

原 著

人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討

田部 有香¹⁾, 山田 健治¹⁾, 中嶋 滋記¹⁾, 安田 謙二¹⁾,
城 麻衣子²⁾, 藤本 欣史²⁾, 小林 弘典¹⁾, 竹谷 健¹⁾

¹⁾島根大学医学部小児科

²⁾島根大学医学部心臓血管外科

Free Carnitine Levels during Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases

Yuka Tanabe¹⁾, Kenji Yamada¹⁾, Shigeki Nakashima¹⁾, Kenji Yasuda¹⁾, Maiko Tachi²⁾,
Yoshifumi Fujimoto²⁾, Hironori Kobayashi¹⁾, and Takeshi Taketani¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan

²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan

Objective: Carnitine is essential for long-chain fatty acid metabolism in order to produce biological energy via the mitochondria. Carnitine deficiency can result in cardiomyopathy, hypoglycemia, and other complications. This study aimed to determine how plasma carnitine levels changed before and after open-heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) in children with congenital heart disease.

Methods: We measured free carnitine (C0) levels in the blood before and after CPB, as well as on each day 7 days after the procedure.

Results: We treated 50 patients with average age of 35 ± 49 months. We identified 19 patients with extracardiac complications, including eight with chromosomal disorder, three with suspected chromosomal disorder, four preterm births, two with digestive disorders, and two with other complications. C0 levels immediately before CPB were 55.8 ± 24.4 nmol/mL, whereas immediately after CPB were significantly lower [33.5 ± 12.9 nmol/mL (the ratio of C0 level before and after CPB were: $64 \pm 19\%$, $p < 0.01$)]. Although there was no significant difference in aortic clamp time, CPB time, or pre-operative blood data, the presence of extracardiac complications was significantly correlated to the C0 level just after CPB (odds ratio, OR: 3.385, 95% confidence interval, CI: 1.858–3.385, $p < 0.01$).

Conclusion: C0 dropped temporarily after CPB and then returned three days later. Since the decrease in C0 after CPB was linked to extracardiac complications in children with congenital heart disease, monitoring pre- and post-operative C0 concentration may be warranted in these patients.

Keywords: free carnitine, acylcarnitine, carnitine deficiency, cardiopulmonary bypass, congenital heart disease

目的：カルニチンはミトコンドリアにおけるエネルギー産生に必須の物質で、その欠乏により心筋症や低血糖などを生じる。本研究では、小児先天性心疾患患者の人工心肺（CPB）前後における血中遊離カルニチン（C0）値の動態を明らかにすることを目的とした。

方法：小児先天性心疾患児のCPB使用直前、直後、以後連日7日までのC0値を測定した。

2021年11月16日受付、2022年1月18日受理

著者連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1 島根大学医学部 小児科 田部有香

doi: 10.9794/jspccs.38.29

結果：対象は 50 例で、平均月齢は 35 ± 49 か月であった。19 例に心外合併症（染色体異常、早産児、消化器疾患等）を認めた。C0 値は術前 55.8 ± 24.4 nmol/mL で、CPB 直後に 33.5 ± 12.9 nmol/mL ($p < 0.01$) と低下した。術翌日には 96.3 ± 42.1 nmol/mL ($p < 0.01$) と上昇し、術後 3 日目には手術前と同程度に戻った。心外合併症の有無は周術期における C0 低下と関連した (OR 3.385; 95% 信頼区間 1.858–3.385, $p < 0.01$)。

結語：C0 値は CPB 使用により術直後は一過性に低下するが術後 3 日目には戻った。臨床的にカルニチン補充を要する症例は認めなかったが、心外合併症例では周術期のカルニチンを測定することが必要かもしれない。

緒 言

先天性心疾患の手術、とりわけ人工心肺 (cardiopulmonary bypass: CPB) を用いる周術期管理において、血中カルニチン値の変動や影響が考慮されることは少ない。しかし、カルニチンは心筋や骨格筋細胞のエネルギー产生に必須の成分で、その欠乏は心筋症や不整脈の原因となりうる。そのため心臓外科手術の周術期管理においても血中カルニチン値が着目されつつある^{1,2)}。

