

## IV. その他話題の糖尿病合併症

## 骨粗鬆症

Osteoporosis

山本昌弘 杉本利嗣

Key words: 骨質, 椎体骨折, 終末糖化物質, ペントシジン, 骨密度

## はじめに

古く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が多いことが知られていた。近年メタ解析により1型糖尿病(T1DM)ならびに2型糖尿病(T2DM)のいずれも大腿骨頸部骨折リスクが高く<sup>1)</sup>、T2DMの存在は骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子であることが明らかにされ<sup>2)</sup>、糖尿病は骨粗鬆症のリスク因子であることが改めて確認された。

## 1. 病因・病態

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、骨粗鬆症は骨強度が低下して骨折しやすくなる骨格疾患で、骨強度は‘骨密度’と‘骨質’の要因から構成されると定義された<sup>3)</sup>。骨密度または骨質が低下すると骨折リスクが増加するが、T1DMおよびT2DMの骨粗鬆症の病態は、異なる点が存在する。

## a. 2型糖尿病と骨折

上述のメタ解析では、dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)法によるT2DMの骨密度は、対照群と比較して高値であり、骨折リスクは低いと予想されたが、実際には大腿骨頸部の骨折リスクは高値であった(0.77倍 vs. 1.38倍)<sup>1)</sup>。同様に我が国の50歳以上の男性および閉経後女性における椎体骨折に対する検討では、T2DM

の椎体、大腿骨頸部および橈骨遠位端のいずれの部位の骨密度も対照群より有意に高値であったが、多変量解析後において骨密度と椎体骨折の間に有意な相関を認めなかった<sup>2)</sup>。これらの結果は、T2DMでは骨密度非依存的に骨折リスクが増加しており、骨質低下により骨強度が低下していることを示している。

## b. 1型糖尿病と骨折

T1DMでは上述のメタ解析により、T2DMと異なり対照群より骨密度は低値であったが、骨密度から予測される以上に骨折リスクが高値であった(1.42倍 vs. 6.94倍)<sup>1)</sup>。インスリンが枯渇したT1DMでは、インスリンによる骨同化作用の低下、血清IGF-1やオステオカルシン低値に反映される骨形成の低下があり、思春期以前にT1DMを発症すると最大骨量が十分に獲得できず、骨量が低下する。これに加えて、インスリン分泌を枯渇させたT1DMモデルの動物実験では、骨量減少とともに、後述する骨内ペントシジン含有量の増加が観察されたことから、骨の材質特性低下も骨折リスクの増加に寄与していることが示されている<sup>4)</sup>。すなわちT1DMでは、骨密度低下と骨質低下の両者が合併して骨折リスクが増加していると考えられる。

## c. 終末糖化物質と骨質

糖尿病の骨強度は骨質の影響を強く受ける。骨質は骨の構造特性と材質特性から成り立つ。

Masahiro Yamamoto, Toshitsugu Sugimoto: Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

コラーゲンは骨の石灰化の土台を形成し、骨の材質特性を決定する重要な要素である。終末糖化物質(advanced glycation end-products: AGEs)は高血糖や加齢により増加し、コラーゲンに作用して骨の材質特性に影響を与える物質である。大腿骨頸部骨折者では、骨コラーゲン分画内にAGEsの一つであるペントシジンが非骨折者と比較して有意に増加している<sup>5)</sup>。自然糖尿病発症ラットでは、糖尿病発症直後から骨内ペントシジン含有量が増加し、骨密度の低下がないにもかかわらず骨強度が低下することが示された<sup>6)</sup>。この実験結果は、骨コラーゲン内ペントシジン含有量が骨密度とは独立した骨強度に影響する因子、すなわち骨質の中でも材料特性を反映する因子であることを示唆している。

AGEsの骨質に対する影響は次のように考えられている。ペントシジンはリジンとアルギニンとをペントースが架橋した構造を有し、高血糖や酸化ストレス亢進状態において、非酵素的に生成する。このような状態では、コラーゲン分子に存在するリジンやアルギニン残基はペントシジン合成に利用されやすく、生理的架橋形成部位以外でコラーゲン分子間が結合した‘過剰架橋’状態が生じる<sup>7)</sup>。このような状態ではコラーゲン線維は弾性を失い、曲げ強度が低下して骨強度が低下すると考えられている。またこのリジン残基は正常なコラーゲン架橋形成に必要であることから、ペントシジン形成で消費されると正常架橋形成数が減少し、全長の短いコラーゲン線維が形成され骨強度が低下することも考えられている。

#### d. 内因性分泌型終末糖化物質受容体と骨質

AGEsはこれを認識する受容体(receptor for AGE: RAGE)が存在する。RAGE knockoutマウスでは骨密度が増加することから、RAGEを介した骨強度低下の機序が想定される。内因性分泌型RAGE(endogenous secretory RAGE: esRAGE)は、細胞膜貫通部を欠き細胞外へ分泌される splicing variantで、細胞外でAGEsと結合し、細胞表面上のRAGEにAGEsが結合することを阻害する‘おとり受容体’である。T2DM

において性別にかかわらず、esRAGE低値、またはリガンドであるAGEsに対し相対的にesRAGEが不足すると、骨密度とは独立して椎体骨折リスクが高くなることが示され<sup>8)</sup>、RAGEを介する骨質低下機序の存在が示唆されている。

## 2. 診 断

### a. 骨量に基づく骨粗鬆症の診断

現在のところ糖尿病を含め続発性骨粗鬆症に対する個別の骨粗鬆症の診断基準は存在しない。骨量低下に起因する骨強度低下の有無を評価するために、原発性骨粗鬆症の診断基準に従って<sup>9)</sup>、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折(脆弱性骨折)の病歴の有無を聴取し、骨密度検査を行う。4cm以上の身長短縮は椎体骨折の可能性が高いので、胸腰椎2方向の脊椎X線撮影を行い椎体骨折の判定基準<sup>10)</sup>に従い椎体骨折の有無を診断する。一般に糖尿病患者、とりわけ男性は椎体の骨棘や腹部大動脈の石灰化が骨密度計測値に影響するため、腰椎に加えて大腿骨近位部の骨密度測定を行い骨量低下の有無の判断をすることが望ましい。‘脆弱性骨折’がない場合、1)骨密度値が若年成人平均値(young adult mean: YAM)の70%未満であるならば‘骨粗鬆症’、2)YAM 70-80%ならば‘骨量減少’と診断する。‘脆弱性骨折’を有する場合には、骨密度値がYAMの80%未満であれば骨粗鬆症と診断する。

### b. 骨折リスクによる治療介入者の選別

原発性骨粗鬆症には、診断基準とは別に臨床的危険因子の保有に基づき治療介入を決定する薬物治療開始基準がある。骨量減少症と診断された患者は、骨粗鬆症患者よりも骨折リスクは低いものの罹患者数が多いため、実際の骨折発生数は骨粗鬆症患者よりも多い。脆弱性骨折を予防し生活の質の維持改善を図るため、閉経後女性または50歳以上の男性の骨量減少患者で、WHOのメタ解析で同定された過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴など臨床的骨折危険因子を有する者は、骨粗鬆症の診断基準を満たしていなくとも薬物治療の開始が推奨されている。このWHOのメタ解析

IV

その他話題の糖尿病合併症

表 1 閉経後 2 型糖尿病女性におけるベントシジンと骨折の関係(文献<sup>10,11</sup>より改変)

	OR(95 %CI)	p
椎体骨折		
血清ベントシジン <sup>10)</sup>	2.50*(1.09-5.73)	0.030
尿中ベントシジン <sup>11)</sup>	5.93*(2.08-16.94)	0.001
臨床骨折		
尿中ベントシジン <sup>11)</sup>	1.42*(1.10-1.83)	0.007

\*多変量調整後、血清ベントシジンが 1SD 増加したときの骨折の相対危険度

†多変量調整後、log(尿中ベントシジン)が 1SD 増加したときの骨折の相対危険度

では、ステロイド使用と関節リウマチが臨床的危険因子に選択されている。近年糖尿病患者の骨折に関するデータが急速に蓄積されてきており、今後糖尿病が臨床的危険因子と見なされるときがくると思われる。

