

脂肪萎縮症 疾患概要スライドキット

1. 脂肪萎縮症の病態

脂肪萎縮症 (Lipodystrophy)

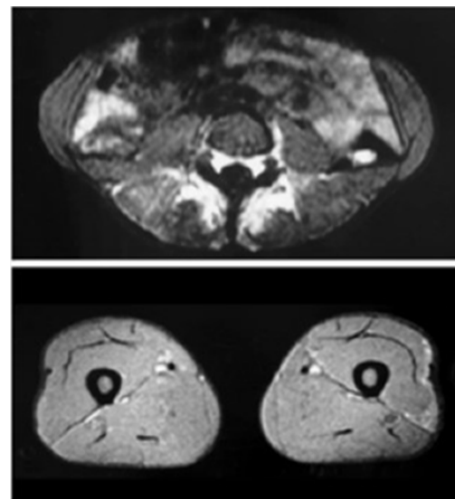
- 脂肪萎縮に起因するさまざまな代謝異常を合併する疾患群
- 脂肪萎縮の病因、発症時期、脂肪萎縮の分布や程度はさまざま、現時点では根本的治療法は確立されていない
- 日本では2015年に指定難病に選定

脂肪萎縮症とは

先天性、後天性に、また全身性、部分性、限局性に、脂肪組織が摂取エネルギー量とは無関係に萎縮し、脂肪組織の減少・消失の進行とともに、重度のインスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝等、脂肪萎縮に起因する様々な代謝異常（症）を高率に合併する疾患群である¹⁾



脂肪萎縮症患者³⁾
脂肪組織が消失している



脂肪萎縮症患者のMRI画像³⁾
皮下脂肪が消失している

主な特徴

- 脂肪組織の減少・消失^{2,3)}
- 重度のインスリン抵抗性^{2,3)}
- 高中性脂肪血症³⁾
- 肝臓やその他の組織への脂肪浸潤³⁾

1. 日本内分泌学会雑誌Vol. 94 Suppl. September 2018

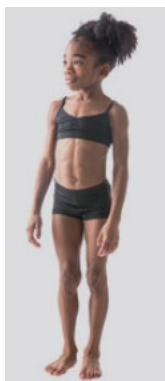
2. Copeland KC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77: 1240-1245.

3. Akinci B, et al. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. Endotext MDTtext.com, Inc. 2000. Updated 21 Aug 2024. 2025年2月13日アクセス
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>)

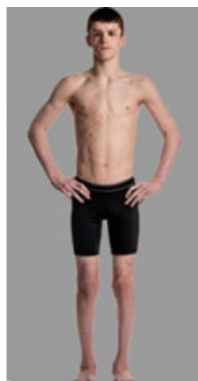
脂肪萎縮症の分類

- 脂肪萎縮の病因（先天性・後天性）と脂肪萎縮の分布（全身性・部分性・限局性）によって分類
- 後天性病因には自己免疫、感染、薬剤などがある
- 左右対称性に部分的に生じる病変の分布は部分性、左右非対称性の限局した病変の分布は限局性に分類される

脂肪萎縮症



先天性全身性脂肪萎縮症 (CGL)
Berardinelli-Seip症候群とも呼ばれる⁴⁾



後天性全身性脂肪萎縮症 (AGL)
Lawrence症候群とも呼ばれる



家族性部分性脂肪萎縮症 (FPLD)
Köbberling症候群はFPLD1、
Dunnigan症候群はFPLD2と呼ばれる⁴⁾

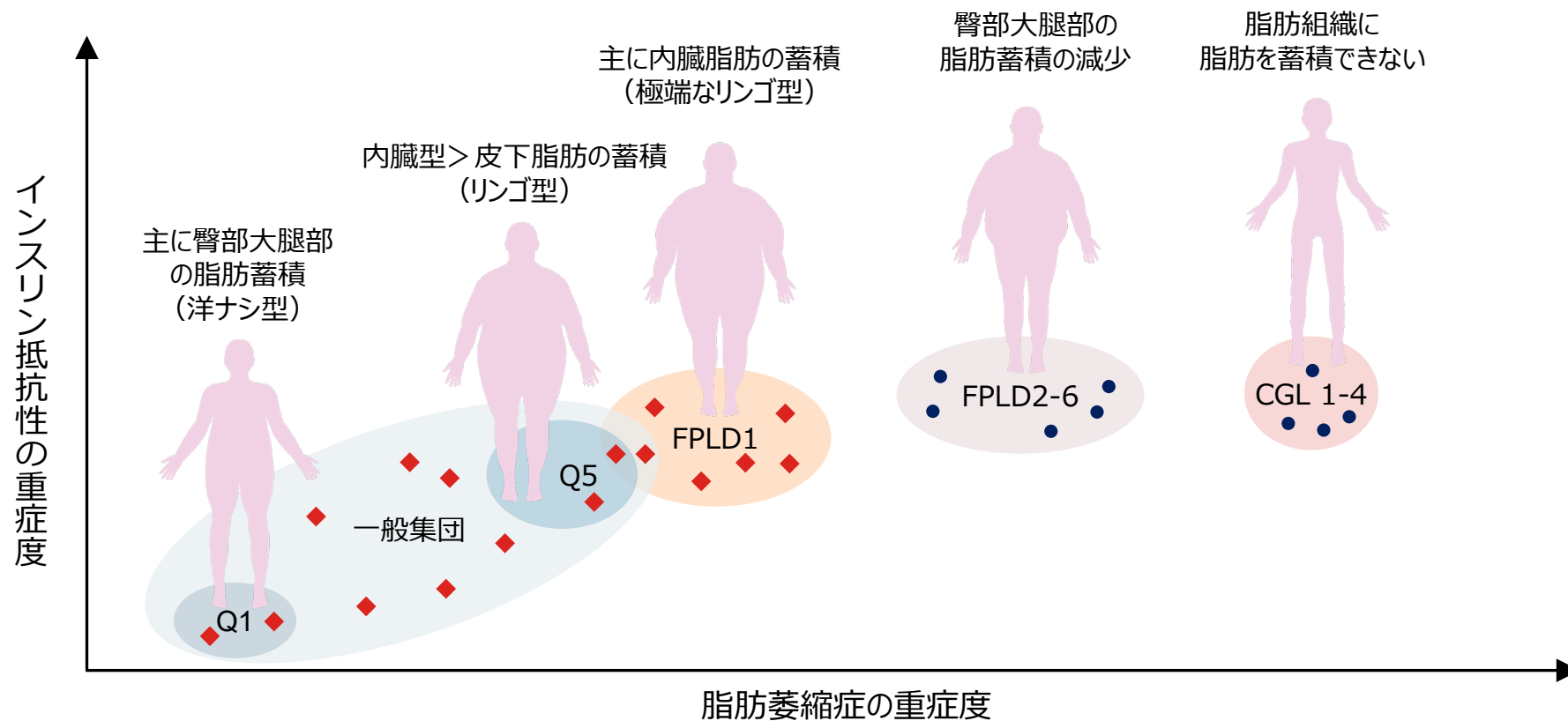


後天性部分性脂肪萎縮症 (APL)
Barraquer-Simons症候群とも呼ばれる

1. Garg A, et al. Biochim Biophys Acta. 2009; 1791: 507-513.
2. Akinci G, et al. Am J Med Genet A. 2024; 194: e63533.
3. Brown RJ, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 4500-4511.
4. 日本内分泌学会雑誌Vol. 94 Suppl. September 2018

脂肪萎縮症の重症度

- 脂肪萎縮症の重症度と脂肪機能異常の程度はインスリン抵抗性の重症度と広く相関
- この相関は脂肪萎縮症の中で最も重篤な形態であるCGLからFPLDだけでなく一般集団にもあてはまる



●は個別の単一遺伝子疾患を表し、◆は脂肪形成とインスリン抵抗性に影響するコモンバリエントを表す
 CGL：先天性全身性脂肪萎縮症、FPLD：家族性部分性脂肪萎縮症、Q1：第1五分位、Q5：第5五分位

脂肪萎縮症に関連する遺伝子

- 先天性全身性脂肪萎縮症（CGL）では、*AGPAT2*、*BSCL2*、*PTRF*、*CAV1*各遺伝子のホモ接合体変異または複合ヘテロ接合体変異、家族性部分性脂肪萎縮症（FPLD）では、*LMNA*、*PPARG*、*PLIN1*各遺伝子のヘテロ接合体変異が明らかになっている
- 日本人CGLの病因遺伝子は大部分が*BSCL2*遺伝子変異によるもの

遺伝学 ¹⁾	先天性全身性脂肪萎縮症 (CGL) ²⁻⁵⁾	家族性部分性脂肪萎縮症 (FPLD) ²⁻⁵⁾		
一般集団における脂肪萎縮症の有病率は約7,000人に1人と推定される	<i>AGPAT2</i> : CGL1	<i>LMNA</i> ^a : FPLD2(Dunnigan症候群)		
	<i>BSCL2</i> : CGL2	<i>PPARG</i> ^a		
	<i>CAV1</i> : CGL3	<i>PLIN1</i>	<i>WRN/RECQL2</i>	
	<i>PTRF</i> : CGL4	<i>CIDEC</i>	<i>PCYT1A</i>	
	<i>PIK3R1</i>	<i>ZMPSTE24</i>	<i>LIPE</i>	<i>RECQL3</i>
	<i>POLD1</i>	<i>SPRTN</i>	<i>AKT2</i>	<i>POLR3A</i>
	<i>KCNJ6</i>	<i>ERCC6</i>	<i>FBN1</i>	<i>PSMB8</i>
	<i>BANF1</i>	<i>ERCC8</i>	<i>CAV1</i>	
	<i>PCYT1A</i>	<i>LMNA</i>		

a *LMNA*と*PPARG*の変異はFPLDの報告例の50%を占める³⁾
赤字で示したのは、主な病因遺伝子である

1. Zammouri J, et al. Front Endocrinol (Lausanne) . 2022; 12: 803189.
2. Handelsman Y, et al. Endocr Pract. 2013; 19: 107-116.
3. Gonzaga-Jauregui C, et al. Diabetes. 2020; 69: 249-258.
4. Lightbourne M, et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46: 539-554.
5. Araújo-Vilar D, et al. J Endocrinol Invest. 2019; 42: 61-73.
6. 日本内分泌学会雑誌Vol. 94 Suppl. September 2018

脂肪萎縮症に関連する遺伝子とその生体機能¹⁾

- 脂肪萎縮症関連遺伝子である*LMNA*は核ラミナ、*BSCL2*と*AGPAT2*は脂質代謝、*PPARG*は脂肪細胞の分化と脂質代謝の制御、*PTRF*と*CAV1*は脂質輸送の生体機能にそれぞれ関連している

核ラミナ

LMNA

核膜の構成成分である
Lamin A/Cをコードする²⁾

脂質代謝

BSCL2
AGPAT2

BSCL2 :
脂肪滴の形成に重要な
seipinをコードする³⁾

AGPAT2 :
中性脂肪やリン脂質の合成
に重要な*AGPAT2*酵素を
コードする⁴⁾

脂肪細胞の分化と 脂質代謝の制御

PPARG

脂肪細胞で優位に発現し
脂肪細胞の分化の主要な
調節因子である*PPAR γ* を
コードする¹⁾

脂質輸送

PTRF
CAV1

*PTRF*はカベオラの主要
構成成分であるキャビンを、
*CAV1*はカベオリン-1を
コードする⁵⁾

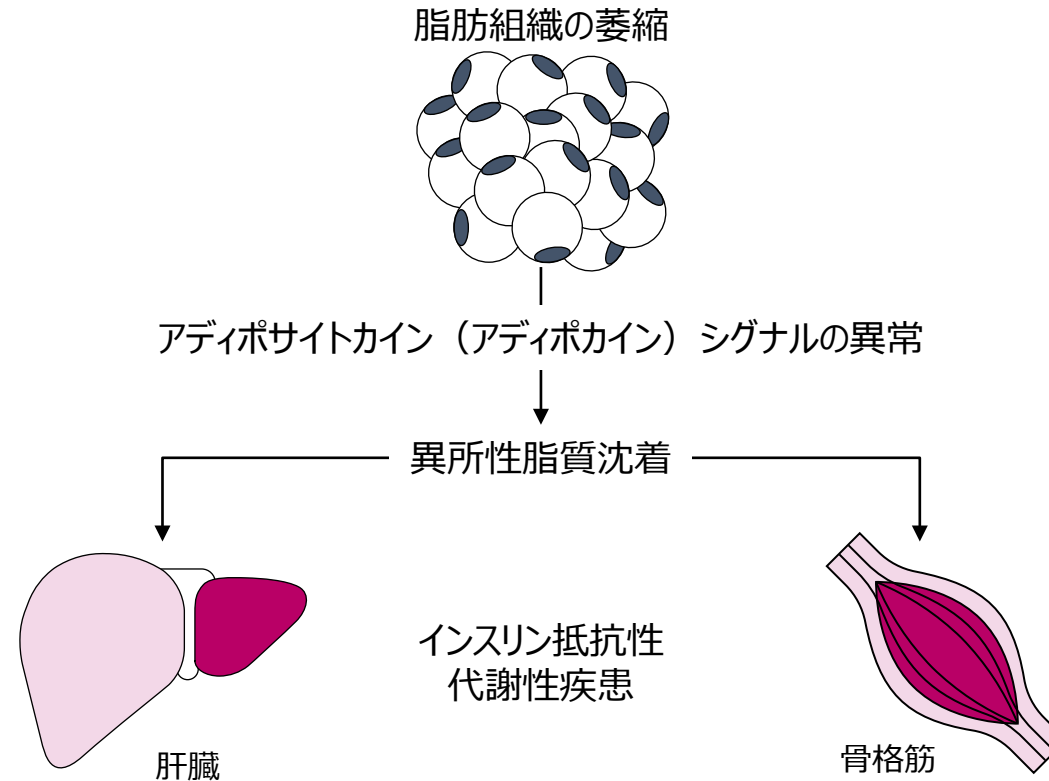
1. Jéru I. Presse Med. 2021; 50: 104074
2. Shackleton S, et al. Nat Genet. 2000; 24: 153-156
3. Softysik K, et al. J Cell Biol. 2021; 220: e202005026
4. Agarwal AK, et al. Nat Genet. 2002; 31: 21-23
5. Hayashi YK, et al. J Clin Invest. 2009; 119: 2623-2633

