<総説>

透析患者における脂質を使用した栄養管理

瀬戸由美¹, 北島幸枝²

Lipid management for hemodialysis patients

Yumi Seto¹, Yukie Kitajima²

Summary

Lipid management for hemodialysis patients

Chronic kidney disease develops due to lifestyle-related diseases such as diabetes and hypertension, increases the risk of end stage renal failure and cardiovascular disease. Patients with end stage renal failure needs renal replacement therapy such as hemodialysis (HD). Each serum lipid level of HD patients is different from that in healthy people. In particular, they are characterized by high levels of triglyceride and low levels of high-density lipoprotein cholesterol.

The target lipid management for HD patients should be LDL-Cho levels of less than 120 mg/dL. Whereas, non-HDL-Cho levels of less than 150 mg/dL may also be used as the management standard. In 2004, the Statistical Survey Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy conducted a survey on relationship with lipid-related markers and each factor (all-cause mortality, heart failure death, myocardial infarction, cerebral infarction and cerebral hemorrhage) in HD patients. As a result, it was reported that each lipid level was associated with the development of these factors. According to dietary reference standards for CKD, it suggests that the target amount of lipid for HD patients can be adapted to the target amount of healthy people. In total energy, total lipid is 20%~30% and saturated fatty acids is less of 7%. Because dialysis patients are prone to undernutrition, adequate energy intake is essential in their nutritional management. It is necessary for HD patients to understand lipid metabolism and incorporate lipids into their daily diet for maintaining their energy intake.

キーワード: 透析患者、Protein-energy wasting (PEW)、エネルギーアップ、中鎖脂肪酸、栄養評価

Key words: Protein-energy wasting (PEW), increased energy intake, Medium-chain triacylglycerols (MCT), nutritional assessment

所属機関: ¹医療法人 永仁会 永仁会病院 栄養管理科, ²東京医療保健大学 医療保健学部医療栄養学科

住 所: ¹989-6117 宮城県大崎市古川旭-2-5-1

*瀬戸由美 電話& Fax: 0229-28-3318 E-mail アドレス: yseto_1022@yahoo.co.jp

1. はじめに

近慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD) は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか (特に 0.15 g/g Cr 以上の尿蛋白 (30 mg/g Cr 以上のアルブミン尿) の存在が重要)、②糸球体濾過量 < 60 mL/分/1.73 m²、①と②のいずれか、または両方が3カ月以上持続すると定義される疾病である¹⁾。CKD は糖尿病や高血圧などの生活習慣病が主な背景因子となって発症し、末期腎不全や心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) のリスクが高くなる¹⁾。

末期腎不全では代替療法が必要となる。腎代替療法には腎移植と透析療法があり、透析療法は透析膜として生体の腹膜を用いる腹膜透析 (Peritoneal Dialysis: PD) と人工膜を用いる血液透析 (Hemodialysis: HD) に分けられる。日本透析医学会統計調査委員会「わが国の慢性透析療法の現況 2018 年 12 月 31 日現在」によると、2018 年の1年間の移植件数は 4,327 件、PD 患者数および HD 患者数はそれぞれ 9,445 人および 327,336 人であり、日本では主な腎代替療法として HD が選択されている²⁾。

HD 患者は様々な脂質指標が正常者とは異なる血清レベルを示す。特に中性脂肪 (triglyceride: TG) の高値と HDL- コレステロール (high density lipoprotein cholesterol: HDL-Cho) の低値を特徴とする³⁾。HD 患者の CVD 死亡リスクは一般住民の 10 ~ 30 倍高率であると報告されており³⁾、炎症と低栄養のある患者で

は総コレステロールが (total cholesterol T-Cho) 低いほど全死亡率が高いという報告がある⁴⁾。よって T-Cho 低値は栄養障害を反映している可能性が考えられている。

本稿では、HD 患者における脂質異常症とその管理について述べる。また、HD 患者の食事療法と脂質栄養に関して近年話題となっている栄養素である n-3 系脂肪酸や中鎖脂肪酸、カルニチンについて紹介する。

