

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 末廣 正*¹ 西山 充*¹ 新藤 篤*¹
中村 寿宏*¹ 公文 義雄*¹ 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例は両者を合併していた。患者のグルコースグラブテストでは強いインスリン抵抗性を示し、トログリタゾ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は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。本家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後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 ② 2型糖尿病 ③ 消化器癌 ④ インスリン抵抗性
⑤ PPAR γ

[糖尿病 43 (1) : 51~56, 2000]

はじめに

脂肪萎縮性糖尿病 (lipotrophic diabetes) は、1928年 Ziegler らにより初めて報告され¹⁾、主に、先天性に全身性の脂肪萎縮をきたす Seip 症候群²⁾と後天性に発症する Lawrence 症候群³⁾がある。前者は常染色体劣性の遺伝形式をとることが多く、その原因となる候補遺伝子がいくつか検索されているが今のところ明らかにされたものはない。今回、脂肪萎縮性糖尿病症例の母親を経験し、その家系内に糖尿病と消化器癌の多発を認めたと報告する。

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 Table 1）：血族結婚あり（夫は従兄 III-5）、家系内に糖尿病、消化器癌が多発。肥満者は 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な顔貌と体型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、特に訪医したことはなかった。10歳頃、学校検診で尿糖指摘され、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因性膀胱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とるいそうが強く、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るのみであった。顔貌は皮膚が張り、眼球、上顎が突出した末端肥大症類似の特有の外観を示した。頭髪は太く、巻き毛状を呈していた。1日110単位前後のインスリンにて治療され、HbA_{1c}は8-9%を推移していた。血清総コレステロール値は正常だったが、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輝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 高知県南国市岡豊町小蓮）

*² 高知県農協総合病院（〒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

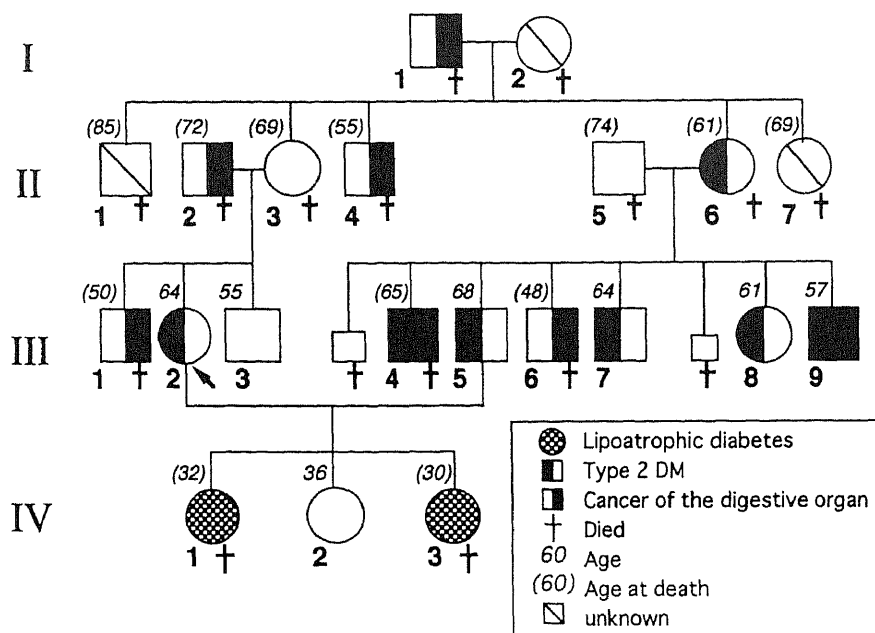


Fig. 1 Family tree of M family. III-2 is the proband whose daughters had lipoatrophic diabetes.

Table 1 Members with diabetes mellitus or/and cancer of digestive organ in M family.

		Age (death age)	DM	Cancer
I-1	Maternal grand father	(?)	?	+ Colon cancer
II-4	Uncle	(55)	-	+ Gastric cancer
II-6	Husband's mother	(61)	+	-
III-1	Brother	(50)	-	+ Gastric cancer
III-2	Proband	64	+	-
III-4	Husband's brother	(65)	+	+ Colon cancer
III-5	Husband/Cousin	68	+	-
III-6	Husband's brother	(48)	-	+ Pancreatic cancer
III-7	Husband's brother	64	+	-
III-8	Husband's sister	61	+	-
III-9	Husband's brother	57	+	+ Gastric cancer
IV-1	Daughter	(32)	+	- Lipoatrophic DM
IV-3	Daughter	(32)	+	- Lipoatrophic DM

経過をとっている。

現病歴：59歳時、近医にて糖尿病と診断されグリベンクラミド1.25mgより投与開始された。63歳時、四肢末梢のしびれ感が出現し、グリベンクラミド10mg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。

現症：身長145cm、体重50kg、BMI23.5、血圧120/60mmHgと正常、胸腹部に異常無し。膝蓋腱反射、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。

