

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）の病態解明並びに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。昨年度、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。結果、全国50施設でTGCVが診断可能となった。累積診断数は490例、内70例が既に死亡していた。指定難病化に向けて関係学会との連携活動を行い、診断基準2020並びに重症度分類は、一般社団法人日本核医学会において学会承認された。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いる。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
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

後岡 広太郎	国立大学法人東北大学・大学病院・特任准教授
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
山本 一博	国立大学法人鳥取大学・医学部・教授
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。診断基準必須項目である心筋

生検、心臓 CT/MRS についてカットオフ値について検討した。

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

3. 疾患啓発のためのホームページ公開  
奥村、中野を中心に作成する。

### (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

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 を昨年度策定している。

#### 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. TGCV 診断基準 2020 の feasibility について

全国 50 施設で本症が診断されていた。累積診断数は 491 例、内 70 例が既に死亡していた。前年度調査の 27 施設から診断可能施設は大きく増加した。

#### 6. 原発性 TGCV に認められた新しい足細胞異常 (Podocytopathy)

1 家系、兄弟の 2 例。心筋細胞内の著明な脂肪蓄積を伴う心不全例。両者とも拡張型心筋症様の病態を呈する。BMIPP の洗い出し率は著減している。幼少時から高 CPK 血症、蛋白尿を認め、ベッカー型筋ジストロフィー疑いとして経過観察されていた。兄が心臓移植登録のために入院した際に原発性 TGCV と診断しえた。過去の腎生検標本を評価し、足細胞の Foot Process の不均一な異常を観察した(長澤らが Kid International Report に報告)。

#### 7. 新規原発性 TGCV 症例の同定

50 才代男性、拡張型心筋症様の心不全で発症した。BMIPP 心筋シンチグラフ洗い出し率の著明な低下、心筋生検における著明な細胞内脂肪蓄積、末梢血多核白血球の典型的 Jordans 異常を認め原発性 TGCV と確定診断した。両親は九州の同じ村の出身であった。患者は ATGL 遺伝子の

新規変異のホモ接合体であった。心臓外症状として難聴を認めた。筋力低下は認めていない (LC705680 として登録)。

#### 8. ATGL 変異を持たない原発性 TGCV 1 家系の同定

九州の一家系、兄妹の 2 例。いずれも壮年期に既に死亡している。典型的 Jordans 異常あり。心筋生検で著明な心筋細胞内脂肪蓄積を認める心不全を呈していた。妹は血液透析を行っていた。

#### 9. 必須項目 心筋生検のカットオフ値について

脂肪滴のバイオマーカーであるペリリピン 2 (PLIN2) 染色の有用性について検討した。パラフィン切片で検査可能であり Feasibility は高いと考えられた。陽性面積率 50%以上を示すスコア 3 では、原発性 TGCV の可能性が高いことが示唆された。

#### 10. 必須項目 心臓 CT のカットオフ値について

原発性 TGCV において全周性、貫壁性の低吸収域が認めらること、その CT は平均 22-25HU 程度であることが報告されている (H21 年度 難治性疾患克服研究事業 報告書。Higashi M, et al. Int J Cardiol. 2015)。

今回、Common disease である糖尿病患者における心筋 CT と比較を行い、明瞭に区別できることが明らかとなった。

#### 11. 必須項目 心臓 MRS のカットオフ値について

これまでの報告は、

健常人コントロール 0.8%程度

高血圧性心臓病 2.1±1.3%

肥大型心筋症 1.1±0.7%

TGCV 実施例 (n=4)は、すべて 4.5%以上であった。

## 1 2. 疾患啓発ホームページ公開

<https://tgcv.org/>において公開した。

## 1 3. 疾患啓発シンポジウム開催

TGCV 患者会、日本医療研究開発機構 TGCV 研究班、一般社団法人 中性脂肪学会と連携して TGCV 克服シンポジウム「TGCV の指定難病化を目指して」を、2021 年 12 月 4 日、開催した（国立循環器病研究センターとオンラインのハイブリッド開催）

## 1 4. 治療について

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）。2022 年 2 月、国内製薬企業により心血管イベントを主要評価項目とする IIb/III 相試験が開始された（jRCT2051210177）。

