

論文要旨

Precedence of the shift of body-fat distribution over the change in body composition after menopause

〔閉経に伴う体脂肪分布の上半身へのシフトは体組織成分の変化（筋肉量減少、体脂肪量増加）に先行する〕

森田 洋一郎

【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様々な体の急激な変化や疾患が発生することを明らかにしている。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、筋肉量の低下、体脂肪量の増加が起こることは良く知られている。加齢や閉経に伴う上半身型体脂肪分布への移行は、エストロゲンの低下とは別に閉経以降に起こる様々な疾患（メタボリック症候群など）の発生と関連する。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いる。しかし、その後に体組織成分（脂肪組織+筋肉組織の組成）や体脂肪分布がどのような順序でどのように変化していくかは必ずしも明確ではない。これは、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による。

われわれは、骨塩量測定機器として開発された Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) で体組織成分が正確に測定出来ることに着目し、次のような検討を行った。

【材料および方法】

Informed consent の得られた健康閉経女性 188 例を対象（閉経群）とし、50-53 歳（n=42）、54-57 歳（n=49）、58-61 歳（n=44）、62-65 歳（n=53）の 4 歳毎に 4 群に分けた。規則的月経周期を有する 50-53 歳の健康有経女性 51 例を対照（有経群）とした。

- 1) 年齢、身長、体重、閉経後年数（閉経女性では）を調査した。
- 2) 体脂肪量 (kg)、体脂肪率 (%)、筋肉量 (kg)、全身と腰椎 (L2-4) の骨塩量 (BMD, g/cm²)、体脂肪分布の指標としての躯幹・下肢脂肪量比 (Trunk/Leg fat: T/L fat)、筋肉分布の指標として躯幹・下肢筋肉量比 (Trunk/Leg lean: T/L lean) を全身型 DXA (QDR 2000, Hologic, MA, USA) で測定した。
- 3) これらの因子を閉経群の 4 群と対照（有経群）の 1 群をまじえた 5 群間で比較した (Unpaired Student t test を用いて解析を行った)。

【結果】

- 1) 50-53 歳の閉経群（平均閉経後年数=2.0±1.8 年）では 50-53 歳の有経群（対照）に比較して BMD が有意 ($P < 0.05$) に低かったが、年齢分布、身長、体重、体脂肪量、体脂肪率、筋肉

量、体脂肪分布および筋肉分布に全く差を認めなかった。

- 2) 54-57 歳（閉経群）になって初めて T/L fat (1.2 ± 0.4) は対照 (1.06 ± 0.4) を上回り ($P < 0.05$)、以後加齢とともに上昇した。
- 3) 58-61 歳（閉経群）になって初めて筋肉量 (32.5 ± 4.6) は対照 ($34.2\pm 4.4\text{kg}$) を下回り ($P < 0.05$)、以後加齢とともに低下した。
- 4) 58-61 歳（閉経群）になって初めて体脂肪率 ($35.1\pm 6.2\%$) は対照 ($34.2\pm 6.8\%$) を上回り ($P < 0.05$)、以後加齢とともに増加した。
- 5) T/L lean は閉経の 4 群と有経の一群を含めた 5 群間で全く差を認めなかった。

【結論及び考察】

閉経により最も早く起こる現象は骨塩量の低下であることがあらためて確認された。これは、骨、脂肪、筋肉組織の中で、骨がエストロゲンの低下に最も sensitive であることと関連する。次に体脂肪分布の上半身へのシフト、最後に起こるのが筋肉量の低下とそれと鏡面的に推移する体脂肪量の増加である。体脂肪分布の上半身へのシフトが認められた時点で、筋肉量の減少、筋肉分布および体脂肪率の増加が未だ認められなかったことは、閉経後初期の体脂肪分布の上半身へのシフトには、運動量の低下よりも加齢そのものや閉経に伴う estrogen の低下などが関与しているように思われる。

(The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research Vol. 32, No.5, 2006 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1444 号	氏名	森田 洋一郎
審査委員	主査	小宮 節郎	
	副査	川平 和美	乾 明夫

Precedence of the shift of body fat distribution over the change in body composition after menopause

(閉経に伴う体脂肪分布の上半身へのシフトは体組織成分の変化(筋肉量減少、体脂肪量増加)に先行する)

