

＝総説＝
臨床カルニチン
－ L体カルニチン製剤の発売経緯、そして薬剤性カルニチン欠乏症
Clinical carnitine :
the circumstances of drug approval of L-carnitine,
and current topics of drug-induced carnitine deficiency

杉山成司*
Naruji Sugiyama*

愛知学院大学薬学部 疾患病態学講座
Laboratory of Pediatrics, Aichi Gakuin University, School of Pharmacy

Summary

L-carnitine is intrinsically involved in mitochondrial metabolism and function through the modulation of intramitochondrial acyl-CoA/CoA ratio as it plays a key role in fatty acid oxidation. L-carnitine was initially administrated for the treatment of primary carnitine deficiency which was recognized as a treatable myopathy, then for the treatment of secondary carnitine deficiency including inborn errors of organic acid metabolism, such as propionic acidemia and methylmalonic aciduria. Recently, L-carnitine has also been approved for use in treating many disorders or pathological conditions causing carnitine deficit, but further studies are needed to fully explore their potential. On the grounds of my experience engaging in the field of carnitine research, I introduce chiefly the drug approval process of L-carnitine in Japan, and current topics of drug-induced carnitine deficiency.

Keywords: carnitine deficiency, mitochondrial dysfunctions, treatable myopathy, pivoxil-containing prodrugs, valproic acid, dug-induced carnitine deficiency, L-carnitine therapy.

カルニチン – この単語を記憶する人も少なくないだろうが、では臨床の場でどのような意義があり実際にどう対処したらいいのか、知る機会はそれほど多くないかも知れない。私自身も研究を始めた頃はこの物質がどれほど“臨床”と結び付くのか見当もつかなかった。しかし最近、薬剤性の低カルニチン血症がいろいろ取り上げられ、その副作用は従来一般的な肝障害や腎障害などと違って、けいれんや意識障害など急激に展開するもので、中には突然死を起こすことも予想される。特に、繁用されている抗菌薬に伴うカルニチン欠乏症などは薬剤師の日常業務と無縁ではなく、無益な係争を避ける意味からもカルニチンについて一通りの知識を身に付けることが必要な時代である。そこで今回本誌を借りて、カルニ

チン療法がいかに臨床現場に導入されて来たかその過程を、また我が国におけるカルニチン製剤の発売経緯を述べ、さらに本題の薬剤誘発性低カルニチン血症についての話題を提供する。読者諸氏への一助となればこれほど嬉しいことはない。

カルニチン欠乏症の発見とカルニチン療法の歴史的背景

カルニチン (carnitine: 3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyrate) は分子量162の低分子、極性分子で、D体とL体がある。L体のみが生物学的活性を持ち、D体は拮抗阻害を示す。以下、本稿ではカルニチンはL体カルニチンを表す。カルニチンは1905年に牛肉の抽出液から見出され、名前はラテン語で肉、果肉を意味する *caro*、*caris* に由来する。

*Corresponding author
Naruji Sugiyama
TEL: 052-759-2111 ; FAX: 052-752-5990
*E-mail address: s_naruji@dpc.aichi-gakuin.ac.jp

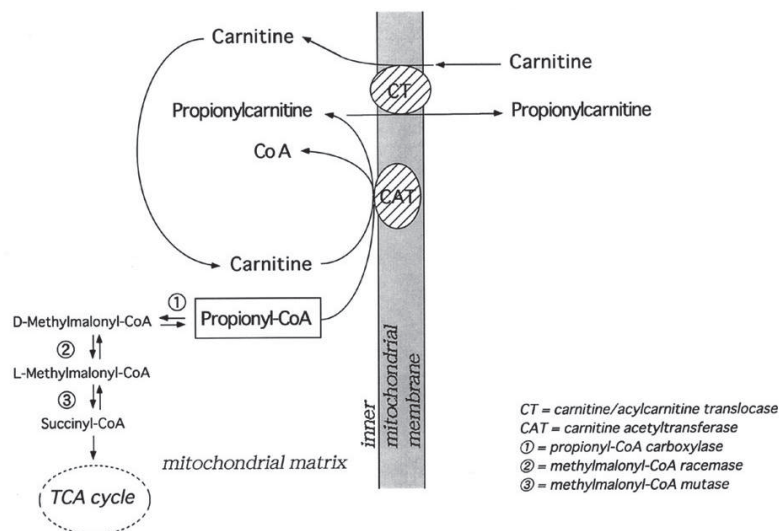


図1. Pharmacological detoxification of accumulated propionyl-CoA by carnitine administration: Sites of metabolic blocks in propionic acidemia (①), and methylmalonic acidemia (③) are indicated. (Sugiyama N)

