

〈原著論文〉

泌尿器科領域癌患者におけるレボカルニチン投与の QOL に関する初期検討

月森 翔平, 原 綾英, 藤井 智浩, 宮地 禎幸, 永井 敦

川崎医科大学泌尿器科学

抄録 今回我々は初の試みとして、泌尿器科領域癌における抗癌剤治療前後での血清カルニチン値を測定し、QOL への影響について検討した。さらに癌治療中の患者においてカルニチン補充が及ぼす QOL への効果について検討を加えた。

2016年6月1日から2018年9月30日までに当科で化学療法もしくは分子標的薬治療を行った泌尿器科領域癌患者17例を対象とした。抗癌剤治療前後での血清カルニチンを測定し、その後レボカルニチン1,500 mg/日の経口投与を行い、QOL について prospective に評価を行った。抗癌剤治療前、治療3カ月、レボカルニチン経口投与1カ月、3カ月の4ポイントで血清遊離カルニチンを測定し、QOL については Brief Fatigue Inventory (BFI) を用いた global fatigue score (GFS) で評価した。

年齢中央値は69歳 (52~82歳) で男女比は12:5であった。疾患は尿路上皮癌が10例、前立腺癌が5例、腎癌が2例であった。

治療内容は尿路上皮癌に対する gemcitabine/cisplatin が10例、前立腺癌に対する docetaxel が3例、cabazitaxel が1例、etoposide/cisplatin が1例、腎癌に対する分子標的薬 (sunitinib, pazopanib) が2例であった。血清遊離カルニチンは、抗癌剤治療前: $49.0 \pm 12.1 \mu\text{mol/L}$ 、抗癌剤治療後: $36.0 \pm 10.3 \mu\text{mol/L}$ と抗癌剤治療後に統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。

また抗癌剤治療前と比して17例中13例 (76.5%) が、抗癌剤治療3カ月でカルニチンの低下を認めた。血清遊離カルニチン値が基準値未満に低下した症例 ($< 36 \mu\text{mol/L}$) をカルニチン低値群 ($n=9$)、基準値を保っていた症例をカルニチン非低値群 ($n=8$) として2群間について検討した。カルニチン低値群においてレボカルニチン内服3カ月で、内服前と比して統計学的に有意な GFS の低下が認められ、QOL の改善が得られた ($p < 0.05$)。一方、カルニチン非低値群では、レボカルニチン内服前後で GFS に差異は認めなかった。またレボカルニチン内服3カ月で GFS が改善した症例をレボカルニチン有効例とすると、カルニチン低値群で88.9% (8/9) が有効、カルニチン非低値群で50.0% (4/8) が有効であった。

抗癌剤治療中のカルニチン欠乏症では、カルニチン補充で QOL の改善が期待できると考えられた。レボカルニチンは泌尿器科領域癌患者の治療の際に補助薬の一端を担うことが期待される。また泌尿器科領域癌患者において、抗癌剤治療によって血清遊離カルニチン値が低下することが示唆された。

doi:10.11482/KMJ-J201945111 (令和元年9月4日受理)

キーワード: カルニチン, レボカルニチン, 化学療法, 尿路上皮癌, シスプラチン

別刷請求先

月森 翔平

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学泌尿器科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 7897

Eメール: nqh55832@nifty.com

緒言

化学療法中の癌患者を筆頭に、癌患者が訴える倦怠感や体力低下の原因として体内でのカルニチン欠乏の関与が指摘されるようになった¹⁾。カルニチンは脂肪摂取や脂肪分解で産生された長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送するビタミン様化合物であり、 β 酸化によるATP産生に関与している。不足するとミトコンドリアへの脂肪酸の輸送が障害され、細胞におけるATP産生が障害される結果、倦怠感をはじめとする種々の症状を呈するとされている²⁻⁴⁾。

カルニチン低下を惹起させる代表的な原因として悪性腫瘍や癌性悪液質が挙げられる。さらに抗癌剤治療によりカルニチントランスポーターである organic cation transporter novel 2 (OCTN2) の活性が阻害されると、カルニチンの吸収障害が引き起こされ、体内でカルニチン欠乏に陥り、種々の臨床症状を呈し、QOLの低下につながると考えられている²⁻⁴⁾。近年レボカルニチンの経口投与によるカルニチン補充が、抗癌剤治療中の患者の全身倦怠感の緩和に寄与するという報告や、その他の副作用の軽減に寄与するという報告がなされるようになった^{5, 6)}。

