

혈액투석 환자에서 빈혈에 대한 L-carnitine 투여의 효과

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

오지영 · 김승정

=Abstract=

Effects of L-carnitine supplementation on anemia in patients undergoing hemodialysis

Ji-Young Oh, M.D. and Seung-Jung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : There are many causes of carnitine depletion in hemodialysis patients; carnitine insufficiency may contribute to renal anemia. In the current study, we examined whether L-carnitine supplementation could improve renal anemia. In addition, we examined whether proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) contribute to patient response to L-carnitine supplementation.

Methods : We studied 40 hemodialysis patients; they showed decreased free carnitine levels and were selected to receive L-carnitine intravenously after each hemodialysis session for six months. Before and after treatment, we measured the level of hemoglobin, iron parameters, TNF- α , IFN- γ and weekly doses of recombinant human erythropoietin (rHuEPO).

Results : There was no difference in hemoglobin level, however the doses of weekly rHuEPO were decreased significantly after L-carnitine treatment (3735.29 \pm 1728.76 U/week Vs 3000.02 \pm 1858.64 U/week, $p=0.02$). The serum levels of transferrin, total iron binding capacity and ferritin were significantly increased after L-carnitine treatment. Transferrin saturation, serum albumin, parathyroid hormone and C-reactive protein were not changed. In addition, TNF- α and IFN- γ were not changed either.

Conclusions : A reduction in rHuEPO was achieved during L-carnitine treatment while maintaining a constant hemoglobin level, which was not related to proinflammatory cytokines; however, it may be attributed to increased serum transferrin levels. (Korean J Med 71:285-292, 2006)

Key Words : Carnitine, Anemia, Proinflammatory cytokine, Transferrin

서 론

투석 환자에서 빈혈은 흔하게 발생하며 좌심실 비대나 울혈성 심부전과 같은 심각한 합병증을 유발한다¹⁾. 이러한 심혈관계의 합병증은 말기신부전 환자들의 사망

률과 이환율에 가장 중요한 요인이다²⁾. 1988년 이후 recombinant human erythropoietin (rHuEPO)을 만성 신부전의 빈혈 치료에 사용하게 되어 빈혈과 연관된 심혈관계의 합병증의 빈도를 어느 정도 줄일 수 있었다³⁾. 그러나 rHuEPO를 사용함에도 여전히 빈혈을 보이는

• Received : 2005. 11. 10.

• Accepted : 2006. 2. 17.

• Correspondence to : Seung-Jung Kim, M.D., Division of Nephrology, Department of Internal Medicine Ewha Womans University Mokdong Hospital, #911-1 Mok-dong YangCheon-gu, Seoul 158-710, Korea E-mail : sjkimwon@ewha.ac.kr

*2003 Korean Society of nephrology, CHOONGWAE grant

만성 신부전 환자들이 많은데⁴⁾, 그 이유 중의 하나가 투석 환자에서 carnitine의 결핍으로 알려져 있다. Carnitine은 지방산 대사에 관여하는 161 Dalton의 수용성 물질이며, 미토콘드리아 내로 장쇄 지방산(long-chain fatty acids)의 도입과 베타 산화(β -oxydation)를 촉진한다⁵⁾. 따라서 carnitine은 지방산을 주 에너지원으로 사용하는 근육과 심근에서 지방대사의 조인자로 작용한다. 건강한 사람에서는 carnitine이 간과 신장에서 라이신(lysine)과 메티오닌(methionine)으로부터 내인성으로 합성되므로 필수영양소는 아니다. 그러나 혈액투석을 받는 만성 신부전 환자에서는 carnitine의 근원인 육류섭취 제한 등의 식이요법, 신실질 손상으로 인한 영향, 그리고 혈액투석 중의 투석액을 통한 carnitine의 손실로 인해서 carnitine의 결핍이 나타나는 것으로 알려져 있다^{6, 7)}. 많은 연구들에서 혈액투석 환자에게 L-carnitine을 주입하여 횡문근 기능이나 운동능력을 강화시키며^{8, 9)}, 심근 손상을 줄여 심박출량을 증가시킨다고 보고하였다^{10, 11)}.

