

論文要旨

Difference in the effects of body composition on bone mineral density between pre- and postmenopausal women

〔 体組織成分（筋肉と体脂肪組織の組成）の骨塩量（BMD）に
及ぼす影響—有経女性と閉経女性の相違— 〕

伊集院 雅子

【序論および目的】

最近の医学・医療の進歩は、更年期を契機として、あるいは更年期周辺で体のいろいろな変化や疾患が発生することを明らかにしている。これも加齢だけではなく閉経に伴うエストロゲンの低下が関与しているといわれる。加齢や閉経により骨塩量（BMD）の低下、上半身型体脂肪分布への移行、体組織成分の変化（筋肉量の減少、体脂肪量の増加）が起こることが知られている。これらは更年期以降の女性の quality of life (QOL) に影響を及ぼしている。骨粗しょう症やメタボリック症候群などがそれである。ところで、これらの一連の変化の中でBMDの低下が一番先に起こることは知られている。体組織成分（筋肉組織と脂肪組織の組成）の変化も BMD に影響を及ぼすことは良く知られているが、有経女性と閉経女性で同じように BMD に影響を及ぼしているか否かは必ずしも明確でない。その理由の1つに体組織成分を正確に測定出来る機器が存在しなかったことが挙げられる。

われわれは全身型 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) で身体各部位の骨、脂肪、筋肉の組織量が正確に測定出来ることを利用し、体組織成分の BMD に及ぼす影響に有経女性と閉経女性でどのような相違があるかを検討した。

【材料および方法】

Informed consent の得られた右利き健康有経女性 360 例と健康閉経女性 193 例を対象とした。

- 1) 年齢、身長、閉経年齢、閉経後年数 (years since menopause: YSM、閉経女性では) を調査した。
- 2) 体脂肪量と筋肉量を全身型 DXA (QDR2000, Hologic, MA, USA) で測定した。
- 3) 身体各部位（左右上肢、L2-4、骨盤、左右下肢、全身）の BMD を DXA で測定した。

下肢とは両側大腿骨頭を通る oblique line 以下とした。

体組織成分と BMD との相関を Pearson's correlation test や多変量解析で求めた。

【結果】

有経女性では、

- 1) 筋肉量は、年齢、身長、体脂肪量とは独立して、各部位の BMD と相関した（偏相関指数は、左上肢=0.417、右上肢=0.430、L2-4=0.285、骨盤=0.276、左下肢=0.403、右下肢=0.412、全身=0.377（ $p < 0.001$ ））であった。

しかし、

- 2) 体脂肪量と相関したのは骨盤 BMD のみであり (0.187、 $p < 0.01$)、他の部位の BMD と体脂肪量には何ら相関を示さなかった。

閉経女性では、

- 3) 体脂肪量は年齢、身長、筋肉量、YSM とは独立して各部位の BMD と相関した (左上肢=0.248 ($p < 0.01$)、L2-4=0.188 ($p < 0.05$)、骨盤=0.263 ($p < 0.01$)、左下肢=0.228 ($p < 0.01$)、右下肢=0.319 ($p < 0.001$)、全身=0.188 ($p < 0.01$) であった。

しかし、

- 4) 筋肉量と BMD は左上肢=0.175、右上肢=0.217、左下肢=0.210 ($p < 0.05$) のみで相関した。
- 5) このような両群における体組織成分 (筋肉組織と脂肪組織の組成) と BMD の相関関係の強さの相違は Pearson's correlation test でも多変量解析と全く同じように観察出来た。

【結論及び考察】

有経女性では筋肉量が BMD を規定する重要な因子であるが、閉経女性では体脂肪量が重要な BMD 規定因子となる。腕は非荷重部位であり、この部位の BMD が閉経女性でのみ体脂肪量と相関したことは、脂肪組織由来のエストロゲン(E)は閉経 (卵巣からの E 分泌が殆んどない状態) になってはじめて BMD に影響を及ぼす (BMD に対して initiative をとるようになる) ことを示唆している。これは血中 E の由来が有経女性では卵巣 (E は 40-400 pg/ml で cyclic に推移) と脂肪組織 (しかも E は高々 30 pg/ml) であり、卵巣機能が廃絶した閉経女性では脂肪組織でアンドロゲンから変換された E (高々 30 pg/ml) のみであることによる。すなわち、non-weight bearing effect としての脂肪組織は卵巣機能が低下してはじめて BMD に影響を及ぼすようになると言える。このことは、「若い女性 では月経がある時には体脂肪量や体脂肪率 (肥満) は BMD に影響を及ぼさないが、続発性無月経になってはじめて体脂肪量や体脂肪率 (肥満) は BMD に影響を及ぼすようになる」という Drinkwater ら (1990) の報告と一致して非常に興味深い。

