

カルニチン欠損症：治療可能な心筋症か

Carnitine deficiency: A treatable cardiomyopathy

平田 克彦
吉岡 史夫
江藤 仁治
鈴木 和重
横地 一興
加藤 裕久
太田 勝利*
寺沢 正寿*

Katsuhiko HIRATA
Fumio YOSHIOKA
Yoshiharu ETO
Kazushige SUZUKI
Kazuoki YOKOCHI
Hirohisa KATO
Katsutoshi OHTA*
Masakazu TERASAWA*

Summary

This is a report of two brothers, six and five years of age, with systemic carnitine deficiency and cardiomyopathy, whose symptoms were improved after oral administrations of DL-carnitine. They had had progressive muscle weakness since three years of age. The elder brother's radiograph on admission showed cardiomegaly with a cardiothoracic ratio of 60%, and his electrocardiogram showed left ventricular hypertrophy and tall, peaked T waves in the precordial leads. The echocardiogram showed slight thickening of the cardiac muscle and decreased ejection fraction. Skeletal muscle biopsy specimens and sera were assessed for carnitine content. The skeletal muscle specimens revealed lipid storage myopathy, and the carnitine contents of the skeletal muscle and sera were both decreased. Myocardial biopsy for the elder brother revealed mitochondrial accumulation. Cardiomyopathy caused by carnitine deficiency is often fatal, but may be cured. Carnitine deficiency should be considered whenever a patient with cardiomegaly and progressive skeletal muscle weakness is encountered.

Key words

Carnitine deficiency Cardiomyopathy Lipid storage myopathy DL-carnitine Lipid metabolism

はじめに

Carnitine (3-hydroxy-4-N-trimethylamino-butyric acid) は、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に取り込むために必要欠くべからざる物質である。もし carnitine が欠乏すれば、細胞内に脂肪

が蓄積される一方、ミトコンドリア内での脂肪酸の酸化は障害され、脂肪を主要なエネルギー源の1つとしている骨格筋や心筋細胞は、機能不全の危険性が生じる。我々は最近、進行性の骨格筋の筋力低下と心筋症を認めた兄弟例に対し、生化学的および組織学的検索を行い、心病変を伴った

久留米大学医学部 小児科
*同 第三内科
久留米市旭町 67 (〒830)

Department of Pediatrics, and *the Third Department of Internal Medicine, Kurume University Hospital, Ashimachi 67, Kurume, Fukuoka 830

Received for publication May 15, 1985; accepted May 26, 1985 (Ref. No. 29-49)

systemic carnitine deficiency と診断した。また兄弟ともに DL-carnitine の投与を行い、心病変を含め、症状の著明な改善を認めたので、症例を報告して本症の特徴を述べ、あわせて心筋における脂肪代謝の重要性につき考察を加えたい。

症 例

症例 1 (T.S.): 6 歳 11 ヶ月, 男子

39 週, 4,600 g にて出生。妊娠分娩異常なし。3 歳のとき下肢の筋力低下を認め、胸写にて心拡大を指摘された。その後次第に筋力低下が増強し、易疲労性を訴えるようになったため入院した。

入院時現症: 身長 121 cm (−1SD), 体重 21.5 kg (−1SD)。第 4 肋間胸骨左縁に Levine 2/6 の駆出性収縮期雑音を聴取。心尖部に III 音あり。肝, 脾, 触知せず。神経学的所見として、全身の筋緊張低下があり、筋力低下が下肢に著明であった。走ることができず、登はん性起立 (Gowers 徴候) を認めた。深部腱反射は消失。知覚は正常で、言語発達も正常であった。

検血では hematocrit 27%, hemoglobin 9.1 g/dl, 白血球数 6000/mm³。検尿異常なし。血清学的検査 (Table 1) では、血中アンモニアが 67~297 μg/dl, 遊離脂肪酸が 1644 μEq/dl と上昇していた。CPK は 20~45 I.U. であった。

胸写 (Fig. 1) では心胸郭比 60%, 心電図 (Fig. 2) では左室肥大, 左側胸部誘導で T 波の尖鋭化を認めた。心エコー図 (Fig. 3) では左室内径 (LVDd 5.2 cm, LVDs 4.2 cm), 左室駆出率 (LVEF 0.46), 心室中隔厚 (IVST 1.1 cm), 左室後壁厚 (LVPWT 0.8 cm) が示すように、左室内腔の拡大, 心筋の軽度肥厚, 左室機能の低下を示した。入院後、骨格筋生検, 心筋生検および骨格筋内と血中カルニチン濃度測定を行った。

