
血液透析患者に対するカルニチン補充療法の臨床評価

小林陽平、能登宏光、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、佐藤 円、鐙 弥生、佐々木 藍、佐藤大輔、能登 彩、能登 舞
医療法人秋田泌尿器科クリニック

Clinical evaluation of the carnitine replacement therapy for the hemodialysis patient

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

<緒言>

血液透析患者はカルニチン (carnitine) 欠乏になり易く、原因としては、①腎でのカルニチン産生低下、②食事からの摂取不足、③透析液中への漏出、などが挙げられる¹⁾。カルニチン欠乏は、透析患者特有の、こむら返り、筋力低下、極度の倦怠感、心肥大、心筋症、心機能低下、不整脈、透析中の低血圧、突然死などの発症原因の一つであると考えられており¹⁾、エリスロポエチン (EPO) 抵抗性貧血、サルコペニア・フレイル、動脈硬化などとの関係も指摘されている¹⁻⁴⁾。

私たちは、クリニックにおける慢性血液透析患者に対する、カルニチン補充療法の臨床効果を、後方視的に検討したので報告する。

<対象と方法>

対象は、血液透析開始から6ヶ月以上経過した患者51名 (男性33名、女性18名)、年齢は52~89、 71.2 ± 8.4 (mean $\pm$ S.D.) 歳、透析期間は中央値60ヶ月 (8~387ヶ月) であった。

調査は2020年10月に行ったが、2018年9月まで遡り調査した。

カルニチン補充療法の選択基準は、EPO製剤や鉄剤投与でも、貧血の改善が悪い症例で、かつ、日本小児科学会の指針¹⁾に基づき、Free carnitine (FC) $< 20 \mu\text{mole/L}$ (カルニチン欠乏と診断) か、 $20 \leq \text{FC} < 36$ または $\text{Acylcarnitine (AC)} / \text{FC} > 0.4$ (カルニチン欠乏症が発生する可能性が極めて高い) の例とした。カルニチン補充は、L-Cartin 1,000mgを週3回、透析終了時に静脈内投与した。

検討方法は、カルニチンを6ヶ月以上投与している15例と、非投与36例で、血液検査、体成分分析検査、動脈硬化検査 (CAVI; Cardio Ankle Vascular Index, ABI; Ankle Brachial Pressure Index, TBI; Tibial Brachial Pressure Index) 等の成績を比較検討した。体成分分析には、InBody S-20 (バイオスペース社製) を用い、動脈硬化検査には、VS-2000 (フクダ電子社製) を用いた。

統計解析にはEZR⁵⁾ (version 1.53) を使用し、有意確率は5%未満とした。

<結果>

(1) L-Cartin投与の有無と患者背景（表1）

男女比、年齢、透析期間、糖尿病や脳血管障害または虚血性心疾患等の合併疾患の有無に有意差はなかった。

総カルニチン（Total carnitine; TC）、FCおよびACは、L-Cartin投与群が有意に高値であった。

表1 L-Cartin投与の有無と患者背景

	非投与群 (n=36)	投与群 (n=15) 投与期間: 12 [6, 18]	P-value
男性 / 女性	26 / 10	7 / 8	0.112
年齢 (year)	71.92 ± 8.41	69.33 ± 8.32	0.321
透析期間 (month)	51.0 [8.0, 277.0]	101.0 [10.0, 387.0]	0.118
糖尿病			
(－)	17	8	0.764
(＋)	19	7	
脳血管障害			
(－)	28	13	0.703
(＋)	8	2	
虚血性心疾患			
(－)	31	13	1
(＋)	5	2	
Dry Weight (kg)	55.55 [31.60, 122.60]	48.10 [32.90, 78.00]	0.084
BMI	21.05 [15.00, 41.80]	20.20 [16.50, 27.40]	0.312
Total Carnitine (μmol/L)	34.98 ± 9.30	324.87 ± 101.79	1.21E-21
Free Carnitine (μmol/L)	21.24 ± 6.01	193.77 ± 54.77	2.33E-23
Acylcarnitine (μmol/L)	12.70 [7.50, 26.90]	138.95 [21.80, 210.40]	7.06E-08
AC/FC	0.665 ± 0.174	0.659 ± 0.153	0.917

