

腎性貧血とカルニチン

櫻林 耐

信楽園病院腎センター

key words : 腎性貧血, カルニチン, 慢性腎不全, 血液透析

要 旨

貧血は末期腎不全症例に最も頻繁に認められる合併症である。

近年慢性血液透析症例の貧血治療に L カルニチン補充が有効であるという報告がされている。2002 年の Hurot らのメタアナリシスでは維持血液透析症例の腎性貧血に対し、rHuEPO 導入前は L カルニチン補充でヘモグロビン濃度が改善、rHuEPO が一般に使用されてからは rHuEPO 使用量減少、rHuEPO 抵抗性の改善が見られ、貧血治療に対する効果が確認された。しかしこの機序は明らかではない。腎不全では赤血球膜脂質代謝に関わる carnitine palmitoyl transferase・glycerophospholipid acyltransferase 活性、赤血球の形態維持に必要な Na-K ATPase 活性が低下しているが、外因性の L カルニチン補充により活性が改善し、赤血球抵抗性が高められ赤血球寿命短縮が軽減することや赤芽球形成促進、酸化ストレスに対する一次予防効果が想定されている。さらに適応症例や投与法の確立が望まれる。

1 腎性貧血の原因

貧血は末期腎不全症例に最も頻繁に認められる合併症である。貧血の原因は一般に、赤血球産生の低下、赤血球の喪失（出血）、赤血球の破壊の亢進（溶血）に大別される。腎不全・透析治療に関連した病態にはそれぞれの範疇に原因となる因子が含まれている（図

1）。この中でも赤血球寿命短縮（出血・溶血）と EPO 産生低下が主で、rHuEPO 導入により末期腎不全症例の貧血治療に劇的な改善が見られたが、rHuEPO の低反応性症例の存在・副作用・医療経済上の問題がありさらなる工夫改良が必要である。

rHuEPO 低反応性貧血症例に L-カルニチンを補充すると貧血が改善または rHuEPO 必要投与量が節減できるという報告がされている。ここでは、カルニチンの赤血球における役割、透析症例における赤血球カルニチン代謝の異常、補充の効果とその機序推測、投与方法（投与対象：有効例・無効例について、投与量）の順に検討したい。

2 カルニチンの赤血球における役割

カルニチン（3-hydroxy-4-N-trimethylammonio-butanoate）は分子量 162 の水溶性アミンで、生体内では図 2 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 (CoA) とカルニチンの間を転移する。カルニチンは脂肪酸代謝に必須であり、骨格筋や心筋は脂肪酸酸化を主なエネルギー源にしている。腎不全症例ではカルニチンの代謝障害があり、その補充により骨格筋・心機能障害の改善が一部の症例に見られる¹⁾。

