

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 30 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860487

研究課題名(和文)慢性透析患者におけるLOH症候群と動脈硬化に対するカルニチン抑制効果の検討

研究課題名(英文)Carnitine supplementation improves depressive mode in uremic men with hemodialysis

研究代表者

酒井 和子 (Sakai, Kazuko)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90597387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：透析患者のLOH症候群に起因する、アルツハイマーもしくは抑うつに対して有効な治療はかくりつされていない。我々は透析患者におけるカルニチン濃度と抑うつ状態の程度と相関していることを見出した。血液透析患者に対するL-カルニチン補充療法が、認知機能・抑うつ状態を改善しうるかについて検討した。対象は1年以上血液透析を受けている透析患者。26人全患者に対してカルニチンを静脈注射、または経口で投与した。うつの指標となるSDSスコアは女性では有意差を認めないが、男性では3か月後に有意差をもって改善した。これらの結果、L-カルニチン投与により男性透析患者において抑うつ状態を改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Depression contributes to decrease in quality of life in male hemodialysis (HD) patients. We have recently reported that carnitine deficiency is associated with degree of depression in male HD patients. Therefore, we examined whether carnitine supplementation improved depressive mode in these patients. Sixteen male and ten female HD patients were enrolled in this study. We examined whether depression mode was improved by administration of L-carnitine by PO (900mg/day) or IV. Status of depression was evaluated by questionnaires using self-rating depression scale (SDS). Levels of all the carnitine fractions were significantly increased by L-carnitine supplementation in HD patients. SDS was significantly improved by L-carnitine administration for 3 month in male HD patients. The observations suggest that L-carnitine therapy improved depression mode, thus supporting the clinical utility of administration of L-carnitine for the treatment of male patients on HD.

研究分野：血液透析

キーワード：血液透析 LOH症候群 カルニチン うつ病

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

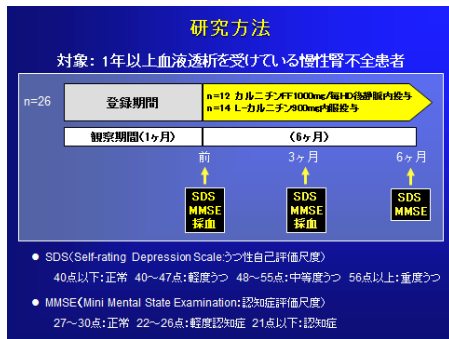
透析患者における LOH 症候群に起因するアルツハイマーやうつ病の治療は確立していない。近年我々は、カルニチン欠乏が抑うつ状態の程度と関連することを報告した。今回我々は透析患者に対し L-カルニチン投与が抑うつを改善しうるか検討した。

2. 研究の目的

血液透析患者における抑うつに対する L-カルニチン補充療法の効果を検討する。

3. 研究の方法

血液透析患者 26 名に対し、L-カルニチンを 900mg/日経口または 1000mg/透析後静脈内投与を 6 か月間行った。投与前後のカルニチン分画を測定し、抑うつを SDS にて評価した。



SDS スコア

Self-rating Depression Scale (SDS)

1 気分が沈んで憂うつだ	11 気持がよい時もさっぱりしている
2 朝方は一番気分が良い	12 いつもと変わりなく仕事をしている
3 泣いたり、泣きたくなる	13 落ち着かずに過ごしている
4 夜よく眠れない	14 将来に希望がある
5 食欲は普通だ	15 いつもおれいライラしている
6 まだ性欲(異性への関心)がある	16 たやすく決断できる
7 度々できたことに気が付く	17 役立ち兼ねる人間だと思ふ
8 便秘している	18 生活はかなり充実している
9 春先よりも動悸がする	19 自分が死んだ方が他の者は楽に暮らせると思ふ
10 何となく疲れる	20 日頃していることに満足している

それぞれを1点~4点で4段階自己評価。
40点以下: 正常 40~47点: 軽度うつ 48~55点: 中等度うつ 56点以上: 重度うつ

それぞれを 1 点 ~ 4 点 で 4 段階自己評価。

40 点以下 : 正常

40 ~ 47 点 : 軽度うつ

48 ~ 55 点 : 中等度うつ

56 点以上 : 重度うつとした。

4. 研究成果

1) 患者背景

患者背景 (26人)

年齢	60.6±12.6 歳	BUN	50.6±13.3 mg/dL
性別 (M/F)	16/10 人	Cre	8.9±2.9 mg/dL
透析歴	45.4±51.1 月	UA	6.8±1.1 mg/dL
DM (+)	50 %	Na	139.3±5.4 mEq/L
RAS阻害薬 (+)	96.1 %	K	5.1±0.8 mEq/L
体重 (DW)	55.7±11.8 kg	Cl	106.3±5.06 mEq/L
BMI	22.0±0.7	cCa	9.4±0.5 mg/dL
sBP	145.4±24.0 mmHg	P	5.3±1.6 mg/dL
dBP	75.4±17.5 mmHg	CRP	0.3±0.6 mg/dL
Hb	10.9±1.4 g/dL	i-PTH	126.8±159.4 pg/dL
TP	6.1±0.5 g/dL	フェリチン	118.0±82.8 ng/mL
T-cho	165.1±32.0 mg/dL	TSAT	28.3±13.9 %
HDL-cho	53.9±19.1 mg/dL	TSH	2.9±1.6 μIU/mL
TG	100.3±44.4 mg/dL	FT4	1.1±0.2 ng/dL
AST	18.2±10.6 U/L	γ-GTP	30.8±33.2 U/L
ALT	13.7±8.2 U/L		

