

特別寄稿

透析患者に対するカルニチンの有用性

久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門 伊藤佐久耶, 深水 圭

key words

透析患者, カルニチン欠乏症

はじめに

慢性維持透析患者において、多くの患者はカルニチンが欠乏している状態である。カルニチン欠乏の原因は、①透析膜からのカルニチン喪失、②腎でのカルニチン生合成の低下、③蛋白制限食によるカルニチン摂取不足が挙げられる。171名の血液透析患者におけるカルニチン分画を検討したところ、カルニチンが正常値であった患者の割合は、総カルニチン値 ($> 50 \mu\text{mol/L}$) で判断した場合14%、遊離カルニチン値 ($> 40 \mu\text{mol/L}$) で判断した場合2%と、ほとんどすべての血液透析患者においてカルニチン欠乏状態であることが判明した。2011年にカルニチン欠乏症に対し、レボカルニチン (L-カルニチン) 製剤の投与が可能となった。本稿では、慢性維持透析患者における二次性カルニチン欠乏症とL-カルニチン補充療法の有効性について概説する。

I. カルニチンの生体内での役割

カルニチンは分子量 161.2 Da の小分子であり、ヒトにおいては約75%が食事から摂取され、残

りの25%は主に腎臓や肝臓、脳で必須アミノ酸であるリジンとメチオニンから生合成される。カルニチンが、生体内における細胞内エネルギー産生に必須の物質であることはいうまでもない。遊離カルニチンは、長鎖脂肪酸をアシルカルニチンとしてミトコンドリア内に運び込むシャトルとして働き、 β 酸化を介したATP産生に重要な役割を担っている。長鎖脂肪酸は細胞膜を通過後に、Acyl-CoA synthetase (ACS) によりアシル CoA となり、carnitine palmitoyltransferase-I (CPT-I) の働きで遊離カルニチンと結合してアシルカルニチンとなりトランスロカーゼを通過してミトコンドリア内膜を通過する。ミトコンドリア内膜を通過した長鎖アシルカルニチンは、CPT-IIによりアシル CoA に再変換される。そしてアシル CoA が β 酸化やTCAサイクルを経て、ATP産生に使用される (図1)。

またカルニチンのもう1つの重要な作用として、過剰なアシル基の細胞外への排出がある。 β 酸化障害の存在下などでアシル CoA が蓄積した場合に、遊離カルニチンと結合することでアシルカルニチンとなり、トランスロカーゼにより細胞外に排泄される。実際に有機酸・脂肪酸代謝異常症の多くではアシル CoA の過剰蓄積があり、ア

