

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指定難病収載に関する研究：側弯症の重症度分類」

研究分担者 氏名 村上 信行  
所属・職位 獨協医科大学小児科 学内准教授

**研究要旨**

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）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し、手術適応となる頻度が高い疾患である。このため指定難病収載が望まれており、本疾患における重症度分類の作成する必要がある。本症における側弯症に関する文献レビューを行い、重症度分類（案）を作成する。

**A. 研究目的**

プラダー・ウィリ症候群（Prader-Willi Syndrome: PWS）における側弯症の指定難病収載のための側弯症の重症度分類を作成する。

**B. 研究方法**

PWSの側弯症に関わる論文を抽出し、①側弯症の頻度、②側弯症の治療についてレビューを行う。その結果などから側弯症の重症度分類を作成する。

**C. 研究結果**

①側弯症の頻度

側弯症はPWS患者において高頻度にみられる合併症の一つであり、その頻度は60～80%とされていた。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も入れられている。近年報告されたPWS患者における側弯症の頻度は、37.5-45.8%であった[1-6]。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[1]。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de Lind van

Wijngaarden et al や Odent et al. が同様の報告を行っている[2, 3]。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。側弯症のタイプについてはNakamura et al. が胸腰椎型61.5%、ダブルカーブ型28.2%、胸椎型10.3%10.3%であった。また、重症側弯(コブ角60度以上)は8.9% (9/101)あり、ダブルカーブ型に66.7% (6/9)みられたと報告している[7]。

1. Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N. Growth hormone therapy and scoliosis in patients Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A. 2006;140:1623-7.
2. Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot M, Moine A, Diene G, Molinas C, Pinto G, Tauber M, Gomes B, de Gauzy JS, Glorion C. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. Pediatrics

2008;122:499-503.

3. 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.
4. Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J.* 2009;9:809-16.
5. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2001 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. 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.
6. Tauber M, Diene G, Molinas C. Sequelae of GH treatment in children with PWS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;14:138-146.
7. Nakamura Y, Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J.* 2009;9:809-16.

## ②側弯症の治療について

PWS患者における側弯症手術患者頻度に関する報告はないが、重症側弯症患者が手術適応とすれば、Nakamura et al. の報告にある8.9%となる[1]。PWS患者における側弯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弯症手術がある。Ooreらはコルセット治療と側弯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、側弯手術でも同程度の効果が認められたが、側弯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弯手術では85%と高い[2]。PWS患者における側弯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[3, 4]。このようにPWS患者の側弯症治療、特に側弯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弯症手術と異なり、合併症は少ないが、側弯症の改善度は低い[2]。側弯症の程度（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患者の側弯症治療に関連する報告はあるが[2-4]、その治療介入のあり方についての報告はない。このため特発性側弯症などの治療を参考にすると下記の如くである[5]。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。上記のようにPWS患者の側弯症治療、特に側弯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。

このように側弯症治療介入のあり方に関する報告は少ない。しかし、PWS患者の側弯症治療介入は特発性側弯症における治療介入に準じて行われることが多く、治療介入の報告が少ない現時点では特発性側弯症における治療介入に準じた治療介入が望まれる。

1. Nakamura Y, Nagai T, Iida T, Ozeki S, Nohara Y. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Spine J.* 2009;9:809-16.
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. Greggi T, Martikos K, Lolli F, Bakaloudis G, Di Silvestre M, Cioni A, Brødano GB, Giacomini S. Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. *Scoliosis.* 2010;15:5:11.
4. 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.

5. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. N Engl J Med. 2013;369:1512-21.

#### D. 考察

PWSにおける側弯症の合併頻度は40%前後と非常に高いものであった。これまで汎用されている側弯の重症度分類は以下のものである。

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を中等症とし、いずれかが4以上のものを重症とする。しかし、PWSの側弯症にこの分類を使用すると腰椎側弯の頻度が高く、食事や呼吸などの症状をとりづらいため本症においては重症と評価されることは稀となると考えられる。このためPWSにおける側弯症の重症度分類の作成が必要と考えられた。

下記の側弯の重症度分類(案)を作成した。

#### 中等症

側弯 Cobb 角 60 度以上 80 度未満で年間 10 度以上の悪化を認めるものおよび側弯 Cobb 角 80 度以上で年間 5 度未満の悪化を認めるもの、または modified Rankin Scale で 3 以上のもの

#### 重症

側弯 Cobb 角 80 度以上で年間 5 度以上の悪化を認めるもの、または modified Rankin Scale で 4 以上のもの

#### 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