2. 透析患者の脂質異常症分類

脂質異常症を診断・検査し、患者の治療方針を立てるためには、高脂血症の WHO 表現型分類が有用とされている。血清脂質の大部分はリポ蛋白として存在しているため、高リポ蛋白血症としてとらえることができる。高脂血症の WHO 表現型は超遠心法あるいは電気泳動法によりリポ蛋白を解析して分類される⁵⁾。表現型は、増加するリポ蛋白と血清中の T-Cho および TG により 6 つに分けられる。I 型は増加する蛋白はカイロミクロンであり、おもに TG の増加がみられる。II a 型は high density lipoprotein cholesterol (LDL-Cho) が増加し、T-Cho が増加する。II b 型は HDL, VLDL が増加し、T-Cho と TG が増加する。III 型は IDL が増加し TG が増加する。IV 型は VLDL が増加し、TG が増加する。V 型はカイロミクロン、VLDL が増加し、TG が増加する⁵⁾。

ネフローゼ症候群のように蛋白尿の影響を受けている CKD 患者では II a 型が多く、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) 低下に伴い VLDL 増加の II

b 型や VLDL のみ増加の IV 型が多くなる。一方、HD 患者（非糖尿病 HD 患者）では III 型 23%、IV 型 31%、正常型 46%であるのに対し、PD 患者では II a 型 9%、II b 型 17%、III 型 11%、IV 型 30%、正常型 33%であり、透析療法の違いにより分類型に特徴がみられる⁶⁾。

3. 透析患者の脂質異常と予後

HD 患者における脂質異常と予後との関連については、これまでにいくつかの報告がなされている。1982 年にフランスで行われた HD 患者の観察コホート研究において、T-Cho 低値は総死亡および CVD による死亡のリスクが高いことが報告された⁷⁾。これが『コレステロールパラドックス』と呼ばれるものである。その後、2004 年に米国の HD 患者においても T-Cho が高い患者ほど全死亡率が低いことが報告された⁴⁾。しかし、炎症かつ低栄養群と非炎症かつ非低栄養群に分けた解析では、炎症かつ低栄養群で T-Cho が低いほど総死亡率が高く、非炎症かつ非低栄養群で T-Cho が高いほど死亡率が高いという結果が得られた。さらに、T-Cho と CVD 死亡率の関連は炎症かつ低栄養群では認められなかったが、非炎症かつ非低栄養群では正の関係が明らかになった⁴⁾。このようなことから、『コレステロールパラドックス』には炎症および低栄養が関与している。

4. わが国の透析患者の脂質異常と予後に関する調査

わが国では、2004 年に日本透析医学会

統計調査委員会によって慢性透析療法患者の脂質関連と全死亡、心不全死、心筋梗塞の発症、脳梗塞の発症および脳出血の発症に関する調査が行われ、各脂質レベルとの関連が報告された⁸⁾。概略は、次のとおりである。

血清 T-Cho 濃度

血清 T-Cho 濃度 180 mg/dL 未満の低 T-Cho 群は、死亡リスクが高かった。血清 T-Cho 濃度 100 mg/dL 未満は、180 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満を 1 とする全死亡リスクのハザード比が 2.223 と高く、心不全死では、160 mg/dL 未満で有意に高いリスクを示した。これは低栄養のリスクと考えられる (Table 1)。一方、心筋梗塞の発症については、160 mg/dL 未満で発症リスクが低かった。脳梗塞および脳出血との関連は、いずれの濃度においても有意なリスクは認めなかった⁸⁾。

血清 LDL-Cho 濃度

血清 LDL-Cho 濃度 80 mg/dL 未満は、全死亡リスクが高い傾向がみられた。心不全死は全死亡と同じ傾向を示し、60 mg/dL 未満で有意にリスクが高かった。心筋梗塞発症については、比較的低い 100 mg/dL から血清 LDL-Cho 濃度の増大とともにリスクの有意な増大が認められた。脳梗塞発症との間に有意な関係は認められず、脳出血との関連では、極めて低い 60 mg/dL 未満で有意に発症リスクが高かった⁸⁾。

