

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	三玉 康幸
学位授与の条件	学位規則第4条第①、②項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	杉山 英二	
審査委員	教授	安達 伸生	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>高齢化に伴い、日本における骨粗鬆症や骨折患者は増加している。また、生活習慣の欧米化により、糖尿病患者も年々増加傾向にある。このことから、多くの高齢者が糖尿病と骨折を同時に罹患していることが考えられる。これまでの報告では、加齢、低骨密度、既往骨折に加えて、喫煙、アルコール過剰摂取、運動不足などの生活習慣から動脈硬化性疾患にいたるまで、多岐にわたる因子が骨折との関連を指摘されている。欧米のメタ解析では、非糖尿病患者に比較して、1型糖尿病患者は約6.3倍、2型糖尿病患者は約1.7倍の骨折リスクを有し、アジア人においても1型、2型を含めた糖尿病患者は男性で1.28倍、女性で1.72倍高い骨折リスクを有することが報告されている。一方、炎症と骨折については、日本人女性を対象にした解析で、CRP値が高い群ほど骨折リスクが高くなることが報告されている。このように糖尿病と炎症は骨折リスクとして知られているが、これまで日本人において糖尿病や炎症と、骨折の関連を検討した研究では、骨折イベントの多い女性を限定に対象としたもの、横断研究、サンプルサイズの小さい集団での報告が多い。今回筆者らは大規模な日本人集団を長期間追跡し、2型糖尿病や炎症マーカー（高感度CRP）が骨折発症に与えるリスクを評価した。さらに2型糖尿病があり、炎症マーカーが高い集団はより高い骨折リスクを有すると考え、層別解析にて骨折リスクを評価した。</p> <p>対象は広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センターで毎年健康診断を受けている者のうち、2003年4月から2004年3月までに受診した7205名とした。そのうち除外項目（炎症マーカーや白血球数の高値、骨粗鬆症・関節リウマチや他の膠原病・他の炎症性疾患の罹患、1型糖尿病の治療中、ステロイド・抗炎症薬服用中、ホルモン療法中）を満たす649名を除いた6556名（男性2785名、女性3771名）を解析対象とし、平均7.4年間追跡した。ベースラインにおいて血液検査でHbA1c、アルブミン、クレアチニン、高感度CRPを測定した。骨密度は二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)で第2-4腰椎を測定した値とした。新規骨折に関する情報は毎年の受診時に行った問診票から情報を得た。HbA1c値に応じて対象を耐糖能別にNormal、Borderline、DMの3群に分け新規骨折率を比較した。また、多変量解析にてCRPを含めた因子の骨折リスクをCox比例ハザード回帰分析で評価した。さらに、炎症マーカーの高い2型糖尿病患者のリスクを評価するために、対象</p>			

を糖尿病の有無、CRP 値の高値低値で計 4 群に分け、多変量解析により骨折発症リスクを層別に評価した。

耐糖能別の比較では骨密度、CRP は男女とも Normal、Borderline、DM 群の順に血糖コントロールが悪くなるにしたがって高値となる傾向を認めた。新規骨折発症率は Borderline 群が最も低く、DM 群は Borderline 群よりも骨密度は高いにもかかわらず、骨折発症は高い率を示した。

多変量の解析ではこれまでの報告と同様、加齢、低骨密度、既往骨折は新規骨折の発症の危険因子であった。さらに CRP 高値は男女とも骨折発症の危険因子であった。また、糖尿病の有無と炎症マーカーで全体を 4 群に分けた解析では、糖尿病があり CRP が高い群は、糖尿病がなく CRP が低い群に比較して男女とも有意な骨折リスクを有していた（ハザード比：男性 1.47 [95%信頼区間:1.02-1.98]、女性 1.41 [1.04-1.92]）。

大規模日本人コホートにおいて、CRP 高値は過去に多く報告のある女性に対してのみならず、男性においても新規骨折との関連を認めた。そして CRP が高値の 2 型糖尿病患者は有意な骨折リスクを有していた。これまで日本人集団において同様の結果を報告したものはなく、糖尿病患者において炎症マーカーをチェックし、高値の場合その原因検索を行うことと、さらに骨折の発症に留意する重要性が示唆された。骨強度は骨密度が 70%、骨質が 30%で規定されるといわれており、2 型糖尿病患者においては肥満や高インスリン血症によって骨密度は維持されるが、高血糖状態によって産生される終末糖化産物（Advanced Glycation End Products；AGEs）が骨のコラーゲン線維に悪玉架橋を形成し、骨質を低下させることで、骨折リスクが高くなることが報告されている。このことは、本論文の耐糖能別の比較において、DM 群が Borderline 群より骨密度が高値であるにもかかわらず骨折発症率が高かった結果を説明しうるものである。

本研究では、大規模な日本人集団を長期間追跡し得たことが強みであるが、骨折の診断を問診による自己申告の情報から行ったこと、経口血糖降下薬の内服状況、観察期間における CRP 値の変化、炎症性疾患の発症状況の全てを把握できなかったことが限界点として挙げられる。

本論文において筆者らは、CRP は男女とも新規骨折の危険因子であり、CRP 高値の 2 型糖尿病患者は CRP が低い非糖尿病患者と比較して約 40%高い骨折リスクを有していることを示した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	三玉 康幸
学位授与の条件	学位規則第4条第(1)・2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	杉山 英二	
審査委員	教授	安達 伸生	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定		合格	
<p>上記3名の審査委員全員が出席のうえ、平成29年5月8日の第69回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年5月1日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 新規骨折発症と対象者の体重、肥満との関連について 2 観察期間におけるCRP値の推移や、糖尿病の罹病期間について 3 炎症マーカーが高い糖尿病患者の病態と臨床的特徴について 4 2型糖尿病に比べて1型糖尿病で骨折リスクが高くなる原因について 5 炎症マーカー高値群と定義したCRPのカットオフ値の妥当性 6 骨折リスクを上昇させた糖尿病と炎症の間の相互作用について <p>これらに対して極めて適切な回答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			