

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
小児がん拠点病院等及び成人診療科との連携による  
長期フォローアップ体制の構築のための研究  
分担研究報告書

「造血幹細胞移植関連脂肪萎縮症候群の疫学調査研究」

研究分担者 岡田 賢

研究要旨

がん治療の進歩に伴い小児がん経験者（CCS）は急増している。近年、造血幹細胞移植（HSCT）を受けた CCS において先天性部分性脂肪萎縮症に極めて類似した脂肪組織分布の異常と重度の糖脂質代謝異常を呈する疾患群が報告されており、造血幹細胞関連脂肪萎縮症候群（HSCT-PLD）と呼称される。今回我々は、本邦における HSCT-PLD の実態を明らかにすることを目的に、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本小児血液・がん学会の主要三学会の評議員を対象とするアンケート調査を行った。一次調査では、全国 203 施設 246 名の学会評議員から回答が得られ、87 名の HSCT-PLD 患者が各地で診療されている実態が明らかとなった。二次調査で収集された 24 例に関する詳細な臨床情報の解析から、女性割合が多いこと、8 割以上に TBI が実施されていること、数年から数十年の経過を経て発症する慢性かつ進行性の疾患であることが示された。糖尿病を発症した HSCT-PLD 患者は、その約半数が複数の経口血糖降下薬およびインスリン治療に対して抵抗性であり従来治療による管理に難渋していることが明らかとなった。

A. 研究目的

造血幹細胞関連脂肪萎縮症候群（HSCT-PLD）の有病率、発症リスク、臨床的特徴などを抽出することで、本邦における HSCT-PLD の実態を明らかにする。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会（JSPE）、日本内分泌学会（JES）、日本小児血液・がん学会（JSPHO）の評議員を対象に、HSCT-PLD 症例の経験の有無、症例数、二次調査への協力可否を問う Web アンケート調査（一次調査）を実施した。二次調査への承諾が得られた施設には二次調査票を送

付し、個別の症例に関する詳細な臨床情報を収集した。

HSCT-PLD の診断基準は確立していないため、本研究においては次の①、②、③を満たす症例を HSCT-PLD と定義した。①造血幹細胞移植後かつ現在寛解を維持している、②非肥満（BMI<25）、③次の代謝異常のうち 2 つ以上を有する（糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症、非アルコール性脂肪疾患（NAFLD））。

C. 研究結果

・一次調査

三学会（JSPE、JES、JSPHO）の評議員を対象とした一次調査では、全国の 203

施設 246 名より回答が得られた（重複を除く）。「HSCT-PLD の診療経験がある」と回答した評議員は 44 名（17.9%）であり、回答者らが経験した HSCT-PLD 患者の総数は 87 名であった。

#### ・二次調査

2025 年 3 月 31 日までに回収された二次調査結果について記す。二次調査への協力が得られた 15 施設から 24 例の HSCT-PLD 症例を収集した。これらの患者背景を表 1 に示す。現在の年齢中央値は 25.4 歳、男女比は 1:3 と女性が多かった。原疾患は造血器悪性腫瘍が最も多く、急性リンパ性白血病（ALL）と急性骨髄性白血病（AML）が 7 割を占めた。原

**表1. Characteristics of HSCT-PLD patients (N=24)**

Age (y)	25.4	[18.3-40.0]
Female (n) [%]	18	[75]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5	[13.8-24.0]
<b>Malignancy (n) [%]</b>	<b>22</b>	<b>[91.6]</b>
ALL (n) [%]	9	[37.5]
AML (n) [%]	8	[33.3]
NB (n) [%]	2	[8.3]
ML (n) [%]	1	[4.2]
ES (n) [%]	1	[4.2]
Other (n) [%]	1	[4.2]
<b>Non-malignancy (n) [%]</b>	<b>2</b>	<b>[8.3]</b>
FA (n) [%]	2	[8.3]
<b>Onset of primary illness (y)</b>	<b>3.8</b>	<b>[0.1-15.0]</b>
Age at 1st HSCT (y)	5.9	[0.5-26.3]
TBI (n) [%]	18	[85.7] (of n=21)
Total TBI (Gy)	12	[3-16] (of n=21)
cGVHD (n) [%]	12	[50] (of n=21)
<b>Duration from 1st HSCT to PLD (y)</b>	<b>10.9</b>	<b>[2.1-24.8]</b>
<b>Diabetes (n) [%]</b>	<b>20</b>	<b>[83.3]</b>
HbA1c* (%)	7.4	[5.9-11.2] (of n=18)
<b>Insulin resistance** (n) [%]</b>	<b>22</b>	<b>[91.7]</b>
HOMA-R	5.9	[2.8-32.0] (of n=10)
<b>Hyperlipidemia (n) [%]</b>	<b>20</b>	<b>[83.3]</b>
TG* (mg/dL)	385	[150-7680] (of n=18)
<b>NAFLD (n) [%]</b>	<b>22</b>	<b>[91.7]</b>
AST* (IU/L)	44	[23-260] (of n=22)
ALT* (IU/L)	63	[19-598] (of n=22)

