

原 著

プラダー・ウイリー症候群における成長ホルモン療法 と側弯症の関係

獨協医科大学越谷病院 小児科

富田 祐造 村上 信行 小幡 一夫 吉野 篤範
田中百合子 土屋 貴義 神津 享 作田 亮一

要 旨 成長ホルモン (GH) 療法がプラダー・ウイリー症候群 (PWS) の低身長に対して適応され5年が経過し、様々な効果が報告されてきている。しかし一方で、GH治療が側弯症を誘発または増悪させる可能性が問題になってきている。今回我々は、獨協医科大学越谷病院小児科でフォロー中のPWS患者72名 (男性46名、女性26名、年齢1歳から49歳) を対象にGH治療と側弯症の関係を検討した。対象の72名中、GH療法を受けた者は41名、受けなかった者は31名であった。72名中33名 (45.8%) にコブ角10度以上の側弯症を認めた。側弯症は、GH療法を受けた41名中20名 (48.8%) に、GH療法を受けなかった31名中13名 (41.9%) に認められ、両群間に統計学的有意差は認められなかった。GH療法を受けた患者中、側弯症あり群となし群間でのGH療法開始後1年目の身長増加の比較では、それぞれ 8.59 ± 1.92 cmと 10.70 ± 2.54 cmであった。側弯なし群のGH療法開始後1年目の身長は側弯あり群より有意に増加していた。したがって、統計学上では身長の加速は側弯症を悪化させていなかった。GH開始年齢と側弯症発症との関係では、側弯症なし群でGH療法開始年齢が有意に低かった ($p = 0.029$)。GH療法を受けている群で、側弯症を認めた20名のコブ角の経過は、変動なし10名、増悪6名、増悪軽快1名、軽快3名であった。PWS患者においてGH療法は身長増加をもたらすが側弯症増悪因子になっていないと考えられた。

Key Words : プラダー・ウイリー症候群, 側弯症, 成長ホルモン治療

緒 言

成長ホルモン (GH) 療法がプラダー・ウイリー症候群 (PWS) の治療として世界的に認められ、5年以上が経過した。この間、身長、体組成、活動性などへの好影響が相次いで報告された^{1,2)}。一方、GH療法中の突然死の報告もある^{3~5)}。従来PWSでは、側弯症の発生頻度が高く⁶⁾、GH治療に伴う成長加速が側弯症を悪化させる可能性が危惧されていた。一般的に、成長加速は側弯症の増悪因子であり^{7~9)}、GH療法中のターナ症候群患者では、他のGH治療患者に比較して高頻度に側弯症が出現することが報告されている^{10,11)}。しかし、これまでにPWS患者のGH療法中の側弯症に関する報告はない。

本稿では、日本人PWS患者での側弯症の頻度を検討し、GH療法による側弯症への影響を考察した。

対象と方法

対象は、当院外来でフォロー中のPWS患者72名 (フォロー期間9か月から28年9か月、平均7年4ヵ月) であった。性別は、男性46名、女性26名で年齢は1歳から49歳であった (図1)。染色体15q11-q13の欠失が50名、片親性ダイソミーが22名であった。72名中、GH療法を受けているあるいは受けた患者は41名で、GH開始年齢は9か月から14歳2ヶ月であった。GH療法期間は、平均3年4ヵ月 (9か月から7年8ヶ月) であった。

側弯症は、治療開始時に側弯症を認めないものは1年に一度、側弯症を認めるものは6ヶ月毎に整形外科で検査を継続した。進行の早いものは、3ヵ月毎のフォローとした。側弯症のコブ角の評価は、熟達した同一医師が実施し、コブ角10度以上を側弯症と定義した¹²⁾。

