

201024196A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見

—その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発—

平成 22 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 平野賢一

平成 23 年 (2011 年) 3 月

## 目次

I.	総括研究報告	3
	中性脂肪蓄積心筋血管症の発見	
	—その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発—	
	平野 賢一	
	資料	
	1) 班名簿	11
	2) 中性脂肪蓄積心筋血管症の疾患概念及びその診断基準(案)	13
	3) 原発性 TGCV (ATGL 欠損症) の診断のフローチャート	17
	4) 第 52 回日本先天代謝異常学会で配付したパンフレット	18
	5) Hirano K, et al. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. N Engl J Med. 359:2396-2398, 2008.	20
	6) Hirano K. A novel clinical entity: Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. —Implications and perspectives from “Obesity of the Heart”. J Atheroscler Thromb. 16: 702-705, 2009.	23
II.	分担研究報告	
	1. 中性脂肪蓄積型動脈硬化の初期病変に関する病理組織学的研究	27
	池田 善彦	
	2. 中性脂肪蓄積心筋血管症と拡張型心筋症の形態学的特徴に関する研究	28
	植田 初江	
	3. 中性脂肪蓄積心筋血管症モデル動物に対する中鎖脂肪酸療法の効果について	30
	裏出 良博	
	4. 剖検組織を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索	32
	加藤 誠也	
	5. 肥満糖尿病モデル動物 db/db マウス心筋における脂質代謝関連分子の発現に関する研究	34
	小林 邦久	
	6. 中性脂肪蓄積心筋血管症における侵襲的画像診断	36
	小谷 順一	
	7. 2型糖尿病患者心筋及び冠動脈の蓄積脂質解析	38
	財満 信宏	

8. ATGL 遺伝子変異を伴う中性脂肪蓄積心筋血管症 3 症例におけるミオパチー症状	40
隅 寿恵	
9. 心筋及び冠動脈における脂質局在の可視化	42
瀬藤 光利	
10. 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見—その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発 本症の分子遺伝学的解析	44
戸田 達史	
11. TGCV 患者の Jordan' s anomaly を血球計数装置で検出する方法の検討	45
千葉 仁志	
12. TGCV 診断法の開発 —MRI による心筋脂肪蓄積の診断—	46
内藤 博昭	
13. 中性脂肪蓄積心筋血管症に関する調査研究 —マウスウイルス性心筋炎に対する MCT の効果について—	48
中村 浩士	
14. ラマン散乱顕微鏡による中性脂肪蓄積心筋血管症診断の検討	50
橋本 守	
15. 公的データベースを利用した TGCV 関連遺伝子の検索	52
花田 裕典	
16. 移植心における中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の関与に関する研究	60
福嶋 教偉	
17. 遠隔地に居住する ATGL 欠損症への在宅および基幹病院入院中の MCT 食介入	62
安井 洋子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	65

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見 —その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発—

研究代表者 平野 賢一 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学 助教

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、2008 年、我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患単位であり、心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である。心臓外症状として骨格筋ミオパチーを来す症例もある。今のところ明らかな原発性 TGCV の原因は、細胞内中性脂肪分解の必須分子である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損である。原発性 TGCV は、国内外で 16 例を確認した。また、昨年度開発した中鎖脂肪酸 (MCFA) を用いた栄養療法の効果を ATGL ノックアウトマウスを用いて検証した。原発性 TGCV の診断法開発として、CT, MRI, 末梢血簡易スクリーニング、質量顕微鏡、ラマン顕微鏡、ゲノム解析を用いた手法を開発しえた。それに基づき、今年度は、原発性 TGCV の診断基準 (案) の改訂、診断フローチャート作成をおこなったので、平成 23 年度は、開発し得た栄養療法を用いた自主臨床試験を視野に入れ、広く情報を公開し、我が国における原発性 TGCV 症例の情報収集を全国規模で行う。一方、剖検心及びモデル動物の解析から糖尿病に関連した TGCV (DM-associated TGCV) が存在することを明らかにしたので、次年度、DM-TGCV の診断基準作成を行う予定である。

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター 臨床病理科 医長

植田 初江 国立循環器病研究センター バイオバンクデータセンター長  
臨床病理科 医長

裏出 良博 大阪バイオサイエンス研究所 第2研究部 部長

加藤 誠也 琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座 教授

小谷 順一 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長

小林 邦久 福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科 教授

財満 信宏 浜松医科大学 分子解剖学 特任助教

隅 寿恵 大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座神経内科学 助教

瀬藤 光利 浜松医科大学 分子解剖学 教授

千葉 仁志 北海道大学 大学院保健科学研究院・教授

戸田 達史 神戸大学 神経内科・分子脳科学 教授

内藤 博昭 国立循環器病研究センター 病院長

中村 浩士 山口大学医学部 地域医療推進学講座 准教授  
橋本 守 大阪大学大学院基礎工学研究科 機能創成専攻 准教授  
花田 裕典 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター  
バイオバンクデータセンター 研究員  
福嶋 教偉 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学分子医薬学 准教授  
安井 洋子 大阪大学医学部附属病院 栄養管理室 室長

