

透析患者とカルニチン代謝

桜林 耐 高江洲義滋 萩野下丞 大沢 豊 青池郁夫 宮崎 滋 甲田 豊
湯浅保子 酒井信治 鈴木正司 平澤由平

はじめに

最近透析症例にカルニチン補充を行う試みがなされている。ここではカルニチンの働きと腎不全症例での代謝異常、そして補充の効果の順に述べ、透析症例のカルニチン代謝の問題を検討したい。

1 カルニチンとは¹⁾

カルニチン (γ -trimethyl- β -hydroxybutylobetaine) は分子量 162 の水溶性アミンで、生体内では図 1 の反応により脂肪酸と結合していない遊離カルニチンと脂肪酸とエステル結合しているアシルカルニチンが存在する。この反応は carnitine acyltransferase により触媒され、アシル基が可逆的に coenzyme A とカルニチンの間を転移する。

カルニチンは細胞のエネルギー代謝に必須である。第 1 にカルニチンは脂肪酸のミトコンドリア内への輸送担体である。脂肪酸はミトコンドリア内での β 酸化と TCA 回路により最も効率よくエネルギーを産生する基質であるが、長鎖脂肪酸 (炭素原子 14 以上) はミトコンドリア内では活性化されず、また活性型の長鎖アシル CoA はミトコンドリア内膜を通過できない。図 2 にパルミチン酸のミトコンドリアへの転送様式を示す。カルニチンは carnitine acyltransferase・carnitine-carnitine ester translocase により長鎖アシル CoA をミトコンドリア内に移送し、 β 酸

化を受けうるようにする。第 2 にカルニチンは CoA プールの緩衝作用を担う。アシル CoA の蓄積は表 1 に示すエネルギー代謝に必要な各種酵素を阻害して細胞機能を障害する。アシル CoA からアシル基をカルニチンに転移することで、細胞外からさらに生体外へ排泄し、CoA が遊離されアシル基の代謝が促進される。このためカルニチンの正常な作用には一定量のアシルカルニチンの排泄とそれを補う遊離カルニチンの供給という新陳代謝が必要である。また、カルニチンは赤血球膜のリン脂質取り込みを改善して赤血球膜を安定化させ、赤血球の抵抗性を高める。

2 正常ヒトのカルニチン代謝

正常ヒトのカルニチンは、食事から 75% が供給され、25% が生体内で合成される。食肉や乳製品に多く含まれ、通常 1 日に 100—300 mg 摂取している。カルニチンは図 3 に示すように主に lysine から γ -trimethyllysine, γ -butylobetaine を経て肝、腎、脳で合成される。trimethyllysine は多くの組織で合成されるが butylobetaine の水酸化は肝と腎でのみ行われ、ヒトでは trimethyllysine から carnitine を合成するまでのすべての酵素が肝より腎に多く存在する。肝や腎で合成されたカルニチンは血漿を介して他の組織に移送され能動的に取り込まれる。

遊離カルニチンやその前駆物質は糸球体で濾過され、尿細管で 90% 以上が再吸収される。これとは対照的



図 1 カルニチンの存在様式

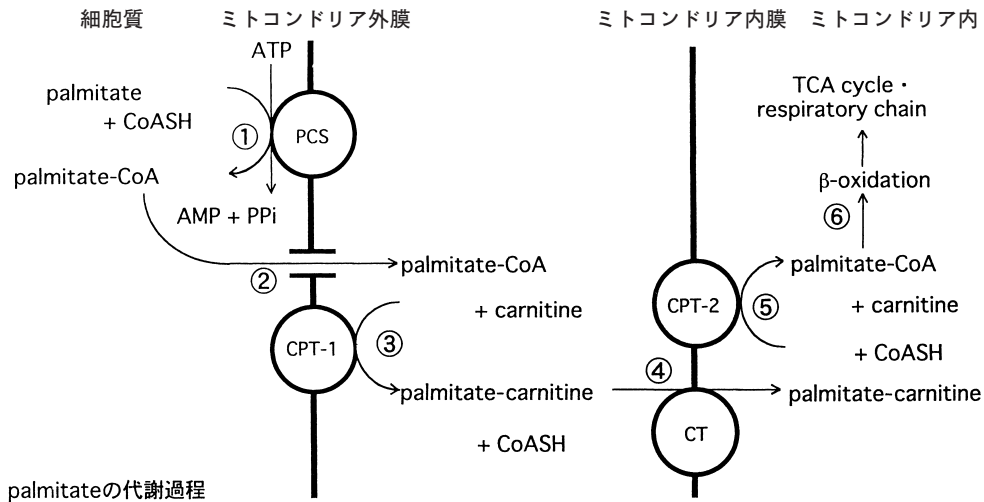
にアシルカルニチンの尿細管での吸収には限界があり、腎臓でのアシルカルニチンのクリアランスは遊離カルニチンの4-8倍になる²⁾。このように腎はカルニチンの合成とともにアシルカルニチンの選択的排泄によ

て遊離・アシルカルニチンの平衡を保っている。カルニチンは主な合成組織と利用組織が異なり、さらにアシルカルニチンの排泄組織が異なるため、生体における新陳代謝には一定の血漿濃度が必要と考えられる。

全身の総カルニチン量は約100 mmolであり、ほとんど(95%)が骨格筋と心筋内にある。肝・腎に約2%、細胞外液に約0.2%が含まれている。骨格筋中では血漿濃度の約70倍になる。カルニチンホメオスタシスは組織限局性であり、血漿濃度は肝濃度を反映するが、骨格筋濃度は必ずしも反映しない。カルニチン濃度を表2に示すが、骨格筋濃度は報告によ

表1 アシル CoA によって阻害される酵素

Acetyl CoA carboxylase
Adenine nucleotide translocase
Citrate synthetase
Pyruvate dehydrogenase
Pyruvate carboxylase
A-acetyl glutamate synthetase



