

透析導入時に低心機能があり、 診断に至った中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy : TGCV) の一例

横田純之介^{1)*}, 植村倫行¹⁾, 黒田彩加¹⁾, 杉山史子¹⁾, 岩切太幹志¹⁾,
久永修一¹⁾, 鬼塚久充²⁾, 今村卓郎²⁾

1) 社会医療法人同心会 古賀総合病院 腎臓内科

2) 同 循環器内科

A case of Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy identified at the initiation of hemodialysis

Junnosuke Yokota¹⁾, Noriyuki Uemura¹⁾, Sayaka Kuroda¹⁾, Fumiko Sugiyama¹⁾, Takashi Iwakiri¹⁾,
Shuichi Hisanaga¹⁾, Hisamitsu Onitsuka²⁾, Takuro Imamura²⁾

1) Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Koga General Hospital.

2) Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Koga General Hospital.

【要旨】

49歳男性、45歳で慢性心不全、腎機能障害 (sCr : 1.78 mg/dL)、血糖管理不良 (HbA1c : 10.0%) を認め、心臓カテーテル検査で虚血性心疾患および弁膜症は否定され、特発性拡張型心筋症と診断された。49歳時、全身浮腫と腎不全の増悪 (sCr : 8.65 mg/dL) を認め、当科に透析導入のため入院した。心エコーで心房・心室拡大と著しい壁運動低下 (LVEF : 25.8%) を認めた。透析導入により胸水は消失し、心不全症状は改善したが左心機能低下 (LVEF : 30.9%) は持続した。冠動脈CTで有意狭窄はなく、タリウム心筋シンチグラフィで虚血所見を認めなかった。心筋 ¹²³I-β-methyl-P-iodophenyl-pentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP) シンチグラフィで wash out rate の著明な低下 (10% 未満) を認め、中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy : TGCV) と診断した。原因不明の心不全合併透析患者では TGCV の潜在的存在を疑い、積極的に精査を行うことが推奨されると考えられた。

【Keywords】

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV), 心筋 ¹²³I-BMIPP シンチグラフィ, 血液透析, 低心機能

I. 緒言

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) は 2008 年に本邦の平野ら¹⁾により提唱された新しい疾患概念である。TGCV は中性脂肪 (Triglyceride : TG) が心筋や血管などに異常に蓄積することで脂肪毒性やエネルギー不

全を生じ、心筋症や重症心不全を引き起こす予後不良²⁾の難病である。大西ら³⁾は、血液透析患者 654 人において 17 人 (約 2.6%) で本疾患が認められ、かつ本疾患が透析患者の心血管死亡率および転帰と有意かつ独立して関連していたと報告している。しかし、九州ではまだ本疾患の報告は少なく、TGCV 研究班によ

受付日 : 2024.8.23 / 受理日 : 2024.10.16

* 連絡先 : 〒 880-0041 宮崎県宮崎市池内町数太木 1749-1 古賀総合病院 腎臓内科
tel : 0985-39-8888 fax : 0985-39-0067 yokota_junnosuke@kurume-u.ac.jp

表 1 臨床検査所見

<尿一般・沈渣>		<生化学所見>					
尿蛋白(4+)		AST	11	U/L	TG	52	mg/dL
尿潜血(2+)		ALT	17	U/L	HDL-C	44	mg/dL
赤血球1~4/HPF		ALP	91	U/L	LCL-C	65	mg/dL
白血球1~4/HPF		LDH	292	U/L	CK	826	IU/L
硝子円柱(-)/HPF		γ-GTP	28	U/L	Amy	66	IU/L
上皮円柱0-1/全視野		TP	6.5	g/dL	BG	191	IU/mL
推定尿蛋白 12.79 g/gCr		Alb	3.0	g/dL	HbA1c	8.9	%
		BUN	70.2	mg/dL	Fe	32	μg/dL
		Cr	9.40	mg/dL	Ferritin	221.5	ng/mL
<血算>		UA	7.3	mg/dL	TIBC	248	μg/dL
WBC 11500	/μL	Na	140	mEq/L			
Hb 11.5	g/dL	K	3.5	mEq/L	末梢血メイギムザ染色: 典型的Jordans異常なし		
Plt 20.3 × 10 ⁴	/μL	Cl	100	mEq/L			
		cCa	7.7	mg/dL			
		P	6.6	mg/dL			
		CRP	0.35	mg/dL			
		eGFR	5.5	mL/min/1.73m ²			

