



Relation between the insulin lowering rate and changes in bone mineral density: Analysis among subtypes of type 1 diabetes mellitus

鈴木, 正暉

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8972号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492481>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Relation between the insulin lowering rate and changes in bone mineral density: Analysis among subtypes of type 1 diabetes mellitus

インスリン分泌低下速度と骨密度の関連：

1 型糖尿病病型間の比較による解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌・総合内科学分野 糖尿病・内分泌内科学部門

(指導教員：小川 渉 教授)

鈴木 正暉

【背景と目的】

1 型糖尿病患者は腰椎および大腿骨で骨密度(bone mineral density; BMD)の低下を生じ、1 型糖尿病を有さない集団と比較して骨折リスクが増加する。1 型糖尿病は膵臓β細胞の破壊とそれに伴うインスリン分泌の低下が主な病態である。日本糖尿病学会では 1 型糖尿病を、緩徐進行、急性発症、劇症の 3 つの病型に分類している。急性発症および劇症 1 型糖尿病の患者はインスリン分泌が急激に低下するため、診断後すぐにインスリン治療を開始する必要がある。一方、緩徐進行 1 型糖尿病の患者はインスリン分泌が徐々に低下することから、発症後 6 ヶ月から数年でインスリン治療が必要となる。1 型糖尿病では病型毎に内因性インスリン分泌の低下速度は異なるが、1 型糖尿病の病型間における BMD 低下の違いは明らかではない。本研究では 1 型糖尿病の病型による BMD の違いを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

神戸大学医学部附属病院で単施設後ろ向き横断的研究を実施した。2008 年 1 月から 2019 年 4 月までの期間に同院に入院し、腰椎あるいは大腿骨の BMD を測定した小児発症を含む成人 1 型糖尿病 170 名を対象とした。102 名を除いた 98 名を緩徐進行群 (n=35)、急性発症群 (n=51)、劇症群 (n=12)に分類した。各検査所見を含む患者情報は診療記録から収集した。対象者の年齢や性別、BMI、罹病期間、細小血管合併症、血液検査における一般生化学的所見や HbA1c、IGF-I、年齢と性別で調整した IGF-I SDS、内因性インスリン分泌能の指標である食後 2 時間の C-ペプチド(ppCPR)およびグルカゴン投与 6 分後の C-ペプチド(GST-CPR)、さらに腰椎(L2-4)および大腿骨頸部の BMD を比較検討した。BMD の測定には dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; Horizon A DXA System)が使用され、腰椎(L2-L4)と大腿骨頸部の BMD ならびに年齢と性別で調整した BMD Z-score を解析に用いた。統計には SPSS Statistics 29.0 を使用した。また既報で BMD は罹病期間や糖尿病性網膜症、CPR との関連が報告されており、重回帰分析では性別、罹病期間、網膜症の有無、ppCPR を交絡因子として調整し、解析を行なった。

【結果】

1 型糖尿病患者 98 名における BMD Z-score は腰椎では 53%の患者が、また大腿骨では 62%の患者が年齢・性別で調整した平均値より下回っていた。病型間の比較では、発症年齢および登録時年齢は緩徐進行群と劇症群が急性発症群より高かった($P < 0.01$, $P < 0.01$)。罹病期間や性別、BMI、HbA1c 値は 3 つの病型間で明らかな差は認めなかった。内因性インスリン分泌能の指標である ppCPR と GST-CPR は緩徐進行群で急性発症群 ($P < 0.01$, $P < 0.01$)および劇症群($P < 0.01$, $P < 0.01$)より有意に高値であり、緩徐進行群では他の 2 群と比較して内因性インスリン分泌の残存を認めた。糖尿病性網膜症は緩徐進行群、急性発症群の順に多く認めたが、劇症群では認めなかった($P = 0.03$)。次に BMD について比較検討したところ、腰椎の BMD Z-score は急性発症群が緩徐進行群よ

