血液透析患者に対するレボカルニチン補充療法

武内 操 清原 実千代 町田 博文 武内 秀之
障純会武内病院

キーワード：レボカルニチン塩化物，カルニチン欠乏症，血液透析，ESA 低反応性貧血，透析関連筋肉症状
〈要旨〉

当院の維持血液透析患者のうち，ダルベポエチンアルファ（DA）40 μg /週以上または遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）9,000 単位/週を投与中の ESA 低反応性貧血症例を対象に，1. 透析年数と血中カルニチン濃度，2. レボカルニチン塩化物（エルカルチン[®]，以下 LC と略）投与後のカルニチン血中濃度の推移と貧血改善効果，3. LC の透析関連筋肉症状に対する効果を検討した．1 の対象患者は 100 例で，導入 1 年未満の血中カルニチン濃度は総カルニチン（TC） $57.9 \pm 18.2 \mu\text{mol/L}$ ，遊離カルニチン（FC） $38.8 \pm 13.6 \mu\text{mol/L}$ で，透析導入 1 年後には TC $39.3 \pm 18.6 \mu\text{mol/L}$ ，FC $25.0 \pm 12.5 \mu\text{mol/L}$ と導入 1 年未満に比較し有意に（ $p < 0.01$ ）低下し，透析年数の経過とともに減少していた．2 は 1 の患者のうち，透析導入 6 か月以上，かつ 3 か月間 ESA の投与量の変更がない 75 例に対し，LC の内服希望者 32 例を投与群とし LC を 600 mg/日分 2 経口投与，43 例を非投与群とし比較検討した．投与群では 12 週後には TC $175.0 \pm 95.5 \mu\text{mol/L}$ ，FC $122.3 \pm 64.6 \mu\text{mol/L}$ と著明に上昇した．エリスロポエチン抵抗性指数（ERI：ESA 投与量（単位/週）/Hb 値（g/dL））は投与群では 1,041 から 24 週後 737，非投与群では 916 から 24 週後 825 と，投与群で有意（ $p < 0.01$ ）に減少していた．3 は 2 の LC 投与群に対し，無力症（疲労・倦怠感），透析中の筋けいれん，透析中の低血圧，運動負荷後の呼吸困難の 4 項目について，LC 内服前・12 週後・24 週後にアンケートによる看護師の聞き取り調査にて症状の改善を検討した．その結果，無力症と筋けいれんにおいて有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ ）．経過中，1 例が貧血の悪化にて投与を中止，それ以外に有害事象は認めなかった．以上の結果から，ESA 低反応性貧血や透析関連筋肉症状を有する透析患者に対する LC の投与は，治療の選択肢の一つとなり得ることが示唆された．

Effects of levocarnitine in hemodialysis patients

Misao Takeuchi, Michiyo Kiyohara, Hirofumi Machida and Hideyuki Takeuchi
Shoujyunkai Takeuchi Hospital

Key words : levocarnitine chloride, carnitine deficiency, hemodialysis, ESA-resistant anemia, dialysis-associated muscle symptom

〈Abstract〉

The aim of this study was to evaluate the effects of levocarnitine chloride (L-carnitine[®], LC) on maintenance hemodialysis patients who received DA at 40 μg /week or rHuEPO at 9,000 U/week by examining the changes in serum carnitine levels during hemodialysis (study 1), and the treatment effects of LC on ESA-resistant anemia (study 2) and dialysis-associated muscle symptoms (study 3). In study 1, we monitored 100 patients. The average levels of total carnitine (TC) and free carnitine (FC) within one year after the introduction of dialysis were 57.9 ± 18.2 and $38.8 \pm 13.6 \mu\text{mol/L}$, respectively. At one year, however, these levels significantly decreased to 39.3 ± 18.6 (TC) and 25.0 ± 12.5 (FC) $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.01$), respectively, and continued to decrease in accordance with the duration of hemodialysis. In study 2, 32 patients (treated group) who wanted to receive LC orally at a dose of $2 \times 300 \text{ mg}$ daily were compared with 43 patients without treatment (non-treated group). The TC and FC levels after 12 weeks in the treated group were 175.0 ± 95.5 and $122.3 \pm 64.6 \mu\text{mol/L}$, respectively. The erythropoietin resistance index (ERI : ESA dose (units/week)/hemoglobin (g/dL)) significantly decreased in the treated group from 1,041 to 737 (24 weeks) ($p < 0.01$), while it did not decrease in the non-treated group. In

