

カルニチン欠乏による筋力低下(首下がり症候群)を呈した血液透析患者の一例

腎臓内科 天久 朝廷, 松井 敏, 小野 晋司

【症例】 68歳男性。糖尿病性腎症による末期腎不全で67歳時に維持血液透析開始となった。透析開始10カ月後頃より首下がり・足腰の筋力低下が出現した。神経内科での診察・各種検査では錐体外路疾患・糖尿病性以外による末梢神経障害・神経筋接合部疾患・筋疾患・頸椎症などを積極的に疑う所見はみられなかった。血中の遊離カルニチンが $26.7\mu\text{mol/L}$ と低値、かつアシルカルニチン/遊離カルニチン比(AC/FC比)が0.4と上昇しており、カルニチン欠乏症による症状の可能性を考え、レボカルニチン補充療法を開始した。投与開始後、数カ月から半年の経過で徐々に首下がりや筋力低下は改善を認めた。

【考察】 透析患者では腎臓でのカルニチン産生の低下・食事療法による摂取量の減少・透析によるカルニチンの除去などによりカルニチン欠乏が出現する。カルニチン欠乏は透析患者の筋症状、心機能低下、エリスロポエチン抵抗性腎性貧血などの発症原因の一つであると考えられている。透析開始後、約1年でカルニチン欠乏によると考えられる筋力低下(首下がり症候群)を呈した1例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

keywords：血液透析，カルニチン欠乏，筋力低下

1. はじめに

カルニチンは75%が食事から摂取され、残り25%が生体内(肝臓・腎臓・脳)で合成される分子量161.2のアミノ酸誘導体で、98%以上が筋肉内に蓄えられている¹⁾。カルニチンはエネルギー源となる長鎖脂肪酸をミトコンドリア内部に運び込むキャリアとして働くため、ミトコンドリアでのATP産生に必要である²⁾。

透析患者では、タンパク制限による食事からのカルニチン摂取不足、腎機能低下によるカルニチン生合成の低下、透析治療による体外への喪失などの原因によりカルニチン欠乏症になることが知られている³⁾。今回、透析開始後約1年でカルニチン欠乏によると考えられる筋力低下(首下がり症候群)を呈した1例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

2. 症 例

患者：68歳，男性。

主訴：首が下がる，足腰に力が入らない。

現病歴：糖尿病性腎症による末期腎不全にてX-1年9月に当院にて血液透析導入となり、退院後は他院にて維持血液透析治療を継続された。X年7月頃より徐々に足の力が入らなくなり、歩行が不安定となり、10月頃より車いすを使用するようになった。同時期より首が下がってしまう症状もみられた。当院での血液透析治療通院を希望され、X年10月に当科紹介となった。

既往歴：高血圧，糖尿病(43歳頃より指摘)，虚血性心疾患(X年1月にPCI)，心房細動(X年7月にカテーテルアブレーション治療)，硝子体出血。

内服薬：ニフェジピン，クロピドグレル硫酸塩，フェブキソスタット，ボノプラザンフマル酸塩，

炭酸ランタン水和物，リマプロストアルファデクス，ペロスピロン塩酸塩。

身体所見：身長 169cm，体重(DW) 73.0kg，血圧 149/81mmHg，脈拍 88/分，整，意識清明だが，若干の易興奮性あり。臥位では目立たないが，立位・座位で目立つ首下がりあり。四肢筋力 MMT5-。表在感覚低下なし。両側母趾振動覚低下あり。位置覚の低下なし。深部腱反射は四肢で減弱。四肢の振戦・筋強剛なし。

血液検査：赤血球 344 万/ μ L，Hb 11.4g/dL，Ht 35.1%，白血球 5,100/ μ L，血小板 34.8 万/ μ L，TP 6.4g/dL，Alb 3.8g/dL，AST 38U/L，ALT 29U/L，LDH 342U/L，CPK 688U/L，ALP 129U/L，Cr 6.22mg/dL，BUN 50.3mg/dL，血糖 94mg/dL，HbA1c(JDS) 6.5%，Na 141mEq/L，K 5.3mEq/L，Cl 105mEq/L，Ca 9.9mg/dL，CRP 0.62mg/dL，抗核抗体 40 倍未満，抗 Jo-1 抗体陰性，抗 ARS 抗体陰性，抗ミトコンドリア抗体陰性，抗 MDA 抗体陰性，抗 AchR 抗体陰性，抗 MuSK 抗体陰性，総カルニチン 37.5 μ mol/L，遊離カルニチン 26.7 μ mol/L，アシルカルニチン 10.8 μ mol/L。

末梢神経伝導検査：DL 延長，MCV 低下，F 波潜時延長，SNAP 低下，SCV 低下などの所見を認めたが，時間的分散や伝導ブロックは指摘されず。3Hz 反復刺激で waning を認めず。強収縮後の CMAP 増大を認めず。

筋電図：頸部傍脊柱筋にて正常～軽度筋原性変化を疑う所見を認めたが，三角筋・上腕二頭筋では正常所見。

頸椎 MRI：頸髄・神経根の圧迫は指摘されず。脳ドーパミントランスポーターシンチ(DaTSCAN)：両側基底核の集積は正常範囲内。

経過：筋力低下・首下がり症状について他院神経内科にコンサルトし，上記各種検査を施行された。錐体外路疾患・神経筋接合部疾患・頸椎症などは否定的であり，また末梢神経障害は糖尿病性の影響で説明が可能な範囲で脱髄所見も認められなかった。血清 CK が軽度高値であり，筋電図では頸部傍脊柱筋で軽度の筋原性変化も疑われたため，ミオパチーの可能性はあったが，