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、筋肉量の低下、体脂肪量の増加が起こることは良く知られている。加齢や閉経に伴う上半身型体脂肪分布への移行は、エストロゲンの低下とは別に閉経以降に起こる様々な疾患(メタボリック症候群など)の発生と関連する。これら一連の変化の中で BMD の低下が一番先に起こることは知られている。しかし、その後に体組織成分(脂肪組織+筋肉組織の組成)や体脂肪分布がどのような順序で変化していくかは必ずしも明確でない。これは、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などによる。学位申請者らは、骨塩量測定機器として開発された Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) で体組織成分が正確に測定出来ることに注目し、次のような検討を行った。

Informed consent の得られた健康閉経女性 188 例を対象(閉経群)とし、50-53 歳(n=42)、54-57 歳(n=49)、58-61 歳(n=44)、62-65 歳(n=53)の 4 歳毎、4 群に分けた。規則的月経周期を有する 50-53 歳の健康有経女性 51 例を対照(有経群)とした。

- 1) 年齢、身長、閉経後年数(閉経女性の場合)を調査した。
- 2) 体脂肪量、体脂肪率、筋肉量、全身と腰椎(L2-4)の骨塩量(BMD)、体脂肪分布の指標としての躯幹・下肢脂肪量比(Trunk/Leg fat:T/L fat)、筋肉分布の指標として躯幹・下肢筋肉量比(Trunk/Leg lean:T/L lean)を全身型 DXA で測定した。
- 3) これらの因子を閉経群の 4 群と対照(有経群)の 1 群をまじえた 5 群間で比較し Unpaired Student t test を用いて解析した。

そして以下の結果が得られた。

- 1) 50-52 歳の閉経群では 50-53 歳の有経群(対照)に比較して BMD が有意($P<0.05$)に低かったが、年齢分布、身長、体重、体脂肪量、体脂肪率、筋肉量、体脂肪分布および筋肉分布に全く差を認めなかった。
- 2) 54-57 歳(閉経群)になって初めて T/L fat は対照を上回り($P<0.05$)、以後加齢とともに上昇した。
- 3) 58-61 歳(閉経群)になって初めて筋肉量は対照を下回り($P<0.05$)、以後加齢とともに低下した。
- 4) 58-61 歳(閉経群)になって初めて体脂肪率は対照を上回り($P<0.05$)、以後加齢とともに増加した。
- 5) T/L lean は閉経の 4 群と有経の 1 群を含めた 5 群間で全く差を認めなかった。

閉経により最も早く起こる現象は骨塩量の低下であることがあらためて確認された。これは、骨、脂肪組織、筋肉組織の中で、骨がエストロゲンの低下に最も sensitive であることと関連する。次に体脂肪分布の上半身へのシフト、最後に起こるのが筋肉量の低下とそれと鏡面的に推移する体脂肪量の増加である。体脂肪分布の上半身へのシフトが認められた時点で、筋肉量の減少、筋肉分布および体脂肪率の増加が未だ認められなかったことは、閉経後初期の体脂肪分布の上半身へのシフトには、運動量の低下よりも加齢そのものや閉経に伴う内分泌動態の変化(特に、エストロゲンの低下と閉経後依然として分泌される卵巣からテストステロンの微妙な力関係)などが関与しているように思われる。

以上の結果から、閉経に伴う体脂肪分布の上半身へのシフトは体組織成分の変化(筋肉量減少、体脂肪量増加)に先行することを明らかにしたもので、閉経女性のメタボリック症候群や骨粗鬆症を研究する上で、今後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 1444 号	氏名	森田 洋一郎
審査委員	主査	小宮 節郎	
	副査	川平 和美	乾 明夫

主査および副査の3名は、平成19年9月6日、学位請求者 森田洋一郎に面接し、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) 対象の中に右利きを選んでいるのには何か理由があるのか。

回答) 特に理由はないが、以前の研究で左右上肢のBMD差や筋肉量の差を検討したことがあり、その検討以来右利きの症例のみを集めている。

質問2) 用いた機材の70 kvと140 kvの設定の違いに何か意味があるのか。

回答) 二つのエネルギー (dual-energy) を放出すれば、一つのエネルギー (single-energy) を放出する場合よりも、骨塩量、筋肉量および体脂肪量の測定誤差が最小限に食い止められるからである。

