

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）の診断基準の確立に関する研究

研究分担者 吉田 博 学校法人慈恵大学東京慈恵会医科大学 医学部 教授

研究要旨

本研究では中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）診断基準検討委員会において、確かな TGCV 診断が実施できるように診断基準を策定した。2020 年 4～6 月の間に同委員会を開催し、これまでの知見および関連する文献検索のデータをもとに協議を重ねた。同年 7 月より TGCV の診断基準に関する論文の共同執筆を行ない、題名「The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy」の論文を完成させ、Annals of Nuclear Cardiology に 2020 年 8 月に論文発表した。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）は、我が国の青年～壮年層における重症心不全、突然死の原因として重要である。TGCV 患者の多くは、他の希少難病と同様、未診断・別診断・診断遅延で苦しんでいるため、本研究は、確かな TGCV 診断が実施できるように診断基準を策定して、TGCV 患者を診断・早期治療に寄与することである。

B. 研究方法

診断基準検討委員会（委員長：小林 邦久教授 福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科）が構築され、当分担者は委員として参画して、複数回にわたる同委員会における協議、文献検索などの成果を診断基準の策定に資する。

（倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会承認（09122-37：「中性脂肪蓄

積心筋血管症の診断法の確立）」、東京慈恵会医科大学倫理委員会承認（33-003：「中性脂肪蓄積心筋血管症の診療体制の構築」）

C. 研究結果

2020 年 4～6 月の間に同委員会を複数回オンライン様式で開催し、これまでの知見および関連する文献検索のデータをもとに協議を重ねた。一定のプロダクトを得たことを受けて、同年 7 月より TGCV の診断基準に関する論文の共同執筆を行ない、題名「The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy」の論文を完成させ、Annals of Nuclear Cardiology に 2020 年に出版した。策定された TGCV 診断基準は以下のとおりである。必須項目としては、1. 心筋 BMIPP シンチグラフィにおける脂肪酸代謝障害 [洗い出し率 (WR) 10% 未満]、2. 心筋生体組織診断 (生検)

における心筋細胞内脂肪蓄積、3. 心臓CT、MR スペクトロスコピーにおける心筋脂肪蓄積である。大項目としては、1. 左室駆出率 40%未満、2. びまん性冠動脈硬化、3. 典型的 Jordans 異常である。典型的 Jordans 異常所見では、末梢血スメア標本のメイギムザ染色等により顆粒球のほとんどすべてに明瞭な空胞が存在する。また参考所見としては糖尿病と血液透析を設定した。研究班のこれまでの剖検心解析、小規模コホート研究から、因果関係は不明だが糖尿病例や透析例に一定の頻度でTGCV患者が存在することが明らかになっている。TGCV 確定診断例のうち、典型的 Jordans 異常を有する場合は原発性TGCV、認めない場合は特発性TGCV と分類診断される。

#### D. 考察

当該TGCV診断基準検討委員会は結果に示すように診断基準を策定した。この診断基準を広く啓発して診療体制を構築することで、TGCV患者を診断・早期治療することが可能になる。

しかしながら幾つかの今後の課題が残されている。まず原発性TGCVの場合は、典型的Jordans異常が必発であり、遺伝子解析を必要としないが、このJordans異常の所見を正しく評価する検査技術が重要であり、この技術の標準化が進む必要がある。またTGCVのみならず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他の疾患でも認められることがあることに注意が必要である。次に生検組織内の脂肪蓄積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。またBMIPP心筋SPECTを用いた洗い出し率の評価においては、虚血時にはWRが増加することから、Pseudonormalizationの可能性に留意する必要がある。

#### E. 結論

以上のように解決すべき課題はあるが、この課題とともに診断基準の周知と希少疾患であるTGCVの啓発がTGCVの病態改善、患者のQOL改善、生命予後の改善に貢献すると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kobayashi K, Sakata Y, Miyauchi H, Ikeda Y, Nagasawa Y, Nakajima K, Shimada K, Kozawa J, Hao H, Amano T, Yoshida H, Inaba T, Hashimoto C, Hirano K, for the Japan TGCV Study Group. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy. *Ann Nucl Cardiol.* 2020, 6, 99-104, doi.org/10.17996/anc.20-00131

2) Yoshida H, Tada H, Ito K, Kishimoto Y, Yanai H, Okamura T, Ikewaki K, Inagaki K, Shoji T, Bujo H, Miida T, Yoshida M, Kuzuya M, Yamashita S. Reference Intervals of Serum Non-Cholesterol Sterols by Gender in Healthy Japanese Individuals. *J Atheroscler Thromb.* 2020, 27, 409-17, doi: 10.5551/jat.50187.

3) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health Med.* 2021, 3, 15-23, doi: 10.35772/ghm.2020.01078.

4) Matsui S, Someya Y, Yoshida H. Relations between urinary albumin excretion and a dietary intake of fruits in patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res.* 2021, 13, 151-7, doi: 10.14740/jocmr4440.

5) Manita D, Yoshida H, Koyama I, Nakamura M, Hirowatari Y. Verification of low-density lipoprotein cholesterol levels me

asured by anion-exchange high performance liquid chromatography in comparison with beta quantification reference measurement procedure. *J Appl Lab Med.* 2021, 6, 65 4-67, doi: 10.1093/jalm/jfaa144.

## 2. 学会発表

1) メディカルスタッフセッション3・レクチャー高齢者の脂質異常症における一次予防のための包括的リスク管理～食事療法などの生活療法を中心に～, 吉田博, 第52回日本動脈硬化学会, 2020/7/17～31, 国内, 口頭

2) ランチョンセミナー3. Lp(a)の臨床的意義に関するアップデート, 吉田博, 第60回日本臨床化学会年次学術集会, 2020/10/30, 国内, 口頭

3) 委員会企画3. 2022 診療報酬改定に向けての展望臨床検査のガイドラインとあるべき臨床検査室, 吉田博, 第67回日本臨床検査医学会学術集会, 2020/11/20, 国内, 口頭

4) スポンサーセミナー1. 動脈硬化性心血管疾患の残余リスクの再考と非空腹時トリグリセライド, 吉田博, 第21回動脈硬化教育フォーラム, 2021/2/14, 国内, 口頭

5) アスタキサンチン処理によるマウス・マクロファージ株細胞における Nrf2 関連酸化ストレス防衛機構の影響, 佐藤亮、鈴木亮平、長谷川智子、吉田博, 第60回日本臨床化学会年次学術集会, 2020/10/30, 国内, 口頭

6) 明らかな腎機能異常がない2型糖尿病患者における腎機能の程度と血清ホモステインの関連性, 平石千佳、松井貞子、小島貴衣、長谷川智子、藤本啓、吉田博, 第27回日本未病学会, 2020/10/31, 国内, 口頭

7) 尿沈査スコアと尿中 NGAL との関連性, 佐藤亮、堀口久孝、齊藤正二、長谷川智子、吉田博, 第67回日本臨床検査医学会学術集会, 2020/11/21, 国内, ポスター

8) 軽度認知障害 (MCI) が疑われる成人男女へのビフィズス菌 A1 (*Bifidobacterium breve* A1) 摂取における認知機能改善作用の検討, 伊藤公美恵、清水金忠、勝又紀子、吉田博、飯島肇、細谷弘一、吉川健二, 第18回日本機能性食品医用学会, 2020/12/19, 国内, 口頭

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当せず

### 2. 実用新案登録

該当せず

### 3. その他

特記事項なし