障害筋が頸部に限局しており手技困難が予想されること・抗血小板薬の内服・患者本人の侵襲的検査に対する拒否などから確定診断のための筋生検は保留となった。血液検査においてカルニチン欠乏症による症状の可能性を疑い，レボカルニチン補充療法(1,000mgを毎透析終了時に静注)を開始した。投与開始後，数カ月から半年の経過で徐々に首下がりや筋力低下は改善を認めた。

3. 考 察

カルニチンは 1905 年に牛の筋肉抽出液中より発見された分子量 161.2 の生体内物質であり，後にヒトでは肝臓，腎臓，脳などで生合成されることが判明した^{4,5)}。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。細胞内のカルニチン濃度は，細胞膜に存在するカルニチントランスポーターにより細胞外液に比べ 20～50 倍高く維持されている。遊離カルニチンは蛋白結合されず，腎糸球体より濾過されるが，90%以上が尿細管のカルニチントランスポーターによる再吸収を受ける。一方で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^{2,6,7)}。

カルニチンの生理作用についてはこれまで数多くの研究があり，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，②ミトコンドリア内のアシル CoA/遊離 CoA の比率を調節し，代謝機能に重要な遊離 CoA が枯渇しないように維持する，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して細胞外や尿中へ排泄をする内因性解毒剤として作用，④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，線維化抑制作用を有することなどが知られている⁸⁾。

カルニチン欠乏症は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、先天代謝異常によるもの・後天的医学的条件によるもの・医原性によるものなどの二次性カルニチン欠乏症に分類される^{8,9)}。カルニチンが体内から欠乏することでみられる臨床症状や検査所見は多彩であるため、これらのカルニチン欠乏リスクの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り、2018年2月に血中の総カルニチンと遊離カルニチンの測定が保険で可能となった。

透析患者では、タンパク制限による食事からのカルニチン摂取不足、腎機能低下によるカルニチン生合成の低下、透析治療による体外への喪失などの原因によりカルニチン欠乏症になることが知られている。透析開始後、1カ月で血漿カルニチン濃度は約30%減少、12カ月で約40%減少するとの報告もある^{10,11)}。透析患者特有の筋症状(こむら返り、筋力低下、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エリスロポエチン製剤の投与量減少、心不全を伴う症例の左室駆出率改善などが報告されている^{12~15)}。

本症例は血液透析開始後1年程度経過した頃より四肢の筋力低下・首下がり症状の出現が見られ、血液透析開始時の血中カルニチン濃度の測定は行われていなかったが、症状出現時点において遊離カルニチンが $26.7\mu\text{mol/L}$ と低下、かつアシルカルニチン/遊離カルニチン比(AC/FC比)が0.4と上昇がみられた。神経筋疾患を積極的に疑う所見が見られなかったため、カルニチン欠乏による筋症状を疑いレボカルニチン製剤の投与を開始し、投与開始後、数カ月から半年の経過で徐々に首下がりや筋力低下の改善がみられたため、カルニチン欠乏症と診断した。また、カルニチン投与前はダルベポエ

チンアルファ $30\mu\text{g/週}$ の投与でヘモグロビン濃度が 11.0g/dL であったのが、カルニチン投与開始2カ月後には 13.3g/dL まで上昇が見られ、ダルベポエチンアルファ投与量を $10\mu\text{g/週}$ まで減量となっており、カルニチン欠乏がエリスロポエチン抵抗性の一要因になっていたと考えられた。

4. 結 語

透析患者の筋症状、心症状、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おり、これらの症状がみられる患者ではカルニチン欠乏症も鑑別の一つにあげて、血中カルニチン2分画検査を施行することが重要であると思われる。

5. 著者の利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Rebouche CJ, Seim H: Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* **18**: 39-61, 1998.
- 2) Longo N, Frigeni M, Pasquali M: Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta* **1863**(10): 2422-2435, 2016.
- 3) Hatanaka Y, Higuchi T, Akiya Y, et al.: Prevalence of carnitine deficiency and decreased carnitine levels in patients on hemodialysis. *Blood Purif* **47**(Suppl 2): 38-44, 2019.
- 4) Gulewitsch WI, Krimberg R: Zur kenntnis der extraktivstoffe der muskeln. II. mitteilung. Uber das carnitin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **45**: 326-330, 1905.
- 5) Wolf G: The discovery of a vitamin role for carnitine: The first 50 years. *J Nutr* **136**(8): 2131-2134, 2006.
- 6) Vaz FM, Wanders RJ: Carnitine biosyn-

- thesis in mammals. *Biochem J* **361**(Pt 3): 417-429, 2002.
- 7) Rebouche CJ: Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* **1033**: 30-41, 2004.
- 8) 日本小児科学会. カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018. [引用 2020-05-29].
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf
- 9) Pons R, De Vivo DC: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* **10**(Suppl 2): S8-S24, 1995.
- 10) Maebashi M, Imamura A, Yoshinaga K, et al.: Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* **139**(1): 33-42, 1983.
- 11) Evans A: Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* **41**(4 Suppl 4): S13-S26, 2003.
- 12) Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al.: Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* **67**(2): 260-270, 2016.
- 13) Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, et al.: Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* **32**(2): 258-264, 1998.
- 14) Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, et al.: Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* **19**(1): 24-32, 2001.
- 15) Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al.: Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* **69**: S93-S106, 1999.