表2 L-Cartin投与の有無と検査成績

	非投与群 (n=36)	投与群 (n=15) 投与期間: 12 [6, 18]	P-value
Hb (g/dl)	10.95 [9.50, 12.50]	10.60 [8.10, 11.90]	0.203
Fe (μg/ml)	60.0 [28.0, 189.0]	63.0 [33.0, 8.0]	0.82
Ferritin (ng/ml)	87.5 [8.00, 521.0]	111.0 [16.0, 478.0]	0.733
TSAT (%)	23.65 [7.50, 86.70]	22.40 [11.80, 57.40]	0.489
Alb (g/dl)	3.90 [3.20, 4.40]	3.80 [1.90, 4.30]	0.257
LDL-Cholesterol (mg/dl)	80.3 ± 28.9	90.1 ± 26.8	0.263
TG (mg/dl)	95.0 [29.0, 462.0]	89.0 [37.0, 236.0]	0.584
CK (IU/L)	90.0 [22.0, 580.0]	55.0 [37.0, 122.0]	0.001
Creatinine (mg/dl)	8.46 [5.22, 15.61]	9.11 [4.38, 13.99]	0.861
Ca(corrected) (mg/dl)	9.04 ± 0.70	9.18 ± 0.59	0.506
P (mg/dl)	5.02 ± 1.00	5.42 ± 1.63	0.288
PTH (pg/ml)	118.8 ± 61.6	123.7 ± 62.8	0.798
β2MG (mg/dl)	24.96 ± 5.31	27.95 ± 5.37	0.074
CRP (mg/dl)	0.075 [0.030, 2.58]	0.070 [0.030, 0.7500]	1
SMI (kg/m ²)	6.631 ± 1.392	5.681 ± 1.158	0.034

SMI: Skeletal Muscle Index

(2) L-Cartin投与の有無と検査成績（表2）

L-Cartin投与群は非投与群に比べて、CKと四肢骨格筋量子数（Skeletal Muscle Mass Index; SMI）（SMI＝四肢骨格筋量÷身長²）が有意（p＝0.001、p＝0.034）に低値であったが、その他の検査成績に有意な差はなかった。

(3) L-Cartin投与の有無と体成分分析結果（図1）

タンパク、ミネラル、骨格筋量及びSMIは、L-Cartin投与群が有意（ $p=0.024$ 、 $p=0.024$ 、 $p=0.023$ 、 $p=0.034$ ）に低値であったが、体脂肪量とECW/TBW（浮腫の指標）は、両群間に有意差はなかった。

