

症例報告

短腸症候群に合併したカルニチン欠乏性心筋症

三木 康暢, 田中 敏克, 松岡 道生, 亀井 直哉, 小川 禎治, 富永 健太, 城戸 佐知子

兵庫県立こども病院 循環器内科

Secondary Cardiomyopathy Caused by Carnitine Deficiency with Short Bowel Syndrome

Yasunobu Miki, Toshikatsu Tanaka, Michio Matsuoka, Naoya Kamei,

Yoshiharu Ogawa, Kenta Tominaga, and Sachiko Kido

Department of Cardiology, Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

Secondary cardiomyopathy related to a systemic disorder should be ruled out when diagnosing idiopathic cardiomyopathy. Nutrient deficiency is a known cause of secondary cardiomyopathy. Herein, we report a case of secondary cardiomyopathy caused by carnitine deficiency with short bowel syndrome. A 6-year-old girl receiving total parenteral nutrition for short bowel syndrome manifested cold symptoms for 5 days that resulted in orthopnea, thereby prompting hospitalization. Chest radiography showed a cardiothoracic ratio of 60%, and echocardiography revealed fraction shortening of 17%. Her operated bowel was bleeding, causing chronic anemia, obtaining a hemoglobin level of 6.7 g/dL. Cardiac function was not improved by blood transfusion and milrinone therapy but improved in merely 3 days by L-carnitine administration. The free carnitine level was found to be low after treatment (17.8 $\mu\text{mol/L}$); therefore, she was diagnosed with secondary cardiomyopathy caused by carnitine deficiency. In conclusion, carnitine deficiency can cause secondary cardiomyopathy; hence, the serum carnitine level of patients at risk should be examined periodically. Furthermore, the risk of cardiomyopathy must be considered in patients with increased cardiac load, including anemia and infection. Thus, early administration of L-carnitine is necessary for secondary cardiomyopathy caused by carnitine deficiency.

Keywords: secondary cardiomyopathy, carnitine deficiency, short bowel syndrome

特発性心筋症の診断には、全身疾患と関連がある二次性心筋症の除外が必要である。栄養素欠乏はその一つである。今回我々は、短腸症候群に合併したカルニチン欠乏性心筋症を経験した。6歳女児が入院5日前から感冒症状があり、起坐呼吸を認めたため入院となった。短腸症候群のため経静脈栄養を行っていた。腸管からの慢性出血による貧血を認めていた。入院時胸部レントゲンでは心胸郭比60%、心エコーで左室内径短縮率17%であった。Hb 6.7 g/dLと貧血を認め赤血球輸血を行い、ミルリノンを投与するも心不全症状は改善しなかった。既往からL-カルニチンを補充し、3日で心収縮は改善した。治療後に遊離カルニチン17.8 $\mu\text{mol/L}$ と判明し、カルニチン欠乏性心筋症と診断した。カルニチン欠乏は治療可能な二次性心筋症の鑑別の一つとして重要であり、リスクを有する児では定期的な血中濃度測定が望まれる。貧血や感染など心負荷増大時には注意を要する。心機能改善には早期のL-カルニチン補充が重要である。

2020年7月23日受付, 2020年9月18日受理

著者連絡先: 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目6-7 兵庫県立こども病院循環器内科 三木康暢

doi: 10.9794/jspccs.37.51

はじめに

特発性心筋症が疑われた場合、二次性心筋症の鑑別と同時に、治療を開始せざるを得ないことがある。栄養素欠乏は、治療可能な二次性心筋症の鑑別の一つとして重要である。今回我々は、短腸症候群の児が貧血、感染による心負荷のためにカルニチン欠乏性心筋症を発症した例を経験した。L-カルニチン補充により心収縮は速やかに改善した。治療後に遊離カルニチンの低下が判明した。本症例では早期のL-カルニチン補充療法が心筋症の治療につながった。

症 例

症例：6歳女児

主訴：喘鳴、起坐呼吸

現病歴：入院2週間前から感冒症状があり、一時的に顔面の浮腫を認めたが改善していた。5日前から耳痛を認め、近医で中耳炎と診断された。1日前には咳嗽・喘鳴を認め、再度近医を受診したが対症療法で経過観察された。入院当日、喘鳴の悪化、起坐呼吸の出現があり、当院に搬送入院となった。