①. PCSで活性化, ②. palmitol-CoA は外膜を通過, ③. CPT-1により carnitine ester に変換, ④. CTによりミトコンドリア内膜を通過, ⑤. CPT-2により palmitol-CoA に再合成, ⑥. palmitol-CoA はβ酸化, TCA回路, 呼吸鎖で酸化. PCS: palmitoyl CoA synthetase, CPT-1: carnitine palmitoyl transferase-1, CT: carnitine-carnitine ester translocase, CPT-2: carnitine palmitoyl transferase-2

図2 脂肪酸代謝

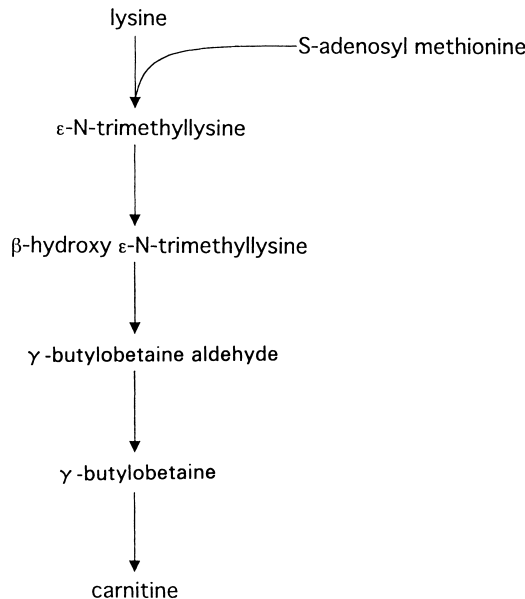


図3 カルニチンの生合成

表2 正常ヒトのカルニチン濃度

〈血漿中濃度〉 ($\mu\text{mol/l}$)	総カルニチン	遊離カルニチン	アシルカルニチン (短鎖/長鎖)
	Rebouche CJ ら (1983)	全体 30-89 男 59.3 ± 11.3 女 51.5 ± 11.6	
Roessle C ら (1985)	51.5 ± 2.2	38.9 ± 0.8	
Cederblad G ら (1976)	男 57.0 ± 12.8 女 46.5 ± 12.4		
Corsi M ら (1986)	50.8	43.5	6.9/2.5
〈骨格筋内濃度〉			
	総カルニチン	遊離カルニチン	
Rebouche CJ ら (1986)	$20.5 \pm 8.4 \text{ nmol/mg (non collagen protein)}$		
Lennon DLF ら (1986)	$4.25 \pm 1.27 \mu\text{mol/g (wet weight)}$	$2.98 \pm 1.02 \mu\text{mol/g (wet weight)}$	
Cederblad G ら (1976)	$17.9 \mu\text{mol/g (dry weight)}$		
Moorthy AV ら (1983)	$5230.5 \pm 142.7 \text{ nmol/g (wet weight)}$		

り差が大きい。血漿カルニチン濃度の正常値は、総カルニチンが $45-91 \mu\text{mol/l}$ であり、遊離型が大部分で、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は 0.4 以下である。

3 カルニチン欠乏の臨床像

カルニチン欠乏はどのような影響を与えるのであろうか。高度の欠乏である先天性一次性欠乏症は 1973 年に Engel と Angelini により報告され³⁾、全身型と筋型の 2 群に分類された。全身型は細胞のカルニチン取り込み障害などが原因と考えられており、吸収障害と尿中への喪失によりカルニチン濃度は著明に低下する (正常ヒトの 10% または $5 \mu\text{mol/l}$ 以下)。小児期に低血糖・低ケトン性昏睡というライ症候群様クリーゼを反復し、骨格筋・肝に脂質が沈着し、進行性の心筋症を呈する。L カルニチンの補充が有効である。筋型では脂質蓄積性ミオパチーによる筋力低下が主症状である。

二次性カルニチン欠乏は pivalate 投与で誘導され、56 日間の投与で血清カルニチン濃度の高度の低下と骨格筋濃度の中等度の低下を認めた⁴⁾。肝臓での脂肪酸代謝の低下、最大酸素摂取量・最大心拍数の低下から心機能の低下が示された。骨格筋の解糖系は抑制されたが、運動負荷時の ATP, creatinine phosphate 濃度は減少せず、骨格筋のエネルギーは十分利用できていたと考えられた。

長期間の中等度欠乏の影響は pivalate 飼育動物で

観察された。Paulson らは心臓への影響を検討し、短期間 (12 週) の障害では代謝基質が変移するものの心機能は障害されないが、欠乏が長期間 (26 週) に及び、過剰負荷がかかっているときに心機能の低下を認めている⁵⁾。

以上のようにカルニチン欠乏は高度であれば著明なエネルギー代謝障害を起こし、脂質蓄積とエネルギー欠乏による全身症状をきたすが、中等度の低下では他のエネルギー産生機序などにより代償され、長期間の欠乏によりエネルギー不全が表出すると考えられる。

4 慢性腎不全症例のカルニチン代謝

1) 保存期腎不全症例

慢性腎不全保存期では、カルニチンやその原料 (lysine, methionine) を豊富に含む食事が制限され、腎での合成低下によりカルニチンの供給が減少するが、腎からの排泄の低下により総カルニチン濃度は高値になる。腎からのアシルカルニチンの選択的な排泄機能が低下してくることや、アシル基の代謝低下によりアシルカルニチン/遊離カルニチン比が上昇してくる⁶⁾。

2) 血液透析症例

透析症例では保存期腎不全症例の病態に加えて、透析液への非選択的なカルニチン除去が行われ、腎の残存カルニチン産生機能も廃絶してくる。透析液への総カルニチン排泄量は健常ヒトの尿中排泄と同等であり²⁾、また一回の血液透析で血漿中総カルニチンの