## A. 研究目的

未曾有の高齢化社会を迎えている我が国において、重症心不全に悩む患者は増えている。ベータ遮断剤など内科的治療法によりその予後は改善したものの最終的に心臓移植に頼らざるを得ない患者も多い。従って、深刻な心臓移植ドナー不足に悩む我が国では、原因が多様である重症心不全の成因を解明し、それに基づき内科的治療法開発を行う必要性は極めて高い。本研究は、研究班長らが発見した新規疾患単位である中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) (Hirano K, et al. N Engl J Med. 359: 2396-2398, 2008)の疾患概念の確立、診断法、治療法を開発することをその目的とする。

## B. 研究方法

### 1. TGCV症例の探索、集積

1) 心臓移植の摘出心、剖検心、心筋生検、筋生検サンプルからTGCVを探索した

(平野、福嶋、池田、植田、加藤、隅、財満、中村)。

H22年度、心臓移植例が、数例、剖検心サンプルが100例、筋生検は、10例をオイルレッドO染色などの脂質染色、電子顕微鏡による解析、組織からの抽出脂質を用いたTGの生化学的定量を行った。

特に、進行糖尿病例にTGCVが存在するのでは

という仮説を構築して、重点的に検討した。

また、原発性TGCVに認められる冠状動脈硬化について、その病理学的特徴について検討した。

2) 原発性TGCVの原因遺伝子として明らかであるATGL欠損について、文献的に症例を探索した(平野、池田、小林)。

3) ATGL欠損症のミオパチーの特徴について(隅)

ATGL欠損症3例について、そのミオパチーの特徴について検討した。

4) 移植心冠動脈硬化症におけるTGCVの探索(福嶋)

移植心に生じる冠動脈硬化症は、病理学的にTGCVと類似している。そこで、移植心冠動脈硬化にTGCVが関与していないか、TGCVの病理学的評価が移植心冠動脈硬化症診断に有用か否か、TGCVの予防治療が移植心冠動脈硬化の予防、治療に有用かを検討した。

5) 動物モデルにおけるTGCVの探索(小林)

糖尿病症例において、心筋の中性脂肪含量が増加していることが報告されていることから、糖尿病モデル動物を用いて、ATGL発現について検討した。

本症の特徴の一つである組織における中性脂肪の蓄積の証明は、これまで組織片から脂質抽出し生化学的に同定することでなされている。TGCVの実態把握には、簡易スクリーニング法の

開発は必須であると考えられ、以下のアプローチを用いた。

## 2、TGCVの簡易スクリーニング法の開発

1) 免疫組織学的、脂質染色による中性脂肪蓄積の検出法 (平野、植田、福嶋、加藤)

心筋生検標本や病理標本を各種、脂質染色法、原発性TGCVの責任分子であるATGLの抗体を用いて、免疫組織学的に検討した。

2) 質量顕微鏡を用いた心臓および血管組織における中性脂肪蓄積の検出法

(瀬藤、財満)

血管内蓄積脂質はイメージングマスペクトロメトリー (IMS) によって同定する。IMS は、組織上で直接質量分析を二次元に行うことにより、代謝物の可視化を可能とする方法である。血管切片を作成した後、マトリックスを塗布し、レーザーを照射することにより組織上の脂質の局在を明らかにした。

3) ラマン散乱顕微鏡 (橋本)

ラマン散乱分光は、全ての分子が持つ分子振動により分子種を見分けることが可能な分析手法である。TGCV が診断し得るか否かを検討した。

4) 統合的アプローチによる心筋・血管壁脂質沈着疾患の画像診断法の開発 (内藤)

CT (マルチスライス)、MRI法などを用いて心筋、冠動脈における中性脂肪蓄積を検討した。

5) 拡張型心筋症とTGCVの鑑別診断法の開発 (植田)

1.5テスラMRIを用いて、病理組織学鉄器に確定診断のついた拡張型心筋症の遅延造影を撮像してその画像診断上の特徴を明らかにした。

6) 末梢血白血球における中性脂肪蓄積の検出法 (千葉)

シスメックス社製 XE-5000 血球計数装置を用いて、各チャンネルで得られる血球スキュングラムを用いて、簡便に患者および保因者を日常診療の中でスクリーニングする方法の開発を試みた。

7) 既知の遺伝子変異のスクリーニング法 (戸田)

ATGL 欠損症疑いの症例について、ATGL 遺伝子変異の検出を行った。

8) 公的データベースを利用した TGCV 関連遺伝子の検索 (花田)