泌尿器科領域では種々の臓器を扱うため、使用する抗癌剤は多岐にわたり、使用頻度は少ない。代表的な抗癌剤としては、尿路上皮癌、精巣癌に使用する cisplatin、前立腺癌に使用する docetaxel、腎癌に使用する各種分子標的薬が挙げられる。また、近年免疫チェックポイント阻害剤が、腎癌や一部の前立腺癌に保険適応となった。しかし泌尿器科領域癌において、抗癌剤治療中の患者の血清カルニチン濃度の推移について言及した報告やカルニチン補充のQOLの改善効果について検討した報告はない。

今回我々は初の試みとして、泌尿器科領域癌における抗癌剤治療前後での血清カルニチン値を測定し、QOLへの影響について検討した。さらに抗癌剤投与中の患者において、カルニチン補充が及ぼすQOLへの効果について検討を加えた。

対象と方法

当科で化学療法もしくは分子標的薬治療を行った泌尿器科領域癌患者を対象とし、治療前後での血清カルニチンを測定し、その後レボカルニチンの経口投与を行い、QOLについて prospective に検討を行った。本研究は「ヘルシ

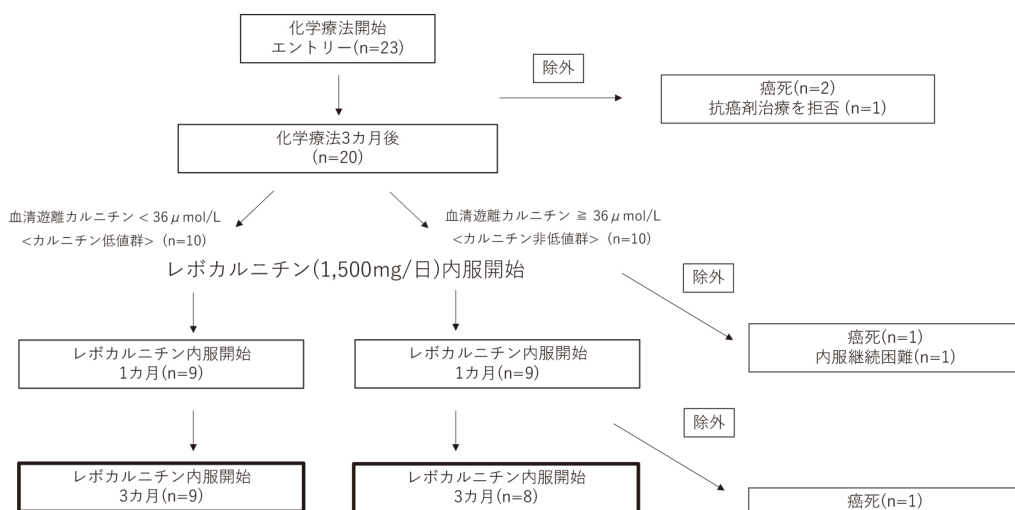


Fig. 1. 本研究の study design を示す。23 名が本研究にエントリーされたが、図に示す理由により 20 名が研究対象となった。最終的には、レボカルニチン内服が可能であった 17 名が解析対象となった。

ンキ宣言 (2013年改訂)」、[「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」]を遵守し、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った (川崎医科大学倫理承認番号2138-2)。また患者には研究内容を十分に説明し、自由意思に基づく同意を文書で得た。

Study design を Fig. 1 に示す。2016年6月1日から2018年9月30日までに当科で化学療法もしくは分子標的薬治療を行った泌尿器科領域癌患者23例を本研究にエントリーし、最終的に17例について解析を行った。治療効果は、RECIST ガイドラインに従い判定した⁷⁾。血清カルニチンの測定および QOL 評価については、抗癌剤治療前、抗癌剤治療3カ月、レボカルニチン経口投与開始1カ月 (内服1カ月)、3カ月 (内服3カ月) の4ポイントとした。

血清カルニチンは遊離カルニチンを用いて評価し (SRL, 東京)、抗癌剤治療3カ月で血清遊離カルニチン値が基準値未満 ($<36 \mu\text{mol/L}$) であった症例をカルニチン低値群 ($n=9$)、基準値を保っていた症例をカルニチン非低値群 ($n=8$) と定義した (カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018)⁸⁾。この2群間においてレボカルニチン経口投与前後の QOL について検討した。