武内 操 障純会武内病院 〒514-0031 三重県津市北丸之内 82

Misao Takeuchi Tel : 059-226-1111 Fax : 059-223-0272

〔受付日：2012 年 4 月 14 日，受理日：2012 年 8 月 13 日〕

study 3, 32 patients (treated group) were scored using a questionnaire by nurses regarding the four symptoms (asthenia, muscular cramping, intradialysis hypotension, and dyspnea after exertion) before and after treatment with LC (at 12 and 24 weeks), and the effects of LC on symptom scores were evaluated. Asthenia and muscular cramping exhibited noticeable changes after treatment ($p < 0.001$). Our studies revealed the beneficial effects of LC treatment on ESA-resistant anemia and dialysis-associated muscle symptoms, with no significant adverse events.

緒 言

カルニチンは脂質代謝に必須の分子で、主に腎臓と肝臓で合成され諸臓器に広く分布するが、特に脂肪酸代謝の活発な心筋や骨格筋に多く存在する。カルニチンは長鎖脂肪酸のアシル CoA と結合し、ミトコンドリアマトリックス内への長鎖脂肪酸の移送を担っており、それにより長鎖脂肪酸が β 酸化を受け大量のエネルギー産生が行われる。また、代謝産物である acetyl-アシル CoA のミトコンドリア膜外への移送にも一役かっている。カルニチンは、肉類・乳製品などの動物性食品に多く含まれ、これらの食品の摂取とともに経口摂取され、生体内では肝、腎、脳などで生合成されて体内に供給される。健常者では遊離カルニチンは糸球体でろ過されてしまうが、尿管で大部分が再吸収される。ところが透析患者では、カルニチンが分子量 162 の水溶性物質でありかつ蛋白結合性も低いいため、透析液中へ除去されてしまう。健常者と慢性腎不全患者では、カルニチン代謝が異なり、透析患者では透析によるカルニチンの排泄亢進を供給によって補いきれず欠乏状態に陥ることが知られている。透析患者では遊離カルニチン欠乏と相対的アシルカルニチン蓄積が徐々に進行する。カルニチン欠乏は透析患者の貧血、心機能低下、筋力低下などに関与すると考えられ、これまでカルニチン補充療法の有効性が検討されてきた。本邦においては L-カルニチン経口投与による報告が主であるが、諸外国では注射剤による投与も行われている。当院では、今まで透析患者が L-カルニチンを服用する場合は、患者自身が健康食品として市販されている「カルニチンゼリー」を購入していた。LC はレボカルニチン製剤がすでに海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充があげられていること、本剤がすでに承認された適応症以外で使用されていること等を踏まえ、医学薬学上の公知に該当すると判断され承認を受け、平成 23 年 3 月保険薬価に収載され透析患者にお

いて投与可能となった。このように、LC は治験を新たに実施することなく行われた公知申請であるため、透析患者における LC の血中動態、有効性および安全性についての臨床報告は極めて少ない。そこで、今回当院の透析患者を対象に、透析患者のカルニチン血中濃度、LC 投与による ESA 低反応性貧血および透析関連筋肉症状の改善効果、および LC の安全性について検討した。

I. 対象および方法

本研究は武内病院に設置されている倫理委員会にて審査の上承認され、患者本人に対しては研究内容を説明し同意は書面にて取得し実施した。

1. 透析年数と血中カルニチン濃度

当院の維持血液透析患者で、高用量の ESA 製剤 (DA 40 μ g/週以上または rHuEPO 9,000 単位/週) を投与している 100 例 (性別：男性 51 名、女性 49 名、平均年齢 68.2 ± 12.8 歳、平均透析年数 6.9 ± 8.3 年、原疾患：糖尿病性腎症 46 例、慢性糸球体腎炎 26 例、腎硬化症 15 例、その他 13 例) を対象とした。なお、5 例は以前よりカルニチンゼリー (1 個に L-カルニチン 500 mg 含有) を使用していた。

対象症例に対し、TC および FC の血中濃度を週初めの透析前に仰臥位にて採血し、当院検査室で(株)カイノスの研究用試薬「総カルニチンカイノス」および「遊離カルニチンカイノス」を用いて酵素サイクリング法にて測定した。アシルカルニチン (AC) は TC から FC を差し引いて計算で求めた。正常値は TC : 45~91 μ mol/L, FC : 36~74 μ mol/L, AC : 6~23 μ mol/L, AC/FC 比 : 0.2 以下である。