以上の対象と方法の下、

平成18年11月27日受付, 平成18年1月10日受理
別刷請求先: 富田祐造

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 小児科

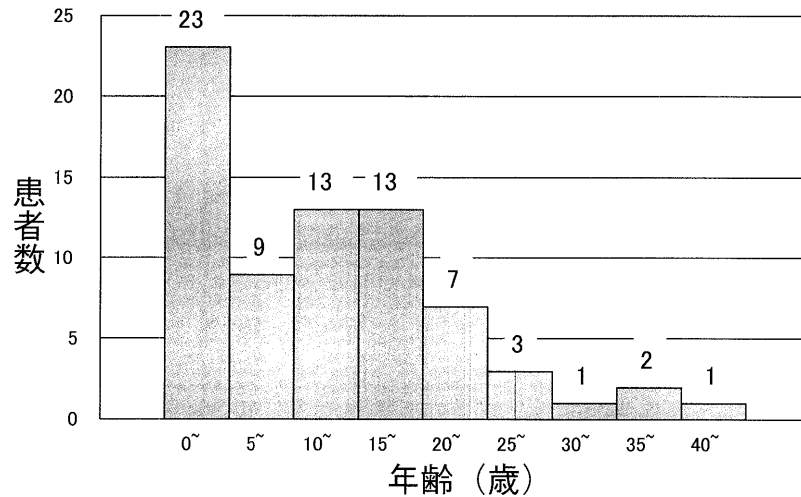


図1 対象患者72名の年齢分布

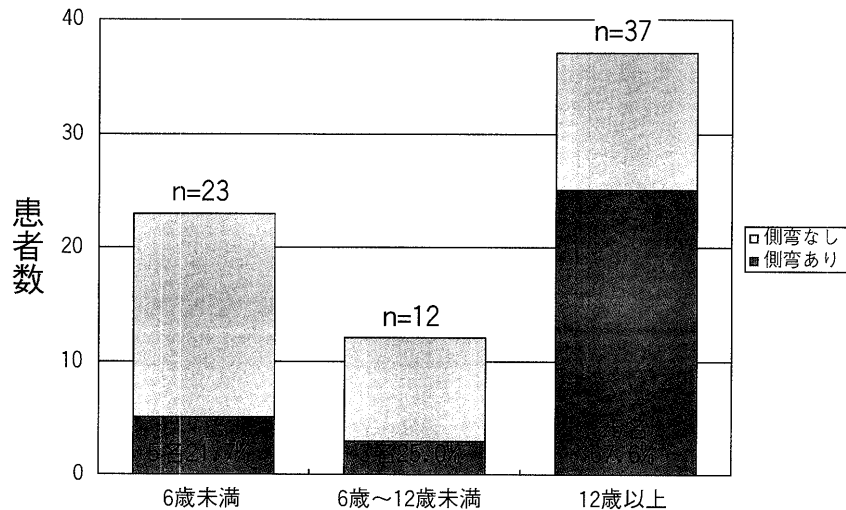


図2 PWS患者の年齢別側弯症頻度

- ① 日本人PWS患者における側弯症の頻度、側弯症の年齢別（6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上）の比較と性差の有無
 - ② GH治療の有無による側弯症頻度の比較、年齢毎の比較
 - ③ 側弯症増悪の可能性のある、GH療法開始後1年間の身長増加と側弯症発症の関係と開始年齢と発症の関係
 - ④ GH治療中の側弯症の経過
- の4点について検討した。

結 果

① PWS患者72名中33名（45.8%）に側弯症を認めた。性差では、女性に頻度が高い傾向を示したが（女性57.7%（15/26）、男性39.1%（18/46））、統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.129$ ）。年齢別では、6歳未満

で21.7%（5/23）、6歳以上12歳未満で25.0%（3/12）、12歳以上で67.6%（25/37）であり、12歳を超えると顕著に側弯症の頻度が増加した（図2）。

② 側弯症の頻度は、GH治療群で48.8%（20/41）、GH非治療群で41.9%（13/31）であり、両群間に統計学的有意差を認めなかった（表1）。年齢別の比較では、GH非治療群では、6歳未満群、6歳以上12歳未満群ともに側弯症は0であったが、12歳以上群では61.9%（13/21）であった。GH治療群では、6歳未満群で31.3%（5/16）、6歳以上12歳未満群では33.3%（3/9）、12歳以上群で75.0%（12/16）であった。各年齢群間での発生頻度に統計学的有意差は認められなかった（表2）。

