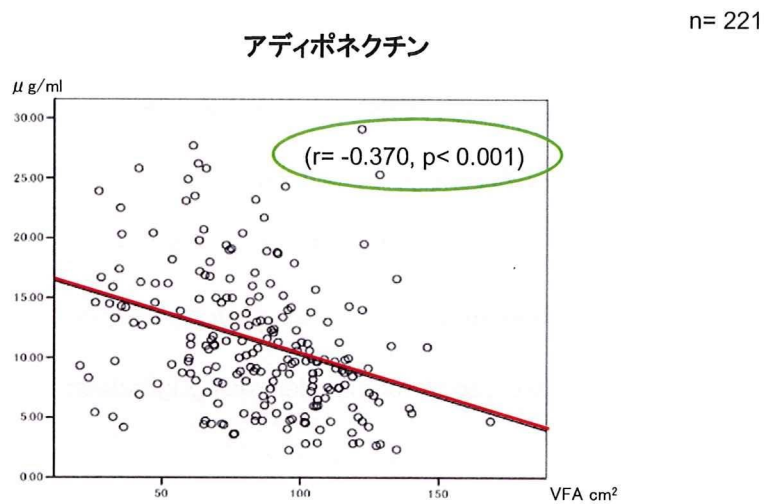


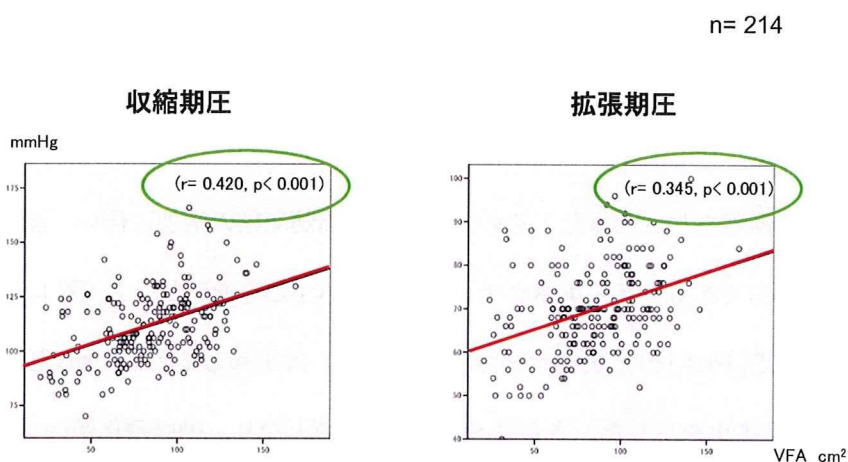
脂肪蓄積によりアディポネクチンは低下する。そのことによって Met-s は進展し、糖代謝・脂質代謝異常と血圧上昇をもたらし、動脈硬化などの生活習慣病をおこすことが判明した。よって、内臓肥満から生活習慣病への進展はアディポネクチンが指標となることが示唆された。

図1. 内臓脂肪面積のアディポネクチンに対する関与



内臓脂肪面積の増加に伴い、アディポネクチンの分泌は低下する

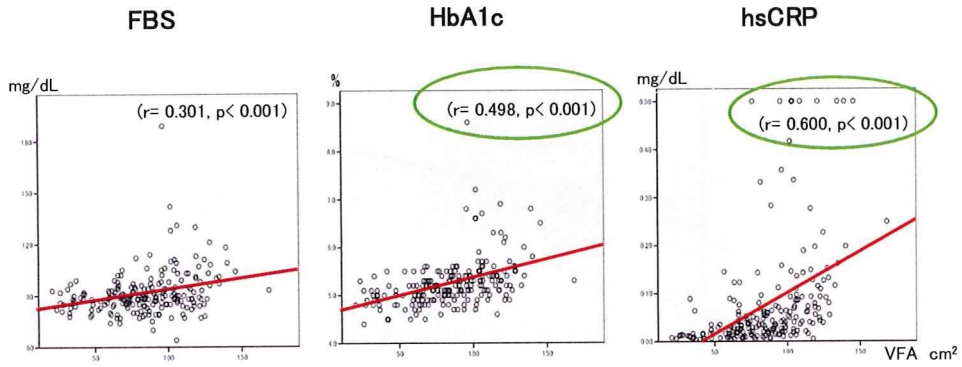
図2. 内臓脂肪面積の血圧に対する関与



内臓脂肪面積が増大すると血圧は上昇し、高血圧化を呈する

図3. 内臓脂肪面積の糖代謝および炎症マーカーに対する関与

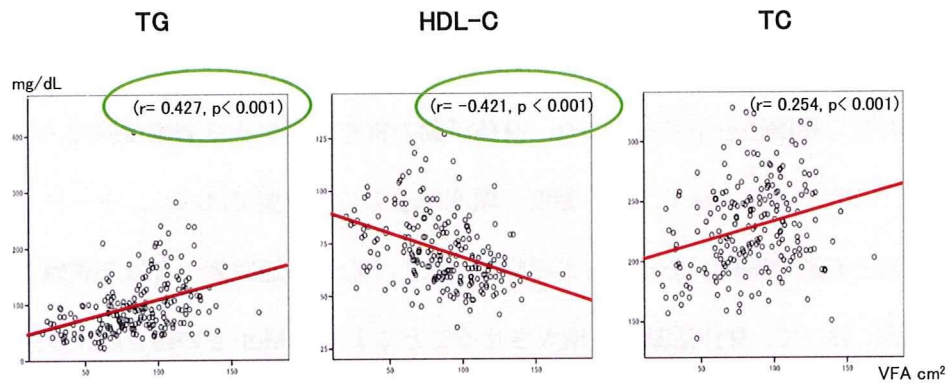
n= 214



内臓脂肪が増大すると、糖代謝指標や炎症マーカーは上昇する

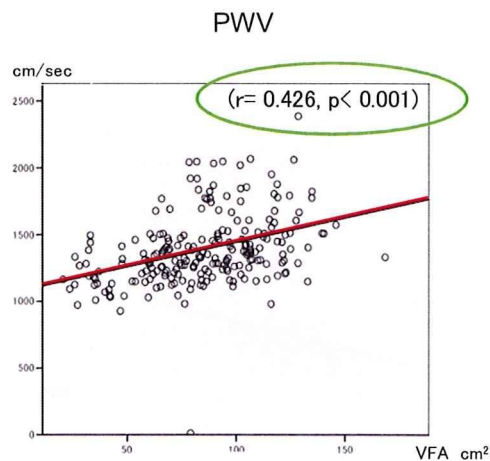
図4. 内臓脂肪面積の脂質代謝指標に対する関与

n= 214



内臓脂肪面積が増大すると脂質代謝指標が劣化する

図5. 内臓脂肪面積と脈波伝播速度(PWV)との関係



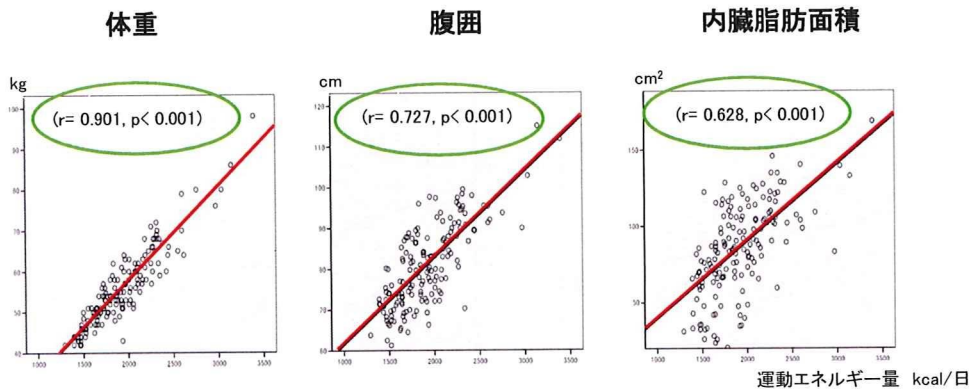
内臓脂肪面積が増大するとPWV値は高値となり、動脈硬化傾向を呈する

結果2. ライフスタイルが通常老化に及ぼす影響

また、運動習慣との関連を検討したところ、我々の対象者では、体重、腹囲、内臓脂肪面積 (VFA) が増大する程、運動エネルギー量は大きいことが判明した (図6)。一方、運動強度や頻度は有意な相関性を示さなかった。身体活動の質を決定する3要素は強度・頻度・時間であるが、今回の我々の結果から、強度や頻度は必ずしも重要ではなく、トータルの活動量が肥満傾向と有意な関係があることが示唆された。すなわち通常老化者は肥満傾向があると、日常生活において、身体活動量を増大させることによってMet-sの確立防止を図っている可能性が示唆された。

