

血液透析維持患者の psychogenic distress の要因 ～血清脳由来神経栄養因子の観点から～

西地 令子

大阪青山大学健康科学部看護学科

Factors of Psychogenic Distress in Chronic Hemodialysis Patients:
The Impact of Decreased Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels

Reiko Nishichi

School of Nursing, Faculty of Health Science, Osaka Aoyama University

Summary Depression, dyssomnia, anxiety, and so-called psychogenic distress (PD) are common in chronic hemodialysis (HD) patients. It was suggested that the PD in the HD patients leads to serious diseases (e.g. cardiovascular disease (CVD), cerebrovascular disease and so on) and to the high mortality rate. Although there were multiple factors of PD by numerous studies, they can be broadly categorized as treatment-related behavioral factors, physical and neurologic. However, the pathophysiology of the PD in the HD patients is poorly understood.

Thus, a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was focused; it was one of the key molecules modulating brain plasticity. Cumulative evidence has suggested a link between BDNF and depression. In human studies, the serum BDNF level and BDNF mRNA in the brain decreased in patients with major depression.

Incidentally, it showed that serum BDNF in the chronic HD patients was significantly lower than the control group of non-HD patients. Additionally, the prevalence of dyssomnia in the HD patients was the highest in regard to PD, and dyssomnia could lead to the decreased serum BDNF levels according to some studies. Furthermore, as the HD patients were classified into 3 groups by the serum BDNF levels, namely the high, middle and low serum BDNF groups, the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the low serum BDNF group was higher than those in the other serum BDNF groups. Moreover, the prevalence of CVD in the low serum BDNF group tended to be higher than those in the high serum BDNF group.

However, the mechanism remains unresolved at present. It is suggested that further studies are needed to examine the relationship between the serum BDNF level and PD in HD patients.

Key words : hemodialysis, brain-derived neurotrophic factor, psychogenic distress, dyssomnia
キーワード : 血液透析、脳由来神経栄養因子、精神的健康不良、睡眠異常

I. はじめに

わが国の透析患者数は、2013 年末の慢性透析患者に関する基礎集計によると、2005 年までは毎年約 1 万人ずつ増加し、その後は漸増傾向になったが、2011 年末では 30 万人を超え 2015 年末では 324,986 人に至っている¹⁾。透析患者の治療別では、腹膜透析は 3% 未満であり、その殆どが血液透析(hemodialysis: HD) 治療を受け、治療スケジュール別では、約 8 割強が昼間、1 割強が夜間に HD 治療を受けている^{1,2)}。

透析治療導入の原因は、様々な疾患による慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の病態の悪化である。日本腎臓内科学会は、CKD を「尿蛋白陽性などの腎疾患の存在を示す所見」、もしくは「腎機能低下(糸球体濾過量が 60ml/min 未満)が 3 ヶ月以上続く状態」と定義している³⁾。CKD 診療ガイドラインでは、CKD はハイリスク群および進行度の糸球体濾過率(GFR)値によって、5 つのステージに分けられる³⁾。透析導入は、CKD のステージや他の病態や症状等によって導入され、その状態は end stage renal disease : ESRD と呼称されている⁴⁾。ESRD の原疾患として以前は慢性糸球体腎炎が首位を占めていたが、1998 年に 2 位だった糖尿病性腎症と首位が逆転し、2013 年末統計の各割合は、糖尿病性腎症が 4 割強、慢性糸球体腎炎が 2 割弱とその差が開きつつある¹⁾。

近年のわが国の十数年の医療の進歩は著しく、透析治療や技術において世界でもトップクラスの高度医療を提供している⁵⁾。また、検査機器、精度や治療薬の開発等により CKD の治療による透析導入平均年齢は年々高くなっている¹⁾。このため、透析患者の治療期間は延長し 20 年以上の透析歴をもつ患者が一貫して増加している。1992 年 1%に満たなかった 20 年以上の透析患者は 2013 年では 7.9%に至り、10 年以上では 27.6%にも上る¹⁾。これに伴い、透析患者の高齢化も進み、65 歳以上の患者数および全患者に占める割合は一貫して増加傾向にある¹⁾。

これらの透析患者の現状は、透析患者の健康課題に影響している。ESRD の HD 患者は、腎機能低下だけでなく、糖・脂質代謝異常、高血圧、体液過重、炎症反応等の動脈硬化リスク因子や合併症を有し、死因に繋がる心血管疾患(CVD)、脳血管障害や感染症などの重篤な疾患のリスクが高いことは多数の研究によって報告されている^{6,7)}。しかも、ESRD は

重篤なインスリン抵抗性群であるだけでなく^{7,8)}、耐糖能に独立したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が関与するインスリン抵抗性を有することが示されている⁹⁾。さらに、HD 治療の長期化は CKD の進行や身体不活動などによる骨関連疾患^{10,11)}の発症リスクを高める。HD 患者の腎機能低下やインスリン抵抗性も骨粗しょう症のリスクであることが報告されている¹¹⁾、その結果、ADL や QOL の低下に繋がるということが報告されている¹⁰⁾。

この上、ESRD である HD 患者は、うつ病などの精神疾患だけでなく、うつ症状、不安、睡眠異常の症状などいわゆる PD を有するのが一般的な兆候となっている。したがって、今後の ESRD 患者の PD の要因を考察し、今後の早期発見や改善・予防に寄与することを目的とする。

[用語の定義]

psychogenic distress(PD): うつ症状、不安、睡眠異常等の症状を有し、精神的健康が損なわれている状態

II. 血液透析患者の psychogenic distress の現状

1. 血液透析患者の精神疾患および psychogenic distress

Kimmel ら¹²⁾の研究では、ESRD 患者の 20~30% がうつ症状を呈すると見積られたが、Chilcot ら¹³⁾は 15%から 61%の範囲で、概ね 38.8%程度と推測している。また、HD 患者のうつ症状あるいはうつ病を有する率は、健常者のみならず腹膜透析患者に比較しても高いとされている¹⁴⁾。うつ症状は、Beck Depression Index(BDI)スコアや CES-D (center for epidemiologic studies depression scale)などの多様なうつ尺度で評価され、有訴者に幅がある¹³⁾。一方、DSM-IV の診断を用いた研究によると、うつ病と診断された者は HD 患者の 20%から 30%範囲内であり、うつ症状に比較して低いことが報告されている^{13,15)}。

睡眠異常は、不眠や睡眠時無呼吸症候群(SAS)などが報告され、その後も多数の研究によって ESRD が睡眠異常を有するエビデンスは多く得られており¹⁶⁾、HD 患者の睡眠異常の有訴者は約 50%~70%と推測されている¹⁷⁾。また、HD 患者 11,351 人対象の self-reported Sleep Quality (SQ) スケールによる国際的な大規模研究では、HD 患者の約半数が睡眠の質が低く、SQ スコア平均はドイツ 4.9 から日

