

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：側弯症分野」

研究分担者 氏名 村上 信行
所属・職位 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科 准教授

研究要旨

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi Syndrome: PWS) は、1956年に Prader, Labhart および Willi らにより初めて報告された疾患である。PWS は染色体 15q11-13 領域の父性発現遺伝子の機能喪失に起因する。PWS の主症状は以下の3徴候に大別される。奇形徴候（小さな手足、アーモンド様の目、躯幹部中心の肥満、色素低下など）、内分泌学的異常（低身長、肥満、糖尿病、性腺機能不全など）、精神・神経学的異常（筋緊張低下、知的障害、認知障害、不適応行動など）である。PWS の臨床的特徴は年齢に伴って臨床像が変化することである。新生児期には著明な筋緊張低下がみられ、これによる哺乳障害・体重増加不良がみられる。また、短小陰茎、陰嚢低形成、停留精巣をみる。乳児期には筋緊張は徐々に改善するが、精神運動発達遅滞を呈する。幼児期から過食傾向が出現し、肥満傾向となる。年齢に伴って高度肥満・糖尿病などを発症する。思春期には二次性徴発来不全・特徴的な頑固な性格を示し、不適応行動などがみられる。成人期には躁鬱病やパニック障害などの精神症状が出現する。

側弯症は、PWS患者の約40%に合併し、その内の28%（全体の10%）が側弯手術となるPWSにおいて重大な合併症の一つである。PWS患者に側弯症がこのように高頻度に合併する原因としては体幹の筋力低下・筋緊張低下などがあげられているが、明確にされていないのが現状である。本分担研究ではPWS診療の標準化をめざし、PWS診療ガイドラインの側弯症分野を担当し、作成する。クリニカルクエスチョン（CQ）を設定、論文の抽出、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi Syndrome: PWS) の側弯症分野の診療ガイドライン作成

CQ5 コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断法は？

CQ6 骨密度は低下しているか？

CQ7 側弯症と骨密度の関連は？

B. 研究方法

PWSの診療ガイドラインにおける側弯症分野に関わるクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成する。

CQ1 側弯症発症の原因は何か？

CQ2 側弯症予測可能か？

推奨度 3

エビデンスレベル C

側弯症は、脊椎が連なり形成される脊柱が側方または前・後方に湾曲するものである。側弯症には原因不明の特発性側弯や基礎疾患があり生じる症候性側弯がある。PWSにみられる側弯症は、症候性側弯の一つである。Prader-Willi症候群（PWS）患者では、上位胸椎が後湾し、頸椎が前湾することが多くみられ、PWSにおける側弯症発症は体幹の筋緊張低下が関わっていると考えられている。しかしながら、側弯症発症原因に関する報告は少なくエビデンスレベル

C. 研究結果

側弯症分野のCQとして以下の9つである。

CQ1 側弯症発症の原因は何か？

CQ2 側弯症予測可能か？

CQ3 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

CQ4 側弯症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？

は低い[1, 2, 4, 5]。そのため発症原因については未だ不明である。

側湾症の予測に関しては股関節異形成、下肢不整列、足の奇形および脊椎後弯などを合併するものに多くみられ[3]、このような合併症がみられる PWS 患者では側湾症発症に注意すべきである。また、傍脊柱筋の左右差は側弯発症・増悪に関連する因子と考えられ、傍脊柱筋の左右差がみられる PWS 患者では側湾症発症・増悪に注意すべきであるが[2]、さらなる検討が必要である。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND pathogenesis
49 本のうち 3 本抽出

1. Butler MG, et al. Growth hormone receptor (GHR) gene polymerism and scoliosis in Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res. 2018 Apr;39:29-33.

エビデンスレベル 2b

32 名の中等度から重度の側弯症の合併した PWS 患者（平均年齢 16.9 歳）と 41 名の側弯症の合併のない PWS 患者（平均年齢 30.8 歳）を対象に成長ホルモン受容体 (GHR) の多型について検討。GHR d3/d3 は側弯 8 例中 2 例に、GHR d3/f1 は 25 例中 11 例に認められたが、GHR の多型と側弯症の関連は示されなかった。

