

氏名	うるし はら ひさ し 漆 原 尚 巳
学位(専攻分野)	博士(社会健康医学)
学位記番号	社医博第21号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科社会健康医学系専攻
学位論文題目	Heterogeneity in responsiveness of perceived quality of life to body composition changes between adult- and childhood-onset Japanese hypopituitary adults with GH deficiency during GH replacement (成長ホルモン分泌不全を有する日本人成人下垂体機能低下症患者における、成長ホルモン補充療法中の体組成変化に対する Quality of Life (生活の質) の応答性についての、発症時期による差異に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 中山 健夫 教授 川上 浩司 教授 小杉 眞司

### 論 文 内 容 の 要 旨

緒言：成人成長ホルモン分泌不全症（Growth Hormone Deficiency; GHD）は、成長ホルモン（Growth Hormone; GH）欠乏による代謝障害に起因する心血管系イベントのリスク増大及び Quality of Life (QoL) の低下を伴う症候群であり、GH 補充療法によりこれら症候の改善が期待されている。しかし、その治療転帰の評価については未だ十分なエビデンスが得られておらず、特に GH 投与による QoL への効果については一貫した結果が得られていない。そこで、本研究では、成人 GHD 患者における GH 投与後の QoL の応答性を、GHD の発症時期別に検討した。

方法：対象は、成人期発症型（Adult onset; AO）27 名及び小児期発症型（Childhood onset; CO）37 名の計 64 名（男性 31 名）の日本人成人 GHD 患者とした。24 週間の GH の用量強制漸増投与を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験及びその後引き続き 48 週間の個別用量調整投与による非盲検継続試験により、最大 72 週間 GH を投与した。各試験の開始時及び終了時に日本語版 SF-36v2 を用いて QoL を測定した。QoL の内的応答性の検討には、GH 投与前後の変化量をその標準偏差で除した Standardized Response Mean (SRM) を用いた。また、GHD の臨床的指標である体組成（除脂肪体重及び体脂肪量）及び血清インスリン様成長因子-I（Insulin-like growth factor-I; IGF-I）を測定し、QoL の外的応答性の検討にはこれらの指標の変化を外的基準として用いた。

結果：本研究に参加した対象者の平均年齢（±SD）は AO 患者、51（±10）歳、CO 患者 29（±7）歳であった。GH 投与開始前では、AO 及び CO 患者のいずれにおいても、複数のドメインにおいて日本人国民標準より QoL スコアの有意な低下が認められ、特に AO 患者では「全体的健康感」（ $P<0.001$ ）、「日常役割機能（身体）」（ $P=0.006$ ）の低下が顕著であった。GH 投与前後で、AO 患者は「身体機能」と「全体的健康感」で中程度の内的応答性を示したが（それぞれ  $SRM=0.44, 0.37$ ）、CO 患者ではこれらのドメインの SRM はほぼ 0 であった。AO 患者における「身体機能」と「全体的健康感」の変化は、GH 投与後の体脂肪量の変化と強い負の相関を示した（それぞれ  $r=-0.42, -0.64$ ）ため、体脂肪量の変化を外的基準とした単変量回帰分析により QoL の外的応答性を検討した。AO 患者では「身体機能」と「全体的健康感」は体脂肪量変化に対する外的応答性を示したが（それぞれ  $\beta=-1.63, -5.17$ ）、CO 患者の応答性は弱かった（それぞれ  $\beta=-0.93, -1.95$ ）。さらに、「身体機能」及び「全体的健康感」の外的応答性について、発症時期による違いを体脂肪量変化と発症時期の交互作用により評価したところ、「全体的健康感」では体脂肪量変化と発症時期の交互作用が認められ（ $P=0.102$ ）、発症時期による外的応答性の違いが示された。

結論：成人 GHD 患者における QoL の応答性は、発症時期により異なることが示された。特に、AO 患者では、「全体的健康感」及び「身体機能」のドメインに GH 投与後の体脂肪量減少に対する外的応答性を認めた。以上の知見は、成人 GHD 患者における患者毎の病態や経過の違いを考慮した疾患マネジメントに貢献するものであると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本邦では成人成長ホルモン分泌不全症への Growth Hormone (GH) 治療は 2006 年 4 月に初めて保険適応となったが、GH 治療の Quality of Life (QoL) への効果は十分検討されていない。本研究では、成人期発症型患者 (Adult onset; AO) 27 名及び小児期発症型患者 (Childhood onset; CO) 37 名に対し、最大 72 週間 GH を投与し、体組成を主要評価項目とした臨床試験にて、SF-36 で測定した QoL の応答性について検討した。結果、AO は「身体機能」と「全体的健康感」の QoL ドメインで内的応答性の指標である Standardized Response Mean (SRM) による十分な内的応答性を示したが (SRM=0.4、0.4)、CO は示さなかった。また、前述の 2 ドメインは、AO で体脂肪量変化を外的基準とした回帰分析により有意な外的応答性を示したが ( $\beta=-1.6$ 、 $-5.2$ )、CO での外的応答性は弱かった。さらに「全体的健康感」の変化に対し体脂肪量変化と発症時期の交互作用が有意だったことにより、QoL 応答性が発症時期により異なることが示された。

以上の研究で、GH 治療効果は QoL の向上として AO で認められるが、CO では認められないといった病態による治療応答性の違いを明らかにした。この知見は成人成長ホルモン分泌不全症における疾患マネジメントの向上に寄与するところが多い。従って、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 12 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。