骨格筋生検結果 (Fig. 4): 左上腕二頭筋より採取した標本では、oil red O 染色にて細胞内に異常に蓄積された脂肪滴を認め、電顕所見としてはそれに加え、ミトコンドリアの異常集積と大小不同が認められた。

心筋生検結果 (Fig. 5): 経静脈的右室中隔側心筋生検によって得られた標本では、電顕にてミトコンドリアの異常集積と大小不同が認められた。光顕用標本は破損著しく、判定できなかった。同時に施行した心カテーテル検査では左室拡張末期圧は 18 mmHg と上昇していた。

組織内カルニチン濃度 (Table 2): 骨格筋内カルニチン濃度は、コントロールが free carnitine 1.02±0.43 μmol/g, total carnitine 2.34±1.00 μmol/g であったのに対し、本例では free carnitine 0.21 μmol/g, total carnitine 0.28 μmol/g と、いずれも著しい低下を示した。血中カルニチン濃度も、コントロールの free carnitine 52.2±10.4 μmol/l, total carnitine 67.6±11.3 μmol/l に対し、それぞれ 11.4 μmol/l, 35.7 μmol/l と、ともに著しい低下を示した。

症例 2 (M.S.): 5 歳 5 ヶ月, 男子

症例 1 の弟である。4 歳頃より周囲の同年齢の子に比べ、走るのが遅くなった。兄とともに入院した。

入院時現症: 第 4 肋間胸骨左縁に駆出性収縮期雑音 Levine 2/6 を聴取。肝脾触知せず。神経学的所見では全身の筋緊張低下, 筋力低下を軽度認めたが、Gowers 徴候はなかった。検血では hemoglobin 9.4 g/dl, hematocrit 29%, 白血球数 4,400/mm³, 検尿では異常がなかった。血清学的所見 (Table 1) では、血中アンモニアが 222~434 μg/dl, 遊離脂肪酸は 877 μEq/dl と上昇し、CPK も 14~149 μg/dl と、時に上昇を示した。胸写では心胸郭比 53%, 心電図は正常であった。心エコー図では、LVDd 4.0 cm, LVDs 2.7 cm, LVEF 0.69, IVST 0.8 cm, LVPWT 0.8 cm と、心筋の軽度肥厚を認めた。本症例にも骨格筋生検とカルニチン濃度測定を行ったが、心筋生検は行わなかった。

骨格筋生検結果: 症例 1 と同様の結果が得られた。

組織内カルニチン濃度 (Table 2): 骨格筋内カルニチン濃度は free carnitine 0.17 μmol/g, total

Table 1. Laboratory findings before and after DL-carnitine administration

	(Normal value)	Case 1		Case 2	
		Before	After	Before	After
GOT	(8-40 K.U.)	24-37	21-23	20-23	20-26
GPT	(5-30 K.U.)	9-16	9-12	7-10	5-8
LDH	(<400 W.U.)	354-427	380-441	426	280
CPK	(<40 I.U.)	20-45	17-32	24-149	27-67
Ammonia	(20-60 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	67-297	14-21	222-434	31-89
FFA	(100-540 $\mu\text{Eq}/\text{l}$)	1644	343	877	258

