高容量の赤血球造血刺激因子製剤が必要な血液透析患者に対する L-カルニチン補充療法の効果（赤血球寿命への効果も含めて）

水 口 隆¹ 北 條 千 春¹ 金 山 恭 子¹ 高 石 幸¹
 岡 田 和 美¹ 中 條 恵 子¹ 藤 原 佐 和 子² 吉 川 悦 子²
 三 宅 直 美² 川 島 周¹
¹川島病院 ²鴨島川島クリニック

キーワード：L-カルニチン，血液透析，貧血，赤血球寿命

〈要旨〉

高容量（遺伝子組換え型エリスロポエチン換算で 9,000 IU/週以上）の erythropoiesis-stimulating agent (ESA) が必要な血液透析患者 13 例にレボカルニチン塩化物補充療法（エルカルチン[®] 600 mg/日，12 週間）を行い，貧血や ESA 必要量に対する効果を観察した。レボカルニチン投与前の血清総カルニチン (TC) および遊離カルニチン (FC) 濃度は全例，異常低値であった。レボカルニチン投与 4 週後には TC および FC 値は正常域まで上昇し，12 週後まで上昇していった。中止後は徐々に低下したが，中止 4 週後でも正常値に留まった。レボカルニチン投与により 13 例中 7 例でヘモグロビン値が 1.0 g/dL 以上上昇，4 例で ESA を 25% 以上減量可能で，計 9 例（両基準を満たす症例が 2 例）で有効であった。レボカルニチン投与前の TC，FC，アシルカルニチン (AC) 値および FC/AC 比は有効例と無効例で有意差はなかった。投与 4，12 週後の TC，FC 値は有効例が無効例に比して有意に高値であった。AC 値，FC/AC 比は有効例，無効例で有意差はなかった。FC/AC 比は有効例では投与 4，8 週後に前値に比して有意に上昇していたが，無効例では有意な変化はなかった。赤血球寿命は，有効例 3 例で投与前は短縮していたが，投与後は改善した。無効例のうち 2 例は，投与前は赤血球寿命が短縮していたが，投与後も改善はなかった。貧血性の合併疾患がない高容量の ESA が必要な血液透析患者に対してレボカルニチン補充療法は高率に有効であり，その作用機序は赤血球寿命の短縮の改善が主であると考えられる。しかし，補充療法の開始前にその効果を予測する指標はなく，今後の検討が必要である。

Effect of substitution therapy using levocarnitine chloride on anemia in hemodialysis patients requiring high-capacity erythropoiesis-stimulating agents

Takashi Mizuguchi¹, Chiharu Hojo¹, Kyoko Kanayama¹, Sachi Takaishi¹, Kazumi Okada¹,
 Keiko Chujo¹, Sawako Fujiwara², Etsuko Yoshikawa², Naomi Miyake², Shu Kawashima¹
¹Kawashima Hospital, ²Kamajima-Kawashima Clinic

Key words : L-carnitine, hemodialysis, anemia, red blood cell survival

〈Abstract〉

Substitution therapy using levocarnitine chloride (L-carnitine 600 mg/day, 12 weeks) was carried out in 13 cases of hemodialysis patients requiring high-capacity (9,000 IU/week or more upon rHuEpo conversion) ESA, and its effect against anemia was investigated along with the ESA requirement. The TC and FC values were very low in all patients before levocarnitine administration, and increased to a normal range 4 weeks after the administration and continued to increase over the following 12 weeks. The hemoglobin value increased by 1.0 g/dL or more in 7 of the 13 cases due to levocarnitine administration, while ESA was reduced by 25% or more in 4 cases, and was effective in a total of 9 cases (2 cases satisfying both standards). There were no significant differences between

水口 隆 社会医療法人川島会川島病院 〒770-8548 徳島県徳島市北佐古一番町 1-39
 Takashi Mizuguchi Tel : 088-631-0110 Fax : 088-631-5500

〔受付日：2013 年 10 月 3 日，受理日：2013 年 12 月 20 日〕

the effective example and ineffective example regarding the TC, FC, and acylcarnitine(AC) values as well as FC/AC ratio prior to levocarnitine administration. The TC and FC values 4 and 12 weeks after administration in the effective example were significantly higher than those in the ineffective example. The FC/AC ratio significantly increased in the effective example 4 and 8 weeks after administration compared with the prior value. Although red blood cell survival was shortened in 3 effective examples prior to administration, this improved following administration. Red blood cell survival in 2 ineffective examples did not improve, even after administration. As a result, levocarnitine substitution therapy appears to be highly effective in anemic hemodialysis patients without complicated diseases requiring high-quantity ESA, and its mechanism of action is mainly the improvement of shortened red blood cell survival.