2. Murakami N, et al. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. Am J Med Genet A. 2012 Jul;158A(7):1628-32.

エビデンスレベル 3

GH 療法中の 35 名の日本人 PWS 患者（2 歳から 16 歳）について後方視的に側弯の経過と傍脊柱筋の関連について評価。側弯症の非合併群 22 名、側弯合併は 13 名（37.1%）であり、その中で側弯症の変化無い（側弯症非変化）群 5 名、側弯症を合併し、増悪した（側弯症増悪）群 6 名、そして側弯症合併し、改善がみられた（側弯症改善）群 2 名である。臍高で撮影した腹部 CT で傍脊柱筋の面積を測定し、その増加率と左右差についてそれぞれの群間で比較検討。傍脊柱筋の増加率や傍脊柱筋の左右差を検討することにより本症側弯症増悪の予測因子である。

3. Shim JS, et al. The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome. J Pediatr Orthop. 2010 Jun;30(4):390-5.

エビデンスレベル 3

36 名の PWS 患者を対象にした後方視的研究である。脊椎、股関節、下肢、そして足について放射線学的に評価し、年齢、性、身長、体重、肥満度などの関連および放射線学的に評価した所見について関連を検討。側弯症は 36 名中 23 名（63.9%）に認められた。側弯症は下肢不整列、後弯および足の奇形を合併していることが多い。

その他の論文

4. Sone S. Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome. Brain Dev. 1994 May-Jun;16(3):183-8.

エビデンスレベル 3

後に PWS と臨床診断された 11 例の生検筋と後に筋緊張低下と精神発達遅滞のみと診断された生検筋について組織科学的に比較研究。中枢神経性の組織変化とは異なっており、筋線維の未熟性、筋線維タイプの不均衡を示唆している。これらが本症の筋緊張低下および筋力低下に関連する。

5. 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. 2009 Apr;94(4):1274-80.

エビデンスレベル 1b

91 名の PWS 患者において GH 治療と側弯症との関連性を検討した他施設共同研究であり、無作為比較対照試験である。体幹除脂肪体重（体幹の筋量）と側弯症の重症度とに関連がある。

CQ3 側弯症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS 患者の側弯症治療に関連する報告はあるが[1-3]、その治療介入についての報告はない。このため特発性側弯症などの治療介入を参考にすると下記の如くである。

側弯症のコブ角 30 度以上でコルセット、ギブスなどでの保存的治療、コブ角 60 度から 80 度では側弯手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側弯症手術が推奨される。

コルセット、ギブスなどの治療に関しては、その側弯症の程度により治療効果が異なるため進行速度などを加味し、治療計画の変更が必要である。なお、PWS 患者の側弯症治療、特に手術では術後合併症などの報告が多く、術後合併症などを十分考慮し、治療介入をするべきである。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND treatment

59 本中 3 本抽出

1. Oore J, et al. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Orthop. 2018 Feb 2. doi: 10.1097/BPO.0000000000001123.

エビデンスレベル 3

多施設共同の後方視研究。10 歳以下でコブ角 10 度以上の側弯症（早期発症側弯）を発症した 23 名の PWS 患者が対象。コルセットで治療を行った患者 10 名、グローウイングロッド法などの成長を考慮した側弯手術で治療を行った患者 13 名について治療開始後 2 年の側弯、後弯などの指標について検討。早期発症側弯合併例では、治療開始 2 年後のコルセット治療、側弯手術でも同程度の効果。手術の方がコブ角などの改善度は大きい、合併症はコルセットでは 30%であるのに対して側弯手術では 85%と多い。

2. Greggi T, et al. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. Scoliosis. 2010 Jun 15;5:11.

エビデンスレベル 3

側弯症を合併し、整形外科手術を行った PWS 患者 6 例の後方視研究。3 例に重度の術後合併症（矯正による脊髄神経麻痺、矯正器具の離脱、頸胸椎後弯）がみられた。術後合併症が多いことへの注意が必要である。

3. Accadbled F, et al. Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 15;33(4):394-401.

エビデンスレベル 3

側弯症手術を行った PWS 患者 16 名についての後方視的研究。手術前、後および最終経過観察時について検討している。9 名に重大な合併症がみられ、内 4 名に高度後弯、2 名に深部感染症、1 名に一過性麻痺などがみられた。4 名の後弯症患者は再手術が行われ、3 名に脊髄損傷が残存。

