

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03948

研究課題名(和文)日本人女性において2型糖尿病は骨折リスクを上げるか - 無作為抽出標本コホート研究

研究課題名(英文) Does type 2 diabetes mellitus elevate the risk of fracture in Japanese women? - a random sample cohort study -

研究代表者

伊木 雅之 (Iki, Masayuki)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：50184388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：日本人女性の2型糖尿病患者では、骨粗鬆症性骨折の罹患率が上昇するかどうかを明らかにするために、JPOS研究の参加者を対象に10年間の骨粗鬆症性骨折を把握した。

対象者の内、983人が分析でき、空腹時血糖値(FPG)が126mg/dl以上でHemoglobin A1cA (A1c)が6.5%以上となった者を糖尿病と判定すると、いずれも正常であった群を基準にした骨粗鬆症性骨折の年齢、BMI、骨折既往調整ハザード比は1.28 (95%信頼区間0.67, 2.45)で、有意な上昇はなかった。

日本人女性糖尿病患者の骨粗鬆症性骨折に、正常者に比べた有意な上昇は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病があると骨折は白人では1.7倍になるとされ、日本人男性でも2から3倍になる。しかし、男性に比べて骨折がはるかに多い女性での研究報告はなく、これは看過できない知見の欠落である。本研究結果はこの重大な知見の欠落を埋めるものとなる。さらに、糖尿病の有病状態をFRAX等の骨折リスク評価に追加することにより、骨折リスク評価法の性能を向上させ、潜在する高骨折リスク者を発見し、適切な対応をする骨粗鬆症の2次予防に道を開くことができる。

研究成果の概要(英文)： To determine whether the incidence of osteoporotic fractures is increased in Japanese women with type 2 diabetes, we ascertained osteoporotic fractures over a 10-year period in participants of the JPOS study.

Of the subjects, 983 were available for analysis, and those with a fasting plasma glucose (FPG) of 126 mg/dl or higher and a hemoglobin A1cA (HbA1c) of 6.5% or higher were classified as diabetic. The age, BMI, and hip bone density adjusted hazard ratio for osteoporotic fracture, based on the group that was normal in both FPG and HbA1c, was 1.28 (95% confidence interval 0.67, 2.45), with no significant increase.

There was no significant increase in osteoporotic fractures in Japanese diabetic women compared with normal subjects.

研究分野：骨粗鬆症の疫学研究、臨床疫学、公衆衛生学

キーワード：骨粗鬆症 骨折 糖尿病 空腹時血糖値 ヘモグロビンA1c コホート研究

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症の有病者は女性で 1000 万人、男性で 300 万人と言われ、同症による骨折は要介護高齢者の 10% を占める極めて重要な疾患である(1)。近年、様々な治療薬が開発され、正しく使用すれば骨折を半減できる(2)。しかし、実際に治療を受けているのは女性有病者の 20%、男性では 5% に満たない(1)。治療が進まない原因は骨粗鬆症には骨折するまで自覚症状が出ないこと、早期発見するための検診が機能していないことだ。後者の理由は骨密度測定だけでは骨折リスクを正確に評価できないことと骨密度測定のコストである。そこで申請者らは骨密度を含まない骨折リスク評価法である FRAX(3)の検診への導入を視野にその有効性を日本人女性で初めて検証し(4)、また FRAX の骨折予測性能を改善する試みを重ねている(1,5)。

1 型糖尿病では骨折リスクが上がるがよく知られており、Janghorbani のメタアナリシスによると健常者の 6.3 倍にもなる(6)。一方、2 型糖尿病では骨密度はむしろ高く、白人では骨折リスクは 1.7 倍と言う(6)。しかし、日本人の糖尿病は白人と違ってインスリン低分泌とインスリン抵抗性を基盤にし、患者でも肥満が少ないなど、欧米人の糖尿病とは異なる性格をもつ。したがって、骨密度や骨折への影響も異なる可能性がある。実際、日本人男性を追跡した FORMEN 研究では糖化ヘモグロビン A1c(HbA1c)が糖尿病域にある者では骨密度は高いのに、骨折リスクは正常者の 3 倍にもなり、前糖尿病域でも約 2 倍に上昇した(7)。日本人では白人に比べて糖尿病の骨への影響は早期に現れ、かつ重大である可能性がある。糖尿病有病者数は 1000 万人、予備軍を含めると 2000 万人と言われ、糖尿病の有病率を 15%、骨折の相対リスクを 2 とすると、糖尿病の骨折に対する人口寄与危険割合は 13% となり、看過できない大きさのリスクである。しかし、女性についての地域ベースの疫学研究はない。

