

# Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy

## 中性脂肪蓄積心筋血管症

Hirano KI MD PhD, Ikeda Y MD, Zaima N PhD, Sakata Y MD PhD, Matsumiya G MD PhD  
N Engl J Med 2008;359:2396-2398

### 要約:

2003年、心室頻拍を呈した41歳の男性が入院した。右室心筋の生検標本では、心筋細胞内に中性脂質の沈着を認めた。翌年、この患者はカテコラミン依存性のうっ血性心不全を発症し、左心室補助装置(LVAD)が装着された。その後、上肢の骨格筋萎縮が進行し、筋生検標本では主にタイプI繊維内に脂肪滴が蓄積していることが確認された。なお、血漿中の脂質およびカルニチンのレベルは正常であった。2007年6月、患者は心臓移植を受けた。摘出された心臓の光顕所見では、心筋細胞内にオイルレッドO陽性の多数の空胞を認めた。左室心筋のトリグリセリド含量は、心疾患のない3例の対照群と比較し著しく増加していた。冠動脈の組織切片では、びまん性の内膜肥厚および線維アテローム性病変が認められ、空胞は内皮細胞、中膜の平滑筋細胞、ならびに内膜に局在する泡沫細胞内に観察された。オイルレッドO染色陽性の細胞は、内皮、内膜および中膜に確認された。特筆すべきは、患者のアテローム性冠動脈におけるTG含量が、2例の対照群および2例の虚血性心筋症患者と比べて非常に高かった一方、コレステロール含量には大きな差異が認められなかった点である。

このトリグリセリド沈着の分子機構を解明するために、細胞内トリグリセリド分解に必須の酵素であるadipose triglyceride lipase (ATGL, 別名PNPLA2)の遺伝子配列を解析した。その結果、患者はATGLのエクソン7において一点突然変異(c.865C→T; p.Gln289X)のホモ接合体を保有しており、この変異はFischerらが報告した軽症のミオパチー患者と同一であった。さらに、今回観察された本患者のアテローム性病変は、蓄積脂質がコレステロールではなくトリグリセリドであること、脂質を蓄えた細胞が動脈壁の全層に広く分布していること、ならびに患者の血漿中トリグリセリドレベルが正常であったことから、“従来の病態とは一線を画す”異例のものであることが示唆された。これらの表現型は、ATGLの変異に起因している可能性が高いと考えられる。

### 図. 患者から採取した生検標本のオイルレッドO染色およびトリグリセリドとコレステロールの測定

A: 萎縮した腕から採取された筋生検標本。主にタイプI繊維に脂肪滴が確認される(スケールバー: 40 μm)。

B: 心臓移植を受けた患者の摘出心。心筋細胞の細胞質内に多数の空胞が認められる(スケールバー: 40 μm)。

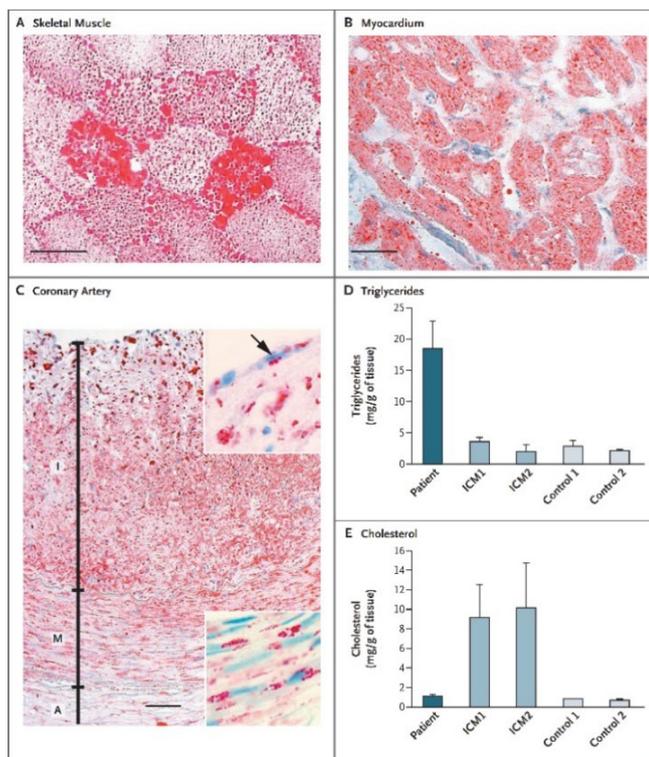
C: 摘出心から採取された冠動脈の組織切片。中性脂質が内皮、内膜(I)および中膜(M)に蓄積している。また、中膜に存在する内皮細胞(上部挿入図、矢印)と平滑筋細胞(下部挿入図)が染色された脂質に満たされている様子が示されている(スケールバー: 50 μm)。「A」は外膜。

D: 本例、虚血性心筋症の被験者2名(ICM1およびICM2)、および非心疾患で死亡した2名の対照被験者から採取された冠動脈標本におけるトリグリセリド含有量。

E: 同標本におけるコレステロール含有量。Tバーは標準偏差。

#### References:

1. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006;312:734-7.
2. Fischer J, Lefèvre C, Morava E, et al. The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 2007;39:28-30.
3. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
4. Schweiger M, Schoiswohl G, Lass A, et al. The C-terminal region of human adipose triglyceride lipase affects enzyme activity and lipid droplet binding. *J Biol Chem* 2008;283:17211-20.