CQ4 GH 治療は側弯症にどのような影響を与えるか？

推奨度 1

エビデンスレベル A

側弯症は Prader-Willi 症候群 (PWS) においては高頻度に見られる合併症の一つであり、側弯症は 1993 年の Holm et al. が作成した診断基準の副症状の一つに入れられている。PWS 患者における側弯症の頻度は、37.5-45.8%であった [3-6]。PWS 患者の年齢による側弯症頻度の検討を 2006 年に Nagai et al. が報告している [6]。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%と急に頻度が増加することを報告した。2008 年の Wijngaarden et al や Odent et al. が同様の報告を行っている [5, 6]。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 歳以降に側弯症の頻度が急増するため側弯症の発症について十分注意して診療を行う必要がある。

高頻度に側弯症を合併する PWS 患者において成長ホルモン (GH) 療法より生じる身長伸びが側弯症の発症、増悪に関連することを危惧された。2006 年に Nagai et al. が最初に GH 療法の有無での側弯症合併頻度に差がないことが報告した [6]。その後エビデンスレベルの高い報告 [4-6] がなされた。その結果、PWS 患者において成長ホルモン療法は側弯症の発症・増悪に関連しないとされ、ガイドラインなど [1, 2] にも記載された。成長ホルモン療法は側弯症を合併する PWS 患者においても禁忌ではなく、側弯症の発症・増悪に関連するものではない。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND growth hormone treatment

35 本中 6 本抽出

1. Cheri LD, et al. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013 June; 98(6), E1072-87. **エビデンスレベル?**

PWS 患者における成長ホルモン療法のガイドライン。側弯症に関しては、側弯症は成長ホルモン療法の禁忌ではなく、側弯症の発症・増悪に関連しないとしている。

2. Tauber M, et al. Sequelae of GH treatment in children with PWS. Pediatr Endocrinol Rev. 2016 Dec;14(2):138-146.

エビデンスレベル?

PWS 患者における成長ホルモン療法の安全性、副反応についてのレビュー。成長ホルモン療法は側弯症を悪化させると論理的には考えられていたが、全ての報告で PWS において成長ホルモ

ン療法は側弯症を発症・増悪させることはないとしている。

3. Odent T, et al. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2008;122:499-503.

エビデンスレベル 2b

PWS 患者 133 名に対する側弯症についての多施設共同での後方視的縦断研究。PWS 患者の診断は遺伝学的に行われている。側弯合併率に遺伝原因、成長ホルモン療法の有無に関連は認められなかった。

4. Nakamura Y, et al. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J.* 2009 Oct;9(10):809-16.

エビデンスレベル 3

PWS 患者 101 名における側弯症についての後方視的観察研究。成長ホルモン療法を行った患者では 32.8%、行わなかった患者では 46.5%で、有意差は認められなかった。

5. 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.* 2009 Apr;94(4):1274-80.

エビデンスレベル 1b

91 名の PWS 患者において GH 治療と側弯症との関連性を検討した他施設共同研究、無作為化比較対照試験。GH 治療の有無、IGF-1 値、成長率の改善程度も側弯の発症、進行に影響ない。GH 治療は側弯症発症、進行のリスクではない。

6. Nagai T, et al. Growth hormone therapy and scoliosis in patients Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Aug 1;140(15):1623-7.

エビデンスレベル 3

PWS 患者 72 名について側弯症の合併、非合併群間での後方視的比較検討研究。成長ホルモン療法中 PWS 患者の 48.8%、成長ホルモン療法を受けなかった PWS 患者の 41.9%であり、有意差はなかった。

CQ5 側弯症の進行を防ぐ目的でのコルセット装着は有効か？

コルセット装着のストレスと手術、それぞれの益・害の判断法は？

推奨度 2

エビデンスレベル C

PWS におけるコルセット治療に関する報告は少ない。特発性側弯症に関する論文を参考にするとコルセット治療の有効性はその装着時間に左右され、1 日 13 時間以上の装着が望まれる[3]。肥満の有無や知能、精神状況などの影響が考えられるが、上記のように十分な時間コルセット装着が可能であれば、側弯症治療としてコルセットは有効である[2]。

コルセット装着ストレスに関する報告はない。装着ストレスは個人差が激しく、ほぼ 1 日中装着可能である患者もあれば、非常に短い時間しか装着できない、もしくは全く不可能な患者もいる。装着時間が確保できない患者においてはコルセットの効果が望めないため側弯症手術を考慮する必要がある。保存療法の合併症率は低いが、改善度は比較的低い。手術療法は合併症の頻度は比較的高いが、改善度は高いものであり、側弯症の程度およびその進行速度を考え、治療を計画すべきである。コブ角が 70 度を超える側弯症に対しては手術を考慮せざるをえない[1]。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND conservative treatment

2 本抽出中 1 本

1. Weiss HR, et al. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome- comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis.* 2009 May 6;4:10. doi: 10.1186/1748-7161-4-10.