図6. 運動エネルギー量の 体重・腹囲・内臓脂肪面積に対する関与

n= 157



**体重, 腹囲, 内臓脂肪面積が増大する程, 運動エネルギー量は大きい
肥満傾向があると, 身体活動量を増大させて
メタボリックシンドロームの確立を防止する**

結果 3. 生活習慣病への進展過程における AGE, esRAGE および PEDF の関与について

終末糖化産物である AGE とその decoy receptor である esRAGE および阻害因子である PEDF との関係について測定し得た 93 名 (59.2±9.1 歳) について解析した。その結果, AGE (5.2±1.5 U/ml) はいずれの指標とも相関性を認めなかった。このことは, 健常者および通常老化者では AGE 生成が顕著な状態には至っていないため, AGE と他の因子との関連性は薄いと推測された。

一方, esRAGE (903.3±567.8 pg/ml) は VFA, PBF, hsCRP, インスリンとの間に有意な負相関を認めた (図 7, 8)。AGE が esRAGE と結合することによって, 本来のレセプターである RAGE との結合による細胞内への情報伝達を阻害していることを考慮すると, この負相関は妥当性を持っているといえる。

また, PEDF (15.2±5.3 µg/ml) はペントシジンとの間には有意な負相関を認めたものの, FBS, HbA1c, ホモシステイン, レプチン, VFA, 体脂肪率 (PBF) とは有意に正相関した。肥満や炎症に伴う代償機転により PEDF は高値傾向になることが報告されている。今回の結果もこのことに起因して正相関を認めた可能性が推測された。

図7. esRAGEと内臓脂肪指標との関係

(n= 73)

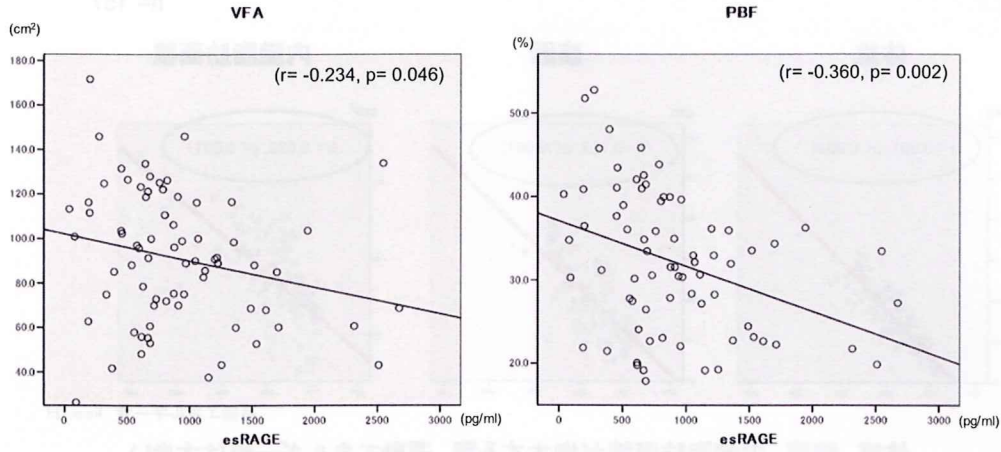
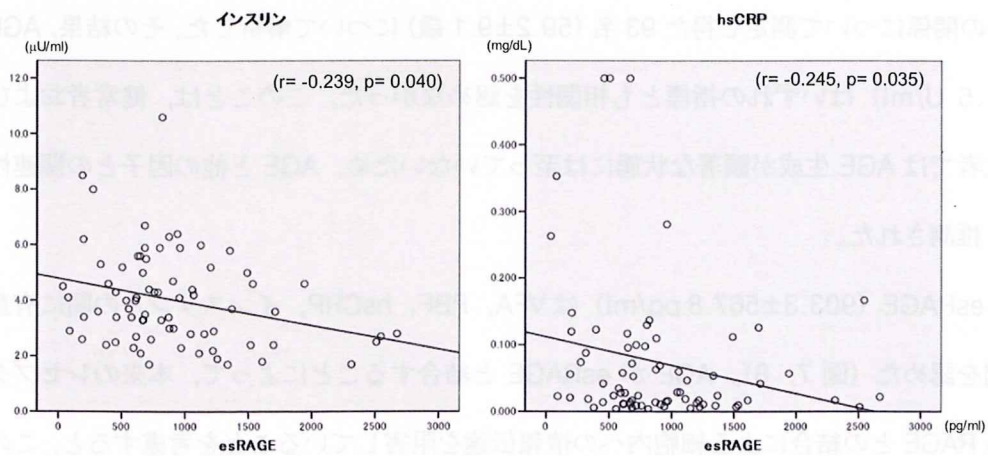


図8. esRAGEとインスリンおよびhsCRPとの関係

(n= 74)



D. 考察

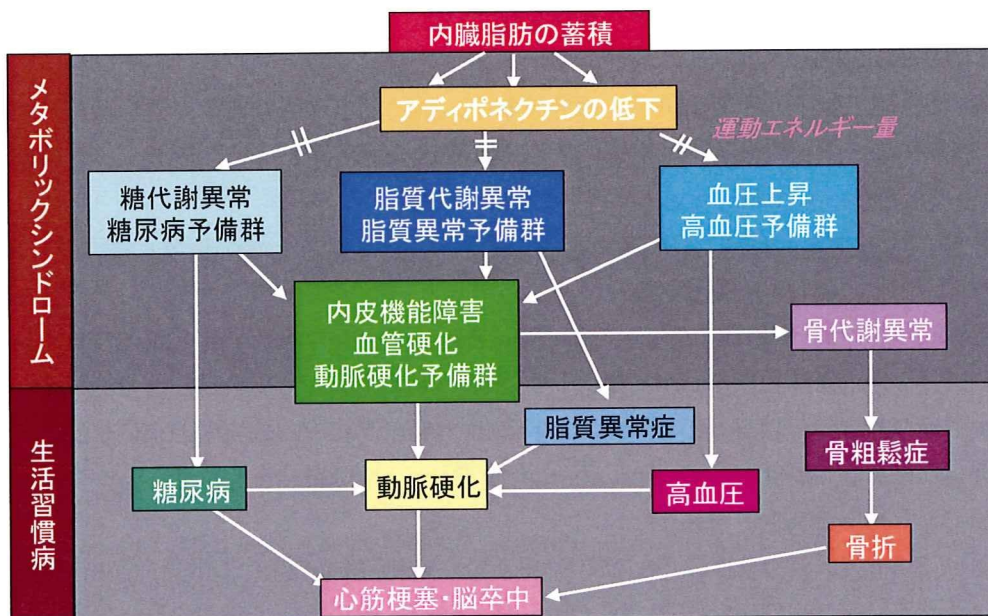
Met-s は内臓脂肪の蓄積を端緒として、各種代謝異常を惹起することが知られている。この内臓脂肪の蓄積により、本年度はアディポネクチンの低下が見出された。すなわち、内臓脂肪面積とアディポネクチンは有意な負相関関係にある。また内臓脂肪面積の増大により収

縮期および拡張期の血圧は上昇し、高血圧化を呈する。さらに FBS, HbA1c の糖代謝指標と炎症マーカーである hsCRP は上昇する。加えて、TG, HDL-C, TC の脂質代謝指標は劣化し、Met-s への進展が確立することが判明した。

一方、Mets への進展が危惧される予備群ともいべき集団に対する栄養摂取と身体活動を主体とするライフスタイル面から検討を加えた。その結果、体重や腹囲および内臓脂肪面積が増大するほど、栄養摂取面には変わりがないが、身体活動が異なることが判明した。身体活動の強度や頻度には相関関係はなかったが、運動エネルギー量が増大することが判明した(図 9)。このことから肥満傾向にあると、身体活動量を増大させて、Mets の確立を防止しているのではないかとと思われる。

以上より、Met-s の生活習慣病への進展における管理指標の 1 つとしてアディポネクチンが候補となり、進展阻止対策としては、身体活動によって運動エネルギー量を高めることが有効であることが示唆された。