③ GH療法開始後1年間の身長増加は、側弯症あり群となし群で、それぞれ 8.54 ± 1.92 cmと 10.70 ± 2.54 cmであり、側弯症なし群の方が、あり群に比較して身長加速が有意に大きかった（ t 検定； $p < 0.001$ ）。側弯症の有

表1 GH使用の有無での側弯症頻度の比較

成長ホルモン使用	側弯症
あり 41名	20名 (48.8%)
なし 31名	13名 (41.9%)
合計 72名	33名 (45.8%)

各群間に統計学的有意差なし

表2 GH使用の有無による側弯症頻度の年齢別比較

	GH (+)	GH (-)	検定
6歳未満	5/16	0/7	p = 0.099
6~12歳未満	3/9	0/3	p = 0.248
12歳以上	12/16	13/21	p = 0.399

統計学的有意差なし

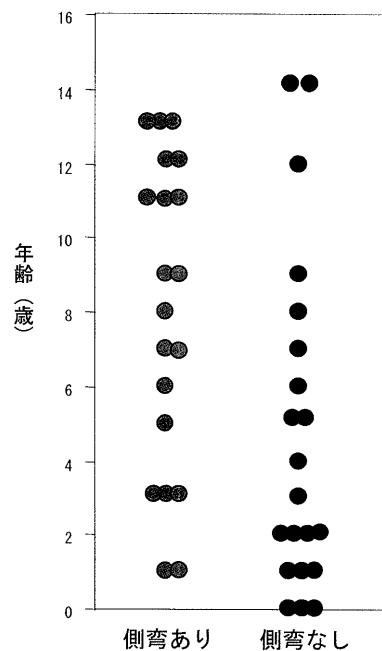


図3 GH開始年齢と側弯症の関係

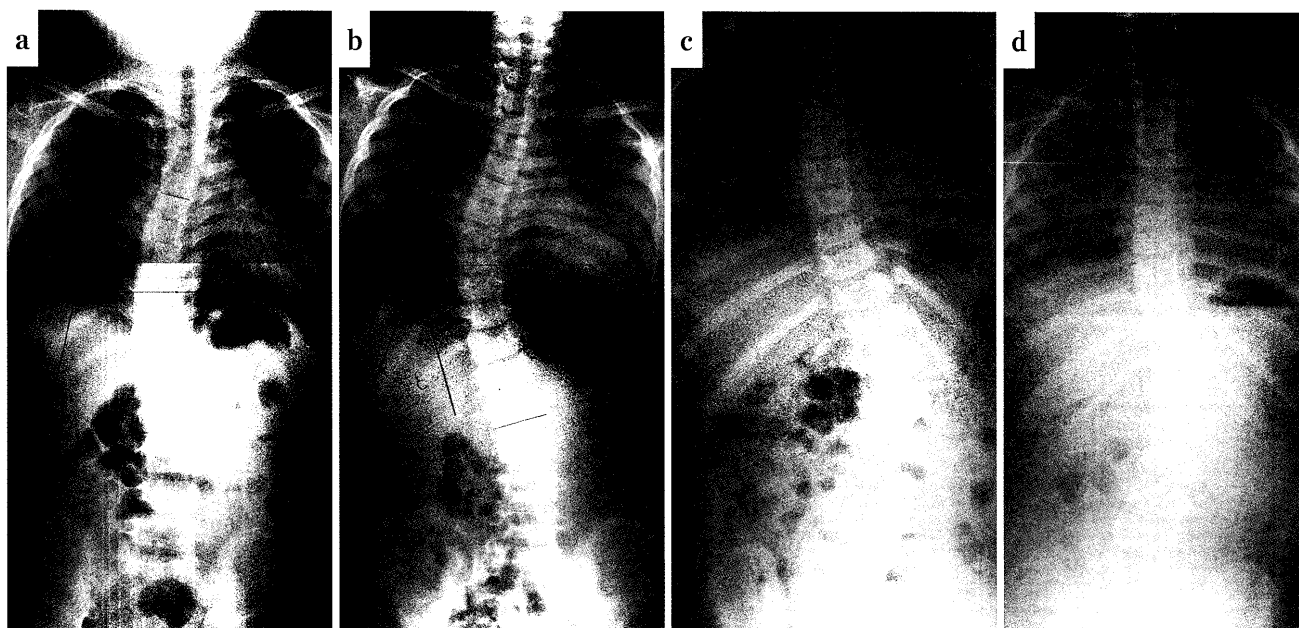


図4 GH治療中の側弯症の経過

a, b: 増悪例; 5歳11ヶ月の治療開始時19度であったcobb角が6ヶ月で37度へ増悪
 c, d: 軽快例; 3歳7ヶ月の治療開始時40度であったcobb角が11ヶ月で15度へ軽快

無による, GH治療開始年齢の比較では, 側弯症なし群の方がGH療法開始年齢が低かった (Mann-Whitney test; p = 0.029) (図3).

④ GH療法を受けた, 側弯症を有する20名の患者において, その発症時期の内訳は, 治療開始前8名, 治療中10名, 治療終了後2名であった. 治療中側弯症コブ角は, 10名で変動なし, 6名で増悪 (図4a, b), 1名で増

悪軽快, 3名で軽快 (図4c,d) した (表3). GH療法を中断したのは1名 (SI) で, 治療開始後側弯症が29度から37度に進行したためGH療法を中断したが, 側弯症はさらに増悪し, 最終的には脊柱固定術を施行した. 他に1名 (KT) も側弯症は進行しているがGH療法継続中であり, 近日中に脊柱固定術施行予定である.

表3 GH使用中の側弯症の変動

症例	年齢	性	GH開始年齢	6ヶ月毎のcobb角の変動	経過
