

Lカルニチン静注療法の透析低血圧に対する改善効果について

山口由紀*1 林田征俊*1 白井美千代*1 丸山祐子*1 江藤りか*1 澤瀬健次*1
佐々木修*1 一之瀬浩*1 橋口純一郎*2 原田孝司*1 船越 哲*1

*1 長崎腎病院 *2 長崎腎クリニック

key words : Lカルニチン, 静注投与, 血液透析, 透析低血圧

要 旨

血液透析による喪失のため、透析患者の大多数でLカルニチンは絶対的に不足しており（透析関連カルニチン欠乏症）、症状・兆候としては、ESA製剤に対し低反応の貧血・透析低血圧・心筋症・骨格筋機能障害とされている。2003年の米国でのカルニチン・コンセンサス・カンファレンスでは、透析低血圧に対するLカルニチンの効果は「中等度」レベルとされているが、実際に透析低血圧における効果はこれまでに論文化されていない。我々は、2014年に本誌において、血液透析患者の貧血に対するLカルニチン静注療法について報告したが、その後透析低血圧改善効果についても検討を行ったので報告する。

心機能正常の29名の維持透析患者に対し、Lカルニチン1,000 mgを毎透析終了時に静注投与し、12カ月間、透析前・中・後の平均収縮期血圧を追跡したところ、透析前・後の平均血圧に1年間で有意な変化はなかった。一方、透析中の平均血圧は 110.7 ± 23.2 mmHgから 133.1 ± 33.5 mmHgへ有意な上昇をみた ($p=0.043$)。また、透析中の血圧降下（20 mmHg以上）を経験した症例は23名から17名に有意に減少した。

しかし、Lカルニチンによる透析低血圧改善の有効例の解析では、透析歴・糖尿病の有無・Kt/V、また投与開始前のGNRIなどに差はなく、Lカルニチン反応性の予見が困難である事が示唆された。

諸 言

維持血液透析において、透析低血圧（intradialytic hypotension）は深刻な心血管合併症の危険因子であり、週3回の血液透析を余儀なくされる患者にとっては切実な問題である。この透析低血圧は、K/DOQIガイドライン・日本透析医学会ともに「透析中に収縮期血圧が20 mmHg以上あるいは症状を伴って平均血圧が10 mmHg以上低下する場合」と定義されている^{1,2)}。原因はドライウエイト（DW）の過度の下方設定・過剰な除水量・低栄養のほか、自律神経機能障害・心機能低下があげられる²⁾。これらすべてが適切なDWの設定や自己管理の徹底など、日常の透析業務にて対応可能とは限らず、特に心機能に起因する透析低血圧は治療困難な病態と言える。

血液透析患者のカルニチン欠乏症は、従来型の遺伝性または一次性（全身性）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、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いる。症状・兆候としては大きく下記の4項目に分類され、最初の報告はすでに1978年になされている。

- ① ESA製剤に対し低反応の貧血
- ② 透析時低血圧
- ③ 心筋症
- ④ 全身疲労感として現れる骨格筋機能障害

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^{3,4)}。しかし、Lカルニチンの心機能改善についての報告は散見するものの^{5,6)}、透析低血圧に関しての有効性はこれまでに報告されていない。

我々は、2014年に本誌において、血液透析患者の貧血に対するLカルニチン静注療法について報告したが⁷⁾、その後Lカルニチン投与による透析低血圧改善効果の検討を行い、また有効例の特性について分析したので論じていきたい。

ここで、透析関連カルニチン欠乏症の歴史について少し触れる。2003年に、米国National Kidney Foundationのカルニチン・コンセンサス・カンファレンスにて「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のではなく、「最良の診療推奨事項」(best practice recommendation)との注釈があるが、その後、血液透析患者におけるLカルニチン使用のガイドラインが出されていないこともあり、未だに標準的指標として引用されている³⁾。この中ではLカルニチン投与方法についても推奨されており、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する、とある。本邦では、2013年2月26日に静注剤が発売になり、100%血中に入り組織に移行するため、現在では静注剤が多用される傾向にある。

1 対象および方法

1-1 対象

本臨床研究は、2013年10月から2014年10月までに、当法人2施設（長崎腎病院・長崎腎クリニック）で施行したが、臨床研究の開始に先立って、この倫理性を当院倫理委員会（院外審査員も含む）で検討し承認を得た。対象は当院で週3回、1回3時間から5時間の血液透析（HD）またはオンライン血液ろ過透析（OLHDF）を受けている安定した維持透析患者のうち、無作為に65名の患者を抽出し、文書で同意を得たうち1年間追跡可能であった29例を対象とした。なお、選択基準・除外基準としては以下に示す通りである。