脂肪萎縮症の病態生理

- 脂肪組織の萎縮は、脂肪細胞の発生分化・増殖・機能に関わる遺伝子の異常、自己免疫、感染、薬剤、機械的な圧迫、除神経などにより生じる
- 脂肪萎縮症では脂肪細胞が有するエネルギー貯蔵機能が減弱・喪失しているため、脂肪組織に貯蔵できない余剰エネルギーが非脂肪組織に脂質として蓄積され、インスリン抵抗性や代謝性疾患を引き起こす

主な病因

- 遺伝性（単一遺伝子疾患）
- 自己免疫
- 感染
- 薬剤
- 機械的な圧迫
- 除神経
- 不明



脂肪萎縮症に関連する重篤な合併症

- 脂肪組織の減少・消失の進行とともに、重度のインスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝などのさまざまな代謝異常（症）を高率に合併
- 脂肪萎縮症患者は、コントロール不良による糖尿病の合併症、重度の高中性脂肪血症による急性膵炎、脂肪肝から進行した肝硬変、慢性腎臓病、心血管疾患などを生じる可能性がある

主な代謝特性

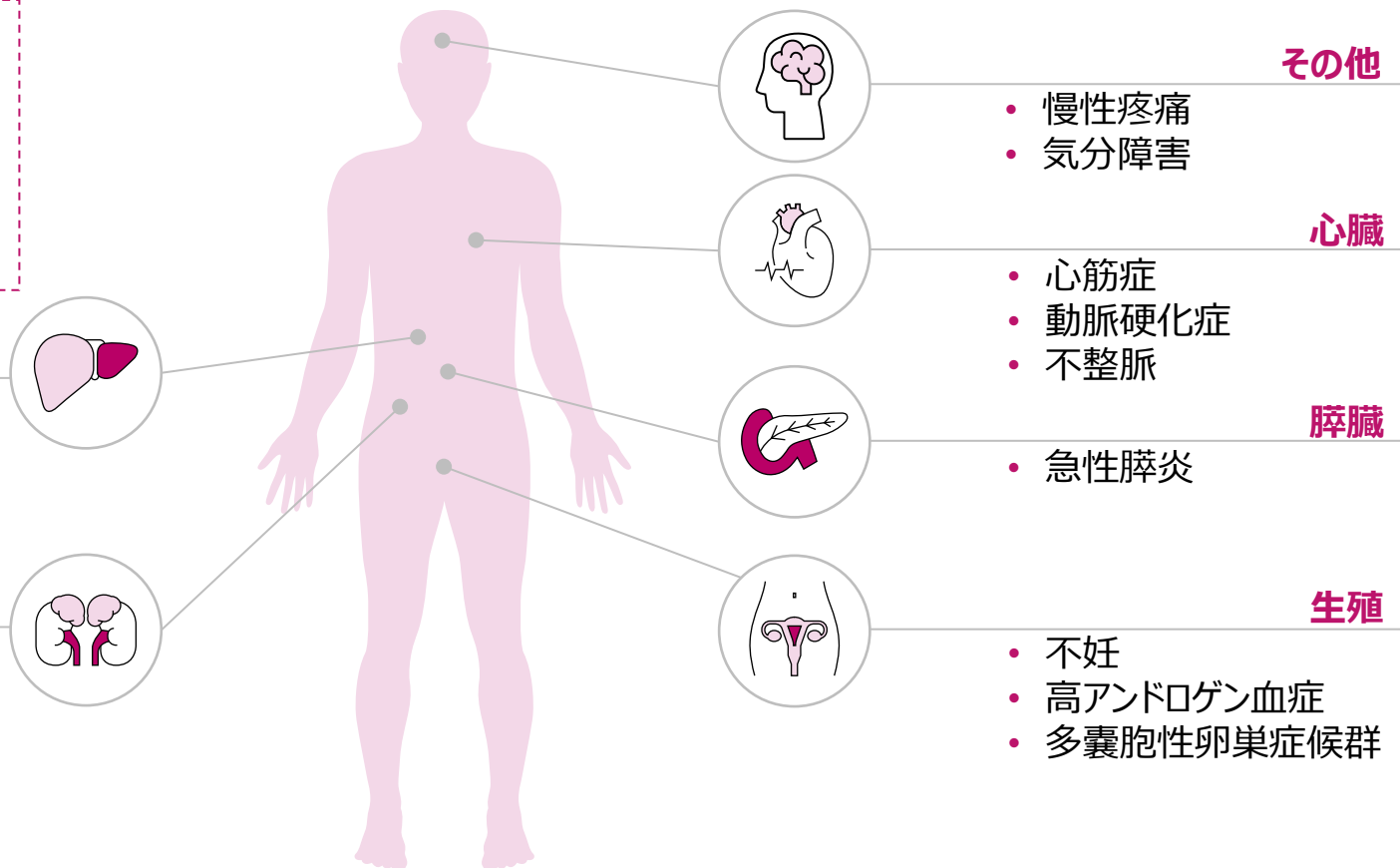
- 血中中性脂肪濃度の著しい上昇
- 重度のインスリン抵抗性
- 異所性脂質沈着
- 糖尿病の進行、糖尿病の合併症
- 過食症

肝臓

- 脂肪肝
- 肝肥大
- 脂肪肝炎
- 肝硬変

腎臓

- タンパク尿性腎疾患
- 糸球体腎炎








脂肪萎縮症患者の死亡時年齢と臓器異常の有病率（海外データ）

- 死亡時の平均年齢は、全身性脂肪萎縮症（GL）患者が33.8歳、部分性脂肪萎縮症（PL）患者が52.9歳
- 有病率は、糖尿病/インスリン抵抗性が58.3%、肝臓の異常が71.7%、腎臓の異常が40.4%、心臓の異常が30.4%、膵炎が13.0%

死亡時年齢

		全身性脂肪萎縮症（GL）（n=10）	部分性脂肪萎縮症（PL）（n=8）
死亡時の平均年齢	平均値±SD	33.8±17.0歳	52.9±14.7歳

代謝障害および臓器異常の有病率

	全体（n=230）	全身性脂肪萎縮症（GL）（n=81）	部分性脂肪萎縮症（PL）（n=149）
 糖尿病および/またはインスリン抵抗性	134例（58.3%）	47例（75.7% ^a ）	87例（51.8% ^a ）
 肝臓の異常	165例（71.7%）	71例（88.6% ^a ）	94例（59.1% ^a ）
 腎臓の異常	93例（40.4%）	44例（67.5% ^a ）	49例（28.3% ^a ）
 心臓の異常	70例（30.4%）	28例（51.3% ^a ）	42例（21.8% ^a ）
 膵炎	30例（13.0%）	8例（11.3% ^a ）	22例（11.9% ^a ）

a GL患者とPL患者の年齢層分布の変動を考慮した年齢調整生涯有病率

目的：医療カルテ情報を利用して脂肪萎縮症の治療を受けたことがないGLおよびPL患者の自然歴を評価すること

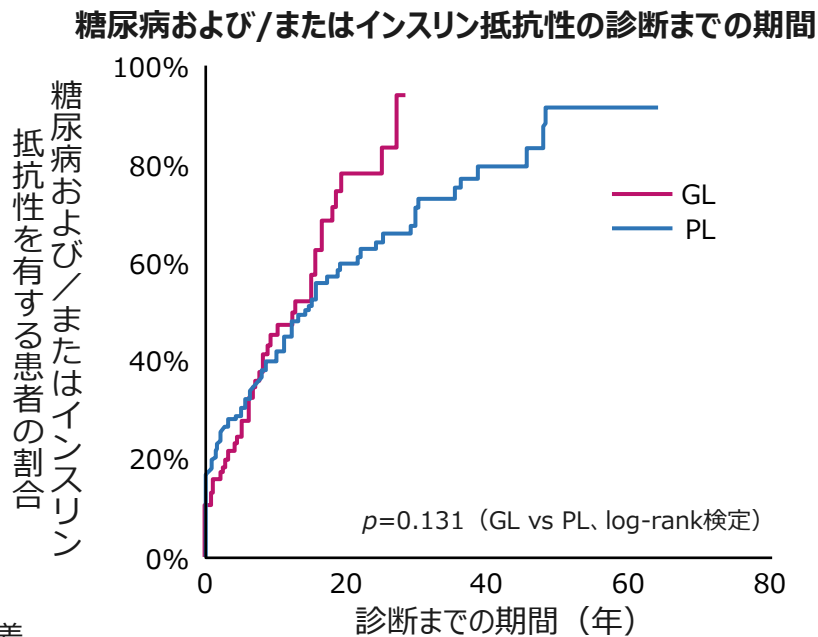
対象：2015年1月1日より前にGLまたはPL（HIV関連脂肪萎縮症を除く）と診断され、脂肪萎縮症の治療を受けたことがない患者230例（GL患者81例、PL患者149例）

方法：2017年3月6日から2018年3月20日にデータを抽出し、カルテレビューを実施した。研究観察期間は患者の出生から追跡不能、死亡、またはカルテ抽出日のいずれか早い日までとした（ベースライン期間は出生からGLまたはPLの診断日まで、追跡期間はGLまたはPLの診断日から観察期間の終了日まで）

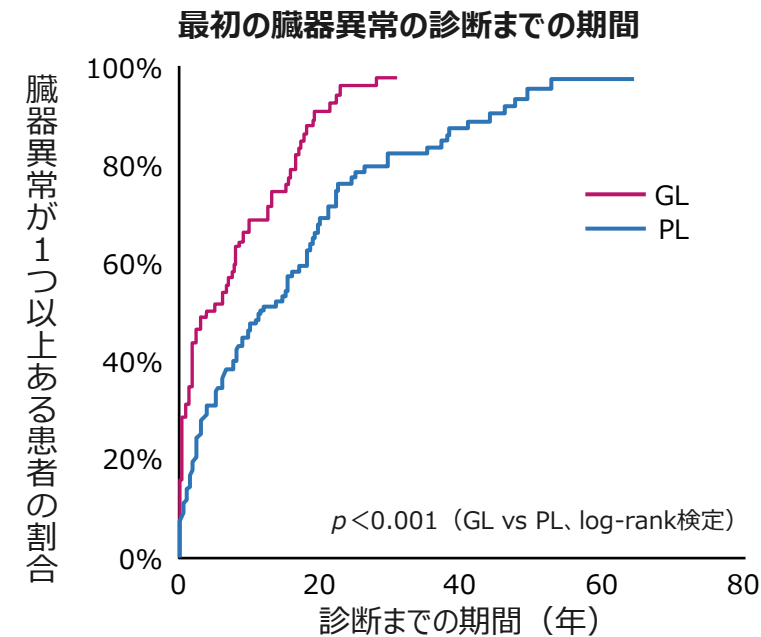
リミテーション：①研究デザインが脂肪萎縮症患者に対するコンセンサススクリーニングプロトコルが発表される前に検討されたため、脂肪萎縮症患者の多臓器障害を確実にとらえる方法でデータ収集が実施されなかった ②より重症度の低い患者への選択バイアスが生じた可能性がある ③代謝障害および臓器異常の有無は過小評価された可能性がある ④観察期間中の死亡者数が限られていた ⑤データ収集方法が限られたため、脂肪萎縮症の臨床負担推定値の正確性に影響する可能性がある ⑥データ入力エラーが結果の正確性に影響する可能性がある

脂肪萎縮症患者の糖尿病と臓器異常の診断までの期間（海外データ）

- 糖尿病および/またはインスリン抵抗性の診断までの平均期間（SE）は、全身性脂肪萎縮症（GL）患者では12.7（1.2）年、部分性脂肪萎縮症（PL）患者では19.1（1.7）年
- 最初の臓器異常の診断までの平均期間は、GL患者では7.7（0.9）年、PL患者では16.1（1.5）年とGL患者はPL患者よりも臓器異常が生じるまでの期間が短かった（ $p < 0.001$ 、log-rank検定）



SE：標準誤差



目的：医療カルテ情報を利用して脂肪萎縮症の治療を受けたことがないGLおよびPL患者の自然歴を評価すること

対象：2015年1月1日より前にGLまたはPL（HIV関連脂肪萎縮症を除く）と診断され、脂肪萎縮症の治療を受けたことがない患者230例（GL患者81例、PL患者149例）

