

経管栄養施行中の重症心身障害児（者）における カルニチン欠乏に対する補充療法について

中村 良子[†] 八本久仁子 村 重智子 中村 豪志
林 俊吾 和田 一也¹⁾ 大森 啓充²⁾ 住元 了³⁾

IRYO Vol. 69 No. 5 (221-226) 2015

要 旨

重症心身障害児（者）（以下、重症児と略す）では、摂食嚥下機能障害・栄養障害などから、長期に経管栄養施行を余儀なくされることも多い。しかしながら、使用される経腸栄養製品（医薬品扱いの経腸栄養剤または経腸栄養食品（濃厚流動食品））によっては、カルニチンを含有していない製品もあり、その結果、二次的なカルニチン欠乏症をきたすことが報告されている。また、重症児では、てんかんの合併率が50-70%と非常に高く、抗てんかん剤、とくにバルプロ酸ナトリウム（以下、VPAと略す）の服用によってもカルニチン欠乏のリスクはさらに高くなると考えられる。カルニチンが欠乏すると、心筋障害やミオパチー、高アンモニア血症、低血糖などといった重篤な症状を引き起こすといわれている。われわれは、濃厚流動食品による長期の経管栄養施行中にカルニチン欠乏をきたした重症児12例に対し、レボカルニチン塩化物を10-20 mg/kg/dayでカルニチン補充療法を開始し、補充療法の導入前後で血中のカルニチン分析（総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン）を行い、比較検討した。その結果、カルニチン補充療法後では、12例すべてでカルニチン欠乏が改善し、設定した用量でも、重症児の二次性カルニチン欠乏症に有効であることが示唆された。これにより、重症児における二次性カルニチン欠乏症に対するカルニチンの補充については、添付文書に記載されている用法用量（小児で30-120 mg/kg/day, 成人で1,800-3,600 mg/day）に比べ、低用量（10-20 mg/kg/day）でも有効であることが示唆された。

キーワード 重症心身障害児（者）、経管栄養、経腸栄養製品、カルニチン

国立病院機構柳井医療センター 薬剤科, 2) 同小児科, 3) 同外科, 1) 国立病院機構高知病院 薬剤科 †薬剤師
別刷請求先: 中村良子 国立病院機構柳井医療センター 薬剤科 〒742-1352 山口県柳井市伊保庄95
e-mail: nakamury-3@hosp.go.jp

(平成26年8月18日受付, 平成26年11月21日受理)

Nutritional Support for Secondary Carnitine Deficiency in Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities (SMID) Undergoing Long-term Tube Feeding

Ryoko Nakamura, Kuniko Yatsumoto, Tomoko Murashige, Takeshi Nakamura, Shungo Hayashi, Kazuya Wada¹⁾, Hiromitsu Ohmori²⁾ and Ryo Sumimoto³⁾, Department of Pharmacy, 2) Department of Pediatrics, 3) Department of Surgery, NHO Yanai Medical Center, 1) Department of Pharmacy, NHO Kochi National Hospital

(Received, Aug. 18, 2014, Accepted, Nov. 21, 2014)

Key Words: severe motor and intellectual disabilities (SMID), nutritional support, enteral nutrient, carnitine

緒 言

L-カルニチンは低分子化合物であり、生体内では肝臓や腎臓で必須アミノ酸である L-リジンと L-メチオニンから生成される生理活性アミノ酸である¹⁾。光学異性体である D-カルニチンは生理活性を持たない。カルニチンは、主に二つの重要な働きがある。一つはミトコンドリア内膜を通して長鎖脂肪酸を搬送する働きで、取り込まれた脂肪酸は、 β -酸化、tricarboxylic acid cycle (TCA 回路)、電子伝達系を経て ATP (アデノシン三リン酸) を産生する。もう一つはアシルカルニチンをミトコンドリア外に転送し、ミトコンドリア内の遊離 Coenzyme A (CoA) /アシル CoA 比を高める働きである。そのため、低カルニチン血症により、長鎖脂肪酸の酸化障害やミトコンドリア内遊離 CoA の減少をきたし、ミトコンドリア機能障害が生ずる²⁾。