70-80% が除去されるものの次回の透析までには組織からの移行により血漿濃度は回復する⁷⁾。そのため、透析治療開始当初は血漿遊離カルニチン濃度は低下せず、総カルニチン量も減少していない。しかし、透析期間とともに血漿遊離カルニチン濃度は指数関数的に低下が認められることが報告され⁸⁾、骨格筋などの組織中の遊離・アシルカルニチン濃度も透析期間とともに変化する^{9,10)}。以上のように末期腎不全で生体内に含有されたカルニチンは、透析による除去に対して生体内での合成が補いきれず、年余にわたり徐々に減少し欠乏してくる。さらにアシル基が尿毒症での代謝不

全と透析治療では選択的除去が行われなため蓄積し、相対的な血漿アシルカルニチン濃度高値が進行する。

図4に当院での血液透析症例の血漿カルニチン濃度と透析期間との関連を示す。血漿遊離カルニチン濃度には血液透析導入期数年の指数関数的減少と直線的な漸減が見られるが、5-10年以上の経過でほぼ一定になってくる。

報告されている血液透析症例の血漿、骨格筋カルニチン濃度を表3に示す。数年以上の透析期間を持つ症例では、血漿・骨格筋とも遊離カルニチンは健常対照に比べて有意に低く、血漿アシルカルニチン/遊離

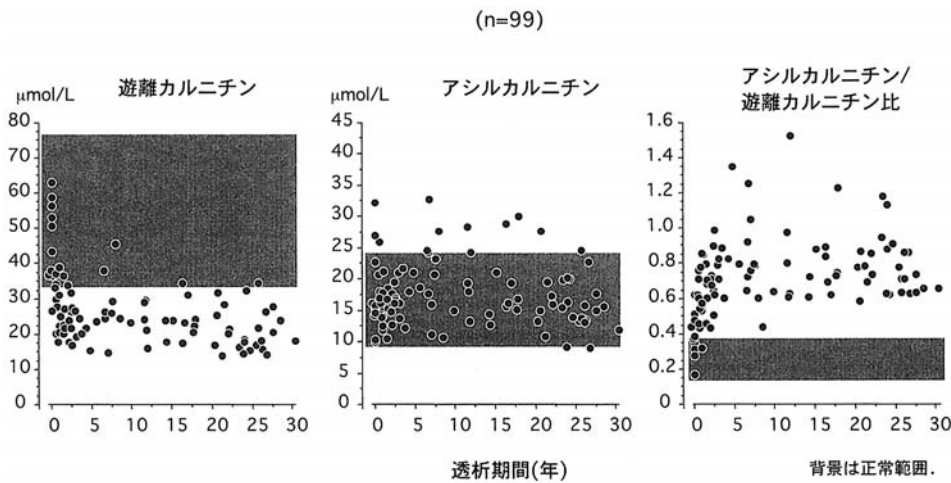


図4 慢性血液透析症例の血漿カルニチン濃度の推移

表3 血液透析症例のカルニチン濃度

〈血漿中濃度〉(μmol/l)				
	対象	総カルニチン	遊離カルニチン	アシルカルニチン (短鎖/長鎖)
Rodriguez-Segade ら (1986)	血液透析症例 54 名 透析期間 2-82 カ月	62.7±22.3 (53.3±8.4)	39.9±16.5 (47.1±7.7 [†])	23.4±10.9 (6.2±2.4 [†])
Wanner C ら (1986)	血液透析 23 名 6.1±0.8 年	49.9±3.9 (46.0±2.5)	31.6±2.8 (37.4±1.3 [†])	17.0±1.8/1.2±0.2 (7.2±0.9 [†] /0.6±0.1 [†])
Golper TA ら (1990)	血液透析 82 名 透析期間 60.7±7.9 カ月	61±2	31±2	19.59±1.02/5.44±0.23
Hiatt WR ら (1992)	血液透析 8 名 透析期間 0.5-16 年	48.3±9.5 (54.7±7.2)	28.7±5.4 (42.2±8.3 [†])	13.8±4.5/5.8±1.9 (6.5±6.4 [†] /6.0±1.4)
〈骨格筋内濃度〉 (非コラーゲン蛋白当り)				
	対象	総カルニチン	遊離カルニチン	アシルカルニチン (短鎖/長鎖)
Sevica V ら (1983)	血液透析症例 14 名 透析期間 23±4 カ月		9.88±1.09 μmol/g (19.34±1.19 [†])	1.13±0.27 μmol/g (2.41±0.36)
Siami G ら (1991)	血液透析症例 14 名 透析期間記載なし	17.8±4.6 μmol/g (31.2±7.4 [†])		
Hiatt WR ら (1992)	血液透析 8 名 透析期間 0.5-16 年	2,320±1190nmol/g (3,800±940 [†])	2,190±1190 (3,420±910)	130±130/21±11 (340±190 [†] /41±16 [†])

() 内は健常対照。†は有意差が有ることを示す。

カルニチン比は約 0.6 に上昇している。

3) 腹膜透析症例

腹膜透析症例でも血液透析症例と同様に透析液への総カルニチン排泄量は健常ヒトの尿中排泄と差が無いが、遊離カルニチンの喪失が大きい¹¹⁾。CAPD 症例の血漿カルニチン濃度は報告により様々である (表 4)。米国やドイツの報告^{12, 13, 14)} では CAPD 症例の血漿総カルニチン濃度は低くなく、29 カ月間の追跡でも有意の低下は無いとしている¹³⁾。英国の報告¹¹⁾では遊離血漿カルニチン濃度は低く、アシルカルニチンが相対的に高値であった。堀江ら¹⁵⁾も、総カルニチンの不足は認めないが、遊離カルニチンの低下が著しい質的異常を認めている。われわれの施設の CAPD 症例 (年齢 54.2±14.8 歳, 透析期間 4.6±2.4 年) の血漿カル