検査所見 (Table 2)：グリベンクラミド10mg投与中で1日尿糖80g、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、抗ラ氏島抗体、抗GAD抗

体は全て陰性であった。正常グルコースランブテストでは右方への偏位及び頂値の低下を認めた (Fig. 2)。

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HbA1c7~9%にコントロールされた。1997年インスリンを中止しトログリタゾン400mgとグリベンクラミド7.5mgの併用療法にしたところHbA1c7.2%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、グ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止し、再度インスリン療法に変更し現在に至っている。

Table 2 Laboratory data on admission (February, 1996)

Urinalysis			Na	(mEq/l)	140
pH		5.5	K	(mEq/l)	4.2
Glucose	(mg/dl)	>1000	C 1	(mEq/l)	106
Protein	(mg/dl)	0	T. Chol	(mEq/l)	198
Occult		(-)	Triglyceride	(mEq/l)	86
Urine glucose	(g/day)	80	HDL-C	(mEq/l)	44
CBC			NEFA	(mEq/l)	0.63
RBC	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	468	FBG	(mEq/l)	200
Hb	(g/dl)	13.6	HbA1c	(%)	11.7
Ht	(%)	41.9	Urine CPR	($\mu\text{g}/\text{day}$)	66.0
WBC	($/\mu\text{l}$)	4000	Ccr	(ml/min)	142
Plt	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	14.0	Serological examination		
Blood chemistry			Anti-insulin Ab		(-)
T. protein	(g/dl)	7.2	Anti-GAD Ab		(-)
Albumin	(mg/dl)	3.8	Anti-islet cell Ab		(-)
T.bilirubin	(mg/dl)	0.7	HLA typing		
GOT	(IU/l)	18	A 2, A 24(9), B 46, B 52(5),		
GPT	(IU/l)	22	Cw 1, Dr 8, Dr 2		
LDH	(IU/l)	319	Mitochondrial gene		
ALP	(IU/l)	148	3243 point mutation		(-)
γ -GTP	(IU/l)	22			
BUN	(mg/dl)	23			
Creatinine	(mg/dl)	0.4			
Uric Acid	(mg/dl)	1.7			

考察

全身型脂肪萎縮性糖尿病は Berardinelli らが⁴⁾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^{2,5)}と後天性タイプの Lawrence 症候群^{1,3)}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⁶⁾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たこと、両親がいとこ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、脂肪萎縮性糖尿病例を含めると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、膵癌 1 例であり、糖尿病と癌の合併例は 2 例みられた。癌発症例で糖尿病を合併していない 4 例のうち 3 例は 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はある。

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成熟障害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しては劣

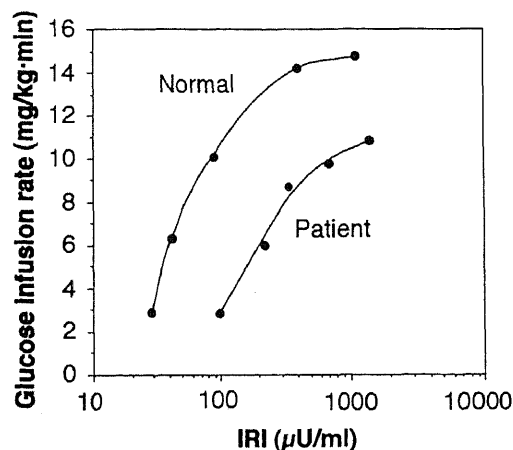


Fig. 2 Relationships between glucose infusion rate and plasma IRI level in the patient (proband) and a normal control during hyperinsulinemic euglycemic clamp study.

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⁷⁾が結論は出ていない。今までに候補遺伝子として解析されたものには、インスリン受容体⁸⁾、 β 3 アドレナリン受容体⁹⁾、insulin receptor substrate-1 (IRS-1)¹⁰⁾等があるが、これらの遺伝子の異

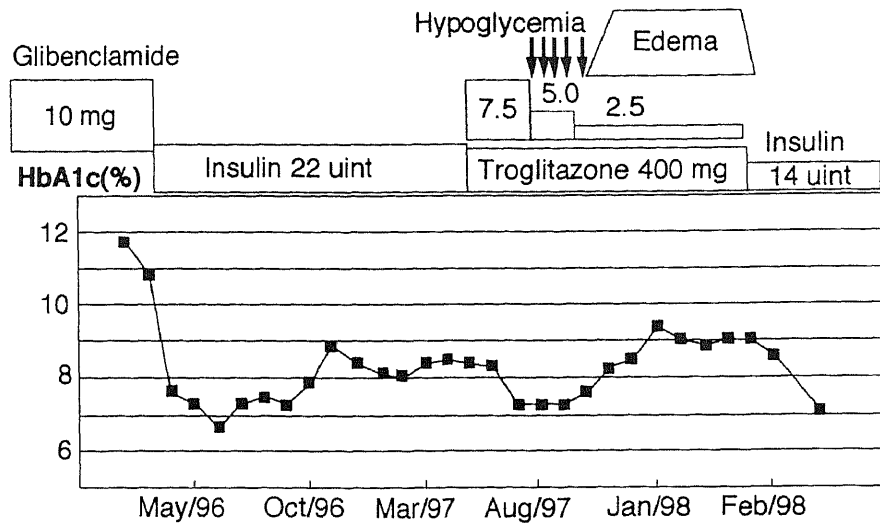


Fig. 3 Clinical course of the proband whose daughters had lipotrophic diabetes.

