

診断の手引き

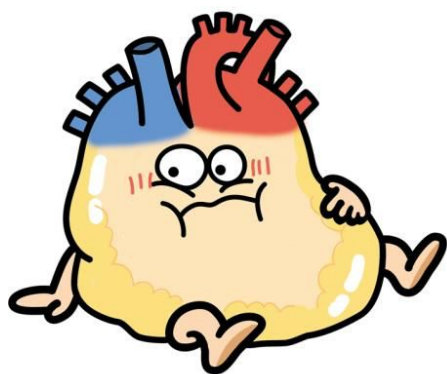
中性脂肪蓄積心筋血管症

(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy)

-この難病を1日でも早く克服するために-

厚生労働省 難治性疾患実用化研究事業
中性脂肪蓄積心筋血管症研究班

(協力: 中性脂肪蓄積心筋血管症 患者会)



患者さんの心を大切に
「心臓の肥満」から
少しでも元気な心臓へ



初版: 平成27年3月14日

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovascuopathy, TGCV) は、2008年、わが国の心臓移植症例より見出された新規疾患単位である。中性脂肪が、心筋と冠動脈に蓄積する結果、重症心不全、不整脈、冠動脈疾患を来す難病である。TGCVの研究の歴史は浅い。本診断の手引きは、我々の6年間の研究結果をまとめ、現時点での情報を広く開示して、さらなる情報収集により本症の実態を把握し、この難病の一日でも早い克服を実現するため公表するものである。

平成27年3月14日 厚生労働省 難治性疾患実用化研究事業 TGCV研究班

1. 概念

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、2008年、我が国の心臓移植症例から見出された新規疾患単位であり、心筋細胞、冠動脈血管平滑筋細胞(SMC)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(1-3)。罹患臓器、細胞の主たるエネルギー源である長鎖脂肪酸 (Long chain fatty acids, LCFA) の細胞内代謝異常の結果、TG蓄積とエネルギー不全を生じる。いわば、心臓の肥満である。細胞及び組織中のTG含量と血清TG値が必ずしも相関しない特徴を有する。

2. 病因と疫学

1) 原発性TGCV

現時点での明らかな遺伝的原因は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase (ATGL) (4, 5)の遺伝子変異であり、ホモ接合体はTGCVを発症する。ホモ接合体は、我が国で7例、グローバルにみて37例 (5-30) が報告されている。研究班では、国際レジストリー (<http://www.tgcv.org/r/home.html>) を構築して症例数の把握に努めている。ヘテロ接合体の表現型は未だ不明である(研究班で検討中)。

2) 特発性TGCV

原発性と同様に心筋及び冠動脈SMCに中性脂肪が蓄積しているが、原発性とは異なりATGLは欠損していない。現在のところ遺伝的原因は明らかでない。我が国における患者数は、4-5万人と推定されている。

3) その他

上記以外にも九州(31)や京都などで類縁疾患と思われる症例の報告があり、研究班で研究を継続している。

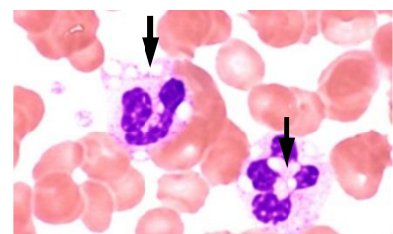
3. 臨床所見

生来健康で、20代以降から中年までに心症状が出現する。動悸、息切れ、労作時呼吸困難、易疲労感、浮腫、咳、体重増加、頻尿(特に夜間)などの心不全症状を訴える。進行すると安静時呼吸困難、起座呼吸などを呈する。本症に認められる胸痛、胸部絞扼感は、安静時や夜間にも生じる。ニトログリセリン錠、亜硝酸剤が著効しない。また、不整脈による脈の欠滞、動悸、意識消失発作などを来す場合がある。心肺停止の既往を持つものが多く、突然死例の報告もある。その他の臓器障害として、骨格筋ミオパチー、耐糖能異常は合併率が高い。腎不全や感音性難聴を持つ症例も報告されている。

