

『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』

2018年11月

『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』改正WG

委員長	位田 忍*	大阪母子医療センター 副院長 消化器・内分泌科
委員	岩崎裕治	東京都立東部療育センター 副院長
委員	内田恵一*	三重大学医学部附属病院 小児外科 科長・病院教授
委員	大浦敏博*	仙台市立病院 副院長 小児科 部長
委員	菅野義彦	東京医科大学 腎臓内科学分野 主任教授
委員	清水雅仁	岐阜大学大学院 医学系研究科消化器病態学 教授
委員	鈴木光幸	順天堂大学小児科 助教
委員	曹 英樹	大阪母子医療センター 小児外科 部長
委員	高柳正樹*	帝京平成大学 健康医療スポーツ学部看護学科 教授
委員	濱崎祐子	東邦大学医学部 腎臓学講座・小児腎臓学講座 准教授
委員	別所一彦	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学 講師
委員	渡邊誠司	静岡県立こども病院 神経科 科長

*日本小児医療保健協議会栄養委員会委員

目次

カルニチン欠乏症の診断・治療指針（要旨）	2
I. 診断指針	2
II. 治療指針	6
カルニチン欠乏症の診断・治療指針（本文）	11
1 はじめに（高柳正樹）	11
2 カルニチンとは（高柳正樹）	11
3 カルニチンの生理作用（高柳正樹）	12
4 カルニチンのホメオスタシス（高柳正樹）	15
5 カルニチン欠乏症の診断（位田忍）	20
6 カルニチン欠乏症の定義と分類（高柳正樹）	27
7 各病態におけるカルニチン欠乏症の概略と治療.....	29
7.1 一次性カルニチン欠乏症（大浦敏博）	29
7.2 先天代謝異常症によるもの（大浦敏博）	30
7.3 肝硬変・肝不全におけるカルニチン欠乏症（清水雅仁）	30
7.4 腎疾患に伴うカルニチン欠乏症（濱崎祐子・菅野義彦）	31
7.5 長期栄養管理が必要な病態における二次性カルニチン欠乏症（曹英樹・内田恵一）	33
7.6 神経・筋疾患及び精神疾患とカルニチン（渡邊誠司）	36
7.7 薬剤性カルニチン欠乏症（渡邊誠司・大浦敏博）	39
7.8 重症心身障害児（者）におけるカルニチン欠乏について（岩崎裕治）	48
7.9 レボカルニチン製剤とカルニチンを含んだ補助食品（別所一彦・大浦敏博・位田忍）	52
7.10 カルニチン補充療法に際し考慮すべき事項（位田忍）	56
8. 終わりに（位田忍）	57
9 引用文献.....	58

カルニチン欠乏症の診断・治療指針（要旨）

I. 診断指針

《カルニチン欠乏症とは》

カルニチン欠乏症は、《対象患者》に記載したような多岐にわたる病態で発症しうる。カルニチン欠乏症を診断・治療するには、本文に記載したカルニチンの生理的役割、カルニチンの生体内分布とホメオスタシスを理解する必要がある。カルニチンは食事から必要量の約75%が摂取され、生合成により約25%供給される条件的必須栄養（conditionally essential nutrient）である。体内のカルニチンのほとんどは骨格筋などの組織中に分布し、血中のプールはわずかである（約0.6%）。摂取の低下、吸収の低下、遊離カルニチンの排泄の増加や、有機酸・脂肪酸代謝異常症などにおいては大量に体内に蓄積するアシル CoA をアシルカルニチンとして尿中に排泄する際にカルニチン欠乏症が発症する。

診断は、「血中カルニチン検査」およびカルニチン欠乏症によく見られる「臨床症状・臨床徴候」、「一般臨床検査所見」の組み合わせで行う。また、やむを得ない場合は「治療的診断」も行われる。

《対象患者》

先天代謝異常症患者、バルプロ酸投与患者（てんかん患者、精神疾患患者、脳外科手術後の患者など）、腎不全により腹膜透析や血液透析治療を受けている患者、Fanconi 症候群患者、連続腎代替療法（continuous renal replacement therapy: CRRT）を受けている患者、経管栄養、完全静脈栄養（total parenteral nutrition: TPN）あるいは一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などによる栄養管理されている患者、ピボキシル基含有抗菌薬投与患者、抗がん剤投与患者（プラチナ製剤、アントラサイクリン製剤、アルキル化剤など）、肝硬変や肝不全患者、その他筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）患者など神経筋疾患患者、重症心身障害児（者）、食思不振症患者、高齢者、重症疾患、低栄養患者など、年令、基礎疾患や病態、筋肉量、処方薬、栄養形態や食事内容などからカルニチン欠乏が疑われる患者、あるいはカルニチン欠乏症を発症する可能性が高いと考えられる患者である。

《診断指針》

カルニチン欠乏症の診断の流れを「要旨 図 1」に示す。カルニチン欠乏症における「臨床症状・臨床徴候」や「一般臨床検査所見」は多岐にわたる。そのためカルニチン欠乏症のリスクがある場合は、「カルニチン欠乏症」も疑って、「血中カルニチン検査」を行う事が勧められる。その所見から「要旨 図 2」の基準にしたがって「カルニチン欠乏症」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」と診断する。

1. 臨床症状・臨床徴候：

カルニチン欠乏症が疑われる臨床症状・臨床徴候がある、あるいは過去にあり、その他の明確な原因が否定される場合。疑われる臨床症状としては、意識障害、けいれん、筋緊張低下・筋力低下・重度のこむら返り・重度の倦怠感、横紋筋融解症、脳症、空腹・感染で誘発される嘔吐、頻回嘔吐、精神・運動発達の遅延、体重増加不良、呼吸

の異常、心肥大・心筋症・心機能低下および突然死（あるいはその家族歴）、反復性 Reye 様症候群などである。

2. 一般臨床検査所見：

カルニチン欠乏症が疑われる一般臨床検査所見を有し、その他の明確な原因が否定される場合。疑われる臨床検査所見としては低ケトン性低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝機能異常（AST や ALT の上昇）および脂肪肝、血液ガス分析異常（pH、 HCO_3^- 、BE）、電解質異常（Na、K、Ca、Cl）、治療抵抗性の貧血などである。

3. 血中カルニチン検査^{注)}：

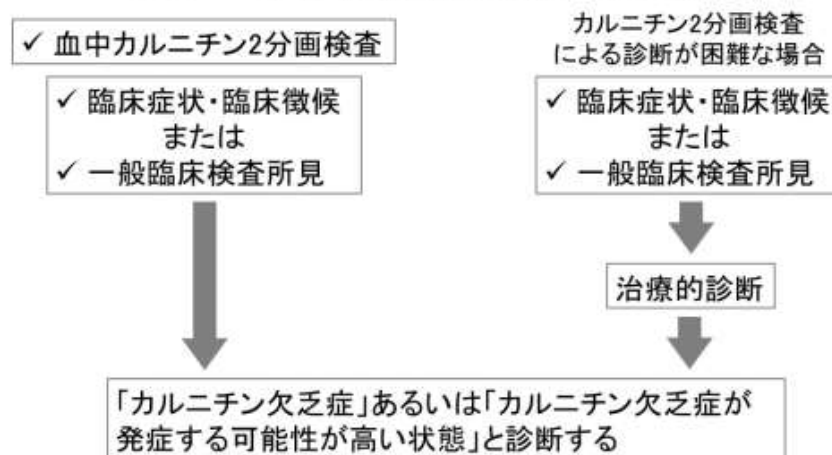
遊離カルニチン濃度が $<20 \mu\text{mol/L}$ の場合は「カルニチン欠乏症が発症している」、あるいは、「いつカルニチン欠乏症が発症してもおかしくない状態」と診断する。 $20 \leq$ 遊離カルニチン濃度 $<36 \mu\text{mol/L}$ （すなわち、遊離カルニチン値が基準値以下ではあるが極度には低下していない境界領域の状態）、あるいはアシルカルニチン/遊離カルニチン比が >0.4 の場合は「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断する。

注)：血中カルニチン検査には、タンデムマスによるカルニチンプロファイル分析（血中の遊離カルニチン濃度や各種アシルカルニチン濃度を分析すること）と、酵素サイクリング法を用いた診断検査薬を用いる血中カルニチン2分画検査の2種類が存在する。前者はアシルカルニチンの種類と濃度を分析できる特徴があり、先天代謝異常症の診断に有用で新生児マススクリーニングに導入されている。しかし、「先天代謝異常症が強く疑われる場合」のみ保険適用が認められており、また商業ベースで検査を受託している施設はない。一方、後者の血中カルニチン2分画検査は、総カルニチン濃度と遊離カルニチン濃度を各々2つのキットで測定し、その差からアシルカルニチン濃度を算出し、総カルニチン濃度、遊離カルニチン濃度、アシルカルニチン濃度を求める検査法である。院内で汎用自動臨床検査機器に載せて短時間に結果を出すこともでき、また検査受託機関に外注することもできる検査法である。平成30年2月から酵素サイクリング法を用いた「血中カルニチン2分画検査」が保険収載された。一定の条件があるが、カルニチン欠乏症が疑われる症例に関しては測定する事が勧められる。ただし、アシルカルニチンの種類は判別できず、どういう種類のアシルカルニチンが多いかはわからないという短所もある。そのため、先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症を診断・治療する際には前者のタンデムマスによるカルニチンプロファイル分析が必須である。一方、先天代謝異常症以外の原因で発症するカルニチン欠乏症の診断の場合は、後者の血中カルニチン2分画検査がより日常臨床に有用である。したがって本診断・治療指針では、血中カルニチン2分画検査を用いた血中カルニチン検査を取り上げることとする。今後、カルニチン欠乏を来しやすい重症心身障害児（者）などをはじめ、カルニチン検査が必須の病態への血中カルニチン測定のさらなる適応拡大が望まれる。

4. 治療的診断：

疾患により、臨床症状・臨床徴候および一般臨床検査所見があるが明確な他の原因を否定できず、血中カルニチン2分画検査による診断が困難な場合は、カルニチン補充を行い、臨床症状・臨床徴候の顕著な改善が認められればカルニチン欠乏症と診断する。

カルニチン欠乏症の診断の流れ



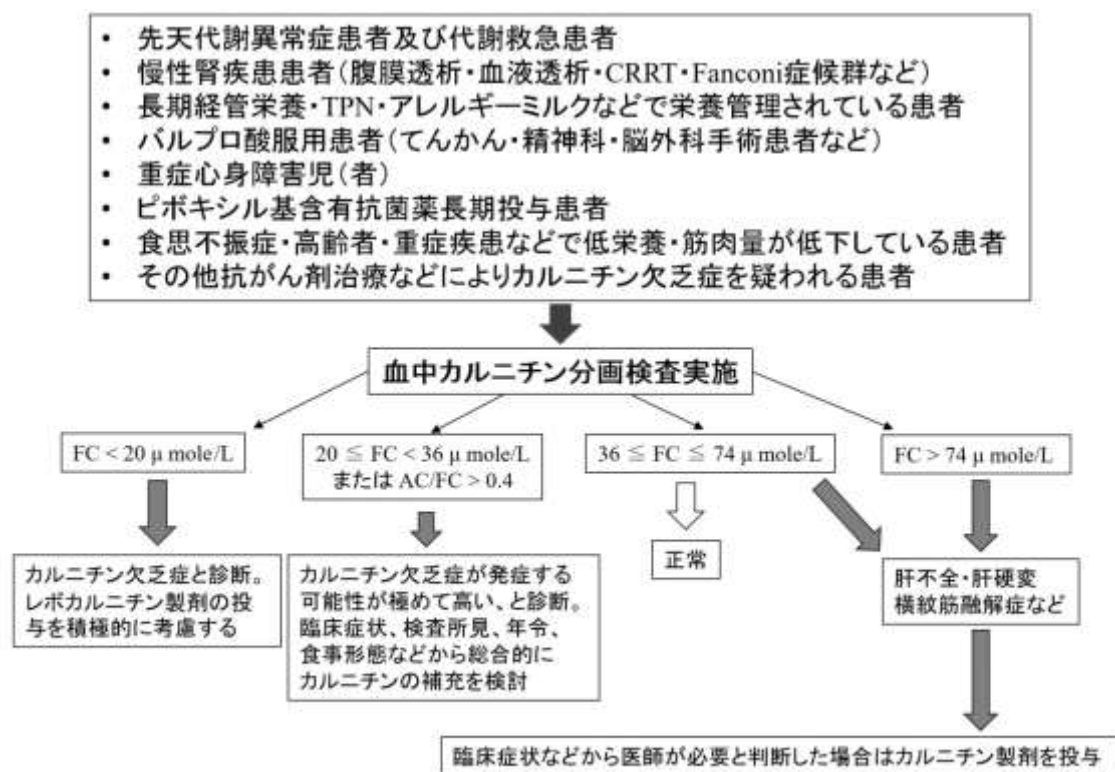
要旨 図 1 カルニチン欠乏症の診断の流れ

特に、血中カルニチン2分画検査法を用いて診断する場合、以下の点に注意する。

- ① 血中カルニチン濃度は年齢・性別・採血時間により変動がみられ、基準値はかなりの幅がある。本指針では血中カルニチン2分画検査法の基準値を中心に診断・治療法を説明する。
- ② 血中遊離カルニチン (free carnitine: FC) が $<20 \mu\text{mol/L}$ 、あるいは $>74 \mu\text{mol/L}$ の場合、カルニチン代謝の異常がある可能性が高い。
- ③ アシルカルニチン (acylcarnitine: AC) が $\geq 20 \mu\text{mol/L}$ の場合も明らかに異常である。特にこの場合、アシルカルニチン/遊離カルニチン比 (AC/FC) が >0.4 の場合は異常である (これを Carnitine insufficiency と呼ぶ。正常は ≤ 0.25)。多くの二次性カルニチン欠乏症において認められる。ミトコンドリア内に蓄積した毒性の高いアシル CoA に見合うだけの遊離カルニチンが不足している相対的欠乏により AC/FC が高値となる。蓄積したアシル CoA の毒性により種々の代謝異常・代謝障害が起こり、その解毒のため遊離カルニチンが使われ最終的には FC も低下し、二次性カルニチン欠乏症を発症する。
- ④ カルニチン欠乏症は無症候・無症状であっても空腹や飢餓・発熱・感染・嘔吐・激しい運動などエネルギー需要が増大した際に急激に発症する場合が多い。この場合、血中カルニチン2分画検査やアシルカルニチンプロファイル分析 (タンデムマス分析) が診断に有用であり治療開始の契機となる。
- ⑤ カルニチンの大部分は筋肉など組織に分布しており血中プールは約 0.6%と言われている。組織の細胞が破壊された病態などでは、カルニチン欠乏症であっても血中遊離カルニチンが低下していない、あるいは高値である場合も報告されている (肝不全・肝硬変患者、横紋筋融解症、重度の肝機能異常を伴う食思不振症など)。
- ⑥ 臨床症状・臨床徴候の“意識障害・けいれん”や“心筋症”、臨床検査値異常の“高アンモニア血症”などは、カルニチン欠乏症以外の病因・病態でも発症しうる。この場合、血中カルニチン2分画検査、アシルカルニチンプロファイル検査 (タンデムマス分析) や他の所見などから総合的にカルニチン欠乏症の診断を行う。

- ⑦ カルニチンの補充に関しては、レボカルニチン製剤や自然流動食（ミキサー食）などを総合的に判断して用いること。また、治療が必要な場合は、積極的にレボカルニチン製剤を使用し、カルニチン欠乏リスクが高い場合は維持期にもカルニチン製剤や自然流動食（ミキサー食）などを活用し、欠乏状態に陥らないよう注意する事。
- ⑧ 「臨床症状・臨床徴候」、「一般臨床検査所見」では他の原因が除外できず、血中カルニチン検査を待たずに、「治療的診断」を行うこともあり得る（たとえば急性脳症発症時や肝性脳症など）。

以下に血中カルニチン 2 分画検査診断薬を用いたカルニチン欠乏症の診断・治療の流れを示す。



FC: 遊離カルニチン濃度、AC: アシルカルニチン濃度、CRRT: continuous renal replacement therapy(連続腎代替療法)、TPN: total parenteral nutrition(経静脈栄養)

要旨 図 2 血中カルニチン 2 分画検査とカルニチン欠乏症の診断・治療

5. カルニチン補充後のモニタリング：

カルニチン製剤を投与すると、疾患により違いはあるが、見かけ上の血中カルニチン値は上昇する。ただし、カルニチン製剤投与はあくまでも補充療法であり、カルニチン欠乏のリスクがある患者では、臨床症状・検査所見、摂食状況、年齢・体格などを考慮して欠乏状態に応じた継続的な補充が必要である。なお、カルニチン製剤の投与中止は、前述のモニタリング項目、およびカルニチン欠乏症再発のリスクなどを総合的に判断し慎重に行うことが望ましい。現時点ではカルニチン投与時のモニタリングに関する報告は限定的であり、今後の検討課題である。

II. 治療指針

カルニチン欠乏症の治療の概略

先天代謝異常症によるカルニチン欠乏の中で、新生児マススクリーニング対象疾患等においてカルニチン欠乏症である、あるいは発症の恐れが極めて高いと診断された場合は、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』（診断と治療社）¹⁰⁾ に準じて診断・治療する。

先天代謝異常症以外の原因で発症するカルニチン欠乏症は、以下の病態で発症しやすいと考えられている。

- カルニチンを多く含んだ肉類や乳製品などの食事摂取の制限...経管栄養・TPN・一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などカルニチンを含まない栄養剤の長期摂取患者など
- カルニチンが吸収される腸の疾患...短腸症候群、炎症性腸疾患や消化管外科手術後の患者など
- カルニチンの尿細管からの再吸収障害、腎不全...Fanconi 症候群患者、腎透析療法を受けている患者、連続腎代替療法（CRRT）患者など
- カルニチン欠乏症を起こすことが報告されている薬剤（バルプロ酸、ピボキシル基含有抗菌薬、抗がん剤など）が投与されている患者など
- 上記の病態を併せ持つ重症心身障害児（者）など

カルニチン補充療法

臨床症状・検査所見から「カルニチン欠乏症」、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」と診断された場合、レボカルニチン製剤を投与する（カルニチン補充療法と呼ぶ）。カルニチン補充療法の意義は、長鎖脂肪酸の運搬体である遊離カルニチンを補充するだけでなく、蓄積した毒性を持ったアシル CoA のアシル基を受け取りアシルカルニチンとしてミトコンドリア外、細胞外、体外に排出し、種々の代謝に必要な遊離 CoA プールを維持することである。

カルニチン補充療法に際し考慮すべき事項

カルニチン補充療法を開始する際には、以下の事項を考慮してレボカルニチン製剤の投与方法、投与量、投与ルート、投与期間を決定する。

1. 原疾患やカルニチン欠乏を起こす原因の継続性

先天代謝異常症や透析治療など原因が継続する場合は、原則としてカルニチン補充療法を継続することが必要となる。ただし十分に補充されたのちの減量が可能な場合もある。ピボキシル基含有抗菌薬投与など一定期間の薬剤投与によるカルニチン欠乏症の治療・予防であればレボカルニチン製剤の投与期間は症状発症時や発症が危惧される時期にのみに限られる。

2. 急性期と慢性期

カルニチン欠乏症の治療に際し、急性期と慢性期の治療法が異なる場合がある（投与量や剤型の選択）。

3. カルニチン欠乏症の重症度

カルニチン欠乏症の重症度によってレボカルニチン製剤の投与量は異なる。同一疾患名でも患者個々の重症度によってレボカルニチン製剤の投与量は異なる。重症例では高用量を投与し、臨床症状などの回復後に減量を考慮する。

4. 個々の患者複合要因

同一の原疾患であっても、年齢、性別、罹病期間、食事の量や栄養形態、筋肉量、併用薬、合併疾患などによりレボカルニチン製剤の投与量は異なる。たとえばカルニチントランスポーター（OCTN2）の遺伝的変異による一次性カルニチン欠乏症の場合では、その変異の起こす重篤度により投与量が大きく異なる。

5. 治療の緊急性

緊急性を有する場合は高用量、あるいは場合によっては静注製剤を投与する必要がある。病態が安定した段階で、低用量に切り替える、あるいは静注製剤から経口剤に切り替える。

6. 最適の剤型選択

レボカルニチン製剤には、錠剤、内用液剤、静注製剤があり、年齢や病態により最適な剤型を選択する。以下、大塚製薬株式会社のレボカルニチンのフリー体製剤であるエルカルチン[®]FFの場合を記す。

錠 剤…エルカルチン[®]FF 錠 100 mg：乳幼児・小児や頻回分割投与に使用
エルカルチン[®]FF 錠 250 mg 錠：青少年、成人

内用液剤…エルカルチン[®]FF 内用液 10%（10ml 中レボカルニチン 1000 mg含有）
：経管栄養への補給や高齢者で錠剤服用が困難な場合など

静注製剤…エルカルチン[®]FF 1000 mg（1管 5ml 中レボカルニチン 1000 mg含有）
：先天代謝異常症の急性期、代謝救急・肝性脳症・バルプロ酸中毒など意識がなく経口投与できない場合、血液透析患者など

なお、現在は下記の後発医薬品のレボカルニチン製剤（いずれもレボカルニチン塩化物錠）が市販されている。

日医工株式会社	：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「日医工」
扶桑薬品工業株式会社	：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「フソー」
コーアイセイ株式会社	：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「イセイ」
株式会社陽進堂	：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「YD」

7. 複数の栄養素の欠乏

カルニチン欠乏症を起こす種々の病態は、カルニチンだけではなく、他の栄養素・微量元素・ビタミン類などの欠乏も起こりやすい（経管栄養管理の重症心身障害児のセレン欠乏、亜鉛欠乏、ヨウ素欠乏、透析患者の鉄欠乏・亜鉛欠乏、ビタミンD₃欠乏、一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳摂取患者のビオチン欠乏など）。こうした複数の欠乏による臨床症状改善についてはエビデンスが確立されにくい分野であるが、他の因子の欠乏なども含めて積極的に診断・治療する必要がある。

8. カルニチンを含む食品や自然流動食（ミキサー食）の補充

医薬品としての経腸栄養剤の多くにはカルニチンが含まれていない。カルニチン欠乏が栄養法に起因している場合は、カルニチンを含む食品や自然流動食（ミキサー食）の補充を考慮する必要がある。

9. 発症年齢層

カルニチン欠乏症は、生合成量が少なく、また貯蔵部位である筋肉量が少ない小児で発症しやすいが、決して小児のみに特有のものではない。またカルニチン欠乏症を引き起こす原因が継続すれば、小児から成人まで幅広い年齢層で発症しうる（たとえば先天代謝異常症や重症心身障害者の経管栄養、腹膜透析や血液透析などは生涯にわたり発症リスクがあり、バルプロ酸は成人患者にも幅広く使われている）。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

肝硬変に対するカルニチン補充療法

肝硬変に対してカルニチン補充療法を開始するにあたり、血中カルニチン値を測定することは望ましいが、たとえ値が正常域や高値の場合でも、肝硬変患者は相対的カルニチン欠乏状態に陥っている可能性は否定できない。臨床症状・臨床徴候やアンモニア値、サルコペニアの合併等を総合的に判断し投与を開始する。

肝性脳症に対しては、レボカルニチンとして 750～1,500 mg/日 (エルカルチン FF®) を分 2 または分 3 で経口投与する (成人量)。特に高アンモニア血症を伴う場合は、3 ヶ月を目安とし 1,500 mg/日の投与を行う。こむら返りに関しては、750～1,000 mg/日を分 3 または分 4 (就寝前追加) で投与する。750 mg 投与群より 1,000 mg 投与群において症状の消失率が高く、就寝前投与を追加することでより症状が改善したとの報告がある¹¹⁰⁾。肝性脳症に対してカルニチンを静脈内投与した症例報告はあるが、用量・投与方法等に関しては確立されておらず、有効性も含め今後の検証が必要である。

透析による欠乏症の場合

血液透析 10-20 mg/kg/回を透析終了後に静注

腹膜透析 10-20 mg/kg/日から経口投与開始し、データを見ながら投与量を調節する
(腹膜透析患者に対しては文献や教科書的な記載がなく、経験的な投与方法である)

Fanconi 症候群 30-120 mg/kg/日 経口投与

カルニチンを含まない TPN、経腸栄養剤への補充

・TPN への補充 (新生児、手術後の栄養管理など)

2～5 mg/kg/日 (必ず静注剤を使用)

・経腸栄養剤への補充 (高齢者の経管栄養による栄養管理など)

5 mg/kg/日 (基本的に内用液剤を使用)

(なお、バルプロ酸ナトリウム併用時ならびに重症心身障害児(者)は次項以降を参照)

神経・筋疾患及び精神疾患にともなうカルニチン欠乏症

投薬として、3-10 mg/kg/日、食事からの摂取として、1-4 mg/kg/日²²³⁾

急性脳症など、ミトコンドリア機能障害が強い場合は、投薬として代謝疾患と同等の 30-100 mg/kg/日が必要と考えられる。

また、ADHD では、100 mg/kg/日 (最大 4 g) の有効の報告がある。²³¹⁾

いずれの場合も投薬は、1 日 2-3 回に分け、先に述べたトランスポーターの限界があるため、1 回投与量は最大でも 2 g を超えない事が望ましい。最大 4-6 g/日²³⁰⁾ の有効の報告がある。

(なお、バルプロ酸ナトリウムによる薬剤性カルニチン欠乏症は別項を参照のこと)

バルプロ酸ナトリウムによる薬剤性カルニチン欠乏症

バルプロ酸の副作用の予防や治療

・予防的投与 (リスクファクターの無い小児など)

10-20 mg/kg/日 あるいは 100-300 mg/日、成人の場合は 250 mg-750 mg/日

・バルプロ酸誘発肝毒性 (valproate-induced hepatotoxicity: VHT) /バルプロ酸誘発高アンモニア性脳症 (valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: VHE) の治療 (意識障害がない場合)

50-100 mg/kg/日 経口投与 (6 時間ごと、最大 1 日 3 g まで、重症度に応じ適宜増減)

・意識障害がある場合 (経口投与できない時)

初期ローディングとして 100 mg/kg 静脈内投与 (最大 6 g まで)、その後 4-6 時間ごとに 15 mg/kg を追加。アンモニア値が低下したら経口に切り替える。(バルプロ酸中毒例もこれに準じ、投与量を適宜増減する)

ピボキシル基含有抗菌薬投与による低血糖発作など

ガイドラインなどはないがこれまでの症例報告から以下を提案する

1. 経口投与可能な場合

カルニチン製剤の 40-60 mg/kg/日 を投与（投与期間は抗菌薬の投与期間によって異なるが、少なくとも臨床症状や血清遊離カルニチン値が正常値になるまで投与が必要）。

2. 意識障害があり経口投与ができない場合や重篤で緊急対処が必要な場合

初期投与量として 100 mg/kg（最大 6 g まで）を静脈内投与し、その後 4 時間ごとに 15 mg/kg を追加投与する。

経口投与可能になり症状が安定してきた場合、1. に準ずる。

3. これらの抗菌薬をやむを得ず長期投与する場合の予防的カルニチン補充については、現時点で報告がない。血中カルニチン 2 分画検査や血糖検査を定期的に行い、臨床症状・臨床徴候に注意する。

重症心身障害児(者)におけるカルニチン補充

栄養剤として、補充に用いる場合は、2-10 mg/kg/日、カルニチン製剤として治療に用いる場合は 20-50 mg/kg/日（患児の状況に合わせて製剤の選択も必要）

ただし、カルニチン製剤の投与量については、患児(者)の栄養状態やカルニチン欠乏状態、抗てんかん薬や抗菌薬の使用などを考慮して総合的に判断する事が望まれる。

また、血中カルニチン 2 分画検査などを定期的に行い、臨床症状・臨床徴候に注意する。

なお、添付文書上のエルカルチン[®]の用法及び用量を下記に記載する。

【経口薬】

通常、成人には、レボカルニチンとして、1 日 1.5-3 g（15-30 mL）を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。通常、小児には、レボカルニチンとして、1 日体重 1 kg あたり 25-100 mg（0.25-1 mL）を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

【点滴静注】

通常、レボカルニチンとして 1 日体重 1 kg あたり 50 mg を 3-6 時間ごとに、緩徐に静注（2-3 分）又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日の最大投与量は体重 1 kg あたり 300 mg とする。血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重 1 kg あたり 10-20 mg を透析終了時に、透析回路静脈側に注入（静注）する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

《本診断・治療指針の適用に際し考慮すべき事項》

先天代謝異常症に関しては、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』（診断と治療社）¹⁰⁾ に準じて診断・治療すること。先天代謝異常症の診断においては、基本的にタンデムマス分析法による遊離カルニチン測定と疾患特異的な各種アシルカルニチンの定量が確定診断と治療法決定に重要である（アシルカルニチンプロファイル分析）。先天代謝異常症の診断や治療に関しては、必ず専門家の協力を得ながら行う事が望ましい。その際日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』（診断と治療社）や本診断・治療指針を参照すると良い。長鎖脂肪酸代謝異常症が疑われる場合は、急性期のレボカルニチン製剤の静注投与は禁忌とされているなど疾患特有の注意が必要であり、先天代謝異常症の専門家の指導のもと治療をすすめるべきである。日本先天代謝異常学会のホームページに疾患毎の精密検査施設一覧、検査項目、必要検体、担当者名および連絡先が記載されている（<http://jsimd.net/iof.html>）。先天代謝異常症の確定診断後に血中カルニチン 2 分画検査を実際の先天代謝異常症の治療に臨床応用する際は本診断・治療指針が参考となる。

各々の病態におけるカルニチン欠乏症の発症メカニズムや治療法の詳細については、以下の『本文』に詳述する。

カルニチン欠乏症の診断・治療指針（本文）

1 はじめに

種々の先天代謝異常症において重篤なカルニチン欠乏症が発症することが多く、その治療においてその他の治療法とともにカルニチン欠乏症の診断・治療も重要である。そのため、この分野でカルニチン欠乏症の疾患概念がまず確立し、診断・治療の研究が進んできた^{1,2,3)}。