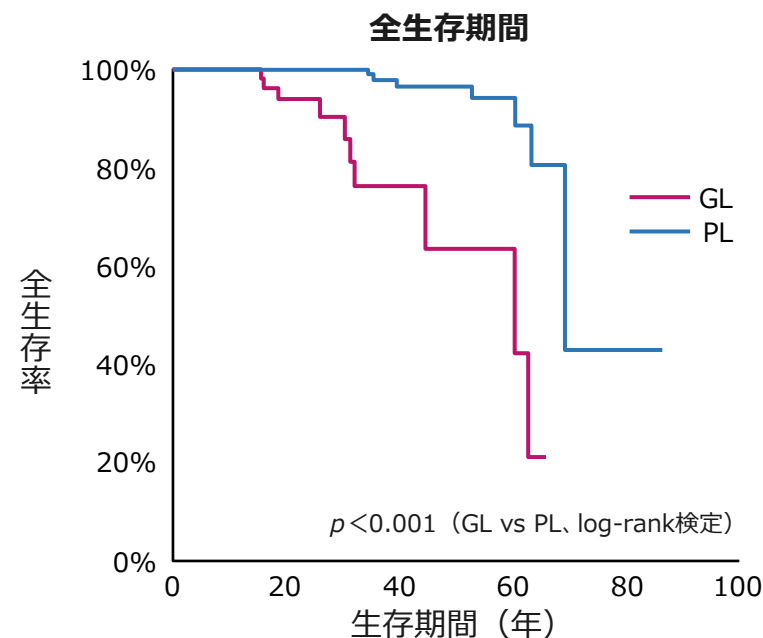
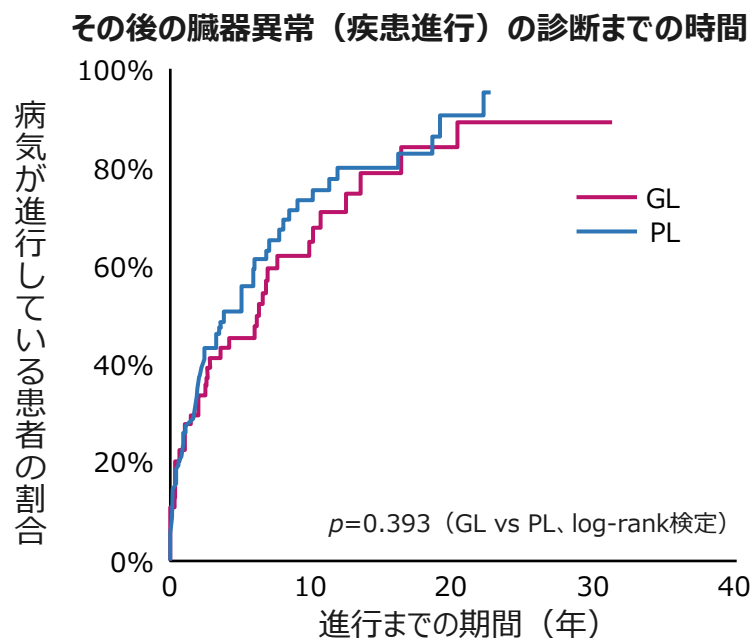
方法：2017年3月6日から2018年3月20日にデータを抽出し、カルテレビューを実施した。研究観察期間は患者の出生から追跡不能、死亡、またはカルテ抽出日のいずれか早い日までとした（ベースライン期間は出生からGLまたはPLの診断日まで、追跡期間はGLまたはPLの診断日から観察期間の終了日まで）

解析方法：糖尿病および/またはインスリン抵抗性の診断までの期間、最初の臓器異常の診断までの期間の算出にはkaplan-Meier法を使用した。GL患者群とPL患者群の比較にはlog-rank検定を実施した

リミテーション：①研究デザインが脂肪萎縮症患者に対するコンセンサススクリーニングプロトコルが発表される前に検討されたため、脂肪萎縮症患者の多臓器障害を確実にとらえる方法でデータ収集が実施されなかった ②より重症度の低い患者への選択バイアスが生じた可能性がある ③代謝障害および臓器異常の有無は過小評価された可能性がある ④観察期間中の死亡者数が限られていた ⑤データ収集方法が限られたため、脂肪萎縮症の臨床負担推定値の正確性に影響する可能性がある ⑥データ入力エラーが結果の正確性に影響する可能性がある

脂肪萎縮症患者の疾患進行と死亡までの期間（海外データ）

- 疾患の進行が認められるまでの平均期間（SE）は7.6（0.8）年であり、全身性脂肪萎縮症（GL）患者と部分性脂肪萎縮症（PL）患者の間に統計的有意差はなかった（ $p=0.393$ 、log-rank検定）
- 死亡までの平均期間は、GL患者が51.2（3.5）年、PL患者が66.6（1.0）年であり、GL患者はPL患者と比較して短かった（ $p<0.001$ 、log-rank検定）



SE：標準誤差

目的：医療カルテ情報を利用して脂肪萎縮症の治療を受けたことがないGLおよびPL患者の自然歴を評価すること

対象：2015年1月1日より前にGLまたはPL（HIV関連脂肪萎縮症を除く）と診断され、脂肪萎縮症の治療を受けたことがない患者230例（GL患者81例、PL患者149例）

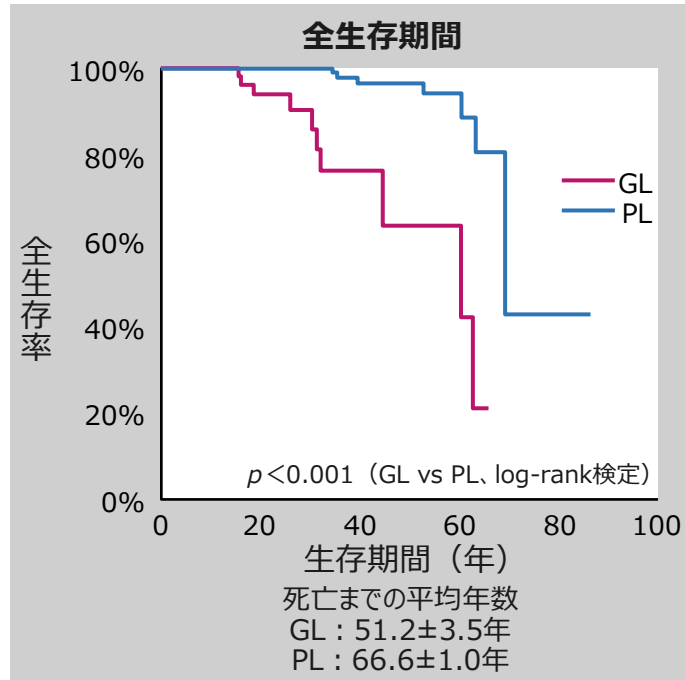
方法：2017年3月6日から2018年3月20日にデータを抽出し、カルテレビューを実施した。研究観察期間は患者の出生から追跡不能、死亡、またはカルテ抽出日のいずれか早い日までとした（ベースライン期間は出生からGLまたはPLの診断日まで、追跡期間はGLまたはPLの診断日から観察期間の終了日まで）

解析計画：疾患の進行が認められるまでの期間、死亡までの期間の算出にはKaplan-Meier法を使用した。GL患者群とPL患者群の比較にはlog-rank検定を実施した

リミテーション：①研究デザインが脂肪萎縮症患者に対するコンセンサススクリーニングプロトコルが発表される前に検討されたため、脂肪萎縮症患者の多臓器障害を確実にとらえる方法でデータ収集が実施されなかった ②より重症度の低い患者への選択バイアスが生じた可能性がある ③代謝障害および臓器異常の有無は過小評価された可能性がある ④観察期間中の死亡者数が限られていた ⑤データ収集方法が限られたため、脂肪萎縮症の臨床負担推定値の正確性に影響する可能性がある ⑥データ入力エラーが結果の正確性に影響する可能性がある

脂肪萎縮症患者の死亡までの期間と死亡イベント（海外データ）

- 死亡までの平均期間（SE）は、全身性脂肪萎縮症（GL）患者が51.2（3.5）年、部分性脂肪萎縮症（PL）患者が66.6（1.0）年とGL患者はPL患者と比較して短かった（ $p < 0.001$ 、log-rank検定）
- 観察期間中に死亡した患者18例（7.8%）のうち、GL患者は10例（4.3%）、PL患者は8例（3.5%）
- 死亡イベント別では、心血管イベントはGL患者で4例、PL患者で2例、肝臓病はGL患者で3例、PL患者で1例であった



寄与因子と遺伝子サブタイプ別の死亡イベント

カテゴリ	GL (n=10)	PL (n=8)
死亡時の年齢、平均値 (SD)	33.8(17.0)	52.9(14.7)
寄与因子 ^a		
骨髄/血液異常	1	0
がん	0	0
心血管イベント	4	2
脳血管疾患	1	2
免疫抑制	1	0
感染症 (ウイルス性)	0	0
感染症 (細菌性)	3	0
肝臓病	3	1
肺炎	2	0
肺炎	2	0
腎不全	1	1
敗血症	1	0
不明	1	4
その他 ^b	1	0

カテゴリ	GL (n=10)	PL (n=8)
サブタイプ		
CGL1、AGPAT2変異	4	0
CGL2、BSC12変異	4	0
FPLD2、ダニガン型、LMNA変異	0	4
FPLD3、PPARG変異	0	1
不明または明文化されていない	1	3
その他 ^c	1	0

- a 各死亡イベントには複数の寄与因子が選択される可能性があり、患者記録に記載されている死亡原因とは異なる場合がある
- b その他の潜在的な死亡寄与因子には、汎血球減少症、脂肪肝炎、慢性腎不全の記載が含まれる
- c 患者は CGL1およびCGL2に一致する症状を示したが、確定的な検査や記録はなかった

SE : 標準誤差

目的: 医療カルテ情報を利用して脂肪萎縮症の治療を受けたことがないGLおよびPL患者の自然歴を評価すること

対象: 2015年1月1日より前にGLまたはPL (HIV関連脂肪萎縮症を除く) と診断され、脂肪萎縮症の治療を受けたことがない患者230例 (GL患者81例、PL患者149例)

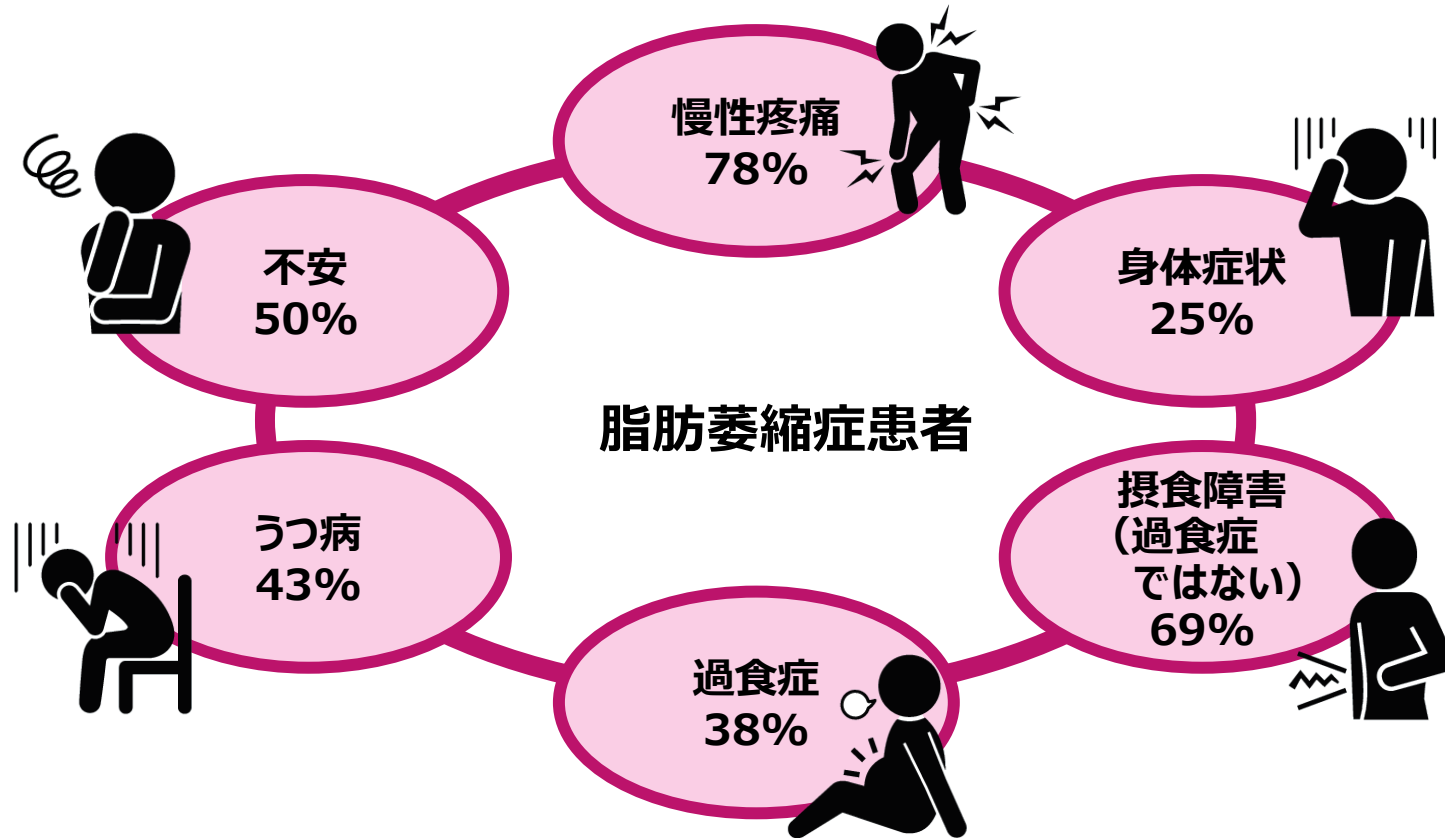
方法: 2017年3月6日から2018年3月20日にデータを抽出し、カルテレビューを実施した。研究観察期間は患者の出生から追跡不能、死亡、またはカルテ抽出日のいずれか早い日までとした (ベースライン期間は出生からGLまたはPLの診断日まで、追跡期間はGLまたはPLの診断日から観察期間の終了日まで)