2. LC 投与後のカルニチン血中濃度の推移と貧血改善効果

1 の症例で、透析導入後 6 か月以上で、過去 3 か月間 ESA の変更がなく病状の安定している 75 例を対象とし、LC 内服希望者 32 例を投与群、43 例を非投与群とした。DA 投与症例は DA 投与量を 200 倍し、rHuEPO 量へ変換し ESA 投与量として換算した。表 1 に患者背景を示す。投与群には LC を 600 mg/日分

表 1 ESA 低反応性貧血患者背景

	投与群 (32 例)	非投与群 (43 例)	p-value
年齢 (歳)	69.2±11.9	66.2±14.4	0.335
透析年数 (年)	9.3±11.9	6.0±5.8	0.112
男性：女性 (例)	14：18	20：23	0.812
導入原疾患：糖尿病性腎症 (例)	12	17	
慢性糸球体腎炎 (例)	11	12	
その他 (例)	9	14	
糖尿病性腎症の割合 (%)	32	43	0.800
rHuEPO (例)	9	21	
DA (例)	23	22	
ESA 投与量 (単位/週)	12,000 (9,000～12,000)	9,000 (9,000～12,000)	0.087

表 2 透析関連筋肉症状の評価

無力症 (疲労, 倦怠感)	1. なし 2. 透析終了時にまれに発現し, 発現しても 30 分以内に消失 3. 透析終了時に毎回発現し, その後約 2 時間継続 4. 透析直後に重度の症状が毎回発現し, その後 4 時間継続
透析中の筋けいれん	1. なし 2. 透析 10 回に 1 回程度発現 3. 透析 5 回に 1 回程度発現 4. 透析時に毎回発現
透析中に低血圧 (収縮期血圧<90 mmHg)	1. なし 2. 透析 10 回に 1 回程度発現 3. 透析 5 回に 1 回程度発現 4. 透析時に毎回発現
運動負荷後の呼吸困難	1. なし 2. 約 500 m 歩くと起こる 3. 約 100 m 歩くと起こる

2 連日経口投与した。投与方法は透析サイクルに応じ、午前透析は昼食後（透析後）・夕食後、午後透析は朝食後・夕食後（透析後）、夜間透析は朝食後・夕食後（透析後）とした。投与群は、投与 12 週後、24 週後に TC と FC の血中濃度を測定した。両群ともヘモグロビン（Hb）値は 10～11 g/dL を維持するように ESA 投与量を増減し、鉄補充療法を併用した。貧血改善効果は LC 投与前後の Hb 値、ESA 投与量、ERI にて判定した。鉄補充療法の影響はトランスフェリン飽和度（TSAT）とフェリチンの変動と総鉄投与量にて検討した。さらに、24 週後の FC 濃度の変化量（ $\Delta FC = 24$ 週後の FC 値－投与前 FC 値）と ERI の変化量（ $\Delta ERI = 24$ 週後の ERI 値－投与前の ERI 値）の相関をみた。

3. 透析関連筋肉症状に対する効果

2 の LC 投与群 32 例に対し、投与前、12 週後と 24 週後に看護師による聞きとりアンケート調査を行い、透析関連筋肉症状に対する効果を判定した。アンケートは Casciani らの症状のスコア評価¹⁾を参考に一部変更変更した（表 2）。検討項目は無力症（疲労・倦怠感）、透析中の筋けいれん、透析中の低血圧（収縮期血圧<

90 mmHg）、運動負荷後の呼吸困難の 4 項目で症状の程度に応じ 1～4 段階で評価した。また、24 週後の FC 濃度の変化量（ $\Delta FC = 24$ 週後の FC 値－投与前 FC 値）と無力症・筋けいれんの改善度（ Δ 無力感あるいは Δ 筋けいれん = 24 週後のスコア－投与前のスコア）の相関をみた。また、無力症に関しては貧血の改善の関与を検討するために、24 週後の Hb 値の変化値（ $\Delta Hb = 24$ 週後の Hb 値－投与前 Hb 値）と無力症の改善度の相関をみた。

4. 統計学的検討

ESA 投与量および ERI の数値は median（interquartile range：IQR）で示し、その他の数値は mean ± S.D. で示した。統計解析は JMP（バージョン 9.0.2）を用い、ESA 投与量、ERI および透析関連筋肉症状は Wilcoxon signed rank test を用い、その他は *t*-test で行った。有意水準は 5%未満とした。