ニチン濃度を図 5 に示す。遊離カルニチンは低く、アシルカルニチンが透析期間とともに上昇した。アシルカルニチン/遊離カルニチン比は透析期間に正相関した。

以上のように食事や透析期間により差があるが、CAPD 症例でも遊離カルニチンの欠乏とアシルカルニチンの蓄積が起これり、年余にわたり進展する。これらの変化は血液透析に比べ軽度であるが、これは血液透析のような急激な血液からの除去による骨格筋プールからの変移が無いことや残腎機能の保持によるものと思われる。

5 透析症例のカルニチン代謝異常が組織脂肪酸代謝に与える影響

中等度のカルニチン欠乏、アシルカルニチン蓄積と

表 4 CAPD 症例のカルニチン濃度

〈血漿中濃度〉 (μmol/l)		対 象	総カルニチン	遊離カルニチン	アシルカルニチン (短鎖/長鎖)
Amair P ら (1982) (1986)	CAPD 4.5 例	男 12.6±12.7 カ月	62.98±17.96 (50.45±8.7)	男 28.8±10.8 (34.6±4.3)	27.0±11.8 (7.93±3.3 [†])
		女 23.6±12.9 カ月		女 28.2±7.9 (32.9±10.8)	
Moorthy AV ら (1985)	CAPD 35 例	1-70 カ月	62.98±17.96 (50.45±8.7)	38.05±13.7 (42.5±8.14)	27.0±11.8 (7.93±3.3 [†])
Wanner C ら (1986)	CAPD 15 例	12.1±3.0 カ月	49.9±3.9 (46.0±2.5)	35.6±3.2 (37.4±1.3)	11.8±0.8/1.5±0.2 (7.2±0.9 [†] /0.6±0.1 [†])
Constantin-Teodosiu T ら (1996)	CAPD 8 例	4-120 カ月	42.8±1.6 (43.1±2.3)	28.5±1.4 (36.2±2.5 [†])	28.56±1.93 (23.39±0.93 [†])
Horie M ら (2000)	CAPD 13 名	平均 43.8 カ月		31.3±7.4	14.8±4.2

() 内は健常対照。†は有意差が有ることを示す。

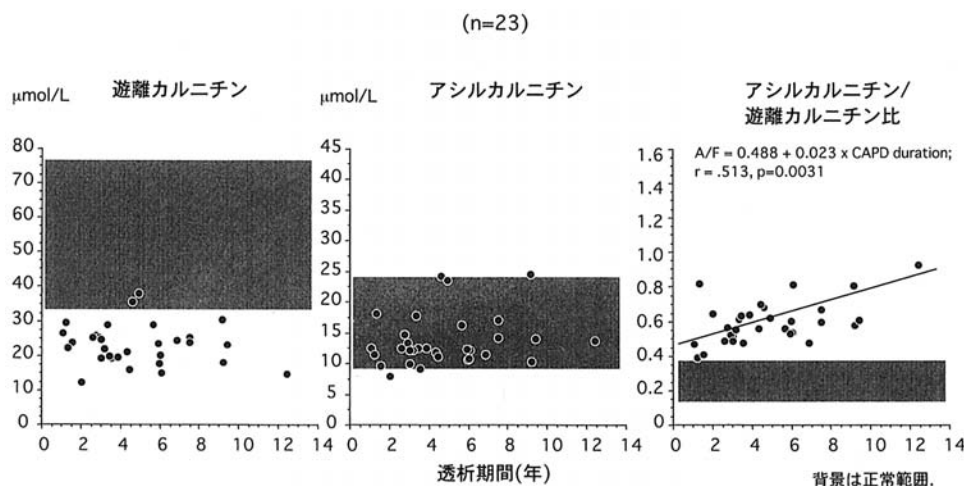


図 5 CAPD 症例の血漿カルニチン濃度の推移

いう透析症例のカルニチン代謝異常は実際にエネルギー代謝に影響しているのであろうか。慢性血液透析症例の心筋脂肪酸代謝を *in vivo* で L-カルニチン補充前後で検討した¹⁶⁾。心筋は脂肪酸代謝を主なエネルギー源とし、この脂肪酸アナログとして I-123 で標識された BMIPP (β -methyl paraiodophenyl pentadecanoic acid) が開発されている。また心機能は透析症例の予後に最も影響する。

慢性血液透析症例 11 名 (年齢 60 歳, 透析歴 21 年) を対象として L-カルニチンを 1 g/日 4 週間とその後 0.5 g/日 4 週間経口投与した。血漿カルニチン濃度は 図 6 に示すように遊離カルニチンは全症例が正常範

囲以下であったものが、正常またはそれ以上になり、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は低下して正常範囲に近くなった。BMIPP 心筋シンチグラムでは、細胞内 ATP 含有量に依存する心/縦隔比 (H/M) と脂肪酸代謝を表す洗い出し率 (WOR) を計測した。 図 7 に示すように、心/縦隔比は対照より高く、L-カルニチン補充前後で変化が無かったが、洗い出し率は対照より低く、補充後正常対照と同等になった。そのため血液透析症例ではカルニチン代謝異常により心筋脂肪酸代謝が障害され、L-カルニチン補充はこれを修正すると考えられた。

カルニチン濃度と透析症例に見られる臨床の状態と

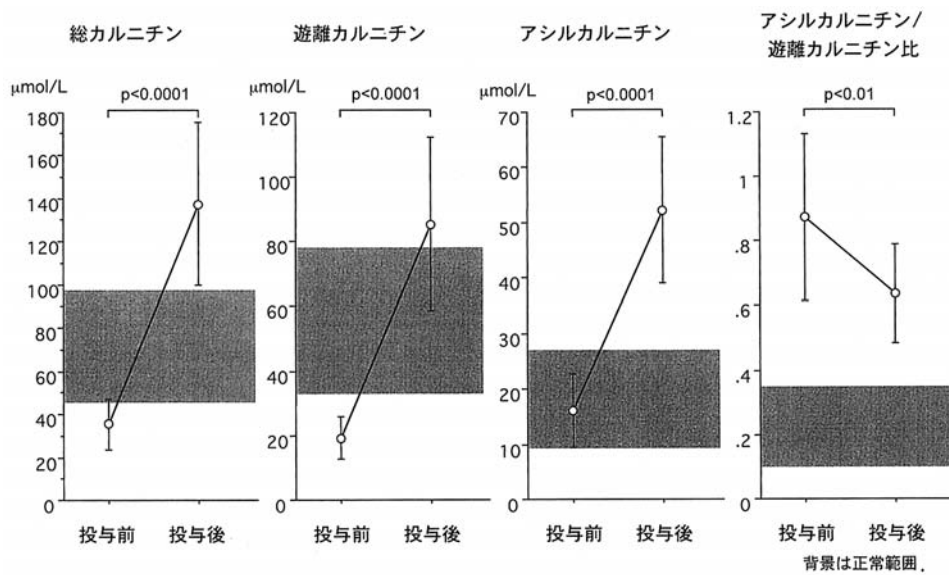


図 6 カルニチン血中濃度の変化

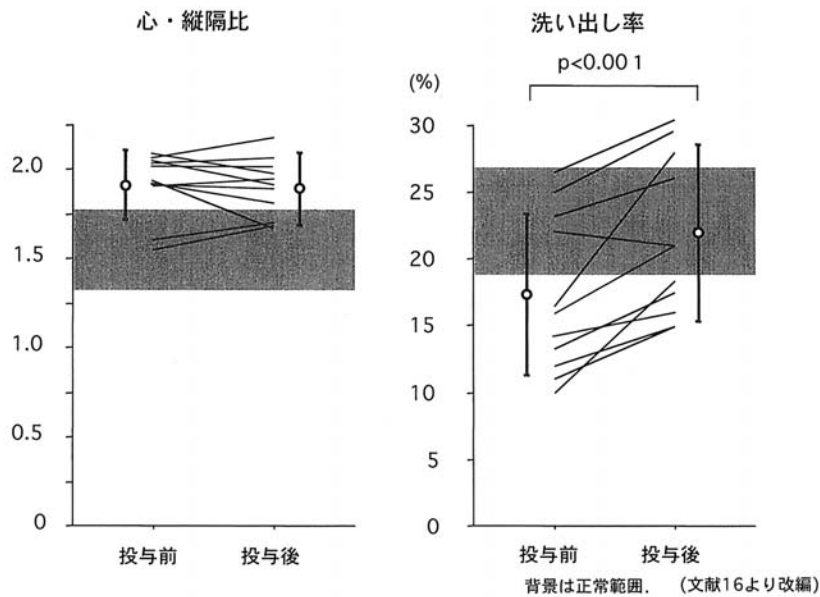


図 7 BMIPP 心筋シンチグラフィ指標

の関連を示した報告もある²⁾。工藤¹⁷⁾は血漿カルニチン濃度と心胸比の逆相関を認めた。Sakurauchi ら¹⁸⁾は骨格筋症状のある透析症例ではより血清遊離カルニチン濃度が低いことを認めた。Hiatt ら¹⁰⁾は骨格筋内カルニチン濃度が運動耐容能に相関することを報告した。Kooistra は血漿カルニチン濃度と erythropoietin 必要量の関連を示した¹⁹⁾。このようなカルニチン濃度に依存する尿毒症病態は、透析症例に見られるカルニチン欠乏が関与していると考えられることができる。

6 透析症例に対するカルニチン補充の効果

透析症例の尿毒症病態に対する L-カルニチン補充の効果は、骨格筋・心機能、運動耐容能、透析中合併症、腎性貧血、脂質代謝異常、栄養状態、そして QOL に関して検討されてきた。

比較的評価が定まっているのは、骨格筋機能、透析中合併症（筋痙攣・血圧低下）、腎性貧血に対する効果である（表 5）。最も対象が多く、二重盲検法で行われているのは Ahmad²⁰⁾らの検討であるが、骨格筋筋力の改善、上腕筋肥大、透析中筋痙攣の軽減を 50–60% の症例に認めており、Siami ら²¹⁾も同様の報告をしている。効果を認めなかったのは Fagher ら²²⁾であるが、前者に比べて投与量はほぼ同じであるものの投与期間が短かった。また筋力の変化や痙攣の軽減は 2–3 カ月で見られるが、骨格筋の肥大や酸化代謝を特徴とする 1 型線維の増加などの骨格筋形態の変化が認められるには 6 カ月以上かかっている。

腎性貧血に対する効果は 1982 年に Trovato ら²³⁾によりヘマトクリットの増加で報告された（表 6）。rHuEPO 導入後はその節減効果が認められ、Labonia²⁴⁾や Kletzmayer ら²⁵⁾は偽薬対照試験を行い、半数以上の症例でヘマトクリットを維持する rHuEPO 必要量が減量できたことを報告している。Matsumura ら²⁶⁾は、血液透析症例で減少していた赤血球の浸透圧抵抗性がカルニチン補充で改善することから、カルニチンの膜抵抗性改善が貧血改善の機序であることを示した。

心機能に対する効果の評価は様々である（表 7）。収縮機能の改善を認めたという報告は Coratelli²⁷⁾、Khoss²⁸⁾、Van Es²⁹⁾らによりなされているが、変化を認めなかった報告も多い。これらの結果の差には、対象症例の投与前の心機能が影響している。Van Es らは透析中血圧低下のある群と無い群を比較し、前者では収縮機能の改善を見るが後者では変化が無く、カルニチン補充の効果は前者でのみ認めた。Golper ら³⁰⁾は著明な心肥大と収縮機能低下を示した 2 症例の心筋カルニチン濃度の低値と補充の有効性を示した。一方効果を認めえなかった報告では、投与前の心機能が正常に近かった。このように心機能に障害を認めている症例ではカルニチン補充が有効であると考えられている。しかし、われわれの検討ではカルニチン補充により心筋脂肪酸代謝はほぼ全例で改善しており、心不整脈への効果など安静時心エコー図による心収縮機能評価だけではカルニチン代謝異常とその補充効果は評