本研究の主要評価項目である QOL 評価は、日本語版 Brief Fatigue Inventory (簡易倦怠感尺度) を用い、倦怠感について、BFI を用いた global fatigue score (GFS) で評価した^{9, 10)}。GFS は、BFI の9つの0-10評価数値尺度の平均点で算出した。抗癌剤治療3カ月から内服3カ月で GFS が改善した症例をレボカルニチン有効例とした。また、副次評価項目を抗癌剤治療前後およびレボカルニチン内服後の血清遊離カルニチン濃度とした。さらに抗癌剤別の治療前後での血清カルニチン濃度について検討を行った。癌の進行や患者の意思で抗癌剤治療を中止した症例、重篤な化学療法の副作用 (Grade 3以上) の出現で抗癌剤治療を中止した症例、癌死、レボカルニチンの内服継続が困難であった症例については、解析から除外した。レボカ

ルニチン (エルカルチン[®]錠, 大塚製薬, 東京) は $1,500 \text{ mg/日}$ を経口投与で、3カ月間連日投与とした。

統計学的解析: StatFlex ver.6 (アーテック, 大阪) を使用した。独立2群の検定は Mann-Whitney U 検定を、関連2群の検定は一標本 Wilcoxon 検定をそれぞれ用いた。レボカルニチン投与前後の QOL 評価に関しては χ^2 検定を用いた。

$p<0.05$ を統計学的に有意差があると規定した。

結 果

患者背景 (Table 1)

年齢中央値は69歳 (52~82歳) で、男女比は12:5であった。疾患は尿路上皮癌が10例、前立腺癌が5例、腎癌が2例であった。治療内容は尿路上皮癌に対する gemcitabine/cisplatin が10例、前立腺癌に対する docetaxel が3例、cabazitaxel が1例、etoposide/cisplatin が1例、腎癌に対する分子標的薬 (sunitinib, pazopanib) が2例であった。最終治療効果判定は17例中、CR が1例、PR が11例、PD が5例であった。カルニチン低値群および非低値群の血清遊離カルニチン値はそれぞれ、 $30.0 \pm 4.0 \mu\text{mol/L}$, $47.2 \pm 6.9 \mu\text{mol/L}$ であった ($p<0.001$)。

抗癌剤治療前後での血清遊離カルニチン濃度

Fig. 2A に抗癌剤治療前後の血清遊離カルニチン値の推移を示す。血清遊離カルニチン値は、抗癌剤治療前: $49.0 \pm 12.1 \mu\text{mol/L}$ 、抗癌剤治療後: $36.0 \pm 10.3 \mu\text{mol/L}$ と抗癌剤治療後には統計学的に有意な低下を認めた ($p<0.01$)。また個々の症例の抗癌剤治療前後の血清遊離カルニチン値の推移を Fig. 2B に示す。17例中13例 (76.5%) で、抗癌剤治療3カ月で血清カルニチンの低下を認めた。抗癌剤治療前に血清遊離カルニチン値が基準値内にあった14例中6例 (42.9%) が、抗癌剤治療3カ月で新たに基準値を下回った。6例中5例が cisplatin 使用症例で、1例は、docetaxel 使用症例であった。

Table 1. 本研究の患者背景因子

	全体	カルニチン低値群	カルニチン非低値群
患者 (人)	17	9	8
性別			
男性 (人)	12	6	6
女性 (人)	5	3	2
年齢 (中央値)	69 (52-87)	67 (52-82)	71 (63-81)
血清遊離カルニチン ($\mu\text{mol/L}$)	36.0 ± 10.3	$30.0 \pm 4.0^\dagger$	$47.2 \pm 6.9^\ddagger$
疾患 (人)			
尿路上皮癌	10	6	4
前立腺癌	5	3	2
腎癌	2	0	2
化学療法 (人)			
Gemcitabine/cisplatin	10	6	4
Docetaxel	3	2	1
Cabazitaxel	1	0	1
Etoposide/cisplatin	1	1	0
Sunitinib	1	0	1
Pazopanib	1	0	1
治療効果判定			
CR	2	1	1
PR	10	6	4
SD	0	0	0
PD	5	2	3