これまでのところ TGCV の遺伝的基盤は、ATGL 遺伝子以外に全くあきらかでない。そこで、公的データベースを用いて、TGCV 関連遺伝子の検索を行った。

9) アシルカルニチンの測定

福井大学医学部の重松陽介先生のご協力を得て、原発性 TGCV 症例のアシルカルニチンレベルを測定した。

## 3、栄養療法の開発 (平野)

1) 自主臨床研究 (平野、安井)

できるだけ早期に原発性 TGCV に適応できる治療法として開発した中鎖脂肪酸 (MCFA) を用いた栄養療法を、遠隔地に居住する症例においても実施可能であるか否かについて検討した。研究協力者である青森県立中央病院村上千恵子先生や同病院の栄養科の支援を受けた。

2) 治療マーカーとしての血漿脂肪酸分画の測定 (千葉)

ガスクロマトグラフィーを用いて、血漿脂肪酸分画 (MCFA 含む) を測定した。

3) 治療の冠動脈硬化に与える効果について血管内超音波法 (IVUS) を用いて、評価した (小谷)

#### 4) モデル動物を用いての MCFA 療法の検証 (裏出、中村)

ATGL KO マウスを用いて、栄養療法の生存曲線、組織における脂質蓄積に与える効果について検討した。

また、ウイルス性心筋炎モデルにおいても本栄養療法の効果について検討した。

#### (倫理面の配慮)

本研究は、大阪大学ヒトゲノム委員会、大阪大学医学部附属病院倫理委員会、大阪大学動物実験委員会はじめ各分担研究者所属機関の倫理委員会の承認を受けて行った。

### C. 研究結果

#### 1. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の疾患概念と分類

本症は、2008 年、我が国の心臓移植待機症例から見出した新規疾患単位であり、心筋、冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である。心臓外症状として骨格筋ミオパチーを来す症例もある。

本症においては、正常心ではエネルギー源であるべき長鎖脂肪酸が利用できずに中性脂肪として蓄積され、臓器障害が生じる、いわば“心臓の肥満 (Obesity of the Heart)”である (Hirano K. J Atheroscler Thromb. 2009)。原発性 TGCV の原因の一つは、細胞内中性脂肪分解の必須分子である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損である。ATGL 欠損症では、組織における中性脂肪蓄積にもかかわらず、血清 TG 値は上昇していない。

#### 2. TGCV 症例の探索と集積

病理標本の探索、ゲノム解析から以下のごとく TGCV 症例の情報を集積した。

##### 1) 原発性 TGCV の国内外の情報収集

原発性 TGCV を文献的考察および H21 年度の研究班の活動により、新たに長崎県在住の 1 家系を見出した (ATGL 遺伝子変異の有無については検討予定)。合わせて我が国では 9 例を同定した。原発性 TGCV は、全例で心臓に中性脂肪が蓄積。5 例は、すでに心臓死している。いずれの例も心臓死の原因は、心不全或いは不整脈によると思われる突然死である。生存 4 例中、2 例は、大阪大学医学部附属病院において、心臓移植を受けていた。また国外では、イタリア、フランス、英国、米国などで、合計 8 例の存在が明らかとなった。

##### 2) 原発性 TGCV 集積可能地域の発見

ATGL 欠損症が青森県、福岡県の一部に集積している可能性を見出した。

##### 3) ATGL 欠損症に伴うミオパチーの特徴

検討した 3 症例のうち、2 症例は若年から走るの遅く、1 例は運動が得意であった。3 例とも四肢の筋力低下と筋萎縮が徐々に進行したが、その程度や分布、顔面罹患の有無、高 CPK 血症の有無は、症例間で異なっていた。

##### 4) 移植心冠動脈硬化と TGCV との関連について

心臓移植を受けた ATGL 欠損症 1 例において、移植心冠動脈硬化を認め、やや通常より速い進行が考えられるが、TGCV と移植心冠動脈硬化の明らかな相関は認めなかった。

##### 5) 二次性 TGCV の発見

進行糖尿病に関連した TGCV を病剖検例から見出した (DM-associated TGCV)。これらはいずれも腎症を伴っていた。一方、検索し得た腎症を伴わない糖尿病例、糖尿病のない腎不全剖検例からは、TGCV は見出せなかった。

### 3. 簡易スクリーニング法の開発

#### 1) 病理学的探索

剖検心、心筋生検標本をオイルレッドO染色、ナイルブルー染色、中性脂肪染色、電子顕微鏡による解析、抗 ATGL 抗体を用いた免疫組織学的解析などを行った。

原発性 TGCV の形態学的特徴は、部分的に不整脈源性右室心筋症 (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) や肥大型心筋症 (Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) と類似しており、鑑別すべき疾患として挙げられる。

ATGL 染色は、ATGL 欠損症の検索しえた全例において、心筋細胞及び間質のすべての細胞で陰性であった。

また、原発性 TGCV に認められる冠動脈硬化症において、内膜に存在する泡沫細胞の起源は主として血管平滑筋細胞であることが明らかとなった。

#### 2) 質量顕微鏡を用いた組織イメージング

剖検心、心筋生検標本を用いて、心筋、冠状動脈における中性脂肪蓄積が確認しえた。また、TGCV における TG 蓄積は、心筋細胞及び冠状動脈血管平滑筋細胞に主として生じることが明らかとなった。