り低く ($P = 0.03$)、大腿骨の BMD Z-score は急性発症群と劇症群が緩徐進行群より低い傾向にあった ($P = 0.05$)。次に内因性インスリン分泌低下と BMD の関係を明らかにするために、3 群において罹病期間、CPR、BMD Z-score の相関を調べた。罹病期間は、緩徐進行群と急性発症群で ppCPR と負の相関 ($P < 0.01$, $P = 0.01$)、また緩徐進行群のみで GST-CPR と負の相関 ($P < 0.01$) を認め、緩徐進行群や急性発症群では罹病期間が長いほど、内因性インスリン分泌が低下することが示唆された。全群において罹病期間と腰椎や大腿骨 BMD Z-score との相関、さらに腰椎や大腿骨 BMD Z-score と ppCPR および GST-CPR の相関は認めなかった。単回帰分析では腰椎 BMD Z-score は緩徐進行群より急性発症群で低い傾向にあり ($P = 0.05$)、重回帰分析で性別や罹病期間、網膜症の有無、ppCPR の調整後も腰椎 BMD Z-score は緩徐進行群より急性発症群の方が有意に低値であった ($P = 0.01$)。対照的に大腿骨の BMD Z-score と有意な関連因子は認めなかった。月経歴は BMD に強く影響を与えることから、女性を閉経前後に分けて解析した。閉経前の女性で、罹病期間や網膜症の有無、ppCPR で調整した重回帰分析で腰椎および大腿骨の BMD Z-score は緩徐進行群と比較し、劇症群で有意に低値であった ($P = 0.02$, $P = 0.03$)。さらに腰椎 BMD Z-score は緩徐進行群より急性発症群で低い傾向を認めた ($P = 0.05$)。しかし、閉経後女性では腰椎および大腿骨の BMD Z-score と病型間に明らかな差は認めなかった。

内因性インスリン分泌の低下期間が BMD に与える影響を明らかにするために、罹病期間を三分位(第 1 三分位: 6 年未満、第 2 三分位: 6 から 14 年、第 3 三分位: 15 年以上)に分類し、3 群間の ppCPR、GST-CPR、腰椎および大腿骨頸部の BMD Z-score を比較した。

ppCPR と GST-CPR は第 1 三分位数では緩徐進行群より急性発症群で有意に低値であり ($P < 0.01$, $P < 0.01$)、ppCPR は緩徐進行群と比較し、劇症群においても低値であった ($P < 0.01$)。第 2 三分位数では ppCPR と GST-CPR は急性発症群 ($P = 0.02$, $P = 0.01$) と劇症群 ($P = 0.02$, $P = 0.02$) で有意に低値であった。第 3 三分位数では、3 群間で有意な差は認めなかった。以上から内因性インスリン分泌能は罹病期間が短期から中期の中では急性発症群および劇症群で低下を認めたが、長期的にはいずれも差を認めなかった。

一方、腰椎および大腿骨の BMD Z-score は第 1 三分位数と第 3 三分位数では 3 群間に差は認めなかったが、第 2 三分位数のみ緩徐進行群と比較し、急性発症群で有意な低下を認めた ($P < 0.01$, $P < 0.01$)。これらの結果から BMD 低下は内因性インスリン分泌の低下後に生じることが示唆された。

【考察】

本研究では BMD 低下が 1 型糖尿病の 3 病型(緩徐進行群、急性発症群、劇症群)と関連することを明らかにした。これらの病型ではインスリン依存までの時間的経過が異なるため、病型間の BMD 分析は、 β 細胞機能障害による内因性インスリン分泌障害と BMD 低下との間の病態生理学的関連を証明するための適したモデルと考えられる。急

性発症群では緩徐進行群より年齢が若いにもかかわらず、腰椎の BMD Z-score が低いことは、内因性インスリン分泌の低下が年齢以上に BMD 低下に寄与していることを示唆している。重回帰分析では性別、罹病期間、糖尿病網膜症の有無、CPR で調整後も、1 型糖尿病の病型が腰椎の BMD 低下と関連する独立した因子であることが明らかとなり、内因性インスリン分泌低下の度合いが BMD に重要であることが示された。閉経前女性の解析では、病型は BMD 低下と関連したが、閉経後女性では関連を認めず、エストロゲン欠乏そのものが閉経後の患者の BMD 低下に大きく影響する可能性が考えられた。