本の 6.5 までの国による差異も示されている¹⁸⁾。

HD 患者の不安症状では、27%~35%と見積もられ¹⁹⁾、腹膜透析患者に比較して高いことが報告されている²⁰⁾。さらに、健常者に比較して不安症状だけでなく自己コントロール感が低いことが示されている²¹⁾。また、HD の不安の多くはうつ症状やうつ病との関連性が示唆されている¹⁹⁾。さらに、HD 維持患者では睡眠異常とうつ症状および不安は相互に関連があるとされる^{22,23)}。

これらに加えて、高齢の HD 患者は、一般高齢者に比較して認知機能の低下が早いことが示唆されている²⁴⁾。わが国の HD 患者 852 人を対象とした研究でも、HD 患者の 18.8%が Mini-Mental state Examination (MMSE) によって認知機能低下と評価され、そのリスクは一般高齢者に比較して 2 倍であることが示されている²⁴⁾。さらに、HD 患者の認知機能低下は睡眠異常やうつ症状と関連があることが示されている。^{16,25,26)}

以上のことから、HD 患者の PD は非常に深刻な状況にある。その上、HD 患者のうつ症状、睡眠異常、不安症状および認知機能低下も相互に関連している。

2. 血液透析患者の psychogenic distress と合併症および死亡率との関連

ESRD 患者のうつ病や PD は、死亡の予兆であるされる²⁷⁾。さらに、ESRD 患者のうつ病や PD 兆候は、重篤な冠状動脈心疾患、脳血管疾患の合併症のリスクのみならず、死亡率のリスクであることが示唆されている²⁸⁾。

Lopes ら²⁹⁾の約 15,000 人の ESRD 患者を対象とした大規模研究では、うつ病と診断された ESRD 患者は約 20%で、そうでない患者に比較して関連項目調整後のオッズ比(odds ratio : OR)は、冠状動脈心疾患が 1.22、うつ血性心疾患 1.30、脳血管疾患 1.58、末梢血管障害 1.31、糖尿病 1.35、神経障害 1.61 で、死亡リスクも OR=1.42 であった²⁹⁾。

特に、睡眠異常と ESRD の重症度、心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) などの合併症、死亡率との関連性についての多くのエビデンスが蓄積されている。Mucsi ら³⁰⁾の研究では、ESRD Severity Index (ESRD-SI) と不眠や睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) のハイリスク者との関連を検討し、両者の関連性を示した。さらに、不眠症と SAS の両方を有している者は、そうでない者

に比べ合併症のリスクの上昇し³⁰⁾、睡眠の質と合併症のリスクとの関連性を示している^{18,30)}。Kutner ら³¹⁾の 1,440 人の HD 患者を対象とした研究では、9 時間以上の睡眠の HD 患者は、6-7 時間群に比較して、死亡率のリスクが 1.5 倍になることが報告されている。また、ESRD 患者の不安症状はうつ症状や睡眠異常に関連し、これらに不安症状が加わることで CVD などの合併率や死亡率のリスクが高くなることが示されている³²⁾。

以上のように、HD 患者における PD は、合併症や死亡率とも関連し、患者の quality of life (QOL) を脅かしている³³⁾。

III. 血液透析患者における精神疾患および psychogenic distress 要因

うつ病などの精神疾患や PD は、ストレス、それを受ける個人の性、年齢、遺伝子などの要因に加え、身体・神経・心理・社会・環境的要因などの多様な因子が複雑に絡みあっていると考えられる。HD 患者における PD 要因は、HD 治療に関連した行動的要因、ESRD の病態に関連した身体的要因および神経的要因に分類される³³⁾。

1. 治療に関連した行動・社会的要因

HD 患者は、週 3 回あるいは週 2 回の HD 治療のため、治療のための食事制限や体重管理が必要で、社会活動の制限等、ライフスタイルに様々な影響を受ける。Kimmel ら³⁴⁾の研究は、これらのコンプライアンスの行動時間やソーシャルサポートの存在が HD 患者の死亡率のリスクを軽減することを示している。また、HD 期間が比較的短い壮年期の HD 患者は、疾患に関する心配事として、「健康、食事、仕事、経済」などをあげ、その中で患者のライフスタイルに影響するものは「仕事」であった³⁵⁾。同様に、Karkan ら³⁶⁾は、HD 患者の治療苦の程度はうつ症状と関連し、その治療苦は雇用状況および年齢と関連することが示されている。

また、睡眠異常と HD の治療期間および治療開始時刻に関連することが報告されている²²⁾。さらに、不眠のリスクは HD 期間が 1 年未満と比較して、それ以上の期間の者は約 1.7 倍、午後と比較して午前の HD 治療は 1.6 倍であるとされる²²⁾。

2. 身体的要因

身体的要因は、低栄養状態³⁷⁾、貧血^{23,25)}、CKD

の進行³⁸⁾、炎症反応^{14,39)}、高血圧^{14,40)}、糖尿病^{41,42)}、高カルシウム血症⁴³⁾など、ESRDに関連した多様な病態との関連性が報告されている。さらに、睡眠異常の要因には、不穏性下肢症候群 (Leg restless syndrome: LRS)^{30,44)}、搔痒感⁴⁵⁾および痛み⁴⁶⁾などの症状があげられている。

Koら⁴⁷⁾の研究では、うつ症状を有するHD患者はそうでない者に比較して、血清アルブミン値が有意に低く、血糖値、高感度C-反応性蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein :hs-CRP)、IL-10、TNF- α レベルが有意に高いことを報告されている。さらに、BDIスコアは血中アルブミン値と有意な負の関連、hs-CRPおよびTNF- α と有意な正の関連が示されている⁴⁷⁾。Lopesら²⁹⁾の大規模研究では高血圧の有意なリスクは観察されなかった。一方、Fanら⁴⁰⁾の研究では、うつ等と性、身体的、心理的、社会的、神経的要因等との仮説モデルを検証し、他の因子に比較して高血圧との関連が大きいことを示し、一致した見解は得られていない。

Burrowesら²⁵⁾の研究は、睡眠の質のスコアとクレアチニン(creatinine: Cr)レベルとの関連性が示されている。さらに、代謝障害や高血圧など生活習慣病の疾患とうつ病や睡眠異常との関連性も示唆されている²⁵⁾。その後の研究でも、HD患者におけるPDと高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の多重症候群のMetSとの関連が注目されている⁴⁸⁾。

以上のことから、HD患者のPDにおけるESRDの病態に関連した身体的関連要因では、CKDの進行度やインスリン抵抗性の関与が大きいと推測される。

3. 神経的要因

ESRD患者の中樞神経(central nervous system : CNS)と末梢神経の両方で合併症が報告されている^{50,49)}。CNSの合併症として、尿毒性脳症、平衡感覚障害症候群、認知症あるいは認知機能低下、可逆性後頭葉白質脳症、ウェルニッケ脳症、脳圧低下性高血圧、運動障害、LRS、睡眠障害、末梢神経においては、モノニューロパシー、多発神経障害があげられる^{36,49)}。

