

血液透析患者の貧血に対する L カルニチン静注療法

——特に ESA 費節減効果について——

船越 哲 林田征俊 手島和代 江藤りか

長崎腎病院

key words : L カルニチン, 静注療法, ESA 費節減

要 旨

現在、本邦では透析患者の約 80% に ESA 製剤が投与されているが、これは包括医療となっている人工透析において技術料の大きな割合を占めるため、患者の Hb を適正に保ちつつ ESA 費を削減することは、医療経済上重要な課題である。L カルニチンは、透析患者の大多数で絶対的に不足しており（透析関連カルニチン欠乏症）、ESA 反応性低下の原因のひとつであるため、薬理作用を発揮する量の L カルニチン補充で是正が可能である。本邦ではこれまで経口剤での補充が主流であったが、2013 年に L カルニチン静注製剤が薬価収載され、経済的にも効率性でも有用性が期待される。

当院では、130 名の維持透析患者に、1,000 mg の静注 L カルニチンを毎透析時に投与したところ、6 カ月の時点で ESA 費が患者全体で 15% 削減されたが、投与 L カルニチン費がこの削減費を上回っていた。症例の中での ESA 減量可能症例・減量不能症例・評価困難症例はそれぞれ 1/3 ずつであり、その後に減量不能症例は投与中止、減量可能症例と評価困難症例は週 2 回に減量したところ、患者の平均 Hb にほとんど変化がないまま ESA 削減費が L カルニチン費を上回った。しかし、最初の 6 カ月分のマイナス分を回収するのに結局 2 年以上を要する計算となった。そこで、事前に L カルニチンによる ESA 減量可能症例を予見す

る因子を検討したが、決定的なものはいだせなかった。ただ、透析歴 3 年以上の患者で有効性が高い可能性があり、透析によるカルニチン喪失が示唆された。今後は L カルニチン補充に関する報告の集積を待つ必要がある。

はじめに

血液透析患者の大多数は著しいカルニチン欠乏をきたしており、最初の報告はすでに 1978 年になされている¹⁾。この原因のほとんどは、血液透析によるカルニチンの喪失と言われており、この病態は従来型の遺伝性または一次性（全身性）カルニチン欠乏症とは異なり、「透析関連カルニチン欠乏症（dialysis-related carnitine deficiency）」と称されることもある。症状・兆候としては大きく 3 項目に分類され、

- ① ESA 製剤に対し低反応の貧血
- ② 透析時低血圧・心筋症
- ③ 全身疲労感として現れる骨格筋機能障害

である。これらの症状は薬理作用量の L カルニチンの補充で是正可能と言われており、治療効果のエビデンスは貧血改善（ESA 減量）において最も強い²⁾。

本稿では、透析患者の腎性貧血に対する L カルニチンの投与による ESA 節減効果につき、医療経済の面も合わせて論じていきたい。また、本邦では従来剤型は経口であったが、2013 年に初めて静注製剤が薬価基準に収載され、当院で施行した L カルニチン静

Intravenous L-carnitine treatment for anemia in hemodialysis patients – evaluation for cost-effectiveness

Nagasaki Kidney Center

Satoshi Funakoshi

Masatoshi Hayashida

Kazuyo Teshima

注療法の効果についても報告する。

1 透析医療と ESA 製剤

日本透析医学会の「わが国の慢性透析療法の現況」によると、2012 年末の時点で、本邦の透析患者の 78.1% に ESA 製剤が投与されている。本年度改定の人工透析の診療報酬では、通常の血液透析の技術料は 2,030~2,330 点と低下し、またこれは包括医療であるため、ESA 費の占める割合は経営上重要事項となる。

年齢構成や地域性により、各施設での ESA 使用量に差はあるが、当院（長崎市、透析患者平均年齢 68.2 歳）では月平均の ESA 購入額は技術料の 9.0% であり、すべての材料費・薬剤費の中で群を抜いている。当然、腎性貧血ガイドラインを遵守するために必要量の ESA は投与せねばならず、ESA 抵抗性の改善は患者の安全管理とともに透析医療経営において問題となる。

2 透析患者のカルニチン欠乏症の診断

2003 年に、米国 National Kidney Foundation の Carnitine Consensus Conference にて「透析関連カルニチン障害に対する L カルニチンの使用に関する診療推奨事項」を策定した。これはガイドラインや標準治療とすることを意図したものではなく、best practice recommendation との注釈があるが、いまだにスタンダードとして引用されている²⁾。この中では、前述の症状に加えて血漿中カルニチン関連の測定についても言及されており、