一方で、先天代謝異常症以外の分野でも、肝硬変や肝不全患者、食思不振症患者、その他高齢者などの低栄養患者、腎不全患者（透析患者、Fanconi 症候群患者、CRRT を受けている患者など）、カルニチンを含まない経管栄養、完全静脈栄養（TPN）、あるいは一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などで栄養管理されている患者、カルニチン欠乏を起こす薬剤投与を受けている患者（バルプロ酸、ピボキシル基含有抗菌薬、抗がん剤など）、重症心身障害児（者）など様々な後天的医学的原因、あるいは医原性の原因によりカルニチン欠乏症が発症することがあり、日常臨床で必ずしも稀ではなく、医師がカルニチン欠乏症を正しく診断して治療する必要があることが注意喚起されている⁴⁾。

海外では 1970 年代に種々の病因によりカルニチン欠乏症が発症することが報告され、1980 年代に一次性および二次性カルニチン欠乏症に対するカルニチン補充療法が承認された。これに対し、本邦では、1990 年に「プロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症におけるカルニチン欠乏症の改善」に対してのみレボカルニチン製剤の適応が承認された^{5,6)}。これらの疾患以外の原因で発症するカルニチン欠乏症についてはやむを得ず適応外で使用される状況であった。こうした中で、日本先天代謝異常学会や日本小児科学会の要望が発端となって、レボカルニチン製剤が『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』の開発要請品目の一つに挙げられ、2011 年 3 月 10 日に「カルニチン欠乏症」へ適応症が拡大され、様々な原因によるカルニチン欠乏症に錠剤が使用可能になり、用法・用量も拡大された。その後 2013 年 2 月に静注剤および内用液剤が開発され、急性期患者や透析患者、小児あるいは経管栄養患者にも投与しやすくなった^{7,8,9)}。

カルニチン欠乏症の診断に不可欠の血中カルニチン測定はこれまで「先天性有機酸代謝異常症などが強く疑われた患者」に対して、「タンデムマスを用いた血中カルニチン分析」のみが保険適用されていた。平成 30 年 2 月から酵素サイクリング法を用いた「血中カルニチン 2 分画検査」が保険収載された。この測定法は小児の経腸栄養管理患者、人工乳もしくは治療用特殊ミルクを使用している小児の患者、透析患者やバルプロ酸投与患者などのカルニチン欠乏症に対しても保険適用されている。この 2 つの血中カルニチン測定法はそれぞれ利点・欠点があるので対象疾患や検査目的などを考慮していずれかを選択する必要がある。

なお、「要旨」に記載したように、先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症に関しては、日本先天代謝異常学会編集『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』を参照していただきたい¹⁰⁾。

2 カルニチンとは

カルニチン（carnitine、4-トリメチルアミノ-3-ヒドロキシ酪酸、4-トリメチル-3-ヒドロキシブチロベタイン、 1) は、1905 年に牛の筋肉抽出液中より発見された分子量 161.20 の生体

内物質である^{11,12,13}。チャイロコメノゴミムシダマシ (*Tenebrio molitor*) という昆虫の幼虫がサナギに変態する際に必須の栄養素であることがわかり、当初ビタミン B_T と呼ばれた。その後、ヒトでは肝臓、腎臓、脳などで生合成されることがわかりビタミンではないがビタミン様物質と言われることがある^{14,15}。また有機化学的にはアミノ基に近い四級アミンとカルボン酸が存在することから、アミノ酸の一種とも呼ばれることがあるがタンパク質を構成しているアミノ酸ではない。広範囲の生物体に分布しており、生物学的活性のあるのはL-体のみであり、D-体は逆に拮抗作用を示すので、DL-体（ラセミ体）の医薬品は使用すべきではない^{16,17}。本邦ではいまだに DL-カルニチン製剤が医薬品として承認されているが（「エントミン[®]注 200 mg」、効能・効果は「消化管機能低下のみられる慢性胃炎」）、海外では 1984 年に FDA がラセミ体を L-体のみ製の製剤に切り替えるように指示を出したためラセミ体は使われていない。本文中では特に断りのない限りカルニチンあるいはカルニチン製剤といえはレボカルニチン（L-カルニチン）製剤のことを示す。

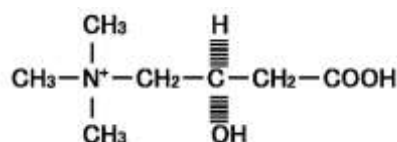


図 1 レボカルニチン(L-カルニチン)の構造式

3 カルニチンの生理作用

3.1 カルニチンの生理・生化学的作用

カルニチンの生理作用については 1960 年代から数多くの研究があり、現在までに表 1 のような生理作用があることがわかっている^{12,18,19,20,21,22,23,24}。

表 1 カルニチンの生理・生化学的作用

1. 長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への輸送に必須で、長鎖脂肪酸のβ酸化によるエネルギー代謝(ATP産生)を促進する。
2. 細胞内のアシル CoA/CoA 比率の調整により、種々の代謝に重要な遊離 CoA プールを維持する。
3. 有機酸代謝異常症や種々の病態で蓄積する有害なアシル CoA のアシル基と結合し、アシルカルニチンとなって細胞外、尿中へ排泄する内因性解毒剤として作用する。
4. スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンパーオキシダーゼ、カタラーゼなどの抗酸化酵素の発現増強作用、アポトーシス抑制作用などにより、抗酸化作用、抗炎症作用、生体膜安定化作用、線維化抑制作用などを発揮する。

1. 長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への輸送に必須で、長鎖脂肪酸のβ酸化によるエネルギー代謝(ATP産生)を促進する。

カルニチンは、長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への輸送に必須であり、長鎖脂肪酸のβ酸化による細胞のエネルギー代謝、ATP産生にとって極めて重要な物質である。カルニチンの役割は、ミトコンドリア膜において数種類の酵素とともにカルニチン回路ある

いはカルニチンシャトルと呼ばれる長鎖脂肪酸輸送システムを形成し、脂肪酸からのエネルギー産生に重要な働きを担っている(図 2)。細胞膜にはカルニチントランスポーターOCTN2が存在し、これを介して細胞外濃度の 20-50 倍に濃縮される。遊離脂肪酸はミトコンドリア外膜の長鎖アシル CoA シンセターゼ (LCAS) によりアシル CoA となりミトコンドリアの外膜と内膜の間のスペースへ運ばれる。ここでアシル CoA とカルニチンが、ミトコンドリア外膜内側に局在するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-I) の働きでアシルカルニチンとなり、ミトコンドリア内膜にあるカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) の働きでミトコンドリア内膜内のマトリックスに運ばれる。

このアシルカルニチンは、ミトコンドリア内膜の内側に局在するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-II) により再びカルニチンと長鎖脂肪酸に分かれ、脂肪酸はミトコンドリアマトリックス内のβ酸化系に入ってエネルギー産生に利用される。遊離カルニチンはCACTを介して膜間隙へ戻っていく。この際、遊離カルニチンとアシルカルニチンが逆方向に輸送される(アシルカルニチンが内向きの場合も外向きの場合も)。遊離カルニチンの絶対的低下(carnitine deficiency)、あるいは蓄積したアシル CoA 量に見合った遊離カルニチンが不足(carnitine insufficiency)するとこの回路が回らなくなる。

図 2 にこの長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの転送システム(カルニチンサイクル)を簡単に示したシエーマを示す。

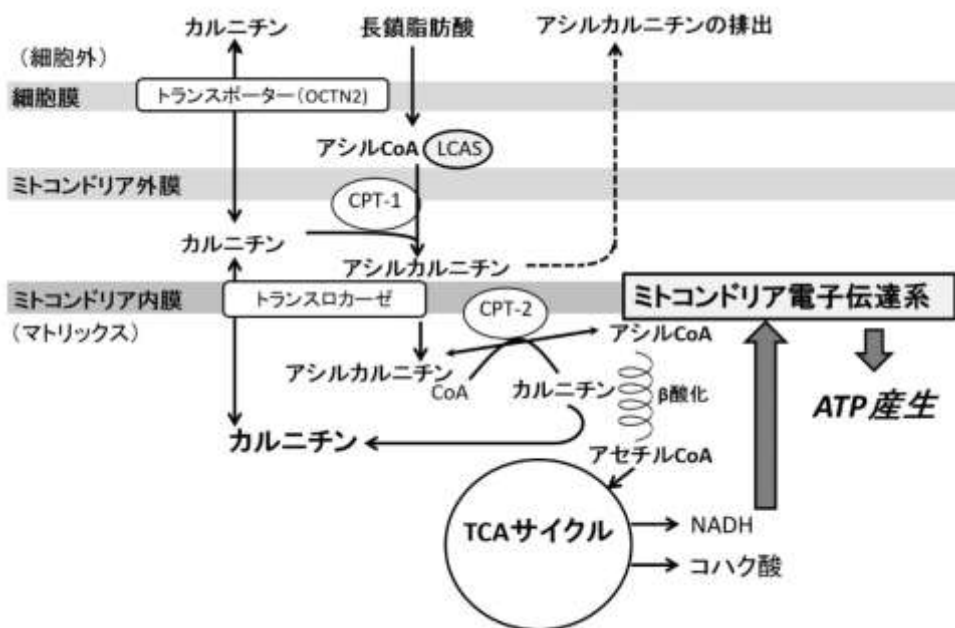


図 2 カルニチン回路と脂肪酸酸化によるエネルギー代謝

LCAS: 長鎖アシル CoA シンセターゼ、CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ
トランスロカーゼ: カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ (CACTともいう)

2. 細胞内のアシル CoA/CoA 比率の調整により、種々の代謝に重要な遊離 CoA プールを維持する。

また、カルニチンは、ミトコンドリア内のアシル CoA/遊離 CoA の比率を調節しており、量的にも限られている遊離 CoA プールの維持に重要な役割を果たしている。カルニチンはアシル CoA からアシル基を受け取りアシルカルニチンとなるときに遊離 CoA をレスキューすることになる。つまり、カルニチンが欠乏すると結果的に遊離 CoA プールが維持できなくな

り、脂肪酸代謝だけではなく、糖新生、尿素回路、解糖系、TCA 回路などにも悪影響を与える。

この遊離 CoA の枯渇した病態を CoA sequestration syndrome と呼ぶ研究者もいる。

3. 有機酸代謝異常症や種々の病態で蓄積する有害なアシル CoA のアシル基と結合し、アシルカルニチンとなって細胞外、尿中へ排泄する内因性解毒剤として作用する。

有機酸代謝異常症などで蓄積した細胞毒であるアシル化合物（たとえばプロピオン酸血症におけるプロピオニル CoA など）は、本来は代謝中間体であり蓄積することはないが、先天代謝異常症など種々の病態で大量に蓄積するとミトコンドリア内の様々な酵素を阻害し、細胞毒性を発揮する^{25,26}。そのため生体は遊離カルニチンを利用して、蓄積したアシル CoA をカルニチンエステルのアシルカルニチンとして細胞内より除去し最終的に尿中へ排泄する。すなわち遊離カルニチンは内在性の解毒剤の役割をもっている。先天代謝異常症などで大量に蓄積する中間代謝物の解毒のために遊離カルニチンが大量に使われると細胞内のカルニチンが欠乏し、カルニチンのエネルギー代謝や遊離 CoA プール維持の機能が不十分となり、肝臓、脳、骨格筋、心筋など種々の臓器で様々な臨床症状・臨床徴候、一般臨床検査値異常が認められるようになる。これが二次性カルニチン欠乏症である（詳細は後述）。

4. スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンパーオキシダーゼ、カタラーゼなどの抗酸化酵素の発現増強作用、アポトーシス抑制作用などにより、抗酸化作用、抗炎症作用、生体膜安定化作用、線維化抑制作用などを発揮する。

4 番目のカルニチンの作用は、比較的近年になって見出されたもので、生体膜修復作用、酸化ストレス軽減作用、抗炎症作用、抗アポトーシス作用などが、種々の細胞やミトコンドリアを持っていない赤血球などでも報告されており、カルニチン欠乏によりこれらの作用が減弱して発症する病態などが注目されている。こうした作用は Nuclear factor erythroid -2 related factor 2 (Nrf2)を介して発揮されることがわかってきたが²⁷、これらの作用の様々な分野での臨床上の重要性については、今後のさらなる研究が待たれる^{24,28,29}。

3.2 カルニチンとエネルギー産生

カルニチンの生理・生化学作用のところで述べたように、カルニチンサイクルでミトコンドリア内に運ばれた長鎖脂肪酸はβ酸化により最終的にはアセチル CoA となり、TCA 回路に供給される。1 分子のアセチル CoA は TCA 回路を一めぐりする間に、3 分子の NADH と 1 分子の FADH₂ と 1 分子の GTP を生み出す。この NADH₂ と FADH₂ が電子伝達系に受け渡され ATP 産生が行われる³⁰。これら全過程を呼吸鎖 (respiratory chain) という。

1 分子 16 炭素のパルミチン酸はβ酸化で 8 分子のアセチル CoA と 7 分子の NADH および FADH₂ を生み出す。さらに TCA 回路をめぐることで合計 31 NADH および 15 FADH₂、8 GTP となる。これにより合計 108 ATP が得られる。1 分子のパルミチン酸からはパルミトイル CoA 産生の時の 2 ATP を引いて 106 ATP が作り出される。

何らかの理由で低カルニチン血症が生じた場合やカルニチンサイクルを構成する酵素の先天的な異常などがある場合は、長鎖脂肪酸がβ酸化機構に供給されないのでアセチル CoA の産生が低下し、さらに TCA 回路からの NADH₂ と FADH₂ 供給が止まり、呼吸鎖でのエネルギー

一(ATP)産生低下が起きることが考えられる。

また代謝異常が生じ異常な中間代謝産物が蓄積したとき、フリーカルニチンが低値の場合にはカルニチンエステル産生による解毒作用が働かないため、蓄積した中間代謝産物によるミトコンドリア機能の二次的低下が生じることが知られている。この時には呼吸鎖の機能が低下することになりエネルギー(ATP)産生能のより一段の低下が生じる。

さらに低カルニチン血症の時には細胞内のアシル CoA/CoA 比率の調整機能が破綻し、種々の代謝に重要な遊離 CoA プールを維持することができなくなり、すべての細胞内の化学反応が停止することが考えられる。このこともミトコンドリアのエネルギー(ATP)産生を著しく低下させることになる。

エネルギー産生不足がおきれば例えば細胞膜の各種のトランスポーターなどの機能は低下、停止し、もちろんその他の多くの生化学的反應は低下、停止するので最終的には細胞は死に至る。

エネルギー産生の遺伝的障害のあるミトコンドリア病などにおいては、エネルギー枯渇により各種の生化学的反應が低下している。このために中間代謝産物が蓄積してその解毒やアシル CoA/CoA 比率の調整機能などにより低カルニチン血症が生じることが多い。この低カルニチン血症がさらにミトコンドリア機能低下をきたし、悪循環となり病態をさらに悪化に導くことになる。

カルニチン欠乏による低血糖や多臓器不全は多くはこのエネルギー産生の低下によるものと考えられる。これをエネルギークライシスと呼ぶこともある。

4 カルニチンのホメオスタシス

4.1 概略

カルニチンが豊富に含まれているのは赤身の肉類、魚、乳製品などで、通常、成人で1日必要量の約75%が食事から供給される。残りの25%は体内(肝臓、腎臓、脳)で生合成される^{15,22,30}。カルニチンは、主として骨格筋、心臓、肝臓などの組織に存在する³¹(表2)。

生体内におけるカルニチンの分布とホメオスタシスについて

図3にまとめた。生体内カルニチンプールは小児の場合は約50 mmol、70 kgの男性で約100 mmolとされており、その約98%は骨格筋や心筋の筋肉中に、残り約1.6%は肝臓、腎臓に、0.6%は細胞外液中に存在する^{32,33,34,35}。細胞内のカルニチン濃度は、細胞膜に存在するNa⁺依存的高親和性カルニチントランスポーター(カルニチントランスポーター; OCTN2)により細胞外液の20-50倍高く維持されている^{31,33}。遊離カルニチンは分子量が161.2でタンパク結合もなく腎糸球体からろ過されるが、90%以上が腎尿細管のカルニチントランスポーターにより再吸収される^{30,36}。アシルカルニチンはあまり再吸収されず尿中へ排泄される。カルニチンの生体内プールの大部分は骨格筋に存在し、それが血中濃度と平衡関係になっていると考えられる。したがって、小児と成人や性別による血中遊離カルニチン濃度の差は骨格筋量の違いによると考えられている。食事や生合成により体内に入ったカルニチンは血中プールを介して骨格筋や心筋、肝臓などの組織に分布する。

表 2 ヒト臓器、組織中のカルニチン濃度

臓器・組織	カルニチン濃度
	総カルニチン：40-60 $\mu\text{mol/L}$
血清	遊離カルニチン：35-50 $\mu\text{mol/L}$ アシルカルニチン：< 15 $\mu\text{mol/L}$
肝臓	1000-1900 nmol/g tissue
心臓	3500-6000 nmol/g tissue
骨格筋	2000-4600 nmol/g tissue
脳	200-500 nmol/g tissue

(文献 31 より引用)

この際、カルニチン欠乏症を考える上で重要なことは、骨格筋量が少ない乳幼児、女性、高齢者、重症心身障害児(者)、サルコペニアや悪液質を伴った患者では、体内カルニチンプールが少ないため、カルニチン欠乏症に陥りやすいということである。また、血中のカルニチンプールサイズは約 0.6%と極めてわずかであり、血中の遊離カルニチン濃度測定が必ずしも組織のカルニチンの状態を反映しない場合もあることを認識する必要がある(肝不全や肝硬変患者、横紋筋融解症を発症した患者、重度の食思不振症患者、CPT-1 欠損症など)。

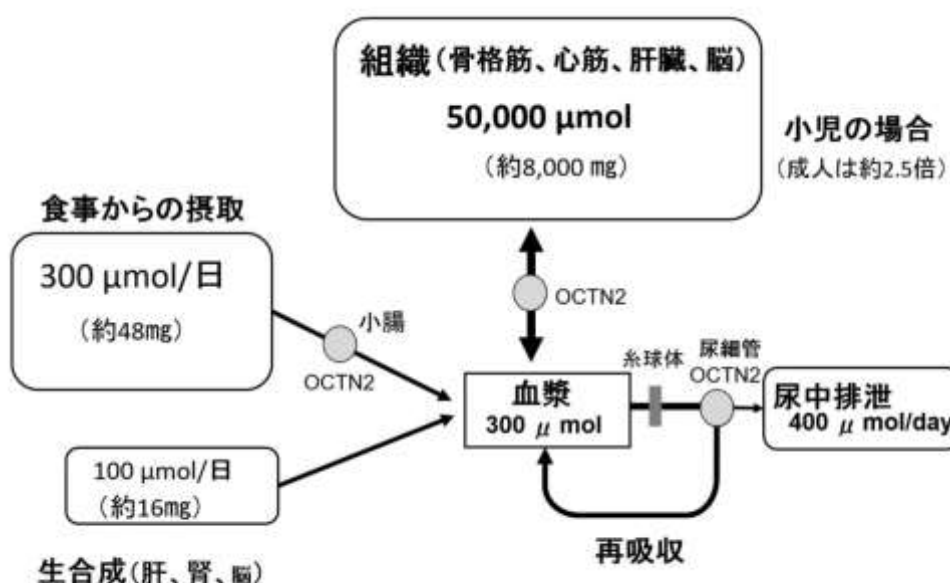


図 3 カルニチンの体内分布とホメオスタシス(文献 30 より引用改変)

以上のことから、カルニチンのホメオスタシスを決定する主な要因は、主に①食事からの摂取量、②生体内での生合成量、③腎臓からの排泄量、④腎尿細管再吸収に影響する病態など、の4つの要因で規定される(

図 3)。

4.2 食事からの摂取

主な食品のカルニチン含量を表 3 に記す³⁷⁾。

表 3 食品中のカルニチン含量

食品	カルニチン含量 (mg/100g)	食品	カルニチン含量 (mg/100g)
羊肉(マトン)	208.9	アボカド	12.2
牛肉(ランプ)	130.7	クルマエビ	9.3
子羊肉(ラム)	80	マグロ(赤身)	4.5
豚肉(ロース)	69.6	牛乳	3.4
牛肉(ヒレ)	59.8	小麦胚芽	1.1
鶏肉(もも)	32.8	サツマイモ	0.9
あさり	23.8	鶏卵	0.8
かき	23.1	小麦	0.4
タイ	19.6	ブロッコリー	0.3
サンマ	16.6	パン	0.2
アジ	14.3	ピーナツ	0.1

(文献 37 より引用)

カルニチンは特に赤身の肉類や乳製品に多く含まれ、日常的にこうした食品の摂取が少ないタンパク質摂取制限をしている患者（慢性腎不全患者、肝硬変患者）、食思不振症患者、高齢者などでは欠乏しやすい。また、主な医薬品の経管栄養剤や TPN、一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などの治療用特殊ミルクにはカルニチンが添加されていないものが多く、これらの栄養剤のみで長期間栄養管理されている患者は、カルニチン欠乏症を起こしやすいことに注意が必要である^{38,39,40,41}。

4.3 カルニチンの生合成

通常健康人では、カルニチンの一日の必要量の約 25% が生体内での生合成から供給される^{15,22,30}。カルニチンは、食品の蛋白質中の 2 つの必須アミノ酸のリジンとメチオニンによってヒトの体内で数種類のステップによって生合成される^{12,22,42,43,44,45}。その生合成経路を図 4 に示す。

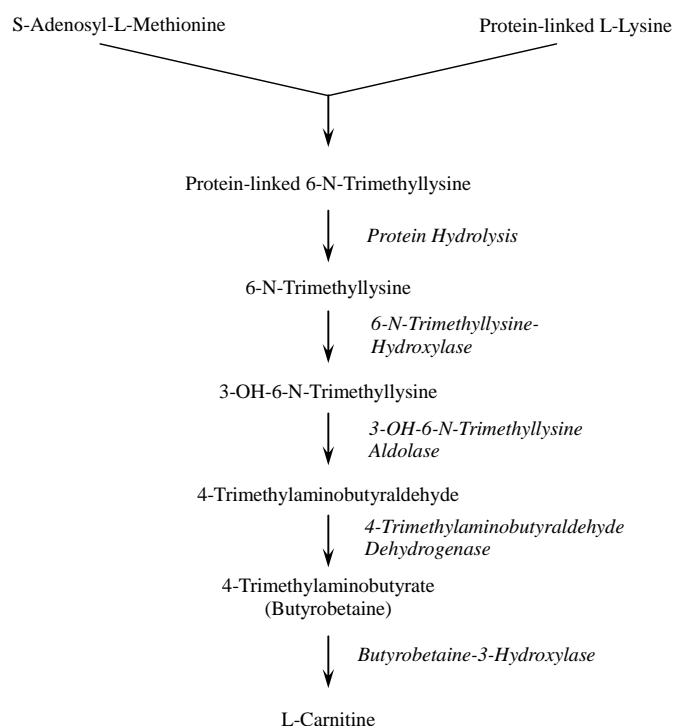


図 4 カルニチンの生合成 (文献 42 より引用)

カルニチン生合成の最後のステップを担う γ -ブチロベタインヒドロキシラーゼは、ヒトでは肝臓、腎臓、脳のみが存在する。また、カルニチンの生合成は、2 つの必須アミノ酸以外に3つのビタミン (C、ナイアシン、B₆) と金属イオンの鉄が必要であり、これらの1つでも欠如すればカルニチンの合成に支障がある。

カルニチンの生合成に不可欠な肝臓の γ -ブチロベタインヒドロキシラーゼはヒトにおいては年齢依存性であることがわかっており、その活性は正常な成人の生合成量を基準に比較すると、乳児期で約 10%、3 歳児で約 30%、15 歳で成人レベルに達すると言われている。その結果、乳児期および小児期においてカルニチンの欠乏症が生じやすい^{44,45,46)}。腎臓の γ -ブチロベタインヒドロキシラーゼは新生児でも成人と同様の活性があるという⁴⁵⁾。肝臓、腎臓および脳などで合成されたカルニチンは血流を介して骨格筋や心筋に運ばれる。これら3つの臓器のうち肝硬変などにより肝臓で合成低下が起こると影響が大きい⁴²⁾。また、老化に伴い体内カルニチン量が低下することが報告されており、肝硬変や慢性腎不全など肝臓および腎臓の疾患を併発することはカルニチン欠乏症が生じやすい要因の一つといわれている^{42,47)}。カルニチンの生合成に関与する酵素の異常によるカルニチン欠乏症は現在のところ知られていない^{22,48)}。

4.4 腎臓におけるカルニチンの排泄と再吸収

カルニチンの大半は腎糸球体から尿中へ排泄され、1%以下が便中から排泄される。その際、遊離カルニチンは低分子量でありタンパク結合もないため大部分が腎糸球体で血液からろ過され排泄されるが、通常その 90%以上が腎尿細管から再吸収される^{33,49)}。アシルカルニチンはあまり再吸収されず尿中へ排泄される。したがって、この腎尿細管での遊離カルニチンの再吸収の障害は生体のカルニチンホメオスタシスに大きな影響を与える⁵⁰⁾。

尿細管での遊離カルニチンの再吸収に関与する Na⁺依存性カチオントランスポーター (OCTN2) の遺伝的変異が約 138 種類あることが報告されている⁵¹⁾。これらの OCTN2 の極度の機能低下は、細胞内への遊離カルニチンの取り込みや腎尿細管での再吸収の低下による一次性カルニチン欠乏症 (全身性) の原因であることが知られている^{52,53)}。有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症およびミトコンドリア異常症などの先天代謝異常症においても、蓄積した中間代謝物や有毒なアシル基を解毒し大量に尿中へ排泄する防御機構が働くために、結果としてカルニチン欠乏症が発症する。さらに、バルプロ酸などの薬剤性の二次性カルニチン欠乏症や透析による医原性の二次性カルニチン欠乏症においても、OCTN2 による腎尿細管での遊離カルニチンの再吸収の障害が、カルニチン欠乏症発症のメカニズムの一つである^{54,55,56, 57,58)}。なお、各組織の細胞内への遊離カルニチンの取り込みもこの OCTN2 を介して行われる。

4.5 治療に際し考慮すべきカルニチンの薬物動態の特徴

食品中の、あるいは医薬品として投与されたカルニチンは、腸管上皮細胞のカルニチン/有

機カチオントランスポーターOCTN ファミリーの Na⁺依存的な高親和性カルニチントランスポーターOCTN2 によって吸収される^{59,60}。この OCTN2 はヒトにおいて小腸から大腸まで幅広く分布しているが、回腸や小腸に高発現しているという報告⁶¹)と上行結腸に高発現しているという報告⁶²)がある。治療において重要なことは、大量にカルニチンを経口投与しても、このカルニチントランスポーターにおいて“吸収の飽和現象”が起こり、吸収が頭打ちになってしまうことである^{63,64}。したがって、食品中のごく少量のカルニチンは効率的に吸収されるが、高用量投与した際の経口カルニチン製剤の生物学的利用率 (biological availability: BA、静脈内投与を 100 とした際の同量の経口剤の吸収率) は 10-20%と言われている^{65,66}。腸内に残ったカルニチンは腸内細菌でトリメチルアミンなどに分解され、また便中に排泄される。したがって、先天代謝異常症による重症例の欠乏症などでは、一度に投与するのではなく少量を頻回に投与すべきである。このカルニチントランスポーターは骨格筋や心筋の筋肉細胞膜にも発現しており、カルニチンの細胞内取り込みに働いている。血液中プールから組織へ取り込まれる際も、その取り込み速度は OCTN2 の活性と密度に依存するが早くはない。カルニチントランスポーターOCTN2 は腎尿細管に最も高発現しており、遊離カルニチンの再吸収に重要である。糸球体でろ過された遊離カルニチンの 90%以上は尿細管で再吸収されるが、静脈内投与などで血中濃度が極めて高くなった場合は尿中へ排泄されてしまう (再吸収の閾値)。したがって、急性期や意識のない重症患者に静脈内投与を行うことは臨床的に極めて有用であるが、腎機能が正常な患者において静脈内投与は必ずしも効率的とは言えない。遊離カルニチンはタンパク質結合もないが、長鎖のアシルカルニチンはタンパク質結合がある。カルニチンは肝臓などでさらに代謝されることはない。

OCTN2 の遺伝的変異で起こる一次性カルニチン欠乏症性 (全身性カルニチン欠乏症) の治療には大量のカルニチンを投与するが、この場合は腸管のアミノ酸トランスポーター B⁰⁺(ATB⁰⁺)などの非特異的で親和性は低いキャパシティーの大きなトランスポーターなどを通じてわずかに吸収され、組織に取り込まれると考えられている⁵¹)。

4.6 低出生体重児・新生児・乳児期のカルニチン動態

組織中カルニチン含有量は新生児期には肝臓、心臓に比して骨格筋で多いが、成人と比べるとその含有量は著しく低値である (表 4)^{67,68,69,70,71,72,73}。胎児においては、在胎 30~33 週頃から体内にカルニチンの蓄積が始まり、胎齢とともに蓄積量は上昇する⁶⁹)。

合併症のない低出生体重児および満期産児では、生後 2 週間までは哺乳量の増加とともに血中カルニチン値が上昇し、生後 6 か月以降は離乳開始と体内での合成能の上昇とともに成人値に近づく^{69,74})。

表 4 低出生体重児・新生児・乳児期のカルニチン濃度^{69,74,75}

組織中(nmol/mg tissue)				文献
新生児		成人		67
骨格筋(≤1000g)	8.4±3.6	骨格筋	2,000-4,600	
(1001-2500g)	14.0±3.2	脳	3,500-6,000	
(>2500g)	19.4±2.6	心筋	200-500	
肝臓	4.1±1.5			
心筋	4.7±1.3			
血中(μmol/L)		総カルニチン	遊離カルニチン	アシルカルニチン
早産児				
日齢 1(28-34 週)	24.3±12.3	16.0±9.8	11.5±1.0	68