図9. メタボリックシンドロームから生活習慣病への移行



一方、AGE の Mets への関与は少ないが、その受容体の 1 つである esRAGE は VFA や PBF の内臓脂肪指標やインスリン、hsCRP と有意な負相関関係にあることから、細胞内の酸化ストレスを抑制することによって、Mets への進展が阻止されるものと考えられる。従って、esRAGE そのものの値が、Mets への進展指標の 1 つとなる可能性が判明した。

E. 結論

アディポネクチンを指標とし、身体活動量を高めることによって、Met-s の進展が阻止され、生活習慣病への罹患を阻止することが可能となることが判明した。また、esRAGE は Met-s の初期段階から生活習慣病を反映する指標のひとつとなりうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tatsuhiko Kuroda, Masataka Shiraki, Shiro Tanaka , Hiroaki Ohta:Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. Bone 44:168-172, 2009.
2. 尾上佳子, 黒田龍彦, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷健, 橋本和法, 太田博明:若年女性における大腿骨頸部骨密度には n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動のライフスタイルが関与する Osteoporosis Japan, 17(1):19-23,2009
3. 黒田龍彦, 尾上佳子, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷健, 橋本和法, 久米美代子, 太田博明:家族 3 世代の骨密度とライフスタイルの相関性に関して Osteoporosis Japan, 17(1):24-28,2009
4. 石谷 健, 太田博明:産婦人科領域からみたアンチエイジングと漢方医学の関わり 漢方と最新治療, 18(1)33-36,2009.
5. Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Yuko Miyabara, Remi Yoshikata, Seiya Orio, Ken Ishitani, Hiroya Okano, Hiroaki Ohta. Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: A cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. Journal of Bone and Mineral Metabolism 27(3):379-385, 2009
6. Mayumi Shimizu, Yoshiko Onoe, Miho Mikumo, Yuko Miyabara, Tatsuhiko Kuroda, Ken Ishitani, Hiroya Okano, Hiroaki Ohta. Variations in Circulating Osteoprotegerin and Soluble RANKL during Diurnal and Menstrual Cycles in Young Women. Hormone Research 71(5):285-289, 2009

7. 太田博明：産婦人科で果たす女性の健康支援としての役割（特別講演） 日本産科婦人科学会雑誌 61(8):1708-1726, 2009.
8. 吉形玲美, 太田博明：女性ホルモンのデータの読み方と HRT について アンチ・エイジング医学 5(5):83-89,2009.
9. 太田博明：骨粗鬆症と女性の QOL—骨粗鬆症にならないために— 産婦人科治療 99(5):435-441,2009.
10. Hiroaki Ohta, Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Seiya Orito, Mami Ohara, Miyoko Kume, Akiko Harada, Naoko Tsugawa, Toshio Okano, Satoshi Sasaki: The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19 – 25 years. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 27(6):682-688, 2009.
11. Seiya Orito, Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Yasuto Sato, Hiroaki Ohta: TAge-related Distribution of Bone and Skeletal Parameters in 1,322 Japanese Young Women, Journal of Bone and Mineral Metabolism. 27(6):698-704, 2009.
12. 太田博明：産婦人科で果たす女性のメタボリックシンドローム対策（日本医師会生涯教育講座） 東京都医師会雑誌 62(10):32-43, 2009.
13. 大原麻美, 石谷 健, 中野千枝, 橋本和法, 太田博明：メタボリックシンドロームにおける診断スクリーニングとしての体成分分析の有用性—合併症数および脈波伝播速度による検証— 東京女子医科大学雑誌 79(12):505-509, 2010.
14. Ikuko Makino, Yoshio Matsuda, M Yoneyama, K Hirasawa, Koichirou Takagi, Hiroaki Ohta:Effect of Maternal Stress on Fetal Heart Rate Assessed by Vibroacoustic Stimulation. The Journal International Medical Research 36:1780-1788, 2009.

2. 学会発表

1. 太田博明：骨粗鬆症にならないために。 第 14 回日本更年期医学会ワークショップ, 2009 年 2 月 7 日, 鹿児島
2. 太田博明：産婦人科で果たす女性の健康支援として役割。 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
3. 大原麻美, 石谷 健, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 橋本和法, 太田博明：メタボリックシンドロームにおけるスクリーニングとしての体成分分析の有用性—合併症数および脈波伝播速度による検証—。 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
4. 中野千枝, 尾上佳子, 黒田龍彦, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明：1,790 名の女性における大腿骨の骨強度指標に対するエストロゲンの影響—初経および閉経による検討から—。 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
5. 黒田龍彦, 尾上佳子, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明：親子 3 世代における体格, 骨密度およびライフ

- スタイルの相関性について. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
6. 吉形玲美, 尾上佳子, 黒田龍彦, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性における大腿骨頸部骨密度に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動量の影響. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
 7. 折戸征也, 尾上佳子, 黒田龍彦, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性におけるビタミン K 摂取量と血中 ucOC 値および骨構造力学的指標との関連. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009 年 4 月 4 日, 京都
 8. 太田博明: 牛乳を含むカルシウム摂取などの食習慣の体格・骨密度に対する影響-母子相関を含めて-. 牛乳に関するセミナー, 2009 年 3 月 14 日, 東京
 9. 太田博明: 中高年女性のメタボリックシンドローム対策~漢方医学的対応を含めて~. 本庄市児玉郡医師会学術講演会, 2009 年 4 月 24 日, 埼玉
 10. 太田博明: メタボリックシンドロームからみた生活習慣病への進展. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 11. 吉形玲美, 太田博明: 女性ホルモンから考える中高年女性の健康管理. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 12. 橋本和法, 太田博明: 中高年女性の心血管疾患予防. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 13. 黒田龍彦, 尾上佳子, 太田博明: 若年女性のライフスタイルと骨密度における加齢変化. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 14. 橋本和法, 野崎雅裕, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 太田博明: 加齢および閉経が中高年女性における頸動脈内膜中膜複合体厚および脈波伝播速度に及ぼす影響について. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 15. 大原麻美, 石谷 健, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 橋本和法, 太田博明: 体成分分析装置を用いたメタボリックシンドロームスクリーニングの有用性-合併症数および脈波伝播速度による検証-. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 16. 岡野浩哉, 太田博明: 女性と血圧。加齢, 性差, 更年期における変化の検討. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 17. 太田博明: 長寿を保つ健康管理. 第 9 回日本抗加齢医学会総会市民公開講座, 2009 年 6 月 16 日, 東京
 18. 太田博明: 中高年女性のクライシス: 血管と骨の健康を守る意義. 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 2009 年 5 月 28 日, 東京
 19. 太田博明: 体格・エストロゲン・ライフスタイルと大腿骨 Geometry. 第 29 回日本骨形態計測学会, 2009 年 5 月 30 日, 大阪

20. 太田博明：働く女性における 40 歳からの健康管理。 女子医大医師会産業医研修会，2009 年 6 月 27 日，東京
21. 太田博明：産婦人科女性医療の意義と重要性。 青森県臨床産婦人科医会。2009 年 7 月 18 日，青森
22. 吉形玲美，尾上佳子，中野千枝，折戸征也，石谷 健，黒田龍彦，橋本和法，太田博明：若年女性における乳製品摂取および朝食欠食習慣が骨密度獲得に及ぼす影響について。 第 33 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会，2009 年 7 月 31 日，石川
23. 尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，石谷 健，橋本和法，太田博明：ビタミン B および D 摂取は若年女性の骨質を強化する。 第 33 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会，2009 年 7 月 31 日，石川
24. 太田博明，尾上佳子，黒田龍彦：若年女性における高骨密度獲得のための生活習慣病管理の重要性（骨粗鬆症予防のための検診の役割）。 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009 年 10 月 14 日，愛知
25. 黒田龍彦，尾上佳子，中野千枝，春名由美子，折戸征也，石谷 健，橋本和法，太田博明：思春期における月経症状の変化はライフスタイルおよび骨密度に影響を及ぼす。 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009 年 10 月 14 日，愛知
26. 尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，石谷 健，橋本和法，太田博明：若年女性におけるカルシウムおよび乳製品摂取と朝食欠食習慣が骨密度獲得に及ぼす影響について。 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009 年 10 月 14 日，愛知
27. 岡野浩哉，太田博明：健診データから見た FRAXTM の特性と問題点～特に治療開始基準値と骨密度測定の意味について～。 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009 年 10 月 14 日，愛知
28. 太田博明，尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也性や，吉形玲美，石谷 健，橋本和法：中高年女性におけるメタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性。 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009 年 10 月 14 日，愛知
29. 中野千枝，石谷 健，折戸征也，春名由美子，大原麻美，吉形玲美，尾上佳子，橋本和法，太田博明：漢方療法によるメタボリックシンドローム予防・改善効果の検討。 第 29 回産婦人科漢方研究会，2009 年 9 月 13 日，東京
30. 太田博明，宮原優子，吉形玲美，尾上佳子，石谷 健，黒田龍彦，久米美代子，加藤義治，山口直人：母子における骨格（体格・骨密度）指標およびライフスタイルの相関性およびその影響因子に関する研究。 第 75 回東京女子医科大学学会総会，2009 年 9 月 26 日，東京
31. 太田博明：ウェルエイジングのためのこれからの女性医療。 第 24 回日本更年期医学会学術集会，2009 年 10 月 3 日，青森
32. 尾上佳子，石谷 健，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，橋本和法，太田博明：メタボリックシンドロームから生活習慣病への進展に関わる探索研究。 第 24 回日本更年期医学会学術集会，2009 年 10 月 3 日，青森