S.I.	5歳	F	1歳6ヶ月	29→37→32→80→64→82→85→ope→22	増悪
H.K.	9歳3ヶ月	M	5歳11ヶ月	19→37→30→33→40→40→40	増悪
R.T.	10歳3ヶ月	F	7歳1ヶ月	15→→→40	増悪
Y.I.	12歳5ヶ月	F	11歳7ヶ月	20→30	増悪
K.T.	14歳4ヶ月	M	11歳	20→23→28→35→37→40→43	増悪
K.U.	16歳6ヶ月	F	13歳	15→→39→→→39	増悪
S.Y.	10歳	M	6歳7ヶ月	6→13→14→11→9→10	増悪軽快
H.T.	5歳	F	3歳6ヶ月	25→15→10	軽快
R.T.	4歳7ヶ月	F	3歳7ヶ月	40→28→15	軽快
K.G.	8歳2ヶ月	M	4歳8ヶ月	20→20→12→8	軽快

考 察

側弯症はGH療法を施行する上で注意を要する合併症の一つである。PWSでは高率に側弯症が合併することが報告されている。このためPWS患者にGH療法を施行する上でGH療法が側弯症を悪化させるか否かは重要な問題である。今回我々は日本人PWS患者における側弯症の頻度、GH療法と側弯症の関連について検討を行った。日本人PWS患者の全年齢を通じての側弯症頻度は45.8%であった。これは、欧米人PWS患者で報告されている頻度(>80%)⁶⁾に比べ低い傾向を示したが、生理的側弯症の頻度(1.7%)¹³⁾を大きく上回る。生理的側弯症は女性に多い傾向があり(2.4%)、PWS患者においてもその傾向がみられた(女性57.7%に対し男性39.1%)。年齢毎の側弯症頻度は、小児期から思春期前では25%程度であるが、12歳以降は著増し、67.6%であった。また、各年齢群においてGH療法の有無による側弯症頻度に統計学的有意差は認められなかった。側弯症の頻度は、GH療法の有無に関わらず年齢が長ずるに従い増加した。側弯症の頻度は、12歳以降の年齢群では、GH療法群で75%、GH非療法群で61.9%となり、有意差は認められなかった。一方、12歳未満の小児あるいは思春期前群では、GH非療法群が0%(0/10)であるのに対し、GH療法群では32%(8/25)であった。患者数が少ないため現段階では統計学的有意差は認められなかったが、GH療法で側弯症の進行や出現が早くなる可能性は否定できない。

