



## The effect of monopause on biochemical markers and ultrasound densitometry in healthy females

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: 川名, 幸一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1537">http://hdl.handle.net/10271/1537</a>

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 260号	学位授与年月日	平成 9年12月26日
氏名	川名幸一		
論文題目	The effect of menopause on biochemical markers and ultrasound densitometry in healthy females (健常女性における閉経が生化学マーカーおよび超音波骨量測定値に与える影響)		

博士(医学) 川名 幸一

論文題目

The effect of menopause on biochemical markers and ultrasound densitometry in healthy females.  
(健常女性における閉経が生化学マーカーおよび超音波骨量測定値に与える影響)

論文内容の要旨

〔目的〕

閉経が女性の骨塩量減少の契機であることはよく知られている。骨代謝マーカーといわれる骨組織に存在する化学物質の血中・尿中濃度の測定が行われ、骨代謝状態の把握、疾患のスクリーニングおよび治療効果判定に応用されつつある。また、超音波骨量測定法は、簡便性・安全性に優れ、伝播速度と超音波減衰速度をパラメーターとし、DXA法とは異なった原理により骨量を把握する方法として開発された。今回、閉経が骨代謝にあたえる影響を骨代謝マーカーと超音波骨量測定法により検討した。

〔対象ならびに方法〕

対象は身長、体重、body mass indexを一致させた3群で、30歳代健常群：40例（36-39歳）、閉経前群：62例（47-54歳）、自然閉経後群：55例（48-57歳）である。骨代謝マーカーはコラーゲン非還元性架橋物質でその尿中排泄量が骨吸収のマーカーとして知られる尿中 pyridinoline (Pyr)、deoxypyridinoline (Dpyr) および非コラーゲン性蛋白質で骨芽細胞活性のマーカーとして知られる血清 osteocalcin (OC) を測定した。尿中 Pyr、Dpyr は早朝第一尿を加水分解し、sp-sephadex c25カラムにて抽出したのち減圧乾固し、1% HFBA 溶液に溶解、HPLCにて測定した。血清 OC は午前中採血血清を sandwich ELISA 法により intact OC を測定した。踵骨骨量は超音波骨量測定装置 (LUNAR 製 Achilles) にて speed of sound (SOS)、broadband ultrasound attenuation (BUA)、stiffness index を指標とした。測定値の検定は one-way analysis of variance を用いた。

〔結果〕

尿中 Pyr、Dpyr、血清 OC のいずれの骨代謝マーカー、SOS、BUA、stiffness index のいずれの超音波骨量測定値も 30歳代健常群と閉経前群で有意差を認めなかった。30歳代健常群、閉経前群に比し閉経後群ではいずれの骨代謝マーカーも有意に ( $p < 0.001$ ) 高値を示し、いずれの超音波骨量測定値も有意に ( $p < 0.001$ ) 低値を示した。また、47歳から54歳までの閉経後群を閉経後2年未満群、閉経後2年以上4年未満群、閉経後4年以上6年未満群の三群に層別した結果、閉経前群に比し閉経後2年未満群ですでにいずれの骨代謝マーカーも有意に高値を示し、他の閉経後の二群も閉経前群に比し有意に高値を示した。また、閉経前群に比し閉経後2年未満群ですでにいずれの超音波骨量測定値も有意に低値を示し、他の閉経後の二群も閉経前群に比し有意に低値を示した。

〔考察〕

Pyr、Dpyr は骨組織への特異性が高く、従来用いられてきた骨吸収のマーカーである hydroxyproline (Hpr) とは異なり、食餌性コラーゲンの影響を受けず、Hpr より優れた骨吸収のマーカーとして知られ、その尿中濃度は、組織形態計測学的方法における骨吸収の指標と正の相関を示すと報告されている。OC は骨、歯に特異的に存在、骨芽細胞より分泌され、その血中濃度は組織形態計測学的方法における骨形

成の指標との正の相関が報告されている。尿中 Pyr、Dpyr および血清 OC の増加より、閉経後 2 年未満の早期において骨代謝はすでに高代謝回転の状態にあり、閉経後 6 年においてもその状態は継続していると考えた。また、いずれの超音波骨量測定値も閉経後 2 年未満ですでに減少し、閉経による骨量の変化は閉経後 2 年未満に速やかに惹起されることが示された。閉経後群において各骨代謝マーカーと各超音波骨量測定値の間に有意な相関関係は認めず、これは前者が現在の全身の骨代謝状態を示し、後者が踵骨の過去の骨代謝状態と最大骨量に依存するためと考えた。

