

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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 小児科 学内准教授

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、軀幹部中心の肥満、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。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

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。

C. 研究結果

側弯症分野のCQとして以下の7つが揚げられた。

- 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？

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？

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ったが、対象文献が少なく、ガイドライン作成が困難であると判断したCQは併せてCQとしたため下記の5つとなった。

CQ1 側弯症発症の原因は筋力低下が主であるか？

【推奨】

PWS患者において体幹の筋量、筋力が低下する原因は不明であるが、側弯症の発症には体幹の筋量、筋力の低下が関与している。
推奨度 2

【解説】

側湾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。側湾症には原因不明の特発性側湾や基礎疾患を伴う症候性側湾がある。PWS にみられる側湾症は症候性側湾の一つである。PWS)患者では上位胸椎が後湾し、頸椎が前湾することが多いことなどからこれまで PWS 患者の側湾症発症には体幹の筋力低下が関わっていると考えられていた。PWS 患者における側湾症発症原因に関する論文は少ないが、PWS 患者の体組成検査を行い、体幹の筋量と側湾症の進行に関連することが報告されている [1, 2, 3]。Butler らは PWS 患者の側湾症と成長ホルモン受容体の遺伝子多型の関連を検討したが、関連がみられなかったことを報告している [4]。

このように PWS 患者における側湾症発症原因に関するエビデンスレベルは様々である。PWS 患者において体幹の筋量、筋力の低下が生じる原因は不明であるが、側湾症発症に体幹の筋量、筋力低下が関与することは多くの専門家が認めるところである。

1. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1274-80.
2. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child.* 2008;93:1012-6.
3. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH treatment in children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;14:138-146.
4. Butler MG, Hossain W, Hassan M, Manzardo AM. Growth hormone receptor(GHR) gene polymerism and scoliosis in Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2018;39:29-33.

CQ2 側湾症予測可能か？

【推奨】

側湾症を合併する PWS 患者では体幹筋量低下、傍脊柱筋の左右差、下肢不整列、足の奇形などが高頻度に認められる。これらは側湾症発症の予測因子であり、側湾症発症予測に有用である。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者における側湾症の発症は体幹の筋力低下に関連すると考えられる。このことから体幹筋力を評価することにより側湾症発症を予測できると考えられる。この考えに合致するものとして体幹筋、特に脊椎を支える傍脊柱筋の増加率や左右差を検討することにより PWS 患者の側湾症の発症、増悪の予測できる可能性を示した報告がある [1]、今後の検討が必要である。一方、Shim らは、肥満度と側湾症には関連は認められなかったが、側湾症合併 PWS 患者において股関節異形成、下肢不整列、足の奇形がそれぞれ 22.2%、77.8%、47.2%みられることを報告している [2]。下肢不整列、足の奇形の合併は側湾症発症予測因子と考えられる。de Lind van Wijngaarden らは多くの側湾合併 PWS 患者は特発性側湾型合併患者より体幹の除脂肪体重が低い事を報告している [3]。体幹の除脂肪体重の低下、つまり体幹筋量の低下は側湾症予測する因子の一つと考えられる。これらの他には側湾症予測に関する論文は少ない。側湾症予測に関する論文は少なく、エビデンスレベルも高くない。しかし、体幹筋量低下、傍脊柱筋の左右差、下肢不整列、足の奇形などは側湾症発症予測に有用と考えられる。

1. Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Tanaka Y, Yoshino A, Nagai T. 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;158A:1628-32.
2. Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK. The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2010;30:390-5.
3. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and

genotype. Arch Dis Child.
2008;93:1012-6.

CQ3 側湾症の治療介入のあり方はどうあるべきか？

【推奨】

側湾症のコブ角 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 度では側湾手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側湾症手術が推奨される。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

PWS 患者における側湾症に関する治療には保存的治療であるコルセット、ギブスと観血的治療である側湾症手術がある。Oore らはコルセット治療と側湾症手術の治療開始後 2 年でその効果、術後合併症について比較している。コルセット治療、側湾手術でも同程度の効果が認められたが、側湾症手術の方がコブ角などの改善度は大きい。しかし、術後合併症はコルセットでは 30% であるのに対して側湾手術では 85% と高い [1]。PWS 患者における側湾症手術の術後合併症として脊髄損傷、矯正による脊髄神経麻痺などの重度ものや矯正器具の離脱、頸胸椎後弯などが多くみられることが報告されている [2, 3]。このように PWS 患者の側湾症治療、特に側湾症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。コルセット、ギブスなどの治療は側湾症手術と異なり、合併症は少ないが、側湾症の改善度は低い [1]。側湾症の程度（コブ角）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。