ると宮崎県では報告がなかった。今回、比較的若年の糖尿病合併透析患者において、透析導入期に低心機能が存在し、TGCvの診断に至った一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症例

【患者】49歳、男性

【主訴】呼吸困難感

【既往歴】小児喘息、45歳時に慢性心不全の急性増悪

【家族歴】父：恒久的ペースメーカー挿入後、母：糖尿病（透析歴なし）、心不全による突然死や透析導入患者はなし

【生活歴】喫煙歴：なし、飲酒歴：機会飲酒

【現病歴】X-23年の健康診断で初めて高血糖および肥満（BMI 29.0）を指摘されたが、放置していた。X-4年11月から夜間臥位での寝苦しさを自覚するようになった。12月には乾性咳嗽と呼吸困難感を訴え近医を受診し、両肺野に wheeze を聴取し気管支拡張薬を処方されたが改善は得られなかった。X-3年1月、起座呼吸と両下腿浮腫が出現した。血液・尿検査で sCr：1.78 mg/dL、HbA1c：10.0%、尿蛋白（2+）、尿潜血（1+）、尿沈渣：円柱所見（-）と腎機能障害と血糖管理不良を認めた。また、両側胸水と左室拡張（LVDd：58.4mm）およびびまん性壁運動低下（LVEF 32%）を指摘された（弁膜症なし）。心臓カテテル検査では seg#7 に 50% 狭窄を認めるのみで有意狭窄はなく、特発性拡張型心筋症による慢性心不全の急性増

悪と診断された。体液管理を中心に治療が行われ、心不全症状は軽快するも、腎機能は改善しなかった（sCr：2.29 mg/dL）。退院後、外来通院を継続し、経時的な腎機能増悪（sCr：2.42 mg/dL（X-2年）→3.77 mg/dL（X-1年））を来していた。X年、全身性浮腫を主訴に近医を受診し、両側胸水貯留、慢性腎不全の増悪（sCr：8.65 mg/dL）を認めたため、血液透析導入目的に10月上旬に当科に入院した。

【入院時現症】身長 171.2 cm、体重 63.2 kg、体温 37.4℃、血圧 154/100mmHg、脈拍 107 回/分、眼瞼結膜軽度蒼白、眼球結膜黄疸なし。眼底所見：両眼ともに網膜出血、軟性白斑が多発。（両眼糖尿病網膜症：新福田分類 B1）

心音：S1（→）、S2（→）、S3（-）、S4（-）呼吸音：両肺野に coarse crackles 聴取、腹部平坦・軟、圧痛なし、腸音：正常、両下腿圧痕性浮腫（++）、足背動脈触知良好、四肢の感覚の鈍麻はなかった。

【入院時検査所見（表1、図1A、1B、1C）】

検尿では高度の尿蛋白および尿潜血（2+）を認めたが、円柱を認めなかった。血液検査では白血球の上昇と軽度の貧血を認め、低アルブミン血症を認めたが、脂質は正常範囲内であった（スタチン投与あり）。HbA1c は 8.9% と血糖管理不良であった。臨床経過からは糖尿病性腎症を原疾患とする末期慢性腎不全（sCr：9.40 mg/dL、eGFR：5.5 mL/min/1.73m²）と考えられた。腹部エコーでは両腎ともやや萎縮を認めるが、表面は平滑で皮髄境界は比較的明瞭であった。心電図では V4-6 の T 波の陰転化を、胸部 X 線検査では