33. 中野千枝, 石谷 健, 折戸征也, 春名由美子, 大原麻美, 吉形玲美, 尾上佳子, 橋本和法, 太田博明: 中高年肥満女性における漢方療法による肥満改善効果の検討. 第24回日本更年期医学会学術集会, 2009年10月3日, 青森
34. 太田博明: 骨粗鬆症診療における新たな視点. 第15回埼玉県骨粗鬆症研究会, 2009年11月7日, 埼玉
35. 太田博明: Osteo-Lopo-Vascular 連関の臨床的検証ーウイメンズヘルスのためにー. 第9回女性骨・代謝研究会, 2009年, 11月5日, 東京
36. 太田博明: 健康長寿を目指した女性の健康支援. 慶応義塾大学薬学部公開講座 C, 2009年11月7日, 東京
37. 太田博明: 若年期からの骨粗鬆症予防. 第24回国際学術フォーラム, 2009年11月28日, 東京
38. 太田博明: ウェルエイジングと産婦人科女性医療. 慈恵医大産婦人科学教室同窓会学術講演会, 2009年12月5日, 東京
39. 太田博明: Peak Bone Mass の最大化のためにー産婦人科からの提言ー. 第27回小児代謝性骨疾患研究会, 2009年12月5日, 東京
40. 太田博明: 更年期以降の心身の変化 (中高年女性の健康スポーツ). '10日本臨床スポーツ医学会学術委員会公開シンポジウム, 2010年1月23日, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

H. 資料

産婦人科で果たす女性の健康支援としての役割

東京女子医科大学産婦人科学教室

教授 太田 博明

Role of Obstetrics and Gynecology in Promoting Women's Health

Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

はじめに

わが国の女性は 20 年余に亘り、世界一の長寿をほこっているが、それは生命量としてのものであって、必ずしも健康長寿、すなわち生命の質が十分に獲得されているものではない¹⁾。特に、偏食・過食・運動不足など昨今の生活習慣の揺るぎから代謝性疾患を含む生活習慣病が悪性腫瘍とともに生活の質や生命予後を脅かす重大疾患^{2,3)}となっており、2008 年 4 月から国を挙げてのメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Mets) 対策が施策されている。

少子高齢化社会において、産婦人科では生涯に亘る女性の健康支援を標榜し、社会的ニーズに対応している。このような中、医療界においては臓器別医療ではなく、全人的医療の必要性が叫ばれているが、産婦人科は元来生殖器を対象疾患としているものの、幼女期から老年期までライフステージに沿った医療^{4,5)}を行ってきており、思春期外来から更年期・老年期外来と産婦人科医療の多様性は他科に比類のないものである。さらに女性医療は各ライフステージ毎のたて割りの医療を超えたトータルなヘルスケアを目指すものであり、更年期医療はあくまでも女性医療の一部であっ

て、決してイコールではないという認識をもって女性医療に取り組む必要があると考える。そこで、著者らが目指してきた女性に対する健康支援の一端について記載する。

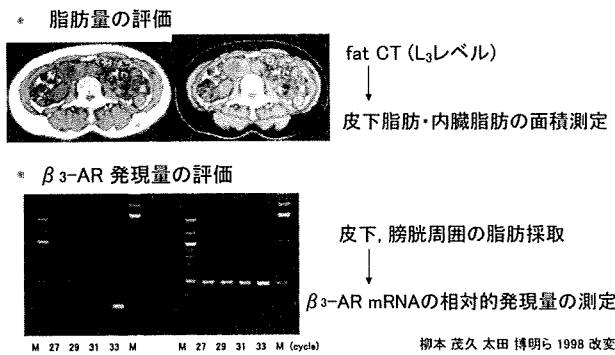
わが国における中高年女性の現状

出生時には男性の方が女性よりも 15% くらい多いが、加齢と共に男女差はなくなり 50 歳を超えると女性数は男性数を上回り、高齢になればなる程、総人口のうち女性の占める割合が多くなる。一方で、わが国における高齢化社会は現実のものとなり、2006 年の総務省の統計⁶⁾によると、2005 年 9 月に男女合わせた 65 歳以上の割合が丁度 20%、5 人に 1 人となった。さらに直近の同統計⁷⁾では 75 歳以上の後期高齢者は 1,321 万人 (男性 498 万人、女性 823 万人) となり、初めて総人口の 10% を超えた。

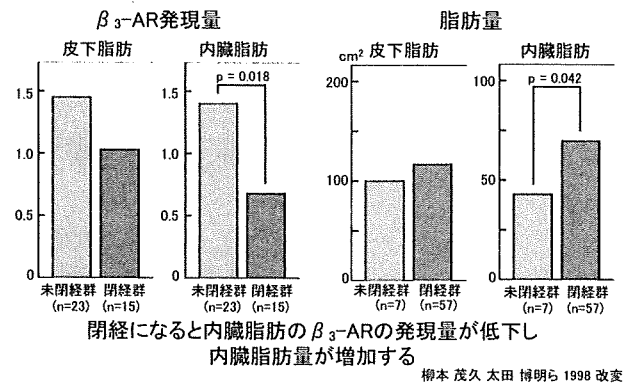
これらの 65 歳以上の女性高齢者が訴える症状⁸⁾は、1 位が腰痛であり、2 位が手足の関節痛、3 位が肩こりと全て運動器の症状である。また福原ら⁹⁾による健康関連 QOL 評価である SF-36 における年齢別 QOL 国民基準値は、20 歳から 60 歳までは 8 つの下位尺度はいずれも低下しない。しかし、60 歳になると、身体機能、身体的日常役割機

Key Words: Women's Health, Metabolic Syndrome, Atherosclerosis, Osteoporosis, Estrogen Deficiency

— 方法 —



【図1】閉経と内臓脂肪に関する検討

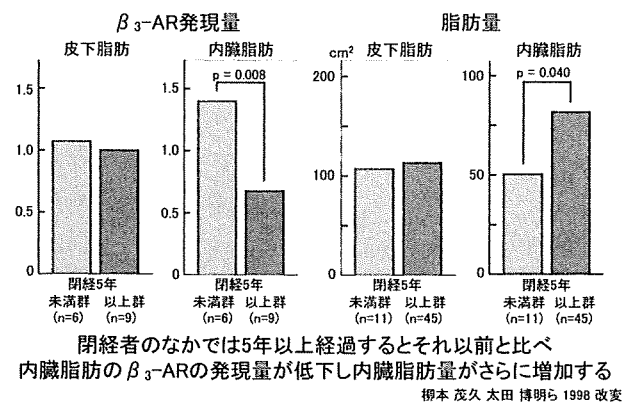


【図2】閉経に伴うβ3-AR発現量と脂肪量の変化

能, 精神的役割機能, 体の痛み, 全体的健康感の5つの下位尺度は低下し, 社会生活機能, 活力, 心の健康の3つは維持される. さらに70歳を超えると, 心の健康以外の7つの下位尺度は低下する. いくつになっても心の健康は喪われていない. つまりいいかえれば, そのような気持ちで過ごしているのがわが国の高齢者の実情である.

