

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	冬 梅 <small>なみら-どんめい</small>
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 1 0 9 号
学位授与の日付	平 成 2 5 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第5条
学位論文題目	Association between weight changes and changes in hip geometric indices in the Japanese female population during 10-year follow-up: Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study (日本人女性の10年追跡における体重の変化と大腿骨近位部骨構造指標の変化：JPOS コホート研究)
論文審査委員 (主 査)	教 授 伊 木 雅 之
	(副主査) 教 授 奥 村 二 郎
	(副主査) 教 授 赤 木 将 男

【目的】
Hip Structure Analysis (HSA) は大腿骨近位部の構造解析を行う方法で、骨密度とは独立して骨強度を表すと期待されている。しかし、HSA 指標の加齢に伴う変化やそれに影響する要因については明らかではない。そこで、申請者らは日本人女性の代表性のある疫学研究である Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study を用いて HSA 指標値の 10 年間の変化とその決定要因について検討した。

【方法】
全国7市町村から無作為に抽出した 15-79 歳の女性 4550 名中、3 市町の参加者 1651 名の内、10 年次追跡調査を受診した 1040 名を対象とした。大腿骨近位部の二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) による画像を基にして骨構造の評価を行う HSA を用いて、頸部最狭部 (NN)、転子間部 (IT)、骨幹部 (FS) の関心領域 (ROI) それぞれの HSA 指標、すなわち断面積 (CSA)、断面慣性モーメント (CSMD)、外径 (PD)、内径 (ED)、平均皮質厚 (CT)、断面係数 (SM) と座屈比 (BR) を求め、その年間変化率を求めた。各指標の変化率の決定要因として身長、体重、ならびにその変化を検討した。

【結果】
骨代謝に影響する疾患や投薬の既往のある者と HSA 解析に不適な画像を除外し、893 名 (18.79 歳) を解析した。追跡期間中の HSA 指標の年齢別変化率は、いずれの ROI でも、また多くの HSA 指標で 70 歳代で最も大きかった。ただし、PD は加齢とともに僅かではあるが、有意に増加した。この変化は 70 歳以上では有意でなく、ベースラインで閉経後 20 年以上の対象者では有意でなかった。追跡期間中の体重の増加は、有経者、閉経周辺期、閉経者のいずれにおいても、NN 部と FS 部で CSA と SM の増加、あるいはより軽度な低下と関連した。この結果は、ベースライン時の年齢、身長、体重を調整しても、さらに v BMD の変化を調整しても同様だった。一方、身長の変化と HSA 指標との関連ははるかに弱かった。

【考察】
骨密度は骨強度を最も強く反映する指標であるが、骨構造を表現する指標ではないため、骨折リスクの正しい評価にはなお不十分である。そのため、大腿骨近位部の骨構造指標である HSA が脚光を浴びている。日本人女性の代表性のある JPOS 研究参加者の本解析では、NN 部の CSA と CT は従来型大腿骨頸部 BMD に似た挙動をするが、PD、SM はかなり異なっており、これらが構造指標として有望と考えられた。HSA 指標の変化に影響する変容可能な要因として体格の影響を検討したところ、体重が増加するほど、あるいは低下が少ないほど、より良好な HSA 指標の変化を示し、この傾向は閉経状態によらず認められ、またベースラインでの身長や体重、 v BMD の変化とも独立していた。一方、身長の影響ははるかに小さく、この所見は体重の維持が大腿骨近位部の構造強度を維持するために重要であることを示唆している。

【結論】
適切な体重を維持することは大腿骨近位部の構造強度を維持し、同部の骨折リスクを低減する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

【研究の背景】

骨粗鬆症対策の目的は骨折の予防である。したがって、介入内容の決定や介入開始の判断は個人の骨折リスクの評価が基盤となる。一般に、骨折リスク評価のためには骨密度が測定されるが、大腿骨近位部骨折の半数以上は骨密度が骨粗鬆症域より高い者から発生するなど、骨密度のみによる骨折リスク評価には限界がある。その理由は骨密度はそもそも骨量の指標であり、骨強度を決定するもう一つの重要な要素である骨構造を評価するものではないことである。そこで、申請者は骨の構造解析法の1つである Hip Structure Analysis (HSA)に着目した。この解析法は二重エネルギーX線吸収法(DXA)による大腿骨近位部の画像を解析して構造力学指標を求めるもので、いくつかの指標は海外では大腿骨近位部骨折のリスクを表すとされている。しかし、日本人ではそのような検討はなく、基本的な疫学的特性、すなわち、HSA 指標の加齢や閉経に伴う変化や変化に影響する要因についても明らかではない。