はじめに

腎性貧血は腎不全患者の生命予後の悪化や日常生活機能の低下をもたらす^{1,2)}が、erythropoiesis-stimulating agents (ESA) は腎性貧血の治療において大変有効である。近年、Darbepoetin- α (Dpo) や epoetin beta pegol (CERA) などの新しい ESA が登場し、従来の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) に比して目標ヘモグロビン (Hb) 値を維持できる患者の割合が増加している。しかし、高容量の ESA を使用しても目標 Hb 値を維持できない ESA 治療低反応性の患者も依然として存在する。ESA 治療低反応性の原因は多数存在するが、カルニチン欠乏もその一つとして報告³⁾されている。

カルニチンは、生体内ではおもに肝臓、腎臓で産生され、血中に放出され、骨格筋や心筋組織に取り込まれ貯蔵されている。生体内総カルニチンの 98% は、筋組織に分布する。血液透析患者では、透析前と比べて透析後の血中総カルニチン (TC) 濃度および遊離カルニチン (FC) 濃度が 60~70% 減少する⁴⁾。継続的な血液透析による血中カルニチンの喪失は、筋肉中のカルニチンをゆっくりと枯渇させていく⁵⁾。このように透析されること、腎臓機能障害によるカルニチンの腎での生産低下、蛋白質制限などの食事制限による摂取不足により、血液透析患者では症状の有無にかかわらず、カルニチン不足は必発であり、透析導入からある程度期間が経過すれば血清 TC や FC 濃度は異常低値となるため、カルニチン欠乏は血液透析患者の貧血の状態や ESA の必要量にも大いに関与していると考えられる。カルニチンは赤血球膜の安定化に関与しており、その不足は赤血球膜の脆弱性を亢進し、赤血球寿命を短縮させる。さらに、L-カルニチンの補充により貧血の改善や ESA の必要量の減少が認められたとの報告⁶⁾も多い。

今回われわれは、高容量の ESA が必要な血液透析患者にレボカルニチン塩化物 (エルカルチン[®]) を投

与し、貧血の改善や ESA の必要量に対する効果および赤血球寿命に対する効果を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対 象

本研究はヘルシンキ宣言に則り、すべての対象患者に対して川島病院倫理委員会により審査し受理された研究計画書により説明し、文書による同意を得て行った。

対象は以下の採用基準および除外基準を満たす血液透析患者 13 例である。採用基準：a. ESA の投与量が過去 1 か月以上変更がなく、rHuEPO に換算して 9,000 IU/週 (Dpo は $\mu\text{g} \times 200/\text{週}$ で換算) 以上を投与中。b. Hb 値が 12.0 g/dL 未満。c. TC, FC が正常値 (TC 45.0~91.0 $\mu\text{mol/L}$, FC 36.0~74.0 $\mu\text{mol/L}$) 未満。除外基準：a. 悪性腫瘍、慢性肝疾患、感染症、血液疾患、低栄養、膠原病、出血性疾患などの貧血性の合併疾患が存在。b. 血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満。c. MCV が 90 fL 未満, 105 fL 以上。d. 血液透析歴が 1 年未満。

対象の 13 症例は男性 7 例、女性 6 例、平均年齢 67.2 $\pm$ 7.7 歳、平均透析期間 12.3 $\pm$ 6.2 年であった。

2. 方 法

対象症例 13 例に対して、レボカルニチン塩化物 (エルカルチン[®]) 600 mg/日を 2 分割で朝夕に 12 週間経口投与した。ESA 投与量はヘモグロビン (Hb) 値により、11.6 g/dL 以上では減量を、10.5 g/dL 未満では増量を行った。なお、観察期間中、鉄剤の投与は行わなかった。

3. 検査項目

レボカルニチン塩化物投与開始前および 2, 4, 6, 8, 10, 12 週後に RBC, Hb, 網状赤血球比率 (%retic), 網状赤血球数 (retic) を血液透析開始直前の静脈側穿刺部位より採血し測定した。

レボカルニチン塩化物投与開始前および 4, 8, 12 週後、投与中止後 2, 4 週後に酵素サイクリング法 (カイ

図 1 レボカルニチン塩化物投与前後の血清カルニチン値の推移 (全 13 症例)

