
血液透析患者のカルニチンとフレイル、サルコペニア及び動脈硬化に関する検討

能登宏光、能登 彩、能登 舞、嵯峨まゆ子、佐々木由美、佐藤啓子、佐々木佳奈、
金野裕介、三浦麻由美、小林陽平、佐藤幸治、佐藤 円、鐙 弥生
医療法人 秋田泌尿器科クリニック

Study on carnitine and frail, sarcopenia and arteriosclerosis in hemodialysis patients

Hiromitsu Noto, Aya Noto, Mai Noto, Mayuko Saga, Yumi Sasaki,
Keiko Sato, Kana Sasaki, Yusuke Konno, Mayumi Miura,
Yohei Kobayashi, Kouji Sato, Madoka Sato and Yayoi Abumi
Akita Urologic Clinic

<緒言>

カルニチン (carnitine) は、生体の脂質代謝に関与するビタミン様物質で、アミノ酸から生合成されるが、透析患者はカルニチン欠乏症になりやすく、原因としては、腎でのカルニチン産生低下、食事療法による摂取量低下、および透析により徐々に透析液中に漏出するためなどが挙げられている¹⁾。透析患者特有の筋肉症状 (こむら返り、筋力低下、極度の倦怠感)、心症状 (心肥大、心筋症、心機能低下、不整脈、透析中の低血圧、突然死など)、エリスロポエチン抵抗性貧血などの発症原因の一つにカルニチン欠乏が関与していると考えられており¹⁾、サルコペニア・フレイル²⁾や動脈硬化³⁾ などとの関係も指摘されている。

私たちは、クリニックにおける透析患者のカルニチンの現状を調べると共に、カルニチン値とフレイル、サルコペニア及び動脈硬化との関係について検討した。

<対象と方法>

対象は、本研究に同意が得られ、血中カルニチン分画の測定と、フレイル、サルコペニア及び動脈硬化の評価が可能な、血液透析患者52名、年齢は44~89、70.5±9.4 (mean±S.D.) 歳であった (男性33名、69.3±10.3歳；女性19名、72.5±7.5歳)。血液透析期間は、0.5~30.7、7.9±7.2年、糖尿病 (Diabetes Mellitus: DM) 26名、虚血性心疾患 (Ischemic Heart Disease: IHD) 10名、脳血管障害 (Cerebrovascular Accident: CVA) 14名であった。

調査期間は2018年9月~2019年3月とした。

方法は、①血液検査としては、定期検査項目に加えてカルニチン分画測定を行った。②フレイル診断は、J-CHS (日本版Cardiovascular Health Study) 診断基準⁴⁾で行った。③サルコペニア

診断は、AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia) 診断基準⁵⁾により、四肢骨格筋量は、BIA法 (Bioelectrical Impedance Analysis) で測定した。フレイルとサルコペニアの診断上必要な項目の評価は、それぞれのガイドライン^{6,7)}に沿った問診と計測を行い決定した。④動脈硬化の診断は、総頸動脈の内中膜複合体 (Intima Media Thickness; IMT) 測定と、CAVI (Cardio Ankle Vascular Index)、ABI (Ankle Brachial Pressure Index) 及びTBI (Tibial Branchial Pressure Index) の測定を行った。

BIA法による筋肉量測定には、InBody S-20 (バイオスペース社製) を用いた。また、IMT測定には、超音波診断装置GM-72P00A (Panasonic社製)、CAVI、ABI及びTBI測定には、VS-2000 (FUKUDADENSHI社製) を用いた。

カルニチン欠乏症の診断¹⁾は、遊離カルニチン (Free Carnitine: FC) とアシルカルニチン (Acylcarnitine: AC) の測定値から、 $FC < 20 \mu\text{mole/L}$ を「カルニチン欠乏症」、 $20 \leq FC < 36 \mu\text{mole/L}$ または $AC/FC > 0.4$ を「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断した。

