

# 全身性脂肪萎縮症の補助診断となるレプチン測定の意義

## Clinical significance of serum leptin in auxiliary diagnosis of generalized lipodystrophy

まつ だ お がわ よし ひろ  
松 田 やよい : 小 川 佳 宏  
Yayoi MATSUDA Yoshihiro OGAWA

### はじめに

脂肪萎縮症は稀少疾患であるが、特に全身性脂肪萎縮症は様々な代謝異常を高率に合併する予後不良の疾患である。脂肪萎縮症に対する根本的治療法は確立されていないが、全身性脂肪萎縮症に合併する代謝異常に対しては、レプチン補充治療の有効性が示されている。したがって、発症早期に脂肪萎縮症を的確に診断し、レプチン補充治療の対象となり得る脂肪萎縮症患者を見つけ出す必要がある。

本稿では、全身性脂肪萎縮症の補助診断となると同時にレプチン補充治療の適応指標ともなる、血中レプチン濃度測定の意義について解説する。

### I. レプチンと脂肪萎縮症

レプチンは、1994年に遺伝性肥満モデルマウスである ob/ob マウスの病因遺伝子産物として単離・同定された最初のアディポカインである<sup>1)</sup>。主に脂肪細胞から分泌され、視床下部を中心に発現するレプチン受容体を介して摂食抑制シグナルを伝達し、エネルギー消費作用、骨格筋・肝臓における脂肪酸酸化促進による異所性脂肪減少作用、抗糖尿病作用、中性脂肪クリアランス亢進作用を有している。また、血中レプチン濃度は BMI と相関すること、神経性食思不振症、飢餓状態の他、脂肪萎縮症でも血中レプチン濃度が著しく低値を示すことが知られている。

脂肪萎縮症は、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、脂肪組織が有するエネルギー貯蔵機能が減弱・喪失する疾患である<sup>2)</sup>。脂肪組織に蓄積出来ない余剰エネルギーは、肝臓や骨格筋、膵臓等の非脂肪組織に脂質として蓄積され、その結果、重度のインスリン抵抗性、高中性脂肪血症、脂肪肝等、様々な代謝異常を高率に合併する。さらに、膵臓における異所性脂肪蓄積は、インスリン分泌不全を惹起すると考えられる。また、血中レプチン濃度の低下は、脂肪萎縮症に合併する代謝異常の悪化にかかわっていると考えられる<sup>2)</sup>。特に、全身性の脂肪萎縮症では血中のレプチン濃度が著しく低く、従来 of 糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬の効果が乏しいため、糖尿病の合併症、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、肥大型心筋症等により、平均余命 30 ~ 40 歳とも言われる予後不良である。

現在、脂肪萎縮に対する根本的治療法は確立されていない。そのため、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対症治療に限られている。血中レプチン濃度が正常域より低下している脂肪萎縮症における代謝異常に対してはレプチン補充治療が有効であり<sup>3)</sup>、代謝異常を改善することで脂肪萎縮症の予後を改善する可能性がある。レプチンのアナログ製剤であるメトレレプチン (metreleptin) は、脂肪萎縮症に合併する代謝異常改善薬として 2013 年に薬事承認を受けた。また、脂肪萎縮症は 2015 年に指定難病に認定され、医療費の公費補助の受給も可能になっており、発症早期に脂肪萎縮症を診断する意義は益々高まっている。

## II. 全身性脂肪萎縮症における 血中レプチン濃度測定の意義

血中レプチン濃度の測定は、脂肪萎縮症の有用な検査項目の一つとして位置づけられているが、最近まで血中レプチン濃度の測定は保険適応外であった。また、本邦で主に用いられてきた血中レプチンの測定キットはラジオアイソトープが使用されており、測定できる施設が限られていた。さらに、全身性脂肪萎縮症においては血中レプチン濃度が著しい低値となるため、低レプチン血症における血中レプチン濃度測定の正確性が課題であった。

そのような中で、株式会社コスミックコーポレーション（以下、コスミック社）によって測定キット Leptin ELISA「コスミック」が開発され、2021年6月に全身性脂肪萎縮症の診断補助手段として初めて保険収載された（保険点数1,000点）。本試薬は、ELISA法によるレプチン濃度の測定キットであり、高感度測定が可能であるため、低レプチン血症においても正確に血中レプチン濃度を測定できる。抗ヒトレプチンモノクローナル抗体が予め固相化されたウェルに血清検体を入れ、検体中のレプチンと反応させる。洗浄後、HRP（Horeseradish peroxidase）標識抗ヒトレプチンモノクローナル抗体を固相化抗ヒトレプチン抗体-血清中レプチン複合体と反応させ、発