- ① 血漿中遊離カルニチン濃度の低値またはアシルカルニチン/カルニチンの比の上昇は、透析関連カルニチン欠乏症の必須条件ではない
- ② 血漿中遊離カルニチン濃度が正常であっても、透析関連カルニチン欠乏症を除外する根拠としては“helpful”にとどまる

と示されている。

本邦では血漿中カルニチン濃度測定が保険適応でないため、測定のために高額な費用を支払うには勇気がいるが、AC/FC が高い患者は carnitine insufficiency に陥っている可能性が高く、保険適応されたら自施設の患者を一度は測定し、カルニチン分画のプロファイルを確認することは意味があると考えられる。一方、治療効果判定としての測定については、L カルニチン

を投与した後は当然血中濃度は上昇するものの、組織では欠乏という乖離は消えないため、意義はあまりないと思われる。

3 L カルニチン補充療法

同様に、前述の Carnitine Consensus Conference において、L カルニチン投与方法についても推奨されており

- ① 海外では経口投与は報告が少ないため推奨できないこと
- ② 静脈内投与の場合には 20 mg/kg であり、治療開始 3 カ月ごとに臨床効果を判定し、投与開始 9~12 カ月で臨床的な改善が得られない時には中止

とある²⁾。

本邦では、2013 年 2 月 26 日に静注剤が発売になり、静注の様々なメリットが注目されている。まず薬価からみて、文献的には、静注カルニチンは毎透析時に 500~1,000 mg を投与することが多く、毎透析時に投与した場合には、本剤の 1,000 mg の薬価が 934 円なので、1,868~2,802 円/週となる。一方、経口投与は 600~900 mg/日の報告が多く、300 mg の薬価 293 円として 4,102~6,153 円/週となる。加えて、静注では 100% 血中に入り組織に移行するため、現在では治療症例の半数近くが静注剤である。

経口投与に関する話題としては、2013 年 4 月の Nature Medicine に、カルニチンを経口投与したさいに腸内細菌叢を介してトリメチルアミン-N-オキサイド (TMAO) が産生され、酸化ストレスを介して動脈硬化を促進するとの報告がなされ、日本の一般メディアにまで大きな反響を呼んだ^{3~5)}。その後この論文は各所で議論されているが、この実験は動脈硬化が高度に起こりやすいマウスの実験が中心であること、人では 26 g/日に相当するような高用量を投与していることなど、カルニチン自体が元凶かどうかは疑問である。そもそも魚には多くの TMA や TMAO が含まれており、我々魚を食べる国民は動脈硬化が少ないことなど、本当にカルニチンを摂取すると動脈硬化が増えるのか、まだ結論は出ていないものの、否定的な意見が多い。