統計解析にはEZR⁸⁾ version 1.40を使用し、有意確率は5%未満とした。

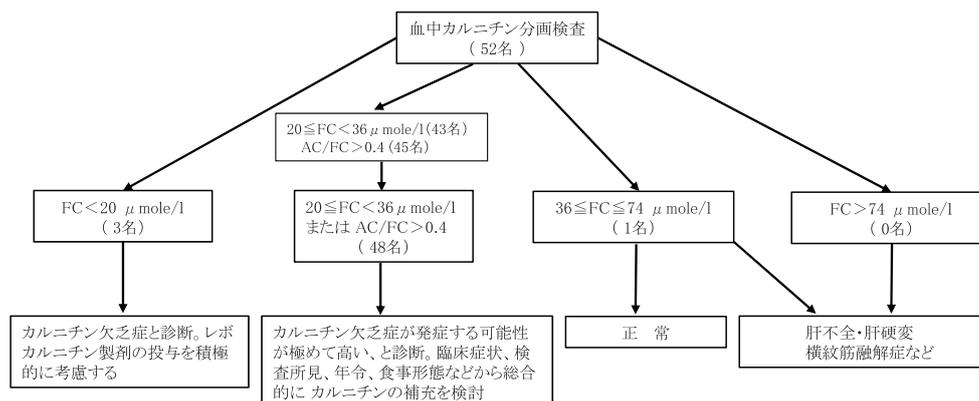


図1 血中カルニチン2分画検査によるカルニチン欠乏症の診断

<結果>

(1) 透析患者の血中カルニチン濃度 (図1、表1)

血液透析患者52名の血中カルニチン濃度測定結果、総カルニチン (Total Carnitine: TC) は 41.22 ± 9.56 ($23.7 \sim 68.7$) $\mu\text{mol/l}$ 、 $FC 26.97 \pm 5.67$ ($15.3 \sim 38.4$) $\mu\text{mol/l}$ 、 $AC 14.25 \pm 4.91$ ($7.8 \sim 33.5$) $\mu\text{mol/l}$ 、 $AC/FC 0.528 \pm 0.128$ ($0.31 \sim 0.95$) であった。

FCは、女性が男性よりも低い傾向で、高齢者に高い傾向があった。また、透析期間が長いほど低下する傾向にあり ($r = -0.242$ 、95%信頼区間 $-0.483 \sim -0.0334$ 、 $p = 0.0843$)、透析歴5年未満と5年以上を比較すると、5年以上の群が有意 ($p = 0.038$) に低値であった。

疾患別では、DMやIHDの有無ではカルニチン濃度に差は無かったが、CVA群は非CVA群よりも、TC、FC、AC共に有意に低値であった。

カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018¹⁾によると、カルニチン正常例 ($36 \leq FC \leq 74 \mu\text{mol/l}$) 1名、カルニチン欠乏例 ($FC < 20 \mu\text{mol/l}$) 3名、カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い例48名 (92.3%) であった。