因みに、英語の肉食系carnivoreや謝肉祭carnivalなども関連語である。1927年に構造式が決定され、1958年に生化学的役割として脂肪酸のβ酸化過程に必須な物質で、パルミチン酸（C16）など長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込む輸送体として働くことが示された^{1,2)}。中鎖脂肪酸（C8）の輸送には関与していない。1970年代にはカルニチン測定法も種々考案された¹⁾。そして1973年にEngelとAngeliniが筋型カルニチン欠乏症を報告³⁾、同年にDiMauroとDiMauroがミオグロビン尿症を呈するカルニチンパルミトイル転移酵素欠損症を報告した⁴⁾。先天的なミオパチーに対する治療法はほとんど開発されていない中、この筋型カルニチン欠乏症はカルニチン投与による“治療可能なミオパチー”として大いに臨床家の耳目を集め、カルニチン代謝と臨床とを結び付ける好機となった。1970年代後半には全身型カルニチン欠乏症が記載され、症状は脳症を伴うライ症候群類似の経過でしかもカルニチン投与の有効性が示されたため、カルニチン療法に対する一層の関心が寄せられた⁵⁾。

1990年半ばには酵素リサイクル法による新たなカルニチン測定法が開発された⁶⁾。この意義は小さくなく、それまでの主流であったアイソトープを利用する方法では施設が限定されていたが、新測定法により一般医療機関でも測定可能となり、臨床現場でのカルニチン測定が徐々に浸透していった。全身型カルニチン欠乏症ではカルニチン濃度が全身の組織および血漿で低下する。一方、筋型カルニチン欠乏症ではカルニチン含量低下は骨格筋に局限し血漿中の低下はみられない。ただ、組織が崩壊すると組織中カルニチンが放出されて血中濃度に影響を与えるため、横紋筋融解時では測定結果の判定には注意

を要する、など慎重な解釈が求められる。

全身型カルニチン欠乏症や筋型カルニチン欠乏症は一次性カルニチン欠乏症と呼ばれるが、のちに常染色体劣性遺伝のミトコンドリア脂肪酸β酸化障害症の一つ中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症⁷⁾、あるいは細胞膜に局在し血中からカルニチンを取り込むカルニチン輸送担体の有機カチオントランスポーター2（OCNT2）欠損症などと診断された⁸⁾。

有機酸代謝障害に伴う二次性カルニチン欠乏症

1980年代からは二次性カルニチン欠乏症が報告されるようになった。最初は先天性有機酸代謝障害のプロピオン酸血症に伴う低カルニチン血症である。この疾患ではプロピオン酸代謝経路に障害があり、毒性を有するプロピオニルCoAが組織内に蓄積し症状が出現するが、プロピオニルCoAはカルニチンと親和性が強く、蓄積されたプロピオニルCoAは組織内に存在するカルニチンと容易に結合することで除去され、産生されたプロピオニルカルニチンは尿中に排泄される。その結果、プロピオニルCoAの蓄積は改善されるものの組織内カルニチンは消費されカルニチン欠乏状態になる（図1）⁹⁾。実際に患児にカルニチンを投与すると尿中プロピオニルカルニチン排泄量が劇的に増加し、患児のQOLは向上して日常管理が容易になるなど、臨床生化学的効果が認められた^{9,10,11)}。このカルニチン療法は、これまでのプロピオン酸血症の基本療法であった高カロリー低タンパク食療法に加え、新たに必須の薬物療法として認識され、これを契機に1990年我が国でもL体カルニチンが発売される運びとなった。ただし、対象疾患はプロピオン酸代謝異常のあ