Carnitine은 이런 효과 외에도 빈혈과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있는데 Kooistra 등은 투석 환자에서 혈청 carnitine 농도가 낮을수록 빈혈이 심했고, rHuEPO의 용량이 많이 필요함을 보고하였으며¹²⁾, L-carnitine 투여로 빈혈을 호전시키고 조혈 호르몬의 용량을 줄일 수 있었다는 여러 보고들이 있다¹³⁻¹⁵⁾. 이와 같이 빈혈에 대한 효과를 일으키는 기전은 carnitine이 적혈구 막의 안정성을 증가시켜 적혈구의 수명을 연장시키기 때문으로 알려져 있다^{16, 17)}. 그러나 몇몇 연구에서 interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 interferon- γ (IFN- γ) 등의 염증매개 싸이토카인의 증가가 rHuEPO 투여에도 반응이 없는 빈혈과 연관성이 있다는 보고가 있어^{18, 19)} 전통적으로 알려진 기전, 즉 carnitine이 적혈구 막의 안정성을 증가시키는 기전 외에 세포적 차원에서 여러 염증성 매개 물질을 감소시켜 rHuEPO의 작용을 강화시킴으로 빈혈에 효과를 나타낼 수 있다는 가설을 세워보게 되었다.

국내에서는 carnitine과 빈혈과의 관계를 살펴본 연구는 전혀 없으며, carnitine이 빈혈을 호전시키는 기전에 있어서 혈액투석 환자를 대상으로 carnitine 투여와 염증매개 물질과의 관계를 살펴본 연구는 외국의 연구들에서도 찾아보기 어렵다. 따라서 본 연구에서는 정기적으로 혈액투석을 받고 있는 환자를 대상으로 혈청 carnitine치를 측정하여 정상인에 비해 실제로 감소되어 있는지

를 확인하고, 감소를 보이는 환자들을 대상으로 L-carnitine을 투여하여 빈혈의 호전을 가져오는지 혹은 rHuEPO의 용량을 줄일 수 있는지를 알아보려고 하였다. 또한 L-carnitine 투여 전후로 염증 매개 싸이토카인으로 알려진 TNF- α 와 IFN- γ 의 농도를 측정하여 이것의 변화가 빈혈의 호전과 관계가 있는지를 살펴보고자 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

6개월 이상 정기적으로 주 3회 혈액투석을 받고 있는 안정된 환자들을 대상으로 혈청 carnitine치를 측정하여 그 측정치가 감소되어 있는 환자 40명을 대상으로 하였다. 대상 환자를 선정함에 있어 심한 협심증, 간부전, 악성 고혈압, 중양을 가진 환자들은 제외하였고, 이전에 L-carnitine 투여를 받았던 환자들, 용혈성 빈혈 혹은 위장관 출혈 등으로 인한 빈혈을 보인 환자들, 그리고 싸이토카인 농도에 영향을 줄 수 있는 스테로이드 등의 약물을 투여 받은 경우도 제외하였다. 대상 환자들에게 연구에 대해 설명하고 서면으로 동의서를 받았다. 혈청 carnitine치가 감소되어 있는 많은 환자들이 위약군에 포함될 수 있는 것에 동의하지 않아 본 연구는 위약군 없이 대상 환자들에게 L-carnitine을 투여하고 투여 전후로 비교하였다.

2. 혈청 L-carnitine의 측정

연구시작 전에 투석 환자들의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 Tandem mass spectrometry 방법으로 총 carnitine치와 free carnitine치를 측정하였다²⁰⁾. Acyl carnitine치는 총 carnitine치와 free carnitine치의 차이를 이용하여 계산으로 구하였다. 6개월간 L-carnitine을 투여 후 같은 방법으로 다시 한번 혈청 carnitine치를 측정하였다.

3. L-carnitine의 투여

혈청 carnitine치가 감소되어 있는 환자 40명을 대상으로 L-carnitine을 체중이 50 kg 이하의 환자들에게는 1.0 g, 50 kg 이상의 환자들에게는 1.5 g을 20% 포도당 20 mL 용액에 희석하여 6개월간 매 혈액투석 후에 3분에 걸쳐 정맥투여 하였다. L-carnitine을 투여하는 6개월

Table 1. The level of total, free and acyl-carnitines in dialysis patients (mmol/L)

	Total carnitine	Free carnitine	Acyl carnitine
Mean	35.62±21.7	23.62±17.02	11.99±5.76
Median	30.95	19.15	10.5
Reference range	28~84	24~66	4~32