表1 血液透析患者の血中カルニチン濃度

	n	Total Carnitine (μ mol/l)	P-value	Free Carnitine (μ mol/l)	P-value	Acylcarnitine (μ mol/l)	P-value	AC/FC	P-value
男性	33	42.52 \pm 10.75	0.2	28.13 \pm 6.41	0.0516	14.39 \pm 5.29	0.788	0.510 \pm 0.121	0.173
女性	19	38.97 \pm 6.72		24.96 \pm 3.34		14.01 \pm 4.32		0.561 \pm 0.137	
年齢 <75歳	35	43.19 \pm 9.66	0.0314	27.96 \pm 5.58	0.0698	15.23 \pm 5.23	0.0375	0.545 \pm 0.137	0.196
年齢 75歳 \leq	17	37.16 \pm 8.20		24.93 \pm 5.46		12.23 \pm 3.52		0.495 \pm 0.104	
透析期間 <5年	23	42.26 \pm 5.94	0.491	28.79 \pm 4.25	0.0379	13.47 \pm 2.75	0.313	0.473 \pm 0.092	0.004
透析期間 5年 \leq	29	40.40 \pm 11.72		25.53 \pm 6.28		14.87 \pm 6.09		0.573 \pm 0.136	
DM (-)	26	40.78 \pm 8.91	0.743	26.62 \pm 4.95	0.659	14.16 \pm 4.97	0.898	0.531 \pm 0.131	0.898
DM (+)	26	41.66 \pm 10.34		27.32 \pm 6.38		14.34 \pm 4.96		0.526 \pm 0.127	
CVA (-)	38	43.07 \pm 9.53	0.0198	27.99 \pm 5.41	0.0031	15.08 \pm 5.28	0.0425	0.538 \pm 0.140	0.361
CVA (+)	14	36.19 \pm 7.93		24.21 \pm 5.60		11.99 \pm 2.78		0.501 \pm 0.085	
IHD (-)	42	41.99 \pm 9.69	0.238	27.40 \pm 5.74	0.273	14.60 \pm 5.08	0.304	0.533 \pm 0.134	0.579
IHD (+)	10	37.99 \pm 8.76		25.19 \pm 5.27		12.80 \pm 4.05		0.508 \pm 0.101	
Sarcopenia (-)	34	44.57 \pm 9.79	0.0008	28.87 \pm 5.59	0.0019	15.70 \pm 5.35	0.0045	0.543 \pm 0.137	0.234
Sarcopenia (+)	15	34.92 \pm 5.31		23.53 \pm 4.23		11.39 \pm 2.34		0.494 \pm 0.116	
Frail (-)	36	42.15 \pm 10.24	0.3	27.63 \pm 6.03	0.21	14.51 \pm 5.10	0.567	0.523 \pm 0.117	0.652
Frail (+)	16	39.14 \pm 7.73		25.48 \pm 4.5		13.66 \pm 4.56		0.541 \pm 0.153	
max. IMT <1.00	24	41.23 \pm 10.32	0.968	27.05 \pm 6.30	0.957	14.17 \pm 5.26	0.886	0.527 \pm 0.133	0.923
max. IMT 1.00 \leq	26	41.34 \pm 9.57		26.96 \pm 5.45		14.38 \pm 4.81		0.530 \pm 0.119	
CAVI <9.0	13	47.91 \pm 9.34	0.0102	30.04 \pm 5.79	0.135	17.87 \pm 5.22	0.00122	0.604 \pm 0.143	0.0024
CAVI 9.0 \leq	18	39.09 \pm 8.43		26.81 \pm 5.74		12.28 \pm 3.48		0.462 \pm 0.095	
ABI 0.9 \leq	30	43.21 \pm 9.61	0.0798	28.50 \pm 5.68	0.0216	14.71 \pm 5.12	0.436	0.517 \pm 0.135	0.443
ABI <0.9	22	38.51 \pm 9.02		24.89 \pm 5.05		13.62 \pm 4.66		0.545 \pm 0.119	
TBI 0.6 \leq	23	44.13 \pm 10.67	0.0501	28.90 \pm 6.15	0.0274	15.23 \pm 5.68	0.205	0.523 \pm 0.138	0.805
TBI <0.6	29	38.92 \pm 8.04		25.44 \pm 4.83		13.48 \pm 4.16		0.532 \pm 0.122	

(2) フレイルとカルニチンとの関係 (図2)

フレイル16名、非フレイル36名で、30.8%がフレイルの診断であった。

フレイル群のカルニチン濃度は、TC、FC、AC共に非フレイル群よりも低値であったが、有意な差はなかった。J-CHS基準の評価5項目とFCとの関係は、握力が弱い群のFCが有意 (p<0.005) に低値であった以外、明らかな差は無かった。