3) ラマン散乱顕微鏡を用いた TGCV の診断  
オイルレッドO染色を用いた病理像とラマン

散乱スペクトル画像並びにその主成分分析を行い、コレステロールエステルと中性脂肪を分離することが可能であることが明らかになった。

#### 4) 末梢血白血球における中性脂肪蓄積の検出スクリーニング法

WBC/BASO スキャッタグラム上に脂肪滴を含む好中球が出現している可能性が示された。BASO-WX と BASO-WY の増大が観察され、本症のスクリーニング法として有用である可能性が示された。

末梢血塗沫標本において、検出される Jordans' 奇形は、原発性 TGCV の特徴であると考えられる。これまで同様の所見がみられる疾患としては、Dorfman-Chanarin syndrome, カルニチンパルミトイルアシルトランスフェラーゼ欠損症、くる病などの報告がある。

#### 5) 統合的アプローチによる心筋・血管壁脂質沈着疾患の画像診断法

原発性 TGCV 3 例を対象に、MRI による心筋脂肪蓄積評価の可能性を、CT と対比して検討した。CT では、単純像で全例に淡い低濃度を認め、脂肪の存在が強く示唆されたが、T1 強調 MR 撮像での左室壁の高信号描出は明瞭ではなく、MRI による脂肪蓄積の確認には、撮像と評価法の工夫が必要と思われた。

6) 拡張型心筋症の二次性心筋症鑑別法の開発  
1.5 テスラ臨床汎用 MRI 装置を用いて検討したところ遅延造影 MRI にて、拡張型心筋症例に特徴的なパターンを得た。本法は、TGCV との鑑別に有用な可能性がある。



7) ゲノム DNA を用いた簡易診断法  
ATGL 欠損症疑い例について、ATGL 遺伝子の c.475\_478dupCTCC (p.Gln160ProfsX19) 変異を検出した。この変異の周辺は、CG に富む塩基配列となっており、PCR の際には

①denature 温度を 98 度にする。②DMSO を添加する③7-deaza dGTP を添加するなど工夫が必要であることが明らかとなった。

8) 公的データベースを利用して、TGCV の原因となる候補遺伝子群として、ATGL ファミリーの 3 遺伝子、ABHD ファミリーの 1 遺伝子などを選択し得た。

9) 原発性 TGCV 症例のアシルカルニチンレベルは、対照者と比べて明らかな異常を認めなかった。

#### 4. 原発性 TGCV 症例に対する MCFA 療法

1) 遠隔地に居住する ATGL 欠損症 1 例に対して、開発した食事療法が在宅で実施した。在宅においては、電話介入することで摂取エネルギー、MCT 食の摂取の有無を確認し、QOL の向上につなげた。また、基幹病院、行政との連携も有効であった。

2) 食事療法中の血清脂肪酸分画をモニターした。摂取した MCFA の血清中の優位な上昇を確認するとともに、血中の長鎖脂肪酸 (long chain fatty acid, LCFA) 各分画の欠乏がないことも確認した。

3) 同症例が、昨年度、大阪大学医学部附属病院入院中に得た冠動脈血管超音波 (IVUS) 像を検討したが 3 カ月間の食事療法では冠動脈脂質蓄積に明らかな変化は認められなかった。

4) ATGL KO マウスに対して、MCFA を含有する飼料を与えることにより、寿命の有意な延長、臓器における脂質蓄積の抑制効果を見出した。また、心筋炎モデルマウスでは、少数例の解析ではあるが、死亡率と組織変化を改善させた。

#### 5. 診断基準 (案) の改訂と診断フローチャートの作成

上記、研究結果を受けて昨年度作成した診断基準 (案) を改訂するとともに、ATGL 欠損症の診断のフローチャートを作成した。広く情報を収集したいと考えている (添付)。

#### 6. 関連学会への情報開示と協力要請

平成 22 年 10 月 21 日-23 日に大阪で開催された第 52 回日本先天代謝異常学会総会において田中あけみ会長、東京慈恵会医科大学病院 井田博幸先生のご協力を得て、本症についてのパンフレットを配布した。

#### D. 考察

H22 年度の研究結果から以下の点が重要であると考えている。

##### 1. 生存 4 例の綿密な観察と治療の継続

2 例は、大阪大学医学部附属病院にて心臓移植を受けて約 2 年が経過している。いずれも現時点では、移植心に TGCV を思わせる所見は、認めず、外来通院中である。外来レベルで食事療法が継続できない症例において、ミオパチーの進行を認めており、外来レベルで工夫が必要であると考えている。

青森県在住の 1 例は、何とか在宅での治療を継続しているが、遠隔地に居住しているため電話や地域の行政と連携しながら注意深い介入が必要であると考えている。文献検索から見出した長

