

氏 名	ま じ ま た か ふ み 真 嶋 隆 文
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1949 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Research for pathological state of secondary osteoporosis in type 2 diabetes mellitus and in Grave's disease (2 型糖尿病とバセドウ病における続発性骨粗鬆症の病態に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 中 村 孝 志 教 授 稲 垣 暢 也 教 授 戸 口 田 淳 也

論 文 内 容 の 要 旨

近年、骨粗鬆症の患者数は本邦でも増加傾向にあるが、そのうち続発性骨粗鬆症の原疾患は多彩で、その各々の病態には未解明の部分が少なくない。本研究では代表的内分泌代謝疾患に伴う続発性骨粗鬆症の病態を解析することを目的として、2 型糖尿病とバセドウ病による甲状腺機能亢進症における骨代謝について検討を行った。

まず 2 型糖尿病 145 名 (男性 64 名 [年齢 62.8 ± 12.0 歳, Mean $\pm$ SD], 女性 81 名 [年齢 66.6 ± 11.4]) と、対照群 95 名 (男性 41 名 [年齢 62.9 ± 11.3], 女性 54 名 [年齢 66.1 ± 11.8]) を対象に横断研究を行った。腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位 1/3 端での骨密度 (g/cm^2) を DXA で測定し、骨代謝マーカーとして ALP (IU/l), 尿中 NTx (nmolBCE/nmolCre) を測定した。次に、それらと糖尿病関連指標として過去 2 年間の平均 HbA1c (%), 及びインスリン未使用例 (男性 45 名 [年齢 66.7 ± 10.8], 女性 47 名 [年齢 63.1 ± 12.2]) においては IRI ($\mu\text{U}/\text{ml}$), 尿中 C ペプチド ($\mu\text{g}/\text{day}$) との関連を検討した。その結果、女性では、腰椎骨密度 Z-score (SD) が、糖尿病群 (0.533 ± 1.175) で対照群 (0.025 ± 0.979) に比し有意に高値となった ($p = 0.0097$)。一方、橈骨遠位 1/3 端では、性別に関わらず、糖尿病群 (男性 -0.610 ± 1.101 , 女性 -0.397 ± 1.583) で対照群 (男性 0.044 ± 1.014 , 女性 0.175 ± 1.224) に比し有意に低値となった (男性 $p = 0.0028$, 女性 $p = 0.0267$)。大腿骨頸部では糖尿病群 (男性 0.118 ± 1.049 , 女性 0.087 ± 1.320) と対照群 (男性 0.087 ± 0.787 , 女性 0.152 ± 1.075) の間に有意差はなかった (男性 $p = 0.8740$, 女性 $p = 0.7660$)。また、これら 3 部位中では、糖尿病群の骨密度 Z-score は、性別に関わらず、橈骨遠位 1/3 端で最も低く (男性 overall $p < 0.0001$, 女性 overall $p = 0.0001$)、更に同部位の骨密度は HbA1c と有意な負の相関を認めた (男性 $r = -0.289$, $p = 0.0202$; 女性 $r = -0.219$, $p = 0.0489$)。2 型糖尿病では非加重骨において皮質骨優位に骨量減少を生ずる可能性が示唆された。また IRI とは男性で有意な正の相関 ($r = 0.304$, $p = 0.0422$) を、女性では正相関の傾向 ($r = 0.218$, $p = 0.1421$) を認め、尿中 C ペプチドとは性別に関わらず有意な正の相関を認めた (男性 $r = 0.314$, $p = 0.0348$; 女性 $r = 0.488$, $p < 0.0001$)。以上より日本人 2 型糖尿病患者において、血糖コントロール不良や内因性インスリン分泌低下が橈骨骨密度の低下に関与する可能性が示唆された。

次に、未治療バセドウ病男性 56 名 (年齢 43.6 ± 10.0) と対照群男性 34 名 (年齢 43.8 ± 10.5) を対象に同様の横断研究を行った。その結果、骨型 ALP (U/l) は対照群 (23.8 ± 3.6) に比較しバセドウ病男性 (53.0 ± 9.4) で有意に増加しており ($p < 0.0001$)、同様に尿中 NTx も対照群 (34.6 ± 11.2) に比しバセドウ病男性 (147.3 ± 26.0) で有意に増加していた ($p < 0.0001$)。バセドウ病男性の骨密度 Z-score (腰椎 -0.280 ± 0.608 , 大腿骨頸部 -0.067 ± 0.649 , 橈骨遠位 1/3 端 -0.953 ± 1.009) は、対照群 (各々 0.097 ± 0.501 , 0.192 ± 0.492 , 0.045 ± 0.724) に比し全部位で有意に低下していた (各々 $p = 0.0029$, $p = 0.0486$, $p < 0.0001$)。また、その 3 部位中では、橈骨遠位 1/3 端での骨密度低下が最も著しく (overall $p < 0.001$)、男性バセドウ病でも皮質骨優位に骨密度が低下する可能性が示唆された。また、その橈骨遠位 1/3 端での骨密度は、患者の年齢 ($r = -0.293$, $p = 0.0282$)、尿中 NTx ($r = -0.324$, $p = 0.0143$)、free T4 (ng/dl) ($r = -0.359$, $p = 0.0063$)、TRAb (%) ($r = -0.312$, $p = 0.0187$)、TSAAb (%) ($r = -0.355$, $p = 0.0070$) と有意な負の相関を示し、高齢、free T4 高値、TSH 受

容体抗体値高値がバセドウ病における骨粗鬆症の増悪要因に関連する可能性が示唆された。

以上、本研究において2型糖尿病とバセドウ病による甲状腺機能亢進症における続発性骨粗鬆症の病態を解析した結果、2型糖尿病における骨代謝異常の評価には橈骨での骨密度測定が必要であり、その骨量喪失防止には血糖コントロールが重要であることが示された。また、バセドウ病による甲状腺機能亢進症では男性患者でも女性患者と同様に骨代謝評価が必要であり、高齢、甲状腺ホルモン値高値、TSH受容体抗体値高値が、その危険因子であることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は代表的内分泌代謝疾患である2型糖尿病とバセドウ病による甲状腺機能亢進症における骨代謝に関する検討である。

2型糖尿病を対象とした横断研究では、橈骨遠位1/3端骨密度が対照群に比し有意に低値となり、2型糖尿病では皮質骨優位に骨量減少を生ずる可能性が示唆された。更に同部位の骨密度はHbA1cと有意な負の相関を、内因性インスリン分泌能とは正の相関を認め、血糖コントロール不良や内因性インスリン分泌低下が橈骨骨密度の低下に関与する可能性が示唆された。

未治療バセドウ病男性を対象とした横断研究では、対照群に比し、骨型ALP及び尿中NTxは有意に上昇し、骨密度は腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位1/3端の全ての部位に有意に低下していたが、橈骨遠位1/3端での骨密度低下が最も著しく、男性バセドウ病でも皮質骨優位に骨密度が低下する可能性が示唆された。更に同部位の骨密度は、患者の年齢、尿中NTx、free T4、TRAb、TSAbと有意な負の相関を示し、これらがバセドウ病における骨粗鬆症の増悪要因に関連する可能性が示唆された。

以上の研究は2型糖尿病とバセドウ病による甲状腺機能亢進症における続発性骨粗鬆症の病態の解明に貢献し、その効果的な予防と治療に対し寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成20年1月11日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。