

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）の指定難病要件、診療体制構築に関する研究

研究代表者 平野賢一 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授(常勤)

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）(ORPHA code: 565612)は、2008年に我が国の心臓移植待機症例から見いだされた新規疾患概念である。2009年から厚生労働省や日本医療研究開発機構の難病関連事業としてその疾患概念の確立・診断法、治療法の開発が行われてきた。今年度、TGCV診断基準2020、重症度分類を策定、本診断基準を基に全国各地の分担研究者、研究協力者、TGCV患者会に診断数、療養期間、予後、公開文献調査等を依頼した。2020年12月現在、全国27施設から累積336例のTGCV患者が確定診断されていた。内、58例は標準的治療を受けるも既に死亡していた。TGCVの病態の発症機転は未解明であった。診断時、死亡時の平均年齢はそれぞれ64才、67才であった。TGCV患者会による調査では平均療養期間は約10年であり診断遅延の可能性が示唆された。TGCVが全国的に診断されるようになった2018年から2019年の年間死亡率は18%であった。以上よりTGCVは、成人発症の重篤な心臓難病であることが明らかとなった。策定した診断基準2020を日本心臓核医学会の公式雑誌Ann Nucl Cardiolに発表、British Cardiovascular Societyの公式雑誌HeartでEditorialとして取り上げ掲載された。また重症度分類とともに一般社団法人 中性脂肪学会 Society for Triglyceride Biology and Medicineで承認された。以上より、TGCVは1)患者数、2)発病機構不明、3)効果的な治療法未確立、4)長期の療養必要、5)客観的な診断基準、6)重症度分類を持つなど、指定難病要件をすべて満たすと判断して、厚生労働省指定難病検討委員会に必要な資料を提出した。本症のさらなる啓発による未診断、診断遅延の解消、治療法開発の推進等、1日でも早い本症の克服が必要である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

天野 哲也	学校法人愛知医科大学・医学部・教授
安斉 俊久	国立大学法人北海道大学・大学院医学研究院・教授
池田 善彦	国立研究開発法人国立循環器病研究センター病院・病理部・医長
磯 博康	国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授
井手 友美	国立大学法人九州大学・大学院医学研究院・准教授
伊藤 智範	学校法人岩手医科大学・大学院医学研究科・教授

稲葉 亨	京都府公立大学法人京都府立医科大学・大学院医学研究科・講師
奥村 貴裕	国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
梶波 康二	学校法人金沢医科大学・医学部・教授
小澤 純二	国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授
小林 邦久	学校法人福岡大学・筑紫病院・教授
坂田 泰彦	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・臨床研究開発部・部長
島田 和典	学校法人順天堂大学・医学部・前任准教授
杉村 宏一郎	学校法人国際医療福祉大学・医学部・教授
長澤 康行	学校法人兵庫医科大学・医学部・講師
羽尾 裕之	学校法人日本大学・医学部・教授
東 将浩	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター・職員研修部・部長
藤本 進一郎	学校法人順天堂大学・大学院医学研究科・准教授
宮内 秀行	国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・助教
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

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) は、2008 年に我が国の心臓移植待機症例から見いだされた新規疾患概念である。2009 年から厚生労働省難治性疾患克服研究事業、同実用化研究事業、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業として本症の疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が行われてきた。2019 年には欧州最大の希少疾患ネットワーク Orphanet に国際登録された (ORPHA code: 565612)。今回、オールジャパンの研究チームを組織して TGCV の診断基準・重症度分類を策定し全国規模の調査、啓発を行う。さらに、TGCV 患者会とも連携、本症の指定難病要件について検討する。

B. 研究方法

1. 診断基準委員会 (小林、坂田、池田、宮内、長澤、島田、中嶋、小澤、羽尾、天野、吉田)、心筋生検委員会 (池田、加

藤、伊藤、奥村、羽尾、中村、山田、山本)、重症度分類委員会 (井手、中野、宮内、梶波、藤本) を組織して診断基準 2020、重症度分類を策定した。定めた診断基準をもとに全国の分担研究者、研究協力者に症例数、生死等について調査を依頼した。

2. TGCV を鍵ワードに Pubmed 検索を行い、TGCV の予後、死亡例についての論文を検索した。

(倫理面への配慮)

必要に応じて、各研究機関における倫理委員会の承認を得た。

COI: 日本メジフィジックス社、トーアエイヨー社

C. 研究結果

1. 診断基準 2020 の策定

必須項目 3 個、大項目 3 個、参考所見 2 個からなる TGCV 診断基準 2020 を定めた。

- 1) 必須項目
 - i) 心筋 BMIPP シンチグラフィにおける洗い出し率の低下 10%未満
 - ii) 心筋生検における心筋細胞内脂肪蓄積
 - iii) 心臓 CT、MR スペクトロスコピーによる心筋脂肪蓄積