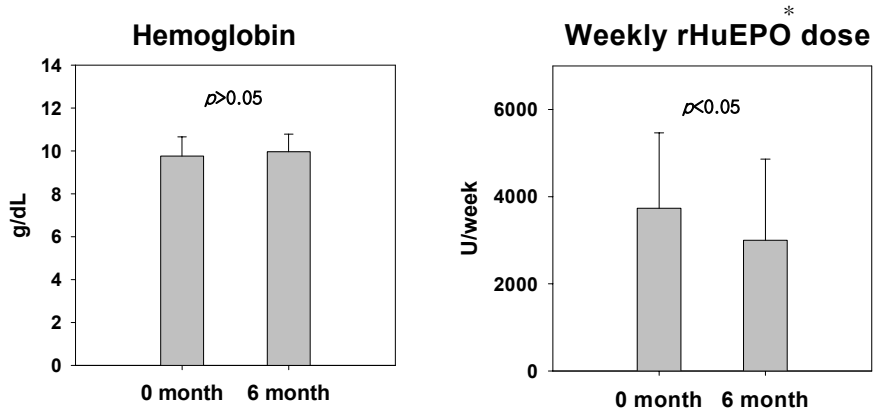


Figure 1. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia. *: recombinant human erythropoietin.

동안 투석막의 종류를 변화시키지 않았으며 rHuEPO를 제외한 다른 약물도 변화없이 그대로 유지하였다. rHuEPO의 용량은 보험 기준에 따라 혈색소치가 10 g/dL 이상으로 증가되는 경우는 용량을 줄이거나 중지하였다.

4. 생화학 및 혈액학적 검사

대상 환자들에서 L-carnitine 투여 전에 혈청 알부민, 부갑상선 호르몬, 철, 총 철결합능(total iron binding capacity, TIBC) 등의 검사와 혈색소 등의 혈액학적 검사를 시행하였고, 6개월 투여 후에 같은 검사를 다시 시행하였다. 또한 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)과 혈청 transferrin, ferritin치를 L-carnitine 투여 전후로 측정하였다.

5. 혈청 싸이토카인의 측정

L-carnitine 투여 전후로 환자의 혈액을 채취하여 ELISA kit (Pierce, IL, USA)를 이용하여 TNF- α 및 IFN- γ 의 농도를 측정하였다.

6. 통계

본 연구의 결과 분석은 SPSS (version 12.0)를 이용하여 분석하였으며 paired *t*-test를 이용하여 L-carnitine 투여 전후로 여러 혈액검사나 싸이토카인치를 비교하였다. *p*값이 0.05 이하인 경우를 의미있는 것으로 간주하였으며 모든 수치는 평균±표준편차로 표기하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성 및 carnitine 농도(표 1)

72명의 혈액투석 환자들의 평균 연령은 57.29±12.97세였고, 평균 투석기간은 50.89±39.63개월(6-199개월)였다. 측정된 총 carnitine치는 평균이 35.62±21.7 μ mol/L, 중간값은 30.95 μ mol/L였고(참고치 28-84 μ mol/L), free carnitine은 평균 23.62±17.02 μ mol/L, 중간값 19.15 μ mol/L로(참고치 24-66 μ mol/L) 투석 환자에서 감소되어 있었다. Acyl carnitine치는 평균 11.99±5.76 μ mol/L, 중간값 10.5 μ mol/L였다(참고치 4-32 μ mol/L). 72명의 환자 중 53명(74%)에서 free carnitine치가 24 μ mol/L 이하로 감소됨을 보였다.

