

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19427

研究課題名（和文）カルニチン補充療法が高次脳機能障害にどう影響するか

研究課題名（英文）Impact of L-carnitine replacement therapy on functional recovery in patients with cognitive and behavioral dysfunction.

研究代表者

羽田 拓也（Hada, Takuya）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：10794943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脳の疾病や外傷により、脳が損傷することで高次脳機能障害が後遺症する場合がある。記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害など多彩な症状を呈することが知られているが、その根本的な治療は未だにない。本研究では高次脳機能障害の新たな治療として、カルニチン補充療法に着目した。今回の調査ではカルニチン欠乏症を呈する患者はおらず、補充療法の実施には至らなかったが、今後も調査を継続し、カルニチン補充療法が高次脳機能障害に対して有効であるか検討を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では高次脳機能障害者の脳の血流の変化と症状や紙面での検査結果の推移を調査し、検討を行った。症状や検査結果の改善と脳の血流の改善について一定の相関があることがわかり、新たな知見として学術誌へ論文として投稿し、掲載された。

研究成果の概要（英文）：Cognitive and behavioural disorders may be sequelae of brain damage due to brain disease or trauma. It is known to present with a variety of symptoms, including memory disorders, attention disorders, executive dysfunction and social and behavioural disorders, but there is still no fundamental treatment for these disorders. This study focused on carnitine replacement therapy as a new treatment for cognitive and behavioural disorders. Although no patients in the present study presented with carnitine deficiency and supplementation therapy was not implemented, further research will continue to investigate the effectiveness of carnitine replacement therapy for cognitive and behavioural disorders.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：高次脳機能障害 カルニチン欠乏症

1. 研究開始当初の背景

近年、日本では脳卒中の救命率が向上しているが、その一方で後遺症に苦しむ患者が増加していることも事実である。特に高次脳機能障害は根本的な治療が確立されておらず、社会復帰率が片麻痺などの他の後遺症よりも低いと言わざるを得ない。

また、脳卒中患者では後遺症による身体的・心理的ストレスによりカルニチン欠乏症が合併するとの報告がある。カルニチン欠乏症はフレイルやサルコペニアといった筋骨格系の疾患で注目され、カルニチン補充療法は骨格筋量や身体活動レベルの改善に寄与すると数多く報告されている。しかしながら、カルニチン欠乏による中枢神経系への影響についてはあまり報告がなく、特に脳代謝や脳血流への影響の報告は見受けられない。

心理的ストレスが強い高次脳機能障害患者においてはカルニチン欠乏症の合併が高率に予想される。その因果関係を明らかにし、さらにカルニチン補充療法の効果を判定することは、学術的にも新規性があり、高次脳機能障害に対する新たな治療法の手がかりになると推測される。

カルニチン補充療法は血液透析患者における、骨格筋量や身体活動レベルの改善に寄与し、肝、腎臓疾患における栄養障害の改善を目的とする研究報告が多かった。しかし、近年になり下記のようなカルニチン欠乏と脳に関連する報告が散見されるようになり、注目を集めている。

カルニチン欠乏症はミトコンドリア機能不全による Advanced Glycation End Products の蓄積を惹起し、抑うつやアルツハイマー型認知症の発症に関与している。また、うつ病患者では神経の可塑性障害があり、それには脂肪酸代謝が関係し、L-カルニチン投与が脂肪酸代謝や神経栄養因子の活性化、さらには神経伝達物質の調整を改善し抗うつ効果を示すことが示唆されている。

また、研究代表者は本研究に先立ち、高次脳機能障害を有するカルニチン欠乏症の血液透析患者に対して、カルニチン製剤の投与を開始した経験を有する。その症例では身体機能の改善だけでなく、認知機能および脳血流の改善も確認された。この経験より、高次脳機能障害患者のうち、カルニチン欠乏症を呈している者に対し、カルニチン製剤の投与を行うことで神経心理学検査および脳血流の改善効果があるのではないかとこの発想に至った。

先行研究から脳卒中患者においてもカルニチン投与により身体機能の改善効果が見込まれるが、脳卒中患者を対象としてカルニチンを投与し、それが脳機能の改善に与える影響を検討した報告はない。よって、カルニチンの内服というより簡便な方法で脳の可塑性を安全に高め、リハビリ療法が行えれば、これまで治療できなかった多くの脳損傷に起因する障害の治療に貢献できるものと予想される。特に、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、アパシー（無気力）などを呈する高次脳機能障害患者を対象として、カルニチン投与を治療的に用いたという報告は国内外のいずれにおいても例をみない。また、カルニチン投与による脳代謝及び脳血流の改善を直接示した報告はなく、新たな知見の発見に繋がる可能性がある。

