

チアノーゼ性先天性心疾患における血清カルニチン動態の検討

(昭和61年11月11日受付)

(昭和62年2月16日受理)

浜松医科大学小児科

小林 順 杉江 秀夫 西田 光宏

石沢 瞭* 五十嵐良雄

*現 国立小児病院循環器科

key words : カルニチン, ミトコンドリア, チアノーゼ性先天性心疾患, β 酸化, 長鎖脂肪酸

要 旨

チアノーゼ性先天性心疾患患児における慢性的 hypoxia の状態が、カルニチン動態に及ぼす影響を検討するため、血清カルニチンの定量を行った。明らかなチアノーゼを認める先天性心疾患児15例と、心疾患を持たない正常乳幼児14例より外来来院時に採血し、血清をカルニチン測定に用いた。チアノーゼ群における血清の total carnitine は、 $63.4 \pm 11.0 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール群においては、 $54.5 \pm 8.8 \text{ nmol/ml}$ 、とチアノーゼ群で有意の高値を示した。(p<0.05)。また血清の acylcarnitine もチアノーゼ群で、 $16.4 \pm 4.8 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール群で、 $10.4 \pm 4.2 \text{ nmol/ml}$ とチアノーゼ群で有意の高値を示した。(p<0.01)。しかし free carnitine は、チアノーゼ群で、 $46.9 \pm 8.6 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール群で $44.0 \pm 8.1 \text{ nmol/ml}$ と有意の差を認めなかった。よってチアノーゼ群における血清の total carnitine の有意の上昇は、acylcarnitine の上昇によるものと思われた。またチアノーゼ群における acylcarnitine を、hypoxia との相関でみると、動脈血 O₂ saturation は、acylcarnitine と有意の負の相関が認められた。hypoxia と acylcarnitine との関係より慢性的な hypoxia が、カルニチン動態に大きな影響を及ぼしている可能性が示唆された。

緒 言

カルニチンは、遊離脂肪酸のミトコンドリア内での β 酸化に必須の cofactor として、内科領域では、虚血性心疾患の急性期におけるその動態に興味を持たれている^{1)~3)}。我々は、チアノーゼ性先天性心疾患における慢性的 hypoxia の状態がカルニチン動態に及ぼす影響を検討するため、血清カルニチンの定量をおこない若干の知見を得たので報告する。

方法と対象

対象は明らかなチアノーゼを認める先天性心疾患児15例(平均年齢2歳5カ月、平均体重9.6kg)と、HBウイルス垂直感染予防で経過を見ている心疾患を持たない児で、新生児期のワクチン投与にて感染を阻止で

きた症例14例(平均年齢2歳1カ月、平均体重9.7kg <表1>より、全例、午前中、外来来院時、朝食後を原則として採血し血清をカルニチン測定にもちいた。また全例、栄養及び食事摂取に障害のないもので、同時採血での血液検査で肝、腎などに異常は、認めなかった。カルニチンの測定は、McGarry and Foster の方法によった⁴⁾。ただし Tris Buffer を Hepes Buffer と置換した。total carnitine は、血清を、Alka-line hydrolysis を行った後、遊離型と同様の方法にて測定した。total carnitine より free carnitine を引いた差を acylcarnitine とした。

結 果

チアノーゼ群における外来採血時 PaO₂は、平均 39.0mmHg、平均の動脈血 O₂ saturation は、72%であった<表1>。チアノーゼ群における血清の total carnitine は、 $63.4 \pm 11.0 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール

表1 チアノーゼ群の動脈血ガス及び、カルニチン値

症例	性別	年齢	疾患名	Carnitine (n mol/ml)			PaO ₂ (mmHg)	Saturation (%)
				Total	Free	Acyl		
1	M	2y10m	TOF	58.8	42.8	16.0	44.0	77.2
2	M	6y	TAcPS	67.1	53.0	14.1	40.3	75.0
3	M	10m	Extreme TOF	82.6	58.7	23.9	38.3	70.5
4	M	1y7m	TOF	53.9	45.8	8.1	42.8	79.4
5	F	4y	DORVcCoA of AocPA banding	59.0	45.3	13.7	40.4	75.0
6	F	1y7m	Complete ECDcPS	60.7	37.8	22.9	43.2	70.0
7	M	6m	TGA (III)	51.8	35.3	16.5	33.9	67.5
8	M	4y4m	TGA (III)	63.3	48.3	15.0	49.6	84.1
9	F	4y8m	VSDcASDcPH (Eisenmenger)	61.2	42.3	18.9	34.7	69.0
10	M	3y3m	VSDcinfundibular PS (oversystemic)	60.4	48.2	12.2	33.0	62.9
11	M	1y3m	TGA (I)	49.3	37.9	11.4	43.5	79.0
12	M	8m	TGA (III)	60.7	41.9	18.8	33.9	67.5
13	M	1y2m	Extreme TOF	91.9	69.0	22.9	34.5	68.0
14	F	2y7m	VSDcinfundibular PS (oversystemic)	68.9	48.4	20.5	30.9	59.9
15	M	1y	DORVcPS	60.8	50.0	10.8	42.5	76.5