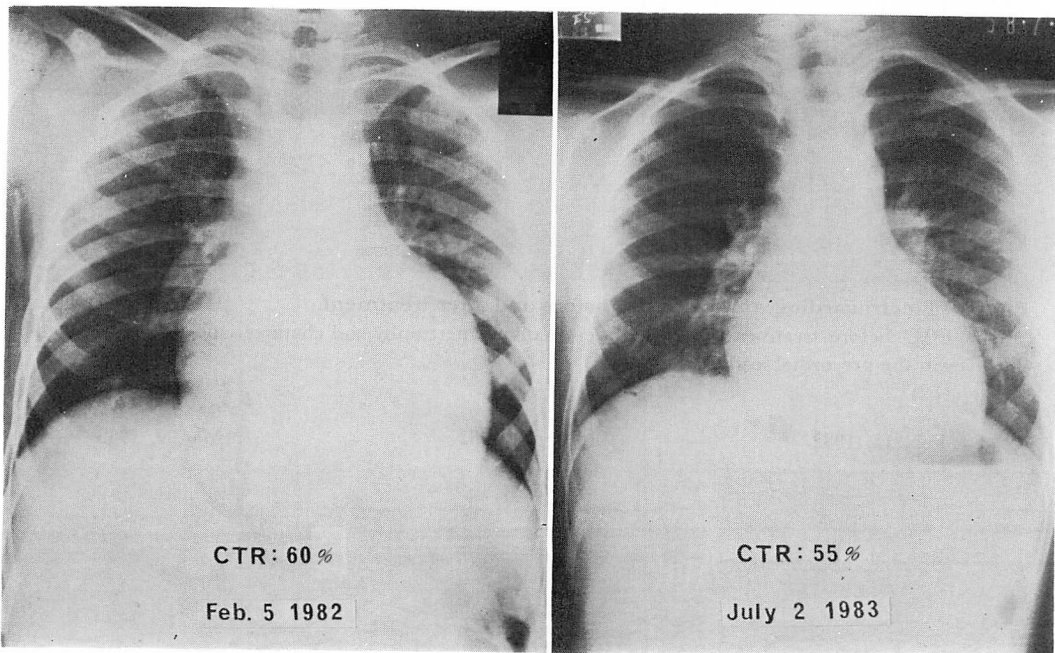


Fig. 1. Chest radiographs of Case 1 before and after treatment.

carnitine $0.29 \mu\text{mol}/\text{g}$ で、コントロールに比べ著しく低下していた。血中カルニチン濃度も free carnitine $12.3 \mu\text{mol}/\text{l}$, total carnitine $36.0 \mu\text{mol}/\text{l}$ で、コントロールに比べ著しく低下していた。

家族歴 (Fig. 6): 両親はいとこ結婚。第1子は7歳のとき筋力低下、胸写にて心拡大を指摘されていたが、8歳のとき、就寝中、突然死している。第2子は2歳のとき頭部外傷にて死亡。症例1, 2はそれぞれ第3子, 第4子にあたる。

診断および治療経過

症例1, 2ともに骨格筋生検にて lipid storage myopathy の所見を認め、骨格筋内および血中カルニチン濃度がともに低下しているところから、systemic form の carnitine deficiency と診断した。症例1の心筋症はその組織学的所見が骨格筋のそれと類似していることより、同じ機序による病変であることが考えられた。このことから症例

