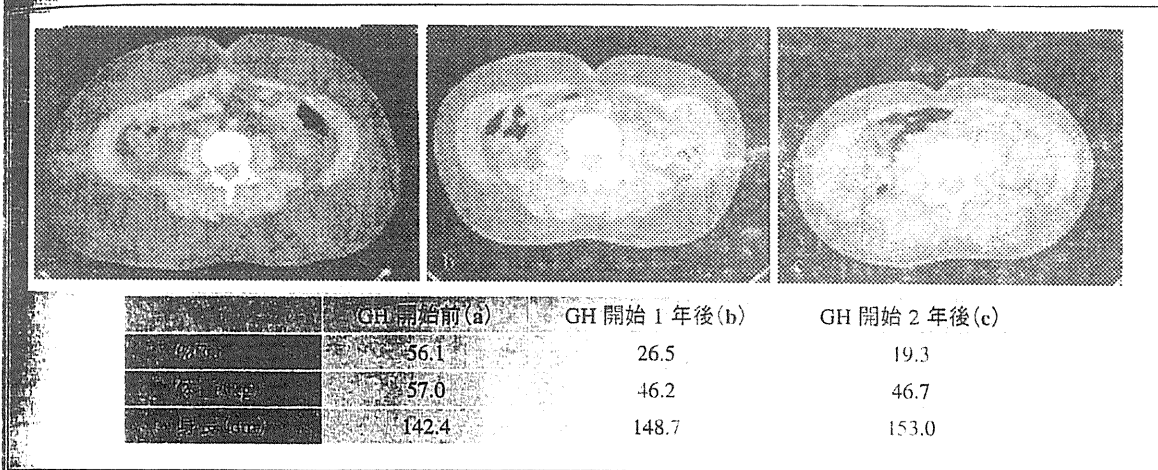


図5 GH 治療開始後、CT スキャンでの皮下・内臓脂肪の変化

現在まで、GH 治療による平均最終身長は、男性で 158.0 cm、女性で 147.7 cm であったが、今後、患者数を積み重ねたうえでの判断が大切である⁶⁾。

b. 体組成改善効果

PWS 患者での GH 治療の最大の目的は、体組成改善と筋力向上である (GH 適応認可交渉では、厚生労働省は低身長を適応基準とし体組成改善での適応は認可しなかった。これは、GH が抗肥満薬として使用されることを危惧した米国の意向が関係していると思われる。EU 諸国では体組成改善も適応基準である)。体組成 (%Fat) は、GH 治療開始後半年で著明に改善し、以後もゆっくりと改善傾向が続く⁷⁾ (図 4)。

臍部での 1 cm スライス CT スキャン解析では、皮下脂肪、内臓脂肪ともに著明に改善し、%Fat の改善も明らかである (図 5)。

現在では、男性で身長が 156.4 cm、骨年齢が 17 歳、女性で身長 146.2 cm、骨年齢 15 歳を過ぎると GH 治療を中止しなければならない。GH 治療中止後の体組成悪化が危惧されているが、現在まで GH 治療中止後の体組成解析のデータはない。図 6 に示すように、GH 治療終了後に内臓脂肪、皮下脂肪の再増加がみられる患者が多いため、今後、成人での GH 継続使用認可獲得が大切な課題である。

c. 突然死との関連

PWS に対し GH 治療が開始されてまもなく、乳児の死亡例が報告され、2002 年から高度肥満や高度の呼吸障害のある PWS 患者に対する GH 治療が禁忌となった。しかし、この際、高度肥満や高度呼吸障害の定義がなく、臨床現場で混乱が起こった。そのとき、世界中が PWS の自然死の病