赤血球はミトコンドリアを欠き、純粋に解糖系でエ

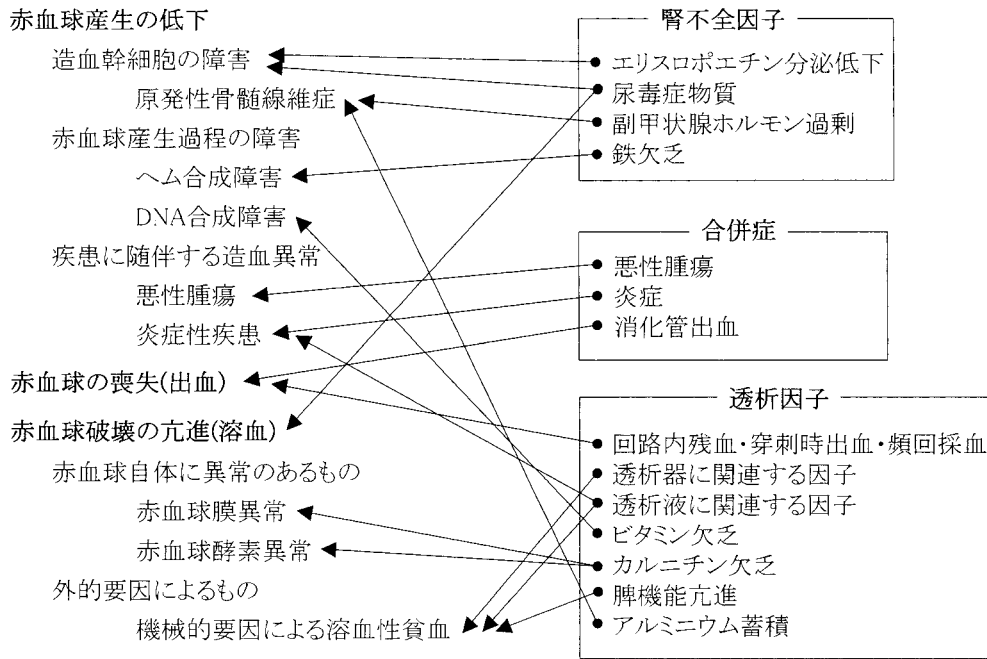


図1 末期腎不全症例の貧血の原因

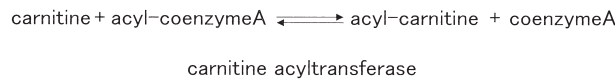


図2 カルニチンの存在様式

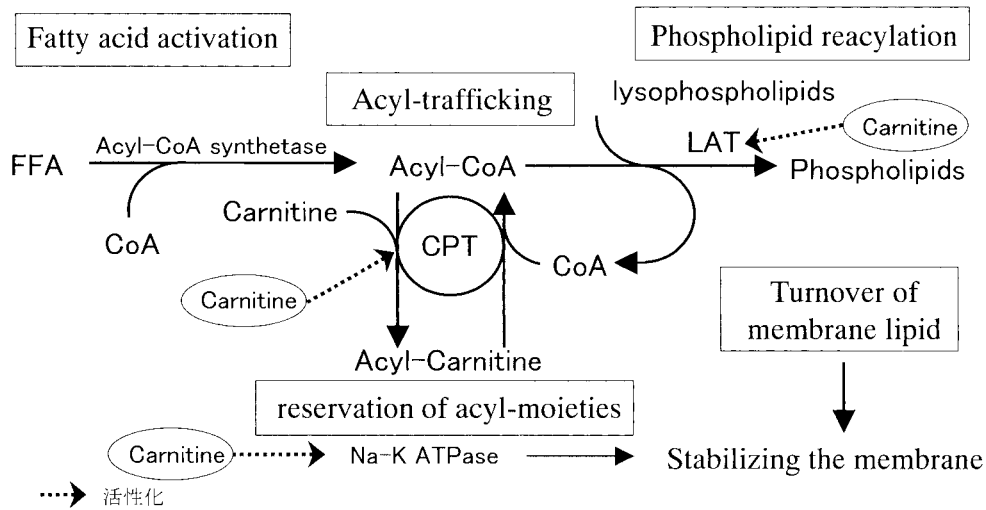


図3 赤血球におけるカルニチンの役割

acyl-carnitine がアシル基の赤血球内貯蔵となり、CPT は acyl-CoA と CoA との平衡を調節し脂肪酸を活性化、また LAT により lysophospholipid は膜リン脂質に再度取り込まれ、膜脂質の turnover が行われる。末期腎不全症例では CPT・LAT・Na-K ATPase 活性が低下しているが、カルニチン補充により改善し、赤血球膜が安定化する。FFA: free fatty acid, CPT: carnitine palmitoyl transferase, LAT: glycerophospholipid acyltransferase (文献 8 より改変)