解析計画: 死亡までの期間の算出にはkaplan-Meier法を使用した。GL患者群とPL患者群の比較にはlog-rank検定を実施した

リミテーション: ①研究デザインが脂肪萎縮症患者に対するコンセンサススクリーニングプロトコルが発表される前に検討されたため、脂肪萎縮症患者の多臓器障害を確実にとらえる方法でデータ収集が実施されなかった ②より重症度の低い患者への選択バイアスが生じた可能性がある ③代謝障害および臓器異常の有無は過小評価された可能性がある ④観察期間中の死亡者数が限られていた ⑤データ収集方法が限られたため、脂肪萎縮症の臨床負担推定値の正確性に影響する可能性がある ⑥データ入力エラーが結果の正確性に影響する可能性がある

脂肪萎縮症患者の精神医学的および心理学的評価（海外データ）

- 脂肪萎縮症患者は、慢性疼痛、摂食障害、不安障害、うつ病の有病率が高い
- 慎重な精神医学的評価と関連する長期的支援が必要とされている



目的: 非HIV性脂肪萎縮症患者の精神病理学的特徴を評価すること

対象: 非HIV性脂肪萎縮症患者16例 (先天性全身性脂肪萎縮症2例、家族性部分性脂肪萎縮症9例、後天性全身性脂肪萎縮症1例、後天性部分性脂肪萎縮症4例)

方法: 一般的な精神病理、身体イメージに関する懸念、食習慣と食物への渴望、および疼痛に関する懸念を測定する自己評価検査を行った。評価尺度には、SCL-90-R (症状チェックリスト)、BUT (身体に対する不安や不満を評価する心理検査)、FCQ-T (食べ物に対する渴望を測定する心理検査)、WHYMPI (慢性疼痛の経験や生活への影響を多角的に評価する心理検査) を用いた

リミテーション: ①症例数が少なく、遺伝子型/表現型、併存疾患の期間、治療レジメンの違いを考慮したサブ解析ができなかった ②対象の脂肪萎縮症患者の内訳が不均一であった

まとめ

- 脂肪萎縮症は、摂取エネルギー量とは無関係に脂肪組織が萎縮し、進行とともに脂肪萎縮に起因するさまざまな代謝異常を合併する疾患群である
- 脂肪細胞の萎縮は、脂肪細胞の発生分化・増殖・機能に関わる遺伝子の異常、自己免疫、感染、薬剤などにより生じる
- 脂肪の減少または消失は、全身性、部分性、局所性に生じる
- 主な病態は、脂肪組織の減少・消失、重度のインスリン抵抗性、高中性脂肪血症、肝臓やその他の組織への脂肪浸潤である。疾患進行に伴い、重篤な合併症を生じる可能性がある
- 脂肪萎縮症患者には身体的な治療だけでなく、心理的な支援も必要とされている

小児がんサバイバーの晩期合併症としての脂肪萎縮症

- 小児がんサバイバーは成人期に代謝性疾患を発症するリスクが高く、近年、幼少期に造血幹細胞移植（HSCT）と放射線療法（全身照射）の併用療法を受けた後に脂肪萎縮症を発症した症例が複数報告されている。HSCTに関連した脂肪萎縮症の発症メカニズムは十分に解明されていないが、放射線による脂肪前駆細胞の増殖阻害が主な原因と考えられている
- 放射線の全身照射や集中化学療法を併用したHSCTを受ける小児がん患者に対しては、治療後に脂肪萎縮症および代謝合併症が発症する可能性があるため、注意深く観察する必要がある

これまでに報告されたHSCTに関連した脂肪萎縮症患者の概要（文献1より改変、症例3～7、9～12は本邦から報告された症例）

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
性別	女性	女性	女性	女性	男性	男性	女性	女性	女性	女性	女性	女性
主な診断	AML	ALL	AML	AML	ALL	NB	NB	ALL	AML	AML	ALL	AML
移植	同種異系移植	同種異系移植	同種異系移植	非血縁者間骨髄移植	同種異系移植	末梢血幹細胞移植	同種異系移植	同種異系移植	同種異系移植	同種異系移植	同種異系移植	同種異系移植
移植時の年齢	2歳	歳	1歳	8歳	0歳	1歳	1歳	4歳	4歳	2歳	7歳	1歳
放射線照射	全身照射	全身照射	全身照射	全身照射	全身照射	全身照射	全身照射	全身照射		全身照射	全身照射	全身照射
診断時の年齢	20歳	23歳	17歳	15歳	19歳	19歳	17歳	10歳	28歳	14歳	17歳	17歳
治療に関連した合併症	GVHD、GH欠乏症、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症	GVHD	GVHD、GH欠乏症、甲状腺機能低下症、白質脳症、てんかん、性腺機能低下症	GVHD、大腿骨頸部壊死、再生不良性貧血、肝血管腫、甲状腺機能低下症、原発性性腺機能低下症	GVHD、GH欠乏症、慢性甲状腺炎	GVHDなし、甲状腺機能低下症、トルコ鞍空洞症候群、GH欠乏症、性腺機能低下症	GVHD、GH欠乏症、性腺機能低下症、高周波難聴、白内障	GVHD		GVHD	GVHD	GVHD、白質脳症、難治性てんかん、中等度の知的障害、白内障、GH欠乏症、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症
代謝合併症	2型糖尿病、脂肪肝	2型糖尿病、血清AdipoQ低値	糖尿病、脂質異常症、脂肪肝	高インスリン血症、脂質異常症	高インスリン血症、脂質異常症	脂肪肝、内臓脂肪の増加、高インスリン血症	脂肪肝	高血糖	2型糖尿病、脂肪肝	高血糖、脂質異常症	2型糖尿病、脂質異常症	高インスリン血症、高中性脂肪血症、脂肪肝

AML：急性骨髄性白血病、ALL：急性リンパ性白血病、NB：神経芽細胞腫、GVHD：移植片対宿主病、GH：成長ホルモン

2. 脂肪萎縮症の診断・治療

脂肪萎縮症患者の症状発現から診断までの期間

- 最初の症状は、全身性脂肪萎縮症（GL）患者が小児期、部分性脂肪萎縮症（PL）患者が成人期に発現
- 最初の症状発現から診断に至るまでの平均期間は、GL患者が3.1年、PL患者が9.0年であった

		全身性脂肪萎縮症 (n=81)	部分性脂肪萎縮症 (n=149)
症状発現時の年齢	平均値±SD	9.2±11.9歳	24.7±16.1歳
初回診断時の年齢		12.3±13.7歳	33.7±16.1歳
治療センターの初回来院時の年齢		16.1±13.9歳	35.6±16.6歳
症状発現から診断までの期間		3.1±6.4年	9.0±12.0年

目的: 医療カルテ情報を利用して脂肪萎縮症の治療を受けたことがないGLおよびPL患者の自然歴を評価すること

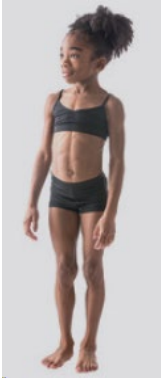
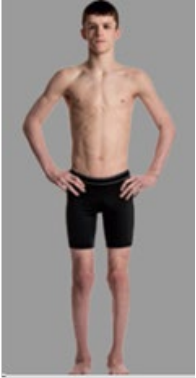


対象: 2015年1月1日より前にGLまたはPL（HIV関連脂肪萎縮症を除く）と診断され、脂肪萎縮症の治療を受けたことがない患者230例（GL患者81例、PL患者149例）

方法: 2017年3月6日から2018年3月20日にデータを抽出し、カルテレビューを実施した。研究観察期間は患者の出生から追跡不能、死亡、またはカルテ抽出日のいずれか早い日までとした（ベースライン期間は出生からGLまたはPLの診断日まで、追跡期間はGLまたはPLの診断日から観察期間の終了日まで）

リミテーション: ①研究デザインが脂肪萎縮症患者に対するコンセンサススクリーニングプロトコルが発表される前に検討されたため、脂肪萎縮症患者の多臓器障害を確実にとらえる方法でデータ収集が実施されなかった ②より重症度の低い患者への選択バイアスが生じた可能性がある ③代謝障害および臓器異常の有無は過小評価された可能性がある ④観察期間中の死亡者数が限られていた ⑤データ収集方法が限られたため、脂肪萎縮症の臨床負担推定値の正確性に影響する可能性がある ⑥データ入力エラーが結果の正確性に影響する可能性がある

脂肪萎縮症の表現型

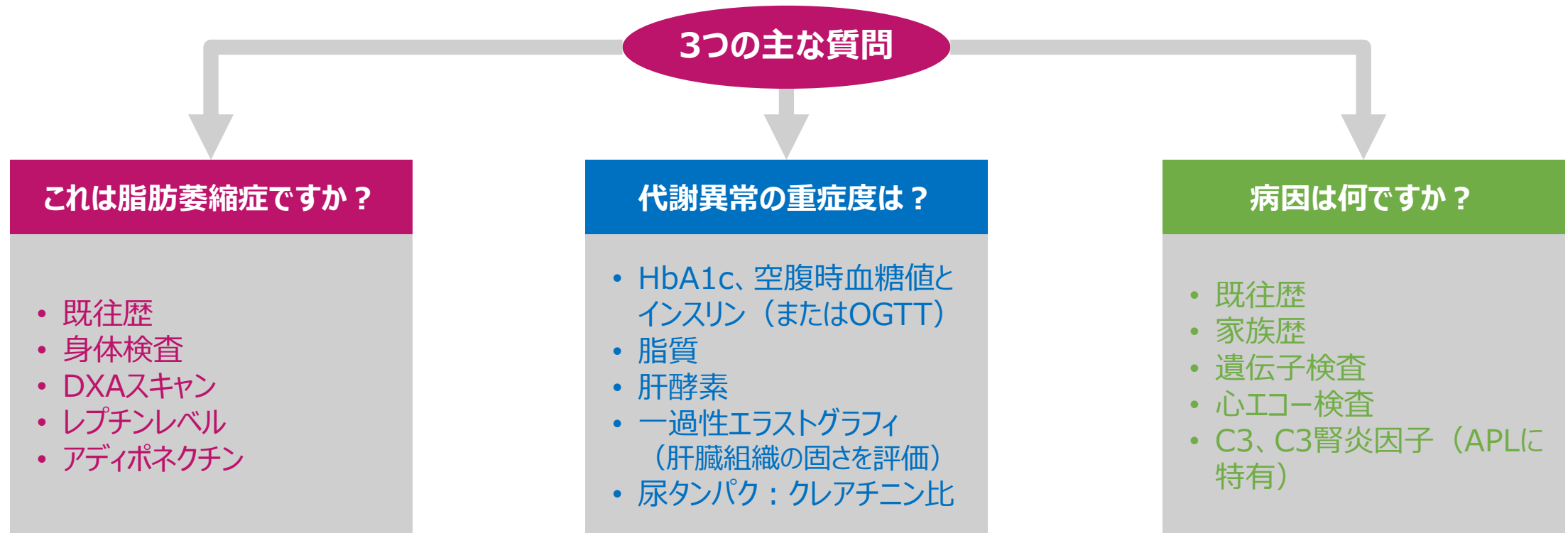
- 先天性全身性脂肪萎縮症（CGL）、後天性全身性脂肪萎縮症(AGL)、家族性部分性脂肪萎縮症（FPLD）、後天性部分性脂肪萎縮症（APL）の表現型を示す

	先天性全身性脂肪萎縮症 (CGL、 Berardinelli-Seip症候群 など)	後天性全身性脂肪萎縮症 (AGL、 Lawrence症候群)	家族性部分性脂肪萎縮症 (FPLD、 Köbberling症候群、 Dunnigan症候群など)	後天性部分性脂肪萎縮症 (APL、 Barraquer-Simons症候群)
				
病因	<ul style="list-style-type: none"> ● 病原性DNA変異 	<ul style="list-style-type: none"> ● 自己免疫疾患に関連 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病原性DNA変異 	<ul style="list-style-type: none"> ● 自己免疫疾患に関連
脂肪組織の減少/ 消失	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般的に出生時または幼少期に現れる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 幼少期または青年期に消失 ● 数週間から数年かけて起こる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 思春期頃 ● 脂肪減少のパターンはさまざま、通常は下半身 	<ul style="list-style-type: none"> ● 幼少期または青年期に消失 ● 数週間から数年かけて起こる ● 通常は上半身の脂肪が減少する
代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> ● 通常は幼少期に発現する ● 一般的に重症 		<ul style="list-style-type: none"> ● 成人期 ● 重症度はさまざま 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重症度はさまざま

1. Garg A, et al. Biochim Biophys Acta. 2009; 1791: 507-513.
 2. Brown RJ, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 4500-4511.
 3. Handelsman Y, et al. Endocr Pract. 2013; 19: 107-116.
 4. Gupta N, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 363-374.