※抗うつ薬投与なし

一般的な透析患者におけるデータと比較し明らかな違いはみとめなかった。抗うつ薬投与もない。

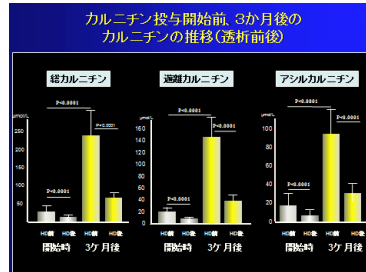
2) カルニチン投与前後の検査データ比較

カルニチン投与前後のデータ比較結果

	投与前	投与後	P値
BMI	22.0±0.7	21.5±0.7	0.98
sBP (mmHg)	145.4±24.0	140.4±19.5	0.94
Hb (g/dL)	10.9±1.4	10.8±1.4	0.64
T-cho (mg/dL)	165.1±32.0	157.2±27.2	0.97
HDL-cho (mg/dL)	53.9±19.1	52.8±21.3	0.68
TG (mg/dL)	100.3±44.4	106.8±44.4	0.23
BUN (mg/dL)	50.6±13.3	45.9±12.1	1.00
Cre (mg/dL)	8.9±2.9	7.9±2.4	1.00
UA (mg/dL)	6.8±1.1	6.1±0.9	1.00
Na (mEq/L)	139.3±5.4	139.4±3.8	0.44
K (mEq/L)	5.1±0.8	4.9±0.7	0.86
cCa (mg/dL)	9.4±0.5	9.1±0.6	0.99
P (mg/dL)	5.3±1.6	5.5±1.7	0.24
CRP (mg/dL)	0.3±0.6	0.5±1.0	0.13
TSH (μIU/mL)	2.9±1.6	2.5±1.7	<0.05
FT4 (ng/dL)	1.1±0.2	1.1±0.2	0.82
AST (U/L)	18.2±10.6	16.2±6.7	0.92
ALT (U/L)	13.7±8.4	11.6±5.7	0.94

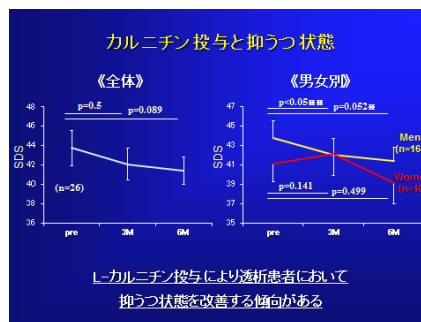
カルニチン投与前と 3 カ月後のデータでは THS が有意差をもって低下していたが FT4 は著変なく、他のデータも変化はない。

3) カルニチン投与開始前後の濃度比較



カルニチン投与前より投与開始後 3 カ月後のカルニチン濃度は著明に上昇した。

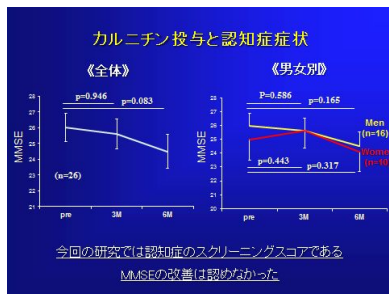
4) カルニチン投与と抑うつ状態改善の検討



うつの指標となる SDS スコアは男女合わせたの平均ではカルニチン投与 6 か月後に改善傾向

向であった。男女別では女性では有意差を認めないが、男性では、3 か月後に有意差をもって改善した。

5)カルニチンと認知症改善の検討



認知症症状のスコアである MMSE に関しては有意な改善は認めなかった。

考察

1. カルニチン投与により脳内アセチルコリン量が増加することが報告されており、今回のうつ症状の改善にも脳内アセチルコリン産生にカルニチンが関与した可能性が考えられた。
2. カルニチン投与により、うつ病で低下する脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) が改善する報告もあり、透析患者においても BDNF を上昇させた可能性も考えられる。
3. 性差に関してはカルニチン欠乏と LOH 症候群の関連が報告されており、カルニチン投与がテストステロンなどと関連し、うつ症状を改善した可能性が考えられる。

結語

L-カルニチン投与により男性透析患者において抑うつ状態を改善する傾向がある可能性が示唆された。

現在、本試験は論文投稿にむけ準備中である。

引用文献

1. Ferrari F et al. Eur J Pharmacol. 756:67-74, 2015
2. Wang W et al. Neuroscience. 29;285:281-91, 2015
3. Sakai K, Fukami K et al. Rejuvenation Res. 16(3):200-5, 2013

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 3 件)

Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but

reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Kaida Y, Yokoro M, Ueda S, Wada Y, Takeuchi M, Shimizu M, Yamazaki H, Okuda S. J Cardiovasc Pharmacol. 2015 Mar;65(3):289-95. (査読有)

Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Nasu M, Okuda S. Clin Kidney J. 2014 Oct;7(5):470-4. (査読有)

Dialysate vascular endothelial growth factor is an independent determinant of serum albumin levels and predicts future withdrawal from peritoneal dialysis in uremic patients. Hazama T, Fukami K, Yamagishi S, Kusumoto T, Sakai K, Adachi T, Sonoda K, Kasuga S, Ueda S, Okuda S. Ther Apher Dial. 2014 Oct;18(5):391-7. (査読有)

〔学会発表〕(計 1 件)

深水 圭、酒井和子、甲斐田裕介、和田芳文、奥田誠也：血液透析患者におけるカルニチン欠乏と LOH 症候群との関連についての検討 第 59 回日本透析医学会学術集会、神戸ポートピアホテル 6.12-15, 2014 (シンポジウム)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 和子 (Sakai Kazuko)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：90597387

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：