Free carnitine치가 감소되어 있는 환자 중 40명에게

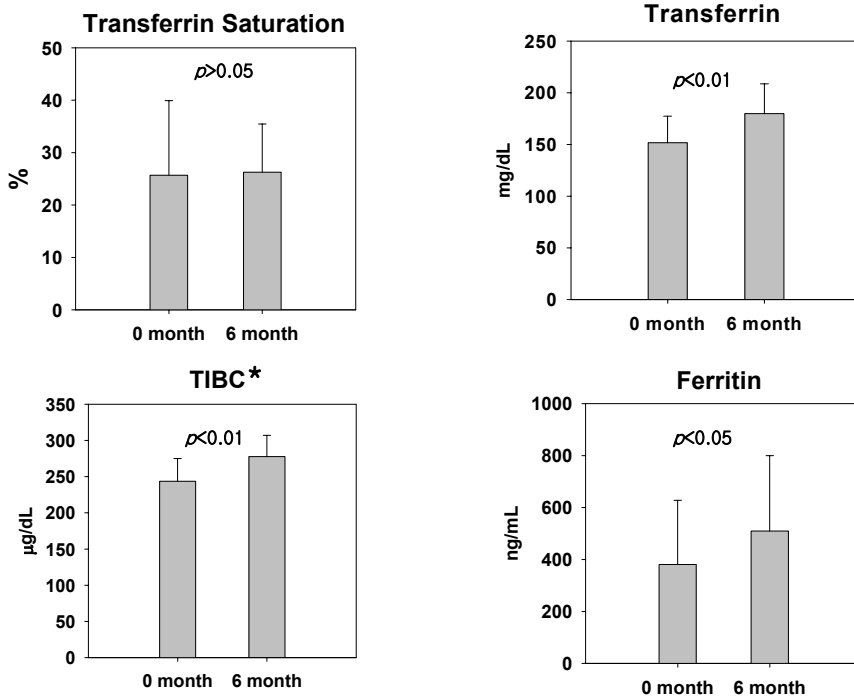


Figure 2. Effects of L-carnitine supplementation on transferrin saturation, transferrin, TIBC and ferritin in dialysis patients. *: Total iron binding capacity.

L-carnitine을 정맥으로 투여하기 시작하였는데 이 중 5명은 신장이식을 받거나 본인이 투여를 거부하거나 기타의 이유로 중도 탈락되었고, 나머지 35명의 환자들은 6개월간 L-carnitine을 투여받았다. 35명의 환자들 중 남자는 15명, 여자는 20명이었고, 평균 연령은 56.71±13.81세였으며, 평균 투석기간은 50.88±41.27개월(6-199개월)였다. L-carnitine 투여에 따른 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

2. 혈색소와 rHuEPO 용량의 변화(그림 1)

6개월간 L-carnitine 투여 후 환자들의 평균 혈색소치는 9.76±0.89 g/dL에서 9.96±0.82 g/dL로 변화가 없었으나($p>0.05$), 주당 rHuEPO 용량은 L-carnitine 투여 전 3735.29±1728.76 U/week에서 투여 후 3000.02±1858.64 U/week로 용량을 줄일 수 있었다($p<0.05$).

3. 철 기준척도(iron parameter), 염증반응 지표 및 생화학적 검사들의 변화

혈청 철 농도는 L-carnitine 사용 전후로 차이를 보이지 않았으나(62.32±31.55 µg/dL Vs 72.79±25.46 µg/dL, $p>0.05$), 혈청 transferrin 농도는 151.7±25.67 mg/dL에서 179.7±28.71 mg/dL로 증가하였고($p<0.01$), 총 철결합능은 243.4±31.52 µg/dL에서 277.6±29.37 µg/dL로 증가하였으며($p<0.01$), 혈청 ferritin치도 380.8±246.8 ng/mL에서 509.4±290.2 ng/mL로 증가하였다($p<0.05$). Transferrin 포화도는 25.68±14.24%에서 26.25±9.19%로 차이가 없었다($p>0.05$)(그림 2). 특히 혈청 transferrin 농도는 단 한명의 환자에서 130 mg/dL에서 L-carnitine 투여 후 128 mg/dL로 약간 감소한 것을 제외하면 나머지 34명의 환자들에서 증가함을 보였다. 그 외에 혈청 알부민(3.95±0.31 g/dL Vs 4.02±0.30 g/dL, $p>0.05$), 부갑상선 호르몬(148.67±102.78 pg/mL Vs 140.03±108.22 pg/mL, $p>0.05$), C-반응단백(0.23±0.33 mg/dL Vs 0.44±0.80 mg/dL, $p>0.05$) 등은 L-carnitine 투여 전후로 변화가 없었다.