重回帰分析で 1 型糖尿病の病型は腰椎の BMD と関連を認めたが、大腿骨の BMD とは関連しなかった。腰椎と大腿骨では海綿骨と皮質骨の割合が異なり、これらの骨に対して異なる作用を持つホルモン、例えば IGF-I などが関係している可能性が考えられた。

1 型糖尿病の病型が腰椎 BMD と関連していたことから、腰椎の BMD 低下には現在のインスリン分泌能ではなく、インスリン分泌低下の経年的な変化による積算的な影響が示唆された。全患者を罹病期間で三分位に分けたところ、インスリン分泌は全群間の比較において第 1 および第 2 三分位数で差をもって低下を認めたが、第 3 三分位数では低下を認めなかった。一方、腰椎および大腿骨 BMD は、第 2 三分位数でのみ急性発症群と緩徐進行群で差を認め、大腿骨 BMD では劇症群と緩徐進行群でも同様の傾向がみられた。以上から、腰椎および大腿骨 BMD は、1 型糖尿病におけるインスリン分泌の一過性変化後しばらくしてから変化を生じたと考えられた。

本研究の限界として第一に、この研究は後ろ向き横断的研究であり、内因性インスリン分泌低下と BMD 低下との関連を調べるには、長期の縦断的研究が必要であることが挙げられる。しかし、長期の縦断的研究において、1 型糖尿病の異なる病型間で BMI や細小血管障害の合併といった内因性インスリン分泌以外の因子を一致させることがしばしば困難である。第二に、本研究では成人発症例と小児発症例の両方を対象としており、急性発症群では発症年齢が他の群より低く、このことが結果に影響した可能性がある。しかし、罹病期間の後期では、急性発症群と緩徐進行群で腰椎および大腿骨 BMD に差はなかった。最後に、本研究のサンプルサイズ、特に劇症 1 型糖尿病や罹病期間の長い患者のサンプルサイズが少なかったことが挙げられる。

【結論】

本研究は 1 型糖尿病の病型である急性発症群、緩徐進行群、劇症群の BMD 低下の違いを観察し、腰椎 BMD が緩徐進行群より急性発症群で低下することを示した。BMD 低下率は 1 型糖尿病の病型と強く関連しており、内因性インスリンの減少率がこの疾患における BMD 低下の重要な因子である可能性を示唆している。これらの重要な病態を検証するためには、さらなる縦断的前向き研究が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3399 号	氏 名	鈴木 正暉
論 文 題 目 Title of Dissertation	Relation between the insulin lowering rate and changes in bone mineral density: Analysis among subtypes of type 1 diabetes mellitus インスリン分泌低下速度と骨密度の関連： 1 型糖尿病病型間の比較による解析		
審 査 委 員 Examiner	主 査 田 守 義 和 Chief Examiner 副 査 黒 田 良 祐 Vice-examiner 副 査 野 津 寛 人 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

1 型糖尿病患者は骨密度(bone mineral density; BMD)の低下を生じ骨折リスクが増加するが、1 型糖尿病の病型間における BMD 低下の違いは明らかではない。本研究ではこの違いを明らかにするため、神戸大学医学部附属病院で単施設後ろ向き横断的研究を実施した。2008 年 1 月から 2019 年 4 月までの期間に同院に入院し、腰椎あるいは大腿骨の BMD を測定した 1 型糖尿病 170 名を対象とした。102 名を除いた 1 型糖尿病患者 98 名を緩徐進行群 (n=35)、急性発症群 (n=51)、劇症群 (n=12)に分類した。内因性インスリン分泌能の指標として食後 2 時間の C-ペプチド(ppCPR)およびグルカゴン投与 6 分後の C-ペプチド(GST-CPR)を用い、腰椎(L2-4)および大腿骨頸部の BMD を検討した。BMD の測定には腰椎(L2-L4)と大腿骨頸部の BMD ならびに年齢と性別で調整した BMD Z-score を用いた。重回帰分析は性別、罹病期間、網膜症の有無、ppCPR を交絡因子として調整した。