日齢 1(30-33 週)		43.0±5.6		69
日齢 1(33-34 週)		37.5±3.1		69
日齢 1(≤36 週)(臍帯血)	29.0±2.3			70
日齢 1(≤37 週)	28.0±2.3	15.9±1.3	12.0±1.3	71
日齢 7(28-34 週)	33.0±33.0	19.1±15.6	11.0±8.3	68
日齢 14(28-34 週)	44.9±86.4	34.2±74.7	14.1±14.0	68
日齢 28(28-34 週)	44.6±17.7	32.8±14.5	13.2±19.7	68
正期産児				
日齢 1	25.9±2.7			72
日齢 1		31.2±2.5		69
日齢 1(臍帯血)	22.4±0.8			70
日齢 1(臍帯血)	25.2±2.2	14.6±1.5	10.7±1.5	71
日齢 1	36.4±10.8	20.1±6.7	16.3±5.7	73
日齢 2-7	25.2±4.1	14.9±3.0	10.3±3.7	73
日齢 8-20	36.7±10.5	27.6±9.7	9.2±3.2	73
日齢 29-1 歳	47.6±7.7	35.5±6.5	12.0±3.1	73
成人(男)	61.5±10.7	43.8±7.3	17.7±7.5	73
成人(女)	46.1±9.3	34.2±7.1	12.0±5.2	73
妊婦	17.4±1.3			72
産褥期 血中(μmol/L)				
	総カルニチン	母乳中(μmol/L)	総カルニチン	
産後 1 日	27.2±1.2	産後 1 日	66.1±5.7	75
産後 3 日	28.6±1.2	産後 3 日	54.1±1.9	
産後 6 日	31.4±1.5	産後 6 日	46.8±4.6	
産後 21 日	38.8±3.0			
産後 40-50 日	38.3±1.7	産後 40-50 日	21.3±3.0	

母乳中の総カルニチン含有量は、産後 3 週間までは 62.9(56.0-69.8) μmol/L だが、産後 40-50 日頃には 35.2±1.3 μmol/L まで低下する。すなわち産後早期は母乳中カルニチン値が高値で維持されるが、哺乳量が安定する時期にはその含有量は低下する⁷⁵⁾。一方、産褥婦の血中総カルニチン値は出産直後には低値(27.2±1.2 μmol/L)であるが、産後 3 週間頃(38.8±3.0 μmol/L)には産前値付近まで上昇する。これらの相反する現象は乳腺の自己調整機能によると推測されている(表 4)⁷⁵⁾。

5 カルニチン欠乏症の診断

実際の臨床現場で、以下の対象患者に記載されているような一次性カルニチン欠乏症および先天代謝異常、薬剤性、医原性の二次性カルニチン欠乏症が疑われる患者を診断する際は、以下に詳述するような、カルニチン欠乏症によく見られる臨床症状・臨床徴候に注意し、それに引き続き生化学検査や血液ガス分析、血中ケトン体分析など一般臨床検査を行ない診断する必要がある^{18,22)}。また、カルニチン欠乏症が疑われる症例に対して一定の条件があるが、酵素サイクリング法による血中カルニチン 2 分画検査が保険診療で測定が可能となった。今後は臨床症状に加えて実際の測定値を合わせてモニターをすることができると思われる。

5.1 対象患者

先天代謝異常症患者、バルプロ酸投与患者(てんかん患者、精神疾患患者、脳外科手術後の患者など)、腎不全により腹膜透析や血液透析治療を受けている患者、Fanconi 症候群患者、連続腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)を受けている患者、経管栄養、完全静脈栄養(total parenteral nutrition: TPN)あるいは一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などによる栄養管理されている患者、ピボキシル基含有抗菌薬投与患者、抗がん剤投与患者(プ

ラチナ製剤、アントラサイクリン製剤、アルキル化剤など)、肝硬変や肝不全患者、その他筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者など神経筋疾患患者、重症心身障害児 (者)、食思不振症患者、高齢者、重症疾患、低栄養患者など、年令、基礎疾患や病態、筋肉量、処方薬、栄養形態や食事内容などからカルニチン欠乏が疑われる患者、あるいはカルニチン欠乏症を発症する可能性が高いと考えられる患者。

5.2 臨床症状・臨床徴候

カルニチン欠乏症が疑われる臨床症状・臨床徴候がある、あるいは過去にあり、その他の明確な原因が否定される場合。疑われる臨床症状としては、意識障害、けいれん、筋緊張低下・筋力低下・重度のこむら返り・重度の倦怠感、横紋筋融解症、脳症、空腹・感染で誘発される嘔吐、頻回嘔吐、精神・運動発達の遅延、体重増加不良、呼吸の異常、心肥大・心筋症・心機能低下および突然死 (あるいはその家族歴)、反復性 Reye 様症候群などである。

5.3 一般臨床検査所見

カルニチン欠乏症が疑われる一般臨床検査所見を有し、その他の明確な原因が否定される場合。疑われる臨床検査所見としては低ケトン性低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝機能異常 (AST や ALT の上昇) および脂肪肝、血液ガス分析異常 (pH、 HCO_3^- 、BE)、電解質異常 (Na、K、Ca、Cl)、治療抵抗性の貧血などである。

これらの臨床症状・臨床徴候および一般臨床検査所見と血中カルニチン 2 分画検査などを用いた、カルニチン欠乏症の診断の流れを示す (図 5)

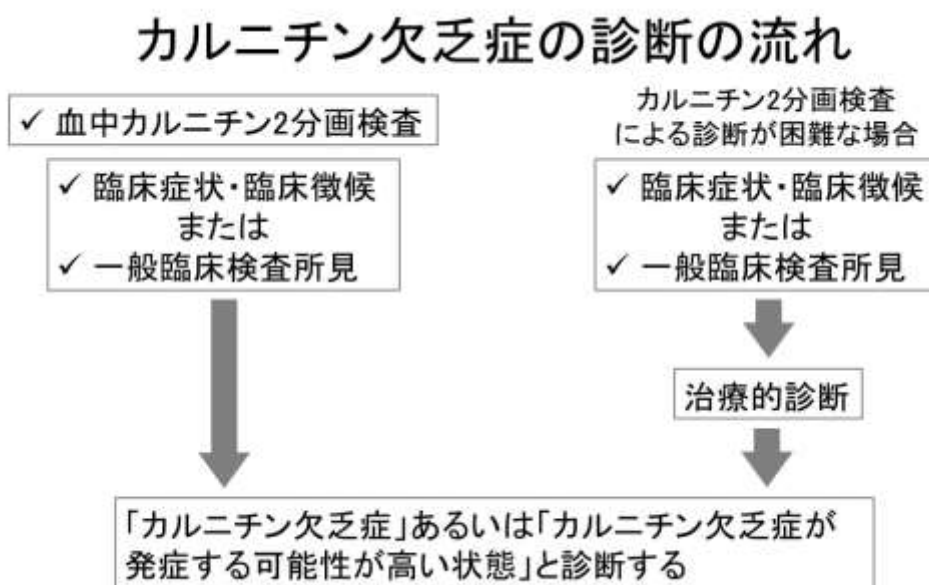


図 5 カルニチン欠乏症の診断の流れ

カルニチンはこれらのエネルギー代謝をはじめ種々の代謝の中で重要な機能を持っている。そのため、原因にかかわらず低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、Reye 様症候群、ミオパチーや心筋症などの重篤な臨床症状・臨床徴候および一般臨床検査所見が認められることが多いが、それらはいずれも発症原因にかかわらず類似・共通しており、臨床上適切な治療が

必要になってくる。

ヒトでは新生児期から乳幼児期は肝臓でのカルニチンの生合成能が成人に比べて数分の一と低く、一方でこの時期はエネルギー源として脂質依存度が高いこともあり、新生児期から乳幼児期にカルニチン欠乏症が発症しやすいと考えられている。また、脂肪酸利用が亢進している状態（飢餓時、ウイルスあるいは細菌性感染、長時間の運動負荷、寒冷、妊娠など）で発症しやすい。遊離カルニチンが欠乏した状態では、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が低下し、その結果β酸化によるエネルギー産生が障害され、組織中に中性脂肪として蓄積し、肝腫大や、心筋症、不整脈などの心筋障害やミオパチーが引き起こされる。根底にカルニチン欠乏がある状態で感冒などに感染すると、感染による代謝亢進や食欲減退などのリスクが加わり、平素は全く無症状でも脂肪酸の利用負荷をきっかけに急激に症状を呈して悪化することがある。さらに、ATPの欠乏は糖新生系の働きを低下させ蓄積グリコーゲン量の少ない乳幼児などの空腹時に容易に低血糖を引き起こす。

また、カルニチンの要求量とカルニチン濃度のバランス（ホメオスタシス）が大きく崩れるとカルニチン欠乏症を発症するが、必要とされるカルニチンの投与量は、年齢、食事、組織のβ酸化能や代謝能とその状態（ストレス、空腹と満腹、休息と運動）等、多くの要因で異なり一概に決定することは難しい。また、これらのカルニチン欠乏症によく認められる臨床症状・臨床徴候の異常、臨床検査値異常は、他の病因・病態でも認められることがあるため、他の原因が否定され得るか検討する必要がある。これらの臨床症状・臨床徴候、および臨床検査値異常は、顕著な時は診断が容易であるが、場合によってはわずかな変化であり、あるいは重症心身障害児（者）の場合のように、寝たきりの生活で筋力低下や低ケトン性低血糖などに気づきにくい場合があることに特に注意が必要である。

5.4 血中カルニチン検査

血中カルニチン検査については様々な方法がある。先天代謝異常症の新生児スクリーニングや初期の確定診断においては、疾患特異的に蓄積するアシルカルニチンの同定と定量が必要であり、タンデムマス分析によるアシルカルニチンプロファイル分析が必須である。これ以外に古くは様々な生化学的方法が開発・使用されてきたが、それらの多くは放射性物質を使わねばならないことや検体の除タンパクが必要であるなど煩雑で現在では汎用されていない。ここでは、1990年代から本邦で臨床検査受託機関でも採用されて様々な臨床研究や日常診療に使われてきた酵素サイクリング法による血中カルニチン2分画検査について述べる。本検査は透析患者、重症心身障害患者の臨床検体の血中カルニチン2分画の評価やタンデムマス法との相関などの検討を行い、2014年2月26日に体外診断用医薬品として承認された⁷⁶⁾（株式会社カイノス製、「T-Carnitine 試薬 カイノス」および「F-Carnitine 試薬カイノス」）。また、2018年2月1日より保険診療として測定可能である。血中カルニチン2分画検査の種類ならびに測定時における留意事項を表5、表6に述べる。カルニチンが体内から欠乏する事で認められる臨床症状や検査所見は多彩であるため、リスクの高い患者ではカルニチン欠乏症を疑い、血中カルニチン濃度を測定することが重要である。

中央社会保険協議会 総会（第388回）議事次第資料（中医協 総-1-2 30.1.31）

体外診断用医薬品に関わる保険適用決定区分及び保険点数より抜粋

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000192798.pdf>

表 5 血中カルニチン 2 分画検査の種類

販売名	測定方法	主な使用目的
T-Carnitine 試薬 カイノス	酵素サイクリング法	血清又は血漿中の総カルニチンの測定 (カルニチン欠乏症の補助診断等)
F-Carnitine 試薬 カイノス	酵素サイクリング法	血清又は血漿中の遊離カルニチンの測定 (カルニチン欠乏症の補助診断等)

1. 本検査は、酵素サイクリング法により測定した場合に算定する。
2. 先天性代謝異常症の診断補助又は経過観察のために実施する場合は、月に1回を限度として算定する。
3. 静脈栄養管理若しくは経腸栄養管理を長期に受けている筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症若しくは小児の患者、人工乳若しくは治療用特殊ミルクを使用している小児の患者、バルプロ酸ナトリウム製剤投与中の患者、Fanconi 症候群の患者又は慢性維持透析の患者におけるカルニチン欠乏症の診断補助若しくは経過観察のために実施する場合は、6か月に1回を限度として算定する。
4. 同一検体について、本検査とD010 特殊分析 8 先天性代謝異常症検査 を併せて行った場合は、主たるもののみ算定する。
5. 本検査の実施に当たっては、関係学会の定める診療に関する指針を遵守すること。

表 6 血中カルニチン 2 分画検査における留意事項

カルニチン 2 分画の測定原理は、L-カルニチンが、カルニチンデヒドロゲナーゼ (CDH) およびβ-チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (Thio-NAD⁺) により特異的に酸化され、デヒドロカルニチンおよびβ-チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (Thio-NADH) が生成される。このデヒドロカルニチンは CDH およびβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型 (NADH) の存在下で、L-カルニチンおよびβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NAD⁺) が生成される。検体中の遊離カルニチン濃度は Thio-NADH の生成速度に比例するため、Thio-NADH の吸光度変化量を測定することにより、遊離カルニチン濃度を求める酵素サイクリング法である⁷⁷⁾。総カルニチン濃度は、検体中のアシルカルニチンをアシルカルニチンエステラーゼ (ACE) の作用で L-カルニチンを生成させ、前述のように遊離カルニチン濃度として総カルニチン濃度を求める (図 6 および

図 7)。タンデムマス法とも良好な相関を持つ。参考基準値を表 7 に示す⁷⁸⁾。

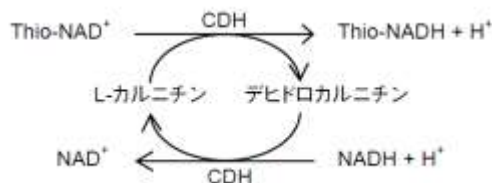


図 6 遊離カルニチン測定原理

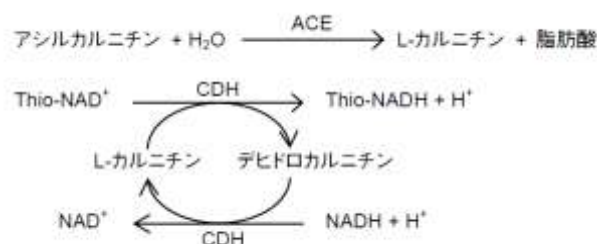


図 7 総カルニチン測定原理

表 7 カルニチン 2 分画測定試薬の参考基準値⁷²⁾

血清中のカルニチン濃度	
総カルニチン	45-91 $\mu\text{mol/L}$
遊離カルニチン	36-74 $\mu\text{mol/L}$
アシルカルニチン	6-23 $\mu\text{mol/L}$

カルニチン欠乏症は、前述したように、「生体の各組織や血液中のカルニチン濃度が、各臓器の正常機能を発揮するための濃度に満たない状態」と定義される。カルニチンの正常機能とは、脂肪酸酸化、TCA サイクルなどエネルギー代謝、尿素サイクルなどの代謝、アシル CoA/CoA の比率調節、有害な長鎖アシル基の体外への排泄などをさしている。ここでカルニチンの血漿中濃度は、生体内のカルニチンプール（主にミトコンドリア）のごく一部でしかないが、筋肉など組織のプールと血液プールの間では、非常に遅い平衡関係が成立している。したがって、組織中の遊離カルニチン濃度やアシルカルニチン濃度は、血液中の遊離カルニチン濃度やアシルカルニチン濃度を測定することにより、特別な場合を除いてある程度推定できる。また組織のアシル CoA/CoA 比率を測定するには生検が必要となり、日常臨床においては困難であるが、これについても、血中のアシルカルニチン/遊離カルニチン比を用いて代用することができると考えられている。

カルニチンが体内から欠乏する事で認められる臨床症状や検査所見は多彩であるため、カルニチン欠乏リスクある患者ではカルニチン欠乏症も疑い、血中カルニチン濃度を測定することが重要である。また、図 5 に示した臨床症状や所見を示した場合、これらの臨床検査を順序だてて速やかに行う必要がある。実際の臨床現場では、多くの先天代謝異常疾患やその他の二次性カルニチン欠乏症との鑑別診断を行うための専門的な生化学検査の時間的余裕がないことが多い。カルニチン欠乏症や脂肪酸あるいは有機酸代謝異常、ミトコンドリア異常症が疑われた時点でカルニチン補充（通常は 30-100 mg/kg）を開始し、経過を追うことが望ましい^{11,18)}。

図 8 に血中カルニチン 2 分画検査を用いたカルニチン欠乏症の診断法を示す。

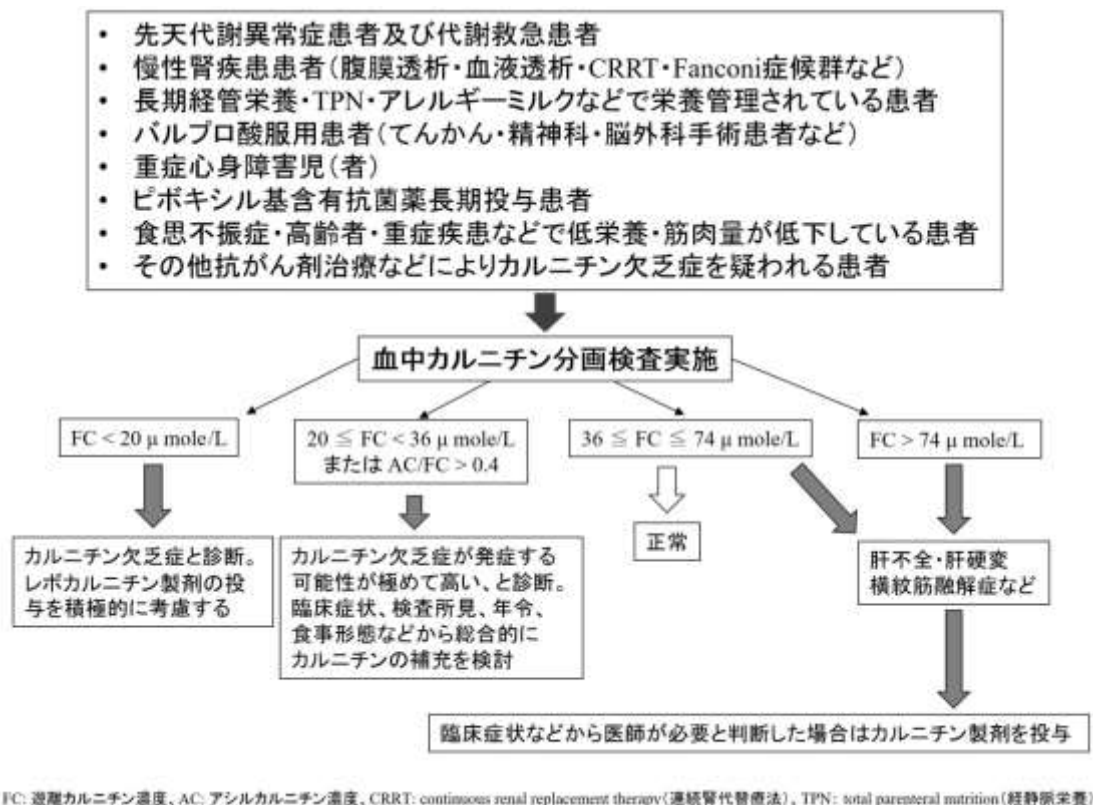


図 8 血中カルニチン 2 分画検査を用いたカルニチン欠乏症の診断

特に、血中カルニチン 2 分画検査法を用いて診断する場合、以下の点に注意する。

- ① 血中カルニチン濃度は年齢・性別・採血時間により変動がみられ、基準値はかなりの幅がある。本指針では血中カルニチン 2 分画検査法の基準値を中心に診断・治療法を説明する。
- ② 血中遊離カルニチン (free carnitine: FC) が <20 μ mol/L、あるいは >74 μ mol/L の場合、カルニチン代謝の異常がある可能性が高い。
- ③ アシルカルニチン (acylcarnitine: AC) が \geq 20 μ mol/L の場合も明らかに異常である。特にこの場合、アシルカルニチン/遊離カルニチン比 (AC/FC) が >0.4 の場合は異常である (これを Carnitine insufficiency と呼ぶ。正常は \leq 0.25)。多くの二次性カルニチン欠乏症において認められる。ミトコンドリア内に蓄積した毒性の高いアシル CoA に見合うだけの遊離カルニチンが不足している相対的欠乏により AC/FC が高値となる。蓄積したアシル CoA の毒性により種々の代謝異常・代謝障害が起こり、その解毒のため遊離カルニチンが使われ最終的には FC も低下し、二次性カルニチン欠乏症を発症する。
- ④ カルニチン欠乏症は無症候・無症状であっても空腹や飢餓・発熱・感染・嘔吐・激しい運動などエネルギー需要が増大した際に急激に発症する場合が多い。この場合、血中カルニチン 2 分画検査やアシルカルニチンプロファイル分析 (タンデムマス分析) が診断に有用であり治療開始の契機となる。
- ⑤ カルニチンの大部分は筋肉など組織に分布しており血中プールは約 0.6% と言われている。組織の細胞が破壊された病態などでは、カルニチン欠乏症であっても血中遊離カルニチンが低下していない、あるいは高値である場合も報告されている (肝

不全・肝硬変患者、横紋筋融解症、重度の肝機能異常を伴う食思不振症など）。

- ⑥ 臨床症状・臨床徴候の“意識障害・けいれん”や“心筋症”、臨床検査値異常の“高アンモニア血症”などは、カルニチン欠乏症以外の病因・病態でも発症しうる。この場合、血中カルニチン 2 分画検査、アシルカルニチンプロファイル検査（タンデムマス分析）や他の所見などから総合的にカルニチン欠乏症の診断を行う。
- ⑦ カルニチンの補充に関しては、レボカルニチン製剤や自然流動食（ミキサー食）などを総合的に判断して用いること。また、治療が必要な場合は、積極的にレボカルニチン製剤を使用し、カルニチン欠乏リスクが高い場合は維持期にもカルニチン製剤や自然流動食（ミキサー食）などを活用し、欠乏状態に陥らないよう注意する事。
- ⑧ 「臨床症状・臨床徴候」、「一般臨床検査所見」では他の原因が除外できず、血中カルニチン検査を待たずに、「治療的診断」を行うこともあり得る（たとえば急性脳症発症時や肝性脳症など）。

先天代謝異常症以外で起こるカルニチン欠乏症については、カルニチン欠乏症を見逃しやすく、重篤な症状が発現して初めて気が付くことがある。患者の病態、原疾患、透析などの治療法、投与している薬剤などが上述したカルニチン欠乏症を起こしうるものである場合には、常にカルニチン欠乏症の可能性を念頭に置くべきである。

5.5 カルニチン補充後のモニタリング

カルニチン製剤を投与すると、疾患により違いはあるが、見かけ上の血中カルニチン値は上昇する。ただし、カルニチン製剤投与はあくまでも補充療法であり、カルニチン欠乏のリスクがある患者では、臨床症状・検査所見、摂食状況、年齢・体格などを考慮して欠乏状態に応じた継続的な補充が必要である。なお、カルニチン製剤の投与中止は、前述のモニタリング項目、およびカルニチン欠乏症再発のリスクなどを総合的に判断し慎重に行うことが望ましい。現時点ではカルニチン投与時のモニタリングに関する報告は限定的であり、今後の検討課題である。

6 カルニチン欠乏症の定義と分類

カルニチン欠乏症の定義は一般的に「血漿中や組織中のカルニチン濃度が、生体が正常な機能を営むための要求度を満たさない状態」と考えられている⁷⁹⁾。「正常な機能」とは、脂肪酸酸化などエネルギー代謝、尿素サイクルなどの代謝、アシル CoA/遊離 CoA の比率調節、有害な長鎖アシル基の体外への排泄などを指している^{20,66,79)}。すなわち①長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への運搬や有害なアシル基の排泄という生理的機能を持っている遊離カルニチンの絶対的欠乏 (Carnitine deficiency) と、②ミトコンドリア内のアシル CoA 蓄積による相対的カルニチン欠乏 (この概念を Carnitine insufficiency と呼ぶ)、の二つの異なる本質的病態からなり、しばしばこの二つが混在する^{18,21,25,26,75,79,80,81,82,83,84,85,86)}。一次性カルニチン欠乏症や Fanconi 症候群では①が主な発症メカニズムで、血中遊離カルニチン、アシルカルニチン、および総カルニチンの血中カルニチン 2 分画すべてが顕著に低下する。これ以外の二次性カルニチン欠乏症では、主に②のメカニズムで蓄積したアシル CoA に対して相対的に遊離カルニチンが不足し、様々な症状や病態が発症する。血中アシルカルニチン値が高値となり、アシルカルニチン/遊離カルニチンの比が高値となる (>0.4)。さらに病態が進むと血中遊離カルニチンは低下するが一次性カルニチン欠乏症や Fanconi 症候群のように極度の低下は稀である。この場合、有害なアシル CoA が大量に蓄積した場合には、正常な濃度の遊離カルニチンがあっても、カルニチン欠乏症が発症することがある。すなわち、遊離カルニチンの絶対値そのものが問題なのではないという²⁵⁾。しかし、今までの臨床経験の蓄積から、遊離カルニチン濃度 $<20 \mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン/遊離カルニチン比 >0.4 は明らかに異常があり、さらに原因を精査することが必要と言われている^{19,66,79,80,82,83,84,87,88)}。

カルニチン欠乏症は、以前はその臨床像から、①骨格筋でのみ低下している筋型、②筋肉のみならず肝、血液でも低下している全身型、③これらが混在しており一定の傾向のないもの (混合型) に分類されてきたが^{89,90)}、現在ではそれらの多くは二次的なカルニチン欠乏症であったと考えられている。また、近年の遺伝子研究の進展により、先天代謝異常症やその他の原因によりカルニチン欠乏症を引き起こすメカニズムの究明や特定遺伝子の変異部位の同定が進んでおり、カルニチントランスポーター (OCTN2) の遺伝的異常により筋肉細胞や腎尿細管でのカルニチンの取り込みが低下するために発症する一次性カルニチン欠乏症と、その他の原因で発症する二次性カルニチン欠乏症に大きく分類されている^{35,39,79,80,81,91,92,93)}。二次性カルニチン欠乏症は、その病因論により、先天代謝異常症によるもの、後天的医学的条件によるもの、医原性の原因によるものに大別される。先天代謝異常によるものには、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、ミトコンドリア異常症などがある。肝硬変、腎不全、妊娠や栄養不良、長期の TPN 治療など後天的医学的条件による要因によるもの、あるいは長期の血液透析、薬物 (抗てんかん剤のバルプロ酸、ピボキシル基含有抗菌薬など) による医原性 (iatrogenic) の要因によるものなどに分類される (表 8)。

表 8 病因論によるカルニチン欠乏症の分類

一次性カルニチン欠乏症	
カルニチントランスポーター異常症	全身性カルニチン欠乏症。腎尿細管や小腸上皮細胞などの細胞膜に局在するカルニチントランスポーター（OCTN2）の遺伝的機能欠失あるいは低下による
二次性カルニチン欠乏症	
先天代謝異常症によるもの	<p>有機酸代謝異常症：プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症、グルタル酸血症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 I 型など</p> <p>脂肪酸酸化異常症：グルタル酸血症 II 型、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症など</p> <p>Fanconi 症候群を合併する代謝異常症：チロシン血症 1 型、Fanconi-Bickel 症候群、システン症、Lowe 症候群など</p> <p>ミトコンドリア異常症：呼吸鎖複合体 I~V の異常症など</p>
後天的医学的条件によるもの	<p>生合成の減少：肝硬変、慢性腎疾患、極度の低出生体重児など</p> <p>摂取の減少：長期の完全静脈栄養（TPN）、栄養不良、厳格な菜食主義者、長期の一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳単独摂取、カルニチンの補充のない大豆たんぱく幼児食摂取者、食思不振症患者、重症心身障害などの摂食嚥下機能障害児(者)</p> <p>吸収の低下：短腸症候群、セリアック病、クローン病、嚢胞性線維症など</p> <p>体内貯蔵の低下/必要量の増大：妊娠および授乳中の女性、極度の低体重児、子宮内での発育不全、カルニチン欠乏症の母親の子供、敗血症および敗血症性ショック、エイズ患者など</p> <p>損失の増大：Fanconi 症候群、腎尿細管アシドーシス、表皮水疱症など</p>
医原性 (iatrogenic) な原因でおこるもの	<p>腎代替療法：血液透析、腹膜透析、連続腎代替療法（CRRT）など</p> <p>薬剤性：抗てんかん剤（バルプロ酸、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン）、抗菌薬（ピボキシル基含有プロドラッグ、βラクタム系抗菌薬、エメチン、スルファジアジン）、抗がん剤（プラチナ製剤、アントラサイクリン製剤、アルキル化剤など）、局所麻酔剤（プビカバイン）、イオンチャンネル阻害剤（キニジン、ベラパミル）、AIDS 治療剤（ジドブジン）など。安息香酸ナトリウム（尿素サイクル異常症の高アンモニア血症治療に用いる）</p>

(文献 35,39,79,80,81,91,92,93,などより引用改変)

今まで述べてきたように、カルニチンは必須栄養素ではないが、様々な病態で欠乏すると重篤な臨床症状や QOL の大きな低下を招く。このように普段は必須栄養素ではないがいざ欠乏すると重大な臨床的問題を呈することから“conditionally essential nutrient”と呼ばれている

32)。原疾患の治療はもちろん重要であるが、それとともにカルニチン欠乏症の有無を診断して必要に応じてカルニチン補充療法を行う必要がある⁴⁾。特に新生児や乳幼児期にはカルニチンの摂取源が母乳に限られていること、カルニチンの生合成能が未発達であることからカルニチン欠乏症に陥りやすい。先天代謝異常症、薬剤によるカルニチン再吸収阻害、カルニチンを含まない経管栄養や TPN による栄養管理などでカルニチンが欠乏したところに、ウイルス感染・発熱・飢餓・下痢・感染症などのエネルギー需要の急激な増大が加わった場合に、低ケトン性低血糖発作など重篤なカルニチン欠乏症を引き起こしやすい⁹²⁾。夜間や空腹時に必要な、長鎖脂肪酸の β 酸化により産生される ATP を用いた糖新生やケトン体産生が低下するからである。これらの新生児や乳幼児、経管栄養を行っている重症心身障害患者などは、特に重篤なカルニチン欠乏症を起こしやすいことを十分理解して予防や治療にあたるべきである。また、カルニチンの生合成は主に肝臓と腎臓であり、肝硬変や慢性腎疾患では生合成が減少しカルニチン欠乏症を起こしやすい^{36,42,96,99)}。慢性腎不全や肝硬変などの疾患を持った高齢者、神経筋疾患患者、抗がん剤治療を受けている患者などでもカルニチン欠乏症に対する注意が必要である。

なお「カルニチン欠乏症」、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」と診断された場合、レボカルニチン製剤を投与する（カルニチン補充療法と呼ぶ）。カルニチン補充療法の意義は、長鎖脂肪酸の運搬体である遊離カルニチンを補充するだけでなく、蓄積した毒性を持ったアシル CoA のアシル基を受け取りアシルカルニチンとしてミトコンドリア外、細胞外、体外に排出し、種々の代謝に必要な遊離 CoA プールを維持することである。

