

論文内容要旨

Association of type 2 diabetes and an inflammatory
marker with incident bone fracture among
a Japanese cohort

(日本人集団における2型糖尿病や炎症マーカーと
新規骨折発症との関連)

Journal of Diabetes Investigation, in press.

主指導教員：服部 登 教授
(医歯薬保健学研究科 分子内科学)

副指導教員：正木 崇生 教授
(広島大学病院 腎臓内科学)

副指導教員：米田 真康 講師
(広島大学病院 内分泌・糖尿病内科)

三玉 康幸

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】高齢化に伴い、我が国において骨折患者が増加していることが大きな問題となっている。骨折の原因として年齢、骨密度、既往骨折の他にも飲酒、喫煙、骨折家族歴、運動不足など様々な要素との関連が報告されている。一方、糖尿病患者数も同様に増加の一途であり、高血糖による血管合併症に加え、悪性疾患や骨粗鬆症など他の慢性疾患との関連も指摘されている。これらの要素のみならず、糖尿病や炎症についても骨折発症との関連が報告されている。健康人に比較して1型糖尿病患者は6.3倍、2型糖尿病患者は1.7倍骨折リスクが高い。また炎症との関連としては、米国の健常女性や日本における健康人集団において炎症マーカーと骨折リスクの関連が報告されている。本研究では日本人集団を対象とし、糖尿病患者において炎症マーカーが高い場合はさらなる骨折発症リスクを有すると仮説を立て、2型糖尿病や炎症マーカー（高感度CRP）と新規骨折発症との関連について検討した。

【対象，方法】広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターで健康診断を受診した日本人7205名のうち、白血球数やCRP高値、リウマチ、膠原病などの炎症性疾患、骨粗鬆症治療中、インスリン療法中（全ての1型糖尿病患者を含む）などの条件を有した649名を除く6556名（男性2785名、女性3771名、55歳～87歳）を解析対象とした。平均7.4年間の観察期間における新規骨折の有無を問診方式で調査した。対象を耐糖能別にNormal（HbA1c ≤ 5.6%）、Borderline（5.7 ≤ HbA1c ≤ 6.4%）、DM（6.5% ≤ HbA1c、または治療中の糖尿病患者）の3群に分け、各群での新規骨折の発症率を比較した。年齢、骨密度、既往骨折の他、骨折との関連が指摘されている各種パラメータとの関連について多変量解析を行い、新規骨折発症に対するハザード比を算出した。また、糖尿病患者における炎症マーカー高値合併のリスクを評価するために、対象を糖尿病あり／なし、CRP高値／低値（中央値0.62mg/lを境界値として）で計4群に分け、糖尿病なし・CRP低値群（対照群）に対する各群のハザード比を算出した。

【結果】耐糖能別の骨折の発症率はBorderline群で低い傾向であったが群間に有意な差を認めなかった（各群の新規骨折率Normal／Borderline／DM：男性6.6％／4.6％／6.9％、女性8.8％／5.7％／6.8％）。新規骨折は、年齢、低骨密度、既往骨折と有意な関連を認めた（ハザード比[95%信頼区間]；年齢：男性1.03[1.01-1.05]、女性1.05[1.01-1.07]、低骨密度：男性1.14[1.07-1.23]、女性1.14[1.06-1.18]、既往骨折：男性1.72[1.51-3.82]、女性2.90[2.20-5.65]）。加えて男性の糖尿病あり（1.31[1.02-1.51]）、女性の喫煙者（1.80[1.15-2.43]）は有意な骨折リスクを有していた。糖尿病の有無とCRP値で4群に分けた解析では対照群に比較して「糖尿病あり・CRP低値」群や「糖尿病なし・CRP高値群」では骨折リスクが有意でなかったものの、「糖尿病あり・CRP高値」群は男女とも有意な骨折リスクを認めた（男性1.47[1.02-1.98]、女性1.41[1.04-1.92]）。

【考察】日本人集団において、2型糖尿病と炎症マーカー高値の合併が新規骨折と関連することを示した報告はこれまでない。CRP高値が新規骨折と関連する報告は動物実験やコーカシアンを対象とした研究でTNF- α やインターロイキン6高値との関連が報告されており、今回の対象においても同様の結果が得られた。男性の2型糖尿病群は多変量調整後も骨折リスクを有したが、統計的な相互作用を追加で検討したものの有意なものではなく、現時点で背景は不明であり、さらなる大規模集団での検討が必要と考えられる。糖尿病がなくCRP低値群を対照とすると、「糖尿病あり」もしくは「CRP高値」単独では有意な骨折リスクはなかったものの、「糖尿病ありCRP高値」群は、男女とも約1.4倍の有意な骨折リスクを有していた。このことは高血糖であることと炎症が強いことが合併すると骨折リスクが上昇することを示している。骨強度は70%を骨密度が、30%を骨質が規定する。高血糖状態において産生されるペントシジンなどの終末糖化産物(AGEs)は骨組織に悪玉架橋を形成し骨質を低下させるといわれており、2型糖尿病患者において骨密度が高くても骨折リスクが高くなる要因とされている。加えて糖尿病患者が血管合併症を有する場合、網膜症や神経障害による歩行障害で転倒リスクが増すなど骨折リスクに影響することが報告されており、今回の結果の一因と推察される。今回の対象は原爆被爆者を含んでいるが、過去の研究で被曝量と骨折リスクの関連は報告されていない。6500人の大規模の日本人集団を長期間追跡できたことは本研究の強みであるが、同時にいくつかの限界もある。骨折の診断は画像ではなく問診で行ったこと、欧米で骨折との関連が指摘されているチアゾリジン薬の内服状況を完全に把握できなかったこと、観察期間におけるCRP値の推移や炎症疾患の発症を行えていないことである。【結論】日本人2型糖尿病患者において、CRP値の測定は骨折リスクの評価に有用であることが示唆された。