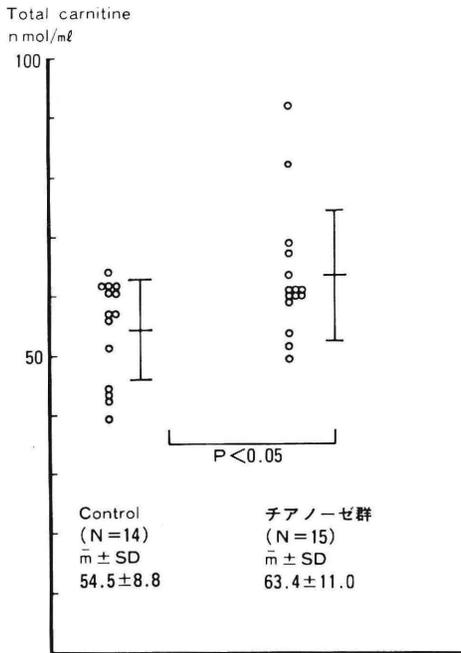


図1 チアノーゼ群とコントロール群の total carnitine 値の比較.

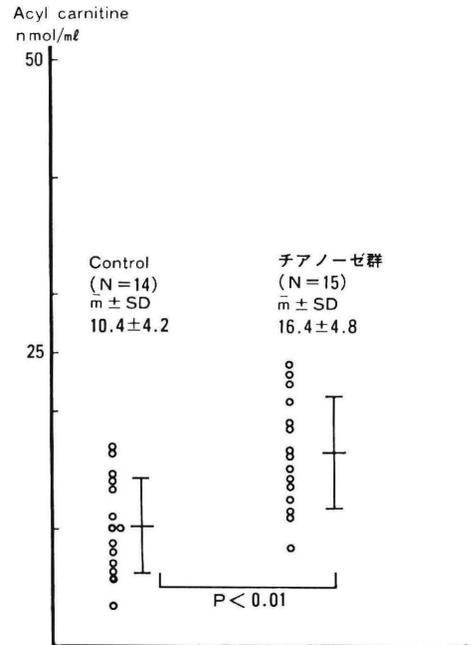


図2 チアノーゼ群とコントロール群の acylcarnitine 値の比較.

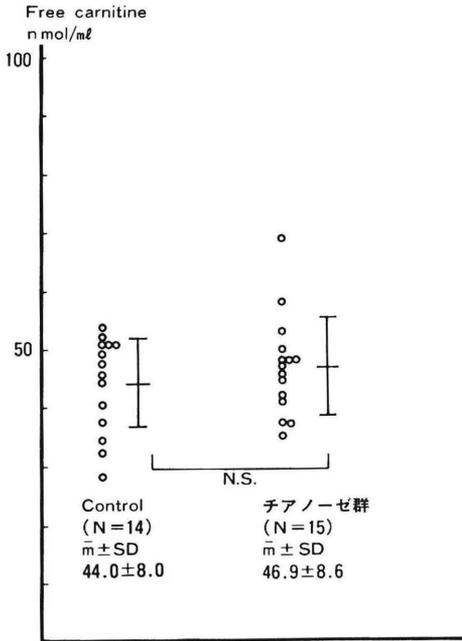


図3 チアノーゼ群とコントロール群の free carnitine 値の比較.