Table 1. 透析前血清コレステロール濃度とリスク

透析前血清コレステロール濃度 (mg/dL)	全死亡		心不全死		心筋梗塞発症	
	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
< 100	2.223	2.016 ~ 2.451 <.0001	2.178	1.792 ~ 2.647 <.0001	0.810	0.625 ~ 1.048 0.1089
100 ≤ < 140	1.400	1.305 ~ 1.502 <.0001	1.329	1.156 ~ 1.528 <.0001	0.823	0.715 ~ 0.948 0.0070
140 ≤ < 160	1.147	1.065 ~ 1.235 0.0003	1.214	1.050 ~ 1.404 0.0090	0.849	0.733 ~ 0.983 0.0287
160 ≤ < 180	1.096	1.015 ~ 1.183 0.0195	1.073	0.922 ~ 1.249 0.3626	0.908	0.782 ~ 1.054 0.2052
180 ≤ < 200	1.000	(対照)	1.000	(対照)	1.000	(対照)
200 ≤ < 220	1.008	0.910 ~ 1.117 0.8776	1.025	0.839 ~ 1.252 0.8102	1.005	0.829 ~ 1.218 0.9608
220 ≤ < 240	1.124	0.989 ~ 1.278 0.0735	1.220	0.956 ~ 1.558 0.1099	0.908	0.698 ~ 1.180 0.4690
240 ≤ < 260	1.297	1.089 ~ 1.545 0.0036	1.270	0.900 ~ 1.791 0.1738	0.989	0.683 ~ 1.432 0.9536
260 ≤	1.509	1.238 ~ 1.839 <.0001	1.199	0.783 ~ 1.836 0.4049	1.258	0.848 ~ 1.867 0.2548

血清 HDL-Cho 濃度

HD 患者において、血清 HDL-Cho 濃度が高ければ高いほど全死亡ならびに心不全死のリスクは低くなっていた。さらに、心筋梗塞発症リスクも同様に、血清 HDL-Cho 濃度が高いほどリスクは低下していた。脳梗塞は、血清 HDL-Cho 濃度 30 mg/dL 未満のかなり低い患者で発症リスクが有意に高くなった。なお、血清 HDL-Cho 濃度と脳出血発症との間には有意な関係はなかった⁸⁾。

血清 TG 濃度

血清 TG 濃度が低いほど全死亡リスクは高かった。これは、低栄養による死亡リスク増大を示していると考えられている。心不全死では 50 mg/dL 未満の極めて低い血清 TG 濃度でリスクが有意に高かった。血清 TG 濃度と心筋梗塞発症の関係において有意性は必ずしも強くないが、血清 TG 濃度が高いほど心筋梗塞リスクは増大する傾向が認められた。脳梗塞発症リスクは、200 mg/dL 以上のかかなり高い血清 TG 濃度で、増大する傾向があった。脳出血発症との関係は全体として血清 TG 濃度が低いほど脳出血発症リスクが高い傾向が認められた⁸⁾。

5. 透析患者における脂質の管理目標 (脂質異常症管理ガイドライン)

CKD は CVD 発症の高リスク病態であることから、脂質管理目標を血清 LDL-Cho 濃度 120 mg/dL 未満としている³⁰⁾。なお、近年、Non-HDL-Cho (LDL-Cho+30 (mg/dL)) の利用が勧められている³⁾。ま

た、「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」によれば、透析患者は CKD と同様に CVD 発症高リスク病態とされている。わが国では Non-HDL-Cho が高いほど心筋梗塞発症リスクが高い。2 型糖尿病 HD 患者を対象とし脂質低下療法による CVD 発症リスク低下を検証した Randomized Controlled Trial (RCT) である 4D 試験では、CVD 発症リスクは脂質低下療法の施行で有意差はなかったが、心イベントをエンドポイントにした場合、CVD 発症リスクは有意に低下した。これらの報告から、HD 患者において、血清 LDL-Cho 濃度は 120 mg/dL 未満が管理目標とされた。ただし、絶食での採血が困難であることを考慮し、Non-HDL-Cho 150 mg/dL 未満を管理基準として用いてもよいとしている³⁾。

6. 透析患者の食事療法

上記のように、透析患者では、脂質異常症がみられること、また、脂質異常症が死亡や様々な疾患のリスクになっていることが明らかとなっている。これらのことから、脂質異常症の改善がこれらのリスクの軽減に有効であると考えられる。脂質異常症の改善において食事療法が大きな役割を持つことは、広く知られているところである。

HD 患者の食事療法の基準として一般に「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」が用いられている⁹⁾。エネルギー；30～35 (kcal/kg 標準体重/日)、たんぱく質；0.9～1.2 (g/kg 標準体重/日)、食塩；6g 未満、水分；できるだけ少なく、

Table 2. CKD ステージによる食事療法基準

	血液透析 (HD)	腹膜透析 (PD)
エネルギー (kcal/kg/day)	30 ~ 35 ^{注1,2}	30 ~ 35 ^{注1,2,4}
たんぱく質 (g/kg/day)	0.9 ~ 1.2 ^{注1}	0.9 ~ 1.2 ^{注1}
食塩 (g/day)	6g 未満 ^{注3}	尿量(L) × 5 + PD 除水(L) × 7.5
水分 (mL/day)	できるだけ少なく	PD 除水量 + 尿量
カリウム (mg/day)	2000 以下	制限なし ^{注5}
リン (mg/day)	たんぱく質 (g) × 15 以下	