崎県在住の1家系については、長崎大学の協力を得て、情報を収集していく予定である。

## 2、診断基準（案）を広く公開し、さらに情報を集積すること

原発性 TGCV は、5 例がすでに心臓突然死している。また、開発した食事療法は、完全に廃絶した筋組織を再生することは難しいと考えており、早期診断の重要性はいうまでもない。作成した診断基準（案）、診断のフローチャートを広く全国に公開し、本症の存在を知らしめることが必要である。遺伝的疾患である ATGL 欠損症では、特に、遠隔地、過疎地、孤立地域などに情報を伝達するため医療機関、行政への働きかけが重要であると考えている。

## 3、ATGL 欠損症集積可能地域における住民調査

早期診断のためには、本症のキャリアーを見出す必要があり、本アプローチは重要である。青森県の一部には、ATGL 遺伝子の

c. 475\_478dupCTCC (p. Gln160ProfsX19) 変異が集積している可能性があり、次年度、住民検診等を実施すべく行政とのさらなる連携を図っていく。

## 5、MCFA 療法を用いた医師主導型治験実施に向けて

これまで、大阪大学医学附属病院で行った自主臨床研究の結果、また今年度実施したモデル度物を用いた解析から、開発した MCFA を用いた食事療法が有効であるか否かを医師主導型治験によって検証すべきと考えており、その準備を行っていく。

## 6、DM-TGCV の診断基準（案）の作成

剖検例から DM-TGCV の存在が明らかとなった。診断基準（案）の作成を進めていく。

## E. 結論

TGCV は、心筋、冠状動脈、骨格筋などに中性脂肪が蓄積することにより、重症心不全、不整脈、虚血性心疾患、重症ミオパチーなどを来す難病である。特に、原発性 TGCV (ATGL 欠損症) は、心不全、ミオパチーで成人早期から患者の QOL を著しく障害し、放置すれば最終的に心臓死に至らしめる予後不良な疾患である。また、進行糖尿病に関連した TGCV が存在することも明らかとなってきた。現時点での情報を広く公開するとともに、診断基準作成、簡易診断法開発、治療法、予防法の開発に努め、1 日でも早くこの難病を克服する必要がある。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

平野 賢一 中性脂肪蓄積心筋血管症  
総合臨床 59; 1729-32, 2010

平野 賢一 中性脂肪蓄積心筋血管症  
病理と臨床 29; 254-256, 2011

平野 賢一 Triglyceride deposit  
cardiomyovascularopathy. The Lipid. 22;  
94-97, 2011

### 2. 学会発表

第 32 回心筋生検研究会 2010. 11

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見とその病態

第 58 回日本心臓病学会 心筋生検研究会ジョ  
イントシンポジウム 2010.9

平野賢一

中性脂肪蓄積心筋血管症の発見とその病態

XXth World Congress of the International  
Society for Heart Research 2010 Kyoto 2010.5  
Yoshihiko Ikeda, et al.

Morphological characteristics in the  
working myocardium in TGCV mimicking HCM and  
ARVC

Ken-ichi Hirano, et al.

A mechanism of lipotoxicity in triglyceride  
deposit cardiomyovasculopathy

Yoko Yasui, et al.

A dietary therapy with medium chain  
triglyceride (MCT) for triglyceride deposit  
cardiomyovasculopathy

Yoshihiko Ikeda, et al.

A novel type of atherosclerosis in  
triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

Nobuhiro Zaima, et al.

Imaging of human vascular diseases by  
matrix-assisted laser desorption-  
ionization imaging mass spectrometry

Ken-ichi Hirano, et al.

A novel clinical entity; triglyceride  
deposit cardiomyovasculopathy, "obesity of  
the heart"