- 2) 大項目
 - i) 左室駆出率 40%未満
 - ii) びまん性冠動脈硬化
 - iii) 典型的 Jordans 異常

- 3) 参考所見
 - i) 糖尿病
 - ii) 血液透析

確定診断 Definite: 必須項目を少なくとも1項目と大項目を少なくとも1項目満たす。

疑診 Probable: 必須項目を少なくとも1項目満たす。

2. 分類

TGCV 確定診断例 (Definite)を満たす症例で典型的 Jordans 異常を持つ場合を原発性 TGCV、持たない場合を特発性 TGCV と分類する。

典型的 Jordans 異常: 末梢血スミア標本のメイギムザ染色などにより顆粒球のほとんどすべて (90%以上) に大きさ1 マイクロメートル以上の明瞭な空胞が複数個存在するもの。

3. 鑑別診断

- 1) 心不全・冠動脈疾患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。

以下の心筋疾患等、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②神経・筋疾患に伴う心筋疾患③栄養性心疾患④代謝性疾患に伴う心筋疾患 (Fabry 病、Pompe 病、Danon 病、ミトコンドリア病、CD36 欠損症など) ⑤カルニチン欠乏症 (薬剤性或いは透析関連) ⑥糖尿病性心筋症⑦心外膜脂肪の蓄積

- 2) Jordans 異常を呈する他の疾患

Neutral lipid storage disease with ichthyosis (NLSI-I)

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

Neutral lipid storage disease with myopathy (NLSI-M)

4. 重症度分類

軽症、中等症、重症の3段階からなる重症度分類を定めた。

軽症: TGCV が確認される、または TGCV を疑わせる検査所見があるが、明らかな臓器機能障害を認めない。

中等症: TGCV による症状または臓器機能障害を認める。

重症: 以下のいずれかを満たすもの

- 1) TGCV を原因とする入院歴がある。
- 2) 原発性 TGCV である。

臓器障害の定義は以下の如くである。

心不全: 「JCS/JHFS 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)」 「2021 年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療」に準じ、Stage C 以上の心不全の状態

心筋症: 「心筋症診療ガイドライン (2018

年改訂版)」に準じ、心機能障害を伴った
心筋疾患

不整脈：臨床的に問題となる上室性・心
室性不整脈および伝導障害

冠動脈病変：狭心症（冠攣縮含む）、心筋
梗塞

その他血管病変：頸動脈、腎動脈、四肢
動脈の狭窄

糖尿病：糖尿病診療ガイドライン 2019「糖
尿病の診断の指針」に従う

慢性腎臓病：日本腎臓学会 慢性腎臓病
の重症度分類ヒートマップ赤

骨格筋障害：筋生検で診断された脂質蓄
積ミオパチー

5. 診断基準 2020 を用いた症例数、生死
等の調査

2020 年 12 月現在、全国 27 施設から得ら
れた情報では累積診断数は、336 例、内
58 例が既に死亡している。診断時の平均
年齢は 64 才、死亡時の平均年齢は 67 才
であった。

確定診断 336 例の診断根拠は以下の如く
であった。

診断基準の必須項目では、

- 1) BMIPP を満たす症例が 91%。
- 2) 心筋生検を満たす症例が 5.9%
- 3) 心臓 CT, MRS を満たす症例が 4.8%

大項目では

- 1) LVEF 40%未満が 52.3%
- 2) びまん性冠動脈硬化を満たす症例が
82.7%
- 3) 典型的 Jordans 異常を満たす症例が
3.0%

参考所見では

- 1) 糖尿病が 56.2%

2) 透析が 14.0%

6. 療養期間調査

TGCV 患者会からの情報では、平均療養期
間は 10 年であった。

7. 治療法について

心不全、狭心症、不整脈、骨格筋ミオパ
チー等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でアカデミ
ア開発された治療薬 CNT-01（トリカプリ
ンを主成分）は、日本医療研究開発機構
の難治性疾患実用化研究事業として医師
主導の開発が行われてきた。TGCV モデル
動物である ATGL ノックアウトマウスの心
臓中性脂肪代謝改善、心機能改善、寿命
延長など Preclinical proof of concept
を得たあと、健常人単回投与の第 I 相試
験、特発性 TGCV 患者を対象とする第
I/IIa 相試験、多施設共同のプラセボ対照
二重盲検群間比較試験（第 IIa 相）の結
果、並びにトリカプリンを含有する食品
成分を用いた臨床研究により細胞内 TG 代
謝の改善等が認められている。その結果、
CNT-01 は、2020 年 6 月 19 日、厚生労働
省より先駆け審査指定制度対象品目に指
定された（薬生薬審発 0619 第 1 号）。現
在、国内製薬企業が次相試験の準備をし
ている。