カルニチンは遊離カルニチン (free carnitine: C0) とアシルカルニチン (acylcarnitine: AC) の総称で生体内では、98%が心筋と骨格筋に分布している。長鎖脂肪酸と遊離カルニチンが結合し、アシルカルニチンとなってミトコンドリア内へと輸送され、エネルギーを产生する^{3,4)}。ミトコンドリアに取り込まれた長鎖脂肪酸はβ酸化経路を経て多くのエネルギーを供給する。心筋はエネルギー必要量の 60~70%を脂肪酸β酸化に依存しており⁵⁾、カルニチンが欠乏すると脂肪酸をミトコンドリアに取り込むことができず、脂肪酸β酸化が障害される。結果として心筋細胞は深刻なエネルギー不足に陥り、心筋症や不整脈といった症状を呈する⁶⁾。さらに多臓器のエネルギー不足を反映して、低血糖や肝機能障害、筋痛・筋力低下などを生じることも知られている^{7,8)}。一方、アシルカルニチンの蓄積は相対的な遊離カルニチンの欠乏を反映しており、特にアシルカルニチン/遊離カルニチン (AC/C0) 比の上昇は心筋組織におけるカルニチン欠乏の指標にもなる⁹⁾。

成人ではカルニチンは食事から約 75%が供給され、約 25%が体内合成されている¹⁰⁾。一方、小児ではカルニチン合成能が未発達であり、カルニチンの維持は食事からの供給に依存するため、低栄養状態や長期の経管栄養、偏食などによるカルニチン摂取不足でもカルニチン欠乏になりやすい。ほかにも、ピボキシリ含有抗菌薬やバルプロ酸の服用、リジン尿性蛋白不耐症、Fanconi 症候群などによる二次性カルニチン

欠乏や、先天的なカルニチントランスポーターの異常による全身性カルニチン欠乏症もある^{7,11)}。さらに、CPB や透析でもカルニチンが除去され、カルニチン欠乏に至ることが報告されている^{12,13)}。小児は前述のようにカルニチン合成能が未発達であり、元々カルニチン欠乏に陥りやすい背景があり、CPB 使用時は成人よりカルニチンが低下すると予想されるが、CPB を用いた小児心臓手術の周術期におけるカルニチン動態についての検討は限られる。

本研究では、小児における CPB 使用後のカルニチン値の動態を評価するため、小児先天性心疾患患者の CPB を用いた心臓周術期の血中遊離カルニチン (C0) 値と AC/C0 比の推移、ならびにカルニチン低下を来たした患児の臨床情報を検討した。

方 法

対象と研究デザイン

2014 年 1 月から 2015 年 12 月までに、先天性心疾患のため島根大学医学部附属病院で CPB を用いた心臓手術を受けた患者を対象とした。単施設での観察研究で、主に周術期の C0 値と AC/C0 比を検討した。なお、対象期間中に同一患者で 2 回以上の手術を受けた場合は、別々の症例として扱った。

本研究は島根大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者自身もしくはその両親に同意を得て実施した (研究管理番号: 20131227-8)。

検体採取方法

検体は静脈血とした。C0 値と AC/C0 比の測定は CPB 開始の約 10 分前、CPB 終了約 5 分後、手術翌日からは基本的に朝食前、以後最長で術後 1 週間まで採取した検体を用いた。なお、術後翌日以降の採血は臨床的に血液検査が必要なタイミングで行い、特定の採血日や採血回数は決めなかった。

C0 値と総 AC 値の定量

アシルカルニチン分析はタンデムマス分析計 (MS/MS) を用いた既報の方法に従い C0 値と各 AC を測定した¹⁴⁾。C0 値の基準値は当施設における正常基準値 (20–60 nmol/mL) を用いた。本研究で用いた分析法では総 AC 値としては出力されないため、各 AC を総和した近似値を総 AC とした。なお、AC/C0 比は既報の報告から 0.4 未満を基準とした⁹⁾。

その他の患者情報、血液生化学データ、血圧・中心静脈圧測定

患者情報として、月齢、性別、主病名、合併症、体外循環時間、大動脈遮断時間および手術時間を収集した。また術前の栄養状態を評価するために身長、体重、ならびに body-mass index (BMI)、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪を取得した。

血行動態、心機能、心筋障害の評価として、術前の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、ヒトナトリウム利尿ペプチド (hANP)、手術前後の動脈圧、中心静脈圧 (central venous pressure: CVP)、術前から術後 7 日目までの血清 creatine kinase (CK)、creatine kinase-myocardial band (CK-MB)，CK-MB/CK 比を検討した。ただし、術前の CK-MB は全例で測定していない。

生化学データについては年齢ごとの基準値を用いた¹⁵⁾。

カルニチン欠乏症例の検討

術前または術後に C0 値が 20 nmol/mL 未満となった症例について、心外合併症の有無や術式、術前の生化学データなどを症例ごとに評価した。また、カルニチン低値となった「カルニチン低下群」とカルニチン低値とならなかった「カルニチン正常群」で各臨床的指標を 2 群間比較した。