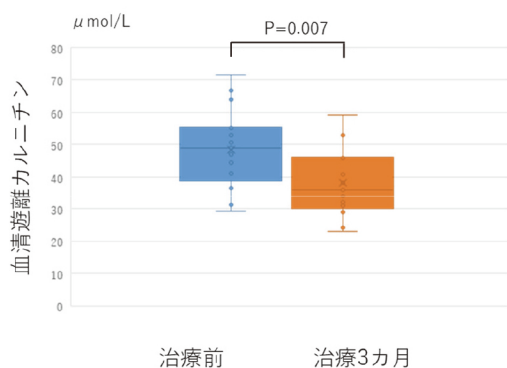
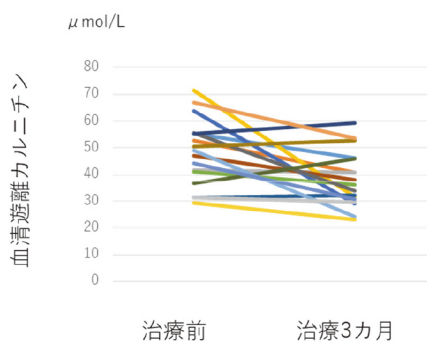
 † vs ‡ ; $p < 0.001$ Fig. 2A. 抗癌剤治療前後での血清遊離カルニチン値の推移を示す。血清遊離カルニチン値は、抗癌剤投与後に統計学的に有意に低下した ($p=0.007$)。

Fig. 2B. 個々の症例の抗癌剤投与前後の血清遊離カルニチン値の推移を示す。

レボカルニチン内服前後の血清遊離カルニチン濃度

血清遊離カルニチンの推移を Fig. 3 に示す。カルニチン低値群、カルニチン非低値群ともに、レボカルニチン内服 1 カ月後で、統計学的に有意な血清遊離カルニチン値の上昇を認め、その基準値を上回った。しかしながら、内服後 1 カ月、3 カ月を比べると両群とも遊離カルニチン

値の変化は認めていない。

カルニチン低値群および非低値群の BFI を用いた *global fatigue score* (GFS) の評価

倦怠感について、BFI を用いた *global fatigue score* (GFS) で評価した。カルニチン低値群、カルニチン非低値群の GFS の推移を Fig. 4 に示す。抗癌剤治療 3 カ月で、両群間とも一様に

GFS の上昇を認めた。カルニチン低値群において、GFS は抗癌剤治療 3 カ月（レボカルニチン内服前）: 4.1 ± 2.5 点, レボカルニチン内服

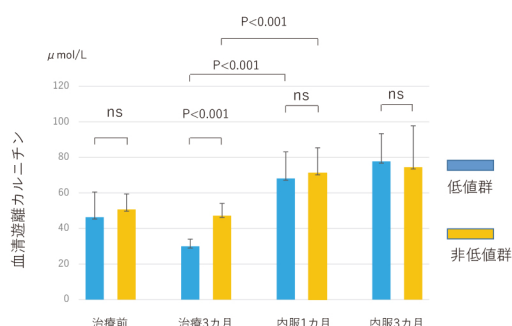


Fig. 3. カルニチン低値群, 非低値群の抗癌剤治療前後およびレボカルニチン投与前後の血清遊離カルニチン値の推移を示す。両群ともに血清遊離カルニチン値は、レボカルニチン投与 1 カ月後に有意に上昇した ($p < 0.001$)。

ns; not significant

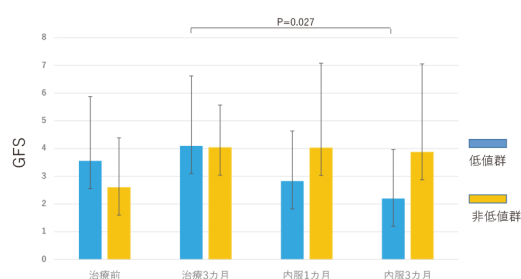


Fig. 4. 抗癌剤投与前後及びレボカルニチン投与前後の GFS の推移を示す。GFS は、カルニチン低下群においてレボカルニチン投与 3 カ月で統計学的に有意に低下した。

GFS : global fatigue score

Table 2. レボカルニチン投与著効症例の検討

症例	年齢	性別	疾患	転移巣	化学療法	遊離カルニチン (μmol/L)		GFS				最終転帰
						治療 3 カ月	内服 3 カ月	治療前	治療 3 カ月	内服 1 カ月	内服 3 カ月	
1	66	M	UC	リンパ節	GC	31.6 ↓	100.0	5.8	7.0	3.0	3.0	PD
2	59	M	UC	骨	GC	28.9 ↓	66.4	6.1	5.0	1.6	1.1	PR
3	80	F	UC	リンパ節	GC	22.9 ↓	63.7	1.7	6.0	2.7	2.0	PD
4	75	M	PC	なし	DOC	30.8 ↓	68.0	4.7	7.0	5.3	3.0	PR