【研究目的】

申請者らは日本人女性の代表性のある疫学研究である Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study を用いて HSA 指標値の 10 年間の変化とその決定要因として、最も基本的な疫学要因である年齢、閉経、身長、体重について検討することを目的に本研究を実施した。

【対象と方法】

全国 7 市町から無作為に抽出した 15-79 歳の女性 4550 名中、3 市町の参加者 1651 名の内、10 年次追跡調査を受診した 1040 名を対象とした。ベースライン時と追跡時の大腿骨近位部の DXA (QDR4500A, Hologic Inc. USA)による画像を、専用解析ソフトウェア(Apex software, Hologic Inc. USA)を用いて HSA 解析し、頸部最狭部 (NN)、転子間部、(IT)、骨幹部 (FS)の関心領域 (ROI) それぞれの HSA 指標、すなわち断面積 (CSA)、断面慣性二次モーメント(CSMI)、外径(PD)、内径(ED)、平均皮質厚(CT)、断面係数(SM)と座屈比(BR)を求め、さらにその年間変化率を求めた。各指標の変化率の決定要因としては年齢、閉経、身長、体重、ならびに後 2 者の変化を検討した。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出 版 物 の 種 類 及 び 名 称
	2011 年 8 月 3 日 公 表	出版物名 Osteoporosis International
	公 表 内 容	Vol. 23 No. 5 p.1581-1596
	全 文	2012 年 5 月 日 発 行

【結果】

骨代謝に影響する疾患や投薬の既往のある者と HSA 解析に不適な画像を除外し、893 名、(18-79 歳)を解析した。追跡期間中の HSA 指標は、いずれの ROI でも、また多くの HSA 指標で 70 歳代で最も大きく低下した。ただし、PD は加齢とともに僅かではあるが、有意に増加した。PD の変化は 70 歳以上では有意でなく、ベースラインで閉経後 20 年以上の対象者でも有意ではなかった。追跡期間中の体重の増加は、有経者、閉経周辺期、閉経者のいずれにおいても、NN 部と FS 部で CSA と SM の増加、あるいはより軽度な低下と関連した。この結果は、ベースライン時の年齢、身長、体重を調整しても、さらに推定体積骨密度の変化を調整しても同様だった。一方、身長の変化と HSA 指標との関連ははるかに弱かった。

【考察】

骨密度は骨強度を最も強く反映する指標であるが、骨構造を表現する指標ではないため、骨折リスクの正しい評価には不十分である。そのため、大腿骨近位部の骨構造指標である HSA が注目されている。日本人女性の代表性のある JPOS 研究参加者を用いた本解析では、NN 部の CSA と CT は加齢や閉経に伴って従来型の大腿骨頸部骨密度に似た挙動をするが、PD、SM はかなり異なっており、これらが構造指標として有望と考えられた。

HSA 指標の変化に影響する基本的な疫学要因として年齢、閉経、身長、体重を検討したところ、体重が増加するほど、あるいは低下が少ないほど、より良好な HSA 指標の変化を示し、この傾向は閉経状態によらず認められ、またベースラインでの身長や体重、推定体積骨密度の変化を調整してもなお認められた。これは体重変化の HSA 指標に対する影響はこれらの要因とは独立したものであることを示している。また、体重は変容可能な要因であり、大腿骨近位部骨折の予防策を立案する上でも有用な所見である。

【結論】

適切な体重を維持することは大腿骨近位部の構造強度を維持し、同部の骨折リスクを低減する可能性が示唆された。

【評価】

申請者は HSA 指標の 10 年間の変化の様相を世界で初めて明らかにすると共にその決定要因を評価し、変容可能な要因としては体重が重要であることを明らかにした。この所見は、適正な体重の維持が大腿骨近位部の骨構造指標の劣化を防止し、同部の骨折リスクを低減する可能性を示唆するもので、骨粗鬆症対策を進める上で極めて重要な知見である。本論文は impact factor 4.966 の Osteoporosis International に掲載された。

以上より、本論文は学位論文に値すると判断された。

氏 名	中 多 靖 幸
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 1 1 0 号
学位授与の日付	平 成 2 5 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条
学位論文題目	COX-2 expression and the prevalence of regulatory T cells in tumor and non-tumor sites of hepatocellular carcinoma (肝細胞癌の癌部・非癌部各々における COX-2 発現と抑制性 T 細胞数の検討)
論文審査委員 (主 査)	教 授 竹 山 宜 典
(副主査)	教 授 工 藤 正 俊
(副主査)	教 授 宮 澤 正 顯