

[短 報]

L-カルニチンによる終末期がん患者に対する 倦怠感緩和効果の症例集積報告

中西 順子 篠永 浩 原田 典和 加地 努

三豊総合病院薬剤部

(2020年2月18日受理)

【要旨】 がん患者の倦怠感にL-カルニチンが有効であったと報告されており、終末期がん患者を対象に探索的単群前後比較試験を実施した。対象患者にL-カルニチン1,000mgを7日間投与し、倦怠感の変化を測定した。身体的倦怠感は全6症例で軽減した。終末期がん患者の倦怠感に対してL-カルニチンの使用を検討する意義はあり、今後、更なる症例集積と検討が必要であると考えられる。

キーワード：L-カルニチン、がん関連倦怠感、終末期がん患者

緒 言

緩和ケアの目的は、がんによって起こる様々な苦痛を緩和することである。がん関連倦怠感¹⁾は発生頻度の高い症状であり、進行、終末期がん患者では50～80%、がんと診断された患者や長期生存者においても30%以上が有しているとされる¹⁾。がん関連倦怠感に対するカルニチン補充療法の報告が散見され²⁻⁴⁾、カルニチン補充療法の有効性に関する文献を調査した研究では、12件中8件が倦怠感の改善を報告し、4件が有益性を報告しなかったとされている⁵⁾。また、カルニチンとプラセボとの二重盲検試験では有意な改善はなかったと報告されており⁶⁾、カルニチン補充療法の効果は一定の見解に至っていない。既報の対象患者は化学療法施行中の患者が多く、終末期がん患者に限定した研究は少ない。そこで、L-カルニチン(LC)の投与が倦怠感緩和に効果があるか否かを検討するため、終末期がん患者を対象に単群前後比較試験を実施し、現時点では6症例と少数だが、有益な結果が得られたので報告する。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2017年4月から2018年3月の間に当院緩和ケア病棟の適応基準の一つである予後約1カ月と予測されて入院していた終末期がん患者で倦怠感を訴える患者のうち、本人の同意および緩和ケア科部長である分担研究医師の合意が得られた患者を対象とした。

除外基準は以下のとおりとした。1. 疼痛および呼吸困

難感など倦怠感以外の身体的苦痛症状がコントロールされていない患者；2. 緩和ケア病棟に入院または転棟後3日以内の患者；3. 組み入れ前3日目以降にオピオイドの投与を開始またはその投与量を変更した患者；4. 組み入れ前3日目以降に副腎皮質ホルモンの投与を開始またはその投与量を変更した患者。

組み入れ後の中止基準は以下のとおりとした。1. 組み入れ後にオピオイドの投与を開始またはその投与量を変更した患者；2. 組み入れ後に副腎皮質ホルモンの投与を開始またはその投与量を変更した患者；3. 試験期間中に死亡した患者。

2. 試験デザイン

被験者に文書で同意を取得後に看護師が聞き取りで倦怠感を評価し、評価後よりLCを継続して7日間投与した。投与終了翌日に看護師が聞き取りで再度倦怠感を評価し、投与前後の倦怠感の変化を調査した。倦怠感の評価指標はCancer Fatigue Scale (CFS)⁷⁾を使用した。LCの投与量および投与方法は、点滴施行中の患者ではエルカルチン[®]FF静注1,000mgを1日1管投与中の輸液に混合して点滴静注、点滴未施行の患者ではエルカルチン[®]FF内用液10%を1日3g、1日3回に分割して服用した。

3. 調査項目

患者背景として、年齢、性別、原発部位、Performance Status (PS)、入院から同意取得日までの期間、および同意取得日から死亡までの期間、副腎皮質ホルモンおよびオピオイドの使用有無を調査した。栄養状態として、血清アルブミン値、血中ヘモグロビン値、体格指数、食事および投与輸液量を調査した。主要評価項目はLC投与前後のCFSによる「総合的倦怠感」の点数とし、副次評価項目をその一部である「身体的倦怠感」、「精神的倦怠感」および「認知的倦怠感」の各点数とした。

