



Circadian rhythm of the urinary crosslinks pyridinoline and deoxypyridinoline in normal human and involutional osteoporosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青島, 宏枝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1540

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 263号	学位授与年月日	平成 9年12月26日
氏 名	青 島 宏 枝		
論文題目	<p>Circadian rhythm of the urinary crosslinks pyridinoline and deoxypyridinoline in normal human and involutional osteoporosis (健常者、退行期骨粗鬆症患者における尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの日内変動の検討)</p>		

博士(医学) 青島宏枝

論文題目

Circadian rhythm of the urinary crosslinks pyridinoline and deoxypyridinoline in normal human and involutional osteoporosis

(健常者、退行期骨粗鬆症患者における尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの日内変動の検討)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

pyridinoline (Pyr)、deoxypyridinoline (Dpyr) は、骨に特異性の高いコラーゲン架橋物質であり、それらの尿中排泄量は鋭敏な骨吸収マーカーである。骨代謝マーカーの多くは日内変動を有することが知られており、尿中Pyr、Dpyrの骨代謝マーカーの特性を調べるために、その日内変動を検討した。

〔対象ならびに方法〕

健常男性6例(26.5±1.4歳)、健常女性10例(23.3±1.5歳)、脊椎圧迫骨折もしくは大腿骨頸部骨折を有する未治療骨粗鬆症女性10例(76.5±10.2歳)を対象とした。採尿は、早朝第一尿、11時までの蓄尿、以後23時まで3時間ごとの蓄尿、翌日早朝尿までの蓄尿と計7回の蓄尿とし、各蓄尿中のPyr、Dpyr、カルシウム(Ca)、リン(P)、クレアチニン(Cre)排泄量を測定した。Pyr、Dpyrは各尿を12M塩酸にて加水分解後、sp-sephadex c25カラムにより前処理を行い、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。Pyr、Dpyr値はCreにて補正を行った。尚、午前11時から夜8時までの尿を昼間尿、夜8時より午前11時までの尿を夜間尿とした。夜間尿における尿中Pyr、Dpyr値より昼間尿におけるそれぞれの値の差を日内変動の変動幅とした。採尿期間中、食事、睡眠、日常生活の活動の制限は行わなかった。

〔結果〕

尿中Pyr、Dpyrは、健常男性(Pyr; 24.1±6.3、Dpyr; 9.8±2.9nmol/mmol creat., mean±SE)では、夜間より翌日午前にかけて高値を示す日内変動を認めた(ANOVA, P<0.05)。健常男性では、昼間に比し夜間に、Pyrは45.4%、Dpyrは28.6%有意に高い値を示した。健常女性(Pyr; 26.0±3.1、Dpyr; 5.9±1.1nmol/mmol creat.)、骨粗鬆症女性(Pyr; 148.1±39.1、Dpyr; 33.8±6.2nmol/mmol creat.)では、ANOVA検定では有意な日内変動は認めなかったが、夜間尿と昼間尿とを比較すると、健常女性では夜間にPyrが22.6%、Dpyrが10.7%の有意な増加、骨粗鬆症女性では夜間にそれぞれ51.2%、25.5%の有意な増加を認めた。さらに骨粗鬆症女性と健常女性との日内変動のパターンについて検討すると、その日内変動は健常者が23時より上昇し始めるのに対し、20時より上昇し始めた。健常男女間では、Pyr、Dpyrの昼夜間の有意な変動幅はみられなかった。骨粗鬆症女性ではPyrは、健常男女と比較し、有意に大きな昼夜間の変動幅を示したが、Dpyrでは、昼夜間の変動幅は有意差を示さなかった。

どの時点の尿のPyr、Dpyr値も、24時間蓄尿中のPyr、Dpyr値と高い正の相関を示した。

尿中Caは健常男性では、昼に高い有意な日内変動を認めた。健常女性、骨粗鬆症女性では有意な日内変動は示さなかったが、昼夜間の変動では骨粗鬆症女性では、夜間に有意に45.0%高い値を示した。尿中P、Creは、有意な日内変動を示さなかった。

〔考察〕

従来より骨吸収は夜間に亢進することが知られているが、尿中 Pyr、Dpyr は、夜間に高い値の日内変動を示しており、夜間の骨吸収の亢進を鋭敏に反映しているといえた。骨粗鬆症患者では尿中 Pyr の昼夜間の変動は健常者に比べて大きく、夜間における骨吸収の亢進が骨粗鬆症の病態の一つである可能性がある。どの時点での Pyr、Dpyr 値も24時間の Pyr、Dpyr 排泄量と高い相関を示したため、早朝尿もしくは午前中尿などの単発尿は、1日の Pyr、Dpyr 排泄量を反映し、有用であるといえた。

〔結語〕

尿中 Pyr、Dpyr は夜間から翌日午前にかけて高い値を示す日内変動を示した。

論文審査の結果の要旨

pyridinoline (Pyr)、deoxypyridinoline (Dpyr) は、骨に特異性の高いコラーゲン架橋物質であり、それらの尿中排泄量は鋭敏な骨吸収マーカーである。hydroxyproline をはじめとして、骨代謝マーカーの多くは日内変動を有することが知られている。本論文は、尿中 Pyr、Dpyr について骨代謝マーカーとしての日内変動を検討し、これらマーカーの特性を明らかにしたものである。

健常男性6例、健常女性10例、脊椎圧迫骨折もしくは大腿骨頸部骨折を有する未治療骨粗鬆症女性10例を対象として、尿中の Pyr、Dpyr の日内変動を検索した。採尿は、早朝第一尿、11時までの蓄尿、以後23時まで3時間ごとの蓄尿、翌日早朝尿までの蓄尿と計7回の蓄尿とし、各蓄尿中の Pyr、Dpyr、カルシウム (Ca)、リン (P)、クレアチニン (Cre) 排泄量を測定した。

Pyr、Dpyr の測定は、各尿を12M 塩酸にて加水分解後、SP-Sephadex C25カラムにより前処理を行ない、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。Pyr、Dpyr 値は Cre にて補正を行なった。尚、午前11時から夜8時までの尿を昼間尿、夜8時より午前11時までの尿を夜間尿として日内変動を検討した。採尿期間中、食事、睡眠、日常生活の活動の制限は行わなかった。

尿中 Pyr、Dpyr は、健常男性では、昼間、夜間で日内変動を認めた。一方、健常女性および骨粗鬆症女性では、ANOVA 検定で時間単位の日内変動に有意な差を認めなかったが、夜間尿と昼間尿とを比較すると、健常女性、骨粗鬆症女性ともに夜間において Pyr、Dpyr が有意な増加を示した。また、どの時点の尿の Pyr、Dpyr 値とも、24時間蓄尿中の Pyr、Dpyr 値と高い正の相関を示した。

この発表に対して審査委員会では以下のような質問を行なった。

- 1) 本研究では遊離型、結合型を分離して評価していないが、いずれのマーカーが骨吸収を反映すると考えられるか
- 2) 一日排泄量と相関がよいのは、どの時間帯の尿か。また、その理由は
- 3) 夜間に骨吸収が増加する理由は
- 4) この骨吸収の増加は osteocalcin の変化量と関連づけて考えてよいのか
- 5) HPLC 以外の Pyr、Dpyr の測定法について
- 6) 高骨代謝回転群でも昼間、夜間の変動は同様か

これらの質問に対して申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解していた。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文にふさわしいと審査員が全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 菅 野 剛 史

副査 教授 中 村 浩 淑 副査 教授 藤 田 道 也