次章にてそれぞれの概略とカルニチン補充療法について説明するが、詳細は引用文献などを参照されたい。

7 各病態におけるカルニチン欠乏症の概略と治療

7.1 一次性カルニチン欠乏症

一次性カルニチン欠乏症は全身性カルニチン欠乏症などとも呼称される重度のカルニチン欠乏症である。細胞膜に局在するカルニチントランスポーター (OCTN2) の機能低下により、カルニチンの腸からの吸収、腎尿細管からの再吸収、筋細胞などへの取り込みが不十分となり細胞内カルニチンが欠乏する。その結果 ATP 産生に必要な長鎖脂肪酸代謝が障害される。臨床症状としては、乳幼児突然死症候群 (SIDS) や低ケトン性低血糖症、心筋症などであり、血中カルニチン 2 分画検査では、遊離カルニチン、アシルカルニチン、総カルニチンの血中カルニチン分画すべての濃度が極めて低値を示す^{94,95)}。

OCTN2 をコードする遺伝子 *SLC22A5* の解析からアミノ酸置換を伴う変異は現時点で 138 種類あると報告されている⁵¹⁾。タンデムマススクリーニングの試験研究の結果では約 26 万人に 1 人の発見頻度であったが、秋田県で行われた保因者の解析では約 4 万人に 1 人の有病率と報告されており⁵³⁾、新生児マススクリーニングで見逃されている可能性が指摘されている。その為、全身性カルニチン欠乏症は新生児マススクリーニングでは二次対象疾患になっており、自治体によっては対象疾患に含めていない。したがって、日常臨床において未診断の全身性カルニチン欠乏症患者が存在している可能性がある。

乳幼児期には他の脂肪酸代謝異常症と同じく、感染や飢餓を契機に Reye 様症候群で発症することが多い。学童期以降には筋力低下、心筋症、不整脈などを契機に診断されることがあ

る。治療ではレボカルニチンの大量投与が有効であり、早期発見が重要な疾患である。詳細は日本先天代謝異常学会編集『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』¹⁰⁾参照のこと。

7.2 先天代謝異常症によるもの（一次性カルニチン欠乏症以外）

1973年に Engel らによってカルニチン欠乏症が報告されて以来¹⁾、種々の有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症において、大量に蓄積した中間代謝物とカルニチンがアシルカルニチンの形で排泄されることによるカルニチン欠乏症が多数報告されており、その急性期と慢性期におけるカルニチン補充について多くの報告がある。既に日本先天代謝異常学会編集の『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』が刊行され¹⁰⁾、そこに個々の疾患ごとに詳しく記載されている。したがって、それらの疾患によるカルニチン欠乏症の診断・治療に関しては、その診療ガイドラインに準拠していただきたい。タンデムマス分析などにより疾患名の確定診断後に、患児の成長に合わせて投与量を調節のため血中遊離カルニチン濃度やアシルカルニチン濃度をモニタリングする場合は、本診断治療・指針で取り上げた血中カルニチン 2 分画検査を使用できる。

またその診療ガイドラインに記載のない先天代謝異常症などにおいて、カルニチン欠乏の疑いがある場合は、本診断・治療指針 2018 を参考にしながら、各疾患の専門家と協力しながら診断・治療をすすめるべきである。

7.3 肝硬変・肝不全におけるカルニチン欠乏症

1977年に悪液質を伴った末期肝硬変患者で血中や組織のカルニチン低下が報告されて以来、肝硬変もカルニチン欠乏症を起こす疾患とされた⁹⁶⁾。その後、多くの研究により、肝硬変患者では必ずしも血中遊離カルニチンの低下はなく、時に正常値より高い場合もあることがわかってきた^{42,97)}。肝細胞が破壊され、細胞内のカルニチンがわずかな血液プールに出てくるためと考えられている。日本人肝硬変患者 70 名を対象にした解析では、血中遊離カルニチン濃度は $53.2 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$ と正常域であった⁹⁸⁾。したがって肝硬変や肝不全症例では血中カルニチン濃度からは欠乏症の診断は困難であり、臨床症状・臨床徴候、一般臨床検査所見からの診断に頼らざるを得ない。肝硬変・肝不全によるカルニチン欠乏症はカルニチンの生合成低下と食事からの摂取低下の複合要因により生ずると考えられている^{42,96,99)}。また、本邦における肝硬変患者の約 40-70%はサルコペニアを合併しているため¹⁰⁰⁾、肝硬変や肝不全患者は、肝臓や骨格筋、ミトコンドリアレベルにおいて相対的カルニチン欠乏状態に陥っていると考え治療を行う必要がある。

肝臓においては、糖新生、脂肪酸代謝、アルブミン生合成、尿素サイクルによるアンモニアの処理などミトコンドリアや細胞質の様々な代謝が複雑に連携している。これらの肝臓の代謝系の多くはミトコンドリアのエネルギー代謝に依存しており、カルニチン欠乏によりミトコンドリア機能が抑制されるとエネルギー産生が不十分となり、また代謝に重要な遊離 CoA プールの減少や蓄積したアシル CoA の代謝阻害などにより、脂肪肝、高脂血症、低アルブミン血症や高アンモニア血症などが発症しやすくなると考えられている。特に肝臓に局在する尿素サイクルはアンモニア 1 分子を尿素に変換する過程で計 3 分子の ATP を必要とする非常にエネルギーを必要とする代謝系である。すなわち肝硬変に限らず Reye 様症候群などの高アンモニア血症はエネルギー欠乏の病態に現れるといえる^{25,101,102,103)}。さらに尿素サイクルの初発酵素のカルバミルリン酸合成酵素 I の活性発現には、脂肪酸のβ酸化で大量に生成する

アセチル CoA とグルタミン酸から生合成される N-アセチルグルタミン酸が正のコファクターとして必須である¹⁰⁴⁾。様々な原因によるカルニチン欠乏症においてβ酸化抑制によりアセチル CoA 産生が低下し、N-アセチルグルタミン酸産生も低下してしまう。肝硬変に限らずカルニチン欠乏症において高アンモニア血症はよく認められる臨床検査値異常である。肝硬変患者の肝性脳症や高アンモニア血症の治療にカルニチン補充療法が有効であることが報告されている^{105,106)}。肝硬変患者を対象にした国内前向き試験にて、L-カルニチンの投与が高アンモニア血症と潜在性脳症を改善することが報告されている^{98,107)}。カルニチン補充療法は、日本人肝硬変患者のエネルギー代謝異常を改善することも報告されている¹⁰⁸⁾。国内でも症例報告が出てきていることから、日本消化器病学会編『肝硬変診療ガイドライン 2015 (改訂第2版)』にも取り上げられ、肝性脳症の治療に対してエビデンスレベル B で「カルニチンの投与を考慮する」と記載されている¹⁰⁹⁾。

また肝硬変患者でよく認められる重度のこむら返りへのカルニチン補充療法が報告されている^{110,111)}。国内前向き試験にて、L-カルニチンの投与がこむら返りの頻度と疼痛を改善することが報告されている¹¹⁰⁾。重度のこむら返りや倦怠感などの筋肉症状も、肝硬変に限らず透析患者や先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症においてもよくみられる臨床症状であり、carnitine deficiency や carnitine insufficiency による ATP 欠乏やアシル CoA による代謝阻害が根底にあると考えられる。カルニチン補充療法は、サルコペニア・フレイルを改善する可能性がある¹¹²⁾。肝硬変患者のサルコペニアに対するカルニチン補充療法の有効性について、検討する必要がある。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

肝硬変に対するカルニチン補充療法

肝硬変に対してカルニチン補充療法を開始するにあたり、血中カルニチン値を測定することは望ましいが、たとえ値が正常域や高値の場合でも、肝硬変患者は相対的カルニチン欠乏状態に陥っている可能性は否定できない。臨床症状・臨床徴候やアンモニア値、サルコペニアの合併等を総合的に判断し投与を開始する。

肝性脳症に対しては、レボカルニチンとして 750~1,500 mg/日(エルカルチン FF[®])を分2または分3で経口投与する(成人量)。特に高アンモニア血症を伴う場合は、3ヶ月を目安とし1,500 mg/日の投与を行う。こむら返りに関しては、750~1,000 mg/日を分3または分4(就寝前追加)で投与する。750 mg 投与群より1,000 mg 投与群において症状の消失率が高く、就寝前投与を追加することでより症状が改善したとの報告がある¹¹⁰⁾。肝性脳症に対してカルニチンを静脈内投与した症例報告はあるが、用量・投与方法等に関しては確立されておらず、有効性も含め今後の検証が必要である。

7.4 腎疾患に伴うカルニチン欠乏症

慢性腎臓病 (CKD) とカルニチン欠乏症

成人の保存期腎不全患者においては、肉類などのタンパク摂取制限によりカルニチンの経口摂取量が減少し、カルニチンの生合成が障害されるが、腎機能障害にともなって腎臓からのカルニチン排泄量も減少するため、結果的に血中あるいは筋肉中の遊離カルニチンははず

れも高値を示すと報告されている^{113,114,115,116}。一方、小児の保存期腎不全患者では、健常児と比較して血中遊離カルニチンが低値であったという報告¹¹⁷があり、今後さらなる検討が必要だと考えられる。

血液透析や腹膜透析を受けている末期腎不全患者は、腎臓でのカルニチン産生低下、食事療法による摂取量低下、および透析により徐々に透析液中に漏出するためカルニチン欠乏症になりやすい。特に血液透析患者では、透析によってカルニチンが除去され血液中の遊離カルニチンは減少し、アシルカルニチンが増加することが多数報告された^{118,119,120,121,122,123}。さらに、本来は尿中に排泄されるアシルカルニチン、特に長鎖アシルカルニチンが透析膜から過されにくいいため、蓄積してアシルカルニチン/遊離カルニチン比が高値を示すことが多い。一方、腹膜透析患者では、血液透析患者に比べると血中カルニチンは低下しないと報告されていた。しかし、現在では程度の差こそあるものの、長期透析ではカルニチン欠乏症になることが知られている^{124,125}。また小児においては、血液透析・腹膜透析ともにカルニチンが欠乏することが報告されている^{126,127}。

なお、前述ではあるが血清カルニチン2分画検査が保険適応で行う事が可能になった。慢性維持透析を行っている患者に対して6か月に1回を限度に測定する事が可能である。測定時の留意事項として、血液透析における診断時には透析前に測定を行う事、また血液透析・CAAT時における採血は脱血側から行う事が望ましい。

透析患者は急激な除水、酸化ストレスや炎症反応の亢進、動脈硬化や低栄養の進行など極めて特殊な病態により透析患者特有の様々な臨床症状を呈する。これらの臨床症状の発症要因は多因子が関与していると考えられるが、特に透析患者特有の筋肉症状（こむら返り、筋力低下、極度の倦怠感）、心症状（心肥大、心筋症、心機能低下、不整脈、透析中の低血圧、突然死など）、エリスロポエチン抵抗性貧血などの発症原因の一つにカルニチン欠乏が関与していると考えられている。成人の透析患者においては、カルニチン製剤の投与によってヘマトクリット値の改善や造血剤の投与量減少^{128,129,130}、心不全を伴う症例の左室駆出率改善¹³¹などが報告されている。小児の腹膜透析患者では、L-カルニチン投与による明らかな貧血の改善や造血剤投与量の減少は見られなかったためヨーロッパの小児腹膜透析ガイドラインではオピニオンとして示されている¹³²。一方で、小児血液透析患者に対するL-カルニチン静注では、血清カルニチン上昇とともにヘモグロビン上昇および造血剤投与量減少が可能であったとの報告がある¹³³。以上より、今後も検討していく余地があると考えられる。これらの透析によるカルニチン欠乏の症状は **dialysis-related carnitine deficiency** あるいは **dialysis-related carnitine disorder (DCD)** と呼ばれており、透析患者におけるカルニチンホメオスタシスについての研究や^{134,135,136}、カルニチン補充療法についての多くの臨床研究が報告されている（主なもののみ引用）^{30,137,138,139,140,141,142,143}。

米国では1999年にFDAにより透析患者に対するカルニチン静注剤の使用が承認され、エリスロポエチン抵抗性貧血と透析中の低血圧に対しての使用が保険でも認められ、米国腎臓財団から透析患者のカルニチン補充療法に関する推奨も出ている¹⁴⁴。ただし、欧米では末期腎不全患者の治療として腎移植が定着しているため、透析医療は移植までの数年間に限られることが多く、また米国ではカルニチン静注製剤が極めて高価なためあまり使用されなくなっている。

本邦では2011年3月のカルニチン製剤の適応拡大までは、透析患者に対するカルニチンの投与は適応外であり、2000年前後にサプリメントのカルニチンを用いた研究があるのみであった^{145,146,147,148,149}。成人や小児の腹膜透析患者において、心肥大、心筋症、栄養指標との関

連が報告されており^{150,151,152)}、小児透析患者において初期の心機能低下の指標とされる longitudinal strain rate が改善したという報告がある¹⁵³⁾。

近年、血液腫瘍の治療に対する骨髄移植、先天性心疾患、敗血症などの重症疾患で腎機能が悪化し長期間にわたり持続腎代替療法 (continuous renal replacement therapy: CRRT) を行っている小児患者においてカルニチン欠乏が起こっていることが報告された¹⁵⁴⁾。種々の疾患による腎不全状態で、カルニチン欠乏症に対する注意と今後の更なる研究が必要である。

腎移植患者におけるカルニチンに関する報告は散見される程度である。成人の腎移植後安定している患者において、血清の総カルニチンおよび遊離カルニチンは低下していたが、頻度は 8.7% であり高くなかった。そして血清カルニチンと栄養状態は関連がなく、腎機能と関連が見られた¹⁵⁵⁾。また、献腎移植後のカルニチン投与による delayed graft function (DGF) 予防についてのランダム化比較試験によると、経口カルニチン投与は DGF 予防に対する効果はなかったが、3 か月後の移植腎喪失割合が低かった¹⁵⁶⁾。というような報告がある。腎移植後のカルニチン動態に関しては未確認なことが多く、今後研究を進める必要があると考えられる。

尿細管障害とカルニチン欠乏症

全般性の近位尿細管機能障害である Fanconi 症候群では、本来は近位尿細管で再吸収される物質が尿中へ過度に喪失されてしまう。リン酸塩、重炭酸塩、カリウム、ブドウ糖などの再吸収障害に加えて、遊離カルニチンの再吸収も阻害されてカルニチン欠乏症を呈することがある^{157,158,159,160,161)}。Fanconi 症候群の原因は、大きく先天性と後天性があり、先天性の疾患としては、Lowe 症候群、シスチン症、ミトコンドリア異常症などがあげられる。Lowe 症候群の小児に対する経口カルニチン投与によって、血清カルニチン値は上昇したという報告¹⁶⁰⁾ などがあり、低カルニチン血症で筋力低下をきたす例では、カルニチン (エルカルチン®) 30-120 mg/kg/日の補充が推奨されている。また、後述するバルプロ酸による腎尿細管の遊離カルニチンの再吸収障害は、後天性 Fanconi 症候群であり薬剤性と考えられる^{162,163,164)}。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

透析による欠乏症の場合

血液透析 10-20mg/kg/回を透析終了後に静注

腹膜透析 10-20mg/kg/日から経口投与開始し、データを見ながら投与量を調節する

(腹膜透析患者に対しては文献や教科書的な記載がなく、経験的な投与方法である)

Fanconi 症候群 30-120mg/kg/日 経口投与

7.5 長期栄養管理が必要な病態における二次性カルニチン欠乏症

経静脈栄養法におけるカルニチン欠乏症

カルニチンを含まない経管栄養剤、TPN、一部の牛乳アレルギー除去調製粉乳などで長期間栄養管理された患者や、高齢者・食思不振症・飢餓患者などの栄養不良患者、厳格な菜食主義者などでカルニチン欠乏症が発症しやすい¹⁶⁵⁾。また大豆タンパク質中心の食事を与えられている乳幼児においてもカルニチン欠乏のリスクが指摘されている¹⁶⁶⁾。特に肝臓や腎臓で

のカルニチンの生合成が十分発達していない乳幼児では、母乳からのカルニチン摂取は重要であり、新生児早期にカルニチンを含まないミルクを与えると容易にカルニチン欠乏症になること指摘されている^{88,165,166,167,168,169,170,171,172}。また新生児や乳幼児期の低出生体重児の治療や手術などで長期間の乳児用特殊医療用調製粉乳(特殊ミルク)やTPN治療を行う際には、カルニチン欠乏症に注意が必要であるといわれている^{41,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182}。長期間の経腸栄養によるカルニチン欠乏症は成人でも報告されており¹⁸³、脂肪肝や肝機能異常を発症する場合がある¹⁸⁴。またカルニチン欠乏により脂肪酸酸化が抑制され、グルコースから脂肪酸合成が亢進する^{185,186}。小児においても脂肪肝などの肝機能異常の発症が危惧されている¹⁸⁷。

経腸栄養剤やTPNへのカルニチン補充療法の投与量については、現在のところガイドラインなどは存在しない。現在市販されている経静脈栄養剤にはカルニチンなどの微量栄養素が添加されていないものが多く、その改善策としてアメリカ静脈経腸栄養学会から提案されている低体重児に対するカルニチンの投与量は通常2-5 mg/kgとされている^{188,189}。ただし、これは基礎疾患などない低体重児の事例であり、重症心身障害児(者)の場合は、さらに個々の患者のバルプロ酸服用の有無や病態などを総合的に考慮して投与量を決定する必要がある^{40,190,191}。カルニチン欠乏による低血糖と肝機能障害がみられたTPN症例に、Lカルニチンをそれぞれ400 mg/日、1 g/日投与し、両者とも改善した成人症例が報告されている^{192,193}。

表9および表10に国内の経管栄養などによるカルニチン欠乏症の症例報告、臨床研究をまとめた。通常の食事を経口摂取している場合にはカルニチンが不足することは少ないが、経腸栄養剤にはカルニチンが含まれていないものもあり、カルニチン非含有の経腸栄養が長期間行われているとカルニチン欠乏に陥る危険がある。カルニチン含有経腸栄養剤の投与中の患者では、カルニチン血中濃度が保たれているとの報告もある。これらの報告では投与量は0.8-6.5 mg/kg/dayであり、カルニチン非含有の経腸栄養剤のみを長期間投与している患者では、5 mg/kg/day前後の投与を継続することにより血中濃度が維持されることが推測される。また、カルニチン欠乏を来した場合には20-30 mg/kg/dayの補充療法が行われ改善している。こうした事例をもとに投与量を決め、その後の臨床経過や血中カルニチン2分画検査などから投与量を調節する必要がある。

表 9 主な国内の経管栄養などによる重篤なカルニチン欠乏症の症例報告

年齢	性別	基礎疾患	臨床症状など	使用栄養剤	使用期間	血中遊離カルニチン (μmole/L)	カルニチン補充 (mg/kg/day)	報告者
16歳	女	なし	運動時筋痛、高CK・高LDH血症、GOT・GPT高値、乳酸/ピルビン酸比高値	—	—	41.5と正常 (筋中カルニチン値が正常の2.3%に低下)	補充で著明に症状改善 (投与量不明)	宮嶋ら、1989 (文献194)
0歳 (日齢8)	—	在胎32週で切迫仮死、帝王切開の低出生体重児	ミルクアレルギーで頻回嘔吐でアレルギー・ミルクに変更。多呼吸、陥没呼吸、貧血、肝肥大、鼠蹊ヘルニア、アトピー性皮膚炎、脱毛、結膜充血、口唇亀裂、陰部ひらん、筋緊張低下、乳酸・ピルビン酸高値	人工乳⇒乳蛋白分解調整粉末 (706A)⇒アミノ酸調整粉末 (605Z)	3か月	0	100 (500 mg/日) ビオチン 10 mg/日	阿部ら、1991 (文献195)
3か月	男	超低出生体重児	肝機能障害・高CK血症	MCTミルク	2か月	13.8	80	後藤ら、1992 (文献196) Ishidaら、1994 (文献197)
78歳	女	糖尿病、高脂血症	高脂血症	エンシュアリキッド → 普通食	2年6か月	18→20.1	—	田中ら、2000 (文献198) Tanaka, S. 2003 (文献183)
4~17か月 (平均8.0か月)	男女8名	アレルギー	難治性湿疹、脱毛、体重増加不良、発達遅滞(ビオチン欠乏による二次性マルチチルカルボキシル欠損症)	アレルギー用特殊ミルク	3~13か月 (平均6.4か月)	タンデムマス分析をできた6例全例で欠乏	ビオチンとともにカルニチン補充し症状軽快 (カルニチン投与量不明)	虫本ら、2008 (文献199)
3か月	男	ミルクアレルギー	多呼吸	明治 605Z	3か月	0	ビオチンとともに補充 (カルニチン投与量不明)	高柳、2009 (文献169)
3歳	男	先天性ミオパチー	嘔吐、低ケトン性低血糖 (6 mg/dL)、高FFA	エレンタールP	1年2か月	測定感度以下	MCTオイル、カルニチン補充で症状改善 (投与量不明)	中島ら、2009 (文献200)
8か月	男	難治性アトピー性皮膚炎として加療されていた	眼瞼、口唇、肛門周囲の難治性皮膚炎、脱毛	ミルフィーHP ニューMA-1 エレメンタルフォーミュラ	8か月	8.8 (C50H3.83と高値)	カルニチン約39 (300 mg/日) ビオチン1 mg/日補充で改善	虫本ら、2010 (文献201)
14歳	男	急性虫垂炎、多臓器不全、術後の多発性消化管穿孔	心不全	TPN	心不全発症まで約3月 (全6か月、その後経腸栄養に切り替え)	心不全発症時25.0、その後7.6まで低下 セレンも低く補充	約41 (2g/day)	照井ら、2011 (文献202)
1歳3か月	女	牛乳アレルギー	軽度の粗大運動遅延、CK値上昇、AST/LDH軽度上昇	菜食主義の母親の母乳、乳清加水分解乳	6ヶ月→4か月	11.16	450 mg/日 肉類摂取開始で症状改善	白崎ら、2011 (文献203)
8か月	男	牛乳アレルギー	軟便・下痢便持続、嘔吐・低血糖・全身の脱力・意識障害、代謝性アシドーシス、乳酸高値、毛髪褐色変化	ミルフィーHP	7か月	4.62、(C50H高値)	200 mg/日、ビオチン1 mg/日 (のち0.5 mg) 普通ミルクで症状改善	小松ら、2012 (文献204)
1歳0か月	女	超低出生体重児・慢性肺疾患 新生児・乳児消化管アレルギー	肝機能障害・高アンモニア血症、高乳酸血症、脱毛	ミルフィーHP	6ヶ月	13.8	200 mg/日 ビオチン1 mg/日 セレン25 μg で症状改善	野崎ら、2014 (文献205)
5歳	男	クローン病	爪爪の白色変化、セレン欠乏及びカルニチン欠乏検査所見のみ	血便などでエレンタールのみの栄養管理	4年	26.9	20~30 (400 mg/日) セレン25 μg で症状改善	野崎ら、2015 (文献206)

表 10 乳児などでのカルニチン欠乏症に関する主な臨床研究

対象患者・検討内容	症例数	基礎疾患など	使用栄養剤	主な臨床症状及び臨床検査値異常など	血中遊離カルニチン濃度 (μmole/L)	報告者
治療用特殊ミルク摂取中の2~10か月前の乳児のカルニチン欠乏とケトン体産生能を検討	5	Short bowel syndrome 1例、Protein losing gastroenteropathy 1例、Galactosemia (transient) 3例	ML2、ED-AC、ガラクトース除去フォーミュラ、ラクトレSなどの	ケトン体産生能を検討したが、このレベルのカルニチン欠乏では大きな低下は認められなかった	19.1~37.2	山本ら、1985 (文献207)
アレルギーミルク摂取乳児	6	基礎疾患は特になしが生時体重890~2327g (中央値1089)の低体重児。牛乳にアレルギー	アミノ酸あるいは加水分解したアレルギーミルク	2例で顕著した紅斑、2例で脱毛や毛髪色素低下。低カルニチン血症、低ビオチン血症	アレルギーミルク37~123日 (中央値88)で全例遊離CO (遊離カルニチン) < 20、その後カルニチン補充 (15~99 mg/kg/day) で回復。ビオチンは0.5~9 mg/kg 補充	Hayashiら、2014 (文献208)
入院中の長期経管栄養中で筋萎縮のある患者 (筋ジストロフィー17例、ALS12例) 及び筋萎縮のない神経疾患患者8名、及び経口摂取中筋ジストロフィー患者7例のカルニチン欠乏などを検討	44	経管栄養中筋萎縮のある患者: 筋ジストロフィー (デュシェンヌ型、福山型、眼咽頭型、筋強直性など) 17例、ALS12例 筋萎縮のない神経疾患患者: 8例 (パーキンソン病、脊髄小脳変性症、大脳基底核変性症、進行性上肢麻痺) 経口摂取中の筋萎縮のある患者: 筋ジストロフィー (デュシェンヌ型、筋強直性、ベッカー型) 7例	37名のうち主にカルニチン非含有経腸栄養剤、一部の患者がカルニチン含有経腸栄養剤 (配合量10~62.5 mg/日) を使用	当院でこれらの患者に原因不明の動悸や低血糖があった。カルニチン1500 mg/日投与後、自覚症状の変化や左室駆出率の改善はなかったが、平均心拍数が減少し (91.6±21.1 から70.4±15.5回)、排便回数が正常化傾向 (5.4±3.0 から7.1±2.4回/週)	筋ジストロフィー22.1±11.5、ALS群28.3±14.4、神経疾患群30.9±9.3と経口摂取群50.4±3.8に比べ有意に低値。筋ジストロフィー17例中14例、ALS12例中9例、神経疾患8例中7例が基準値以下。基準値以内の5例中3例はカルニチン含有経腸栄養剤を使用	上野ら、2014 (文献209)

吸収の減少

食事中のカルニチンは小腸、大腸などに広く分布するカルニチントランスポーターによって体内に取り込まれる。したがって、腸の疾患により大量に腸を切除した場合などの短腸症候群^{210,211)}、セリアック病^{212,213)}、クローン病²⁰⁶⁾などの腸管不全疾患および嚢胞線維症などの疾患では、腸からのカルニチンの吸収が低下してカルニチン欠乏症が発症しやすい。またカルニチン補充療法の際も経口投与では十分でない場合があるなど注意が必要である²¹⁴⁾。

体内貯蔵の低下/必要量の増大

妊娠および授乳中の女性ではカルニチンが大量に乳汁中に移行するため欠乏しやすい。極度の低体重児、カルニチン欠乏症の母親の子ども、エイズ患者などカルニチンの貯蔵部位で

ある筋肉量の少ない患者では欠乏しやすい。敗血症や敗血症性ショックなど危機的病状の患者では相対的カルニチン欠乏によりミトコンドリア機能異常などの代謝異常に陥りやすい。

損失の増大

カルニチンのホメオスタシスにおいて腎尿細管における遊離カルニチンの再吸収は極めて重要である。したがって、重篤な尿細管障害を呈する Fanconi 症候群、シスチン症、腎尿細管アシドーシス、リジン尿性タンパク不耐症や Lowe 症候群などで、カルニチンが尿中に大量に漏出してカルニチン欠乏症を起こすことが報告されている^{159,161,161,215,216,217,218,219}。また全身の皮膚および粘膜に慢性的に水疱・びらん・潰瘍を繰り返す表皮水疱症、特に重症型の劣性栄養障害型表皮水疱症では種々の微量元素が欠乏することが知られており、中でもカルニチン欠乏と拡張型心筋症の合併が報告されている^{220,221,222}。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

カルニチンを含まない TPN、経腸栄養剤への補充

- ・TPN への補充(新生児、手術後の栄養管理など)
2-5 mg/kg/日 (必ず静注剤を使用)
- ・経腸栄養剤への補充(高齢者の経管栄養による栄養管理など)
5 mg/kg/日 (基本的に内用液剤を使用)
(なお、バルプロ酸ナトリウム併用時ならびに重症心身障害児(者)は次項以降を参照)

7.6 神経・筋疾患及び精神疾患とカルニチン

神経・筋疾患および精神疾患とカルニチンの関係は、

- (1) 二次性カルニチン欠乏症と
- (2) カルニチン欠乏を介した脂質代謝障害(β 酸化を介したエネルギー代謝障害)である。

- (1) 神経分野における二次性カルニチン欠乏症は、
 - ① 摂食・吸収機能障害と精神疾患に伴う拒食
 - ② 合併症のてんかんに伴う抗てんかん薬(主にバルプロ酸ナトリウム)による排泄促進と尿細管障害に伴う再吸収障害
 - ③ 神経原性、筋原性筋萎縮に伴うカルニチン貯蔵障害

が主要な原因である。

① 摂食障害は、精神疾患、神経疾患、精神運動発達遅滞によるものが多い。

カルニチン欠乏症状は、生活の質の低下した不動の状態では、気づかれにくいいため、そのまま、放置されやすい。摂食機能障害に伴うカルニチン欠乏は神経筋疾患に伴う嚥下障害を代表として、重症心身障害児(者)など長期経管栄養のものに起こってくる^{223,224}。もともと、一般に使われる薬価収載の経腸栄養剤は、カルニチンに配慮がされていなかった。

筆者の施設では、早期からミキサー食を導入してカルニチン欠乏の予防に努めたが、2014年カルニチン含有経腸栄養剤を使い始める前は、脳性麻痺、奇形症候群、筋ジスト

ロフィーなど不動の経管栄養児（者）60人では、遊離カルニチン値は、平均 28 $\mu\text{mol/l}$ と低値を示し、73.3%が遊離カルニチン値 36 $\mu\text{mol/l}$ 以下、41.7%がクリティカルと言われる 20 $\mu\text{mol/l}$ 以下であった。その後、全エネルギーの 2/3 以上をカルニチン含有経腸栄養剤に変更し、2年たった時点で、フォローできた 52人の遊離カルニチンの平均は 56.8 $\mu\text{mol/l}$ まで上昇し、36 $\mu\text{mol/l}$ 以下は 19.2%となり、20 $\mu\text{mol/l}$ 以下は、治療を拒否した 1例以外いなくなった。

カルニチンの補充経路に関しては、脇坂ら²²³⁾の報告で、経腸栄養剤からのカルニチン投与量は、投薬よりも少量でよいことがわかっている。当施設でも、平均 23.8 mg/kg の L-カルニチン製剤内服で遊離カルニチンが正常値を維持していた経管栄養児たちは、カルニチン含有量は約 1/8 の平均 2.9 mg/kg の経腸栄養剤投与で正常値を維持している。消化管のカルニチントランスポーターの飽和度が限界に達した場合は大量に投与しても吸収はされないため、長時間消化管と接することのできる経腸栄養剤（＝食事）からの投与の方が投薬よりも効率的と考えられる。