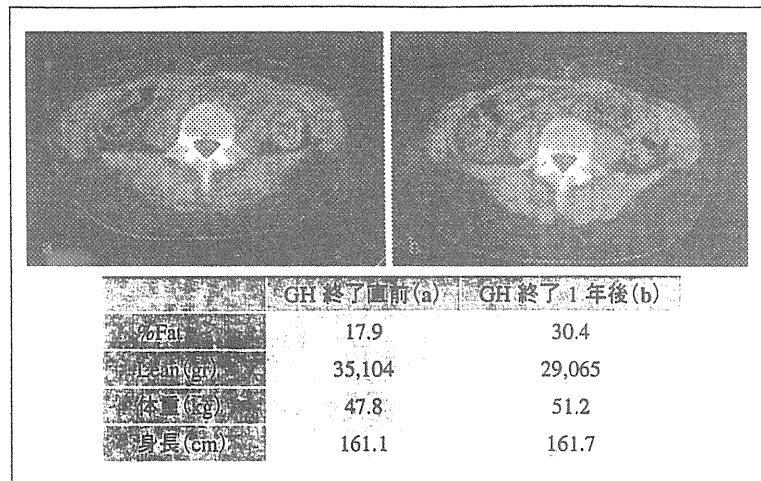


図6 GH 治療終了後の皮下・内臓脂肪の変化

因が解明されていないことに気づいた。筆者らも、わが国での PWS 患者の死亡原因が解明されていないことに気づき、家族会（竹の子の会、バナナスの会）の協力のもと GH を使用していない患者の死亡原因の解明を実施した〔詳細は「生命予後と死因」(p.79) 参照〕。死因は大きく二つに大別され、3 歳以下ではウイルス感染時の呼吸停止、成人では肥満・糖尿病に起因した合併症（肺性心、呼吸障害、肺塞栓など）である。逆にいえば、3 歳を過ぎれば肥満・糖尿病を発病しなければ生命予後は悪くないということであった。GH 治療患者では年齢の区別なく呼吸障害（いびき、無呼吸など）を基盤に有し、肥満を伴う患者の突然死が多かった。さらに、死亡時期は GH 治療開始後 4 ヶ月以内の患者が多く、GH 治療と死因に何らかの関連が推察された。GH 治療開始後、いびきが増悪したため GH 投与を中止すると改善し、その後、再投与で再増悪を認めた例や、画像上に気道狭窄を示す例が報告され(図 7)、GH によってアデノイドや扁桃腺が肥大し閉塞性呼吸障害が増悪する可能性が推察された^{8,9)}。

GH 治療開始 4 ヶ月までは、上気道狭窄に注意する。特に低年齢児では、GH 投与量を半量以下で開始し、4 ヶ月を過ぎてから適応量へ増量することが望ましい。GH 適応量の半量以下でも、体組成、筋力向上、活動性向上などの効果がみられることが多い。

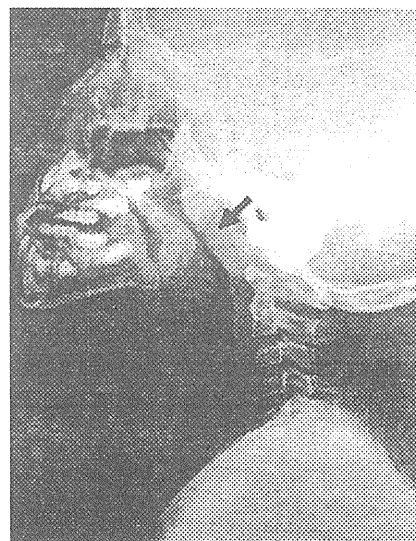


図7 アデノイド肥大に伴う上気道閉塞所見

〔Someya T, et al : Severe sleep apnea caused by adenoid hyperplasia in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14(Suppl. 22) : 69-72, 2005〕

d. 側彎症との関連

PWS 患者での側彎症の頻度は高く、欧米では 60~80%、わが国では 50%くらいと報告されている。わが国での頻度が欧米人に比して低いのは、肥満度の差であることが推察されている。本症での側彎の病因は不明であるが、幼小児より成人で高頻度にみられることから、長期にわたる筋力低下の影響による筋原性側彎と考えられている

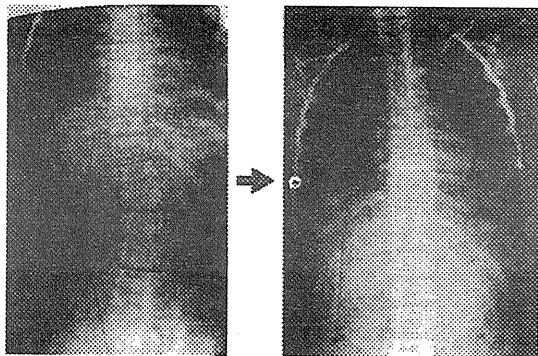


図8 GH治療で側彎症改善例
 ①治療中の側彎改善例はGH治療開始年齢が3~4歳である

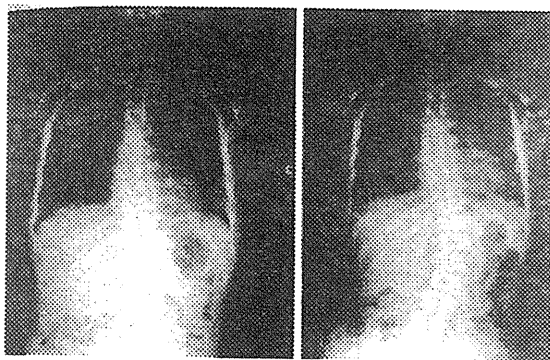


図9 GH治療で側彎症増悪例
 a: Cobb角30°, b: Cobb角40°
 ①GH治療開始6ヶ月の側彎増悪例

〔側彎症〕(p.62) 参照). GH治療が側彎症に及ぼす影響を与えるかは議論があるが、現在まで、GHにより側彎症の頻度が高くなる、あるいは増悪するというまとまった報告はない。むしろ、GHは側彎症の頻度および程度を悪化させないとする報告が多い¹⁰⁾。GHは側彎症に対してよい影響と悪い影響がある。GH治療による筋力向上、とりわけ傍脊柱筋の増加は側彎症を予防あるいは改善させる可能性がある。逆に、身長促進は側彎を悪化させる。このどちらの影響が強くなるかの予測は困難である〔側彎症〕(p.62) 参照)。筆者らの経験ではGH治療中、側彎症の程度は「変化しない」「増悪する」「改善する」など多彩であったが、3~4歳頃からGH

