

論文要旨

Difference in the relative contribution of lean and fat mass components to bone mineral density with generation

〔脂肪組織と筋肉組織（体組織成分）の骨塩量（BMD）に及ぼす影響の相対的強さに関する研究 — 閉経や加齢による差異 — 〕

水間信寿

【目的】以前われわれは、有経女性では筋肉が、閉経になって初めて体脂肪が BMD に影響を及ぼすようになると報告した。しかしこの研究は有経女性と閉経女性の 2 群に分けた検討であり、閉経を境に本当に体脂肪の BMD に及ぼす影響が筋肉のそれを catch up するかは断定出来ない。そこで、多数例を集積し次のような検討を行った。

【対象と方法】対象は 30-49 歳の有経女性 (n=302) と 50-69 歳の閉経女性 (n=197) である。身長、体重、閉経後年数を調査した。腰椎 (L2-4)、全身の BMD、体脂肪量 (率)、筋肉量を Dual energy X-ray absorptimetry (DEXA, QDR2000, Hologic, USA) で測定した。対象を 10 歳毎に 4 群 (30-39 歳: n=132、40-49 歳: n=170、50-59 歳: n=102、60-69 歳: n=95) に分け体脂肪、筋肉の BMD に及ぼす影響の強さを単純解析 (Pearson's correlation test)、BMD を従属変数とし、筋肉量と体脂肪量 (あるいは体脂肪率) を独立変数とした重回帰分析で比較した。

【成績】

- 1) 閉経年齢は 50.2 ± 4.1 歳 (n=197) であった。
- 2) 加齢に伴い BMD と筋肉量 (34.6 ± 4.8 kg から 33.2 ± 4.3 kg) は低下したが、体脂肪率 ($30.9 \pm 7.7\%$ から $35.5 \pm 7.3\%$) と体脂肪量 (18.2 ± 7.4 kg から 20.1 ± 6.3 kg) は上昇した。
- 3) Pearson's correlation test では腰椎 ($r=0.280-0.418$) と全身 ($r=0.254-0.389$) の BMD は 4 群とも筋肉量と相関した。一方、体脂肪量 (率) とは 60 歳以上で初めて相関するようになり (腰椎 BMD と体脂肪率は $r=0.329$ 、腰椎 BMD と体脂肪量は $r=0.390$; 全身 BMD と体脂肪率は $r=0.255$ 、全身 BMD と体脂肪量は $r=0.305$)、筋肉量と BMD の相関を catch up した。
- 4) 重回帰分析でも 30-59 歳の 3 群で全身 BMD は筋肉量と相関した ($P < 0.01$) が、体脂肪とは相関しなかった。一方、60-69 歳の群では脂肪量 (率) が BMD と相関し、BMD を規定する責任因子となった (標準回帰係数は体脂肪率で 0.256、体脂肪量で 0.239、 $P < 0.05$)。腰椎でも全く同様の結果 (標準回帰係数は体脂肪率で 0.330、体脂肪量で 0.417、 $P < 0.01$) であった。
- 5) 体脂肪率は 50-59 歳で平均 33.0%、60-69 歳で 35.5% と後者が有意に高かった ($P < 0.05$)。

【結論】筋肉は閉経をまたいで59歳までBMDを規定する責任因子であるが、体脂肪（率）は閉経から10年経過した60歳以上、体脂肪率35.5%以上で、BMDを規定する責任因子となる。この現象には閉経現象より加齢と関連する何らかの因子（運動量の低下に伴う筋肉量の低下や体脂肪の増加など）が関与しているように思われる。そして筋肉組織と体脂肪組織の骨に影響する相対的インパクトはreciprocalな関係にあると思われる。

(Journal of Obstetrics and Gynaecology Research Vol. 32, No. 2

2006年 掲載予定)

論文審査の要旨

報告番号	医研第 620 号	氏名	水間 信寿
審査委員	主査	乾 明夫	
	副査	小宮 節郎	丸山 征郎

Difference in the relative contribution of lean and fat mass components to bone mineral density with generation

(脂肪組織と筋肉組織(体組織成分)の骨塩量(BMD)に及ぼす影響の相対的強さに関する研究 一閉経や加齢による差異一)

以前著者らは、有経女性では筋肉が、閉経になって初めて体脂肪が BMD に影響を及ぼすようになると報告した。しかしこの研究は有経女性と閉経女性の 2 群に分けた検討であり、閉経を境に本当に体脂肪の BMD に及ぼす影響が筋肉のそれを凌駕するかは断定出来ない。そこで、多数例を集積し各年代毎の群間解析による検討を行った。