出生歴：在胎39週2日、身長49.0cm、体重3,022gで出生した。

既往歴：ヒルシュスプルング病のため日齢2に人工肛門を造設され、4か月時にcolon patch graft術が行われた。残存腸管は十二指腸、回腸・空腸100cm（本来の1/3に相当する長さ）、直腸であった。吻合腸管

から慢性的に出血があり、下部内視鏡検査では多発性びらん易出血性を認めている。腸切除のリスクは高く、保存的加療で経過観察されている。生来より片側腎であり、間欠的血尿を認めているが蛋白尿は認めていない。腹部エコーでは片側腎以外の異常所見はなく、血清クレアチニンは正常範囲であるため、経過観察されている。

内服歴：酪酸菌製剤、タンニン酸アルブミン、天然ケイ酸アルミニウム

生活歴：小学校の普通学級に通学しており、運動や知的発達には問題を認めていない。1日3食の食事摂取をしているが、多くは吸収不良、下痢となる。夜間に高カロリー輸液1,500mL/日（エルネオパNF2号輸液®：糖、電解質、アミノ酸、総合ビタミン、微量元素（鉄・マンガン・亜鉛・銅・ヨウ素）液：糖262.5g、アミノ酸45g、総カロリー1,230kcal）を行っている。スポーツ飲料2L/日を補給し、下痢に対処している。入院までの1年間は体重18~19kgで推移しており、急激な体重増加は認めていない。

通院歴：月1回定期受診をしており、血算や生化学検査（蛋白・肝機能・腎機能・電解質・炎症蛋白）が行われていた。Hb 10~12g/dLで推移していたが、腸管からの慢性出血のため5歳時からHb 7~9g/dLで推移している。Alb 2.9~3.5g/dLで推移している。セレンは年2回測定されていたが、カルニチンの測定はされていなかった。胸部レントゲンでの心胸郭比は3歳・4歳時は46~48%、5歳時から53%と軽度の心陰影拡大を認めていた。入院までに一度も心エコーは

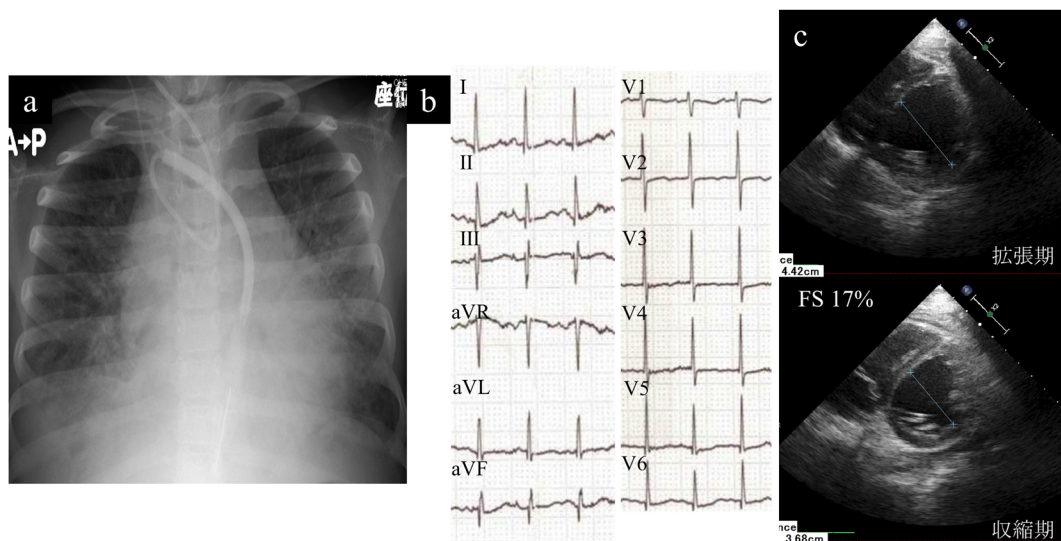


Fig. 1 Examinations on admission

a: Chest radiograph shows cardiomegaly and bilateral pleural effusion. b: Electrocardiogram shows flat T waves in all leads. c: Echocardiography shows left ventricular enlargement and reduced shortening fraction. FS, fraction shortening