LRSは1950年代初期より不眠の要因として報告され、一般的には有病率は約6%とされるが⁵⁰⁾、CKD患者は健常者に比較して高く、CKDの重症度によってリスクが高くなることが示されている⁵¹⁾。さらに、近年の研究によってESRD患者の42.9%がLRSを有していることが報告されている⁵²⁾。また、

Chavoshiら⁷³⁾の研究では、LRSの性差(男<女)が確認されており、糖尿病以外の内分泌腺疾患、降圧剤の服用がないことがリスクとしてあげられている。同研究は、LRSが睡眠時間、睡眠の質、不眠のすべてに関連があることも示されている^{53,54)}。さらに、腎機能低下と血圧上昇およびCNSとの交感神経系の作用モデルでは、腎機能低下がさらに悪化する⁵⁵⁾。このようにCKDの悪化やERDSの多様なCNSの合併症は、ESRDの病態からの影響が強いとされるが^{35,47)}、その確定的な原因説明には至っていないが、近年の研究はESRD患者の脳細胞の破壊部位は、同年代の健常者に比較して多く⁵⁶⁾、CNS合併症を有する患者だけでなく、合併症の診断のないHD患者においても健常者に比較して脳の損傷部位が多いことがMRIで確認されている⁵⁷⁾。これらのことは、HD患者の高齢者は一般高齢者に比較して認知機能低下が早いことやPDと関連があるかもしれない。しかしながら、ESRDのPDとCNSの合併症や神経損傷を検証した研究は非常に少なく、その関連性やメカニズムは明らかになっていない。

IV. 血液透析患者のPDにおける脳由来神経栄養因子の関与

1. 脳由来神経栄養因子の生理的作用

脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor: BDNF)BDNFは、神経成長因子(nerve growth factor : NGF)やニューロトロフィン(neurotrophins: NT)1-4 (NT-1, NT-3, NT-3, NT-4)などの神経栄養因子ファミリーの1つであり、脳の大部分に広く存在し、成体脳では最も多いとされる⁵⁸⁾。その中でもBDNFは、神経細胞(以下「ニューロン」)の成長、分化および生存や保護など、神経の可塑性において重要な生理作用を有している⁵⁹⁾。

BDNFは主に海馬や大脳皮質のニューロンから産生され、シナプスのコード化や容量の調整を行う^{59,60)}。神経伝達活動すなわち情報を転写している間、BDNF転写遺伝子を刺激して樹状突起棘にBDNF mRNAを輸送し、BDNFタンパクがシナプス間隙に放出される⁶¹⁾。また、BDNFはその受容体キナーゼB(tropomyosin receptor kinase B: TrkB)との結合によって、ニューロンの前シナプスと後シナプス部位の双方において活動し、シグナル伝達複合物BDNF-TrkBエンドソーム(エンドサイトーシスで形成されるリソソームへの運搬小胞)に内部化される^{62,63)}。さらに、BDNFは強められたシナプス伝達

と神経の興奮性により、シナプス変化を調整する働きも有する⁶³⁾。

以上のように、BDNFは正常なシナプス伝達には重要であり、シナプスの機能、神経新生および可塑性に影響を与えている。このため、BDNFは学習や記憶機能において重要な役割を担っていると考えられている⁶⁴⁾。

さらに、BDNFは、糖代謝および脂質代謝の調整因子としての生理作用(metabotropic action)を有している。動物を用いたBDNF投与実験でBDNFには摂食行動の調節および糖代謝の改善・調整作用があることが示されている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。ヒトにおいても、早期の糖尿病患者は、健常者と比較して血清BDNFが有意に高いだけでなく、血清BDNFはbody Mass Index (BMI)、空腹時血糖(fasting blood glucose: FBS)、総コレステロール(total cholesterol: TC)、インスリン抵抗性指標(homeostatic model assessment-Insulin Resistance: HOMA-IR)と正の相関が報告されている⁶⁸⁾。一方、Hristovaら⁶⁹⁾の研究では、重症のメタボリックシンドローム(metabolic syndrome: MetS)患者では、血清BDNFが有意に低いことが報告されている。さらに、Krabbeら⁹⁶⁾の研究によって、血漿BDNF値は肥満と独立して2型糖尿病では低く、FBGレベルの重症度と関連があることが示唆されている。同研究では、脳内でも高血糖によってBDNF産生が抑制される⁷⁰⁾。BDNFと脂質代謝の関連では、高脂肪食や血中高遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA)によって、血中BDNFが減弱されることが示唆されている⁷⁰⁾。

以上のことから、BDNFはエネルギー代謝や食行動を調整する役割、つまり、エネルギーバランスの調整作用を有する⁷²⁾。要するに、BDNFはmetabotropic actionを有し、エネルギーバランスを保ち、生体内のサイトカインらによる炎症を制御するというホメオスタシスの役割があるとされている⁷³⁾。

2. 脳内BDNFと血中BDNFとの関連性

脳内あるいは血中BDNFは、食事⁷⁴⁾、身体活動や運動⁷⁵⁾、BMI⁶⁸⁾、さらにはグルココルチコイド(Glucocorticoid: GC)⁷⁶⁾、エストロゲン⁷⁷⁾など、多様な生体内因子に影響を受けることが分かっている。

以上のことから、脳内あるいは血中BDNFレベルは多様な生体内因子の影響を受け、常に変動していると考えられる。それでも、BDNFは脳関門を通過

し⁷⁸⁾、血清BDNFと脳内BDNFの間には強い相関($r=0.81$, $p<0.01$)が確認され、両者に関連性があることが示されている⁷⁹⁾。

3. 脳由来神経栄養因子と精神疾患および psychogenic distress との関連性

動物実験、うつ患者や自殺者死亡解剖、大うつ病患者および抗うつ剤の効果などの脳内BDNF含有量、血中BDNFレベルなどに関する研究による知見の蓄積により、BDNFとうつ病との関連性が明らかになっている^{76, 80)}。

うつ病患者は脳内BDNF mRNAの発現やその受容体であるTrkB受容体の低下だけでなく、血中BDNFも健常者に比較して有意に低く⁸¹⁾の研究では、血清BDNFとうつスコアとの間に有意な負の相関($r=-0.49$, $P=0.007$)が報告されている⁸¹⁾。さらに、大うつ病患者の血清BDNFが抗うつ剤などの治療後に増加する⁸²⁾。

