

## 【10】

氏 名	城 戸 康 宏 き ど やす ひろ
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第627号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome : An observational study (成人Prader-Willi syndrome男性に対するテストステロン補充療法は、行動異常を悪化させる事なく二次性徴と体組成の改善をもたらす：観察研究)
論文審査委員	(主査) 教授 菱 沼 昭 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 安 西 尚 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

Prader-Willi syndrome (PWS) は15番染色体長腕15q11-q13に存在する父性発現遺伝子の発現抑制に起因する奇形症候群である。PWSの特徴は、低身長、知的障害、行動異常、性腺機能低下症、肥満、骨密度低下、筋力低下である。PWSの性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法 (testosterone replacement : TR) は行動異常増悪が懸念され、投与の是非に関して議論されている。

#### 【目 的】

本研究の目的は、成人PWS男性患者に対するTRの効果および有害事象を明らかにすることである。

#### 【対象と方法】

対象は16歳以上の男性PWS患者22名とし、Modified Overt Aggression Scale (MOAS) でgrade 4未満の者とした。対象に月に一回テストステロンを125mg筋肉内投与し、投与前および投与24ヶ月後の二次性徴、体組成、行動異常に関して評価を行った。また、テストステロン、LH、FSH、脂質代謝等についても同様に評価を行った。本研究に参加するPWS患者および患者家族には、本研究の目的、方法について十分な説明を行い、さらに性ホルモン補充による利点および起こりうる有害事象についても説明を行った上でインフォームドコンセントを得てから進めた。また、本研究は獨協医科大

学倫理委員会の許可を得て行った (No. 21107)。

統計解析にはSPSS statics (version 21.0.0.0) を使用し、Wilcoxon signed-rank testで解析を行った。またpost hoc testにはBonferroniの検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

### 【結 果】

恥毛の増加は16/22名 (72.7%) に認められた。体組成に関しては、%FATは $47.55 \pm 2.06\%$  から  $39.75 \pm 1.60\%$  (n=18) ( $p=0.018$ ) に有意に減少し、骨密度は $0.8505 \pm 0.0426\text{g/cm}^2$  から  $0.9035 \pm 0.0465\text{g/cm}^2$  (n=18) ( $p=0.036$ ) へ有意に増加し、除脂肪体重 (筋肉量) も  $18093.4 \pm 863.0\text{g}$  から  $20312.1 \pm 1027.2\text{g}$  (n=18) ( $p=0.009$ ) へと有意な改善を認めた。行動異常に関して測定したMOASは開始前  $4.5 \pm 2.0$  から24ヶ月後  $3.0 \pm 1.7$  であり、変化を認めなかった。問題となるような行動異常は認められず、投与中止となった症例は1例も認めなかった。テストステロン、LH、FSH、脂質代謝に有意な変化は認められなかった。

### 【考 察】

本研究は思春期以後のPWS男性患者に対するテストステロン125mg/月の投与が、体組成改善に有用で、攻撃性の増悪が認められないことを示した初めての報告である。

本研究では、思春期以後の男性PWS患者に対するTRは、二次性徴 (体毛の増加や色素沈着、勃起機能、射精出現) を促し、体組成改善 (%Fat、骨密度、筋肉量) に有用であり、投与中止となるような行動異常や攻撃性の増悪は認められなかった。

現在までの報告では、PWSにおける性腺機能低下症の治療に関するコンセンサスはない。しかし、成人PWSは何らかの性腺機能低下症の症状を全例有すると考えられている。我々の調査した限りでは思春期以後のPWS男性にTRを行い、詳細にその効果、副作用を調査した報告は認められず、各施設が手さぐりで補充の可否、製剤の選択を行っているのが現状である。

#### (1) 二次性徴について

対象のほとんどに体毛の増加や色素沈着といった男性化が認められた。また、今回の対象中で射精の得られた3例で精子形成の有無を調査したが、3例とも精子形成は認められなかった。現在までのところ、女性では少ないものの妊娠の報告もあるが、男性では精子形成の報告は認められない。TRにより射精が可能となる例もあり、今後患者への性教育 (性行為感染症、遺伝カウンセリング) も重要である。