対象は 30-49 歳の有経女性 (n=302) と 50-69 歳の閉経女性 (n=197) である。身長、体重、閉経後年数を調査した。腰椎 (L2-4)、全身の BMD、体脂肪量 (率)、筋肉量を Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA, QDR2000, Hologic, USA) で測定した。対象を 10 歳毎に 4 群 (30-39 歳: n=132, 40-49 歳: n=170, 50-59 歳: n=102, 60-69 歳: n=95) に分け体脂肪、筋肉の BMD に及ぼす影響の強さを単純解析 (Pearson's correlation test)、BMD を従属変数とし、筋肉量と体脂肪量 (あるいは体脂肪率) を独立変数とした重回帰分析で比較した。

- 1) 閉経は 50.2±4.1 歳 (n=197) であった。
- 2) 加齢に伴い腰椎および全身の骨塩量と筋肉量は低下したが、体脂肪率は上昇した。
- 3) Pearson's correlation test では腰椎と全身の BMD は 4 群とも筋肉量と相関した。体脂肪量 (率) とは 60 歳以上で初めて相関するようになり、筋肉量と BMD の相関を凌駕した。
- 4) 重回帰分析でも 30-59 歳の 3 群で全身 BMD は筋肉量と相関した (P<0.01) が、体脂肪量 (率) とは相関しなかった。
一方、60-69 歳の群では脂肪量 (率) が BMD と相関し、BMD を規定する責任因子となった (P<0.05)。腰椎でも同じ結果であった。
- 5) 体脂肪率は 50-59 歳で平均 33.0%、60-69 歳で 35.5% と後者が有意に高かった (P<0.05)。

筋肉は閉経前後を通じて 59 歳まで BMD を規定する責任因子であるが、体脂肪量 (率) は閉経から 10 年経過した 60 歳以上、体脂肪率 35.5% 以上で BMD を規定する責任因子となる。この現象には閉経現象より加齢と関連する何らかの因子 (運動量の低下に伴う筋肉量の低下や体脂肪の増加など) が関与しているように思われる。そして筋肉組織と体脂肪組織の骨に影響する相対的関与度は相反的な関係にあるように思われる。

本研究は、60 歳以上になって初めて体脂肪組織が骨塩量に影響を及ぼすことを示し、また脂肪組織由来のエストロゲンの骨塩量に対する影響を示唆したものである。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 620 号	氏名	水間 信寿
審査委員	主 査	乾 明夫	
	副 査	小宮 節郎	丸山 征郎
<p>主査および副査の3名は、平成18年1月30日、学位請求者 水間信寿 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) 肥満には内臓脂肪型と皮下脂肪型があるが、今回の研究の中で内臓脂肪の関わりについてどのように考えるか。 (回答) 内臓脂肪は皮下脂肪に比べ、男性ホルモンを産生するアロマターゼ活性は10倍高く、逆に皮下脂肪は女性ホルモンを産生するアロマターゼ活性が10倍高い。従って今回の女性を対象にした研究では、皮下脂肪の影響が、内臓脂肪よりも大きいと考える。</p> <p>質問2) 皮下脂肪はアディポネクチンやレプチンを産生せずアロマターゼ活性が高いと言われているが、アディポネクチンやレプチンはBMDと関係しないと考えるのか？ (回答) 文献的にはアディポネクチンとBMDには負の相関があり、レプチンとBMDは相関がないといわれている。しかしレプチンが視床下部に働き、交感神経を介して骨代謝を制御するという動物実験の報告もある。従ってアディポネクチンやレプチンは骨代謝になんらかの関与があるかもしれない。</p> <p>質問3) 今回の研究でレプチンを測定しているか。 (回答) 測定していない。</p> <p>質問4) 論文要旨の中で、「catch up」、「閉経をまたいで」、「相対的インパクト」、「reciprocalな関係」といった表現は分かりづらく、訂正したほうが良い。 (回答) ご指摘のとおり、それぞれ「凌駕する」、「閉経前後を通じて」、「相対的関与度」、「相反的な関係」と訂正した。</p> <p>質問5) 研究の目的で「多数例を集積し以下のような検討を行った」とあるが、もっと具体的に書いたほうがよい。 (回答) ご指摘の通り「多数例を集積し各年代毎の群間解析による検討を行った」と訂正した。</p> <p>質問6) 対象を10歳毎の4群にわけて検討しているが、5歳毎の群に分けて検討したほうがより明確な結果が出るのではないか。 (回答) 実際、5歳毎に分けて検討したが、各群の症例数が少なくなることにより統計的有意差が出なかった。故に、今回は10歳毎に分けて検討した。</p> <p>質問7) 整形外科領域で多く扱う70歳以上の老人性骨粗鬆症においても、今回の研究の仮説があてはまるか。 (回答) 70歳以上の老人性骨粗鬆症でも今回の仮説はあてはまると考える。</p> <p>質問8) 論文要旨の結果で「加齢に伴いBMDと筋肉量は減少している」とあるが、閉経前後の2点の数値のみが記されているので「加齢に伴い」という表現は不適切ではないか。 (回答) 4群間の年齢が進むにつれて筋肉量、BMDの平均値は漸減しており、脂肪量(率)は漸増しているので「加齢に伴い」という表現にした。しかし上記の表現は、指摘された通り誤解を与えたので、閉経前後の2点の数値の記載を省略した。</p> <p>質問9) 男性の場合にはどのようなになるか。 (回答) 男性の場合は約70歳位までテストステロンおよび筋肉量も保たれているので、筋肉組織の骨塩量への影響が脂肪組織よりも圧倒的に大きい。しかし、70歳以後で寝たきりになれば脂肪が骨塩量に影響してくると思われる。</p>			