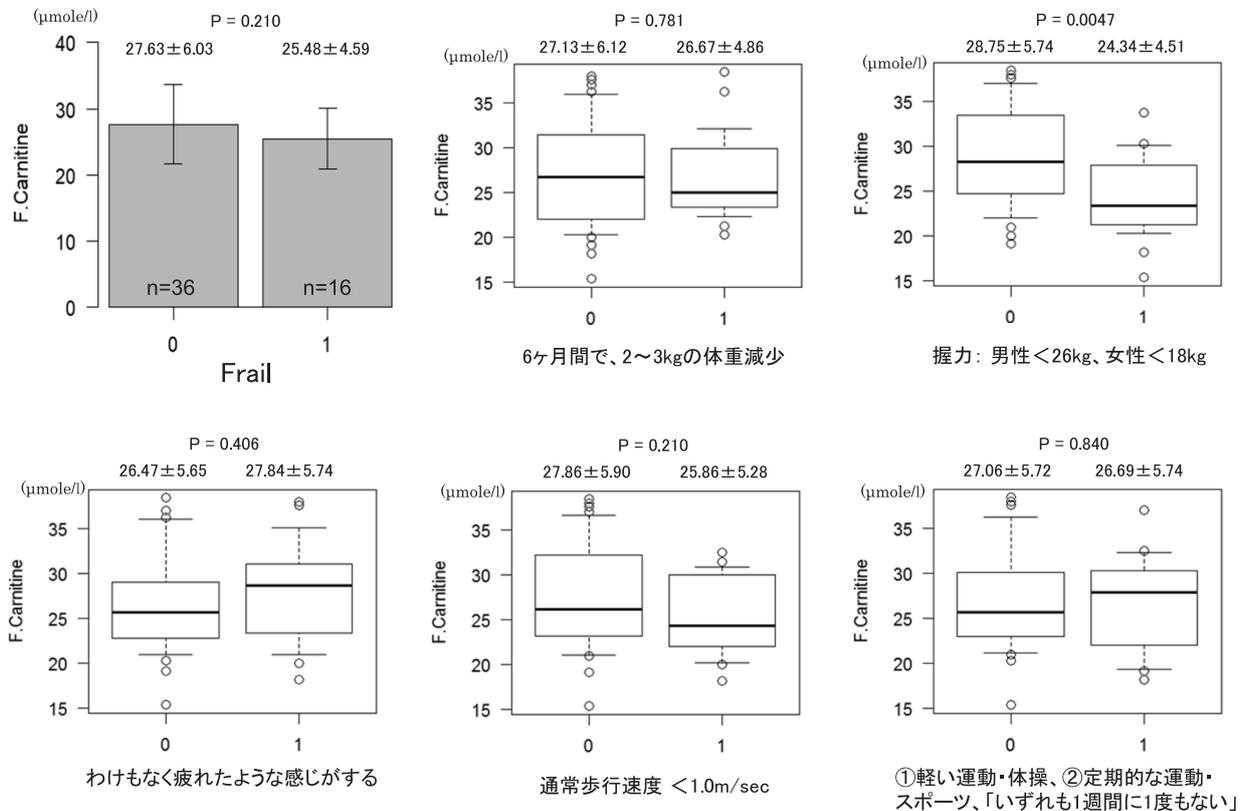


図2 フレイルと遊離カルニチンとの関係

(3) サルコペニアとカルニチンとの関係 (図3)

サルコペニア15名、非サルコペニア34名で、30.6%がサルコペニアの診断であった。

サルコペニア群のカルニチン濃度は、TC、FC、AC共に非サルコペニア群よりも有意に低値で、FCはサルコペニア群 28.87 ± 5.59 ($18.1 \sim 38.4$) $\mu\text{mol/l}$ 、非サルコペニア群 23.53 ± 4.23 ($15.3 \sim 30.3$) $\mu\text{mol/l}$ であった。

FCとサルコペニア構成要素の握力との関係は、FCが低値になるほど握力も有意に低下していた ($r = 0.504$, 95%信頼区間 $0.268-0.683$, $p = 0.00014$)。握力低下群 (男性 26kg 未満、女性 18kg 未満) ($n = 21$) と非低下群 ($n = 28$) に分けてFCを検討すると、前者 $24.34 \pm 4.51 \mu\text{mol/l}$ に対して後者 $28.75 \pm 5.74 \mu\text{mol/l}$ で、握力低下群のFCが有意 ($p = 0.0047$) に低値であった。

FCと歩行速度との関係は、FCが低値になるほど歩行速度が低下する傾向にあった ($r = 0.24$, 95%信頼区間 $-0.0349-0.482$, $p = 0.0862$)。歩行速度低下群 (0.8m/秒 以下) ($n = 12$) と非低下群 ($n = 37$) に分けてFCを検討すると、歩行速度低下群のFCが低い傾向 ($p = 0.0977$) にあった。