統計学的検討

測定値は平均値±標準偏差で記載した。周術期の血中 C0 値および AC/C0 比の推移は、まず分散分析を行い、全体的に有意な変化があるのかを確認したうえで、CPB 使用前に対して、CPB 直前 C0 値および AC/C0 値と術後値は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて比較した。また、CPB 使用直後の C0 値と、術後 CK 値 (CK-MB, CK-MB/CK 比含む)、体外循環時間、大動脈遮断時間および手術時間との関係について相関係数を用いて検討した。さらにカルニチン低下群とカルニチン正常群の 2 群間比較は Fisher の正確確率法

および Wilcoxon 順位和検定を用いた。

データ解析には Excel 2013, JMP®16 2021 を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

結 果

対象患者の臨床像

研究期間内に同意を得られたのは 48 名で、性別は男女 24 名ずつだった。本研究では上記期間に二度の手術を受けた患者が男女 1 名ずつおり、合計 50 症例を対象とした。対象者の概要是 Table 1 に示すとおりで、平均月齢は 35 ± 49 か月であった。心疾患の内訳は、心室中隔欠損症が 23 名、心房中隔欠損症が 9 名、ファロー四徴症が 6 名、総動脈幹症が 2 名、心内膜床欠損症、三心房心、両大血管右室起始症、肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、肺動脈狭窄症、右側相同が各 1 名ずつ、さらに左冠動脈肺動脈異常起始症、左側相同的 1 名はそれぞれ二度の手術を行った。心外合併症は 19 例に認められ、その内訳として、染色体異常が 8 例 (21 トリソミーが 7 例、1 番染色体異常が 1 例)、臨床的遺伝子異常疑いが 3 例 (Noonan 症候群疑い 1 例、Holt-Oram 症候群疑い 2 例)、早産児 4 例、消化器疾患 2 例 (鎖肛術後 1 例、食道狭窄 1 例)、尿道下裂を伴う二分脊椎 1 例、喉頭軟化症 1 例であった。なお、染色体異常の 8 例中 3 例は、さらに鎖肛や Hirshsprung 病、骨髄異形成症候群などを合併していた。対象者に全身性カルニチン欠乏症を含む先天代謝異常症を疑う者はいなかった。

周術期における血中 C0 値ならびに AC/C0 比の変動

Table 2 のとおり、CPB 直前の血中 C0 値は平均 55.8 ± 24.4 nmol/mL で、CPB 終了直後に 33.5 ± 12.9 nmol/mL (CPB 直前との比率 $64 \pm 19\%$, $p < 0.01$) と有意に低下した。この間、いずれの症例も低血糖などのカルニチン欠乏症を疑う典型的な臨床像は示さなかった。術翌日の C0 値は 96.3 ± 42.1 nmol/mL (同 $190 \pm 72\%$, $p < 0.01$)、術後 2 日目は 67.5 ± 29.4 nmol/mL (同 $138 \pm 48\%$, $p < 0.01$) と術前と比して有意に上昇していた。それ以降の C0 値の推移は術後 3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目でそれぞれ 57.6 ± 22.2 nmol/mL (同 $108 \pm 41\%$)、 59.7 ± 33.1 nmol/mL (同 $95 \pm 46\%$)、 52.6 ± 22.9 nmol/mL (同 $99 \pm 41\%$)、 66.5 ± 46.5 nmol/mL (同 $120 \pm 65\%$)、 43.2 ± 10.5 nmol/mL (同 $124 \pm 33\%$) であり、いずれも CPB 直前値との比較で有意差はなかった。

同様に AC/C0 比は CPB 直前が 0.40 ± 0.19 で、

Table 1 Patients' characteristics

(n=50)

Main diagnosis	
VSD	23
ASD	9
TOF	6
ALCAPA	2
Left isomerism	2
TAC	2
AVSD	1
Cor	1
DORV	1
PA/VSD	1
PS	1
Right isomerism	1
Age (months)	35±49
Male gender (%)	25 (50%)
Height (cm)	81.3±27.8
Body weight (kg)	11.8±11.3
BMI (kg/m ²)	15.1±2.1
Total protein (g/dL)	6.7±0.6
Albumin (g/dL)	4.5±0.3
Total cholesterol (mg/dL)	155±30
Triglyceride (mg/dL)	115±61
BNP (pg/mL)	62±72
hANP (pg/mL)	134±135 (n=38)
Blood pressure before CPB (mmHg)	
Systolic	77±10
Diastolic	41±7
CVP	5±3
Blood pressure after CPB (mmHg)	
Systolic	96±17
Diastolic	51±8
CVP	7±3
CPB time (min.)	157±85
Aortic cross-clamp time (min.)	67±48
Operation time (min.)	292±129

ALCAPA, anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery; ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; Cor, cor triatriatum; CPB, cardiopulmonary bypass; CVP, central venous pressure; DORV, double outlet right ventricle; hANP, human atrial natriuretic peptide; PA/VSD, pulmonary atresia with ventricular septal defect; PS, pulmonary stenosis; TAC, truncus arteriosus communis; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect

CPB直後に 0.74 ± 0.35 ($p<0.01$)と有意に上昇した (Table 2). しかし、その後は術翌日から7日目まで 0.46 ± 0.26 , 0.53 ± 0.29 , 0.46 ± 0.37 , 0.54 ± 0.76 , 0.49 ± 0.42 , 0.40 ± 0.44 , 0.51 ± 0.28 であり、CPB直前との比較ではいずれも有意差はなかった。

周術期におけるCKならびにCK-MB/CK比の変動

血清CK値はCPB前に 107 ± 58 U/Lに対して、CPB直後に 775 ± 493 U/Lと上昇し、手術翌日には $1,156\pm2,349$ U/Lとピークを迎えた。その後術後4日目まで上昇していたが、術後5日目以降は術前の水準に戻った。心筋障害の指標とされるCK-MB/CK比は術直後に 15 ± 4 %と高値を示したが手術翌日は 5 ± 2 %に下がり、以後も6%未満で推移した。CK-MB/CK比が6%以上となった患者数は手術直後が47/49例(94%)、術翌日には14/38例(37%)となり、それ以降は0~1名であった。

術後C0値の変化と体外循環時間、大動脈遮断時間、手術時間、術後CK値との相関

CPB終了直後のC0値と手術時間の関係については、体外循環時間(平均 157 ± 85 分)、大動脈遮断時間(同 67 ± 48 分)、総手術時間(同 292 ± 129 分)との相関係数がそれぞれ、0.22, 0.03, 0.21 ($p=0.12, 0.84, 0.15$)であり、いずれも有意な相関はなかった。

また、CPB終了直後のC0値と心筋障害の指標である術後CK値、CK-MB値、CK-MB/CK比との相関係数はそれぞれ0.07, <0.01, 0.24 ($p=0.62, 0.98, 0.14$)といずれも有意な相関はなかった。

C0値が基準値未満となった症例

本検討では、CPB後にC0値が基準値下限である20 nmol/mL未満となった症例は5例、術前にC0が基準値未満だった症例が1例認められた(Table 3)。このうち2例は研究期間中に2度の手術を行った同一症例(患者5)であった。患者1は心房中隔欠損症の7か月児でカルニチン含有のない経腸栄養剤使用中の超低出生体重児であった。術前のC0値は29.0 nmol/mLと正常下限域でAC/C0比は0.45と高く、術後に

Table 2 Serum free carnitine levels and acylcarnitine to free carnitine ratio post cardiopulmonary bypass (CPB) versus pre-CPB

	Pre-CPB	Post-CPB	1 POD	2 POD	3 POD	4 POD	5 POD	6 POD	7 POD
C0 (n) [nmol/mL]	55.8 ± 24.4 (50)	33.5 ± 12.9 (50)**	96.3 ± 42.1 (49)**	67.5 ± 29.4 (38)**	57.6 ± 22.2 (28)	59.7 ± 33.1 (5)	52.6 ± 22.9 (25)	66.5 ± 46.5 (8)	43.2 ± 10.5 (5)
AC/C0 ratio (n)	0.40 ± 0.19 (50)	0.74 ± 0.35 (50)**	0.46 ± 0.26 (49)	0.53 ± 0.29 (38)	0.46 ± 0.37 (28)	0.54 ± 0.76 (5)	0.49 ± 0.42 (25)	0.40 ± 0.44 (8)	0.51 ± 0.28 (5)

**, $p<0.01$. AC/C0, acylcarnitine to free carnitine; C0, free carnitine; POD, postoperative day; n, number of collected samples

