

氏名	熊谷 悦子
(ふりがな)	(くまがい えつこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙博医第3号
学位審査年月日	令和3年7月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Effectiveness of monitoring free carnitine levels for L-carnitine supplementation in hemodialysis patients to maintain carnitine sufficiency and nutritional factors (透析患者へのカルニチン補充療法における血中遊離カルニチン濃度モニターの意義)
論文審査委員	(主) 教授 東 治人 教授 森 龍彦 教授 朝日 通雄

学位論文内容の要旨

《目的》

カルニチンは長鎖脂肪酸をミトコンドリアマトリックス内へ輸送する役割を持ち、細胞のエネルギー代謝、ATP産生にきわめて重要な物質である。透析患者では、透析毎に遊離カルニチンがより多く失われるため、遊離カルニチン値は低下し、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は高値となる。本邦のガイドラインである『カルニチン欠乏の診断・治療指針2018』において、遊離カルニチン(以下FC) $< 20 \mu\text{mol/L}$ に対して L-carnitine の積極的投与が推奨され、 $20 \leq \text{FC} < 36 \mu\text{mol/L}$ またはアシルカルニチン/遊離カルニチン比 > 0.4 では欠乏症の発症予防のため L-carnitine の補充を検討すべきとされている。2018年には、透析患者に対し血中カルニチンの6か月毎の測定が保険制度上可能になった。しか

し、定期的に測定した血中カルニチン濃度のモニタリングの意義は不明である。今回我々は、透析患者の L-carnitine 補充における血中カルニチン値モニターの有効性を検討した。

《方 法》

【研究 1】維持透析患者 145 名が試験開始まで L-carnitine 補充を受け試験開始後中止した Group1、試験開始時の FC < 20 $\mu\text{mol/L}$ の Group2、FC \geq 20 $\mu\text{mol/L}$ の Group3 の 3 群に分け、Group2 のみ、透析毎に 1,000 mg の L-carnitine を投与した。6 か月後に血中の総カルニチン値、遊離カルニチン値、アシルカルニチン値を測定した。

【研究 2】対象患者に対して 6 か月毎の血中カルニチン濃度測定を行い、6 か月後および 12 か月後の測定で FC < 20 $\mu\text{mol/L}$ の患者に対して L-carnitine 補充を行いつつ、18 か月間経過観察した。

《結 果》

【研究 1】6 か月後の FC 値は、Group1 では有意に低下、Group2 では有意に上昇、Group3 では有意に低下した。アシルカルニチン/遊離カルニチン比は Group3 のみ有意に上昇し、他の 2 群は有意な変化を示さなかった。トランスサイレチンは、Group1 では低下、Group2 では上昇が認められた。

【研究 2】6 か月後、12 か月後、18 か月後の FC 値平均および 95%信頼限界は正常範囲とされている 36-74 $\mu\text{mol/L}$ の範囲内であった。欠乏症と診断される FC < 20 $\mu\text{mol/L}$ の比率はそれぞれ 5.5%、5.0%、7.3%であった。ROC 曲線から求めた 6 か月後の欠乏の最も強い予測因子は FC 値であり、カットオフ値は 33.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

《考 察》

透析治療では透析液に含まれない小分子物質は除去されるため、透析患者の高齢化と共にこれらの欠乏が問題になっている。カルニチン欠乏もその 1 つで、従来は血中濃度が測定できなかったため筋痙攣、筋力低下、心不全、貧血などの症状からカルニチン欠乏を疑

いカルニチン補充を行ってきた。2018年以後定期的なカルニチン濃度の測定が可能となり、血中カルニチン濃度を基に、カルニチン補充ができることになった。血中カルニチン濃度は2分画法で行われ、遊離カルニチン、総カルニチンが実測され、総カルニチンと遊離カルニチンの差がアシルカルニチンとされ、アシルカルニチン/遊離カルニチン比が求められる。透析治療のように除去が持続する病態ではカルニチン補充を中止できるかどうか、その際の血中濃度の目安については不明であった。今回の我々の検討では L-carnitine の補充が一定期間行われ、血中濃度が十分保たれている症例 (FC > 100 $\mu\text{mol/L}$) では中止6か月後の遊離カルニチン値は欠乏状態を呈さないことが明らかになった。また、低い遊離カルニチン値から欠乏症と診断される症例にカルニチン補充を行うと6か月後に全例十分な血中濃度 (FC > 100 $\mu\text{mol/L}$) に達することが明らかになったが、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は改善しないことが分かった。

