2型糖尿病と消化器悪性腫瘍の多発がみられた
脂肪萎縮性糖尿病の1家系

松本 典洋*1 末広 正*1 西山 充*1 新藤 篤*1
中村 寿宏*1 公文 義雄*2 中山 拓郎*2 橋本 浩三*1

要約：症例は64歳、女性、血族結婚（従兄）あり、娘2名が先天性の全身性脂肪萎縮性糖尿病と診断され、いずれも30歳代で糖尿病性腎症による腎不全にて死亡。本人は59歳で糖尿病を指摘された後、スルフォニル尿素剤を投与され、64歳より当科にてインスリンにて治療される。家系調査の結果、糖尿病と消化器癌が多発しており、本人と夫（糖尿病合併）の世代9名中、糖尿病6名、消化器癌4名存在し、その内2例は両者が合併していた。患者のグロコースグローブテストでは強いインスリン抵抗性を示し、トラクタリソノンが血糖コントロールに効果的であったが、浮腫出現にて中止した。先天性の全身性脂肪萎縮性糖尿病は常染色体劣性遺伝と考えられるが、本家系では脂肪萎縮性糖尿病とホモ接合体でみられ、ヘテロ接合体では糖尿病と消化器悪性腫瘍が多発した。家族系にみられた糖尿病と悪性腫瘍の発症にはインスリン受容体以外の情報伝達機構に共通の原因が存在している可能性もある。
Key words：①脂肪萎縮性糖尿病 ②2型糖尿病 ③消化器癌 ④インスリン抵抗性 ⑤PPARγ

はじめに
脂肪萎縮性糖尿病（lipodystrophic diabetes）は、1928年Zieglerらにより初めて報告され、主に、先天性に全身性の脂肪萎縮をきたすSeip症候群と後天性に発症するLawrence症候群がある。前者は常染色体劣性遺伝をとることが多く、その原因となる遺伝子が何つか検索されているが今のこところ明らかにされものはない。今回、脂肪萎縮性糖尿病症例の母親を経験し、その家族系に糖尿病と消化器癌の多発を認めたので報告する。

症例
患 者：64歳、女性
主訴：血糖コントロール目的
既往歴：43歳時、子宮筋腫にて子宮摘出
家族歴（家系Fig.1およびTable1）：血族結婚あり（夫は従兄III-5）、家族内に糖尿病、消化器癌が多発。腮脂者はI-1とIII-4のみ、長女、三女（IV-1、3）が脂肪萎縮性糖尿病と診断されている。三女は生下時は正常、しかし、乳児期より脂肪の少ない特異的な外観と体格に家人は気付いていた。乳児期からの身長は正常であったため、特に訪医したことなかった。10歳頃、学校検診で血糖指検され、小児糖尿病と診断されたが放置していた。21歳時、糖尿病が悪化し、糖尿病によると考えられる神経性筋萎縮のため某病院に入院。同年、高知農協総合病院に転院した。身長155cm、体重38kgと著しいが強く、外見上、顔面、四肢の皮下脂肪は非常に乏しく、乳房にわずかの脂肪を認めのみであった。顔貌は皮膚が張り、眼球、上顎が突出した赤黒肥大症類似の特有の外観を示した。頭髪は太く、巻き毛 vaz を呈していた。1日110単位前後のインスリンにて治療され、HbA1cは8〜9%を推移していた。血清コレステロール値は正常であったが、血清トリグリセライド値は400〜2300mg/dlと高値でIV型高脂血症を示していた。また、腹部超音波検査にて橋度の高い肝実質エコー像を認めている。糖尿病性腎症による腎障害が進行し26歳時、人工透析開始されたが、32歳で腎不全で死亡した。長女もほぼ同様の