生体内で利用されるカルニチンの約75%は食事、とくに肉類から供給されるために、菜食主義や長期の中心静脈栄養や経腸栄養製品施行などにおいては、二次的にカルニチン欠乏をきたすといわれている³⁾。

一方で、重症心身障害児(者)(以下、重症児と略す)においては重度の肢体不自由と知的障害とを有し、摂食嚥下機能障害・栄養障害などにより、長期的な経腸栄養製品の使用を余儀なくされることが多くある。長期経管栄養中には血清カルニチン濃度が低下すると報告されており、その原因が経腸栄養剤の組成にあると指摘されている³⁾⁴⁾。それに加えて、重症児は治療抵抗性の難治性てんかんの合併率が約50-70%と高く、バルプロ酸ナトリウム(VPA)の服用による二次性カルニチン欠乏⁴⁾やフェノバルビタール併用によるカルニチン欠乏の増強も報告されている⁵⁾。

カルニチン欠乏症には、筋肉壊死、ミオグロビン血症、脂質貯蔵ミオパチー、低血糖症、脂肪肝のほか、筋肉痛、疲労、精神錯乱、心筋症をともなう高アンモニア血症などの臨床症状がみられるが、最も重要な症状は心筋障害であり、不整脈や心筋症による心不全といった重篤な症状によりはじめて診断された症例も報告されている⁶⁾。また、軽微な症状としては、ミオパチー、低血糖症、高アンモニア血症などの症状がみられる³⁾。

公知申請により、プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症におけるカルニチン欠乏の改善から「カルニチン欠乏症」に適応症が拡大されて久しいが、重

症児における二次性カルニチン欠乏症に対するカルニチンの補充について、補充前後の血中カルニチン値の推移に関して触れた報告は少ない。われわれは、重症児の医療支援をよりよいものにしていくために、カルニチン補充療法について、投与量設定を中心に検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は独立行政法人国立病院機構柳井医療センター重症心身障害児(者)病棟に入院中の重症児12例である。全例、濃厚流動食品で5年以上にわたる長期経管栄養施行中の大島の分類1⁷⁾の寝たきりで、重症児のなかでも超重症児スコア⁸⁾10点以上の準超重症児と25点以上の超重症児であった。年齢の中央値は38.9歳(18歳-58歳)で男性7例、女性5例であった。栄養管理は、経鼻胃管あるいは胃瘻より経腸栄養製品を注入していた。使用していた経腸栄養製品は、医薬品の経腸栄養剤の症例はなく、すべて濃厚流動食(食品)で、その種類はCZ-Hi[®]、テルミールミニ[®]、メディエフプッシュケア[®]、MA-8プラス[®]であり(表1)、これらすべての栄養製品にカルニチンは含有されていなかった。

また、この研究の間にカルニチン値へ影響を与える可能性のあるピボキシル基含有抗菌剤の使用はなく、症例11でクレアチニククリアランスの上昇がみられたが、他の症例ではカルニチンの合成や排泄に影響を与えるような腎障害を有する症例もなかった。また、カルニチン欠乏に起因すると考えられる臨床症状はみられなかった。

2. 方法

上記の長期経管栄養施行中で遊離カルニチン値が30 $\mu\text{mol/l}$ 以下であった12例に対して(表2)、レボカルニチン塩化物を10-20 mg/kg/day で補充療法(微温湯で溶解して経鼻胃管あるいは胃瘻より1日2-3回注入)を開始し、補充療法の導入前と導入後17および23カ月での血中遊離カルニチン値を比較検討した。なお、本研究では、株式会社ビー・エム・エル(BML Inc.)の正常下限値をもとに、血中遊離カルニチン値30 $\mu\text{mol/l}$ 以下を低値の基準値と設定することで二次性カルニチン欠乏症のリスクが多少ともある重症児を補充療法介入の対象とした。

