

# カルニチン補充療法の光と影

鈴木正司

信楽園病院腎臓内科

key words : カルニチン, 粥状動脈硬化

## 要 旨

カルニチン (Carn) は赤味肉に豊富に含まれる trimethylamine (TMA) である。TMA は肝臓で TMA-oxide (TMAO) に代謝される。最近になって、この TMAO がマクロファージの foam cell 化を介して粥状動脈硬化を促進させることが指摘された。肉食主義者の血中 TMAO が低いことや、血中 Carn と TMAO が共に高い例では心血管病を有する傾向が強いことも判明している。さらに、動物に Carn を経口投与すると血中 TMAO が増加し、粥状硬化を促進させることも示されている。したがって、透析患者に長期に Carn の経口投与を行うさいには、このような事実を考慮に加えるべきである。

## 1 腎不全, 長期透析患者でのカルニチン欠乏

透析による長期生存が可能になっても、その平均余命は一般人口に比較しておよそ半分である。その死因の主たるものは、心不全, 感染症, 悪性腫瘍であり、ついで脳血管障害, 心筋梗塞 (冠動脈疾患) である。しかし、表面的には特筆されないものの、低栄養 (malnutrition) の存在は、MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) 症候群で知られるごとく無視できない。特に蛋白・熱量の不足による低栄養 (protein-energy malnutrition) 状態が長期透析患者では重要である。

水溶性アミンであるカルニチン ( $\gamma$ -trimethyl- $\beta$ -hy-

droxybutylobetaine) は細胞のエネルギー代謝に必須である。カルニチンおよびその原料 (lysine, methionine) は食肉, 乳製品に多く存在するが、保存期腎不全 (CRF) 患者や透析患者ではそれらの摂取制限が課せられている。したがって、CRF 患者や透析患者ではカルニチン摂取不足に陥りやすい。またカルニチンは肝, 腎, 脳でも合成・供給されているが、CRF では腎での合成分も低下する。このような観点からすれば、CRF および透析患者ではカルニチン減少～欠乏状態と言える。

加えて、腎でのカルニチン合成の低下も生じる。さらに腎不全では、アシル基が血中に蓄積してアシルカルニチンとなる。結果的に腎不全では遊離カルニチンが減少し、アシルカルニチンは増加する。一方では、カルニチンは分子量 162 と小さく、透析で容易に除去される。このような状況が長期に繰り返されるために、特に長期の透析患者ではカルニチン減少～欠乏が顕著となる。

## 2 カルニチン補充療法の効果

1980 年頃から透析患者に対するカルニチン (特に L カルニチン) 補充療法の効果が多数検討されてきた。そのメタ解析の結果<sup>1)</sup>、腎性貧血での効果 (エリスロポエチン (EPO) 登場前では Hb 濃度の改善, EPO 登場後ではその投与量の減少) が広く認められた。また易疲労感, 筋力低下, 筋痙攣 (透析中), 血圧低下の改善, ひいては QOL の改善も期待された。しかし

個々で有効な症例は観察されるものの、統合的な評価が困難であり、確証は得られていない。

さらにミトコンドリアでの長鎖脂肪酸のβ酸化、TCA サイクルによるエネルギー産生において、カルニチンは必須である。このことから、カルニチンは脂質代謝への好影響を及ぼすものと期待された。しかしメタ解析では、中性脂肪、総コレステロール、コレステロール分画への影響は確認されていない<sup>1)</sup>。

### 3 腸内細菌群による食物成分からの粥状硬化促進物質産生

わが国でも漸くLカルニチンが薬剤として投与可能となったが、米国の研究グループから2011年<sup>2)</sup>、2013年に興味ある報告が出され、カルニチンの補充療法に冷水を浴びせる形となっている。

まず彼らは、食物として摂取された脂質である phosphatidylcholine が腸内細菌群によって choline, trimethylamine N-oxidase (TMAO), betaine に代謝されることを見出した。さらにマウスに choline, TMAO, betaine を食餌に混入して与えると、マクロファージの scavenger receptors を増加させること、さらに TMAO, betaine を食餌に添加すると動脈の粥状硬化を促進させることを見つけた。また、マウスに choline を与えると、腸内細菌群により TMA が産生され、それが肝臓で TMAO に代謝されて、その結果、マクロファージ内でのコレステロール蓄積が増強し foam cell を形成するが、無菌マウスではこの現象が見られないこと、抗生物質を投与することで腸内細菌を死滅させておくとやはりこの現象が見られないことを証明した。さらに、肝臓で TMA から TMAO を産生させる酵素 (FMOs) を遺伝的に抑制させたマウスでは、高脂血症でも粥状硬化は出現しなかった。

つまり、食餌由来の phosphatidylcholine が腸内細菌群により choline→TMA→肝臓で TMAO に代謝され、これが動脈の粥状硬化を促進させるという筋書きを描いて見せたわけである。

### 4 カルニチン投与はマウスの動脈硬化を促進<sup>3)</sup>

カルニチンは赤味肉に豊富に含まれる trimethylamine である。したがって、肉を多く摂取することはカルニチンを多く摂取することになるが、これは取りも

直さず trimethylamine を沢山摂取することに他ならない。雑食性（肉でも野菜でもなんでも食べる）タイプのヒトは、完全菜食主義者や通常の菜食主義者と比較して、血中 TMAO 濃度が高い（TMAO 産生量が多い）。そして彼らの糞便中の細菌群を見ると、TMA を産生する細菌群が有意に多い。また血中Lカルニチン濃度が高く、同時に血中 TMAO 濃度が高い例では、心血管疾患 (CVD) を有する傾向が強くなり、心筋梗塞、脳卒中を発症、あるいは死亡するリスクが高い。

マウスに長期間Lカルニチンをサプリメントとして投与すると、腸管内の細菌構成が変化し、TMA の合成が亢進し、結果的に血中 TMAO 濃度が亢進し、粥状硬化の促進が認められた。またLカルニチンあるいは choline をサプリメントとして投与したマウスでは、マクロファージでのコレステロール逆転送が抑制された。

### 5 非菜食主義者と菜食主義者の死亡率の比較

対象者を非菜食主義者から完全菜食主義者の間で5群に分けて、平均5.8年間観察した米国での前向き cohort 調査の報告<sup>4)</sup>がある。それによると、対象者の各種背景因子やライフスタイルで調整しても、菜食主義者ではすべての死因を含めた死亡、非CVD（非癌）死亡、腎疾患死亡、内分泌疾患死亡の率が低く、この関連性は女性よりも男性間でより有意であった。

肉食の比率が多いほど、カルニチン摂取が多くなることは十分に想定されることであるため、先の動物実験やヒトでの観察結果と突き合わせるとなんとなく頷ける結果でもある。

### 6 透析患者へのLカルニチン投与

以上の報告を総合すると、よかれと考えて経口投与しているLカルニチンが、実は想定する効果とは逆に、長期的にはマイナスの影響を及ぼしている可能性も否定できない。透析患者ではもともと心血管疾患の頻度が高いことから、Lカルニチンの投与、特に長期に亘る場合にさいしては、一度はこれらの事実を考慮して見るべきであろう。

### 文 献

- 1) 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; 708-714, 2002.
- 2) Wang Z, Klipfell E, Bennet B, et al. : Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472; 57-63, 2011.
  - 3) Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19; 576-585, 2013.
  - 4) Orlich MJ, Singh PN, Sabare J, et al. : Vegetarian Dietary Patterns and Mortality in Adventist Health Study 2. *JAMA Intern Med*, 173; 1230-1238, 2013.