*1 高知医科大学第二内科（〒783-8505 高知県南国市周南町小間）
*2 高知農協総合病院（〒783-8509 高知県南国市大塚甲1571）

受付日：1999年3月15日
採択日：1999年7月1日

- 51 -
経過をとっている。\r
現病歴：59歳時、近医にて糖尿病と診断されドリベンクラミド1.25 mgより投与開始された。63歳時、四散末梢のしびれ感が出現し、ドリベンクラミド10 mg服用するも血糖コントロール不良のため、翌1996年、当科紹介され入院となる。\r
現症：身長145 cm、体重50 kg、BMI 23.5、血圧120/60 mmHgと正常、胸腹部に異常なし。腹壁腱反射、アキレス腱反射ともに減弱、眼底は福田分類でA-IIであった。\r
検査所見（Table 2）：ドリベンクラミド10 mg投与中で1日尿糖80 g、HbA1c11.7％と血糖コントロールは極めて不良、血清脂質はほぼ正常。血清学的検査では、抗インスリン抗体、抗α2酸性グロブリン抗体、抗GAD抗体は全て陰性であった。正常グルコースクランプテストでは右方への偏位及び頂値の低下を認めた（Fig. 2）。\r
臨床経過（Fig. 3）：当科入院後、インスリン療法開始、22単位/日でHbA1c7.7～9％にコントロールされた。1997年インスリンを中断しトログリタゾン400 mgとドリベンクラミド7.5 mgの併用療法にしたところHbA1c7.5％まで低下し、コントロール良好となった。さらに、低血糖発作を起こすようになり、ドリベンクラミドを減量することができた。その頃より浮腫を認め、徐々に増悪、血糖コントロールも悪化してきたためやむを得ずトログリタゾン中断し、再度インスリン療法に変更し現在に至っている。
考察
全身型脂肪萎縮性糖尿病はBerardinelliらが最初に報告した先天性タイプで，劣性遺伝形式をとるSeip症候群と後天性タイプのLawrence症候群に分けられる，優性遺伝形式をとる症例も報告されているが稀である。本症例の長女および三女は乳児期より全身性脂肪萎縮がみられること，両親がご結婚であることからSeip症候群と考えられる。本家系は脂肪萎縮性糖尿病でない家系員に糖尿病と消化器癌が多発している特徴をもつ，このことは従来のSeip症候群の報告には記載されていない，本家系の糖尿病は全例2型糖尿病と考えられ，脂肪萎縮性糖尿病病を含む家系員の約半数にみられている。消化器癌の内訳は胃癌3例，大腸癌2例，肝癌1例であり，糖尿病と癌の合併率は2.3%であった。発症例数で糖尿病と合併していない4例のうち4例3例が50歳代で死亡しており，本家系の糖尿病は脂肪萎縮性糖尿病の2例以外は50～60歳で発症しているため，これら症例も糖尿病発症の素因をもっていた可能性もある。
Seip症候群は常染色体劣性遺伝形式をとることより単一の遺伝子欠損が原因となっていると考えられる。この遺伝子異常は脂肪酸酵素酵素を引き起こすと同時に強いインスリン抵抗性をもたらし，糖尿病を発症させている。われわれの家系は脂肪萎縮に関わって劣性遺伝形式だが，糖尿病発症に関しては優性遺伝形式を示した。全身性脂肪萎縮性糖尿病の遺伝子異常の解析は，Berardinelli-Seip Study Groupが遺伝子の連鎖解析を行っているが結果は出ていない。今後に予想される遺伝子として解析されたものは，インスリン受容体β3アドレナリン受容体，insulin receptor substrate-1（IRS-1）等があるが，これらの遺伝子の異
常と全身性脂肪萎縮性糖尿病との関連性は証明されていない。核内受容体の一つであるPPARγはインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体の選択的な受容体であることが注目を集めている。PPARγは脂肪細胞に現れ脂肪細胞の分化に影響を及ぼしていると考えられている。脂肪萎縮性糖尿病における脂肪細胞とインスリン抵抗性という一見矛盾した現象を結び付けるのに、このPPARγ遺伝子が原因遺伝子の候補となる。核内受容体の異常があれば脂肪細胞の分化障害とインスリン抵抗性が同時に引き起こされる可能性がある。しかし、最近、Okazawaらは12名の本邦における全身型脂肪萎縮性糖尿病患者に対してPPARγ2遺伝子の異常の有無を検討したが、本遺伝子の蛋白コード領域内に変異とするような遺伝子異常は確認されなかった。また、Shimomuraらは活性型のsterol regulatory element-binding protein-1c（SREBP-1c/ADD1）を過剰発現させるトランスジェニックマウスを作成したところ、脂肪細胞の分化が抑制され、強いインスリン抵抗性と糖尿病が発症した。先天性の全身型脂肪萎縮性糖尿病と類似した表現系を示したことを報告した。

