

【29】

氏 名	横山 沙安也 <small>よこ やま さあや</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第860号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	Association between the serum carnitine level and ammonia and valproic acid levels in patients with bipolar disorder (双極性障害患者における血清カルニチン、アンモニアおよびバルプロ酸濃度の関係について)
論文審査委員	(主査) 教授 麻生 好正 (副査) 教授 藤田 朋恵 教授 井原 裕

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

カルニチンはエネルギー産生に関わる重要な栄養素である。一方、バルプロ酸 (valproic acid : VPA) は抗てんかん薬であると同時に、双極性障害に対して使用される主要な気分安定薬である。長期的なVPAの投与によりカルニチンが欠乏することがあり、これに伴い低血糖や高アンモニア血症を引き起こすと考えられている。これまでVPA投与中のカルニチン欠乏症はてんかん患者で多数報告されているが、双極性障害におけるこの影響に関する情報は限られている。

【目 的】

本研究の目的は、精神科の成人双極性障害患者における血清VPA濃度とカルニチンおよびアンモニア濃度の関連を検討した。

【対象と方法】

2018年8月から2019年7月までの期間で、6つの病院ないしは精神科クリニックの15～80歳の計211名の患者を対象とした。29名の患者の診断が双極性障害以外であったため対象から除外され、最終的に182名の双極性障害患者を解析対象とした。研究プロトコルは各病院の倫理委員会によって承認され、承認後に研究を開始した。血液サンプルは食事の2-6時間後に採取され、エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid : EDTA) を含む採血管にて収集した。採血後、速やかに遠心分離を行い、血漿と血清を分離し、-20℃で保存した。血漿アンモニア濃度は藤井・奥田変法で、血清VPA濃度はエンザイム・イムノアッセイで、および血清遊離カルニチンおよび血清アシル

極性障害患者の血清中VPA濃度は、てんかんの患者のみを対象とした先行研究によって確立されたてんかんの治療域（50-100 mcg/mL）よりも低かった。したがって、てんかん患者を対象とした今までの研究と、我々の双極性障害患者を対象とした研究の間の不一致は、てんかん患者の治療域よりもVPA血中濃度が低いことが原因かもしれない。

【結 論】

カルニチン欠乏症が双極性障害の患者の血清VPA濃度に関連しているが、双極性障害患者でカルニチン欠乏症が高アンモニア血症に関連している可能性は低いことが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

バルプロ酸（valproic acid：VPA）は抗てんかん薬であると同時に、双極性障害患者の気分安定薬であり、長期的なVPAの投与によりカルニチン欠乏症が引き起こされることがある。てんかん患者では、血中アンモニア濃度が上昇するが、双極性障害の患者におけるこの影響に関する情報は限られている。本研究ではVPAで治療されている日本人成人双極性障害患者における血清VPA濃度とカルニチンおよびアンモニア濃度の関連性を後ろ向きに調べた。2018年8月から2019年7月までの期間で、6か所の病院と精神科クリニックで15～80歳の182人の患者を対象とし、血清VPA濃度、カルニチン分画、および血漿アンモニア濃度を測定した。さらに酵素サイクリング法を用いて遊離カルニチンとアシルカルニチン分画を測定した。遊離カルニチンが低い患者と遊離カルニチンが正常な範囲の患者の間で、性別、身長、VPA投与量、血清中のカルニチン濃度、VPA濃度、総カルニチン濃度、アシルカルニチン濃度、およびアシルカルニチンと遊離カルニチンの比率に有意差が見られた。また単回帰分析および重回帰分析により、血清VPA濃度は遊離カルニチン濃度と逆相関かつ有意な相関を示した。血漿アンモニア濃度は、血清VPA濃度、アシルカルニチン濃度とは相関があるが、遊離カルニチン濃度とは無関係であった。よって、カルニチン欠乏症が双極性障害の患者のVPA投与量および血清VPA濃度に関連しているが、双極性障害患者でカルニチン欠乏症が高アンモニア血症に関連している可能性は低いことが示唆された。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition (DSM-5) を用いて精神医学的診断を行い、適切な対象者からサンプルおよびデータを収集している。定常状態を得るために血液サンプルは食事の2-6時間後に採取され、血清VPA濃度、血清カルニチン濃度、血漿アンモニア濃度は十分な測定精度で測定している。統計解析は、t検定とカイ2乗検定、重回帰分析を使用しており、適切な統計解析法を行っている。以上より、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

双極性障害とカルニチンとの関連についての検討は世界的にみても少なく、僅かにカルニチン投与の介入研究はあるが、少数例の検討に留まること、人種差があること、カルニチンの供給源となる肉食摂取の量・内容が異なることから、我が国における独自の検討が必要である。また、アンモニア、

カルニチン濃度は酵素サイクリング法で測定した。本研究では、患者の低遊離カルニチン血症の有無により様々な要因の比較をt検定とカイ2乗検定を使用し、また各要因の交絡を考慮に入れた重回帰分析を行い、 $p<0.05$ をもって統計学的有意差とした。