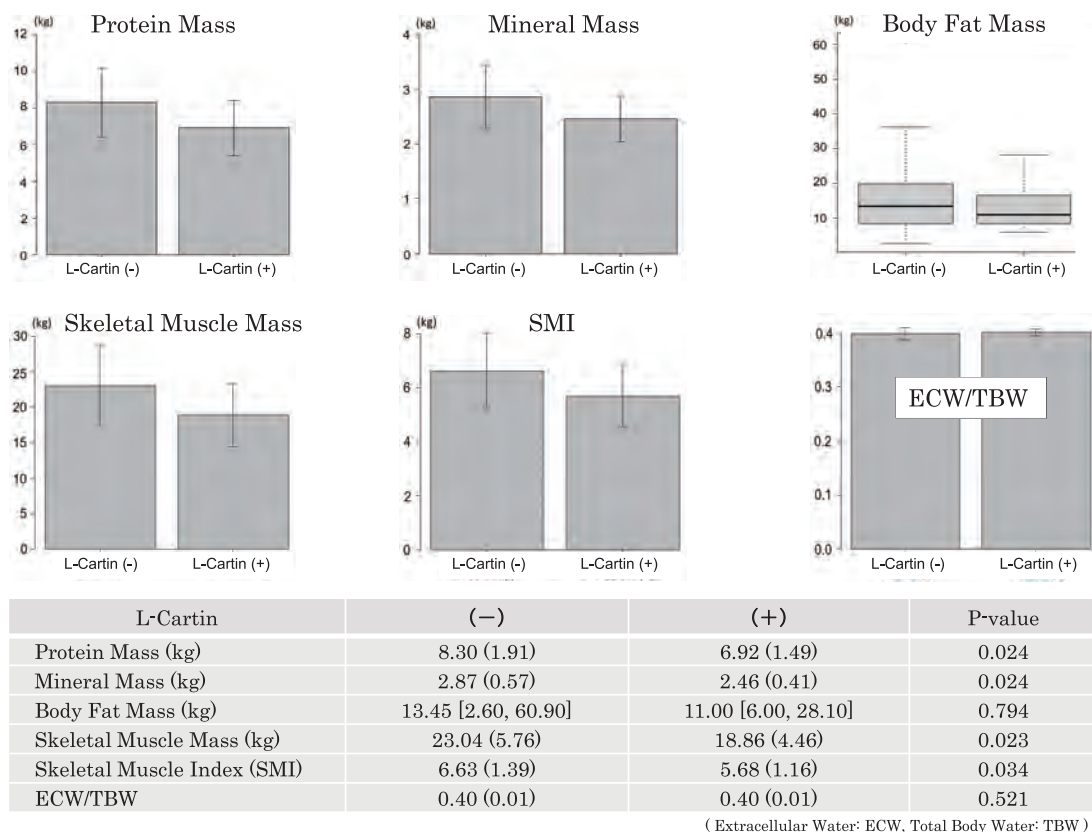


図1 L-Cartin投与の有無と体成分分析

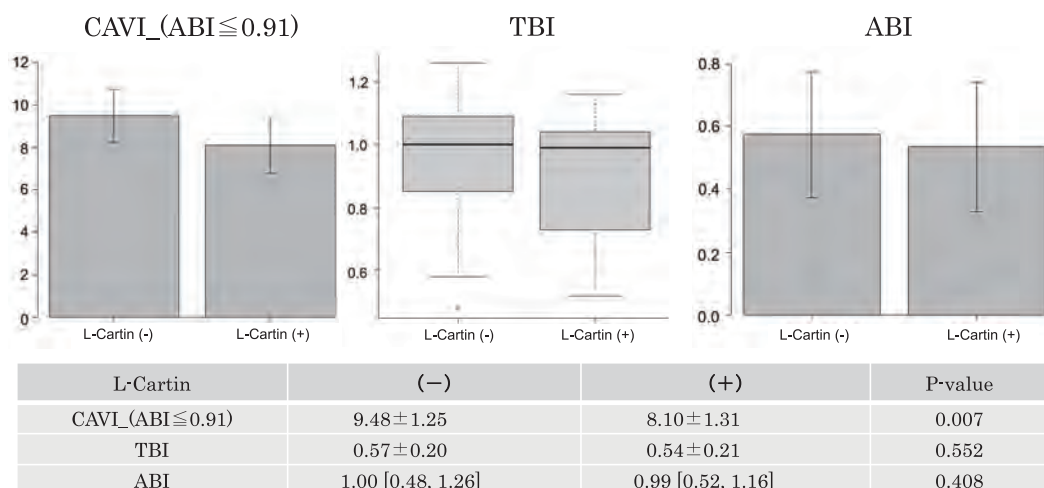


図2 L-Cartin投与の有無とCAVI、ABI、TBI

(4) L-Cartinの有無と動脈硬化検査（CAVI、ABI及びTBI）結果（図2）

動脈硬化の指標であるCAVIは、L-Cartin投与群が有意（ $p=0.007$ ）に低値で、動脈硬化の進行は少なかったのに対し、動脈閉塞・狭窄の指標であるABIとTBIは、両群間に有意な差がなかった。

(5) L-Cartin投与の貧血に対する効果 (図3)

L-Cartin投与前のHb値は、 $9.20 \pm 0.98 \text{ g/dl}$ と低値であったが、3ヶ月後には $11.10 \pm 1.23 \text{ g/dl}$ へと有意 ($p < 0.005$) に上昇し、6ヶ月後も 11.15 ± 1.19 とそれを維持していた。EPO使用量は、投与前 6850.0 ± 3416.1 国際単位 (IU)、3ヶ月後 $6000.0 \pm 4320.5 \text{ IU}$ 、6ヶ月後 $5600.0 \pm 4254.4 \text{ IU}$ と徐々に減少したが、有意ではなかった。エリスロポイエチン抵抗指数 (ERI; Erythropoietic Resistance Index) は、L-Cartin投与前は、 14.79 ± 8.03 と高値であったが、L-Cartin投与3ヶ月後は 11.44 ± 8.19 、6ヶ月後は 10.38 ± 7.78 と低下し、6ヶ月後は有意 ($p < 0.005$) な低下であった。