FCと筋肉量との関係を、Estimated limb skeletal muscle mass index ; SMI (四肢骨格筋量指数 = 四肢骨格筋量 \div 身長²) で検討すると、FCが低値になるほどSMIが有意に低下していた ($r = 0.368$, 95%信頼区間 $0.0971-0.588$, $p = 0.0092$)。SMI低下群 ($n = 19$) (男性 7.0kg/m^2 未満、女性 5.7kg/m^2 未満) と非低下群 ($n = 30$) に分けてFCを検討すると、前者 $24.94 \pm 4.34 \mu\text{mol/l}$ に対して後者 $30.86 \pm 5.89 \mu\text{mol/l}$ で、握力低下群のFCが有意 ($p = 0.0002$) に低値であった。

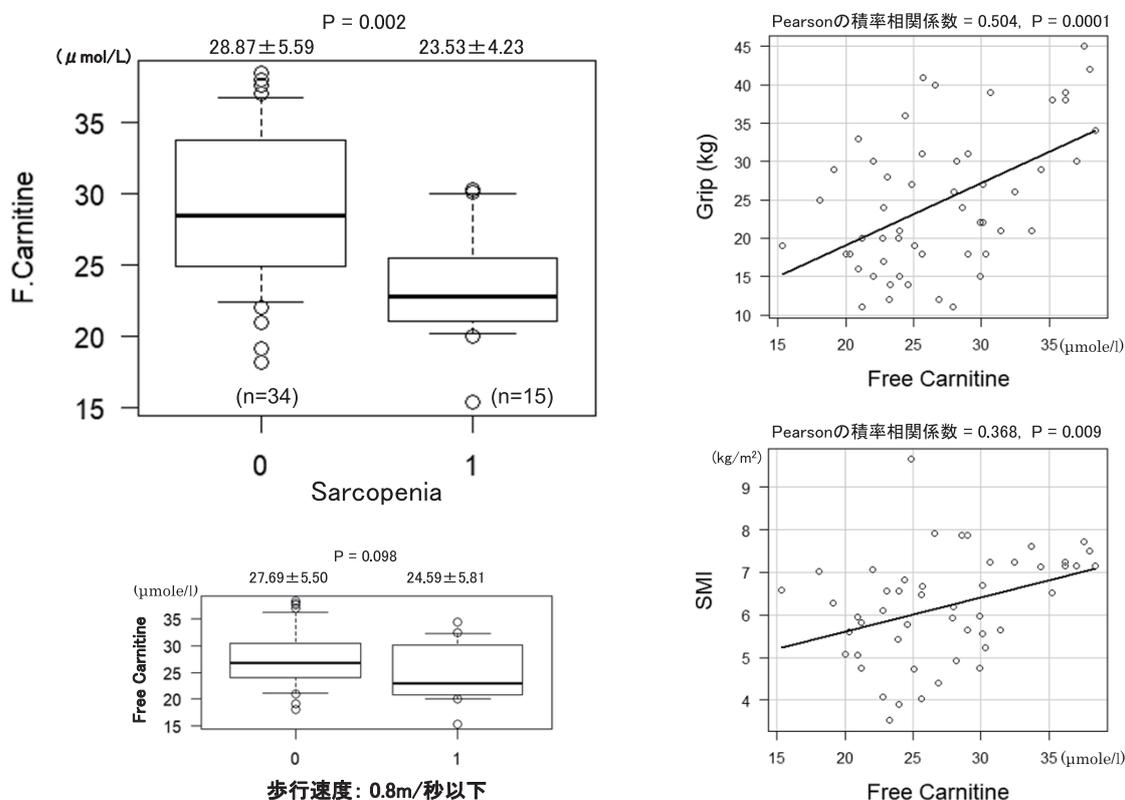


図3 サルコペニアと遊離カルニチンとの関係

(4) カルニチンと動脈硬化との関係 (図4)

頸動脈硬化の指標であるmax. IMTとカルニチンとの関係は、TC、FC、AC共に有意ではなかった。

躯幹四肢動脈硬化の指標であるCAVIとカルニチンとの関係は、TC、ACが低値なほどCAVIが高値であり ($r = -0.485$, $p = 0.00574$; $r = -0.626$, $p = 0.0002$)、FCが低値なほど、CAVIが高値の傾向があった ($r = -0.305$, $p = 0.0956$)。CAVI <9.0 と $9.0 \leq$ に分けてみると、TCとACはCAVI高値群が非高値群よりも有意に低値であったが、FCは有意な差が無かった。