色試薬として TMB (3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine) を加えて酸化反応を一定時間進めた後、1M 硫酸を添加して反応を停止させる。各ウェルの吸光度を波長 450 nm で測定し、標準溶液の吸光度から標準曲線を作成し、検体中のレプチン濃度を求める<sup>3)</sup>。

18.5 ≤ BMI < 25 の健康成人男性 215 例、女性 185 例を対象として、本試薬を用いた臨床的検討が行われた。血中レプチン濃度の分布には正規性が認められなかったため、ノンパラメトリック検定により、95%信頼区間をもちいて基準範囲が規定された。健康成人における血中レプチン濃度基準範囲は、男性で 0.6 ~ 8.9 ng/mL、女性で 1.9 ~ 26.6 ng/mL であった（図 1）<sup>4)</sup>。この結果をもとに、血中レプチン濃度基準範囲の下限值が低レプチン血症を識別する際のカットオフ値（男性：0.6 ng/mL、女性：1.9 ng/mL）として設定されている。さらに、このカットオフ値を用いて、全身性脂肪萎縮症における血中レプチン濃度の疾患感度・特異度および有病正診率・無病正診率の検討も行われた。全身性脂肪萎縮症においては、重度のインスリン抵抗性糖尿病を含む種々の代謝異常をきたすため、この検討においては非対象群を糖脂質代謝異常として全身性脂肪萎縮症における解析が行われている。解析の結果、男性では感度 100.0%、特異度 98.7%、有病正診率 83.3%、無病正診率 100.0%、女性で感度 100.0%、特異度 95.8%、有病正診率 80.0%、無病正診率 100.0%であっ

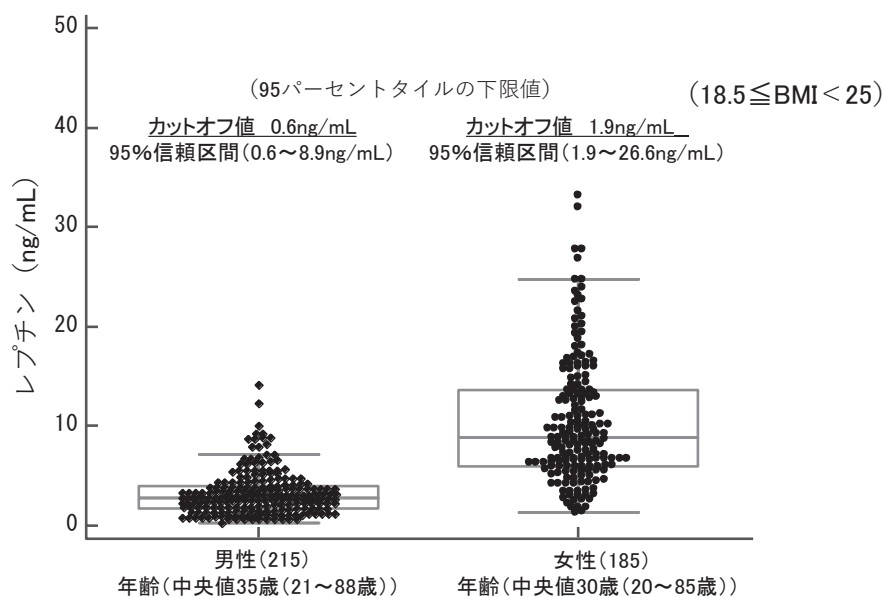


図 1 普通体重におけるレプチン濃度分布とカットオフ値の設定  
(文献4)より改変)

た(図2)<sup>4)</sup>。以上より、本キットは全身性脂肪萎縮症の診断の補助に有用であることが示された<sup>4)</sup>。

### Ⅲ. 全身性脂肪萎縮症の診断

脂肪萎縮症の分類は、脂肪萎縮の病因により、まず脂肪萎縮が遺伝子変異等の先天性病因によるものか、自己免疫、感染、薬剤等の後天性病因によるものかで大別され、次に脂肪萎縮の分布によって、全身性、部分性、限局性に細分類される。また、早老症候群や自己炎症症候群に伴う脂肪萎縮症として分類される疾患では、脂肪萎縮とともに付随する特徴的な身体的徴候を呈する。