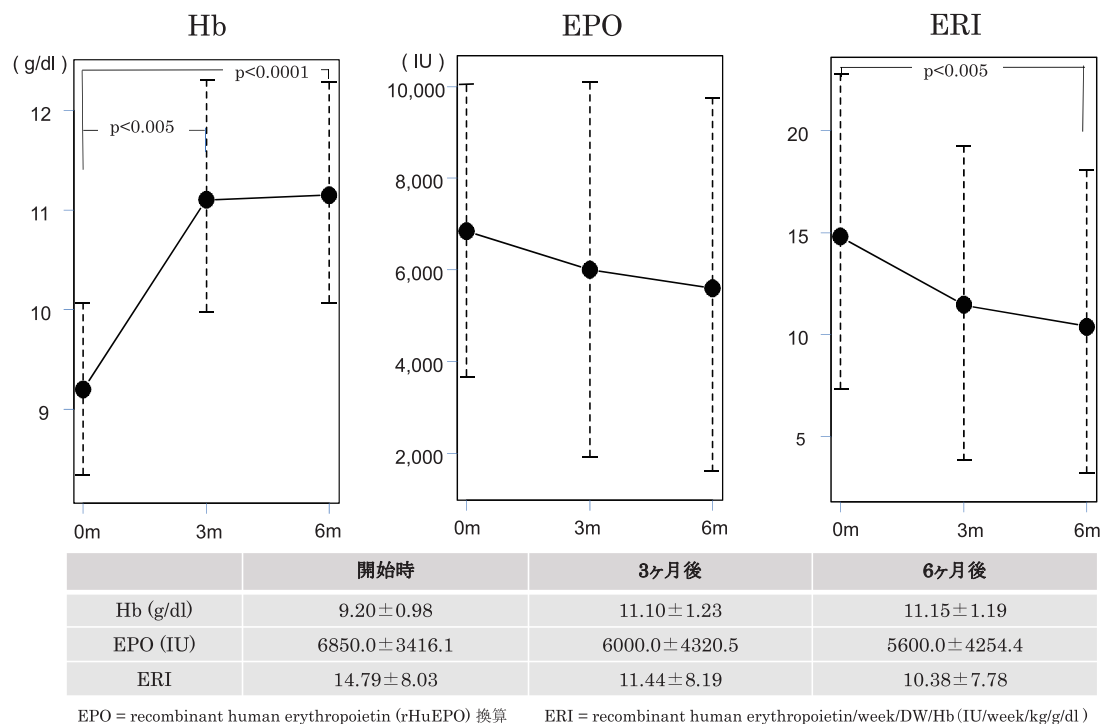


図3 L-Cartin投与の貧血に対する効果

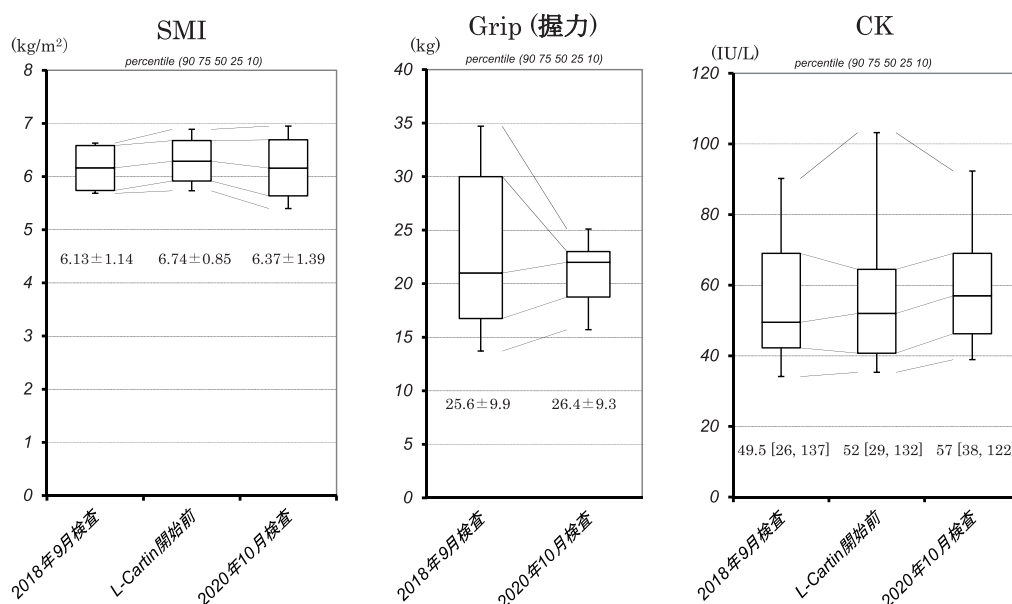


図4 L-Cartin投与のSMI、Grip、CKに対する効果

(6) L-Cartin投与のSMI、握力 (Grip) 及びCKに対する効果 (図 4)