Table 3 Clinical information of five cases with carnitine deficiency after CPB

Patient number	Age	Main diagnosis	Extracardiac complication	Details of surgery	Free carnitine levels (nmol/mL)			TP (g/dL)	Albumin (g/dL)	T-Chol (mg/dL)	BNP (pg/mL)	CK (U/L)	
					Pre-CPB	Post-CPB	1 POD						
1	7m	ASD	ELBWI was fed carnitine-free formula	ASD direct closure, PDA ligation	29.0/ <u>0.45</u>	16.0/ <u>0.69</u>	<u>119.0</u> / <u>0.18</u>	6.2	4.1	<u>102</u>	54	<u>183.0</u>	
2	1y2m	TOF	Trisomy-21, after surgery for anal atresia	VSD patch closure, RVOTR, PV commissurotomy, tethering release, mPA posterior wall patch, mPA patch augmentation, TVP	27.1/ <u>0.44</u>	14.5/ <u>1.20</u>	<u>83.1</u> / <u>0.44</u>	<u>72.2</u> / <u>0.51</u>	6.2	4.2	137	80	<u>53.0</u>
3	2m	VSD	Trisomy-21, after surgery for Hirschsprung's disease	VSD patch closure, mVSD4 direct closure, ASD direct closure, PDA ligation	20.6/ <u>0.81</u>	14.7/ <u>1.37</u>	54.5/ <u>0.30</u>	52.5/ <u>0.40</u>	5.7	3.8	131	87	<u>293.6</u>
4	1y3m	TOF	Laryngomalacia	Valve sparing method: VSD patch closure, RVOTR, PV commissurotomy, tethering repair, mPA patch augmentation, PDA division	42.8/ <u>0.29</u>	<u>18.0</u> / <u>0.98</u>	<u>64.2</u> / <u>0.38</u>	<u>40.5</u> / <u>1.51</u>	7.4	4.7	181	<u>186</u>	<u>31.8</u>
5	9m	Left isomerism	Several surgeries were performed before participation in this study	TCPS, CAVVP, RF ablation, mPA division, PV closure, PAP(patch augmentation)	25.4/ <u>0.88</u>	<u>15.8</u> / <u>1.29</u>	<u>35.5</u> / <u>0.75</u>	<u>47.7</u> / <u>0.64</u>	6.4	4.4	138	68	<u>145.0</u>
5	1y9m			TCPC, HV rerouting	<u>17.8</u> / <u>0.33</u>	21.5/ <u>0.57</u>	<u>64.6</u> / <u>0.30</u>	<u>32.8</u> / <u>0.86</u>	6.8	4.3	139	<u>210</u>	<u>26.0</u>

Patient 5 underwent two surgeries at the age of 9 months and 1 year 9 months. Abnormal date is shown by bold and underline. AC-CO, acylcarnitine/free carnitine; ASD, atrial septal defect; BNP, brain natriuretic peptide; CAVVP, common atrioventricular valve plasty; CK, creatine kinase; CPB, cardiopulmonary bypass; ELBWI, extremely low birth weight infant; HV, hepatic vein; m, month(s); mPA, main pulmonary artery; mVSD, muscular ventricular septal defect; PAP, pulmonary artery plasty; PDA, patent ductus arteriosus; POD, postoperative day; PV, pulmonary valve; RF, radiofrequency; RVOTR, right ventricular outflow tract reconstruction; TCPC, total cavopulmonary connection; TCPS, total cavaopulmonary connection; TOF, tricuspid valve plasty; TVP, tricuspid valve plasty; T-Chol, total cholesterol; Y, year(s)

Table 4 Comparison among low C0 and normal C0 groups after CPB

Characteristics	Low C0 (n=6)	Normal C0 (n=44)	p value
Extracardiac complication (%)	6 (100)	13 (30)	<0.01
Age (months)	11±7	38±52	ns
Male gender (%)	6 (100)	19 (43)	<0.05
Height (cm)	65.3±10.1	83.6±28.7	ns
Body weight (kg)	6.5±2.6	12.5±11.8	ns
BMI (kg/m ²)	14.5±1.8	15.1±2.2	ns
pre CPB			
C0 (nmol/mL)	27.1±8.7	59.7±23.3	<0.01
AC/C0 ratio	0.53±0.25	0.38±0.18	ns
Total protein (g/dL)	6.5±0.6	6.8±0.6	ns
Albumin (g/dL)	4.3±0.3	4.5±0.3	ns
Total cholesterol (mg/dL)	138±25	158±30	ns
Triglyceride (mg/dL)	114±66	115±61	ns
BNP (pg/mL)	122±106	53±63	<0.05
Blood pressure before surgery (mmHg)			
Systolic	74±7	78±11	ns
Diastolic	42±6	41±7	ns
CVP	7±3	5±2	ns
Blood pressure after surgery (mmHg)			
Systolic	83±11	98±17	<0.05
Diastolic	49±5	52±8	ns
CVP	10±3	6±3	<0.01
CPB time (min.)	198±94	151±83	ns
Aortic cross-clamp time (min.)	82±60	64±47	ns
Operation time (min.)	349±134	284±128	ns

AC/C0, acylcarnitine to free carnitine; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CPB, cardiopulmonary bypass; CVP, central venous pressure; C0, free carnitine; ns, not significant