図 1 透析年数と血中カルニチン濃度

図 2 投与群における血中カルニチン濃度の推移

II. 結 果

1. 透析年数と血中カルニチン濃度

図 1 に透析年数と血中カルニチン濃度の関連性を示す。透析導入 1 年未満では TC $57.9 \pm 18.2 \mu\text{mol/L}$, FC $38.8 \pm 13.6 \mu\text{mol/L}$, AC $19.1 \pm 5.4 \mu\text{mol/L}$ であるが導入 1 年後には TC $39.3 \pm 18.6 \mu\text{mol/L}$, FC $25.0 \pm 12.5 \mu\text{mol/L}$, AC $14.3 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$ と有意に低下し、以後透析年数の経過とともに緩徐に減少していた。一方、カルニチンゼリー服用者は TC $80.8 \pm 33.3 \mu\text{mol/L}$, FC $50.8 \pm 24.0 \mu\text{mol/L}$, AC $29.9 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$ と非服用者に比し高値であった。A/C は透析導入 1 年未満 0.51 ± 0.09 に対し、透析 3 年以上は

0.70 ± 0.29 と有意に上昇していた。

2. LC 投与後のカルニチン血中濃度の推移と貧血改善効果

図 2 に LC 投与後のカルニチン血中濃度の推移を示す。投与前は TC $44.4 \pm 21.6 \mu\text{mol/L}$, FC $28.1 \pm 14.5 \mu\text{mol/L}$ といずれも正常以下であったが、AC は $16.3 \pm 7.4 \mu\text{mol/L}$ とほぼ正常範囲であり、AC/FC 比は 0.60 ± 0.13 と高値であった。12 週後には TC $175.0 \pm 95.5 \mu\text{mol/L}$, FC $122.3 \pm 64.6 \mu\text{mol/L}$, AC $52.6 \pm 32.6 \mu\text{mol/L}$ となり、AC/FC は 0.43 ± 0.09 と低下した。24 週後は、TC $180.4 \pm 94.6 \mu\text{mol/L}$, FC $115.4 \pm 61.9 \mu\text{mol/L}$, AC $65.0 \pm 35.1 \mu\text{mol/L}$, AC/FC 0.58 ± 0.12 であった。

次に、ESA 低反応性貧血改善効果であるが、図 3 に

図 3 Hb 濃度, ESA 投与量の推移

表 3 鉄関連指数

	投与群	非投与群	p-value
フェリチン (ng/mL)			
投与前	56.9 ± 44.8	83.8 ± 119.2	0.241
24 週後	72.1 ± 59.4	114.2 ± 114.7	0.071
トランスフェリン飽和度 (%)			
投与前	23.6 ± 15.2	23.3 ± 10.9	0.929
24 週後	27.9 ± 12.4	27.2 ± 13.3	0.833
総鉄投与量 (mg/24 週/例)	391.6 ± 309.7	378.1 ± 358.3	0.703

投与群・非投与群の Hb 濃度と ESA 投与量の推移を示す。Hb 値は両群ともに経過中 10~11 g/dL の範囲で推移し、投与群では 12 週後に Hb 値が有意に上昇したが、非投与群では有意な変化はみられなかった。ESA 投与量は投与群では前: 12,000 単位/週 (9,000~12,000), 12 週後: 8,000 単位/週 (8,000~12,000), 24 週後 8,000 単位/週 (4,325~9,000) と有意に ESA 投与量の低下を認めた。一方、非投与群では前: 9,000 単位/週 (9,000~12,000), 12 週後 9,000 単位/週 (8,000~9,000), 24 週後 9,000 単位/週 (4,500~9,000) であった。ERI の推移は、投与群では前 1,041 (802~1,341) から 12 週後 790 (661~1,015), 24 週後 737 (386~850) と有意に減少したが、非投与群では前 916 (813~1,067) から 24 週後 825 (471~1,118) とほぼ不変であった (図 4)。投与群 32 例中 ERI が減少したのは 27 例, 増加は 5 例であった。ERI 変化率は、投与群では 24 週後 35.2% の減少に対して非投与群では 8.7% と投与群が有意に減少を認めた (図 5)。投与群・