#### c. 骨質に基づく骨折リスクの評価

糖尿病患者の骨粗鬆症は骨質低下を特徴とするが、現在のところ確立された骨質評価法は存在しない。骨代謝マーカーを用いた骨代謝回転の評価は、現在日常診療で利用可能な骨質評価法であるが、T2DM の椎体骨折判別に有用ではない<sup>2)</sup>。一方血液中のベントシジン濃度は骨内含量と正相関し、T2DM 閉経後女性では多変量調整後において、血清ならびに尿中ベントシジン濃度が増加すると椎体骨折および臨床骨折リスクが増加することが明らかにされた<sup>10,11)</sup>(表 1)。これらの結果は、ベントシジンが材質特性を反映した骨質マーカーとなりうる可能性を示唆しており、糖尿病における骨折リスク評価法の有力な候補と考えられる。しかし骨粗鬆症診断目的にベントシジンを保険診療で測定することは認可されておらず、日常診療で利用できる骨質評価法の確立は今後の課題である。

#### d. 糖尿病治療薬と骨折リスク

糖尿病治療薬の骨代謝への影響が指摘されている。住民ベースの検討により、インスリン分泌刺激薬やメトホルミン投与による骨折リスクは増加がない、または低下すると報告されている。インスリン使用者の骨折リスクについては

意見が分かれている。一方 1 年以上のチアゾリジン誘導体服用者では、性別にかかわらず、腰椎および大腿骨頸部の骨密度が低下し、女性では全骨折リスクが増加することがメタ解析で明らかとなった<sup>12)</sup>。若年者では足部や下肢長幹骨骨折のような非脆弱性骨折が増加したが、高齢者では大腿骨頸部骨折および椎体骨折のような骨粗鬆症と関係の深い骨折が増加することが示されている。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 $\gamma$ ) の agonist であり、骨髄の間葉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 の発現を低下して<sup>13)</sup>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と考えられている。

### 3. 治療

糖尿病患者を対象にした骨粗鬆症治療薬の臨床成績は限られており、現在の知見からは、対照群と同等の骨密度増加効果のあるビスホスホネートが糖尿病患者の骨粗鬆症治療において第一選択になるものと思われる。

糖尿病患者の骨粗鬆症の病態からは、骨質改善作用のあるものが適していると考えられる。実験的に高ホモシステイン血症を誘導して作製された骨量低下のない骨質低下モデルにおいて、ラロキシフェン投与は骨内ベントシジン含有量が低下し骨強度が増加することが示されており<sup>14)</sup>、糖尿病患者の骨折防止効果を有することが期待される。

骨折の予防には糖尿病治療薬の選択も重要である。米国糖尿病協会および欧州糖尿病学会は 2 型糖尿病患者治療において、ピオグリタゾンを骨量減少のない患者に対して処方するよう推奨した<sup>15)</sup>。これに加えて、私見ではあるが、原発性骨粗鬆症において骨密度とは独立した骨折の危険因子として同定されている、高齢、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用歴、骨折家族歴、運動不足および易転倒性の有無を考慮して糖尿病治療薬を選択することが、骨折リスクの増加抑制に重要と思われる。

## ■ 文 献

- 1) 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.
- 2) Yamamoto M, et al: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24: 702-709, 2009.
- 3) Anonymous: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285: 785-795, 2001.
- 4) Silva MJ, et al: Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* 24: 1618-1627, 2009.
- 5) Saito M, et al: Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 17: 986-995, 2006.
- 6) Saito M, 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.
- 7) 斎藤 充: 骨粗鬆症治療薬の骨材質特性への効果. *CLINICAL CALCIUM* 18: 364-372, 2008.
- 8) Yamamoto M, et al: Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 2263-2268, 2009.
- 9) 折茂 肇ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準. *日骨代謝会誌* 18: 76-82, 2001.
- 10) Yamamoto 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.
- 11) Schwartz AV, et al: Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2380-2386, 2009.
- 12) Loke YK, et al: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180: 32-39, 2009.
- 13) Jeon MJ, 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.
- 14) Saito M, et al: Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int* 21: 655-666, 2010.
- 15) Nathan DM, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31: 173-175, 2008.