表1 患者背景

症例	年齢	性別	原発部位	PS* ¹	入院から同意取得日までの期間(日)	同意取得日から死亡までの期間(日)	副腎皮質ホルモン使用の有無	オピオイド使用の有無	血清アルブミン値* ² (g/dL)	血中ヘモグロビン値* ² (g/dL)	体格指数* ² (BMI* ³)	倦怠感改善の有無
1	81歳	男性	胃がん	4	13	29	有	有	2.0	12.6	15.8	有
2	72歳	男性	S状結腸がん	4	25	66	無	有	1.8	12.8	19.8	有
3	77歳	男性	胃がん	3	6	37	有	無	2.3	11.9	17.0	有
4	63歳	男性	尿管がん	3	5	10	無	有	2.0	8.9	24.5	無
5	57歳	女性	子宮頸がん	4	17	19	有	有	2.0	6.1	19.7	有
6	69歳	男性	胃がん	4	4	25	無	無	3.2	11.3	16.4	有

*1: Performance Status, *2: 組み入れ前の最終測定値, *3: Body Mass Index.

表2 LC投与前後の倦怠感の点数の平均値±標準偏差

	投与前 (mean ± SD)	投与後 (mean ± SD)
総合的倦怠感 (点)	33.8 ± 6.6	27.3 ± 3.4
身体的倦怠感 (点)	18.7 ± 3.9	14.5 ± 3.7
精神的倦怠感 (点)	11.2 ± 3.9	8.7 ± 1.9
認知的倦怠感 (点)	4.0 ± 2.3	4.2 ± 2.9

4. 倫理的配慮

研究実施の前に、患者本人に研究内容を文書および口頭で説明し、文書で自由意思による研究への参加の同意を得た。なお、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、三豊総合病院臨床研究審査委員会の承認（承認番号16MP-26-026）を得ており、臨床試験プロトコルはUMIN (UMIN000027078) のデータベースに登録して情報を公開している。

結 果

1. 患者背景

同意取得患者は8名で、そのうち脱落は2名であった。脱落理由は中止基準の1および3に該当した症例が各1名ずつであった。患者背景および栄養状態の一覧を表1に示す。投与されたLCは全症例エルカルチン®FF静注1,000mgであった。LCによると考えられる副作用が発現した症例はなかった。オピオイド使用症例において、レスキュー薬の使用頻度が増加した症例はなかった。

2. 栄養状態

栄養状態の指標の一つとなる血清アルブミン値は全症例で低下していた(表1)。症例3のみ食事摂取しており、組み入れ前後の経口からのおよその摂取エネルギー量は1日1,000kcal未満であったが、他の症例は欠食であった。全症例において輸液が投与されており、症例2のみ7.5%ブドウ糖加アミノ酸液製剤が投与されていたが、他の症例は細胞外液や維持液が投与されていた。

3. LC投与前後の倦怠感の点数

LC投与前後の主要評価項目および副次評価項目の各点数を表2に、各症例の主要評価項目の変化を図1、副次評価項目の変化を図2に示す。主要評価項目は症例4を除いた5例で軽減しており、副次評価項目のうち身体的倦