レボカルニチン塩化物は 12 週間投与後中止した。TC, FC, AC の pre-value に対する投与 4, 8, 12 週後および中止 2, 4 週後の値は有意 (すべて $p < 0.0001$) に高値である。FC/TC 比の pre-value に対する投与後および中止後の値はすべて有意差はない。

ノス社、東京) により血清 TC, FC, アシルカルニチン (AC), FC/AC 値を同様に測定した。

レボカルニチン塩化物を投与したうちの 6 症例に対して、血液透析開始前の赤血球寿命の測定を行った。赤血球寿命の測定は、呼気中の一酸化炭素 (CO; ppm) をカーボライザー (タイヨー株式会社、大阪) により測定し、 $Hb \text{ 値} \times 13.8 / CO$ の式で算定した⁷⁾。測定はレボカルニチン塩化物投与開始前および 12 週後に行った。

4. レボカルニチン塩化物の貧血および ESA 投与量に対する効果判定は、投与後の Hb 値の最高値が投与前に比して 1.0 g/dL 以上増加した症例、または／かつ ESA の投与量が 25% 以上減量され、Hb 値が 10.0 g/dL 以上、12.0 g/dL 未満に維持できた症例を有効例とした。

5. 各指標値は、平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。二群間の比較は対応のない t 検定により、経時の変化は対応のある t 検定で行い、すべて $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

II. 結 果

1. レボカルニチン塩化物投与前後の血清カルニチン値の推移 (図 1)

レボカルニチン塩化物を投与した 13 例の血清 TC, FC, AC, FC/AC 比値の経時的推移を図 1 に示す。TC, FC 値はレボカルニチン投与前は全例低値であったが、投与後 4 週目には有意に上昇 (ともに $p < 0.0001$) し、正常域となり、その後、12 週目までさらに上昇した。レボカルニチン中止後は緩やかに低下していったが、中止 4 週目でも投与前値に比して有意に高値 (と

もに $p < 0.0001$) であった。AC 値は投与前値は正常値であったが、投与後 4 週目には有意に上昇 ($p < 0.0001$) し、高値となった。中止後は緩やかに低下していったが、中止 4 週目でも投与前値に比して有意に高値 ($p < 0.0001$) であった。FC/AC 比は投与前値は低値を示し、投与後は有意の変化を示さなかった。

2. レボカルニチン塩化物投与前後の Hb 値と ESA 投与量の推移 (表 1)

レボカルニチン塩化物を投与した 13 例のうち、有効であった症例は 9 例 (UPN 1~9) で、無効であった症例は 4 例 (UPN 10~13) であった。有効症例 9 例中、Hb 値が観察期間中に 1.0 g/dL 以上上昇して有効であった症例は 7 例 (UPN 1~5, 8, 9) で、ESA の必要量が 25% 以上減少した症例は 4 例 (UPN 6~9) であった。2 例 (UPN 8, 9) は両基準を満たした症例であった。観察期間中に Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇し有効であった症例は、投与開始後 6 週目頃から Hb 値が上昇し始め、その後、徐々に上昇していった。ESA を減量できた症例は 4~6 週目にかけて減量ができていた。

3. レボカルニチン塩化物投与が有効な症例と無効な症例の各指標値の投与前値の比較 (表 2)

表 2 に投与前の有効例および無効例の各指標値の比較を示す。ESA 使用量に有意差はなかった。Hb 値は有効例が有意に低値であった。網状赤血球数、比率は有効例、無効例とも高値であった。有効例と無効例では有効例が高値であったが有意差はなかった。血清 TC, FC, AC 値, FC/AC 比は両群間に有意差はなかった。