質問 10) 加齢に伴い体脂肪が増えるという結果を示しておられるが、閉経によって脂肪髄も増えるのか。また、閉経によって体の脂肪組織を制御する機構があるのか。

(回答) 肥満にエストロゲンが大きく関与するかは不明だが、エストロゲンの作用部位は骨の髄腔に作用し、アンドロゲンは骨の表面の骨膜に作用し骨量を増すというように作用部位が異なるので、閉経でエストロゲンが枯渇すると骨の髄腔の脂肪化が進むと思われる。

質問 11) 1人の患者を縦断的に観察しても今回の仮説が当てはまるか。

(回答) 当てはまると考える。

質問 12) 握力が骨塩量と相関するか。

(回答) 今回は測定していないが、以前の研究では握力と骨塩量は正の相関があった。

質問 13) 骨代謝マーカーの中で脂肪量と関連するものがあるか。

(回答) 閉経後女性では、脂肪で作られる微量のエストロゲンが骨代謝に影響しているので、脂肪量と骨代謝マーカーは関連すると考える。

質問 14) YAM (young adult mean) 値や脂肪量、筋肉量、カルシウム値など骨粗鬆症に影響を与える多くの因子を多変量解析することによって影響の強さを検討できないか。また、その中で筋肉量・脂肪量の影響は強いのか。

(回答) ご指摘のような多変量解析は可能と考える。しかし、筋肉量、脂肪量の影響の方が強いと考える。

質問 15) 肥満の指標は BMI を用いるが、臨床の現場で 60 歳以降に肥満が増える印象があるか。

(回答) 60 歳以降に肥満が増える印象がある。

質問 16) 60 歳から 69 歳の女性群で、ウェスト・ヒップ比と骨塩量の相関を検討したことがあるか。

(回答) 有経婦人ではウェスト・ヒップ比は骨塩量と正の相関がある。閉経になると体脂肪量(率)の方が骨塩量と相関してくる。若い女性でウェスト・ヒップ比が高い上半身型肥満は高アンドロゲン環境下にあるので、それが骨塩量に関係していると考えられる。

質問 17) 対象の除外項目に「トレーニングをしている」という項目があるがどのような基準か。

(回答) 週 2 回以上、習慣的に運動する人を示している。

質問 18) BMI が 25 を超えるような閉経前の肥満女性では脂肪組織の影響が出るか。

(回答) 卵巣機能が働いていれば脂肪組織由来のエストロゲンの作用はマスクされてしまうと考える。

質問 19) エストロゲンが破骨細胞を抑制したり、骨髄に直接働いて脂肪細胞の stem cell を誘導するのか。

(回答) エストロゲンにはそのような作用があると考えられる。

質問 20) 閉経後骨粗鬆症を防ぐためにはホルモン補充療法 (HRT) を薦めるのか。

(回答) 血栓形成、発癌という副作用の問題があること、また筋力トレーニングでの骨量増加率が 5% で、これはホルモン補充療法での効果と遜色ないため、55 歳以上では筋力トレーニングが望ましいと考える。

質問 21) ペットや家畜でも骨粗鬆症があるか？

(回答) あると考える。

質問 22) 閉経後のエストロゲンと体脂肪量の相関はどうか。

(回答) 体脂肪量と血清エストロゲン値は相関する。

質問 23) 老人性骨粗鬆症の防止には今回のデータをどう活かすか。

(回答) 運動、食事療法が大切である。これで効果が無い時に薬物療法を行う。薬物療法は更年期障害の症状がある場合は最初の 10 年位はホルモン補充療法 (HRT) を実施するが、長期に使用すると発癌、血栓症などの副作用の問題があるので次の約 10 年間は HRT のかわりにラロキシフェン、骨折の可能性が非常に高くなる更に次の 10 年間はビスホスフォネートを薬物治療に用いる。

質問 24) 大腿骨頸部の骨塩量を測るのが一般的だが、今回なぜ測定しなかったのか。

(回答) それが最も妥当と考えるが、測定が難しいことなどから従来より腰椎骨塩量と非利き腕の橈骨遠位部骨塩量を測定している。

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と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もつものと認めた。