BDNFは神経の可塑性にとって重要で、記憶機能において重要な役割を担っていることから、BDNFとアルツハイマー病(Alzheimer disease: AD)との関連については多数の報告があり、AD発症のメカニズムの1つとされる。AD患者の脳内のBDNFだけでなくNGF、NT-3などの神経栄養因子のハイブリッド形成はすべて減少し、特に海馬のBDNF mRNAの減弱が実証されている^{83,84)}。

BDNFと精神疾患の診断のないPD状態との関連性が一部の研究によって報告されている。Langら⁸⁵⁾の研究では、精神疾患の診断のない者における血清BDNFとRevised NEO Personality Inventory (NEO-FFI)で評価された人格検査の神経症スコアとの間に負の相関が報告されている。Okunoら⁸⁶⁾の研究では業務ストレスが血中BDNFや性格特性に関連することが示唆されている。さらに、血清BDNFと血中コルチゾールレベルとの間に強い正の相関($r=0.80$, $p<0.001$)が示されている⁸⁷⁾。

4. 血液透析患者のPDにおける脳由来神経栄養因子の役割

50歳以上のHD患者を対象とした研究では、対象群の血清BDNFは、血液透析やBMIや糖・脂質対象等に異常がないコントロール群に比較して有意に低値であったことが示された⁸⁸⁾(図1参照)。この血清BDNFの差は、年齢、性、BMI、SBP、DBP、HDL-C、LDL-C、HbA1c、Cr、UAを調整した後、

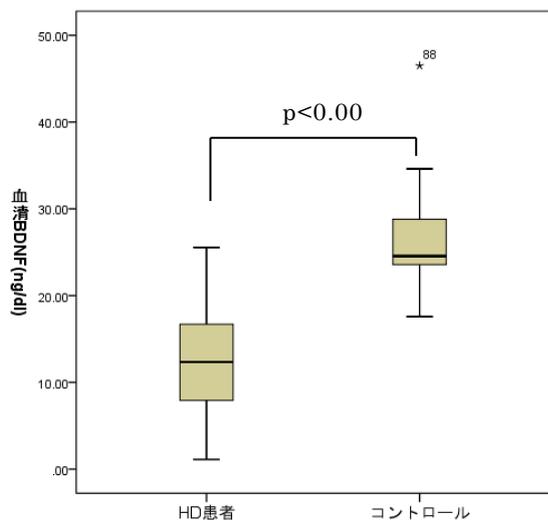


図1 HD患者群とコントロール群の血清BDNFの比較(Nishichi2006)

これらの項目に RBC、WBC、Hb を加えて調整後も変わらなかった⁸⁸⁾。

その後の Zoladz ら⁸⁹⁾の HD 患者と健常者の血清 BDNF を比較した研究によって支持された。一方、Shin ら⁸⁶⁾の研究では、HD 患者の血漿 BDNF が健常者に比較して高いことが報告された。両者の BDNF レベルには血清と血漿の違いはあるものの、相反した結果となった。この差の要因として、一般的に血漿の方が生体内の状態を反映しているとされるが、HD 患者では血小板機能異常を有する脆弱性により、血漿検査でも遠心分離器などの物理的操作などによって血小板内成分やその代謝物が流出した可能性が考えられた。これに対して健常者では、通常では血漿に血小板内成分等が混入することは殆どない。このため、Shin ら⁸⁶⁾の研究では HD 患者の血漿 BDNF レベルが健常者に比べて高くなったのかもしれない。しかも Shin らの研究では健常者との比較において、糖・脂質代謝を調整していない。これらのことから、HD 患者の血清 BDNF は健常者に比較して低値である可能性が大きい。

HD 患者の血清 BDNF が低値である要因として次のことが考えられる。第 1 に、HD 患者の血清 BDNF 低レベルの要因として、糖・脂質代謝異常の関与である。HD 患者はインスリン抵抗性を有し、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの要因が考えられる。ESRD である HD 患者は MetS のリスクが高く、特に OSAS との関連性が示唆されている⁴⁸⁾。重症の MetS の血漿 BDNF は健常者に比較して低レベルであることが報告されている⁹⁵⁾。さらに、肥満や

糖尿病が BDNF の脳内産生、血中 BDNF を減弱させることが動物実験やヒト研究の両者において確認されている^{126,127)}。Suwa ら⁶⁸⁾の研究では、血清 BDNF は BMI、TC、TG、BG などと有意な正の相関が示されている。HD 患者の研究でも、血清 BDNF と BMI、TC、LDL-C とでは正の弱い相関が見られた⁸⁸⁾。また、HD 患者の PD 群は、non-PD 群に比較して血清 BDNF レベルが有意に低かったが、この差は年齢、性、BMI、HDL-C、LDL-C、HbA1c、Cr、UA を調整した後には消失した⁸⁸⁾。これらのことから、HD 患者の血清 BDNF レベルの低下には、糖・脂質代謝異常の生体内要因が介在していると考えられる。

第 2 に、HD 患者の血液細胞成分などの影響である。血小板から BDNF が放出されることが確認されており¹²⁸⁾、高齢者を対象とした大規模研究では血清 BDNF と PlatC との間に正の相関($r=0.344$ 、 $p<0.01$)が報告されている⁸⁹⁾。一方、HD 患者の血小板と BDNF との間には強い相関が見られた($r=0.76$ 、 $p<0.001$)⁸⁸⁾(図 2 参照)。HD 患者では、腎機能低下による出血時間の延長やヘパリンの使用などのため、血小板数は正常範囲でも血小板機能異常があるとされる⁹¹⁾。これは、HD 患者は腎機能異常からの PTH やエリスロポエチンの不足等による造血作用の低下が要因であるが、貧血状態も血小板機能異常に関与していることが報告されている⁹¹⁾。そのうえ、HD 患者の Hb の寿命は通常よりも短く⁹²⁾、Hb レベルは死亡率に関連があることが示唆されている⁹³⁾。これらのことから、HD の血清 BDNF レベルは、健常者に比べ PlatC、WBC など

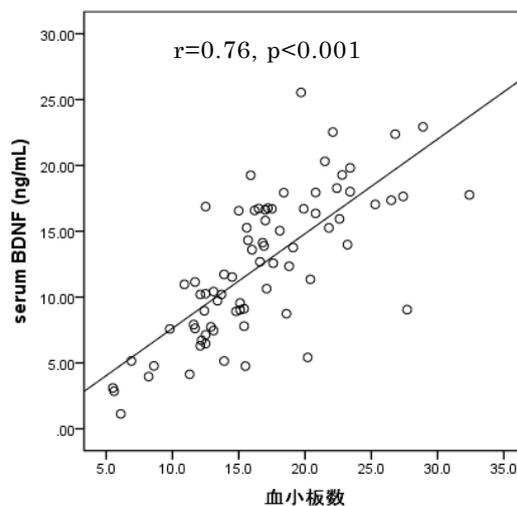


図2 HD患者における血清BDNFと血小板数との関連(Nishichi, 2006)