2. 研究の目的

本研究の Primary research question は「日本人女性において、2 型糖尿病患者では、非患者に比べて、向こう 10 年間の骨粗鬆症性骨折の罹患率が上昇するか」とし、Secondary question は「ベースラインの糖尿病関連指標の追加で、臨床的リスク要因による骨折リスク評価の性能を改善できるか」とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study (8)は 1996 年に開始された骨粗鬆症に関するコホート研究で、全国 7 市町在住の 15 ~ 79 歳の女性から 5 歳階級別に各 50 人、1 市町 650 人、全体で 4550 人を無作為抽出して Baseline 研究が実施され、5 次にわたる追跡調査が実施されて現在に至っている。本研究では、15 年次追跡調査を Baseline とし、40 歳以上の参加者約 1200 人を対象とした。

(2) 説明指標

Baseline 調査時点で空腹時(食後 7 時間以上)に採取した全血から速やかに血糖値(FPG)(mg/dl)とヘモグロビン A1c 値(HbA1c)(%)を測定した。FPG 値は hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase 法 (L-Type Glu 2, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)で、HbA1c 値(%)は latex aggregation immunoassay (Determiner L HbA1C, Kyowa Medex Co., Tokyo, Japan)で測定した。

糖尿病の診断は日本糖尿病学会の基準(9)に従い、FPG が 126mg/dl 以上を糖尿病型、100mg/dl 未満を正常型、HbA1c が 6.5% 以上を糖尿病型、5.7% 未満を正常型と判定した。FPG と HbA1c のいずれもが糖尿病型の時は糖尿病、両者が正常型の時は正常と判定した。なお、これらの値にかかわらず、糖尿病の治療中の者は糖尿病に含めた。

(3) 結果指標 (アウトカム)

結果指標は骨折の発生とした。骨折は症候的骨折とし、訓練された保健師が詳細な問診で追跡期間中の発生の有無、時期、部位、骨折時の状況、診断の方法を聴取した。25 年次追跡調査の未受診者に対しては、郵送・電話調査にて同様の内容を聞き取った。本研究の症候的骨折の定義は「痛みを伴い、医療機関で X 線撮影を受けて医師によって診断された骨折」とし、問診での情報を元に立位からの転倒以下の外力によって生じた、頭蓋骨、手指、膝以遠の骨折を除く骨折を骨粗鬆症性骨折と定義し、本研究の主要アウトカムとした。この内、椎体、大腿骨近位部、前腕、上腕骨近位部の骨折を主要骨粗鬆症性骨折と定義し、副次的アウトカムとした。

一般に椎体骨折以外の骨折は治癒するので、調査時に全身の X 線撮影を行ってもすべての骨折既往が把握できるわけではない。そこで、追跡期間中の骨折は、問診で確認した。この方法はカルテ調査で裏付けられ、内外の研究で広く用いられている(10)。

(4) 背景要因

糖尿病と骨折との関係と交絡する可能性のある要因として、年齢、身長、体重、BMI、骨密度を Baseline 時点で調査した。骨密度(g/cm²)は Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)(Model QDR4500A, Hologic, USA)で腰椎と大腿骨近位部で測定した。

(5) 実施経過

JPOS 研究の 15 年次追跡調査は 4 市町について 2011 年から 2012 年に、20 年次追跡調査は 5 市町について 2015 年から 2016 年に、25 年次追跡調査は 2 市町について 2022 年から 2023 年に

実施された。本研究では 15 年次追跡調査を Baseline、1 市については 20 年次追跡調査を Baseline とし、25 年次追跡調査を Outcome の確認時点とした。

(6) 統計解析

Baseline の糖尿病ありの骨折リスクの大きさを、正常を基準に Baseline 時点の背景要因を調整した多変量 Cox 比例ハザード回帰分析で求めた。また、副次的に FPG と HbA1c それぞれの骨折との関連も検討した。