群においては、 $54.5 \pm 8.8 \text{ nmol/ml}$ と、チアノーゼ群で有意の高値を示した ($p < 0.05$)、<図1>。また血清 acylcarnitine も、チアノーゼ群で、 $16.4 \pm 4.8 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール群、 $10.4 \pm 4.2 \text{ nmol/ml}$ と、チアノーゼ群で有意の高値を示した ($p < 0.01$)、<図2>。しかし free carnitine は、チアノーゼ群で、 $46.9 \pm 8.6 \text{ nmol/ml}$ 、正常コントロール群では、 $44.0 \pm 8.1 \text{ nmol/ml}$

ml と有意の差を認めなかった<図3>。以上より、チアノーゼ群における血清 total carnitine の有意の上昇は、acylcarnitine の上昇によるものと思われた。次にチアノーゼ群における acylcarnitine の上昇を hypoxia との相関でみると<図4>、動脈血 O₂ saturation は、acylcarnitine と、 $R = -0.526$ と、有意の負の相関が認められた。しかし、PaO₂ と acylcarnitine 値については、今回は有意の相関が認められなかった。

考 察

心筋はミトコンドリアが豊富でエネルギー源として、骨格筋と異なり脂肪酸の果たす役割が大きい⁵⁾⁶⁾。内科領域における虚血性心疾患の急性期では、hypoxia による β 酸化の障害から、心筋内における脂肪酸代謝障害によりその代謝産物の蓄積が、不整脈の誘発など、心筋に有害性に働くことが示されてきた⁷⁾⁸⁾。さらにカルニチンの投与は、この有害な脂肪酸代謝を正常化する作用もあることが示されている⁹⁾。今回、慢性的な低酸素状態にある小児の先天性心疾患児において、カルニチン代謝に及ぼす影響を検討した結果、慢性的な低酸素状態にあるチアノーゼ群における total carnitine の高値は、acylcarnitine の増加によるものと考えられた。カルニチンは、 β 酸化に必要な脂肪酸、特に long chain fatty acid をミトコンドリア内へ転送する carrier として働いている。<図5>。慢性的な hypoxia の状態は、ミトコンドリア内での β 酸化を障害し、long chain acylCoA の集積を促す¹⁰⁾¹¹⁾。この long chain acylCoA は、心筋に対して障害性に働き、特にミトコンドリア内で ADP を ATP に catabolize にす

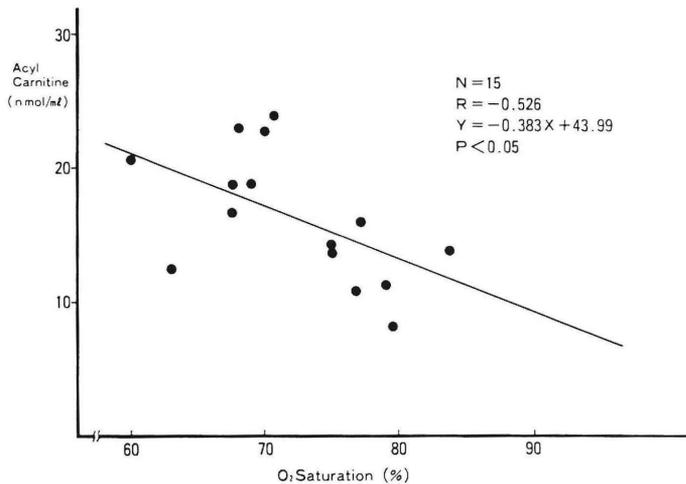


図4 チアノーゼ群における O₂ saturation と acylcarnitine との比較.

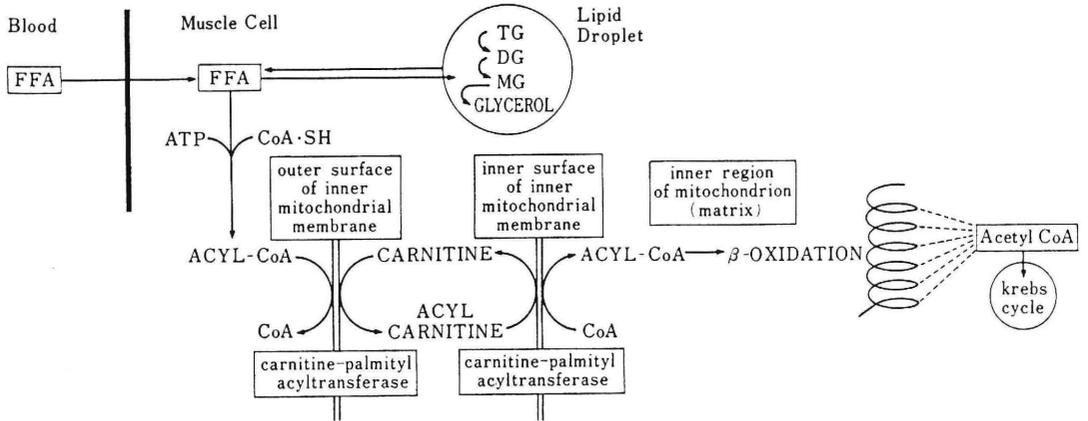


図5 脂肪酸代謝とカルニチンの役割。(Harper, S.: Physiological Chemistry, Lange, 1979 より改変)

