

## 論 文 要 旨

**Non-weight-bearing effect of trunk and peripheral fat mass on bone mineral density in pre- and post-menopausal women****( 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~有経女性と閉経女性での検討~)**

桑波田 暁子

**【序論および目的】**

肥満の骨塩量 (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) 値、高 free estradiol, 高 free testosterone, 高 insulin 値、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と皮下脂肪組織では異なり、さらにその効果は有経女性と閉経女性でも異なっている可能性がある。

非荷重部位である非利き腕 (左腕) の BMD を測定することは、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。

本研究の目的は、軀幹脂肪と末梢脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす非荷重効果が異なるか否か、有経女性と閉経女性においても異なるか否かを検討することである。そしてどのような液性因子が BMD に影響を及ぼしているかを検討することである。

**【材料および方法】**

Informed consent の得られた 20 歳から 75 歳の右利きの健康な有経女性 (n = 412、年齢 = 20~50 歳) と健康な閉経女性 (n = 228、年齢 = 50~75 歳) を対象とした。

- 1) 年齢、身長 (cm)、体重 (kg)、body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>)、閉経後年数を調査した。
- 2) Dual-energy X-ray absorptiometry (全身型 DXA, Hologic 社) で軀幹脂肪量、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。
- 3) 各因子の群間比較は student t-test、各々の群での BMD と各因子の相関関係は単変量、および多変量解析で求めた。

## 【結果】

- 1) 閉経女性では有経女性より躯幹脂肪量が 2 kg 多かったが、いずれの群においても依然として内臓脂肪量より皮下脂肪量優位であった。
- 2) 有経女性においては躯幹脂肪量、左腕筋肉量は左腕 BMD と正の相関 (それぞれ  $r=0.157, P<0.01$ ;  $r=0.425, P<0.001$ ) を示したが、末梢脂肪量は量的に多いにもかかわらず左腕 BMD と相関しなかった ( $r=0.031, NS$ )。
- 3) 閉経女性においては躯幹脂肪量、末梢脂肪量、左腕筋肉量はいずれも左腕 BMD と正の相関を示した (それぞれ  $r=0.187, P<0.01$ ;  $r=0.220, P<0.001$ ;  $r=0.147, P<0.05$ )。
- 4) 有経女性における重回帰分析で、躯幹脂肪量 (平均 6.8 kg) は年齢、身長に非依存的に左腕 BMD と相関 ( $P<0.001$ ) したが末梢脂肪量 (平均 11.6kg) は左腕 BMD と相関しなかった。しかし、躯幹脂肪量と左腕 BMD との相関は左腕筋肉量を独立変数に加えたら消失した。すなわち、左腕筋肉量が BMD の正の predictor であった。
- 5) 閉経女性における重回帰分析で、左腕 BMD と正の相関を示したのは躯幹脂肪量 (8.7kg) ( $P<0.001$ ) であり、末梢脂肪量 (10.3kg)、年齢、身長、左腕筋肉量は相関を示さなかった。一方、閉経後年数は負の相関を示した。すなわち、躯幹脂肪量が末梢脂肪量よりも少ないにもかかわらず BMD の正の predictor であった。

## 【結論及び考察】

- 1) 有経女性においては、躯幹脂肪が末梢脂肪に比べて量的に少ないにもかかわらず、躯幹脂肪組織由来の液性因子を介して BMD に影響を及ぼす。しかしこの効果は筋肉量を介した作用であることから液性因子としては筋肉量 (力) と親和性の強い高 free testosterone 値 (低 SHBG に起因する) が関与しているかも知れない。
- 2) 閉経女性においては、躯幹脂肪が末梢脂肪に比べて量的に少ないにもかかわらず、躯幹脂肪組織由来の液性因子を介して BMD に影響を及ぼす。しかしこの効果は筋肉量を介した作用でないことから液性因子としては筋肉と親和性のない高 free estradiol 値 (低 SHBG に起因する)、高 insulin 値、低 adiponectin 値が関与しているかも知れない。
- 3) 以上より、脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響は、脂肪の蓄積部位 (躯幹脂肪と末梢脂肪) については内臓脂肪と皮下脂肪) や閉経の有無により異なると結論される。

# 論文審査の要旨

報告番号	総研第 94 号		学位申請者	桑波田 暁子
審査委員	主査	乾 明夫	学位	博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	丸山 征郎	副査	小宮 節郎
	副査	橋口 照人	副査	浅川 明弘

## Non-weight-bearing effect of trunk and peripheral fat mass on bone mineral density in pre- and post-menopausal women

(躯幹脂肪組織と末梢脂肪組織の骨塩量に及ぼす非荷重効果の違い—有経女性と閉経女性での検討—)