## IV

その他話題の糖尿病合併症

## 臨床

## 2. 生活習慣病の骨折リスクと骨質

Fracture risk and bone quality in patients with lifestyle-related disease

山本 昌弘

Masahiro Yamamoto(助教) / 島根大学医学部内科学講座内科学第一

key words

生活習慣病  
糖尿病  
骨質  
ペントシジン

代表的な生活習慣病である糖尿病や高血圧症では骨折リスクが高い。特に糖尿病では骨密度で予測される以上に骨折の相対危険度が高く、骨強度の低下に骨質がかかわっている。近年、骨質を反映するマーカーとして終末糖化物質のペントシジンが注目されている。その他の生活習慣病のなかにも骨密度とは独立して骨強度に影響するものがある。今後、これらと骨質とのかかわりや、骨強度に対する寄与度を明らかにしてゆく必要がある。

## はじめに

厚生労働省によると生活習慣病は「食習慣、運動習慣、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」と定義され、さまざまな疾患が含まれる。近年、糖尿病や高血圧症では骨折リスクが高いことが明らかとなり、特に糖尿病では骨質の劣化が骨強度の低下にかかわりがあることが明らかとなった。本稿では代表的な生活習慣病を中心に、各疾患の骨折リスクならびに、その骨強度に対する骨質のかかわりについて現在の知見を概説する。

## 糖尿病と骨折リスク

糖尿病の病型は、インスリン分泌低下を主体とする1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus : T1DM)と、インスリン抵抗性を背景とする2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus : T2DM)に大別される。メタ解析によれば dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法による T2DM 患者の大腿骨頸部および椎体の骨密度(bone mineral density : BMD)の Z 値は、非糖尿病患者よりも高値であり、BMD から推定される骨折リスクは低いと予測されたが、大腿骨頸部骨折の相対危険度が高いことが示された<sup>1)</sup>。我々は椎体骨折に対して検討を行ったところ<sup>2)</sup>、T2DM は年齢、体格指数(body mass

index : BMI)、腰椎 BMD とは独立した椎体骨折の危険因子であること、T2DM 群は有意に対照群より BMD が高く、その椎体骨折は BMD では予測できないことを明らかにした(表1)。骨強度は BMD と骨質で規定されることから<sup>3)</sup>、T2DM では骨質が低下して骨脆弱性が亢進していると考えられる。

骨質は骨の構造特性と材質特性から構成される。骨代謝マーカーを用いた骨代謝回転の評価は、現在一般臨床で利用可能な材質特性を反映する骨質評価法であるが、T2DM 患者における椎体骨折の判別に有用ではなかった<sup>2)</sup>。近年、加齢や糖尿病により増加する終末糖化物質(advanced glycation end-products : AGEs)の一つであるペントシジンが、骨の材質特性を反映した

表1 年齢, BMI で補正後の椎体骨折と各部位の骨密度の関係

女性				男性			
対照群				対照群			
独立変数	OR	(95% CI)	P	独立変数	OR	(95% CI)	P
L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.20	(0.14-0.29)	0.001	L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.25	(0.09-0.71)	0.009
大腿骨頸部	0.34	(0.26-0.46)	0.001	大腿骨頸部	0.17	(0.05-0.61)	0.006
橈骨遠位1/3	0.36	(0.27-0.47)	0.001	橈骨遠位1/3	0.23	(0.08-0.65)	0.006
2型糖尿病				2型糖尿病			
L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.95	(0.62-1.44)	0.793	L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.84	(0.60-1.20)	0.343
大腿骨頸部	1.11	(0.70-1.75)	0.659	大腿骨頸部	0.90	(0.62-1.29)	0.557
橈骨遠位1/3	1.01	(0.63-1.62)	0.960	橈骨遠位1/3	1.16	(0.81-1.67)	0.408

対照群では各部位の骨密度は有意に椎体骨折と関係し、各部位の骨密度が1標準偏差 (SD) 増加すると椎体骨折の危険率が約1/5に低下するのに対し、2型糖尿病群では性別や骨密度の測定部位にかかわらず椎体骨折と有意な相関がみられなかった。

(文献2)より改変)

