京都大学	博士（医学）	氏　名	清　川　寛　文
論文題目	Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan (COPD 増悪が、胸部 CT で評価した胸椎骨密度に与える影響)		

（論文内容の要旨）

【背景】COPD は肺のみならず肺外臓器にも併存症を引き起こす全身性疾患として知られ、骨粗鬆症は重要な併存症の一つである。骨粗鬆症に伴う病的骨折は、COPD 患者の予後の悪化や呼吸機能の悪化を引き起こすことが報告されている。骨粗鬆症の危険因子については多数の横断研究により検討されているが、危険因子と骨密度低下の経時的関連を調べた研究はなく、COPD 患者の骨密度を低下させる因子は不明である。一方で、COPD 増悪は病態を進行させる事象として重要であるが、COPD 増悪が併存症に与える影響に関する検討はない。当教室では、『肺気腫病変が多い患者では骨密度が低下していること』を報告し、また一方で『COPD 増悪により気腫が進行すること』を示してきた。そこで今回は、『COPD 増悪は気腫の進行のみならず、骨密度低下を引き起こしている』という仮説を立て、前向き観察研究により検証した。

【対象と方法】京大病院通院中の COPD 患者を対象に、2 年間の前向き観察研究を行った。増悪は日誌により前向きに検出し、薬物治療の変更・追加を要するものを COPD 増悪と定義した。骨粗鬆症の治療や全身性のステロイド投与を受けている患者は除外した。

観察開始時とフォローアップ開始 2 年後に胸部 CT 検査を試行し、既報に準じて、胸椎 CT 値より胸椎骨密度(BMD)を算出、2 年間での胸椎 BMD の変化量を計測した。計測された BMD 変化量について増悪群・非増悪群の 2 群で群間比較を行い、その後他の危険因子を含め多変量解析を行った。

【結果】42 名の患者の中で、観察期間中に増悪を起こした患者(増悪群)は 13 名、増悪を起こさなかった患者(非増悪群)は 29 名であった。治療内容を含めた患者背景には、増悪群・非増悪群で有意な違いは見られなかった。2 年間の観察期間で、胸椎BMD変化量は、非増悪群に比べ増悪群で有意に低下していた(p=0.02)。変化量はそれぞれ増悪群 -3.78mg/ml年、非増悪群 -0.30mg/ml年であった。また単変量解析の結果、増悪の頻度と胸椎BMD変化量の間には有意な相関が認められた(Spearman相関係数 -0.37、p=0.02)。単変量解析で骨密度の変化と関連の強かった 5 因子(COPD増悪の有無、年齢、喫煙量、1 秒量、動脈血酸素濃度)を説明因子の候補とし多変量解析を行い、胸椎BMD変化量に対する説明因子の検討を行った。結果、COPD増悪は胸椎BMD低下に対する独立した説明因子であり(R^2=0.20, p=0.007)、また観察開始時点の動脈血酸素濃度も骨密度低下に対する独立した説明因子であった(R^2=0.09, p=0.03)。

【考察】これまで COPD 併存症に対する縦断的研究は少なく、特に骨粗鬆症の危険因子の経時的な影響を調べた報告はなかった。本研究では、前向き観察研究によって、COPD 増悪と骨密度低下の関連を見出した。COPD 増悪に関わる因子の中でも全身性炎症は併存症に影響を及ぼす因子の一つとして重要と考えられ、COPD 増悪時には血中 IL-6 が増加することが報告されている。IL-6 は破骨細胞の分化を促進することで骨破壊を引き起こすことから、増悪時における全身炎症の増強が骨密度低下の原因かもしれない。増悪時における運動量の低下・酸素化の低下・低栄養などの要素が骨密度低下の直接の原因となっている可能性も考えられ、今後さらなる検討が必要である。

（論文審査の結果の要旨）

COPD 患者において骨粗鬆症は重要な併存症であるが、COPD 患者の骨密度の経時変化と、それに関連する因子の検討はない。本研究では COPD 増悪を含めた各種因子と骨密度低下の関連について検討を行った。

外来 COPD 患者 42 名を対象に約 2 年間の観察研究を行った。観察開始時と観察終了後に胸部 CT 検査を施行し、胸椎 CT 値から胸椎骨密度を算出、胸椎骨密度の変化量を計測した。COPD 増悪は薬物治療の追加を要するものとした。観察期間中に COPD 増悪を経験した増悪群は 13 名、増悪を起こさなかった非増悪群は 29 名であった。

胸椎骨密度変化量は、増悪群 -3.78mg/ml/年、非増悪群 -0.30mg/ml/年であり、非増悪群に比べ増悪群で有意に低下していた(p=0.02)。また単変量解析の結果、胸椎骨密度変化量は増悪頻度と有意に相関していた(Spearman相関係数 -0.37、p=0.02)。胸椎骨密度変化量を目的変数とする多変量解析を行ったところ、独立した説明因子はCOPD増悪(R^2=0.20, p=0.007)と観察開始時点の動脈血酸素濃度(R^2=0.09, p=0.03)であった。

本研究では縦断研究により、COPD 増悪と低酸素血症が骨密度低下と関連していることを初めて見いだした。この点において本研究は COPD 患者における骨密度低下の解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降