注1) 体重は基本的に標準体重 (BMI = 22) を用いる。

注2) 性別、年齢、合併症、身体活動度により異なる。

注3) 尿量、身体活動度、体格、栄養状態、透析間体重増加を考慮して適宜調整する。

注4) 腹膜吸収ブドウ糖からのエネルギー分を差し引く。

注5) 高カリウム血症を認める場合には血液透析同様に制限する。

日本腎臓学会編：慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版日腎会誌 2014；56(5) 553-599 より改変

カリウム；2000 (mg/日) 以下、リン；たんぱく質 g × 15 以下 (mg/日) と示されている (Table 2)。しかしながら、この基準によれば、HD 患者の脂質の摂取基準は設定されていない。

健康な個人中心として構成されている集団を対象に策定された日本人の食事摂取基準 2020 年版¹⁰⁾によれば、18 歳以上のエネルギー産生栄養素バランス (%エネルギー) は、たんぱく質 13-15 ~ 20%、脂質 20 ~ 30%、飽和脂肪酸 7%以下、炭水化物 (アルコール含む) 50 ~ 65%である⁹⁾。よって、HD 患者の脂質摂取の目標量にも適応できると考えられる。

HD 患者の食事療法基準⁹⁾を上記のエネルギー産生栄養素の比率を当てはめて考えてみると以下ようになる。たんぱく質はリンやカリウムの摂取管理を考慮すると 15%が望ましいため、脂質を 20 ~ 30% エネルギーに設定すると、炭水化物は 55 ~ 65%となる。エネルギー指示量を 1800 kcal とした場合、たんぱく質 15%、脂質 25%および炭水化物 60%の割合で例をあ

げると、炭水化物は 270 g (1 g 当たり 4 kcal)、たんぱく質は 70 g (1 g 当たり 4 kcal)、脂質は 50 g (1 g 当たり 9 kcal) となる。仮に患者の標準体重を 60 kg とした場合、例示した割合で摂取すると、エネルギーおよびたんぱく質の摂取量はそれぞれ 30 kcal/kg 標準体重/日および 1.17 g/kg 標準体重/日となり、ほぼ食事療法基準に合致させることができる。

7. HD 患者における脂質栄養

脂肪酸の種類は、炭素数と炭素のつながり方などの違いにより決められている。リノール酸、リノレイン酸は生命の維持に必要なが体内で作ることができないため必須脂肪酸と呼ばれている。脂肪酸は、大きく構造の違いにより炭素と炭素の間に二重結合が全くない「飽和脂肪酸」と二重結合がある「不飽和脂肪酸」に分けられる。

飽和脂肪酸は、短鎖脂肪酸 (short-chain fatty acid : SCT)、中鎖脂肪酸 (medium-chain fatty acid : MCT)、長鎖脂肪酸

(long-chain fatty acid:LCT)に分けられ、私達が普段食べている食品としては、牛乳やバターなどにはSCTが、ココナッツやパームフルーツにはMCTが、大豆油およびなたね油などの植物性油脂にはLCTが含まれている。

不飽和脂肪酸は、二重結合が一つの「一価不飽和脂肪酸」、二つ以上の「多価不飽和脂肪酸」がある。さらに、多価不飽和脂肪酸のうち3個目の炭素に二重結合があるものをn-3系脂肪酸、6個目に二重結合があるものをn-6系脂肪酸という¹¹⁾。

n-3系脂肪酸

一般住民を対象にした介入試験においては、スタチン系薬剤にエイコサペンタ塩酸(eicosapentaenoic acid:EPA)を追加投与し、5年間フォローアップしたJELIS試験では、n-3系多価不飽和脂肪酸の動脈硬化抑制が示されており、高コレステロール血症患者における主要な冠動脈イベントを減らす効果が期待できると報告された¹²⁾。

HD患者においては、魚の消費が多い患者の生存に有意に関連していた¹³⁾。また、メタ解析でも、Arteriovenous Graft イベントや心血管イベントのリスクの低減、うつ症状の緩和、二次性副甲状腺機能亢進症、微小炎症および高TG血症の改善をもたらすことが示されている¹⁴⁾。その他、魚油投与がシャント閉塞イベントや心血管イベントの減少を示した報告もある¹⁵⁾。さらに、HD患者の観察コホート研究の結果、血清のEPA/アラキドン酸(AA)、ドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid:DHA)/AA比およびEPA+DHA/AA比

