

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791086

研究課題名(和文) Prader-Willi 症候群患者に対する性ホルモン補充効果について

研究課題名(英文) Sex Hormone replacement therapy in patients with Prader-Willi syndrome

研究代表者

城戸 康宏 (Kido, Yasuhiro)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：30534797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、『Prader-Willi症候群患者に対する性ホルモン補充効果について』検討を行った。本研究成果としては、成人Prader-Willi症候群男性患者に対するテストステロン投与は、骨密度、筋肉量、体脂肪率といった体組成の有意な改善を認め、テストステロン投与前後で問題行動や異常行動に有意な増加は認めなかった、その他の有害事象として有意なものは認めなかった。以上より、本研究では、成人Prader-Willi症候群男性患者に対するテストステロン投与は、安全で有益性の高いものと考えられた。研究成果はアメリカ臨床遺伝学会雑誌に掲載した。

研究成果の概要(英文)：Prader-Willi syndrome (PWS) has characteristic symptoms, short stature, intellectual disability, behavioral problems and hypogonadism, obesity, and reduced bone and muscle mass. Pubertal change, body composition and behavior were evaluated before and after 24 months of therapy. Serum testosterone, LH and FSH did not change. Increased pubic hair was observed in 16 of 22 patients (72.7%). Percent body fat decreased from $47.55 \pm 2.06\%$ to $39.75 \pm 1.60\%$ ($n = 18$) ($p = 0.018$). Bone mineral density increased from 0.8505 ± 0.0426 g/cm² to 0.9035 ± 0.0465 g/cm² ($n = 18$) ($p = 0.036$), and lean body mass increased from 18093.4 ± 863.0 g to 20312.1 ± 1027.2 g ($n = 18$) ($p = 0.009$). The Modified Overt Aggression Scale was unchanged, at 4.5 ± 2.0 and 3.0 ± 1.7 indicating no increase in aggression, and no behavioral problems were observed. Based on this pilot study, testosterone replacement with 125mg monthly is a potentially safe and useful intervention for adult males with PWS.

研究分野：臨床遺伝学

キーワード：Prader-Willi症候群 性腺機能低下症 ホルモン補充療法 成人

1. 研究開始当初の背景

Prader-Willi 症候群 (以下 PWS) は肥満・精神運動発達遅滞・低身長・糖尿病・筋緊張低下などを主徴とする遺伝性疾患で、発症頻度は約 15,000 出生児に対して 1 人とされており、本邦では年間約 70 人の患者が出生しているものと推定される。

PWS 患者には性腺機能低下が必発であるということが非常に特徴的である。この性腺機能低下症によって思春期以後に体脂肪の増加、筋肉量および骨塩量の低下が生じる。この筋肉量および骨塩量の低下が生じることによって、運動量が減少し皮下脂肪・内臓脂肪の増加、これによりさらに活動量が減少するという悪循環を惹起する。そして、この悪循環により著明な体脂肪の増加、筋肉量および骨塩量の低下を招き、骨粗しょう症による骨折や糖尿病の悪化・睡眠時無呼吸などの合併症が増加し、患者 QOL 低下や最悪の場合死の転帰をたどる。

PWS 患者の性腺機能低下症に対する治療原則は他の性腺機能低下症と同様に「年齢に応じた補充療法 (性ホルモン補充療法) を行うこと」である。PWS は原則として不妊である。現在までに妊孕性を獲得した男性の報告はない。この妊孕性を有さない男性性腺機能低下症における標準的な治療は、2~4 週ごとの男性ホルモン筋注治療である。しかしながら現在、PWS 患者に対する性ホルモン補充療法は有効性・安全性に関して明らかとなっておらず、コンセンサスが得られていない。

2. 研究の目的

本研究は、思春期以後の PWS 患者に対する性ホルモン補充の効果と有害事象を検討することにより、PWS 患者の予後の改善を目標とする。

3. 研究の方法

本研究計画では、思春期後の PWS 患者に対する性ホルモン補充の実態調査および効果と有害事象を検討することにより、PWS 患者の予後の改善を目標とする。本研究で期待される成果として、