脂肪萎縮症の診断検査

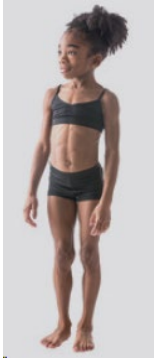



- 脂肪萎縮とともに重度のインスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝などの代謝異常（症）が認められる場合に脂肪萎縮症を疑う
- 発症時期と持続期間を含む脂肪分布の経時的変化、既往歴、家族歴の確認、身体検査と臨床検査、体組成測定、遺伝子検査などを行い、病因、脂肪萎縮症の4分類のどれに該当するか、重症度を評価



DXA：二重エネルギーX線吸収測定法、OGTT：経口ブドウ糖負荷試験、C3：補体3、APL：後天性部分性脂肪萎縮症

脂肪萎縮症の臨床的特徴

- 先天性全身性脂肪萎縮症（CGL）、後天性全身性脂肪萎縮症（AGL）、家族性部分性脂肪萎縮症（FPLD）、後天性部分性脂肪萎縮症（APL）の臨床的特徴を示す

臨床的特徴	全身性脂肪萎縮症		部分性脂肪萎縮症	
	先天性全身性脂肪萎縮症（CGL） 	後天性全身性脂肪萎縮症（AGL） 	家族性部分性脂肪萎縮症（FPLD） 	後天性部分性脂肪萎縮症（APL） 
脂肪の減少と分布パターン	出生時または出生直後から体脂肪がほぼ完全に消失する	脂肪が徐々に減少し、脂肪組織がほぼ完全に消失する	部分的（主に四肢に影響を及ぼす）に脂肪が減少する	頭から下に向かって脂肪組織が徐々に失われる
家族歴	あり、血縁関係（通常は常染色体潜性（劣性））	なし	あり（通常は常染色体顕性（優性））	なし
関連疾患および併存疾患	代謝異常は重篤で、通常は幼少期に始まる サブタイプ特有の特徴がある*1	C3値およびC4値の低下：ペリピン1抗体 自己免疫に関連する可能性がある*2 通常、代謝異常は重度である	代謝異常がよくある 代謝異常はCGLよりも遅く始まることもあるが、成人期にはCGLと同じくらい重篤になることがある	C3値の低下、糸球体腎炎代謝異常は全てにみられるわけではないが、重症度はさまざまである

*1 CGL4（*PTRF*遺伝子異常症）の患者は、ミオパチー、骨格異常、幽門狭窄、消化管運動障害、および不整脈を呈する

*2 例えば若年性皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、1型糖尿病、脂肪織炎。これらの古典的な分類に加えて、早老症候群、複合遺伝性症候群、自己炎症性症候群、GLおよびPLを呈することがある骨髄破壊療法誘発性脂肪萎縮症などの追加の病因がある

脂肪萎縮症の鑑別診断

- 全身性脂肪萎縮症（GL）と部分性脂肪萎縮症（PL）それぞれの鑑別診断では下記を考慮する

全身性脂肪萎縮症（GL）	部分性脂肪萎縮症（PL）
<ul style="list-style-type: none">● 極端な痩せ体型に関連する症状（例：栄養失調/飢餓、神経性食欲不振症、がん・炎症性疾患・甲状腺機能亢進症・副腎機能不全・HIV消耗性症候群・間脳性悪液質などさまざまな病因によって引き起こされる悪液質）● 体質的な痩せ● インスリン受容体変異による重度のインスリン抵抗性● 先端巨大症/偽性先端巨大症	<ul style="list-style-type: none">● 胴体肥満● メタボリックシンドローム● 2型糖尿病（特にコントロール不良および/または脂肪肝および高中性脂肪血症を伴う場合）● HIV関連脂肪萎縮症● 脂肪萎縮症様表現型● クッシング症候群

脂肪萎縮症の診断チェックリスト

- 脂肪萎縮症を診断する際のチェックリストを下記に示す

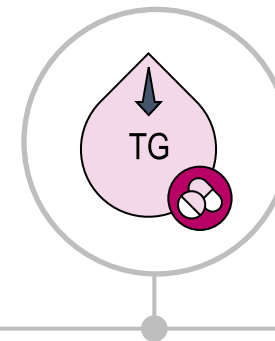
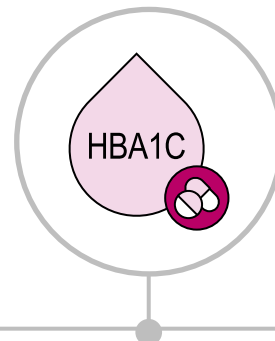
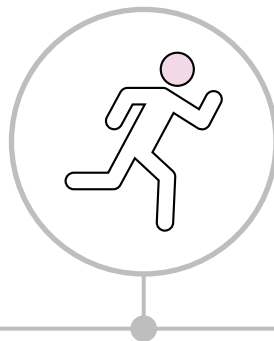
診断チェックリスト

- 既往症/家族歴を詳細に調べる
- 症状は先天性または後天性の病因により異なる場合があることに留意する
- 慎重に患者と家族の連続写真を依頼する
- 身体検査を詳細に行う
- 皮下脂肪の減少を記録する
- 皮下脂肪（例えば、前ももの皮下脂肪）を測定する
- 脂肪減少を記録するためにDXAスキャンまたはMRI検査（DXAスキャンが望ましい）を検討する
- インスリン抵抗性の兆候に注意する
- 代謝疾患や臓器異常を検出するために定期検査を依頼する
- 血中レプチン濃度を測定する（脂肪萎縮症の確定診断には至らないが、助けになる）
- 臨床所見に基づいて遺伝子検査を依頼する



脂肪萎縮症の治療戦略

- 脂肪萎縮症に対する根本的治療法は確立されていない
- 現在の脂肪萎縮症の治療では、脂肪萎縮症の合併症を予防または改善するために、食事療法、運動療法を基本とし、必要に応じて薬物療法が行われる



食事療法¹⁾

- 主要栄養素のバランスの取れた構成
- 低カロリーの食事
- 超低脂肪の食事
- 子どもの場合には食べ過ぎを避ける
- MCT配合ミルク（乳児）

運動療法¹⁾

- 特定の禁忌がない限り、身体運動を行う
- 運動療法を開始する前には心臓学的評価を行う

薬物療法 糖尿病¹⁾

- メトホルミン
- インスリン
- チアゾリジン薬
- SGLT2阻害薬
- その他の血糖降下薬

薬物療法 脂質異常症¹⁾

- スタチン
- フィブレート系薬
- オメガ-3脂肪酸エチル

MCT : medium-chain triglycerides、SGLT2 : sodium-glucose cotransporter-2

脂肪萎縮症の治療戦略¹⁾

- 脂肪萎縮症に対する根本的治療法は確立されていない
- 現在の脂肪萎縮症の治療では、脂肪萎縮症の合併症を予防または改善するために、食事療法、運動療法を基本とし、必要に応じて薬物療法が行われる



食事療法

脂肪萎縮症患者の必要エネルギー摂取量は、身長より標準体重を算出し、25-35kcal/kg標準体重を目安として、年齢、性別、身体活動量を考慮して決定する。ただし、成長期にある小児においては、アルブミンやコリンエステラーゼ等、その他の栄養指標も参考にして、過度のエネルギー制限にならないように注意する。高中性脂肪血症を合併する患者では、脂肪摂取制限が必要である。また特に全身性脂肪萎縮症では、レプチン欠乏のために食欲が亢進しており、この点に留意した食事指導が必要である。

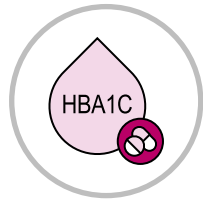


運動療法

運動療法は、骨格筋量の維持やエネルギー消費等により代謝異常（症）の改善に寄与する。脂肪萎縮症では、エネルギー貯蔵が乏しいことによる持久力の低下、水泳等の寒冷暴露時の体温保持機能の低下、足底部のクッション機能喪失による足底部の胼胝易形成性等の問題があり、運動療法を指示する際には注意する。

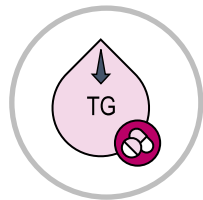
脂肪萎縮症の治療戦略¹⁾

- 脂肪萎縮症に対する根本的治療法は確立されていない
- 現在の脂肪萎縮症の治療では、脂肪萎縮症の合併症を予防または改善するために、食事療法、運動療法を基本とし、必要に応じて薬物療法が行われる



薬物療法 糖尿病

インスリン抵抗性改善系薬であるチアゾリジン薬は、部分性脂肪萎縮症の高血糖、高中性脂肪血症を改善させたとする報告があるが^{2,3)}、全身性脂肪萎縮症に対する有効性を示した報告はない。同じくインスリン抵抗性改善系薬であるメトホルミンについては、HIV関連脂肪萎縮症に対して有効であったとの報告があるが^{4, 5)}、その他の脂肪萎縮症に対する有効性を示した報告はない。またα-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT2阻害薬は、インスリン非依存的に血糖を降下させるため、ある程度の血糖改善が期待される。インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬）によるグルカゴン分泌抑制も血糖改善に寄与する可能性がある。

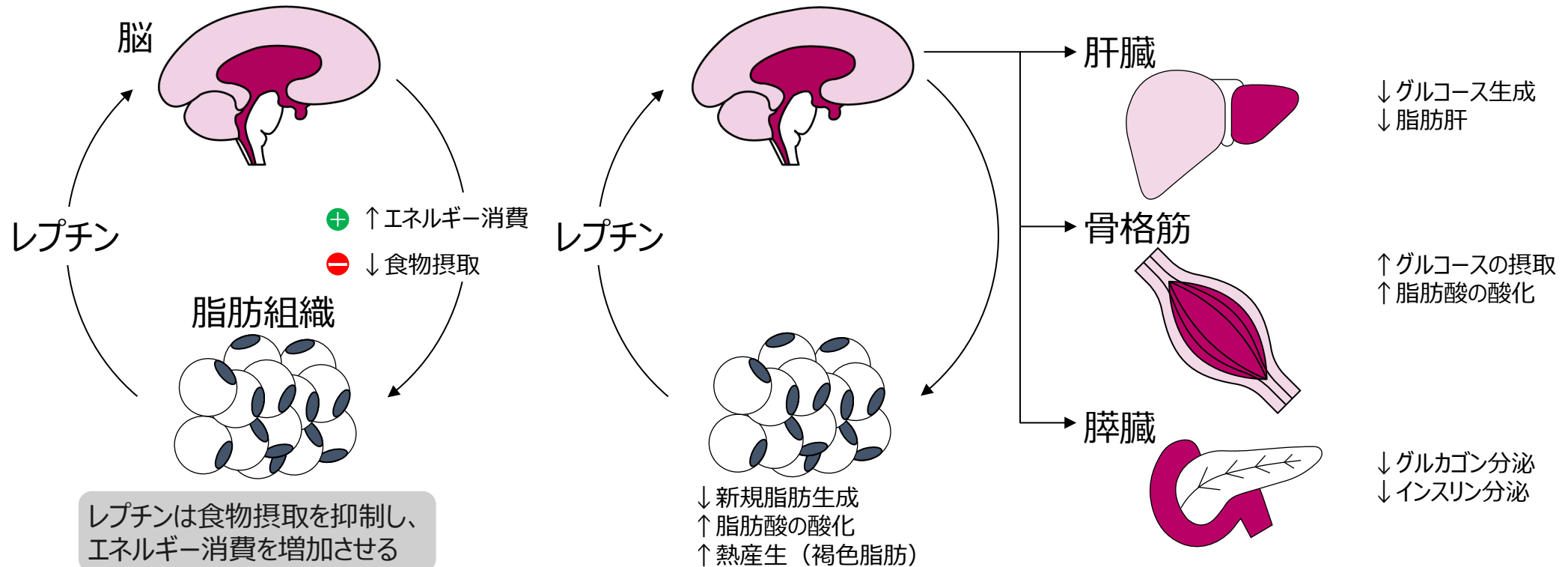


薬物療法 脂質異常症

フィbrate系薬剤を中心として、スタチン系薬剤、イコサペント酸エチル（EPA）、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬等が使用されるが、良好なコントロールを得られないことが多い。

代謝の主要調節因子としてのレプチン

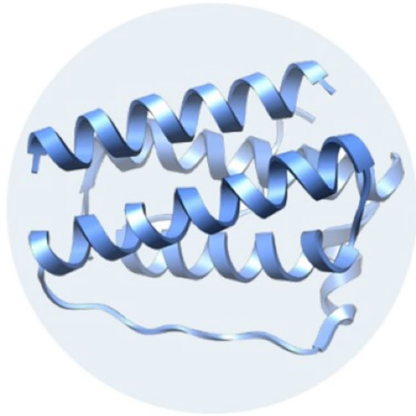
- レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモン。中枢神経系および末梢組織に作用して、エネルギー恒常性、神経内分泌機能、免疫機能、ならびにグルコース、脂質および骨の代謝の調節において重要な役割を担う
- 血中レプチン濃度は体脂肪量と相関し、エネルギー状態を反映
- 脂肪萎縮症の病態形成にはレプチン欠乏が関与