図 4 ERI の推移

図 5 ERI 変化率の推移

図 6 ERI 変化と FC 濃度変化の関係

非投与群の鉄補充療法の指標となるフェリチンと TSAT は投与前と 24 週後において有意差がなく, 24 週間の 1 例あたりの平均総鉄投与量も両群間に有意差がなかった (表 3)。また, カルニチンの投与の有無と平均総鉄投与量を説明変数, ERI 変化率を目的変数として重回帰分析を行ったところ, カルニチンの投与の

有無のみが有意な因子であった ($p=0.012$)。投与前と24週後のERI変動がFC濃度の増加度と関連性があるか検討したが、両者に相関は認めなかった(図6)。

3. 透析関連筋肉症状に対する効果

LC投与群の透析関連筋肉症状に対する効果を図7に示す。無力症は「症状なし」の症例が投与前18.8%であったが、12週後には43.8%、24週後には78.1%、重度の症例は0%となり、有意に改善がみられた。筋けいれんは「症状なし」の症例が投与前34.4%であったが12週後には75.0%となり有意に改善がみられ、投与前毎回出現していた症例は21.9%から12週後には0%となった。透析中に毎回収縮期血圧が90 mmHg以下に下降する症例は12週後・24週後減少傾向にあったが有意差はなく、労作時呼吸困難に関しても有意差は認めなかった。効果のみられた無力症あるいは筋けいれんの投与前と24週後の症状改善度がFC濃度の増加度と関連性があるか検討したが、両者に相関は認めなかった(図8)。また、無力症とHb値の変動との間に相関は認めなかった ($r=-0.1777$, $p=0.3475$)。

投与群において、血液生化学検査の推移に有意な変化を認めなかった(表4)。投与4週目に胃部不快の訴えが1例あったが内服は継続投与し次第に症状は消失、20週目にDAを60 μg /週投与中の症例が貧血の悪化で投与を中止しているが、それ以外に重大な有害事象は認めなかった。

表4 血液生化学検査の推移

	投与前	12週	24週
TP (g/dL)	6.6 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 0.5	6.6 $\pm$ 0.5
GOT (IU/L)	18 $\pm$ 9	16 $\pm$ 7	18 $\pm$ 8
GPT (IU/L)	14 $\pm$ 8	13 $\pm$ 10	17 $\pm$ 14
Tcho (mg/dL)	151 $\pm$ 36	151 $\pm$ 35	142 $\pm$ 29
TG (mg/dL)	105 $\pm$ 86	107 $\pm$ 106	102 $\pm$ 78
HbA _{1c} (JDS%)	6.0 $\pm$ 1.1	6.4 $\pm$ 1.7	6.4 $\pm$ 1.6
K (mEq/L)	4.8 $\pm$ 0.8	4.7 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.9
CRP (mg/dL)	0.4 $\pm$ 0.8	0.4 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.4
WBC	5,225 $\pm$ 1,360	5,264 $\pm$ 1,593	5,118 $\pm$ 1,568
RBC ($\times 10^4$)	348 $\pm$ 47	367 $\pm$ 52	354 $\pm$ 42
PLAT ($\times 10^4$)	15.4 $\pm$ 6.3	16.0 $\pm$ 6.0	14.8 $\pm$ 5.4

図7 透析関連筋肉症状に対する効果

図8 筋肉症状改善度とFC濃度変化の関係

Ⅲ. 考 察

カルニチン欠乏症の主な病因には、一次性として、先天性カルニチントランスポーター異常症、二次性として、一次性以外の先天性代謝異常症によるもの、肝硬変、ファンコニー症候群、尿細管アシドーシスなどの後天的医学的条件によるもの、そして薬剤性（バルプロ酸、抗生物質など）や血液透析などの医療行為が原因でおこるものがある。血液透析患者においては、1978年 Bohmer ら²⁾がカルニチン代謝異常とカルニチン欠乏が観察されることを報告し、透析による二次性カルニチン欠乏症の存在が明らかとなった。LCのこれまでの適応症は「メチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症におけるカルニチン欠乏の改善」であったが、今回、新たに治験を実施せず、海外のデータや本邦のサプリメントのカルニチン製剤によるデータをもとに承認申請し「透析におけるカルニチン欠乏」の適応拡大となった。サプリメントの含有成分はフリー体のレボカルニチン製剤であり、また含有成分としてのビタミン類などが入っており LC とは異なる。医薬品の LC がどのような効果を示すか、医療現場でその有効性と安全性を評価する意義があると考え今回の研究に至った。また、本邦における研究報告は約 10 年以上前のものが多く、透析患者の年齢・導入原因疾患の背景因子に変化があること、貧血治療 (ESA 製剤・鉄剤) の変遷があることより過去のデータと直接比較はできないと考える。