4. 研究成果

(1) 参加者の概要

Baseline 調査の 50 歳上の参加者は 1076 人で、これに未受診ながら 20 年次追跡調査を受診した受診時 50 歳以上の 282 人を加えた 1358 人を追跡対象とした。25 年次追跡調査には 895 人が受診し、未受診者調査には 454 人が回答し、計 1349 人の骨折状況が把握できた。この内、本研究の追跡対象となっていたのは、983 人で、これを分析対象とした。

(2) Baseline 時点での対象者の特性

Table 1 に骨粗鬆症性骨折の有無と Baseline 時点の予測要因との関連を示した。追跡期間中に骨粗鬆症性骨折が 108 人 (11.0%) に発生した。骨折者は非骨折者より有意に高齢で、骨密度が低かった。しかし、糖尿病の有病割合に有意差は無く、FPG 値と HbA1c 値にも有意差は認められなかった。

Table 1. Baseline characteristics of women with and without incident osteoporotic fracture

	with osteoporotic fracture	without osteoporotic fracture	p-value
N of participants	108 (11.0%)	875 (89.0%)	
DM (%)	12.9	8.4	0.159
FPG (mg/dl)	92.8±19	93.2±14.3	0.826
HbA1c (%)	5.4±0.6	5.4±0.4	0.911
Age (year)	67±10.3	71±9.4	0.000
Hetght (cm)	151.2±6.8	150.4±6.2	0.238
Weight (kg)	52.1±9	52.1±9.2	0.947
BMI (kg/m ²)	22.8±3.6	23±3.4	0.640
Spine BMD (g/cm ²)	0.867±0.164	0.815±0.14	0.002
Total hip BMD (g/cm ²)	0.753±0.133	0.708±0.105	0.001
Femoral neck BMD (g/cm ²)	0.635±0.115	0.594±0.096	0.000

Values are represented as % or mean±SD.

DM: diabetes mellitus, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c

BMI: body mass index, BMD: bone mineral density

(3) 糖尿病指標と骨折リスクとの関連

Baseline 時点の糖尿病の有無、FPG、HbA1c 値と追跡期間中の骨粗鬆症性骨折、主要骨粗鬆症性骨折の新規発生との関連を Table 2 に示した。関連は Table 1 で骨粗鬆症性骨折と有意な関連が見られた年齢と骨密度、ならびに BMI を調整した HR で示した。

Table 2 に示したように、糖尿病(DM)では正常(Normal)を基準にした骨粗鬆症性骨折の HR が 1.28 とやや上昇していたが、統計学的に有意ではなかった。FPG についても正常を基準にした糖尿病型の HR は 9% 上昇したが、有意ではなく、1 標準偏差上昇あたりの HR も 1.00 で有意な上昇は認められなかった。また、HbA1c についても糖尿病型では正常を基準にした HR は 1.30 と上昇したが、有意ではなかった。主要骨粗鬆症性骨折をアウトカムにした場合も結果は骨粗鬆症性骨折と同様で、糖尿病指標との有意な関連は認められなかった。

Table 2. Baseline characteristics-adjusted hazard ratio (HR) of osteoporotic fractures for diabetes mellitus

Predictor	Outcome	Osteoporotic fracture		Major osteoporotic fracture	
		HR	95%CI	HR	95%CI
DM	DM	1.28	(0.67, 2.45)	1.1	(0.54, 2.24)
	DM suspected	0.84	(0.52, 1.36)	0.74	(0.44, 1.24)
	Normal	reference	-	reference	-
FPG	≥126 mg/dl	1.09	(0.57, 2.07)	0.97	(0.48, 1.97)
	≥100 mg/dl	0.74	(0.41, 1.35)	0.76	(0.41, 1.42)
	<100 mg/dl	reference	-	reference	-
	1 SD increase	1.00	(0.99, 1.01)	0.99	(0.98, 1.01)
HbA1c	≥6.5%	1.3	(0.69, 2.46)	1.11	(0.55, 2.23)
	≥5.7%	0.98	(0.55, 1.74)	0.73	(0.38, 1.42)
	<5.7%	reference	-	reference	-
	1 SD increase	0.66	(0.66, 1.32)	0.6	(0.6, 1.3)

DM: diabetes mellitus, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c

95% CI: 95% confidence intervals

HR was adjusted for age, BMI, and total hip bone mineral density.