本家系のヘテロ接合体から糖尿病が発症した原因として、他の遺伝的素因が熱なかったためかもしれないが、発症時にみられるように強いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病であること、脂肪萎縮性糖尿病の特徴を備えている。インスリンは糖取り込みなどmetabolic effect以外に細胞増殖の調整も行っているが、この作用はインスリン受容体後、主としてmetabolic effectと異なる流れであるMAPキナーゼを介すると考えられている。しかし、糖取り込みに関与するPI3キナーゼの経路も細胞増殖やアポトーシスに関与すると考えられ、葡萄多発した家系ではこれらの系の検討が必要である。高脂肪食が大腸癌の危険因子の一つとして知られているが、最近、PPARγの活性化がadenomatous polyposis coli tumor suppressor geneの欠損マウスで大腸癌を引き起こす可能性が報告されている。一方、PPARγの活性化はヒト大腸癌細胞の成長や分化に变化を与える。大腸癌の増殖を抑制する可能性が報告されている。PPARγは大腸癌細胞に何らかの影響を与えていると考えられる。本家系で糖尿病と消化器癌発症が多発した理由として、両者の原因となる遺伝子異常、特にPPARγと関連する遺伝子異常が一部共通して存在するかもしれないと、Seip症候群も原因遺伝子は必ずしも一つでなくheterogeneousな可能性もあり、われわれの家系では全身型脂肪萎縮性糖尿病を表現型とするが、従来と別個の遺伝子異常が存在するかもしれない。インスリンを介した細胞増殖、PPARγあるいはSREBP-1cを含め、その周辺を検索する必要がある。

文 獻
1) Ziegler LH (1928) Lipodystrophies: report of seven cases. Brain 51: 147-161
3) Lawrence RD (1946) Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia and other metabolic disturbances. Lancet 1: 724-731, 773-775
6) Kobberling J, Dunnigan MG (1986) Familial partial


Abstract

A Family with Lipoatrophic Diabetes, High Frequency of Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer in the Digestive Organs.

Norihiro Matsumoto*1, Tadashi Suehiro*1, Mitsuru Nishiyama*1, Atsushi Shindo*1, Toshihiro Nakamura*1, Yoshitaka Kumon*1, Takuro Nakayama*1, and Kozo Hashimoto*1

*1The Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School
*2Kochi Agricultural Cooperative Hospital

A 64-year-old woman had two daughters with congenital general lipoatrophic diabetes who died from renal failure in their early thirties. The patient was married to her cousin and had type 2 diabetes onset at 59 years of age. She was first treated by sulfonyl urea and thereafter by injectable insulin since visiting our clinic at 64 years of age. Her husband had diabetes mellitus and many other family members suffered from diabetes mellitus and/or cancer of the stomach, colon, or pancreas. She showed severe insulin resistance as determined by hyperinsulinemic glucose clamp test. Her blood glucose level was controled by troglitazone although she developed as a side effect edema which resulted in discontinuance of the drug. The inheritance of congenital lipoatrophic diabetes is known to be autosomal recessive, however, in this family, diabetes mellitus and/or cancer of the digestive organs developed in the heterozygotes. PPARγ, a nuclear hormone receptor, is an adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. It has been reported that PPARγ activation may modify the development of colon tumors in some mice. There may be a genetic abnormality, especially gene related to PPARγ, in this family.