

【39】

氏 名 白 石 昌 久
しら いし ます ひさ

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第719号

学位授与の日付 平成26年2月28日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 **Prader-Willi 症候群患者の副腎機能の特徴
ーインスリン負荷試験後のコルチゾル分泌パターンは遷延反応を示すー**

論文審査委員 (主査) 教授 有 阪 治
(副査) 教授 井 原 裕
教授 宮 本 智 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

Prader-Willi 症候群（PWS）患者における年間の致死率は約3%と高率であり、死亡原因が明らかでない突然死症例の報告も散見される。このような突然死の原因のひとつとして、中枢性副腎機能障害（central adrenal insufficiency：CAI）の潜在が懸念されている。

【目 的】

今回の研究で得られたPWSの副腎機能評価結果と、過去に報告されたPWS患者の副腎機能評価結果を比較するとともに、インスリン負荷試験（ITT）後のコルチゾル分泌パターンが遷延過剰反応を示す臨床的意義について考察する。

【対象と方法】

2001年1月から2011年12月までに獨協医科大学越谷病院において内分泌学的負荷試験（獨協医科大学越谷病院の倫理委員会の承認を受けたものであり、代諾者のインフォームドコンセントを取得したのち実施した。）が実施された日本人PWS患者36名（女性12名、男性24名、年齢7カ月－59歳）に対し、ITTによる副腎機能評価を行った。

Body mass index standard deviation score（BMI-SDS）は、日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会により作成された体格指数計算ソフトを用いて計算した。

身長、身長-SDS、BMI、BMI-SDS、ホルモン値の比較はt検定により、患者年齢はMann-Whitney

検定により、ホルモン値と年齢やBMI-SDSとの相関解析はSpearmanの順位相関検定により行い、 $P < 0.05$ であった場合を有意であるとした。

【結 果】

全症例で、インスリン負荷後30分で血糖が 50mg/dl 以下、または基礎値の $1/2$ 以下に低下した。負荷試験中に痙攣、意識障害などの重篤な低血糖症状を呈した患者は認められなかった。

ACTH基礎値は $12.9 \pm 8.0\text{pg/ml}$ 、7症例でACTH基礎値が 5pg/ml 未満、5症例でACTH頂値は 50pg/ml 未満であり、ACTH基礎値・頂値ともに基準値以下であったものが2名認められた。ACTH頂値が基準を満たさなかった5症例を除いた31症例中、負荷後30分で22症例、負荷後60分で7症例、負荷後90分で2症例、それぞれACTHは 50pg/ml 以上に上昇していた。

コルチゾル基礎値は $17.5 \pm 8.5\ \mu\text{g/dl}$ であり、ACTH基礎値または頂値が基準を満たさなかった症例を含む全症例で、インスリン負荷後60分までにコルチゾル値は $18.1\ \mu\text{g/dl}$ 以上に達し、30症例でその後も経時的にコルチゾル値は上昇し続けていた。頂値を示したタイムポイントは、ACTHでは30分後10症例（28%）、60分後5症例（14%）、90分後8症例（22%）、120分後8症例（22%）であり（ACTH頂値が基準以下を示した5症例を除く）、コルチゾルでは30分後1症例（3%）、60分後5症例（14%）、90分後5症例（14%）、120分後25症例（69%）であった。インスリン負荷120分後に血糖が十分に回復しなかった2症例では、いずれも負荷前のコルチゾル基礎値は高値（ $56.0\ \mu\text{g/dl}$ 、 $30.8\ \mu\text{g/dl}$ ）であった。

【考 察】

コルチゾル分泌自体は良好に保たれているものの、その分泌パターンが遷延傾向を示す場合、臨床的にどのような意義を持つか、すなわち、何らかのストレスを受けた時の副腎不全による重篤なイベント発生に直結するか、という点は明らかではない。本研究の対象となった患者群においてフォロー期間内に副腎不全を疑うエピソードを呈した患者はいなかったが、今後も慎重な経過観察と、軽度であっても急性疾患罹患時には副腎不全発症に留意することが肝要であると考えられる。また加齢とともにITTによるコルチゾル測定値が低下する傾向にあることから、小児期のITTでコルチゾル分泌が正常であったとしても、成人期に再度評価をする必要がある。

【結 論】

本研究では、36名のPWS患者に対しITTによる副腎機能評価を行った結果、コルチゾル分泌そのものは基準値以上であったが、その分泌パターンは遷延傾向を示していた。また、本研究および過去の研究結果から、PWS患者では中枢性副腎機能評価を目的とした負荷試験を一種類、あるいは複数行う必要性があるといえる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Prader-Willi症候群（PWS）は、筋緊張低下、過食、肥満、低身長、性腺機能低下などを主症状とする疾患であり、15000人に1人の割合で発症する先天疾患である。その死亡率は年間3%と高率であり、小児では呼吸器疾患に伴うものが多く、成人では肥満に伴う循環器疾患、消化器疾患、睡眠

時無呼吸などが多い。一方、死因を特定できない突然死症例の報告も散見され、中枢性副腎機能不全（central adrenal insufficiency：CAI）の潜在が懸念されている。申請論文では、過去に成長ホルモン、性ホルモン、ステロイドの投与を受けていないPWS患者36名に対してインスリン負荷テスト（Insulin Tolerance Test：ITT）を実施。血糖、ACTH, cortisolを測定し、その値と経過を検討している。その結果、Cortisolの分泌そのものは悪くないが、分泌パターンに遷延傾向があることを明らかにした。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、ITTを用いて視床下部一下垂体一副腎軸の機能評価を行い、CAIの有無を検索している。過去の報告の検査方法、対象、結果を検討し基準値を設定し評価を行っている。対照群の設定、統計解析は適切であり、本研究は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

PWSのCAIについては、過去に様々な検討がなされているが統一された検査方法も、統一された見解も存在しない。申請論文では、ITT後のcortisol値が遷延反応を示すことを明らかにしたが、この結果は過去に報告がなくCAIの病態解明に寄与する可能性がある。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、PWSの多数の症例を適切な検査方法および統計解析を用いて解析し検討している。これら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、また小児内分泌代謝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、PWSにおいて死因の一つにあげられている原因不明の突然死の理由の一つにあげられているCAIについて検討している。その結果、cortisolの分泌は正常でも分泌パターンに遷延傾向があるという特徴を見出した。これは、今後のPWSのCAIの病態解明に大いに役立つ意義深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、PWSの疾患概念や小児内分泌学の理論を学んだ上で、適切な検査方法で本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は過去の同領域の報告と比較しても遜色はなく、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）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

41：45-52, 2014