選択基準として以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- ① 週3回のHDまたはOLHDFを外来で施行されていること
 - ② 年齢：18歳以上、80歳以下
 - ③ 透析歴：半年以上
 - ④ 中等度以上の認知症を有さないこと
 - ⑤ 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のもと、患者本人の自由意思による文書同意が得られること
- 除外基準としては次である。

- ① 重篤な心血管疾患（中等度以上の弁膜症、インターベンションを必要とする虚血性疾患）
- ② 体重増加率8%以上
- ③ 悪性腫瘍（術後5年以内）、持続する慢性炎症患者背景を表1-1、1-2に示す。平均年齢72.9±9.6歳、男性12名・女性17名、透析歴4.8±6.3年、糖尿病8名・非糖尿病21名である。

1-2 方法

2013年10月より、Lカルニチン1,000 mgを毎透析終了時に静注投与し、3カ月間投与を継続した。ここ

表 1-1 患者背景

年齢（歳）	72.9±9.6
性別 男性（人）	12
女性	17
糖尿病 あり（人）	8
なし	21
透析歴（年）	4.8±6.3
透析前平均収縮期血圧（mmHg）	152.2±21.9

表 1-2 患者背景

	有効：8名	不変：21名
年齢（歳）	72.9±7.9	73.8±9.7
透析歴（年）	3.0±4.0	5.7±7.3
DM：非DM（名）	2：6	6：15
DW（kg）	50.5±9.5	49.7±11.2
Kt/V	1.43±0.5	1.53±0.3
Hb（g/dL）	10.6±0.7	11.0±0.9
Alb（g/dL）	3.6±0.3	3.5±0.3
GNRI	92.2±6.0	90.1±7.8
nCPR	46.1±11.0	50.0±17.0
K（mEq/L）	4.6±0.7	5.0±0.9
Ca（mg/dL）	8.5±0.6	8.6±0.3
iP（mg/dL）	4.7±0.9	5.0±1.7
Ferritin（ng/mL）	117.4±99.5	94.6±144.4
T-SAT	0.36±0.3	0.23±0.1
血小板/mm ³	15.4±3.0	19.7±7.7
Ch-E（U/L）	185±46.3	241.6±78.0

で透析時血圧降下の診断については、前述のガイドラインを参考に、「毎透析中に血圧が収縮期血圧で20 mmHg以上」とした。また評価項目は、透析時血圧値経過に加え、年齢や透析歴、DWや栄養状態、また透析効率等の血清パラメータについても検討した。さらに、Lカルニチン投与による透析低血圧の改善効果には個人差が認められたため、有効例と無効例の特性についても分析した。

2 結果

図1に透析中血圧経過の時間推移を示す。2013年10月よりLカルニチン静注投与を開始し、2014年10

月までの1年間を投与後の観察期間とした。図2に透析前・透析中・透析後における収縮期血圧値の月平均値を示すが、Lカルニチン静注開始後、1年を通じて透析前と透析後の収縮期血圧に有意な変化は認めなかった。一方、透析中の収縮期血圧はLカルニチン静注投与9カ月の時点で 110.7 ± 23.2 mmHgから 133.1 ± 33.5 mmHgと有意に上昇し、その後1年目まで維持された。また、20 mmHg以上の血圧下降を毎月の透析の半分以上において経験した透析時血圧降下の割合の時間推移を図1に示すが、これは開始前の23名から11カ月目の17名へ低下した。

次に、20 mmHg以上の血圧下降が毎月の透析の半

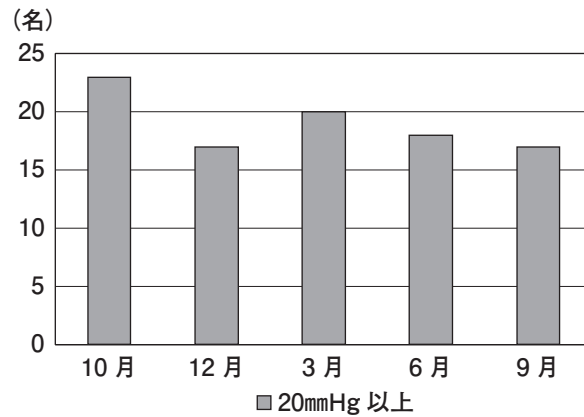


図1 透析中血圧下降例[†]の推移 (人数)

† 収縮期血圧が20 mmHg以上下降を月の透析の半分以上経験

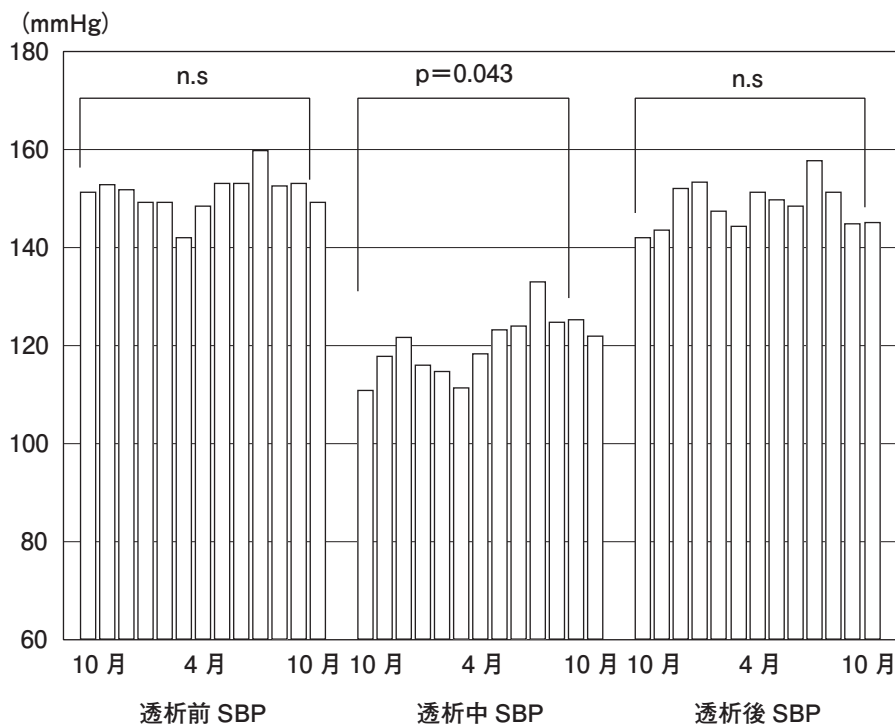


図2 透析前・中・後の収縮期血圧 (SBP) の推移

表2 有効例・不変例の患者背景

	有効：8名	不変：21名	p値
年齢（歳）	72.9±7.9	73.8±9.7	0.804
透析歴（年）	3.0±4.0	5.7±7.3	0.229
DM：非DM（名）	2：6	6：15	—
DW（kg）	50.5±9.5	49.7±11.2	0.912
Kt/V	1.43±0.5	1.53±0.3	0.974
Hb（g/dL）	10.6±0.7	11.0±0.9	0.191
Alb（g/dL）	3.6±0.3	3.5±0.3	0.559
GNRI	92.2±6.0	90.1±7.8	0.518
K（mEq/L）	4.6±0.7	5.0±0.9	0.518
Ca（mg/dL）	8.5±0.6	8.6±0.3	0.616
iP（mg/dL）	4.7±0.9	5.0±1.7	0.477
Ferritin（ng/mL）	117.4±99.5	94.6±144.4	0.983
T-SAT	0.36±0.3	0.23±0.1	0.177
血小板/mm ³	15.4±3.0	19.7±7.7	0.047 [†]
Ch-E（U/L）	185±46.3	241.6±78.0	0.024 [†]

† p<0.05

分以下となった8名（35%）を「有効例」とここで定義し、これらの解析を行った（表2）。症例が少ないためか、年齢・透析歴・糖尿病の有無・Kt/V、また血清アルブミンなど栄養状態に差はなかった。有意差が得られた項目は血小板とコリンエステラーゼのみであった（有効例で低値）。

3 考案

Lカルニチン投与によりESAが節減可能であることは、メタアナリシスを含めてすでにコンセンサスを得られているが⁹⁾、透析関連カルニチン欠乏症の症状のうち、透析低血圧の改善効果については、我々が調べ得た限り論文化されていなかった。日本透析医学会の2013年末の全国統計から算出すると、「何らかの処置、対策を必要とする透析中の低血圧」の頻度は30～40%となり¹⁰⁾、この病態に対する対応は透析医療の重要な技術と考える。透析中に血圧が降下する機序は、前述のように、誤った降圧剤の選択（特に持効型）・DWの過度の下方設定・過剰な除水量・低栄養・自律神経機能障害・心機能低下などである。マニュアルや患者指導で治療方法が確立されているものが多い。特に心機能低下については、それ自体が難治性であるため、対応の困難さは非常に大きい。

心臓弁膜症や冠動脈疾患と異なり、透析関連カルニチン欠乏症による心機能低下は心筋症の範疇に入る¹⁾。個々の患者の病態が「透析関連カルニチン欠乏症」によるものかの診断は困難であるものの、Lカルニチン

の補充という比較的簡便な治療方法が選択でき、診断的治療となりうるかもしれない。これまでのLカルニチン投与による血液透析患者の心機能改善については、内外でいくつか文献がみられる。Romagnoliら⁵⁾は、11例の左室低下患者に経口でLカルニチンを投与し、EFの改善を認めたと報告しており、Sakurabayashiら⁶⁾は、10例ずつの血液透析患者での比較試験において、Lカルニチン経口投与群で左室肥大を抑制したと報告している。さらに、樋口らは⁸⁾113名の血液透析患者に経口でLカルニチンを投与し、EFの改善と左室重量の低下を報告し、Lカルニチンの心機能改善効果については徐々にコンセンサスが得られつつある。

また、透析低血圧の要因の一つである低栄養のLカルニチンによる改善についても報告がみられる。Trovatoら¹¹⁾は25名の血液透析患者において、毎透析後にLカルニチンを1,000mg静注したところ、3年で血清アルブミンの上昇がみられたと報告した。さらにChenら¹²⁾は無作為比較試験のレビューで、Lカルニチン補充は血清アルブミンに変化はなかったものの、CRPを低下させる等、Lカルニチンによる全身状態の改善効果の可能性も報告されている。

今回の我々の検討では、29症例の血液透析患者にLカルニチンを毎透析後1,000mg静注し、1年間観察することができ、有意な透析中の平均血圧上昇と血圧降下症例の減少を確認した。年間156回施行する血液透析の、患者ごとに、1時間毎に自動血圧計で測定される血圧値という言わばビッグデータは、電子カルテ

の存在下では容易に算出することができ、客観性が高くエビデンスとして比較的信頼できると考える。

今回我々の検討では、Lカルニチン投与1年間の観察で、透析治療前後の収縮期血圧は、季節性と思われる変動はあったものの、年間を通じて有意な変化はなかった。一方、透析中の平均血圧は、開始前に比べて9カ月目以降は継続して有意な高値となり、Lカルニチンによる透析低血圧改善を指示するエビデンスの一つと考える。次に、透析中の血圧下降率（同様に2011年日本透析医学会のガイドラインに基づく）については、図1に示すように、血液透析中に平均20 mmHg以上の血圧降下を認める患者は、Lカルニチン投与前の23名から9カ月目以降は継続して有意な減少を示し、1年後には17名となっている。

また、前述のように、透析低血圧に介入する治療因子は心機能低下のみではなく、年齢や栄養状態の改善等も含まれる。今回の検討で29名中8名が有効者であったが、有効・不変群間で病態に関連すると思われる有意なパラメータはなく、Lカルニチン治療に有効な患者を事前に予測することの困難さが示唆され、これは当院で施行したESA反応性の有効症例の困難さと同様の結果であった⁷⁾。

この他の透析低血圧におけるLカルニチン反応性の因子については、Lカルニチンが透析年数とともに失われることから、透析歴の長い群で有効と予測したが、透析歴との関連は見られなかった。また、糖尿病と非糖尿病に群間の差がなく、糖尿病性自律神経障害の影響が反映されなかったが、糖尿病症例が少なかったためと思われる。

結 語

以上を総括すると、①血液透析患者においてLカルニチンの毎透析後1,000 mg 静注投与により透析低血圧が改善する効果が期待され、②効果発現まで9カ月前後の期間は必要と思われ、③Lカルニチン反応性に相関する因子については今回は抽出できなかった。

今後はさらなる症例と観察期間を集積し、確度の高いエビデンスとしたい。

文 献

- 1) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4 Suppl 3) : S1-153.
- 2) 日本透析医学会：血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44(5) : 337-425.
- 3) 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* 2003; 41 : 868-876.
- 4) Battistella PA, Angleini C, Vergani L, et al. : Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet* 1978; 313 : 939.
- 5) Romagnoli GF¹, Naso A, Carraro G, et al. : Beneficial effects of L-carnitine in dialysis patients with impaired left ventricular function: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(3) : 172-175.
- 6) Sakurabayashi T¹, Miyazaki S, Yuasa Y, et al. : L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis. *Circ J* 2008; 72(6) : 926-931.
- 7) 船越 哲, 林田征俊, 手島和代, 他 : 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—. *日透医誌* 2014; 29 : 419-423.
- 8) 樋口輝美, 堀田 直, 黒岩奈美, 他 : 血液透析患者の心機能に対するレボカルニチンの効果. *透析会誌* 2014; 47(5) : 305-312.
- 9) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al. : Effect of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients : a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 : 708-714.
- 10) 日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況. 2013年. 日本透析医学会, 2014.
- 11) Trovato GM, Iannetti E, Murgo AM, et al. : Body composition and long-term levo-carnitine supplementation. *Clin Ter* 1998; 149 : 209-214.
- 12) 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* 2014; 99 : 408-422.