下肢動脈狭窄・閉塞の指標であるABIとTBIとカルニチンとの関係は、TCとFCが低値なるほどABIが低値 ($r = 0.329$, $p = 0.0173$; $r = 0.362$, $p = 0.00834$) であったが、ACは有意な関係が無かった ($r = 0.193$, $p = 0.171$)。ABI $0.9 \leq$ と <0.9 とに分けてみると、TCはABI低値群が非低値群よりも低い傾向があり、FCは有意に低値であったが、ACは有意な差が無かった。

また、TCとFCが低値なるほどTBIが低値 ($r = 0.29$, 95%信頼区間 $0.0184-0.522$, $p = 0.0371$; $r = 0.382$, 95%信頼区間 $0.122-0.593$, $p = 0.00515$) であったが、ACは有意な関係が無かった ($r = 0.193$, 95%信頼区間 $-0.155-0.383$, $p = 0.385$)。TBI $0.6 \leq$ と <0.6 とに分けてみると、TCはTBI低値群が非低値群よりも低い傾向があり、FCは有意に低値であったが、ACは有意な差が無かった。

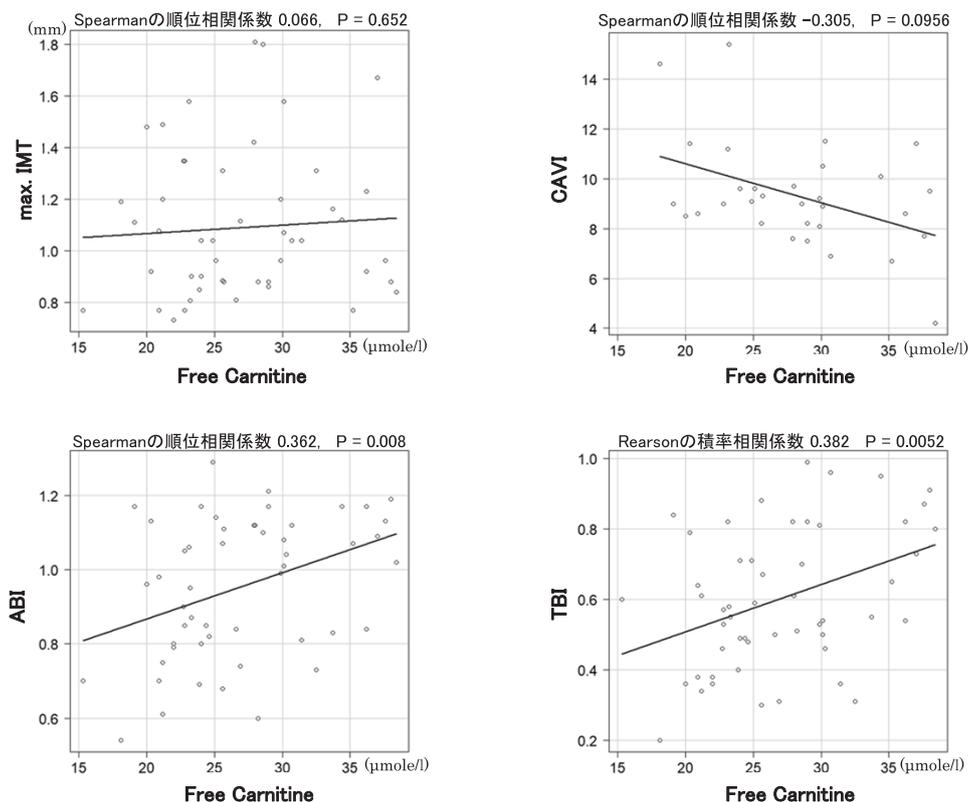


図4 動脈硬化と遊離カルニチンとの関係

<考察>

血液透析患者のカルニチンに関して、深水ら⁹⁾は血液透析患者171例を対象とした検討で、FC正常値を $>40 \mu \text{mol/l}$ とした場合、98%がカルニチン欠乏状態だったと報告しているが、今回の検