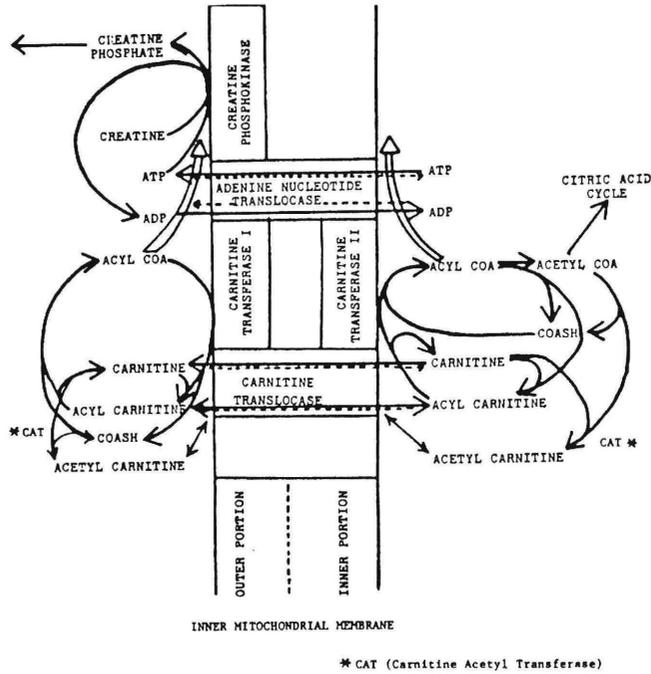


図6 ミトコンドリア内膜でのカルニチン動態 (文献3より)。

る酵素である adenine nucleotid translocase を選択的に抑制することが知られており⁸⁾, hypoxia による心筋に、さらに障害性に働くことが報告されている。〈図6〉。カルニチンは、この hypoxia により β酸化の障害のため集積した種々の long chain acylCoA から、acyl moieties を受け取り、acylcarnitine となってミトコンドリアから、toxic な acyl moieties を血中に放出しているものと思われ¹²⁾, 心筋組織内でのこれら

の変化が、血中のカルニチン濃度に反映されるものと思われる。血中に放出された toxic な long chain acyl-carnitine は、尿中へ排泄されるが、尿中へのクリアランスは、free carnitine に比し、数10倍と高く、容易に体外へ排泄される傾向がある¹³⁾。今回は尿中へのクリアランスについては検討を加えてないが、hypoxia によるカルニチンの産生を含めたカルニチン代謝を調べる上で重要なものと思われる。hypoxia の程度と acyl-

carnitine との関係については、今後症例数を増やし検討を加える予定であるが、今回の検討では、動脈血酸素飽和度についてのみ、負の相関が見られ、PaO₂, PaCO₂ Base excess などとは、充分な相関が得られなかった。採血時の児の呼吸状態、啼泣の有無などによりかなり影響されるものと思われ即断はできないが、チアノーゼ性先天性心疾患における慢性的な hypoxia の程度が、カルニチン動態に、ある程度、影響を及ぼしていることが示唆される。さらに外因性のカルニチンの投与は、心筋内における long chain acyl CoA を組織外へ転送させ、free と acyl のカルニチン分布を正常化させる可能性もあり患児への投与も検討を加える予定である。病的な状態も含め、脂肪酸、カルニチン代謝については、種々の regulating factor が存在し^{14)~17)}、なお不明な点が多いが、先天性あるいは後天性によるカルニチン欠乏からくる心筋症、心内膜線維弾性症などの報告もみられ^{18)~21)}、心疾患に関連した小児のカルニチン代謝について、今後症例数を増やし、さらに検討を加える予定である。