表 GH治療有無での側彎症頻度の比較

GH 使用	側彎症
あり 41名	20名(48.8%)
なし 31名	13名(41.9%)
合計 72名	33名(45.8%)

両群間に統計学的有意差なし

治療を開始した群で側彎症の改善例が多かった(図8)。ただし、増悪例にも注意を要する(図9)。また、GH使用群と非使用群の両者間に側彎症発生頻度に有意差は出なかった(表)。GHと側彎症の関係は今後の症例の積み重ねが大切である。

文 献

- 1) Prader A, et al.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleiwuchs, Kryptorchidismus und Ologophrenie nach mytoniertigem Zustand im Neugeborenen. *Schweiz Med Wochr* 86: 1260-1261, 1956
- 2) Ledbetter D, et al.: Deletions of chromosome 15 as a cause of Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 304: 325-329, 1981
- 3) Nicholls RD, et al.: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342: 281-285, 1989
- 4) Lindgren AC, et al.: Growth hormone treatment increases CO2 response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 158: 936-940, 1999
- 5) Nagai T, et al.: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140A: 1623-1627, 2006
- 6) Nagai T, et al.: Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 95: 130-134, 2000
- 7) Obata K, et al.: Satisfactory Effect of Growth Hormone treatment in Patients With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16: 155-162, 2003
- 8) Nagai T, et al.: Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with and without growth hormone treatment. *Am J Med Genet* 136: 45-48, 2005
- 9) Someya T, et al.: Severe sleep apnea caused by adenoid hypertrophy in a boy with Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 (Suppl. 22): 69-72, 2005
- 10) Nagai T, et al.: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140A: 1623-1627, 2006

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

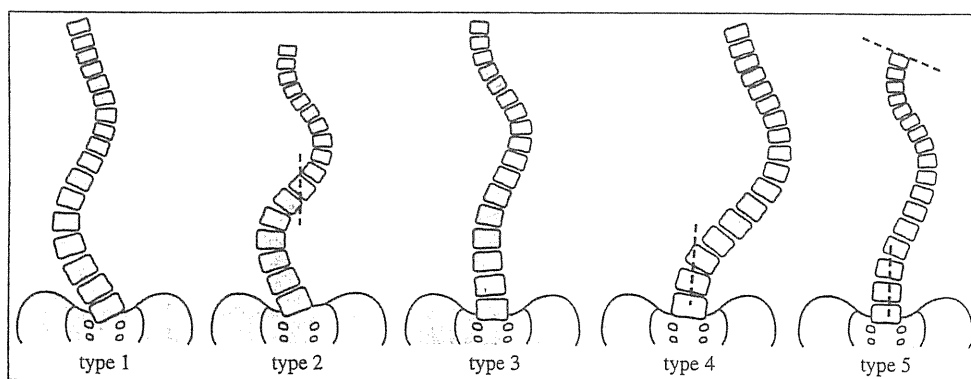


図1 King 分類 (特発性側彎症)

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





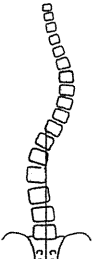






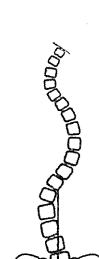



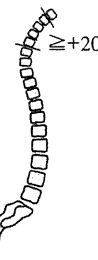
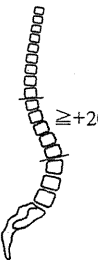
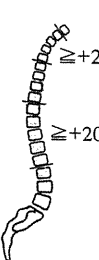
		カーブタイプ(1~6)					
要因		type 1 主胸椎カーブ (MT)	type 2 ダブル胸椎カーブ (DT)	type 3 ダブルメジャーカーブ (DM)	type 4 トリプルメジャーカーブ (TM)	type 5 胸腰椎/腰椎カーブ (TL/L)	type 6 胸腰椎/腰椎-主胸椎カーブ (TL/L-MT)
A	中仙骨垂線は椎安定部の椎根間を通過	 1A*	 2A*	 3A*	 4A*		
B	中仙骨垂線は椎カーブの椎側彎凹側の椎根に接触	 1B*	 2B*	 3B*	 4B*		
C	中仙骨垂線は完全に腰椎カーブの椎側彎凹側の内側を通過	 1C*	 2C*	 3C*	 4C*	 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)