

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の医療水準と患者 QOL の向上に資する研究

研究代表者 平野 賢一 国立大学法人大阪大学 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 は、2008 年にわが国の心臓移植待機症例から見いだされた原因不明、治療法未確立、長期の療養を要する希少心臓難病である。当研究班では、2020 年にオールジャパンの研究組織として診断基準 2020 を公開し、疾患啓発に努めている。本診断基準は、(一社)日本核医学会、(一社)中性脂肪学会で学会承認を受けた。2022 年 12 月現在、TGCV は全国 67 施設で診断可能であり、その累積診断数は 640 例。内訳は原発性 TGCV が 11 例、特発性 TGCV が 629 例であった。前者では 6 例が後者では 87 例が死亡していた。日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 TGCV が構築した本症のレジストリを用いたレトロスペクティブ解析の結果、特発性 TGCV の 3 年生存率、5 年生存率はそれぞれ 80.1%、71.8%であった。TGCV の予後は、代表的指定難病である拡張型心筋症のそれと同等であった。本症の可能な限り早期指定難病化と治療法開発の加速が必要である。

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 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・
国際医療協力局グローバルヘルス政策研究センター・センター長
井手 友美 国立大学法人九州大学・大学病院・講師
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・医学研究科・准教授
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
神田 貴弘 日本赤十字社浜松赤十字病院・循環器内科・副部長
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・准教授
中嶋 憲一 国立大学法人金沢大学・先進予防医学研究科・特任教授

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・放射線診断科・職員研修部長
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
松本 直也 学校法人日本大学・医学部・教授
宮内 秀行 国立大学法人千葉大学・医学部附属病院・診療講師
矢崎 義行 東邦大学・医学部・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 67 施設で本症が診断されていた。累積診断数は 640 例、内 93 例が既に死亡していた。前年度調査の 50 施設から診断可能施設は大きく増加した。

6. 特発性 TGCV の予後について

日本医療研究開発機構 難治性疾患政策研究事業 TGCV 研究班が本症のレジストリを構築した (ClinTrials Gov. Identifier: NCT05345223)。2021 年 12 月までに診断された TGCV 症例を登録し、レトロスペクティブにその予後について分析した。Tricaprin/Trisdecanoic acid を用いた栄養療法、食事療法を実施している患者は除外した。年齢、性別、診断日、合併症、非致死性心血管イベント（冠動脈血行再建、脳卒中、心不全入院、除細動器の適切作動）、死亡日及び死因等を登録した。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。収集したデータは、大阪大学医学部附属病院データセンターにおいて、マネジメント、統計解析を行っ

た。本レジストリは、必要に応じて各施設の倫理委員会において承認を得た。

合計 183 例（男性が 76%）の特発性 TGCV 患者が登録された。診断時平均年齢は 64.8 才。冠動脈疾患、心不全、心室性不整脈をそれぞれ 74.9%、71%、26%に認めた。糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病の併存率は、それぞれ 56%、68%、66%、57%であった。平均観察期間は 2.9 年であった。診断後 5 年までに 39 例が死亡（男性 31 例、女性 8 例）した。死亡時平均年齢は 71 才であった。3 年及び 5 年生存率は、それぞれ 80.1%、71.8%であった。死亡した 39 例中、27 例が心血管死、非心血管死が 4 例、残りが不明であった。非致死性心血管イベントが伴わない 3 年及び 5 年生存率はそれぞれ 60.9%、54%であった。非致死性心血管イベントの内訳は、冠動脈血行再建が 21 例、脳卒中が 6 例、心不全入院が 32 例、除細動器の適切作動が 5 例であった。

