

透析患者におけるカルニチン補充療法を考える

堀内正久

平成 27 年 10 月 15 日/鹿児島県「鹿児島県透析医学会学術集会」

カルニチンは、血液透析患者の病態改善のために投与されている。エリスロポイエチンの反応性を高めたり、筋痙攣などの筋肉症状を改善したりすることが知られている。本講演では、演者が中心となり解析を続けているカルニチン欠乏マウス（JVS マウス）から得られた知見をもとに、透析患者の病態におけるカルニチン投与効果の機序について考えられることを述べる。

最初に考慮する点として、透析のエネルギー代謝への影響を見ておく必要がある。透析後は、透析前と比べて、呼吸商の値が下がっていることが知られている。このことは、透析によって、糖消費から脂肪酸消費へと代謝が傾くことを意味している。したがって、透析によって、脂肪酸代謝に必要とされるカルニチンなどの物質の要求性は高まっており、カルニチン不足による脂肪酸蓄積が生じやすい状態であるという把握が必要である。

JVS マウスは、細胞膜カルニチン輸送体（organic cation transporter 2; OCTN2）の遺伝的欠損によって生じる。本輸送体は、腎臓の近位尿管細胞の細胞膜に発現しており、カルニチンの腎での再吸収に関与している。JVS マウスは、腎でのカルニチン再吸収が障害され、全身性のカルニチン欠乏になることが示されている。透析患者において、血液をはじめ全身臓器のカルニチンレベルが低下するのは、カルニチンの分子量が小さく、透析液中に抜けてしまうからと容易に考えられる。前述の透析後の脂肪酸代謝依存性が高まる状況にもかかわらず、カルニチンが抜けてしまうことは、透析後にはより脂肪酸蓄積が生じ、脂肪酸毒性が

生じやすいと考えられる。

JVS マウスの代表的な症状は、脂肪肝と心肥大をはじめとする筋肉異常である。カルニチン投与によってどちらの症状も改善されるが、ここで考えるべき大事な点がある。カルニチンが補酵素として関与する carnitine palmitoyltransferase (CPT) は、肝臓型 (L 型) と筋肉型 (M 型) の 2 種類の酵素があり、親和性を意味する K_m 値が、それぞれ、 $30 \mu\text{M}$ と $500 \mu\text{M}$ と報告されている（報告によって値は異なるが）。カルニチンの臓器濃度は、どちらも $500 \sim 1,000 \mu\text{M}$ 程度である。これらの値に着目すると、透析患者において、どうして筋肉痙攣などの症状が出現し、カルニチン投与が有効なのかが理解できる。カルニチンに対する親和性の低い酵素が関与している筋肉は、カルニチン濃度が低下することで、酵素活性が低下してしまう可能性がある。また、カルニチン投与によって、改善しやすいということも、臓器カルニチン濃度の変化によって酵素活性が上昇すると考えられ、容易に理解ができる。

実際、JVS マウスの肝臓を用いた灌流実験において、著しく臓器カルニチンレベルが低下している JVS マウス肝臓では、脂肪酸によるケトン体産生はカルニチン投与で亢進する。一方、カルニチン濃度がある程度飽和されている正常マウスにおいては、カルニチンの脂肪酸によるケトン体産生にはなんの効果もなく、すでに存在するカルニチンレベルで高親和性の CPT は十分機能する。このことは、臓器カルニチン濃度と CPT のカルニチンに対する親和性を考慮することが、カルニチンの投与機序を考えるうえで重要であること

を示唆している。

JVS マウスから得られたもう一つの実験的事実がある。カルニチン欠乏の状態は脂肪酸酸化が抑制される一方、糖の利用が促進される。これは、遺伝性の疾患モデルで認められるだけでなく、カルニチン構造類似体 (mildronate) 投与動物においても認められる。カルニチン欠乏の状態は、糖取り込みが促進し、血糖値が低下する可能性が考えられる。カルニチン欠乏の病態として、代謝できない脂肪酸が蓄積する脂肪酸毒性の病態とともに、その後引き起こされる低血糖も重要な病態であると考えられる。低血糖→交感神経系の亢進などが生じ、全身の疲労感などが引き起こされる可能性もある。カルニチンの投与は、主に筋肉の脂肪酸代謝を改善し、蓄積脂肪酸の毒性を解除し、また、糖

取り込みの促進を未然に防ぎ、透析後の種々の病態の改善に関与しているのではと考えられる。

動物実験から得られた知見を中心にした考察を提示したが、これから、臨床におけるカルニチン投与の経験が蓄積されるにつれ、カルニチン投与効果の新しい側面も見出されるかもしれない。最後に、カルニチン投与は良い面だけでなく、腸内細菌によって動脈硬化促進物質に代謝されることが報告されたり、カルニチンのアシル基誘導体が、カリウムチャンネルに作用し、不整脈誘発にかかわる可能性が示されたりしている。カルニチンは水溶性の物質であり、毒性は高くないと考えられるが、排泄が障害される腎不全病態においては、特に、不必要な大量投与は避ける必要があると考えられる。

*

*

*