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし。

難治性疾患克服研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班

区	主任研究者	氏名	所属	職名
主研究分担者	平野 賢一	初江	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	助教
	植田 善彦	池田 良博	国立循環器病研究センター 臨床検査部 病理学	病理検査室医長
	裏出 加藤	加藤 誠也	大阪バイオサイエンス研究所 第2研究部門	研究部長
	小谷 順一	小谷 順一	琉球大学医学部病態解析医科学講座細胞病理学分野 病理学	教授
	小林 邦久	小林 邦久	国立循環器病研究センター CCU	医長
	財満 隅	財満 隅	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科	助教
	瀬藤 光利	瀬藤 光利	浜松医科大学 分子解剖学	助教
	千葉 仁志	千葉 仁志	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座神経内科学	教授
	戸田 博史	戸田 博史	北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学講座	教授
	内藤 博昭	内藤 博昭	神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学	教授
	中村 浩士	中村 浩士	国立循環器病研究所センター病院	副院長
	橋本 守	橋本 守	山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学	助教
	福寫 教偉	福寫 教偉	大阪大学 大学院基礎工学研究科	准教授
	花田 裕典	花田 裕典	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学	准教授
	安井 洋子	安井 洋子	国立循環器病研究センター 放射線診療部	室員
	東 将浩	東 将浩	大阪大学医学部 循環器内科学	室長
	和泉 徹	和泉 徹	北里大学医学部 循環器内科学	医長
	井田 博幸	井田 博幸	東京慈恵会医科大学 小児科学講座	教授
	市田 萌子	市田 萌子	富山大学・医学薬学研究部小児科	主任教授
	今泉 勉	今泉 勉	久留米大学医学部 内科学講座心臓血管内科学部門	准教授
今中 恭子	今中 恭子	三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学	主任教授	
大熊 彩	大熊 彩	埼玉医科大学 神経内科・脳卒中内科	准教授	
大塚 哲生	大塚 哲生	国保 脇野澤診療所	助教	
奥村 謙	奥村 謙	弘前大学 循環器・呼吸器・腎臓内科	所長	
小川 雅也	小川 雅也	盛岡友愛病院神経内科	教授	
北風 政史	北風 政史	国立循環器病研究センター	部長	
小室 一成	小室 一成	千葉大学大学院医学研究院 循環器病態内科学	部長 教授	

(同上)	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 奈良県立医科大学 第一内科 大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学 岩手医科大学 医学部 病理学 先進機能病理学分野 札幌医科大学 大阪バイオサイエンス研究所 九州大学大学院医学研究院 循環器内科 神戸女子大学管理栄養士養成課程 北海道大学大学院医学系研究科 循環病態内科学 大阪医科大学医学部 内科学III 大阪大学大学院薬学系研究科 高知大学教育研究部医学系医学部門 老年病・循環器・神経内科学 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科 市立宝塚病院 小児科 国立精神・神経センター神経研究所、疾病研究第一部 東京女子医科大学東医療センター 内科 北海道大学病院検査・輸血部 大阪府立成人病センター 北海道大学病院検査・輸血部 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 国立循環器病研究センター 輸血部 青森県立中央病院 神経内科 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 金沢大学医薬保健研究域医学系循環器医学専攻・臓器機能制御学 国立循環器病研究センター 放射線診療部 川崎病院 診療部 循環器科	教授 教授 教授 教授 学長 研究員 教授 教授 教授 診療准教授 教授 教授 教授 教授 部長 部長 准教授 主任 総長 部長 教授 医長 副部長 教授 教授 医長 技師長 研究員
齋藤 能彦 澤 芳樹 澤井 高志 島本 和明 鈴木 朗 砂川 賢二 竹中 優 筒井 裕之 寺崎 文生 土井 健史 土居 義典 富山 憲幸 永井 良三 長坂 博範 西野 一三 布田 伸一 早坂 光司 堀 正二 松野 一彦 松崎 益徳 宮田 茂樹 村上 千恵子 室原 豊明 山岸 正和 山田 直明 善積 透	大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室 〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 TEL 06-6872-8215 FAX 06-6872-8219 e-mail office@cnt-osaka.com	研究員 秘書
山口 知是 池上 千秋		技師長 研究員 秘書
事務局		

## 中性脂肪蓄積心筋血管症の疾患概念およびその診断基準（改定）

(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV)

H22. 12. 4

### 【基本病態】

2008年、我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患単位であり、心筋、冠状動脈に中性脂肪が蓄積することによって、重度の心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する難病である。

心臓外症状として骨格筋ミオパチーを来す症例もある。

### 【原因とその解明状況】

#### 1、原発性 TGCV

現時点で唯一明らかな原因は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損であり、ホモ接合体は、TGCV を発症する。ヘテロ接合体の表現型は不明である（研究班で検討中）。

#### 2、続発性 TGCV

研究班による剖検心の解析から ATGL 欠損を伴わない TGCV も多く見出されており、他の代謝性疾患に続発するものと考えて、研究を継続している。

### 【診断基準（案）】

前述したように、TGCV は、2008年に見出された新規疾患単位であり、その研究の歴史は浅い。この診断基準（案）は、広く情報を開示し、さらに情報を収集、本症の実態を把握、この難病の克服をできるだけ早期に実現するために公表するものである。

- 1、 診断は、病歴、理学的所見に加え、心筋と冠状動脈を含む血管壁における中性脂肪の蓄積を証明することによってなされる。
- 2、 中性脂肪の蓄積は、心筋生検標本、心移植術摘出心ないし剖検心の病理組織学的解析、生化学的解析、種々の画像診断によってなされる。
- 3、 遺伝子解析によって、ATGL の欠損を証明しえた場合は、確定診断できる。