4. 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(右図矢印)(Jordans 異常症)を認める(32, 33)。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。本変性は、発症前から認められると報告されており、診断的意義は高い。



2) 生化学的検査

心不全に伴い、BNPが上昇する。組織におけるTG蓄積量と血清TG値は必ずしも相関しない。

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、心室性期外収縮などの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) 心筋の評価:

a) 心臓超音波、CT、MRI、MR spectroscopy (MRS)

形態学的には、拡張型や肥大型心筋症様のどちらも報告されている。CTでは、心筋にびまん性、貫壁性の低吸収領域を認める。MRSにより、心筋のTG含量の定量が可能である。

b) 核医学検査(Iodine-123-β-methyl iodopentadecanoic acid (BMIPP) を用いた脂肪酸代謝)

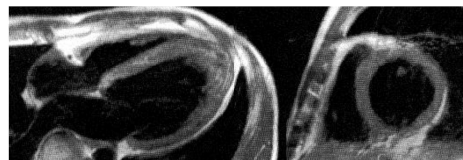
BMIPPのwashout rateが極めて低下している。本解析はplanar像ではなく、bull's eyeイメージを用いて実施する(下図E)。初期像の取り込みは心筋障害や冠動脈病変の程度により異なる(34)。

c) 病理学的所見

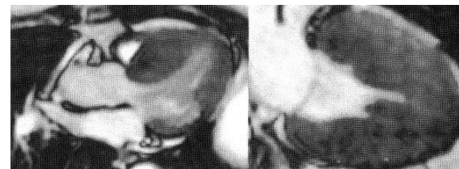
肉眼的所見: 進行例では両心腔の拡張と壁の菲薄化を伴う。心筋内は黄白色調を呈する。**光顕及び電顕所見(心筋生検):** 肥大した心筋の細胞質内には空胞変性を伴い、泡沫状の小空胞を生じ、脂肪染色陽性である。進行例では、心筋の変性脱落、間質性ないし置換性の線維化を生じる。電顕では多数の脂肪滴が認められる(下図A-C, D矢印)。



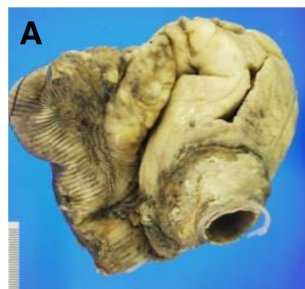
胸部X線



拡張型心筋症様表現型 (MRI)



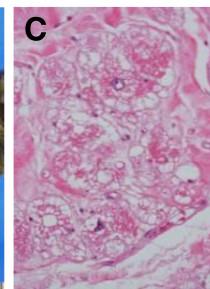
肥大型心筋症様表現型 (MRI)