が低いほどCVD発症のリスクの独立した予測因子であった¹⁶⁾。

飽和脂肪酸をn-6系脂肪酸に置き換えて摂取することによって総死亡やCVD死亡が多くなったという報告もある¹⁷⁾。n-3系脂肪酸であるEPAやDHAは、アラキドン酸代謝を抑制する効果があるが、n-6系脂肪酸は、アラキドン酸カスケードで生成される物質に変換されるため動脈硬化形成を促進させてしまうと考えられている¹⁸⁾。

長期にわたる魚油やn-3系脂肪酸の摂取効果は十分に明らかになっていないものの、HD患者にとってn-3系脂肪酸を豊富に含む魚類の適正な摂取は、様々な合併症予防につながると考えられる。

中鎖脂肪酸

HD患者ではカルニチンが欠乏しやすいため、LCTはエネルギーとして効率よく利用されにくい。一方、炭素数が8と10の脂肪酸であるMCTは、LCTとは異なり、消化吸收後すぐに肝臓に直接運ばれエネルギー源となり、食後に血中TGが上昇しにくい特徴がある。

MCTはLCTよりも食事誘発熱産生が多く、体脂肪の蓄積が少ないことがラットの実験で示されている¹⁹⁾。同じくラットにおいてMCTとLCTを比較した実験では、エネルギー支出が有意に高いことを示したが、脂肪蓄積には変化がなかった²⁰⁾。さらに、健康な男性を対象とした血清中の脂質レベルや肝機能および肝脂肪蓄積に対する食事からのMCT摂取とLCTを含むブレンド植物油の摂取の影響に関する調査では、血清T-Chol濃度の違いはなく、1

ヶ月間 40 g/日の量の MCT の摂取は肝脂肪蓄積または肝機能障害を引き起こさなかった²¹⁾。このように、MCT は、エネルギー支出が高く低蓄積性の脂質といえる。

フレイル高齢者の RCT よると、MCT にロイシンとビタミン D を組み合わせた群では、握力および歩行速度が増加し、足開脚パフォーマンスが増加した²²⁾。また、脳卒中患者 262 名を対象とした後ろ向きコホートでは、軟飯のライスに MCT オイル、MCT パウダー、たんぱく質のパウダーを入れたライスを提供した群で、ADL の介助量を評価する機能的自立度評価表の運動項目の点数が有意に高値であった²³⁾。

HD 患者において、エネルギー不足は蛋白質の異化が亢進し、低栄養のリスクとなる²⁴⁾。また、低 BMI は死亡リスクと関連がある²⁵⁾。低 BMI を回避するためにはエネルギー摂取量の確保が重要であり²⁶⁾、エネルギーとたんぱく質の摂取により異化亢進を抑制することができる²⁷⁾。脂質は炭水化物に比べて 1g あたりのエネルギー量が高い栄養素であるため、食事摂取量の少ない HD 患者のエネルギー不足の改善に利用しやすく、エネルギー源となりやすい MCT はエネルギーアップをはかるために有効である。

カルニチン

脂質代謝において β 酸化されるときにカルニチンが輸送担体として必要である。カルニチンは LCT をミトコンドリア内へ輸送し、脂肪酸からエネルギー産生を促す役割がある。また、ミトコンドリア内の CoA/アシル CoA 比を調整し、遊離 CoA

プールの維持も担っている。さらに、アシル化合物を細胞外へ排除、つまり、細胞毒の排除に重要である²⁸⁻³⁰⁾。その一方で、HD 患者ではカルニチン欠乏が起こりやすいことが知られている。カルニチン欠乏症の原因は①透析液中への喪失（透析により血漿中のカルニチンが約 70 ~ 80% が除去される）、②腎臓におけるカルニチンの合成低下、③食事からの摂取不足が挙げられる。とくに、たんぱく質やリン制限に伴う肉類の摂取不足によりカルニチンやその原料となるリジン・メチオニンなどの摂取が少なくなりやすい。カルニチン欠乏は、血液中の遊離カルニチン濃度が 20 μ mol/L 未満が基準とされ、臨床症状や検査所見、年齢、食事などを総合的に評価した上で、カルニチン製剤の投与により治療が可能である³¹⁾。HD 患者のエネルギーアップには MCT は使用しやすい油脂であるが、カルニチン欠乏が改善した患者には LCT 摂取もエネルギー源として有効である。