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 PPAR γ 2 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より注目を集めている¹¹⁾。PPAR γ 2 は脂肪細胞に発現し脂肪細胞の分化に関係していると考えられている¹²⁾。脂肪萎縮性糖尿病における脂肪萎縮とインスリン抵抗性という一見矛盾した病態を結び付けるのに、この PPAR γ 2 遺伝子が原因遺伝子の候補となってくる。本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 らが 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 PPAR γ 2 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病因となるような遺伝子異常は確認されなかった¹³⁾。また、Shimomura らは活性型の sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c/ADD 1) 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を伴い、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¹⁴⁾注目されている。

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、他の遺伝的素因が重なったためかもしれないが、発端者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は、脂肪萎縮性糖尿病の特徴³⁾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思われる。しかし、糖取り込みに関係する 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¹⁵⁾、癌を多発した本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、PPAR γ の活性化が adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene の欠損マウスで大腸腫瘍を引き起こす可能性が報告されている^{16,17)}。一方、PPAR γ の活性化はヒト大腸癌細胞の成長や分化に変化を与え、大腸癌の増殖を抑制する可能性も報告され¹⁸⁾、PPAR γ 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 PPAR γ 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。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、従来と別個な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、PPAR γ あるいは SREBP-1c を含め、その周辺を検索する必要がある。

文 献

- 1) Ziegler LH (1928) Lipodystrophies: report of seven cases. Brain 51: 147-161
- 2) Seip M (1959) Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? Acta Paediatr Scand 48: 555-574
- 3) Lawrence RD (1946) Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia and other metabolic disturbances. Lancet i: 724-731, 773-775
- 4) Berardinelli W (1954) An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab 14: 193-204
- 5) Seip M, Trygstad O (1963) Generalized lipodystrophy. Arch Dis Child 38: 447-453
- 6) Kobberling J, Dunnigan MG (1986) Familial partial

- lipodystrophy: two types of an X-linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet* 23 : 120-127
- 7) Gedde-Dahl T Jr, Trygstad O, Van Maldergem L, Magre J, van der Hagen CB, Olaisen B, Stenersen M, Mevag B (1996) Genetics of the Berardinelli-Seip syndrome (congenital generalized lipodystrophy) in Norway: epidemiology and gene mapping. Berardinelli-Seip Study Group. *Acta Paediatr Suppl* 413 : 52-58
 - 8) Desbois-Mouthon C, Magre J, Amselem S, Reynet C, Blivet MJ, Goossens M, Capeau J, Besmond C (1995) Lipoatrophic diabetes: genetic exclusion of the insulin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 314-319
 - 9) Silver K, Walston J, Plotnick L, Taylor SI, Kahn CR, Shuldiner AR (1997) Molecular scanning of beta-3-adrenergic receptor gene in total congenital lipoatrophic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 3385-3388
 - 10) Panz VR, Raal FJ, O'Rahilly S, Kedda MA, Joffe BI (1997) Insulin receptor substrate-1 gene variants in lipoatrophic diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus: a study of South African black and white subjects. *Hum Genet* 101 : 118-119
 - 11) Spiegelman BM (1998) PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 47 : 507-514
 - 12) Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM (1994) mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 8 : 1224-1234
 - 13) Okazawa H, Mori H, Tamori Y, Araki S, Niki T, Masugi J, Kawanishi M, Kubota T, Shinoda H, Kasuga M (1997) No coding mutations are detected in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in Japanese patients with lipoatrophic diabetes. *Diabetes* 46 : 1904-1906
 - 14) Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, Brown MS (1998) Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 12 : 3182-3194
 - 15) Combettes-Souverein M, Issad T (1998) Molecular basis of insulin action. *Diabetes Metab* 24 : 477-489
 - 16) Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J (1998) Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nat Med* 4 : 1053-1057
 - 17) Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JG, Ming UT, Baird SM, Thomazy VA, Evans RM (1998) Activators of the nuclear receptor PPAR gamma enhance colon polyp formation. *Nat Med* 4 : 1058-1061
 - 18) Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM (1998) Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR-gamma. *Nat Med* 4 : 1046-1052

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^{*2}, and Kozo Hashimoto^{*1}

^{*1}The Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School

^{*2}Kochi 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 controlled 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. PPAR γ , a nuclear hormone receptor, is an adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. It has been reported that PPAR γ activation may modify the development of colon tumors in some mice. There may be a genetic abnormality, especially gene related to PPAR γ , in this family.