肥満の骨塩量に及ぼす影響は脂肪組織の重量による荷重効果と、脂肪組織由来の液性因子による非荷重効果で説明されてきた。内臓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。骨塩量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骨塩量に及ぼす影響は内臓と皮下脂肪組織で異なり、その効果は有経女性と閉経女性でも異なる可能性がある。学位申請者らは、躯幹脂肪（腹部皮下脂肪+内臓脂肪）と末梢脂肪組織（皮下脂肪のみ）を全身型 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)で測定し、躯幹脂肪と末梢脂肪組織の骨塩量に及ぼす非荷重効果の違いについて有経女性 (n=412) と閉経女性 (n=228) に分けて検討を行った。

その結果、本研究では以下のような知見を明らかにした。

- 1) 閉経女性では有経女性より躯幹脂肪量が 2 kg 多かったが、両群とも依然として末梢脂肪量優位であった。
- 2) 有経女性においては躯幹脂肪量と非荷重部位である左腕（非利き腕）筋肉量は左腕骨塩量と正の相関 ( $r=0.157$ ,  $P<0.01$ ;  $r=0.425$ ,  $P<0.001$ )を示したが、末梢脂肪量は量的に多いにもかかわらず左腕骨塩量と相関しなかった ( $r=0.031$ , NS)。
- 3) 閉経女性においては躯幹脂肪量、末梢脂肪量、左腕筋肉量はいずれも左腕骨塩量と正の相関を示した ( $r=0.187$ ,  $P<0.01$ ;  $r=0.220$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.147$ ,  $P<0.05$ )。
- 4) 有経女性における重回帰分析で、躯幹脂肪量 (平均 6.8 kg) は年齢、身長に非依存的に左腕骨塩量と相関 ( $P<0.001$ )したが末梢脂肪量 (平均 11.6kg) は左腕骨塩量と相関しなかった。しかし、躯幹脂肪量と左腕骨塩量との相関は左腕筋肉量を独立変数に加えたら消失した。左腕筋肉量が骨塩量の正の predictor であった。
- 5) 閉経女性における重回帰分析で、左腕骨塩量と正の相関を示したのは躯幹脂肪量 (8.7kg) ( $P<0.001$ )であり、末梢脂肪量(10.3kg)、年齢、身長、左腕筋肉量は相関を示さなかった。躯幹脂肪 (腹部皮下脂肪+内臓脂肪) 量が末梢脂肪 (皮下脂肪のみ) 量よりも少ないにもかかわらず骨塩量の正の predictor であった。

有経女性においては、躯幹脂肪が末梢脂肪に比べて量的に少ないにもかかわらず、液性因子を介して骨塩量に影響を及ぼす。この効果は筋肉量を介した作用であり、液性因子としては筋肉と親和性のある free testosterone (内臓脂肪蓄積では低 sex hormone binding globulin になる)などの関与が考えられた。一方閉経女性においては、躯幹脂肪が骨塩量の predictor であるが、その効果は筋肉を介していないことから筋肉と親和性のない内臓脂肪組織由来の液性因子 (free estradiol や adiponectin, insulin など) を介して骨塩量に影響している可能性がある。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、またその機序は閉経の有無によっても異なる点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	総研第 94 号		学位申請者	桑波田 暁子
審査委員	主査	乾 明夫	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	丸山 征郎	副査	小宮 節郎
	副査	橋口 照人	副査	浅川 明弘

主査および副査の5名は、平成22年1月19日、学位申請者 桑波田 暁子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、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。

質問1) 米国の大規模な調査(WHI Study)でホルモン補充療法は骨塩量にどのように作用したのか？

(回答) ホルモン補充療法を行うことで骨塩量は増加し、大腿骨頸部骨折が有意に低下することが示されている。

質問2) 骨粗鬆症が進行すると動脈硬化が進行するかどうかについての検討を行ったのか？

(回答) 行っていない。

質問3) 閉経以降に様々な疾患が時間差をもって、立て続けに起こってくるが、この理由はなぜか？

(回答) 組織のエストロゲンに対する感受性の違いがあることから、疾患の発生には時間差がある。そして、女性にとっては閉経に伴うエストロゲンの低下は様々な疾患の発生リスクとなる。

質問4) 骨粗鬆症が進行するとアルツハイマー病の発生と関連するのか？

(回答) 間接的にはアルツハイマー病の発生と関連する。

質問5) 今回の検討から、患者に対しどのように指導を行っていくのか？

(回答) 骨塩量という点では内臓に過剰に脂肪が蓄積する方がよい。しかし、内臓脂肪の過剰蓄積はメタボリック症候群の発生と関連する。総合的に考えると、運動などにより筋肉量を増やすことによって骨塩量増加につなげるほうがよい。また適切な時期に適切なホルモン補充療法を行って骨塩量低下を防ぐことが大切である。

質問6) ダイエットなどで body mass index (BMI)が非常に低い若い女性がいるが、骨粗鬆症のリスクとなるか？

(回答) Body mass index が極端に低下すると無排卵となり、卵巣からの estradiol の分泌が低下することと、荷重効果の減少により骨塩量は低下する。故に低 BMI は骨粗鬆症のリスクとなる。

質問7) 左腕の骨塩量を計測しているが、具体的にどの部分の骨塩量を測定しているのか？

(回答) 左腕の肩から外側の腕全体の骨塩量を計測している。骨塩量の単位は  $g/cm^2$  である。

質問8) 上腕の脂肪量というのはどこか？

(回答) 左腕の肩から外側の腕全体の脂肪量である。

質問9) 橈骨の骨塩量は測定していないのか？

(回答) 全身型 DXA で測定しているため、橈骨の骨塩量は測定していない。

質問10) 左腕骨塩量は有経女性と閉経女性で統計学的に有意差があるのか？

(回答)  $P < 0.001$  で有意に閉経女性で骨塩量が低かった。

質問11) 筋肉が増すと骨塩量は増加することが知られている。握力が増加することによっても骨塩量は増加することは分かっている。閉経によって筋肉量の骨塩量に及ぼす影響が消えるということの説明は？

(回答) ピアソンの相関係数をみると、閉経女性においては、骨塩量に及ぼす筋肉の影響はないわけではなく、有経女性に加えて相対的に弱くなるという意味である。閉経女性でも筋力をつければ骨塩量の増加は期待出来る。

質問 12) カフェインを含む飲料を多く摂取する人は、BMD は低下し明らかに骨粗鬆症のリスクが上昇することが知られている。また骨塩量に影響を及ぼす因子として運動をどのくらい行っているか、また喫煙やアルコール摂取などの背景も調査するべきではなかったか？このように骨代謝マーカーに影響する因子を調査し、ずれを生じるような背景因子を持った患者は対象から除外すべきではないのか？

(回答) ご指摘の通りである。今後さらに調査項目に加えて検討する必要がある。

質問 13) 患者の年齢設定が有経女性と閉経女性とに分けられて幅が広い。もう少し細分化した検討が必要ではなかったか？

(回答) 細分化すると各群の症例数が少なくなるために、今回は有経女性と閉経女性の 2 群にしか分けなかった。

質問 14) この研究の内臓脂肪と皮下脂肪と骨の関係の詳細な説明を求める。

(回答) DXA は身体各部位の脂肪組織量を正確に測定出来るが、躯幹だけは内臓脂肪量と腹部皮下脂肪量の総計として計測される。ここが CT 測定と異なる点である。一方、末梢脂肪量は皮下脂肪量のみである。躯幹脂肪量が末梢脂肪量よりも少ないにもかかわらず骨塩量の predictor であったことは、内臓脂肪が骨塩量の predictor であると考えて良い。

質問 15) 骨形成と脂肪組織がクロストークするという文献はあるか？

(回答) 過去にそのような内容の論文はある。

質問 16) 肥満であればあるほど骨塩量は増加するのか？

(回答) 肥満は確かに荷重効果や非荷重効果によって骨塩量増加に働くが、過剰な内臓脂肪の蓄積はメタボリック症候群のリスクとなり、進行すればあるターニングポイントを境に骨塩量は低下していくものと思われる。

質問 17) 有経女性においては筋肉を増加することによって骨塩量を増加させるという指導でいいかもしれないが、閉経女性については脂肪を増加することで骨塩量を増加させるという指導で良いのか？

(回答) 過剰な脂肪の蓄積は最終的には骨塩量の低下につながる可能性がある。閉経女性においても筋力の増加、さらに適切なホルモン補充療法で骨塩量の増加につなげるべきだと指導する。

質問 18) 各種液性因子は測定していないのか？

(回答) 今回は測定していない。今後の検討課題である。

質問 19) 今回言及した以外の脂肪組織由来の液性因子として今後何を測定していくつもりか？

(回答) TNF $\alpha$ 、レプチン、レジスチン、IL-6 などのインターロイキンを測定していく予定である。

質問 20) 今回は全身型 DXA を用いて骨塩量や筋肉量を計測しているが、他の方法を用いて計測した経験はあるか？

(回答) 全身型 DXA のみの経験しかない。

質問 21) インスリン抵抗性の指標として HOMA 指数は測定していないのか？

(回答) 今回は測定していない。今後の検討課題である。

質問 22) 全身の筋肉量と骨塩量との関連性は検討しているか？

(回答) 下肢の筋肉量と骨塩量との関連は検討したが、全身の筋肉量と骨塩量との関連性については今後検討する予定であるが、同様の傾向が出てくるものと思われる。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。