カルニチンの貧血との関連性は rHuEPO の登場以前から研究されてきた。Trovato ら³⁾は、1 年間、1.6 g/日の経口投与で L-カルニチン補充群で貧血が改善し、プラセボ群では貧血の悪化を認めたことを報告している。rHuEPO の登場後、Labonia ら⁴⁾は 1 g の L-カルニチンを経静脈的に 6 か月投与し、rHuEPO 必要量が 38.1% 減少したと述べている。本邦での報告では Matsumoto ら⁵⁾が rHuEPO 抵抗性貧血症例を対象に 500 mg/日を 3 か月経口投与し、36% の症例に 2% の Ht 上昇を認め、Matsumura ら⁶⁾は血清カルニチン濃度が低いほど rHuEPO の必要量が増加すると報告している。また、Hurot ら⁷⁾は 1978~1999 年までの維持血液透析患者に対するカルニチン補充療法の効果をみた報告をメタ解析し、rHuEPO 導入前は L-カルニチンで Hb 濃度が改善、導入後は rHuEPO 使用量減少、EPO 抵抗性の改善がみられ、貧血治療に対する効果は確実であると結論している。現在、ESA は従来の rHuEPO に加え、DA さらにエポエチンベータペゴ

ル (CERA) が使用可能となり、高用量の ESA 投与により赤血球造血は増加・亢進して治療抵抗性貧血は以前より改善するようになってきている。しかし、L-カルニチン補充は赤血球変形能⁸⁾や浸透圧脆弱性⁹⁾を改善し、赤血球寿命が延長するという ESA 製剤とは異なる機序で貧血に有効とされている。今回、われわれは高用量 ESA 投与症例を対象に LC を投与し、投与 12 週で Hb 値の上昇がみられ、さらに ESA の減量が可能であった。ERI では非投与群に比較し LC 投与群では有意に減少した。このように透析患者の貧血に LC を ESA と併用投与することにより ESA 投与量が節減でき、しいては医療費軽減につながる事が期待される。

筋肉症状に関しては、Lynch ら¹⁰⁾による 6 件のデータを統合したメタ解析がある。透析時の筋けいれんに対する有効性は 2 件で有意な改善効果が認めたとされている。Ahmad ら¹¹⁾によると、毎透析後に 20 mg/kg の L-カルニチンを静脈内投与し筋痙攣は有意に減少、透析後の脱力感の改善も認めたとし、Casciani ら¹⁾や Bellinghieri ら¹²⁾は、L-カルニチンの投与により血中・筋組織中のカルニチン濃度が上昇し、それに伴い筋肉症状の改善を報告している。本邦においても、Sakurauchi ら¹³⁾は 500 mg の L-カルニチン製剤の経口投与を 12 週間にわたって行い、2/3 の患者において筋肉症状（倦怠感、筋痙攣、筋肉痛など）の改善を認めたと報告している。われわれは Casciani ら¹⁾のアンケートが患者に対し回答しやすい内容であると判断し一部改変して採用した。LC の投与により、無力症、筋けいれんにおいて著明に効果があった。無力症改善効果に対する貧血改善の関与については、Hb 値は投与前 10.1 ± 1.3 g/dL から 24 週後 10.6 ± 1.1 g/dL で全経過中 10~11 g/dL の範囲で推移し、無力症改善度と Hb 値の変動に相関がみられないことより、貧血とは独立したカルニチンの効果と考える。ただ、今回は日常臨床のなかでの LC の効果の検証であり、二重盲検ではなく希望者に投与するデザインとしたため、無力症（疲労・倦怠感）など患者の主観的評価中心となる評価項目ではプラセボ効果も否定できない。これらの筋症状に対する L-カルニチンの作用機序は、十分な解明はされていない。血液透析導入 1 年以上経過した患者の筋生検では筋線維の萎縮がびまん性に認められるが、カルニチン欠乏に特徴的な変化はない^{14,15)}。これらの患者にカルニチン補充療法を行うと、I 型筋線維にその線維直径の増加が認められ、全筋線維中、萎縮した筋線維の占める割合が減少するといわれている^{15,16)}。