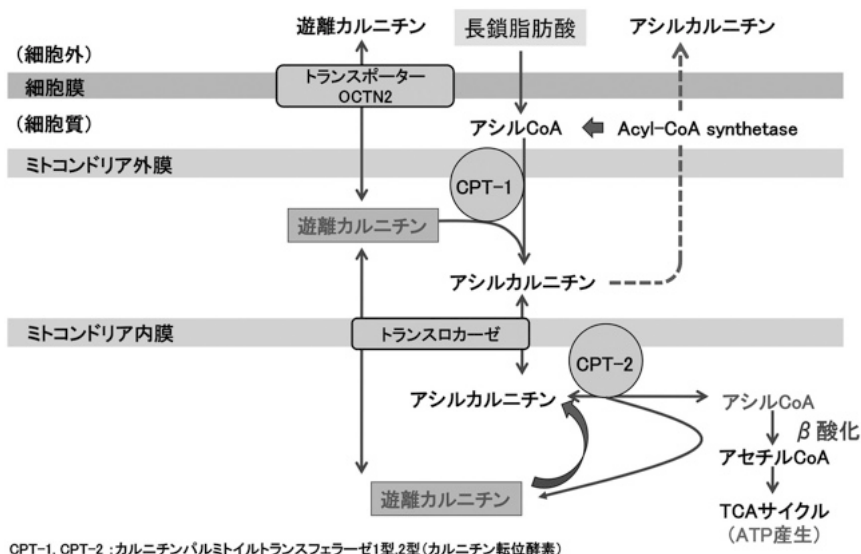


図1 カルニチンの生体内における作用

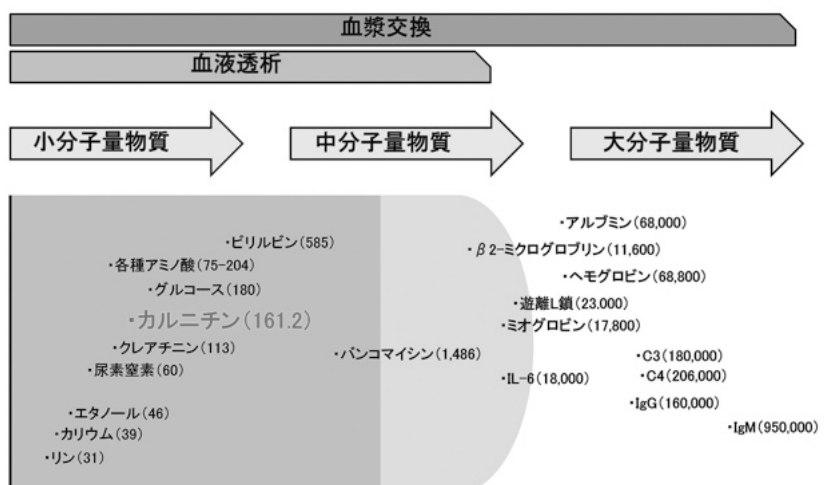


図2 血液浄化法による除去物質領域 (臨床透析ハンドブック第4版より引用, 改変)

シルカルニチンとして尿中排泄を促進するため、遊離カルニチンを消費し、二次性カルニチン欠乏症に陥っている。

II. 透析患者におけるカルニチン動態

カルニチンは尿素窒素やクレアチニンと同様に容易に透析膜から除去される (図2)。我々が171名の血液透析患者におけるカルニチン分画を測定したところ、2日空き血液透析前という最もカルニチン濃度が高い状態で、カルニチンが正常値であった患者の割合は、総カルニチン値 (>50

μmol/L) の患者が14%、遊離カルニチン値 (>40 μmol/L) の患者は2%と、ほぼすべての血液透析患者においてカルニチン欠乏状態であった。また遊離カルニチン濃度は、血液透析導入後約2年でプラトーに達し、透析期間が長いほど遊離カルニチン濃度は低下していた¹⁾。Evansらは、透析期間が長いほど筋肉内のカルニチン濃度が低下することを報告しており、長期における血液透析により組織中のカルニチンプールが枯渇することを示している²⁾。

腹膜透析患者におけるカルニチン動態の報告は少ないが、健常者と比較すると遊離カルニチン濃度が有意に低下していることが報告されている³⁾。

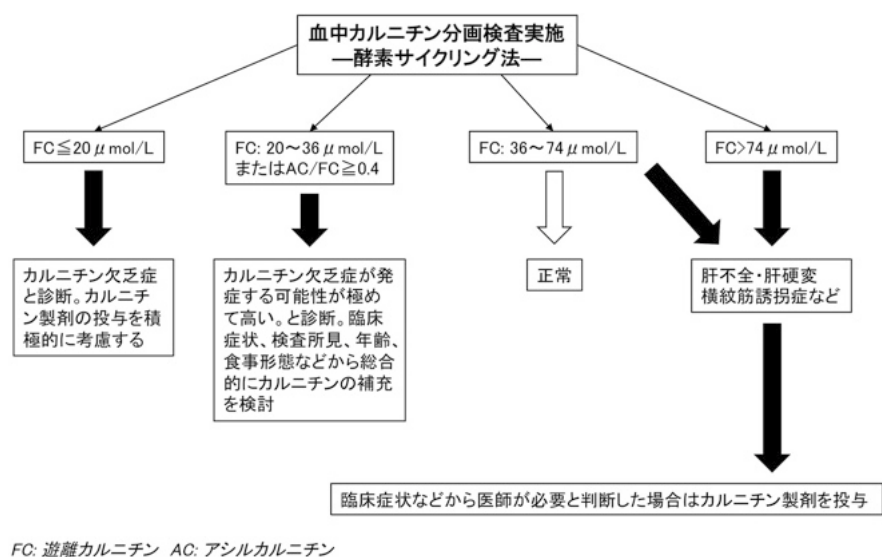


図3 血中カルニチン2分画検査とカルニチン欠乏症の診断・治療（カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018より引用）