施行されていない。

入院時現症：身長 108.3 cm (-1.90 SD), 体重 22.0 kg (平常時体重 18.7 kg (-0.89 SD)), 体温 36.6 度, 心拍数 157 回/分 ($+5.52$ SD), 血圧 122/93 mmHg ($+2.6$ SD), 呼吸数 57 回/分, 酸素飽和度 93% (室内気), 97% (簡易酸素マスク 5 L/分投与下) であった。末梢冷感を軽度認めた。陥没呼吸を認め, 臥位で呼吸困難は増強した。呼吸音は左右とも減弱していた。心音は III 音を認め, 心雑音は聴取しなかった。奔馬調律は聴取しなかった。肝臓・脾臓は触知しなかった。眼瞼, 下腿浮腫を認めた。

検査所見：胸部レントゲンでは心胸郭比 60% と心陰影拡大があり, 肺うっ血, 両側胸水を認めた (Fig. 1a)。心電図ではすべての誘導で T 波が平坦化していた (Fig. 1b)。心エコーでは左室拡張末期径 44 mm (正常 35 mm), 内径短縮率 17% と左室拡大・収縮低

下を認めた (Fig. 1c)。収縮期左室後壁厚 5.6 mm, 拡張期左室後壁厚 4.6 mm (正常 5.5 mm) であった。心室中隔の圧排を軽度認めた。動脈起始異常や大動脈弁狭窄, 大動脈縮窄は認めなかった。血液検査では Hb 6.7 g/dL と小球性低色素性貧血を認め, NT-proBNP は 21,914 pg/mL と上昇を認めた。甲状腺機能異常は認めなかった。のちに, ビタミン B1 74 ng/mL (正常 24~66 ng/mL)・セレン 8.3 μ g/dL (欠乏 7 μ g/dL 以下) は正常値であったが, 遊離カルニチン 17.8 μ mol/L (正常 36~74 μ mol/L), アシルカルニチン/遊離カルニチン比 0.50 (正常 0.25 以下) と異常値が判明した (Table 1)。

経過 (Fig. 2)

第 1 病日より非侵襲的陽圧換気, ミルリノン 0.5 μ g/kg/分, 利尿剤の投与を行った。胸水に対しては胸腔ドレーンを留置した。炎症反応の上昇を認めたが, ウ

Table 1 Laboratory data

WBC	11,000/ μ L	CRP	2.23 mg/dL	NT-proBNP	21,914 pg/mL
Hb	6.7 g/dL	TP	5.9 g/dL		
Ht	23.4%	Alb	2.3 g/dL	Free carnitine (FC)	17.8 μ mol/L
PLT	26.5×10^4 / μ L	T-bil	0.49 mg/dL	Acylcarnitine (AC)	9 μ mol/L
MCV	62.1 fL	AST	41 IU/L	AC/FC ratio	0.50
MCH	17.8 Pg	ALT	21 IU/L		
MCHC	28.6%	LDH	359 IU/L	Vitamin B1	74 ng/mL
Venous blood gas		CK	124 IU/L	Selenium	8.3 μ g/dL
pH	7.408	Cr	0.49 mg/dL	fT4	1.55 ng/dL
pCO2	41.3 mmHg	BUN	23.4 mg/dL	TSH	2.28 μ U/mL
pO2	39.8 mmHg	Na	140 mg/dL	Fe	15 μ g/dL
HCO3	25.2 mmol/L	K	4.4 mg/dL	UIBC	516 μ g/dL
BE	1.2	Cl	108 mg/dL	Ferritin	11.8 ng/mL
Glucose	133 mg/dL	Ca	7.8 mg/dL		
Lactate	1.4 mmol/L			Stool hemoglobin	negative

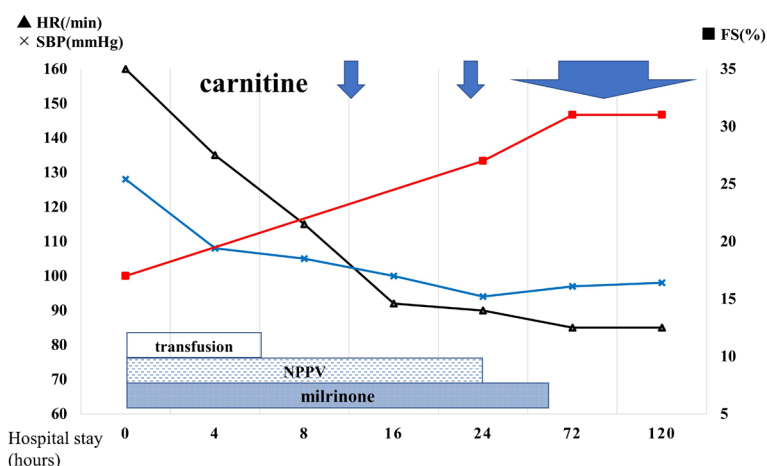


Fig. 2 Clinical course

FS, fraction shortening; HR, heart rate; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; SBP, systolic blood pressure