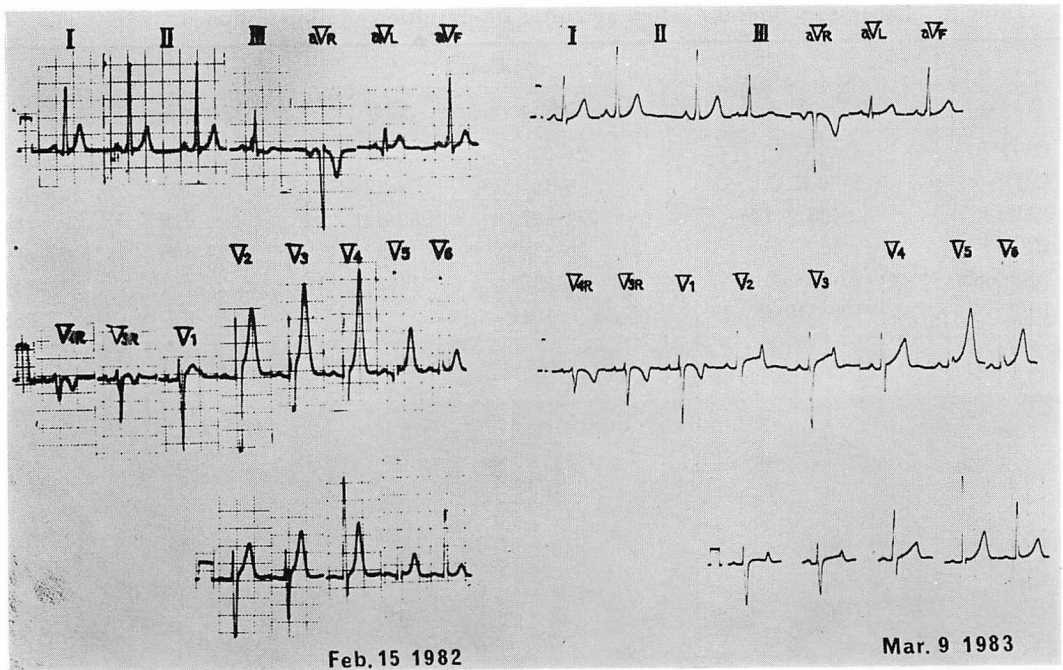


Fig. 2. Electrocardiograms of Case 1 before and after treatment.

The ECG before treatment shows left ventricular hypertrophy and characteristic, tall and peaked T waves in the precordial leads.

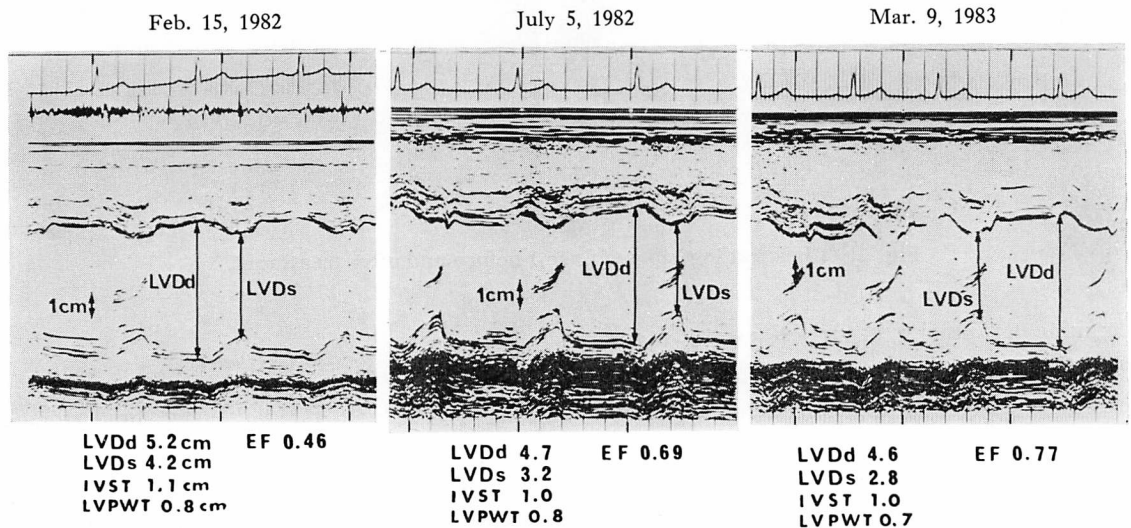


Fig. 3. Echocardiograms of Case 1 before and after treatment.

LVEF=left ventricular ejection fraction; LVDd=end-diastolic left ventricular dimension; LVDs=end-systolic left ventricular dimension; IVST=interventricular septal thickness; LVPWT=left ventricular posterior wall thickness.

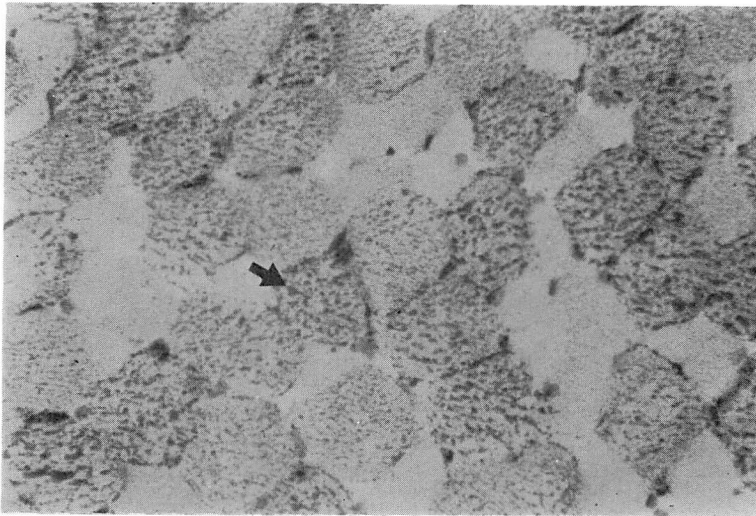


Fig. 4. Skeletal muscle specimens obtained from the biceps brachii of Case 1 before treatment.