L-Cartin投与前後で、SMI、Grip及びCKに有意な変化はなかった。

(7) L-Cartin投与のCAVI、ABI及びTBIに対する効果 (図 5)

2018年と2020年の検査結果を比較した。期間内におけるL-Cartinの投与は、6～18ヶ月 (中央値12ヶ月) であった。

CAVIは2年前と比べて変化がなかったのに対し、ABIは2年間で有意 ($p=0.0348$) に低下していた。TBIも低下していたが有意ではなかった。

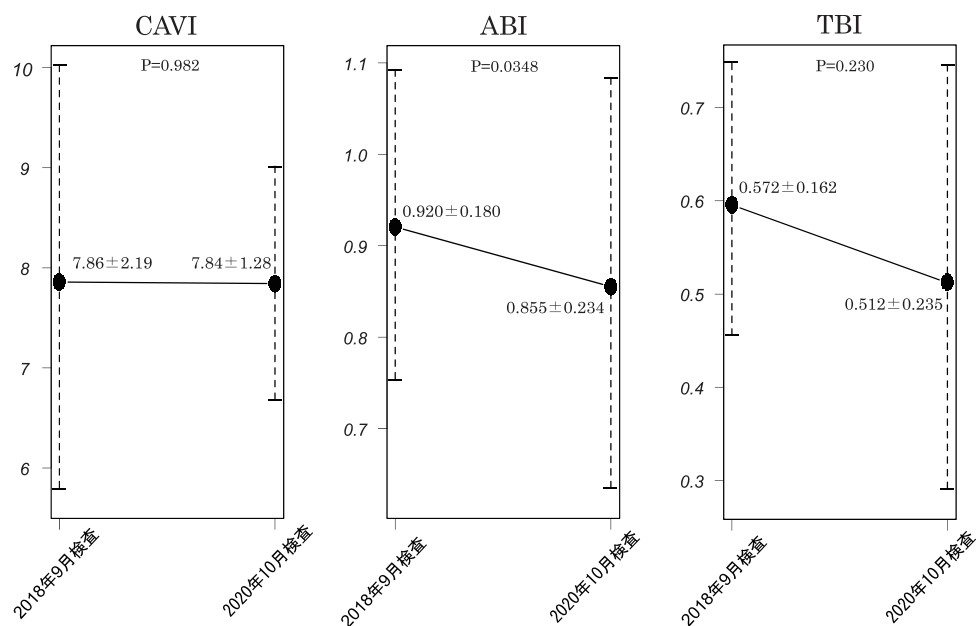


図 5 L-Cartin投与のCAVI、ABI、TBIに対する効果

表 3 L-Cartin投与有無別の2018年の検査成績

	L - Cartin		P value
	(-) n = 24	(+) n = 10	
Age	71.42 (8.20)	65.80 (6.66)	0.065
Albumin (g/dl)	3.78 (0.37)	3.77 (0.40)	0.95
Creatinine (mg/dl)	9.52 (2.87)	10.55 (2.42)	0.327
Ca (corrected) (mg/dl)	8.98 (0.67)	8.98 (0.43)	0.989
P (mg/dl)	5.04 (1.46)	5.62 (1.12)	0.269
LDL Cholesterol (mg/dl)	83.21 (34.27)	74.40 (25.62)	0.471
TG (mg/dl)	107.33 (36.73)	83.20 (51.34)	0.131
CK (IU/L)	81.00 [28.00, 194.00]	49.50 [26.00, 137.00]	0.039
CRP (mg/dl)	0.03 [0.03, 2.01]	0.11 [0.03, 2.95]	0.231
B2MG (mg/dl)	24.18 (6.47)	27.32 (4.74)	0.178
PTH (pg/ml)	115.50 [23.00, 358.00]	105.00 [60.00, 155.00]	0.354
Hb (g/dl)	10.70 (1.26)	10.45 (1.19)	0.597
Ferritin (ng/ml)	63.50 [11.00, 271.00]	87.50 [11.00, 222.00]	0.748
TSAT (%)	24.58 (9.77)	24.30 (9.12)	0.938
Total Carnitine (μmol/L)	42.30 [30.50, 68.70]	39.90 [33.20, 58.30]	0.748
Free Carnitine (μmol/L)	28.57 (5.47)	26.82 (5.09)	0.392
Acylcarnitine (μmol/L)	15.05 [9.30, 33.50]	15.05 [8.80, 26.90]	0.94
AC/FC	0.50 [0.40, 1.00]	0.60 [0.30, 0.90]	0.15
BMI	20.62 (3.60)	21.10 (3.66)	0.727
SMI (kg/m ²)	6.21 (1.25)	5.95 (0.89)	0.556
Grip (kg)	26.46 (10.03)	23.70 (9.64)	0.465
CAVI (ABI ≤ 0.91)	9.24 (2.15)	7.86 (2.19)	0.226
ABI	1.03 [0.70, 1.17]	0.90 [0.60, 1.14]	0.364
TBI	0.60 (0.19)	0.57 (0.16)	0.7