表 1 レボカルニチン塩化物投与前後の Hb 値と ESA 投与量の推移

		投与前	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後	12 週後
UPN1	Hb 値 (g/dL)	9.1	8.9	9.2	10.2	10.5	10.3	10.1
68 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
UPN2	Hb 値 (g/dL)	8.7	10.2	10.8	11.0	11.5	11.3	11.4
75 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
UPN3	Hb 値 (g/dL)	8.3	8.3	8.6	9.5	10.5	11.4	11.2
61 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000
UPN4	Hb 値 (g/dL)	9.6	9.5	9.6	10.0	11.5	12.1	12.2
72 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	10,000	10,000
UPN5	Hb 値 (g/dL)	9.4	8.8	9.7	10.2	10.4	11.4	11.3
68 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000
UPN6	Hb 値 (g/dL)	11.6	12.4	11.5	11.9	10.8	11.2	11.0
80 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	10,000	8,000	8,000	8,000	6,000	6,000	4,000
UPN7	Hb 値 (g/dL)	11.7	11.7	12.2	11.7	11.8	11.9	12.4
64 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	16,000	16,000	14,000	12,000	12,000	10,000	8,000
UPN8	Hb 値 (g/dL)	11.3	12.4	11.7	11.6	11.2	11.2	11.1
54 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	10,000	8,000	6,000	6,000	6,000	6,000	6,000
UPN9	Hb 値 (g/dL)	10.1	10.3	10.2	10.8	11.2	11.9	11.7
69 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	9,000	9,000	9,000	9,000	9,000	6,000	6,000
UPN10	Hb 値 (g/dL)	11.9	11.5	11.3	11.2	11.1	11.0	11.0
53 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	14,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000
UPN11	Hb 値 (g/dL)	11.8	10.7	11.1	9.3	9.5	9.9	9.6
70 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	9,000	6,000	6,000	9,000	9,000	10,000	10,000
UPN12	Hb 値 (g/dL)	11.1	10.9	10.7	10.1	9.9	10.2	10.4
67 歳 男	ESA 投与量 (IU/週)	14,000	14,000	14,000	14,000	14,000	14,000	14,000
UPN13	Hb 値 (g/dL)	11.5	11.6	12.0	11.1	10.8	10.4	10.5
72 歳 女	ESA 投与量 (IU/週)	10,000	10,000	10,000	8,000	8,000	8,000	8,000

UPN 1～9 が有効例：Hb 値が観察期間中に 1.0 g/dL 以上上昇した症例 (UPN 1～5, 8, 9),
ESA の必要量が 25% 以上減少した症例 (UPN 6～9), 両項目とも満たした症例 (UPN 8, 9)
UPN 10～13 が無効例

4. レボカルニチン塩化物投与が有効例と無効例の血清 TC, FC, AC 値, FC/AC 比の推移 (図 2)

血清 TC, FC 値は有効例, 無効例とも投与前はともに低値であり, 有意差はなかった. 投与 4 週後では両群とも前値に比して有意に上昇 (ともに $p < 0.0001$) したが, 有効例が無効例に比して有意に高値 (TC: $p = 0.0493$, FC: $p = 0.0170$) であった. 12 週後も有効例が有意に高値 (TC: $p = 0.0226$, FC: $p = 0.0079$) を示した. 血清 AC 値は有効例, 無効例とも投与前はともに正常値であり, 投与 4～8 週後に高値を示したが, 両群間に有意差はなかった. FC/AC 比は観察期間中両群とも低値で経過し, 両群間に有意差はなかった. 有効例では投与 4 および 8 週後に前値に比して有意に上昇 (4 週: $p = 0.0062$, 8 週: $p = 0.0214$) していたが, 無効例では有意な変化は観察されなかった.

5. レボカルニチン塩化物投与前後の赤血球寿命の変化 (図 3)

有効例 3 例と無効例 3 例の赤血球寿命を測定した.

有効例 3 例は投与前に比して投与 12 週後に赤血球寿命は延長した (105→165, 75→131, 66→155 日). 無効例のうち 2 例は, 投与前は赤血球寿命が 99, 64 日と短縮していたが, 投与後も改善はなかった. 残りの 1 例は赤血球寿命が延長したが, 前値が 121 日と正常であった (図 3). 赤血球寿命を測定した症例の TC, FC 値は, 全症例で投与後に著明に上昇しており, 貧血に対する有効例と無効例, および赤血球寿命の短縮改善に対する有効例と無効例において有意差は認められなかった.

III. 考 察

カルニチン欠乏が貧血に関連する機序としては, カルニチンは赤血球膜の基質の貯蔵^{8,9)}, 膜脂質の代謝・回転, 構築蛋白に関連し, 赤血球膜安定化に関与しており¹⁰⁾, カルニチン欠乏状態では赤血球膜の脆弱性亢進により赤血球寿命が短縮する¹¹⁾ことによる. また,

表 2 レボカルニチン塩化物投与の有効例と無効例の各指標値の投与前値の比較

	ESA 投与量 (IU/週)	Hb 値 (g/dL)	%retic (%)	retic ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
有効例 (n=9)	12,333 $\pm$ 3,536 IU/週	10.0 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 0.8	9.4 $\pm$ 2.5
無効例 (n=4)	11,750 $\pm$ 2,630 IU/週	11.6 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.5	8.1 $\pm$ 2.3
p	n. s.	0.035	n. s.	n. s.