1) 全国アンケート調査により実際に性ホルモン補充がどの程度行われているか把握する。

2) 筋肉量および骨塩量などの体組成の改善が得られる。

3) 身体的変化によって自信が増加し、心理的側面に対しても有用である可能性がある。

4) 客観的な指標を用いて再現性のあるデータをを用いて攻撃性や社会性の問題を検討する。

対象は思春期後の PWS 患者とし、対象に性ホルモンを投与し、身体的変化、体組成変化、精神的効果 (攻撃性などの心理的变化) について検討する。合わせて性ホルモン投与による有害事象についても評価し性ホルモン補充療法の安全性を検討する。

まず、全国アンケート調査により PWS 患者がどの程度性ホルモン補充療法を受けているかを把握する。当院ではそれに併行して、対象となる思春期以後の PWS 患者の選考および対象となった PWS 患者に性ホルモン投与を行い、1) 身体的変化、2) 体組成の変化、3) 精神的効果について投与前後での評価を行う。

1) 身体的変化

体毛の増加や色素沈着、勃起機能、射精出現の有無などについて診察を行い、比較する。

2) 体組成の変化

体組成に対する効果として、投与前および投与後最低 6 ヶ月以降での当施設の同一設備による DEXA 法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収法) を用いて %Fat (体脂肪率)、BMD (bone mineral density: 骨塩量)、lean body mass (除脂肪体重: 筋肉量) の測定、および BMI (body mass index) の測定を行い、投与前後での体組成を比較する。この体組成の比較に関しては、性ホルモン投与の長期的な効果を検討するために、平成 25 年度以降も 1 年に 1~2 回の測定を行い、体組成の変化を適宜追跡調査する。

3) 精神的効果

PWS 患者では種々の程度に精神発達遅滞を伴っているために、主観的な感情の聞き取り調査はその信憑性に乏しく、再現性も信頼に足りない。そこで、本研究では対象の身近にいる家族および施設職員に聞き取り調査を行う The Modified Overt Aggression Scale (以下 MOAS) を用いて検討を行う。この方法を用いることで、評価困難な心理的側面に関しても、再現性のある客観的な指標での評価が可能となる。

さらに、性ホルモン投与によるその他の有害事象出現についても、適宜チェックを行う。

本研究は、PWS 患者のもつ永続的な性腺機能低下症に対する性ホルモン補充療法であるため、その観察期間は長期であり、さらに対象数も多いことが望ましい。したがって、永井教授の支援の下、平成 25 年度以降も適宜対象を追加し、また平成 24 年度と同様の評価を行う必要がある。対象となる可能性のある PWS 患者は現在も着々と診療依頼が寄せられ、対象は平成 25 年度以降も確実に増加していくものと考えられ、本研究の意義がより確立されていくものと推測される。

1) 対象の選考に当たって

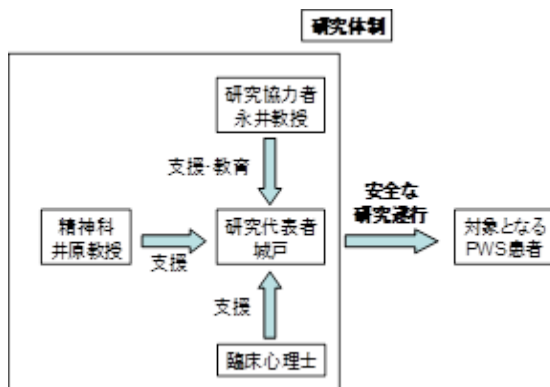
我々の施設では PWS 患者を乳幼児期から成人期にいたるまで診療し、その特徴および病態に精通した医師である永井教授が中心となり、本邦で最も多い 200 名あまりの PWS 患者を診療している。永井教授は本邦における PWS 患者診療の第一人者であり、診療を行っている PWS 患者の大半は他院からの診療依頼による患者であり、関東圏のみならず全国から PWS 患者が紹介されてきており信頼が厚い。