の血液細胞成分により強く影響される可能性は否定できない。

最後に、HD 患者における PD の影響である。多くの研究によって、HD 患者はうつ症状や睡眠異常などの PD の有訴率が健常者に比較して高いことが報告されている^{14,19,38)}。うつ病などの精神疾患者の血清 BDNF は健常者に比較して低レベルであることが多数の研究で示されている⁸¹⁾。さらに、精神疾患の診断のない者でも、バーンアウト症状や神経症状がある者はそうでない者に比べて、血清 BDNF レベルが低値であることが報告されている^{85,87)}。これらのことから、HD 患者の PD の影響で血清 BDNF レベルが有意に低値であることが支持される。実際、Nishichi ら⁸⁸⁾らの研究でも PD を有する割合は約半分であり、GHQ 下位項目の「睡眠異常」と「不安と気分変動」スコアは非 HD 患者に比較して高かった。

5. 血液透析患者の睡眠異常の影響

HD 患者のうつ症状あるいはうつ病を有する率は 15%から 61%の範囲で、概ね 38.8%程度に対し¹⁵⁾、睡眠異常の有訴者率は約 50%~70%と推測され³⁸⁾、非常に高いことが分かっている。一方、BDNF と睡眠との関連性は、動物実験によって、REM 睡眠や NREM 睡眠の剥奪がラットの脳内の BDNF 産生・分泌の低下、BDNF mRNA の発現の減弱が生ずることが確認され^{94,95)}、BDNF もまた睡眠行動を調整することが示されている⁹⁶⁾。さらに、一般成人を対象とした研究では、女性のみであるが血清 7BDNF と睡眠異常との関連性が報告されている⁹⁷⁾。

これらに加えて、HD 患者は、多様な神経合併症が報告されている^{35,49)}。HD 患者の神経合併症は身体的状態と関連があるとされながらも、その多くの原因は明らかにされていない。HD 患者の CNS 合併症の中でも、比較的多い LRS は約 4 割強と見積もられ、一般の約 6%をはるかに上回っている^{50,52)}。LRS は、睡眠異常の睡眠時間、睡眠の質、不眠のいずれにも関連していることは多くの研究によって示されている^{53,54)}。さらに、CKD 患者の腎機能低下と高血圧との関連において、交感神経系の作用を介して CNS が関連している⁵⁵⁾。また、CNS 合併症を有しない HD 患者でも健常者に比較して神経損傷部位が多いことが示されている⁵⁷⁾。したがって、精神疾患や認知症と診断されていない HD 患者を除外し

ても、それらの対象者が神経的損傷がないとは言えない。

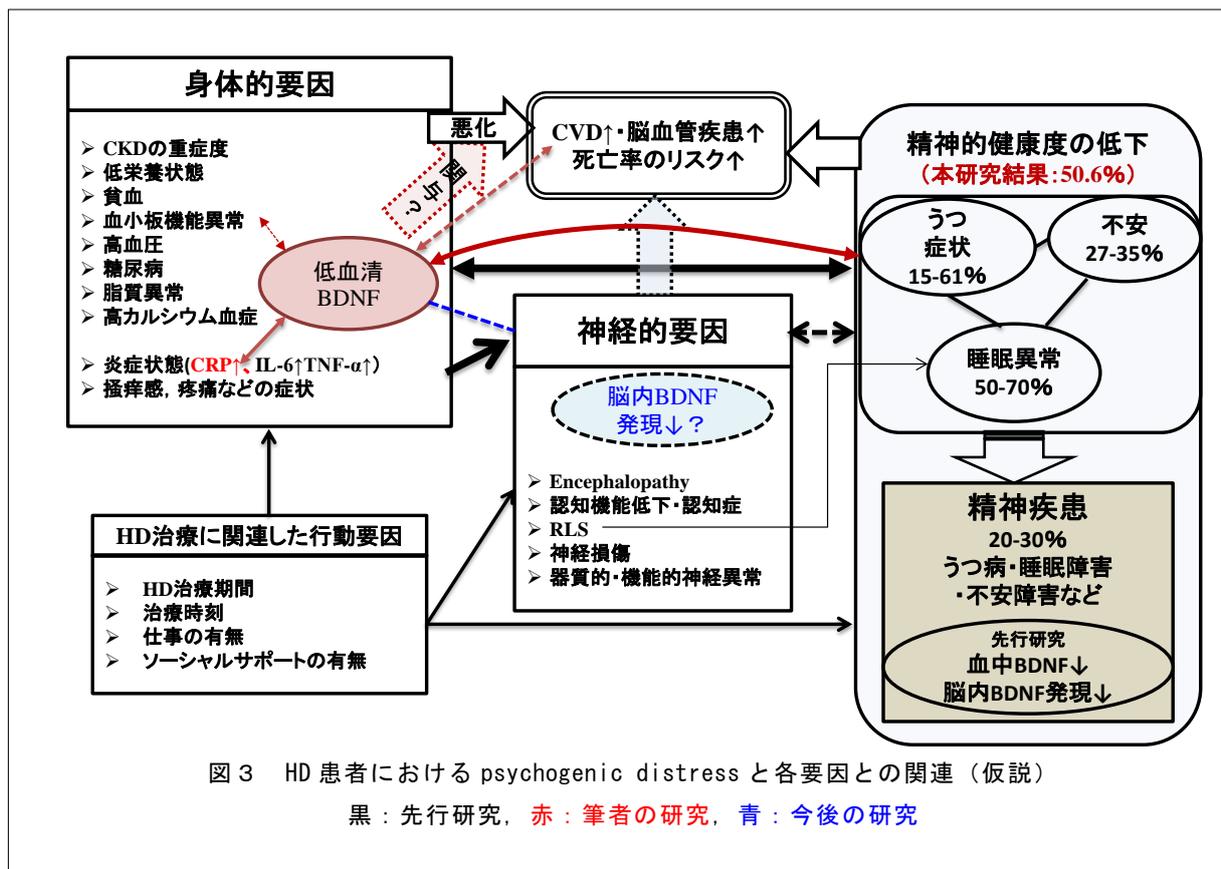
以上のことから、HD 患者の血清 BDNF 低レベルと PD、特に睡眠異常との関連性があると考えられる。さらに、HD 患者の睡眠異常による CNS への影響が BDNF の発現を低下させ、その低下がさらに睡眠異常を悪化させるネガティブサイクルが考えられる。さらに、HD 患者の PD と炎症反応との関連性においては、掻痒感の重症者⁴⁵⁾の不眠者や OSAS 患者は、そうでない者と比較して CRP が有意に高いことが報告されている³⁹⁾。さらに、HD 患者の BDI スコアと hs-CRP および TNF- α との間には有意な正の相関が確認され、うつ症状の有訴者はそうでない者に比較して血清アルブミン値が有意に低く、hs-CRP、TNF- α レベルが有意に高いことが示されている⁴⁷⁾。また、HD 患者のうつ症状や睡眠異常などの PD が CVD などの合併症のリスクであることが示唆されている^{18,28-30)}。

