

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17987

研究課題名(和文) 高次脳機能評価に基づく成長ホルモン補充療法の効果判定と補充療法適応指針の作成

研究課題名(英文) Evaluations of growth hormone replacement therapy based on higher brain functions

研究代表者

木下 康之(Kinoshita, Yasuyuki)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：90750993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：重症成長ホルモン(GH)分泌不全症(sGHD)の患者は意欲の低下、うつ傾向あるいは集中力の低下等を訴えることがある。そのような患者に補充療法を行うと血液検査等では評価できないGH補充の効果を感じるが、客観的なデータはない。本研究はGH補充による高次脳機能改善による微細な運動能力向上に対する客観的なデータを示すため、補充を行った患者に、補充前と1年後にJust TouchとJust Tapを用いて反応速度、思考時間、手指の微細な運動を計測した。1年後、Just Tapでは手指の運動において運動能力の向上に加え、非利き手の運動制御能力に改善が見られ、GH補充の効果を証明しうることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症成長ホルモン分泌不全症は代謝性の問題や筋力低下などの内因性の問題以外にも本研究の目的である高次脳機能や精神面にも大きな影響を及ぼす。本研究ではこれまで客観的な評価ができなかった精神面への治療効果を客観的なデータとして提供することが可能である。つまり、患者側に対しては、GH分泌不全ではあるが代謝的な問題が発生していない患者に対して、補充を行うことで一定の治療効果が出ていることを示すことができる、つまり治療継続の意欲を持たせることができる点、医療を提供する側に対しては治療継続の判断の助けになる点、社会的意義が高い結果であると言える。

研究成果の概要(英文)：Patients with severe growth hormone (GH) deficiency (sGHD) may complain of decreased motivation, tendency toward depression, or decreased concentration. When such patients undergo GH replacement therapy, they experience good effects of GH replacement therapy such as uplifting mood that cannot be evaluate by blood tests, etc., but there is no objective data. In this study, in order to show objective data on the improvement of fine motor skills by improving higher brain function through GH replacement therapy, we evaluated patients who received GH replacement therapy with Just Touch and Just Tap before and one year after GH replacement therapy, and assessed whether patients have improved their reaction speed, thinking time and minute movements of fingers and fingers. After 1 year, patients showed improvement in fine motor skills in finger movements and improvement in motor control ability in the non-dominant hand on Just Tap, demonstrating the effectiveness of GH replacement therapy.

研究分野：間脳下垂体

キーワード：成長ホルモン 成長ホルモン分泌不全症 ホルモン補充療法 高次脳機能 ウェアラブルデバイス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症成長ホルモン(GH)分泌不全症の患者は脂肪肝や筋力低下など、代謝的な問題点が指摘されており、すでにGH補充療法の効果が報告されている。一方で、重症GH分泌不全症の患者は意欲の低下、うつ傾向あるいは集中力の低下等が認められることが知られている。そのような患者にGH補充療法を行うと、「前向きになった」「仕事がうまくいくようになった」といった自覚症状など、血液検査等では評価できないGH補充の効果を感じるが、客観的なデータを示すことが困難であった。

重症GH分泌不全症の患者は、通常ほとんど臨床的に評価されていない人生に大きな影響を与えるエモーショナルな部分が健常者よりも低下しているのにも関わらず、重要視されていない、という問題がある。

2. 研究の目的

GH分泌不全症の患者はうつ傾向にあることはよく知られている。GHによる精神面への作用は報告されているが、注目されることは少なく、治療方法やその効果判定も研究が進んでいない。また、うつ患者の集中力低下はよく知られているが、同様にGH分泌不全症の患者も集中力が低下していることが知られている。このような高次脳機能の低下に対する評価方法として、これまでアンケート形式による自己評価のみで、他覚的所見による客観的評価を示すことができなかった。

現在、アルツハイマー型認知症の患者やパーキンソン病の患者において、広島大学工学研究科とマクセルが共同で開発したiPadを用いて高次脳機能評価を行う『JustTouch』や磁気センサー型指タッピング装置を用いて指先の微細な運動能力を検出する『JustTap』の2つのデバイスを用いて思考速度や反応速度、指先の微細な動きを解析したところ、認知機能、注意機能との相関性を示し、高次脳機能の評価として活用できることが報告された。また、脳卒中後の抑うつや意欲の低下においてもこの2つのデバイスを用いて評価を行うことで高次脳機能との相関性を客観的に示すことも可能であった(論文査読中)。

したがって、本研究ではGH分泌障害に起因する軽微な高次脳機能障害やそれに付随する意欲の低下等の評価を、指先の微細な運動を解析する2つのデバイスを用いて客観的なデータで評価することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究において広島大学倫理審査委員会の承認を得た(E466-1)。

研究期間中あるいはそれ以前に下垂体腫瘍術後に重症GH分泌不全症と診断され、研究の参加同意を得た患者は15名であった。15名は補充開始から3ヶ月ごとに外来でフォローアップ及び計測を受けた。報告書記載の時点で9名の患者が1年のデータ収集期間を終えたため、この9名を解析対象とした。また、重症成長ホルモン分泌不全症には至っていないが下垂体に腫瘍がある患者や、手術前は重症GH分泌不全症であったが術後に改善を認めた患者32人も参考所見として解析対象とし、報告書記載の時点で合計88回の検査を評価した。

高次脳機能評価として、MMSEやHDS-Rに加え、HADSやapathy scale、JPSSといったアンケート形式の従来の評価基準を収集した。内分泌学的評価として、下垂体ホルモン分泌負荷試験の結果に加え、補充前後のIGF-1、FT4、TSH、cortisol、ACTHも測定した。

『JustTouch』によるTrail Making Test (TMT)-A/Bの成績・思考時間・示指の動きの情報を収集、『JustTap』による15秒間の母指と示指のtapping運動を行い指先の運動能力データを収集した(Fig.1)。

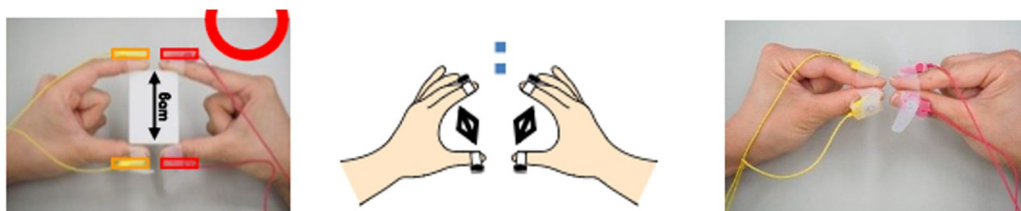
GH補充した患者では、補充開始時から1年間の間に3ヶ月おきに高次脳機能評価を行い、補充前と補充1年後のデータを比較・解析した。

『JustTouch』におけるTMT-A/Bの学習効果の影響は1回のみであることが示されており、初回データは2回計測し、2回目のデータを評価対象とした。

制限時間内に母子と示指を同時あるいは交互にtapし、運動量、感覚、相同性を測定する。

4. 研究成果

Fig. 1



【結果】

88 患者の下垂体ホルモン値と検査成績を比較する 2 変量解析において、IGF-1 (SD score) と左右交互に指タップすることを制御する因子 ($R^2 = 0.057684$, $P = 0.0368$)、に弱い相関を認めた。更に細かいパラメータを確認すると、合計で 23 個のパラメータが IGF-1 (SD score) と相関性を示した ($P < 0.05$)。

この 23 個のパラメータ (Factor 1-23) をそれぞれ GH 補充患者 9 人において改善あるいは非改善を評価したところ、GH 補充 1 年後において、非利き手側の運動制御能力が改善することが示された。特に Factor 18-23 において改善を認めた。Factor 18-23 は『Just tap』における交互の運動における非利き手側の運動制御能力を示す。

【今後の展望】

現在 6 名が GH 補充開始後 1 年未満のため、現在もデータ収集中である。終了次第、評価・解析を追加する予定である。また、明確な改善を示した因子と改善を示さなかった因子があるが、因子数が膨大であるため、GH 補充療法に関連した因子を識別する為に Log-Linearized Gaussian Mixture Network (LLGMN) による機械学習を用いる。共同研究している広島大学工学研究科の辻らによって開発された方法 (吉村、濱、辻ら. 第 57 回日本生体医工学学会大会. 2018 年 6 月 広島大学工学研究科) で、並行して解析を進めている。

解析にて有効な因子を特定し、GH 補充療法の効果のパラメータ因子を抽出して、これまで他覚的、客観的評価ができていなかった GH 補充による高次脳機能面への治療効果を明確に示すことができ、治療継続への意欲あるいは正当性を示すことができる。また、高額な治療であるためあまり効果が見られなかった患者に対する中止基準の一つの参考所見になることも期待される。

データ収集中の 6 例を合わせた 15 例のデータが揃い次第、最終的な解析結果を行い、学会での発表、国際誌への投稿を行う。また、これまでの研究結果では、GH 補充療法前後で『Just Tap』による非利き手側の運動制御評価が、最も改善を認めている。今後の発展として、GH 補充療法の効果判定のみならず、脳腫瘍に対する開頭腫瘍摘出術前後の高次脳機能評価、もやもや病に対するバイパス術前後の高次脳機能評価、内頸動脈狭窄に対する内頸動脈ステント留置術前後の高次脳機能評価などへの応用を検討している。

