

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Kinetics of carnitine concentration after switching from oral administration to intravenous injection in hemodialysis patients.

透析患者におけるカルニチン代謝の動態 —投与方法変更の影響—

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野

研究生 鈴木 安奈

Renal Failure, volume 40, number 1, 2018 掲載

DOI: 10.1080/0886022X.2018.1455587.

L-カルニチンは、分子量 162 の水溶性アミンで、心筋、骨格筋、脳、肝などのミトコンドリア内に存在する。透析患者では慢性炎症による低栄養となりやすく、またカルニチン自体の透析性も高いため、カルニチン欠乏状態になりやすい。カルニチン欠乏症の治療にはカルニチン製剤の経口または静脈内投与が行われる。しかし、血液透析患者においてカルニチン製剤の適切な投与方法、投与量、投与期間について詳細に検討した報告はない。そこで本研究では、同一の血液透析患者においてカルニチン製剤を静脈内へ反復投与し、更に投与を長期中断した後までの血中カルニチン濃度の推移を測定することで、血液透析患者におけるカルニチンの適切な投与方法、特に静脈内投与時の至適スケジュールを明らかにした。

対象患者は、博慈会腎クリニック経口カルニチン製剤を投与中の維持血液透析患者 17 名（男性 12 名、女性 5 名）で、平均年齢は  $61.6 \pm 9.2$  歳、平均透析歴は  $8.3 \pm 6.2$  年であった。文書同意を取得した後で同静注製剤 1 回 1000 mg 透析終了時投与へ切り替え、1 年間反復投与を継続した。静注への変更前、変更 2 週間後、3 か月後、6 か月後、1 年後、更に投与終了 12 か月後までの透析前の血漿総カルニチン (TC)、代謝物であるアシルカルニチン (AC)、遊離カルニチン (FC) をそれぞれ測定し、切り替えの効果を評価した。また遊離カルニチンの相対的な欠乏状態の指標としてアシルカルニチン/遊離カルニチン濃度比 (AC/FC 比) の変動についても経時的に検討した。尚本研究プロトコールは博慈会記念病院倫理委員会で審査承認され、UMIN-CTR に臨床試験として事前登録されている。

結果として、静注内投与への変更 3 か月後には経口時に比べ、TC、FC、AC すべてにおいて有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。しかし、AC/FC 比には静脈内投与への変更 1 年後まで有意差は認めなかった。静注中止後 9 か月目までは TC、FC、AC 全てにおいて緩やかに減少したものの健常成人での正常値以上を保っており、投与中止後 12 か月目で初めてカルニチン濃度が健常成人の正常値を下回った。AC/FC 比は、中止後も有意差を認めなかった。以上から

静脈内カルニチン製剤の至適投与スケジュールは毎透析終了時3か月間であり、投与中止1年後に投与を再開するというものと考えられた。

本研究で同一患者においてカルニチン投与経路を経口から静脈内に変更し、更に投与中止した際までの透析前血漿カルニチン濃度および代謝物濃度の変化を長期間にわたり初めて観察したという点で新規性の高い臨床研究である。この結果は透析患者での本製剤の至適投与法を提案できたという点で臨床的にも非常に意義のあるものと考えられる。

学位論文第2次審査では全身におけるカルニチン代謝を含めた研究の背景、結果の解釈、本研究の限界などを中心に慎重な質疑がなされた。また今後の研究発展性などについても深く討論がなされたが、いずれも的確な回答が得られた。以上のことから本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。