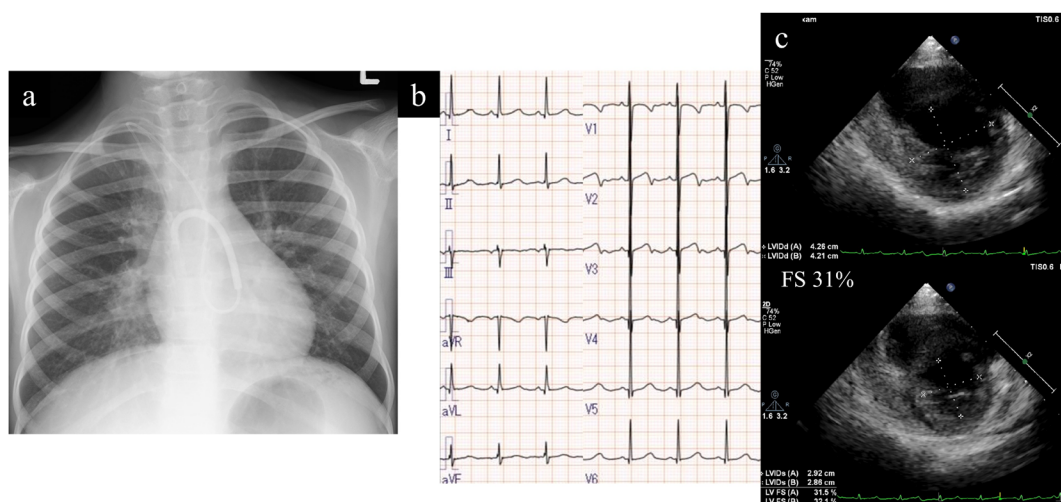


Fig. 3 Changes of cardiac status after treatment

a: Chest radiograph 1 month after treatment shows normal cardio thoracic ratio of 0.48. b: Posttreatment electrocardiogram shows elevated T waves in all leads at 10 days. c: Posttreatment echocardiography shows improved left ventricular shortening fraction of 31% at 3 days. FS, fraction shortening

イルス感染と考え、抗生剤は使用しなかった。二次性心筋症の可能性を考慮し、入院後速やかに赤血球輸血4単位、ビタミンB1 100mg/日の補充を行った。非侵襲的陽圧換気を行い、ミルリノン、利尿剤を投与するも、安静時心拍数は135/分までの低下にとどまった。その後、胸水ドレナージ、赤血球輸血により安静時心拍数は115/分まで改善したが、頻脈は持続した。静脈栄養に伴うカルニチン欠乏症を考慮し、入院13時間後からL-カルニチン30mg/kg/日分3で投与を開始した。L-カルニチンの1回投与2時間後から安静時心拍数は90/分まで改善した。第2病日には肺うっ血の改善に伴い多呼吸は改善し、胸水の流出は認めなくなった。非侵襲的陽圧換気を中止し、ドレーンを抜去した。L-カルニチン投与24時間後の心エコーでは左室内径短縮率27%まで改善した。第3病日には左室拡張末期径45mm（正常36mm）と左室拡大には変化なかったが、左室内径短縮率31%とさらに収縮は改善し（Fig. 3c）、ミルリノンを中止した。第10病日には血液検査でHb 11.7g/dL、遊離カルニチン70.3 μ mol/Lと改善を確認した。左室収縮の低下は認めず、心電図ではT波の平坦化は改善したことを確認し（Fig. 3b）、第13病日に退院となった。以降もL-カルニチンの内服は継続した。発症1か月後の胸部レントゲンでは心胸郭比48%と心陰影拡大は改善したが（Fig. 3a）、心エコーでは左室拡張末期径43mm（正常36mm）と左室拡大は残存した。左室内径短縮率は31%と正常であった。発症6か月後には左室拡張末期径38mm（正常36mm）と左室拡大は改善し、