ただ、総論でも述べられているようにカルニチンの血中貯蔵は約 0.6%のみであり、総量を表しているとはいえず、投与量と血中濃度の個人差があることは念頭に置いておく必要はある。

摂食障害と疾患の関係を調べた 349 例の報告²²⁵⁾ では、発達障害のある児の 80%に何らかの摂食障害があるとしている。中でも自閉性スペクトラム症、ダウン症候群、脳性麻痺は摂食障害との関連が強い。自閉性スペクトラム症は 26 例中 16 例（62%）に選択的な摂食拒否、3 例（12%）に全拒否がみられ摂取不足がうかがわれる。

② バルプロ酸ナトリウムなど抗てんかん薬

総論で述べられているように、カルニチンを低下させる薬剤は多くある。神経疾患では、抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）が排泄促進と再吸収障害（Fanconi 症候群）を惹起し、カルニチンの低値を招く。特に、重症心身障害児（者）では、てんかんの合併も多く、山脇ら²²³⁾も VPA、フェノバルビタール（PB）の影響を報告している。当院でも、先の経管栄養児は平均 2.93 剤の抗てんかん薬を投与されており、そのなかでも VPA 内服時のカルニチン値が低い。PB を併用すると、さらに低値となること²²⁶⁾が言われており、当院のデータでも低値の傾向を示した。PB 併用の低下を説明する明らかな機序は不明であるが、小児で VPA と併用しやすく、酵素誘導により VPA の血中濃度を下げするために投与量が多くなり、カルニチン低値を惹起すると考えられている。酵素誘導という考え方からは、フェニトイン、カルマバゼピンの影響も無視できない。総論で示したてんかん専門医のエキスパートオピニオン²²⁷⁾でも、てんかん患者の VPA 投与にリスクの高い乳幼児、透析患者など、カルニチン内服が強く推奨されている。

Yamamoto らの報告²²⁸⁾ では、アンモニア値が高値になるリスクファクターと記載されており、注意を要する。バルプロ酸ナトリウムによる薬剤性カルニチン欠乏症においては次項において説明する。

③ 筋萎縮に伴うカルニチン欠乏

カルニチンは、その約 98%を骨格筋、心筋などの筋肉内に蓄えている。そのため、神経、筋疾患を原因とする筋肉量の減少はそのまま、二次性のカルニチン欠乏に直結する。

筋疾患は、一部を除き、ミオパチー、筋ジストロフィーなど筋萎縮を伴う。神経疾患でも、筋萎縮性側索硬化症（ALS）など神経原性の著明な筋萎縮を伴うものがこれに該当する。不動に伴う廃用性萎縮をおこす粗大運動能力の低い重症心身障害児・者はいうまでもない。

(2) 脂肪酸代謝障害に伴う神経(成熟)障害(疾患)

中枢神経のエネルギー源は、糖質あるいは、飢餓時のケトンである。しかしながら、神経の成熟のためには、長鎖脂肪酸が必要^{229,230}とされており、カルニチンの欠乏は長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への移動を阻害することになり、神経疾患の発症・進行に関与する。カルニチンは、脳内でも作られており、需要の高さを示している。

また、カルニチンは、ミトコンドリア内のアシル CoA/遊離 CoA の比率を調節しており、量的にも限られている遊離 CoA プールの維持に重要な役割を果たしている。つまり、カルニチンが欠乏すると結果的に遊離 CoA プールが維持できなくなり、脂肪酸代謝だけではなく、糖新生、尿素回路、解糖系、TCA 回路などにも悪影響を与えるため、中枢神経への影響も大きい。

エビデンスとしては低いが、注意欠陥性多動性障害（ADHD）、自閉性スペクトラム症などいわゆる発達障害は、長鎖脂肪酸が低値であるといわれており、ADHD にカルニチンあるいは、長鎖脂肪酸を与えることによって症状が軽快したという報告^{231,232}もある。また、Alternative Medical Review²³⁰に ALS、多発性硬化症、Alzheimer 病など中枢、末梢神経疾患においても Acetyl-L-carnitine の効果が詳述されている。カルニチンが低値の理由は、先述の摂食障害も考えられるが、ミトコンドリア機能異常に言及しているものもある²³³。

特殊な例としては、臓器ごとの脂肪酸代謝に関連して、インフルエンザ脳症、けいれん重積型脳症（Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: AESD）など重症化の機転に関与する^{234,235}可能性が言われている。血管内皮細胞の脂質代謝がカルニチン欠乏、あるいは、Carnitine Palmitoyltransferase（CPT）II の遺伝子多型によるミトコンドリア機能異常で十分に行われず、内皮細胞の破綻による多臓器不全の一つに脳症があるという機序である。また、Omata ら²³⁶は、熱性けいれん重積早期のミトコンドリア病のレスキュー治療であるビタミン B1 およびカルニチンの補充が AESD の発症を予防する可能性があるとして報告している。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

神経・筋疾患及び精神疾患にともなうカルニチン欠乏症

投薬として、3-10 mg/kg/日、食事からの摂取として、1-4 mg/kg/日²²³⁾

急性脳症など、ミトコンドリア機能障害が強い場合は、投薬として代謝疾患と同等の30-100 mg/kg/日が必要と考えられる。

また、ADHD では、100 mg/kg/日(最大 4 g)の有効の報告がある。²³¹⁾

いずれの場合も投薬は、1日 2-3 回に分け、先に述べたトランスポーターの限界があるため、1 回投与量は最大でも 2 g を超えない事が望ましい。最大 4-6 g/日²³⁰⁾の有効の報告がある。
(なお、バルプロ酸ナトリウムによる薬剤性カルニチン欠乏症は次項を参照のこと)

7.7 薬剤性カルニチン欠乏症

7.7.1 薬剤性カルニチン欠乏症の原因薬剤

薬剤性カルニチン欠乏症としては、てんかん治療や気分安定薬として汎用されているバルプロ酸、小児の中耳炎や咽頭炎などでよく使われるピボキシル基を持つ抗菌薬、プラチナ製剤、アントラサイクリン製剤およびアルキル化剤などの抗がん剤²³⁷⁾などが問題になっている。特殊な事例としては尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に使われる安息香酸ナトリウム(医薬品としては販売されていないが院内製剤で調製され静注投与される)が、カルニチン欠乏症を引き起こすことが報告されている²³⁸⁾。ピボキシル基含有抗菌薬や安息香酸ナトリウムは比較的大量に使用され、そのピボキシル基や安息香酸がカルニチンと結合して尿中に排泄されて二次性カルニチン欠乏症を引き起こす^{238,239,240,241)}。

この中で、特に日常臨床で問題となるバルプロ酸とピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症について次項に詳述する。

7.7.2 バルプロ酸によるカルニチン欠乏症

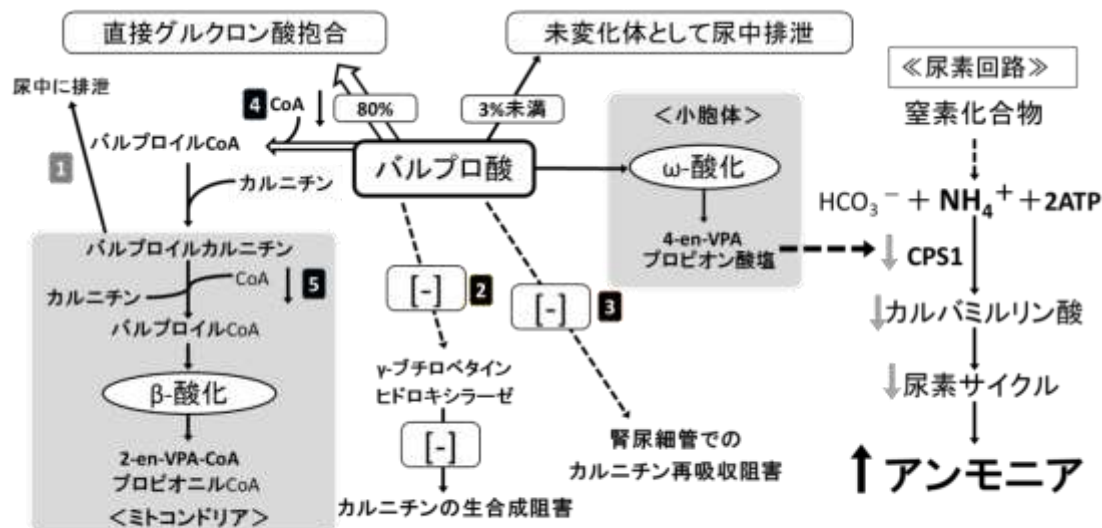
● バルプロ酸の使用

バルプロ酸は、広いスペクトラムを持ち、てんかん治療の第一選択薬の一つとなっている。また他の抗てんかん薬と作用メカニズムが異なることから、他の薬剤との併用薬としても使われている。さらに脳外科手術後のてんかん発作や、双極性障害などの精神疾患の気分安定薬、片頭痛の予防的治療にも幅広く使用されている。

● バルプロ酸の副作用

バルプロ酸は通常は忍容性が高い薬剤であるが、稀に致死性の肝毒性^{242,243)}や高アンモニア血症^{244,245)}などの重篤な副作用が現れることが報告され、注意喚起された²⁴⁶⁾。特に肝毒性(valproate-induced hepatotoxicity: 以下 VHT と略)と高アンモニア血症による脳症(valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: 以下 VHE と略)が問題になっている。このバルプロ酸による VHT や VHE の発症には、カルニチン欠乏やカルニチン代謝の異常が大きく関与していることがわかってきた^{247,248,249,250)}。さらに低体重、栄養不良、障害児など

の廃用性筋萎縮、高齢者のサルコペニアあるいは代謝異常などの素因があると VHT や VHE が発症しやすい^{251,252,253}。バルプロ酸投与によりカルニチン欠乏が起こり、一部の患者で VHT や VHE が発症機序については完全には解明されていないが、現在までに図 9 のような機序が考えられている。すなわちバルプロ酸によるミトコンドリアのβ酸化抑制、小胞体（主にペルオキシソーム）のω酸化による代謝物が尿素サイクルのカルバミルリン酸合成酵素 I を阻害、バルプロ酸やその代謝物がカルニチンの生合成や腎尿細管での再吸収を阻害する、など複雑な過程が考えられており、バルプロ酸投与患者の一部で VHT や VHE が発症すると考えられている^{54,55,56,57,58,254,255}。



CPS1 (carbamoyl-phosphate synthase 1) : カルバモイルリン酸合成酵素1 尿素生成の最初の関与段階を触媒する律速酵素

図 9 バルプロ酸によるカルニチン欠乏の推定機序

(文献 54, 55, 57, 58, 254, 255 より引用改変)

VHT については詳細な疫学調査があり、成人で約 4 万人に 1 人、子どもで約 5,000 人に 1 人、ハイリスク群（2 歳以下、多剤てんかん薬併用、肝機能異常や代謝障害や神経学的疾患合併など）で約 500 人に 1 人の発症率であったが、リスクが認識され減少してきている^{256,257,258}。

一方、日常臨床において無症候性の軽度のアンモニア上昇はよく認められる。VHE については詳しい疫学調査がなく実態が不明であるが、山本らは 2,681 例のバルプロ酸投与患者の研究で 90 例（約 3.4%）が 200 μg/dL 以上の高アンモニア血症を示したと報告している²⁵⁹。これに続く研究で Yamamoto らは約 6,000 人の約 4 万検体の解析から、2006 年には 40.8% の患者で高アンモニア血症 (>100 μg/dL) があったが、2013 年には 14.2% に減少したこと、その理由としてバルプロ酸以外の新しい抗てんかん薬使用の増加やカルニチン製剤の併用によるものであろうとしている²⁶⁰。最近になって海外では精神科領域でのバルプロ酸による高アンモニア血症が問題となっており、カルニチン補充療法の有用性が検討されている^{261,262,263,264,265}。本邦でも精神科領域や脳梗塞後のてんかん発作などの成人患者におけるカルニチン欠乏による無症候性高アンモニア血症や低血糖に対するカルニチン補充療法が報告されている^{266,267,268,269,270,271}。

VHT や VHE の発症メカニズムはまだ完全には解明されていないが、①ミトコンドリアのβ酸

化抑制、②ペルオキシソームの ω 酸化の代謝物（4-en-バルプロ酸など）による特異体質的作用や尿素サイクルのカルバミルリン酸合成酵素 I の阻害、③バルプロ酸やその代謝物によるカルニチントランスポーターの活性阻害、④カルニチン生合成酵素の阻害、⑤バルプロイル CoA が、尿素サイクルの初発酵素カルバミルリン酸合成酵素 I のコファクターを合成する N-アセチルグルタミン酸合成酵素を直接阻害する、などの複雑な要因が複合して、一部の患者において VHT や VHE が発症すると考えられている^{54,55,254,255,272,273,274,275}。

● バルプロ酸中毒

自殺未遂や小児の大量誤飲などによる急性バルプロ酸中毒例も国内外で数多く報告されている^{276, 277, 278, 279}。持続的血液ろ過透析療法、活性炭投与、胃洗浄などで救命した事例もあるが^{278, 279}、その際にカルニチンの大量投与により症状が回復したという報告があり（意識障害下では静注投与）^{279, 280, 281, 282, 283, 284}、バルプロ酸の過量投与による急性 VPA 中毒患者においてもカルニチン補充療法は重要である。この際、救命救急部門でのバルプロ酸中毒へのカルニチン投与は有効で安全性上の問題もなかったと報告されている^{282, 283, 285}。表 11 に国内における「バルプロ酸投与患者のカルニチン欠乏症に関する症例報告および臨床研究」を表 12 に「精神科バルプロ酸投与患者のカルニチン欠乏に関する症例報告と臨床研究」、表 13 に「バルプロ酸の過量投与・中毒患者のカルニチン欠乏症例報告」を提示する。

表 11 バルプロ酸投与患者のカルニチン欠乏症に関する症例報告および臨床研究

年齢	性別	疾患	VPA 投与期間(年)	VPA 濃度 (μg/mL)	経管栄養	併用薬剤	臨床症状など	血中遊離カルニチン (μmol/L)	カルニチン投与量 (mg/kg/day)	報告者
7 か月	男	発達遅滞	—	38	milk formula	nitrazepam	高アンモニア血症 低血糖	39.3	100、2 日	Matsuda ら、1986 (文献286)
2 歳		てんかん、重度精神遅滞	—	28.5	カゼイン、卵白	PHT PB	高アンモニア血症	18.5	—	Matsuda ら、1986 (文献 286)
2 歳		てんかん、重度精神遅滞	—	—	カゼイン、卵白	PHT PB	高アンモニア血症	16.9	—	Matsuda ら、1986 (文献 286281)
5 歳		—	—	—	—	PHT PB	高アンモニア血症	12	—	Matsuda ら、1986 (文献 286)
5 歳		—	—	—	—	PHT PB	高アンモニア血症	10.4	—	Matsuda ら、1986 (文献 286)
2 歳 5 か月	女	Encephalopathy	—	—	+	—	—	15	—	Igarashi ら、1990 (文献287)
4 歳 3 か月	女	near drowning	—	—	+	—	—	25.5	—	Igarashi ら、1990 (文献 287)
7 歳 6 ヶ月	女	hypoxic encephalopathy	—	—	+	—	—	6.3	—	Igarashi ら、1990 (文献 287)
13 歳 1 か月	男	Sturge-Weber	—	—	+	—	—	13.4	D、L-カルニチン 30、4 週間	Igarashi ら、1990 (文献 287)
13 歳 3 か月	男	intracranial hemorrhage	—	—	—	—	—	11	D、L-カルニチン 30、4 週間	Igarashi ら、1990 (文献 287)
22 歳 8 か月	女	neonatal asphyxia	—	—	+	—	—	23.5	—	Igarashi ら、1990 (文献 287)
9 歳	男	Lenox 症候群	6	50.7	—	PB	低血糖、高アンモニア血症、 ライ症候群	23.2	—	小池ら、1991 (文献288)
24 歳	女	てんかん	約 2 か月	69.5	—	PHT CZP	高アンモニア血症	33.2	—	宮本ら、1999 (文献289)
9 歳	女	Chiari 奇形 II 型、水頭症 痙性四肢麻痺、重度精神遅滞	8	81.6	栄養剤	—	DL-カルニチン中止後 Fanconi 症候群発症	総カルニチン 8	L-カルニチン投与 (用量不明)	小野、2007 (文献290)
11 歳 7 か月	男	Lenox 症候群、重度心身障害	7	0.24 μmol/mL	—	CBZ プリミドン	低血糖、ライ症候群	著しく低下	L-カルニチン投与 (用量不明)	村上、1996 (文献291)
51 歳	男	重症心身障害	40	—	CZ-Hi エンシュアリキッド	PHT CLB	低アルブミン血症	2.3 (VPA 中止 6 か月後)	L-カルニチン投与 (用量不明)	糸数ら、2013 (文献292)
47 歳	女	重症心身障害	37	—	—	PHT PB	低アルブミン血症	18.8 (VPA 中止 1 か月後)	L-カルニチン投与 (用量不明)	糸数ら、2013 (文献 292)
20 歳	男	欠神てんかん	11	103 μg/dL	—	PB	倦怠感、嘔吐、傾眠 高アンモニア血症	—	L-カルニチン投与 (用量不明)	吉田ら、2009 (文献293)
27 歳	女	EIEE (earlyinfantile epileptic encephalopathy with suppression burst)	27	74.9	エレンタール P	CBZ	アンモニア高値 Fanconi 症候群	総カルニチン 10.8	900 mg/日	宇野ら、2015 (文献294)
バルプロ酸投与患者におけるカルニチン欠乏に関する臨床研究										
年齢	性別	疾患	VPA 投与期間(年)	VPA 濃度 (μg/mL)	経管栄養	併用薬剤	臨床症状など	血中遊離カルニチン (μmol/L)	カルニチン投与量 (mg/kg/day)	報告者
6 歳	男	重症心身障害	5	106	ラコール	ZNS、PB	アンモニア高値	7.4	補充開始 (用量記不明)	小野、2009 (文献295)
7 歳	男	重症心身障害	7	78	エンシュアリキッド	ZNS、 CLB	アンモニア高値	5.3	補充開始 (用量記不明)	小野、2009 (文献 295)
32 歳	男	重症心身障害	32	80	ラコール エンシュアリキッド	ZNS、PB PHT、CBZ	アンモニア高値 尿細管機能障害	2.2	補充開始 (用量記不明)	小野、2009 (文献 295)
6 歳	男	重症心身障害	6	43	ラコール	CZP	—	9.4	—	小野、2009 (文献 295)
2 歳	男	重症心身障害	2	107	ラコール	NZP	—	39.4	既に製剤投与 (用量記不明)	小野、2009 (文献 295)
6 歳	男	重症心身障害	6	61	ラコール	ZNS	—	21.1	既に製剤投与 (用量記不明)	小野、2009 (文献 295)
5 歳	男	重症心身障害	5	83	エレンタール P	ZNS	—	45.1	—	小野、2009 (文献 295)
7 歳	男	精神遅滞	4	80	—	—	—	47.4	—	小野、2009 (文献 295)
6 歳	女	精神遅滞	4	86	—	—	—	34.4	—	小野、2009 (文献 295)
2 歳	男	複雑型熱性けいれん	2	83	—	—	—	31.1	—	小野、2009 (文献 295)
6 歳	男	複雑型熱性けいれん	2	47	—	—	—	35.5	—	小野、2009 (文献 295)
6 歳	男	複雑型熱性けいれん	2	75	—	—	—	36	—	小野、2009 (文献 295)
8 歳	女	複雑型熱性けいれん	3	85	—	—	—	34.4	—	小野、2009 (文献 295)

PHT:phenytoin, PB: phenobarbital, CZP: clonazepam, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ZNS: zonisamide, NZP: nitrazepam

表 12 精神科バルプロ酸投与患者のカルニチン欠乏に関する症例報告と臨床研究

年齢	性別	疾患	VPA 投与量 (mg/日)	VPA 濃度 (μ g/mL)	アンモニア濃度 (μ g/dL)(注)	血糖値 (mg/dL)	カルニチン 投与量 (mg/日)	報告者
59	男	統合失調症	900(3年間)	75.4	25	21	900	Nagamineら、2012、 2013 (文献 261,262)
65	男	統合失調症	1000	64	135	—	2700	青木ら、2013 (文献 266)
65	男	統合失調症	600	86	118	—	1800	青木ら、2013 (文献 266)
75	男	認知症	600	68	106	—	1800	青木ら、2013 (文献 266)
76	男	統合失調症, 認知症	600	68	88	—	600	青木ら、2013 (文献 266)
77	男	器質性精神障害	1000	66	93	—	1800	青木ら、2013 (文献 266)
65	女	器質性精神障害	800	75	175	—	3600	青木ら、2013 (文献 266)
69	女	統合失調症, てんかん	1200	86	154	—	2700	青木ら、2013 (文献 266)
76	女	認知症	600	50	120	—	2700	青木ら、2013 (文献 266)
77	女	認知症	1000	83	116	—	1800	青木ら、2013 (文献 266)
79	女	認知症	600	61	88	—	600	青木ら、2013 (文献 266)
80	女	認知症	600	60	139	—	2700	青木ら、2013 (文献 266)
85	女	双極性障害	600	72	89	—	600	青木ら、2013 (文献 266)
73	男	入院精神疾患患者	600	68	104	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
67	女	入院精神疾患患者	600	72	81	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
63	男	入院精神疾患患者	600	66	108	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
36	男	入院精神疾患患者	1000	95	101	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
29	女	入院精神疾患患者	600	41	83	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
45	男	入院精神疾患患者	600	66	130	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
40	男	入院精神疾患患者	1000	45	108	—	900 → 1800	伊藤ら、2015 (文献 271)
31	男	入院精神疾患患者	1000	74	101	—	900 → 1800	伊藤ら、2015 (文献 271)
41	男	入院精神疾患患者	1000	75	80	—	900	伊藤ら、2015 (文献 271)
56	男	入院精神疾患患者	600	42	88	—	900 → 1800	伊藤ら、2015 (文献 271)

(注)いずれも無症候性高アンモニア血症

表 13 バルプロ酸の過剰投与・中毒患者のカルニチン欠乏症例報告

年齢	性別	VPA 投与量	VPA 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	症状	カルニチン投与量	報告者
16 か月	男	4000 mg (412.4 mg/kg) 非てんかん 誤飲	1316.2 (3 時間後)	深い昏睡 筋緊張低下	入院時 100 mg/kg 後に 250mg を 8 時間毎 4 日間	Ishikura ら、 1996 (文献 280)
15 か月	男	4000mg (400mg/kg)	1316	昏睡 アンモニア 69 $\mu\text{g/dL}$	100mg/kg 3 日間	Murakami ら、 1996 (文献 281)
22 歳	女	16800mg	340	アンモニア 217 $\mu\text{g/dL}$	塩化レボカルニチン懸濁液 (用量不明)	三谷ら、2013 (文献 279)
26 歳	男	200mg \times 約 50 錠	218 (16 時間後)	昏睡 アンモニア 291 $\mu\text{g/dL}$	塩化レボカルニチン (用量不明)	Itoh ら、2015 (文献 284)

● バルプロ酸の副作用に対するカルニチン補充療法

上述したように VHT や VHE の中核にはカルニチン欠乏が関与しており、VHT や VHE の予防や治療にカルニチン補充療法が有効である^{296,297,298,299,300,301,302,303}。こうしたことから小児神経分野の専門家が集まり、乳幼児や小児のてんかん治療におけるバルプロ酸毒性におけるカルニチン補充についての推奨が発表された⁸⁷。この中では、カルニチン補充療法の適応として、症状を伴ったバルプロ酸による高アンモニア血症、バルプロ酸治療を受けている 2 歳以下の幼児や小児で複雑な神経学的障害や多剤抗てんかん薬治療を受けている患者、複数のリスクファクターを持っている患者（神経学的障害、低栄養、発育不全、慢性疾患、多剤による抗てんかん治療など）、低カルニチン血症を呈するケトジェニックダイエット治療を受けているてんかん患者、TPN 治療を受けている低体重児、透析を受けている患者を挙げている。さらに年齢の高い小児では、もしカルニチン欠乏の症状がある場合（筋緊張低下、傾眠）、明らかな血清中遊離カルニチンの低下や肝機能異常、高アンモニア血症などが認められる場合には、高アンモニア性脳症がなくてもカルニチンの補充が考慮されるべきである、としている⁸⁷。Tein らは、臨床検査値異常や臨床症状からカルニチン欠乏症を疑われるバルプロ酸治療患者では、予防的にカルニチン投与をすべきであるとしている³⁰⁴。

脳が発達途中である小児てんかん患者では、定期的にアンモニアの測定が推奨されているが、主に成人患者を扱う精神科分野においては、アンモニアの測定がされないことが多く、高値であっても無症候性であるため放置されることが多い。しかし Böhles らは、無症候性であっても高アンモニア血症があり、アシルカルニチン/遊離カルニチン比 >0.4 の場合は、カルニチン欠乏症が起こっている危険な状態でありカルニチン投与をすべきで、血中アンモニア検査と血中カルニチン 2 分画検査は、バルプロ酸の血中濃度が安定する投与後 2 週間頃とし、カルニチンの投与量は、アシルカルニチン/遊離カルニチン比が正常域 (≤ 0.25) になるように調節すべきである、としている³⁰²。

バルプロ酸の副作用に対するカルニチン補充療法の効果の前向きランダム化試験は困難であるが、上記のような多くの症例報告や臨床研究の蓄積があり、バルプロ酸の副作用の予防あるいは治療にカルニチン補充療法が有効性で安全性であることが確立している。そこで『ネルソン小児科学教科書』³⁰⁵、『ワシントンマニュアル』（第 13 版）³⁰⁶、兼子直、Nau 著『バルプロ酸の臨床薬理』³⁰⁷のバルプロ酸や高アンモニア血症の項に、カルニチン欠乏症を起こ

すリスクのある小児における VPA 治療、VPA 過量投与、および VPA による肝毒性においてカルニチン補充療法が記載されている。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

バルプロ酸ナトリウムによる薬剤性カルニチン欠乏症

バルプロ酸の副作用の予防や治療

・予防的投与

10-20 mg/kg/日 あるいは 100-300 mg/日、成人の場合は 250 mg-750 mg/日

・バルプロ酸誘発肝毒性 (valproate-induced hepatotoxicity: VHT) / バルプロ酸誘発高アンモニア性脳症 (valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: VHE) の治療 (意識障害がない場合)

50-100 mg/kg/日 経口投与 (6 時間ごと、最大 1 日 3 g まで、重症度に応じ適宜増減)

・意識障害がある場合 (経口投与できない時)

初期ローディングとして 100 mg/kg 静脈内投与 (最大 6 g まで)、その後 4-6 時間ごとに 15mg/kg を追加。アンモニア値が低下したら経口に切り替える。(バルプロ酸中毒例もこれに準じ、投与量を適宜増減する)

7.7.3 ピボキシル基含有抗菌薬によるカルニチン欠乏症

腸管からの吸収を向上させるため抗菌薬本体にピボキシル基を結合させたプロドラッグが小児科領域などの日常臨床で数多く使用されている (表 14)。これらの抗菌薬の長期投与により二次性カルニチン欠乏症が起こることが国内外で多数報告されている (239,240,241,308,309,310,311,312,313)。ピボキシル基含有抗菌薬は腸から吸収される際にピボキシル基が血中に遊離されピバリン酸となる。ピバリン酸はカルニチンと結合しピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されるため、血中カルニチンが低下する。理論的には、投与したピボキシル基含有抗菌薬の投与モル数とほぼ等モルのカルニチンが体外に排泄されると考えられる。こうした薬剤を長期間投与されていた症例では、筋肉中のカルニチン含量も正常値の 10% まで低下しており、生命を脅かす事態がいつ起こってもおかしくない値であるとされる²⁴⁰。

わが国でもこうしたピボキシル基含有抗菌薬の投与による二次性カルニチン欠乏症の事例が少なからず報告されており³¹⁴、日本小児科学会からの注意喚起がなされている³¹⁵ (表 15 に国内の主な症例報告をまとめた)。臨床像としては一次性カルニチン欠乏症類似の症状、すなわち飢餓時の低ケトン性低血糖、意識障害、けいれんであるが、急性脳症と診断された報告も含まれている。また、2012 年 4 月に医薬品医療機器総合機構からもこれらの医薬品の適正使用に関する通知が出されている³¹⁶。これら抗菌薬の添付文書には、長期間使用すると低カルニチン血症を引き起こす危険があることが明記されているが、中耳炎や肺炎などの難治性感染症の治療などでやむを得ず長期間使用する場合の対処法は記載されていない。多くは長期投与症例であるが、短期間の投与で低血糖発作が起こった事例も報告されており注

意が必要である³³⁵⁾。血中の遊離カルニチン濃度は短期間で極度に低下するが、生体内のカルニチンの約98%は骨格筋や心筋の筋肉中に分布しており、筋肉量の多い成人では低血糖症などの重篤な症状が現れることは稀である。しかし、筋肉量の少ない小児等が感染による発熱、絶食による飢餓などによりエネルギー需要が亢進し、発症に至る場合がある。

ピボキシル基含有抗菌薬を服用して低血糖を起こした国内症例17例の検討では³¹⁴⁾、発症年齢は生後11か月から4歳までの乳幼児に集中しており、特に1歳が10名と過半数を占めていた。投与期間は1か月以上投与されていたのが10例であったが、複数のピボキシル基含有抗菌薬を切り替えながら継続して使用されている症例が多いことが特徴であった。共通の症状は低カルニチン血症と低血糖、意識障害、痙攣である。しかし、痙攣が重積し入院時に急性脳症の経過をとった症例や後遺症を残した症例も報告されている。^{334,335)}

低ケトン性低血糖など低カルニチン血症による症状が疑われた場合には、病歴を詳細に聴取し、ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症も念頭に置き鑑別を行う必要がある。また、一旦低下した血中カルニチン値の正常化には時間がかかるため、レボカルニチン製剤の投与(40-60mg/kg/日)が推奨される。