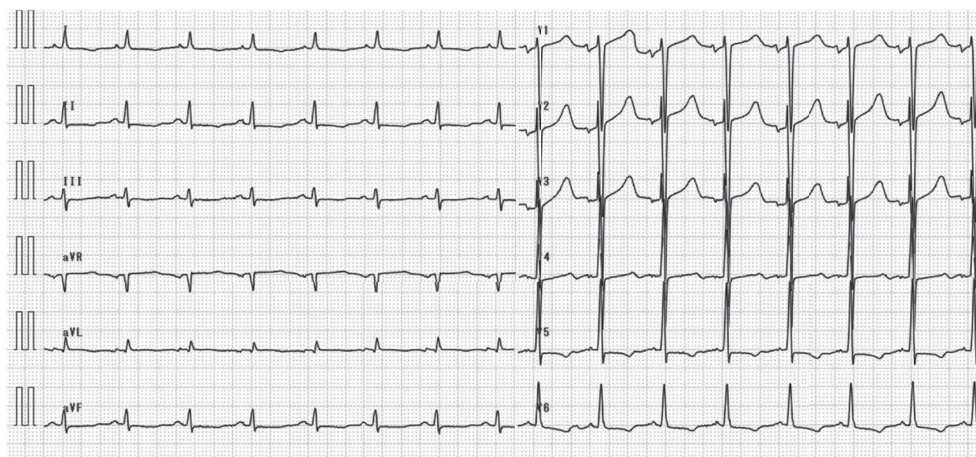


図 1 A 心電図検査



図 1 B 胸部 X 線検査

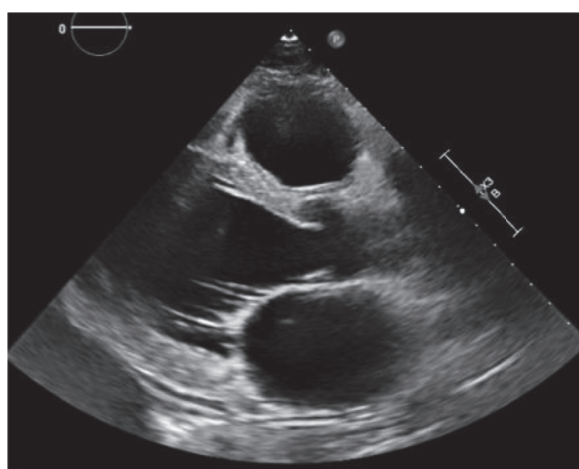
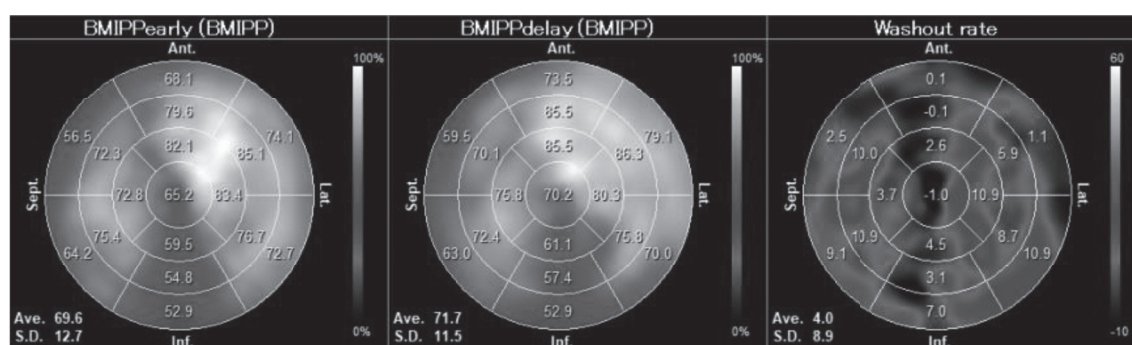


図 1 C 入院時心エコー

【心臓超音波検査】

AoD	35.1	mm
LAD	47.6	mm
IVSthd	10.1	mm
LVDd	63.4	mm
LVDs	55.5	mm
LVPWthd	10.6	mm
LVEF	25.8	%

心不全を起こしうる弁
膜症：なし

図 2 心筋 ^{123}I -BMIPP シンチグラフィ

本症例では ^{123}I -BMIPP の洗い出し率 (wash out rate ; WR) は大部分で 10% 未満で、
TGCV の必須項目を満たしていた

CTR : 59.2% で両側胸水貯留を認めた。心エコーでは心房および心室の著しい拡大 (LAD : 47 mm, LVDd : 63.4 mm) およびびまん性の著しい左室壁運動低下 (LVEF : 25.8%) と機能性僧帽弁閉鎖不全症を認めた。心筋の肥厚や菲薄化は認めなかった。(図 1 A, 1 B, 1 C)

【臨床経過】

著しい低心機能合併の腎不全のため、バスキュラーアクセスについては上腕動脈表在化を選択して血液透析導入を行った。除水により胸水は消失し心不全症状は改善したが、左心機能低下は持続 (LVEF : 30.9%) した。冠動脈 CT 検査を行ったが有意狭窄は認めず、

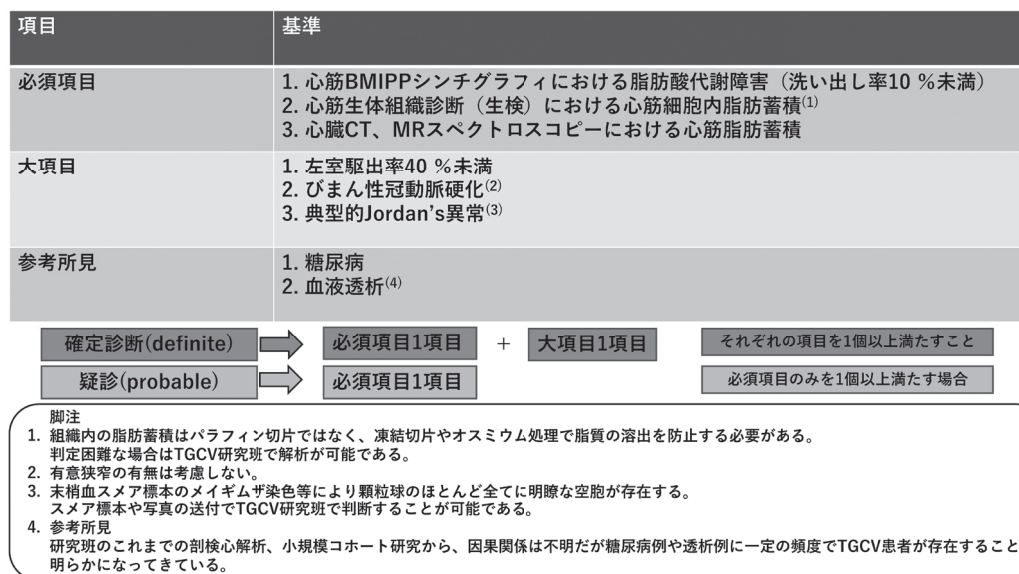


図3 中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準（文献5より引用・改変）

タリウム心筋シンチグラフィでも心尖部に一部虚血を認めるものの、びまん性の心筋虚血は認めなかった。原因不明の左心不全精査のため心筋¹²³I-BMIPPシンチグラフィを行ったところ、¹²³I-BMIPPの洗い出し率は10%未満と著しく低下していた（図2）。本例の左心機能低下の原因として、TGCV研究班の提唱する診断基準⁴⁾（図3）の必須項目および大項目1項目を満たすことからTGCVと診断した。

Ⅲ. 考察

TGCVは2008年に我が国の心臓移植待機心不全例から見出された成人発症の新規疾患概念である¹⁾。正常人においては、血中の中性脂肪は血中リパーゼによって長鎖脂肪酸（Long chain fatty acids：LCFA）に分解されて細胞膜を透過し、細胞内に取り込まれた後、長鎖脂肪酸とグリセロールが結合して中性脂肪に再変換される。再変換された細胞内の中性脂肪は必要時に細胞内リパーゼを介して再度LCFAに分解され、ミトコンドリアに取り込まれた後、 β 酸化によりATP産生に利用される（図4左）。しかし、本疾患では細胞内リパーゼの活性が欠損または著しく低下しているため細胞内において分解されないTGが異常蓄積すると考えられている。

実際、TGCV症例の心筋組織像については、光学顕

微鏡像ではオイルレッドO染色でTG異常蓄積が観察され（図5）、電子顕微鏡像では心筋細胞内に蓄積した中性脂肪滴が確認されている（図6）。その一方、心筋ミトコンドリアにはLCFAが供給されないためATP産生に支障を来すようになると考えられる（図4右）。結果、心筋細胞において脂肪毒性とエネルギー不足が同時に生じることで心筋障害が発生し、心不全の発症に至ると考えられている^{4),9)}。

TGCVにおいては、TGが異所性に細胞内に蓄積することが特徴で、血清TG値や体格指数（Body mass index）、メタボリックシンドロームの有無などは診断的価値はない¹⁰⁾。しかしながら心筋症の原因精査のための心筋生検はリスクが高い。このため、TGCV研究班の報告によるとTGCVの確定診断を受けた症例の9割以上が心筋¹²³I-BMIPPシンチグラフィによる細胞内のTG代謝異常の証明が診断の根拠となっていた¹¹⁾。

心筋¹²³I-BMIPPシンチグラフィは、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¹²³I-BMIPPを利用している点が大きな特徴である。TGCVにおいては、心筋細胞内にとりこまれた長鎖脂肪酸が代謝されない病態があり、¹²³I-BMIPPの洗い出し率（wash out rate；WR）の低下として捉えることが可能である。WRに影響を及ぼす鑑別疾患は存在するものの、現在までにTGCV患

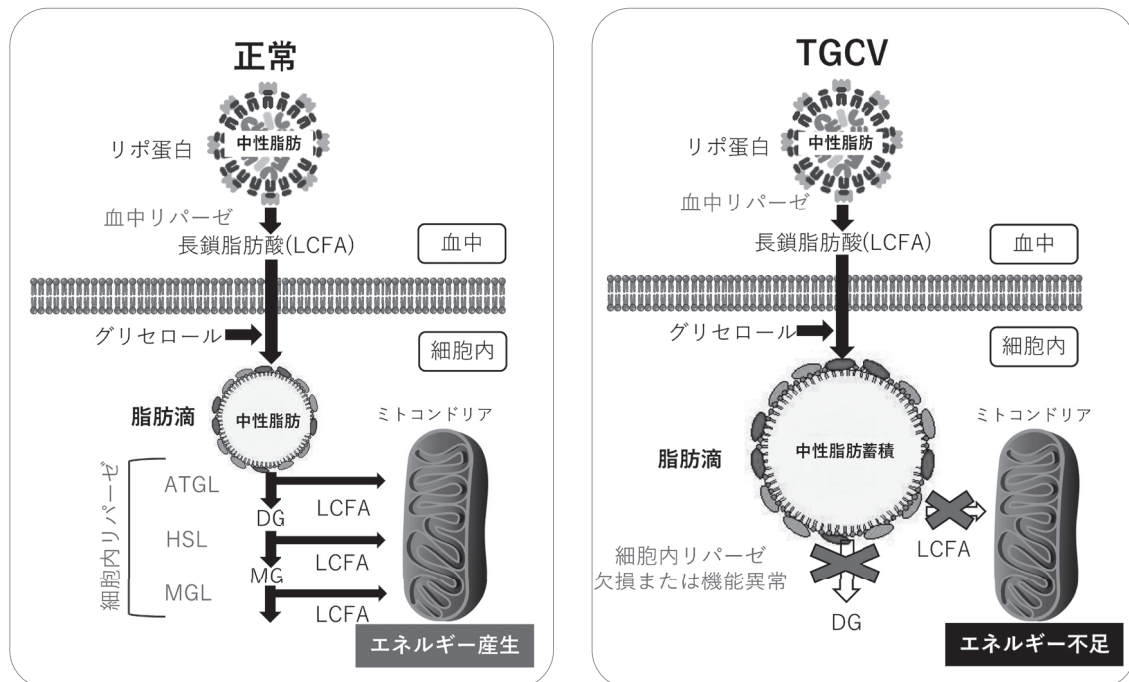


図4 中性脂肪の代謝経路の正常と TGCV 症例 (文献6より引用)

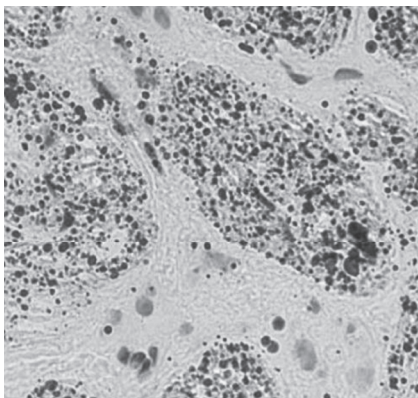


図5 心筋生検標本心筋細胞の脂肪蓄積 (文献7より引用)

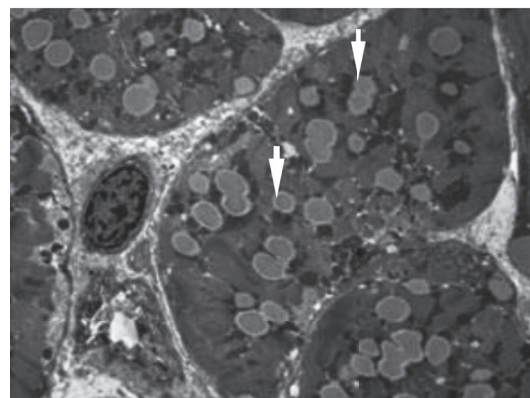


図6 心筋脂肪滴電子顕微鏡像 (文献8より引用)

者を除いて ^{123}I -BMIPP WR<10% に著しく低下したという報告はなく、TGCV の診断におけるカットオフ値として ^{123}I -BMIPP WR<10% を用いることは適切であると報告されている¹⁰⁾。本症例の確定診断にも ^{123}I -BMIPP WR<10% を認めたことをその根拠とした⁴⁾。

TGCV 研究班の報告によると、2020 年 12 月時点で累積診断数は 336 例で、その内透析患者は 14% を占めていた¹¹⁾。この臨床的事実は維持血液透析患者で心不全を来す患者の相当数に潜在的な TGCV 患者が存在している可能性を示唆するものである。本症例においては、慢性腎不全の原因として、糖尿病歴が長く、

ネフローゼレベルの蛋白尿および糖尿病網膜症を合併しており、糖尿病性腎症が存在していた可能性が高い。その一方で、TGCV によってポドサイトの障害を生じる可能性も報告されており¹²⁾、CKD の一因となっていた可能性も否定できない。

透析導入に至るまで弁膜症や冠動脈疾患を疑わせる症状はなく、実際、導入前の心臓カテーテル検査でも明らかな弁膜異常や有意な冠動脈狭窄は認めなかった。その一方で心機能は 40 歳台と比較的若年でありながら EF 25.8% と高度に低下していた。遺伝性心筋症の家族歴はなく、経過からは特発性拡張型心筋症による心不全と診断されていた。当症例は、心筋

症例報告

¹²³I-BMIPP シンチグラフィを施行したことで TGCV と診断できた。また、本症例では原発性 TGCV に必発とされる典型的 Jordans 異常（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（90%以上）に大きさ $1\mu\text{m}$ 以上の明瞭な空胞が複数個存在）を認めず、特発性 TGCV と診断した⁴⁾。

TGCV は新しい疾患概念でありまだ認知度が低いのが現状である。今後、診断技術の進歩や認知度の向上に伴い、症例数が増加する可能性があると思われる。実際、2022 年時点で累積診断数は 812 例に増加¹³⁾し

ている。本例のように透析導入後に診断される症例も少なくなく、導入時に心不全を合併している透析患者において、積極的に TGCV を疑い、心筋 ¹²³I-BMIPP シンチグラフィ検査を試みる必要があると考えられた。今後、症例を蓄積し TGCV に対する治療薬開発などの研究を深めるためにも、本疾患の未診断者を積極的に診断していくことが重要と思われる。

利益相反
なし

【参考文献】

- 1) Hirano, Ken-ichi. "A Novel Clinical Entity: Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy Implications and Perspectives from "Obesity of the Heart"." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 16.5 : 702-705, 2009.
- 2) Ken-ichi Hirano, Hideyuki Miyauchi, Yusuke Nakano, et al. "Overall survival rate of patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy." *JACC: Advances* 2.4: 100347.2023.
- 3) Onishi T., Nakano Y., Hirano K., et al. "Prevalence and clinical outcomes of triglyceride deposit cardiomyovascularopathy among hemodialysis patients". *Heart*. 107:127-134.2021.
- 4) Kobayashi, Kunihi, Yasuhiko Sakata, Hideyuki Miyauchi, et al. "The diagnostic criteria 2020 for triglyceride deposit cardiomyovascularopathy." *Annals of Nuclear Cardiology* 6.1 : 99-104.2020.
- 5) 厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業「TGCV の診療体制の構築」研究班 成果報告 2020 年度版—診断基準 2020・分類・鑑別診断— https://tgcv.org/assets/pdf/report_01.pdf
- 6) 厚生労働省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研究班. TGCV 疾患概念—3. 症状— <https://tgcv.org/about-tgcv.html>
- 7) 厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業「TGCV の診療体制の構築」研究班 成果報告 2020 年度版——診断基準 2020・分類・鑑別診断—疾患概念 1—概要 https://tgcv.org/assets/pdf/report_01.pdf
- 8) 診断の手引き 中性脂肪蓄積心筋血管症 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/143061/201415021B_upload/201415021B0014.pdf
- 9) Ikeda Yoshihiko, Mikio Shiba, Hiroyuki Yamamoto, et al. "Distinct myocardial triglyceride lipolysis pathways in primary and idiopathic triglyceride deposit cardiomyovascularopathy." *ESC Heart Failure* 11.2: 1275, 2024.
- 10) Hideyuki Miyauchi, Takashi Iimori, Keisuke Hoshi, Masayuki Ohyama, Ken-ichi Hirano, Yoshio Kobayashi "Correlation perspectives for the diagnosis of idiopathic triglyceride deposit cardiomyovascularopathy." *Annals of Nuclear Cardiology* 6.1:33-38.2020.
- 11) 厚生労働省科学研究費補助金（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「5. 診断基準 2020 を用いた症例数、生死等の調査」 https://tgcv.org/assets/pdf/report_02.pdf
- 12) Yasuyuki Nagasawa, Takahiro Okumura, Yasuhiro Hara, et al. *Kidney International Reports* 6:2722-2725. 2021
- 13) 厚生労働省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研究班 ホームページ: <https://tgcv.org/>