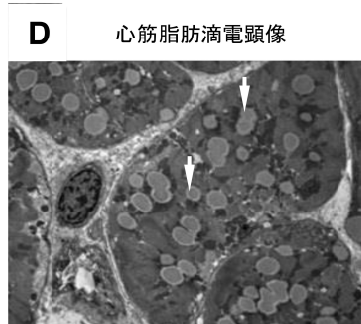
A



B

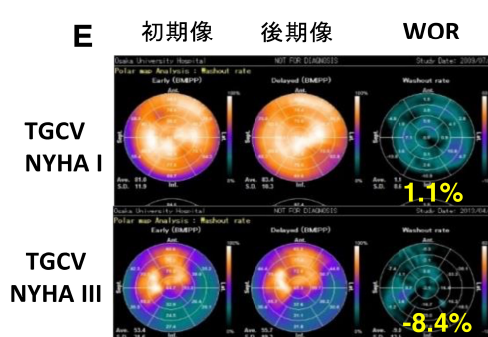


C



D

心筋脂肪滴電顕像



E

初期像

後期像

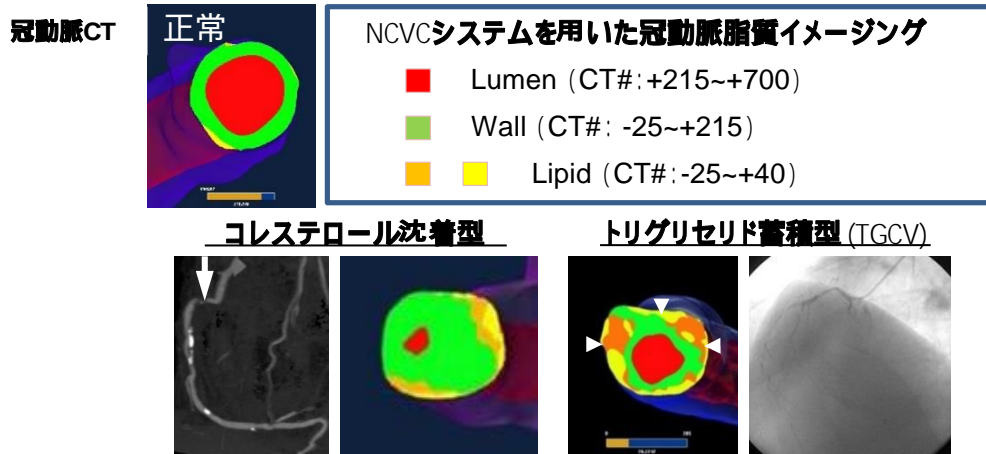
WOR

(Eur Heart J 2015;36:580より一部改訂)

5) **冠動脈の評価:**

a) 冠動脈造影、心臓CT

進行例では、びまん性、求心性の狭窄を呈する。定量的冠動脈CTA法(NCVCシステム)による冠動脈解析で、血管外膜側から壁内への著しい脂質侵入像を認める(下図 矢頭)。

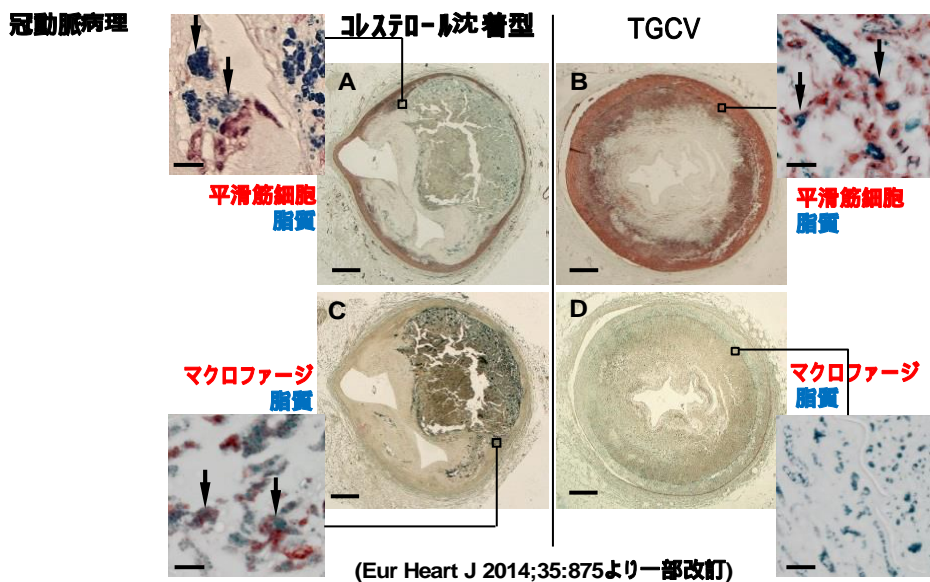


b) 血管内超音波 (IVUS)、OCT、血管内視鏡など

現時点では、特徴的所見を示すデータはなく、今後の研究の発展が期待される。

c) 病理学的所見

冠動脈は、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SMCを認める。進行例の冠動脈は、びまん性、求心性の狭窄を伴う(下図B, D)(35)。