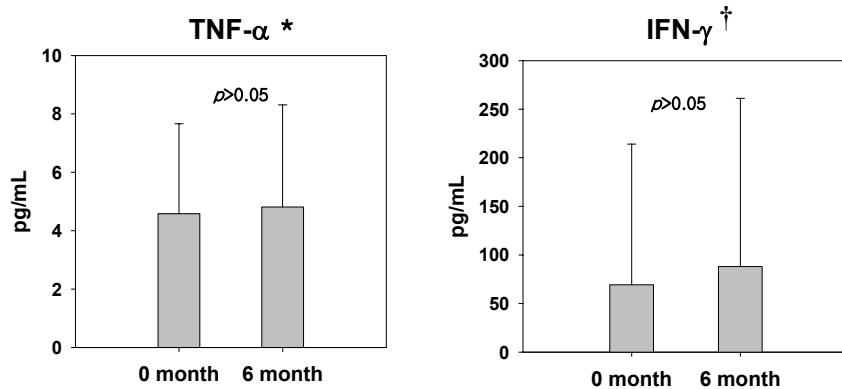


Figure 3. Effects of L-carnitine supplementation on proinflammatory cytokines. *: Tumor necrosis factor- α , †: Interferon- γ

4. 염증성 사이토카인 농도의 변화(그림 3)

TNF- α 와 IFN- γ 농도는 6개월간의 L-carnitine 투여 후에도 의미있는 변화가 없었다(각각 4.58 ± 3.07 pg/mL Vs 4.81 ± 3.50 pg/mL, 69.26 ± 141.8 pg/mL Vs 68.02 ± 173.1 pg/mL, $p > 0.05$).

고 찰

국내의 연구로 혈액투석 환자에게 L-carnitine을 투여하여 효과를 관찰한 연구는 1992년 손 등이 발표한 보고가 유일한 연구인데 이 연구에서는 carnitine의 농도는 측정하지 않았으며 L-carnitine 투여 후에 지질 대사와 투석 후 저혈압 등의 임상 증상의 호전 여부를 관찰하였다²¹. 이후 신부전 혹은 투석 환자에서 carnitine과 관련된 연구는 전혀 없는 실정이다.

외국의 연구 중 carnitine과 빈혈과의 관계를 살펴본 연구들을 보면 rHuEPO를 투여하기 이전의 과거의 연구들에서는 L-carnitine 투여 후 혈색소나 헤마토크릿치가 증가했다는 보고들이 있으며^{22, 23}, rHuEPO 투여 후인 1990년대 이후의 연구들은 주로 carnitine 투여 후 rHuEPO의 용량을 줄였다는 보고들이 많다^{13, 14}. 그러나 carnitine 투여가 빈혈에 효과가 없었다는 보고들도 간혹 있다²⁴.

Carnitine이 빈혈에 대한 효과를 나타내는 이유는 carnitine 투여로 적혈구 막의 안정성이 증가되어 적혈구의 수명을 연장시키기 때문으로 알려져 있다. Nicolaos 등은 혈액투석 환자에게 3개월간 L-carnitine 투여 후

헤마토크릿치의 증가와 함께 적혈구의 가변형성(deformability)이 호전됨을 관찰하였다¹⁶. 또한 Arduini 등도 L-carnitine을 투여한 경우 역시 적혈구 막의 안정성이 증가하였다고 보고하였다¹⁷. 이와 같이 적혈구 막의 안정성을 증가시키는 기전에 대해서 여러 가설들이 있다. 한 연구에서 L-carnitine 투여 후 헤마토크릿치의 증가와 함께 세포내 소듐, 포타슘-아데노신 삼인산효소(Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase (ATPase)) 활성도가 증가됨을 관찰하였고, 그 이유로 L-carnitine에 의해 지방산의 이동과 산화가 촉진되어 혈청 Na^+ , K^+ -ATPase 저해제를 감소시킴으로 적혈구의 수명을 오래 유지할 수 있다고 주장하였다²⁵. 다른 가설로 Agroyannis 등의 연구에서는 정상인에 비해서 요독증이 있는 경우 적혈구내 칼슘 농도가 증가되어 있음을 관찰하였고, 이러한 비정상적인 칼슘 농도의 증가가 L-carnitine 투여 후 감소함을 확인하여, L-carnitine의 역할은 적혈구내 비정상적인 칼슘 농도로 인한 독성을 감소시켜 적혈구 막의 기능을 유지하는 것이라고 주장하였다²⁶.

