

# 小児科診療 UP-to-DATE

2020年7月28日放送

## ピボキシル基含有抗菌薬によるカルニチン欠乏症

仙台市立病院 臨床検査科  
大浦 敏博

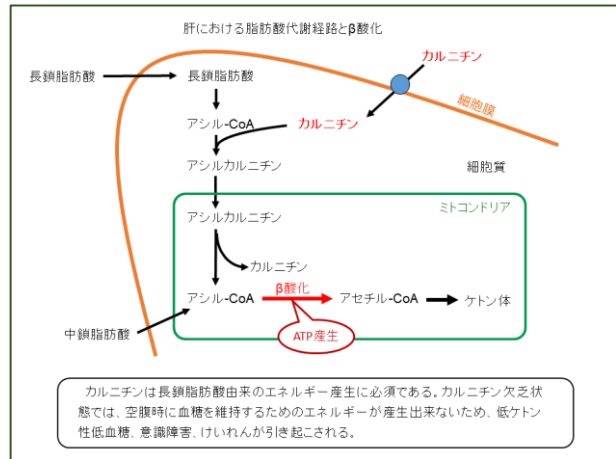
### カルニチン欠乏症

まず、本論に入る前に、カルニチン欠乏症についてお話しします。カルニチンは赤身の肉類や乳製品に多く含まれています。成人では必要量の約75%が食事から摂取され、残りの25%が体内で生合成される条件的必須栄養素です。カルニチン欠乏症は一次性的なものと同二次性的のものに大別されています。一次性的カルニチン欠乏症は全身性カルニチン欠乏症ともいわれますが、生まれつきカルニチンを細胞内に取り込むトランスポーターの機能が低下している病気です。その為、血液中だけでなく肝臓や筋肉などすべての臓器中のカルニチンが低下しています。二次性的カルニチン欠乏症は一部の代謝異常症や食事からの摂取不足、腸管からの吸収障害、腎臓からの排泄の増加などによって引き起こされます。ピボキシル基含有抗菌薬の服用により生じるカルニチン欠乏症は二次性的カルニチン欠乏症に分類されます。

カルニチン欠乏症の分類	
● 一次性的カルニチン欠乏症	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)
● 二次性的カルニチン欠乏症	
1. 先天代謝異常症	<ul style="list-style-type: none"> <li>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など</li> <li>脂肪酸代謝異常症: グルタル酸血症II型、CPT2欠損症など</li> <li>ファンコニ症候群: シスチン蓄積症、チロシン血症1型など</li> </ul>
2. 後天的、医学的原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>生合成の減少: 肝硬変、慢性腎疾患など</li> <li>摂取量の減少: 中心静脈栄養、菜食主義者など</li> <li>吸収の低下: 短腸症候群、セリアック病など</li> <li>筋量の減少: 筋ジストロフィー、ALSなど</li> <li>腎からの喪失: 尿細管障害など</li> </ul>
3. 医原性	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液透析、腹膜透析など</li> <li>薬剤性: <b>ピボキシル基含有抗菌薬</b>、バルプロ酸Naなど</li> </ul>

カルニチンは空腹時に、体内の脂肪からエネルギー物質であるATPを産生するのに必要な栄養素です。空腹時には体に蓄えられた脂肪が分解され脂肪酸となります。炭素数12以上の長鎖脂肪酸はカルニチンと結合し、アシルカルニチンとなって細胞内のミトコンドリアに入り、さらにア

セチル CoA に代謝される過程でエネルギーが産生されます。このミトコンドリア内のエネルギー産生過程はβ酸化経路と呼ばれ、生命を維持するのに必要です。カルニチンが欠乏していると、長鎖脂肪酸はミトコンドリア内に入ることが出来ず、エネルギーの産生が障害され、体に様々な有害な症状が出ます。特にカルニチン欠乏状態の乳幼児では、空腹時に血糖を維持するためのエネルギーが産生できないため、低血糖やそれに伴う意識障害、けいれんなどを生じることがあります。



### ピボキシル基含有抗菌薬

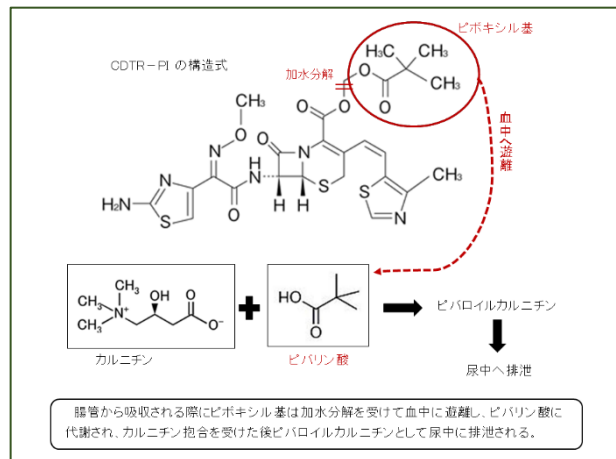
次にピボキシル基含有抗菌薬について説明します。我が国で発売されている経口第三世代セフェムやカルバペネム系抗菌薬の多くにピボキシル基が付いています。現在市販されている抗菌薬としてはセフトラムピボキシル、セフカペンピボキシル、セフジトレンピボキシル、テビペネムピボキシルの4種類があります。

ピボキシル基を有する抗菌薬は腸管からの吸収を高めるために抗菌薬本体にピバリン酸をエステル結合させたプロドラッグです。腸から吸収される際にピボキシル基は血液中に遊離されピバリン酸となります。ピバリン酸のほとんどは血中のカルニチンと抱合し、ピバロイルカルニチンとなり尿中に排泄されるため、カルニチンが低下します。理論的には投与された抗菌薬のモル数とほぼ同じモル数のカルニチンが体外に排泄されると考えられています。

ピボキシル基含有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は、以前より国内外で報告されていましたが、国内では2003年以降、ピボキシル基含有抗菌薬投与中の患児が重篤な低血糖による意識障害、けいれんを来したという報告が相次いでいま

### ピボキシル基を含む抗菌薬

成分名	略号
セフトラムピボキシル	CFTM-PI
セフカペンピボキシル	CFPN-PI
セフジトレンピボキシル	CDTR-PI
テビペネムピボキシル	TBPM-PI



す。2012年には日本小児科学会から注意喚起がなされ、さら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ます。2019年9月には日本小児科学会より再度「ピボキシル基含有抗菌薬の服用に関連した低カルニチン血症に係る注意喚起」が出されています。

## 二次性カルニチン欠乏症

それでは、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の臨床像についてお話ししたいと思います。典型的な症状は空腹時、飢餓時の低血糖、意識障害、けいれんですが、中にはけいれんが重積し、急性脳症と診断された症例も報告されています。

まず、血中遊離カルニチン濃度ですが、多くの場合  $10\mu\text{mol/L}$  以下に低下していました。基準値は  $35$  以上ですので、大幅に低下していると言えます。血糖値は  $20\sim 30\text{mg/dl}$  と重篤な症例が多く、ほとんどの場合は低ケトン性低血糖でありました。これは  $\beta$  酸化経路の障害によりケトン体の産生が低下しているためと思われます。症状のない軽度のアンモニアの上昇も認めていますが、中には  $200\mu\text{g/dl}$  以上の高値を呈した患児も報告されています。

報告例 46 名の調査では、発症年齢は 4 歳までの乳幼児に集中しており、1 歳が 30 名、65% と過半数を占めていました。1 歳前後は集団生活での感染の機会が多く、発熱に対して安易に抗菌薬が使用されることと、カルニチンの貯蔵場所である筋肉の量が少ないため、カルニチン欠乏になりやすいと考えられています。また、離乳食が進み、食事間隔が長くなる時期であることも低血糖を来しやすい理由と考えられます。