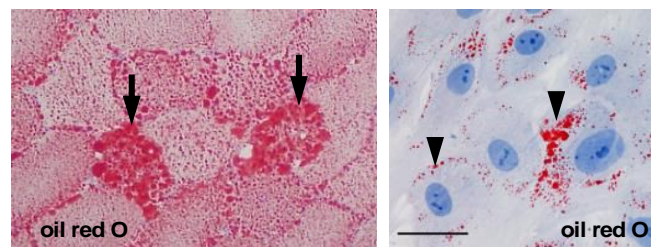
6) **骨格筋の評価:**

a) CT、MRI

骨格筋ミオパチー合併例では筋力低下が明らかでなくとも、画像上骨格筋の脂肪変性像を認めることがあり、診断に有用である。

b) 筋生検

骨格筋ミオパチー合併例ではタイプI型線維を中心に脂質蓄積が認められる(右図 矢印)(36)。縁取り空胞が認められる症例も存在する。



骨格筋の脂質蓄積

培養皮膚線維芽細胞の脂質蓄積

7) 培養皮膚線維芽細胞

原発性TGCV症例では、通常の培養条件

で、明らかなTG蓄積を認める(右図 矢頭)(37, 38)。 (N Engl J Med 359:2396-2398, 2008より一部改訂) 4

5. 診断

診断のポイント(症状):

- 1) 患者の多くは、心不全、心筋症、狭心症などの病名で診療、治療を受けている。
以下のごとく、非定型な症状や経過を呈する。
 - i) β 遮断剤に対する反応が悪い心不全を有する。
 - ii) 亜硝酸剤の効果が乏しい狭心症(ニトログリセリン製剤を4 - 5錠、舌下するなど)
 - iii) 症状は、空腹時、寒冷時に増悪する(早朝や冬季)。
 - iv) 冠動脈インターベンション時に、再狭窄、No reflow現象の既往がある。

診断のポイント(検査): 以下の3つのデータを得る。

末梢血の多核白血球の空胞化、心筋のTG蓄積、LCFA代謝異常
冠動脈のびまん性狭窄(有意狭窄の有無は考慮しない)

6. 鑑別診断

1) Jordans奇形を有する他の疾患

Neutral lipid storage disease (NLSLD)-ichthyosis (39, 40), 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など(41)。

2) 心不全、狭心症を呈する循環器疾患

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(42, 43)との鑑別が重要である。さらに、以下の心筋疾患、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。アルコール性心疾患、神経・筋疾患に伴う心筋疾患、栄養性心疾患、代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry病、Pompe病(44)、Danon病など)。