表 5 透析症例の骨格筋に対する L-カルニチン補充の効果

報告者 (年)	対象症例	投与量・方法・期間	効果
Bellinghieri G ら (1983)	血液透析症例 14 名	2g/日・経口・60 日	血漿・骨格筋カルニチン濃度上昇 骨格筋形態変化無し 血液透析中筋脱力・痙攣軽減
Fagher B ら (1985)	血液透析症例 28 名 二重盲検法	2g/日・静脈内・3 回/週 6 週間	血漿・骨格筋カルニチン濃度上昇 骨格筋機能改善無し
Ahmad S ら (1990)	血液透析症例 82 名 二重盲検法	20mg/kg・静脈内・6 カ月	上腕筋・三頭筋厚増大 透析中筋痙攣軽減
Spagnoli LG ら (1990)	血液透析症例 22 名	2g/日・静脈内・12 カ月	血清・骨格筋カルニチン濃度上昇 骨格筋肥大・I 型線維増加
Siami G ら (1991)	血液透析症例 14 名 二重盲検法	2g/日・静脈内・3 回/週・ 6 カ月	筋力改善 (4 例/7 例) 遊離脂肪酸酸化 改善するも有意差に至らず
Feinfeld DA ら (1996)	血液透析症例 6 名	1.98g/日・経口・8 週間	血清ミオグロビン濃度低下 透析中筋脱力・痙攣軽減
Sakurauchi Y ら (1998)	血液透析症例 30 名	0.5g/日・経口・12 週間	血漿・骨格筋カルニチン濃度上昇 筋力低下・疲労・痙攣の軽減

表6 透析症例の貧血に対するL-カルニチン補充の効果

報告者(年)	対象症例	投与量・方法・期間	効果
Trovato GMら(1982)	血液透析症例24名 無作為二重盲検	1.6g/日・経口・1年間	ヘマトクリット増加
Berard Eら(1992)	小児血液透析症例2例	1—3mg/回・静脈内・9—12カ月	EPO抵抗性貧血改善
Labonia WDら(1995)	血液透析症例24名 偽薬対照	1g/日・静脈内・6カ月	rHuEPO必要量減少(7例/14例)
Boran Mら(1996)	血液透析症例14名	0.04—0.06mg/kg/週・静脈内 投与・9カ月	rHuEPO必要量半減
De los Reyes Bら(1997)	血液透析症例30名	3—5mg/kg・透析後 静脈内投与・1または6カ月	赤血球カルニチンパルミチン酸転移 酵素活性・長鎖アシルカルニチン・ 遊離カルニチン比改善
Kletzmayer Jら(1999)	血液透析症例40名 無作為二重盲検	5または25mg/kg・透析後 静脈内投与・8カ月	rHuEPO必要量減少(8例/19例) 赤血球寿命延長(2例/5例)

表7 透析症例の心機能に対するL-カルニチン補充の効果

報告者(年)	対象症例	投与量・方法・期間	効果
Suzuki Yら(1982)	血液透析症例17名	2g/回・経口・透析開始2時間後	透析中血漿カルニチン濃度減少の抑制 透析中血漿遊離脂肪酸増加の抑制 透析中不整脈発生抑制
Fagher Bら(1985)	血液透析症例28名	2g/回・静脈内・3回/週・8週間	血漿・骨格筋カルニチン濃度増加 心機能(駆出率・拡張機能)改善無し
Khoss AEら(1989)	小児血液透析症例6名	15—30mg/kg・18カ月	心機能(左心室内径短縮率・短縮速度) 改善
Van Es Aら(1998)	血液透析症例16名	1g/回・静脈内・3回/週・3カ月	心機能(左心室駆出率)改善・ 特に透析時血圧低下症例
Trovato GMら(1998)	血液透析症例60名 二重盲検	1g/日・静脈内透析後・3回/週と 1g/日・経口・4回/週・3年	心機能(駆出率)改善
Topaloglu Rら(1998)	小児血液透析症例13名	20—40mg/kg・静脈内透析後 3回/週・3カ月	心機能(駆出率)改善無し
Sakurabayashi Tら(1999)	血液透析症例10名	20—10mg/kg/日・経口・8週間	心機能(左心室内径短縮率)改善無し

価不十分とも考えられる。透析時血圧低下の減少³¹⁾、運動耐容能改善の報告もあり^{10, 20)}、負荷時の心機能など心予備能も検討すべきであろう。

脂質代謝に対する効果の評価も様々である(表8)。末期腎不全症例では肝臓や脂肪組織などの脂質代謝酵素活性の異常に基づき血清脂質濃度の異常として、中性脂肪高値、HDLコレステロール低値が見られる。Lacourら³²⁾は経口投与で中性脂肪低下、HDLコレステロール増加を認めた。しかし、Weschler A³³⁾やWanner³⁴⁾らはカルニチンの多量投与で血清脂質濃度の異常が悪化することを報告した。最も大きい二重盲検試験はColperら³⁵⁾の報告であるが、半年間の投与で血清脂質濃度は変化していない。対象症例・投与期間の差も考えられるが、多量投与ではカルニチンが十