Fat droplets (arrow: dark area) are stained by oil red O.

Table 2. Carnitine levels in muscles and sera before and after carnitine administration for 9 months

			Free carnitine	Total carnitine
Case 1	Serum	Before	11.4 $\mu\text{mol/l}$	35.7 $\mu\text{mol/l}$
		After	16.9	58.9
	Muscle	Before	0.21 $\mu\text{mol/g-wet weight}$	0.28 $\mu\text{mol/g-wet weight}$
		After	0.30	0.35
Case 2	Serum	Before	12.3	36.0
		After	32.4	61.8
	Muscle	Before	0.17	0.29
		After	0.15	0.29
Control (30 cases)	Serum		52.2 \pm 10.4	67.6 \pm 11.3
	Muscle		1.02 \pm 0.43	2.34 \pm 1.00

に対し、それぞれ1日3gのDL-carnitineを経口的に長期に投与した。治療開始後の変化は以下の如くである。

症例 1

1) 臨床症状: 投与1ヵ月後には Gowers 徴候は消失し、次第に中等度の運動にも耐えうるようになり、1年後には走れるようになった。

2) 血清学的所見 (Table 1): 治療開始1年後にはアンモニア、遊離脂肪酸ともに正常化した。

3) 心電図 (Fig. 2): 神経学的所見に比べ、心症状の改善は遅れたが、1年後には胸部誘導における T 波は振幅が減少し、正常に近づいた。左室肥大は残存した。

4) 胸写 (Fig. 1): 1年後心胸郭比はやや減じ、

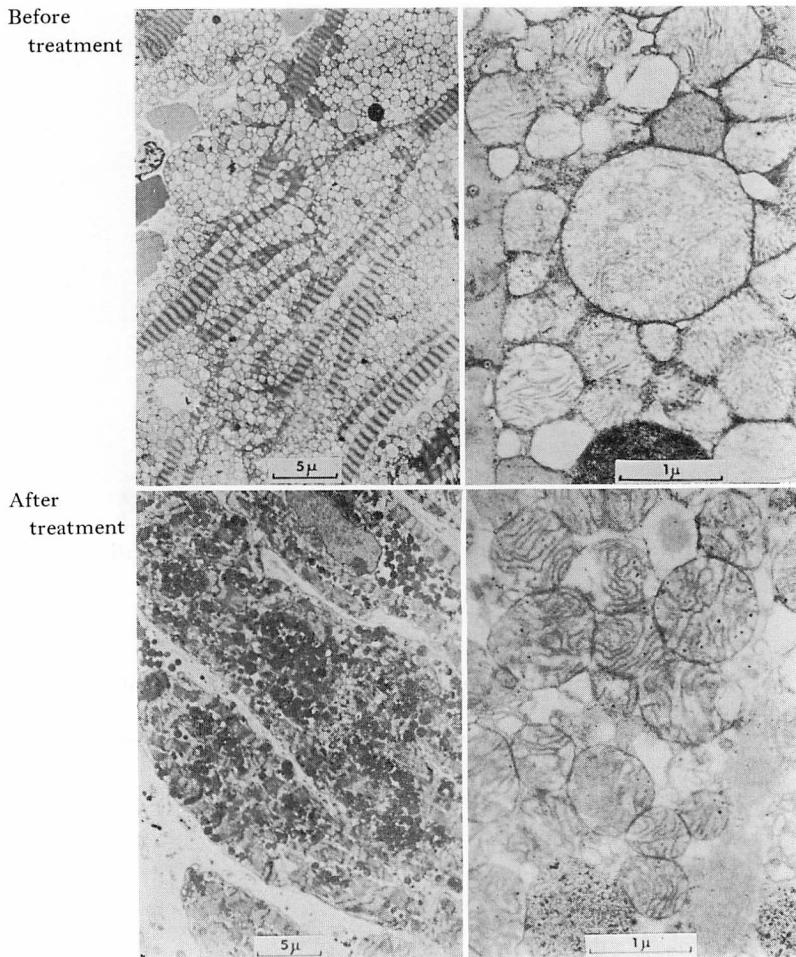


Fig. 5. Results of electron microscopic examinations of the cardiac muscle of Case 1.
The specimen before treatment shows the mitochondrial accumulation.