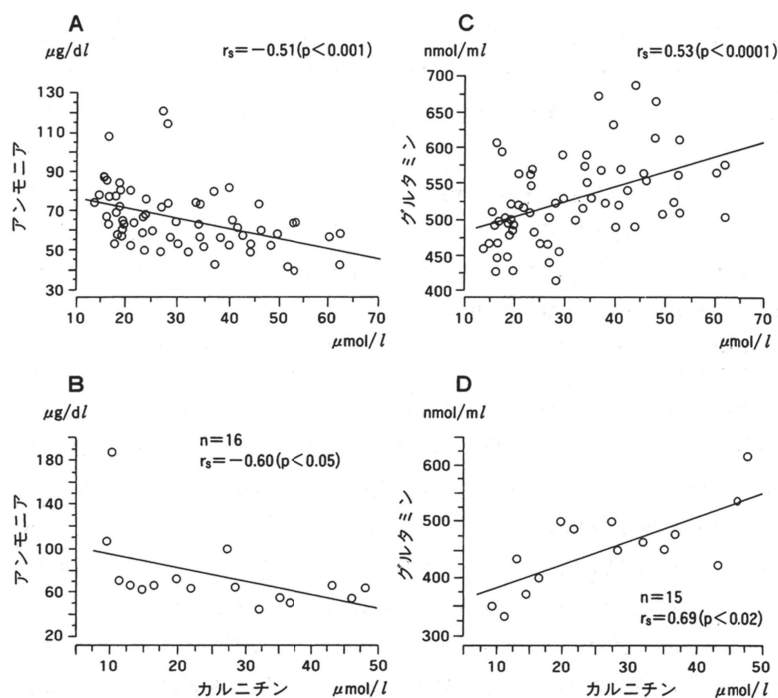


図2. Correlation analysis in adult volunteers given CFTM-PI 600mg/day (figure A and C), and in diseased children receiving CFTM-PI 15mg/kg/day (figure B and D) between levels of serum free carnitine and blood ammonia or plasma glutamine. (Ito T et al.¹⁴⁾)

るプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の2疾患に限定された¹⁰⁾。その後も、種々の有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症などで、それぞれの欠損酵素に由来する特異的アシルCoA蓄積による続発性カルニチン欠乏が証明され、治療薬としてのカルニチンニーズが一層高まった。

薬剤性カルニチン欠乏症

日常診療での薬剤性カルニチン欠乏症も重要である。1980年代に、長期服用を要する抗てんかん薬バルプロ酸投与に伴うカルニチン欠乏が報告され、ミトコンドリア機能に与える影響が懸念された¹²⁾。機序として、バルプロ酸による腸管OCTN2のカルニチン吸収阻害やバルプロ酸代謝過程で生じるバルプロイルCoAの関与などが推測されている。現在はバルプロ酸投与にあたって、乳幼児や低栄養、重症心身障害児あるいは血中アンモニア値が上昇している例などではカルニチン補充が推奨されている¹³⁾。

ピボキシル基含有抗菌薬による乳幼児カルニチン欠乏症も話題になっている。これらの抗菌薬は消化管からの吸収を高めるためピバリン酸を結合させたプロドラッグであり、腸管で吸収されたあと抗菌活性体とピバリン酸に加水分解され、遊離したピバリン酸はピバロイルCoAとなる。ピバロイルCoAはヒトではほぼ全てがカルニチンと結合してピバロイルカルニチンとなり尿中に排泄さ

れるため、カルニチン欠乏状態が引き起こされる。1995年、Itoらは、成人、小児何れにおいてもピボキシル基含有抗菌薬の服用後、急速に血清カルニチン値が低下し、しかも血清カルニチン濃度と血中アンモニア値が逆相関して血清遊離カルニチン濃度が30 $\mu\text{mol/L}$ 以下になると血中アンモニア値とグルタミン値が上昇することを報告した(図2)¹⁴⁾。アンモニア値の変動は概ね標準値範囲内であるが中には100 $\mu\text{g/dL}$ 以上の値を示す例もあり、続発性カルニチン欠乏に伴うミトコンドリア機能への悪影響が示唆される所見と考えられ、注意喚起した。

実際に数年前からわが国では、ピボキシル基含有抗菌薬の投与後低血糖、低カルニチン血症を呈した小児例の報告が相次いでいる。それら(多くは学会報告例などで詳細は不明)をまとめてみると(表)、年齢は11ヵ月~4歳で2歳未満の乳児、幼少児が大半で、症状は(前日からを含めた)食欲不振、嘔吐、ぐったりしているなど、次いでけいれん、意識障害を呈する。服用期間はたった2日間で低血糖(45mg/dL)、低カルニチン血症を来した例があるものの、多くは服用後7日以上経ってから症状が出ている。投与期間が一か月以上、中には1年に及ぶ例もあり、耳鼻科的治療中に多く見られる。体内総カルニチン含有量(主に骨格筋内)の概算値は、子ども10kgで約21 mmol、常用量のピボキシル基含有抗菌薬10日間での総ピバリン酸投与量は1.8-2.1 mmol、25日間で

4.5－5.25 mmolとなり、カルニチンの補充がなければ容易にカルニチン欠乏に陥ることが推測できる。カルニチン欠乏を伴いやすい基礎疾患が存在すれば、より短期間の服用でも脳症や突然死など重篤な症状を来す可能性も指摘されている。たとえば、全身性カルニチン欠乏症をきたす中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症やカルニチントランスポーター異常症では、非発作時は全く症状がないものの、かぜなどの感染を契機に急激に悪化することをよく経験するが、この場合、感染対処としてこれらの抗菌薬を処方すると二重にカルニチン欠乏を惹起させることに繋がりがねず、ピボキシル基含有抗菌薬の使用に対する理解を深める必要がある^{14,15)}。

2012年、日本小児科学会から「ピ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」がなされた¹⁶⁾。それによると「低年齢の小児に対して、ピボキシル基含有抗菌薬を投与するに際しては、摂食状況、下痢・嘔吐等の有無等も充分考慮した上で投与の是非を慎重に検討する必要がある。使用する場合にも短期間にとどめ、長期投与が必要であれば低カルニチン血症に対する対策を取るべきである」と提言されている。他国と比較してわが国での使用頻度は高く、先述の如く長期投与例もめずらしくない(表)。特に2、3歳未満の乳幼児は体内カルニチン合成能が成人の数分の一と未発達なため、たやすくカルニチン欠乏が起こり得る。症状・検査所見として重要なことは、継続使用によるカルニチン欠乏とそれに続くミトコンドリア機能障害で、低血糖、アンモニア値や乳酸値の上昇、嘔吐、意識障害、けいれんなどである。大多数は低血糖のコントロールで症状は回復しているが、血糖値の補正だけでは意識障害が改善せず、カルニチン投与によってはじめて意識が正常化した例もある¹⁷⁾。予後評価に関して明確な報告はないが、頭部画像所見でフォローが必要な報告例もあり(表)、注意すべきである。ネット上でもピボキシル基含有抗菌薬とカルニチン欠乏に関するQ&Aが散見されており、症例はそれほど稀ではないかも知れない。

最近、新生児医療の領域で、好中球エラスターゼ阻害剤シルベスタット投与におけるカルニチン欠乏が関心を引いている。全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善薬として日本で開発された本剤は、新生児の胎便吸引症候群(MAS)や慢性肺疾患などの新たな治療法として試みられているが、ピボキシル基を有しておりやはり低カルニチン血症例が報告されている¹⁸⁾。今後治療法を含め、低カルニチン血症の影響などをどう解決すべきか課題は多い。

L体カルニチンの効能・効果改訂と今後の課題

二次性カルニチン欠乏症はそれ以外にも、慢性腎疾患、透析、肝硬変、栄養障害、極小未熟児など広範多岐にわたる疾患、病態で追認されてきたが、カルニチン療法の適応疾患は先の有機酸代謝異常症2疾患に限定されたままであった。2009年に厚生労働省が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の検討」を開始し、日本先天代謝異常学会や日本小児科学会の要請なども受けて2011年、L体カルニチンの効能・効果の大幅な改訂が行われた。すなわち、①臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合のみ投与する、②原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定する、ことである。この改訂によって、これまでカルニチン療法が困難であった多くの症例でカルニチンが使用できる状況が生まれた。また、カルニチン製剤も従来の錠剤に加えて内用液が販売され、乳幼児にとっても便利になった。

課題も多い。今まで挙げてきた疾病以外にも、心不全、糖尿病、動脈硬化、アルツハイマー病、HIV感染症、結核、心筋症、ミオパチーの一部、腎性貧血などの慢性疾患や、特殊ミルク栄養児などでもカルニチン欠乏あるいはその可能性が指摘されており、各疾患でのカルニチン療法に関する多数のデータが蓄積されつつある。一方で研究法や対象者にばらつきがあり、効能も有効例から無効例まで幅広く、未解決な点も少なくない¹⁹⁾。より厳格な研究成果が期待される。