UC; urothelial carcinoma, PC; prostate cancer, GC; gemcitabine, cisplatin, DOC; docetaxel

Table 3. シスプラチン使用の有無による血清遊離カルニチン値の推移

	抗癌剤治療前	治療 3 カ月	p 値
Cisplatin 使用群 (n=11)	52.9 ± 13.6	33.9 ± 9.3	0.016
Cisplatin 非使用群 (n=6)	45.7 ± 7.5	39.5 ± 10.9	ns
p 値 (cisplatin 使用群 vs 非使用群)	ns	ns	

ns; not significant

1 カ月: 2.9 ± 2.0 点, レボカルニチン内服 3 カ月: 2.0 ± 1.4 点と推移し, レボカルニチン内服 3 カ月目の評価で, 内服前と比較して GFS の有意な低下を認め, QOL の改善が認められた ($p=0.027$). 一方, カルニチン非低値群では, レボカルニチン内服前後で GFS に差異は認めなかった。抗癌剤治療 3 カ月からレボカルニチン内服 3 カ月で GFS が改善した症例をレボカルニチン有効例とすると, カルニチン低値群で 88.9% (8/9) が有効, カルニチン非低値群で 50.0% (4/8) が有効であり, 統計学的有意差は認めないものの, カルニチン低値群で有効症例が多い傾向にあった ($p=0.11$)。

レボカルニチン投与著効症例を Table 2 に示す。4 例中 3 例が尿路上皮癌に対する GC (gemcitabine, cisplatin), 1 例が前立腺癌に対する docetaxel による抗癌剤治療を受けていた。GFS は抗癌剤治療後 3 カ月の時点で 3 点を超えていたが, レボカルニチン投与 3 カ月後で 3 点以下に回復した。

抗癌剤治療別の血清遊離カルニチンの推移

Cisplatin は腎尿細管障害を引き起こす代表的な抗癌剤の一つであり, cisplatin による血清遊離カルニチンの影響を検討するため, cisplatin 使用症例と非使用症例について血清遊離カルニチン値の検討を行った (Table 3)。Cisplatin 使用症例では, 抗癌剤治療前後で比較して, 統計

学的に有意な血清遊離カルニチンの低下が認められた。一方、cisplatin 非使用症例では、抗癌剤治療前後での血清遊離カルニチンの低下は認めなかった。

考 察

カルニチンは、血中、組織を問わず脂肪酸のアシル基と結合したアシルカルニチンと、結合しない遊離カルニチンの形で存在している。健康人では、カルニチンの約25%が肝、脳、腎でリジンとメチオニンの生合成から産生され、残りの約75%が食事により小腸のカルニチントランスポーターである organic cation transporter novel 2 (OCTN2) を介して吸収されている¹¹⁻¹³⁾。

カルニチンは体内において様々な生理作用があることが判明しており^{12, 14-20)}、長鎖脂肪酸をミトコンドリアのマトリックス内へ輸送し、長鎖脂肪酸の β 酸化によるエネルギー代謝(ATP産生)を促進することが代表的な作用である。何らかの理由でカルニチン欠乏が生じた場合は、長鎖脂肪酸が β 酸化機構に供給されなくなり、ATP産生低下が生じる。また、ミトコンドリア内のCoA/アシルCoA比率を調節し、様々な代謝に重要な遊離CoAプールを維持する作用もある^{8, 12, 17)}。カルニチン欠乏状態では、細胞内のアシルCoA/CoA比率の調節機能が破断し、様々な代謝に重要な遊離CoAプールを維持することができなくなり、細胞内レベルで種々の化学反応が停止し、その結果、ATP産生が著しく低下してしまう。このように、カルニチンは主としてATP産生に関与するため、欠乏により全身倦怠感、筋肉障害、低血糖症、脂肪肝、精神不安などの臨床症状を呈する^{8, 12, 17)}。

カルニチン欠乏症の主な原因は、先天性および後天性OCTN2異常症と、後天性医学的条件に起因するもの、医療行為に起因するものに分類され、後天性医学的条件に起因するものとして、肝硬変や栄養不良、悪性腫瘍、癌性悪液質などがあり、医学行為に起因するものとして、