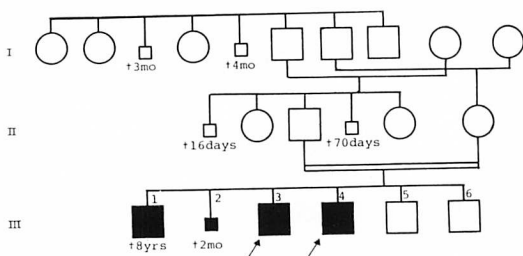


Fig. 6. Pedigree of the family.

55% になった。

5) 心エコー図 (**Fig. 3**): 治療開始5ヵ月後には LVEF が 0.69 と正常化した。しかし、心筋の厚さは著変がなかった。

6) 骨格筋生検所見: 治療開始9ヵ月後に再検査を行い、脂肪滴の減少を認めた。ミトコンドリアの変化はまだ残っていた。

7) 心筋生検所見 (**Fig. 5**): 1年後に行った再検では、治療前のような著しいミトコンドリアの

集積は認められなかった。光顕では脂肪滴の蓄積は認められなかった。

8) 組織内カルニチン濃度 (Table 2): 9ヵ月後に行った再検では、骨格筋内カルニチン濃度は、total carnitine $0.35 \mu\text{mol/g}$, free carnitine $0.30 \mu\text{mol/g}$ で、ともにほとんど上昇をみなかった。血中カルニチン濃度は、total carnitine で $58.9 \mu\text{mol/l}$ と正常化した。free carnitine では $16.9 \mu\text{mol/l}$ で、軽度改善を示した程度に留った。

症例 2

1) 臨床症状: 速く走れるようになった。

2) 血清学的所見 (Table 1): 遊離脂肪酸は正常化し、血中アンモニアや CPK も正常に近づいてきた。

3) 心電図, 胸写: 1年後、ともに正常のまま。心胸郭比は 51% であった。

4) 心エコー図: 心筋の厚さに著変はみられなかった。

5) 骨格筋生検所見: 兄と同様、脂肪滴の減少を認めた。

6) 組織内カルニチン濃度 (Table 2): 再検では、骨格筋内カルニチン濃度は、total carnitine $0.29 \mu\text{mol/g}$, free carnitine $0.15 \mu\text{mol/g}$ で、変化がなかった。血中カルニチン濃度は、total carnitine では $61.8 \mu\text{mol/l}$ と正常化した。Free carnitine は $32.4 \mu\text{mol/l}$ と増加したが、正常域には至らなかった。

考 接

カルニチンは主として肝臓で作られ、血流により各臓器へ運ばれ、能動輸送により細胞内に分布している¹⁾。臓器別では心筋に最も多く、ついで脂肪組織や骨格筋にも多く存在する。カルニチンは長鎖脂肪酸がミトコンドリア内膜を通過するさいに必要な物質であり、カルニチンが欠乏すれば、中間代謝物質である長鎖アシル CoA が蓄積され、ミトコンドリア内での β 酸化は阻害される。また長鎖アシル CoA が蓄積されれば、電子伝達系で産出された ATP のミトコンドリア外へ

の転送が抑制を受けることも知られており、エネルギー利用に大きな障害となり得る。カルニチン欠損症は、1973年、Engel ら²⁾が骨格筋内のカルニチン濃度が著しく低下した lipid storage myopathy として最初に報告して以来、世界ではかなりの報告例があるが、本邦では小林ら³⁾が、筋カルニチン含量の低下した Reye 症候群の 1 剖検例として、本疾患であった可能性のある症例を報告している。本症には現在 DiMauro ら⁴⁾による分類が主として使用されている。すなわち、病変が骨格筋のみに限局した myopathic form と、病変が多臓器 (肝臓, 筋肉, 血液など) におよぶ systemic form に分け、具体的には、血中カルニチン濃度が正常であるものを前者、低下しているものを後者としている。Myopathic form は進行性の筋力低下を主症状とし、systemic form はそれに加え、しばしば再発性の Reye 症候群様の肝性脳症が出現する。妊娠や絶食、激しい運動を契機とすることが多い。近年、生化学的には myopathic form でありながら、systemic form の症状を呈する例も報告されている。病因としては、腸における吸収、肝における生成、腎における排泄、能動輸送などから問題としてとりあげられているが、まだ明らかではない。今回われわれは、進行性の筋力低下と心拡大にて来院した兄弟例に対し、骨格筋生検を行い、lipid storage myopathy を認め、骨格筋内および血中カルニチン濃度測定をした結果、ともに著しい低下を認めたので、systemic form のカルニチン欠損症 carnitine deficiency と診断した。また症例 1 は明らかな心病変を伴っていた。