【結 果】

182名中69名（38%）の患者において、遊離カルニチン濃度が基準値より低値であった。遊離カルニチン濃度が正常範囲の患者と比較し、遊離カルニチン濃度が基準値より低値の患者では、女性（ $p<0.001$ ）、低身長（ $p=0.045$ ）、VPA投与量が高値（ $p<0.001$ ）、血清中VPA濃度が高値（ $p=0.009$ ）、総カルニチン濃度が低値（ $p<0.001$ ）、アシルカルニチン濃度が低値（ $p=0.001$ ）、アシルカルニチン/遊離カルニチン比が高値（ $p<0.001$ ）という特徴があることが示された。また単回帰分析および重回帰分析により、血清VPA濃度（ $\beta=-0.170$, $p<0.001$ ）は遊離カルニチン濃度と有意な逆相関を示した。

182名中26名（14.3%）ではアシルカルニチン濃度が基準値より低値であった。単回帰分析および重回帰分析の結果、アシルカルニチン濃度は年齢（ $\beta=0.243$, $p<0.01$ ）および体重（ $\beta=0.249$, $p<0.01$ ）と有意な相関を示した。

182名中16名（8.8%）がアシルカルニチン/遊離カルニチン比が基準値と比較して低かった。単回帰分析および重回帰分析の結果、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は年齢（ $\beta=0.185$, $p=0.024$ ）と有意な相関があり、また、女性で有意に低かった（ $\beta=-0.183$, $p=0.015$ ）。

182名中14名（7.7%）でアンモニア濃度が基準値より高値であり、54名（30%）はアンモニア濃度が低値であった。単回帰分析の結果、アンモニア濃度は血清VPA濃度（ $r=0.149$, $p<0.05$ ）、アシルカルニチン濃度（ $\beta=-0.183$, $p<0.05$ ）と相関し、重回帰分析の結果、遊離カルニチン濃度とは相関がなかった。

【考 察】

本研究の結果として、血清VPA濃度およびVPA用量が遊離カルニチン濃度と逆相関する一方で、アシルカルニチン濃度とは相関しないことが示された。さらに、血清VPA濃度はアンモニア濃度と相関していた。ただし、交絡因子の導入により、有意な相関は消失した。したがって、VPA曝露は、血中濃度依存性にカルニチン欠乏症と高アンモニア血症を引き起こすと考えられる。多くの研究では、遊離カルニチン濃度の有意な減少およびVPAを服用している患者のVPA血中濃度と遊離カルニチン濃度の間の逆相関が報告されており、これは我々の結果と一致しており、VPAによるカルニチン欠乏症は、基礎疾患の種類に関係がなく発生すると考えられる。

また、予想に反し、本研究ではアンモニア濃度は遊離カルニチン濃度と相関していなかった。これまでの研究が遊離カルニチンとアンモニア濃度の関連を示さない一方で、他の研究、特にてんかんの患児においてアンモニア濃度と遊離カルニチン濃度は逆相関が報告されている。高アンモニア血症を伴う双極性障害の患者と伴わない患者では、前者のほうが遊離カルニチン濃度およびアシルカルニチン濃度が有意に低かった。

VPA投与と血清カルニチン濃度との関係は複雑であり、小児患者、低栄養の患者、またはVPA以外の抗てんかん薬を服用している患者は我々の研究には含まれていない。また、我々の研究では、双

カルニチンおよび血清VPA濃度との関係についての検討は、小児てんかん罹患者についての検討が全てであり、成人の双極性障害におけるVPA投与の安全性について、全く新しい知見が得られる可能性がある。したがって、本研究は他に類を見ない独創性がある。

【結論の妥当性】

申請論文では、DSM-5を用いて精神医学的診断を行い、適切に対象者の選定がなされている。また、適切な方法で血漿中および血清中濃度、統計解析が行われている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究の結果と照らし合わせても、矛盾するものではない。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、双極性障害における血清VPA濃度とカルニチン欠乏および高アンモニア血症の関連について検討した。その結果、VPA曝露は、血中濃度依存性にカルニチン欠乏症と高アンモニア血症を引き起こし、VPAによる高アンモニア血症は、カルニチン欠乏の機序を一部介して発生していると結論付けた。双極性障害における血清VPA濃度とカルニチンの関連性についての安全性検討は世界的にも先駆的なものであり、カルニチンと臨床症状との検討とともに、当該領域の診療における大きな前進が期待される。さらにVPAによる安全で効果的な薬物療法の実践につながるため、臨床的に示唆に富むものであり、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床精神医学、臨床精神神経薬理学について、多くの研鑽を積み、申請論文に関する学会発表を行っており、本申請論文の内容は、Therapeutic Drug Monitoringに既に掲載されている。また、その後これまでに報告されたVPAとアンモニア濃度およびカルニチンについて報告された48報の論文についてメタ回帰分析を行い、それぞれの関連の有無について調査した結果をClinical Psychopharmacology & Neuroscienceに報告しており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Therapeutic Drug Monitoring

(42 : 766-770, 2020)