mean (S.D.), median [min, max]

(8) L-Cartin投与有無別の2018年の検査成績（表3）

L-Cartin投与群と非投与群の2年前（2018年）の検査成績を比較したが、両群間に有意な差があったのは、CK（ $p=0.039$ ）だけであった。EPO投与量とERIも両群間に差はなかった。

(9) L-Cartin投与群の2018年と投与前のFC、Hb及びERIの比較（図6）

FCは、2018年に 26.82 ± 5.09 であったが、投与前は 20.38 ± 4.87 と有意（ $p=0.011$ ）に低下していた。Hbは 10.45 ± 1.19 が 9.20 ± 0.98 と低下傾向（ $p=0.056$ ）を、ERIは 7.47 ± 7.19 が 14.79 ± 8.03 と上昇傾向（ $p=0.058$ ）を示した。

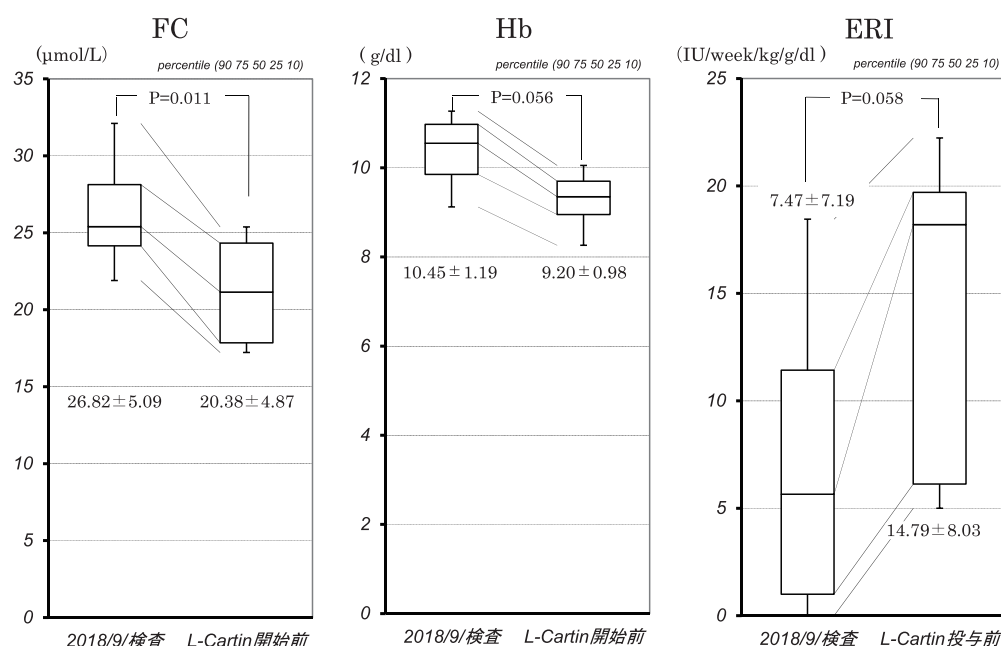


図6 L-Cartin投与前のFC、Hb、ERI

<考察>

L-Cartin投与群は、投与前にFCが 23.10 ± 9.51 （ $\mu\text{mol/L}$ ）と低下しており、AC/FC比が 0.67 ± 0.17 と高値であった。Hb値はL-Cartin投与前、EPO製剤平均6,850IUの投与にも関わらず 9.2 ± 0.98 と低値で、ERIは 14.79 ± 8.03 とEPO抵抗性を示していた。カルニチン補充療法により、カルニチン分画の血中濃度は顕著に上昇し、Hb濃度は3ヶ月後には有意（ $p < 0.005$ ）に上昇して貧血の改善が認められ、ERIは6ヶ月後には有意（ $p < 0.005$ ）に低下してEPO抵抗性の改善が認められた。また、EPO使用量も平均6,850IUから6ヶ月後には5,600IUへと減少傾向を示した。