これらの研究は、血清 BDNF 低レベルが PD に関連するだけでなく、炎症反応を介して CVD のリスクにもなる可能性を示唆している。すなわち、HD 患者の血清 BDNF 低レベルと PD とは関連し、その関連性には炎症反応が関与することで CVD のリスクになる可能性が示された(図 3 参照)。

V. まとめ

ESRD である HD 患者は、うつ病などの精神疾患だけでなく、うつ症状、不安、睡眠異常の症状などいわゆる PD を有するのが一般的な兆候となっている。HD 患者が PD を有する割合として、うつ症状は約 4 割弱、うつ病の診断は 2 割から 3 割であることが報告されている。一方、HD 患者の睡眠異常の有訴者は約 5 割から 7 割と高いことが示されている。また、不安は 3 割前後であるが、これらの 3 症状は関連があることも示唆されている。さらに、この PD 兆候は重篤な、冠状動脈心疾患や脳血管疾患の合併症のリスクのみならず、死亡率のリスクである。

HD 患者のうつ病などの精神疾患や PD 要因としては、ストレス、それを受ける個人の性、年齢、遺伝子などの要因に加え、身体・神経・心理・社会・環境的要因などの多様な因子が複雑に絡みあっていると考えられる。治療に関連した行動・社会的要因としては、HD 期間、治療時刻や仕事などに関連あ



ることが示されている。身体的要因は ERSD に関連した低栄養、貧血、炎症反応、高血圧、糖尿病、MetS など、多様な要因が報告されている。これらの要因は、単独でなく、CKD の進行度やインスリン抵抗性の悪化等によって、相互に関連していると考えられる。さらに、神経的要因においては、CNS の合併症として多くの神経疾患が報告されている。特に、RLS は早期より不眠の原因として報告され、HD 患者の 4 割以上が RLS を有することも示されている。さらに、CNS の診断のない患者でも、健常者に比較して脳の損傷部位が多いことが MRI で確認されている。つまり、HD 患者における PD と神経疾患との関連性を検証した研究は少なく、その関連性やメカニズムは明らかになっていない。

そこで、神経の可塑性や保護だけでなく、うつ病や AD のメカニズムの 1 つとされ、糖・脂質代謝の調整因子でもある BDNF に着目した。その結果、HD 患者の血清 BDNF は非 HD 患者に比較して低いことが示された。HD 患者の血清 BDNF が低値の原因として、インスリン抵抗性を有する ESRD である HD 患者の病態の影響を受けているが、それとは独立して血清 BDNF レベルと PD、特に睡眠異常との関連があることが示された。さらに、HD 患者の血

清 BDNF レベルは CRP などの炎症反応にも影響され、それが CVD とも関連する可能性も考えられる。

しかしながら、HD 患者の PD と BDNF との関連を検証した研究は極めて少ない上、CNS などの合併症との関連性をみていない。したがって、HD 患者の PD のメカニズムの 1 つである確証は得られていない。今後は HD 患者の血清 BDNF のレベルによる CVD や脳血管疾患などの合併症の新規発症や死亡率を追跡調査が必要である。さらに、血清 BDNF と CKD の進行度や CNS の合併症等との関連性の検証の課題も残されている。

要 旨

血液透析維持患者 (hemodialysis : HD)におけるうつ症状、睡眠異常、不安など、いわゆる psychogenic distress(PD)は、一般的な兆候となっている。また、HD 患者の PD 兆候は心血管疾患や脳血管疾患などの重篤な合併症や死亡率のリスクを高めることが分かっている。PD の要因として多数の研究によって、多様な因子があげられるが、治療に関連した行動的要因、身体的要因、神経学的要因に大別できる。しかしながら、HD 患者における PD のメカニズムは明らかになっていない。

そこで、神経細胞の可塑性や保護に重要な役割を持っている脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) に着目した。BDNF とうつ病や Alzheimer 病との関連に関する多くのエビデンスは蓄積されている。ヒト研究ではうつ病患者の血清 BDNF レベルや脳内 BDNF mRNA が減弱していることが報告されている。

興味深いことに、HD 患者の血清 BDNF は非 HD のコントロール群に比較して有意に低かった。また、HD 患者の PD 兆候の中で睡眠異常が最も高い上、睡眠異常は血清 BDNF 低値につながる可能性があることが示されている。さらに、HD 患者の血清 BDNF で 3 グループに分けたところ、低血清 BDNF グループの hs-CRP は高血清 BDNF グループに比較して有意に高かった。また、低血清 BDNF グループの CVD 保有率は高い傾向を示した。

今後も HD 患者における血清 BDNF と PD との関連性やメカニズム解明のために、更なる研究が必要である。

文 献

- 1) 一般社団法人日本透析医学会統計調査委員会：透析基礎集計 2015 年 12 月末. pp2-pp3, 日本透析学会, 東京.
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2016/2015al1.pdf>
- 2) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population, *Clin Exp Nephrol.*, 2009,13,621-630.
- 3) 日本腎臓学会: CKD 診療ガイドライン 2007
<http://www.matusita-kai.or.jp/interest/CKD/CKD-web.pdf>
- 4) Imai E, Horio M, Iseki K, et al.: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient, *Clin Exp Nephrol.*, 2007,11,156-163.
- 5) Furumatsu Y, Nagasawa Y, Yamamoto R, et al.: Specialist care and improved long-term survival of dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant.* 2010,25,1930-1935.
- 6) Iseki K.: Metabolic syndrome and chronic kidney disease: a Japanese perspective on a worldwide problem, *J Nephrol.* 2008,21, 305-312.
- 7) Watanabe K, Tani Y, Kimura H, et al.: Clinical outcomes of Japanese MPO-ANCA-related nephritis: significance of initial renal death for survival, *Intern Med.*, 2012,51, 1969-1976.
- 8) Stenvinkel P, Ottosson-Seeberger A, Alvestrand A.: Renal hemodynamics and sodium handling in moderate renal insufficiency : the role of insulin resistance and dyslipidemia, *J Am Soc Nephrol.*, 1995,5, 1751-1760.
- 9) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI. et al.: The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease, *J Am Soc Nephrol.*, 2004,15,2816-2827.
- 10) Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, et al.: Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in hemodialysis patients, *Clin Rehabil.*, 2009,23,53-63.
- 11) Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, et al.: Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients, *Kidney Int.*, 2007,71,146-152.
- 12) Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, et al.: Depression in end-stage renal disease patients: a critical review, *Adv Chronic Kidney Dis.*, 2007,14,328-334.
- 13) Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, et al.: Depression on dialysis, *Nephron Clin Pract.*,
Nursing Journal of Osaka Aoyama University. 2018,Vol.2

