

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	社会医学講座 氏名 奥村俊樹
<p>(論文題目)</p> <p>非糖尿病罹患患者（糖尿病の診断基準に当てはまらない者）における糖代謝関連物質が骨密度に及ぼす影響：岩木健康増進プロジェクトにおける検討</p> <p>Influence of glucose metabolism on the bone density with non-diabetic subjects</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景および目的】</b></p> <p>骨粗鬆症は糖尿病の合併症の1つであるが、近年2型糖尿病では逆に骨密度が維持または上昇していることが指摘されている。</p> <p>2型糖尿病において骨密度が上昇する機序としては、インスリン増加による骨芽細胞増殖を介した骨形成亢進が考えられている。しかし、糖尿病の悪化に伴うインスリン低下や持続的な高血糖による advanced glycation endproducts (AGEs)の増加は、骨芽細胞の減少及び機能低下を引き起こし、骨密度が減少することが報告されている。</p> <p>しかし、非糖尿病罹患患者において、糖代謝と骨密度の関係を検討した研究はほとんどなく、一定の結果は得られていない。この要因としては、その解析過程において、糖代謝及び骨密度に影響を及ぼす閉経や生活習慣等が考慮されていないこと、さらにインスリン濃度だけでなく AGEs を同時に測定していないことが挙げられる。すなわち、糖代謝と骨密度の関係を明らかにするためには、生活習慣等の交絡因子の影響を考慮し、骨代謝に関わるインスリンと AGEs を同時に測定した疫学研究が必要と考えられる。</p> <p>そこで本疫学研究では、糖尿病でない一般住民における骨密度と糖代謝の関連を、インスリン及び AGEs を同時に測定することでその機序も含めて調査・検討した。</p> <p><b>【対象および方法】</b></p> <p>対象は、2011年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診参加者の809名である。全参加者から、関連疾患として、がん、糖尿病、骨粗鬆症、ステロイド服用者、また HbA1c が 6.1%以上(JDS) (6.5% NGSP 値)および空腹時血糖 126mg/dl 以上の者を除いた。さらに欠損値のある者(280名)を除外して残った男性 217名、女性 312名、合計 529名を対象とした。</p> <p>骨密度は踵骨の音響的骨評価値 (OSI、Osteo Sono-Assessment Index) により評価した。血液検査で血糖、HbA1c、C-peptide (インスリンの分泌量を反映) を測定した。生体内の AGEs 値は AGE READER (Diagn Optics 社製) により評価した。本機器は AGEs の蛍光特性を利用して皮膚・皮下の血管壁に蓄積された AGE を非侵襲的に検出する機器である。測定機序は、前腕皮膚表面 1 cm<sup>2</sup> の範囲に光を照射し、皮膚からの放出光と励起光を分光計により測定し、その積分データが AGEs 値として算出される。</p> <p>解析については、まず対象を男女に分け、さらに女性を閉経前女性と閉経後女性で分けた3群で、OSIのZ値(年齢補正後のOSI値)に対する血清血糖、HbA1c、C-peptide、AGEsの相関関係を重回帰分析により検討した。さらに閉経後女性にお</p>	

いては血清血糖・HbA1cとC-peptide、血清血糖・HbA1cとAGEsの相関関係を重回帰分析により検討した。この際、年齢、BMI、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣で補正した。

#### 【結果】

閉経後女性においてOSIのZ値（OSIの年齢補正值）はHbA1c及びC-peptideと正の相関関係を示したが（各々 $P=0.02$ ,  $P=0.09$ ）、AGEsとは関連はみられなかった。また血糖、HbA1cはC-peptideと正の相関関係を示したが（各々 $P<0.01$ ,  $P=0.03$ ）、AGEsとは関連はみられなかった。このような関係は、閉経前女性と男性では観察されなかった。

#### 【考察】

本調査は、糖尿病でない（糖尿病と診断されない）一般住民において糖代謝と骨密度の関係について詳細に検討した初めての研究である。

本結果より、閉経後の女性では、非糖尿病罹患患者（糖尿病の診断基準に当てはまらない者）であっても、C-peptide値（インスリンの分泌量を反映）が高いと骨密度も高かった。健常者において血糖とインスリン分泌量は関連しており、本調査においても血糖値が高いとインスリン分泌量も増加していた。また、インスリンには骨芽細胞増殖を介した骨形成促進作用があることが知られている。したがって、閉経後の女性では、非糖尿病罹患患者でも糖尿病罹患患者と同様に、血糖の高い状態が続くとインスリンレベルの増加を介して骨密度が高まる可能性が示唆された。

一方、糖尿病における持続的な高血糖はAGEsを増加させ、これが骨芽細胞の減少や機能抑制を介して骨密度を減少させる可能性が報告されている。しかし、本調査では血糖とAGEsの間にも、AGEsと骨密度の間にも相関はみられなかった。すなわち、糖尿病に罹患していない者では、その血糖の増減がAGEs産生に及ぼす影響は少なく、さらにそのAGEsが骨代謝に及ぼす影響は小さい可能性が考えられた。したがって、健常者における高血糖は、インスリン濃度の上昇は引き起こすがAGEsの増加は引き起こさないため、相対的に骨形成作用が優位となり、骨密度が上昇した可能性が考えられた。

一方、閉経前女性と男性では、閉経後女性でみられたような“HbA1c・C-peptide値と骨密度の関連”は観察されなかった。この違いの要因として、女性ホルモンの関与が推測された。すなわち、女性ホルモンは女性だけでなく男性においても若い時期の最大骨密度の獲得及びその後の骨密度の維持において重要な役割を果たしている。しかし、閉経後女性のその血中濃度は閉経前女性と比べても男性と比べても低いことが知られている。すなわち、女性ホルモン濃度が低下した閉経後は、骨密度に対する糖代謝の影響が相対的に表出されやすかった可能性が推測された。