糖尿病triopathyを持つ全身性リポジストロフィーの1例

今村病院分院糖尿病内科

有村泰一郎 倉野美穂子 齋藤紀佳 長崎治能

田ノ上絵美 鮫島久子 鎌田哲郎

鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科保健科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学

菊池 晃 上久保定一郎 坪内博仁

概要 症例は42歳，女性，糖尿病歴5年目，入院時HbA1c11.9%のために入院．BMI 20.5kg/m²で筋肉質だが，著明なインスリン抵抗性と高血圧症，高中性脂肪血症，脂肪肝を認め，既にtriopathyの合併と大動脈の石灰化を認めた．末端肥大様顔貌を示したが，成長ホルモンは正常域．CT検査で内臓脂肪，皮下脂肪とも殆ど認めず，アディポネクチンは測定感度以下，レプチン低値であった．新生児期から異常を指摘されており，Congenital generalized lipodystrophyと診断した．メトホルミン，ピオグリタゾンは無効で，多量のインスリンを要した．

〔日内会誌 96：2279～2281，2007〕

Key words : lipodystrophy, Adiponectin, Leptin

症 例

患者：42歳，女性．**主訴**：高血糖．**既往歴**：生後発育不良を指摘され数年間経過観察されていたが原因は不明とされた．33歳時妊娠6カ月で死産．**家族歴**：特記事項なし．**生活歴**：飲酒喫煙歴なし．**体重歴**：max BMI21.6kg/m²（15歳時），20歳時BMI20.0kg/m²．**現病歴**：5年前の検診で糖尿病を指摘され，SU剤治療を開始されるが無効で，2年間程インスリン2回注を施行，その後内服治療（グリベンクラミド7.5mg/日＋ボグリボース0.9mg/日）へ再び変更となったが血糖コントロール不良（HbA1c10%台）であり，2005年入院となった．入院時現症：BMI 20.5kg/m²，血圧142/80mmHg（バルサルタン20mg/day

内服中）．下顎の突出，鼻と口唇の肥大，巨大舌といった末端肥大様顔貌と，筋肉質な四肢を認めた（図1）．恥毛は正常．腹部に臍ヘルニアを認め，皮下脂肪を認めず，臀部から大腿内側にかけてacanthosis nigricansを認めた．末梢及び自律神経障害，両眼単純糖尿病網膜症，糖尿病腎症（stage 3A）の合併を認めた．入院時検査所見：AST 42IU/l，ALT 58IU/l，γGTP 90IU/lと肝酵素の上昇と，T-cho1 186mg/dl，TG 203mg/dl，HDL-C 37mg/dl，LDL-C 111mg/dl（ベザフィブラート400mg/day内服中）と高中性脂肪，低HDL-C血症を認めた．高血糖（HbA1c 11.9%，FBS 313mg/dl），高インスリン血症（空腹時IRI 26.8 μU/ml，食後120分CPR 6.7ng/ml，尿中CPR 171.4

〔2006年8月19日 第274回九州地方会推薦〕

Congenital generalized lipodystrophy with diabetic triopathy.

Taiichiro Arimura¹⁾, Mihoko Kurano¹⁾, Norika Saito¹⁾, Harutaka Nagasaki¹⁾, Emi Tanoue¹⁾, Hisako Sameshima¹⁾, Tetsuro Kamada¹⁾, Akira Kikuchi²⁾, Teiichiro Kamikubo²⁾ and Hirohito Tsubouchi²⁾ : ¹⁾Division of Diabetes Mellitus, Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima and ²⁾Department of Digestive and Life-style Related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima.