レプチンは自律神経系の調節、肝臓でのグルコース生成、筋肉でのグルコースの取り込み、膵臓α細胞からのグルカゴン分泌などを通じてグルコースの恒常性に影響を与える。レプチンはインスリン分泌を抑制し、脂肪酸の酸化を刺激する

レプチンを標的とした脂肪萎縮症の治療-メトレレプチン

- メトレレプチンは世界で初めて脂肪萎縮症に対する治療薬として承認された薬剤
- 米国、日本、欧州、カナダなどで承認済



● **メトレレプチンは遺伝子組換え型ヒトレプチンアナログである¹⁾**

承認済み国における適応

- **米国**： 全身性脂肪萎縮症²⁾
- **日本**： 脂肪萎縮症³⁾
※全身性および部分性⁴⁾
- **欧州**： 2歳超の全身性脂肪萎縮症患者および12歳超の部分性脂肪萎縮症患者⁵⁾
- **カナダ**： 2歳以上の全身性脂肪萎縮症患者および12歳以上の部分性脂肪萎縮症患者⁶⁾

1. Brown RJ, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 4500-4511.

2. Metreleptin USPI 2025年1月23日アクセス (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125390s004lbl.pdf)

3. メトレレプチン皮下注用11.25mg「キエジ」電子添文（第3版、2024年12月改訂）

4. Meehan CA, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9: 59-68.

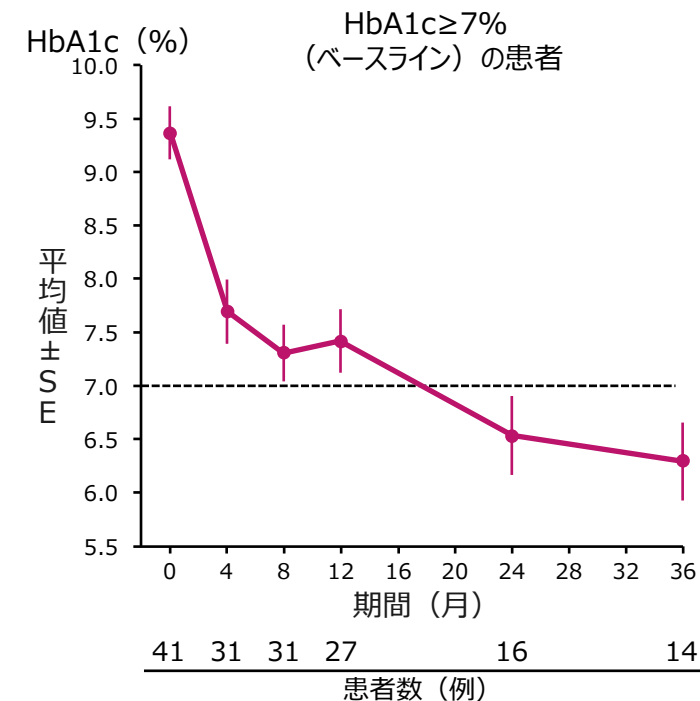
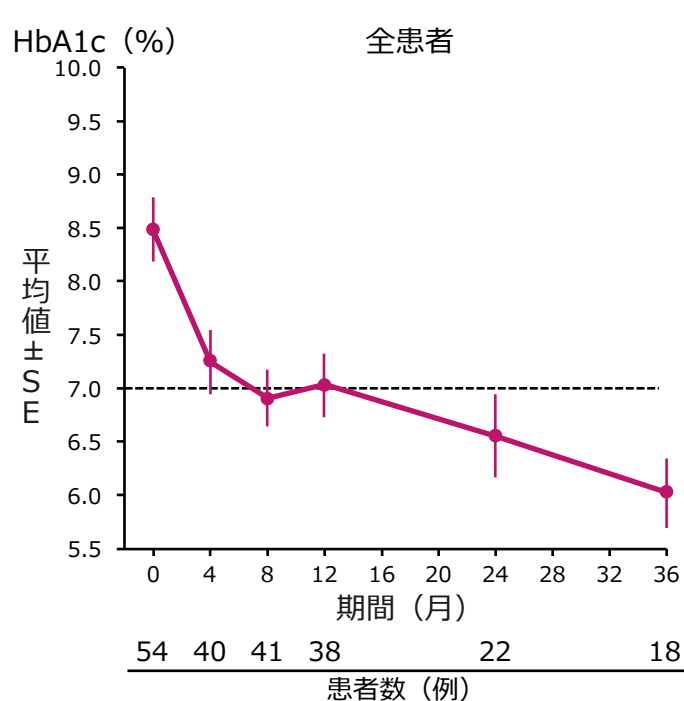
5. Metreleptin[PI]. EMA. Published 6 August 2018 Updated 18 October 2023.

6. Government of Canada Notice. Multiple additions to the Prescription Drug List 28 February 2024.

脂肪萎縮症におけるメトレプチンの長期的臨床成績 - HbA1c (海外データ)

(NIH臨床試験、海外データ)

- メトレプチン治療により、HbA1c値は治療開始4ヵ月から低下し、3年の治療期間を通じて持続した。ベースラインのHbA1c値が7%以上の患者においてもHbA1c値は治療開始4ヵ月から低下し、治療終了時には $6.3 \pm 0.3\%$ に達した
- 3年のメトレプチン治療期間におけるベースラインからの変化量は、全患者で $-2.1 \pm 0.5\%$ (95%CI: $-3.2\% \sim -1.1\%$)、ベースラインのHbA1c値が7%以上の患者では $-2.6 \pm 0.6\%$ (95%CI: $-3.8\% \sim -1.3\%$)であった

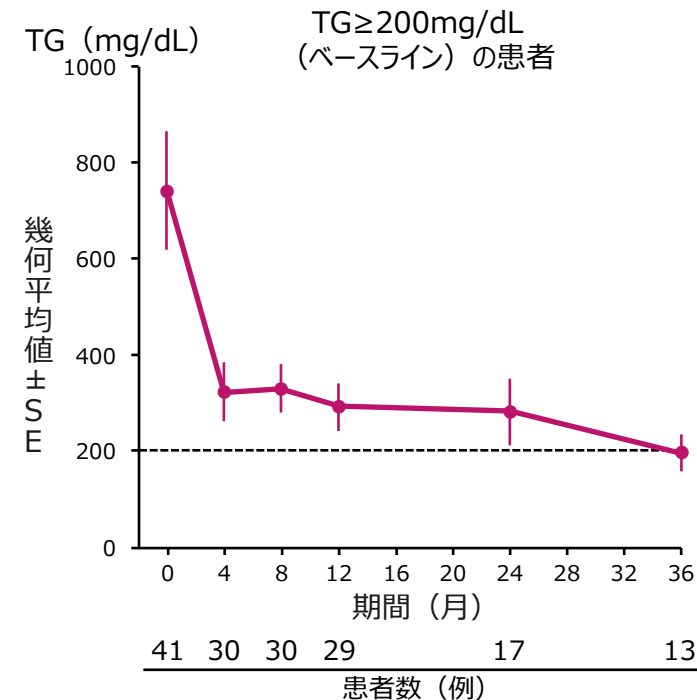
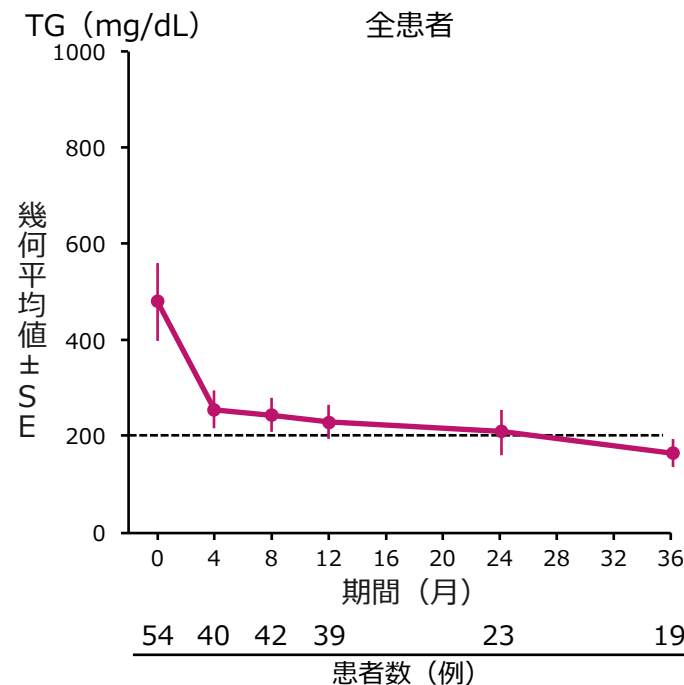


目的: 先天性または後天性の脂肪萎縮症患者におけるメトレプチンによる治療の長期臨床効果を糖尿病および高中性脂肪血症と脂肪肝のマーカーを用いて評価すること
 対象: 3つの代謝異常 (糖尿病、空腹時TG値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、空腹時インスリン値 $> 30\mu\text{IU/mL}$) のうち少なくとも1つを有し、レプチン値が低い (男性: 空腹時レプチン値 $< 8.0\text{ng/mL}$ 、女性: 空腹時レプチン値 $< 12.0\text{ng/mL}$) 5歳以上の先天性または後天性の脂肪萎縮症患者 (HIV関連脂肪萎縮症を除く) 55例 (全身性脂肪萎縮症36例、部分性脂肪萎縮症19例)
 方法: メトレプチンは1日1回または2回皮下注射された。分析には36ヵ月間の投与データを用いた。メトレプチンの投与量は患者ごとに異なった。メトレプチン治療開始前に、主治医によって標準的な薬剤と食事の変更が推奨された。最初の1年間は、インスリン感受性の改善による低血糖の発現を抑えるための血糖降下薬の減量または中止を除き、食事と薬剤は変更しないこととした
 評価項目: 3年の治療期間におけるHbA1c、中性脂肪、ALTの変化、有害事象 など
 解析方法: ITT集団による評価を実施した。HbA1c値とALT値は平均値 \pm SE、TG値は幾何平均値 \pm SEを記した。ベースラインからの変化として、HbA1c値とALT値は変化量と95%CI、TG値は変化率と95%CIを算出した

脂肪萎縮症におけるメトレプレチンの長期的臨床成績 - TG (海外データ)

(NIH臨床試験、海外データ)

- メトレプレチン治療により、TG値は治療開始4ヵ月から低下し、3年の治療期間を通じて持続した。ベースラインのTG値が200mg/dL以上の患者においてもTG値は治療開始4ヵ月から低下し、治療期間終了時には 197 ± 35 mg/dLに達した
- 3年のメトレプレチン治療期間におけるベースラインからの変化率は、全患者で $-35.4 \pm 13.7\%$ (95%CI: $-64.1\% \sim -6.7\%$)、ベースラインのTG値が200mg/dL以上の患者では $-51.2 \pm 16.7\%$ (95%CI: $-87.5\% \sim -14.8\%$)であった



目的: 先天性または後天性の脂肪萎縮症患者におけるメトレプレチンによる治療の長期臨床効果を糖尿病および高中性脂肪血症と脂肪肝のマーカーを用いて評価すること
 対象: 3つの代謝異常 (糖尿病、空腹時TG値 \geq 200mg/dL、空腹時インスリン値 $>$ 30 μ IU/mL) のうち少なくとも1つを有し、レプチン値が低い (男性: 空腹時レプチン値 $<$ 8.0ng/mL、女性: 空腹時レプチン値 $<$ 12.0ng/mL) 5歳以上の先天性または後天性の脂肪萎縮症患者 (HIV関連脂肪萎縮症を除く) 55例 (全身性脂肪萎縮症36例、部分性脂肪萎縮症19例)
 方法: メトレプレチンは1日1回または2回皮下注射された。分析には36ヵ月間の投与データを用いた。メトレプレチンの投与量は患者ごとに異なった。メトレプレチン治療開始前に、主治医によって標準的な薬剤と食事の変更が推奨された。最初の1年間は、インスリン感受性の改善による低血糖の発現を抑えるための血糖降下薬の減量または中止を除き、食事と薬剤は変更しないこととした
 評価項目: 3年の治療期間におけるHbA1c、中性脂肪、ALTのベースラインからの変化、有害事象 など
 解析方法: ITT集団による評価を実施した。HbA1c値とALT値は平均値 \pm SE、TG値は幾何平均値 \pm SEを記した。ベースラインからの変化として、HbA1c値とALT値は変化量と95%CI、TG値は変化率と95%CIを算出した