質問3) 1.2 cmのインターバルのスライスで切ったデータは体積(容積)として算出されるのか。

回答) データは重量として算出される。

質問4) 再現率を算出する時に8週間のインターバルで信頼度を評価しているが問題はないのか。

回答) 体重の一定している女性を選んだために、問題はないと考える。

質問5) 上半身型体脂肪分布へのシフトが内臓肥満の増加と考えてよいのか。

回答) DXAで測定した躯幹・下肢脂肪量比とCTで評価される内臓脂肪の相関は $r > 0.9$ と高く、多少の例外を除いて上半身型体脂肪分布へのシフトは内臓肥満と考えて良い。

質問6) 58歳から身長が有意に小さくなっているが肥満度は有意に増加していくのか。

回答) 体重が変化しないことからBody mass index (体重/身長²)から評価される肥満度も増加する。

質問7) 私の経験では、リハビリの患者に筋肉量を増加させる目的で本論文では記述されていないタンパク同化ホルモン(男性ホルモン作用を有する)を投与すると、断面積では下肢が太くなって筋肉量は増加するが、この時脂肪量は増加していないと考えていいのか。

回答) 女性性同一性障害で男性ホルモンを投与した経験からは、下肢の脂肪量は減少する。

質問8) 内臓脂肪の増加と躯幹部の脂肪の増加には相関があるか。

回答) 増加した躯幹部の脂肪は内臓脂肪が主であるから、相関があると思われる。

質問9) 上半身型体脂肪分布へのシフトする時期にCTの内臓脂肪と比較したデータはあるか。

回答) 持ちあわせていない。

質問10) コルチゾールや、カルニチン、レプチンなどのホルモンの変動は、T/E2とパラレルになるのか。

回答) なんとも言えない。

質問11) 58歳から身長が低下しているが、これは骨量低下以外に何か考えられるか。

回答) 骨塩量低下程度では身長は縮小しないが、骨塩量減少症、骨粗鬆症になると身長は縮む。

質問 12) 体脂肪分布の上半身へのシフトという意味は、下肢の脂肪が上半身へシフトするということなのか、それとも相対的に躯幹の脂肪量が増えて、T/L fat が上昇するということなのか。

回答) 上半身の脂肪が増加し、かつ下肢の脂肪が減少することをすでに確認している。

質問 13) 臀部の脂肪は下肢の脂肪と考えるのか。

回答) 下肢の脂肪である。下肢の脂肪はすべて皮下脂肪である。

質問 14) 閉経後、骨塩量は絶対的に減少するが、これと T/L fat は相関関係があるか。

回答) 過去の検討では、T/L fat と骨塩量には相関を認めていない。両因子に影響する因子が多面的であるためと思われる。

質問 15) 骨塩量の減少が脂肪量とか、筋肉量に直接影響しているのか。

回答) 一般的には影響しないが、骨粗鬆症で大腿骨骨折を起こせば、寝たきりになり筋肉量は減少し、体脂肪量は増加する。

質問 16) 骨塩量を改善するビスホスホネートは脂肪代謝とコレステロール代謝に影響があると言われていたが、この研究では影響があると言えるか。

回答)それほど大きな影響を及ぼすとは考えていないし、日常臨床上でも経験はない。

質問 17) HRT (ホルモン補充療法) や SERM (Selective estrogen receptor modulator) を与えると体脂肪の移動とか、筋肉量の減少、体脂肪量を変え得ることが予測されるか。

回答) HRT で上半身型体脂肪分布へのシフトは軽減出来るが、SERM では軽減出来ない。

質問 18) 若くして人工閉経となった人も自然閉経となった人と同じ経過をたどるのか。

回答) 同じような経過をたどると思われる。しかし、年齢によりそのスピードは異なる可能性がある。

質問 19) 骨代謝には遺伝傾向があるが、閉経後の女性の体脂肪分布には家系的影響があるのか。

回答) あると思われる。

質問 20) 若いときに骨塩量のピーク値を上げることで、閉経後の体脂肪分布の上半身へのシフト化は予防出来るのか。

回答) 直接的には予防出来ないと思われる。

質問 21) 閉経前後に骨塩量を上げるための運動によって体脂肪分布のシフトは防げるのか。

回答) 運動によっても上半身型体脂肪分布への移行を防止出来ると思われる。

質問 22) では、メタボリック症候群を防ぐためには若いとき、あるいは閉経前後にどのようにすればいいのか。

回答) 肥満防止、運動、生活習慣の適正化、過食防止、ホルモン補充療法を受ける、などである。

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。