また, わが国ではBMI>25を肥満者として一般に定義しているが, 男女別の肥満者の割合を調査した平成18年国民健康・栄養調査¹⁰⁾によれば, この20年間男性肥満者の割合は増えている. 一方, 女性は40歳未満のやせ傾向, 40歳・50歳代では肥満者は若年世代より増えるものの, 経年的には漸減傾向, 60歳以上では肥満者の微増傾向にある. このように閉経後ある期間経過すると女性は肥満傾向になると一般的に考えられていたことが, この調査によって実証されている. この肥満者のメカニズムにノルアドレナリンが関与しているといわれ, ノルアドレナリンが分泌されると, 白色脂肪細胞の脂肪分解は亢進し, 脂肪は分解される. 一方で, 褐色脂肪細胞では熱産出が亢進し, 両者の結果, 体重減少を呈するといわれている.

そこで, われわれはエストロゲン分泌の充足下ではβ3-アドレナリンの受容体(β-AR)の関与により脂肪分解は亢進し, エストロゲン分泌の低下にあつては, 脂肪分解は低下し, そのため内臓脂肪の蓄積があるのではないかと考え, 閉経と内臓脂肪に関する検討¹¹⁾を行った. 脂肪量の評価として, L₃レベルのfat CT撮影を行い, 皮下脂肪・内臓脂



【図3】閉経後期間によるβ3-AR発現量と脂肪量の変化

肪面積の測定を行った. またβ3-AR発現量の評価としては, 手術症例に対してIC取得の上, 皮下脂肪組織と臓器脂肪組織のサンプルとして皮下および膀胱脂肪組織を採取し, RT-PCRを行った(図1). 年齢・体格をマッチさせた未閉経例との比較により, 閉経に伴うβ3-AR発現量と脂肪量について検討した.

その結果, 閉経になると内臓脂肪のβ3-ARの発現量が有意に(p=0.018)に低下し, 内臓脂肪量が有意に(p=0.042)に増加した(図2). さらに閉経例における閉経後期間によるβ3-AR発現量と脂肪量については, 閉経後5年以上経過するとそれ未満に比べて内臓脂肪のβ3-ARの発現量が低下し, 内臓脂肪がさらに増加することが判明している(図3). すなわち, 閉経後女性はMetsへの傾きを有している. このことはわが国の閉経年齢の中央値が50.54歳であることから, 55歳以降60歳に近づくにつれて内臓脂肪の蓄積が増加することを示し, 前述した60歳以降BMI25以上の肥満者が増

加することとの一致をみている。この肥満はやがて内臓脂肪の蓄積となり、40歳以上の女性の20%に相当するMets予備群や該当者へと移行する。

骨・脂質・血管の連関

Osteo-Lipo-Vascular Interactions

骨・脂質/脂肪細胞・血管の間に連関があることを示唆する各種の成績がある。具体的な例として脂質異常者において骨密度が低いことや、逆に骨粗鬆症者ではコレステロールが高いことが報告されており、2型糖尿病患者において血中総コレステロール値は骨密度と負の相関を呈し、脂質異常症合併者においては、骨量減少症が有意に多い(12.2% vs 32.8%, $p < 0.001$)¹²⁾ことが各々報告されている。これらは脂質異常症と骨粗鬆症との間に何らかの関連があることを示唆している。両者間の正確な機序については不明であるが、いくつかのことが考えられている。その1つとしてDemurらのグループでは、マウスにおいて高脂肪食を摂餌させると動脈硬化を惹起するが、一方で骨量を減少させることを見出している。その機序として、酸化LDLが前駆細胞から骨芽細胞への分化を抑制し、脂肪細胞へ分化させる作用があること、またこの作用にはPPAR(Peroxisome Proliferator-activated Receptor) γ が関与している可能性を報告¹³⁾¹⁴⁾している。Koshiyama et al.¹²⁾はこれを「脂質仮説」と呼んでいるが、これが正しいとすると、脂質異常症で上昇した酸化LDLが骨密度を減少させることにより、骨粗鬆症を引き起こすという仮説の説明が可能となり、脂質異常症と骨粗鬆症との間における連関を説明できる。

その他にも、レプチンが中枢性に骨密度を減少させること、軟骨内骨化に重要なHedgehogおよびその受容体のpatchedはコレステロールにより調節を受ける可能性があることが示唆されている。このように骨と脂肪細胞・脂質の間には広い意味でのホルモンを介した連関が報告されている。

加えて、骨と血管との間にもMGP(matrix glaprotein), OPG(osteoprotegerin), BMP(bone morphogenetic protein)をはじめとして、共通の

広義のホルモンによる調節が存在している。このように骨・脂質・血管の連関は内分泌学における新たなフロンティア領域となっている。

しかし、これらの組織を構成する骨芽細胞・脂肪細胞・血管平滑筋細胞は同じ間葉系幹細胞から分化することを考えれば、その間に広義のホルモンを介した共通の調節機構が存在するのは当然のことであろう。従って、各々の疾患である骨粗鬆症、脂質異常症および内臓脂肪型肥満、動脈硬化症はその構成細胞の起源から間葉系機能異常として捉えることも可能かもしれない。さらに、間葉系幹細胞は胚葉を超えて外胚葉由来の神経細胞にも分化するという報告¹⁵⁾から、各種の臓器・疾患の間に、ホルモンなどを介したものを含め、各種の連関さえ想定される。

メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性

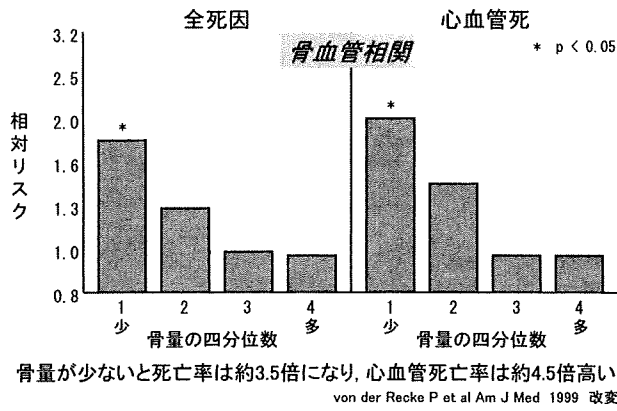
骨血管相関については周知のこととなりつつあるが、前項を踏まえて、脂質・脂肪組織に由来する内臓脂肪型肥満を源流とするMetsと骨粗鬆症との疾患関連性について述べる。

内臓脂肪の蓄積から高血糖・脂質異常症・高血圧の傾きを含めてこれらの疾患を呈するMetsも骨粗鬆症も閉経によるエストロゲン分泌の低下と加齢による脂質・糖代謝および骨代謝異常、すなわち代謝性疾患(metabolic disease)と捉えることが可能と思われる。

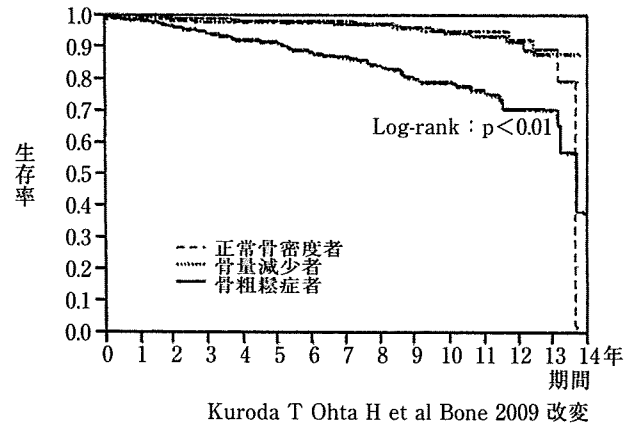
(1) 両疾患の関連性に関する背景

わが国においては高齢化に加え、欧米化のライフスタイルにより、Metsが医学的、社会的にも重要課題となっている。一方、骨粗鬆症による骨折は、骨折防止効果のエビデンスのある薬剤の普及にもかかわらず、わが国においては、未だ若干の介入効果が認められているにすぎない。また、Metsは内臓脂肪の蓄積を基盤にインスリン抵抗性が高まり、糖代謝異常、脂質異常症、高血圧を惹起し、放置しておくとも動脈硬化を呈するようになり、やがては心筋梗塞、脳卒中のいわゆる心血管系イベントを発症することとなる。