上記のように PWS 患者の側湾症治療に関連する報告はあるが [1-3]、その治療介入のあり方についての報告はない。このため特発性側湾症などの治療介入を参考にすると下記の如くである [4]。側湾症のコブ角 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 度では側湾手術、または保存的治療の継続、コブ角 80 度以上では側湾症手術が推奨される。上記のように PWS 患者の側湾症治療、特に側湾症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。

このように側湾症治療介入のあり方に関するエビデンスレベルは低い。しかし、PWS 患者の側湾症治療介入は特発性側湾症における治療介入に準じて行われることが多く、エビデンスレベ

ルの高いものがない現時点では特発性側湾症における治療介入に準じた治療介入が推奨される。

1. Oore J, Connell B, Yaszay B, Samdani A, Hilaire TS, Flynn T, El-Hawary R; Children's Spine Study Group; Growing Spine Study Group. 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.
2. Greggi T, Martikos K, Lolli F, Bakaloudis G, Di Silvestre M, Cioni A, Bròdano GB, Giacomini S. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. Scoliosis. 2010;15:5:11.
3. Accadbled F, Odent T, Moine A, Chau E, Glorion C, Diene G, de Gauzy JS. Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. Spine (Phila Pa 1976). 2008;15:33:394-401.
4. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. N Engl J Med. 2013;369:1512-21.

CQ4, 5 側湾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】

コルセットやギブスなどの保存的治療は側湾症治療として有効である。しかし、側湾症のレベルやそれらの装着時間などにより効果が異なる。合併症は、側湾症手術では高頻度かつ重度で、コルセットなどの保存的治療では低頻度かつ軽度である。側湾症の程度、進行速度などから治療法を選択し、計画的に治療を行う必要がある。

推奨度 1

エビデンスレベル C

【解説】

PWS におけるコルセット治療に関する報告は少ない。特発性側湾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

[1]。PWS 患者においては肥満の有無や知能、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、側湾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。コルセット装着ストレスは個人差が大きく、ほぼ 1 日中装着可能である患者もあれば、短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湾症手術を考慮する必要がある。保存的治療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る。このため側湾症の程度およびその進行速度を考慮し、計画的に治療法を選択すべきである。しかし、コブ角が 80 度を超える側湾症に対しては手術を考慮せざるをえない [3]。

1. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med.* 2013;369:1512-21.
2. Oore J, Connell B, Yaszay B, Samdani A, Hilaire TS, Flynn T, El-Hawary R; Children's Spine Study Group; Growing Spine Study Group. 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.
3. Weiss HR, Goodall D. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome—comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis.* 2009;4:10. doi: 10.1186/1748-7161-4-10.

CQ6, 7 側湾発症は骨密度と関連するか？

【推奨】

側湾症と骨密度の関連を示す明確なデータは存在しない。

推奨度 2

エビデンスレベル C

【解説】

成人 PWS 患者において骨密度は低下しており、骨折率が高いとされている。しかし、側湾症と骨密度に関連についての報告はほとんどない。

Kroonen らは患者数が少ないが、側湾症合併 14

例中 8 例に骨密度低下がみられるのに対して側湾症非合併例 17 例中 3 例に骨密度低下が見られたことを報告している [1]。これに対して Nakamura らは側湾症合併 64 例中と非合併 84 例の骨密度を比較検討し、有意差がなかったことを報告している [2]。骨密度の低下がみられる PWS 患者において側湾症合併は高いものではないことなどから側湾症の発症と骨密度の関連はないと考えられる。しかし、手術後や重度側湾（コブ角 60 度以上）では手術後の経過、重度側湾症の進行に関連するとかがえられ、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。

1. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:673-9.
2. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci.* 2014;19:877-82.

D. 考察

ガイドラインの草案が完成した。

E. 結論

PWS の診療ガイドラインの作成を行った。

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