이와 같이 대다수의 연구에서 L-carnitine이 적혈구 막의 안정화에 기여한다는 사실을 보여주었으나 반면, L-carnitine을 투여한 후 적혈구막의 안정성의 증가를 관찰하지 못했다는 연구도 있어¹⁴ carnitine이 적혈구 막을 안정화시키는 기전 외에 빈혈을 호전시키는 것에 대한 다른 기전이 있음을 생각해 볼 수 있겠다. 몇몇 연구에서 IL-6, TNF- α 및 IFN- γ 등의 염증 매개 사이토카인의 증가가 rHuEPO 투여에도 반응이 없는 빈혈과 연관성이 있다는 보고가 있고^{18, 19}, 다른 연구에서는

TNF- α 나 IFN- γ 가 세포내 apoptosis의 매개물질인 ceramide의 증가와 관계가 있다고 하였으며²⁷⁾, 또한 AIDS 환자에서 L-carnitine을 투여한 경우 말초혈액 림프구에서 ceramide 형성을 억제시켰다는 보고가 있다²⁸⁾. 따라서 carnitine이 투석환자에서 빈혈을 호전시키는 기전으로 carnitine이 여러 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고 이로 인해 세포내 apoptosis에 관여하는 물질인 ceramide의 생성이 저하되어 적혈구의 수명을 연장시킴으로 빈혈을 호전시킨다는 가설을 세우게 되었다. 그러나 본 연구의 결과 L-carnitine 투여 후 더 적은 rHuEPO의 용량으로도 비슷한 혈색소치를 유지하여 L-carnitine이 투석환자들의 빈혈에 효과적임을 확인하였으나 염증성 사이토카인 농도에는 변화가 없어 이러한 가설을 증명하지는 못하였다. 또한 염증 반응의 다른 지표인 C-반응단백이나 ferritin의 농도도 감소시키지 못했다.

본 연구에서 특징적인 결과는 대부분의 환자에서 L-carnitine 투여 후 혈청 transferrin의 농도와 총 철결합능이 증가했다는 점이다. 이런 결과에 대해서 다음 두 가지의 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 첫째, transferrin의 농도와 총 철결합능이 증가했지만 transferrin 포화도는 그대로 유지된 점으로 보아 철분의 이용이 증가하여 골수에서 적혈구 생성을 촉진시켰을 가능성이 있다. 그러나 이 가설은 본 연구의 결과 ferritin이 증가한 것과는 잘 맞지 않는다. 하지만 혈청 ferritin은 체내 철분 상태를 반영하는 지표 이외에도 비특이적으로 여러 염증 반응이나 그 외의 다양한 이유로 증가할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 ferritin이 철분 상태를 반영하는데 그다지 특이도가 높지 않다는 점을 고려하여 L-carnitine 투여 후 transferrin 농도의 증가로 총 철결합능이 증가하고 이어 철분 이용이 증가되어 빈혈을 호전시켰을 가능성을 추측해 볼 수 있다. 유사한 연구로 Matsumoto 등이 L-carnitine 투여 후 총 철결합능이 증가하고 빈혈이 호전되었다고 보고하였다¹⁵⁾. 그러나 여기서는 본 연구 결과와는 반대로 ferritin치가 감소하였으며 transferrin의 농도를 측정하지는 않았다. 둘째, transferrin이 음의 급성 반응 단백질(negative acute phase reactant)인 점을 고려하여 L-carnitine의 투여 후 체내 염증반응을 감소시켜 환자의 빈혈을 호전시켰다고 생각해 볼 수 있겠으나 가능성은 낮을 것 같다. L-carnitine 투여 후 염증성 사이토카인인 TNF- α 와 IFN- γ 의 농도가 감소하

지 않았고, 혈청 알부민치와 C-반응단백도 변화가 없었으며 ferritin은 오히려 증가하였기 때문이다. 그러나 최근의 Savica 등의 연구에서는 6개월간 L-carnitine을 투여한 후 대조군에 비해 C-반응단백은 감소하였고, 혈청 알부민, transferrin, 혈색소치는 유의하게 증가하여 L-carnitine이 염증 반응을 억제시킨다고 주장하였으며²⁹⁾, Grazi 등의 연구에서도 비록 11명의 소규모 환자들을 대상으로 하였지만 혈액투석 환자에게 L-carnitine을 6개월 동안 투여한 후 C-반응단백의 감소, 알부민의 증가 및 rHuEPO 투여량의 감소를 보고하였다³⁰⁾. 본 연구에서와 같이 L-carnitine 투여 후 염증성 사이토카인의 변화를 관찰한 연구는 아직 없으며 L-carnitine 투여와 염증반응의 호전여부에 대해서는 더 연구가 필요하겠다.