また、わが国においては介護要因および寝たき



【図4】閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係



【図5】Kaplan-Meierによる骨密度別生存率

り要因の第1位はわが国に特有に多い脳血管障害で、第2位は老衰、第3位は骨粗鬆症による骨折であるといわれている。当然のことながら老衰は疾病ではないので、疾病としては、心血管系イベントである脳血管障害と骨粗鬆症性骨折が第1位と第2位で、特に寝たきり要因としては両者で50%を越すといわれ、これらは女性に多いことも知られており、女性における健康寿命を損なう要因となっている。しかも、この両疾患の基盤である動脈硬化と骨粗鬆症は基礎的にも、臨床的にも疾患関連性があることが報告されている。

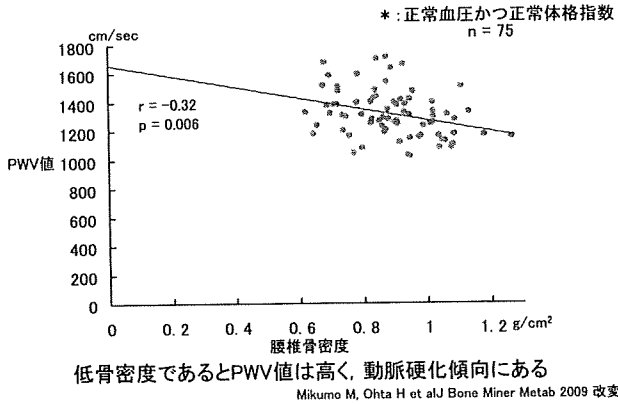
(2) 動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

骨粗鬆症による椎体および大腿骨頸部骨折後の5年間における累積生存率は、Cooper C et al.¹⁶⁾によると、椎体骨折では約60%、大腿骨頸部骨折で約50%という。このことから骨折後5年間に約半数が死亡するということが判る。また大腿骨頸部骨折は特に骨折後6カ月以内の死亡率が高いことが特筆¹⁶⁾されている。骨折後の死因については各種のものがあるが、最近の研究では特に心血管死が多いという。また、骨折に至らなくても骨量が少ないということで死亡率が高くなるという。すなわち図4に示すごとく骨量の四分位解析¹⁷⁾にて、骨量が少ないだけで死亡率は約3.5倍となり、心血管死亡率は約4.5倍高いという。このことは骨量が少ないと心血管系イベントの発症率が高くなることに起因する。Tanko L et al.¹⁸⁾は骨粗鬆症であると骨量減少症よりも心血管系イベントの発症率が約4倍高いと報告している。また骨粗鬆症

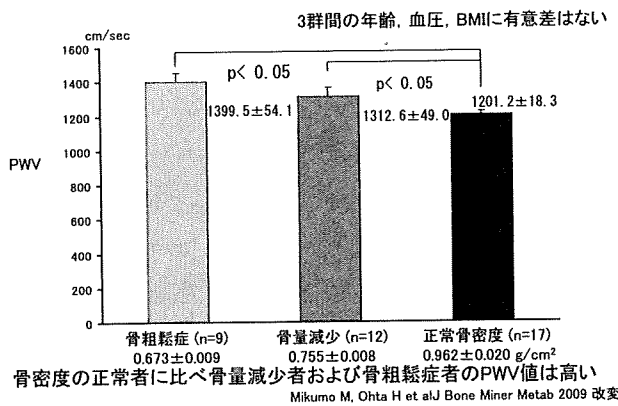
であるということは、わが国においても通常いわれている高血圧、喫煙、糖尿病などのリスク因子とは独立したリスク因子であるという。すなわち、骨粗鬆症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病の罹患に次いで心血管系イベントのリスクが高く、心血管系イベントのリスク因子としては骨粗鬆症は喫煙や高血圧よりも高いということになる。

近年、高齢者における25(OH)ビタミン(Vitamin: V)Dの低値は全身性の脆弱性に通じ、移動能力の低下や死亡率を高めることが報告¹⁹⁾されている。すなわち、25(OH)VDの低値は、転倒しやすくなり、身体的能力は低下し、筋肉脆弱症や糖尿病および脳血管障害、骨粗鬆症を併発しやすいことに起因するという。我々も最近、25(OH)VDの欠乏は死亡しやすく、悪性腫瘍による死亡率が高くなり、骨粗鬆症であることがその後の死亡率も高くなる(図5)ことをわが国の高齢者において初めて明らかにした²⁰⁾。

このように近年、骨粗鬆症と心血管病変、骨量の低下と血管の石灰化が極めてリンクした疾患関連性を有していることが臨床的²¹⁾にも分子細胞学的²²⁾にも示されている。我々も最近、閉経後女性においてDXA法によって測定した腰椎骨密度と血管壁の硬さの評価である脈波伝搬速度(pulse wave velocity: PWV)値との関係を検討²³⁾した。なお、動脈硬化の進展は機能的変化が出現し、次いで器質的変化となり、それが進展することが知られており、最初に血管の内皮機能障害が出現す



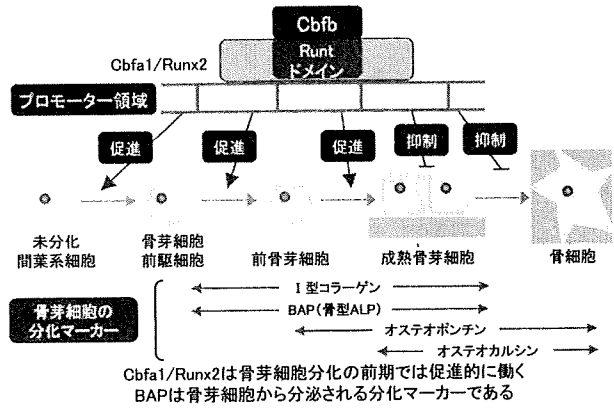
【図6】閉経後女性*における腰椎骨密度と脈波伝播速度(PWV)値との相関



【図7】腰椎骨密度とPWV値との関係

るが、それを評価するものとしてFMD(flow mediated dilatation)がある。PWV値は器質的変化における初期段階の評価法であり、本格的な基質的変化は頸動脈の内膜・中膜厚(intima-media thickness: IMT)の計測であり、器質的変化がさらに進展すると、プラークの評価や狭窄の計測が必要となり、この時点においては臓器障害が出現してくる。

腰椎骨密度とPWV値との関連の探索として、骨密度は体格に依存するので、BMIが18.5以上、25未満の正常体格者を抽出し、さらにPWV値は血圧に依存するので正常血圧者を抽出した。その結果を図6に示すが、両者は有意な負相関($r = -0.320$, $p = 0.006$)を呈し、低骨密度であるとPWV値は高く、動脈硬化傾向にあることが判明した。さらに骨密度値が骨粗鬆症領域、骨量減少域、正常域にある3群でPWV値を比較した結果が図7である。この検討においても、骨密度の正

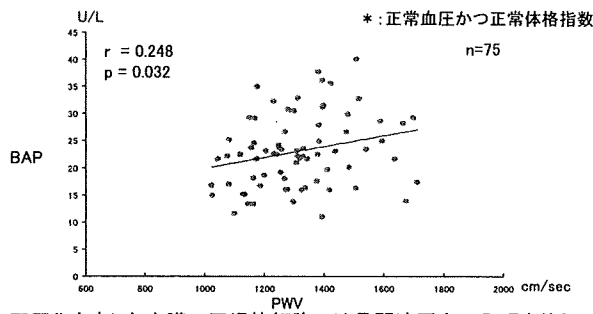


【図8】骨芽細胞分化を促進するCbfa1/Runx2の作用機構

常者に比べ骨量減少者および骨粗鬆症者のPWV値は有意($p < 0.05$)に高いことが判明した。特に腰椎骨密度が $0.673 \pm 0.009 \text{ g/cm}^2$ を呈する骨粗鬆症者では、PWVの基準値 $1,400 \text{ cm/sec}$ に近似する $1,399.5 \pm 54.1 \text{ cm/sec}$ であったことは特筆される。