図 1. 先端肥大様顔貌及び皮下脂肪を認めず筋肉質な四肢

図 2. 臍レベルでの腹部 CT

$\mu\text{g/day}$) を認め、インスリン感受性を示す指標である K index of insulin tolerance test は 0.01 (正常値 5~6) %/min と低値を示した¹⁾。血清アディポネクチン (総及び高分子) はいずれも測定感度以下 ($<0.39\mu\text{g/ml}$) で血清レプチンも著明な低下 (1.7ng/ml) を認めた。先端肥大症が疑われたが下垂体機能 (成長ホルモン関連, 甲状腺, 副腎) はいずれも異常を認めず。臍レベルでの腹部 CT 及び大腿筋 CT で, 内臓脂肪, 皮下脂肪ともにほとんど認めず (図 2)。筋肉の CT 値も高かつ

た。著明な脂肪肝, 脾腫を認めた。また, 閉経前であるにもかかわらず, 大動脈石灰化 (図 2 矢印) を認めた。

臨床経過

入院中インスリン強化療法と厳格な食事療法を行い HbA1c は 7.1% まで改善し, その後も HbA1c は 7% 前半で推移したが, インスリン使用量は退院後増加し, 1 日 61 単位を必要とした。metformin 750mg/day と pioglitazone 22.5mg/day を併用したが無効であった。入院時のベザフィ

ブラート 400mg/dayと食事療法で中性脂肪は良好なコントロールである。

考 察

Congenital generalized lipodystrophy (CGL)は常染色体劣性遺伝の極めて稀な疾患で、罹患率は1,000万人に1人と報告されている²⁾。臨床的特徴はほとんど完全に全身の脂肪組織が欠如している事で、そのため全身筋肉質であり生下時に既に異常であると分かるという²⁾。本症例も新生時期に小児科で发育異常を指摘されている。CGLの他の身体的特徴として、先端肥大様顔貌や手足、腋窩や顔のacanthosis nigricans、皮膚脂肪欠如による臍ヘルニアがあり、脂肪肝、脾腫がほぼ必発で、重度の高インスリン血症と高中性脂肪血症を認める²⁾。本症例ではこれらの臨床的特徴がそろっており、さらに、血清レプチンが低くアディポネクチンが測定感度以下であった。このことは全身的な脂肪組織の欠如に一致した所見である。CGLは臨床的にMental RetardationやCardiomyopathyを有するType2とそれらの合併を認めないType1に分けられ²⁾、それぞれ異なる遺伝子異常が関係している^{7,8)}。本症例は明らかなMental Retardationは認めないが軽度の心筋肥大を認め、両タイプの鑑別には遺伝子解析の結果が必要であろう^{7,8)}。

健常な脂肪組織は食後の急激な脂肪酸の上昇に対しバッファの役割をし、末梢組織への脂肪蓄積により起こる脂肪毒性を抑える³⁾。本症例では食事負荷後のNEFAの抑制が見られなかった(データ不呈示)。一方、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンはインスリン感受性をあげ、血管への抗動脈硬化作用を発揮する^{3,5)}。本例でのアディポネクチン低値はその重度のインスリン抵抗性と大動脈の石灰化との関連が考えられ

る^{2,3)}。

本例ではインスリン感受性改善薬であるmetformin, pioglitazoneはいずれも無効だった。Partial lipodystrophyではpioglitazoneが有効であるとの報告があるが⁶⁾、効果発現のためには部分的に残っているadipose tissueが必要なのであろう。

CGLは特異な身体的特徴と著明なインスリン抵抗性の存在から、鑑別診断としてあがっていれば診断は容易であるが、極めて稀な疾患である事から、見過ごされてしまう場合が多いと思われる。本例でも通常の2型糖尿病として治療されており、既にtriopathyを呈していた。又、近年lipodystrophyにleptinの補充が有効との報告がなされており^{4,5)}、早期発見後の治療に期待がもたれる。

文 献

- 1) Bonora E, et al: Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 68 (2): 374-378, 1989.
- 2) Garg A: Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N Engl J Med* 350: 1220-1234, 2004.
- 3) Frayn KN: Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 45: 1201-1210, 2002.
- 4) Oral EA: Leptin-replacement therapy for Lipodystrophy. *N Engl J Med* 346: 570-578, 2002.
- 5) 日下部徹, 他: 脂肪萎縮性糖尿病. インスリン抵抗性. 春日雅人, 他編. 第1版, 文光堂, 東京, 2004, 45-49.
- 6) Elif A: Efficacy and Safety of Troglitazone in the Treatment of Lipodystrophy Syndromes. *Annals of Internal Medicine* 133: 263-274, 2000.
- 7) Magre J, et al: Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Gene* 28: 365-370, 2001.
- 8) Agarwal AK, et al: AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Gene* 31: 21-23, 2002.