抗癌剤、透析、薬剤性が挙げられる⁸⁾。つまり、潜在的なカルニチン欠乏の状態である癌患者では、抗癌剤治療を行う事により、さらにカルニチンの低下を引き起こす可能性があり、カルニチン欠乏による全身倦怠感や様々な症状が惹起されることが懸念される。近年、癌関連倦怠感の原因として、カルニチン欠乏が密接に関連していた症例報告^{21, 22)}や、慢性消耗性疾患の代表である癌性悪液質でのカルニチン欠乏の報告²³⁾、また化学療法によるOCTN2の障害に伴うカルニチン欠乏の報告等があり²⁴⁾、癌患者においてカルニチンの補充療法が注目されるようになってきた。

今回我々は、泌尿器科領域癌における抗癌剤治療前後での血清遊離カルニチン値を初めて測定し、pilot studyとして、BFIを用いてQOLとの相関について検討した。本研究において、抗癌剤治療後の血清カルニチン低値群とカルニチン非低値群とを比較し、血清カルニチン低値群において、レボカルニチンの経口投与によってGFSの改善を認めた。抗癌剤治療中のカルニチン低値群において、カルニチン補充は一定の効果があるという結果が得られた。泌尿器科領域癌においてcisplatinを含む白金製剤を使用する機会が多い。他の診療領域において、Endoらは、cisplatinを使用した頭頸部癌患者へ、レボカルニチン1,000 mg/日の経口投与を行い、health-related quality of life (HRQoL)の改善について報告している²⁵⁾。同様に、Ikezakiらは、cisplatinを使用した肺癌患者において、レボカルニチンのQOL改善効果について報告している²⁶⁾。またcisplatin以外の抗癌剤では、sunitinib, TS1, gemcitabine, paclitaxel等での、QOL低下に対するカルニチン補充の有効性が認められている^{5, 27-29)}。これらの臨床研究では、厳格な血清カルニチン値の測定がなされていることは少ないが、抗癌剤治療中の患者においては種々の要因により続発的にカルニチン欠乏状態が生じている症例があり、そのような症例にはカルニチン補充の効果が期待できると考えられる。

本研究において, 抗癌剤治療前の血清遊離カルニチンは抗癌剤治療3カ月には統計学的に有意な低下を認めた. 特に cisplatin を含む化学療法において, 治療3カ月後で, 統計学的に有意な遊離カルニチンの低下が認められた. Endoらの検討では, cisplatin を含む頭頸部癌患者の化学療法において, 血清総カルニチン, 遊離カルニチンは治療前後で顕著に低下していた³⁰⁾. Cisplatin は腎尿細管障害を引き起こす代表的な抗癌剤の一つであり, Ikezaki らの報告では, cisplatin 投与後2日目, 3日目で尿中カルニチン値の増加を認めていた²⁶⁾. OCTN 2の障害の他に, cisplatin 使用症例では, 腎尿細管障害によりカルニチンの再吸収低下が起こる結果, 尿中カルニチン排泄が増加し, 生体内のカルニチンレベルの低下を来すと考えられる³¹⁾. 泌尿器科領域癌において, 化学療法前に腎機能低下が認められていることは多く, 特に cisplatin 使用症例ではカルニチン補充が理に適っていると考えられた.

本研究は pilot study であるが, 抗癌剤治療後のカルニチン低値群においてカルニチン補充のQOLへの一定の効果が認められた. しかし, 本研究の limitation として, 少数例を対象とした検討であること, また placebo drug を用いた検討ではなく, レボカルニチンの placebo 効果について評価できていないこと, さらに抗癌剤自体の治療効果によるQOLの改善が考えられることが挙げられ, カルニチン低値群へのレボカルニチン補充のQOLの改善効果について言及するためにはさらなる検討が必要である. 今後の検討では, 血清遊離カルニチン測定を行った上で, placebo drug を用いたランダム化比較介入研究を予定している. また泌尿器科領域癌においては, 抗癌剤治療前に腎機能障害を合併している症例は少なくない. 多くの患者が併存疾患を有した高齢者であり, さらに膀胱癌や前立腺癌では不可逆的な腎後性腎機能障害を認める症例がある他, 腎盂尿管癌, 腎癌では多くは術後に単腎である. 保存期腎不全の患者では, カルニチン産生が障害され, 排泄量がさらに減

少するため, 血清遊離カルニチン濃度は上昇するという報告が多い一方で, 血清遊離カルニチン濃度が低値であったという報告も散見され, 未だ controversial である^{32, 33)}. 今後, 抗癌剤治療前後での腎機能および尿管マーカーの評価と血清遊離カルニチン値の相関について検討を付加したい.