エネルギー産生を行うので、カルニチンの存在意義については明らかではなかった。成熟赤血球内にカルニチンが存在することは Cooper らにより証明されたが、

カルニチンは成熟赤血球膜を透過しないため赤血球形成過程の細胞の遺残であろうと考えられた²⁾。

1990 年代にこの機能が検討された。Ramsay らは

成熟赤血球に carnitine palmitoyl transferase (CPT) が存在し, CoA とカルニチン間のアシル基の転送をつかさどっていることを証明した³⁾. Arduini らはまずカルニチンが赤血球膜安定性に関与していることを示し⁴⁾, 次に細胞質の長鎖脂肪酸はその活性化に遊離 CoA が必要であるため, CPT が赤血球アシル CoA プールの大きさを調節して膜修復の主要過程である膜磷脂質の再アシル化に影響すること, アシルカルニチンプールは活性化アシル基の貯蔵となっていることが関連していると説明した^{5, 6)}. Butterfield らは赤血球細胞骨格スペクトリンとアクチンの構成を強固にする働きを示唆した⁷⁾. このようにカルニチンは赤血球膜の基質貯蔵, 膜磷脂質の turnover や構築蛋白に関連し, 赤血球の安定性を維持する役割を担っている (図 3)⁸⁾.

3 透析症例における赤血球カルニチン代謝の異常

血液透析症例では透析液にすべてのカルニチン分画が喪失し, 血清濃度は遊離カルニチンの低下, アシルカルニチン/遊離カルニチン比高値になる. これに対して血液透析中には赤血球内カルニチンは変化しない⁹⁾. 血液透析症例の赤血球内カルニチン濃度は, 遊離カルニチンの増加, 短鎖・長鎖アシルカルニチンは正常範囲で, 遊離カルニチン/総カルニチン比が増加している¹⁰⁾. この値には報告による差が多少あり^{11, 12, 13)}, 測定法, 対象例の透析期間・食習慣が影響している可能性がある.

一方, 慢性血液透析症例赤血球のカルニチン代謝異常には赤血球 CPT 活性低下が関与している¹⁴⁾ことが示されており, またカルニチン補充で CPT 活性は改善する¹¹⁾. CPT 活性には副甲状腺機能亢進の関与も考えられ, ラットでは副甲状腺ホルモンにより心ミトコンドリア CPT 活性が低下し, 長鎖・短鎖アシルカルニチン酸化が減少する¹⁵⁾.

腎性貧血とカルニチン濃度の関連が報告されている. Kooistra らは血液透析症例の血清総・遊離カルニチン濃度を計測し, 貧血群では非貧血群より有意に総・遊離カルニチンが低値であったことを報告した¹⁶⁾. また rHuEPO 必要量と血漿総カルニチン濃度が逆相関し, 同様に Matsumura らもヘマトクリット維持のための rHuEPO 量は血清総カルニチン, 遊離カルニチンに逆相関することを報告した¹⁷⁾.

このように末期腎不全症例では, カルニチン代謝の異常すなわち遊離カルニチンの相対的不足により, 赤血球 CPT 活性が障害され, 赤血球内カルニチン分画の異常, 赤血球膜代謝に必須のカルニチンを介した脂肪酸代謝の障害が起きる.

4 補充の効果

rHuEPO 導入前は Trovato らにより, 1年間・1.6 g/日の経口投与で血液透析症例の Ht 上昇が報告された¹⁸⁾. rHuEPO 導入後は静脈内補充により二重盲検が行われ, およそ半数の症例に EPO 減量効果, 3-4割の rHuEPO 減量が可能であった (表 1). Matsumoto ら¹³⁾は rHuEPO 抵抗性貧血症例を対象にして経口投与し, 36% の症例に 2% の Ht 上昇を認め, 鉄利用の改善も認めた. Hurot らのメタアナリシス¹⁹⁾では, 1978年から1999年まで83の前向き試験 (そのうち21が無作為試験) を評価し, 維持血液透析症例に対するカルニチン補充の効果を総括した. 腎性貧血に対しては, エリスロポエチン導入前は L-カルニチン補充でヘモグロビン濃度が改善, rHuEPO が一般に使用されてからは rHuEPO 使用量減少, EPO 抵抗性の改善が見られ, 貧血治療に対する効果は確実であると結論した (図 4). Mantovani らは経済効果を試算し, Labonia らがカルニチン投与により反応群では rHuEPO 使用量が 38% 減量できたため, 34.5% の rHuEPO 費用削減になるとした²⁰⁾.