分に利用されず、かえって脂質濃度が上昇しており、尿毒症病態の脂質代謝異常の律速段階がカルニチン欠乏だけではなく、その補充だけでは十分には改善しないのであろう。

最近ではカルニチン補充で透析症例のQOLが高められるという検討がされている。Sloanら³⁶⁾は広く受け入れられている指標であるSF36を用いて、Lカルニチン1g透析前後経口投与で約3カ月の観察期間でgeneral health, physical functionの改善を認めている。しかしその後6カ月までの投与でこの改善は持続しなかった。これに対して、L-カルニチンの長期投与が血液透析症例の栄養状態を改善するという報告がされた。Trovatoら³⁷⁾は血液透析症例に偽薬を対照にしてL-カルニチン1g/日を2—5年間投与し、

表 8 透析症例の脂質代謝に対する L-カルニチン補充の効果

報告者 (年)	対象症例	投与量・方法・期間	効果
Lacour B ら (1980)	血液透析症例 51 名	D-L カルニチン 2.4g/日・ 経口投与・30 日間	中性脂肪濃度減少・HDL コレステロール 濃度増加
Weschler A ら (1984)	血液透析症例 10 名 偽薬対照	L-カルニチン 3g/日・ 経口・5 週間	中性脂肪濃度増加・血小板凝集能亢進
Wanner C ら (1986)	血液透析症例 23 名	L-カルニチン 1g/回・ 透析後静脈内・12 週間	中性脂肪濃度増加・総 HDL コレステロー ル濃度変化なし
Ahmad S ら (1989)	血液透析症例 8 名	L-カルニチン 20—10mg/kg・ 透析後静脈内・6—18 カ月	脂肪酸分画改善 (必須脂肪酸欠乏の一部改 善)
Zilleruelo G ら (1989)	血液透析症例 9 名 偽薬対照 緩衝液比較 (酢酸と重曹)	L-カルニチン 1g/回・ 透析後静脈内・3 カ月	酢酸透析症例で中性脂肪減少・HDL コレ ステロール濃度増加
Gloeggler A ら (1989)	小児血液透析症例 7 名 IV 型高脂血症	L-カルニチン 5mg/kg・ 透析後静脈内・5 カ月	中性脂肪濃度減少・HDL コレステロール 濃度増加
Maeda K ら (1989)	血液透析症例 12 名	L-カルニチン 1.2g/日・ 経口・12 週間	酢酸透析中の遊離脂肪酸増加抑制・酢酸濃 度低下
Golper TA ら (1990)	血液透析症例 82 名 二重盲検	L-カルニチン 20mg/kg・ 透析後静脈内・6 カ月	脂質濃度に変化無し
Elisaf M ら (1998)	血液透析症例 28 名 緩衝液比較 (酢酸と重曹)	L-カルニチン 5mg/kg・ 透析後静脈内・6 カ月	中性脂肪濃度減少 (中性脂肪高値症例のみ) 緩衝液 (酢酸と重曹) で差無し

血清蛋白, アルブミン濃度が有意に高くなること, 蛋白摂取率が改善することを示した. このようにカルニチン補充は患者厚生に有用であると考えられるようになってきている.

以上のような透析症例の合併症はカルニチン補充によって改善しうるため, これらの病態にはカルニチン欠乏が関与していると考えられる. 一方これらの報告から幾つかの問題が浮かび上がってくる. 第 1 にカルニチン補充の効果が症例毎に異なることである. 透析維持期間によりカルニチン代謝異常はその程度が異なるため, 効果の評価には対象症例の透析期間を考慮すべきであろう. しかし, 骨格筋・透析時合併症・腎性貧血改善ともに 5—6 割の症例に効果が認められ, また rHuEPO 必要量が多い症例ほどその節減効果が高い, 心機能低下例にその改善効果が著明であるなど, 症例毎にカルニチン感受性が異なっていることが明らかである. カルニチン欠乏による骨格筋・心筋・赤血球の障害程度が個々の症例で異なるのであるが, その原因は明らかではない. 第 2 に投与期間の問題である. 骨格筋形態の変化, すなわち痩せや筋原線維の増加には長期間の投与が必要である. これとは対照的に長期投与の効果減衰も認められる. カルニチン代謝がエネルギー代謝の律速因子であるのか, 他の因子が重要で

あるのか, いずれにしてもカルニチン補充だけで尿毒症におけるエネルギー代謝異常を正常にできるとは考えにくい. カルニチン補充によりアシルカルニチンが著増するように, アシル化合物の蓄積, すなわち酸化・エネルギー産生の障害が反応経路のその他の部位にも存在し, カルニチン補充の効果減衰の原因になっているのかもしれない. 第 3 に投与方法の問題である. 投与量は未確定で, 当初多量に投与されたが, 脂質代謝に悪影響が示唆され, 少量投与が遜色ない効果を果たすことから最近是比较的少量投与が推奨されている. 投与経路は欧米では静脈内投与が主体である. 経口投与・透析液混入との比較検討はされていない.

7 現状と問題点

以上に透析症例におけるカルニチン欠乏の意義とその補充の効果について記述した. 長期透析症例に現れるカルニチン代謝の異常は他の臨床病態や動物実験モデルには無いユニークなもので, 透析症例の尿毒症病態にどのように関与しているか研究されている段階である. カルニチンが関与する生体機能を直接計測できなければ, 補充による効果から推測することになる. これらの生体機能を正常にするには尿毒症状態でカルニチンをどのような代謝状態に置くのがよいのか, と

りあえずは血清濃度を参考にするが、健常人から求めたいいわゆる正常値ではなく、透析症例における至適値が定められるべきであろう。前記の投与適応症例の選別、投与量・方法・時期・期間の問題が解決されなければならない。

現在日本ではL-カルニチンは透析症例に保険適応となっている製剤は無く、限られた先天性疾患（プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症）にのみ使用可能な orphan drug として扱われている。また濃度測定も保険適応外である。経口薬では剤型による compliance の問題もある。治療法の確定には、医療経済面、QOL の評価を含めた二重盲検試験と、投与効果の有無を決定する因子の解明による対象症例の層別化が必要である。