筋肉量が閉経女性よりも有経女性で BMD に影響を及ぼしたのは、有経女性と閉経女性の運動量の差 (一般には有経 > 閉経女性) に起因している可能性がある。

論文審査の要旨

| | | | |
|------|------------|-------|--------|
| 報告番号 | 医論第 1448 号 | 氏名 | 伊集院 雅子 |
| 審査委員 | 主査 | 小宮 節郎 | |
| | 副査 | 上村 裕一 | 乾 明夫 |

Difference in the effects of body composition on bone mineral density between pre- and postmenopausal women

【体組織成分（筋肉と体脂肪組織の組成）の骨塩量（BMD）に及ぼす影響
—有経女性と閉経女性の相違—】

加齢や閉経により骨塩量（BMD）の低下、上半身体脂肪分布への移行、体組織成分の変化（筋肉量の減少、体脂肪量の増加）が起こることが知られている。これらの一連の変化の中で BMD の低下が一番先に起こることは知られており、体組織成分（筋肉組織と脂肪組織の組成）の変化も BMD に影響を及ぼすことは良く知られているが、有経女性と閉経女性で同じように BMD に影響を及ぼしているか否かは必ずしも明確でない。その理由の 1 つに体組織成分を正確に測定できる機器が存在しなかったことが挙げられる。学位申請者らは全身型 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) で身体各部位の骨、脂肪、筋肉の組織量が正確に測定出来ることを利用し、体組織成分の BMD に及ぼす影響に有経女性と閉経女性でどのような相違があるかを検討した。

Informed consent の得られた右利き健康有経女性 360 例と健康閉経女性 193 例を対象とした。

- 1) 年齢、身長、閉経年齢、閉経後年数 (years since menopause: YSM、閉経女性では) を調査した。
- 2) 体脂肪量と筋肉量を全身型 DXA (QDR2000, Hologic, MA, USA) で測定した。
- 3) 身体各部位（左右上肢、第 2-4 腰椎、骨盤、左右下肢、全身）の BMD を DXA で測定した。

体組織成分と BMD との相関を Pearson's correlation test や多変量解析で求めた。

有経女性では、

- 1) 筋肉量は、年齢、身長、体脂肪量とは独立して、各部位の BMD と相関した。2) 体脂肪量と相関したのは骨盤 BMD のみであり、他の部位の BMD と体脂肪量には何ら相関を示さなかった。

閉経女性では、

- 1) 体脂肪量は年齢、身長、筋肉量、YSM とは独立して各部位の BMD と相関した。2) 筋肉量と BMD は左上肢、右上肢、左下肢のみで相関した。

このような有経、閉経女性における体組織成分と BMD の相関関係の強さの相違は単変量解析でも多変量解析と全く同じように観察出来た。

有経女性では筋肉量が BMD を規定する重要な因子であるが、閉経女性では体脂肪量が重要な BMD 規定因子となる。腕は非荷重部位であり、この部位の BMD が閉経女性でのみ体脂肪量と相関したことは、脂肪組織由来のエストロゲン(E)が閉経（卵巣からの E 分泌が殆んどない状態）になってはじめて BMD に影響を及ぼすことを示唆している。これは血中 E の由来が有経女性では卵巣 (E は 40-400 pg/ml で周期的に推移) と脂肪組織 (30 pg/ml 以下) であり、卵巣機能が廃絶した閉経女性では脂肪組織でアンドロゲンから変換された E のみであることによる。すなわち、非荷重効果としての脂肪組織は卵巣機能が低下してはじめて BMD に影響を及ぼすようになると言える。

以上の結果は、体脂肪組織が非荷重効果として BMD に影響を及ぼすのは閉経などの低 E 環境の時であることを明らかにしたものであり、本研究手法は更年期医学とくに脂肪組織由来のホルモンと BMD の関連性を研究する上で、大きく寄与する可能性がある。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。

試験（学力確認）の結果の要旨

| | | | |
|------|-------------------|-------|--------|
| 報告番号 | 医論第 1448 号 | 氏名 | 伊集院 雅子 |
| 審査委員 | 主査 | 小宮 節郎 | |
| | 副査 | 上村 裕一 | 乾 明夫 |

主査および副査の3名は、平成19年12月3日、学位請求者 伊集院雅子に面接し、学位請求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) なぜ右利きだけの患者を対象としたのか。

回答) 利き腕と非利き腕では、利き腕のほうがBMDが高い。右利きと左利きを混在させると解析に影響を及ぼすため、右利きの女性のみを対象とした。

質問2) DXAの信頼性は他の体脂肪測定器と比較してどうか。

回答) DXAが最も信頼性が高い。

質問3) 除外されている endurance physical training とは、どのようなものか。

回答) competition するような競技をしている女性は、それだけでBMDや体組織成分に影響を及ぼすため対象から除外した。ただし、健康維持目的でスポーツをしている女性はエントリーした。

質問4) 脂肪組織での androgen から estrogen の変換の生理的意義はなにか。Obesityとの関係はどうか。

回答) 生理的意義は不明だが、体脂肪量が増えると血中エストロゲン値は増加する。

質問5) 考察で文献6と結果が異なっているのは、測定法の違いによるものか。

回答) 体組織成分の測定法が異なることに起因する。

質問6) 妊娠がBMDに及ぼす影響は。

回答) 妊娠中は母体から胎児に大量のカルシウムが移行するが、胎盤由来の大量のエストロゲンや母体の体重増加などによりBMDは一定に維持される。

質問7) 人種によって肥満のタイプが異なると思われるが、今回のような研究で人種の差を示唆するようなデータはないか。

回答) 人種別のBMDは黒人>黄色人種>白人であるが、今回のわれわれのような研究結果が人種によって異なるという報告はない。

質問8) アルコールに関しては、ほとんど摂取していない人でのデータと考えていいか。

回答) アルコールを多飲するとBMDは低下するために、アルコール多飲者は対象から除外した。

質問9) 運動量とBMDとの関係が示されているが、実際に閉経女性の運動量は有経女性に比べ少なくなるのか。

回答) 閉経すると、即、運動量が減少するというデータはないが、今回のように有経女性と閉経女性に分けた場合は、当然 閉経女性で運動量は少ないものと思われる。

質問10) 卵巣摘出でも、同様に運動量に変化が見られるか。

回答) 卵巣摘出すると すぐ、運動量に影響を及ぼすかは、可能性としては低いと思う。

質問11) 同じ患者さんで縦断的に検討していないか。

回答) していないが、縦断的でも多分同様の結果が出るものと予想される。

質問 12) 多変量解析と単純解析の両方を行っているが、意味があるのか。

回答) 単純解析(単変量解析)は BMD との関係を見るため必要であり、多変量解析は BMD に影響を及ぼす責任因子を抽出するために行った。

質問 13) Table 1 で患者背景として身長が約 4 cm 違うが、このことが いろいろな date に反映しているとは考えられないか。

回答) 身長低下の主な原因は BMD の低下、骨粗鬆症といえるが、多変量解析を行っているので身長低下は考慮していることになる。

質問 14) BMD が絶対値であらわされているが、これらを身長補正、体重補正して解析するという方法はないか。

回答) 今後検討の予定ではあるが、同様の結果が得られると思われる。

質問 15) 閉経後、右腕と左腕で筋肉量、脂肪量に差がでてくるが、理由として考えられるのは。

回答) 利き腕は、よく動かし 筋肉を使うことなどの理由から、非利き腕に対し BMD は高いと思われる。

質問 16) 閉経をはさんだ閉経直前と直後の女性では データにどのような変化がみられるか。

回答) 閉経直前の女性では BMD だけが低く、体組織成分の変化はいまだ認められないというデータを持っている。

質問 17) 全身の脂肪量には内臓脂肪と皮下脂肪があるが、どのように区別されているか。

回答) DXA は身体各部位と全身の脂肪量は測定できるが、内臓脂肪と皮下脂肪の区別はできない。

質問 18) 閉経後の女性では BMD を増やすために、太ることを奨励してもよいのか。

回答) 骨の環境には脂肪量を増やすことはよいが、脂肪量の増加はメタボリック症候群や子宮体癌、乳癌の発生と関係するため、肥満は推奨できない。運動により BMD を増やすほうが賢明である。

質問 19) レプチンなどの脂肪代謝に影響を与えるホルモンについてはどうか。

回答) 今回の研究では検討していない。今後、何らかの形で検討してみたいと思う。

質問 20) 閉経後 数年間はホルモン補充療法 (HRT) を行ったほうがよいのか。

回答) 更年期 (45~55 歳) の間は、HRT が BMD の増加にはすすめられる。

質問 21) 老人性の骨粗しょう症と閉経後の骨粗しょう症はどこで線引きをしているか。

回答) 65 歳以上を老人性骨粗しょう症と考えており、今回の検討では対象の年齢から 閉経後の骨粗しょう症と老人性骨粗しょう症の両方を検討したことになる。

質問 22) Table 3 で YSM(years since menopause)と BMD との相関が 扁平骨と長管骨で差がでることは予測されていたか。

回答) 予想されていた。

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同等あるいはそれ以上の学力・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。