1 型糖尿病患者 98 名における BMD Z-score は腰椎では 53%の患者が、また大腿骨では 62%の患者が年齢・性別で調整した平均値より下回っていた。病型間の比較では、発症年齢および登録時年齢は緩徐進行群と劇症群が急性発症群より高かった(ともに $P < 0.01$)。ppCPR と GST-CPR は緩徐進行群で急性発症群(ともに $P < 0.01$)および劇症群(ともに $P < 0.01$)より高値であった。腰椎の BMD Z-score は急性発症群が緩徐進行群より低く($P = 0.03$)、大腿骨の BMD Z-score は単回帰分析では急性発症群と劇症群が緩徐進行群より低い傾向にあったが($P = 0.05$)、重回帰分析では緩徐進行群より急性発症群が有意に低値であった($P = 0.01$)。対照的に大腿骨の BMD Z-score には有意な差を認めなかった。閉経前の女性では、腰椎および大腿骨の BMD Z-score は緩徐進行群と比較し、劇症群で有意に低値であった($P = 0.02$, $P = 0.03$)。さらに腰椎 BMD Z-score は緩徐進行群より急性発症群で低い傾向を認めた($P = 0.05$)。しかし、閉経後女性では BMD Z-score と病型間に有意差を認めなかった。

罹病期間を三分位(第 1 三分位: 6 年未満、第 2 三分位: 6 から 14 年、第 3 三分位: 15 年以上)したところ、内因性インスリン分泌能は罹病期間が短期から中期では緩徐進行群と比較し急性発症群および劇症群で低下を認めたが、長期的には差を認めなかった。一方、腰椎と大腿骨の BMD Z-score は短期と長期では 3 群間に差は認めなかったが、中期のみ緩徐進行群と比較し急性発症群で有意な低下を認めた(ともに $P < 0.01$)。以上から BMD 低下は内因性インスリン分泌の低下後に生じることが示唆された。

本研究では 1 型糖尿病の病型が腰椎の BMD 低下と関連する独立した因子であることが明らかとなり、内因性インスリン分泌低下の程度が BMD に重要であることが示された。閉経前女性の解析では、病型は BMD 低下と関連したが、閉経後女性では関連を認めず、エストロゲン欠乏そのものが閉経後の患者の BMD 低下に大きく影響する可能性が考えられた。1 型糖尿病の病型は腰椎の BMD と関連を認めたが、大腿骨の BMD とは関連しなかったのは、腰椎と大腿骨では海綿骨と皮質骨の割合が異なり、これらの骨に対して異なる作用を持つホルモン、例えば IGF-I などが関係している可能性が考えられた。

全患者を罹病期間で三分位に分けたところ、インスリン分泌は第 1 および第 2 三分位数のみで有意差を認めた一方、腰椎および大腿骨 BMD は、第 2 三分位数でのみ急性発症群と緩徐進行群で差を認め、大腿骨 BMD では劇症群と緩徐進行群でも同様の傾向がみられた。これは腰椎および大腿骨 BMD は、インスリン分泌の一過性変化後しばらくしてから変化したことを示唆した。

本研究の限界として第一に、この研究は後ろ向き横断的研究であること、第二に、本研究では成人発症例と小児発症例の両方を対象としていること、最後にサンプルサイズ、特に劇症 1 型糖尿病や罹病期間の長い患者のサンプルサイズが少なかったことが挙げられる。

1 型糖尿病の病型である急性発症群、緩徐進行群、劇症群の BMD 低下の違いを詳細に観察し、腰椎 BMD が緩徐進行群より急性発症群で低下することを示した本研究の知見は極めて重要である。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。