結 語

- 1) 泌尿器科領域癌患者において, 抗癌剤治療後に, 血清カルニチン値が低下することが示唆された.
- 2) 抗癌剤治療中のカルニチン欠乏症では, レボカルニチン補充でQOLの改善が期待できると考えられた.
- 3) レボカルニチンは, 泌尿器科領域癌患者の治療の際に, 補助薬の一端を担うことが期待される.

利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反関連事項はない.

謝 辞

稿を終えるにあたり, 終始御指導, 御高見を賜りました川崎医科大学泌尿器科学教授 永井敦先生, 川崎医科大学泌尿器科学講師 原綾英先生には深甚なる謝意を表します.

引用文献

- 1) Lai JS, Haertling T, Weinstein J, Rademaker AW, Goldman S: A cross-sectional study of carnitine deficiency and fatigue in pediatric cancer patients. *Childs Nerv Syst* 32: 475-483, 2016
- 2) Kou L, Sun R, Ganapathy V, Yao Q, Chen R: Recent advances in drug delivery via the organic cation/carnitine transporter 2 (OCTN2/SLC22A5). *Expert Opin Ther Targets* 22: 715-726, 2018
- 3) Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M: Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C: 77-85, 2006
- 4) Magoulas PL, El-Hattab AW: Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 7: 68,

- 2012
- 5) 柳川憲一, 松永伸郎, 中川泰生: 化学療法中の癌患者における全身倦怠感に対するレボカルニチン塩化物の使用経験. 癌と化学療法 41: 1292-1294, 2014
 - 6) 風穴恵悦, 豊川知宏: L-カルニチン製剤補充による各癌種に合併する倦怠感の改善効果の検討. 市立三沢病院医誌 23: 15-18, 2016
 - 7) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1 - 日本語訳 JCOG 版 -. 2010 (http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf) (2019.9.4)
 - 8) 位田忍, 岩崎裕治, 内田恵一, 他: カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018. 日本小児科学会雑誌 123: 1-6, 2019
 - 9) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, Mendoza TR, Hosaka T, Cleeland CS, Uchitomi Y: Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. J Pain Symptom Manage 25: 106-117, 2003
 - 10) Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL: The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 85: 1186-1196, 1999
 - 11) Rebouche CJ, Seim H: Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. Annu Rev Nutr 18: 39-61, 1998
 - 12) Steiber A, Kemer J, Hoppel CL: Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. Mol Aspects Med 25: 455-473, 2004
 - 13) Stanley CA: Carnitine deficiency disorders in children. Ann N Y Acad Sci 1033: 42-51, 2004
 - 14) Bremer J: Carnitine--metabolism and functions. Physiol Rev 63: 1420-1480, 1983
 - 15) Angelini C, Vergani L, Martinuzzi A: Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. Crit Rev Clin Lab Sci 29: 217-242, 1992
 - 16) Tein I: Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. J Child Neurol 17: 3S57-3S82; discussion 3S82-3S83, 2002
 - 17) Ramsay RR, Zammit VA: Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease. Mol Aspects Med 25: 475-493, 2004
 - 18) Hoppel C: The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis 41: S4-S12, 2003
 - 19) Zammit VA, Ramsay RR, Bonomini M, Arduini A: Carnitine, mitochondrial function and therapy. Adv Drug Deliv Rev 61: 1353-1362, 2009
 - 20) Bonomini M, Zammit V, Pusey CD, De Vecchi A, Arduini A: Pharmacological use of L-carnitine in uremic anemia: has its full potential been exploited? Pharmacol Res 63: 157-164, 2011
 - 21) Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP, Oreste G, Barone G, Tomasello AV, Costanzo M, Cannizzaro MA: Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. World J Gastroenterol 12: 4541-4545, 2006
 - 22) Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR: Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 12: 22-34, 2007
 - 23) Vinci E, Rampello E, Zanolli L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M: Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. Eur J Intern Med 16: 419-423, 2005
 - 24) Hu C, Lancaster CS, Zuo Z, Hu S, Chen Z, Rubnitz JE, Baker SD, Sparreboom A: Inhibition of OCTN2-mediated transport of carnitine by etoposide. Mol Cancer Ther 11: 921-929, 2012
 - 25) Endo K, Ueno T, Ishikawa K, Nakanishi Y, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T: Effects of l-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Auris Nasus Larynx 46: 431-436, 2019
 - 26) Ikezaki T, Suzuki K, Kambara K, Inomata M, Okazawa S, Kajiura S, Miwa T, Tanabe K, Kashii T: Relationship between Carnitine Pharmacokinetics and Fatigue in Patients Treated with Cisplatin-Containing Chemotherapy. Oncol Res Treat 40: 42-45, 2017
 - 27) Shindo T, Kobayashi K, Tanaka T, Masumori N: Can levocarnitine supplementation improve fatigue caused by sunitinib as a treatment for renal cell carcinoma? A single-center prospective pilot study. Support Care Cancer 27: 1491-1496, 2019
 - 28) 古川大輔, 矢澤直樹, 和泉秀樹, 山田美鈴, 増岡義人, 益子太郎, 中郡聡夫: 臍胆道癌症例の倦怠感に対するレボカルニチン塩化物の使用経験. 神奈川医学会雑誌 44: 1-5, 2017
 - 29) Kawai A, Matsumoto H, Endou Y, Honda Y, Kubota H, Higashida M, Hirai T: Repeated Combined Chemotherapy with Cisplatin Lowers Carnitine Levels in Gastric Cancer Patients. Ann Nutr Metab 71: 261-265,