（注）現時点では、組織中における中性脂肪の蓄積を日常診療で診断することが容易でないため、研究班にて簡易診断法の開発に努めている。

次ページに、原発性中性脂肪蓄積心筋血管症の原因として ATGL 欠損症についての情報をまとめる。

## 原発性中性脂肪蓄積心筋血管症

### Adipose triglyceride lipase (ATGL)欠損症

ATGL は、504 アミノ酸からなる分子量56キロダルトンの蛋白で、ヒトにおいては、心筋、骨格筋、脂肪細胞などに発現する。細胞内中性脂肪分解の必須酵素の一つであると考えられている。ATGL 欠損症は、これまで、国外で6症例(5家系、5変異)、国内で7症例(5家系、4変異。1例は遺伝子変異の解析中)の情報が得られており、以下にその特徴を記す。

#### 1、 臨床症状

生来健康で、20代以降、中年までに心症状あるいは骨格筋ミオパチーで発症する。心症状としては、動悸、息切れ、呼吸困難、失神など生じ、不整脈、心不全などによる症状がみられる。

ミオパチー合併例では、四肢、体幹の筋力低下および萎縮を来す。

これまでの症例の情報及び文献的検索から、ATGL 欠損症では、心症状とミオパチーは、症例により重症度に違いはあるものの、必発であると考えられる。

#### 2、 検査所見

##### (1) 末梢血：

塗抹標本にて、多核白血球、単球に空胞変性 (Jordans' anomaly) を認める。この空胞は、オイルレッドO染色などの脂肪染色で陽性となる。

##### (2) 生化学的検査

心不全に伴い、BNP値の上昇。また、ミオパチー合併例でもCPK (MM型)値は、正常範囲から高値とさまざまな値を示す。

組織内中性脂肪蓄積にも関わらず、血清トリグリセリド値は高値を示さないのが特徴である。

##### (3) 心電図：

非特異的ST、T変化、左室肥大所見などを認める。

上室性、心室性期外収縮はじめ多彩な不整脈を伴い、心室頻拍、心室細動など重症不整脈から心肺停止や突然死に至る症例がある。

##### (4) 心臓超音波：

これまでの情報では、男性は拡張型心筋症様、女性は、肥大型心筋症様を呈している。いずれも進行例の情報であり、病初期や小児期の表現型は、不明である。

##### (5) 心臓CT、MRI

CTでは、心筋にびまん性、貫壁性の低吸収領域を認める。

冠状動脈には、脂質プラークを認める。MRIの所見は今後の検討課題である。

(6) 冠動脈造影

造影所見において、狭窄を呈さない症例もあり

脂質プラークの証明には、血管内超音波 (IVUS) などが、有用である。

(7) 組織学的所見

心筋生検組織、心移植術摘出心ないし剖検心において以下の所見を認める。

肉眼的所見：

進行例では、両心腔の拡張と壁の菲薄化。心筋内は、黄白色調を呈する。

冠状動脈は、求心性の狭窄を伴うことがある(初期は内膜肥厚のみ)。

光顕所見：

肥大した心筋の細胞質内には空胞変性を伴い、典型例では多数の泡沫状の小空胞を生じ、脂肪染色陽性である。進行例では、心筋が変性脱落、間質性ないし置換性の線維化を生じる。

冠状動脈は、内膜、中膜から外膜にいたる血管壁全層に脂質蓄積を示す泡沫化した細胞を認める。

電顕所見：脂肪滴を心筋細胞内に認める。

質量顕微鏡：

ホルマリン固定標本、凍結標本を用いて、TGの同定を行うことは可能である。

注1) 組織内脂肪の検出には、オイルレッドO染色などの脂肪染色が有用であるが、凍結切片の利用やオスミウム処理で脂質の溶出を防止するなど特別な検体処理が必要である。また、現時点では、組織標本中の中性脂肪(トリグリセリド)蓄積の定量は、組織から脂質抽出をしたのち、生化学的手法を用いて行っている。

注2) ARVCなどその他の心筋細胞内外に脂質蓄積を来す疾患との鑑別が困難な場合は、抗ATGL抗体を用いた免疫染色が有用である。

(8) 骨格筋CT、MRI

筋力低下が明らかでなくとも、画像上、骨格筋の変性像を認めることがあり、診断に有用である。

(9) 筋生検

タイプI型線維を中心に脂質蓄積が認められる。

縁取り空胞が認められる症例も存在する(参考所見)



### 3、 鑑別診断

高血圧性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、不整脈源性右室心筋症との鑑別が重要である。

さらに、以下の特定心筋症（二次性心筋疾患）、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。

- ① アルコール性心疾患、産褥性心筋症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病など）、⑦アミロイドーシス、サルコイドーシスなど。

### 4、 臨床経過および予後

一般に予後不良であり、発症から数年から10数年で心不全、ミオパチーの悪化による QOL の低下、死に至る症例が多い。我が国の9症例中、5例はすでに死亡（3例は20才代、1例は50才代、1例は60才代）、2例は、心臓移植を受けている。