討では全例40 μ mol/l未満であった。

Evansら¹⁰⁾ は、L-カルニチンは、健常成人の $43.3 \pm 8.6 \mu$ mol/lよりも、透析前の末期腎不全患者では $50.63 \pm 20.0 \mu$ mol/lと有意 ($p < 0.05$) に高値であったが、透析開始から下降し、1週間以内に有意 ($p < 0.05$) に低値となり、1ヶ月で30%減少し、6か月目は $34.6 \pm 12.9 \mu$ mol/l、12か月目には $29.7 \pm 10.5 \mu$ mol/lと約40%減少し、12ヶ月以上では $22.0 \pm 5.4 \mu$ mol/lだったと報告している。今回の検討でも、透析期間が長いほどFCが低値傾向にあり、透析期間5年未満が $28.8 \pm 4.3 \mu$ mol/l、5年以上が $25.5 \pm 6.3 \mu$ mol/lと、有意 ($p < 0.05$) な差があった。

透析患者のFCは、年齢と負の相関関係にあることが示されており^{11,12)}、今回も同様の結果であった。

血液透析患者のカルニチンとフレイルに関しては、Fukamiら¹³⁾ は、血中カルニチンが低値なほど抑うつ症状が強いと述べ、Adachiら¹⁴⁾ はFCが低値なほど認知症と関係する組織AGEs濃度が高いことを示し、FCとフレイルとの関係を示唆している。しかし、今回の検討では、フレイルの有無とカルニチンとの関係は認められなかった。

Crentsil¹⁵⁾ は、カルニチンは骨格筋におけるエネルギー産生のために重要で、加齢と筋肉中のカルニチンレベルは逆相関することから、カルニチン欠乏は老年フレイルに関係すると述べている。今回の検討でも、フレイル診断要素5項目のうち、握力だけは健常者と有意 ($p < 0.005$) な差があった。

筋肉量は加齢に伴い減少するが、カルニチンが不足すると筋細胞におけるエネルギー代謝が障害され¹⁶⁾、筋肉のタンパク異化が亢進し¹⁷⁾、サルコペニアになると考えられている。透析患者では、透析期間が長くなるほど、筋肉内FCが低下することが報告¹⁰⁾ されており、Hiattら¹⁸⁾ は、透析患者では健常人に比べて筋肉の総カルニチン濃度が低下しており、それは運動能力と相関していると報告している。今回の検討でも、サルコペニア群は、TC、FC、AC共に健常群よりも有意 ($p < 0.005$) に低値であった。

鎌田¹⁹⁾ は、透析患者のFCと握力は有意な正の相関 ($r = 0.450$) を示したと報告しており、今回も同様の結果 ($r = 0.504$) であった。また、草野らは、FCとSMIは正の相関を示したと報告しており、今回の検討でも、FCが低値なほどSMIが低値であった ($r = 0.368$, $p = 0.0092$)。

深水ら⁹⁾ は透析患者の検討で、皮膚AGEsレベルは、高感度CRPの独立した規定因子であり、組織AGEsと高感度CRPが共に高値であるほど、頸動脈硬化が進展していたと報告²⁰⁾ している。また、Adachiら¹⁴⁾ は、カルニチンが低値なほど組織AGEsレベルが高値であることを示し、カルニチン欠乏状態が酸化ストレスを惹起し、組織AGEs蓄積を誘導し、炎症や動脈硬化と密接に関与していると考えられている⁹⁾。Naganoら²⁰⁾ は、頸動脈硬化の指標としてPulsatility indx (PI) を測定しているのに対し、今回の検討では頸動脈IMTを測定しているため、同一には比較できないが、今回の検討ではFCとmax. IMTの間には有意な関係は無かった。

駒井ら²¹⁾ は、閉塞性動脈硬化症患者の検討で、FCは重症下肢虚血群の方が間歇跛行群よりも有意に低値であったと述べ、TCとABIとは正の相関関係 ($p < 0.01$) があったと報告している。今回の検討は対象が透析患者であるが、FCはABI、TBIとの間に有意な正の相関関係があり、TCも