カルニチン欠損症に心病変を伴った報告は、1975年 Vandyke ら⁵⁾が初めて報告して以来、いくつもの報告があるが、まだ数少ない。致死例としては、1976年、Boudin ら⁶⁾、1977年、Cornelio ら⁷⁾、1978年、Hart ら⁸⁾、1978年、Ware ら⁹⁾が剖検結果を報告し、また治療成功例として、Vandyke ら⁵⁾の報告以外には、1980年、Chapoy ら¹⁰⁾、1981年、Tripp ら¹¹⁾、1982年、Waber ら¹²⁾が報

告している。本邦ではわれわれの知る限り、本報告は家族性のカルニチン欠損症に心病変を伴った最初の例と思われる。

本疾患はしばしば常染色体劣性遺伝形式をとる。我々の例は兄弟が全部男子であるため確定できないが、劣性遺伝の関与が考えられる。

本疾患における心病変の特徴であるが、治療できた過去の報告例と我々の症例を比較すると、かなりの共通点を見出すことができる。すなわち、Vandyke ら⁵⁾の症例を除き、我々の例を含めた4つの報告は systemic form であり、いずれも心拡大の原因は主として心室内腔の拡大によるものであり、心筋は軽度肥厚している。心電図では Chapoy ら¹⁰⁾の例を除くと、左室肥大所見に加え、胸部誘導に特徴的な T 波の尖鋭化が認められた。今回、我々は心筋生検により初めて心病変の組織学的検索を行ったが、その結果、電頭にて心筋に著明なミトコンドリアの集積および大小不同が認められた。

心筋症に対する根本的な治療法はいまだ確立されておらず、対症療法に依存しているのが実状である。Carnitine deficiency に合併した心筋症はまれではあるが、しばしば致死性である。一方、治療により改善することも多く、その診断は重要である。心筋症の患者で進行性の筋力低下を呈している場合、必ず本疾患も念頭に入れておかなければならない。

最近、種々の疾患において心筋脂肪代謝の重要性を指摘する報告がみられるようになってきた。1971年、Challoner ら¹³⁾は動物実験で、ジフテリア心筋炎に対しカルニチンが効果的であると発表した。本邦でも工藤ら¹⁴⁾は、慢性血液透析患者にみられる心拡大はカルニチン欠乏が関与していると報告し、小林ら¹⁵⁾は冠血流再開後に発生する心室性不整脈が、カルニチン投与により減少すると報告した。また鈴木ら¹⁶⁾は慢性心不全患者の手術中、摘出した心筋内のカルニチン含量が低下していたと報告している。我々の症例は家族性の疾患ではあるが、カルニチン欠乏により心筋の脂肪代

謝が障害された結果、心機能の低下をきたしたと考えられる。糖原病や新生児期における低血糖のごとく、脂肪代謝も重要であり、今後の詳細な検討が必要と思われる。

なお、本症例は松石¹⁷⁾が骨格筋病変を中心にすでに報告しているが、心疾患としての本疾患は本邦ではまだ知られておらず、今回、循環器学的な方面からの観察を追加報告した。

結 論

1. 進行性の筋力低下と心筋症をもつ兄弟例を経験し、骨格筋生検及び骨格筋内そして血中カルニチン濃度測定により、systemic carnitine deficiency と診断した。

2. 症例1にみられる心筋症は、過去のいくつかの治療成功例と比較し、いくつかの共通の所見を有していた。特に心電図で胸部誘導における T 波の尖鋭化は特徴的であった。