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; PLD, partial lipodystrophy; BMI, body mass index; ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; NB, neuroblastoma; ML, malignant lymphoma; ES, Ewing sarcoma; FA, Fanconi anemia; TBI, total body irradiation; cGVHD, clonic graft versus host disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

\* value at each diagnosis

\*\* including cases diagnosed with diabetes

疾患の発症年齢中央値は 3.8 歳であり、初回 HSCT の実施年齢は 5.9 歳であった。HSCT の詳細が把握できた 21 例中 18 例（85.7%）が TBI を含む前処置を受けていた。初回 HSCT から HSCT-PLD の診断基準を満たすまでの期間は、中央値で 10.9 年であった。糖尿病と診断された症例は 20 例（83.3%）であったが、インスリン抵抗性のみを示す症例を含めると 22 例（91.7%）に糖代謝異常を認めた。

HSCT-PLD 患者における糖代謝異常とその管理状況を表 2 にまとめた。糖尿病と診断された 20 例では、1 例を除く全ての症例で経口血糖降下薬あるいはインスリンによる治療が行われていた。糖尿病診断例の半数は、複数の治療介入によっても HbA1c 7.0%未滿を達成できていなかった。

#### D. 考察

本研究は、三学会を対象とした横断的調査により、本邦における HSCT-PLD の実態の一端を明らかにした。今回の調査により、従来の報告よりも多くの HSCT-PLD 患者が潜在している可能性が示唆された。1991 年から 2022 年にかけて本邦で行われた HSCT は約 11 万件に上り、HSCT が実施された患者のおよそ 1,000 人に 1 人が HSCT-PLD を発症していると推計された。これに対し、米国における脂肪萎縮症の有病率は人口 100 万から 500 万人に 1 人と報告されており、一般集団と比較して、HSCT 後に脂肪萎縮症を発症するリスクは著しく高いと考えられる。さらに、本邦における先天性および後天性脂肪萎縮症の患者数は 100 例程度と

表2. Glucose metabolism management of HSCT-PLD patients

No.	Sex	Total TBI	Diagnosis of diabetes	HbA1c at diagnosis	HOMA-R	Insulin	Oral medicine	Latest HbA1c
1	M	0	No	NA	4.8	No	No	5.4
2	F	4	No	NA	NA	NA	No	5.5
3	F	12	No	NA	2.8	No	No	5.9
4	F	12	No	NA	NA	No	No	6.5
5	M	12	Yes	7.1	NA	No	No	5.7
6	F	NA	Yes	11.2	16	No	GLP-1RA, SGLT2i	5.9
7	F	12	Yes	6.8	NA	No	MT	6.5
8	F	NA	Yes	7.9	5.7	No	MT, SGLT2i	6.6
9	F	10	Yes	6.1	13.3	No	MT, SU	6.6
10	F	12	Yes	8.9	3.1	No	MT, GLP-1RA, SGLT2i	6.6
11	F	NA	Yes	9.9	NA	Yes	No	6.7
12	M	3	Yes	5.9	4.7	No	MT	6.7
13	M	12	Yes	6.5	NA	No	MT, TZD	6.9
14	F	12	Yes	6.4	NA	No	MT, SGLT2i	6.9
15	F	12	Yes	NA	4.8	Yes	MT, SGLT2i	7.1
16	M	12	Yes	9.5	20.3	No	MT	7.1
17	F	12	Yes	6.6	8.6	No	MT, GLP-1RA, DPP-4i	7.9
18	F	0	Yes	7.1	6.1	No	MT, DPP-4i, TZD	8.0
19	F	12	Yes	7.3	3.8	No	MT, DPP-4i, SGLT2i, aGI	8.5
20	F	0	Yes	7.5	10.1	Yes	MT	8.6
21	F	16	Yes	7.4	NA	No	MT, GLP-1RA, TZD	9.1
22	M	12	Yes	9.9	32	No	MT, DPP-4i, SGLT2i, aGI	9.5
23	F	12	Yes	7.9	NA	No	MT, IM, SGLT2i, TZD	10.1
24	F	12.8	Yes	NA	NA	Yes	MT, GLP-1RA, SGLT2i	10.8