	TC 値 ($\mu\text{mol/L}$)	FC 値 ($\mu\text{mol/L}$)	AC 値 ($\mu\text{mol/L}$)	FC/AC 比
有効例 (n=9)	34.9 $\pm$ 6.5	22.2 $\pm$ 4.4	12.7 $\pm$ 2.5	1.76 $\pm$ 0.24
無効例 (n=4)	30.7 $\pm$ 7.0	18.4 $\pm$ 8.9	12.3 $\pm$ 5.3	1.71 $\pm$ 0.74
p	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

図 2 レボカルニチン塩化物投与が有効な症例と無効な症例の血清 TC, FC, AC 値, FC/AC 比の推移
□有効例, ■無効例

赤血球寿命(日)

図 3 レボカルニチン塩化物投与前と投与 12 週後の赤血球寿命の変化

各症例のレボカルニチン塩化物投与前と投与 12 週後の TC, FC 値 ($\mu\text{mol/L}$) を (TC, FC) で示す。

カルニチンの作用として赤血球系造血促進¹²⁾や赤血球前駆細胞のアポトーシスの抑制¹⁰⁾なども報告されており, その欠乏は赤血球造血の低下を招く可能性がある。

ESA 治療低反応性は, 十分量の ESA を投与しても貧血が目標まで改善されない状態で, 血液透析患者の

心血管系合併リスクや死亡リスクを増大させるとの報告が多数^{13~18)}あり, その克服が重要である。ESA 治療低反応性には多くの成因が知られているが, カルニチン欠乏もその一因³⁾である。ESA 治療低反応性は日本透析医学会の慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン¹⁹⁾に定義されており, 血液透析患者では, 鉄欠乏がない状態で, rHuEPO 9,000 IU/週や Dpo 60 μg /週投与で Hb 値が目標に到達しない患者とされている。今回の検討では, この基準と同じではないが, 血液透析患者で ESA の必要量が rHuEPO に換算して 9,000 IU/週以上の高容量で Hb 値が維持できている, または維持が困難な患者にレボカルニチンの補充療法を行い, 貧血に対する効果を検討した。

対象症例は各種貧血性の合併疾患がなく, 鉄欠乏もない患者で, ESA が多量に必要な原因が不明の患者である。今回検討した 13 例中, エルカルチン[®]投与により, Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者が 7 例, ESA の必要量が 25% 以上減少した患者が 4 例の 9 例(両基準とも達成した症例が 2 例)あり, 高率に有効であった。有効症例は多くが投与 4~6 週目から Hb 値が上昇し始め, Hb 値 11.6 g/dL 以上となった症例は ESA を減量したが維持可能であった。カルニチン欠乏による貧血の悪化の原因が赤血球寿命の短縮が主であるな

ら、カルニチン補充の効果である赤血球寿命の短縮の改善はゆっくりであり、Hb 値が上昇するものこの時期で合致すると考えられる。なお、今回の検討では、エルカルチン[®]は600 mg/日を朝夕2分割で投与した。この量で全患者の血清 TC, FC, AC 値は4週後には正常値にまで上昇し、その後も上昇して正常値よりも高くなった。問題となる副作用は認められなかった。血液透析前の血中カルニチン値を正常域まで上昇させるためにはこの量で十分と考えられる。しかし、貧血を改善するために必要な血中濃度を検討した報告はなく、判断基準もないため、投与量や投与期間に関しては今後の検討が必要である。

エルカルチン[®]の効果予測に有効な因子の検討のために投与前の指標値を有効例と無効例で比較したが、血清 TC, FC, AC 値、FC/AC 比は両群間に有意差はなく、投与前の血中カルニチン値の測定により、有効例と無効例の鑑別は不可能であった。retic, %retic は有効例、無効例とも高値であり、無効例に比して有効例が高値の傾向であった。網状赤血球は赤血球寿命が短縮した患者では、ESA による赤血球造血の亢進に応じて増加するため、赤血球寿命そのものの測定とともに投与前の効果予測の指標となる可能性があり、今後、症例を増やして検討する必要がある。

エルカルチン[®]投与後の成績では、4 および 12 週後の TC 値と FC 値は有効例が有意に高値であった。また、有効例では FC/AC 比が投与 4 および 8 週後に前値に比して有意に上昇していた。カルニチン補充後の血中濃度を有効例と無効例で比較した報告はないが、血中カルニチン濃度、特に FC の上昇がよい症例が貧血の改善がよいと考えられる。今回の検討では症例数が少なく、多変量で解析することはできなかった。