また、本研究は当院倫理審査委員会の承認(平成

表1 患者プロフィール

症例	年齢 (歳)	性別	大島の 分類	抗てんかん剤の 服用	濃厚流動食の種類※
1	18	女	1	PB, PHT, VPA	テルミールミニ [®]
2	37	女	1	PB, CBZ, ZNS, PHT, GBP, LTG	CZ-Hi [®]
3	30	女	1	PB, VPA, CZP	テルミールミニ [®]
4	31	女	1	PB	CZ-Hi [®] , テルミールミニ [®]
5	30	男	1	CZP, VPA, PB, PRM	テルミールミニ [®]
6	46	女	1	(-)	CZ-Hi [®]
7	31	男	1	CLB, CZP, VPA, ZNS	CZ-Hi [®] , テルミールミニ [®]
8	36	男	1	VPA	CZ-Hi [®] MA-8 プラス [®]
9	38	女	1	PB, VPA, CBZ	テルミールミニ [®]
10	58	男	1	VPA	テルミールミニ [®]
11	54	男	1	PHT, TPM	メディエフッシュケア [®]
12	58	男	1	ZNS, DZP	CZ-Hi [®]

※カルニチンを含有する濃厚流動食品の使用なし

PB: フェノバルビタール PHT: フェニトイン VPA: バルプロ酸ナトリウム
CBZ: カルバマゼピン ZNS: ゾニサミド GBP: ガバペンチン LTG: ラモ
トラギン CZP: クロナゼパム PRM: プリミドン CLB: クロバザム TPM:
トピラマート DZP: ジアゼパム

表2 カルニチンの検査データ

症例 基準値	総カルニチン 45.0-91.0 (μmol/l)	遊離カルニチン 36.0-74.0 (μmol/l)	アシルカルニチン 6.0-23.0 (μmol/l)	AST 8-38 (IU/l)	ALT 4-44 (IU/l)	BUN 8-20 (mg/dl)	CRE 男 0.5-1 (mg/dl), 女 0.2-0.8 (mg/dl)
1	6 ↓	3.8 ↓	2.2 ↓	21	18	22.9	0.5
2	17.1 ↓	14.8 ↓	2.3 ↓	20	19	9.2	0.3
3	7 ↓	5 ↓	2 ↓	32	35	9.8	0.5
4	12.5 ↓	10.5 ↓	2 ↓	14	19	11.7	0.2
5	19.8 ↓	13.5 ↓	6.3 ↓	23	20	10.8	0.4
6	31 ↓	25.8 ↓	5.2 ↓	19	14	11.9	0.4
7	18.8 ↓	15.4 ↓	3.4 ↓	13	9	14.2	0.6
8	12.2 ↓	9.7 ↓	2.5 ↓	17	9	18.6	0.5
9	6.3 ↓	4.9 ↓	1.4 ↓	15	11	12.1	0.3
10	32.5 ↓	25.8 ↓	6.7	13	14	8.3	0.9
11	13.5 ↓	10.9 ↓	2.6 ↓	35	40	10.4	0.6
12	31.6 ↓	23.5 ↓	8.1	13	22	46.8	1.9

24年6月14日承認, Y-24-2) およびご家族(代諾者)に説明し同意を得た上で、カルニチン分析を行った。

結 果

カルニチン分析では、遊離カルニチン値が30 μmol/l の状態から、レボカルニチン塩化物投与に

よるカルニチン補充療法開始後17カ月の測定結果では、全例で遊離カルニチン値が30 μmol/l 以上となった(表3)。この時点で、症例12については、慢性腎不全を合併しており(BUN: 139.2 mg/dl, CRE: 2.47 mg/dl)、投与量の減量を行ったが投与後23カ月においてもすべての症例で遊離カルニチン値が30 μmol/l 以上を示した(表3)。また、体重増加などにより、投与後23カ月の時点では投与量が10