7. 新たな原発性 TGCV 患者の同定と原発性 TGCV 患者の予後について

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)。

原発性 TGCV 患者は、これまで 11 例が同定されている。日本人 10 例、残りの 1 例は南アジア起源と報告されている。6 例が既に死亡、3 例が心臓移植を受けている。ATGL 変異の内訳は、8 種の変異が 8 家系に認められている。エキソン 2 からイントロン 9 に及ぶ Large deletion が 1 兄弟、1 種の Premature stop codon、3 種の Frame shift 変異、1 種のスプライス異常、2 種の変異である。いずれの変異も ATGL 蛋白の機能を障害する病原性変異であることが分子・細胞生物学的実験により明らかになっている。しかしながら、欧米から報告のある極希少類縁疾患である NLSD-myopathy でも原発性 TGCV と同一変異の存在が報告されており、genotype-phenotype correlation は解明されておらず、原発性 TGCV の発症機構は未だ不明である。一方、特発性 TGCV では、ATGL 蛋白の発現が心筋や末梢血多型核白血球において確認されており、今後の発症要因の解明が必要である。

8. 疾患啓発ホームページ公開

<https://tgcv.org/>において公開している。

9. 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 克服シンポジウムを、2022 年 10 月 15 日、開催した（福岡大学筑紫病院とオンラインのハイブリッド開催）

10. 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 相試験が実施されている（jRCT2051210177）。

11. 指定難病要件について

1. 患者数
640 名（内、死亡 93 名）令和 4 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 心筋シンチグラフィ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ので 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。我々 TGCV 研究班では、日本心臓核医学会の BMIPP 撮像に関するワーキンググループと連携して本測定についての

Recommendation 策定について議論を行っている。

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 陽性面積と BMIPP WR の関連性、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が極めて限られていること、本法はボクセル設定、TG の定量可能範囲が心室中隔に限定されることを課題として認識する必要がある。

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. Hirano K, Miyauchi H, Nakano Y, Kawaguchi Y, Okamura S, Nishimura Y, Onishi T, Fujimoto S, Yamada T, Amano T. Overall survival rate of patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *JACC:Advances*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100347>.
2. Aikawa T, Sai E, Kudo A, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Yokoyama T, Miyazaki T, Fujimoto S, Shimada K, Hirano K, Daida H, Minamino T. 1H-MRS to evaluate improved triglyceride accumulation in idiopathic triglyceride deposit cardiomyovasculopathy after CNT-01 (tricaprin/trisdecanoic acid) administration. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023 Apr 1; 2023(2):22-0370. doi: 10.1530/EDM-22-0370.
3. Yasuhiro Hara, Yoshihiko Ikeda, Hayato Kimura, Shinsaku Shimamoto, Mao Ishikawa, Kuniyoshi Kobayashi, Hironori Nagasaka, Hisashi Shimoyama, Ken-ichi Hirano. A novel homozygous missense mutation in PNPLA2 in a patient manifesting primary triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;34:100960. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.100960.
4. Hirano K, Higashi M, Nakajima K. Remarkable regression of diffuse coronary atherosclerosis in patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *European Heart Journal* 2022; doi: 10.1093/eurheartj/ehac762.
5. 財満信宏, 平野賢一. 血管内の中性脂肪代謝異常と血管疾患との関わりを考える 中性脂肪と血管. *化学と生物*. 2022; 60(12): 627-629.
6. Chen Z, Nakajima K, Hirano K, Kamiya T, Yoshida S, Saito S, Kinuya S. Methods of calculating ¹²³I-β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid washout rates in triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *Ann Nucl Med* 2022;36(11):986-997. doi: 10.1007/s12149-022-01787-9.
7. Miyauchi H, Ono R, Iimori T, Sawada K, Hoshi K, Hirano K, Kobayashi Y. Modified Algorithm Using Total Count for Calculating Myocardial Washout Rate in Single-Photon Emission Computerized Tomography. *Ann Nucl Cardiol* 2022; doi: 10.17996/anc.22-00172
8. Swamy MMM, Zubir MZM, Mutmainah, Tsuboi S, Murai Y, Monde K, Hirano K, Jin T. A near-infrared fluorescent long-chain fatty acid toward optical imaging of cardiac metabolism in living mice. *Analyst* 2022;147(19):4206-4212. doi: 10.1039/d2an00999d.
9. Miyauchi H, Hirano K, Nakano Y,