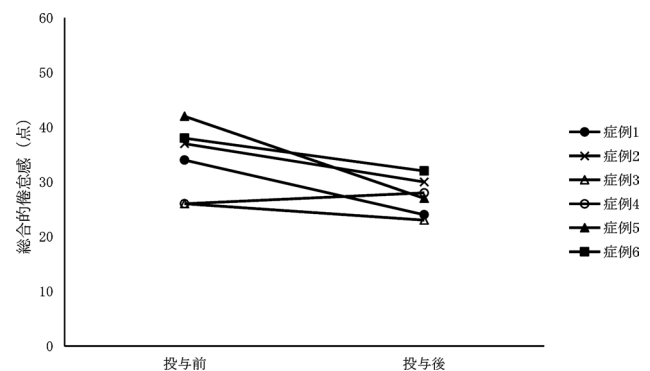


図1 L-カルニチン投与前後の総合的倦怠感の変化。縦軸は総合的倦怠感の点数(最低得点0点, 最高得点60点)とし、各症例の投与前後の変化を示す(n=6)。

怠感は全症例で軽減していた。精神的倦怠感(点)は症例4, 認知的倦怠感(点)は症例1, 2, 4が増悪していた。主要評価項目が増悪した症例4では、身体的倦怠感(点)は軽減しており、主要評価項目の増悪は精神的および認知的倦怠感の増悪によるものであった。副腎皮質ホルモン使用中の症例1, 3, 5では総合的倦怠感および身体的倦怠感, 精神的倦怠感が軽減しており、オピオイド使用中の症例1, 2, 4, 5では身体的倦怠感が軽減していた。

考 察

がん関連倦怠感の発現との関連が強い因子として、不安、抑うつ、貧血、睡眠、他の身体症状、PS、オピオイドなどの薬剤がある⁸⁾。疼痛などの身体的苦痛症状を倦怠感として訴える場合があること、療養場所の変化に伴う精神面への影響があると考えられることを考慮して、除外基準を設定した。また、LCによる効果を副腎皮質ホルモンの効果と分離して評価できないため、副腎皮質ホルモンを

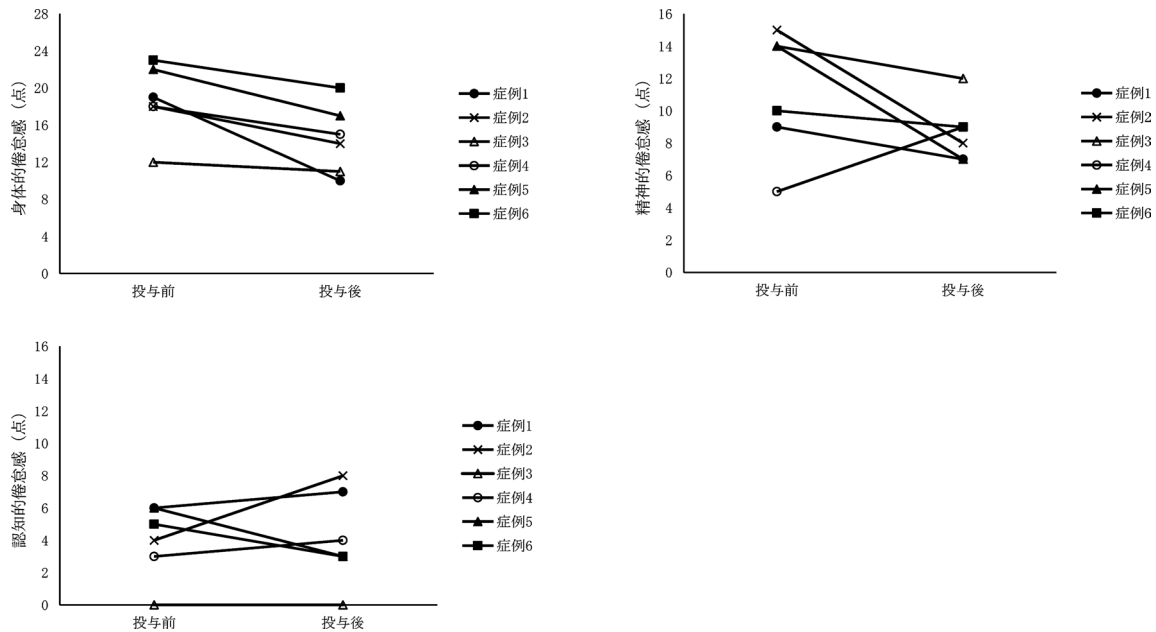


図2 L-カルニチン投与前後の各倦怠感の変化。左上段は身体的倦怠感の変化，右上段は精神的倦怠感の変化，左下段は認知的倦怠感の変化を示す（ $n = 6$ ）。縦軸はそれぞれ，身体的倦怠感（最低得点0点，最高得点28点），精神的倦怠感（最低得点0点，最高得点16点），認知的倦怠感（最低得点0点，最高得点16点）の点数とし，各症例の投与前後の変化を示す。