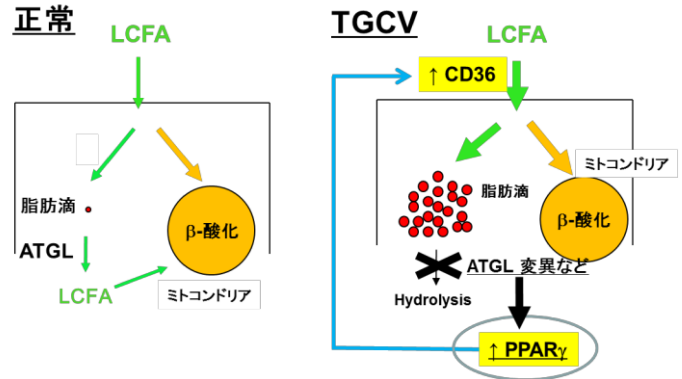
診断基準

| 項目 | 臨床所見 |
|---|--|
| 大項目 (2点) | <ol style="list-style-type: none">1. 既存の治療法に抵抗性、難治性の心不全、冠動脈疾患、不整脈を持つ(1)2. Jordans異常症(末梢血 多核白血球の3%以上に空胞化)(2)3. 心筋におけるTG蓄積(CTやMR spectroscopy、心筋生検(3))の証明4. 心筋における脂肪酸WORの低下(BMIPPシンチ WOR<10%)5. 冠動脈のびまん性、枯れ枝状狭小化(心臓CT、MRI、CAG)6. 冠動脈における脂質の外膜から壁内への著しい侵入像(4)7. 症例由来培養皮膚線維芽細胞におけるTG蓄積の証明 |
| 小項目 (1点) | <ol style="list-style-type: none">1. 血管内皮機能検査(エンドパット)の異常2. 脂質蓄積ミオパチー(持続性高CK血症、筋力低下)3. 四肢末梢の低体温(サーモグラフィーによる)4. 脂肪肝(腹部CTまたは超音波による) |
| 判定 | 9点以上 確診例 原発性TGCV: ATGL変異(+)、特発性TGCV: ATGL変異(-) 7点以上 疑診例(但し、ATGL遺伝子異常が証明された場合は確診例とする) |
| <p>(1) 症例に遭遇した各学会専門医、難病指定医が診断、治療困難と判断する。 (2) 判定困難な場合は、末梢血メイギムザ標本スライドを研究班で判定する。 (3) 組織内の中性脂肪はパラフィン切片ではなく、凍結切片やオスミウム処理で脂質の溶出を防止する必要がある。 (4) 国立循環器病研究センターが開発した定量的冠動脈CTA法(NCVCシステム)により判断する。</p> | |

7. TGCVの病態仮説

正常な心筋細胞では、CD36などのトランスポーターなどで長鎖脂肪酸 (LCFA) を取り込み、主要なエネルギー源として利用している。細胞内では、そのままミトコンドリアに輸送されて、β酸化を受けてATPを産生する系と、一旦、トリグリセリドとなり、速やかにATGLなどで加水分解を受け、ミトコンドリアに輸送されてβ酸化を受ける系とが存在する(下左図)。

TGCVでは、ATGLなどの細胞内中性脂肪分解系に異常が存在し、細胞内の脂肪滴としてTGが蓄積する。細胞内のTG含量が増加すると、細胞内TG増加を誘発する重要な転写因子である peroxisome proliferated activated receptor-γ (PPARγ) が活性化し、その下流の分子であるCD36等が発現増強し、LCFAがさらに細胞内に流入し細胞内にTGが増強していく。また、ミトコンドリアへのLCFAの供給が減少することから、細胞のエネルギー不全 (Energy failure) が生じると考えられる。このLCFA取り込みの positive feed back機構 (LCFAの悪性サイクル vicious cycle と呼ぶ) が、TGCVの病態の首座を占めると考えている (3)。



(Biochem Biophys Res Commun 2014;443:5745より一部改訂)

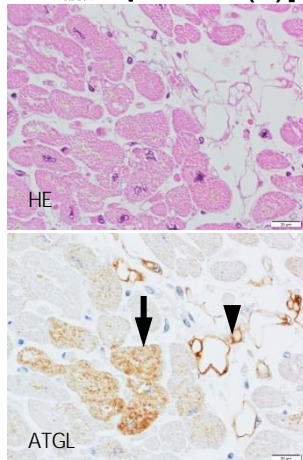
TGCVで、観察されるヒトの全く新しいTG蓄積型動脈硬化病変は、学術的にも大きな意義がある。その発症及び進展機構は、未だ十分には解明されていないが、TG蓄積した血管内皮細胞や血管平滑筋細胞はNF-κBシグナルが増強することや (45)、インターロイキン6の発現増強、コラーゲンタイプIの発現低下など pro-inflammatory, vulnerable な性質を有していることが (46)、in vitro の実験結果から明らかになっている。現在、研究班内でモデル動物の作成など精力的に研究が続けられている。