5 効果の機序推測

末期腎不全症例では, 蓄積した尿毒素, 酸化ストレスの亢進, 透析治療に伴う透析膜・透析液との接触などにより赤血球膜が傷害を受ける. 末期腎不全症例では赤血球浸透圧抵抗性・赤血球変形能が低下しているが, カルニチン補充によりこれらの改善が示されている^{17, 21, 22, 23)}. その機序は以下のように考えられている (図 3, 図 5).

腎不全では赤血球 CPT・glycerophospholipid acyltransferase (LAT) 活性が低下しているため赤血球膜へのアシル基移送が障害され, ラジカルで傷害された脂肪酸の修復ができず, lysophospholipid が蓄積し, 溶血が促進する. 外因性の L-カルニチン補充により成熟前の赤血球前駆細胞に取り込まれ,

表 1 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 (1982)	血液透析症例 24 名 無作為二重盲検	1.6 g/日・経口・1 年間	ヘマトクリット増加
Berard E (1992)	小児血液透析症例 2 例	1-3 mg/回・静脈内・9-12 カ月	EPO 抵抗性貧血改善
Labonia WD (1995)	血液透析症例 24 名 偽薬対照	1 g/日・静脈内・6 カ月	rHuEPO 必要量減少 (7 例/13 例) rHuEPO 必要量 38.1% 減少
Boran M (1996)	血液透析症例 14 名	0.04-0.06 mg/kg/週・静 脈内投与・9 カ月	rHuEPO 必要量半減
Kavadias D (1996)	血液透析症例 8 例	2 g 静注・5 カ月	rHuEPO: 50-60 U/kg/HD 使用から 20-25 U/kg /HD に減
De los Reyes B (1997)	血液透析症例 30 名	3-5 mg/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 (1999)	血液透析症例 40 名 無作為二重盲検	5 または 25 mg/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)
Matsumoto Y (2001)	EPO 抵抗性の血液透析 症例 14 例	500 mg/日・経口・3 カ月	36% の症例に 2% の Ht 上昇 Ht の有意の上昇, TIBC の増加, フェリチンの減少