GH療法開始後1年目の身長増加は顕著であり^{1,2)}、これが側弯症誘発あるいは増悪因子になる可能性が危惧されている¹⁵⁻¹⁷⁾。GH療法開始後1年目の身長伸び率を側

弯症あり群となし群で比較した結果、側弯症なし群の方があり群に比較して身長伸び率が大きく($p < 0.001$)、GH療法開始にともなう成長加速と側弯症発症との関連は認められなかった。GH療法開始年齢を側弯症あり群となし群で比較した結果、側弯症なし群の方が、GH療法開始時期が早かった($P = 0.029$)。このことから、GH療法開始時期と側弯症発症の関連は認められなかった。

一般的に思春期の成長加速に伴って側弯症が増悪する傾向があるが⁷⁾、日本人PWS患者では思春期での成長加速がみられないことが報告¹⁴⁾されていることと、今回の我々の検討結果から、本症での年長者での側弯症頻度増加の原因が、思春期の成長加速とは考えにくい。我々は、年齢とともに側弯症の頻度が増加する病因として、長期間にわたる筋緊張低下・傍脊柱筋の筋力低下、肥満、微細な先天的骨異常などの関与を推察している。

PWS患者における側弯症のGH療法に伴う経過についての報告は少ない。そのため、GH療法中の側弯症出現や増悪時の対応に苦慮する。我々の検討では、GH療法患者で見られた20名の側弯症は、その発症時期が、治療前8名、治療中10名、治療終了後2名であった。また、治療中側弯症のコブ角は、変動なし10名、増悪6名、軽快増悪1名、軽快3名であった(表2)。側弯症増悪の顕著な3名(SI, HK, KT)に共通する所見は、脊柱の変形が、側弯症に加えて前弯症や後弯症など複数の変形を伴っている点であった。また3名(HT, RT, KG)でGH療法開始後側弯症が軽快してきている。これら3名に共通する所見は、側弯症の程度がもともと軽度であり、治療開始年齢が3~4歳頃であることである。以上を考慮すると、以下の3点が推奨される。① まだ症例が少ないため、GH療法中は慎重に側弯症の変化を見守る必要があり、

とりわけ複数の脊柱異常を伴う患者では注意が必要である。② GH療法開始年齢は、本症での側弯症を考慮すると3~4歳が推奨されるかもしれない。③ GH療法は、コブ角が軽度(40度以下)の場合は開始可能と考えられる。

結 論

PWS患者での側弯症発生頻度は高い。しかし、GH療法有無での側弯症発生頻度に差はなかった。GH療法に伴う成長加速は側弯症の頻度を増加させない。GH療法開始時期が早期である事が必ずしも側弯症を誘発しない。GH療法で側弯症を増悪させる可能性は残るが、逆に少なくとも一部の患者では側弯症が軽快した。