原発性TGCV症例由来iPS細胞も作成され、分化誘導された心筋細胞には、TG蓄積が確認されている (47)。

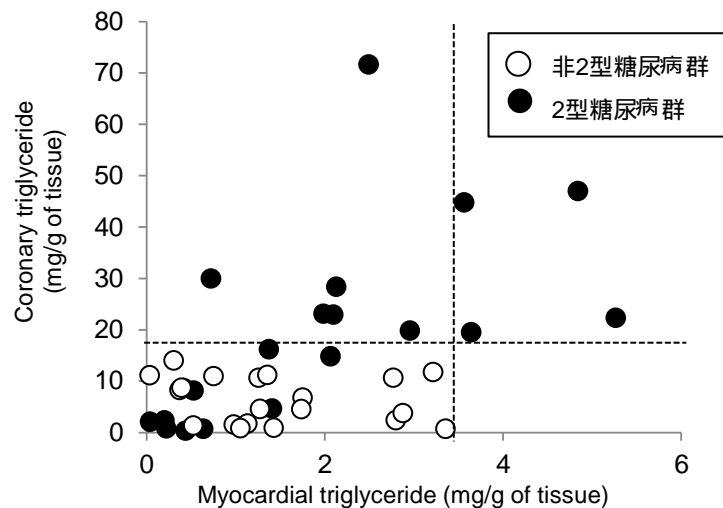
8. TGCVと糖尿病 (48-50)

原発性TGCVでも、特発性TGCVでも糖尿病の合併率は高い。我々の剖検心を用いた研究では、心血管合併症で死亡した糖尿病症例における冠動脈のTG含量は、非糖尿病例よりも5倍以上の高値を示す。右下図のように、TGCVの表現型を持つ例も散見される。糖尿病例の冠動脈を質量顕微鏡で解析すると、TGは血管平滑筋細胞に分布しており、これは、原発性TGCVで認められたのと同様に平滑筋のTG代謝異常が動脈硬化進展に深く関わっている可能性を示唆する。

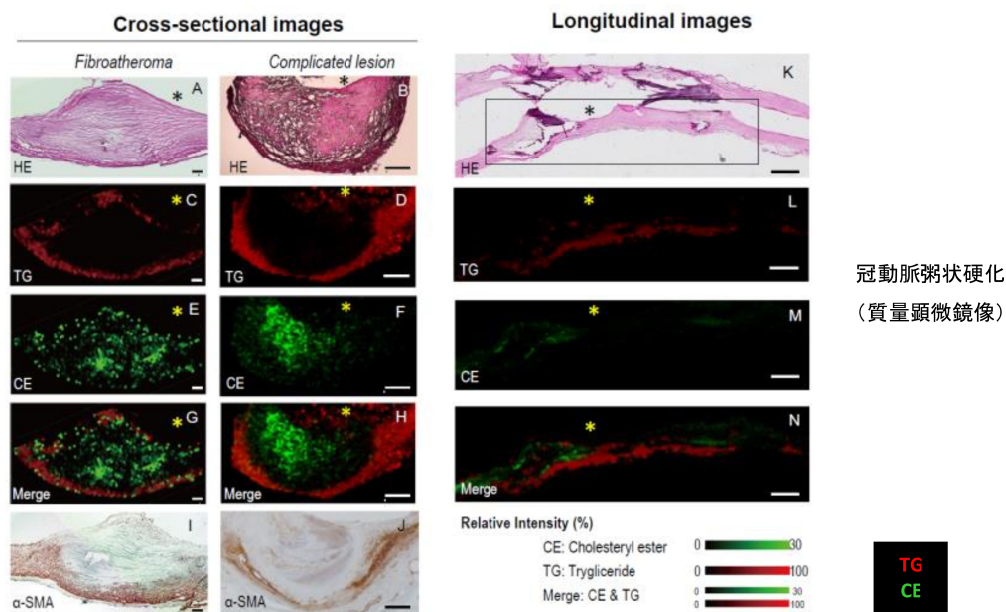
2型糖尿病 [ATGL変異 (-)]



心筋細胞(矢印)及び脂肪細胞(矢頭)のATGL陽性像



(Pathol Int 2014;64:325-335より一部改訂)