4 当院での L カルニチン静注による ESA 節減効果

カルニチン投与により ESA が節減できることは、

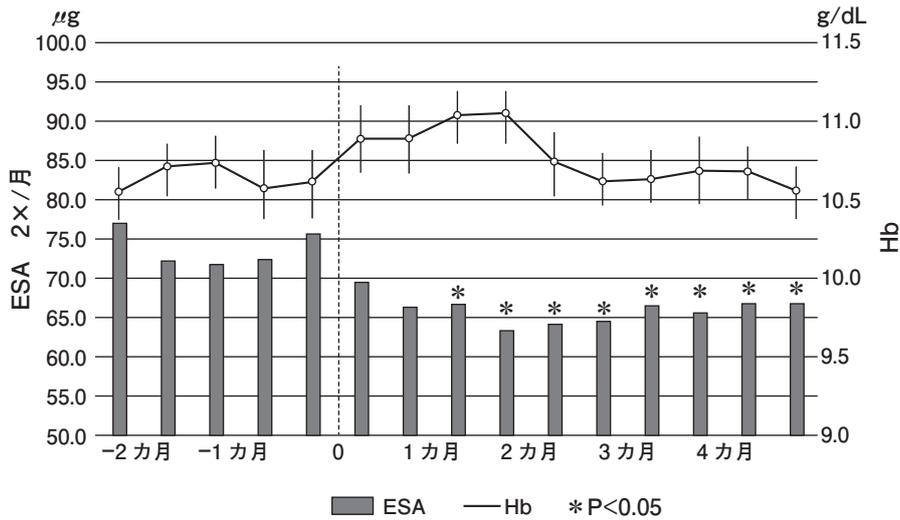


図1 Lカルニチン静注投与によるHbと平均ESA量の推移

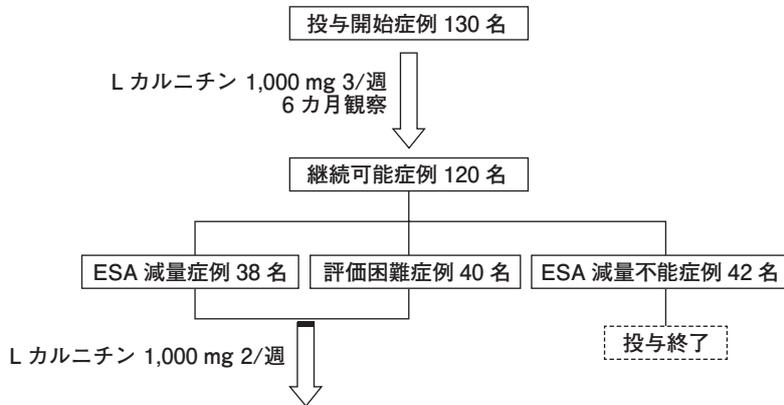


図2 当院におけるLカルニチン静注治療の経過

いくつかのメタアナリシスも含めてコンセンサスを得られている⁶⁻¹⁰⁾。本邦では静注Lカルニチン製剤のESA節減の報告がほとんどなかったため、当院で検討を行った。この臨床研究に当たっては、院内倫理委員会で承認を得たうえで、維持透析中の患者のうち無作為に130名の患者を抽出し、文書で同意を得た。

130名全例に1,000 mgの静注カルニチンを毎透析時で開始したが、実際の方法としては、現場の混乱を避けるために、一つのフロアで治療を受けている患者について臨床研究を行った。平均年齢75.2±10.5歳、C.E.R.A 81名・ダルベポイエチン39名であり、6カ月後にESA投与量の変化量と患者背景を検討した。

その結果、**図1**のように、全症例の平均でESA量は15%減少し、3カ月でプラトーに達した。**図2**に当院におけるLカルニチン静注投与のプロトコルを示すが、120名が6カ月間投与可能であった。脱落10例のうち4名に「静注投与時の不快感」が認めら

れたが、血液学的検査・生理学的検査等に異常は認められなかった。Lカルニチン静注の効果については、ESA減量例38名、減量不能例42名、炎症や鉄剤投与などで判定困難症例が40名であった。薬価ベースでのESA費は15%削減されたものの、Lカルニチン静注製剤の費用もかなり大きい。120名に対し1,000 mgを週3回投与すると、月あたり145万7,000円となり、6カ月の時点でESA費節減を大きく上回る結果となった。

そこで、Carnitine Consensus Conferenceの推奨の通り、**図2**に示すように、ESA減量不能症例(42名)ではLカルニチンの投与を中止とし、ESA減量例と判定困難症例合計78例ではLカルニチンを週2回の投与に減量とした。この結果、ESA費節減はLカルニチン費を上回り、かつ週2回の投与に減量とした後もESA投与量はゆるやかに減少傾向にある。しかし、非常に大まかな計算で恐縮であるが、**図3**の収支推移

