

今週の話

発見から7年、“心臓の肥満” 中性脂肪蓄積心筋血管症 年内には中鎖脂肪酸製剤の治験開始

中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyo-vasculopathy: TGCV)は心筋および冠動脈に中性脂肪が蓄積するわが国で発見された難病で、いわば“心臓の肥満”である。特にわが国では心症状が重く、突然死する症例が多いとされているが、現在、心不全や心筋症と診断されている患者の中からもTGCV患者が多く見つかること予測される。発見から7年がたち、年内には中鎖脂肪酸(Medium chain fatty acid; MCFA)をカプセル化した薬剤の治験が始まる。TGCVの最新の動きについて、TGCVの発見・命名者である大阪大学大学院循環器内科学の平野賢一氏に聞いた。



平野 賢一氏

わが国では9例が同定、 推定患者数4万~5万人

TGCVは、2008年に平野氏らがわが国の心臓移植待機症例から発見した新規疾患概念で、心筋細胞および冠動脈平滑筋細胞(Smooth muscle cell; SMC)に中性脂肪が蓄積することにより、重症心不全、心筋症(拡張型、肥大型)、狭心症などを来す難病である。細胞内のトリグリセライド(TG)蓄積量と血清TG値は必ずしも相関せず、BMIや体重とも関連はない。

疾患発見後の翌年(2009年)には、厚生労働省難病性疾患克服研究事業としてTGCV研究班が結成された(代表研究者=同氏)。また、症例蓄積のため、同氏はグローバル展開として国際レジストリーを構築、国際シンポジウムの開催など情報収集に努めている。

TGCVには原発性と特異性があり、前者の遺伝的原因是は脂肪トリグリセリドリパーゼ(adipose triglyceride lipase: ATGL)の遺伝子変異で、ホモ接合体ではTGCVが必発する。わが国では疑診例を含め、9例が同定されている。後者の

脈による動悸、意識消失発作などを来す場合もあり、心臓停止の既往のある症例が多い。骨格筋ミオパチーを持つ症例もある。

心筋の所見として、形態学的には拡張型心筋症様表現型、肥大型心筋症様表現型の両者とも報告されている(図1)。肉眼的所見では、進行例において両真腔の拡張と壁の菲薄化(図2-A)、心筋内では黄白色調が見られる(図2-B)。生検では心筋が肥大した細胞質内に空胞変性を伴い、泡沫上の小空胞(図2-C)が生じ脂肪染色陽性を呈する。

TGCVの診断基準は、厚生労働省TGCV研究班により策定されている。7項目から成る大項目(2点)、4項目から成る小項目(1点)の臨床所見の合計が9点以上で確診例、7点以上で疑診例となる(表)。心不全、狭心症、他の心筋疾患、特に蓄積性代謝疾患との鑑別診断が重要となる。

糖尿病との合併が多い

TGCVの病態は、長鎖脂肪酸(long chain fatty acid: LCFA)取り込みのポジティブフィードバック(悪性サイクル)に起因する脂肪毒性とエネルギー

ギー不全によると考えられている。正常な心筋細胞ではCD36などのトランスポーターなどでLCFAを取り込み、主要なエネルギー源としている。一方、TGCVではATGLなどの細胞内中性脂肪分解系の異常のため、細胞内の脂肪滴としてTGの蓄積が亢進する。すると細胞内TG増加を誘発する転写因子ペルオキシシーム増殖因子活性化受容体(PPAR)が活性化し、その下流の分子であるCD36などの発現やTGが増強する。またミトコンドリア内へのLCFAの供給が減少することから、細胞のエネルギー不全が生じることが推測される(図3)。

平野氏によると、これまでに同定したTGCVでは糖尿病の合併率が高い。同氏らの研究では、心血管合併症により死亡した糖尿病症例における冠動脈のTG量は、非糖尿病例に比べて5倍以上高いことが分かっている。

MCFAをカプセル化した薬剤を開発

TGCV患者は従来の心不全、不整

脈、筋症状などに対する内科的あるいは外科的標準治療を受けるが、治療抵抗性である。

そこで平野氏は、直ちに適応可能な治療法としてMCFAに着目した。MCFAはココナツの種子の核やヒト母乳中に存在する内因性脂肪酸であり、代替エネルギー源として50年にわたり医療現場で広く利用され、安全性が確認されている。同氏は、同大学院においてMCFAを含有する特異的食事療法を開発し患者に提供したが、同食事療法は患者自身が自宅で継続する上で、味や食事の支度、MCFAの十分な摂取に困難が見られ、薬剤の開発の必要性が強く感じられたという。

そこで、同氏はMCFAを高純度精製カプセル化した医薬品(治験薬コードCNT-01)を開発した。同院薬剤部で治験原薬を薬事法の医薬品等品質管理基準(GMP)に基づいて製造し、年内に特異性TGCVを対象とするFirst in humanの医師主導治験を開始する予定である。

なおCNT-01の効果が予測できる、MCFAの適応となりうる疾患は、糖尿病などの代謝疾患をはじめ、潰瘍性大腸炎やクローン病などの消化器性疾患、てんかん、慢性腎不全と幅広く、今後の活用に期待が持たれる。

1日も早い薬事承認を目指す

平野氏は、この難病の発見以来「1日も早く克服することを切望し、奔走してきたという。

「多くの医師にこの疾患を認識してもらい、患者が適切な治療を受けられる環境をつくるとともに、少しでも早く開発中の治験薬を薬事承認して多くの患者の治療に生かしていきたい」と展望した。

〈図1〉MRI画像所見



拡張型心筋症様表現型

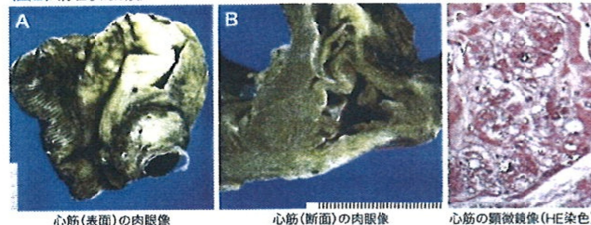


肥大型心筋症様表現型

拡張型および肥大型心筋症様の表現型を呈する

症状は、20歳代以降から中年期までに主に心不全症状、狭心症が現れ、進行すると安静時呼吸困難、起坐呼吸などを呈するようになる。ニトログリセリン、硝酸剤が著効せず、不整

〈図2〉病理学的所見



心筋(表面)の肉眼像

心筋(断面)の肉眼像

心筋の顕微鏡像(H-E染色)

〈表〉診断基準(初版)

項目	臨床所見
大項目(2点)	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奇形(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/PMR 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. 冠動脈のひまん性、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腔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)	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(+), 特異性TGCV: ATGL変異(-) 7点以上: 疑診例 (ただし、ATGL遺伝子異常が証明された場合は確診例とする)

(1)症例に連関した各学会専門医、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(MCVCシステム)により判断する

〈図3〉TGCVの分子機構

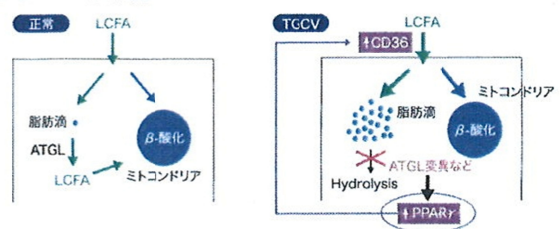


図1~3. 表ともTGCV研究班「診断の手引き」より