결론적으로 혈액투석 환자에서 L-carnitine 투여는 더 적은 용량의 rHuEPO로도 혈색소치를 유지하는데 효과적이었다. 그 기전은 염증성 사이토카인의 감소와는 관계가 없었고 혈청 transferrin 농도의 증가와 관계될 가능성이 있으며 이에 대해서는 향후 추가적인 연구가 요망된다.

요 약

목적 : 혈액투석 환자에서는 여러 가지 원인에 의해 carnitine 결핍이 유발되며 이것은 투석 환자들의 빈혈과 관계가 있다고 알려져 있다. 여러 연구들에서 L-carnitine을 투석 환자들에게 투여 후 빈혈이 개선되거나 recombinant human erythropoietin (rHuEPO)의 사용량을 줄일 수 있었다고 보고하였으나 아직 국내의 연구결과는 없다. 본 연구의 목적은 혈액투석 환자에서 L-carnitine 투여 후 빈혈이 호전되는지 확인하고, 호전된다면 그 기전으로 L-carnitine이 염증성 사이토카인을 감소시키는 것과 관계가 있는지 알아보고자 하였다.

방법 : 6개월 이상 정기적으로 주 3회 혈액투석을 받고 있는 안정된 환자들을 대상으로 혈청 carnitine치를 측정하여 그 측정치가 감소되어 있는 환자 40명을 대상으로 하여 6개월간 매 혈액투석 후에 L-carnitine을 정맥주사 하였다. 6개월간 L-carnitine 투여 전후로 혈색소치를 측정하고 주당 투여한 rHuEPO 용량을 조사하였으며, 철 기준척도, 염증반응의 지표 및 생화학적 검사 등의 혈액검사를 시행하였다. 또한 염증성 사이토카인으로 알려진 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 interferon- γ (IFN- γ)의 농도를 측정하였다.

결과 : 6개월간 L-carnitine 투여 후 환자들의 평균 혈색소치는 9.76±0.89 g/dL에서 9.96±0.82 g/dL로 변화가 없었으나($p>0.05$), 주당 rHuEPO 용량은 L-carnitine 투여 전 3735.29±1728.76 U/week에서 투여 후 3000.02±1858.64 U/week로 용량을 줄일 수 있었다($p<0.05$). 혈청 철 농도는 L-carnitine 사용 전후로 차이를 보이지 않았으나 혈청 transferrin 농도는 151.7±25.67 mg/dL에서 179.7±28.71 mg/dL로 증가하였고($p<0.01$), 총 철결합능은 243.4±31.52 µg/dL에서 277.6±29.37 µg/dL로 증가하였으며($p<0.01$), 혈청 ferritin치도 380.8±246.8 ng/mL에서 509.4±290.2 ng/mL로 증가하였다($p<0.05$). 특히 혈청 transferrin 농도는 단 한명의 환자를 제외한 나머지 34명의 환자들에서 증가하였다. Transferrin 포화도는 차이가 없었으며, 그 외에 혈청 알부민, 부갑상선 호르몬, C-반응단백 등도 L-carnitine 투여 전후로 변화가 없었다. TNF- α 와 IFN- γ 농도는 6개월간의 L-carnitine 투여 후 각각 4.58±3.07 pg/mL Vs 4.81±3.50 pg/mL ($p>0.05$), 69.26±141.8 pg/mL Vs 68.02±173.1 pg/mL ($p>0.05$)로 의미있는 변화가 관찰되지 않았다.