3. 症例1に対し行った心筋生検では、著明なミトコンドリアの集積が認められた。

4. 症例1, 2ともに、DL-carnitine の投与により、骨格筋、心筋のいずれも著明な症状の改善が認められた。

5. 本症はまれながら突然死する危険性をもつ一方、治療できる心筋症として重要である。

要 約

6歳と5歳の兄弟例で、心筋症を伴った systemic carnitine deficiency を報告した。ともに DL-カルニチンの経口投与後、症状の著明な改善を示した。両名とも、3歳頃より進行性の筋力低下を認め、入院時、兄は心胸郭比 60% と心拡大を示し、心電図で左室肥大と胸部誘導で T 波の尖鋭化を認めた。心エコー図では、心筋の軽度肥厚と左室駆出率の低下を認めた。診断は骨格筋生検と骨格筋及び血中カルニチン濃度測定により行った。骨格筋生検では lipid storage myopathy の所見を得た。カルニチン濃度は骨格筋・血清ともに減少していた。兄に対し行った心筋生検では

mitochondria の集積を認めた。

心筋症は一般に不治の疾患と考えられている。カルニチン欠損症による心筋症はしばしば致命的である一方、治療により救命できる可能性が残されている。それゆえ、心拡大と進行性の筋力低下を持つ症例に出会った場合、カルニチン欠損症を常に念頭におく必要があると考えられた。

謝辞

今回の報告に際し、カルニチン濃度測定に際し、心よく協力していただきました愛知学院大学歯学部内科小児科 杉山成司先生に深く謝意を表します。

文 献

- 1) Bohmer T, Eiklid K, Jousen J: Carnitine uptake in human heart cells in culture. *Biochem Biophys Acta* **465**: 627, 1977
- 2) Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. *Science* **179**: 899, 1973
- 3) 小林繁一, 井嶋裕子, 鴨下重彦, 小林誠一, 杉山成司, 和田義郎: 筋カルニチンの著減を認めた Reye 症候群の一剖検例. *脳と発達* **16**: 234, 1984
- 4) DiMauro S, Trevisan C, Hays A: Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle Nerve* **3**: 369, 1980
- 5) Vandyke D, Griggs R, Markesberry W, DiMauro S: Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology* **25**: 154, 1975
- 6) Boudin G, Micol J, Guillard A, Engel AG: Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle, heart, liver, and kidney. *J Neurol Sci* **30**: 313, 1976
- 7) Cornelio F, DiDonato S, Peluchetti D, Bizzi A, Bertagnolio B, D'Angelo A, Wiesmann U: Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **40**: 170, 1977
- 8) Hart ZH, Chang C-H, DiMauro S, Farooki Q, Ayyar R: Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy. *Neurology* **28**: 147, 1978
- 9) Ware AJ, Burton WC, McGarry JD, Marks JF, Weinberg AG: Systemic carnitine deficiency: Report of a fatal case with multi-systemic manifestations. *J Pediat* **93**: 959, 1978
- 10) Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, Stiff JE, Shug AL, Cederbaum SD: Systemic carnitine deficiency: A treatable inherited lipidstorage disease presenting as Reye's syndrome. *New Engl J Med* **303**: 1389, 1980
- 11) Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Arya S, Hodach RJ, Shug AL: Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: A treatable cardiomyopathy. *New Engl J Med* **305**: 385, 1981
- 12) Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A: Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. *J Pediat* **101**: 700, 1982
- 13) Challoner DR, Mandelbaum I, Elliott W: Protective effect of L-carnitine in experimental intoxication with diphtheria toxin. *J Lab Clin Med* **77**: 616, 1971
- 14) Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Iimura O: The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* **47**: 1391, 1983
- 15) Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T, Hayashi H, Masumura Y, Nishihara K, Abe M, Yamazaki N: Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion. *Jpn Circ J* **47**: 536, 1983
- 16) Suzuki Y, Masumura Y, Kobayashi A, Yamazaki N, Harada Y, Osawa M: Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* **i**: 116, 1982
- 17) Matsuishi T, Hirata K, Terasawa K, Kato H, Yoshino M, Ohtaki E, Hirose F, Nonaka I, Sugiyama N, Ohta K: Successful carnitine treatment in two siblings having lipid storage myopathy with hypertrophic cardiomyopathy. *Neuropediatrics* **16**: 6, 1985