#### (2) 体組成変化について

%Fat、骨密度、筋肉量は、全てTR後に有意に改善しており、TRによる体組成改善効果が示された。これらの改善については、性腺機能低下症による骨密度の低下や体脂肪の増加、筋力低下に対して、PWSでもTRが有用であることが示された。

#### (3) 行動異常およびMOASについて

以前から、思春期以後のPWS男性患者に対するTRはPWS男性患者の攻撃性を増加させると危惧されてきた。しかし、今回の我々の検討では、攻撃性の有意な増加は認められず、思春期以後のPWS男性患者に対するTRは、導入可能な治療であると考えられた。

以前にTRで攻撃性が増悪すると報告された症例は、月1回250mg投与されており、テストステロンの投与量が攻撃性増悪に寄与している可能性がある。それを考慮し、今回我々はテストステロンを月1回125mg投与し、行動異常増悪は認めなかった。しかし、本研究は観察研究であり、適切な投与量に関しては症例を増やし、症例対照研究などで確認されるべきである。

#### **【結 論】**

本観察研究では、成人PWS男性患者に対するTRは二次性徴、体組成の改善に有用であり、問題となるような行動異常増悪は認められなかった。本研究により、成人PWS男性に対する月一回テストステロン125mg筋肉内投与は有用な治療であり、安全に投与できる可能性が示された。

### **論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨**

#### **【論文概要】**

15番染色体長腕15q11-q13に存在する父性発現遺伝子の発現抑制に起因する奇形症候群であるPrader-Willi syndrome (PWS) 成人男性へのテストステロン補充療法 (testosterone replacement : TR) の有用性と有害事象について検討した論文である。PWS成人男性の代表的な症状である性腺機能低下症に対するTRは行動異常増悪が懸念され、現在までの報告では、PWS成人男性の性腺機能低下症治療に関するコンセンサスはない。本論文では、成人PWS患者22名に月に一回テストステロンを125mg筋肉内投与し、投与前および投与24ヶ月後の二次性徴、体組成、行動異常に関して評価している。攻撃性の評価には、Modified Overt Aggression Scale (MOAS) を使用した。結果、思春期以後の男性PWS患者に対するTRは、二次性徴(体毛の増加や色素沈着、勃起機能、射精出現)を促し、体組成改善(%Fat、骨密度、筋肉量)に有用であり、投与中止となるような行動異常や攻撃性の増悪は認められなかった。さらに、血中総テストステロン濃度や脂質代謝にも有意な変化は認められなかった。本観察研究では、PWS成人男性患者に対するTRは二次性徴、体組成の改善に有用であり、問題となるような行動異常増悪は認められなかった。本研究により、PWS成人男性に対するTRは有用な治療であり、安全に投与できる可能性が示された。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、本研究に参加するPWS患者および患者家族には、本研究の目的、方法について十分な説明が行われ、さらに性ホルモン補充による利点および起こりうる有害事象についても説明した上でインフォームドコンセントを得てから進められている。また、本研究は獨協医科大学倫理委員会の許可を得て行われた。得られた結果の評価には、標準的な統計ソフトと確立された統計解析が使用されている。またボンフェローニ修正を用いることで偽陽性を排除する手法も追加されていた。

PWS患者は全例遺伝医学的検査で確定診断されており、適切な患者群の選定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性、独創性】**

現在までの報告では、PWSの性腺機能低下症の治療に関するコンセンサスはない。本研究は思春期以後のPWS男性患者に対するテストステロン投与が、体組成改善に有用で、攻撃性の増悪が認め

られないことを示した初めての報告である。この点において本研究は新奇性、独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、稀少疾患であるPWSを標準的な遺伝学的手法で確定診断しており、適切な臨床研究方法の設定の下、確立された統計解析を用いている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、内分泌学的、遺伝医学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、過去に少数例でしか評価されていなかったPWS成人男性の性腺機能低下症に対するTRを世界で初めて客観的指標を用いて評価した論文である。医学の進歩によりPWSも成人患者が増加している。本研究結果は今後の成人PWSの診療に役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、小児科学、内分泌学や遺伝医学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に臨床研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

American Journal of Medical Genetics Part A

161A : 2167-2173, 2013