8. 文献から見た TGCV の予後

以下の 4 編が予後、死亡例について記載
していた。4 編はいずれも本研究班の班
員からの発表であった。

TGCV 患者の心症状の出現は平均 51 歳、糖

尿病と慢性腎臓病の合併が高頻度であった。2018年から2019年の1年間におけるTGCV患者の年間死亡率は、18%であった。透析を必要とするTGCV患者では、1年間の複合心血管イベント（死亡、心筋梗塞、脳卒中、標的血管再血行再建、心不全入院）の発症は60%に及んだ。糖尿病合併TGCV患者では、第2世代薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンションにおけるステント再狭窄が非TGCV患者に比べて高率であった。

- i) Li M, et al. Orphanet J Rare Dis 2019;14: 134.
- ii) Nakano Y, et al. JAMA Netw Open2020;3: e2012583.
- iii) Onishi T, Heart2020; 107: 127-134.
- iv) Kobayashi K, et al. Ann Nucl Cardiol. 2020; 6(1):99-104.

9. 成果報告冊子 2020 年度版

TGCV 成果報告冊子 2020 年度版を作成し、全国 1000 以上の施設に配布して啓発活動を行った。

10. 指定難病要件について

- 1. 患者数
336 名（内、死亡 58 名）令和 2 年 12 月 24 日、現在
- 2. 発病の機構
不明
- 3. 効果的な治療方法
未確立
- 4. 長期の療養
必要
- 5. 診断基準
あり

6. 重症度分類

あり。添付の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

TGCV 診断基準 2020 については、日本心臓核医学会の公式雑誌 Ann Nucl Cardiol に掲載された（査読有）。また British Cardiovascular Society の公式雑誌 Heart に editorial として取り上げられた。以上のように、国内外の学術雑誌に相次いで掲載された。また、診断基準・重症度分類は、一般社団法人 中性脂肪学会 Society for Triglyceride Biology and Medicine において学会承認、公式ホームページに掲載された。

D. 考察

1) TGCV 診断について

診断された患者の 91%において BMIPP 心筋シンチグラムの洗い出し率が診断根拠となっていた。核医学試薬 BMIPP は、我が国で世界に先駆けて臨床応用、承認された長鎖脂肪酸の放射性アナログである。TGCV の病態において現時点で解明されている最上流の異常が心筋細胞内 TG 分解障害であることを考えると、BMIPP 洗い出し率は TGCV の病態の根幹について患者心臓を対象に in vivo で評価し得る重要な検査である。BMIPP 洗い出し率の極度な低下は、TGCV 以外で報告はなく、感受性、特異性とも極めて高い。理論的にはカルニチン欠乏やミトコンドリア病の一部においては BMIPP 洗い出し率を低下させる可能性があるため TGCV 診断における鑑別診断として注意が必要である。また、BMIPP の取り込み受容体である CD36 の遺伝的欠

損症は我が国で発見された代謝異常であるが、CD36欠損症ではBMIPPの取り込み自体が欠損しており鑑別は容易である。

2) 自然歴・予後について

TGCV患者の心症状の出現は、平均55才である。TGCV患者会からの情報では平均療養期間は10年である。上述の調査では、診断時平均は64才であり、死亡時平均は、67才であった。すなわち、TGCVにおいても他の希少難病と同様、診断遅延の問題があり、診断後は数年で死の転帰に至っている。また、2018年から2019年の1年間におけるTGCV患者の年間死亡率は、18%であった。我が国の循環器疾患のレジストリ調査、大規模臨床研究などでは、急性冠症候群の退院後2年までの死亡率はSTEMI, NSTEMIでそれぞれ6.3%、5.4%、Stable coronary artery diseaseでは、4年間死亡率は2%程度と報告されている。また、心不全では5年生存率がStage A, B, C, Dでそれぞれ97%、96%、75%、20%と報告されている。これらと比較してもTGCVは極めて重篤な疾患であると考えられる。よって本症のさらなる啓発、治療法開発とともに指定難病化による患者救済が必要であると判断する。

E. 結論

TGCVは成人発症の重篤な心臓難病である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sai E, Shimada K, Aikawa T, Aoshima C, Takamura K, Hiki M,