#### 〔結論〕

骨吸収のマーカーである尿中 Pyr、Dpyr および骨形成のマーカーである血清 OC の増加より骨代謝は、閉経後 2 年未満の早期においてすでに高回転の状態にあると考えた。また、この高回転型骨代謝による骨量の変化は閉経後 2 年未満に速やかに惹起されることが超音波骨量測定法により示された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者は閉経が骨代謝にどのような影響を及ぼすのかを、多数例の健常女性について、生化学マーカーおよび超音波法による骨量測定により検討した。本研究は中高年女性の一般健康診断における骨代謝スクリーニングでは、どのような骨代謝マーカーを用いるのが適切か、また得られた値の持つ意味について、また超音波骨量測定法を用いる意義について検討するとともに、更にまた閉経がどの程度に骨代謝に影響を与えているのかを検討したものである。

測定対象は身長、体重、body mass index を一致させた 3 群で、30 歳代健常群：40 例（36-39 歳）、閉経前群：62 例（47-54 歳）、自然閉経後群：55 例（48-57 歳）である。骨代謝マーカーはコラーゲン非還元性架橋物質でその尿中排泄量が骨吸収のマーカーとして知られる尿中 pyridinoline (Pyr)、deoxypyridinoline (Dpyr) および非コラーゲン性蛋白質で骨芽細胞活性のマーカーとして知られる血清 osteocalcin (OC) を測定した。超音波骨量測定は LUNAR 社製 Achilles を用いて行い、speed of sound (SOS)、broadband ultrasound attenuation (BUA)、stiffness index を指標として踵骨骨量を測定した。

その結果、尿中 Pyr、Dpyr、血清 OC のいずれの骨代謝マーカー、SOS、BUA、stiffness index のいずれの超音波骨量測定値も 30 歳代健常群と閉経前群で有意差を認めなかったが、30 歳代健常群、閉経前群に比し閉経後群ではいずれの骨代謝マーカーも有意に ( $p < 0.001$ ) 高値を示し、いずれの超音波骨量測定値も有意に ( $p < 0.001$ ) 低値を示した。また、47 歳から 54 歳までの閉経後群を閉経後 2 年未満群、閉経後 2 年以上 4 年未満群、閉経後 4 年以上 6 年未満群の三群に層別した結果、閉経前群に比し閉経後 2 年未満群で既にいずれの骨代謝マーカーも有意に高値を示し、他の閉経後の二群も閉経前群に比し有意に高値を示した。また、閉経前群に比し閉経後 2 年未満群で既にいずれの超音波骨量測定値も有意に低値を示し、他の閉経後の二群も閉経前群に比し有意に低値を示した。

以上の成績から閉経後 2 年未満の早期において、尿中 Pyr、Dpyr 及び血清 OC の増加がみられ、骨代謝はすでに高代謝回転の状態にあり、閉経後 6 年においてもその状態は継続していると推察された。また、いずれの超音波骨量測定値も閉経後 2 年未満で既に減少し、閉経による骨量の変化は閉経後 2 年未満に速やかに惹起されることが明らかとなった。閉経後群において各骨代謝マーカーと各超音波骨量測定値の間に有意な相関関係は認めず、これは前者が現在の全身の骨代謝状態を示し、後者が踵骨の過去の骨代謝状態と最大骨量に依存するためと考えられた。

本研究において、中高年女性の骨代謝スクリーニングに必要な健常人の骨代謝マーカー値、超音波骨

量測定値を示したこと、また閉経前後の尿中 Pyr、Dpyr および血清 OC の測定、および超音波骨量の測定により骨代謝が閉経後 2 年未満の早期において既に高回転の状態にあり、骨量の変化も閉経後 2 年未満に速やかに惹起されていることを明らかにしたことは、今後の骨代謝研究に資するところ大であると考えられ、本研究の意義は大きいものと高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) 骨量と骨代謝との関係について
- 2) 尿中 pyridinoline、deoxypyridinoline の測定法について
- 3) 尿中 pyridinoline、deoxypyridinoline 排泄の日内変動について
- 4) 尿中 pyridinoline、deoxypyridinoline と PTH との関係について
- 5) 尿中 pyridinoline、deoxypyridinoline の両者間の相関性について
- 6) 骨におけるコラーゲンのタイプと組成、代謝、尿中排泄について
- 7) osteocalcin の免疫学的測定方法について
- 8) osteocalcin の合成、代謝、排泄について
- 9) 骨マーカー測定の再現性は健常者と骨粗鬆症患者で差はみられないか
- 10) HPLC 法における internal standard はどのようにしたか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、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 寺尾 俊彦  
副査 教授 菅野 剛史 副査 教授 堀内 健太郎