ABI、TBIとの間に有意な正の相関関係があった。

<結語>

- (1) 血液透析患者のカルニチンとフレイル、サルコペニアおよび動脈硬化に関する検討を行った。
- (2) フレイル群のFCは、非フレイル群よりも有意ではないが低値であった。
- (3) サルコペニア群のFCは非サルコペニア群よりも有意に低値で、FCと握力およびSMIとの間には、正の相関関係があった。
- (4) TCとACはCAVIとの間に負の相関関係が、FCはABIとTBIとの間に正の相関関係があった。
- (5) カルニチンは筋肉量と筋力に影響しており、その減少によってフレイル・サルコペニアの発現に影響していると考えられた。また、カルニチンは躯幹四肢の動脈硬化とも関係があり、特にFCの減少はASO発症に関与している可能性が示唆された。

<倫理的配慮>

本研究は医療法人秋田泌尿器科クリニックの理事会の承認を得、研究協力者に目的、意義、概要等を説明し、同意を得た上で行った。

<文献>

- 1) 位田 忍、岩崎裕治、内田恵一、他：『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』改正WG、日本小児科学会ホームページ、www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf
- 2) 佐中 孜：カルニチン-透析患者におけるサルコペニア・フレイルの発症に潜在的に関与する透析カルニチン欠乏症、腎と透析 80：731-734、2016.
- 3) Kamada Y, Masuda T, Kotani K, et al. : Decreased level of serum carnitine might lead to arteriosclerosis progression via the accumulation of advanced glycation end products in maintenance hemodialysis patients. *Renal Replacement Therapy* 3: 57, DOI 10.1186/s41100-017-0135-6, 2017.
- 4) Satake S, Shimada H, Yamada M, et al. : Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int* 17: 2629-2634, 2017.
- 5) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. : Sarcopenia in Asia: consensus report of Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101, 2014.
- 6) 秋下雅弘、荒木 厚、石井信弥、他：第1章 フレイルの定義・診断・疫学、フレイル診療ガイド2018年版、荒井秀典、佐竹昭介編、P2-14、日本老年医学会、国立長寿医療研究センター、東京、2018.
- 7) 飯島勝矢、遠藤直人、金 憲経、他：サルコペニアの定義・診断、サルコペニア診療ガイドライン2017年版、サルコペニア診療ガイドライン作成委員会編、P2-9、日本サルコペニア・フレイル学会、東京、2017.

-
- 8) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 48: 452-458, 2013.
 - 9) 深水 圭、奥田誠也：血液透析患者におけるカルニチン欠乏と酸化ストレス— AGEs 軽減作用への期待—、透析療法ネクスト XVII：13-20、2014.
 - 10) Evans AM, Faulkner RJ, Nation RL, et al.: Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 66: 1527-1534, 2004.
 - 11) 草野浩幸、丸山寿晴、野澤幸成、他：血液透析患者に対するカルニチン補充療法の効果を、健康者のカルニチン値と比較し、有用性を検討した前向き研究、透析会誌 48：281-286、2015.
 - 12) 松阪貫太郎、緒方浩顕、山本真寛、他：外来透析患者におけるカルニチン代謝の現状についての検討、昭和学会誌 79：389-396、2019.
 - 13) Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, et al. : Carnitine deficiency is associated with late-onset hypogonadism and depression in uremic men with hemodialysis. *Aging Male* 17: 238-242, 2014.
 - 14) Adachi T, Fukami K, Yamagishi S, et al. : Decreased serum carnitine is independently correlated with increased tissue accumulation levels of advanced glycation end products in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 17: 689-694, 2012.
 - 15) Crensil V: Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Ageing Res Rev.* 2010 Jul;9(3):265-8. doi: 10.1016/j.arr.2010.02.005. Epub 2010 Mar 17.
 - 16) Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL : New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *J Physiol* 581: 431-444, 2007.
 - 17) Kerner J, Hoppel C: Genetic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. *Annu Rev Nutr* 18: 179-206, 1998.
 - 18) Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JJ, et al. : Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 41: 1613-1619, 1992.
 - 19) 鎌田裕実：2. ADL影響因子とカルニチン欠乏 2) 運動療法との併用による筋力への影響、透析療法ネクスト XXIII：70-75、2018.
 - 20) Nagano M, Fukami K, Yamagishi S-I, et al. : Tissue level of advanced glycation end products is an independent determinant of high-sensitivity C-reactive protein levels in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 16: 299-303, 2011.
 - 21) 駒井宏好、深山紀幸、坂下英樹、他：閉塞性動脈硬化症における血中カルニチン濃度の意義、脈管学 56：103-108、2016.