C0 値は 16.0 nmol/mL に低下した。患者 2 は 21 トリソミー、鎖肛術後を合併したファロー四徴症の 1 歳 2 か月児で、手術前後に C0 値が 27.1 nmol/mL から 14.5 nmol/mL へ低下した。患者 3 は 21 トリソミー、Hirshsprung 病術後を合併した心室中隔欠損症の 2 か月児で、術前から C0 値は 20.6 nmol/mL と正常下限域、AC/C0 比も 0.81 と上昇し、手術直後にはそれぞれ 14.7 nmol/mL, 1.37 となった。患者 4 は喉頭軟化症を合併したファロー四徴症の 1 歳 3 か月児で術前はカルニチン欠乏所見がなかったが (C0 42.8 nmol/mL, AC/C0 比 0.29), 手術直後は C0 18.0 nmol/mL, AC/C0 比 0.98 と変化した。これら 4 症例の C0 値は、いずれも手術翌日以降には基準値以上を呈した。一方、患者 5 は本研究に参加前から複数の外科手術歴があり、本研究に参加後も 9 か月と 1 歳 9 か月に心臓外科手術を行った。初回手術時の C0 値は術前術後で 25.4 nmol/mL から 15.8 nmol/mL に低下し、手術翌日には 35.5 nmol/mL と上昇したが、手術 6 日目に再び 15.8 nmol/mL となった。術後 1 日目以降で C0 値が基準値以下となつた唯一の症例である。また 2 回目手術時には術前から C0 値が 17.8 nmol/mL と低下

していたが、術後には術直後も含めて基準値以上で推移した。患者 5 の AC/C0 比は初回手術前後で 0.88 が 1.29 に、2 回目手術時が 0.33 から 0.57 と変化した。これらの 6 症例において、術前から明らかな低蛋白血症や低脂質を呈した患者はいなかった。

さらに、CPB 前後に C0 が基準値未満になった 6 例と正常範囲内だった症例 44 例を 2 群間比較したところ、心外合併症の有無、性別、術前 C0 値、術前 BNP、術後収縮期動脈圧と術後 CVP に有意差がみられた (Table 4)。このうち年齢の影響が強いと考えられた術後収縮期動脈圧、術後 CVP について年齢で調整したところ、術後 CVP のみ有意差があった。また、心外合併症については C0 が低下した全 6 例に認められ、心外合併症の有無と C0 低下には有意な相関がみられた (OR 3.385; 95% 信頼区間 1.858–3.385, $p < 0.01$)。

考 察

本研究結果は CPB を用いた心臓手術を受けた小児先天性心疾患患者の周術期の血中 C0 値、AC/C0 比

の推移を明らかにしたものである。具体的には C0 値は CPB 前に比し、CPB 直後に有意に低下し、術翌日には有意に上昇し、その後はゆるやかな上昇が続き、術後 3 日目以降には術前の状態となることが判明した。成人では CPB で遊離カルニチンが除去されることが知られているが¹²⁾、小児においても成人と同様に CPB により遊離カルニチンは喪失することがわかった。Nemoto らの成人での開心術における血中 C0 値に関する報告では、CPB 2 時間後の C0 値は回復していないとされるが、それ以降の C0 値の推移は検討はなされていない¹²⁾。本研究からは、小児の術後血中 C0 値の低下は少なくとも 1 日未満で戻り、むしろ術翌日には術前より上昇することが示された。しかし、本研究では術後時間単位で C0 値の経過を追っていないため、カルニチンの低下状態が何時間程度続くのか、底値のタイミングや程度はわからない。

また、組織内での遊離カルニチンの相対的欠乏を意味する AC/C0 比は術前から高く、CPB 後にはさらに上昇することもわかった。今回の検討においては CPB 前から 22 名 (44%) の症例で AC/C0 比が 0.4 以上であった。AC/C0 比は小児であってもその基準が大きく変わることはないため¹⁶⁾、先天性心疾患の小児例は手術前から組織内では相対的にカルニチン不足傾向があることがうかがえた。ただし、CPB 使用では遊離カルニチンは除去されるがアシルカルニチンは維持されるため¹³⁾、術直後の AC/C0 比は見かけ上、上昇しやすく組織内のカルニチン欠乏の増悪を反映したものとは言い切れない。

また、上述のように先天性心疾患の小児例は総じてカルニチン不足の傾向があると考えられるが、なかでも心外合併症をもつ児は特にカルニチン欠乏に注意が必要だと考えられた。本研究で CPB 前後に C0 値が基準値未満を呈した 6 例については全例で心外合併症が認められた。このうち 5 例は術前から C0 値が正常下限域または低下状態で、消化管疾患やそれまでの手術の影響によって、食事によるカルニチン摂取や吸収が十分ではないと推測された。また、カルニチン低下群で術前 BNP は有意に高く、栄養状態だけでなく循環動態を含めた全身状態が悪い児ほど、周術期にカルニチン不足になりやすいと考えられた。とは言え、カルニチン欠乏を総蛋白や総コレステロールといった一般的な生化学データから推察することは難しいこともわかった。生化学的に明らかな低栄養を示していないくともカルニチン欠乏に至る危険性があるため、心外合併症がある、複数回の手術歴がある（あるいは今後予定されている）といった児にはカルニチン測定が必要

かもしれない。

しかし、今回のような一過性の C0 低下や、組織内の相対的なカルニチン欠乏状態がどの程度心機能等に影響を及ぼすのかは不明である。過去には数日間のカルニチン欠乏でも低血糖からの痙攣、意識障害、脳症、心筋症などは報告されているが^{10, 17)}、1 日未満の C0 低下で臨床症状を呈した報告は我々が調べる限り見つからなかった。実際に本検討でも、CPB 前後にカルニチンが基準値未満となった 6 例を含む全例でカルニチン欠乏を示唆するような症状は認められず、少なくとも臨床的には大きな問題はなさそうである。また、心筋障害を反映していると考えられる CK, CK-MB/CK 比などの生化学データと術後の C0 低下には有意な相関が認められず、一過性のカルニチン欠乏では CK が変動するような心筋障害を来さないと考えられた。一方で、カルニチン低下群は正常群と比較して術後 CVP は有意に高く、臨床的には問題なくとも一過性のカルニチン低下が循環動態に影響した可能性も否定できない。ただし、カルニチン欠乏から CVP 上昇を来す病態は不明で、CVP は手術侵襲や輸液などの影響も強く受けることから、カルニチン欠乏との直接の因果関係は不明である。

なお、過去には血液透析によるカルニチン欠乏で心筋の脂肪酸代謝障害が生じるという報告や¹⁸⁾、成人の冠動脈バイパス術において、カルニチンの補充による心機能保持や不整脈予防の効果が報告されている^{19, 20)}。逆に、周術期のカルニチン補充が臨床的な意味をなさないという報告も散見される^{21, 22)}。本研究では実際にカルニチン補充が必要な症例はなかったが、例外的に、あるいは予期せぬ状態においてはカルニチン欠乏の鑑別が必要だと考えられた。特に、低年齢で複数回の手術が必要な複雑心奇形を合併している症例は、経過中の経口摂取制限や周術期等の絶飲食などでカルニチンの経口補充が不十分な上に、手術自体の侵襲の強さと周術期管理中に異化亢進にさらされる機会が多いため、カルニチン欠乏が臨床的に問題になる危険性があり、このような症例に絞って検討できれば、周術期のカルニチン補充の是非も結論付けられるかもしれない。

今回の検討では、CPB 終了直後の C0 値の低下率と体外循環時間、大動脈遮断時間、手術時間に関連は認められなかった。血中 C0 値が必ずしも組織内濃度を反映させるわけではないが²³⁾、当初の予想では体外循環時間や、手術時間が長いほどカルニチンの喪失と供給途絶により、C0 値が低下しやすいと考えていた。しかし実際には相関がなかった理由として、

手術中に心筋組織が障害され、カルニチンが血中に流出し、血中 C0 値に影響を及ぼした可能性が挙げられる。このことは、手術翌朝にカルニチン値が上昇していた原因の一つとも考えられたが、手術翌日以降の CK 値と C0 値の上昇に明らかな相関は認められなかった。

最後に本研究には幾つかの研究限界がある。まず、採血日を決めていなかったため、術後 4 日目以降の C0 値や AC/C0 比の推移についてはサンプル数が少なく、正確な評価ができるとは言い難い。また、カルニチン低下群が 6 例と少ないためカルニチン欠乏と循環動態の眞の関係性を結論付けることはできない。今回の検討では有意差がなかった手術時間（CPB や大動脈遮断時間含む）や年齢等は十分なサンプル数があれば有意差が得られたかもしれない。特に年齢についてはカルニチン生合成の未熟性によって元々カルニチン欠乏のリスクになりうると考えられる。心機能評価についても、心臓超音波検査では開胸していたりエコーウィンドウが狭かったりしたため定量的な評価が難しく、今回の検討には加えられなかった。そもそも、駆出率の変化などは手術そのものの影響も強いと考えられ、術後のカルニチン変動との関連を評価することが困難だと思われる。加えて、本研究は CPB 不使用例との比較がされておらず、CPB 以外の要因、例えば外科手術そのものがカルニチン値に与える影響も検討できていない。今後は、絶食や心臓以外の筋肉・組織損傷による C0 値への影響などを検討する必要があると思われる。

結 論

小児においても CPB 後に血中 C0 値は低下するが、その期間は 1 日未満であった。また、術前の血中 C0 値は正常でも、およそ半数に AC/C0 比の上昇が見られ、先天性心疾患の児は組織内の相対的カルニチン不足が懸念された。このようなカルニチン不足が臨床的に大きな問題となることはないが、消化管疾患などの心外合併症がある症例、乳幼児期に複数回手術を受ける必要がある症例は、特にカルニチン欠乏のリスクが高く、周術期のカルニチン値に十分配慮したほうがよいと思われた。

謝 辞

検体採取にご協力いただきました島根大学医学部麻酔科の森英明助教、片山望助教、ならびに原稿作成にご協力いただいた同消化器・総合外科の久守孝司講師

に深謝いたします。本研究結果の一部の統計処理については、第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会におけるよろづ Web 臨床研究相談 三上剛史氏（国立成育医療研究センター病院臨床研究センター データサイエンス部門 生物統計ユニット ユニット長）のご指導をいただきました。

また、本研究は部分的に科研費（19K08300）の助成を受けたものである。

利益相反

本研究において、開示すべき利益相反（COI）はない。

著者の貢献度

田部有香はプロトコル作成、実施、データ集積、統計学的解析、データ解析、論文原稿作成、研究結果発表において貢献した。山田健治、小林弘典は統計学的解析、データ解析、論文原稿作成、論文の構想、研究結果発表、データの解釈において貢献した。中嶋滋記はプロトコル作成、実施、研究結果発表において貢献した。城麻衣子、藤本欣史は実施、データ集積、研究結果発表において貢献した。安田謙二、竹谷健は論文の構想、統計学的解析、データの解釈および論文内容の批判的校閲において貢献した。

付 記

本研究結果の一部は第 52 回日本小児循環器学会学術集会において発表した。

引用文献

- Ming L, Li X, Haifeng S, et al: Myocardial protective effects of L-carnitine on ischemia-reperfusion injury in patients with rheumatic valvular heart disease undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; **30**: 1485–1493
- Farzaneh D, Azita HT, Abbassali K, et al: Randomized trial of carnitine for the prevention of perioperative atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **30**: 7–13
- Fritz IB: Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. *Am J Physiol* 1959; **197**: 297–304
- Fritz IB, Kaplan E, Yue KTN: Specificity of carnitine action on fatty acid oxidation by heart muscle. *Am J Physiol* 1962; **202**: 117–121
- Vusse GJ, Glatz JFC, Stam HCG, et al: Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992; **72**: 881–940
- 小林弘典、山口清次：有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症. *日臨* 2012; 別冊(先天代謝異常症候群(上)): 505–509
- 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. *日児誌* 2018; **123**: 1–6
- Cristina ASF, Matthew RGT, Luisa M, et al: Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; **94**:

- 162–166
- 9) Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, et al: Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2017; **4**: 360–364
 - 10) 山口清次 : L-カルニチン. 小児内科 2001; **33**: 964–967
 - 11) Kobayashi H, Fukuda S, Yamada K, et al: Clinical features of carnitine deficiency secondary to pivalate-conjugated antibiotics therapy. *J Pediatr* 2016; **173**: 183–187
 - 12) Nemoto S, Yasuhara K, Nakamura K, et al: Plasma carnitine concentrations in patients undergoing open heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **10**: 19–22
 - 13) Kristen S, Asha M: Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2016; **20**: 63–67
 - 14) 山田健治 : 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. 日マス・スクリーニング会誌 2012; **22**: 29–34
 - 15) 奥山虎之 : 小児臨床検査基準値. 小児科学レクチャー東京, 総合医学社 2013; **3**(2) 付録
 - 16) Osorio JH, Pourfarzam M: Plasma free and total carnitine measured in children by tandem mass spectrometry. *Braz J Ned Biol Res* 2002; **35**: 1265–1271
 - 17) 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い. 2012; 4. No8
 - 18) Sakurabayashi S, Haginosita N, Saito R, et al: Effects of L-carnitine administration on myocardial fatty acid metabolism in chronic hemodialysis patients. The 29th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. 1996
 - 19) Cevdet F, Gökhan I, Ekrem B, et al: L-carnitine on myocardial function after coronary artery bypass grafting. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **26**: 22–29
 - 20) 柴田昌典, 平手裕市, 武田湖州恵, ほか : 透析患者の QT 延長に対するカルニチンの効果. 日血浄化技術会誌 2017; **25**: 136–144
 - 21) Farzaneh D, Azita HT, Mojtaba M, et al: Potential effect of L-carnitine on the prevention of myocardial injury after coronary artery bypass graft surgery. *J The Univ Heart Ctr* 2015; **10**: 74–79
 - 22) Ornella P, Maurizia D, Paola F, et al: Effect of L-carnitine on myocardial metabolism: Results of a balanced, placebo-controlled, double-blind study in patients undergoing open heart surgery. *Pharmacol Res* 1998; **37**: 115–122
 - 23) Gertrud A, Gitten C, Staffan M: Reference ranges for muscle carnitine concentration in children. *Ann Clin Biochem* 2003; **40**: 406–410