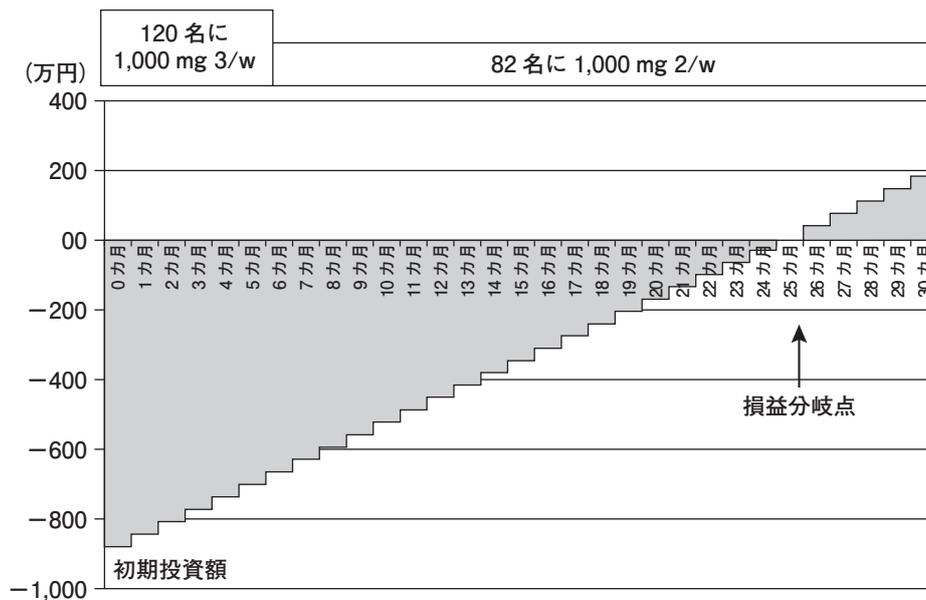


図3 収支推移

表1 Lカルニチン静注とESA節減に関する各因子

| 投与前 | 有効群 | 無効群 | p値 |
|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| 年齢(歳) | 62.25 ± 10.93 | 61.18 ± 12.42 | 0.604 |
| 透析歴(年) | 10.38 ± 8.53 | 9.90 ± 7.68 | 0.747 |
| Hb(g/dL) | 10.85 ± 0.92 | 11.15 ± 1.27 | 0.129 |
| ESA(μg 2×/月) | 54.41 ± 35.25 | 32.57 ± 35.83 | 0.001 |
| Alb(g/dL) | 3.83 ± 0.21 | 3.79 ± 0.23 | 0.248 |
| CRP(μg/dL) | 0.22 ± 0.70 | 0.18 ± 0.22 | 0.737 |
| iP(μg/dL) | 5.85 ± 1.19 | 5.73 ± 1.40 | 0.621 |
| ferritin(ng/mL) | 75.25 ± 89.75 | 83.64 ± 83.25 | 0.598 |
| T-SAT | 0.19 ± 0.09 | 0.23 ± 0.13 | 0.001 |
| TG(μg/dL) | 119.02 ± 112.27 | 98.55 ± 52.16 | 0.228 |
| T-Cho(μg/dL) | 172.31 ± 39.28 | 168.58 ± 31.81 | 0.573 |
| ret(%) | 1.58 ± 0.64 | 1.60 ± 0.77 | 0.834 |
| GNRI | 96.00 ± 4.81 | 95.20 ± 4.69 | 0.356 |
| FFA(mEq/L) | 0.34 ± 0.16 | 0.36 ± 0.26 | 0.768 |

に示すように、最初、全例にて毎透析時で開始したLカルニチン静注の「初期投資」の場合、ESA節減費で回収するのに要する期間、つまり病院経営ではなく医療費として考えた場合の損益分岐点は26カ月となった。

以上から、LカルニチンによるESA節減を考えた場合、「事前にLカルニチン反応性の高い症例を選択すること」が鍵となるが、この特性についてはいまだ定説がない。当院での傾向を表1に示すが、有効群と無効群にて有意差が得られた因子としては、Lカルニチン投与前のESA投与量とHbを除けばTSATだけであり、透析歴に相関はなかった。CARDIAL trial¹¹⁾では、透析導入後1年未満の患者ではカルニチン欠乏

症例が少なく、カルニチン補充はESA抵抗性を改善しないと報告している。我々も当初、透析歴は重要な因子と考えていたが、予測した結果とは異なっていた。ただ、有効例のみでの透析歴とLカルニチン静注によるESA節減効果のデータを図4に示すが、集団に透析歴1年未満がいなかったため、透析歴2~3年未満・3~10年未満・10年以上に分けると、興味深いことに、透析歴10年未満までは透析歴とESA節減効果は負の相関の傾向で、10年以上で正の相関に転換する。やはり長期透析症例ではカルニチン欠乏の頻度は高いと考えられる。