左室内径短縮率は31%と維持されていた。退院後から現在まで遊離カルニチンは50~60 μ mol/L、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は0.17~0.20で維持されている。一方、Hb 9~11g/dLと軽度の貧血は残存している。退院後に吻合腸管からの出血のためHb 3.8g/dLまで低下したが、L-カルニチン補充下であれば再度心筋症の発症は認めなかった。

なお、本論文の作成に関しては保護者に説明し同意を得た。

考 察

心臓は常に拍動しており、エネルギー源としてアデノシン三リン酸を合成し続けなくてはならない。その大部分をミトコンドリアにおける酸化的リン酸化から得ており、心筋細胞のアデノシン三リン酸の70~90%が脂肪酸を酸化基質として産生されている。カルニチンは長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への輸送に必須であり、脂肪酸 β 酸化によってアデノシン三リン酸産生を促進する。そのためカルニチン欠乏により心筋細胞はエネルギー不足に陥る。遊離カルニチン20 μ mol/L未満はカルニチン欠乏症が発症している、あるいはいつ発症してもおかしくない状態と定義されている¹⁾。本症例では、遊離カルニチンが20 μ mol/L未満であったこと、L-カルニチン補充で速やかに心収縮が改善したことから、カルニチン欠乏性心筋症であると診断した。カルニチン欠乏による心筋エネルギー代謝障害が二次性心筋症を引き起こしており、心筋細

胞におけるエネルギー代謝の重要性を示している。

カルニチンは約75%が食事から供給され、カルニチンプールとして98%は骨格筋や心筋の筋肉中に存在する。筋肉量の少ない小児ではカルニチン欠乏は起こりやすい。カルニチン欠乏の危険因子として、経管栄養や静脈栄養、バルプロ酸やピボキシル基含有抗生剤使用、腎・肝不全などが挙げられる¹⁾。本症例では心筋症の発症までカルニチン欠乏の危険性を十分に認識できていなかった。高カロリー輸液キット製剤にはいずれもカルニチンは含有されていないため、静脈栄養の児ではカルニチン欠乏性心筋症のリスクも念頭に診療を行い、定期的なカルニチン血中濃度の測定が望まれる。

小児における二次性カルニチン欠乏の臨床症状の多くは低血糖や意識障害であり、心筋症の報告は少ない²⁾。ピボキシル基含有抗生剤使用に伴う二次性カルニチン欠乏症22例の検討でも、1例も心筋症は認めていない³⁾。カルニチントランスポーターの異常である一次性カルニチン欠乏症では心筋症との関連が明らかであり発症頻度も高いが、静脈栄養や薬剤が原因である二次性カルニチン欠乏症における心筋症との関連は明確ではなく、その頻度や予後について不明な点が多い。二次性カルニチン欠乏症であっても、心臓に対する検査がされていないことも多い。D. J. Paulsonの報告でも、適切なカルニチン血中濃度が心臓のエネルギー代謝に必要ではあるが、カルニチン欠乏患者全例で心筋症が発症するとは限らず、二次性カルニチン欠乏が心臓へ与える影響について明確には説明できないと述べている⁴⁾。またカルニチン欠乏は、心筋細胞の収縮や代謝に関わる主要な酵素の遺伝子表現型に変化をもたらすことも知られており、心筋症の発症に個人差があり、発症頻度の少ない要因かもしれない。また心筋細胞では、エネルギー不足に対して脂肪酸代謝から糖・ケトン体・乳酸・アミノ酸代謝へ多様な代償調節機構が働くことも頻度の少ない一因と考えられる⁵⁾。

カルニチン欠乏性心筋症の表現型として、心筋細胞のエネルギー不足からびまん性収縮低下や心室拡大をもたらす拡張型心筋症と類似の病態、あるいは脂質蓄積による心筋肥大をもたらす肥大型心筋症と類似の病態を呈する例をともに認める。また心筋障害のため心筋細胞のイオン電流の変化を及ぼし、心電図変化も起こることも報告されている⁶⁾。本症例でも発症時には拡張型心筋症との鑑別を要し、心電図変化も認めていた。