先天性脂肪萎縮症の原因としては、全身性脂肪萎縮症を呈する *AGPAT2* (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2) 遺伝子や *BCL2* (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy type 2) 遺伝子の変異等、家族性部分性脂肪萎縮症を呈する *LMNA* (lamin A/C) 遺伝子等が報告されているが、先天性全身性脂肪萎縮症、家族性部分性脂肪萎縮症いずれにおいても、未だ病因遺伝子が特定されていない症例もある。一方、後天性全身性脂肪萎縮症では、これまで皮下脂肪織炎、若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチ等の自己免疫性疾患や、リンパ腫(特に末梢性T細胞リンパ腫)を併発する症例が報告されてきたことから、多くは自己免疫異常によるものと考えられ

ているが、約半数では後天性全身性脂肪萎縮症に併発する疾患が特定されていない。また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV, human immunodeficiency virus)感染症に対する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等の治療薬による部分性脂肪萎縮症も報告されている<sup>2)</sup>。

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、インスリン抵抗性および糖脂質代謝(症)が認められる場合には、脂肪萎縮症を疑う必要がある。インスリン抵抗性は、HOMA-IR(空腹時血糖値 mg/dL x 空腹時インスリン値 μU/mL / 450)  $\geq 2.5$  を目安とする。また糖脂質代謝異常(症)とは、①早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、②75gOGTTで2時間値 200 mg/dL 以上、③随時血糖値 200 mg/dL 以上、④HbA1c 6.5%以上、のいずれか(日本糖尿病学会の診断基準)が確認された上でかつ、⑤血中中性脂肪値 150 mg/dL 以上(メタボリックシンドローム診断基準検討委員会、メタボリックシンドロームの定義と診断基準)を満たす場合とする。

脂肪萎縮症が疑われる患者では、低栄養や消耗性疾患など、痩せや体重減少を来す他疾患を除外した上で、脂肪組織の萎縮について、発症の時期(先天性、後天性)や家族歴を聴取し、萎縮の分布(全身性、部分性、限局性)を評価し、脂肪萎縮症の病型を診断する。全身MRI T1 強調画像検査に加え、血中レ

男性	疾患対象群 (全身性脂肪萎縮症)	非対象群 (糖脂質代謝異常症)
カットオフ値未満 <0.6ng/mL	5	1
カットオフ値以上 $\geq 0.6$ ng/mL	0	77
<b>感度:</b>	<b>100%</b>	<b>特異度:</b> <b>98.7%</b>

女性	疾患対象群 (全身性脂肪萎縮症)	非対象群 (糖脂質代謝異常症)
カットオフ値未満 <1.9 ng/mL	8	2
カットオフ値以上 $\geq 1.9$ ng/mL	0	46
<b>感度:</b>	<b>100%</b>	<b>特異度:</b> <b>95.8%</b>

図2 レプチン濃度カットオフ値と全身性脂肪萎縮症の疾患感度・特異度  
(文献4)より改変)

プチン濃度の測定が脂肪萎縮症の診断の補助として有用である。特に全身性脂肪萎縮症の患者においては、血中レプチン濃度がカットオフ値（男性：0.6 ng/mL、女性：1.9 ng/mL）未満であることはレプチン補充療法の適応指標となる<sup>5)</sup>。

### おわりに

ELISA法によるレプチン濃度の測定キットの開発により、これまで血中レプチン濃度測定が困難であった施設でも測定が可能となり、また高感度測定により低レプチン血症の患者においても正確な測定を行えるようになった。この新しい測定キットが、全身性脂肪萎縮症の早期診断およびレプチン補充療法の適応となる患者の選別に寄与することが期待される。

### 文 献

- 1) Friedman JM, et al. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **395**: 763-770.
- 2) 一般社団法人日本内分泌学会「脂肪萎縮症診療ガイドライン」作成委員会：脂肪萎縮症診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌. 2018; **94** (Suppl).
- 3) Ebihara K, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; **92**: 532-541.
- 4) 小川佳宏, 他. ELISA法による血中レプチン濃度測定キット (Leptin ELISA「コスミック」)の基礎的および臨床的有用性の検討. *医学と薬学.* 2020; **77** (5): 767-774.
- 5) 日本内分泌学会, 「全身性脂肪萎縮症診断における血中レプチン検査の運用指針」発表にあたって, [http://www.j-endo.jp/modules/news/index.php?content\\_id=119](http://www.j-endo.jp/modules/news/index.php?content_id=119)