今回、筋肉症状として項目にあげた透析中の低血圧と労作時呼吸困難はLCによる改善効果はなかった。この透析時低血圧と労作時呼吸困難は透析患者の心機能とも関係すると考えている。カルニチンの透析患者への注目すべき効果は心機能に対する作用で、左室駆出率の改善¹⁷⁾、心不全症状の改善¹⁸⁾、左室重量計数を低下させ心肥大を改善すること¹⁹⁾が報告されている。長期投与によりこうした心機能の改善が透析時低血圧を予防し、運動耐容能およびQOLを上昇させる可能性があり、当院でも今後、透析心に対し継続的にLCを投与し検討していく予定である。

LCの補充療法の開始時期についてであるが、櫻林はL-カルニチンの投与開始時期は、カルニチン代謝が安定し、補充療法の効果が判定しやすい導入後3年目以降が適切としている。当院の透析導入後年数とカルニチン濃度の検討で、導入1年後には有意にFC濃度が低下していることより、カルニチン補充療法の開始時期は導入後3年目以降より透析導入1年後より開始する方がよいのではないかと考えている。Evansら²⁰⁾は血液透析開始から12か月にわたり血中と筋肉中のカルニチン濃度を測定し、FC濃度低下は透析開始2~3か月以内に生じ、12か月後には有意な低下を認め、透析期間と筋肉中のFC濃度は逆相関が認められ、透析開始12か月後も引き続き低下すると述べている。このこともわれわれの提案する“導入1年後よりLCの投与を開始”を裏付けている。

Sakurauchi¹³⁾による慢性維持透析患者107名（平均年齢59.2歳）の血中カルニチンレベルは、TC 43.2 $\mu\text{mol/L}$ 、FC 23.9 $\mu\text{mol/L}$ 、AC 19.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、500 mgのL-カルニチン製剤経口投与開始4週後にはFCは55.4 $\mu\text{mol/L}$ 、12週で71.8 $\mu\text{mol/L}$ となっている。われわれの検討ではSakurauchiの報告より投与前の各カルニチン濃度は低値であったが、それは対象症例がESA高用量使用者で平均年齢が10歳近く高齢であったためと推測する。LC投与12週後にはTCは投与前の約3倍、FCは約4倍になり、投与24週後にも同程度の濃度を維持し正常値を遙かに超え、Sakurauchiのデータ以上の濃度を呈している。L-カルニチンの投与量は一般に500~1,000 mg/日といわれていることより、当院ではLC 600 mg/日を透析サイクルを考慮しつつ2で、透析日・非透析日の区別なく飲み間違いがないように連日投与している。今回の検討より、筋肉症状・貧血の改善効果はいずれも投与後12週で判定できると考える。24週で効果がない症例は投与の中止を考慮する。無効化例に対する投与量の増量に関しては、投与12週で正常値以上の濃度に

達していることから600 mg/日以上での投与が必要か疑問である。さらに、LC投与前と24週後のERIの変動と無力感あるいは筋けいれんの改善度とFC濃度に相関がみられなかったことより、LCを増量し血中濃度を高めても効果が出るとは限らない。一般に透析患者は内服薬剤数が多く、増量を拒否する患者もいることから増量に関しては慎重を要する。一方、効果がみられた症例では300 mg/日に減量し同様の効果を維持できるか検討を行っている。増量ないし減量は今後の検討課題である。

L-カルニチンの副作用であるが、ACは透析性が悪く、体内に蓄積されやすく、アシルCoA脱炭酸酵素やクエン酸合成酵素、ビリルビン酸脱水酵素などの活性を抑制するといわれている²¹⁾。また、重度に腎機能が低下した患者や透析下の末期腎疾患患者では、高用量の経口剤の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積する恐れがあることの注意喚起があるため、塩化物である本剤についても「慎重投与」になっている。しかし、トリメチルアミンは透析で除去され蓄積しても健常人の約2倍である²²⁾。ACおよびトリメチルアミンによる重篤な有害事象の報告は現段階ではない。

今回の研究において、LC 600 mg/日の投与量では安全性も問題なく、ESA低反応性貧血・筋肉症状改善に有効であった。臨床症状の改善が認められた患者に対しては継続投与しても問題ないと考えている。

結 語

透析患者に対するフリー体のレボカルニチンやビタミン類などを含んだサプリメントの貧血改善効果、筋肉症状改善効果に関する報告は多いが、医薬品として承認されているLCの報告はない。今回、われわれはLCを透析患者に投与し、その有効性と安全性につき報告した。

