

## 代謝疾患分野（別添 留意事項（４）の１８疾患分野から選択）

### 脂肪萎縮症（疾患名を記載）

#### 1. 概要

脂肪萎縮症は、個体のエネルギー収支に関わらず、脂肪組織が全身性あるいは部分性に減少・消失する疾患の総称です。原因も遺伝子異常による先天性のものや自己免疫による後天性のものなど多様であり、原因不明の症例も少なくありません。脂肪萎縮症では、原因の如何に関わらず、重度の糖尿病や脂質異常症、脂肪肝など、種々の糖脂質代謝異常が高頻度に認められます。脂肪萎縮症に伴う糖尿病は脂肪萎縮性糖尿病と呼ばれ、強いインスリン抵抗性のために従来の経口血糖降下薬は無効であり、インスリンを大量に使用しても十分な血糖コントロールが得られないことがしばしばです。脂肪萎縮症は、糖尿病合併症や非アルコール性脂肪肝炎、肥大型心筋症などにより、平均寿命30～40歳とも言われる極めて予後不良な難治性疾患です。しかしながら脂肪萎縮症は発生頻度が数百万人に1人とも言われる極めて希少な疾患であり、これまで十分な調査や研究がなされていません。

#### 2. 疫学

脂肪萎縮症の有病率については国内のみならず海外においても直接的な統計データは現在のところありません。しかしながら米国においては100万人～500万人に1人とも推定される稀少疾患です<sup>1)</sup>。我が国においては1985年に厚生省特定疾患、難病の疫学調査研究により脂肪萎縮性糖尿病の全国調査がなされ、35症例が見いだされています<sup>2)</sup>。この時の調査で詳細情報が得られた31症例の内訳は、男性が11例、女性が20例で女性の割合が高く、また先天性と後天性では先天性症例の割合が高いという結果でした（先天性20例、後天性8例、不明3例）。2004年および2007年には日本内分泌学会内分泌専門医を対象としたアンケート調査が実施されており、これらの結果から我が国における有病率は約130万人に1人と推定され<sup>3)</sup>、米国と大きな差はないものと考えられます。

1. Garg A: Lipodystrophies. Am J Med 108: 143-152, 2000.

2. 葛谷英嗣、井村裕夫 厚生省特定疾患、難病の疫学調査研究班による「Lipoatrophic diabetes の全国調査」昭和61年

3. 海老原健、日下部徹、中尾一和：我が国における脂肪萎縮症の現況. 肥満研究 17: 15-20, 2011.

#### 3. 原因

脂肪萎縮症は大きく、全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮性糖尿病と、下肢などの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性糖尿病に分類されます。また、それぞれに遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在します。

（1）先天性全身性脂肪萎縮症（Berardinelli-Seip 症候群）

先天性全身性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてはこれまでに AGPAT2（1-acyl-sn-glycerol 3-phosphate 0-acyltransferase 2）遺伝子、セイピン遺伝子、カベオリン1遺伝子および PTRF（Polymerase I and transcript release factor）遺伝子が同定されています。いずれも常染色体劣性の遺伝形式で受け継がれ、それぞれ BSCL（Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy）1、2、3、4型と呼ばれて

います。これまでに海外から報告されている症例の大半は1型か2型であり、少数ながら3型や4型あるいは原因不明のものが存在します。4型では脂肪萎縮のみならず筋萎縮や心筋症が認められます。

#### (2) 後天性全身性脂肪萎縮症 (Lawrence 症候群)

後天性全身性脂肪萎縮症は小児期から思春期に発症することが多いとされています。原因としてはしばしば先行感染が認められますが、発症への関与は不明です。若年性皮膚筋炎や若年性関節リウマチ、橋本病などの自己免疫性疾患に合併して発症することが多く、自己免疫の関与が強く示唆されています。世界で約50例の報告があり、3:1の割合で女性が多く報告されています。

#### (3) 家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症

家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としては LMNA 遺伝子、PPAR $\gamma$  遺伝子、Akt2 遺伝子、ZMPSTE24 遺伝子などが相次いで同定されています。LMNA 遺伝子異常による部分性脂肪萎縮症は Dunnigan 型と呼ばれ、思春期頃より四肢の皮下脂肪が減少する一方で代償性に頭頸部や上背部皮下に脂肪組織の増大を認めます。PPAR $\gamma$  遺伝子変異による部分性脂肪萎縮症も四肢の脂肪萎縮が顕著ですが、頭頸部の脂肪組織の萎縮も認め、Kobbering 型と呼ばれています。Dunnigan 型、Kobbering 型いずれも常染色体優性の遺伝形式をとります。ホモの LMNA 遺伝子異常では下顎や鎖骨をはじめとする骨格異常を伴う “mandibuloacral dysplasia” を発症し、部分性の脂肪萎縮も認められます。同様の症状はホモの ZMPSTE24 遺伝子異常においても認められるが、ZMPSTE24 遺伝子のヘテロ変異では無症状です。Akt2 遺伝子異常は常染色体優性の遺伝形式で部分性脂肪萎縮症をもたらすことが報告されています。