(Pathol Int 2014;64:325-335より一部改訂)

冠動脈粥状硬化
(質量顕微鏡像)

9. 治療

従来の心不全、狭心症、不整脈に対する内科的或いは外科的な標準治療を受けているが、治療抵抗性である。大阪大学医学部附属病院において、患者様に今すぐに適応できる治療法として、中鎖脂肪酸 (Medium chain fatty acids, MCFA) を含有する特異的栄養療法を開発した。自主臨床研究を実施し、ある程度、有効であったことから、食事療法中から有効成分を特定、高純度精製し、カプセル化した医薬品 (治験薬コード CNT-01) を開発して、同 附属病院 薬剤部で、治験原薬をGMP製造し、医師主導治験の準備をしている。

10. 予後

本症の自然歴は未だ明らかではないが、把握している死亡例の多くは20才～60才代で心臓死している。研究班では、国際レジストリー(<http://www.tgcv.org/r/home.html>)を構築し、また、海外研究者と国際シンポジウムを開催するなど、本症の情報収集に努めている。

11. 類縁疾患との関係

NLSD with myopathy (NLSD-M)という疾患概念がある。欧州では、この病名が使われる場合が多い。心血管に病変の首座があるTGCVと骨格筋ミオパチーが中心のNLSD-Mとの相違は、今後の研究課題である。ATGLの補酵素として知られるCGI-58をコードするABDH5遺伝子の変異は、魚鱗癬などの皮膚病変を中心とするNLSD-ichthyosisを生じる。

International Registry Study of Neutral Lipid Storage Disease (NLSD) / Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy (TGCV) and Related Diseases

Registry Home
What is NLSD/TGCV study
Steering Committee Members

Contact Us to Register

(厚生労働省の日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業拠点からの支援を受けています)

参考文献

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Hirano K, et al. N Engl J Med 2008; 359(22): 2396. 2. Hirano K. J Atheroscler Thromb 2009; 16(5): 702. 3. Hirano K, et al. Biochem Biophys Res Commun 2014;443:574. 4. Zimmermann R, et al. Science 2004; 306 (5700): 1383. 5. Haemmerle G, et al. Science 2006; 312(5774): 734. 6. Fischer J, et al. Nat Genet 2007; 39(1): 28. 7. Akiyama M, et al. Muscle Nerve 2007; 36(6): 856. 8. Akman HO, et al. Neuromuscul Disord 2010; 20(6): 397. 9. Ando S, et al. Jpn Circ J 1996; 60(2): 124. 10. Angelini C, et al. Curr Neurol Neurosci Rep 2012; 12(1): 70. 11. Ash DB, et al. Arch Neurol 2012; 69(9): 1190. 12. Fiorillo C, et al. Biochem Biophys Res Commun 2013; 430(1): 241. 13. Hoeks J, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 208. 14. Ibayashi H, et al. J Neurol Sci 1988; 85(2): 149. 15. Kaneko K, et al. Neuromuscul Disord 2014;24:634. 16. Kobayashi K, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(7): 2877. 17. Laforet P, et al. Mol Genet Metab 2013; 108(2): 125. 18. Lin P, et al. J Hum Genet 2012; 57(10): 679. 19. Nagai H, et al. Intern Med 2003; 42(7): 587. 20. Natali A, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(9): E1540. 21. Ohkuma A, et al. Neuromuscul Disord 2008; 18(8): 671. 22. Ohkuma A, et al. Muscle Nerve 2009; 39(3): 333. 23. Reilich P, et al. J Neurol 2011; 258(11): 1987. 24. Campagna F, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; 377(3): 843. | <ol style="list-style-type: none"> 25. Chen J, et al. Clin Neuropathol 2010; 29(6): 351. 26. Coassin S, et al. PLoS Genet 2010; 6(12): e1001239. 27. Oshima Y, et al. Circulation 2002; 106(2): 280. 28. Tavian D, et al. Hum Mol Genet 2012; 21(24): 5318. 29. van de Weijer T, et al. Circ Res 2013; 112(5): e51. 30. Xu C, et al. Muscle Nerve 2015 in press. 31. Takahira T, et al. Am Heart J 1993; 126(4): 995. 32. Suzuki A, et al. Mol Genet Metab Rep 2014;1:249. 33. Inaba T, et al. Lab Hematol 2013; 19 (4): 22. 34. Hirano K, et al. Eur Heart J 2015;36:580. 35. Ikeda Y, et al. Eur Heart J 2014;35:875. 36. Jocken JW, et al. Histochem Cell Biol 2008; 129(4): 535. 37. Hara Y, et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:197. 38. Hilaire N, et al. J Biol Chem 1995; 270(45): 27027. 39. Nur BG, et al. Eur H Med Genet 2015 in press. 40. Missaglia S, et al. MBC Med Genet 2014; 15: 32. 41. Bonnefont JP, et al. Mol Genet Metab 1999; 68: 424. 42. Djouadi F, et al. Cardiovasc Res 2009; 84(1): 83. 43. Thiene G, et al. N Engl J Med 1988; 318(3): 129. 44. van der Ploeg AT, et al. N Engl J Med 2010; 362(15): 1396. 45. Inoue T, et al. J Biol Chem 2011;286:32045. 46. Lin Y, et al. Biochem Biophys Res Commun 2013; 434(3): 534. 47. Nakamura K, et al. J Cardiovasc Transl Res 2013;6:46 48. Ikeda Y, et al. Pathol Int 2014;64:325. 49. Nakanishi T, et al. Pathol Res Pract 2014;210:1018. 50. Inoue T, et al. Biochem Biophys Res Commun 2013;438:224. |
|---|---|