本研究では、性ホルモン補充に当たって攻撃性の増悪などの心理的有害事象が危惧されているため、対象となる PWS 患者選考には慎重となる必要がある。これに関しては、PWS 患者診療の第一人者である永井教授の全面的な支援のもと、攻撃性の増悪などが多分に危惧される症例に関してはその危険性を鑑みて対象から除外する。また、性ホルモン投与中はおおむね月に 1 回程度の外来診療を行い、患者家族や入所している場合は施設職員などから聞き取りを行い、攻撃性の増悪などがあった場合はすぐに対応できるような体制とした。また、当施設では DEXA 法が容易に施行できるため、外来受診や移動などの患者負担も最小限にすることができる。さらに、小児科外来には臨床心理士が常駐し、隣には精神科外来も併設されているために、急な心理的变化にも対応できる体制となっている。

2) 精神発達遅滞のある PWS に対する心理的側面の評価に関して

PWS 患者では種々の程度に精神発達遅滞を伴っているために、主観的な感情の聞き取り調査はその信憑性に乏しい。そこで、本研究では対象の身近にいる家族および施設職員に聞き取り調査を行う The Modified Overt Aggression Scale(以下 MOAS)を用いて検討を行う。この方法を用いることで、評価困難な心理的側面に関しても、再現性のある客観的な指標での評価が可能となる。

本研究を行うにあたり、PWS 患者診療の第一人者である永井教授の支援は必須である。申請者である私は、永井教授の下で小児科診療を行っており、その全面的な支援を受けることのできる体制にある。2011 年には永井教授の指導のもと、臨床遺伝専門医を取得し、遺伝性疾患である PWS 診療に関しても専門的な知識を用いて診療できる。また、臨床心理士や精神科井原教授とも緊密に連絡を取りながら研究を行うことで、心理的・精神的变化にも迅速かつ適切に対処できる体制を、構築している。



4. 研究成果

本研究では、『Prader-Willi 症候群患者に対する性ホルモン補充効果について』検討を行

った。本研究成果としては、成人 Prader-Willi 症候群男性患者に対するテストステロン投与は、骨密度、筋肉量、体脂肪率といった体組成の有意な改善を認めた、テストステロン投与前後で問題行動や異常行動に有意な増加は認めなかった、その他の有害事象として有意なものは認めなかった。以上より、本研究では、成人 Prader-Willi 症候群男性患者に対するテストステロン投与は、安全で有益性の高いものと考えられた。

研究成果はアメリカ臨床遺伝学会雑誌に掲載した (Kido Y, et al., Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2167-73. doi: 10.1002/ajmg.a.36048. Epub 2013 Jul 29. PubMed PMID: 23897656.)。

また本研究成果は、PWS 全国家族会『竹の子の会』での講演および、Prader-Willi 症候群での招待講演で発表し、全国の患者や患者家族及び PWS 診療にあたる専門医師に啓発を与えた。

さらに、次世代シーケンサーを用いて、PWS 男性の性腺機能低下症に關与する遺伝子についてさらに検討を行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Tanaka Y, Obata K, Murakami N, Nagai T., Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behaviora problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2167-73. doi: 10.1002/ajmg.a.36048. Epub 2013 Jul 29. PubMed PMID: 23897656.

〔学会発表〕(計 3 件)

城戸康宏, 坂爪悟, 村上信行, 永井敏郎, プラダー・ウィリー症候群患者に対する性ホルモン補充の効, Meet the Specialist(招待講演) 2013 年 9 月 15 日 六本木

城戸康宏, 坂爪悟, 村上信行, 永井敏郎, プラダー・ウィリー症候群患者に対する性ホルモン補充の効果, 竹の子の会 リーダー勉強会(招待講演) 2013 年 2 月 2 日 品川

城戸康宏, 坂爪悟, 村上信行, 永井敏郎, プラダー・ウィリー症候群患者に対する性ホルモン補充の効果, 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20 日 ~ 4

月 22 日 福岡

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城戸 康宏 (KIDO, Yasuhiro)

獨協医科大学 医学部 助教

研究者番号：30534797

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：