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の臨床像		
典型例: 空腹時の低ケトン性低血糖、意識障害、けいれん、稀にけいれん重積 血中遊離カルニチン濃度: 多くは $10\mu\text{mol/L}$ 以下 血糖値: $20\sim 30\text{mg/dl}$		
国内報告46例の発症時年齢	年齢	人数
	1歳未満	3
	1歳	30
	2~4歳	11
	5歳以上	2
	計	46
抗菌薬の投与期間	投与期間	人数
	2週間未満	16
	2週間以上、1か月未満	8
	1か月以上	20
	(投与期間不明2症例)	計 44

- ピボキシル基含有抗菌薬の投与によりカルニチンは体外に排泄される。
- 乳幼児では短期投与でもカルニチン欠乏をきたすリスクが高い。
- 体内のカルニチンが低下する基礎疾患をもつ患児には投与を控える。

抗菌薬の投与期間では報告例 44 名中 20 名、45% が 1 か月以上の長期投与後に発症していました。特に、複数のピボキシル基含有抗菌薬を、切り替えながら間欠的に継続使用されている症例の多いことが特徴です。注目すべきは 2 週間未満と比較的短期間で発症した症例が 16 例、36% 存在した事です。また、投与後 3 日目に重篤な低カルニチン血症を呈した 6 歳の筋ジストロフィー患児が報告されており、筋肉量が低下しているなど、カルニチン欠乏のリスクの高い症例への使用は控えるべきと思われます。このように、乳幼児では投与期間の長短にかかわらず、ピボキシル基含有抗菌薬の使用により重篤なカルニチン欠乏が生じること、さらにカルニチン欠乏を伴いやすい基礎疾患が存在すれば、短期間の服用でも重篤な症状を来す可能性があることを銘記すべきと考えます。

ピボキシル基含有抗菌薬によるカルニチン欠乏症の主な症状は、低血糖、意識障害、けいれんであり、多くの場合、後遺症なく改善しています。しかし、報告例 46 例の検討では、急性脳症もしくは疑いと診断された症例が 9 例含まれており、その内 4 例で麻痺や発達遅滞などの後遺症が残ったと報告されています。重篤な経過をとった原因は不明ですが、後遺症を残した 4 例全例で 200~400 $\mu$ g/dl の高アンモニア血症を認めていたのが特徴的でした。

次に診断と治療について述べます。低ケトン性低血糖などカルニチン欠乏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ります。今回の報告例のなかでも休薬後、しばらく経過してから低血糖を発症した症例も報告されており、一旦低下した血中カルニチン値の回復には時間がかかることが明らかとなっています。カルニチン欠乏症が疑われる場合は、レボカルニチン製剤の経口投与が推奨されます。また、低血糖に対して経静脈的にブドウ糖を投与しても意識レベルの低下が遷延した症例に対して、レボカルニチンを静注したところ速やかに意識が回復した症例が報告されています。カルニチン欠乏症が疑われ、意識障害を認める場合はレボカルニチンの静脈内投与が有効であると思われます。

## まとめ

最後に本日のまとめです。ピボキシル基含有抗菌薬の服用後は、カルニチン欠乏が引き起こされることを知ってください。多くの場合、食事が十分摂れていれば低血糖を起こすことはなく、休薬後に体内のカルニチンは回復することが期待されます。しかし、抗菌薬服用時は発熱など感染症に罹患している場合が多く、食思不振から飢餓に陥ったときに発症リスクが高まります。乳幼児に対して処方する際には、摂食状況、下痢・嘔吐などの有無などについても聞き取りをすることが望まれます。

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による低血糖が生じる可能性が示されています。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と考えます。特に、体内のカルニチン量が低下する基礎疾患をもつ患児では、低血糖発症のリスクは高く投与すべきではないと考えます。やむをえず使用する場合は、レボカルニチン製剤を併用するなど、カルニチン欠乏への対策をとることが望ましいと思われます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>