## コメント：

長い間温め続けてきたこのレター論文を、ついにご紹介することにした。Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy というタイトルの 1 例報告という形式から、多くの読者は「ほう、こんな患者さんもいるのか。」といった程度の認識だったのではないだろうか。しかしながら、読み返すほどに、その中には示唆に富んだ様々な情報が散りばめられていることに気づかされるのである。

本稿が発表されてから 17 年が経過した現在、この病態に関する研究は飛躍的に進展しており、それに伴い得られた知見も一層深まっている。以下にその概要をまとめる。

Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy (TGCV, 中性脂肪蓄積心筋血管症) は、2008 年に日本の心臓移植待機患者から発見・提唱された新しい心血管疾患である。心筋細胞や血管平滑筋細胞にトリグリセリド (TG) が蓄積し、その結果、心不全、不整脈、冠動脈硬化などを呈する。細胞内 TG 分解障害により、蓄積した TG による脂肪毒性と、長鎖脂肪酸 (long-chain fatty acid: LCFA) の不十分な供給によるエネルギー不全を引き起こすと考えられている。TGCV は、細胞内 TG 分解酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) の遺伝的欠損による原発性 TGCV と、遺伝的原因が明らかでない特発性 TGCV に分類される。TG が異所性に細胞内へ蓄積するという特徴を持つが、血清 TG 値や体格指数 (body mass index: BMI) は診断の直接的な手がかりにはならない。

TGCV 患者の多くは青年期以降に心症状が現れ、長期の療養が必要となる。進行する動悸、息切れ、労作時呼吸困難、咳嗽、易疲労感、浮腫、体重増加、頻尿などの心不全症状を訴える。本症の冠動脈病変はびまん性であることが特徴であり、狭心症は労作時のみならず安静時や夜間にも生じる。ニトログリセリンや亜硝酸剤が奏効しないこともある。また、不整脈による脈の欠滞、動悸、意識消失発作をきたすことがある。心肺停止の既往をもつ患者も多く、突然死例の報告もある。エネルギー不全症状として、全身倦怠感、冷感、空腹時の易疲労感が挙げられる。心血管以外の臓器障害として、耐糖能異常や慢性腎臓病を合併する。原発性 TGCV では骨格筋ミオパチー (軽症～重症) を呈し、感音性難聴をもつ症例も報告されている。TGCV は近年認知度が高まってきたものの、剖検例からの推定患者数が 4～5 万人であるのに対し、確定診断数は現在約 1,000 例と大きく乖離しており、診断遅延、別診断、未診断が大きな問題となっている。患者の多くは心不全、狭心症、不整脈、骨格筋ミオパチーなどに対する標準治療を受けているが、治療抵抗性を示すことが多く予後不良である。

欧州最大の希少疾患ネットワーク Orphanet の最新情報では、TGCV 全体、原発性 TGCV、特発性 TGCV の 3 病態が疾患単位として登録されている (ORPHA コード: 692305, 565612, 692296)。さらに、本症の診断基準は、中性脂肪学会、日本核医学会、日本冠疾患学会、日本心血管インターベンション治療学会から承認を受け、第 89 回日本循環器学会学術集会で発表された 2025 年改訂版 JCS/JHFS 心不全診療ガイドラインに掲載された。

本稿の持つ「凄み」

### 1. タイトル

「Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy」という医学用語は、それ以前には存在しなかったものであり、「Cardiomyovasculopathy」に至っては完全に造語である。著者はわずか 1 例の報告をもって、この病態を新規疾患概念として提示している。その後の研究進展を鑑みると、その判断は慧眼そのものであった。

## 2. 血漿カルニチンに関する記載

カルニチンの言及に疑問を抱く読者もいるかもしれないが、本症の鑑別診断には各種のカルニチン代謝異常症が含まれる。さらに、後に策定された診断基準の必須項目である心筋シンチグラフィにおける<sup>123</sup>I-BMIPPの洗い出し率低下とも深く関連するのである。

## 3. 残余リスクとしての中性脂肪に着目

発表された2008年当時、脂質の代表といえば「コレステロール」であり、コレステロール低下療法全盛期にあった。その状況下で、(観察結果が物語っているとはいえ)もう一つの脂質である「中性脂肪」に着目したことは比類なき洞察であった。

※本稿掲載ページ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0805305> の右欄, MORE LIKE THIS には、ここ数年で続々とでてきた中性脂肪に関する臨床研究が紹介されている。これにより、その意味がご理解いただけるかと思う。ただし、これらの研究はいずれも血中中性脂肪をターゲットにしている点で、本稿の提示する概念にはまだ到達していないと考えている。

## 4. 動脈硬化の新たな仮説を提示

Ross の“**Response to Injury (障害反応説)**”を知らぬ循環器内科医はさすがにいないだろう。すでに学生講義で定説として解説されるほど広く認識されているが、動脈硬化進展のメカニズムの説明には、もう一つ欠かすことのできない視点として、Williams と Tabas が提唱した“**Response to Retention (蓄積説)**”がある。前者は、動脈硬化が内皮細胞の炎症を起点とする一方で、後者は必ずしも炎症を必要としない点が特徴である。そして本稿では、第3のメカニズムとして、“**細胞内 TG 分解障害**”という新たなコンセプトを提示したのである(本文にある引用文献3.はそのためである)。

つまり、本稿は稀有な病態を呈した1例の報告にとどまるものではなく、「49行に凝縮された、心臓病の病態解明へと繋がる一つの道標」と呼ぶに相応しい内容である。私自身、2016年から本症の疾患研究に携わる中で、発見・提唱者の平野賢一先生とエディターが交わした、投稿から掲載までのエピソードを直接伺う機会に恵まれた。その際、紙面には反映されない現場での厳しいやり取りや、公表に向けた妥協のない調整に注がれる熱意に触れ、本稿が持つ意義の深さを一層実感した。

その後の研究成果は、本稿に提示された概念の価値を裏付けるものであり、N Engl J Med 誌が医学界最高峰と称される理由を改めて実感した一編である。

千葉大学医学部附属病院循環器内科  
宮内秀行