あとがき

名古屋市立大学小児科学教室教授、故和田義郎先生(のち名古屋市立大学学長)の教導を受け私はカルニチンの名前を知ることとなったが、それまでカルニチンが一体何者なのか全くの無知であった。研究と並行して先天代謝異常症の多数の患者・患児と接しケアをする多忙な生活を過ごす中、奇と称すべきか、ある時入院してきたプロピオン酸血症児にカルニチンを投与し、その有効性を証明することができた⁹⁾。そこで、奔走して全国のプロピオン酸血症例についてその有効性をまとめ上げ、成果は我が国でのカルニチン製剤の発売につながった^{10,11)}。その後、薬剤投与に伴うカルニチン欠乏症にも取り組み、抗けいれん薬バルプロ酸¹²⁾、高アンモニア血症治療薬の安息香酸²⁰⁾、ピボキシル基含有抗菌薬^{14,17)}などとの関連を解析し報告してきた。研究をするに当たって、私は“臨床からなるべく離れない”ことを信条の一つとしてきたが、曲がりなりにもそれに沿う形で続けてこられたことに正直安堵し、また感謝している。

症例	年齢・性別	主訴・症状	使用抗菌薬	血中			治療
				血糖 (mg/dL)	NH3 (μg/dL)	遊離カルニチン (μmol/L)	
1 (2003)	1歳 男	早期に痙攣、意識障害	CDTR-PI	約1ヵ月(間欠的)	軽度上昇	n.d.	ブドウ糖で改善 (+)?
2 (2004)	1歳3ヵ月 男	①前夜夕食少量後、嘔吐1回 早期目がうつろでもうろう状態 ②早朝、両上肢の強直と 意識障害	CFPN-PI CFPN-PI & CDTR-PI	19日(間欠的) 31日(間欠的)	114 319	517 93	+ +
3 (2005)	4歳 男	前日夕食はほとんど食べず 早朝起床するもぐったり、 不穏状態	CFPN-PI & CDTR-PI	52日(間欠的)	44	315 尿(-)	+
4 (2007)	1歳6ヵ月 男	前日から反復性嘔吐、食欲なく もうろう状態、反復性痙攣	CDTR-PI	6ヵ月 (難治性中耳炎にて)	正常	尿(-)	6.2 加ベリ投与で改善
5 (2008)	11ヵ月 男	生後5ヵ月から反復性中耳炎、咽頭炎 4日前から感冒症状で加療中 早朝からぐったり、意識もうろろ (前日夕食はやや少なめ、副食は普通) 9日目に発症)	CDTR-PI CFPN-PI CFPN-PI CFPN-PI CDTR-PI	17日 10日 (間欠的)	124	0.8	4.7 +
6 (2008)	2歳1ヵ月 男	発熱、(間代性)痙攣	CDTR-PI CFPN-PI CFPN-PI CFPN-PI CDTR-PI	4日 7日 5日 2日	64	587	0.4 +
7 (2008)	3歳0ヵ月 女	前日夕食は食欲低下 早朝に上肢の振戦、その後傾眠状態	CFPN-PI CDTR-PI	15日 7日 (間欠的)	81	102 尿(+)	12.3 +
8 (2009)	11ヵ月 女	痙攣(低血糖、高NH3血症)	複数使用	期間不明	低血糖	n.d.	+ (+)?
9 (2010)	1歳9ヵ月 男	発熱、痙攣重積	CDTR-PI	12日(間欠的)	21	11.6 229	7.4 高NH3
10 (2010)	1歳4ヵ月 男	四肢の振戦、痙攣重積	CDTR-PI CFPN-PI & CFPN-PI CFPN-PI CDTR-PI	6ヶ月間に87日 (間欠的)	18	n.d.	尿(+) 2> +
11 (2010)	1歳0ヵ月 男	全身性痙攣	CFPN-PI CDTR-PI	6日	22	n.d.	14.7 +
12 (2011)	1歳 女	前日夕食摂取せず 翌朝、意識障害	CDTR-PI	7日 (18 mg/kg)	34	n.d.	7 低値 (+)?
13 (2011)	3歳11ヵ月 男	発熱(原路感染)、意識障害 (2週間前にも低ケトン性低血糖に 伴う一過性意識障害)	CFTM-PI	12ヵ月(100mg/日)	16	n.d.	0.4 正常 低値 頭部MRI(拡散強調像): 左前頭部、側頭部に高信号域
14 (2012)	1歳 男	喘息性気管支炎治療中 発熱、体のビク付き、嘔吐 意識清明	CFPN-PI	2日	45		14.3 +
15 (2013)	1歳 女	感冒 早期に痙攣、意識障害	CDTR-PI	生後5ヵ月頃より (間欠的)	29	n.d.	尿(-) 3.5 n.d.

表. Cases of secondary carnitine deficiency with pivalic acid-containing antibiotics administration in Japan. In case 4, 9, and 13, the effectiveness of glucose infusion therapy was not recognized.

CDTR-PI = cefditoren pivoxil (メイアクト[®])
CFPN-PI = cefcapene pivoxil (フロモックス[®])
CFTM-PI = ceftieram pivoxil (トミロン[®])

謝辞：今は亡き元名古屋市立大学学長、和田義郎教授にはカルニチン研究にお導きいただき、研究者としての心構えと多くの知恵を授かりました。深謝申し上げます。また、共に研究し多大な援助をいただきました多くの仲間の先生方に感謝申し上げます。それから、底知れない貴重なヒントと智恵を与えて下さいました患者様、家族の皆様にご心からお礼申し上げます。最後に、いつも私を支えてくれた心ある妻と子ども達、亡き両親に謝意を表します。

参考文献

- 1) Bremer J. Carnitine--metabolism and functions. *Physiol Rev.* (1983) 63(4): 1420-80.
- 2) Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet.* (2012) 51(9): 553-72.
- 3) Engel AG, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science.* (1973) 179(4076): 899-902.
- 4) DiMauro S, DiMauro PM. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science.* (1973) 182(4115): 929-31.
- 5) Willner JH, Chutorian AM, DiMauro S. Tissue carnitine in Reye syndrome. *Ann Neurol.* (1978) 4(5): 468-9.
- 6) Takahashi M, Ueda S, Sugiyama N, et al. Carnitine determination by an enzymatic cycling method with carnitine dehydrogenase. *Clin Chem.* (1994) 40(5): 817-21.
- 7) Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* (2004) 1033: 42-51.
- 8) Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab.* (2010) 7(4): 30-44
- 9) Sugiyama N, Morishita H, Nagaya S, et al. Biochemical evidence of carnitine effect on propionate elimination. *J Inherit Metab Dis.* (1984) 7(3): 137-8.
- 10) 杉山成司, 松田一郎, 和田義郎, 他. 全国 19 施設のプロピオン酸血症、ビタミン B12 反応性及び不応性メチルマロン酸血症における塩化レボカルニチン (L-カルニチン) の効果について (1) 臨床的評価. *日児誌.* (1989) 93(8): 1808-17.
- 11) 杉山成司, 松田一郎, 和田義郎, 他. 全国 19 施設のプロピオン酸血症、ビタミン B12 反応性及び不応性メチルマロン酸血症における塩化レボカルニチン (L-カルニチン) の効果について (2) 臨床生化学的評価. *日児誌.* (1989) 93(8): 1818-1827
- 12) 金山 学, 杉山成司, 森下秀子, 他. バルプロ酸服用患者におけるミトコンドリアの機能に与える影響について. *脳と発達.* (1985) 17(6): 507-513
- 13) De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia.* (1998) 39(11): 1216-25.
- 14) Ito T, Sugiyama N, Kobayashi M, et al. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. *Tohoku J Exp Med.* (1995) 175(1): 43-53.
- 15) Rasmussen J, Nielsen OW, Lund AM, et al. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events. *J Inherit Metab Dis.* (2013) 36(1): 35-41
- 16) 伊藤 進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫, 他 (日本小児科学会薬事委員会). ピ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. *日児誌.* (2012) 116(4): 804-6.
- 17) Makino Y, Sugiura T, Ito T, et al. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics.* (2007) 120(3): e739-41.
- 18) 秋山聡香, 藤永英志, 兼重昌夫, 他. シベレスタット投与により低カルニチン血症をきたした新生児例. *日周産期・新生児会誌.* (2013) 49(2): 695
- 19) Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit--when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol.* (2003) 4(3): 211-9.
- 20) Sakuma T, Asai K, Ichiki T, et al. Identification of benzoylcarnitine in the urine of a patient of hyperammonemia. *Tohoku J Exp Med.* (1989) 159(2): 147-51.