開始または投与量を変更した症例は除外した。倦怠感以外の苦痛症状が安定している症例を対象としたことで，倦怠感に影響する要因は可能なかぎり排除できたと考える。LCの投与量は，経口バイオアベイラビリティが約5～16%⁹⁾であることを考慮して，注射薬は1日1,000mgに設定した。全症例が注射薬を使用したことで，バイオアベイラビリティによる影響は排除できたと考える。本研究の対象患者は予後が約1カ月と予測されている緩和ケア病棟の終末期がん患者であり，長期間の投与日数を設定することは困難であると考え1週間と短期間に設定した。同意取得日から死亡までの期間の結果および中止基準3に該当して脱落した症例があったことから，投与期間の設定は妥当であったと考える。本研究では，長期的な効果は評価できていないが，短期的な効果は評価できたと考える。

カルニチンは食事から必要量の約75%が供給され，生合成により約25%が供給される条件的必須栄養¹⁰⁻¹²⁾である。終末期がん患者の血漿カルニチン濃度を調査した研究では，終末期がん患者においても血漿カルニチン濃度が低下しているとは限らず，血清アルブミン値，体重減少，倦怠感など他の臨床的パラメータとも相関がなかったと報告されている¹³⁾。本研究の対象患者は前述のとおりであり，血液採取は患者への負担が大きいため遊離カルニチン濃度は測定しておらず，カルニチン欠乏の有無や程度を明確にできていない。しかし，組み入れ症例においては，食事および投与輸液量から推定されるカルニチン摂取状況などを考慮すると，臨床的にカルニチンが欠乏していた可能性が

高いと考えられる。そのため，LCを投与することで，副次評価項目のうち身体的倦怠感のみが全症例で軽減したと考える。プラセボとの二重盲検試験ではPS0～2の症例が183例であったのに対して，PS3の症例が6例⁶⁾と，PS不良の症例が極少数であった。倦怠感の発現に関連する強い因子としてPSがあり⁸⁾，本研究では全症例がPS3以上であったことから，対象患者のPSの違いが前述の先行研究と矛盾する結果となった一因と考えられる。

死期の迫った症例においては，一般的には自然経過として倦怠感が増加すると考えられている¹⁴⁾。しかし，副次評価項目のうち，LCが奏功すると考えられる身体的倦怠感が全症例で軽減しており，倦怠感の緩和はLCの投与に起因する可能性が高いと考えられる。また，副腎皮質ホルモンおよびオピオイド使用症例においても身体的倦怠感軽減しており，両薬剤の投与量を変更しておらず，レスキュー薬の使用頻度が増加した症例もなかったことから，両薬剤と併用しても倦怠感緩和の効果が得られることが示唆された。

倦怠感の評価指標としては，アメリカで開発されたBrief Fatigue Inventory (BFI) もあり，既報の研究では主にBFIが使用されている。一方，CFSは患者自身が倦怠感を評価する尺度として日本で開発され，身体的，精神的，認知的の3側面を一つの質問票で評価できる。本研究では，対象患者の負担を考慮し，一つの質問票で倦怠感の3側面が評価でき，日本で馴染みやすいことから，CFSを使用した。質問票への記入が困難なことから症