- 2017
- 30) Endo K, Tsuji A, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T: Carnitine is associated with fatigue following chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 135: 846-852, 2015
- 31) Gomi D, Tanaka A, Fukushima T, Kobayashi T, Matsushita H, Sekiguchi N, Sakamoto A, Sasaki S, Mamiya K, Koizumi T: Dynamics of L-Carnitine in Plasma and Urine in Patients Undergoing Cisplatin Chemotherapy. *Chemotherapy* 62: 225-230, 2017
- 32) Wanner C, Förstner-Wanner S, Rössle C, Fürst P, Schollmeyer P, Hörl WH: Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int Suppl* 22: S132-S135, 1987
- 33) Mir S, Kantar M, Yalaz M, Keskinoglu A, Coker I, Huseyinov A: Effect of hemodialysis on carnitine levels in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 44: 70-73, 2002

〈Regular Article〉

A preliminary study of QOL of levocarnitine administration for patients with urologic cancer

Shohei TSUKIMORI, Ryoei HARA, Tomohiro FUJII,
Yoshiyuki MIYAJI, Atsushi NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT In this study, the serum carnitine level was measured before and after chemotherapy for urologic cancer, and its correlation with QOL was examined. The effect of levocarnitine on chemotherapy-induced QOL reduction was also investigated.

The subjects were 17 patients with urologic cancer who received chemotherapy or molecular targeted drug therapy at our department between June 1, 2016 and September 30, 2018. The serum carnitine level was measured before and after therapy. Levocarnitine hydrochloride 1,500 mg/day was then administered orally, and QOL was prospectively evaluated. The serum free carnitine level was measured at 4 time-points: before therapy, after 3 months of therapy, and 1 and 3 months after initiation of levocarnitine hydrochloride. QOL was evaluated based on the global fatigue score (GFS) using the Brief Fatigue Inventory (BFI).

The subjects had a median age of 69 years old (52-82 years old) and the male:female ratio was 12:5. The disease was urothelial carcinoma in 10 patients, prostate cancer in 5, and renal cancer in 2. Chemotherapy of gemcitabine/cisplatin for urothelial carcinoma was administered in 10 patients, docetaxel for prostate cancer in 3, cabazitaxel in one, and etoposide/cisplatin in one; and a molecular targeted drug (sunitinib, pazopanib) for renal cancer was used in 2 patients. The free carnitine levels before and after chemotherapy were $49.0 \pm 12.1 \mu\text{mol/L}$ and $36.0 \pm 10.3 \mu\text{mol/L}$ respectively. After 3 months of chemotherapy, the free carnitine level was significantly decreased. The free carnitine level after 3 months of chemotherapy was lower than that before therapy in 13 patients (76.5%). The groups of patients with serum free carnitine lower than ($n=9$) and above ($n=8$) the standard level were compared. GFS showed significant improvement at 3 months of levocarnitine treatment in the low carnitine group. However, significant improvement at 3 months of levocarnitine treatment in the standard carnitine group was not observed. Levocarnitine was effective for 88.9% (8/9) and 50.0% (4/8) of patients in the respective groups.

Levocarnitine supplementation may have a role as adjuvant therapy that improves QOL of patients with carnitine deficiency during chemotherapy. Our results show that serum free carnitine is reduced by chemotherapy in patients with urological cancer.

(Accepted on September 4, 2019)

Key words : Carnitine, Levocarnitine, Chemotherapy, Urothelial cancer, Cisplatin

Corresponding author
Shohei Tsukimori
Department of Urology, Kawasaki Medical School, 577
Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 462 7897
E-mail : nqh55832@nifty.com