謝 辞 本研究の調査計画ならびに解析にあたりご指導賜りました獨協医科大学越谷病院小児科・永井敏郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. : Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*, **137** : 42-49, 2000.
- 2) Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. : Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **16** : 155-162, 2003.
- 3) Nordmann Y, Eiholzer U, TAllemand D, Mirjanic S, Markwalder C. : Sudden death of an infant with Prader-Willi syndrome : not unique case ? *Biol Neonate* **82** : 139-141, 2002.
- 4) Eiholzer U, Nordmann Y, TAllemand D. : Fatal outcome of sleep apnea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. *Horm Res*, **58**(suppl 3) : 24-26, 2002.
- 5) Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Takahashi E, Sakuta R, Niikawa N. : Causes of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with and without Growth hormone treatment. *Am J Med Genet* **136A** : 45-48, 2005.
- 6) Holm VA & Lauenen EL. : Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol*, **23** : 192-201, 1981.
- 7) Willner S, Nelsson KO, Kastrup K, Bergstrand CG. : Growth hormone and somatomedine A in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Pediatr Scand*, **65** : 547-552, 1976.
- 8) Lonstein JE. : Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet*, **344** : 1407-1412, 1994.
- 9) Rogala EJ, Drummond DS, Gurr j. : Scoliosis : incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg*, **60** : 173-176, 1978.
- 10) Allen DB. : Safety of human growth hormone therapy ; current topics. *J Pediatr*, **128** : S8-13, 1996.
- 11) Cowell CT, Dietsch S. : Adverse events during growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **8** : 243-252, 1995.
- 12) Morrissy RT, Goldsmith GS, Hall EC, Kehl D, Cowie GH. : Measurement of Cobb angle on radiographs of patients who have scoliosis. Evaluation of intrinsic error. *J Bone Joint Surg*, **72** : 320-327, 1990.
- 13) Morais T, Bernier M, Turcotte F. : Age- and sex-specific prevalence of scoliosis and the value of school screening programs. *Am J Public Health*, **75** : 1377-1380, 1985.
- 14) Nagai T, Matsuo N, Kayanuma Y, Tonoki H, Fukushima Y, Ohashi H, Murai T, Hasegawa T, Kuroki Y, Niikawa N. : Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*, **95** : 130-134, 2000.
- 15) Dymling JF, Willner S. : Progression of a structural scoliosis during treatment with growth hormone. A case report. *Acta Orthop Scand*, **49** : 264-268, 1978.
- 16) Wang ED, Drummond DS, Dormans JP, Moshang T, Davidson RS, Gruccio D. : Scoliosis in patients treated with growth hormone. *J Pediatr Orthop*, **17** : 708-711, 1997.
- 17) Nishi Y, Tanaka T, Fujieda K, Hanew K, Igarashi Y, Tachibana K, Yokoya S, Tanaka K. : Slipped capital femoral epiphysis, Perthes' disease and scoliosis in children with growth hormone deficiency. *Endocr J Apr*, **45**(Suppl) : S167-169, 1998.

The Relationship Between Growth Hormone Therapy and Scoliosis, in Prader-Willi Syndrome Patients

Yuzou Tomita, Nobuyuki Murakami, Kazuo Obata, Atsunori Yoshino,
Yuriko Tanaka, Takayoshi Tsuchiya, Yuki Kouzu, Ryouichi Sakuta

*Department of Pediatrics, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University,
Koshigaya Saitama, 343-8555, Japan*

Growth hormone (GH) therapy for Prader-Willi syndrome (PWS) has started worldwide and various favorable effects have been reported. But the possibility of progression of scoliosis is being new problems for GH treatment. In this study we analyzed 72 patients who are followed at our hospital (46 males and 26 females, aged from 1 year old to 49 years old, 41 patients with GH use and 31 without GH). We studied 1. The overall frequency of scoliosis in PWS, 2. The frequency of scoliosis with and without GH therapy, 3. The two factors (i.e. height velocity of the first year of GH therapy and the starting age of GH) which may be related to the progression of scoliosis, and 4. The prognosis of the scoliosis. The results are ; 1. Out of 72 patients, 33 patients (45.8%) showed scoliosis more than 10 degree of Cobb angle. 2. Out of 41 patients with GH therapy 20 patients (48.8%) had scoliosis and out of 31 patients without GH therapy 13 patients (41.9%) showed scoliosis. No statistical difference was detected be-

tween two groups. 3. Height velocities of the first year of treatment were 8.59 ± 1.92 cm and 10.70 ± 2.54 cm with and without scoliosis, respectively ($p < 0.001$). GH therapy was started earlier in patients without scoliosis than with scoliosis ($p < 0.0001$). 4. Out of 20 patients with scoliosis and GH use, the degree of scoliosis progressed in six patients, improved in three, and fluctuated in one during the GH treatment. Our results show that there is a high frequency of scoliosis in PWS with and without GH treatment, Increased height velocity by GH does not develop scoliosis, and early start of GH is not an exacerbating factor of scoliosis. Many patients showed progression of scoliosis with age irrespective of the use of GH and at least some patients improved their scoliosis in degree by GH.

Key Words : Prader-Willi syndrome, scoliosis, growth hormone therapy