例数を確保できないことが予測されたため、看護師による聞き取りという形式でデータを取得しており、聴取する看護師の主観が排除しきれないデザインである。また、カルニチン欠乏の有無や程度を明確にできていないこと、短期的な効果のみを評価していること、自然経過としての倦怠感の変動の影響を排除できていないことも、本研究の限界として挙げられる。しかし、LCの投与により身体的倦怠感が全症例で軽減していたことから、終末期がん患者の倦怠感に対してLCが奏功する可能性は高いと考えられる。組み入れ症例において、LCによると思われる副作用が発現した症例はなく、副作用の報告が少ないことから、安全性の高い薬剤であると考えられる。また、禁忌となる患者も少ないため、適応患者の幅は広いと思われる。副腎皮質ホルモンが使用できない症例や効果が乏しい症例においては、LCの使用を検討する意義はあると考える。

本研究では緩和ケア病棟の終末期がん患者を対象としたため、十分な症例数が確保できず6例での報告となった。しかし、緩和ケア病棟以外の終末期がん患者にも対象を拡大して症例を蓄積すれば、L-カルニチンの有効性を検証する意義はあると考える。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

謝 辞

本研究の分担研究者としてご協力いただいた三豊総合病院緩和ケア科部長・細川敦之氏ならびに緩和ケア認定看護師・白川律子氏はじめ緩和ケア病棟の皆様、研究計画から論文作成にあたりご指導とご鞭撻をいただきました三豊総合病院前薬剤部長・向井栄治氏に、心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) 吉澤一巳, 小藤あずさ, 小茂田昌代. がん関連疲労に対する薬物療法. 日緩和医療誌 2014; 7: 1-6.
- 2) Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: A phase I/II study. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 551-559.
- 3) Graziano F, Bissoni R, Catalano V, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 1854-1857.
- 4) Matsui H, Einama T, Shichi S, et al. L-Carnitine supplementation reduces the general fatigue of cancer patients during chemotherapy. *Mol. Clin. Oncol.* 2018; 8: 413-416.
- 5) Marx W, Teleni L, Opie RS, et al. Efficacy and effectiveness of carnitine supplementation for cancer-related fatigue: A systematic literature review and meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9: 1224.
- 6) Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, et al. L-Carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3864-3869.
- 7) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Development and validation of the Cancer Fatigue Scale: A brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 5-14.
- 8) 日本緩和医療学会編. 緩和医療学, 初版. 南江堂, 東京, 2014.
- 9) Harper P, Elwin CE, and Cederblad G. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 35: 69-75.
- 10) Rebouche CJ and Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu. Rev. Nutr.* 1998; 18: 39-61.
- 11) Steiber A, Kerner J, and Hoppel CL. Carnitine: A nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol. Aspects Med.* 2004; 25: 455-473.
- 12) Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1033: 42-51.
- 13) Sakamoto A, Tsukahara Y, Gomi D, et al. Plasma L-carnitine levels in terminally ill cancer patients receiving only palliative care. *Ann. Palliat. Med.* 2017; 6: S52-S57.
- 14) 恒藤 暁編. 最新緩和医療学, 初版. 最新医学社, 大阪, 1999.

1) 吉澤一巳, 小藤あずさ, 小茂田昌代. がん関連疲労に対す

L-Carnitine Relieves Cancer-Related Fatigue in Terminal Patients: A Case Series

Junko NAKANISHI, Hiroshi SHINONAGA, Norikazu HARADA,
and Tsutomu KAJI

Department of Pharmaceutical Services, Mitoyo General Hospital,
708, Himehama, Toyohama-cho, Kanonji 769-1695, Japan

Abstract: Since L-Carnitine has been reported to be effective for such relief, we performed an exploratory single-arm before-after study for cancer-related fatigue in terminal patients. L-Carnitine (1,000 mg) was administered daily for 7 days. We measured a change in the degree of general fatigue before and after the L-Carnitine treatment. The physical fatigue level was decreased in all six cases. We believe that L-Carnitine is worth considering for use in treating cancer-related fatigue in terminal patients. Study of more cases will be necessary in the future.

Key words: L-Carnitine, cancer-related fatigue, terminal cancer patients