表3 カルニチン補充療法導入後の推移

症例 基準値	遊離カルニチン 36.0 – 74.0 $\mu\text{mol/l}$			投与後 23 カ月 投与量 mg/kg
	投与前	投与後 17 カ月	投与後 23 カ月	
1	3.8	57.1	96.3	10.2
2	14.8	49.9	62.9	7.6
3	5.0	40.1	49.9	10.9
4	10.5	37.1	44.4	11.9
5	13.5	49.9	80.1	11.8
6	25.8	40.0	41.6	9.1
7	15.4	39.0	46.7	8.0
8	9.7	39.5	38.3	11.1
9	4.9	37.0	39.2	10.4
10	25.8	43.6	66.2	12.4
11	10.9	47.2	60.7	8.0
12	23.5	94.5	82.7	5.4

mg/kg を下回る症例がいくつかあった。症例12では、初回評価時に比べ、腎機能が低下しており、投与量が少ないにもかかわらず、遊離カルニチン値は高値であった。全例肝機能障害、低血糖症、高アンモニア血症、心機能低下はみられなかった。

考 察

血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられ、正常値として報告されている値はかなりの幅が認められる。村上らは酵素サイクリング法で設定した年齢別の正常値を報告⁹⁾しており、全年齢をまとめた平均値は遊離カルニチン値 $47.8 \pm 12.9 \mu\text{mol/l}$ としている。明らかな欠乏としては遊離カルニチン値が $20 \mu\text{mol/l}$ 以下とする報告⁵⁾¹⁰⁾も多いが、明確な指標は存在しない。また、重症児においては筋肉量が非重症児に比べ少なくカルニチンの筋保持量も少なく、やせている病児では貯蔵量も少ない⁴⁾と考えられるが、経口摂取可能な重症児でのカルニチン値の測定結果(表4)では、遊離カルニチン値の低下はみられず、経口摂取可能であれば抗てんかん剤服用中の重症児であっても、二次性カルニチン欠乏症をきたす状況は少ないと考えられる。

カルニチンは、長鎖脂肪アシル CoA エステルを筋細胞のミトコンドリアに輸送するために必要であり、エステルのミトコンドリアで酸化されてエネル

ギーを産生する。カルニチン欠乏症はカルニチンの摂取不足または代謝異常によって生じ、筋肉代謝が障害されミオパチー、低血糖症または心筋症を引き起こすといわれている。

カルニチン欠乏症の原因には、経口摂取不足(長期経腸栄養、完全静脈栄養、素食主義など)、乳児や重度の肝疾患による体内合成減少、Fanconi 症候群や敗血症、 β -ラクタム系抗菌剤の使用による腎での再吸収低下、VPA やピボキシル基含有抗菌剤による尿中排泄増加¹¹⁾、先天代謝異常(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損、メチルマロン酸尿症、プロピオン酸血症など)、下痢や利尿または血液透析による大量のカルニチン損失、遺伝性疾患による尿細管からのカルニチン漏出、ケトーシスで脂肪酸化需要が増した状態でのカルニチン必要量の増大などがある³⁾。対象とした症例では β -ラクタム系抗菌剤やピボキシル基含有抗菌剤を使用しておらず、症例12を除いて尿細管機能や腎機能も正常であった。

導入時の投与量設定については、二次性カルニチン欠乏のリスクを有する患者に対しての投与量⁴⁾¹⁰⁾や、他にカルニチン欠乏をきたした透析患者に対しての投与量¹²⁾の報告を参考にして、投与量を $10-20 \text{ mg/kg/day}$ に設定した。

血漿中カルニチン濃度は経日的に上昇する傾向がみられるが、動物実験結果からは定常状態となるのは連続服用開始から2週間程度必要とされている¹³⁾。また、血漿中カルニチン濃度は3-8時間後に最高血中濃度に達し、服用量と用量依存的な関係がみられ¹³⁾、分服回数を2-3回、濃度測定のための採血は服用前に行った。

カルニチン欠乏症に対するカルニチン製剤の補充量は成人で $1.8-3.6 \text{ g/day}$ 、小児で $30-120 \text{ mg/kg/day}$ とされている¹⁴⁾が、二次性カルニチン欠乏症での補充量については十分検討されていない。