결론 : 혈액투석 환자에서 L-carnitine 투여는 더 적은 용량의 rHuEPO로도 혈색소치를 유지하는데 효과적이었다. 그 기전은 염증성 싸이토카인과는 관계가 없었고 혈청 transferrin 농도 증가와 관계될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 카르니틴, 빈혈, 염증성 싸이토카인, 트란스페린

REFERENCES

- 1) Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 36(Suppl 3): S24-S30, 2000
- 2) USRDS: US Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 5):1-230, 2003
- 3) Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 324:1339-1344, 1991
- 4) Hood SA, Schillo B, Beane GE, Rozas V, Sondheimer JH. An analysis of the adequacy of preparation for end-stage renal disease care in Michigan. *ASAIO J* 41:M422-M426, 1995
- 5) Fritz IB. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv Lipid Res* 64:285-334, 1963
- 6) Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin*

- Dial* 14:209-217, 2001
- 7) Chazot C, Laurent G, Charra B, Blanc C, VoVan C, Jean G, Vanel T, Terrat JC, Ruffet M. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 16:61-69, 2001
- 8) Siami G, Clinton ME, Mrak R, Griffis J, Stone W. Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 57:306-313, 1991
- 9) Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriello A, Vacha GM, D'Iddio S, Giorelli G, Corsi M. Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. *Nephron* 55:16-23, 1990
- 10) Matsumoto Y, Sato M, Ohashi H, Araki H, Tadokoro M, Osumi Y, Ito H, Morita H, Amano I. Effects of L-carnitine supplementation on cardiac morbidity in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol* 20:201-207, 2000
- 11) Romagnoli GF, Naso A, Carraro G, Lidestri V. Beneficial effects of L-carnitine in dialysis patients with impaired left ventricular function: an observational study. *Curr Med Res Opin* 18:172-175, 2002
- 12) Kooistra MP, Stryvenberg A, van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 57:127-128, 1991
- 13) Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26:757-764, 1995
- 14) Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Horl WH, Kovarik J. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 69:S93-S106, 1999
- 15) Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, Tsuruta Y, Hara S, Murata M, Imai T. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* 19:24-32, 2001
- 16) Nikolaos S, George A, Telemachos T, Maria S, Yannis M, Konstantinos M. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cell deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 22:73-80, 2000
- 17) Arduini A, Gorbunov N, Arignoni-Martelli E, Dottori S, Molajoni F, Russo F, Federici G. Effects of L-carnitine and its acetate and propionate esters on the molecular dynamics of human erythrocyte membrane. *Biochim Biophys Acta* 1146:229-235, 1993
- 18) Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Ouiroga JA, Ortiz A, Carreno V, Caramelo C. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:1337-1343, 1998

- 19) Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. *Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis* 33:63-72, 1999
- 20) Yoon HR, Hong YM, Boriack RL, Bennett MJ. *Effect of L-carnitine supplementation on cardiac carnitine palmitoyltransferase activities and plasma carnitine concentrations in adriamycin-treated rats. Pediatric Res* 53:788-792, 2003
- 21) 손희정, 최규복, 윤건일. 혈액투석을 받는 만성 신부전 환자에서 L-carnitine의 임상적 효과. *대한신장학회지* 11: 260-269, 1992
- 22) Trovato GM, Ginardi V, di Marco V, Dell'Aira A, Corsi M. *Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end stage renal failure. Curr Ther Res* 31:1042-1049, 1982
- 23) Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, di Stefano C, Consolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. *Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. Am J Clin Nutr* 38:523-531, 1983
- 24) Caruso U, Leone L, Cravotto E, Nava D. *Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. Dial Transplant* 27:499-506, 1998
- 25) Labonia WD, Morelli OH Jr, Gimenez MI, Freuler PV, Morelli OH. *Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. Kidney Int* 32:754-759, 1987
- 26) Agroyannis B, Paraskevopoulos A, Fourtounas C. *Effect of L-carnitine on the calcium content of erythrocytes of uremic patients on hemodialysis. Dial Transplant* 31:106-128, 2002
- 27) Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. *Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha. J Invest Med* 47:204-211, 1999
- 28) Cifone MG, Alesse E, di Marzio L, Ruggeri B, Zazzeroni F, Moretti S, Famularo G, Steinberg SM, Vullo E, de Simone C. *Effect of L-carnitine treatment in vivo on apoptosis and ceramide generation in peripheral blood lymphocyte from AIDS patients. Proc Assoc Am Physicians* 109:146-153, 1997
- 29) Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, Bellinghieri G, Kopple JD. *L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. J Ren Nutr* 15:225-230, 2005
- 30) Grazi G, Meriggioli M, Donati G. *Can the treatment with L-carnitine improve the inflammation in chronic hemodialysis patients? G Ital Nefrol* 21(Suppl 30):S204-S207, 2004