(4) まとめ

本研究では糖尿病、並びにその指標がその後の骨粗鬆症性骨折リスクに関連するかどうかを日本人女性のコホート研究としては初めて検討することができた。その結果、糖尿病患者は正常者に比べて骨粗鬆症性骨折のリスクが28%上昇したが、有意ではなく、この傾向はFPGとHbA1cを個別に分析しても認められ、また主要骨粗鬆症性骨折をアウトカムとした場合でも同様であった。

糖尿病と骨折に関して海外には多くの疫学調査があり、そのメタアナリシスも行われている。それによると1型糖尿病ではインスリンの低分泌によって骨芽細胞の骨形成が障害され、骨密度が大きく低下する。そのため、骨折リスクは正常者の6.3倍にもなる(6)。一方、2型糖尿病では持続する高血糖のために骨芽細胞の機能が低下し、骨代謝回転が遅くなって二次石灰化の期間が延長し、骨密度は返って高くなる。しかし、骨折リスクは大腿骨近位部で1.7倍とやや上昇するとされている(6)。本研究で得られたHRは1.28なので、これまでの研究と大差はないと言えるかもしれない。しかし、著者らが実施している男性コホートのFORMEN研究ではHbA1cが糖尿病域にある者では骨密度は高いのに、骨折リスクは正常者の3倍にもなり、前糖尿病域でも2倍程度に増加した(7)。この男女差の原因は明らかではないが、男性では女性に比べて骨粗鬆症が少なく、それによる骨折も少ないので、糖尿病の骨折の原因としての重みが相対的に大きくなった結果ではないかと考えられる。

本研究では糖尿病患者は正常者に比べて骨粗鬆症性骨折のリスクが28%上昇したが、これを有意差として検出できなかった。この原因は研究規模が小さかったことが考えられる。今後、さらに大きな規模で本課題を検討する必要がある。

(5) 引用文献

- (1) 伊木雅之. 成人病と生活習慣病 2018;48:997-1000.
- (2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版.
- (3) Kanis JA. Osteoporosis Int 2007;18:1033.
- (4) Tamaki J, et al. Fracture risk prediction using FRAX(R): a 10-year follow-up survey of the JPOS Cohort Study. Osteoporosis Int. 2011;22:3037-45.
- (5) Tamaki J, et al. Does Trabecular Bone Score (TBS) improve the predictive ability of FRAX(R) for major osteoporotic fractures according to the JPOS cohort study? J Bone Miner Metab. 2019;37:161-70.
- (6) Janghorbani, M. et al. Am J Epidemiol 2007;166:495-505.
- (7) Iki M, et al. Hyperglycemic status is associated with an elevated risk of osteoporotic fracture in

community-dwelling elderly Japanese men. Bone. 2019;121:100-106.

(8) Iki M, et al. Cohort Profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Int J Epidemiol. 2015;44:405-14.

(9) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2019.

(10) Ismail AA. Osteoporos Int 2000;11:248.

論文発表 なし

学会発表 なし

特許権獲得 なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

The JPOS Study https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 裕保 (Sato Yuho) (10337115)	仁愛大学・人間生活学部・教授 (33403)	
研究分担者	上西 一弘 (Uenishi Kazuhiro) (40232764)	女子栄養大学・栄養学部・教授 (32625)	
研究分担者	梶田 悦子 (Kajita Etsuko) (50135373)	中京学院大学・看護学部・教授 (33706)	
研究分担者	甲田 勝康 (Kouda Katsuyasu) (60273182)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小原 久未子 (Ohara Kumiko) (60778455)	関西医科大学・医学部・講師 (34417)	
研究分担者	濱田 昌実 (Hamada Masami) (70826552)	中京学院大学・看護学部・准教授 (33706)	
研究分担者	由良 晶子 (Yura Akiko) (80142595)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	高嶋 直敬 (Takashima Naoyuki) (80435883)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	
研究分担者	玉置 淳子 (Tamaki Junko) (90326356)	大阪医科薬科大学・医学部・教授 (34401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関