これまでの報告症例の検討では、乳幼児においては短期間の投与でもカルニチン欠乏が生じる可能性が示唆された。そのため、乳幼児に対して抗菌薬を投与する際には、代替可能な抗菌薬があればピボキシル基含有抗菌薬の投与は控えるべきであろう。また、やむを得ず使用する場合は、レボカルニチン製剤を併用するなどカルニチン欠乏の対策をとることが望ましい。

表 14 国内のピボキシル基含有抗菌薬

成分名	略号	販売名
セフテラム ピボキシル	CFTM-PI	トミロン、 セフテラムピボキシル(各社)
セフカペン ピボキシル	GFPN-PI	フロモックス、 セフカペンピボキシル塩酸塩(各社)
セフジトレン ピボキシル	CDTR-PI	メイアクト、 セフジトレンピボキシル(各社)
テビペネム ピボキシル	TBPM-PI	オラペネム

表 15 国内におけるピボキシル基含有抗菌薬によるカルニチン欠乏症例の報告

症例	年齢性別	抗菌薬・投与期間	臨床症状など (血糖 mg/dL、アンモニア μ g/dL)	カルニチン投与量 (mg/kg/day)	報告者
1	1歳 男児	CDTR-PI 約1か月 (間欠的)	低血糖、意識障害、けいれん、アンモニア軽度上昇		伊藤ら、2003 (文献317)
2	1歳 女児	CFPN-PI, CFDR-PI 1回目の発作時 19日間 (間欠的) 2回目の発作時 31日間 (間欠的)	2回低血糖発作、アンモニア 114	60mg/kg/day 1週間内服	寺岡ら、2004 (文献318)
3	4歳 男児	CFPN-PI, CDTR-PI, CFDR-PI 間欠的投与 (52日間/72日間で)	低血糖 23、意識障害	40mg/kg/day、 10日間	長崎ら、2005 (文献319)
4	1歳 男児	CDTR-PI 6か月間 (難治性中耳炎)	低血糖 20、意識障害、けいれん発作	静注 100mg/kg/day	Makinoら、2007 (文献320)
5	11か月 男児	発症前2か月間に以下の抗生剤を間欠的に使用 CDTR-PI 13~15mg/kg 17日間 CFPN-PI 11~15mg/kg 10日間 服薬中止後9日目に発症	意識障害、低血糖、けいれん		神田ら、2008 (文献321)
6	2歳 男児	発症 14日前 CDTR-PI 4日間, CFPN-PI 7日間	発熱、けいれん、低血糖 12、	20mg/kg/day 17日間	山田ら、2008 (文献322)
7	3歳 女児	発症前27日間にCFPN-PI 15日間、 CDTR-PI 7日間 (間欠的)	意識障害、低ケトン性低血糖 16、振戦		中谷ら、2009 (文献323)
8	11か月 女児	複数のピボキシル基含有抗生剤を使用 (投与期間不明)	低血糖、高アンモニア血症、けいれん、意識障害		野口ら、2009 (文献324)
9	1歳 男児	CDTR-PI 13.5mg/kg 10日間(間欠的)、18mgに増量2日間	発熱、けいれん、低血糖 21、	20mg/kg/day 17日間	花山ら、2010 (文献325)
10	1歳 男児	CDTR-PI, CFPN-PI, CFTM-PI 6か月に87日間(間欠的)	低血糖(患者1:18、患者2:11)	100mg/kg/day 3日間	Nakajimaら、 2010 (文献326)
11	1歳 男児	CFPN-PI, CDTR-PI 併せて6日間	強直性けいれん(平熱)、低血糖 22		笠井ら、2010 (文献327)
12	1歳 女児	CDTR-PI 18mg/kg、7日間	意識障害、低ケトン性低血糖 34、		鈴木ら、2011 (文献328)
13	3歳 男児	CFTM-PI 100mg/日、12か月間 (尿路感染症予防投与)	低ケトン性低血糖 12、急性脳症	補充あるが 用量不明	Okumuraら、 2011 (文献329)
14	1歳 男児	TBPM-PI 常用量、8か月間(予防投与)	間代性けいれん、低血糖 14、高アンモニア 186	補充あるが 用量不明	浜平ら、2011 (文献330)
15	2歳 男児	CDTR-PI, CFPN-PI、8か月間	全身性強直性けいれん、低血糖 11、アンモニア 400	補充あるが 用量不明	魚住ら、2011 (文献331)
16	1歳 女児	CDTR-PI、約6か月間 (感冒症状に対して)	低ケトン性低血糖 29、意識障害、けいれん		村山ら、2012 (文献332)
17	1歳 女児	CFPN-PI, CFTM-PI, CDTR-PI、40日間	意識障害、食欲不振、低血糖 20	抗菌薬中止、 ブドウ糖	井上ら、2012 (文献333)
18	1歳 女児	CDTR-PI、約25日間 (感冒症状)	全身性強直性けいれん、発熱、低血糖 19	ビタミン類などと カルニチン補充 (用量不明)	梶本ら、2013 (文献334)
19	1歳 女児	発症3か月前に CDTR-PI 15日間 発症直前に TBPM-PI 3日間	発熱、けいれん、意識障害、低血糖 15、	30mg/kg/day (ビタミン類や CoQ10も)	西山ら、2014 (文献335)
高齢者の症例					
1	85歳 女性	CFPN-PI 2日間 (経管栄養の患者)	85才、低血糖 42		谷川ら、2013 (文献336)

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

ピボキシル基含有抗菌薬投与による低血糖発作など

ガイドラインなどはないがこれまでの症例報告から以下を提案する

1. 経口投与可能な場合

カルニチン製剤の 40-60mg/kg/日を投与(投与期間は抗菌薬の投与期間によって異なるが、少なくとも臨床症状や血清遊離カルニチン値が正常値になるまで投与が必要)。

2. 意識障害があり経口投与ができない場合や重篤で緊急対処が必要な場合

初期投与量として 100 mg/kg(最大 6 g まで)を静脈内投与し、その後 4 時間ごとに 15 mg/kg を追加投与する。経口投与可能になり症状が安定してきた場合、1. に準ずる。

3. これらの抗菌薬をやむを得ず長期投与する場合の予防的カルニチン補充については、現時点で報告がない。血中カルニチン 2 分画検査や血糖検査を定期的に行い、臨床症状・臨床徴候に注意する。

7.8 重症心身障害児(者)におけるカルニチン欠乏について

はじめに

重症心身障害児(者)(以下重症児(者)と略す)とは、「重度の知的障害と重度の肢体不自由を重複している状態」と定義される³³⁷⁾。その原因のほとんどが中枢神経系の障害で、そのため姿勢の異常、筋緊張の異常、嚥下・摂食機能などの異常を伴うことが特徴である。摂食・摂食機能障害のために、長期の経管栄養を必要とされることも多く、また経口摂取が可能であっても、咀嚼や嚥下が困難で、健常者と同様の食事の摂取が難しいことがある。またてんかんの合併が多く、抗てんかん薬を服用していることも多い³³⁸⁾。

重症心身障害児(者)の栄養管理

重症児(者)では、摂食・嚥下機能の障害により、様々な栄養成分が不足しがちになると指摘されている^{339,340)}。特に経管栄養を要するケースでは注意が必要である³⁴¹⁾。エネルギーの必要摂取量も、年齢、筋緊張の変動、呼吸努力の程度、移動能力などによって異なる³⁴²⁾。さらに重症児(者)では、筋肉の絶対量が同年代の平均を大きく下回るといわれ、食事内容やカルニチン非添加の経管栄養剤の使用によりカルニチン不足がおきやすい^{342,343,344)}。またカルニチンの代謝に影響する因子として、てんかんの合併が多く、バルプロ酸をはじめとする抗てんかん薬を内服していることが多いことや、また、感染症の機会もよくみられ抗菌薬の投与を受けることも多い。そのため、年齢、摂取カロリー、筋肉量、食事摂取形態・経管栄養剤の使用、抗てんかん薬、抗菌剤の使用など考慮して、カルニチン欠乏のリスクを考えていく必要がある。

重症心身障害児(者)におけるカルニチン欠乏

重症児(者)のカルニチン欠乏についての研究や症例報告は、表 16 のように近年になり増えてきており、その重要性が認識されている^{339-344,351-373)}。まず、前述したように特に長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用により血清カルニチン値が減少することが報告されてい

る。血清カルニチンの量は、摂取量に相関しているとのことであり、長期にカルニチン非添加の経管栄養剤を使用することで、血清カルニチン値が低下する可能性が高くなる。症状として報告されているのは、心機能低下、脳症、Fanconi 症候群、また生化学的なものとしては、高アンモニア血症、低血糖、低アルブミン血症などである^{351,355,369,370,371,372,373}。経口摂取が可能な症例においても、特にバルプロ酸の服用でカルニチン濃度が減少している症例があることも報告されており注意が必要である³⁵⁵。

治療としては、血清カルニチン濃度が基準値以下のケースでは、臨床症状がない場合でもカルニチン低下による心不全、高アンモニア血症などの、様々な症状の発症のリスクがあるため、カルニチンの投与がすすめられている。投与量について、まず重症児（者）関連の栄養の総説をみると、小沢は自験例で 30mg/kg/d の投与で改善があったとし³³⁹、位田は 25mg/kg/d という数字をあげている³⁴⁰。児玉は、カルニチン摂取推奨量は、「日本人の食事摂取基準 2010 年版」には示されていないが、CODEX の推奨量は 1.2mg/100kcal 以上とされており、カルニチン欠乏と診断された場合はカルニチン 20-30 mg/kg/d を処方するとしている³⁴¹。木村は自験例より 5-10 mg/kg/d とし³⁴³、吉田もやはり自験例よりレボカルニチンを投与する場合は 24-45 mg/kg/d だが、カルニチン含有経腸栄養剤では 3-4 mg/kg/d で良好な補充効果を得たとしている³⁴⁴。口分田は、レボカルニチン製剤 10-20 mg/kg/d としているが、カルニチン添加注入剤の使用ではさらに少量でよいとする報告があり、二次性欠乏症での補充量は十分検討されていないとしている³⁴²。

臨床研究においては、経管栄養をしている群で血清カルニチン濃度が低く、その多くがカルニチン非添加栄養剤を摂取していたとの報告が多数みられる³⁵¹⁻³⁶⁶。その治療としては、カルニチン製剤添付文書に記載されている量 25-100 mg/kg/d より少ない 10-30 mg/kg/d のカルニチン製剤の投与を行いその効果を報告している。カルニチン添加栄養剤を使用してカルニチンを補充したという報告も最近になりいくつかみられ、その際の補充量は 2-10 mg/kg/d で効果があったとされ、カルニチン製剤として投与される量よりも少量で効果がみられていた^{355,359,361,365,366,367}。この理由として考えられるものとしては、カルニチンは食事として摂取した方が効果的という報告があり、カルニチン添加栄養剤として摂取した方が薬剤として摂取するより効果的なのかもしれない^{344,345}。また重症児（者）では、必要摂取カロリーが少ない例が多く、運動の乏しいケースでは、必要なカルニチン量が少ないのかもしれない。これらの報告で示されている補充量は、アメリカ静脈経腸栄養学会から提案されている低体重児に対するカルニチンの投与量 2-5 mg/kg/d^{346,347}と近似している。

バルプロ酸や、バルプロ酸を含む多剤の抗てんかん薬を使用している場合では、よりカルニチン濃度の低下が目立っているため、前述した量のカルニチン製剤の投与が行われている^{353,354,355,362}。脇坂は、カルニチン添加経管栄養剤使用群ではバルプロ酸服用例でもカルニチン低下がほとんど見られず³⁵⁵、また自験例でもバルプロ酸服用例でもカルニチン添加栄養剤での補充でほとんどの症例でカルニチン濃度が正常化していた。しかし、症例数も少ないため、カルニチン添加栄養剤の補充のみで問題ないかどうかは更なる検討が必要である³⁶⁷。また、重症児（者）では、感染症の合併の機会が多く、抗菌薬の使用も多いため、ピボキシル

基を含有する抗菌薬を使用する場合には、通常の維持量に加えて、カルニチン投与の必要があると考える³⁴⁸⁾。

カルニチン投与の副作用については、特に報告がなかったが、過剰投与では、心筋障害や、動脈硬化のリスクも指摘されており、適切な投与量を判断する必要がある^{344,349,350)}。添付文書には副作用として下痢という記載があるが、Murataらはカルニチン欠乏と便秘の程度が相関しており、カルニチンの投与で便秘が改善したと報告している³⁶⁴⁾。

まとめ

このように、重症児(者)ではカルニチンの欠乏が生じやすく注意が必要である。二次性のカルニチン欠乏になった際の、投与するカルニチンの量については、カルニチン製剤として投与するのか、経管栄養剤などの食事として補充するのか、また対象となる症例の、年齢、必要摂取カロリー、経管栄養の有無、筋肉量、病態など、また二次性欠乏症の症状などを考慮して検討する必要がある。しかしその適切な投与方法や量については、いまだ十分に検討されているとは言えない。このように、単純に投与量を決定できない様々な要因がある重症児(者)では、一つの手段として血清カルニチン濃度を測定して、投与量を決めていくことが重要になり、そのためにも血清カルニチン測定の保険適応の拡大が望まれる。

標準的なカルニチン補充療法の用法・用量

重症心身障害児(者)におけるカルニチン補充

栄養剤として、補充に用いる場合は、2-10 mg/kg/日、カルニチン製剤として治療に用いる場合は 20-50 mg/kg/日 (患児の状況に合わせて製剤の選択も必要)

ただし、カルニチン製剤の投与量については、患児(者)の栄養状態やカルニチン欠乏状態、抗てんかん薬や抗菌薬の使用などを考慮して総合的に判断する事が望まれる。
また、血中カルニチン 2 分画検査などを定期的に行い、臨床症状・臨床徴候に注意する。

表 16 重症心身障害児(者)におけるカルニチン(Car)欠乏症に関する主な臨床研究・総説ならびに症例報告

種別	表題	対象患者	治療前の食事・栄養	方法	臨床症状等	結果	治療前血中 Car 濃度 (単位は μmol/L)	治療後血中 Car 濃度 (単位は μmol/L)	報告者
総説	重症心身障害児(者)における栄養管理ーカルニチンを中心としてー		Car 無添加経管栄養剤		それぞれの栄養素ごとに説明				小沢 2012 (339)
総説	Child first, Go together! 成長のきせきー軌跡ー奇跡ーをともに歩もう				重症心身障害児の栄養管理上の問題を解説	重心心児は摂取不足に加え抗菌薬、ハルプロ酸の使用が多く Car 欠乏への配慮が必要			松田 2013 (40)
総説	経腸栄養剤・治療用ミルク使用で注意すべき栄養素欠乏	経腸栄養・治療用ミルク			それぞれの栄養素ごとに説明				原田 2014 (41)
総説	重症心身障害児(者)における栄養サポート	重症心身障害児・者 41 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 製剤投与、Car 添加経管栄養剤に変更し Car 濃度を測定		Car 製剤投与、Car 添加経管栄養剤投与とも、Car 濃度は正常化。Car 製剤 → Car 添加経管栄養剤でも正常値	全例基準値以下	Car 濃度は正常化	木村 2014 (43)
総説	重症心身障害児(者)に対する栄養管理の問題点	長期経管栄養施行中の重症心身障害 31 例	Car 無添加経管栄養剤	カルニチン製剤および Car 含有経管栄養剤にて補充した。	高 NH3 血症、高 CK 血症、高 TG 血症、低血糖	Car 製剤の投与ならびに Car 含有経管栄養剤の使用で、血中 Car は正常化した	遊離 Car 値 (平均値) 10.3	血中 Car 濃度は正常化した	吉田 2015 (44)
総説	病態と輸液・栄養管理重症心身障害児(者)			栄養方法、評価、栄養所要量、栄養障害などにつき説明					口分田 2015 (42)
臨床研究	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	長期経管栄養施行中の重症心身障害児 13 例	エレンタール P、エンジュアキッド、ラコール、フローアアップミルク	血清 Car 濃度、生化学的検査、心機能測定し、L-カルニチン投与の効果を見た。	低血糖・高アンモニア血症・高脂血症・急性心不全	全例で Car 欠乏がみられた。6 例で L-Car 投与を行い、血清 Car 増加したが心機能の改善はなかった。	血清総 Car 値 平均 24.0 (5.2-37.1)	血中 Car 濃度は正常化した	継智ら 2011 (351)
臨床研究	重症心身障害児(者)の栄養ー微量元素・特にセレンとカルニチンについて	入院中の長期経管栄養中重症児 22 名	Car 無添加濃厚流動食	Car 濃度、Se 濃度、生化学、免疫能、胸部 X-P、ECG など検査	NK 活性の低下		遊離 Car 3.8-61.7		大森ら 2011 (352)
臨床研究	経管栄養時に認めた低アルブミン血症と血清カルニチン値の検討	経管栄養のみで血清アルブミン値が低い重症児・者 21 名	Car 無添加経管栄養剤 (19 名) および調整粉乳 (2 名)	対象の血清検査、カルニチン測定を行い、栄養剤、VPA 内服の有無、血清 Alb 値との関連を見た。	低 Alb 血症	19 名が Car 低値。VPA 内服群で非内服群より低値だった。Alb もより低値だった。	Car 無添加経管栄養剤使用群 : 遊離 Car 値 (平均値) 22.1(2-41)	血清 Car 濃度は上昇した	大塚ら 2012 (353)
臨床研究	Valproate sodium による低カルニチン血症	重症心身障害児・者 45 名	普通食・Car 無添加経腸栄養剤	普通食、Car 無添加経管栄養剤または VPA 内服での比較をみた		経腸栄養群で有意に Car 濃度は低下。普通食では VPA 多剤服用群で低下。	遊離 Car 普通食 36.1 ± 12.0 経腸栄養 14.6 ± 10.0		加藤 2013 (354)
臨床研究	重症心身障害児(者)における経管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	入院中の重症心身障害児(者) 78 例	A 群 非添加経管栄養剤 36 名 B 群 添加経管栄養剤 8 名 C 群 経口摂取群 34 名	3 群に分類し血清 Car 値比較、抗てんかん薬内服との関係も比較。	低血糖・高アンモニア血症・HbA1c 低下・肝機能障害	Car 非添加経管栄養剤使用、経口摂取での VPA 内服中患者では Car 投与が必要、Car 添加経管栄養使用では、少量の摂取で Car 血中濃度が維持されていた。	遊離 Car 値 A 群 13.9 ± 7.5 B 群 48.2 ± 16.0 C 群 32.1 ± 10.7		鶴坂ら 2013 (355)
臨床研究	小児病院における二次性カルニチン欠乏の検討	重症心身障害児 14 名を含む基礎疾患のある 24 名	経口摂取、経管栄養	Car 濃度を、重症心身障害の有無、てんかん合併などで比較。	高 NH3 血症	経口に比し経管栄養例で Car 低い。二次性カルニチン欠乏は、少量投与で有効	遊離 Car 32 ± 15	改善	松井ら 2014 (356)
臨床研究	重症心身障害児・者への経腸カルニチン投与後のカルニチンおよび生化学的検査値の変化	入院中の重症心身障害児・者 26 例	経腸栄養 9 名、普通食 15 名、食品と経腸栄養併用 2 名	L-カルニチンを 2 週間投与し前後でカルニチン、生化学的検査値の比較をした	明らかな臨床症状なし	Car 製剤の投与で、血中 Car は正常化した	遊離 Car 値 中央値 28.6 (5.1-50.7)	遊離 Car 値 中央値 50.0 (37.4-111.5)	田村ら 2014 (357)
臨床研究	重症心身障害児(者)でのカルニチン身体測定、生化学所見、食事摂取との関連	入院中の重症心身障害児・者 26 例	経腸栄養 9 名、普通食 15 名、食品と経腸栄養併用 2 名	血清 Car 濃度、生化学的検査、Car 摂取量などを比較。	明らかな臨床症状なし	Car 濃度は低く、摂取量と相関していた。VPA など抗てんかん薬の投与は Car 濃度を低下させた。	総 Car 値 33.1 ± 14.7 遊離 Car 値 26.9 ± 12.1	総 Car 値 60.9 ± 12.8 遊離 Car 値 49.8 ± 10.8	Takeda et al. 2015 (358)
臨床研究	カルニチン無添加経管栄養剤の長期使用による重症心身障害児・者のカルニチン欠乏に対するカルニチン補充・維持方法の検討	Car 欠乏ハイリスク群 45 名の重症心身障害児・者	34 例で無添加経管栄養剤 5 例経口 6 例は補充中	基準値未満の A 群 9 例 Car 添加経管栄養剤で補充 B-1 群 9 例は Car 製剤で補充 + Car 添加経管栄養剤で維持、前後で比較 B-2 群 8 例は Car 製剤で補充 + Car 製剤で維持	明らかな臨床症状なし	補充・維持方法として、低用量カルニチン製剤や、カルニチン添加栄養剤が有効である。	遊離 Car 値 A 群 27.1 ± 9.5 B 群 13.4 ± 6.0		常石ら 2015 (359)
臨床研究	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	重症心身障害児・者 12 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 補充療法の前後で Car 濃度などを比較。	特になし	Car 10-20mg/kg/d の少量投与で有効だった。	遊離 Car 3.8-25.8	すべて遊離 Car 30 以上へ改善	中村ら 2015 (360)
臨床研究	カルニチン無添加経管栄養剤使用者における 2 次性カルニチン欠乏症の実態と治療	Car 無添加経管栄養剤を使用している重症心身障害児・者 41 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 無添加経管栄養剤を使用している患者を 2 グループに分けて違う量の Car を投与し効果を判定した	明らかな臨床症状なし	高投与群と少量投与群とも総 Car 血中濃度は正常化した。	治療前総 Car 濃度 21.7 ± 8.7	治療後 高投与群・低投与群とも、総 Car 濃度が 45 以上となった。(低投与群は 1M 後)	川添ら 2015 (361)
臨床研究	難治性てんかんを合併する重症心身障害児(者)の二次性カルニチン欠乏症の検討	重症心身障害病棟に長期入院中の 20 名	普通食	VPA 非投与、VPA 単独投与、VPA 多剤投与の 3 群に分けて比較した	高 NH3 血症	VPA を含む多剤投与群で低値となる傾向	遊離 Car VPA 非投与 40.3 ± 8.2 VPA 単独 34.7 ± 9.4 VPA 多剤 27.4 ± 8.8		中村ら 2012 (362)
臨床研究	カルニチン欠乏合併重症心身障害児(者)への L-カルニチン投与のコホート研究	入所中の経管栄養 + VPA 内服の重症児(者) 21 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 欠乏症と診断した対象者にカルニチン製剤を投与し前後での Car 濃度など比較	高 NH3 血症	Car 製剤 30mg/kg/d の投与で有効だった。			緒方ら 2016 (363)
臨床研究	カルニチンの補充が便秘を改善・重症心身障害児(者)における後方視的研究	27 名の重症心身障害児		便秘群と非便秘群での生化学所見、Car 値を比較、Car 投与で便秘に効果があるか検証した。	便秘	Car 値は便秘症状と相関し、Car 投与で便秘症状が改善した。	遊離 Car 値 便秘群 20.9 (15.4-33) 非便秘群 43.5 (35.7-51.9)	便秘症状の改善	Maruta et al. 2017 (364)
臨床研究	二次性カルニチン欠乏を示す経腸栄養剤に対するカルニチン配合流動食の有効性の検討	血清 Car 値が低い非経口栄養摂取の重症心身障害児 10 例	カルニチン無添加経管栄養剤	Car 150mg/日 (2.5mg-4.8mg/kg/d) を全例に投与し前後で比較した。	2 例に高アンモニア血症・低アルブミン血症	Car 2.5mg-4.8mg/kg/d の配合流動食による投与で全例で基準値範囲となった。	遊離 Car 22 ± 6	54 ± 11 (1M 後)	浅井ら 2017 (365)
臨床研究	カルニチン投与中の患者の流動食をカルニチン添加製剤へ切り替える試み	重症心身障害児・者 9 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 製剤投与 + Car 無添加経管栄養 → Car 添加経管栄養剤に変更を試みた	高 NH3 血症	Car 添加経管栄養剤のみとしても、Car 濃度の低下はなかった。	変更前遊離 Car 54.9 ± 15.1	変更 4M 後遊離 Car 46.9 ± 10.2	三宅 2017 (366)
自験例	有効なカルニチン給与方法の検討	重症心身障害児・者 16 名	Car 無添加経管栄養剤	Car 製剤投与 + Car 無添加経管栄養 → Car 添加経管栄養剤に変更を試みた		Car 添加経管栄養剤のみとしても、Car 濃度の低下はなかった。	変更前総 Car 43.4 ± 12.7	変更後総 Car 50.3 ± 8.5	村松ら 2016 (367)
自験例	ハルプロ酸内服者は、カルニチン添加剤で血中カルニチン濃度は維持されるか	重症心身障害児・者 31 名		Car 製剤投与 + Car 無添加経管栄養 → Car 添加経管栄養剤に変更を試み VPA 内服との関連をみた		Car 添加経管栄養剤のみとしても、ほとんどの症例で Car 濃度は維持された	遊離 Car Car 内服群 29.8-56.5 Car 非内服群 5.1-30	VPA 内服群遊離 Car 28.4-58 VPA 非内服群遊離 Car 28.8-59.4	高木ら 2016 (368)
症例報告	ハルプロ酸ナトリウム投与中に急性脳症をきたした 1 例	1 名の重症心身障害児			急性脳症・肝不全		Car 濃度著しい低下	死亡	村上 1998 (369)
症例報告	Valproate sodium 投与中、camitine 製剤中止に伴い不完全型 Fanconi 症候群を発症した重症心身障害児の 1 例	1 名の重症心身障害児			Fanconi 症候群	DL カルニチン中止に伴い、Fanconi 症候群を発症した 1 例を報告。	血清総 Car 低下	血清総 Car は改善	小野 2007 (370)
症例報告	Valproate sodium による Fanconi 症候群 3 例の検討	3 名の重症心身障害児	Car 無添加経管栄養剤		Fanconi 症候群	VPA 内服中感染を契機に Fanconi 症候群を発症した 3 例を報告。	遊離 Car 5.8, 44.8		井上ら 2011 (371)
症例報告	重症心身障害児におけるハルプロ酸ナトリウムによる低アルブミン血症	2 名の重症心身障害児	1 名は Car 無添加経管栄養剤 1 名はキザミ食		低アルブミン血症	VPA 中止、Car 製剤の補充で改善。低 Car がアルブミンの代謝に影響可能性。	遊離 Car 2.3, 18.8	改善	長巻 2013 (372)
症例報告	VPA 長期投与中に Fanconi 症候群を発症した重症心身障害児の 1 例	1 名の重症心身障害児	Car 無添加経管栄養剤		Fanconi 症候群	VPA 長期内服後 Fanconi 症候群が顕在化した症例を報告した	総 Car 10.8		井野ら 2015 (373)

7.9 レボカルニチン製剤とカルニチンを含んだ補助食品

● レボカルニチン製剤

レボカルニチン製剤には、錠剤、内用液剤、静注製剤があり、年齢や病態により最適な剤型を選択する。エルカルチン[®]FFの場合、錠剤（100 mg：乳幼児・小児や頻回分割投与の場合、250 mg：成人）、内用液剤（1000 mg：経管栄養への補給や高齢者で錠剤服用が困難な場合など）、静注製剤（1000 mg：先天代謝異常症の急性期、代謝救急・肝性脳症・バルプロ酸中毒など意識がなく経口投与できない場合、血液透析患者など）。

レボカルニチン製剤には、錠剤、内用液剤、静注製剤があり、年齢や病態により最適な剤型を選択する。以下、大塚製薬株式会社のレボカルニチンのフリー体制剤であるエルカルチン[®]FF の場合を記す。

錠 剤…エルカルチン[®]FF 錠 100 mg：乳幼児・小児や頻回分割投与に使用
エルカルチン[®]FF 錠 250 mg 錠：青少年、成人

内用液剤…エルカルチン[®]FF 内用液 10%（10ml 中レボカルニチン 1000 mg含有）
：経管栄養への補給や高齢者で錠剤服用が困難な場合など

静注製剤…エルカルチン[®]FF 1000 mg（1 管 5ml 中レボカルニチン 1000 mg含有）
：先天代謝異常症の急性期、代謝救急・肝性脳症・バルプロ酸中毒など意識がなく経口投与できない場合、血液透析患者など

なお、現在は下記の後発医薬品のレボカルニチン製剤（いずれもレボカルニチン塩化物錠）が市販されている。

日医工株式会社 ：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「日医工」

扶桑薬品工業株式会社 ：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「フソー」

コーアイセイ株式会社 ：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「イセイ」

株式会社陽進堂 ：レボカルニチン塩化物錠 100mg・300mg 「YD」

● 経腸栄養剤のカルニチン含有量

カルニチン摂取推奨量は、「日本人の食事摂取基準 2015 年版」には示されていないが、欧米での推奨量は、1.2 mg/100 kcal 以上とされている。

これまで入手可能であった主な医薬品の経管栄養剤や中心静脈栄養剤、牛乳アレルギー除去調整乳などの特殊ミルクにはカルニチンを含めた微量元素が添加されていないものが多く、これらの栄養剤単独で長期間栄養された患者はカルニチン欠乏を起しやすかった。一方で食品として販売されている栄養剤は比較的容易に組成を改良できるが、医薬品の組成改良は法的規制等の理由で困難であった。これに対し 2014 年にアポットジャパン株式会社が、医療用医薬品の半消化態栄養剤として 15 年ぶりに厚生労働省より製造販売承認を取得し、エネーボ[®]配合経腸溶液の製造販売を開始した。エネーボ[®]配合経腸溶液には 100 kcal あたりカルニ

チンが 11.0 mg 含まれているほかセレン等の微量元素も含有されているが、一方で既存栄養剤に比べ NPC/N 比が 16.6 と低値で有り、とくに腎不全患者などに対しては使用の適応を検討する必要がある。各種栄養剤の栄養成分を表 17 に示す。

表 17 各種栄養剤の栄養成分

	成分栄養剤		消化態栄養剤	半消化態栄養剤		
	エレンタール	エレンタールP	ツインライン	ラコール	エンシュア	エネーボ
エネルギー (kcal)	100	100	100	100	100	100
タンパク質 (g)	4.4	3.1	4.1	4.4	3.5	4.5
NPC/N	18.3	27.9	20.0	17.0	22.4	16.6
カルシウム (mg)	52.6	109.1	44.0	44.0	52.0	100.0
リン (mg)	40.6	84.4	53.0	44.0	52.0	80.0
鉄 (mg)	0.6	1.6	0.6	0.6	0.9	1.5
亜鉛 (mg)	0.6	1.0	1.0	0.6	1.5	1.5
銅 (mg)	0.07	0.11	0.02	0.13	0.10	0.16
ω3系脂肪酸 (g)	0.01	0.06	0.00	0.49	0.04	0.09
食物繊維 (g)	-	-	-	-	-	1.30
セレン (μg)	-	-	1.2	2.5	-	6.7
ヨウ素 (μg)	5.1	7.9	-	-	-	-
ビオチン (μg)	13.0	21.0	3.9	3.9	15.1	4.3
カルニチン (mg)	-	-	1.1	-	-	11.0

100 kcal中含量

● カルニチンを含む食品や自然流動食（ミキサー食）の補充

経腸栄養剤にはその開発の経緯から医薬品と食品がある。また、カルニチンの含有量の記載は食品交換表の項目にのってない。カルニチンを含む（記載のある）栄養剤一覧を示す³⁷⁴。その観点（記載があるかどうか）からは、医薬品としての経腸栄養剤にはエネーボ®を除いてカルニチンが含まれていない。カルニチン欠乏が栄養法により生じている場合は、カルニチンを含む食品や自然流動食（ミキサー食）の補充を考慮する必要がある。実際にミキサー食の導入のない患者の多くに低カルニチン血症が生じている。栄養剤や患者の状況を考慮した栄養法の選択はカルニチン欠乏の予防や治療において考慮する必要がある。

● 特殊ミルク中のカルニチン含量について

先天代謝異常症等の治療に用いられる特殊ミルクは製造過程において微量栄養素が除去されることがあり、使用する場合にはその欠乏に注意する必要がある。特殊ミルク事務局のホームページに「使用上の注意」として特殊ミルクに含まれる微量栄養素の分析値が掲載されている (<http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/shiyou-chuui.pdf>)。

現在ビオチン、カルニチンをはじめとする微量栄養素が徐々に特殊ミルクに添加され始めており、今後この分析値は改訂される予定である。平成30年2月現在、特殊ミルクへの微量栄養素の添加について乳業メーカー各社の取り組み状況は以下の通り。また、各特殊ミルクにおけるカルニチン含有量を表19に示す³⁷⁵⁾。

森永乳業株式会社

登録品の蛋白質加水分解MCT乳(ML-3)、低リン乳(MM-5)、登録外品の低蛋白質低塩乳(MP-2)、低脂肪乳(ML-1)、低カリウム乳(MM-2)、低カルシウム乳(MM-4)、低リン乳(MM-5)、市販品のノンラクト、ニューMA-1、MA-mi、ARミルクにカルニチン、ビオチン配合済み。

株式会社明治

登録外品の低カリウム・中リンフォーミュラ(8806H)、市販品のミルフィーHP、エレメンタルフォーミュラにカルニチン、ビオチン添加済み。すべての特殊ミルクについて不足する微量栄養素の配合を検討中、一部は配合準備中である。

雪印メグミルク株式会社

医薬品であるフェニルアラニン除去ミルク、ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルクの成分変更は薬事上の手続きが必要であること、また登録品は医薬品と多くの成分を共用していることより検討には時間が必要であるため、特殊ミルクへの微量栄養素の添加については現時点では未定。

表 19 特殊ミルク中の総カルニチン含量 [mg/100 kcal]

糖原病用フォーミュラ(8007)	ND
ガラクトース除去フォーミュラ(110)	ND
ロイシン除去粉乳(8003)	0.03
メチオニン除去フォーミュラ(S-26)	0.06
フェニルアラニン・チロシン除去粉乳(S-1)	0.08
高 NH ₃ 血症・シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)	ND
Ile, Val, Met, Thr, Gly 除去粉乳(S-22)	0.05
蛋白除去粉乳(S-23)	0.07
調製粉乳(A社)	4.0
調製粉乳(B社)	1.6
FAO/WHO 国際規格	1.2 以上
ESPGHAN 推奨値	1.2 以上

ND, 測定感度以下

7.10 カルニチン補充療法に際し考慮すべき事項

カルニチン補充療法を開始する際には、以下の事項を考慮してレボカルニチン製剤の投与方法、投与量、投与ルート、投与期間を決定する。

● 原疾患や欠乏を起こす原因の継続性

先天代謝異常症や透析治療など原因が継続する場合は、原則としてカルニチン補充療法を継続することが必要となる。ただし十分に補充されたのちの減量は可能な場合もある。ピボキシル基含有抗菌薬投与など一定期間の薬剤投与によるカルニチン欠乏症の治療・予防であれば、レボカルニチン製剤の投与期間は症状発症時や発症が危惧される時期にのみに限られる。

● 急性期と慢性期

カルニチン欠乏症の治療に際し、急性期と慢性期の治療法が異なる場合がある（投与量や剤型の選択）

● カルニチン欠乏症の重症度

カルニチン欠乏症の重症度によってレボカルニチン製剤の投与量は異なる。同一疾患名でも患者個々の重症度によってレボカルニチン製剤の投与量は異なる。重症例では高用量を投与し、臨床症状などの回復後に減量を考慮する。

● 個々の患者複合要因

同一の原疾患であっても、年齢、性別、罹病期間、食事の量や栄養形態、筋肉量、併用薬、合併疾患などによりレボカルニチン製剤の投与量は異なる。たとえばカルニチントランスポーター（OCTN2）の遺伝的変異による一次性カルニチン欠乏症の場合では、その変異の起こす重篤度により投与量が大きく異なる。

● 治療の緊急性

緊急性を有する場合は高用量、あるいは場合によっては静注製剤を投与する必要がある。病態が安定した段階で、低用量に切り替える、あるいは静注製剤から経口剤に切り替える。

● 複数の栄養素の欠乏

カルニチン欠乏症を起こす種々の病態は、カルニチンだけではなく、他の栄養素・微量元素・ビタミンなどの欠乏も起こりやすい（経管栄養管理の重症心身障害児のセレン欠乏、亜鉛欠乏、ヨウ素欠乏、透析患者の鉄欠乏・亜鉛欠乏、ビタミンD₃欠乏、特殊ミルク投与患者のビオチン欠乏など）。

● 発症年齢層

カルニチン欠乏症は、生合成量が少なく、また貯蔵部位である筋肉量が少ない小児で発症しやすいが、決して小児のみに特有のものではない。またカルニチン欠乏症を引き起こす原因が継続すれば、小児から成人まで幅広い年齢層で発症しうる（たとえば先天代謝異常症や重症心身障害者の経管栄養などは生涯にわたり発症リスクがあり、バルプロ酸は成人患者にも幅広く使われている）。本診断・治療指針は、小児科学会関連学会の委員会により策定されたが、小児患者のみに限定することなく、高齢者を含めた幅広い年齢層に適応することを念頭に策定したものである。

なお、先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症に関しては、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』（診断と治療社）10)に準じて診断・治療すること。先天代謝異常症の診断においては、基本的にタンデムマス分析法による遊離カルニチン測定と疾患特異的な各種アシルカルニチンの定量が確定診断と治療法決定に重要である（アシルカルニチンプロファイル分析）。先天代謝異常症の診断や治療に関しては、必ず専門家の協力を得ながら行う事が望ましい。長鎖脂肪酸代謝異常症が疑われる場合は、急性期のレボカルニチン製剤の静注投与は禁忌とされているなど疾患特有の注意が必要であり、先天代謝異常症の専門家の指導のもと治療をすすめるべきである（日本先天代謝異常学会のホームページに疾患毎の精密検査施設一覧、検査項目、必要検体、担当者名および連絡先が記載されている <http://jsimd.net/iof.html>）。先天代謝異常症の確定診断後に血中カルニチン 2 分画検査を実際の先天代謝異常症の治療に臨床応用する際は本診断・治療指針が参考となる。

8 終わりに

新生児タンデムマススクリーニング対象疾患以外の先天代謝異常症やそれ以外の原因で発症するカルニチン欠乏症に関しては、診断・治療指針やガイドラインがなく一般臨床医が日常臨床においてカルニチン欠乏症を診断・治療する際に迷うことが多い。そこで、日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児期外科系関連学会協議会の 4 社協合同委員会の下部組織である小児関連学会の栄養委員会が中心になって、「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2016」を策定した。

今回はさらに、日本重症心身障害学会、日本肝臓学会、日本透析医学会からの委員を含めて小児患者のみに限定することなく、高齢者を含めた幅広い年齢層のカルニチン欠乏症に適應することを念頭に 2016 年版をもとに関係学会からの委員が関連する項目の最新情報を含めて内容の見直しを行った。また、2018 年 2 月 1 日に一部のカルニチン欠乏症において 2 分画法の測定が保険診療として認められた。今後、カルニチン欠乏を来しやすい重症心身障害児（者）などをはじめ、カルニチン検査が必須の病態への血中カルニチン測定のさらなる適應拡大が望まれる。この本診断・治療指針を参考にして適切なモニターを行いつつ、カルニチン欠乏症の至適投与量などの研究が進むことを願いたい。

9 引用文献

- Engel AG, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science* 1973; 179: 899-902.
- Brenningstall GN. Carnitine deficiency syndromes. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 75-81.
- Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 171-180.
- Editorials. Carnitine deficiency. *Lancet* (March, 17) 1990; 335: 631-3.
- 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) の効果についてー (I) 臨床的評価. *日本小児科学会雑誌* 1989; 8:1808-17
- 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) の効果についてー (II) 臨床生化学的評価. *日本小児科学会雑誌* 1989; 8: 1818-27.
- 大浦敏博 先天代謝異常症領域における未承認薬・適応外薬の開発に向けて. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2012; 25(1): 52-5.
- 児玉浩子 ミトコンドリア機能賦活薬 レボカルニチン. *日本医師会雑誌* 2013; 142(5): 1086-7.
- 村山純一郎 国内未承認薬・適応外薬の公知申請 ②主な「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」承認の経緯と過程. *日本病院薬剤師会雑誌* 2014; 50(8); 1010-2.
- 日本先天代謝異常学会編 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015 (2015 年, 診断と治療社) (<http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2015.pdf>)
- Gulewitsch WI, Krimberg R. Zur kenntnis der extraktivstoffe der muskeln. II. Mitteilung. Über das carnitin. *Hoppe-Seyler's Physiol Chem* 1905; 45: 326-30.
- Bremer J. Carnitine – Metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-80.
- Wolf G. The discovery of a vitamin role for carnitine: The first 50 years. *J Nutr* 2006; 136: 2132-34.
- Fraenkel G, Blewett M, Cole M. BT, a new vitamin of the B-group and its relation to the folic acid group, and other anti-anaemia factors. *Nature* (June, 19) 1948; 161(4103): 981-3
- Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 39-61.
- Bazzato G, Mezzina C, Ciman M et al. *Lancet* 1979 (May 12); 1(8124): 1041-2.
- Bazzato G, Coli U, Landini S et al. *Lancet* 1981 (May, 30); 1(8231): 1209
- Angelini C, Vergani L, Martinuzzi A. Clinical and biochemical aspect of carnitine deficiency and insufficiency: Transport defects and inborn errors of β -oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 217-42.
- Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17(Suppl3): 3S57-3S83.
- Ramsay RR, Zammit VA. Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease. *Mol Aspect Med* 2004; 25: 475-93.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S4-S12.
- Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 455-73.
- Zammit V, Ramsay RR, Bonomini M et al. Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Advanced Drug Delivery Rev* 2009; 61: 1353-62.
- Bonomini M, Zammit V, Pusei CD et al. Pharmacological use of L-carnitine in uremic anemia: Has its full potential been exploited? *Pharmacol Res* 2011; 63: 157-64.
- Stumpf DA, Parker WD Jr, Angelini C. Carnitine deficiency, organic acidemias, and Reye's syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1041-5.
- Chalmers RA, Roe CR, Tracey BM et al. Secondary carnitine insufficiency in disorders of organic acid metabolism: modulation of acyl-CoA/CoA ratio by L-carnitine in vivo. *Biochem Soc Trans* 1983; 11: 24-5.
- Calabrese V, Cornelius C, Mancuso C et al. Cellular stress response: A novel target for chemoprevention and nutritional neuroprotection in aging, neurodegenerative disorders and longevity. *Neurochem Res* 2008; 33: 2444-71.
- Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effects of L-carnitine supplementation under pathogenic conditions: evidence from experimental and clinical studies. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1421-42
- Ribas GS, Vargas CR, Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene* 2014; 533: 469-75.
- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1033: 42-51.
- Stanley CA. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency. *Adv Pediatr* 1987; 34: 59-88.
- 大浦 敏博. カルニチン欠乏症と補充療法. *小児科* 1993; 34: 1377-85.
- Borum PR, Bennett SG. Carnitine as an essential nutrient. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 177-82.
- Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest* 1984; 73: 857-67.
- Giovannini M, Agostoni C, Salari PC. Is carnitine essential in children? *J Int Med Res* 1991; 19: 88-102.
- Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 4: 941-67.
- 糸川嘉則 ビタミン様作用物質と生活習慣病予防. *食生活* 2008; 102(10): 44-7.
- 久松千恵子, 大片祐一, 西島栄治. 静脈栄養関連肝障害に対する栄養管理. *小児外科* 2011; 43(4): 403-7..
- 高柳正樹 カルニチン欠乏症及び 2 次性カルニチン欠乏症 *小児科* 2012; 9: 1271-9.
- 渡邊誠司 重症心身障がい児の栄養療法. *臨床栄養* 2013; 122(5): 539-45.
- 児玉浩子. 経腸栄養剤・治療用ミルク使用で注意すべき栄養欠乏. *脳と発達* 2014; 46: 5-9.
- Krähenbühl S. Carnitine metabolism in chronic liver disease. *Life Sci* 1996; 59: 1579-99.
- Hoppel CL, Davis AT. Inter-tissue relationships in the synthesis and distribution of carnitine. *Biochem Soc Trans* 1986; 14: 673-4.
- Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630: 22-9.
- Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 2002; 361: 417-29.
- Olson AL, Rebouche CJ. γ -butyrobetaine hydroxylase activity is not rate limiting for carnitine biosynthesis in the human infant. *J Nutr* 1987; 117: 1024-31.
- Wanner C, Hörl WH. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. Pathophysiological and therapeutical aspects. *Nephron* 1988; 50: 89-102.
- Kerner J, Hoppel C. Genetic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 179-206.
- Engel A, Rebouche CR, Wilson DM et al. Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology* 1981; 31: 819-25.
- Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): 116-22.
- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(10): 2422-35
- Nezu J, Tamai I, Oku A et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999; 21: 91-4.
- Koizumi A, Nozaki J, Ohura T et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2247-54.
- Lheureux PE, Penalzo A, Zahir S et al. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431-40.
- Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 789-801.
- Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 367-73.

- 57 Segura Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
- 58 Silva MF, Aires CC, Luis PB et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 205-16.
- 59 Ohashi R, Tamai I, Yabuuchi H et al. Na⁺-dependent carnitine transport by organic cation transporter (OCTN2): Its pharmacological and toxicological relevance. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 778-84.
- 60 玉井郁巳. カルニチン/有機カチオントランスポーターOCTNファミリーの生理・薬理的役割とその機能変動による病態. 辻彰総編集『トランスポーター科学最前線』第2章, pp25~55 (2008年, 京都廣川書店)
- 61 Grigat S, Fork C, Bach M et al. The carnitine transporter *SLC22A5* is not a general drug transporter, but it efficiently translocates mildronate. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 330-7.
- 62 Meier Y, Eloranta JJ, Darimont J et al. Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(4): 590-4.
- 63 Harper P, Elwin C-E, Cederblad G. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 69-75.
- 64 Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1163-70.
- 65 Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED et al. *J Pharm Sci* 1995; 84: 627-33.
- 66 Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines. Pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(9): 553-72.
- 67 Shenai JP, Borum PR. Tissue carnitine reserves of newborn infants. *Pediatr Res*. 1984;18:679-82.
- 68 Shortland GJ, Walter JH, Stroud C, Fleming PJ, Speidel BD, Marlow N. Randomised controlled trial of L-carnitine as a nutritional supplement in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F185-8.
- 69 Battistella PA, Vergani L, Donzelli F, Rubaltelli FF, Angelini C. Plasma and urine carnitine levels during development. *Pediatr Res*. 1980;14:1379
- 70 Shenai JP, Borum PR, Mohan P, Donlevy SC. Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation. *Pediatr Res*. 1983;17:579-82.
- 71 Giannacopoulou C, Evangelidou A, Matalliotakis I, et al. Effects of gestation age and of birth weight in the concentration of carnitine in the umbilical plasma. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1998;25:42-5.
- 72 Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin Perinatol*. 1999;23:152-61.
- 73 Schmidt-Sommerfeld E, Werner D, Penn D. Carnitine plasma concentrations in 353 metabolically healthy children. *Eur J Pediatr*. 1988;147:356-60.
- 74 Cederblad G, Svenningsen N. Plasma carnitine and breast milk carnitine intake in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:616-21.
- 75 Sandor A, Pecsuvac K, Kerner J, Alkonyi I. On carnitine content of the human breast milk. *Pediatr Res*. 1982;16:89-91.
- 76 伊丹儀友, 青山真也, 工藤靖夫 他. 酵素サイクリング法を測定原理とするカルニチン測定試薬 KDK-1201 の臨床評価. *臨床検査* 2014; 58(5): 651-8.
- 77 Takahashi M, Ueda S, Misaki H et al. Carnitine determination by an enzymatic cycling method with carnitine dehydrogenase. *Clin Chem* 1994; 40: 817-21.
- 78 津島慶三, 加瀬直澄. 血中カルニチンの測定法. *臨床透析* 2000; 16(2): 167-173.
- 79 Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10: S8-24.
- 80 杉山 成司. カルニチン欠乏症. *小児内科* 1996 ; 28 : 284-9.
- 81 Winter SC, Zorn EM, Vance WH. Carnitine deficiency. *Lancet* 1990; 335: 981-2.
- 82 Campos Y, Huertas R, Lorenzo G et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondriopathy. *Muscle Nerve* 1993; 16: 150-3.
- 83 Böhles H, Evangelion A, Bervoets K et al. Carnitine esters in metabolic disease. *Eur J Pediatr* 1994; 153(Suppl1): S57-S61.
- 84 Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol* 1995; 10(Suppl): 2S3-2S7.
- 85 Riley S, Rutherford S, Rutherford PA. Low carnitine level in hemodialysis patients: relationship with functional activity status and intradialytic hypotension. *Clin Nephrol* 1997; 48(6): 392-3.
- 86 Marin VB, Azocar M, Molina M et al. Total carnitine and acylcarnitine ratio: Relationship of free carnitine with lipid parameters in pediatric dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 130-5.
- 87 De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-25.
- 88 Winter SC, Szavo-Aczel S, Curry CJR. Plasma carnitine deficiency. Clinical observations in 51 pediatric patients *Am J Dis Child* 1987; 141: 660-665.
- 89 Engel AG. Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies. In "Myology: basic and clinical" vol.2, Chapter 57, pp1663-96, the 3rd ed., 1986, McGrawHill.
- 90 Di Mauro S, Trevisan C, Hays A. Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle Nerve* 1980; 3: 369-88.
- 91 桑島 正道. 続発性カルニチン欠乏症. *日本臨床* 2002; 60: 706-9.
- 92 杉山 成司, 和田 義郎. カルニチン代謝異常 カルニチン欠乏症. *小児医学体系年刊版. 小児医学の進歩'89C*(中山書店), 1989 ; 155-69.
- 93 Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin in Perinatol* 1999; 23: 152-61.
- 94 大浦 敏博. 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. *小児科* 1999 ; 40 : 1042-8.
- 95 Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.
- 96 Rudman d, Sewell CW, Ansley J. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977 Sep; 60(3): 716-23.
- 97 Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3(4): 554-8.
- 98 Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H et al. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. *Hepatol Res*. 2017; 47: 321-327.
- 99 Broquist HP, Borum PR. Carnitine biosynthesis. Nutritional implications. *Adv Nutr Res* 1982; 4: 181-204.
- 100 西口 修平, 日野 啓輔, 森屋 恭爾, 他. 肝疾患におけるサルコペニアの判定基準(第1版). *肝臓* 2016; 57: 353-368.
- 101 Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3(4): 554-8.
- 102 高柳正樹. カルニチン代謝異常症. *小児内科* 2006; 38: 167-8.
- 103 Stumpf DA. Special lecture: Mitochondrial disorders. *臨床神経学* 1983; 23(12): 1046-55.
- 104 Tatibana M, Shigesada K. Two carbamyl phosphate synthetases of mammals: Specific roles in control of pyrimidine and urea biosynthesis. *Adv Enz Reg* 1972; 10: 249-71.
- 105 Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M et al. L-carnitine supplementation in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis* 2003; 21: 271-5
- 106 Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R et al. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroent* 2005; 11(45): 7195-7202.
- 107 Saito M, Hirano H, Yano Y et al. Serum level of taurine would be associated with the amelioration of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Hepatol Res*. 2016; 46: 215-224.
- 108 Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H et al. Effect of L-carnitine in patients with liver cirrhosis on energy metabolism using indirect calorimetry: a pilot study. *J Clin Med Res*. 2016; 8: 863-869.
- 109 日本消化器病学会編(協力学会: 日本肝臓学会)『肝硬変診療ガイドライン2015(改訂第2版)』, Clinical Question 4-43 肝性脳症に対してカルニチンは有効か?, pp150-1, (2015年, 南江堂)
- 110 Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K et al. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. *Clin Gastroent Hepatol* 2015; 13: 1540-1543.
- 111 Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in cirrhosis: A moving target. *Clin Gastroent Hepatol* 2015; 13: 1. 544-6.
- 112 Badrasawi M, Shahar S, Zahara AM et al. Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 1675-1686.

- 113 Bertoli M, Battistella PA, Vergani L et al. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1496-500
- 114 Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1314-20.
- 115 Novoa D, Rodoriguez-Segade S, Romero R et al. Carnitine levels and hypertriglyceridemia in undialysed patient. *Nephron* 1987; 47: 231.
- 116 Wanner C, Förstner-Wanner S, Rössle C et al. Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: Effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl 22): S132-5.
- 117 Mir S, Kantar M, Yazal M et al. Effect of hemodialysis on carnitine levels in children with chronic renal failure. *Pediatr Int*. 2002; 44: 70-3.
- 118 Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978 (Jan 21); 1(8056): 126-8.
- 119 Battistella PA, Angelini C, Vergani L et al. Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet* 1978 (April 29); 1 (8070): 939.
- 120 Leschke M, Rumpf W, Eisenhauer T et al. Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int Suppl* 1983; 16: S143-6.
- 121 Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A et al. Correlation between serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 523-531
- 122 Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L et al. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; Suppl22: S116-127.
- 123 Hiatt WR, Koziol B, Shapiro JI et al. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1613-9.
- 124 Guarnieri G, Sitalin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kid Dis* 2001; 38(4): Suppl 1: S63-7.
- 125 Guarnieri G, Biolo G, Vinci P et al. Advances in carnitine in chronic uremia. *J Renal Nutri* 2007; 17: 23-9.
- 126 Aguilar-Kitsu A, Ibarra-Cazares P, Mendoza-Guevara L et al. Frequency of low carnitine levels in children on dialysis. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 208-10.
- 127 Naseri M, Mottaghi Moghadam Shahri H, Horri M et al. Absolute and Relative Carnitine Deficiency in Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10: 36-43.
- 128 Kavadias D, Fourtounas C, Tsouchnikas J et al. L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28:156.
- 129 Boran M, Dalva I, Gönenç F et al. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron*. 1996; 73: 314-315.
- 130 Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26: 757-764.
- 131 Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-43.
- 132 Schröder CH, European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 805-809.
- 133 Aoun B, Bérard E, Vitkevicius R et al. L-carnitine supplementation and EPO requirement in children on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 557-60.
- 134 Evans AM, Faull R, Fornasini G et al. Pharmacokinetics for L-carnitine with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 238-49.
- 135 Evans AM, Faull R, Nation RL et al. Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1527-34.
- 136 Fornasini G, Upton RN, Evans AM. A Pharmacokinetic model for L-carnitine in patients receiving haemodialysis. *British J Clin Pharmacol* 2007; 64(3): 335-45.
- 137 Golper TA, Goral S, Becker BN et al. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 Suppl 4: 27-34.
- 138 Hedayati S. Dialysis-related carnitine disorder. *Seminars in Dialysis* 2006; 19: 323-8
- 139 Beley B, Esteban-cruciani N, Walsh CA et al. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 308-17.
- 140 Hurot MJ, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 708-14.
- 141 Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 962-71.
- 142 Miller B, Ahmad S. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S44-8.
- 143 Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail*. 2016;38:1654-1658.
- 144 Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J; Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 868-76.
- 145 新里 高弘, 高井 一郎, 前田 憲志. 腎不全におけるカルニチン代謝. 胃と透析 1992; 33: 582-5.
- 146 松本芳博, 天野泉. 透析患者のカルニチン欠乏. 現代医学 1998; 43(3): 431-438.
- 147 川端研治, 新里高弘. 補充療法としてのL-カルニチン投与の重要性. 臨床透析 2000; 16: 213-9.
- 148 櫻林耐, 高江洲義滋, 萩野下丞 他. 透析患者とカルニチン代謝. 日本透析医学会雑誌 2000; 15(2): 245-255.
- 149 堀江正宣, 長谷川正広, 中村豊. CAPD患者におけるカルニチン. 臨床透析 2000; 16(2): 183-90.
- 150 川原和彦, 佐藤隆史, 川村研 他. 腹膜透析患児の心筋症に対するカルニチン投与の効果. 日本小児腎不全学会雑誌 1995; 15: 224-1995.
- 151 望月隆弘, 高橋元洋, 阿部理恵 他. 腹膜透析患者におけるカルニチン動態および栄養指標との関連. 日本透析医学会雑誌 2002; 35(3): 165-70.
- 152 大橋宏重, 小田寛, 大野道也 他. 腹膜透析患者での心肥大の特徴—MIBGならびにBMIPP心筋シンチグラムによる検討— 日本透析医学会雑誌 2002; 35(13): 1557-61
- 153 Sgambat K, Frank L, Ellini A. Carnitine supplementation improves cardiac strain rate in children on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1381-7.
- 154 Sgambat K, Moudgil A. Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2016; 20: 63-7.
- 155 Dębska-Slizień A, Małgorzewicz S, Czajka B et al. Nutritional status and carnitine level in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014; 46: 2627-30.
- 156 Jafari A, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S et al. Protective Effects of L-Carnitine Against Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Ren Nutr*. 2017; 27: 113-126.
- 157 Ohtani Y, Nishiyama S, Matsuda I. Renal handling of free and acylcarnitine in secondary carnitine deficiency. *Neurology* 1984; 34: 977-9.
- 158 Manz F, Waldherr R, Fritz HP, Luts P, Nutzenadel W, Reitter B, et al. Idiopathic de Toni-Drbre-Fanconi syndrome with absence of proximal tubular brush border. *Clin Nephrol* 1984; 22: 149-57.
- 159 Bernardini I, Rizzo WB, Dalakas M et al. Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 1985; 75: 1124-30.
- 160 Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M et al. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 1988; 81: 549-60.
- 161 Gahl WA, Bernardini IM, Dalakas MC et al. Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. *Pediatr Res* 1993; 34: 115-9.
- 162 Yoshikawa H, Watanabe T, Abe T. Tubulo-interstitial nephritis caused by sodium valproate. *Brain Dev* 2002; 24: 102-5.
- 163 Hawkins E, Brewer E. Renal toxicity induced by valproic acid (Depakene). *Pediatr Pathol* 1993; 13: 863-8.
- 164 Watanabe T, Yoshikawa H, Yamazaki S et al. Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 814-7.
- 165 Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Nutr* 1986; 6: 41-66.
- 166 Novak M. Carnitine supplementation in soy-based formula-fed infants. *Biol Neonate* 1990; 58: 89-92.
- 167 大谷宣伸, 東明正, 松田一郎. 母乳および各種人工乳中のカルニチン

- ン含量について. 日本小児科学会雑誌 1984; 88(9): 1943-9.
- 168 Penn D, Dolderer M, Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine concentrations in the milk of different species and infant formulas. *Biol Neonate* 1987; 52: 70-9.
- 169 Tokuriki S, Hayashi H, Okuno T et al. Biotin and carnitine profiles in preterm infants in Japan. *Pediatr Int* 2013; 55: 342-5.
- 170 高柳正樹 わが国でみられるビタミン欠乏症の原因と対応. 小児内科 2009; 41(9): 1289-92.
- 171 児玉浩子. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のビットホール 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 637-54.
- 172 高柳正樹. 乳幼児特殊医療用調製粉乳(特殊ミルク)の適応と問題点. 小児内科 2014; 46(8): 1063-6.
- 173 Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 204-13.
- 174 Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Early Hum Dev* 1980; 4: 23-34.
- 175 Nanni G, Pittiruti M, Castagneto M. Carnitine plasma levels during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 339-41.
- 176 Bowyer BA, Fleming CR, Ilstrup D. Plasma carnitine level in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 85-91.
- 177 Bowyer BA, Fleming CR, Haymond MW et al. L-carnitine: effect of intravenous administration on fuel homeostasis in normal subjects and home-parenteral nutrition patients with low plasma carnitine concentrations. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 618-23.
- 178 Tibboel D, Delemarre FMC et al. Carnitine deficiency in surgical neonates receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Sur* 1990; 25: 418-21.
- 179 Schmidt-Sommerfeld E, Penn D. Carnitine and total parenteral nutrition of neonate. *Biol Neonate* 1990; 58(Suppl 1): 81-88.
- 180 Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Bieber LL et al. Carnitine ester excretion in pediatric patients receiving parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1990; 28: 158-65.
- 181 位田忍, 蛇口達造. Child first, go together! 成長のきせき軌跡・奇跡—をとともに歩もう. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2013; 27(1): 1-5.
- 182 Berner YN, Larchian WA, Lowry SF, et al. Low plasma carnitine in patients on prolonged total parenteral nutrition: association with low plasma lysine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:255-258
- 183 Tanaka S, Miki T, Hsieh ST et al. A case of severe hyperlipidemia caused by long-term tube feedings. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(5): 321-4.
- 184 Kumpf VJ Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21(3): 279-90.
- 185 Buchmiller CE, Kleiman-Wexler RL, Ephgrave KS, et al. Liver dysfunction and energy source: results of a randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17:301-306.
- 186 田中芳明, 八木実. TPNに伴う肝障害の病因・病態. 医学の歩み 2006;218: 409-412.
- 187 Btaiche IE, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2001; 22(2): 188-211.
- 188 Vanek VW, Borum P, Buchman A et al. A.S.P.E.N. position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(4): 440-91.
- 189 Vanek VW, Borum P, Buchman A et al. A.S.P.E.N. position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(4): 559-69.
- 190 小沢浩. 重症心身障害者における栄養管理 —カルニチンを中心として—. 日本重症心身障害学会誌 2012; 37(1): 101-106.
- 191 木村昭彦. 重症心身障害児における栄養サポート. 小児内科 2014; 46(8): 1096-100.
- 192 Worthley LI, Fishlock RC, Snoswell AM. Carnitine deficiency with hyperbilirubinemia, generalized skeletal muscle weakness and reactive hypoglycemia in a patient on long-term total parenteral nutrition: treatment with intravenous L-carnitine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7:176-180
- 193 Palombo JD, Schnure F, Bistrrian BR, et al. Improvement of liver function tests by administration of L-carnitine to a carnitine-deficient patient receiving home parenteral nutrition: a case report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11:88-92.
- 194 宮嶋裕明, 坂本政信, 高橋良知 他. 運動後の筋痛と rhabdomyolysis を繰り返した筋カルニチン欠乏症の 1 例. 臨床神経学 1989; 29(1): 93-7
- 195 阿部博紀, 金沢正樹, 大竹明 他. アミノ酸調製粉末 (605z) によると思われるバイオチン欠乏症の 1 例. 日本先天代謝異常学会雑誌 1991; 7: 172.
- 196 後藤敦子, 石田明, 新井浩和 他. MCT ミルクによりジカルボン酸尿症, カルニチン欠乏症をきたした超未熟児例. 日本新生児学会雑誌 1992; 28: 710.
- 197 Ishida A, Goto A, Takahashi Y et al. A preterm infant with secondary carnitine deficiency due to MCT formula. —Effective treatment of L-carnitine—. *Tohoku J Exp Med* 1994; 172: 59-64.
- 198 田中慎一郎. 脂質代謝異常症への多角的アプローチ 長期間の経管栄養により著明な高脂血症を呈した二次性カルニチン欠乏症の 1 例. *Lipid* 2000; 11: 73-78.
- 199 虫本雄一, 竹谷 健, 小林弘典 他. アレルギー特殊ミルクのバイオチン欠乏による難治性湿疹 8 例の検討. 日小児アレルギー学会誌 2008; 22: 661
- 200 中島浩司, 秋岡親司, 大前禎毅 他. 経管栄養中にカルニチン欠乏症に伴う低血糖を来した先天性ミオパチーの 1 例. 日本小児科学会雑誌 2009; 113: 349 (学会抄録).
- 201 虫本雄一, 竹谷 健, 長谷川有紀 他. ステロイド抵抗性の難治性アトピー性皮膚炎として加療されていたバイオチン欠乏の 1 例. アレルギーの臨床 2010; 30(6): 543-7.
- 202 照井慶太, 小松秀吾, 篠塚俊介 他. 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. 日本小児外科学会雑誌 2011; 47(7): 1026-32.
- 203 白崎仁幸子, 河北亜希子, 吉川利英 他. 厳格な食物除去によりクレアチンキナーゼ高値と低カルニチン血症を呈した食物アレルギーの 1 例. 日小児アレルギー学会誌 2011; 25: 133-7.
- 204 小松寿里, 大浦敏博, 北村太郎 他. アレルギー用ミルクの長期使用によりバイオチンおよびカルニチン欠乏症を来した 1 例. 仙台市立病院医誌 2012; 32: 43-8.
- 205 野崎章仁, 楠 隆. 乳清たんぱく質加水分解乳の長期使用によりバイオチン・カルニチン・セレン欠乏を認めた 1 例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2014; 28(2): 69-76.
- 206 野崎章仁, 楠 隆, 余田 篤. エレンタールの長期使用によりカルニチン・セレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2015; 29(1): 8-12.
- 207 山本重則, 大竹 明, 高柳正樹 他. 治療用特殊ミルク使用中の乳児のカルニチン欠乏について —血漿遊離カルニチン値測定および中性脂肪からのケトン体産生能による検討—. 日本小児科学会雑誌 1985; 89(11): 2488-94
- 208 Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T et al. Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. *Pediatr Int* 2014; 56(2): 286-8.
- 209 上野佳代子, 田邊佳那, 藤 希望 他. 長期経管栄養中の神経筋疾患患者のカルニチン欠乏の現状について. 臨床栄養 2014; 125(5): 635-9.
- 210 Hirose S, HiratabM, Azuma N et al. Carnitine depletion during total parenteral nutrition despite oral carnitine supplementation. *Acta paediatr Jpnica* 1997; 39: 194-200.
- 211 田附裕子, 窪田昭男. 短腸症候群の栄養療法. 臨床栄養 212 Curione M, Danese C, Viola F et al. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 279-83.
- 213 Uslu N, Demir H, Karagöz T et al. Delayed cardiomyopathy in celiac disease: role of carnitine deficiency. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 530-1.
- 214 Hirose S, HiratabM, Azuma N et al. Carnitine depletion during total parenteral nutrition despite oral carnitine supplementation. *Acta paediatr Jpnica* 1997; 39: 194-200.
- 215 Besouw M, Cornelissen E, Cassiman D et al. Carnitine profile and effect of supplementation in children with Fanconi syndrome due to cystinosis. *JIMD Rep* 2014; DOI 10.1007/8904_2014_312.
- 216 Gahl WA, Theone JG, Schneider JA. Cystinosis: A disorder of lysosomal membrane. Chapter 199. pp5085-108. In “The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease”, 2001.
- 217 Tanner LM, Nääntö-Salonen K, Niinikosky H et al. Nephropathy advancing to end-stage renal disease: A novel complication of lysinuric intolerance. *J Pediatr* 2007; 150: 631-4.
- 218 Tanner LM, Nääntö-Salonen K, Rashid M et al. Carnitine deficiency and L-carnitine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metab Clin Exp* 2008; 57: 549-54.

- 219 Nassbaum RL, Suchy SF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (Lowe syndrome). Chapter 252, pp6257-66, In "The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease" 2001.
- 220 Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: A retrospective, multicenter study *Pediatr Dermatol* 2010; 27(3): 238-43.
- 221 Sidwell RU, Yates R, Atherton D. Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dis Child* 2000; 83: 59-63.
- 222 Pfendner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2006 Aug 21 [updated 2015 Feb 26]
- 223 脇坂晃子 重症心身障害児(者)における低カルニチン血症のリスク管理—小児科の立場から—. *日重障誌* 2015 ; 40(1) : 103-8
- 224 緒方朋美, 村松一洋, 田中宏子 他. カルニチン欠乏症合併重症心身障害児(者)へのL-カルニチン投与のコホート研究. *日児誌* 2016 ; 120(8) : 1214-9
- 225 Field D, Garland M, Williams K. Correlates of specific childhood feeding problems. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 299-304.
- 226 Mostafa GA, AL-Ayadi LY, et al. Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: relation to gastrointestinal manifestations. *Behavioral and Brain Functions*: 2015;11:4-10.
- 227 De Vivo, D.C., et al. L-Carnitine Supplementation in Childhood Epilepsy: Current Perspectives. *Epilepsia*. 1998; 39(11):1216-25.
- 228 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54(6):983-9.
- 229 Richardson A.J, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new prospective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukotr Essent Acids* 2000;63:1-9.
- 230 Acetyl-L-Carnitine. Monograph. *Altern Med Rev*. 2010 Apr.15(1):76-83.
- 231 Van Oudheusden LJ, Scholte HR. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Acids*.2002;67:33-38.
- 232 Filopek P A, Juranek J, et al. Relative carnitine deficiency in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:615-23.
- 233 Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives Fiona Hollis F, Kanellopoulos AK, Bagni C. *Curr Opin Neurobiol*. 2017, 45:178-187.
- 234 Yao D, Mizuguchi H, Yamada H, et al. Thermal instability of compound variants of carnitine palmitoyltransferase II and impaired mitochondrial fuel utilization in influenza-associated encephalopathy. *Hum Mutat* 2008;29(5):718-27.
- 235 木戸博 インフルエンザ感染の重症化機序と治療法. *小児耳* 2016;37(3):305-11.
- 236 Omata T, Fujii K, Takanashi J, et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J et al. J Neurol Sci* 2016;380:54-60.
- 237 Sayed-Ahmed MM. Role of carnitine in cancer chemotherapy-induced multiple organ toxicity. *Saudi Pharmaceutical J* 2010; 18: 195-206.
- 238 Sakuma T. Alteration of urinary carnitine profile induced by benzoate administration. *Arch Dis Child* 1991; 66: 873-5.
- 239 Meleghe B, Kerner J, Bieber LL. Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem Pharmacol* 1987; 20: 3405-9.
- 240 Holme E, Greter J, Jacobson C-E et al. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 1989; 334: 469-73.
- 241 Brass PE. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 589-98.
- 242 Jacobi G, Thorbeck R, Ritz A et al. Fatal hepatotoxicity in child on phenobarbitone and sodium valproate. *Lancet* 1980; 1: 712-3.
- 243 Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut* 1984; 25: 673-81.
- 244 Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonemia: A possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1980; 1(June 14): 1310-1.
- 245 Coulter DL, Allen RJ. Hyperammonemia with valproic therapy. *J Pediatrics* 1981; 99: 317-9.
- 246 Coulter DL, Wu H, Allen RJ. Valproic acid therapy in childhood epilepsy. *JAMA* 1980; 244: 785-8.
- 247 Böhles H, Richter K, Wagner-Thiessen E et al. Decreased serum carnitine in valproate induced reye syndrome. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 185-6.
- 248 Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet* 1984; 24: 689.
- 249 Murphy JV, Marquardt KM, Shung AL. Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism. *Lancet* 1985; 325: 820-821.
- 250 Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991; 6: 7-14.
- 251 Appleton RE, Farrell K, Applegarth DA et al. The high incidence of valproate hepatotoxicity in infants may relate to familial metabolic defects. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 145-8.
- 252 Hirose S, Mitsudome A, Yasumoto S et al. Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children. *Pediatrics* 1998; 101(5): 1-5.
- 253 Fukuda M, Kawabe M, Takehara M et al. Carnitine deficiency: Risk factors and incidence in children with epilepsy. *Brain Dev* 2015; 37: 790-6.
- 254 Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid – induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009; 47: 101-11.
- 255 Nakajima Y, Ito T, Maeda Y et al. Evaluation of valproate effects on acylcarnitine in epileptic children by LC-MS/MS. *Brain Dev* 2011; 33: 816-23.
- 256 Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-85.
- 257 Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA et al. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-7.
- 258 Koenig SA, Buesing D, Longin E et al. Valproic acid-induced hepatopathy: Nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2027-31.
- 259 山本吉章, 三島信行, 松田一巳 他. バルプロ酸服用中でのてんかん患者における高アンモニア血症発症リスクに関する症例対象研究. *医療薬学 (Jpn J Pharm Health Care Sci)* 2009; 35(7): 445-452.
- 260 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K et al. Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 71: 1517-24.
- 261 Moreno PA, Macey H, Schreiber B. Carnitine levels in valproic acid-treated psychiatric patients: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 555-8.
- 262 Carr RB, Screwsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiat* 2007; 164(7): 1020-7.
- 263 Dealberto M-J CC. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 330-7.
- 264 Cuturic M, Abramson RK, Moran RR et al. Clinical outcomes and low-dose levocarnitine supplementation in psychiatric inpatients with documented hypocarnitinemia: A retrospective chart review. *J Psychiat Pract* 2010; 16: 5-14.
- 265 Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *General Hospital Psychiat* 2012; 34: 290-8.
- 266 青木岳也, 中島麻美, 戸倉淳 他. 精神疾患高齢者への sodium valproate 投与によって高アンモニア血症を呈した症例に対する levocarnitine chloride の効果. *精神医学* 2013; 55(5): 441-8.
- 267 長嶺敬彦, 中村優. 精神科におけるカルニチン欠乏. *臨床精神薬理* 2013; 16: 429-31.
- 268 Nagamine T. Carnitine deficiency and severe hypoglycemia associated with valproic acid. *Clin Neuropsychopharmacol Ther* 2012; 3: 37-9.
- 269 伊賀瀬道也, 伊賀瀬圭二, 片木良典 他. バルプロ酸ナトリウム投与中の脳卒中後遺症患者における血中アンモニア濃度の検討. *新薬と臨床* 2013; 62(11): 61-5.
- 270 Nakamura M, Nagamine T. Hyperammonemia and carnitine deficiency treated with sodium valproate in psychiatric setting. *Int Med J* 2015; 22(3): 132-5.

- 271 伊藤賢一郎, 高屋淳彦 精神科治療におけるバルプロ酸投与時の無症候性高アンモニア血症に対するL-カルニチンの有用性. 最新精神医学 2015; 20(4): 1-7.
- 272 Tein I, Dimauro S, Xie Z-W et al. Valproic acid impairs carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts. An In vitro model for the pathogenesis of valproic acid-associated carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1993; 34: 281-7.
- 273 Stadler DD, Bale JF, Chenard CA et al. Effect of long-term valproic acid administration on the efficacy of carnitine reabsorption in humans. *Metabolism* 1999; 48: 74-79.
- 274 Aires CC, Cruchten AV, Ijlst L et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: Inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthetase activity by valproyl-CoA. *J Hepatol* 2011; 55: 426-34.
- 275 Farkas V, Bock I, Cseko J et al. Inhibition of carnitine biosynthesis by valproic acid in rats - The biochemical mechanism of inhibition. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1429-1433.
- 276 Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995; 33: 279-84.
- 277 Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC et al. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589-666.
- 278 Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R et al. Successful treatment by direct hemoperfusion of coma possibly resulting from mitochondrial dysfunction in acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1997; 38: 950-3.
- 279 三谷知之, 間藤卓, 松枝秀世 他. 炭酸リチウムおよびバルプロ酸ナトリウム徐放剤を大量服用し, 持続的血液ろ過透析により救命した1例. 日本救急医学会誌 2013; 24: 425-30.
- 280 Ishikura H, Natsuo N, Matsubara M et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 55-8.
- 281 Murakami K, Sugimoto T, Woo M et al. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996; 37: 687-9.
- 282 LoVecchio F, Shriki J, Samaddar R. L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 321-2.
- 283 Papaseit E, Farré M, López MJ et al. A case of acute valproic acid poisoning treated successfully with L-carnitine. *Eur J Emergency Med* 2012; 19: 57-62.
- 284 Itoh T, Konda A, Yasuda S et al. A case of valproate overdose complicated by severe hyperammonemia that was ameliorated with time concomitant with decline in serum valproate concentration. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2015; 46(2): 77-9.
- 285 Mock CM, Schwetschenau KH. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Am J Health-Syst Pharm* 2012; 69: 35-9.
- 286 Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. *J Pediatr* 1986; 109: 131-4.
- 287 Igarashi N, Sato T, Kyoyou S. Secondary Carnitine deficiency in handicapped patients receiving valproic acid and/or elemental diet. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 139-45.
- 288 小池和俊, 鴨田知博, 斉藤久子 他. バルプロ酸投与中に発症したライ様症候群の1例. 小児科臨床 1991; 44(1): 64-8.
- 289 宮本智之, 宮本雅之, 平田幸一 他. バルプロ酸脳症の1例. 臨床神経学 1999; 39(10): 1075-7.
- 290 小野浩明. Valproate sodium 投与中, carnitine 製剤中止に伴い不完全型 Fanconi 症候群を発症した重症心身障害児の1例. 脳と発達 2007; 39: 226-7.
- 291 村上貴孝. バルプロ酸ナトリウム投与中に急性脳症をきたした1例. 診断と治療 1996; 84: 112.
- 292 糸数直哉, 澤田一美, 丸山るり子 他. 重症心身障害者におけるバルプロ酸ナトリウムによる低アルブミン血症の可能性. 小児科 2013; 54(7): 1047-51.
- 293 吉田恵心, 曾田久美子, 高山留美子 他. バルプロ酸による高アンモニア脳症の一例. 青森県立中央病院医誌 2009; 54: 7-11.
- 294 宇野浩史, 大熊智帆, 藤原倫昌 他. VPA 長期投与中に Fanconi 症候群を発症した重症心身障害者の1例. 小児科臨床 2015; 68(6): 1265-9.
- 295 小野浩明. Valproate sodium 投与患者における血中 carnitine 低下と腎尿細管障害の関係. 脳と発達 2009; 41: 363-5.
- 296 Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982; 101: 782-5.
- 297 村上貴孝. バルプロ酸投与時のL-カルニチン併用の必要性. 大阪てんかん研究会雑誌 1990; 1(1): 53-9.
- 298 Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol* 1995; 10(Suppl1): 2S32-9.
- 299 Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-8.
- 300 Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 206-10.
- 301 Bohan TP, Helton E, McDonald I et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56: 1405-8.
- 302 Böhles H, Swewill AC, Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonemia. *Acta Paediatr* 1996; 85: 446-9.
- 303 Melegh B, Kerner J, Acsadi G et al. L-carnitine replacement therapy in chronic valproate treatment. *Neuropediatr* 1990; 21: 40-3.
- 304 Tein I, DiMauro S, Xie Z-W et al. Heterozygotes for plasmalemmal carnitine transporter defect are at increased risk for valproic acid-associated impairment of carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 313-22.
- 305 衛藤義勝監修 596章 小児期における発作 バルプロ酸 p2029 および 712章 投薬法 p2473 『ネルソン小児科学 第17版』(2005年, エルゼビア・ジャパン) .
- 306 高久史麿, 和田孜監訳, Halcomb SE, Schwarz E, Mullins ME 著. 『ワシントンマニュアル第13版』第28章 中毒学 バルプロ酸 p1040-1, (2015年, メディカル・サイエンス・インターナショナル)
- 307 兼子 直, Nau H. 著『バルプロ酸の臨床薬理 より良い使い方を求めて』第6章 バルプロ酸の副作用, pp37-46 (2006年, (株)ライフ・サイエンス).
- 308 Melegh B, Kerner J, Jaszai V, Bieber LL. Differential excretion of xenobiotic acyl-esters of carnitine due to administration of pivampicillin and valproate. *Biochem Med Metab Biol* 1990; 43: 30-8.
- 309 Abrahamsson K, Eriksson BO, Holme E et al. Impaired ketogenesis in carnitine depletion caused by short-term administration of pivalic acid prodrug. *Biochem Med Metab Biol* 1994; 52: 18-21.
- 310 Abrahamsson K, Mellander M, Eriksson BO et al. Transient reduction of human left ventricular mass in carnitine depletion induced by antibiotics containing pivalic acid. *Br Heart J* 1995; 74: 656-9.
- 311 Abrahamsson K, Eriksson B, Holme E et al. Pivalic acid-induced carnitine deficiency and physical exercise in humans. *Metabolism* 1996; 45: 1501-7.
- 312 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: 43-53.
- 313 Pap M, Kopcsányi G, Bieber LL et al. Cefetamet pivoxil treatment causes loss of carnitine reserves that can be prevented by exogenous carnitine administration. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 670-3.
- 314 大浦敏博. 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. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2013; 26(1): 14-7.
- 315 伊藤進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫 他. 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. 日本小児科学会雑誌 2012; 116(4): 804-6
- 316 PMDA からの医薬品適正使用に関するお願い. ビボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について. 2012年4月 No.8. (<https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf>)
- 317 伊藤順庸, 柿沼宏明, 高橋弘昭. 長期抗生物質投与により低血糖・痙攣・意識消失をきたしたと考えられた1男児例. 日本小児科学会雑誌 2003; 107: 566-7(学会抄録)
- 318 寺岡通雄, 和田智顕, 小倉和郎 他. 長期抗生剤投与により低カルニチン血症を来たしたと考えられた1例. 日本小児科学会雑誌 2004; 108: 1059-61.
- 319 長崎啓祐, 樋浦 誠, 菊池 透 他. 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の1例. 小児科臨床 2005; 58: 1893-7.

- 320 Makino T, Sugiura T, Ito T et al. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics* 2007; 120: e739-e741.
- 321 神田貴行, 堀向健太, 井上岳彦 他. 間歇的な抗生物質投与との関連が疑われた低カルニチン血症の1例. *小児科診療* 2008; 71: 1053-6.
- 322 山田健治, 小林弘典, 遠藤 充 他. ビボキシル基をもつセフェム系抗菌薬 11 日間投与後に 2 次性カルニチン欠乏症を来した 2 歳男児例. *日本小児科学会雑誌* 2008; 112: 1382-5.
- 323 中谷圭吾, 仲地 剛, 日高文郎. ビボキシル基含有抗生物質の連用による低カルニチン血症を伴った低血糖症の1例. *宮崎県医師会医学雑誌* 2009; 32: 46-9.
- 324 野口真紀子, 戸田壮一郎, 矢野香奈 他. 低血糖高アンモニア血症によるけいれん, 意識障害の1例 —ビボキシル型抗生物質の関与—. *日本小児科学会雑誌* 2009; 113: 1000(学会抄録).
- 325 花山隆三, 沖田佳奈美, 壺井史奈 他. けいれん重積に抗菌薬内服によるカルニチン欠乏の関与が疑われた1例. *小児科* 2010; 51: 1087-90.
- 326 Nakajima Y, Ito T, Maeda Y et al. Detection of pivaloylcarnitine in pediatric patients with hypocarnitinemia after long-term administration of pivalate-containing antibiotics. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221: 309-13.
- 327 笠井恵美, 小松なぎさ, 神谷尚宏 他. ビボキシル基含有抗菌薬を6日間投与後2次性低カルニチン血症を来した低血糖症の1例. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114: 319(学会抄録).
- 328 鈴木資, 上村美季, 浅田洋司 他. ビボキシル基を含む抗生剤により低血糖を来した1例. *日本小児科学会雑誌* 2011; 115: 167(学会抄録).
- 329 Okumura A, Morita M, Ikeno M et al. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 92.
- 330 浜平陽史. テビペナムビボキシルの長期内服による二次性カルニチン欠乏症の1例. *日本小児救急医学会雑誌* 2011; 10: 264(学会抄録).
- 331 魚住加奈子, 制野勇介, 竹下佳弘 他. ビボキシル基含有抗生物質の長期投与により低血糖発作を繰り返した1例. *日本小児救急医学会雑誌* 2011; 10: 265(学会抄録).
- 332 村山友美, 佐藤英利, 小川洋平 他. セフジトレンビボキシルの長期内服により非ケトン性低血糖, 痙攣, 意識障害を呈した1例. *日本小児科学会雑誌* 2012; 116: 887(学会抄録).
- 333 井上雅貴, 伊藤忠彦, 河村正成 他. ビボキシル基を有するセフェム系抗菌薬の投与後に低カルニチン血症及び低血糖を来したと考えられた1歳女児例. *秋田県医師会雑誌* 2012; 62: 138-9(学会抄録).
- 334 梶本まどか, 松重武志, 山田健治 他. ビボキシル基をもつ抗菌薬長期投与による低血糖の関与が示唆された急性脳症の1例. *脳と発達* 2013; 45: 150-2.
- 335 西山将広, 田中 司, 藤田杏子 他. ビボキシル基含有抗菌薬3日間投与によるカルニチン欠乏が関与した急性脳症の1例. *日本小児科学会雑誌* 2014; 118: 812-8.
- 336 谷川真衣子, 本田徹, 山仁山 他. セフカペンビボキシル投与により高齢者に低血糖を起こした1例. *医学検査* 2013; 62: 290-2.
- 337 横地健治. 重症心身障害の概念と定義の変遷. *岡田喜篤監修『重症心身障害療育マニュアル』* pp10-15 (2015年, 医歯薬出版)
- 338 黒川徹. 重症心身障害医学研究における最近の進歩. *黒川徹監修『重症心身障害医-最近の進歩-』* 第2章, pp24-34 (1999年, 日本知的障害福祉連盟)
- 339 小沢浩. 重症心身障害者における栄養管理 —カルニチンを中心として—. *日本重症心身障害学会誌* 2012; 37(1): 101-106.
- 340 位田忍, 蛇口達造. Child first, go together! 成長のきせき軌跡・奇跡—をともに歩もう. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2013; 27(1): 1-5.
- 341 児玉浩子. 経腸栄養剤・治療用ミルク使用で注意すべき栄養欠乏. *脳と発達* 2014; 46: 5-9.
- 342 口分田政夫, 永江彰子. 病態と輸液・栄養管理 重症心身障害児(者) *小児科診療* 2015; 121: 827-834
- 343 木村昭彦. 重症心身障害児における栄養サポート. *小児内科* 2014; 46(8): 1096-100
- 344 吉田素, 浅桐公男, 鶴久士保利 他. 重症心身障害児(者)に対する栄養管理の問題点. *外科と代謝* 2015; 49: 147-154
- 345 Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-carnitine metabolism. *ANN NY Acad Sci* 2004;1033:30-41.
- 346 Vanek VW, Borum P, Buchman A et al. Recommendations for changes in commercially available parental multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91.
- 347 Vanek VW, Borum P, Buchman A et al. A call to action to bring safer parenteral micronutrient products to the U.S. market. *Nutr Clin Pract* 2015;30(4):559-69.
- 348 大浦敏博. ビボキシル基含有抗生剤投与による二次性カルニチン欠乏症. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2013; 26: 14-17.
- 349 Diaz R, Lorita J, Soley M et al. Carnitine worsens both injury and recovery of contractile function after transient ischemia in perfused rat heart. *J Physiol Biochem* 2008; 64(1): 1-8.
- 350 Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5): 576-585.
- 351 越智史博, 大森啓亮, 日野香織 他. 経腸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. *日本小児科学会雑誌* 2011; 115: 1314-20
- 352 大森啓亮, 宮野前 健, 越智史博 他. 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— *日本臨床栄養学会雑誌* 2011; 33(1): 31-8.
- 353 大瀧潮, 小沢浩, 石塚丈広 他. 経腸栄養時に認めた低アルブミン血症と血清カルニチン値の検討. *脳と発達* 2012; 44: 374-7.
- 354 加藤聡. Valproate sodium による低カルニチン血症. *脳と発達* 2013; 45: 17-20.
- 355 脇坂晃子, 新井田 要, 山田晋也 他. 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.
- 356 松井 潔, 田上幸治, 片岡 愛 他. 小児病院における二次性カルニチン欠乏の検討. *小児科臨床* 2014; 67(5): 839-44.
- 357 竹田洋子, 富和清隆, 金 一 他. 重症心身障害児・者へのレボカルニチン投与後のカルニチンおよび生化学的検査値の変化. *日本小児科学会雑誌* 2014; 118(8): 1208-12.
- 358 Takeda Y, Kubota M, Sato H et al. Carnitine in severely disabled patients: Relation to anthropometric, biochemical variables, and nutritional intake. *Brain Dev* 2015; 37: 94-100.
- 359 常石秀市, 田口和裕, 八木隆三郎. カルニチン無添加経腸栄養剤の長期使用による重症心身障害児・者のカルニチン欠乏に対するカルニチン補充・維持方法の検討. *脳と発達* 2015; 47: 421-6.
- 360 中村良子, 八本久仁子, 村重智子 他. 経腸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. *医療* 2015; 69(5): 221-6.
- 361 川添保代, 中山潤, 清水祐介 他. カルニチン無添加経腸栄養剤利用者における2次性カルニチン欠乏症の実態と治療. *小児科診療* 2015; 78(9): 1275-8.
- 362 中村豪志, 森近俊之, 中村良子 他. 難治性てんかんを合併する重症心身障害(者)の二次性カルニチン欠乏症の検討. *日本病院薬剤師会雑誌* 2016; 52: 414-417.
- 363 緒方朋実, 村松一洋, 田中宏子 他. カルニチン欠乏症合併重症心身障害児(者)へのL-カルニチン投与のコホート研究. *日本小児科学会雑誌* 2016; 120: 1214-1219.
- 364 Murata S, Inoue K, Aomatsu T et al. Supplementation with carnitine reduces the severity of constipation: a retrospective study of patients with severe motor and intellectual disabilities. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2017; 60(2): 121-124.
- 365 浅井慎悟, 陳文筆, 田口谷賢作 他. 二次性カルニチン欠乏を示す経腸栄養患者に対するカルニチン配合流動食の有用性の検討. *IRYO* 2017; 71: 290-296.
- 366 三宅進, 杉田真喜雄, 岡崎富男 他. カルニチン投与中の患者の流動食をカルニチン添加製剤へ切り替える試み. *日本重症心身障害学会雑誌* 2017; 42: 57-62.
- 367 村松かおる, 高木真理子, 益山龍雄 他. 有効なカルニチン給与方法の検討. *日本重症心身障害学会雑誌* 2016; 41: 277.
- 368 高木真理子, 真野ちひろ, 山本晃子 他. パルプロ酸内服者は、カルニチン添加栄養剤で血中カルニチン濃度は維持されるか. *日本重症心身障害学会雑誌* 2016; 41: 252.
- 369 村上貴孝. パルプロ酸ナトリウム投与中に急性脳症をきたした1例. *診断と治療* 1996; 84: 112.

- 370 小野浩明. Valproate sodium 投与中, carnitine 製剤中止に伴い不完全型 Fanconi 症候群を発症した重症心身障害児の1例. 脳と発達 2007; 39: 226-7.
- 371 井上建, 田中百合子, 大谷良子 他. Valproate sodium による Fanconi 症候群 3 例の検討. 脳と発達 2011; 43: 233-237.
- 372 糸数直哉, 澤田一美, 丸山るり子 他. 重症心身障害者におけるバルプロ酸ナトリウムによる低アルブミン血症の可能性. 小児科 2013; 54(7): 1047-51.
- 373 宇野浩史, 大熊智帆, 藤原倫昌 他. VPA 長期投与中に Fanconi 症候群を発症した重症心身障害者の1例. 小児科臨床 2015; 68(6): 1265-9.
- 374 石渡一夫. 静脈経腸栄養年鑑 2017-8 製剤・食品・器具一覧. 総合栄養食品および主要濃厚栄養流動食 100kcal 栄養評価表 2017.76-77.
- 375 大浦敏博. 日本小児科学会栄養委員会報告 2011 年 6 月 18 日(土) (大谷他: 日児誌 88 巻 1943-9(1984 年)より改変)