- Shimada K, Nishikawa M, Yamamoto H, Nakamura A, Miyake A, Aoshima C, Fujimoto S, Nakatani D, Yamada T, Amano T, Nakajima K. ¹²³I-BMIPP scintigraphy shows that CNT-01(tricaprin) improves myocardial lipolysis in patients with idiopathic triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: First randomized controlled, exploratory trial for TGCV. *Ann Nucl Cardiol* 2022; 8(1):67-75. doi:10.17996/anc.22-00167
2. 学会発表
 1. 中性脂肪蓄積心筋血管症 TGCV と糖尿病、CKD -Rare disease is not just a rare disease-、平野 賢一、第 2 回 Cardio-Renal-Diabetes Seminar ～3 診療科の連携を考える～、2023/3/17、国内、口頭
 2. A case of juvenile-onset idiopathic triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) presenting with congestive heart failure、浅原 健人、高橋 徹也、石垣 大河、豊嶋 麻集、片脇 航、齋藤 悠司、豊島 拓、山中 多聞、後岡 広太郎、平野 賢一、第 87 回日本循環器学会学術集会、2023/3/10、国内、口頭
 3. 心不全を契機に診断された中性脂肪蓄積心筋血管症の一例、片山 大樹、嶋本 新作、平野 賢一、日本内科学会第 239 回近畿地方会、2023/3/4、国内、口頭
 4. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) and its nuclear imaging. Nakajima K, Hirano K. European School of Multimodality Imaging and Therapy (ESMIT). 2023/2 (欧州核医学会の E learning 用シンポジウム)、口頭
 5. Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy -Disease concept, pathophysiology, diagnosis and possible treatment of this novel disease entity-、平野 賢一、ハサスディン大学医学部設立記念シンポジウム、2023/1/28、インドネシア・Web、口頭
 6. CT を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の冠動脈壁の性状評価、中山 明子、虎谷 昌保、東 将浩、平野 賢一、第 96 回日本心臓血管放射線研究会、2023/1/21、国内、口頭
 7. 我が国で見いだされた難病 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、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 疾患啓発セミナー、2023/1/19、国内、口頭
 8. うっ血性心不全を呈した若年発症の特発性中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の一例、浅原 健人、高橋 徹也、石垣 大河、豊嶋 麻集、片脇 航、齋藤 悠司、豊島 拓、山中 多聞、後岡 広太郎、平野 賢一、第 175 回日本循環器学会東北地方会、2022/12/3、国内、口頭
 9. TGCV アップデート 2022 年度版、平野 賢一、中性脂肪学会 第 2 回中性脂肪月間 (2022)、2022/10/1～10/31、国内 (オンデマンド配信)、口頭
 10. 原発性中性脂肪蓄積心筋血管症におけ

- る ATGL 遺伝子の新奇な変異、原 康洋、奥村 貴裕、木村 勇人、長澤 康行、近藤 徹、長谷川 みどり、嶋本 新作、堀江 妙子、下山 寿、室原 豊明、池田 善彦、平野 賢一、中性脂肪学会 第 5 回学術集会、2022/10/15、国内、口頭
11. 中性脂肪蓄積心筋血管症 TGCV の病態と診断、平野 賢一、第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2022/7/23、国内、ポスター
12. 中性脂肪蓄積心筋血管症の治療法開発、平野 賢一、第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2022/7/23、国内、口頭
13. 中性脂肪蓄積心筋血管症の冠動脈病理像と心臓移植 50 例の摘出心における検討、池田 善彦、原 康洋、蒔田直昌、平野 賢一、第 54 回日本動脈硬化学会学術集会、2022/7/23、国内、口頭
14. 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)について、平野 賢一、第 62 回東海循環器核医学研究会、2022/7/16、国内、口頭
15. わが国で見いだされた難病、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 32 回日本心臓核医学会総会・学術大会、2022/6/25、国内、口頭
16. 中性脂肪と HDL の制御機構と病態～臨床検査で分かること、まだ分からないこと～、平野 賢一、第 13 回近畿 BM セミナー、2022/6/19、国内、口頭
17. コレステロールと中性脂肪の違いを知ろう！-生活習慣病から難病まで-、平野 賢一、第 392 回生活習慣病研修会、2022/6/8、国内、口頭
18. 我が国で発見された難病、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、静岡共立クリニック新築移転記念講演会、2022/4/24、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
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし