

27. Szulc P, Joly-Pharaboz MO, Marchand F, Delmas PD 2004 Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: MINOS study. *Calcif Tissue Int* **74**(4):322-329.
28. Krassas GE, Papadopoulou P, Koliakos G, Konstantinidis T, Kalothetou K 2003 Growth hormone, insulin growth factor-1, and igf binding protein-3 axis relationship with bone mineral density among healthy men. *Arch Androl* **49**(3):191-199.
29. Gillberg P, Olofsson H, Mallmin H, Blum WF, Ljunghall S, Nilsson AG 2002 Bone mineral density in femoral neck is positively correlated to circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein (IGFBP)-3 in Swedish men. *Calcif Tissue Int* **70**(1):22-29.
30. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T 2007 Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* **18**(12):1675-1681.
31. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM 1992 Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* **21**(2):139-141.
32. Seeman E, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL 1983 Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* **75**(6):977-983.
33. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL 1999 Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int* **9**(1):91-97.
34. Tan RS, Pu SJ 2002 Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* **25**(4):195-201.
35. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS 1990 Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* **132**(5):895-901.
36. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K 2006 Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based

- study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* **17**(7):1065-1077.
37. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA 2007 The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* **30**(4):835-841.
  38. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR 2006 Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* **91**(9):3349-3354.
  39. Yaturu S, Bryant B, Jain SK 2007 Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* **30**(6):1574-1576.
  40. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* **337**(10):670-676.
  41. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F 2001 Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **16**(8):1408-1415.
  42. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G 2002 Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* **23**(4):560-569.

Table 1. Background data of control and T2DM patients

	Women		Men	
	Control	T2DM	Control	T2DM
No. of subjects	622	137	76	161
No. of subjects with VFs	155(24.9)	43(31.4)	11(14.5)	61(37.9)
Age (years)	65.9 ± 8.3	67.5 ± 9.8	67.6 ± 8.8	66.0 ± 8.1
Body height (cm)	152.0 ± 5.6	150.1 ± 6.0	164.2 ± 5.8	163.3 ± 6.7
Body weight (kg)	51.0 ± 7.9	55.3 ± 10.9	59.7 ± 9.8	61.2 ± 9.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0 ± 3.0	24.5 ± 4.5	22.1 ± 3.2	22.9 ± 3.0
L-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.755 ± 0.143	0.858 ± 0.179	0.898 ± 0.162	1.025 ± 0.202
T score	-2.6 ± 1.4	-1.4 ± 1.6	-1.2 ± 1.4	-0.2 ± 1.6
Z score	0.0 ± 1.3	0.5 ± 1.2	-0.1 ± 1.1	0.4 ± 1.2
FN-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.602 ± 0.102	0.641 ± 0.120	0.692 ± 0.103	0.748 ± 0.119
T score	-2.3 ± 1.1	-1.8 ± 1.3	-1.3 ± 1.4	-0.6 ± 1.5
Z score	0.1 ± 1.3	0.5 ± 1.1	-0.2 ± 1.2	0.2 ± 1.1
R-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.708 ± 0.057	0.529 ± 0.088	0.656 ± 0.097	0.690 ± 0.061
T score	-2.7 ± 1.5	-2.0 ± 1.7	-3.0 ± 1.8	-2.4 ± 1.2
Z score	-0.5 ± 1.4	0.6 ± 1.4	-0.8 ± 1.8	-0.9 ± 1.1
HbA1c (%)	89.7 ± 8.1	174.3 ± 59.2	87.9 ± 6.0	167.1 ± 56.1
Fasting C-peptide (ng/ml)		9.04 ± 2.01		9.02 ± 2.30
Serum Cr (mg/dl)		1.58 ± 0.72		1.48 ± 0.73
uAlb (mg alb/g Cr)		0.61 ± 0.14		0.76 ± 0.16
BAP (U/l)		29.8 ± 39.8		36.9 ± 54.5
Osteocalcin (ng/ml)		31.28 ± 11.97		25.84 ± 8.50
uNTX (nmol BCE/mmol Cr)		6.80 ± 2.50		5.22 ± 2.25
Duration of diabetes (years)		55.40 ± 31.81		36.87 ± 19.05
Use of Sulfonylurea		13.5 ± 9.9		12.5 ± 9.3
Use of Pioglitazone		57 (42)		65 (40)
Use of Metformin		11 (8)		15 (9)
Use of Insulin		37 (27)		28 (17)
DM retinopathy / neuropathy		38 (28)		24 (15)
Smoking / Alcohol	28 (5) / 49(8)	63 (46) / 100 (73)	31 (41) / 44 (58)	66 (41) / 111 (69)
		11 (8) / 8 (6)		115 (71) / 101 (63)

The data are expressed as mean ± S.D. Values in parentheses are percentages. Unpaired t test: \*\*  $p < 0.01$  vs control. Chi-square test: †  $p < 0.01$  vs control. T2DM, type 2 diabetes; VF, vertebral fracture; BMI, body mass index; L, lumbar; FN, femoral neck; R, radial; FPG, fasting plasma glucose; Cr, creatinine; uAlb, urinary albumin excretion; BAP, bone-specific alkaline phosphatase; uNTX, urinary levels of N-telopeptide

**Table 2. Associations between the presence of VFs and T2DM**

Independent variables	Presence of VFs	
	OR	(95% CI)
<b>Women</b>		
T2DM (Yes or No)	<b>1.86</b>	<b>(1.11-3.12)</b>
		<b>0.019</b>
<b>Men</b>		
T2DM (Yes or No)	<b>4.73</b>	<b>(2.19-10.20)</b>
		<b>&lt; 0.001</b>

The presence of diabetes was adjusted for age, BMI and L-BMD.  
OR, odds ratio; CI, confidence interval; T2DM, type 2 diabetes; VF, vertebral fracture



Table 3. Comparison of various parameters between T2DM women with and without VFs

	Vertebral fractures		p
	(-)	(+)	
No. of subjects	94	43	
No. of non-VFs	14 (15)	6 (14)	
Age (years)	65.7 ± 9.8	71.4 ± 8.7	0.999
Body height (cm)	150.0 ± 6.2	149.0 ± 5.4	0.001
Body weight (kg)	55.5 ± 10.2	55.0 ± 12.4	0.152
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4.2	24.7 ± 5.2	0.809
L-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.868 ± 0.173	0.837 ± 0.191	0.733
T score	-1.3 ± 1.6	-1.6 ± 1.7	0.363
Z score	0.5 ± 1.1	0.6 ± 1.2	0.394
FN-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.647 ± 0.128	0.676 ± 0.100	0.864
T score	-1.3 ± 1.2	-1.5 ± 0.9	0.340
Z score	0.5 ± 1.1	0.6 ± 1.0	0.358
R-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.536 ± 0.093	0.513 ± 0.073	0.660
T score	-2.5 ± 1.8	-2.9 ± 1.4	0.145
Z score	0.6 ± 1.5	0.7 ± 1.3	0.160
FFG (mg/dl)	173.8 ± 57.5	175.4 ± 63.4	0.702
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.13 ± 1.96	8.87 ± 2.12	0.891
Fasting C-peptide (ng/dl)	1.54 ± 0.70	1.66 ± 0.75	0.481
Serum creatinine (mg/dl)	0.61 ± 0.14	0.61 ± 0.16	0.368
BAP (U/l)	30.70 ± 10.90	32.53 ± 14.08	0.961
Osteocalcin (ng/ml)	6.85 ± 2.54	6.89 ± 2.43	0.409
uNTX (nmol BCE/mmol Cr)	53.88 ± 26.24	58.70 ± 41.57	0.741
Duration of diabetes (years)	12.6 ± 9.5	15.4 ± 10.7	0.414
Use of Sulfonylurea	40 (43)	3 (7)	0.126
Use of Pioglitazone	7 (7)	17 (40)	0.833
Use of Metformin	29 (31)	8 (19)	0.999
Use of Insulin	26 (28)	12 (28)	0.196
Diabetic retinopathy / neuropathy	42 (47) / 67 (71)	21 (49) / 33 (77)	0.999
Smoking / Alcohol	9 (10) / 6 (6)	2 (5) / 2 (5)	0.830 / 0.784
			0.517 / 0.991

The data are expressed as mean ± S.D. Values in parentheses are percentages. Comparisons of categorical variables were made using chi-square test. T2DM, type 2 diabetes; VF, vertebral fracture; BMI, body mass index; L, lumbar; FN, femoral neck; R, radial; FPG, fasting plasma glucose; BAP, bone-specific alkaline phosphatase; uNTX, urinary levels of N-telopeptide; OHA, oral hypoglycemic agents.

Table 4. Comparison of various parameters between T2DM men with and without VFs

	Vertebral fractures		<i>p</i>
	(-)	(+)	
No. of subjects	100	61	
No. of non-VFs	19 (19)	8 (13)	
Age (years)	64.2 ± 8.2	68.8 ± 7.3	0.451
Body height (cm)	164.4 ± 6.9	161.9 ± 6.1	0.003
Body weight (kg)	61.9 ± 9.1	60.0 ± 9.4	0.196
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.0	22.8 ± 3.1	0.876
L-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.301 ± 0.206	1.016 ± 0.196	0.660
I score	0.2 ± 1.7	-0.3 ± 1.6	0.682
Z score	0.4 ± 1.2	0.4 ± 1.1	0.909
FN-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.756 ± 0.127	0.736 ± 0.104	0.291
I score	-0.9 ± 1.0	-1.0 ± 0.8	0.345
Z score	-0.9 ± 1.0	-1.0 ± 0.8	0.345
R-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.691 ± 0.065	0.688 ± 0.056	0.864
I score	-2.1 ± 1.2	-2.1 ± 1.1	0.953
Z score	-1.0 ± 1.2	-0.8 ± 1.1	0.216
FPG (mg/dl)	170.1 ± 58.1	160.3 ± 52.7	0.294
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.20 ± 2.50	8.71 ± 1.89	0.191
Fasting C-peptide (ng/dl)	1.39 ± 0.62	1.65 ± 0.86	0.032
Serum creatinine (mg/dl)	0.75 ± 0.15	0.79 ± 0.16	0.094
BAP (U/l)	25.21 ± 8.50	26.86 ± 8.47	0.234
Osteocalcin (ng/ml)	5.42 ± 2.37	4.90 ± 2.02	0.172
uNTX (nmol BCE/mmol Cr)	37.96 ± 19.63	35.10 ± 18.07	0.357
Duration of diabetes (years)	12.3 ± 9.6	12.7 ± 9.0	0.801
Use of Sulfonylurea	30 (30)	30 (49)	0.106
Use of Pioglitazone	9 (9)	6 (10)	0.999
Use of Metformin	17 (17)	11 (18)	0.999
Use of Insulin	17 (17)	7 (11)	0.467
Diabetic retinopathy / neuropathy	41 (41) / 69 (69)	25 (41) / 42 (69)	0.999 / 0.999
Smoking / Alcohol	71 (71) / 63 (63)	44 (72) / 38 (62)	0.998 / 0.999

The data are expressed as mean ± S.D. Values in parentheses are percentages. Comparisons of categorical variables were made using chi-square test. T2DM, type 2 diabetes; VF, vertebral fracture; BMI, body mass index; L, lumbar; FN, femoral neck; R, radial; FPG, fasting plasma glucose; BAP, bone-specific alkaline phosphatase; uNTX, urinary levels of N-telopeptide; OHA, oral hypoglycemic agents.

**Table 5. Cut-off BMD values for VFs at the point of coincidence between sensitivity and specificity calculated by the areas under the ROC curves**

**Women**

Control	Cut-off value		Sensitivity	Specificity
	(g/cm <sup>2</sup> )	T score (%)		
L	0.708	-2.75 (70)	73.0	73.0
FN	0.568	-2.00 (72)	72.0	72.0
R	0.474	-3.68 (72)	71.4	71.4

**Men**

Control	Cut-off value		Sensitivity	Specificity
	(g/cm <sup>2</sup> )	T score (%)		
L	0.814	-1.94 (78)	75.9	75.9
FN	0.640	-1.77 (74)	73.4	73.4
R	0.607	-3.97 (74)	81.0	81.0

**T2DM**

L	0.842	-1.52 (83)	46.7	46.7
FN	0.632	-1.42 (80)	58.0	58.0
R	0.510	-3.01 (77)	58.7	58.7

**T2DM**

L	0.998	-0.40 (95)	49.7	49.7
FN	0.734	-1.03 (85)	53.2	53.2
R	0.696	-1.00 (93)	56.8	56.8

T2DM, type 2 diabetes; VF, vertebral fracture; L, lumbar; FN, femoral neck; R, radial

**Table 6. Comparison of odds ratios of BMD for VFs between subjects with and without T2DM**

**Women**

Independent variables	Control		P
	OR	Presence of VFs (95% CI)	
<b>Model 1<sup>a</sup></b>			
L	0.20	(0.14-0.29)	<0.001
FN	0.34	(0.26-0.46)	<0.001
R	0.36	(0.27-0.47)	<0.001
<b>T2DM</b>			
Independent variables	Control		P
	OR	Presence of VFs (95% CI)	
<b>Model 1<sup>a</sup></b>			
L	0.95	(0.62-1.44)	0.793
FN	1.11	(0.70-1.75)	0.659
R	1.01	(0.63-1.62)	0.960
<b>Model 2<sup>b</sup></b>			
L	0.99	(0.62-1.56)	0.947
FN	1.14	(0.71-1.82)	0.591
R	1.04	(0.64-1.68)	0.880
<b>Model 3<sup>c</sup></b>			
L	0.92	(0.60-1.41)	0.695
FN	1.09	(0.69-1.72)	0.726
R	1.02	(0.64-1.64)	0.922
<b>Model 4<sup>d</sup></b>			
L	0.87	(0.51-1.50)	0.622
FN	0.99	(0.56-1.75)	0.965
R	1.09	(0.58-2.05)	0.799

<sup>a</sup>BMD values were adjusted for age and BMI. <sup>b</sup>Adjusted for age, BMI and duration of diabetes. <sup>c</sup>Adjusted for age, BMI and the presence of diabetic retinopathy or neuropathy. <sup>d</sup>Adjusted for age, BMI, HbA<sub>1c</sub>, fasting C-peptide, creatinine, duration of diabetes, the presence of diabetic retinopathy or neuropathy, diabetic therapies (e.g. sulfonylurea, metformin, pioglitazone, or insulin), risk factors for osteoporosis (e.g. smoking and habitual alcohol drinking) and history of non vertebral fractures

Unit of change per SD increase

OR, odds ratio, CI, confidence interval, T2DM, type 2 diabetes, VF, vertebral fracture, L, lumbar, FN, femoral neck, R, radial

**Men**

Independent variables	Control		P
	OR	Presence of VFs (95% CI)	
<b>Model 1<sup>a</sup></b>			
L	0.25	(0.09-0.71)	0.009
FN	0.17	(0.05-0.61)	0.006
R	0.23	(0.08-0.65)	0.006
<b>T2DM</b>			
Independent variables	Control		P
	OR	Presence of VFs (95% CI)	
<b>Model 1<sup>a</sup></b>			
L	0.84	(0.60-1.20)	0.343
FN	0.90	(0.62-1.29)	0.557
R	1.16	(0.81-1.67)	0.408
<b>Model 2<sup>b</sup></b>			
L	0.88	(0.61-1.26)	0.487
FN	0.91	(0.63-1.32)	0.624
R	1.17	(0.82-1.69)	0.390
<b>Model 3<sup>c</sup></b>			
L	0.80	(0.55-1.16)	0.233
FN	0.88	(0.61-1.28)	0.514
R	1.16	(0.80-1.68)	0.431
<b>Model 4<sup>d</sup></b>			
L	0.80	(0.51-1.27)	0.348
FN	0.80	(0.52-1.22)	0.297
R	0.99	(0.66-1.50)	0.987



## 連載「EBM 講座」 2型糖尿病患者は骨折しやすいか

島根大学医学部内科学第一

山本 昌弘、杉本 利嗣

連絡先：693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1

島根大学医学部内科学第一

山本 昌弘

TEL 0853-20-2183, FAX 0853-23-8650

E-mail: masa-ya@med.shimane-u.ac.jp

文字数 4,555 文字(400 字詰 12 枚)

表 1 枚

## はじめに

糖尿病と骨粗鬆症の関連は古くから知られており、続発性骨粗鬆症の一疾患<sup>1)</sup>である。糖尿病は世界の成人人口の5~6%に相当する2億4,600万人が罹患する疾患で、本邦においては2006年の国民健康・栄養調査により、糖尿病およびその予備軍と推定された人の合計は、約1,870万人と前回調査より4年間で15%の増加が報告された。糖尿病は有病率が高いのみならず増加の一途をたどっており、超高齢化社会に突入した本邦では、糖尿病による続発性骨粗鬆症の増加が危惧される。糖尿病はインスリン分泌能の低下に起因する1型糖尿病と、インスリン抵抗性を背景に発症する2型糖尿病に大別される。1型糖尿病ではメタ解析により、対照群より骨密度(bone mineral density; BMD)が低値<sup>2)</sup>で、骨折危険度が高い<sup>2, 3)</sup>ことが明らかにされ、BMDの低下に起因する骨折危険度が増加すると考えられている。一方2型糖尿病では、少人数の対象者による検討ではBMDに関して一致した意見を見いだせなかったが、近年の大規模調査とメタ解析により、2型糖尿病のBMDおよび骨折危険度の詳細が明らかとなった。そこで本稿では2型糖尿病の骨脆弱性の特徴について、著者らのデータも交えて概説する。

## 2型糖尿病の骨密度

古くより2型糖尿病のBMDについて検討がなされてきたが、dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法に限ると、初期の報告では約40から80名を対象に調査が行われ、対照群と比較して腰椎BMDが低値<sup>4)</sup>、同等<sup>5, 6)</sup>、または高値<sup>6, 7)</sup>と一定した見解が得られていなかった。しかしその後、それぞれ2型糖尿病患者(約600名、650名)と対照群(約5,000名、9,000名)の比較研究では、腰椎および大腿骨頸部のBMDは有意に高値であると報告された<sup>8, 9)</sup>。Vestergaardは2005年12月までの報告からメタ解析を行い、2型糖尿病の大腿骨頸部および椎体の推定BMD Z値はそれぞれ $0.41 \pm 0.01$ 、 $0.27 \pm 0.01$ と非糖尿病患者よりも高値であることを明らかにした<sup>2)</sup>。これらの報告により、2型糖尿病のBMDは対照群より高値であると考えられている。

## 2型糖尿病の骨折危険度

### 1. 大腿骨頸部骨折

これまでに多くの研究の成果が報告されているが、2型糖尿病の大腿骨頸部骨折危険度は高い、変わらない、低いと意見の一致を見なかった。Vestergaard<sup>2)</sup>は8編の論文からメタ解析を行い、大腿骨頸部骨折の相対危険度が1.38倍(95%信頼区間(CI):1.25-1.53)に増加していることを明らかにした。同様にJanghorbaniら<sup>3)</sup>は、2006年までの年齢調整が行われている12論文からメタ

解析を行い、大腿骨頸部骨折の相対危険度が 1.7 倍(95%CI: 1.3-2.2)増加していると報告した(図 1)。また性別、地域別、糖尿病罹病期間の検討では、男性で 2.8 倍(95% CI:1.2-6.6)、女性で 2.1 倍(1.6-2.7)大腿骨頸部骨折危険度が高く、米国と欧州、糖尿病罹病期間 10 年未満とそれ以上のいずれの群も有意に骨折危険度が高いことを明らかにした。ほぼ同時期に 2 つのメタ解析が行われているが、共通するのは 5 文献であり、解析論文背景が異なるメタ解析により 2 型糖尿病では大腿骨頸部骨折の危険度が高いことが明らかにされた。

## 2. 椎体骨折

一方 2 型糖尿病における椎体骨折に対する検討は多くはない。Vestergaard<sup>2)</sup> は 3 編の椎体骨折に関する論文を解析し、有意な骨折危険度の増加を見いだすことができなかった。しかしこれらの論文は、75 歳の女性のみをランダムに抽出した検討<sup>10)</sup>、比較対照の非糖尿病群にリウマチ疾患や炎症性腸疾患、悪性腫瘍など既知の易骨折性疾患を含む検討<sup>11)</sup>、男女まとめて骨折危険度を検討したものであり、有意な結論が得られなかった可能性がある。Holmberg ら<sup>12)</sup> は地域住民ベースの約 33,000 名規模の前向き調査で、軽微な外力による骨折に最も関係した因子は男女とも糖尿病であり、骨折部位別の検討において、女性の椎体骨折に対する最も強い危険因子が糖尿病である(OR 3.56 (95%CI: 1.75-7.23)) ことを明らかにしている。我々は 2 型糖尿病患者(50 歳以上の男性:167 名、閉経後女性 137 名)を対照群(50 歳以上の男性 76 名、閉経後女性 622 名)と比較して、既存椎体骨折が、年齢、身長、体重および腰椎 BMD の調整後において有意に糖尿病の存在と関連することを報告している(投稿中)。現在のところ糖尿病が椎体骨折の危険因子であることは確定的ではないものの、その可能性を示唆する報告が散見されるに至っている。

## 3. その他の部位の骨折

軽微な外力による大腿骨頸部と椎体以外の骨折部位として、前腕遠位端、上腕骨近位端、距骨、足骨および非椎体骨の報告がある。Janghorbani ら<sup>3)</sup> は 8 論文から検討し、最も不均一性の高い 1 論文を除いて全骨(OR 1.3(95%CI: 1.1-1.5))と足骨骨折(OR 1.3(95%CI: 1.1-1.7))の骨折危険度が有意に高いことを報告している。

## 2 型糖尿病の骨脆弱性亢進の機序

これまで上述した報告により、2 型糖尿病では骨密度が対照群よりも高値であるにもかかわらず骨折危険度が高いと考えられるが、その機序は完全には明らかになってはいない。糖尿病網膜症や神経障害、低血糖などの糖尿病合併症



13-15)が転倒頻度を増加させ、骨折危険度を高めているとの報告がある。しかし転倒と骨密度を含む多因子で調整後も骨折危険度が高いこと<sup>16)</sup>からは、転倒やBMD以外の因子が骨折危険度を高めている可能性がある。我々は転倒歴のない150名の2型糖尿病女性と716名の正常対照群において椎体骨折の有無で腰椎BMDを比較した。2型糖尿病女性群では椎体骨折の有無でBMD Z値に差がなく、ROC解析による椎体骨折に対する腰椎BMDのCut-off値が対照群より高値かつ検査の感度・特異度が低いこと<sup>17)</sup>から、骨密度では現せない骨脆弱性の存在、すなわち骨質の低下が骨脆弱性に関与していることを明らかにした。近年骨質に影響を及ぼす因子として注目を浴びているものにPentosidineがある。Pentosidineは糖化終末物質(advanced glycation end-products; AGEs)のひとつで、collagen架橋に影響を及ぼし骨強度を低下させる。斎藤ら<sup>18)</sup>は糖尿病自然発症ラットにおいて糖尿病発症直後より骨内Pentosidine含有量が増加し、BMDの低下がないにも関わらず骨強度が低下することを明らかにした。我々は2型糖尿病女性においてBMDや糖尿病合併症、既知の骨粗鬆症リスク因子等の調整後において、血清Pentosidine濃度が既存椎体骨折に対する独立した危険因子であることを明らかにした<sup>19)</sup>。このように2型糖尿病の骨密度非依存性の骨折危険度の増加の機序として骨質低下があり、少なくともその一部にPentosidineの関与が考えられている。

### 糖尿病治療薬の骨格への影響

糖尿病患者の骨折に対する相対危険度の増加が明らかになり、その骨脆弱性亢進に一部の糖尿病治療薬の関わりが指摘されている。

糖尿病の治療は糖尿病患者の病態に応じて、内因性インスリン分泌の低下が生じているものにはインスリン治療またはsulfonylurea剤に代表されるインスリン分泌刺激薬が選択され、一方インスリン抵抗性を有するものにはその改善作用のあるmetforminやthiazolidine系薬剤が投与される。Vestergaardらはデンマークの12万5,000名の骨折データと37万4,000名の対照群のデータを用いて、種々の因子で調整後においてsulfonylureaやmetforminの投与を受けているものは、全骨折に対する相対危険度が低値であることを報告した<sup>20)</sup>。Monamiらは1,945名の糖尿病患者のコホート研究において、insulin分泌刺激剤やmetformin使用者において有意な相対骨折危険度の増加がないことを報告した<sup>21)</sup>。一方インスリン使用者の骨折危険度が高いとの報告があるが<sup>22, 23)</sup>、交絡因子で未調整の結果であり、インスリンの影響を過大評価していると考えられおり、インスリン分泌刺激薬やmetforminは骨折に対して保護的に作用すると考えられている。

一方同じインスリン抵抗性改善薬に分類されるthiazolidine系薬剤は、閉経



後女性において骨密度を低下させ、骨折危険度を増加させる可能性が示唆されている。Kahn らは 4,360 名の糖尿病患者に対し metformin、glyburide(sulfonylurea 剤)および rosiglitazone を無作為割り付けし、単剤治療の無効となる期間を endpoint においた ADOPT 試験において、女性の rosiglitazone 群では他の治療群と比較して 2.18 倍骨折の相対危険度が高いことを報告した<sup>24)</sup>。2型糖尿病男性に対する thiazolidine 系の影響は不明であったが、160 名の 2型糖尿病男性において、rosiglitazone 投与群では、年齢の一致した非投与群と比較して有意に腰椎および大腿骨頸部の年間 BMD 低下率が高値であり<sup>25)</sup>、男性においても thiazolidine 系は骨折危険度を高める可能性が示唆されている。Thiazolidine 系薬剤は核内受容体型転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )の agonist で、骨髄の間質系細胞から骨芽細胞へ分化するマスター遺伝子である Runx2 の発現が低下し<sup>26-28)</sup>、脂肪細胞に分化を促進する PPAR $\gamma$ 等の遺伝子 mRNA の発現が増加<sup>29)</sup>した結果、脂肪細胞形成が促進される一方骨形成が低下し、骨密度が低下する機序が考えられている。これらの結果は主に rosiglitazone によるものであり、本邦で使用可能な pioglitazone の骨代謝に与える影響は不明である。

#### おわりに

以上メタ解析と著者らのデータを用いて 2型糖尿病の骨折危険度について概説した。2型糖尿病では対照群よりも骨密度が高いにもかかわらず、特に大腿骨頸部骨折の相対骨折危険度が高いことが明らかとなった。その骨脆弱性は BMD より骨質の低下に基づくと考えられ、AGEs のひとつである Pentosidine の関与が示唆されている。さらに糖尿病治療薬が BMD や骨折危険度に影響を及ぼすことも明らかとなってきた。本邦では高齢化が進む一方、糖尿病の有病率も増加していることから、糖尿病に起因する骨折者の増加が予測される。糖尿病治療薬の骨への影響を臨床検討し、その結果次第ではステロイド骨粗鬆症と同様に、骨折予防もしくは患者別に骨への影響を考慮して糖尿病治療薬の選択を考慮しなくてはならない時代がくることが予想される。

## Figure legends

### 図1 2型糖尿病と大腿骨頸部骨折危険度の関係

12 論文のメタ解析により、2型糖尿病は大腿骨頸部骨折に対する相対危険度は有意に高値である。棒線：95%信頼区間、四角：それぞれの論文の相対危険度、四角の大きさ：それぞれの論文の結果の重み付け。

文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年度版. 東京: ライフサイエンス出版, 2006.
- 2) Vestergaard P: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18: 427-444, 2007
- 3) Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, *et al*: Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166: 495-505, 2007
- 4) Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, *et al*: Osteoporosis in type II diabetes. *Acta Diabetol Lat* 24: 305-310, 1987
- 5) Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, *et al*: Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 14: 29-33, 1993
- 6) Barrett-Connor E, Holbrook TL: Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Jama* 268: 3333-3337, 1992
- 7) Weinstock RS, Goland RS, Shane E, *et al*: Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 4: 97-101, 1989
- 8) van Daele PL, Stolk RP, Burger H, *et al*: Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 122: 409-414, 1995
- 9) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, *et al*: Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 32-38, 2001
- 10) Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, *et al*: Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 16: 1506-1512, 2005
- 11) Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, *et al*: Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 18: 784-790, 2003
- 12) Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, *et al*: Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 17: 1065-1077, 2006
- 13) Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, *et al*: Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 8: 23-30, 1990
- 14) Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, *et al*: Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24: 1198-1203, 2001
- 15) Nelson DA, Jacobson SJ: Why do older women with diabetes have an increased

- fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 29-31, 2001
- 16) Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, *et al*: Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 3404-3410, 2006
  - 17) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, *et al*: Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* **80**: 353-358, 2007
  - 18) Saito M, Fujii K, Mori Y, *et al*: Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* **17**: 1514-1523, 2006
  - 19) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, *et al*: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 1013-1019, 2008
  - 20) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* **48**: 1292-1299, 2005
  - 21) Monami M, Cresci B, Colombini A, *et al*: Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* **31**: 199-203, 2008
  - 22) Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, *et al*: Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* **42**: 920-925, 1999
  - 23) Nicodemus KK, Folsom AR: Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* **24**: 1192-1197, 2001
  - 24) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al*: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* **355**: 2427-2443, 2006
  - 25) Yaturu S, Bryant B, Jain SK: Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* **30**: 1574-1576, 2007
  - 26) Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, *et al*: Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPAR $\gamma$ 2. *J Cell Biochem* **74**: 357-371, 1999
  - 27) Jeon MJ, Kim JA, Kwon SH, *et al*: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts. *J Biol Chem* **278**: 23270-23277, 2003
  - 28) Khan E, Abu-Amer Y: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  inhibits differentiation of preosteoblasts. *J Lab Clin Med* **142**:



29-34, 2003

- 29) Gimble JM, Robinson CE, Wu X. *et al* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* 50: 1087-1094, 1996

## ■ 臨床で役立つチアゾリジンの処方設計と副作用管理——④

2型糖尿病女性に対する  
骨折のリスクとその対応

山本 昌弘

島根大学医学部 内科学第一 助教

## Key Point

- 2型糖尿病患者では、対照群よりも骨密度が高いにもかかわらず大腿骨頸部および椎体骨折の相対危険度が高いことが明らかにされた。
- 2型糖尿病患者では、骨の材質特性が変化して骨質低下を招き骨脆弱性が亢進することが示唆されている。
- チアゾリジン系薬剤は、ほかの糖尿病治療薬より骨密度低下と骨折の相対危険度が高いことが臨床研究の副作用として報告されている。
- 2型糖尿病患者に対する骨粗鬆症治療薬の成績は限られており、ビスホスホネートは対照群と同等の骨量増加がある。

## はじめに

1948年Albrightにより、長期に血糖コントロールが不良の糖尿病患者では骨粗鬆症に至ることが報告され、糖尿病は続発性骨粗鬆症の一疾患と考えられている。わが国における糖尿病およびその予備軍と推定された人は約1,870万人にのぼり、今後糖尿病による続発性骨粗鬆症の増加が危惧される。糖尿病はインスリン分泌能の低下に起因する1型糖尿病と、インスリン抵抗性を背景に発症する2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus; DM)に大別される。近年のメタ解析により、1型糖尿病では対照群より骨密度(bone mineral density; BMD)が低値で、骨折危険度が高い

ことが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。一方DMはBMDが高値であるにもかかわらず骨折危険度が高いことが明らかとなった。本稿ではDMの骨脆弱性の特徴について、著者らのデータも交えて概説する。

## 2型糖尿病の骨密度

DM患者と対照群において、現在の標準的な測定法であるdual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法によるBMD値のメタ解析が行われた。DM患者の大腿骨頸部および椎体の推定BMD Z値(年齢を考慮したBMDの標準偏差値)は、非糖尿病患者よりも高値であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

## 2型糖尿病の骨折危険度

### 1 大腿骨頸部骨折

上述のメタ解析によりDM患者の大腿骨頸部骨折の相対危険度は1.38倍増加[95%信頼区間(CI):1.25~1.53]、年齢調整後においては1.7倍増加(95%CI:1.3~2.2)していることが明らかとなった<sup>1,2)</sup>。前述のBMDの結果をふまえると、DM患者はBMDが高いにもかかわらず大腿骨頸部骨折の危険度が高いことが見出された。

### 2 椎体骨折

一方DM患者における椎体骨折に対する報告は少なく、4論文のメタ解析では有意な骨折危険度の増加は見出されなかった<sup>1)</sup>。しかしこれらの論文は、リュウマチ疾患や炎症性腸疾患、悪性腫瘍など既知の易骨折性疾患を対照にした検討などが含まれており、有意な結論が得られなかった可能性がある。われわれは50歳以上の男性および閉経後女性で検討し、年齢、身長、腰椎BMDで調整後においてDMの存在が独立した既存椎体骨折の危険因子であることを明らかにした<sup>3)</sup>。

## 2型糖尿病の骨脆弱性亢進の機序

2000年の米国国立衛生研究所(NIH)のコンセンサス会議において、骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され、骨強度は「骨密度」と「骨質」の要因から構成されると報告された。

われわれはDM群では性別にかかわらず、ROC解析による椎体骨折に対するBMDのCut-off値が、対照群より高値かつ検査の感度・特異度が低いことを明らかにした<sup>3)</sup>。

DM患者ではBMDでは表せない骨強度低下の存在、すなわち骨質の低下が骨脆弱性に関与していることが示唆されている。

骨質は構造特性と材質特性から成り立つ。近年糖化終末物質(advanced glycation end-products; AGEs)の1つであるペントシジンが、骨基質に存在するコラーゲン間の架橋に影響し、材質特性が変化して骨強度が低下することが示され<sup>4)</sup>、われわれは血清ペントシジン濃度が閉経後DM女性の椎体骨折リスクを予測するマーカーになりうる可能性を提言した<sup>5)</sup>。

## 糖尿病治療薬の骨代謝への影響

糖尿病治療薬の骨代謝への影響が指摘されている。インスリン分泌刺激薬やメトホルミン投与は有意な相対骨折危険度の増加がないが、種々の因子で調整後において全骨折に対する相対危険度が低値であると報告されている<sup>6,7)</sup>。インスリン使用者の骨折危険度が高いとの報告もあるが、交絡因子で未調整であることから、その結果の解釈には注意が必要である。総じてインスリン分泌刺激薬やメトホルミンは、骨折増加に関与しないと考えられる。

一方チアゾリジン系薬剤は、骨密度を低下させ、骨折危険度を増加させる可能性が示唆されている。ABC studyにおいて、チアゾリジン系薬剤使用者は、未使用者に比較して全身のBMD計測による骨量が有意に減少していた<sup>8)</sup>。また糖尿病治療薬単剤が無効となる期間を主要観察項目にしたADOPT試験において、女性のロシグリタゾン(本邦未発売)群では、ほかの治療群と比較して2.18倍骨折の相対危険度が高いことが報告されている<sup>9)</sup>(表1上段)。一方DM男性の検討においても、年齢の一致した非投与群に比較してロシグリ



表1 糖尿病治療薬別の骨折部位と頻度

## ● ADOPT 試験

		ロシグリタゾン n (%)	メトホルミン n (%)	グリブライド n (%)
性別	男性	32 (3.95)	29 (3.36)	28 (3.35)
	女性	60 (9.30)	30 (5.08) *	21 (3.47) *
骨折部位	下肢	36 (5.58)	18 (3.05) **	8 (1.32) *
	上肢	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49) **
	胷性	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.17)

\* p < 0.01 : vs. ロシグリタゾン,  $\chi^2$ 検定. \*\* p < 0.05 : vs. ロシグリタゾン,  $\chi^2$ 検定

(文献9)より引用)

## ● PERISCOPE 試験

		ビオグリタゾン n (%)	グリメビライド n (%)	p
骨折		8 (3.0)	0 (0)	0.004
骨折部位	足部	2	0	
	上腕	2	0	
	下肢	2	0	
	腓骨	1	0	
	中手骨	1	0	
	頰	1	0	
	上肢	1	0	
	上肢	1	0	

(文献11)より引用)

タゾン投与群では、有意に腰椎および大腿骨頸部の年間BMD低下率が高値であり<sup>10)</sup>、男性においてもチアゾリジン系が骨折危険度を高める可能性が示唆されている。一方わが国で使用可能なビオグリタゾンの報告では、冠動脈狭窄の進行度を主要観察項目としたPERISCOPE試験の副作用報告において、グリメビライドに比して有意に骨折頻度が高かった<sup>11)</sup>(表1下段)。

脂肪細胞および骨芽細胞は、骨髄の間葉系細胞から分化して形成される。チアゾリジン系薬剤は核内受容体型転写因子(peroxisome proliferator-activated receptor gamma ; PPAR $\gamma$ )を刺激して、骨髄間質系細胞から骨芽細胞へ分化を調節するマスター遺伝子であ

るRunx2発現を低下させ<sup>12)</sup>、骨形成が低下して骨密度が低下する機序が考えられている。しかし表1に示すように、ロシグリタゾンやビオグリタゾン投与により、骨粗鬆症に好発する部位の骨折が増加しているわけではない。現在のところチアゾリジン系薬剤と脆弱性骨折との関連は確定的ではなく、骨折を主要観察項目とした臨床試験の成績をもって結論すべきものと考えられる。

## 2型糖尿病患者に対する骨粗鬆症治療

DMの骨脆弱性の病因である、低下した骨質を改善する骨粗鬆症治療薬は存在しない。