腹膜透析は血液透析患者と比較し残存腎機能を有する点で異なっており、残存腎機能を多く有する腹膜透析患者では尿からのカルニチン喪失も考慮する必要がある。

2018年2月から透析患者において、血中総カルニチン濃度、遊離カルニチン濃度測定（酵素サイクリング法）が保険適応となり、カルニチン欠乏症の診断が容易に可能となった。アシルカルニチンは、「総カルニチン－遊離カルニチン」で計算することができる。透析患者ではアシルカルニチンが蓄積しており、アシルカルニチン／遊離カルニチン比（AC/FC）が上昇している。『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』では、遊離カルニチン濃度が $< 20 \mu\text{mol/L}$ の場合は「カルニチン欠乏症が発症している」、あるいは、「いつカルニチン欠乏症が発症してもおかしくない状態」と診断する。 $20 \leq$ 遊離カルニチン濃度 $< 36 \mu\text{mol/L}$ （即ち、遊離カルニチン値が基準値以下ではあるが極度には低下していない境界領域の状態）、あるいはアシルカルニチン／遊離カルニチン比が > 0.4 の場合は「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断するとされている（図3）。しかしながら、アシルカルニチンはタンデムマス法によりプロファイリングを行うことが可能であり、炭素鎖の違う短鎖アシルカルニチン、中鎖アシルカルニチン、長鎖アシルカルニ

チンを詳細に解析することができる。アシルカルニチンの大半は、短鎖アシルカルニチンであるアセチルカルニチン（C2）やプロピオニルカルニチン（C3）であるが、我々が行ったアシルカルニチンプロファイリングによると血液透析患者においてアセチルカルニチンは健常者と同等（ $7534 \pm 2392 \text{ nmol/mL}$ vs $9169 \pm 1697 \text{ nmol/mL}$, $p = 0.214$ ）であり、プロピオニルカルニチンは有意に減少（ $195.8 \pm 105.2 \text{ nmol/mL}$ vs $343.3 \pm 147.9 \text{ nmol/mL}$, $p < 0.001$ ）していることが示された。炭素鎖の長いアシルカルニチンほど腎臓や透析膜から喪失されにくいことが報告されており⁴⁾、我々の結果でも中・長鎖のアシルカルニチン濃度の上昇を確認した。即ち、透析患者における酵素サイクリング法でのアシルカルニチン濃度上昇は、中・長鎖アシルカルニチン濃度上昇を反映している結果と考えられる。短鎖と長鎖アシルカルニチンにおける意義については異なることが推察されている。短鎖のアセチルカルニチン、プロピオニルカルニチンの投与により腎保護効果を示した報告がある一方で^{5),6),7)}、長鎖のアシルカルニチンに関しては、メタボローム解析において心血管イベントのリスクになることが報告されている⁴⁾。今後は詳細なアシルカルニチン解析による評価が必要と考える。

Ⅲ. 透析患者における L-カルニチン補充療法の効果

1. L-カルニチンが心機能に与える影響

透析患者において心血管病 (cardiovascular disease: CVD) による死亡リスクは健常人の 10～30 倍高いとされる。透析患者における CVD リスクには、加齢や喫煙、高血圧や糖尿病などの古典的な危険因子に加え、二次性副甲状腺機能亢進症によるカルシウム・リン代謝異常も深く関与している。透析患者の CVD リスク因子の 1 つとして、カルニチン欠乏症が関与している可能性が考えられている。Higuchi らは、左室肥大を伴った血液透析患者において、L-カルニチン投与がコントロールと比較して 12 か月後に有意に ejection fraction (EF) を改善したことを報告している⁸⁾。心筋のエネルギー源の大部分に脂肪酸代謝が関わっており、心臓はカルニチン欠乏症による影響を受けやすい臓器である。実際にカルニチンの細胞内へのトランスポーターである organic cation/carnitine transporter 2 (OCTN 2) の欠損マウスである先天性カルニチン欠乏マウスの心臓は、著明な心筋肥大をきたし、心筋内に脂肪滴沈着を認める。カルニチン補充療法により劇的に心不全が改善する症例が報告されているものの⁹⁾ 全例対して有効ではない。おそらく OCTN 2 などのカルニチン関連遺伝子異常による組織移行性の違いの存在が示唆される。

2. L-カルニチンが貧血に与える影響

透析患者はほぼすべての患者で腎性貧血を認める。Thomas らは、血液透析患者に L-カルニチンを補充することで貧血改善を認め、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA 製剤) の必要量が低下したことを報告している¹⁰⁾。透析患者では様々な要因により赤血球寿命が短縮しており、カルニチン欠乏もその一因とされる。L-カルニチン補充による赤血球膜の保護作用が報告されており¹¹⁾、赤血球寿命を延長していると考えられる。