References

- 1) Noris, S., Fabio, D. and Antonio, T.: Biochemical derangements in ischemic myocardium. The role of carnitine. *G. Ital. Cardiol.*, 14: 804, 1984.
- 2) Luigi, G.S., Marco, C., Sergio, V., Giampiero, P. and Fianco, M.: Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet*, 19: 1419, 1982.
- 3) Shug, A.L., Thomsen, J.H. and Folts, J.D.: Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187: 25, 1978.
- 4) McGarry, J.D. and Foster, D.W.: An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J. Lipid Res.*, 17: 277, 1976.
- 5) Bieber, L.L. and Fiol, C.J.: Fatty acid and ketone metabolism. *Circulation*, 72: iv-9, 1985.
- 6) Robert, C.T. and Norman, N.Y.: Carnitine metabolism and its application in parental nutrition. *J. Parent. Ent. Nutr.*, 4: 469, 1980.
- 7) Suzuki, Y., Masumura, Y., Kobayashi, A. and Yamazaki, N.: Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet*, i: 116, 1982.
- 8) Shug, A.L., Shrago, E., Bittar, N. and Folts, J.D.: Acyl-CoA in inhibitor of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium. *Am. J. Physiol.*, 228: 689, 1975.
- 9) Thomsen, J.H., Shug, A.L. and Yap, V.U.: Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am. J. Cardiol.*, 43: 300, 1979.
- 10) Charles, J. and Andrew, G.: Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo. Clin. Proc.*, 58: 533, 1983.
- 11) Peggy, R.B.: Carnitine. *Ann. Rev. Nutr.*, 3: 233, 1983.
- 12) Engel, A.G. and Rebouche, C.J.: Carnitine metabolism and in born errors. *J. Inher. Metab. Dis.*, 7: 38, 1984.
- 13) Ohtani, Y., Nishiyama, S. and Matsuda, I.: Renal handling of free and acylcarnitine in secondary carnitine deficiency. *Neurology*, 34: 977, 1984.
- 14) Shri, V.P. and Rehana, P.: Characterization of carnitine acylcarnitine translocase system of heart mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 251: 6683, 1976.
- 15) Shri, V.P.: A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 72: 883, 1975.
- 16) Rona, R.R. and Philip, K.T.: The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria. An acylcarnitine carnitine exchange. *F.E.B.S. Lett.*, 54: 21, 1975.
- 17) Rona, R.R. and Philip, K.T.: The effects of temperature and some inhibitors on the carnitine exchange system of heart mitochondria. *Eur. J. Biochem.*, 69: 299, 1976.
- 18) Allen, M.G., Andrew, G.E. and Dennis, M.B.: Hypoglycemia, hepatic dysfunction, muscle weakness, cardiomyopathy, free carnitine deficiency and long chain acylcarnitine excess responsive to medium chain triglyceride diet. *Pediatr. Res.*, 17: 319, 1983.
- 19) Antôniô, C.M.F.R. and Paulo, R.P.E.: The protective effect of carnitine in human diphtheric myocarditis. *Pediatr. Res.*, 18: 815, 1984.
- 20) Marjorie, E.T. and Murry, L.K.: Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis A treatable cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 305: 385, 1981.
- 21) Lewis, J.W., David, V. and Catherine, N.: Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy. A treatable defect in carnitine transport. *J. Pediatr.*, 101: 700, 1982.

Evaluation of the Serum Carnitine Metabolism in the Cyanotic Congenital Heart Disease

Jun Kobayashi, Hideo Sugie, Mitsuhiro Nishida, Akira Ishizawa*
and Yoshio Igarashi

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

*National Children's Hospital

Serum carnitine levels were determined in 15 children with cyanotic congenital heart diseases to investigate the effect of chronic hypoxia on carnitine metabolism. Fifteen patients with obvious cyanosis and 14 normal control infants without congenital heart diseases were included. The serum total carnitine in the cyanotic group and the control group were 63.4 ± 11.0 nmol/ml, and 54.5 ± 8.8 nmol/ml, respectively. The total carnitine level in the cyanotic group was significantly higher than in the control group. ($p < 0.05$). The serum acylcarnitine in the cyanotic and control groups were 16.4 ± 4.8 nmol/ml, and 10.4 ± 4.2 nmol/ml, respectively ($p < 0.05$). The free carnitine in both groups was similar (46.9 ± 8.6 nmol/ml vs 44.0 ± 8.1 nmol/ml). In the cyanotic group, serum acylcarnitine level had a negative relationship with arterial oxygen saturation ($p < 0.05$). These results suggest that the significant elevation of serum total carnitine in the cyanotics was secondly due to the elevation of acylcarnitine, and that chronic hypoxia have a significant influence on the carnitine metabolism.