血液透析患者へのカルニチン投与による筋肉代謝・貧血における有効性のメカニズムは完全には明らかになっておらず、投与して効果の有無を判定しているのが現状である。効果の違いは透析患者の病態や症状に多様な原因が関与しており、カルニチン欠乏の影響度が個人個人で異なるためと推測される。

カルニチンは基本的には食事から補うものであるが、欧米との食生活の相違などから大量に食事だけから摂取するのは困難と考えられる。また本邦では近年高齢の長期透析患者が増加しつつあり、医療行為で生じるカルニチン欠乏は深刻な問題であり、補充療法を

考慮する必要がある。今後、LCを投与するにあたり、投与対象症例、投与時期と期間、投与方法、投与量のさらなる日常臨床での検討と確立が望まれる。

文献

- 1) Casciani CU, Caruso U, Cravotto E, Corsi M, Maccari F : Beneficial effects of L-carnitine in post-dialysis syndrome. *Curr Ther Res* 32 : 116-127, 1982
- 2) Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K : Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet* 1 : 126-128, 1978
- 3) Trovato GM, Ginardi V, Marco VD, Dell'aira AE, Corsi M : Long-term L-carnitine treatment of chronic anaemia of patients with end stage renal failure. *Curr Ther Res* 31 : 1042-1049, 1982
- 4) Labonia WD : L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26 : 757-764, 1995
- 5) Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, Tsuruta Y, Hara S, Murata M, Imai T : Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* 19 : 24-32, 2001
- 6) Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H : Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 72 : 574-578, 1996
- 7) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D : Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients : A systemic review. *J Am Soc Nephrol* 13 : 708-714, 2002
- 8) Nikolaos S, George A, Telemachos T, Maria S, Yannis M, Konstantinos M : Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 22 : 73-80, 2000
- 9) Vlassopoulos DA, Hadjiyannakos DK, Anogiatis AG, Evageliou AE, Santikou AV, Noussias CV, Papan-dreou PT, Hadjiconstantinou VE : Carnitine action on red blood cell osmotic resistance in hemodialysis patients. *J Nephrol* 15 : 68-73, 2002
- 10) Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, Flory J, Rowan CG, Brunelli SM : Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 52 : 962-971, 2008
- 11) Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW, Kopple JD : Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 38 : 912-918, 1990
- 12) Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Stefano CD, Consolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F : Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 38 : 523-534, 1983
- 13) Sakurachi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, Takai I, Nakamura Y, Sato M, Nakai S, Miwa M, Morita H, Miwa T, Amano I, Maeda K : Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 32 : 258-264, 1998
- 14) Siami G, Clinton ME, Mrak R, Griffis J, Stone W : Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 54 : 306-313, 1991
- 15) Savica V, Bellinghieri G, Stefano CD, Corvaja E, Consolo F, Corsi M, Maccari F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G : Plasma and muscle carnitine levels in haemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 35 : 232-236, 1983
- 16) Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, Cancellotti C, D'Iddio S, Buoncristiani U, Pelagaggia M, Ribacchi R : Selective trophic effect of L-carnitine in type I and II skeletal muscle fibers. *Kidney Int* 46 : 1616-1619, 1994
- 17) Van Es A, Henny FC, Kooistra MP, Lobatto S, Scholte HR : Amelioration of Cardiac function by L-carnitine administration in patients on haemodialysis. *Contrib Nephrol* 98 : 28-35, 1992
- 18) Matsumoto Y, Sato M, Ohashi H, Araki H, Tadokoro M, Osumi Y, Ito H, Morita H, Amano I : Effects of L-carnitine supplementation on cardiac morbidity in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol* 20 : 201-207, 2000
- 19) Sakurabayasi T, Miyazaki S, Yuasa Y, Sakai S, Suzuki M, Takahashi S, Hirasawa Y : L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis. *Circ J* 72 : 926-931, 2008
- 20) Evans AM, Faull RJ, Nation RL, Prasad S, Elias T, Reuter SE, Fornasini G : Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 66 : 1527-1534, 2004
- 21) Borum PR, Taggart EM : Carnitine nutriture of dialysis patients. *J Am Diet Assoc* 86 : 644-647, 1986
- 22) Bain MA, Faull R, Fornasini G, Milne RW, Evans AM : Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *NDT* 21 : 1300-1304, 2006