

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 榮森 景子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第712号
学位授与の日付 平成28年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Disrupted Bone Metabolism in Long-Term Bedridden Patients
(長期寝たきり患者における骨代謝障害)

論文審査委員 主査 教授 小野寺 理
副査 教授 中村 和利
副査 教授 遠藤 直人

博士論文の要旨

背景

寝たきり患者では、廃用性骨萎縮による骨折の発生がしばしば問題となる。短期の寝たきりと長期の寝たきりでは骨代謝状態が同じとは限らず、同一の患者においても寝たきり期間によって変化する可能性も考えられる。寝たきり期間の長期化に伴う骨粗鬆症及びその骨代謝についての報告は乏しい。申請者らは30年以上に及ぶ寝たきり患者について、臥床期間における骨代謝の特徴を調査・考察した。

対象・方法

1999年9月西新潟中央病院重症心身障害者病棟入院中で、出生後より調査時まで歩行経験のない18才以上の患者を対象とした(年齢=寝たきり期間に一致)。骨密度(Bone Mineral Density: BMD)、オステオカルシン、尿中N-terminal telopeptide (NTX)、血中ビタミンD (25(OH)D)、intactPTH、血中カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼ(ALP)を測定、寝たきり期間別に比較した(横断研究)。また、2011年9月に同項目を再度測定し、調査期間中に閉経による変化を受けない患者について、12年における変化を調査した(縦断研究)。

結果

対象患者は36人(女性17人 男性19人)で、1999年9月における年齢は 32 ± 7 才であった。基礎疾患は脳性麻痺、脳炎後遺症、頭部外傷後遺症等であり、抗てんかん薬内服者は25名(69%)であった。全ての調査項目において、性別、基礎疾患や抗てんかん薬の内服の有無における差異は認められなかった。

・横断研究

1999年の対象者はBMD 平均値 0.58 ± 0.19 g/cm²、オステオカルシン 13.9 ± 12.4 ng/mL、尿中NTX 146.9 ± 134.0 nM BCE/nMc、25(OH)D 11.9 ± 6.9 mg/dL、intactPTH 45.9 ± 25.0 pg/mLであった。24人(67%)が日本骨粗鬆症学会ガイドラインにおけるBMDのカットオフ値(0.708 g/cm³)を下回っており、骨粗鬆症に該当(2012年骨粗鬆症診断基準より)。

BMDでは寝たきり期間による差は見られなかったが、オステオカルシンおよび尿中NTXは寝たきり期間が長期になると低下し、負の相関を示した(オステオカルシン $p=0.02$, $R=0.39$ 、尿中NTX $p=0.02$, $R=0.38$)。

25(OH)D、intactPTHは寝たきり期間との相関は認めなかった。

・縦断研究

対象期間中閉経の影響を受けないと考えられた1999年時年齢が30才未満の17人(女性8人, 47%)を対象とした。平均年齢は25.7±3.3才。

1999年と2011年の結果では、BMDにおける有意な差異は認めなかったものの、カットオフ値(0.708g/cm³)を下回った患者は13人から15人へ増加した。12年間でオステオカルシンは有意な低下した。尿中NTXは低下傾向を示したが、統計学的有意差は認めなかった。25(OH)Dは有意に上昇し、intactPTHは低下した。

次に、1999年における骨代謝マーカー値と、2011年におけるBMDの関係について調査した。1999年における尿中NTX、P、ALP値は2011年のBMDと負の相関が認められた。intactPTHは有意な相関は見られなかった。1999年におけるオステオカルシンは2011年のBMDとの相関は見られなかった。

考察及び結論

寝たきり患者では骨吸収亢進は骨脆弱性の原因となる。本研究結果で尿中NTXは骨折予測におけるカットオフ値を上回り、骨形成マーカーであるオステオカルシン値も骨折予測におけるカットオフ値よりも高値であった。生涯で歩行経験が1度もない寝たきり患者は、比較的若年ではオステオカルシン値と尿中NTXで高値であったが、12年の経過で低下を呈した。しかし、低下はしたものの、両マーカーは依然高いレベルであり、骨折リスクは依然として高いと考えられる。

縦断研究結果において、18才から30才までの患者において尿中NTXは12年後のBMDと負の相関関係を認めた。30年以上の寝たきり患者において骨吸収の亢進が骨量低下に大きな影響を与えている可能性がある。1999年における尿中NTXとともにリンとALPも2011年のBMDと相関を認めたことから、これら3つのマーカー尿中NTX、P、ALPは将来のBMDの予測因子としての可能性も考えられた。

本研究の限界として、対象者数が少ないことに加え、重症心身障害者であるため、全てのいわゆる高齢者の寝たきり患者に当てはまるとは限らないことである。また、小児期の成長過程における骨代謝の経過が不明である点も挙げられる。

しかしながら30年以上にわたる長期寝たきりが骨に与える影響の報告は今までになく、本研究において、患者の寝たきり期間毎に異なること、及び同一患者においても寝たきり期間の長期化で骨代謝状態が変化することが分かった。さらなる骨代謝への理解が、骨折予防に向けた適切な治療に繋がると考えられる。

審査結果の要旨

寝たきり患者では、廃用性骨萎縮による骨折がしばしば問題となる。しかし寝たきりに伴う骨代謝の報告は乏しく、申請者らはこれを検討した。1999年時点で、出生後より歩行経験のない18才以上の患者を対象としBone Mineral Density: BMD、オステオカルシン、尿中N-terminal telopeptide (NTX)、血中ビタミンD (25(OH)D)、intactPTH、血中カルシウム、リン(P)、アルカリフォスファターゼ (ALP)を測定した(横断研究)。また、2011年9月に同項目を再度測定し、12年間の変化を調査した(縦断研究)。横断研究では、寝たきり期間とオステオカルシン、尿中NTXとに負の相関を認めた。縦断研究では、オステオカルシン、intactPTHの有意な低下、25(OH)Dの有意な上昇を見出した。また1999年における尿中NTX、P、ALP値と2011年のBMDと間に負の相関があることを見出した。本研究の限界として、対象者数が少ないこと、重症心身障害者であるため、いわゆる高齢者の寝たきり患者に当てはまらないこ

とが挙げられる。しかし 30 年以上にわたる長期寝たきりが骨に与える影響についての極めて重要な報告
で有り、学位論文としての価値を認める。