NA, not available; GLP-1RA, GLP-1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; MT, metformin; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidine; DPP-4i, DPP-4 inhibitor; aGI, alpha-glucosidase inhibitor; IM, imeglimin

推計されてきたが、今回の調査から HSCT-PLD のみでも同数程度の患者が存在する可能性が示唆された。

二次調査では、現時点で 24 例に関する詳細な臨床情報を得ることができた。うち 22 例の原疾患は白血病をはじめとする悪性腫瘍であり、非悪性疾患は 2 例のみであった。過去の報告と一致して、HSCT-PLD を発症した症例は女性が多く、前処置における TBI 実施率が高かった。HSCT が実施されてから PLD 発症までに要した期間は、最短 2 年から最長 24 年と幅が広く、脂肪萎縮は数年以上の経過で緩やかに進行する可能性が示唆された。また今回、HSCT-PLD 患者の糖代謝異常の状況について検討したところ、患者の多くが血糖コントロールに難渋している実態が浮き彫りとなった。糖尿病診断例のほぼ全例に何らかの治療介入がなされていたが、経口血糖降下薬単剤でコントロールされている症例はわずかであった。

多くの症例で、複数の経口血糖降下薬またはインスリン療法を組み合わせられた治療がなされているにもかかわらず、約半数の症例が HbA1c 7.0%未滿を達成できておらず、一部の症例では HbA1c 10%を超えるなど糖尿病コントロールは不良であった。これらの結果は、HSCT-PLD の糖代謝異常に対する従来治療の限界を示しているのかもしれない。安達らは、糖尿病コントロールに難渋する HSCT-PLD 患者に対してメトレプレチンを投与し、HbA1c の著明な改善と脂質異常症、肝機能異常、脂肪肝、脂肪分布異常の改善に成功したことを報告している。HSCT-PLD においても、従来治療でコントロールできない重度の代謝異常を合併する場合には、メトレプレチンの使用が検討できる環境の早期構築が望まれる。

今後の展望として、脂質代謝異常、NAFLD などの各種代謝異常についても同様の検討を行う。また皮下脂肪厚測定

や体組成測定 (DEXA 法) による脂肪萎縮の客観的評価ならびに血中レプチン値との関連を調査する予定である。

#### E. 結論

本研究によって、従来考えられていたよりも多くの HSCT-PLD 患者が存在し、そしてその多くが糖脂質代謝異常の管理に難渋している実態が明らかとなった。現在も二次調査を継続しており、症例数を増やして最終解析を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Buso H, Adam E, Arkwright PD, Bhattad S, Hamidieh AA, Behfar M, Belot A, Benezech S, Chan AY, Crow YJ, Dvorak CC, Flinn AM, Kapoor U, Lankester A, Kobayashi M, Matsumura R, Mottaghipisheh H, Okada S, Ouachee M, Parvaneh N, Ramprakash S, Satwani P, Sharafian S, Triaille C, Wynn RF, Movahedi N, Ziaee V, Williams E, Slatter M, Gennery AR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for C1q Deficiency: A Study on Behalf of the EBMT Inborn Errors Working Party. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 29;45(1):35. doi: 10.1007/s10875-024-01819-1

##### 1. 学会発表

1. 岡田賢, 安達昌功, 内海孝法, 松田やよい, 田中智洋, 日下部徹, 小川佳宏, 長谷川泰延. 造血幹細胞移植関連部分性脂肪萎縮症の実態に関する疫学調査. 第 97 回 日本内分泌学会学術総会. 2024/6/8. 神奈川. 講演
2. 岡田 賢. 造血細胞移植後の内分泌障害. 第 57 回 日本小児内分泌学会. 2024/10/10. 横浜. シンポジウム
3. 岡田 賢. 造血幹細胞移植関連部分性脂肪萎縮症の実態解明. 第 57 回 日本小児内分泌学会. 2024/10/11. 横浜. 講演
4. 岡田 賢. HSCT 関連部分性脂肪萎縮症. 第 66 回 日本小児血液・がん学会. 2024/12/15. 京都. 講演
5. 岡田 賢. HSCT 関連部分性脂肪萎縮症. 第 47 回 日本造血・免疫療法学会総会. 2025/2/28. 京都. 講演

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当ありません。
2. 実用新案登録  
該当ありません。
3. その他