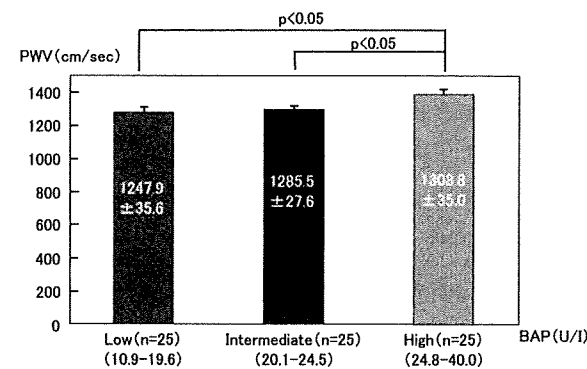
血管の石灰化と骨の粗鬆化との関連については以前からカルシウム移動説として、加齢と共にカルシウムの分布が骨から軟部組織へ変わるといわれてきた。一連の研究から、血管石灰化は単なる血管壁における受動的なカルシウム沈着ではなく、血管構成細胞、特に血管平滑筋細胞が様々な因子によって、骨組織に類似した機構により能動的に石灰化促進方向へと作動する病態であることが想定されている。そして血管平滑筋細胞は骨組織における骨化と極めて類似した異所性骨化現象により骨芽細胞の分化促進に図れる転写因子であるCbfa-1(core binding factor $\alpha 1$)/RunX 2(runt-related gene)を介して、ダイナミックに骨芽細胞様に変化するといわれている。Cbfa-1/Runx 2(最近Runx2と統一された)は骨芽細胞分化に必須な転写因子であり、保存領域のRunxドメインを介してDNAおよびCbfbと結合し、ヘテロの2量体としてDNA結合および転写活性化能を増強させる^{24)~26)}(図8)。

Cbfa 1/Runx 2欠損マウスでは完全に骨を欠損し、Cbfa1/Runx 2は骨格形成、特に骨芽細胞の分化に必須の転写因子であることが示されている²⁷⁾²⁸⁾。骨芽細胞の起源は未分化間葉系細胞に由来するが、Runx 2は未分化間葉系幹細胞から骨芽細胞系列への分化決定に必須である。従って、Runx



石灰化を来した中膜の平滑筋細胞では骨関連蛋白の発現を伴う形質転換が見い出されているが、PWV値の上昇に伴い骨芽細胞機能の指標である骨形成マーカーの骨型ALPが高値を示す
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

【図9】閉経後女性*におけるPWV値と骨型ALP (BAP)との相関



BAPの高値群は中等度群および低値群に比べてPWVは有意に高値である
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

【図10】BAPの3分位解析によるPWV値の比較

2は骨芽細胞系列への分化決定後、成熟過程の早期では促進的に働き、後期では抑制的に働くと考えられる。またRunx 2は骨芽細胞のマーカー遺伝子であるI型コラーゲン、オステオポンチン、オステオカルシンなどの発現誘導にも関与している²⁹⁾³⁰⁾。

一方、Runx 2欠損マウスでは破骨細胞は殆ど認められず、破骨細胞の分化にはRANKL (receptor activator of nuclear factor K_B ligand)が必須であり、RANKLのデコイレセプターであるOPGは破骨細胞の分化を阻害する。Runx 2による破骨細胞の分化調節は骨芽細胞の産生するRANKLおよびOPGを介して行われるようである。またRunx 2欠落マウスではRANKLの発現は低下しており³¹⁾、Runx 2欠損間葉系細胞から樹立した細胞株にRunx 2を強発現させると、RANKLの発現を誘導し、OPGの発現を抑制する。一方でRunx 2

【表1】多変量解析によるPWV値に対する影響因子

Variable	Regression coefficient	p-value
身長	- 8.52	0.0127
収縮期血圧	7.18	< 0.001
BMD	- 72.5	0.539
BAP	4.23	0.037

血圧および体格以外にBAPも有意に影響するが骨密度は有意性が消失した
PWVとBMDとの間にBAPが介在することが示唆される
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

はRANKLの発現に関与しないという報告³²⁾もあり、Runx 2によるRANKL産生調節は骨芽細胞の分化段階に依存して異なる可能性もある。

また、我々はPWV値と図8に示した骨芽細胞の分化マーカーである骨型アルカリホスファターゼ (bone type alkaline phosphatase : BAP) 値との間に有意な正の相関 ($r = 0.248$, $p = 0.032$)がある²³⁾ことを認めている (図9)。異所性石灰化を来した血管における中膜の平滑筋細胞では骨関連蛋白の発現を伴う形質転換が見出されているが、PWV値の上昇に伴い、骨芽細胞機能の指標である骨形成マーカーのBAPが高値を示すことを見出した。さらにBAPの3分位解析によるPWV値の比較を行ってみると、図10に示すごとく、BAPの高値群は中等度群および低値群に比べてPWV値は各々有意に ($p < 0.05$) 高値²³⁾であった。次にPWV値に対する影響因子について多変量解析²³⁾を行うと、表1のごとく血圧および体格以外にBAPも有意に ($p = 0.037$) 影響するが腰椎骨密度の有意性は消失した。これはPWV値と骨密度との間にBAPが介在することが示唆されるものであり、骨血管相関を実証したものであると考えている。

以上のごとく、動脈硬化と骨粗鬆症の介在因子として、我々はBAPを見出しているが、両者の共通因子としては慢性疾患とその原因としての酸化ストレスが着目されている。このことを示すものとして、いくつかの報告があり、PWV値と超音波骨強度指標との関連は呼吸機能である1秒量とも関連する³³⁾が、これらにhsCRPが関連するとの報告³⁴⁾がある。またIL-6が骨量低下と骨吸収を予測

することから IL-6 を抑制する抗炎症療法が関節リウマチ同様、骨粗鬆症の予防に効果があるという最近の報告³⁵⁾がある。これら炎症マーカーは、睡眠時無呼吸症候群の男性において、IL-6 と TNF α の上昇とともに骨吸収マーカーの CTX の亢進³⁶⁾が認められている。炎症マーカーと骨粗鬆症との関連については、hsCRP の上昇が低骨密度と高代謝回転をもたらすことから、hsCRP が上昇するような潜在的な全身炎症は骨量と骨代謝回転の重要因子³⁷⁾であるという。

また酸化ストレスと骨粗鬆症との関係については、Basu et al.³⁸⁾は酸化ストレスマーカーの 8-iso-PGF 2α の上昇と骨密度の低下は関連するとの報告をしている。また高齢の骨粗鬆症女性患者では、抗酸化ストレスマーカーである Vit A, Vit C, glutathione peroxidase が低下³⁹⁾しているという。これらのメカニズムとして酸化ストレスが Wnt 系シグナル伝達を改変し、骨形成の低下と骨吸収の亢進をもたらす⁴⁰⁾ことによるといわれている。いずれにしろ、確定された動脈硬化症では血流低下があるため骨の脆弱化をきたす⁴¹⁾と考えられている。

(3) メタボリックシンドロームと骨粗鬆症の疾患関連性

以上のように動脈硬化と骨粗鬆症との間には炎症を背景とした酸化ストレスが想定されているが、動脈硬化の基盤の1つとなる Mets における糖代謝や脂質代謝は骨代謝と密接に関連することが示されており、骨粗鬆症における骨密度の低下や骨折リスクの増大に影響を与える可能性は高い。しかしながら、Mets が骨代謝に与える影響や、これらに共通した介在因子については明確になっていない。

(4) 中高年ボランティア女性を対象とした最近の我々の研究から

(1) 目的：中高年女性における栄養摂取および身体活動などの生活習慣と Mets との傾きの状況を確認し、各種測定値からその指標となるものを見出す。またそれによる新しい知見の発見やそれを支援するデータベースの開発を行うこと、さらに疾病に罹患する前の早い段階、すなわち、未病

レベルにて疾病の予防を行うことを目的とする。

(2) 対象および方法：40~80歳の健常ボランティア女性を対象とし、予め文書による同意を得た221名に対して調査・研究を行った。対象者の背景情報を質問票により回答を得た後、身長・体重・血圧・ウェスト周囲径を実測した。また採血により、脂質代謝(TC, HDL-C, TG), 糖代謝(FBS, HbA $1c$), 骨代謝(ucOC), アディポネクチン, hsCRP, ホモシステイン, ペントシジン等を含む130項目の血中各ファクターを測定した。DHQ (self-administered Diet History Questionnaire)⁴²⁾⁴³⁾による栄養調査およびJALSPAQ (self-administered Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire)⁴⁴⁾⁴⁵⁾による身体活動量調査を行った。その後、腰椎骨密度をQDR-4500を用いたDXA法により、また臓器脂肪面積(Visceral Fat Area: VFA)をImpedance法を用いた体成分法であるINBODYで各々測定し、各測定値を解析した。