3. L-カルニチンが筋肉に与える影響

骨格筋は全体重における約 40～50% を占める人体最大のカルニチン貯蔵臓器である。そのため、カルニチン欠乏症による影響を最も受けやすいと想定される。実際に血液透析患者の筋生検の結果では、筋繊維あたりの毛細血管が正常者より 34% 減少し、筋肉の電子顕微鏡所見ではミトコンドリアの膨張や Z 帯の崩壊を認め、ATP 不足による骨格筋のエネルギー不足を示唆する所見がみられている¹²⁾。Hiatt らは、健常人に比べて維持血液透析患者における筋肉内カルニチン濃度が著明に低下しており、これらはエルゴメーターによる運動耐容能の低下と相関していることから、カルニチン欠乏が運動における筋機能低下のマーカーであり、カルニチンレベルが運動能低下を予測しうる可能性を報告している¹³⁾。血液透析患者における骨格筋障害に対する L-カルニチン補充療法の効果については、筋痙攣などの筋症状に有効であること¹⁴⁾、¹⁵⁾、運動耐容能や SF-36 を用いて評価した身体機能が改善するなど多数報告されている¹³⁾、¹⁶⁾。

4. L-カルニチンが酸化ストレスに与える影響

透析患者において酸化ストレスは著明に亢進しており、動脈硬化や CVD 進展などに密接に関わっている。活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は好気性生物が酸素を消費する過程で発生する反応性の高い副産物である。酸化ストレスとは、ROS とその消去系である抗酸化酵素のバランスが崩れ、蛋白質や脂質、DNA といった成分が過度に酸化される状態である。ミトコンドリアの電子伝達系は重要な ROS の発生源であり、カルニチン欠乏症が ROS 産生に関与していると考えられる。我々は以前より終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) に着目し研究を行っているが、AGEs は長期透析により組織に蓄積し、酸化ストレス惹起を介して老化や動脈硬化を促進することが知られている。近年組織 AGEs レベルの簡便で非侵襲的な測定法として、皮膚 AGEs レベルを測定する機器が臨床、研究領域で使用されている。実際に皮膚 AGEs レ

ベルは、動脈硬化の指標と相関することが示されている¹⁷⁾。我々が、129名の血液透析患者においてカルニチン値と皮膚 AGEs レベルの関連を検討したところ、カルニチン値と皮膚 AGEs レベルには有意な負の相関関係があり、カルニチン値が皮膚 AGEs 値の独立した規定因子であった¹⁸⁾。また、総カルニチン (< 50 $\mu\text{mol/L}$) のカルニチン欠乏症を認める 102 名の血液透析患者を、コントロール群 51 人、L-カルニチン補充療法群 51 人にランダムに割り付け、L-カルニチン補充療法の効果を検討した。L-カルニチン補充療法には、900 mg 分 3 経口投与を行ったが、6 か月後の検討では、コントロール群では皮膚 AGEs レベルに差を認めなかったが、L-カルニチン補充療法群で有意な低下を認めた¹⁾。このことから、L-カルニチンによる抗酸化作用が示唆される。

Ⅳ. L-カルニチン投与経路と投与量

L-カルニチン製剤は、現在経口製剤と経静脈製剤が市販されている。腹膜透析患者においては、経口製剤を選択することとなるが、血液透析患者においてはどちらも選択可能である。近年赤肉に含まれる L-カルニチンはトリメチルアミン N オキシド (trimethylamine-N-oxid: TMAO) を腸内細菌叢の代謝を受けて増加させ、アテローム性動脈硬化を促進することが報告された¹⁹⁾。我々の血液透析患者における検討では、L-カルニチン経口投与により、血漿 TMAO レベルは有意に増加したが、血管障害マーカーである ICAM-1 や VCAM1, MDA は有意な低下を認めていた²⁰⁾。経口薬の是非については議論の余地があると考えられる。現在のところ投与方法による有意性は示されていないが、血液透析患者では TMAO 上昇

を考慮すると静注製剤の選択が望ましいかもしれない。

L-カルニチンの投与量についても考察が必要である。現在の L-カルニチン製剤の標準投与量である 750 mg 分 3/日経口投与や 1000 mg $\times$ 3 回/週では、カルニチン欠乏症の基準を容易に達成しまう。特に静注製剤 1000 mg の透析後投与の血中濃度は静注 10 分後で測定すると基準値の約 20 倍程度に上昇する²¹⁾。しかしながら、血中濃度が実際の組織カルニチン濃度を反映しているかは不明であるものの、過剰による有害事象の報告はほとんどなく、血中濃度の上昇が問題になることは考えにくい。医療経済負担の点なども考慮しつつ、今後も検討が必要であると考えられる。