今回の症例では、重症児における二次性カルニチン欠乏症に対するカルニチンの補充に対しては、より低用量での設定が可能であることが示唆された。また、レボカルニチン塩化物の過量投与によって引き起こされる副作用の発現率低下にも繋がる^{つな}と考えられる。さらには、腎機能低下等による、カルニチンの腎での再吸収に影響が考えられる場合は、より低用量の設定が可能ではないかと考える。

表4 経口摂取可能な重症児のカルニチン測定値

症例 基準値	総カルニチン 45.0-91.0 (μmol/l)	遊離カルニチン 36.0-74.0 (μmol/l)	アシルカルニチン 6.0-23.0 (μmol/l)
A	58.3	49.3	9
B	37.2	31.1	6.1
C	76.6	61.7	14.9
D	46	39	7
E	48.3	41.9	6.4

ま と め

経管栄養施行中の重症児におけるカルニチン欠乏に対する補充療法については低用量でも有効であることが示唆された。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

〔文献〕

- 1) Rebouche CJ. カルニチン. In: 木村修一, 小林修平翻訳監修. 最新栄養学-専門領域の最新情報-. [第9版] 東京: 建帛社; 2007: p342-52.
- 2) 加藤聡. Valproate sodium による低カルニチン血症-普通食と経腸栄養剤での相違-. 脳と発達 2013; 45: 17-20.
- 3) 大森啓充, 宮野前健, 越智史博ほか. 重症心身障害児(者)の栄養-微量元素, 特にセレンとカルニチンについて-. 日臨栄会誌 2011; 33: 31-8.
- 4) 高柳正樹. カルニチンの臨床. 生物試料分析 2012; 35: 281-92.
- 5) 脇坂晃子, 新井田要, 山田晋也ほか. 重症心身障害児(者)における経腸栄養剤と抗てんかん薬による低カルニチン血症発症の検討. 脳と発達 2013; 45: 445-50.
- 6) 越智史博, 大森啓充, 日野香織ほか. 経管栄養施行中の重症心身障害児における二次性カルニチン欠乏症の検討. 日小児会誌 2011; 115: 1314-20.
- 7) 大島一良. 重症心身障害の基本的問題. 公衆衛生 1971; 35: 645-55.
- 8) 平元東. 重症心身障害児の診断と評価. 江草安彦監修: 重症心身障害療育マニュアル, 第2版, 東京: 医歯薬出版, 2005: p18-27.
- 9) 村上貴孝, 杉本健郎, 西田直樹ほか. カルニチン測定キットによる血清, 尿カルニチン値の検討. 小児診療 1995; 6: 1083-6
- 10) 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆ほか. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日小児会誌 2012; 116: 637-54.
- 11) 伊藤進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫ほか. ビボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起. 日小児会誌 2012; 116: 804-6.
- 12) 櫻林耐. Lカルニチン製剤. Mod Physician 2012; 32: 492-4.
- 13) 中島光好, 滝口祥令, 水野淳宏ほか. L-塩化カルニチンの第一相試験. 大塚製薬, 1986.
- 14) エルカルチン®添付文書.

Nutritional Support for Secondary Carnitine Deficiency in Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities (SMID) Undergoing Long-term Tube Feeding

Ryoko Nakamura, Kuniko Yatsumoto, Tomoko Murashige,
Takeshi Nakamura, Shungo Hayashi, Kazuya Wada,
Hiromitsu Ohmori and Ryo Sumimoto

Many patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID) usually require long-term tube feeding. However, the incidence of carnitine deficiency has increased in these patients ; it has been reported that carnitine deficiency may cause cardiomyopathy in critical complications.

In this study, 12 patients with SMID who have undergone long-term enteral feeding had carnitine deficiencies ; they were given 10-20 mg / kg / day of levocarnitine chloride supplement for carnitine deficiency, and the carnitine concentrations before and after the replacement therapy were compared.

As a result, the post-carnitine replacement therapy improved carnitine deficiency in all 12 patients at the set dose above.

These results indicated, compared to the attached usage notification, that nutritional support of carnitine in SMID with carnitine deficiency is sufficiently effective even in lower dose.