骨脆弱性の指標として有用である可能性が示されている。Saitoらは、自然糖尿病発症ラットにおいて、糖尿病発症直後から骨コラーゲン内のペントシジン含有量が増加すること、ならびにBMDの低下がないにもかかわらず、骨強度が低下することを示し、糖尿病の骨脆弱性亢進が骨の材質特性低下によることを明らかにした<sup>9)</sup>。骨内ペントシジン含有量は血液中のペントシジン濃度と正相関することから<sup>9)</sup>、我々は糖尿病性腎症のないT2DM患者の血清ペントシジン濃度を測定し、椎体骨折との関係を検討した。閉経後女性において、BMDやHbA1c、腎機能、糖尿病合併症の有無などは独立して、血清ペントシジン濃度の増加は椎体骨折リスクの増加と関連することを見出した<sup>6)</sup>。尿を用いた検討でも臨床骨折ならびに椎体骨折と関係することが確認され<sup>7)</sup>、ペントシジン濃度の測定は骨の材質特性を反映したマーカーと

表2 多変量解析後における2型糖尿病患者のペントシジン濃度と骨折の関係

	OR	(95% CI)	P
椎体骨折			
血清ペントシジン	2.50	(1.09-5.73)	0.030
尿中 log (ペントシジン)	5.93	(2.08-16.94)	0.001
臨床骨折			
尿中 log (ペントシジン)	1.42	(1.10-1.83)	0.007

血清ならびに尿中ペントシジン濃度の増加は、有意に骨折と相関する。

なり得る可能性がある(表2)。

一方T1DMはT2DMと異なりBMD Z値は低値だが、BMDにより推計される骨折リスク以上に大腿骨頸部骨折の相対危険度が高く<sup>1)</sup>、骨質低下の関与が想定されていた。インスリン分泌を枯渇させたT1DMモデルの動物実験では、骨量減少に加えてペントシジンの骨内含有量の増加を伴い骨強度が低下していたことから、その骨脆弱性亢進に材質特性の低下が関与していることが示された<sup>9)</sup>。

以上のように糖尿病では、その病型にかかわらず骨折リスクが高く、その機序として骨コラーゲンの材質特性低下による骨質低下が骨脆弱性をもたらしていると考えられる。

### 高中性脂肪血症と骨折リスク

脂質異常症は高LDL血症、低HDL血症および高中性脂肪血症に分類される。このなかで中性脂肪(triglyceride: TG)と骨折との関連が報告されている。

Yamaguchiらは214名の閉経後女性においてTGと骨折との関係を検討した<sup>9)</sup>。年齢、閉経後年齢、BMIおよび体脂肪組織の割合(% fat)による補正後において、TGとBMDには有意な相関を認めなかったが、TGが低下すると椎体骨折の相対危険度が増加することを見出した。同様に1,176名の閉経後白人女性を対象とした大規模研究では、年齢、閉経後年数、BMI、% fat、喫煙、身体活動性などによる補正後において、椎体骨折あり群では骨折なし群に比較して有意にTGが低値であった<sup>10)</sup>。この2つの報告では、TGと骨折との関係の検討においてBMDを補正因子に加えておらず、TGがBMDと独立して骨折に関与する因子であるかを直接的に明示していない。しかしこれらの報告では、TGはBMDと相関がないことを提示しており、低TG血症はBMDと独立して骨折に関与することが示唆された。

以上のように閉経後女性では、TGはBMDと相関がなく、低TG血症はBMDとは独立した骨折の危険因子と考えられる。

### 高血圧症と骨折リスク

Vestergaardらは住民ベースのcase-control研究により、降圧剤を含む種々の内服薬、飲酒や喫煙などの生活習慣などによる調整後において、高血圧症は大腿骨頸部骨折の危険因子であることを示した<sup>11)</sup>。しかし、この報告ではBMDで調整した結果の提示はなく、高血圧症がBMDとは独立した骨折危

険因子、すなわち骨質に影響を与える因子かどうかは明らかにされていない。また、降圧剤投与による血圧低下に関連した転倒頻度の増加が考えられるが、このような骨外因子の骨折に対する影響は検討されていない。

以上のように高血圧症は骨折リスクの増加と関係するが、その骨強度の低下に対する骨質の関与は不明である。

### 体脂肪量・内臓型肥満と骨折リスク

肥満は骨への加重が増え、BMDを増加させて骨折リスクを低下させることが古くから知られている<sup>12)~14)</sup>。身体組成は脂肪組織と筋肉組織に二分されるが、DXAで測定された% fatの増加は、体重を含む多変量解析後においてBMDと負に相関することが明らかにされた<sup>15)16)</sup>。さらに% fatの増加は、男性および閉経前女性において全身骨BMDとは独立して非椎体骨折リスクの増加に関係することが報告されている<sup>16)</sup>。我々はT2DM男性において、% fatや内臓脂肪面積の増加とBMDおよび椎体骨折の関係について検討したところ<sup>17)</sup>。前述の結果と同様に、体重の補正後において、% fatや内臓脂肪面積はBMDと負に相関することを見出した。一方、椎体骨折に対する検討では、多変量解析後において% fatは有意な関係を認めなかったが、内臓脂肪面積の増加は、BMDとは独立して椎体骨折リスクの低下と関係することを明らかにした。

脂肪組織と骨組織をつなぐ因子としてアディポネクチン(Adipo)がある。

Adipo欠損マウスでは、骨量および骨強度が増加することが知られている<sup>18)</sup>。我々はT2DM男性においてAdipoと骨折の関係について検討したところ、多変量解析による補正後において、血清Adipo濃度の増加が椎体骨折リスクの増加と関係することを報告した<sup>19)</sup>。この研究ではBMDを調整因子に加えておらず、血清Adipo濃度がBMDと独立して骨強度に影響する因子であるかを明示していない。しかし、内臓脂肪の増加は血清Adipo濃度の低下と関係することから<sup>20)</sup>、前述の内臓脂肪面積増加による椎体骨折リスクの低下において血清Adipo濃度が関与しているものと考えられる。

% fatや内臓脂肪面積の増加は、いずれもBMDと独立した骨折リスクの増加および低下と関係する因子であり、骨質との関連が推測される。脂肪組織の骨強度に対する影響は、脂肪分布や糖尿病の有無など基礎疾患の影響を受ける可能性があり、今後も詳細な検討が必要である。

### まとめ

以上、代表的な生活習慣病における各々の骨折リスクについて概説した。これらのなかで糖尿病の骨強度は材質特性低下による骨質低下の影響を強く受けることが示唆された。中性脂肪や体脂肪量のように、生活習慣病に関連した病態のなかにはBMDとは独立して骨強度に影響するものがあり、今後これらと骨質とのかわりや骨強度に対する寄与度を明らかにしてゆく必要

があると思われる。

文献

- 1) 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
- 2) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al : Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* **24** : 702-709, 2009
- 3) Anonymous : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* **285** : 785-795, 2001
- 4) 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
- 5) Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al : Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* **1043** : 710-717, 2005
- 6) 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
- 7) Schwartz AV, Garner P, Hillier TA, et al : Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 2380-2386, 2009
- 8) Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, et al : Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* **24** : 1618-1627, 2009
- 9) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al : Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* **49** : 211-217, 2002
- 10) Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al : Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women ; serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* **18** : 505-512, 2007
- 11) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L : Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int* **84** : 103-111, 2009
- 12) Edelstein SL, Barrett-Connor E : Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* **138** : 160-169, 1993
- 13) Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ : Bone mineral density in elderly men and women ; results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* **7** : 547-553, 1992
- 14) Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA : Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women ; the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* **13** : 1458-1467, 1998
- 15) Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al : Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 1640-1646, 2007
- 16) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al : Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* **83** : 146-154, 2006
- 17) Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al : Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* **45** : 174-179, 2009
- 18) Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al : *In vitro* and *in vivo* effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* **150** : 3603-3610, 2009
- 19) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al : Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* **160** : 265-273, 2009
- 20) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al : Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257** : 79-83, 1999

山本 昌弘 (Masahiro Yamamoto)

1996年 島根医科大学卒業 同 第一内科入局  
 加藤 譲教授のもと下垂体疾患および糖尿病の  
 研修  
 2004年 杉本利嗣教授着任後より糖尿病の骨代謝の研究に  
 従事  
 資格：日本内分泌学会専門医，日本糖尿病学会専門医