- Yokoyama T, Miyazaki T, Fujimoto S, Konishi H, Hirano K, Daida H, Minamino T. Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy with Massive Myocardial Triglyceride which was Proven Using Proton-magnetic Resonance Spectroscopy. *Intern Med* 2021 Apr 15;60(8):1217-1220. doi: 10.2169/internalmedicine.6126-20. Epub 2020 Nov 9.
2. 東 将浩, 平野賢一. 中性脂肪蓄積心筋血管症. 画像診断 2021;41(5):428-429.
3. Noguchi H, Yamada S, Hirano K, Yamaguchi S, Suzuki A, Guo X, Zaima N, Li M, Kobayashi K, Ikeda Y, Nakayama T, Sasaguri Y. Outside-in signaling by femoral cuff injury induces a distinct vascular lesion in adipose triglyceride lipase knockout mice. *Histol Histopathol* 2021 Jan;36(1):91-100. doi: 10.14670/HH-18-285. Epub 2020 Nov 24.
4. Hara Y, Zhang B, Suzuki A, Yamaguchi S, Adachi J, Tomonaga T, Yasunaga S, Saku K, Aoyama T, Hirano K. Effect of tricaptin on cardiac proteome in a mouse model for triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *J Oleo Sci*. 2020; 69(12):1569-1577.
5. Onishi T, Nakano Y, Hirano K, Nagasawa Y, Niwa T, Tajima A, Ishii H, Takahashi H, Sakurai S, Ando H, Takashima H, Amano T. Prevalence and clinical outcomes of triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *Heart*. 2021; 107(2):127-134. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317672. Epub 2020 Sep 30.
6. 星 佳佑, 宮内秀行, 平野賢一, 小林欣夫. 中性脂肪蓄積心筋血管症の診断に役立つ臨床的因子の検討. 月刊心臓 2020;52(12):29-35.
7. Kobayashi K, Sakata Y, Miyachi H, Ikeda Y, Nagasawa Y, Shimada K, Nakajima K, Kozawa J, Hao H, Amano T, Yoshida H, Inaba T, Hashimoto C, Hirano K. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6(1):99-104.
8. Miyauchi H, Imori T, Hoshi K,

- Ohyama M, Hirano K, Kobayashi Y. Correlation perspectives for the diagnosis of idiopathic triglyceride deposit cardiomyovascular pathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6(1):33-38.
9. Oishi H, Kondo T, Fujimoto K, Mutsuga M, Morimoto R, Hirano K, Sawamura A, Kazama S, Kimura Y, Shibata N, Kato H, Arao Y, Kuwayama T, Yamaguchi S, Hiraiwa H, Okumura T, Utsui A, Murohara T. Aortic insufficiency associated with Impella that required surgical intervention upon implantation of the durable left ventricular assist device. *J Artificial Organs* 2020; 23(4): 378-382.
 10. Nakano Y, Suzuki M, Hirano K, Ando H, Takashima H, Takahashi H, Amano T. Association of Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy With Drug-eluting Stent Restenosis Among Patients With Diabetes. *JAMA Network Open* 2020; 3(8): e2012583.
 11. Puluca N, Durmus NG, Lee S, Belbachir N, Galdos FX, Ogut MG, Gupta R, Hirano K, Krane M, Lange R, Wu JC, Wu SM, Demirci U. Levitating Cells to Sort the Fit and the Fat. *Adv Biosys* 2020;4:e1900300.
 12. 清水健太郎, 小倉裕司, 高橋弘毅, 和佐勝史, 平野賢一. 極度の低栄養状態における低血糖に伴うリフィーディング症候群. *学会誌JSPEN* 2020;2:95-102.
2. 学会発表
1. 新規疾患概念 中性脂肪蓄積心筋血管症の診断と治療法開発、平野賢一、第 5 回国際共同臨床研究推進シンポジウム、2021/2/24、国内、口頭
 2. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) –1 日でも早くこの難病を克服する–、平野賢一、第 7 回 JFAS (Japan/Joy of Fatty Acid Secrets/Society)、2021/2/7、国内、口頭
 3. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) –この難病を 1 日でも早く克服する–、平野賢一、AIMS Cardiac Imaging 2020、2020/12/26、国内、口頭
 4. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の治療法の開発、平野賢一、第 18 回日本機能性食品医学会総会、2020/12/19、国内、口頭
 5. 我が国で見いだされた新規難病 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) を 1 日でも早く克服する、平野賢一、第 30 回日本心臓核医学会学術大会、2020/12/19、国内、口頭
 6. 我が国で見いだされた新規難病 中性脂肪蓄積心筋血管症を 1 日でも早く克服する、平野賢一、第 5 回 J C V A 学術集会、2020/6/20、国内、口頭
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし