

# 〈連載〉 症例検討

## 脂質代謝異常症 への 多角的アプローチ 100

# 高度インスリン抵抗性と特徴的な脂肪分布の異常から脂肪萎縮性糖尿病が疑われた1例

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)

中山 良朗

同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 伊波多賀子

同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 講師 池間 朋己

同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授 益崎 裕章

### はじめに

脂肪萎縮症は、全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、特定の領域に限局して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症に分けられる。極度の脂

肪萎縮が原因で発症する糖尿病および脂肪萎縮に合併する一連の代謝異常を総称して脂肪萎縮性糖尿病とよぶ。

### 症 例

症例：64歳，女性。

主訴：術前血糖コントロール。

現病歴：31歳時に糖尿病と診断され内服治療開始。脂肪肝があり，高血圧症，脂質異常症に対し内服加療中。血糖コントロール不良のため，51歳時にインスリン導入となったが，その際の尿中CPRは230 $\mu\text{g}/\text{日}$ (BMI 20 $\text{kg}/\text{m}^2$ )であっ



図① 身体所見

た。合併症として糖尿病網膜症は A II (p), 神経障害(下肢のしびれ, 深部腱反射減弱, 自律神経障害あり)を認めていた。64歳時, 白内障に対する術前血糖コントロール目的に入院となった。本人の話では, 30歳頃より部分性脂肪萎縮を認めていた。

既往歴・家族歴:特記事項なし。

入院時現症:身長152.5cm, 体重57.4kg, BMI24.7kg/m<sup>2</sup>, 血圧132/60mmHg, 脈拍88/分・整, 体温36.0℃, 体脂肪率33.4%。下顎, 前頸部, 後頸部に脂肪沈着を認める一方, 上下肢には顕著な脂肪萎縮を認めた(図1)。心肺には異常を認めず, 腹部では肝腫大を認めた。神経学的所見では, アキレス腱反射, 膝蓋腱反射ともに減弱し, 振動覚は上下肢で低下していた。

一般検査所見(図2):空腹時血糖値は221mg/dL, HbA1cは9.9%と血糖コントロール不良であり, 尿中CPRは40μg/日と低下を認めた。メバロチン®10mg/日内服下で脂質コントロールは良好であった。

画像検査(図3):CTで脂肪肝の所見を認めた。

臨床経過:メトホルミン750mg/日と糖尿病食1,400kcalの食事療法で速やかに血糖コントロールは改善し, 注射インスリン総量は82単位/日から66単位/日となった。

約10年前より高度インスリン抵抗性を認め, 尿中CPRは230μg/日から40μg/日と進行性に低下していること, 特徴的な身体所見より, 部分性脂肪萎

尿一般		生化学			
pH	5.5	TP	7.1 g/dL	TG	123 mg/dL
比重	1.022	Alb	4.4 g/dL	LDL-C	93 mg/dL
蛋白	(-)	T-Bil	0.7 mg/dL	HDL-C	49 mg/dL
糖	(1+)	GOT	33 IU/L	TSH	2.3μIU/mL
潜血	(-)	GPT	35 IU/L	FT <sub>3</sub>	2.6pg/mL
ケトン体	(-)	ALP	221 IU/L	FT <sub>4</sub>	1.19ng/dL
微量 Alb	9.5 mg/g・Cre	LDH	233 IU/L	FPG	221 mg/dL
		γ-GTP	38 IU/L	HbA1c	9.9%
血算		BUN	18 mg/dL		
WBC	6,900/μL	Cre	0.56 mg/dL	蓄尿	
RBC	435×10 <sup>4</sup> /μL	Na	141 mEq/L	尿中CPR	40 μg/日
Hb	13.4 g/dL	K	4.3 mEq/L	Ccr	113 mL/min
PLT	22.3×10 <sup>4</sup> /μL	Cl	104 mEq/L		
		Ca	8.9 mg/dL		
		IP	3.7 mg/dL		

図2 一般検査所見

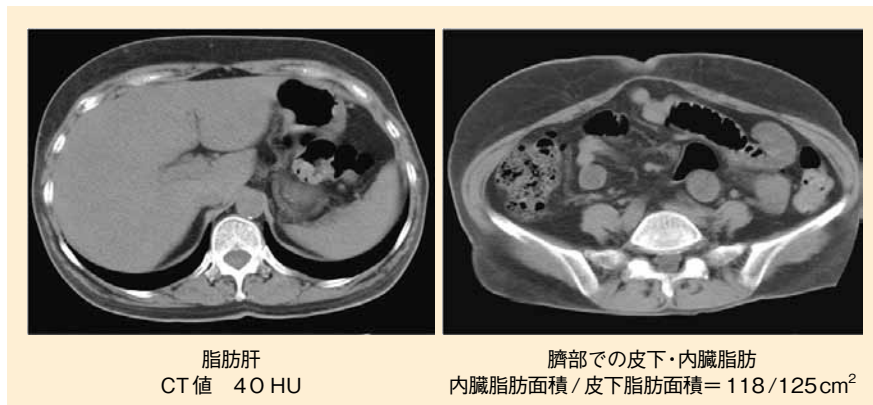


図3 画像検査

縮症を疑った。レプチン11.5ng/mL, アディポネクチン9.6μg/mLと正常範囲であった。

## 考 察

脂肪萎縮症は成因(発症機序)や障害

される脂肪組織の部位, 発症時期によって先天性, 後天性, 全身性, 部分性に分類される。先天性部分性脂肪萎縮症は常染色体優性遺伝で, 原因遺伝子としてLMNA 遺伝子<sup>1)</sup>, PPARγ 遺伝子<sup>2)</sup> およびZMPSTE24 遺伝子<sup>3)</sup>が同定されている。部分性脂肪萎縮症では, 代償

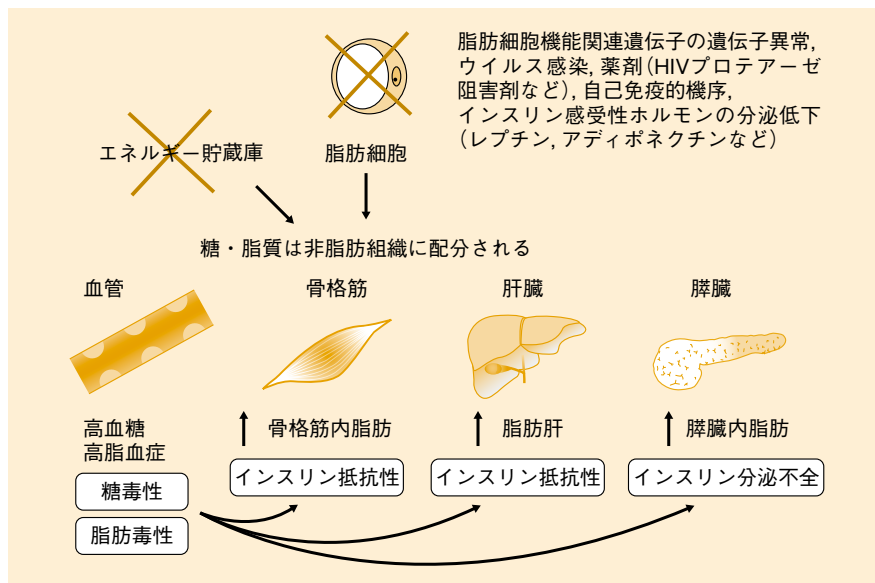


図4 脂肪萎縮症の病態

(文献4より引用)

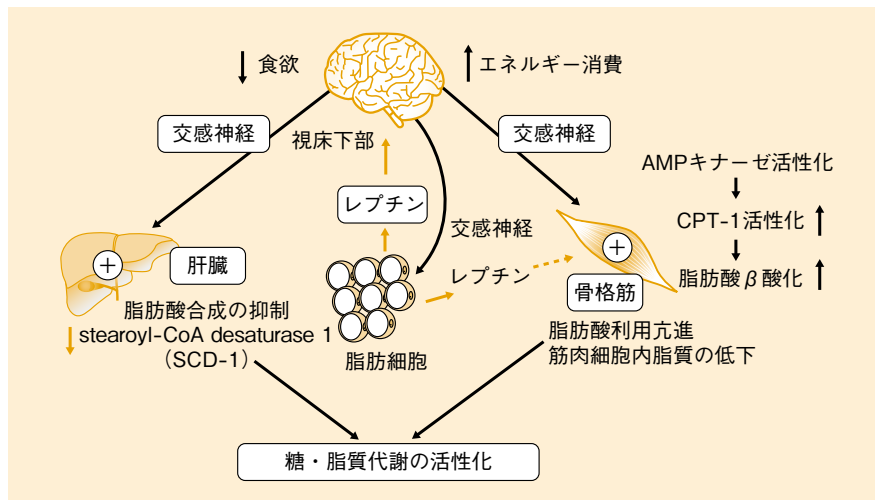


図5 レプチンの作用機序

(文献4より引用)

性に障害部位以外の脂肪組織の増大が認められることが多い。LMNAは核蛋白、ラミンA、ラミンCをコードして

おり、ラミン蛋白の欠如は核機能を障害し脂肪細胞死を招く。後天性脂肪萎縮症の原因としては、脂肪組織の破壊

をもたらす自己抗体やウイルス感染、HIV治療薬であるHIVプロテアーゼ阻害剤などが知られている。病態としては、脂肪組織の減少(消失)により、糖、脂質は血管内、骨格筋、肝臓、膵臓などの非脂肪組織に受動的に再分配される。脂肪毒性、糖毒性、細胞内中性脂肪蓄積などの複合的メカニズムにより、臓器レベル、細胞レベルのインスリン抵抗性(膵臓ではインスリン分泌不全)が惹起される(図4)<sup>4)</sup>。さらに、脂肪組織から分泌されるレプチン、アディポネクチン不足により、インスリン抵抗性や脂質代謝異常、脂肪肝の発症、進展に大きな影響を与える。身体所見では上下肢の脂肪萎縮が顕著であり、代償性に頸部や顔面に脂肪沈着を有する。本症例では部分性脂肪萎縮症に一致した臨床的特徴を認め、レプチン、アディポネクチンはそれぞれ11.5ng/mL、9.6 μg/mLと相対的低値を示し、部分的な脂肪組織の欠如に矛盾しない所見であった。

治療としては、病態から考えると①脂肪組織の欠如→脂肪細胞移植療法、②アディポサイトカイン分泌不全→レプチン補充、③他臓器への脂肪蓄積→チアゾリジン誘導体、がある。①は未確立で、②は全身性脂肪萎縮症では有効性が証明されている(図5)<sup>5-9)</sup>。③は部分性脂肪萎縮症にて有効な例がある<sup>10-14)</sup>。チアゾリジン誘導体は脂肪細胞に出現している核内受容体型の転写因子PPAR γのアゴニストとして作用し、インスリン感受性の高い小型脂肪細胞の増加、肥大化した脂肪細胞のア

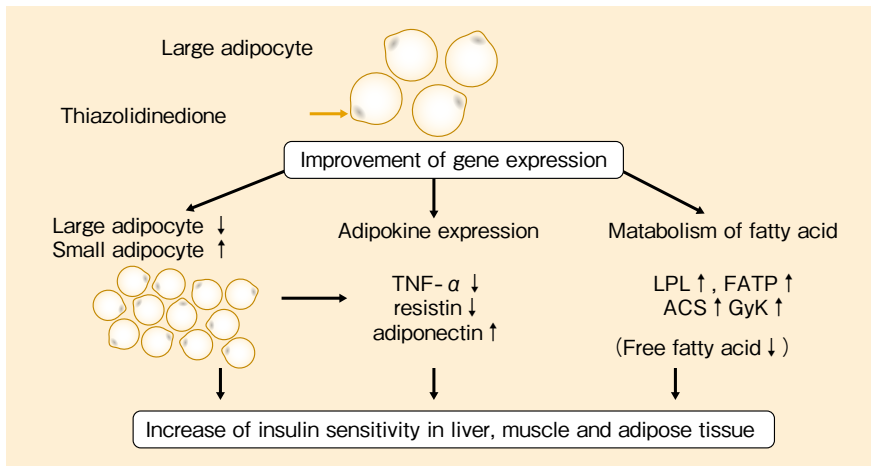


図6 チアゾリジン誘導体の作用機序

(文献15より引用)

ポトーシス誘導、アディポネクチン発現亢進、脂肪酸取り込み亢進などの作用がある(図6)<sup>15)</sup>。本症例はチアゾリジン誘導体の内服が有効な可能性があり、現在内服を開始し治療効果を今後追跡していく予定である。

■文献

- 1) Cao H, Hegele RA: Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* **9** (1): 109-112, 2000
- 2) Agarwal AK, Garg A: A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* **87** (1): 408-411, 2002
- 3) Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ et al: Zinc metalloproteinase,

ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet* **12** (16): 1995-2001, 2003

- 4) 益崎裕章, 海老原健, 中尾一和: Lipodystrophy (脂肪萎縮症)の成因と病態. *アディポサイエンス* **1** (2): 173-178, 2004
- 5) Oral EA, Simha V, Ruiz E et al: Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* **346** (8): 570-578, 2002
- 6) Unger RH, Orci L: Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* **1585** (2-3): 202-212, 2002
- 7) Unger RH: Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* **53**: 319-336, 2002
- 8) Petersen KF, Oral EA, Dufour S et al: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* **109** (10): 1345-1350, 2002
- 9) Simha V, Szczepaniak LS, Wagner

AJ et al: Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* **26** (1): 30-35, 2003

- 10) Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N et al: Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* **133** (4): 263-274, 2000
- 11) Walli R, Michl GM, Mühlbayer D et al: Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med (Berl)* **199** (5): 253-262, 2000
- 12) Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL et al: Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* **31** (2): 163-170, 2002
- 13) Sutinen J, Häkkinen AM, Westerbacka J et al: Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther* **8** (3): 199-207, 2003
- 14) Carr A, Workman C, Carey D et al: No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **363** (9407): 429-438, 2004
- 15) 荒木栄一, 豊永哲至: 糖代謝異常の病態と管理. *脈管学* **46** (4): 449-455, 2006