V. まとめ

透析患者におけるカルニチン欠乏症と L-カルニチン補充療法について概説した。血液透析患者のみならず腹膜透析患者においても、多くの患者がカルニチン欠乏状態である。我が国においては 2011 年より透析患者における二次性カルニチン欠乏症に対し、L-カルニチン補充療法が保険適応となり、2018 年からは血中のカルニチン濃度の測定が可能となった。L-カルニチン補充療法は、これまで述べてきたように様々なベネフィットが報告されているが、カルニチン欠乏症状を判断しつつ、どの程度の期間、どれくらいの量で投与すべきかを考慮する必要がある。漫然と補充することがないように、補充する場合には、定期的な客観的評価が必要と考える。今後は透析患者の生命予後に与える影響などについても検討が望まれる。

参考文献

- 1) 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 X VII:13-20, 2014

- 2) Allan M. Evans, Randall J. Faull, Rojer L. Nation, 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
- 3) Dumitru Constantin-Teodosiu, David P.J. Kirby, Anthony H. Short, Richard P. Burden, Anthony G. Morgan, and Paul L. Greenhaff. Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 49: 158-162, 1996
- 4) Sahir Kalim, Clary B. Clish, Julia Wenger, et al. A Plasma Long-Chain Acylcarnitine Predicts Cardiovascular mortality in Incident Dialysis Patients. *J Am Heart Assoc* 2: e000542 doi, 2013
- 5) Nadia Azzollini, Daniela Cugini, Paola Cassis, et al. Propionyl-L-carnitine prevents early graft dysfunction in allogeneic rat kidney transplantation. *Kidney Int* 74: 1420-1428, 2008
- 6) Marilena Mister, Marina Noris, Jaroslaw Szymczuk, et al. Propionyl-L-carnitine prevents renal function deterioration due to ischemia/reperfusion. *Kidney int* 61: 1064-1078, 2002
- 7) Ozlem Tufekci, Dilek Gunes, Candan Ozogul, et al. Evaluation of the Effect of Acetyl L-Carnitine on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity. *Chemotherapy* 55: 451-459, 2009
- 8) Terumi Higuchi, Masanori Abe, Toshio Yamazaki, et al. Levocarnitine Improves Cardiac Function in Hemodialysis Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Controlled Trial. *Am J kidney Dis* 67(2): 260-270, 2016
- 9) Mai Kaneko, Hirotaka Fukasawa, Kento Ishibuchi, Hiroki Niwa, Hideo Yasuda and Ryuichi Furuya. L-carnitine Improved the Cardiac Function via the Effect on Myocardial Fatty Acid Metabolism in a Hemodialysis Patients. *Intern Med Advance Publication* DOI: 10.2069/internalmedicine.1055-18
- 10) Stefan Thomas, Frank-Peter Fischer, Thomas Mettang, et al. Effects of L-carnitine on leukocyte function and viability in hemodialysis patients: a double-blind randomized trial. *Am J kidney Dis* 34(4): 678-687, 1999
- 11) Arduino Arduini, Mary Rossi, Giovanna Mancinelli, et al. Effect of L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine on the Human Erythrocyte Membrane Stability and Deformability. *Life Sciences* 47: 2395-2400, 1990
- 12) Michael I. Lewis, Mario Fournier, Huiyuan Wang, et al. Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol* (1985) 112: 72-78, 2012
- 13) William R. Hiatt, Brian J. Koziol, Joseph I. Shapiro, et al. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 41: 1613-1619, 1992
- 14) Suhail Ahmad, H. Thomas Robertson, Thomas A. Golper, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 38: 912-918, 1990
- 15) Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 38: 523-531, 1983
- 16) Alison L. Steiber, Alan T. Davis, Leslie Spry, et al. Carnitine treatment improved quality-of-life measure in a sample of Midwestern hemodialysis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 30: 10-15, 2006
- 17) Robbert Meerwaldt, Jasper W.L. Hartog, Reindert Graaff, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3687-3693, 2005
- 18) Takeki Adachi, Kei Fukami, Shoichi Yamagishi, et al. Decreased serum carnitine is independently correlated with increased tissue accumulation levels of advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 17: 689-694, 2012
- 19) Robert A Koeth, Zeneng Wang, Bruce S Levison, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine* 19: 576-585, 2013
- 20) Kei Fukami, Shoichi Yamagishi, Kazuko Sakai, et al. Oral L-carnitine supplementation increase trimethylamine-N-oxide but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 65: 289-295, 2015
- 21) 深水圭, 酒井和子, 甲斐田裕介他. 血液透析患者に対する経口・静注 L-カルニチン補充療法がカルニチン濃度に与える影響とその効果についての検討. *透析会誌* 47(6): 367-374, 2014