カルニチン欠乏は2つの病態、すなわち遊離カルニチンの絶対的欠乏とミトコンドリア内のアシル CoA 蓄積からなり、それぞれ血中遊離カルニチン濃度の低下とアシルカルニチン/遊離カルニチン比の上昇によって診断される。カルニチン補充または中止によって総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチンはそれぞれ有意に上昇または低下するが、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は変動しない。透析患者のカルニチン欠乏の原因が透析中の遊離カルニチンの除去であることから遊離カルニチン濃度が最も感度の高いカルニチン欠乏の指標と考えられる。

6か月毎に血中カルニチンを測定し遊離カルニチン値 < 20 $\mu\text{mol/L}$ の患者にカルニチン補充をすることにより、カルニチン欠乏の患者を5-7%に保つことができることを明らかにした。遊離カルニチン濃度が6か月後のカルニチン欠乏を予知する指標として最適と考えられた。カットオフポイントは33.8 $\mu\text{mol/L}$ であったが、栄養指標や透析効率で層別解析すると21.3から50.3 $\mu\text{mol/L}$ を示した。カルニチン投与の対象の閾値を20 $\mu\text{mol/L}$ 未満ではなく、20-40 $\mu\text{mol/L}$ に上げることで6か月後のカルニチン欠乏を予防する可能性が示唆された。

《結 論》

遊離カルニチン値を定期的に測定し、それに基づくカルニチン補充は透析患者のカルニチン欠乏を防ぐうえで有用である可能性が考えられる。

(様式 乙7)

論文審査結果の要旨

わが国の維持透析患者は 34 万 9,000 名、人口 366 名中 1 名という状況でもはや身近な医療の 1 つとなっている。透析患者の平均年齢は 69.9 歳で高齢者医療という側面も持っている。本来血液浄化治療である血液透析では、カルニチン、ビタミン、アミノ酸などの小分子物質が除去されるが、従来は経口摂取によって補ってきた。しかし、透析患者の高齢化が進むにつれて、低栄養、フレイルが問題となってきた。カルニチン欠乏は心不全、貧血、筋力低下をきたすため、その治療は透析患者の生命予後 QOL に影響する。透析治療においては透析効率や栄養指標などを生命予後や QOL の観点から目標値を設けて治療する手法が用いられており、カルニチン補充においても血中カルニチン濃度をモニターしながら治療することが求められている。

本研究は、維持透析患者の血中カルニチン濃度測定を 6 か月毎に行い明らかな欠乏症とされている遊離カルニチン値 $< 20 \mu\text{mol/L}$ の患者にカルニチン補充療法を行い 18 か月間観察した臨床研究である。本研究から、①カルニチン補充は血中カルニチン濃度を上げ、栄養指標を改善すること、②一定期間十分な補充を行いカルニチンプールを充足すると休薬が可能なこと、および、③カルニチン測定に基づくカルニチン補充によっても 6 か月後には 5-7%の患者にカルニチン欠乏が起こることが明らかになった。また、遊離カルニチン濃度は 6 か月後のカルニチン欠乏の最大の予測因子であること、さらに、6 か月後の欠乏をきたさないためには補充の基準を現在の $20 \mu\text{mol/L}$ 未満より $20-40 \mu\text{mol/L}$ に上げるべきであることが示唆された。

本研究は、カルニチン補充と血中濃度のモニターの関係を実臨床において研究したもので、透析患者におけるカルニチン欠乏の有用な予測因子を解明すると共にカルニチン欠乏予防の新しい基準を提唱したものであり、臨床的意義が高いと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Therapeutic Apheresis and Dialysis

2021 Feb Online ahead of print, in press

doi: 10.1111/1744-9987.13621