Maruyamaら⁶⁾は、レボカルチン12ヶ月間投与で、Hb値とHt値には、投与群と非投与群との間で差は無かったが、このHb値とHt値を維持するのに必要なESA投与量は、投与群で有意に減少し、ERIも有意に減少したと報告している。今回の検討でも、L-Cartin投与は、EPO製剤使用量を増やすことなく、低下したHb値を上昇させることが示された。

また、Okazakiら⁷⁾は維持透析患者で、ERIが10以上だと生命予後不良であることを示しており、Eriguchiら⁸⁾も血液透析導入期のERIが9.44以上だと、予後不良であると報告している。今回の検

討では、L-Cartin投与前のERIは14.79と高値であったが、投与6ヶ月後には10.38と低下し、カルニチン補充療法の有用性が示唆された。

一方、武内ら⁹⁾は、レボカルチン補充療法が透析関連筋肉症状（無力症と筋痙攣）の改善に有効であったと報告しており、Maruyamaら¹⁰⁾は、L-Carnitine投与が握力低下や上腕筋面積の減少を防げたと述べている。今回の検討では、L-Carnitin投与はSMI、握力、CKに対して有意な効果がなかった。しかし、L-Cartin投与で筋肉量や筋力が有意に減少しておらず、カルニチン投与により、筋肉量増加や筋力増強効果は期待できないものの、骨格筋量減少や筋力低下を抑制できる可能性が示唆された。

レボカルチン補充療法と動脈硬化との関係に関して、Higuchiら¹¹⁾は、透析患者へのL-carnitine (20mg/kg/day) 投与により、上腕足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity; baPWV) が12ヶ月後に有意に低下したことから、L-carnitine投与が動脈硬化進行の予防になる可能性を示唆している。村上ら¹²⁾は、塩酸レボカルチニン (900mg/day) を3ヶ月間連日投与した結果、ABIとTBIには変化がなかったが、baPWVは低下傾向を示したと報告している。今回の検討では、L-Cartinの投与は6～18ヶ月（中央値12ヶ月）の投与であったが、2年間、動脈の硬さの指標であるCAVIに変化がなかったことから、動脈硬化の進行を抑えていた可能性が示唆された。しかし、動脈の閉塞・狭窄の指標であるABIは低下しており、動脈狭窄や閉塞の進行抑制までは、期待できないのではないかと考えられた。

<結語>

- (1) L-Cartin投与により、EPO製剤の増量なしにHbが上昇し、EPO抵抗性が改善した。
- (2) Hbが低下してEPO抵抗性のある患者に対し、L-Cartin投与を行っても、低下したSMIや握力を改善させる効果はなかった。
- (3) L-Cartin投与により、CAVI値は2年間変化がなかった。

<利益相反の開示>

著者に本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

<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) 能登宏光、能登 彩、能登 舞、他：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、秋田腎不全研究会誌 23：128-135、2020.
 - 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48: 452-458, 2013.
 - 6) Maruyama T, Higuchi T, Yamazaki T, et al.: Levocarnitine Injections Decrease the Need for Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients with Renal Anemia. Cardioresenal Med. 7: 188-197, 2017.
 - 7) Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, et al.: Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. Blood Purif 37:106-112, 2014.
 - 8) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al.: Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. J Nephrol 28: 217-225, 2015.
 - 9) 武内 操、清原実千代、町田博文、他：血液透析患者に対するレボカルニチン補充療法、透析会誌 45：955-963、2012.
 - 10) Maruyama T, Maruyama N, Higuchi T, et al.: Efficacy of L-carnitine supplementation for improving lean body mass and physical function in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr 73: 293-301, 2019.
 - 11) Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al.: Effects of Levocarnitine on Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. Nutrients 6: 5992-6004, 2014.
 - 12) 村上厚文、洞口 哲、加藤盛人：閉塞性動脈硬化症患者におけるL-カルニチン補充療法の検討、脈管学 55：117-123、2015.