エビデンスレベル？

側弯症を合併した PWS 患者に対する保存的治療（コルセットなど）と整形外科手術についての論文をレビュー。PWS 患者に対する整形外科手術では手術合併症が非常に多く、保存的治療や訓練などによりコブ角 70 度までに保てる場合は手術を選択する必要はない。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND cast

2 本抽出中 2 本

2. Oore J, et al. Growth friendly surgery and serial cast correction in the treatment of early-onset scoliosis for patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2018 Feb 2.

エビデンスレベル 3

多施設共同の後方視研究。早期発症側弯合併例では、治療開始 2 年後のコルセット治療、側弯手術でも同程度に効果的であるとしている。手

術の方がコブ角などの改善度は大きい。合併症はコルセットでは30%であるのに対して側弯手術では85%と多い。

その他の論文

3. Weinstein SL, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1512-21.

エビデンスレベル 1b

116名の思春期特発性側弯症患者にコルセット治療と無治療の無作為化比較対象試験と126名の同患者の作為化比較対象試験を合わせた多施設協同研究。対象患者の開始前最大コブ角ほぼ30度とし、その他年齢、性、開始前身長などについては同等である。The intention-to-treat analysisの対照群に関しても同様である。評価はコブ角が50度以上となったものを治療失敗、側弯増悪なく、骨成熟を迎えたものを治療成功としている。無作為化と作為化比較試験を合わせた検討では、コルセット治療群では治療成功例が72%であるのに対して無治療群では48%であった。また、the intention-to-treat analysisでもコルセット治療群では75%であるのに対して無治療群では42%であった。コルセット装着時間が1日13時間以上の場合には有意に治療成功率が上昇した。

CQ6 骨密度は低下しているか？

CQ7 側弯症と骨密度の関連は？

推奨度 3

エビデンスレベル C

骨密度に関しては成人期には低下していると報告されているが、側弯症と骨密度に関連については側弯症合併症例と非合併症例の骨密度に有意差がなかったことを報告しているのみである[1]。PWS患者における骨密度の低下していることはこれまで多くの報告がなされているが[3]、側弯症の発症と骨密度の関連はないと考えられる。しかし、手術後や重度側弯（コブ角60度以上）では手術後の経過、重度側弯症の進行に関連するため、骨密度に関して十分注意し、経過観察を行う必要がある。骨粗鬆症を合併したPWS患者には適切な治療が必要である。

Prader-Willi syndrome AND scoliosis AND bone mineral density

9本中3本抽出

1. Nakamura Y, et al. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. J Orthop Sci. 2014 Nov;19(6):877-82.

エビデンスレベル 3

成長ホルモン療法を行ったPWS患者148名の骨密度を検討した後方視的比較検討研究。診断は遺伝学的検討により行われている。側弯症合併群と非合併群間では骨密度について有意差はみられなかった。検討した50名(33.8%)に骨減少症、41名(27.7%)に骨粗鬆症相当の骨密度低下がみられたとしている。

2. Colmenares A, et al. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. Horm Res Paediatr. 2011 Feb;75(2):123-30.

エビデンスレベル 2b

PWS患者36名の3年間のGH療法による成長や代謝への影響などについての縦断的観察研究。骨密度の改善はみられていないが、Z-scoreは-2SD以下ではない。

3. Kroonen LT, et al. Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. J Pediatr Orthop. 2006 Sep-Oct;26(5):673-9. **エビデンスレベル 3**

PWS患者31名を対象とした後方視的研究。31名中14名に骨折歴があり、うち6名は複数回の骨折歴がある。また、14名に骨密度検査がされ、8名が骨減少症、4名が骨粗鬆症である。

D. 考察

設定されたCQに対してシステマティックレビューを行ったが、それぞれのCQに関する論文が少なく、エビデンスが低いものであった。このためエビデンスレベルの高い論文が多かったCQ4以外についてはレビュー結果と分担者のオピニオンを含めて作成した。CQ4は推奨度1、CQ3、CQ5は推奨度2、その他のCQに関しては推奨度3となった。

E. 結論

九つのCQを設定し、論文の抽出、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

健康危険情報があるようでしたら記載ください。
研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。