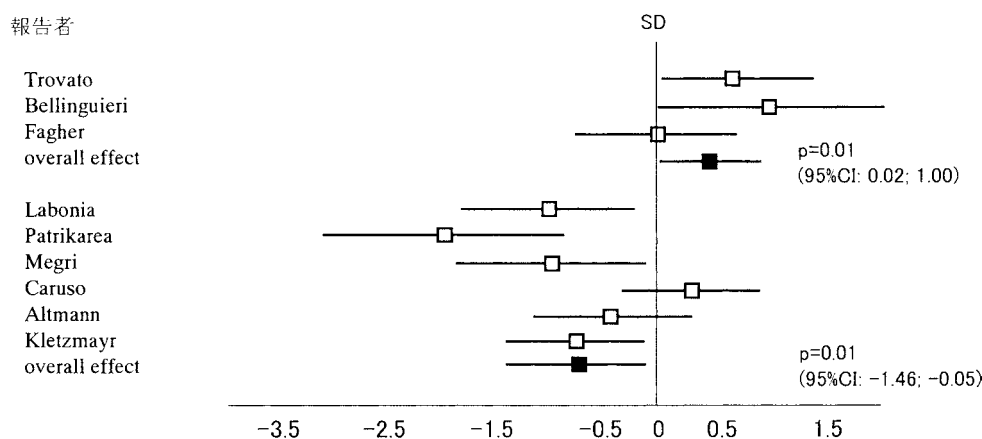


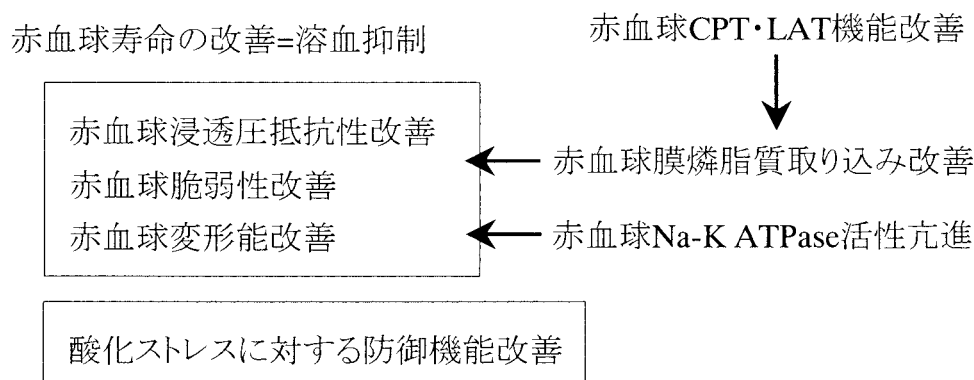
図 4 L-カルニチンの貧血・エリスロポエチン必要量に対する影響: Huot らのメタアナリシス
上段が貧血の改善, 下段がエリスロポエチン必要量に対する影響で, 各報告の平均値, 標準偏差と全報告の平均値, 標準偏差, p 値, 信頼限界を示している。
(文献 19 より改変)

CPT・LAT 活性を促進し, 赤血球内長鎖アシル CoA/遊離 CoA 比が増加し, 長鎖アシルカルニチン/遊離カルニチン比が低下, 赤血球膜のアシル基移送・磷脂質修復を改善する^{11,14}). 尿毒症血漿は Na-K ATPase 活性を障害するが²⁴, 外因性の L-カルニチン補充により赤血球内長鎖アシルカルニチン (Na-K ATPase を阻害する) が減少し²⁵, 赤血球 Na-K ATPase 活性を高めて²⁶赤血球の形態維持を助けることによる。またこの酸化ストレス自体に対する一次予防効果も報告されている²⁷。

さらに Matsumura らは, 胎児マウスの培養肝細胞を用いた in vitro の研究で palmitoyl carnitine により赤芽球形成が促進することを報告し, 赤血球形成にも関与していることを推測している²⁸。

6 投与対象 (有効例・無効例), 投与量について

前述のように L-カルニチン補充で, rHuEPO を減量できるのは約半数の症例であり, 有効例・無効例が存在する。これらの差の原因は明らかではない。Labonia らは対象 13 名中 7 例が rHuEPO 減量可能



赤芽球系形成を促進

図5 L-カルニチン補充による腎性貧血改善効果の機序（推定）

（反応群）で、6例は減量不可能（非反応群）であったが、rHuEPO量、内因性EPO濃度が反応群で高い傾向にあったものの臨床的に両群に有意差を認めなかった²⁹⁾。Kletzmayerらは反応群ではカルニチン補充後血漿遊離・総カルニチンは変化せず赤血球遊離・総カルニチンが増加し血漿/赤血球比が低下したが、非反応群では血漿・赤血球濃度ともに上昇したことから、赤血球前駆細胞のカルニチン取り込みの差を想定した¹²⁾。しかし現在のところ有効症例の投与前判定は不可能で、L-カルニチン投与後反応を3-6カ月観察して判定する必要がある。

投与量は少量が勧められている。Wannerらはカルニチン負荷を行い赤血球カルニチン代謝は緩徐であることをとめ、多量（5または15 mg/kg*3回/週静脈内）の補充では赤血球カルニチン濃度が高値になり投与中止後長期間減少せず、少量（1 mg/kg*3回/週静脈内）投与で遊離カルニチンが増加した症例では中性脂肪などが低下したことを根拠にしている¹⁰⁾。Berardらもこれに習い2小児例（EPO抵抗性貧血、低心機能、低カルニチン濃度）に少量投与（1-3 mg/kg 静脈内）を行ったところ貧血が改善した³⁰⁾。

7 まとめ

透析技術の進歩により末期腎不全症例の長期生存が可能になったが、そのQOLと生命予後を脅かす合併症がまだ障害として残っている。より優れた透析、より良好な栄養状態をより経済的に目指していくためにrisk-benefit比が小さい補充療法が有用なのではないかと考えられる。カルニチン補充もその一つである。

ここでは腎性貧血とカルニチンの関連を検討したが、投与方法（対象・投与時期と期間・投与経路・投与量）の確立により、末期腎不全の代謝障害の解析とその治療を、症例毎により向上しうるのではないだろうか。