今回、赤血球寿命の測定は呼気中 CO 濃度を測定することにより行った。全例の測定ではないが、有効例の 3 例は全例、短縮していた赤血球寿命の改善が認められ、これが貧血の改善につながったと考えられる。カルニチンは赤血球膜の安定化に関与しており、カルニチン欠乏の改善により赤血球膜が安定化し、赤血球寿命の改善が起これ、ESA 治療低反応性が改善したと考えられる。無効例の 3 例のうち 2 例は赤血球寿命が短縮していたが、カルニチン投与により赤血球寿命の改善は認められなかった。ESA 治療低反応性の原因がカルニチン欠乏以外であったと考えられる。また、無効例の 1 例は赤血球寿命が正常であった。この例ではカルニチン投与後に赤血球寿命が延長したが、ESA 治療低反応性の改善には至らなかった。この例の赤血球寿命の改善が貧血改善に至らなかった原因は不明であ

るが、カルニチンの投与期間が12週間では短かった可能性も考えられ、赤血球寿命の測定を行いつつ投与期間を決めていく必要があると考えられる。

貧血の改善に高容量の ESA が必要な血液透析患者は、赤血球寿命の短縮が高度であると報告⁵⁾されている。今回検討した ESA が高容量必要な血液透析患者は、貧血性の合併症がなく、鉄欠乏もなく、正球性正色素性貧血の患者である。血中カルニチン値は異常低値であり、カルニチン欠乏状態と考えられた。網状赤血球比率は多くの患者が高値であった。網状赤血球比率が高値であることは、高容量の ESA 治療により赤血球造血が亢進していることを示しており、赤血球寿命の短縮のために貧血が改善しないため ESA の必要量が増加している状態にあることが考えられる。カルニチンは維持期血液透析患者では、ほぼすべての患者が血中濃度の低下を示すが、カルニチン値の測定は現在のところ保険適応がなく、高価であるため、実際に行われることは多くない。このため、見過ごされている症例も多いと考えられる。レボカルニチン塩化物であるエルカルチン[®]は保険適応があり、実際に貧血にも使用が可能である。原因不明の ESA 治療低反応性の血液透析患者には、その適応を考慮すべきであると考ええる。

おわりに

貧血性の合併疾患のない血液透析患者で高容量の ESA が必要な患者に L-カルニチン補充療法を行うと、高率に有効な症例が認められた。カルニチン欠乏によって生ずる赤血球寿命の短縮が、カルニチンを補充することによって改善するためと考えられる。カルニチン欠乏はほぼすべての血液透析患者に認められ、L-カルニチンの補充は生理的である。この補充療法の効果は他の貧血性の合併症のある患者でも効果がある可能性は否定できず、高容量の ESA が必要な患者では L-カルニチンの投与を考慮する必要がある。

文献

- 1) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004; 44: 94-111.
- 2) Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. Kidney Int 2009; 75: 15-24.
- 3) Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemo-

- dialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
- 4) Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int* 1990; 38: 904-11.
 - 5) Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JI, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1613-9.
 - 6) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 708-14.
 - 7) Sato Y, Mizuguchi T, Shigenaga S, et al. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 522-8.
 - 8) Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, Dottori S, Molajoni F, Ramsay RR. Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J Biol Chem* 1992; 267: 12673-81.
 - 9) Arduini A, Tyurin V, Tyuruna Y, et al. Acyl-trafficking in membrane phospholipid fatty acid turnover: the transfer of fatty acid from the acyl-L-carnitine pool to membrane phospholipids in intact human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 31: 353-8.
 - 10) Bonomini M, Zammit V, Pusey CD, De Vecchi A, Arduini A. Pharmacological use of L-carnitine in uremic anemia: has its full potential been exploited? *Pharmacol Res* 2011; 63: 157-64.
 - 11) Arduini A, Bonomini M, Clutterbuck EJ, Laffan MA, Pusey CD. Effect of L-carnitine administration on erythrocyte survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2671-2.
 - 12) Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H. Effect of L-carnitine and palmitoyl-L-carnitine on erythroid colony formation in fetal mouse liver cell culture. *Am J Nephrol* 1998; 18: 355-8.
 - 13) Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 866-76.
 - 14) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
 - 15) Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005; 68: 2323-30.
 - 16) Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
 - 17) Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. RISCVID Study Group.: Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2641-3.
 - 18) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: Results from a cohort study from the registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 108-16.
 - 19) 日本透析医学会. 2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 2008; 41: 661-716.