## 1 5. 指定難病要件について

### 1. 患者数

491 名（内、死亡 70 名）令和 3 年 12 月、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。重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

### 7. 学会承認

一般社団法人 日本核医学会から学会承認を得た。

## D. 考察

### 1) TGCV 診断 必須項目-BMIPP 心筋シンチグラフィについて

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) TGCV 診断基準 必須項目-心筋生検について

PLIN2 染色は、パラフィン切片での実施が可能であり Feasibility が高い。原発性 TGCV においては、カットオフ値の設定が可能である。特発性 TGCV における PLIN2 染色カットオフ値の設定、特異的バイオマーカーの探索は今後の課題である。

#### 3) TGCV 診断基準 必須項目-心臓 CT について

原発性 TGCV においては、カットオフ値の設定が可能である。

#### 4) TGCV 診断基準 必須項目-心臓 MRS について

心臓 MRS は、非侵襲的に心筋 TG 蓄積を評価しえる方法として国際的に認められている。一方で本邦においては実施可能施設

設が極めて限られていることが今後の課題である。

#### E. 結論

TGCV は、細胞内 TG 分解障害を起因として心臓血管、骨格筋、白血球、膵臓、腎臓などにおいて、細胞内 TG 蓄積とエネルギー不全を来す難病である。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Aoshima C, Fujimoto S, Kudo A, Kawaguchi Y, Takamura K, Matsue Y, Kato T, Kawamura Y, Kimura S, Kamo Y, Nozaki Y, Takahashi D, Tomizawa N, Hiki M, Kasai T, Nojiri S, Miyauchi H, Hirano K, Shimada K, Murakami K, Minamino T. Clinical significance of 123 I-BMIPP washout rate in patients with uncertain chronic heart failure. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2022; Mar 17. doi: 10.1007/s00259-022-05749-1.
2. Nagasawa Y, Okumura T, Hara Y, Kondo T, Hasegawa M, Ikeda Y, Murohara T, Hirano K. Genetic Deficiency of Adipose Triglyceride Lipase Is Associated With a Novel Type of Podocytopathy. *Kidney International Reports*. 2021; 6(10) 2722-2725. doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.013.
3. 平野賢一. 【特集 インタベ医に知って

- 欲しい新たな冠動脈病変惹起性脂質代謝異常-中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)-】TGCVの疾患概念とTG蓄積型動脈硬化. *Coronary Intervention*. 2021, 17(5) 10-16
4. 平野賢一. 原発性中性脂肪蓄積心筋血管症. *医学のあゆみ*. 2021, 277(5), 418-425.
  2. 学会発表
    1. 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)を如何に診断するか -TGCV診断基準2020、平野 賢一、中性脂肪学会 第1回中性脂肪月間(2021)、2021/12/1～12/24、国内(オンデマンド配信)、口頭
    2. TGCV 研究の今後の展望-レジストリと治療法開発-、平野 賢一、中性脂肪学会 第4回学術集会、2021/12/4、国内、口頭
    3. 希少難病 TGCV 患者さんとの出会い、平野 賢一、中性脂肪学会 第4回学術集会、2021/12/4、国内、口頭
    4. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy -Diagnosis and possible treatment of this novel rare disease entity-、平野 賢一、6th Mahidol-Osaka University Joint Symposium、2021/11/29、国外(オンライン開催)、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11回 MCVI 研究会、2021/10/9、国内、口頭
    6. 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の治療法の開発、平野 賢一、第69回日本心臓病学会学術集会、2021/9/17、国内、口頭
    7. 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の病態と診断、平野 賢一、第69回日本心臓病学会学術集会、2021/9/17、国内、口頭
    8. 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、東海 Web 講演会～TGCV 編～、2021/8/26、国内、口頭
    9. 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62回静岡循環器画像研究会、2021/5/22、国内、口頭
    10. 地域の希少難病患者さんを孤立させないために -中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)をモデルにして、平野 賢一、第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、2021/5/21～5/23、国内(オンデマンド配信)、口頭
    11. 原発性中性脂肪蓄積心筋血管症 Primary Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy、平野 賢一、第7回日本心筋症研究会、2021/4/17、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