#### (4) 後天性部分性脂肪萎縮症

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およびヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などの HIV 治療薬による副作用が知られています。

自己免疫性の後天性脂肪萎縮症として知られる Barraquer-Simons 症候群は小児期から思春期にかけて発症し、腹部より上半身の脂肪組織が減少し、下半身の脂肪組織は代償性に増大します。C3 補体価低値を示し、約 1/3 で膜性増殖性糸球体腎炎の合併を認めます。これまでに約 200 例の報告がありますが、発症頻度は女性で男性の3倍です。

HIV 関連部分性脂肪萎縮の発症メカニズムとしては、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬による脂肪細胞分化に関わる転写因子群の調節失調などが想定されていますが未だ全容は不明です。通常、投与開始後 3~6 ヶ月で発症し、顔面や四肢、体幹の皮下脂肪組織が減少するとともに、内臓脂肪は逆に増加し、背部皮下脂肪組織もバッファローハンプ様に増大します。

## 4. 症状

### (1) 先天性全身性脂肪萎縮症 (Berardinelli-Seip 症候群)

先天性全身性脂肪萎縮症では生下時より全身性の脂肪組織消失と肝腫大が認められ、10歳前後で糖尿病が顕在化し、黒色表皮腫が認められるようになります。患児は食欲旺盛で成長速度の亢進も認められます。女性症例では多毛症および月経異常が認められ、高頻度に多嚢胞性卵巣が認められます。この他、セイピン遺伝子異常症では軽度の精神発達遅滞が認められます。また、PTRF 遺伝子異常症では全身性の筋萎縮が認められる一方、代謝異常は軽度です。

## (2) 後天性全身性脂肪萎縮症 (Lawrence 症候群)

後天性全身性脂肪萎縮症における脂肪組織の消失は小児期に認められることが多いようです。多くの場合、全身性に脂肪組織が消失しますが、腹腔内や骨髄の脂肪組織は残存することもあります。後天性全身性脂肪萎縮症の脂肪肝や糖尿病、高中性脂肪血症は重症であることが多いとされています。

## (3) 家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症

家族性 (先天性) 部分性脂肪萎縮症では小児期あるいは思春期に四肢の脂肪組織が消失します。乳幼児期の脂肪組織分布は正常であることが多いようです。頭頸部や腹腔内の脂肪組織は保たれ、これらの部位に過剰な脂肪組織蓄積が認められます。糖尿病やその他の代謝異常は青年期以降に認められます。男性症例では脂肪萎縮は軽度か認められないこともあります。

## (4) 後天性部分性脂肪萎縮症

Barraquer-Simons 症候群は多くの場合 15 歳までに発症します。脂肪萎縮は左右対称性に頭部から徐々に下方に広がりますが、下腹部から下の脂肪組織は保たれ、むしろ臀部や下肢には過剰な脂肪組織の蓄積が認められます。5 人に 1 人は膜性増殖性糸球体腎炎の合併が認められます。

HIV 関連脂肪萎縮症はプロテアーゼ阻害薬を含む高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) を 2 年以上受けた場合に発症します。脂肪萎縮は四肢や顔に認められ、徐々に進行します。逆に残存した脂肪組織には過剰な脂肪の蓄積が認められバッファローハンプや二重あご、内臓脂肪型肥満を呈する。

## 5. 合併症

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症します。脂肪萎縮性糖尿病では強いインスリン抵抗性から良好なコントロールを得ることが難しく、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併します。また強いインスリン抵抗性あるいは高インスリン血症により著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝を合併します。血中中性脂肪濃度の著しい上昇はしばしば急性膵炎をひき起します。また脂肪萎縮性糖尿病に合併する非アルコール性脂肪肝は重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められます。高インスリン血症はまた骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらします。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられています。これに関連して先天性脂肪萎縮症では小児期の発育速度が早い一方で骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈します。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められます。脂肪萎縮性糖尿病では糖尿病合併症以外にも肝硬変や肥大型心筋症が死因となり、平均寿命は 30~40 歳とも言われ予後不良です。

## 6. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法はありません。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する治療に限られます。

脂肪萎縮症でみられる糖尿病や高中性脂肪血症に対しては低脂肪食を中心とした食事療法や運動療法がある程度有効です。糖尿病に対してはインスリン抵抗性を改善するメトホルミンが第一選択薬として考えられますが、十分なエビデンスはありません。チアゾリジン誘導体は全身性脂肪萎縮症では無効であり、部分性脂肪萎縮症では残存脂肪組織の過剰蓄積を助長することがあります。脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンの皮下投与により脂肪萎

縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されていますが、現在のところレプチンは国内外において未承です。

7. 研究班

平成 24 年度採択研究奨励分野「脂肪萎縮症に関する調査研究」

研究代表者：海老原 健（京都大学医学部附属病院 探索医療センター）