8. おわりに

CKD 患者における脂質を使用した栄養管理の実際について概説した。低栄養になりやすい透析患者の栄養管理の基本はエネルギーを十分摂取することである。1 日あたりの食事（エネルギー 1800 kcal、蛋白質 70 g）の参考例をあげると次のようになる。

ご飯は 1 膳 180 g を 3 食、イモ類はジャガイモであれば半分の 50 g、たんぱく質食品は、1 日で焼き鯖 1 切れ・豚生姜焼き用 4 枚 (80 g)・卵 1 個および納豆 1 パ

ック、野菜は緑黄色野菜と淡色野菜を合わせて 200 ～ 300 g、果物はみかんなら 1 個となる。油は、オレイン酸が多く含まれているオリーブオイル 15 mL を炒め油に使い、揚げ物の時には油の酸化を考慮して米油を使用するとよい。さらに、サラダやお浸しにマヨネーズ大さじ 1 杯と n-3 系脂肪酸を多く含むえごま油小さじ 1 杯を使用することで脂質からのエネルギーが 285 kcal 摂取できることになる。

HD 患者において、脂質代謝を理解し、日常の食事に脂質を上手に取り入れることにより、脂質の種類をバランスよく摂取しつつ、エネルギーを確保することが可能である。

利益相反 著者の COI：この総説においては利益相反がない。

参考文献

1. 日本腎臓学会, CKD の定義、診断、重症度分類, CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 1-2, 2012.
2. 日本透析医学会, わが国の透析療法の現況, 2018.
3. 日本腎臓学会, 慢性腎臓病における脂質異常症管理ガイドライン, 日腎会誌, 55 (7): 1267-1275, 2013.
4. Yongmei L, Josef C, Joseph A, et al. JAMA, 28: 451-459, 2004.
5. 金井正光, 原発性高脂血症の型分類, 臨床検査法提要, pp533-534, 金原出版株式会社, 2006.
6. Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, et al. Metabolism, 40: 1002-1008, 1991.
7. Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al. Nephron, 31: 103-111, 1982.
8. 日本透析医学会, わが国の透析療法の現況 2014 年.
9. 日本腎臓学会, 慢性腎臓病に対する食事摂取基準 2014 年版, pp8-9, 東京医学社, 2014.
10. 厚生労働省, 厚生労働省「日本人の食事摂取基準 (2020 版)」策定検討会報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2020 年 11 月 23 日)
11. 農林水産省: 脂肪酸、食品中に含まれる主な脂肪酸の例, 1-2. 2020.
12. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Lancet, 369 (9567): 1090-1098, 2007.
13. Kutner NG, Clow PW, Zhang R, Aviles X. Am J Kidney Dis. 39: 1018-1024, 2002.
14. He L, Li MS, Lin M, et al. Eur J Clin pharmacol, 72: 129-139, 2016.
15. 神田英一郎, 長井美穂, 菅野義彦, 透析会誌, 50 (12): 752-754, 2017.
16. Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, et al. Am J kidney Dis. 62: 568-576, 2013.
17. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaeapin B, et al. BMJ, 346: e8707, 2013.
18. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版, 2017.
19. Noguchi O, Takeuchi H, Kubota F. J Nutr Sc; Vitamind (Tokyo), 48 (6): 524-529, 2002,
20. Shinohara H, Ogawa A, Kasai M. Biosci Biotechnol Biochem, 69 (10): 1811-1818, 2005.
21. Nosaka N, Kasai M, Nakamura M. Biosci Biotechnol Biochem, 66 (8): 1713-1718, 2002.

22. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. American Society for Nutrition, 146: 1017-1026, 2016.
23. 島津さゆり、吉村芳弘、上野いずみ、他. JSPEN. 1 (3): 2019.
24. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. Kidney Int, 73 (4): 391-398, 2008.
25. 日本透析医学会, わが国の透析療法の現況 2009年.
26. Ichikawa Y, Hiramatsu F, Hamada H, et al. J Nutr Sci Vitaminol, 53: 410-418, 2007.
28. 高柳正樹, 生物試料分析, 35 (4): 281-292, 2012.
29. Bonomini M, Zammit V, Pusey CD, et al. Pharmacological Research, 63, 157-164: 2011.
30. Gulcin I. Life Sci, 78: 803-811, 2006.
31. 公益社団法人 日本小児科学会. カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=2 (2020年11月23日)