文 献

- 1) Golper TA, Ahmad S: L-carnitine administration to hemodialysis patients: has its time come? *Semin Dial*, 5; 94, 1992.
- 2) Cooper MB, Forte CA, Jones DA: Carnitine and acetylcarnitine in red blood cells. *Biochem Biophys Acta*, 959; 100, 1988.
- 3) Ramsey RR, Manchinelli G, Arduini A: Carnitine palmitoyltransferase in human erythrocyte membrane: Properties and malonyl-CoA sensitivity. *Biochem J*, 275; 685, 1991.
- 4) Arduini A, Rossi M, Mancinelli G: Effect of L-carnitine and acetyl L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability. *Life Sci*, 47; 2395, 1990.
- 5) Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL et al: Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocyte. *J Biol Chem*, 267; 12673, 1992.
- 6) 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*, 187; 353, 1992.
- 7) Butterfield DA, Rangachari A: Acetylcarnitine

- increases membrane cytoskeletal protein-protein interactions. *Life Sci*, 52; 297, 1993.
- 8) Matusmoto Y: L-カルニチンと筋肉症状・心筋症・EPO抵抗性貧血との関係. 透析患者のカルニチン欠乏症候群; 天野 泉編, 腎と筋・エネルギー研究会, P24, 1998.
 - 9) Jackson JM, Lee HA: L-carnitine and acetyl-L-carnitine status during hemodialysis with acetate in humans: A kinetic analysis. *Am J Clin Nutr*, 64; 922, 1996.
 - 10) Wanner C, Waeckerle B, Boeckle H, et al: Plasma and red blood cell carnitine and carnitine esters during L-carnitine therapy in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 51; 407, 1990.
 - 11) De los Reyes B, Navarro JA, Perez-Carcia R, et al: Effects of L-carnitine on erythrocyte acyl-CoA, free CoA, and glycerophospholipid acyltransferase in uremia. *Am J Clin Nutr*, 67; 386, 1998.
 - 12) Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al: Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 55; S93, 1999.
 - 13) Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, et al: Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif*, 19; 24, 2001.
 - 14) De los Reyes B, Perez-Garcia R, Liras A, et al: L-carnitine normalizes the reduced carnitine palmitoyl transferase activity in red cells from hemodialysis patients (letter). *Nephrol Dial Transplant*, 12; 1300, 1997.
 - 15) Smogorzewski M, Perna AF, Borum P, et al: Fatty acid oxidation in the myocardium: Effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int*, 34; 797, 1988.
 - 16) 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.
 - 17) Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I: Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron*, 72; 574, 1996.
 - 18) 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.
 - 19) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al: Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 13; 708, 2002.
 - 20) Mantovani LG, Belisari A: L-carnitine use in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, 34; 400, 1999.
 - 21) Berard E, Barillon D, Iordache A, et al: Low-dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients (letter). *Nephron*, 68; 145, 1994.
 - 22) Nikolaos S, George A, Telemachos T, et al: Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 22; 73, 2000.
 - 23) Vlassopoulos DA, Hadjiyannakos DK, Anogiatis AG, et al: Carnitine action on red blood cell osmotic resistance in hemodialysis patients. *J Nephrol*, 15; 68, 2002.
 - 24) Izumo H, Izumo S, DeLuise M, et al: Erythrocyte Na-K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest*, 74; 581, 1984.
 - 25) Donatelli A, Terrizzi C, Zummo G; et al: Effects of L-carnitine on chronic anemia and erythrocyte adenosine triphosphate concentration in hemodialyzed patients. *Curr Ther Res*, 41; 620, 1987.
 - 26) Labonia WD, Morelli OH Jr, Gimenez MI, et al: Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 32; 754, 1987.
 - 27) Vessela E, Racek J, Trefil L, et al: Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron*, 88; 218, 2001.
 - 28) Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, et al: Effect of L-carnitine and palmitoyl-L-carnitine on erythroid colony formation in fetal mouse liver cell culture. *Am J Nephrol*, 18; 355, 1998.
 - 29) Labonia WD: L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 26; 757, 1995.
 - 30) Berard E, Iordache A: Effect of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialyzed children: about two cases. *Nephron*, 62; 368, 1992.