2. 研究の目的

高次脳機能障害患者に対するカルニチン投与の有効性を検討する。

3. 研究の方法

高次脳機能障害患者におけるカルニチン欠乏症の合併率を調査する。

当院外来に通院中の高次脳機能障害患者に本研究の説明を行い、同意が得られた場合、血液検査を実施し、血中の遊離カルニチン濃度(FC)およびアシルカルニチン濃度(AC)の測定を行う。カルニチン欠乏症の診断は「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2016」に従い、 $FC < 36 \mu\text{mol/L}$ の場合、もしくは AC/FC 比が > 0.4 の場合にカルニチン欠乏症と診断する。その結果により高次脳機能障害患者におけるカルニチン欠乏症の有病率を算出する。

カルニチン欠乏症を有する高次脳機能障害患者にカルニチン補充療法を実施し、神経心理学検査の変化を調査する。

カルニチンの投与量は通常のカルニチン欠乏症の治療に準ずる。神経心理学検査は、(1)ウェクスラー成人知能検査、(2)ウェクスラー記憶検査、(3)トレイルメーカーテスト、(4)標準注意検査、(5)前頭葉機能検査、(6)ウイスコンシンカード分類課題、(7)遂行機能障害症候群の行動評価を実施する。

神経心理学検査は学習効果を考慮して、投与開始前、投与開始後 6、12 ヶ月後に実施する。

カルニチン投与前後で脳血流シンチグラフィを実施し、脳血流の変化を調査する。

脳血流は single photon emission computer tomography (以下 SPECT) を用いて評価を行う。SPECT は投与開始前、投与 1、3、6、12 ヶ月後に実施する。SPECT の解析は easy Z-score Imaging System (以下 e-ZIS)、fine stereotactic regions of interest template (以下 FineSRT)、three-dimensional stereotactic regions of interest template (以下 3DSRT) を用いて実施する。e-ZIS では Z Score を用いた定性的判定が可能である。FineSRT 並びに 3DSRT は関心領域 (以下 ROI) に応じて脳血流を数値で算出が可能のため、asymmetry index (AI) を用いて左右それぞれの ROI における局所脳血流量の差を算出し、定量的判定を行う。

臨床症状の変化と脳血流の間に相関関係があるかを、神経心理学検査と脳血流シンチグラフィを用いて分析する。

の神経心理学検査の変化と で解析した SPECT の解析結果に一定の相関があるかを統計学的に解析する。e-ZIS の場合はヒートマップなどを用いて定性的に神経心理学検査との相関を評価する。また、3DSRT と FineSRT において神経心理学検査と相関がある場合はどの ROI で相関が強いのかを定量的に判定する。

4 . 研究成果

反復性経頭蓋磁気刺激併用リハビリテーション治療 (NEURO®) 後の脳血流変化を検討した。くも膜下出血後遺症患者に対し NEURO®を行い、その前後での脳血流シンチグラフィの変化を定量的に評価した。臨床症状として構音障害や発生量の低下、歩行障害のある患者では脳血流シンチグラフィで前頭葉を中心としたびまん性の血流低下があったが、2 週間の NEURO®により会話明瞭度と脳血流の改善が得られることを確認した。

複数回の NEURO®の局所脳血流への影響を検討した。左側頭葉皮質下出血により失語症が後遺した患者に対し、2 回の NEURO®を実施した。局所脳血流は 123I-IMP による脳血流シンチグラフィを行った。失語症評価のトークンテストでは 1 回目:入院時 119 退院時 131 退院 3 ヶ月後 134、2 回目:入院時 135 退院時 149 退院 3 ヶ月後 152 と治療直後に改善を認め、効果の持続も確認された。また、局所脳血流は半定量解析により左右差の改善を確認した。また機能的 MRI による言語課題での脳賦活部位の検討と刺激部位の決定も局所脳血流の左右差を改善する上で重要であることが示唆される結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 羽田 拓也、栗山 千秋、安保 雅博	4. 巻 2巻
2. 論文標題 反復性経頭蓋磁気刺激併用リハビリテーション治療により脳血流が改善したくも膜下出血後遺症患者の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本スティミュレーションセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 88-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 羽田 拓也、池田 沙穂、櫻井 義大、鈴木 慎、上原 朋子、安保 雅博	4. 巻 4巻
2. 論文標題 脳卒中後失語症に対する高頻度反復性経頭蓋磁気刺激治療により局所脳血流が改善した一例	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本スティミュレーションセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 63-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 羽田拓也、鈴木慎、栗山千秋、巷野昌子、安保雅博
2. 発表標題 辺縁系脳炎後の高次脳機能障害患者に対し長期支援を行うことで復職をはたした1例
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽田拓也
2. 発表標題 反復性経頭蓋磁気刺激併用リハビリテーション治療により脳血流が改善したくも膜下出血後遺症患者の1例
3. 学会等名 日本スティミュレーションセラピー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽田拓也
2. 発表標題 頭部外傷後の意欲発動性低下患者に対し反復性経頭蓋磁気刺激併用集学的リハビリテーション治療を行った1例
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------