脂肪萎縮症におけるメトレプチンの長期的臨床成績 – 安全性（海外データ）

（NIH臨床試験、海外データ）

- メトレプチンに関連すると評価された有害事象（副作用）は17例（31%）で報告された
- その内訳および臨床的に注目すべき有害事象の発現率は下記のとおりである

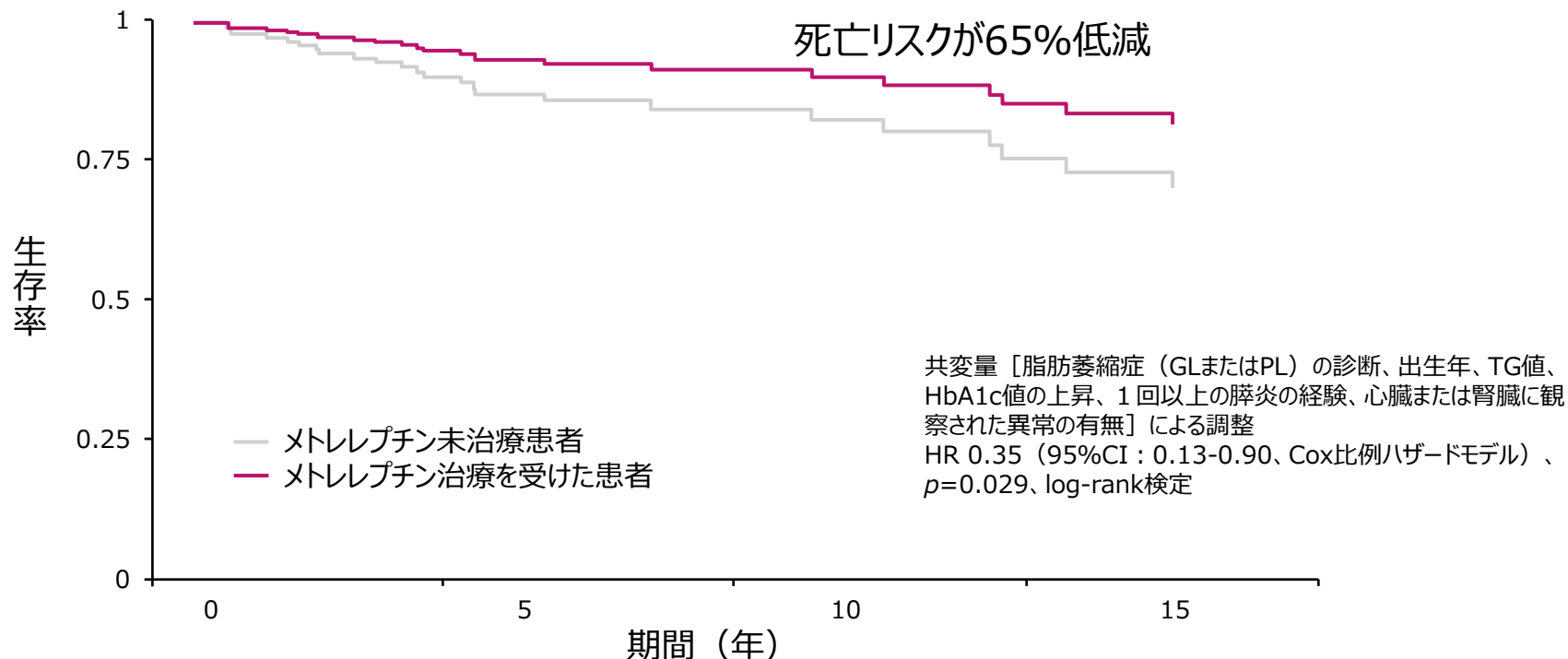
<p>メトレプチンに関連すると評価された有害事象（副作用）</p>	<p>メトレプチンに関連すると評価された有害事象（副作用）は、55例中17例（31%）に認められた 主な事象（5%以上に発現）：疲労、低血糖 各6例（11%）、脱毛症 4例（7%）、体重減少 3例（5%） メトレプチンに関連すると評価された注射部位反応：紅斑・蕁麻疹 2例（4%）</p>
<p>臨床的に注目すべき有害事象</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● T細胞性リンパ腫 2例（4%） ● 急性膵炎 5例（9%） ● 腎臓の有害事象（タンパク尿、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎不全） 5例（9%） ● 肝臓の有害事象（自己免疫性肝炎、慢性肝炎、脂肪肝、肝障害） 4例（7%） <p>上記は治験責任医師によりメトレプチンとは無関係であると判断された</p>

目的：先天性または後天性の脂肪萎縮症患者におけるメトレプチンによる治療の長期臨床効果を糖尿病および高中性脂肪血症と脂肪肝のマーカーを用いて評価すること
 対象：3つの代謝異常（糖尿病、空腹時TG値 \geq 200mg/dL、空腹時インスリン値 $>$ 30 μ IU/mL）のうち少なくとも1つを有し、レプチン値が低い（男性：空腹時レプチン値 $<$ 8.0ng/mL、女性：空腹時レプチン値 $<$ 12.0ng/mL）5歳以上の先天性または後天性の脂肪萎縮症患者（HIV関連脂肪萎縮症を除く）55例（全身性脂肪萎縮症36例、部分性脂肪萎縮症19例）
 方法：メトレプチンの皮下注射を1日1回または2回36か月間投与した。メトレプチンの投与量は患者ごとに異なった。メトレプチン治療開始前に、主治医によって標準的な薬剤と食事の変更が推奨された。最初の1年間は、インスリン感受性の改善による低血糖の発現を抑えるための血糖降下薬の減量または中止を除き、食事と薬剤は変更しないこととした
 評価項目：3年の治療期間におけるHbA1c、中性脂肪、ALTのベースラインからの変化、有害事象 など
 解析方法：ITT集団による評価を実施した。自発的な有害事象報告、身体検査、および標準的な臨床検査によって評価された。

脂肪萎縮症におけるメトレプチンの予後への影響（海外データ）

- メトレプチンによる治療を受けた脂肪萎縮症患者は、未治療の脂肪萎縮症患者と比較して死亡リスクが65%低減すると推定された

Cox比例ハザードモデルによる死亡リスクの推定



目的: 全身性および部分性脂肪萎縮症患者におけるメトレプチン治療の生存率への影響を評価すること

対象: メトレプチン治療を受けた脂肪萎縮症患者103例、メトレプチン未治療の脂肪萎縮症患者103例 (HIV関連脂肪萎縮症を除く)

方法: メトレプチン治療を受けた脂肪萎縮症患者と未治療の脂肪萎縮症患者の後ろ向きデータを使用した。人口統計学および臨床的特徴を使用して、メトレプチン治療を受けた患者と未治療患者をマッチングした。

評価項目: 死亡までの期間と死亡リスク

解析方法: 死亡までの期間はKaplan-Meier法を用いて推定し、2群間を比較するためlog-rank検定を実施した。Cox比例ハザードモデルを用いて2つのコホート間の死亡リスクの差をハザード比として推定し、時間経過に伴う生存率をモデル化した。このモデルには、脂肪萎縮症 (GLまたはPL) の診断、出生年、TG値、HbA1c値の上昇、膵炎の1回以上の経験、心臓または腎臓に観察された異常の有無を共変量として含めた。

リミテーション: 治療効果推定値の正確性と堅牢性は、患者データの入手可能性と省略されたデータの解釈と補完に依存していた。心臓、肝臓、腎臓の異常を記述した患者記録がないことが、これら臓器が正常状態にある証拠と解釈された。死亡の絶対数が少なかったため、死亡イベント数の小さな変化によって異なる結果が生じる可能性がある

まとめ

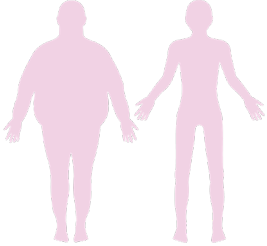
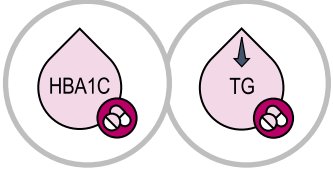
- 脂肪萎縮症は、脂肪の減少と分布パターン、家族歴の有無などの臨床的特徴により、先天性全身性脂肪萎縮症（CGL）、後天性全身性脂肪萎縮症（AGL）、家族性部分性脂肪萎縮症（FPLD）、後天性部分性脂肪萎縮症（APL）の4つの病型に分けられる
- 脂肪萎縮症を疑う患者に対しては、発症時期と持続期間を含む脂肪分布の経時的変化、既往歴、家族歴の確認、身体検査と臨床検査、体組成測定、遺伝子検査などを行い、病因、脂肪萎縮症の4分類のどれに該当するか、重症度を評価する
- 脂肪萎縮症に対する根本的治療法は確立されていない。現在の脂肪萎縮症の治療では、脂肪萎縮症の合併症を予防または改善するために、食事療法、運動療法を基本とし、必要に応じて薬物療法が行われる
- 脂肪萎縮症に対する治療薬として、メトレプチンが承認されている

3. 脂肪萎縮症の診療ガイドライン（海外・日本）

脂肪萎縮症のガイドライン-多学会共同診療ガイドライン（2016年、海外）

- 世界中の複数の学会が協力して作成した、先天性脂肪萎縮症と後天性脂肪萎縮症（HIV関連脂肪萎縮症と限局性脂肪萎縮症を除く）の診断と管理に関する実践的ガイドライン
- 脂肪萎縮症の解説、診断アプローチ、治療が示されている
- 脂肪萎縮症を疑う臨床的特徴を下記に示す

脂肪萎縮症を疑う臨床的特徴

主な特徴	体脂肪が全体的または部分的に減少・消失
身体的特徴 	<ul style="list-style-type: none"> ● 発育不全（乳児および小児） ● 筋肉が目立つ ● 静脈が突出している（静脈肥大） ● 重度の黒色表皮腫 ● 発疹性黄色腫 ● クッシング様外観 ● 先端巨大症（アクロメガリー）の外観 ● 早老症の症状
併存疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ● インスリンの必要量が多い糖尿病（≥ 200単位/日、≥ 2単位/kg/日、U-500インスリンが必要） ● 重度の高中性脂肪血症（治療の有無にかかわらず500mg/dL以上、食事療法や薬物療法にもかかわらず250mg/dL以上、高中性脂肪血症に起因する急性膵炎の既往歴） ● 非肥満者における非アルコール性脂肪肝炎 ● 早期発症型心筋症 ● 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
その他	<ul style="list-style-type: none"> ● 類似した身体的特徴または代謝合併症がある（常染色体顕性または潜性） ● 著しい過食（乳児/小児ではイライラ/攻撃性として現れることがある）

脂肪萎縮症のガイドライン-多学会共同診療ガイドライン（2016年、海外）

- 脂肪萎縮症診断におけるポイントを示す。それぞれエビデンスの分類とレベルが記されている

脂肪萎縮症の診断

- 脂肪萎縮症の診断は、病歴、身体検査、臨床検査、代謝検査に基づいて行われる（クラス I、レベル B）
- 脂肪萎縮症を確定診断または除外する血清レプチン値は定義されていない（クラス IIa、レベル C）
- 家族性脂肪萎縮症が疑われる場合、遺伝子検査が役立つ（クラス I、レベル A）
- リスクのある家族に対しては遺伝子検査を検討すべきである（クラス IIa、レベル C）
- 血中補体レベルと自己抗体は、後天性脂肪萎縮症の診断を裏付ける可能性がある（クラス IIa、レベル B）



エビデンス評価システム

分類

- | | |
|------|---------------------------------|
| I | 介入は有用かつ有効的である |
| II a | エビデンス/見解の重みが有用性/有効性を支持する |
| II b | 有用性/有効性がエビデンス/見解によって十分に確立されていない |
| III | 介入は有用/有効的でなく、有害となる可能性がある |

エビデンスのレベル

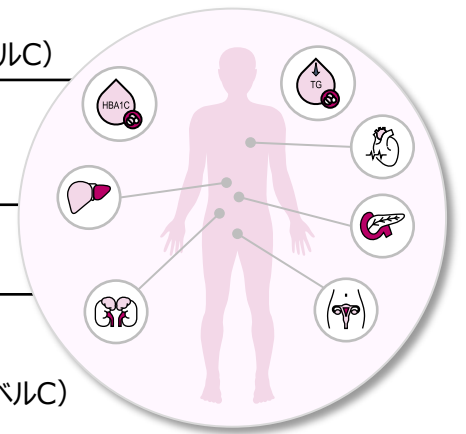
- | | |
|---|---|
| A | 複数のランダム化試験から十分なエビデンスが得られている |
| B | 単一のランダム化試験または他の非ランダム化試験から得られた限られたエビデンスである |
| C | 専門家の意見、ケーススタディ、または標準治療に基づく |

脂肪萎縮症のガイドライン-多学会共同診療ガイドライン（2016年、海外）

- 併存疾患のスクリーニングについて示されている
- 全ての脂肪萎縮症患者は、糖尿病、脂質異常症、肝臓、心血管および生殖機能障害の検査を受ける必要がある
- 後天性部分性脂肪萎縮症（APL）患者は代謝合併症のリスクが低いため、臨床的な判断に基づいてフォローアップ検査を実施

併存疾患のスクリーニング

糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ● 糖尿病のスクリーニング検査は毎年実施する必要がある（クラス II a、レベルC）
脂質異常症	<ul style="list-style-type: none"> ● 中性脂肪は少なくとも年1回、また腹痛や黄色腫の発生時に測定する必要がある（クラス I、レベルC） ● 空腹時脂質プロファイル（TC、LDL-C、HDL-C、中性脂肪）は診断時および10歳以降は毎年測定する必要がある（クラス II a、レベルC）
肝疾患	<ul style="list-style-type: none"> ● ALTとASTを毎年測定する必要がある（クラス II a、レベルC） ● 肝臓超音波検査は診断時に実施し、その後は臨床的に適応があれば実施する（クラス II a、レベルC） ● 肝生検は臨床的に適応がある場合に実施する必要がある（クラス II a、レベルC）
生殖機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ● 性腺ステロイド、ゴナドトロピン、骨盤超音波検査は臨床的に適応があれば実施すべきである（クラス II a、レベルC） ● 思春期段階の検査は小児では毎年行う必要がある（クラス II a、レベルC）
心疾患	<ul style="list-style-type: none"> ● 血圧は少なくとも年1回測定する必要がある（クラス I、レベルC） ● 先天性全身性脂肪萎縮症(CGL)および早老性疾患では診断時、家族性部分性脂肪萎縮症(FPLD)および後天性全身性脂肪萎縮症(AGL)は臨床的に適応があれば、心電図および心エコー検査を年1回実施する必要がある（クラス II a、レベルC） ● 心筋症を伴う早老性疾患およびFPLD2の患者は、虚血およびリズムモニタリングの評価を考慮する必要がある（クラス II a、レベルC）
腎疾患	<ul style="list-style-type: none"> ● 尿蛋白(24時間蓄尿または随時尿検体の尿蛋白/クレアチニン比を使用)を毎年測定する必要がある（クラス II a、レベルC）
悪性腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> ● AGL患者には皮膚検査とリンパ節検査を年1回含めるとよい。特発性AGLまたは非典型CGLの小児患者は脳腫瘍のスクリーニング検査を検討する必要がある



