

論 文 要 旨

Difference in non-weight-bearing effects on bone mineral density between trunk and peripheral fat mass in women with polycystic ovary syndrome

〔 軀幹脂肪組織と末梢脂肪組織の骨塩量(BMD)に及ぼす非荷重効果の違い～多嚢胞性卵巣症候群での検討 〕

築 詰 友 美

【序論および目的】

骨塩量 (BMD) に影響を及ぼす因子は多元的である。肥満 (過剰な体脂肪組織の蓄積) 女性では BMD が高いことが知られている。体脂肪組織の BMD に及ぼす影響は、脂肪組織の重量による荷重効果と脂肪組織から分泌される液性因子による非荷重効果で説明されてきた。内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではそこから分泌されるホルモンの多寡が異なることが認識されつつある。皮下脂肪に比較して、内臓脂肪の過剰な蓄積は低 sex hormone binding globulin (SHBG)、高 estradiol、高 testosterone、高 insulin、低 adiponectin 値などと関連することが知られている。BMD は様々なホルモンの影響を受ける。故に、脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響は内臓脂肪組織と皮下脂肪組織では異なっている可能性がある。多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は、無月経、肥満 (特に過剰な内臓脂肪の蓄積)、多嚢胞卵巣、高アンドロゲン血症、高インスリン血症 (インスリン抵抗性) をきたす症候群である。

本研究の目的は続発性無月経 PCO 患者において脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす非荷重効果に、軀幹脂肪組織と末梢脂肪組織で差異があるか否かを検討することである。なお、非荷重部位である非利き腕 (左腕) の BMD を測定することは、他の部位の BMD を測定するよりも脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響を検討するのに都合が良い。

【材料および方法】

Informed consent の得られた 20 歳から 39 歳の右利きの続発性無月経 PCOS 患者 123 名を対象とした。

- ① 年齢、身長(cm)、体重(kg)、body mass index (BMI, kg/m^2) を調査した。
- ② 全身型 Dual-energy X-ray absorptiometry (デキサ, Hologic 社) で体脂肪量、軀幹脂肪量、末梢脂肪量、非荷重部位である左腕 BMD と左腕筋肉量を測定した。末梢脂肪量は (体脂肪量 - 軀幹脂肪量) で求めた。
体脂肪分布の指標として、軀幹脂肪量/下肢脂肪量を求めた。
- ③ 血清 testosterone 値、血清 estradiol 値を測定した。
- ④ BMD と各因子の相関関係を単変量及び多変量解析で求めた。

【結果】

- ① 躯幹脂肪量(腹部皮下脂肪+内臓脂肪組織)は 9.8 ± 6.7 kg (平均 \pm SD)、末梢脂肪量(皮下脂肪組織のみ)は 12.2 ± 4.4 kg であり、有意に躯幹脂肪量が少なかった($P < 0.01$)。
- ② ピアソンの相関テストでは、躯幹脂肪量と左腕筋肉量はそれぞれ左腕 BMD と正の相関を示した(それぞれ $r=0.359, P < 0.001$; $r = 0.501, P < 0.0001$)。
一方、末梢脂肪量は躯幹脂肪量よりも平均で 2.4kg 多いにもかかわらず左腕 BMD とは何ら相関を示さなかった ($r=0.114, NS$)。
- ③ 多変量解析(重回帰分析)では、躯幹脂肪量(従属変数)は、年齢、身長には非依存的に左腕 BMD と相関を示した (t 値 = 3.465, $P < 0.001$)。
このような正の相関は左腕筋肉量を独立変数に加えると消失した。
- ④ 血清総 testosterone 値は BMD と相関を示さなかった。 ($r=0.083, NS$)。

【結論及び考察】

躯幹脂肪(腹部皮下脂肪+内臓脂肪組織)は、末梢脂肪(皮下脂肪組織のみ)よりも量的には少ないにもかかわらず、何らかの液性因子を介して非荷重部位である左腕 BMD に影響していた。この液性因子は、筋肉を介した作用であることや総 testosterone が BMD と相関しなかったことを考え合わせると、内臓脂肪組織由来の高インスリン血症や低 SHBG 値に起因する free の testosterone などの液性因子が関与している可能性がある。

論文審査の要旨

報告番号	医研第 696 号	氏名	築詰 友美
審査委員	主査	乾 明夫	
	副査	中川 昌之	西尾 善彦

Difference in non-weight-bearing effects on bone mineral density between trunk and peripheral fat mass in women with polycystic ovary syndrome

躯幹脂肪組織と末梢脂肪組織の骨塩量(BMD)に及ぼす非荷重効果の違い

～多嚢胞性卵巣症候群での検討～

骨塩量 (BMD) に影響を及ぼす因子は多元的である。肥満 (過剰な体脂肪組織の蓄積) 女性では BMD が高いことが知られている。体脂肪組織の BMD に及ぼす影響は、脂肪組織の重量による荷重効果と脂肪組織から分泌される液性因子による非荷重効果で説明されてきた。内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではそこから分泌されるホルモンの多寡が異なることが認識されつつある。皮下脂肪に比較して、内臓脂肪の過剰な蓄積は低 sex hormone binding globulin (SHBG)、高 estradiol、高 testosterone、高 insulin、低 adiponectin 値などと関連することが知られている。BMD は様々なホルモンの影響を受ける。故に、脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響は内臓脂肪組織と皮下脂肪組織では異なっている可能性がある。多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は、無月経、肥満 (特に過剰な内臓脂肪の蓄積)、多嚢胞卵巣、高アンドロゲン血症、高インスリン血症 (インスリン抵抗性) をきたす症候群である。

学位申請者等は続発性無月経 PCO 患者において脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす非荷重効果に、躯幹脂肪組織と末梢脂肪組織で差異があるか否かを検討した。なお、非荷重部位である非利き腕 (左腕) の BMD を測定することは、他の部位の BMD を測定するよりも脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響を検討するのに都合が良い。その結果、以下のような結果を得た。

- ① 躯幹脂肪量 (腹部皮下脂肪 + 内臓脂肪組織) は 9.8 ± 6.7 kg (平均 \pm SD)、末梢脂肪量 (皮下脂肪組織のみ) は 12.2 ± 4.4 kg であり、有意に躯幹脂肪量が少なかった ($P < 0.01$)。
- ② ピアソンの相関テストでは、躯幹脂肪量と左腕筋肉量はそれぞれ左腕 BMD と正の相関を示した (それぞれ $r = 0.359, P < 0.001$; $r = 0.501, P < 0.0001$)。一方、末梢脂肪量は躯幹脂肪量よりも平均で 2.4kg 多いにもかかわらず左腕 BMD とは何ら相関を示さなかった ($r = 0.114, NS$)。
- ③ 多変量解析 (重回帰分析) では、躯幹脂肪量 (従属変数) は、年齢、身長には非依存的に左腕 BMD と相関を示した (t 値 = 3.465, $P < 0.001$)。このような正の相関は左腕筋肉量を独立変数に加えると消失した。
- ④ 血清総 testosterone 値は BMD と相関を示さなかった ($r = 0.083, NS$)。

躯幹脂肪 (腹部皮下脂肪 + 内臓脂肪組織) は、末梢脂肪 (皮下脂肪組織のみ) よりも量的には少ないにもかかわらず、何らかの液性因子を介して非荷重部位である左腕 BMD に影響していた。この液性因子は、筋肉を介した作用であることや総 testosterone が BMD と相関しなかったことを考え合わせると、内臓脂肪組織由来の高インスリン血症や低 SHBG 値に起因する bioactive な free testosterone (筋肉と親和性が強い) などである可能性がある。本研究は、脂肪から分泌される液性因子の骨塩量に及ぼす非荷重効果は脂肪の蓄積部位によって異なること、またその機序は PCOS では内臓脂肪と関連した free testosterone などが重要であることを明らかにした点で、内分泌学的に価値がある。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 696 号	氏名	築詰 友美
審査委員	主査	乾 明夫	
	副査	中川 昌之	西尾 善彦
<p>主査および副査の3名は、平成24年7月12日、学位申請者 築詰 友美君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p>			
<p>質問1) PCOSの診断基準は何か？ 回答) ①月経異常(無月経・稀発月経・無排卵周期症)、②多嚢胞性卵巣、③血中 testosterone 上昇またはLH高値・FSH正常、を満たす場合にPCOSと診断される。</p>			
<p>質問2) PCOSの多毛のメカニズムは？ 回答) free testosteroneの上昇が原因と考えられる。</p>			
<p>質問3) 躯幹脂肪と末梢脂肪の産生する液性因子の多寡によって、今回のような結果になったが、液性因子の多寡が異なるのは、もともと末梢脂肪と躯幹脂肪の脂肪細胞がbiologicalに異なっているために、起こるのか？ 回答) 内臓に脂肪が過剰に蓄積するとSHBGが低くなり、結果的に生物学的に活性の強い free testosteroneが過剰になるために、液性因子の多寡は異なるといえる。</p>			
<p>質問4) なぜ、PCOSを対象にこの研究を行ったのか？ 回答) PCOSは、婦人科のホルモン疾患の中で、診断のためにテストステロン値をルーチンに測定する疾患であり、症例数が集まりやすかったためPCOSで検討を行った。</p>			
<p>質問5) 今回の結果を、今後PCOSの患者さんにどのように活かしていくか？ 回答) PCOSの患者では、この論文のような機序で骨塩量が保たれるが、躯幹脂肪すなわ内臓脂肪が多いことは、心血管系に悪影響を及ぼすことから、適切な運動により筋肉に置き換えていくことが大切である。</p>			
<p>質問6) PCOSは無月経にも関わらず、骨密度が保たれるのか？ 回答) 無月経にも関わらず、骨密度が保たれている。</p>			
<p>質問7) 骨密度が、保たれるということは、骨折が減少するということか？ 回答) 骨密度が保たれていることは、骨折しにくい状態と考える。</p>			
<p>質問8) 糖尿病においては、骨塩量は増加するが骨折のriskは上がるというデータがあるが、PCOSにおいては、そのような傾向はないのか？ 回答) 骨折のriskは、骨密度と骨質が関係していると考えられている。2型糖尿病では、酸化ストレスにより架橋へ終末糖化産物が蓄積するため、骨質が低下するが、PCOSではインシュリン抵抗性は高いが、PCOS発症のころは糖尿病患者に比較して酸化ストレスが高くないため、骨質低下がおこらず、骨折のriskは高くないと考える。</p>			
<p>質問9) free testosteroneが筋肉量を増加させて、骨密度を増加させるのではないかという予測であるが、今後このことを確かめるためには、どのような因子を測定したら、確かめることができるか？ 回答) free testosteroneを測定していれば、左腕骨塩量と相関があったのではないかと考える。さらにtestosterone/SHBGを測定していても、相関があった可能性がある。</p>			

質問10)左腕筋肉量が増加すると左腕骨塩量が増すということは、どういうことか？

回答) 左腕筋肉量が増加することで、その部位にmechanical stress (muscle tonus)がかかり骨塩量は増加する。

質問11)躯幹脂肪と末梢脂肪との間で、様々なホルモンの相関を見ているが、testosteroneとfree testosteroneは、通常は相関するか？

回答) SHBGの量によっても変わってくるが、相関するのが一般的である。

今回の検討では相関がなかった。症例数が増えれば、相関すると思われる。

質問12) testosteroneのassayは様々な方法があると思うが、誤差は大きいのか？

回答) ステロイドホルモンの中では測定誤差は大きい方である。多毛の患者さんを測定しても高くないこともある。

質問13) PCOSの患者は、データでも示されたように、肥満の方が多かったが、PCOSの患者が無月経にも関わらず、骨密度が高いのは肥満との関連はないのか？

回答) 今回示したように躯幹脂肪を介した液性因子の非荷重効果による骨密度の増加があるが、肥満により荷重効果でも骨密度が増加することが予想される。

質問14) 運動が、骨密度に影響をあたえるということわかっているが、今回の研究では、そのような背景因子は、除外しているのか？

回答) 今回の検討では、運動などの背景因子は症例が少ないため、除外していない。

質問15) PCOSで肥満の人は、BMDが増加してくると思うが、PCOSの患者で、アディポカインや、各種サイトカインが増加するという報告はあるのか？

回答) 躯幹脂肪が蓄積しているので、各種サイトカインが上昇してくると思われるが、アディポネクチンは低下するという報告がある。

質問16) 若い一般の人を対象にすると内臓脂肪は少ないと思うが、若い人を対象とすると、この相関はどうか？

回答) 若い人では躯幹/末梢脂肪量比は、低下するのでこの相関関係は、弱くなることが予測される。

質問17) 躯幹脂肪量を増やせば、将来骨折しないのか？

回答) 筋肉量が、BMDの決定因子となることは、判明していることなので、運動によって、脂肪を筋肉に置き換えることがまだ大事と思われる。

質問18) 閉経女性で骨密度が低下する機序は何か？

回答) 閉経女性ではエストロゲン値が極端に低下し、骨吸収が亢進し、骨密度が低下する。

質問19) PCOSの治療は何を行うのか？

回答) 規則的に月経を起こし、子宮内膜癌の発生を抑えることである。不妊症の人は、排卵を誘発することである。放置するのが最も悪いと思われる。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。