尚、研究班では中鎖脂肪酸（Medium chain triglyceride, MCT）による食事療法を開発し、その効果を検討中である。

# 原発性TGCV (ATGL欠損症)の診断の

## フローチャート

H22.12.4

臨床像: 年齢、性、罹患臓器、症状

検査所見: 末梢血のJordans' 奇形

心臓CT: びまん性、貫壁性の低CT値

ARVC: 心外膜側から、虚血性: 心内膜側から

心筋生検:

心筋細胞質内の多数の泡沫状の空胞

オイルレッドOなど脂肪染色陽性

可能ならば、質量顕微鏡などでTGの同定

DCM, ARVC, HCMなどとの鑑別: 抗ATGL抗体が有用

上記疾患では、間質細胞、泡沫心筋で陽性になる。

ATGL遺伝子解析→確定診断

参考所見:

間接熱量測定計: 呼吸商

BMIPPシンチ: Washout Rate の低下

## ◆厚生労働省◆

# 難治性疾患克服研究事業 研究班

からのお願いです。

日本先天代謝異常学会  
会員各位

最近、細胞内中性脂肪分解酵素欠損により心症状及びミオパチーを呈する新しい疾患単位、中性脂肪蓄積心筋血管症（Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy, TGCV）が、大阪大学循環器内科の平野賢一先生により同定されました。現在のところ成人例しか同定されていませんが、先天代謝異常症であり我々も遭遇する可能性があります。

そこで会員の皆様に本疾患の概念・診断についてお知らせいたします。  
もし、本疾患が疑わしい患者さんをご存じでしたら井田博幸（email: hiroy@jikei.ac.jp）、までご連絡いただければ幸いです。  
宜しくお願い申し上げます。

平成 22 年 10 月

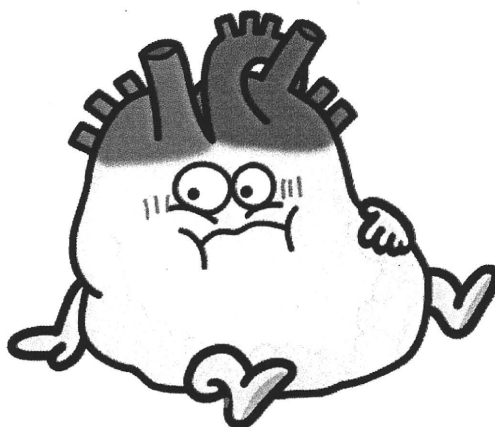
東京慈恵会医科大学 小児科 井田博幸

## “中性脂肪蓄積心筋血管症”

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

(*N Engl J Med. 2008*)

詳細は裏面を  
ご覧ください。



新しい疾患 — 中性脂肪蓄積心筋血管症  
Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV)  
— 知識の普及および早期発見に向けて —

疾患の紹介

2008年、我が国の心臓移植症例から見出された新規疾患であり (Hirano K, *et al.* N Engl J Med. 359: 2396-2398, 2008)、心筋、冠状動脈に中性脂肪が蓄積することにより心不全、不整脈、虚血性心疾患などを呈する。心筋症と診断されるケースが多い。20歳から中年にかけて発症し数年から数十年で死にいたる難病。

心外症状として骨格筋ミオパチーを呈するが症例によりその程度は異なる。現在のところ明らかな原因は、細胞内中性脂肪分解酵素 adipose triglyceride lipase (ATGL)の遺伝的欠損である。これまで、国内7症例、国外7症例が見出されている。

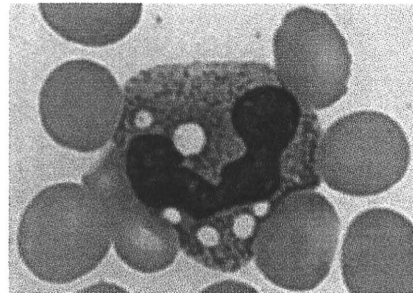
早期発見の必要性

上述のように20歳を過ぎると発症する可能性が出てくること、発症した時点でかなり進行している症例もいること、平均して発症後10年以内に死に至ることより、少なくとも10代のうちに発見されるべきである。

検査所見

成人では以下の所見が認められる。

1. 多核白血球、単球に著明な空胞変性 (Jordans' anomaly ; 下図. Oshima Y, *et al.* Circulation. 2002) が全症例で見られている。おそらく、幼少時から見られるものであろうと推測される。
2. 組織における中性脂肪の蓄積にも関わらず、血清中性脂肪値、カルニチンレベルなどは正常者と同様な値である。  
その他の生化学検査でも今のところ特徴的な所見は見出されていない。



治療

数例に心臓移植が施行されている。

内科的には、現在、中鎖脂肪酸の投与が試みられている。

最終的には酵素補充療法の開発が必要と考えられる。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
中性脂肪蓄積心筋血管症 研究班  
東京慈恵会医科大学 小児科 井田博幸 (小児領域研究代表者)  
大阪大学医学部附属病院 循環器内科 平野賢一 (総括研究代表者)  
(<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/meibo/syorei12.htm>)