8 勧められる投与方法

カルニチン補充の適応となる腎不全症例は現在のところ以下のように考えられる。

透析導入後数年を経過し、血清遊離カルニチン濃度が健常人の正常範囲以下で、

- ① 筋力低下・透析時筋痙攣
- ② エリスロポエチン抵抗性貧血
- ③ 心収縮力低下・不整脈
- ④ IV 型高脂血症

である。

投与量・方法は、10 mg/kg/日の経口・連日または透析後投与とし、3-6 カ月を1コースとして効果を判定し、継続投与の適否を決定する。

9 結語

尿毒症症例の長期生存を可能にしてきた透析療法は、代用腎として生体内に蓄積する尿毒症物質の除去とホメオスターシス維持のために行われるが、不完全な非選択的除去であるため、カルニチンの場合にみられるような代謝異常を形成してくる。生体環境の補正で長期健康寿命を得るためには、この不完全な治療を補う手段が確立されなければならない。カルニチン補充はその一歩と考えられる。長期透析症例に起こる骨格筋や心臓合併症は治療より予防が第一で、カルニチン投与は骨格筋・心機能維持のために必要な補充と位置付けられるべきであろう。

文 献

- 1) Hoppel C: The physiological role of carnitine. L-carnitine; edited by Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, Academic press, London, P5, 1992.
- 2) Wanner C, Hoel WH: Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron*, 50; 89, 1988.
- 3) Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science*, 179; 899, 1973.
- 4) Abrahamsson K, Eriksson BO, Holme E, et al: Pivalic acid-induced carnitine deficiency and physical exercise in humans. *Metabolism*, 45; 1501, 1996.
- 5) Paulson DJ: Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*, 180; 33, 1998.
- 6) Wanner C, Foerstner-Wanner S, Roessle C, et al: Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int*, 32; S132, 1987.
- 7) Leschke M, Rumpf W, Eisenhauer T, et al: Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int*, 24; S143, 1983.
- 8) Rodriguez-Sagade S, Pena CA, Novoa JMPD, et al: Carnitine deficiency in hemodialysed patients. *Clin Chim Acta*, 159; 249, 1986.
- 9) Savica V, Bellinghieri G, Stefano CD, et al: Plasma and muscle carnitine levels in hemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron*, 35; 232, 1983.
- 10) Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JI, et al: Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 41; 1613, 1992.
- 11) Constantin-Teodosiu D, Kirby DPJ, Short AH, et al: Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 49; 158, 1996.
- 12) Amair P, Gregoriadis A, Rodela H, et al: Serum carnitine in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Bull*, 1; 11, 1982.
- 13) Moorthy AV, Shug AL: Elevated plasma carnitine levels in patients on CAPD. *Perit Dial Bull*, 5; 175, 1985.
- 14) Wanner C, Foerstner-Wanner S, Schaeffer G, et al: Serum free carnitine, carnitine esters and lipids in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Nephrol*, 6; 206, 1986.
- 15) Horie M, Hasegawa M, Nakamura Y, et al: Carnitine in CAPD patients. *臨牀透析*, 16; 183, 2000.
- 16) Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, et al: Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 19; 480, 1999.
- 17) Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H: The role of L-carnitine

- in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J*, 47; 1391, 1983.
- 18) Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, et al: Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, 32; 258, 1998.
 - 19) Kooistra MP, Struyvenberg A, van Es A: The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron*, 57; 127, 1991.
 - 20) Ahmad S, Robertson T, Golper TA, et al: Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int*, 38; 912, 1990.
 - 21) Siami G, Clinton ME, Mrak R, et al: 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*, 57; 306, 1991.
 - 22) Fagher B, Cederblad G, Eriksson M, et al: L-carnitine and hemodialysis: double blind study on muscle function and metabolism and peripheral nerve function. *Scand J Clin Lab Invest*, 45; 169, 1985.
 - 23) Trovato GM, Ginardi V, Marco VD, et al: Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res*, 31; 1042, 1982.
 - 24) Labonia WD: L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 26; 757, 1995.
 - 25) Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al: Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *kidney Int*, 55; S93, 1999.
 - 26) Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, et al: Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron*, 72; 574, 1996.
 - 27) Coratelli P, Bongiorno E, Petrarulo F, et al: Pathogenic aspects of uremic cardiomyopathy. *Miner Electrolyte Metab*, 15; 246, 1989.
 - 28) Khoss AE, Steger H, Legenstein E, et al: L-carnitine therapie und Myokardfunktion bei chronisch haemodialysierten Kindern. *Wien Klin Wochenschr*, 101; 17, 1989.
 - 29) Van Es A, Henry FC, Kooistra MP, et al: Amelioration of cardiac function in patients on hemodialysis. *Contrib Nephrol*, 98; 28, 1992.
 - 30) Golper TA, Ahmad S: L-carnitine administration to hemodialysis patients: has its time come? *Semin Dial*, 5; 94, 1992.
 - 31) Riley S, Rutherford S, Rutherford PA: Low carnitine levels in hemodialysis patients: relationship with functional activity status and intra-dialytic hypotension. *Clin Nephrol*, 48; 392, 1997.
 - 32) Lacour B, Di Giulio S, Chanard J, et al: Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients. *Lancet*, 2; 763, 1980.
 - 33) Weschler A, Aviram M, Levin M, et al: High dose of L-carnitine increases platelet aggregation and plasma triglyceride levels in uremic patients on hemodialysis. *Nephron*, 38; 120, 1984.
 - 34) Wanner C, Wieland H, Waeckerle B, et al: Ketogenic and antiketogenic effects of L-carnitine in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 36; S264, 1989.
 - 35) Colper TA, Wolfson M, Ahmad S: Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int*, 38; 904, 1990.
 - 36) Sloan RS, Kastan B, Rice SI, et al: Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis*, 32; 265, 1998.
 - 37) Trovato GM, Iannetti E, Murgo AM, et al: Body composition and long-term levo-carnitine supplementation. *Clin Ter*, 149; 209, 1998.