(3) 結果：基本背景データを表2に示すが、年齢は 58.6 ± 9.0 (mean \pm SD)歳であり、ウェスト周囲径は 79.8 ± 9.6 cm, 血圧は $111.5 \pm 16.2/69.9 \pm 9.9$ mmHg, 腰椎骨密度は 0.900 ± 0.200 g/cm 2 , VFAは 84.7 ± 27.9 cm 2 , 体脂肪率は $29.5 \pm 7.5\%$ であり、平均的に見るとMetsでも、動脈硬化でも、また骨粗鬆症でもない健常者が対象であった。血液検査データを表3に示すが、TCに関しては 228.3 ± 37.6 mg/dLとやや基準値よりも高値であるが、TGおよびHDL-Cが基準値内に留まるものであり、FBSは 91.1 ± 12.5 mg/dL, HbA $1c$ も $5.2 \pm 0.5\%$ にて糖代謝は基準値内であり、骨代謝のucOCも 3.7 ± 2.6 ng/mLで、いずれも基準値内であった。またアディポネクチンも 11.3 ± 5.7 μ g/mLと平均的に基準値を上まわる、十分に分泌がなされている集団であった。hsCRPも 0.1 ± 0.1 mg/dLと基準値内で、ホモシステインも 7.4 ± 1.6 nmol/mL, ペントシジンも 140.5 ± 39.5 pmol/mLとVit B $_6$ 関連および葉酸値なども含め、いずれも基準値内にて高値を示す集団ではなかった。次にこの対象者の1日あたりの栄養摂取データを表4に示す。40~70歳のわが国の平均値と比べて、摂取エ

【表 2】 基本背景データ

		例数	Mean	SD	基準値
年齢	(歳)	221	58.6	9.0	
身長	(cm)	220	155.8	5.5	
体重	(kg)	221	54.7	8.6	
BMI		220	22.5	3.4	18.5 ~ 25
腹囲	(cm)	221	79.8	9.6	< 90
sBP	(mmHg)	221	111.5	16.2	< 130
dBP	(mmHg)	221	69.9	9.9	< 85
BMD	(g/cm ²)	219	0.9	0.2	80%YAM
T-BMD	1	219	- 0.9	1.4	< - 2.5
Z-BMD		219	0.5	1.1	
rPWV	(cm/s)	221	1,389.7	254.1	< 1,400
IPWV	(cm/s)	221	1,411.1	308.3	< 1,400
内臓脂肪面積	(cm ²)	221	84.7	27.9	< 100
体脂肪率	(%)	221	29.5	7.5	< 30

平均的に見ると Mets でも動脈硬化でも骨粗鬆症でもない

【表 3】 血液検査データ

		例数	Mean	SD	基準値
Ca	(mg/dL)	221	9.8	0.4	8.4 ~ 10.3
P	(mg/dL)	221	3.9	0.7	2.5 ~ 4.3
TG	(mg/dL)	221	96.7	51.3	30 ~ 150
TC	(mg/dL)	221	228.3	37.6	130 ~ 220
HDL-C	(mg/dL)	221	71.5	17.0	40 ~ 69
空腹時血糖値	(mg/dL)	221	91.1	12.5	65 ~ 105
HbA1c	(%)	221	5.2	0.5	4.3 ~ 5.8
CK-MB	(U/L)	221	3.8	1.8	≤ 5.2
ホモシステイン	(nmol/mL)	221	7.4	1.6	3.7 ~ 13.5
ペントシジン	(pmol/mL)	221	140.5	39.5	91.5 ~ 431
B6PAM	(ng/mL)	221	0.2	0.1	< 0.6
B6PAL	(ng/mL)	221	24.7	96.4	4.0 ~ 19.0
B6PIN	(ng/mL)	221	3.0	0.4	< 3.0
葉酸	(ng/mL)	221	12.6	4.1	4.4 ~ 13.7
アディポネクチン	(μg/mL)	221	11.3	5.7	5 ~ 10
ucOC	(ng/mL)	221	3.7	2.6	< 4.5
hsCRP	(mg/dL)	221	0.1	0.1	< 0.3
Apo A1	(mg/dL)	221	168.9	26.7	126 ~ 165
Apo B	(mg/dL)	221	98.5	24.4	66 ~ 101

エネルギー量は僅かに多く、三大栄養素の摂取量としては脂肪のみやや多く、Ca 摂取量は 524.0 ± 226.2 mg/日と平均値を上回るが、SD 値も大きいので、摂取量の個人差が大きいことが示されている。ビタミンの B₁、B₂、B₆、B₁₂ はいずれもやや低く、葉酸、VD および VK の摂取量はやや多かつ

た。

Mets 診断基準項目であるウェスト周囲径 90 cm 以上は 33 名 (15.8%)、TG 150mg/dL 以上は 29 名 (13.1%)、HDL-C 40mg/dL 未満は 1 名 (0.5%)、FBS 110mg/dL 以上は 13 名 (5.9%)、血圧 130/85mmHg 以上は 29 例 (13.1%) 存在した。しか

【表4】1日あたりの栄養摂取データ

		例数	Mean	SD	40～70歳代の平均値
摂取重量	(g)	182	2,867.0	898.9	ND
摂取エネルギー	(kcal)	182	1,805.2	465.3	1,738
蛋白質	(g)	182	64.1	20.1	67.35
脂肪	(g)	182	54.3	20.9	48.4
炭水化物	(g)	182	249.4	63.9	251
Ca	(mg)	182	524.0	226.2	474.5
P	(mg)	182	1,013.1	327.9	976.5
K	(mg)	182	2,468.6	870.5	2,488.5
n-3	(g)	182	2.5	1.02	ND
n-6	(g)	182	10.1	3.6	ND
Cholesterol	(mg)	182	265.0	144.0	294
VB1	(mg)	182	0.9	0.3	1.56
VB2	(mg)	182	1.3	0.4	1.47
VB6	(mg)	182	1.2	0.5	1.98
VB12	(μ g)	182	7.8	5.1	7.1
葉酸	(μ g)	182	339.2	135.1	332
VD	(μ g)	182	8.7	4.7	8.28
VK	(μ g)	182	307.4	171.5	256

し、Metsの診断基準を充たすものは5名(2.3%)であった。また、原発性骨粗鬆症の診断基準により、骨粗鬆症は26名(11.9%)、骨量減少80名(39.3%)、正常107名(48.8%)であった。骨粗鬆症群および骨量減少群は正常群と比較し、低HDL-C、高ucOC、高PWVおよび低体重であった。一方、PWVの基準値1,400cm/sec以上を示すものは88名(39.8%)であった。この基準値の高低で比較すると、血圧と身長における有意差はさることながら、FBS、VFA、年齢が有意に高値を、骨密度は有意な低値を認めた。

Metsおよび骨粗鬆症の指標であるVFAおよびBMDの両者に関与するものとして、年齢、体重、BMI、アディポネクチン、HDL-C、Apo A₁、PWVの7因子が抽出された。しかし、Metsや骨粗鬆症が進行して心血管系イベント、糖尿病合併症および骨折を併発しないとホモシステイン、ペントシジンは有意な変動を認めなかった。また、体格指標としての体重がBMDおよびVFAと有意な正相関($r=0.279$, $p<0.001$ および $r=0.681$, $p<0.001$)を認め(図11)、さらにHDL-CもBMDおよびVFAと有意な負相関($r=-0.159$, $p=0.021$ および $r=-0.421$, $p<0.001$)

を認めた(図12)。加えて、アディポネクチンもBMDおよびVFAと有意な負相関($r=-0.257$, $p=0.014$ および $r=-0.370$, $p<0.001$)を呈した(図13)。しかし、PWVはBMDとは有意な負相関($r=-0.281$, $p=0.007$)を、またVFAとは有意な正相関($r=0.427$, $p<0.001$)を各々呈した(図14)。

考 察

①体重の骨密度およびVFAに対する関与

BMDの維持には重力による負荷が必要であり、寝たきりは骨粗鬆症の発症を惹起する。逆に肥満では骨にかかる重力負荷が増大するため、骨量は増加すると考えられる。実際に高齢者を対象としたフラミンガム研究では、体重やBMIと高い相関を示すことが報告⁴⁶⁾されている。肥満は高い骨密度より低い骨折率と関連⁴⁷⁾し、肥満と一致する過度の脂肪量は骨格に対する機械的負荷を誘発する⁴⁸⁾。また、中高年女性や男性を対象とした検討でも体重の増加に従って骨量が増加するという同様の成績が多く得られている。さらにBMIの増加に伴い骨吸収マーカーおよび骨形成マーカーはいずれも低下することから、肥満では骨吸収が低下