エビデンス評価システム

分類

I	介入は有用かつ有効的である
II a	エビデンス/見解の重みが有用性/有効性を支持する
II b	有用性/有効性がエビデンス/見解によって十分に確立されていない
III	介入は有用/有効的でなく、有害となる可能性がある

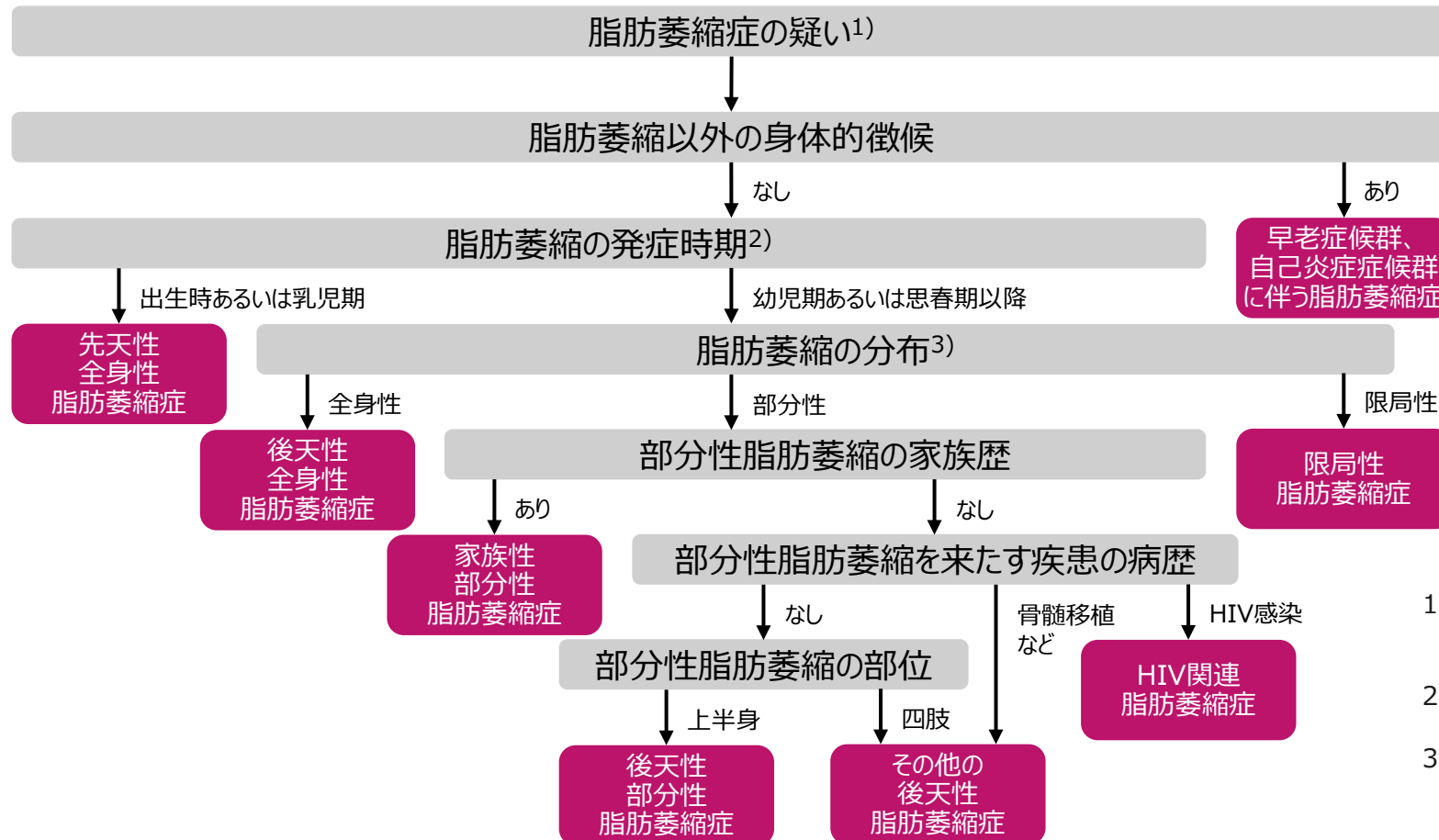
エビデンスのレベル

A	複数のランダム化試験から十分なエビデンスが得られている
B	単一のランダム化試験または他の非ランダム化試験から得られた限られたエビデンスである
C	専門家の意見、ケーススタディ、または標準治療に基づく

脂肪萎縮症のガイドライン-脂肪萎縮症診療ガイドライン（日本）

- 日本の脂肪萎縮症診療ガイドラインには、脂肪萎縮症の概念、分類、疫学、病態、診断、治療指針が記されている
- 脂肪萎縮症の診断においては、最初に身体的特徴から早老症候群、自己炎症症候群の可能性を検討し、次に脂肪萎縮の発症時期、分布、家族歴、脂肪萎縮と関連する病歴などを検討し、脂肪萎縮症の病型を診断する

脂肪萎縮症診断の手順

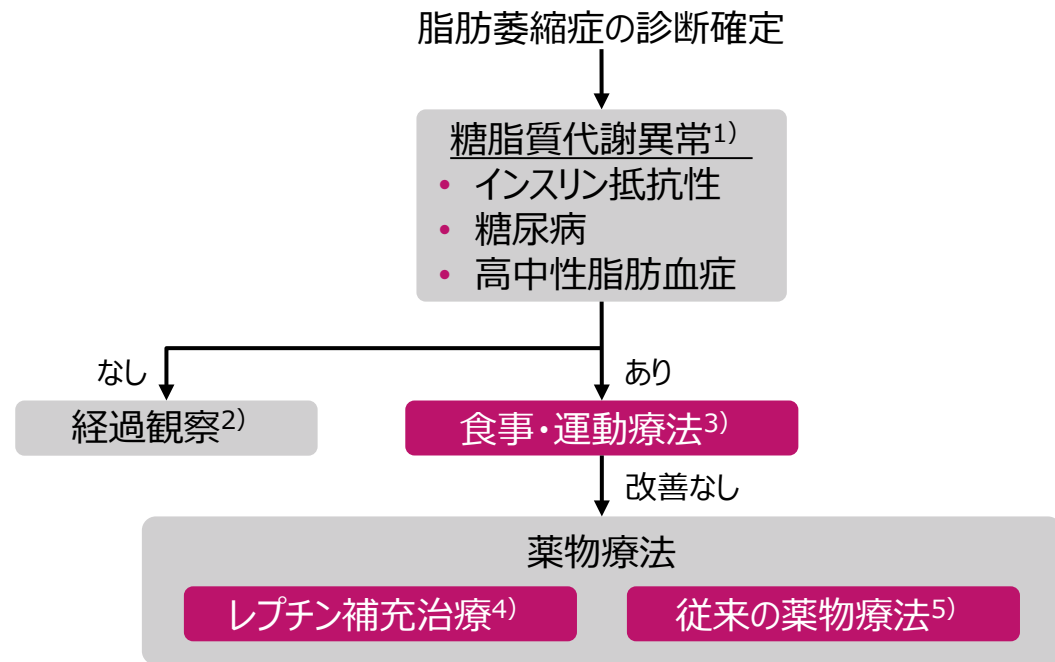


- 1) 脂肪萎縮とともに重度のインスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝などの代謝異常（症）が認められる場合には、脂肪萎縮症を疑う
- 2) 幼児期までに発症した全身性の脂肪萎縮では間脳腫瘍の可能性も検討する
- 3) 全身MRI T1 強調画像は、脂肪萎縮を評価するうえで有用である。部分性では左右対称性に、限局性では左右非対称性に脂肪萎縮が認められる

脂肪萎縮症のガイドライン-脂肪萎縮症診療ガイドライン（日本）

- 脂肪萎縮症の治療は、インスリン抵抗性、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝などの脂肪萎縮に起因する代謝異常（症）に対して行われる
- 代謝異常（症）に対する治療は、食事療法と運動療法を基本とし、必要に応じて薬物療法（糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬、レプチン補助治療など）が行われる

脂肪萎縮症に合併する代謝異常（症）に対する治療のフローチャート



- 1) インスリン抵抗性（空腹時インスリン30ng/dL以上）、糖尿病（空腹時血糖値126mg/dL以上かつHbA1c 6.5%以上または随時血糖値200mg/dL以上かつHbA1c 6.5%以上）、高中性脂肪血症（空腹時中性脂肪200mg/dL以上）のいずれかひとつを満たせば、糖脂質代謝異常ありとする
- 2) 脂肪萎縮が全身性の場合、将来的に糖脂質代謝異常を合併する可能性が高く、特に注意して経過観察を行う
- 3) 軽症例では食事療法、運動療法のみで代謝異常（症）の改善が得られることがある。薬物療法を行う場合も、食事療法、運動療法の継続は必須である
- 4) 我が国で行われた治験では、血中レプチン濃度が男性で3.0ng/mL未満、女性で6.0ng/mL未満の場合に有効性と安全性が確認されている。6歳未満の小児症例に対しては、安全性が確立していない。期待される効果とリスクを十分に考慮して、メトレプチン治療の適応を検討するべきである。また遅くともメトレプチン治療開始後2カ月において有効性の評価を行い、改善が認められなければメトレプチン投与の中止を検討する。HIV関連脂肪萎縮症に対するメトレプチン治療の有効性は確立していない
- 5) 部分性脂肪萎縮症に対するチアゾリジン薬の有効性が報告されている

脂肪萎縮症の診断基準－厚生労働省

- 全身性脂肪萎縮症の診断基準は以下の通りである

先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合をDefinite（確定）とする。

1. 以下の1) 又は2) を満たすこと
 - 1) MRI T1強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
 - 2) 血中レプチン濃度が低下しており（男性0.6ng/mL未満、女性1.9ng/mL未満）、かつ食欲が亢進しインスリン抵抗性*及び糖脂質代謝異常（症）**が認められること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合をDefinite（確定）とする。

1. 以下の1) 又は2) を満たすこと
 - 1) MRI T1強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
 - 2) 血中レプチン濃度が低下しており（男性0.6ng/mL未満、女性1.9ng/mL未満）、かつ代謝異常の発症前から脂肪の萎縮があり、脂肪萎縮とともに食欲が亢進しインスリン抵抗性*及び糖脂質代謝異常（症）**が認められること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

* HOMA-IR (空腹時血糖値mg/dL×空腹時インスリン値μU/mL/405) ≥ 2.5

** 糖脂質代謝異常（症）は、以下の①～④のいずれかが確認されたうえで、かつ⑤を満たす場合とする。

- ① 早朝空腹時血糖値126mg/dL以上
- ② 75gOGTTで2時間値200mg/dL以上
- ③ 随時血糖値200mg/dL以上
- ④ HbA1c 6.5%以上
- ⑤ 血中中性脂肪値150mg/dL以上

脂肪萎縮症の診断基準－厚生労働省

- 部分性脂肪萎縮症の診断基準は以下の通りである

家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合をDefinite（確定）、1、2のみを満たす場合をPossible（疑い例）とする。

1. MRI T1強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. *LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*ZMPSTE24*、*CIDEC*、*PLIN1*のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異又は*PSMB8*遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること。
なお、*LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*CIDEC*、*PLIN1*の変異による場合には常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとることから、しばしば家族内発症が認められる。

後天性部分性脂肪萎縮症（抗HIV治療薬や骨髄移植後等による薬剤性又は二次性の場合を除く）

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合をDefinite（確定）、1、2のみを満たす場合をPossible（疑い例）とする。

1. MRI T1強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. C3補体価の低下を認めること。

※後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗HIV治療薬や骨髄移植後等の薬剤性又は二次性によるものは医療費助成の対象としない。

脂肪萎縮症の重症度分類－厚生労働省

- 部分性脂肪萎縮症の重症度分類は以下の通りである
- 重症例、または重症例に該当しないが高度な医療を継続する患者が医療費助成の対象である

＜重症度分類＞

Aを認め、B、C、Dのいずれか1つを認める場合を重症例とし、対象とする。

A. HOMA-IR（空腹時血糖値mg/dL×空腹時インスリン値μU/mL/405） \geq 2.5

B. 以下のいずれか1つを満たす

1. 早朝空腹時血糖値126mg/dL以上
2. 75gOGTTで2時間値200mg/dL以上
3. 随時血糖値200mg/dL以上
4. HbA1c 6.5%以上

C. 空腹時インスリン値30μU/mL以上

D. 血中中性脂肪値 150mg/dL以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。