平成21～26年度 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班とご協力を頂いた皆様(氏名、50音順)

青江秀史・青木正志・青山敏明・石川麻央・石井麻貴・池田康行・池田善彦*・石田良雄・井田博幸・一色亜美・稲葉亨・井上裕康・植田初江・裏出良博・江副幸子・大熊 彩・大塚哲生・恩田弘明・加藤誠也・加藤良仁・川口克廣・川口博明・神崎秀明・神崎万智子・菊地 隆・木原章雄・木村 正・黒田 宙・恵 淑萍・小澤純二・小谷順一・小林邦久*・小林俊秀・財満信宏・坂田泰史・坂田泰彦・笹栗靖之・澤 芳樹・下川宏明・シュレスタ ロジート・城野隆子・杉村宏一郎・鈴木 朗・須見友子・隅 寿恵・瀬川波子・瀬藤光利・高木敦子・竹中 優・田嶋祥子・谷本昭英・千葉仁志・塚本幸資・辻 結花・土井健史・戸田達史・友池仁暢・朝長 毅・内藤博昭*・長坂博範・長澤康行・中谷大作・中村 歩・中村浩士*・南都伸介・野村千秋・羽尾裕之・橋本 守・花田裕典・濱崎俊光・濱田星紀・原 康洋・東 将浩・平野賢一*・廣江道昭・福嶋教偉・福嶋雅典・藤井健一・堀 正二・間賀田泰寛・松宮護郎・眞能正幸・宮田敏行・村上千恵子・安井洋子・安野哲彦・矢部淑恵・山口 修・山口知是・山田壮亮・山本彩実・和田崇男

* 診断の手引き 編集委員

連絡先

〒565-0874 大阪府吹田市古江台6丁目2番3号

大阪大学 Cardiovascular disease, novel, non-invasive, and nutritional therapeutics (CNT) (平野賢一)研究室

TEL: 06-6872-8215 FAX: 06-6872-8219, E-mail: info@tgcv.org

NCVCシステムに関するお問い合わせ:

国立循環器病研究センター 放射線部 東 将浩、病院長 内藤博昭 E-mail: hnaito@hsp.ncvc.go.jp