- 2008,108,256-264.
- 14) Kalender B, Ozdemir A, Koroglu G. Association of depression with markers of nutrition and inflammation in chronic kidney disease and end-stage renal disease, *Nephron. Clinical Practice*, 2006,102,115-121.
 - 15) Alsuwaida A, Alwahhabi F: The diagnostic utility of Self-Reporting Questionnaire (SRQ) as a screening tool for major depression in hemodialysis patients, *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 2006,17,503-510.
 - 16) Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB.: Sleep apnea syndrome in chronic renal disease, *Am J Med.*, 1989,86,308-314.
 - 17) Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al.: Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy, *Nephron.*, 2002, 91,344-347.
 - 18) Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, et al.: Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Nephrol Dial Transplant*, 2008 ,23,998-1004.
 - 19) Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, et al.: Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis, *Iran J Kidney Dis.*, 2010,4,173-180.
 - 20) Ginieri-Coccosis M, Theofilou P, Synodinou C, et al.: Quality of life, mental health and health beliefs in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: investigating differences in early and later years of current treatment, *BMC Nephrology*, 2008,9,14.
 - 21) Kohli S, Batra P, Aggarwal HK.: Anxiety, locus of control, and coping strategies among end-stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis, *Indian J Nephrol.*, 2011,21,177-181.
 - 22) Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al.: Insomnia in maintenance haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2002,17, 852-856.
 - 23) Pai M, Hsu S, Yang S, et al. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia, *Renal Failure*, 2007,29,673-677.
 - 24) Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, et al.: Cognitive function among hemodialysis patients in Japan, *Ann Gen Psychiatry*, 2011,10,20.
 - 25) Burrowes JD, Russell GB, Unruh M, et al.: Is nutritional status associated with self-reported sleep quality in the HEMO study cohort? *J Ren Nutr.*, 2012,22,461-471.
 - 26) Rodriguez L, Tighiouart H, Scott T, et al.: Association of sleep disturbances with cognitive impairment and depression in maintenance hemodialysis patients, *Journal Of Nephrology*, 2013,26,101-110.
 - 27) Peterson RA, Kimmel PL, Sacks CR, et al.: Depression, perception of illness and mortality in patients with end-stage renal disease, *Int J Psychiatry Med.*, 1991,21,343-354.
 - 28) Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis, *Am J Kidney Dis.*, 2000,35, 132-140.
 - 29) Lopes A, Bragg J, Port F, et al.: Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe, *Kidney International*, 2002,62,199-207.
 - 30) Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, et al.: Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis, *Nephrol Dial Transplant.*, 2004,19,1815-1822.
 - 31) Kutner N, Zhang R, Johansen K, et et al.: Associations among nocturnal sleep, daytime intradialytic sleep, and mortality risk in patients on daytime conventional hemodialysis: US Renal Data System special study data, *Hemodial Int.*, 2013,17,223-229.
 - 32) Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al.: Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients, *Kidney Int.*, 2000, 57,2093-2098.
 - 33) Khalil AA, Lennie TA, Frazier SK.:

- Understanding the negative effects of depressive symptoms in patients with ESRD receiving hemodialysis, *Nephrol Nurs J.*, 2010,37,289-295.
- 34) Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al.: Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients, *Kidney Int.*, 1998,54,245-254.
- 35) Bansal VK, Bansal S.: Nervous system disorders in dialysis patients, *Handb Clin Neurol.*, 2014,119,395-404.
- 36) Karakan, S., Sezer, S., Ozdemir, F.: Factors related to fatigue and subgroups of fatigue in patients with end-stage renal disease, *Clinical Nephrology*, 2011,76,358-364.
- 37) Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM. et al.: Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients, *Kidney Int.*, 2009,75,1223-1229.
- 38) Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC.: Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004,19, 95-99.
- 39) Koehnlein T, Schmidt A, Moesenthin M, et al.: Increased cardiac troponin T and C-reactive protein levels in end-stage renal disease are associated with obstructive sleep apnea, *Clinical Nephrology*, 2009,71,50-58.
- 40) Fan PL, Shu CH, Shiang JC, Kuo TS, et al.: Hypertension--a possible vulnerability marker for depression in patients with end-stage renal disease, *Nephron Clin Pract.*, 2006,102,43-50.
- 41) Araujo SM, Bruin VM, Daher EF, et al.: Quality of sleep and day-time sleepiness in chronic hemodialysis: a study of 400 patients, *Scand J Urol Nephrol.*, 2011,45,359-364.
- 42) Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, et al.: Sleep disturbance and survival in hemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27, 758-765.
- 43) Tanaka M, Yamazaki S, Hayashino Y, et al.: Hypercalcaemia is associated with poor mental health in haemodialysis patients: results from Japan DOPPS, *Nephrol Dial Transplant*, 2007,22,1658-64.
- 44) Anand S, Johansen KL, Grimes B, et al.: Physical Activity and Self-reported Symptoms of Insomnia, Restless Legs Syndrome and Depression: the Comprehensive Dialysis Study, *Hemodial Int.*, 2013,1750-1758.
- 45) Narita I, Alchi B, Omori K, et al.: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients, *Kidney Int.*, 2006,69,1626-1632.
- 46) Unruh ML, Cohen LM.: Sleep and pain management are key components of patient care in ESRD, *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27,2618-2620.
- 47) Ko G, Kim M, Yu Y, et al.: Association between depression symptoms with inflammation and cardiovascular risk factors in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephron. Clinical Practice* 2010,116,29-35.
- 48) Porrini E, Delgado P, Torres A.: Metabolic syndrome, insulin resistance, and chronic allograft dysfunction, *Kidney Int Suppl.*, 2010,119,42-46.
- 49) Brouns R, De Deyn PP.: Neurological complications in renal failure: a review, *Clin Neurol Neurosurg*, 2004,107,1-16.
- 50) Mabew M. Clark MD.: Restless legs syndrome, *J Am Board Fam Pract.*, 2001,14,368-374.
- 51) Aritake-Okada S, Nakao T, Komada Y, et al.: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in chronic kidney disease patients, *Sleep Med.*, 2011,12,1031-1033.
- 52) Yazdi Z, Sadeghniaat-Haghighi K, Kazemifar AM et al.: Restless leg syndrome in hemodialysis patients: A disorder that should be noticed, *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 2015,26, 625-650.
- 53) Chavoshi F, Einollahi B, Sadeghniaat Haghighi K, et al.: Prevalence and sleep related disorders of restless leg syndrome in hemodialysis patients, *Nephrourol Mon.*, 2015,7, 24611.
- 54) Noda A, Nakai S, Soga T, et al.: Factors Nursing Journal of Osaka Aoyama University. 2018,Vol.2

- contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients, *Intern Med.*, 2006,45,1273-1278.
- 55) Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al.: Sympathetic activation in chronic renal failure, *J Am Soc Nephrol.*, 2009,20,933-939.
- 56) Chou MC, Hsieh TJ, Lin YL, et al.: Widespread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: a voxelwise diffusion tensor imaging study, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013,34,1945-1951.
- 57) Liang X, Wen J, Ni L, et al.: Altered pattern of spontaneous brain activity in the patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MRI study with regional homogeneity analysis, *PLoS One.*, 2013,8, 71507.
- 58) Humpel C, Strömberg I, Olson L.: Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in human cortical xenografts, *J Neural Transplant Plast.*, 1995,5,257-264.
- 59) Thoenen H.: Neurotrophins and neuronal plasticity, *Science*, 1995,270,593-598.
- 60) Aloe L, Iannitelli A.: Neurotrophic factors and brain damage in hypoxic-ischemic encephalopathy: a role of nerve growth factor? *Ann Ist Super Sanita.*, 2001,37,573-580.
- 61) Tyler WJ, Perrett SP, Pozzo-Miller LD.: The role of neurotrophins in neurotransmitter release, *Neuroscientist*, 2002,8,524-531.
- 62) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments, *J Neurosci.*, 1995,15,7539-7547.
- 63) Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation, *Learn Mem.*, 2003,10,86-98.
- 64) Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T.: Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory, *Life Sci.*, 2002,70,735-744.
- 65) Ono M, Ichihara J, Nonomura T, et al.: Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice, *Biochem Biophys Res Commun.*, 1997,238,633-637.
- 66) Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, et al.: Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice, *Diabetes.*, 2000,49, 436-444.
- 67) Xu B, Goulding EH, Zang K, et al.: Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor, *Nat Neurosci.*, 2003,6,736-742.
- 68) Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*, 2006,55,852-857.
- 69) Hristova M, Aloe L.: Metabolic syndrome--neurotrophic hypothesis, *Med Hypotheses*, 2006,66,545-549.
- 70) Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al.: Brain-derived neurotrophic factor(BDNF) and type 2 diabetes, *Diabetologia*, 2007,50, 431-438.
- 71) Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, et al.: Circulating brain-derived neurotrophic factor concentration is down-regulated by intralipid/heparin infusion or high-fat meal in young healthy male subjects, *Diabetes Care*, 2012 ,35,358-362.
- 72) Numakawa T, Richards M, Nakajima S, et al.: The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition, *Front Psychiatry*, 2014,5,136.
- 73) Fargali S, Sadahiro M, Jiang C, et al.: Role of neurotrophins in the development and function of neural circuits that regulate energy homeostasis, *J Mol Neurosci.*, 2012, 48,654-659.
- 74) Lee DR, Semba R, Kondo H, et al.: Decrease in the levels of NGF and BDNF in brains of mice fed a tryptophan-deficient diet, *Biosci Biotechnol Biochem.*, 1999,63,337-340.
- 75) Neeper, S.A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J., et al.: Exercise and brain neurotrophins, *Nature*, 1995,373,109.

- 76) Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, et al.: Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus, *J Neurosci.*, 1995,15,1768-1777.
- 77) Scharfman HE, MacLusky NJ.: Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Front Neuroendocrinol.* 2006,27,415-435.
- 78) Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al.: Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier, *Neuropharmacology*, 1998,37,1553-1561.
- 79) Karege F, Schwald M, Cisse M.: Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets, *Neurosci Lett.*, 2002,328,261-264.
- 80) Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, R et al.: Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects, *Arch Gen Psychiatry*, 2003,60,804-815.
- 81) Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients, *Psychiatry Res.*, 2002,109,143-148.
- 82) Aydemir O, Deveci A, Taneli F.: The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29,261-265.
- 83) Phillips HS, Hains JM, Armanini M, et al.: BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease, *Neuron*, 1991,7,695-702.
- 84) Narisawa-Saito M, Wakabayashi K, Tsuji S, et al.: Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT-3 levels in Alzheimer's disease, *Neuroreport*, 1996,7,2925-2928.
- 85) Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits, *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29,795-798.
- 86) Okuno K, Yoshimura R, Ueda N, et al.: Relationships between stress, social adaptation, personality traits, brain-derived neurotrophic factor and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol plasma concentrations in employees at a publishing company in Japan, *Psychiatry Res.*, 2011,186, 326-332.
- 87) Onen Sertoz O, Tolga Binbay I, Koylu E, et al.: The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32,1459-1465.
- 88) Nishichi R, Higashi H, Washio M, et al.: Association between Mental Health and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hemodialysis Patients, *International Medical Journal*,2011,18,113-115.
- 89) Zoladz JA, Śmigielski M, Majerczak J, et al.: Hemodialysis decreases serum brain-derived neurotrophic factor concentration in humans, *Neurochem Res.*, 2012,37,2715-2724.
- 86) Shin SJ, Yoon HE, Chung S, et al.: Plasma brain-derived neurotrophic factor in hemodialysis patients, *Int J Med Sci.*, 2012,9, 772-777.
- 87) Cosi C, Spuerri PE, Comelli MC, et al.: Glucocorticoids depress activity-dependent expression of BDNF mRNA in hippocampal neurons, *Neuroreport*,1993,4,527-530.
- 88) Karikó K, Harris VA, Rangel Y, et al.: Effect of cortical spreading depression on the levels of mRNA coding for putative neuroprotective proteins in rat brain, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1998,18,1308-1315.
- 89) Fujihara H, Sei H, Morita Y, et al.: Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor, *J Mol Neurosci.*, 2003,21,223-232.
- 90) Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, et al.: Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample, *Nursing Journal of Osaka Aoyama University.* 2018,Vol.2

Neurobiol Aging, 2007,28,1436-1445.

- 91) Wanaka K, Matsuo T, Matsuo M, et al.: Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.*,2010, 8,616-618.
- 92) Eckardt KU.: Pathophysiology of renal anemia, *Clin Nephrol.*, 2000,53,2-8.
- 93) Coric A, Resic H, Celik D, et al.: Mortality in hemodialysis patients over 65 years of age, *Mater Sociomed.*,2015,27,91-94.
- 94) Sei H, Fujihara H, Ueta Y, et al.: Single eight-hour shift of light-dark cycle increases brain-derived neurotrophic factor protein levels in the rat hippocampus, *Life Sci.*,2003, 73,53-59.
- 95) Fujihara H, Sei H, Morita Y, et al.: Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor, *J Mol Neurosci.*, 2003,21,223-232.
- 96) Martinowich K, Schloesser RJ, Jimenez DV, et al.: Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor expression regulates corticostatin-interneurons and sleep behavior, *Mol Brain*, 2011,4,11.
- 97) Nishichi R, Nofuji Y, Washio M, et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with dyssomnia in female, but not male, among Japanese workers, *J Clin Sleep Med.*, 2013,15,649-654.