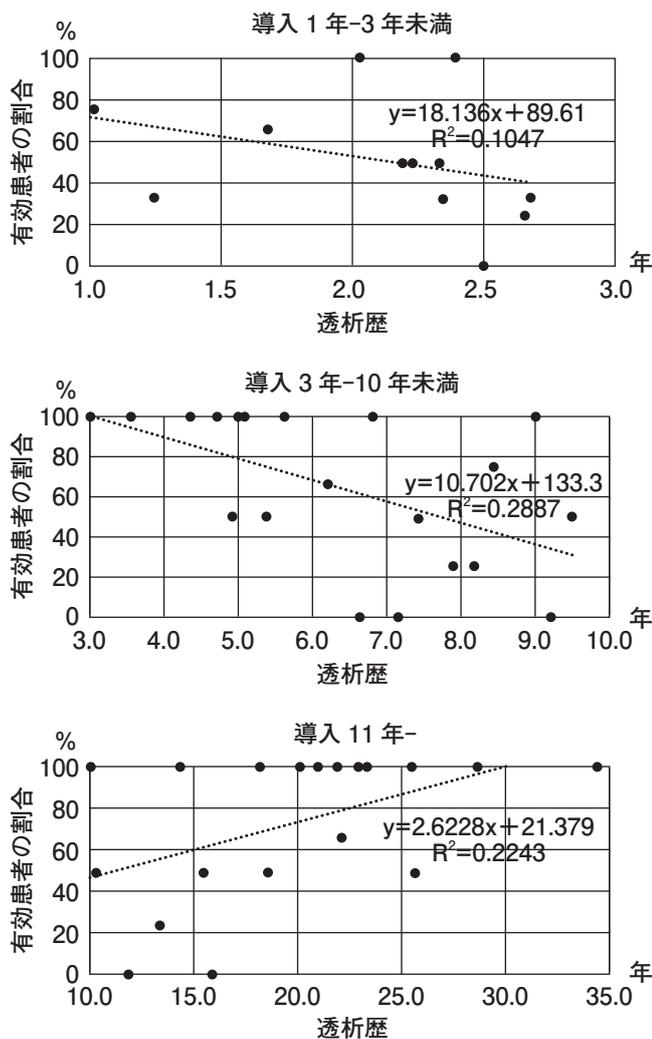


図4 ESA節減有効例と透析歴

おわりに

当院における検討を下記にまとめる。

- ① Lカルニチン静注療法は、1,000 mgを週3回にて安全に遂行可能であった。
- ② 約1/3の症例において、ESA投与量が節減可能であった。
- ③ ESA節減のためのLカルニチン静注量は、有効例で1,000 mgを週2回以下と思われた。
- ④ ESA投与量節減が期待できる症例を事前に抽出することはできなかったが、透析歴3年以上の透析患者でLカルニチン静注が有効である確率が高いことが示唆された。

上述のように、現代の医療においてもLカルニチン静注療法は不確定な要因が多い。透析患者の大多数において、組織内カルニチン不足が存在することは確認されているものの、簡便な検査（血液検査）でその

程度が測定できない、かつ、Lカルニチン静注療法の適応患者の選択が非常に困難である、ということは、現時点での透析関連カルニチン欠乏による腎性貧血の治療法は、「全例にLカルニチンを投与し有効例を抽出し、有効例のみLカルニチン量を継続しながら減量」が、患者にとっても公正な方法ということとなる。この場合のLカルニチン静注初期投資額は大きいものの、医療費削減の見地からは（国庫に負担をかけないという意味で）、2年ちょっとで黒字転換が予測されるため、遂行可能ではある。

結論としては、今後のLカルニチン静注に関する報告の集積による知見を待ち、本薬剤が廉価になるまでは、医療者の裁量で治療を行うしかないと考える。

文献

- 1) Battistella PA, Angleini C, Vergani L, et al. : Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet*, 313; 939, 1978.
- 2) Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J, : Practice recommendation for use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation, Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*, 41; 868-876, 2003.
- 3) Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19; 576-585, 2013.
- 4) 鈴木正司：カルニチン補充療法の光と影。日透医誌，29：119-121，2014。
- 5) 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を与える影響とその効果についての検討。透析会誌，47：367-374，2014。
- 6) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al. : Effect of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients : a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 13; 708-714, 2002.
- 7) 村上庸一，鈴木敏弘，白井厚治，他：ESA抵抗性腎性貧血に対するLカルニチンの効果に関する検討。腎と透析，75：769-774，2013。
- 8) 水口 隆：ESA治療低反応性。日透医誌，27：138-147，2012。
- 9) Chen Y, Abbate M, Tang L, et al. : L-carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 99; 408-422, 2014.
- 10) 櫻林 耐：腎性貧血とカルニチン。日透医誌，18：115-300，2003。
- 11) Mercadal L, Coudert M, Vassault A, et al. : L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7; 1836-1842, 2012.