カルニチン欠乏性心筋症の発症には、発熱や貧血、甲状腺機能亢進、交感神経系亢進などの心負荷の増大も重要な役割を果たす。またラットにおける研究では

あるが、カルニチン欠乏下では交感神経系の亢進が心筋障害をさらに悪化させるとの報告もある⁷⁾。上記のD. J. Paulsonの報告でも、二次性カルニチン欠乏で心筋症が発症するのは心負荷増大時が多いとされている。本症例では完全静脈栄養は乳幼児期から行われていることから、潜在的なカルニチン欠乏は常在していたと考えられる。また発症1年前からの貧血の進行とともに心陰影も拡大しており、徐々に心収縮低下が進行していたと推測される。最終的に感冒が契機となり二次性心筋症を発症し、静脈栄養・経口水分による前負荷増加がさらに心収縮低下、体液貯留をもたらしたと考えられた。慢性の経過で心不全が進行し乳酸の上昇もなかったこと、カルニチン欠乏症では主に蓄積するアシルカルニチンが中性であることから、代謝性心筋障害にもかかわらず軽度の代謝性アシドーシスにとどまったと考えられる。

カルニチン欠乏に伴う二次性心筋症の治療で重要な点は、強心薬に対して反応が乏しく、補充により速やかに収縮が改善することである。本症例でもミルリノンの効果は乏しく、L-カルニチン補充療法後3日で心収縮は正常化した。カルニチントランスポーターの異常である一次性カルニチン欠乏に伴う心筋症でも、補充療法後1か月以内に左室収縮が改善することが報告されており、本症例と同様、早期のL-カルニチン補充の重要性を示している⁸⁾。心筋症発症時にカルニチン欠乏を疑う場合には、L-カルニチン補充の治療的診断を行う必要がある。さらには特発性拡張型心筋症や慢性心不全に対してもL-カルニチン投与を推奨している報告もあり^{9,10)}、二次性心筋症の鑑別は多岐にわたることから、未診断の拡張型心筋症ではカルニチン血中濃度の結果が判明するまでL-カルニチン補充を行うことも許容されるかもしれない。

カルニチン欠乏は治療可能な二次性心筋症の鑑別として重要である。カルニチン欠乏のリスクがある児では定期的な血中濃度の測定が望まれる。特に心負荷増大がある場合、心筋症の発症に注意が必要である。早期のL-カルニチン補充が心筋症の治療につながる。

謝 辞

診療にご協力いただいた当院集中治療科の黒澤寛史先生、小児外科の横井暁子先生、腎臓内科の稲熊洋祐先生に深謝申し上げます。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者の役割

三木康暢は本論文の構想・執筆，データ収集を行った。出版原稿の最終承認を行った。

田中敏克，松岡道生，亀井直哉，小川禎治，富永健太，城戸佐知子は論文作成の構想及びデザイン，データの解釈において貢献を行った。出版原稿の最終承認を行った。

引用文献

- 1) 位田 忍，岩崎裕治，内田恵一，ほか：カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. 日児誌 2018; **123**: 1-6
- 2) 照井慶太，小松秀吾，篠塚俊介，ほか：完全静脈栄養管理中に心不全を呈し，カルニチン・セレン投与にて改善した 1 例. 日小外会誌 2011; **47**: 1026-1032
- 3) Kobayashi H, Fukuda S, Yamada K, et al: Clinical features of carnitine deficiency secondary to pivalate-conjugated antibiotic therapy. *J Pediatr* 2016; **173**: 183-187
- 4) Paulson DJ: Carnitine deficiency: Induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; **180**: 33-41
- 5) Noordali H, Loudon BL, Frenneaux MP, et al: Cardiac metabolism: A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther* 2018; **182**: 95-114
- 6) 野崎章仁，平田拓也，楠 隆，ほか：心電図異常を認めた二次性カルニチン欠乏症の 1 例. 日小児栄消肝会誌 2018; **32**: 76-80
- 7) Giudice PL, Bonomini M, Arduini A: A moderate carnitine deficiency exacerbates isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; **30**: 119-127
- 8) Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, et al: Carnitine membrane transporter deficiency: A rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. *Pediatr Cardiol* 2008; **29**: 163-165
- 9) Pauly DE, Pepine CJ: The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003; **41** Suppl 4: 35-43
- 10) Helton E, Darragh R, Francis P, et al: Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics* 2000; **105**: 1260-1270