謝辞

当初の研究計画より遅れてはいますが、着実にデータを収集できており、期待以上の結果が得られています。本研究に際し、支援を受けましたことに感謝申し上げます、可能な限り早急に研究成果を世界に向けて発信したいと存じます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Taguchi Akira, Kinoshita Yasuyuki, Kojima Masato, Amaty Vishwa J, Tominaga Atsushi, Takeshima Yukio, Arita Kazunori, Hiyama Eiso, Yamasaki Fumiyuki, Horie Nobutaka | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Optic tract edema in craniopharyngioma as a predictor of BRAFV600E mutation presence | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 378 ~ 385 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyad003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Taguchi Akira, Kinoshita Yasuyuki, Tokumo Kana, Tominaga Atsushi, Kiuchi Yoshiaki, Yamasaki Fumiyuki, Horie Nobutaka | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Usefulness of critical flicker fusion frequency measurement and its laterality for evaluating compressive optic neuropathy due to pituitary neuroendocrine tumors | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neurosurgical Review | 6. 最初と最後の頁 4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-022-01915-z | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kinoshita Yasuyuki, Taguchi Akira, Yamasaki Fumiyuki, Tominaga Atsushi, Arita Kazunori, Horie Nobutaka | 4. 巻 138 |
| 2. 論文標題 Natural course of Rathke's cleft cysts and risk factors for progression | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2022.7.JNS22716 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kinoshita Yasuyuki, Yamasaki Fumiyuki, Taguchi Akira, Takayasu Takeshi, Yonezawa Ushio, Tominaga Atsushi, Arita Kazunori, Okada Satoshi, Horie Nobutaka, Sugiyama Kazuhiko | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Influence of growth hormone therapy on germinoma survivors | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pituitary | 6. 最初と最後の頁 854 ~ 860 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-022-01273-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Taguchi Akira, Kinoshita Yasuyuki, Yamasaki Fumiyuki, Arita Kazunori, Tominaga Atsushi | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 Clinical characteristics and thyroid hormone dynamics of thyrotropin-secreting pituitary adenomas at a single institution | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine | 6. 最初と最後の頁 151 ~ 159 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-020-02556-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yasuyuki Kinoshita, Akira Taguchi, Atsushi Tominaga, Tetsuhiko Sakoguchi, Kazunori Arita, Fumiyuki Yamasaki | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Predictive factors of postoperative diabetes insipidus in 333 patients undergoing transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pituitary | 6. 最初と最後の頁 100-107 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-021-01175-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Yasuyuki Kinoshita, Akira Taguchi, Atsushi Tominaga, Kazunori Arita, Fumiyuki Yamasaki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Predictive factors for recovery from adult growth hormone deficiency after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2021.10.JNS211999 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Yasuyuki Kinoshita, Akira Taguchi, Fumiyuki Yamasaki, Masahiro Nakamori, Vishwa Jeet Amaty, Koji Iida | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Isolated Neurohypophysial Sarcoidosis Involving the Cavernous Sinus Mimicking a Malignant Tumor | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica Case Report Journal | 6. 最初と最後の頁 31-35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/jns-nmc.2021-0296 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Taguchi Akira, Kinoshita Yasuyuki, Yamasaki Fumiyuki, Arita Kazunori, Tominaga Atsushi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical characteristics and thyroid hormone dynamics of thyrotropin-secreting pituitary adenomas at a single institution | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-020-02556-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

[学会発表] 計9件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 田口 慧, 木下 康之, 徳毛 花菜, 富永 篤, 堀江 信貴 |
| 2. 発表標題 Pit-NETの早期発見を目的としたPit-NETの早期発見を目的とした 中心フリッカー値左右差評価の有用性 |
| 3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会 第81回学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田口 慧, 木下 康之, Vishwa Jeet Amaty, 武島幸男, 堀江信貴 |
| 2. 発表標題 髄液鼻漏で発症したPRL産生pituitary neuroendocrine tumor |
| 3. 学会等名 第23回日本内分泌学会中国支部学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 田口 慧, 木下 康之, 堀江 信貴 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻経蝶形骨洞手術後の蝶形骨洞炎 |
| 3. 学会等名 第29回一般社団法人日本神経内視鏡学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田口 慧, 木下康之, 兒島正人, Vishwa Jeet Amaty, 富永 篤, 武島幸男, 檜山英三, 有田和徳, 山崎文之, 堀江信貴 |
| 2. 発表標題 頭蓋咽頭腫における視索浮腫はBRAF遺伝子変異の予測因子になりうるか |
| 3. 学会等名 第33回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下康之, 山崎文之, 田口 慧, 高安武志, 高野元氣, 米澤 潮, 杉山一彦, 堀江信貴 |
| 2. 発表標題 Germinoma治療後のGH補充療法が腫瘍再発に与える影響 |
| 3. 学会等名 第95回 日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木下康之 |
| 2. 発表標題 経鼻内視鏡手術と周術期管理の基本 |
| 3. 学会等名 第42回 日本脳神経外科コンgres総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下康之 |
| 2. 発表標題 下垂体負荷試験に基づくTSS後の下垂体機能回復 -非機能性下垂体腺腫293例の検討- |
| 3. 学会等名 第94回 日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下康之 |
| 2. 発表標題 成人重症成長ホルモン分泌不全症の回復を目的とした非機能性下垂体腺腫の手術適応 |
| 3. 学会等名 第80回 日本脳神経外科学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木下康之 |
| 2. 発表標題 Germinoma治療後のGH補充療法が腫瘍再発に与える影響 |
| 3. 学会等名 第95回 日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |