

## I. 骨質評価の重要性

骨密度と骨強度

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度測定は本邦においてもっとも多用される骨強度評価のツールと考えられるが、骨密度は必ずしも骨強度を正確に反映しているわけではない。閉経後原発性骨粗鬆症女性においてラロキシフェンによる骨粗鬆症治療は、腰椎骨密度の増加は2.5%前後と軽微であるにもかかわらず、対照群に比較して椎体骨折の相対危険度は40%減少<sup>2)</sup>、骨密度増加以上に骨折防止作用があることが知られている。続発性骨粗鬆症であるステロイド骨粗鬆症では、骨密度で予測される以上に椎体骨折が発生し<sup>3)</sup>、骨密度では椎体骨折は予期できないことが明らかにされた<sup>4)</sup>。2型糖尿病では、メタ解析により骨密度が対照群よりも高値であるにもかかわらず大腿骨頸部骨折が増加することが示されている<sup>5),6)</sup>。2型糖尿病患者の椎体骨折においても、われわれの検討により対照群より骨密度が高いにもかかわらず既存骨折率が高いことが明らかとなった<sup>7)</sup>。

骨質を評価

これらの結果は、骨密度では表せない骨脆弱性の存在、すなわち骨質の低下により骨強度が低下している場合があり、骨質を評価することが重要であることを示唆している。

## II. 骨の材質特性とペントシジン

構造特性

材質特性

コラーゲン

骨質は構造特性と材質特性によって構成され、前者には骨の大きさ、骨形態、微細骨構造が、後者にはコラーゲン、石灰化度および微小骨折 (micro-damage) が含まれる<sup>8)</sup>。このうちコラーゲンは骨基質の有機成分の90%を占めることから、骨の材質特性に大きな影響を及ぼしている。コラーゲン線維は、骨芽細胞内で3本螺旋を形成したプロコラーゲンが細胞外に分泌され、プロペプチドが切断された後、リジン酸化酵素により遺伝的に規定された部位でプロコラーゲン同士が架橋形成して形成される。

ペントシジン

AGEs

一方ペントシジンは、高齢者のヒト細胞外基質から発見された、ペントースとアルギニンおよびリジンが反応した構造を有する終末糖化物質 (advanced glycation end-products; AGEs)<sup>9)</sup> の一つで、高血糖状態や酸化ストレスの増加により非酵素的に生成され、蛋白間の架橋形成能を有すると考えられている物質である。近年骨内に存在するAGEsが骨代謝に影響を及ぼすことが見出されている。

ペントシジンと骨強度

ペントシジンと骨強度に関するいくつかの知見が得られている。高齢者では皮質骨内のペントシジン含有量が増加し、生体力学的試験により骨内ペントシジン含有量の増加が骨強度の低下と関連することが知られている<sup>10)</sup>。実際に

Saitoらは、大腿骨頸部骨折患者では対照群より骨内ペントシジン含有量が増加していることを見出している<sup>11),12)</sup>。

さらにSaitoらは、自然糖尿病発症ラットにおいて、骨コラーゲン内ペントシジン含有量が骨質と関連しうる可能性を提示した<sup>13)</sup>。このラットでは糖尿病発症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3点曲げ試験において骨強度が低下することを明らかにした<sup>13)</sup>。この結果は、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であること、すなわち骨質のうち材質特性を反映する因子であることを示唆している。

材質特性を反映

ペントシジンがどのように骨強度に影響を及ぼしているかは明らかではない。その骨脆弱性を招く機序として、ペントシジンの架橋形成性の特性から、遺伝的に規定された特定の部位以外でプロコラーゲン間を連結して過剰架橋状態を招き、骨はしなやかさを失い脆弱性が増す可能性が考えられている<sup>14)</sup> (図1)。その他の機序として、ペントシジン生成にはリジンを必要とすることから、正常なコラーゲン架橋形成に必要なリジン残基がペントシジン形成で消費されることにより、架橋数が少なく全長が短いコラーゲン線維が形成され<sup>15)</sup> 骨強度

骨脆弱性の機序

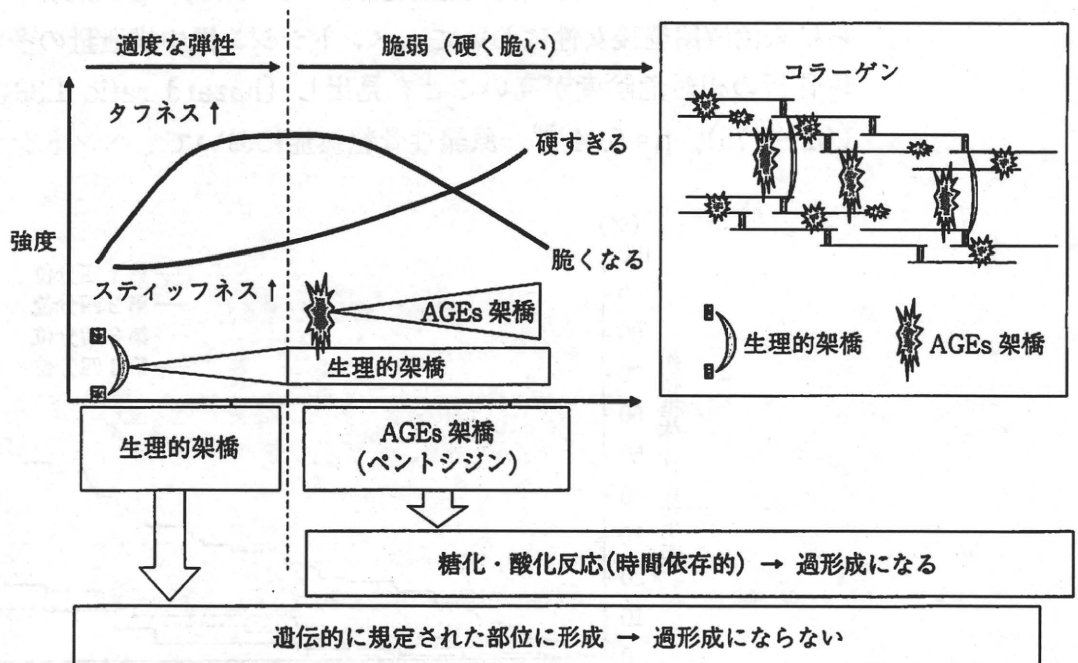


図1 コラーゲンの架橋形成と材質特性

コラーゲンの分子間架橋は、遺伝的に規定された部位で細胞外に分泌されたプロコラーゲン同士が架橋形成して形成される(生理的架橋)。これに加えて、それ以外の部位でAGEs(ペントシジン)がプロコラーゲン間に結合して過剰架橋状態になると、骨はしなやかさを失い脆弱性が増す可能性がある。

〔斎藤 充: Clin Calcium 18: 364-372, 2008<sup>14)</sup>より改変〕

が低下することが想定されている。

### Ⅲ. 骨折危険予測マーカーとしてのペントシジン

このようにペントシジンはコラーゲンの材質特性を反映する骨折予測因子となりうる可能性が示されたが、骨内ペントシジン含有量を測定するには骨生検などの侵襲的検査を必要とするため、日常臨床での利用は困難と考えられていた。しかし近年、血液中のペントシジン濃度が骨内含有量と正相関することが明らかとなり<sup>16)</sup>、その血中濃度が骨折の予測マーカーとして応用できる可能性がある。

血液中のペントシジン濃度  
骨折の予測マーカー  
—  
2型糖尿病

2型糖尿病は椎体骨折の相対危険度が高いにもかかわらずその骨折危険度は骨密度には反映されないことから<sup>7)</sup>、骨質低下に基づく骨強度の低下が予想されていた。一方、2型糖尿病の血液中のペントシジン濃度は対照群より高いことが知られている<sup>17)</sup>。そこでわれわれは血液中のペントシジン濃度が骨質低下を反映して高値を呈していることを想定し臨床的検討を行った。閉経後2型糖尿病女性では、HbA1cや腎機能、糖尿病合併症の有無などの調整後において血清ペントシジン濃度が増加すると椎体骨折の相対危険度が高まることを見出した〔odds ratio 2.50 (95%信頼区間 1.09~5.73),  $p=0.030$ 〕<sup>18)</sup>。一方 Shirakiらは未治療閉経後女性において、ペントシジン尿中排泄量の多い群では新規椎体骨折の相対危険度が高いことを見出し〔hazard ratio 1.33 (95%信頼区間 1.01~1.76),  $p=0.04$ 〕<sup>19)</sup>、原発性骨粗鬆症においてもペントシジンが椎体骨折

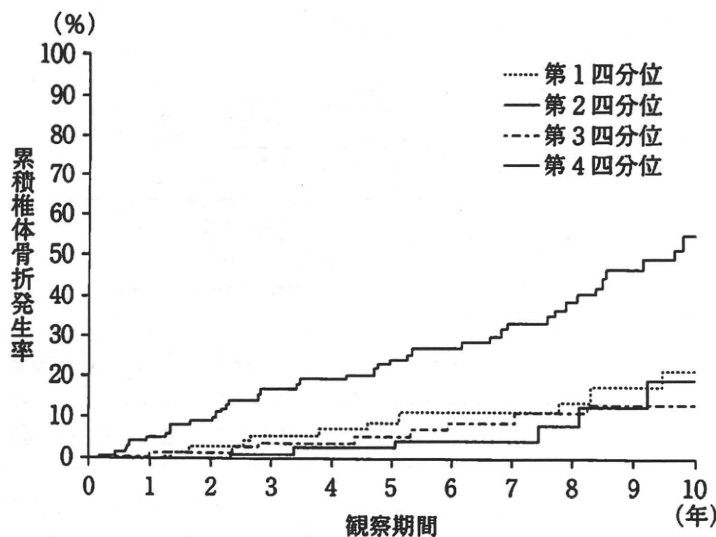


図2 尿中ペントシジン排泄量と累積椎体骨折発生率

尿中ペントシジン排泄量がもっとも高い第4四分位では、他の四分位よりも累積椎体骨折発生率が有意に早く高くなる。

〔Shiraki M, et al : J Bone Miner Metab 26 : 93-100, 2008<sup>19)</sup> より改変〕

の予測因子として利用できることを明らかにした (図 2)。

これらの臨床的検討により、ペントシジンの血液または尿中濃度は椎体骨折と関連する因子であることが示され、前項の検討からその値は骨質低下を反映した指標であると考えられた。

#### IV. 骨・血管連関の説明因子としてのペントシジン

骨・血管連関

以前より骨粗鬆症の有病率が高い地域では、動脈硬化が多いことが観察されており、骨粗鬆症と動脈硬化・血管石灰化が密接に関係する「骨・血管連関」という概念が提唱されている。ペントシジンは骨脆弱性のみならず、動脈硬化・動脈石灰化と関係することが報告されている。2型糖尿病において動脈硬化指標である内頸動脈の内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) は、腎機能で調整後において血清ペントシジン濃度と正相関<sup>17)</sup> し、一方末期腎疾患患者の大動脈壁中膜の石灰化沈着はペントシジン沈着部位と一致する<sup>20)</sup> ことが報告されている。このようにペントシジンは動脈硬化の成立機序として骨代謝との関わりを示唆する「骨・血管連関」を説明しうる因子である可能性が考えられる。

内膜中膜複合体厚

#### おわりに

骨密度で骨脆弱性の評価が困難である2型糖尿病の動物実験モデルおよび臨床検討により、ペントシジンが骨折と関係することから、その値は骨質低下を表していると考えられる。血液中のペントシジン濃度は骨コラーゲン含有量と正相関することから、その血液濃度は骨質を反映したマーカーになることが示唆された。骨強度は骨密度と骨質から構成されることから、骨密度測定とペントシジン測定を組み合わせることで、より精度の高い骨折予測が可能となることが考えられ、今後の検討が望まれる。

#### 文 献

- 1) Anonymous : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001
- 2) Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 23 : 524-528, 2002
- 3) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. Osteoporos Int 13 : 777-787, 2002
- 4) Hayashi K, Yamamoto M, Murakawa Y, et al : Bone fragility in male glucocorticoid-induced osteoporosis is not defined by bone mineral density. Osteoporos Int 2009 (in press)
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al : Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24 : 702-709, 2009
- 8) Felsenberg D, Boonen S : The bone quality framework : determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 27 : 1-11, 2005
- 9) Sell DR, Monnier VM : Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 264 : 21597-21602, 1989
- 10) Wang X, Shen X, Li X, et al : Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 31 : 1-7, 2002
- 11) Saito M, Fujii K, Soshi S, 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
- 12) Saito M, Fujii K, Marumo K : Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int* 79 : 160-168, 2006
- 13) 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
- 14) 斎藤 充 : 骨粗鬆症治療薬の骨材質特性への効果. *Clin Calcium* 18 : 364-372, 2008
- 15) Dominguez LJ, Barbagallo M, Moro L : Collagen overglycosylation : a biochemical feature that may contribute to bone quality. *Biochem Biophys Res Commun* 330 : 1-4, 2005
- 16) 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
- 17) Yoshida N, Okumura K, Aso Y : High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 54 : 345-350, 2005
- 18) 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
- 19) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al : Non-enzymatic collagen cross-links induced by glycoxylation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 26 : 93-100, 2008
- 20) Sakata N, Noma A, Yamamoto Y, et al : Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1601-1609, 2003

*Summary*

**Pentosidine as candidate for bone quality marker associated with fracture risk**

Masahiro Yamamoto\*

Bone strength reflects the integration of bone mineral density and bone quality, the latter of which consists of both structural properties and material properties. Increases in quantities of pentosidine in bone collagen deteriorate bone strength, suggesting that high levels of pentosidine in bone lead to fragility. Blood levels of pentosidine are correlated with bone content. Blood and urinary levels of pentosidine are associated with increased risk of vertebral fractures in patients with postmenopausal type 2 diabetes and primary osteoporosis. These results suggested that blood or urinary levels of pentosidine are useful markers for predicting the risk of vertebral fractures.

*Key words* : bone quality, pentosidine, type 2 diabetes mellitus, vertebral fractures, bone mineral density

\* *Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine*

## 糖尿病患者の骨粗鬆症・骨折をめぐる話題

*Topics on osteoporosis and bone fractures in patients with type 2 diabetes*



山本 昌弘 杉本 利嗣\*  
YAMAMOTO Masahiro SUGIMOTO Toshitsugu

経口糖尿病治療薬のすべて

Key words 2型糖尿病 骨折 骨質 ベントジジン チアソリジン

1948年 Albright により、糖尿病と骨粗鬆症の関係が報告され、近年のメタ解析により1型糖尿病(T1DM)および2型糖尿病(T2DM)のいずれも骨折の相対危険度が高いことが明らかとなった。また一部の糖尿病治療薬では骨折が増加すると報告され、糖尿病と骨代謝の関連が注目されている。そこで本稿では主に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。



### 糖尿病と骨折

メタ解析により1型糖尿病(T1DM)では、対照群より dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度(bone mineral density ; BMD)が低値で、相対骨折危険度が高いことから<sup>1)2)</sup>、T1DMにおける骨脆弱性にはBMD低下が関わっていると考えられる。インスリンは骨同化作用を有していることから<sup>3)</sup>、若年に発症したT1DMは最大骨量(peak bone mass)に対し負に影響し<sup>4)</sup>、骨粗鬆症を招いている可能性がある。またT1DMでは、血清インスリン様成長因子-1濃度やオステオカルシンに代表される骨形成マーカーが低値であり<sup>5)</sup>、骨量減少症との関連が示唆されている<sup>6)</sup>。

一方、2型糖尿病(T2DM)のメタ解析では、T1DMと異なり、大腿骨頸部および椎体のBMD Z値(年齢を考慮したBMDの標準偏差値)は非糖

島根大学医学部内科学第一 \*教授

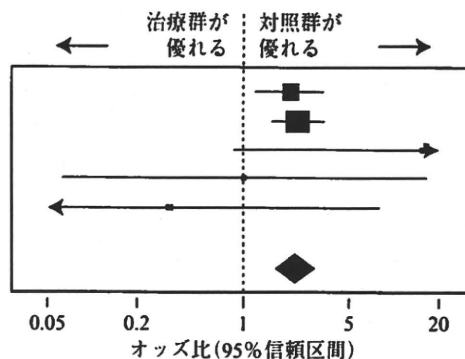
尿病者よりも高値であるにも関わらず、大腿骨頸部骨折の相対危険度が1.38~1.7倍増加していることが明らかとなった<sup>1)2)</sup>。一方、T2DMの椎体骨折に対しては十分な報告が存在しないことから、筆者らは50歳以上の男性および閉経後女性の椎体骨折に対して検討を行った。年齢、BMI、腰椎BMDの調整後においてT2DMの存在が独立した椎体骨折の危険因子であること、また対照群と異なりBMDが椎体骨折と関連しないことを明らかにした<sup>7)</sup>。これらの結果は、T2DMにおいてBMD非依存性の骨脆弱性が存在することを示唆している。

2000年の米国国立衛生研究所(NIH)のコンセンサス会議によると、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<sup>8)</sup>。T2DM患者の骨強度はBMDに依存しないことから、骨質低下により骨脆弱性が亢進していると考えられる。

上述したように骨質は構造特性と材質特性から

全骨折(女性)

Study	骨折数		オッズ比(95%信頼区間)
	チアゾリジン	対照	
Dormandy et al.	44/870	23/905	2.04(1.22-3.41)
Kahn et al.	60/645	51/1,195	2.30(1.56-3.39)
Nissen et al.	6/84	0/93	15.48(0.86-279.18)
Seufert et al.	1/156	1/159	1.02(0.06-16.44)
Seufert et al.	0/148	1/145	0.32(0.01-8.03)
総数	111/1,903	76/2,497	2.23(1.65-3.01)



全骨折(男性)

Study	骨折数		オッズ比(95%信頼区間)
	チアゾリジン	対照	
Dormandy et al.	30/1,735	37/1,728	0.80(0.49-1.31)
Kahn et al.	32/811	57/1,700	1.18(0.76-1.84)
Nissen et al.	2/186	0/180	4.89(0.23-102.60)
Seufert et al.	0/161	0/154	結果なし
Seufert et al.	0/171	1/175	0.34(0.01-8.38)
総数	64/3,064	75/3,937	1.00(0.73-1.39)

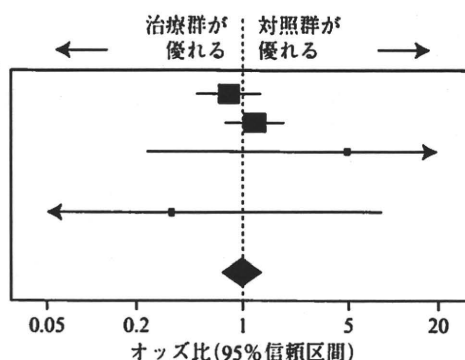


図1 全骨折に対するチアゾリジン治療の影響  
(Loke YK, et al : CMAJ 180 : 32-39, 2009より改変)

構成されるが、現在日常診療で利用できる有用な骨質評価法は骨代謝マーカー測定による骨代謝回転のみである。近年、糖尿病と関連が深い終末糖化物質 (advanced glycation end-products ; AGEs) のひとつであるペントシジンが、大腿骨頸部骨折患者において骨基質のコラーゲン架橋に影響を及ぼし、その結果骨の材質特性が変化して骨強度が低下することが示された。筆者らは血清ペントシジン濃度と椎体骨折の関係を検討し、閉経後 T2DM 女性においてペントシジンが増加すると椎体骨折の相対危険度が有意に増加することを見出した<sup>9)</sup>。筆者らの報告に続き前向き観察研究において、対照群とは異なり閉経後 T2DM 女性群では、観察開始時の尿中ペントシジン濃度が高いほど観察期間中に骨折を生じる相対危険度が高いことが確認された<sup>10)</sup>。これらの報告は、閉

経後 T2DM 女性においてペントシジンが BMD とは独立した骨質を反映する有用な骨折予測マーカーになりうる可能性を示唆している。

**糖尿病治療薬と骨代謝**

このように糖尿病では骨折の相対危険度が増加しているが、その骨脆弱性亢進に一部の糖尿病治療薬の関与が指摘されている。スウェーデンや英国の住民ベースのデータを用いた検討により、インスリン分泌刺激薬やメトホルミンは、骨折危険度の増加と関連がない、あるいは低下させることが報告されている<sup>11)12)</sup>。インスリン治療と骨折の関係は、交絡因子の調整の有無で一貫した結論が得られておらず、その解釈には注意が必要である。

一方チアゾリジン系薬剤は、とくに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。ADOPT 試験は単剤の糖尿病治療薬が無効となる期間を主要観察項目にした臨床研究であるが、観察期間中に生じた有害事象として、女性の Rosiglitazone (本邦未発売) 群では、メトホルミンやスルホニルウレア群と比較して有意に骨折の相対危険度が高かったことを初めて報告した<sup>13)</sup>。最近1年以上チアゾリジン系薬剤治療を受けた T2DM を対象にメタ解析がなされ、女性の同薬群では対照群と比較して全骨折の相対危険度が有意に高く<sup>14)</sup> (図1)、また性別に関わらず腰椎および大腿骨頸部の BMD が低下することが明らかとなった<sup>14)15)</sup>。この報告で観察された骨折部位は主に足部や下肢長幹骨であり、骨粗鬆症で増加する典型的な骨折部位ではない。しかし高齢者を多く含む臨床研究では、チアゾリジン長期服用者で大腿骨頸部骨折が4.54倍増加することが示されている<sup>16)</sup>。

実験系において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、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化を促進するマ

スター遺伝子である Runx2発現を低下させることにより<sup>17)</sup>、骨形成低下を招き、骨密度を低下させると考えられている。チアゾリジン系薬剤による骨折の増加が、骨強度低下による骨因子に基づくものか、転倒などの骨外因子によるものかは今後の報告を慎重に解釈して判断する必要がある。

## おわりに

T2DM では対照群よりも BMD 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骨折危険度が高いことが明らかとなった。米国糖尿病協会および欧州糖尿病研究協会は、2型糖尿病患者の血糖管理においてセカンドラインの糖尿病治療薬として Pioglitazone を推奨しているが、治療に際し骨量減少のない患者に対して処方するよう推奨している<sup>18)</sup>。本邦では高齢化が進み、また糖尿病の有病率も増加していることから、今後糖尿病に起因する骨折者の増加が予測される。骨への影響を考慮して、患者別に糖尿病治療薬を選択または骨折予防を講じる時代がくることが予想される。

## 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(4): 427-444, 2007.
- 2) 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(5): 495-505, 2007.
- 3) Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al: Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289(5): E735-745, 2005.
- 4) Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, et al: Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 26(8): 2365-2369, 2003.
- 5) Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al: Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 80(4): 1194-1202, 1995.
- 6) Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al: Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 23(5): 295-303, 2000.
- 7) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res*, (in press), 2008.
- 8) Anonymous: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285(6): 785-795, 2001.
- 9) 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(3): 1013-1019, 2008.



- 10) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al : Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (7) : 2380-2386, 2009.
- 11) 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 (7) : 1292-1299, 2005.
- 12) 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 (2) : 199-203, 2008.
- 13) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 (23) : 2427-2443, 2006.
- 14) Loke YK, Singh S, Furberg CD : Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : a meta-analysis. *Cmaj* 180 (1) : 32-39, 2009.
- 15) Yaturu S, Bryant B, Jain SK : Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 30 (6) : 1574-1576, 2007.
- 16) Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al : Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168 (8) : 820-825, 2008.
- 17) 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 (26) : 23270-23277, 2003.
- 18) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, 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 (1) : 173-175, 2008.

## 3

## 糖尿病における骨折危険性とその評価

山本 昌弘\*

**要旨** メタ解析により、1型糖尿病では骨密度が低値で骨折相対危険度が高いことが示された。一方2型糖尿病では骨密度が高いにもかかわらず骨折相対危険度が高いことが明らかとなり、骨密度よりも骨質の影響を強く受けることが示唆されている。その機序として、骨基質のコラーゲンの材質特性を変化させ、骨強度低下と関係する終末糖化物質である pentosidine およびその内因性分泌型終末糖化物質受容体 (esRAGE) が、骨密度とは独立した2型糖尿病の椎体骨折評価に有用である可能性が示唆されている。また近年チアゾリジン系薬剤と骨折増加の関係が報告されており、糖尿病治療薬の骨への影響を考慮する必要がある。

(Key point)

## 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た。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 (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。メタ解析により糖尿病の病型を問わず骨折の相対危険度が高いことが明らかとなったが、その骨折をもたらす骨脆弱性の病態は同一ではない。本稿では T2DM を中心に、糖尿病の病型別に骨脆弱性の特徴を筆者らのデータを交えて概説する。

## I. 1型糖尿病と骨折

骨密度低値

骨折相対危険度

メタ解析により T1DM では、対照群より dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度 (bone mineral density ; BMD) が低値で、骨折相対

**Key words :** 2型糖尿病, 椎体骨折, 骨質, ペントシジン, 内因性分泌型終末糖化物質受容体 (esRAGE)

\* 島根大学医学部内科学講座内科学第一 (〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1)

インスリン分泌低下

危険度が高いことが確認された<sup>1),2)</sup>。実験動物においてインスリン分泌を枯渇させると骨形成が低下すること<sup>3)</sup>、insulin receptor substrate-1 (IRS-1) や IRS-2 欠損マウスでは骨芽細胞機能が障害されることから、インスリン作用の低下は骨量低下を招くと考えられる。T1DM の骨折相対危険度の増加には、その糖尿病の病型の特徴であるインスリン分泌低下を反映した BMD の低下が関わっていると考えられる。

## II. 2型糖尿病と骨折

BMD 非依存性の骨脆弱性

T2DM 患者の大腿骨頸部および椎体の推定 BMD Z 値は、T1DM と異なり、非糖尿病患者よりも高値であるにもかかわらず、大腿骨頸部骨折の相対危険度が 1.38~1.7 倍高いことがメタ解析により明らかとなった<sup>1),2)</sup>。われわれは椎体骨折に対して検討を行い、T2DM の存在は年齢、BMI、腰椎 BMD とは独立した椎体骨折の危険因子であること、対照群とは異なり BMD では椎体骨折が予測できないことを明らかにした<sup>4)</sup>。これらの結果は、T2DM には BMD 非依存性の骨脆弱性が存在することを示唆している。

骨質

インスリン抵抗性

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」であり、その骨強度は「骨密度」と「骨質」の要因から構成されると定義された。実験系では高血糖状態では骨芽細胞の分化や石灰化が低下することから<sup>5),6)</sup>、高血糖状態は骨量低下に作用すると考えられる。しかし臨床的には T2DM は肥満に基づくインスリン抵抗性を背景に有していることが多く、相対的インスリン過分泌状態による骨同化作用と BMI 高値による加重の作用が、高血糖による骨代謝に対する負の作用よりも強く働き、総合的に BMD 高値をもたらしていると考えられる。しかし骨折の相対危険度が高いことを考慮すると、T2DM の骨強度は BMD よりも骨質の影響をより強く受けることが示唆される。

## III. 糖尿病患者における骨折危険性の評価法

### 1. 終末糖化物質 (advanced glycation end-products ; AGEs) と椎体骨折

このように、糖尿病では病型にかかわらず骨折相対危険度が高いことが明らかとなった。糖尿病患者の骨強度評価には、BMD 測定に加えて、とくに T2DM では骨質を評価することが有用と思われる。

pentosidine

骨質は骨の構造特性と材質特性から構成される。近年糖尿病で増加することが知られている AGEs の一つである pentosidine が、骨の材質特性を反映した骨脆弱性の指標として有用であることを示す報告が増加している。AGEs はタ

材質特性

ンパク質のアミノ基が非酵素的に不可逆的な糖化により生成される物質で<sup>7)</sup>、蛋白間の架橋形成能を有する。高血糖および酸化ストレスにより増加してさまざまな組織に沈着する。Saitoらは、大腿骨頸部骨折患者において、骨内 pentosidine 含有量が対照群より有意に高いことから<sup>8),9)</sup>、骨内 pentosidine 含有量は骨強度に対し負に影響することを示した。さらに Saito らは、自然糖尿病発症ラットにおいて、糖尿病発症後から骨内 pentosidine 含有量が増加し、BMD の低下がないにもかかわらず3点曲げ試験において骨強度が低下することを明らかにした<sup>10)</sup>。骨内 pentosidine 含有量の増加が骨強度を低下させる機序については他稿に譲るが、これらの結果は骨内 pentosidine 含有量が BMD とは独立した骨強度に影響する因子、すなわち骨質のなかでも材質特性を反映する因子であることを示唆している。とくに自然糖尿病発症ラットの結果は、臨床における T2DM の骨折相対危険度の増加の病態を説明しうると考えられた。

血液中 pentosidine 濃度

しかし骨内 pentosidine 含有量の測定は、骨生検などの侵襲的検査を必要とするため、日常臨床での利用は困難である。近年血液中の pentosidine 濃度が骨内含有量と正相関することが報告された<sup>11)</sup>。そこでわれわれは T2DM 患者の血液中の pentosidine 濃度を測定し、椎体骨折との関係を検討した。その結果閉経後女性において、HbA<sub>1c</sub> や腎機能、糖尿病合併症の有無などは独立して、血清 pentosidine 濃度の増加により椎体骨折の相対危険度が高まることを

表1 閉経後2型糖尿病女性における pentosidine と骨折の関係

	OR (95% CI)	p
椎体骨折		
Yamamoto, et al <sup>12)</sup>	2.50 <sup>a</sup> (1.09~5.73)	0.030
Schwartz, et al <sup>13)</sup>	5.93 <sup>b</sup> (2.08~16.94)	0.001
臨床骨折		
Schwartz, et al <sup>13)</sup>	1.42 <sup>b</sup> (1.10~1.83)	0.007

<sup>a</sup>: 年齢, 身長, 体重, HbA<sub>1c</sub>, eGFR, 糖尿病罹病期間, 糖尿病合併症の有無, 糖尿病治療薬の有無, 喫煙の有無, 飲酒の有無, 非椎体骨折の有無, 腰椎 BMD で調整後. 血清 pentosidine が 1SD 増加したときの骨折の相対危険度.

<sup>b</sup>: 年齢, 人種, 性別, 現在の喫煙, 観察開始時の BMD, 体重, 体重減少歴, cystatin-C, HbA<sub>1c</sub>, 骨代謝に影響する薬物の有無, 経口ステロイド薬の有無, 利尿薬の有無, 経口エストロゲン薬の有無, 糖尿病治療薬の有無で調整. log (pentosidine) が 1SD 増加したときの骨折増加の相対危険度.

OR : odds ratio, 95% CI : 95%信頼区間

尿中pentosidine 濃度

見出した (表 1)<sup>12)</sup>。同様に Schwartz らは、前向き試験開始時の尿中 pentosidine 濃度が、多変量解析後において有意に臨床骨折および椎体骨折と関係することを報告している<sup>13)</sup> (表 1)。これらの結果は、閉経後 T2DM 女性の椎体骨折予測において血中または尿中の pentosidine 濃度が骨質を反映した指標として利用できることを示唆している。

2. 内因性分泌型 AGE 受容体 (endogenous secretory receptor for AGE ; esRAGE) と椎体骨折

AGE 受容体

AGEs とともにその受容体 (receptor for AGE ; RAGE) の役割が注目されている。RAGE は免疫グロブリンの superfamily に属する 1 回膜貫通型の細胞表面の受容体で、AGEs を含む多様なリガンドと結合能を有する受容体である。RAGE ノックアウトマウスでは IL-6 や破骨細胞数が低下して骨量増加を認めることから<sup>14)</sup>、RAGE が骨代謝に対し負に関与することが示されている。一方 esRAGE は、細胞外ドメインをすべて有するが、細胞膜貫通部を欠く分泌型の splicing variant で<sup>15)</sup>、細胞外で AGEs と結合して細胞表面の RAGE に AGEs が結合するのを防ぐ「おとり受容体」として作用すると考えられている<sup>15)</sup>。糖尿病では AGEs が増加していることから、RAGE を介した生理作用により骨強度が低下する機序が存在する可能性が考えられる。

esRAGE

おとり受容体

われわれは T2DM において、RAGE のリガンドである AGEs の代表として pentosidine を測定するとともに、「おとり受容体」である esRAGE を同時に測定して esRAGE/pentosidine 比を計算し、椎体骨折との関連を検討した。既報のように<sup>12)</sup>、pentosidine の増加は T2DM 女性のみ椎体骨折の相対危険度の増加と関連した。一方 esRAGE/pentosidine 比の低下は、T2DM の性別にかかわらず椎体骨折の相対危険度が増加する、すなわち RAGE のリガンドに対

表 2 2 型糖尿病患者における esRAGE と椎体骨折の関係

	男 性		女 性	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
esRAGE	0.46 (0.25~0.84)	0.012	0.32 (0.16~0.67)	0.002
Pentosidine	1.49 (0.91~2.42)	0.111	1.82 (1.05~3.15)	0.034
esRAGE/Pentosidine	0.34 (0.15~0.76)	0.009	0.14 (0.04~0.43)	0.001

年齢, BMI, HbA<sub>1c</sub>, 血清クレアチニン, 糖尿病罹病期間, 腰椎 BMD, 糖尿病治療薬の有無, 糖尿病合併症の有無, 喫煙の有無, 飲酒の有無で調整後. 血清 esRAGE が 1SD 増加したときの骨折の相対危険度.

OR : odds ratio, 95% CI : 95%信頼区間

[Yamamoto M, et al : Diabetes Care 2009<sup>16)</sup> より改変]

RAGE を介する  
骨強度低下

し「おとり受容体」数が相対的に不足すると、RAGE を介して骨強度が低下することが示唆された。またこの関係はBMDを含む因子で調整後においても保持されることから、esRAGE/pentosidine 比は骨質を反映しうる指標と考えられた<sup>16)</sup> (表2)。しかし現在のところ、AGE-RAGE系がどのような機序により骨質と関連しているかは明らかではない。

#### IV. 糖尿病治療薬と骨折

近年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は骨折に対し有意な骨折相対危険度の増加がない、または低値であると報告されている。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と思われる。

チアゾリジン系薬  
剤

一方チアゾリジン系薬剤は、とくに閉経後女性においてBMDを低下させ、骨折相対危険度を増加させる可能性が示唆されている。実験系において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、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化を促進するマスター遺伝子であるRunx2発現を低下させることにより、骨形成低下を招き、BMDを低下させると考えられている。

Runx2 発現低下

ADOPT試験は単剤の糖尿病治療薬が無効となる期間を主要観察項目にした臨床研究であるが、観察期間中に生じた有害事象として、女性のrosiglitazone (本邦未発売) 群では、メトホルミンやスルホニルウレア群と比較して有意に骨折の相対危険度が高く、チアゾリジン系薬剤が骨折に関係する可能性を初めて報告した<sup>17)</sup>。1年以上チアゾリジン系薬剤治療を受けたT2DMを対象としたメタ解析では、女性の同治療において対照群と比較して全骨折の相対危険度が有意に高く<sup>18)</sup>、また性別にかかわらず腰椎および大腿骨頸部のBMDが低下することが示された<sup>18),19)</sup>。この報告では、比較的若年者に足部や下肢長幹骨の骨折が生じており、骨粗鬆症で増加する典型的な骨折ではなかった。しかし高齢者が多く含まれる臨床研究では、チアゾリジン系薬剤長期服用者で大腿骨頸部骨折が4.54倍増加することが示されている<sup>20)</sup>。チアゾリジン系薬剤による骨折の増加が、骨強度低下のような骨的因子に基づくものか、転倒などの骨外因子によるものか、今後の報告を慎重に解釈して判断する必要があると思われる。

#### まとめ

糖尿病では病型にかかわらず骨折の相対危険度が高く、T2DMでは骨質低

下が骨強度に強く影響を及ぼしていることが明らかとなった。T2DMにおいて AGEs-RAGE 系である pentosidine と esRAGE が骨質を反映した骨強度の指標となりうることが示された。しかしこれらの検査はいずれも骨粗鬆症診療において利用が認可されておらず、糖尿病の骨脆弱評価に際し今後の重要な課題である。また糖尿病治療薬のうちチアゾリジン系薬剤は BMD の低下や骨折の増加が指摘されており、糖尿病治療に際し、骨への影響を考慮して糖尿病治療薬を選択する、または骨折予防を講じることが望まれる。

## 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) 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
- 3) Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, et al : The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 54 : 1-8, 2001
- 4) 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
- 5) Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, et al : The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 39 : 871-875, 2007
- 6) Inaba M, Terada M, Koyama H, et al : Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *J Bone Miner Res* 10 : 1050-1056, 1995
- 7) Brownlee M : Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46 : 223-234, 1995
- 8) Saito M, Fujii K, Soshi S, 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
- 9) Saito M, Fujii K, Marumo K : Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int* 79 : 160-168, 2006
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al : Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochem Biophys Res Commun* 340 : 1091-1097, 2006
- 15) Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al : Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and

- their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 370 : 1097-1109, 2003
- 16) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi 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* 2009 Sep. 14 (Epub ahead of print)
  - 17) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 : 2427-2443, 2006
  - 18) Loke YK, Singh S, Furberg CD : Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ* 180 : 32-39, 2009
  - 19) Yaturu S, Bryant B, Jain SK : Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 30 : 1574-1576, 2007
  - 20) Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al : Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168 : 820-825, 2008

*Summary*

**Assessment of fracture risk in diabetic patients**

Masahiro Yamamoto\*

Recent meta-analyses show that type 1 diabetes mellitus is associated with low bone mineral density (BMD) as well as increased fracture risk. In contrast, type 2 diabetes mellitus have an increased risk of femoral and vertebral fractures in spite of higher BMD than those of control subjects. This suggests that the bone strength of patients with type 2 diabetes is more impacted by bone quality than by BMD. Several studies suggest that pentosidine, which is one of well-known advanced glycation end-products (AGEs) and influences decreased bone-strength caused by the changing property of collagen fibers in the bone matrix, and endogenous secretory receptor for AGE (esRAGE) may possibly be useful in predicting vertebral fractures independent of BMD in patients with type 2 diabetes. From another perspective, meta-analysis reveals that thiazolidinediones are associated with increased bone fracture risk. When treating for diabetes, we need to take into account the negative aspects of these therapeutic agents on bone metabolism.

*Key words* : type 2 diabetes mellitus, vertebral fracture, bone quality, pentosidine advanced glycation end-products (AGEs), receptor for AGE (RAGE), esRAGE

\* *Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine*



## 2 型糖尿病における内因性分泌型終末糖化物質受容体 (esRAGE) と骨脆弱性との関連の検討

山本昌弘 山口 徹 山内美香 杉本利嗣

### はじめに

メタ解析により 2 型糖尿病 (2DM) では骨密度 (BMD) が高いにもかかわらず、大腿骨頸部骨折の相対危険度が高いことが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、われわれの検討により、2DM の存在が椎体骨折 (VF) に対する独立した危険因子であり、その骨折危険度は BMD では表せないことを明らかにした<sup>2)</sup>。骨強度は BMD と骨質で構成されることから、2DM の骨強度は骨質の影響を強く受けていることが示唆される。われわれは骨基質を構成するコラーゲンに影響を及ぼし、骨強度を低下させることが知られている終末糖化物質 (advanced glycation end-products : AGEs) の一つである pentosidine (PEN) の血清濃度が増加すると、2DM 女性において VF の相対危険度が高くなることを見いだした<sup>3)</sup>。これらの所見は 2DM の骨質低下に AGEs が関与していることを示唆している。

一方、AGEs 受容体 (receptor for AGEs : RAGE) は細胞膜表面に存在する免疫グロブリン superfamily に属する受容体で、AGEs を含む多くのリガンドと結合しうる受容体である<sup>4)</sup>。糖尿病性腎症など糖尿病合併症の進展に RAGE が関与していることが知られている<sup>5)</sup>。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、AGEs との結合能を有することから、AGEs が RAGE に結合することを阻害して RAGE を介する作用を中和する「おとり受容体」である<sup>6)</sup>。RAGE knockout マウスでは IL-6 が

低下して BMD が増加することから、RAGE は骨代謝に関与していることが示唆されている<sup>8)</sup>。糖尿病では AGEs が増加しており、おとり受容体である esRAGE の低下は RAGE を介して骨強度が低下する可能性が考えられるが詳細は不明である。そこで今回、われわれは AGEs として PEN を測定して esRAGE/PEN 比を計算し、esRAGE および esRAGE/PEN 比と VF との関連を検討した。

### 1 対象と方法

血清クレアチニン (Cr) が正常範囲内の 2DM 男性 137 名 (M 群) と、閉経後女性 140 名 (F 群) (各平均年齢 65.0, 66.9 歳) を対象とした。単純エックス線撮影で VF の有無を判定し、第 2-4 腰椎、大腿骨頸部および橈骨遠位端 1/3 の BMD を DXA (QDR-4500, Hologic 社) で測定した。HbA<sub>1c</sub>、骨代謝マーカー (BAP および尿中 NTX) などとともに血清 PEN (FSK ELISA kit, 伏見製薬所) および esRAGE (esRAGE ELISA kit, 第一ファインケミカル) を ELISA 法で測定した。骨折の有無で各指標を unpaired *t* test で比較し、ロジスティック回帰分析で PEN, esRAGE および esRAGE/PEN の VF に対する Odds 比を計算した。

### 2 結 果

背景を表 1 に示す。VF は M 群 52 名 (38.0%), F 群 41 名 (29.3%) であった。BMI はそれぞれ 23.3, 24.5kg/m<sup>2</sup> と肥満傾向のある者が対象であった。両群とも空腹時血糖が 168mg/dL 前後、

**Key words** : 内因性分泌型終末糖化物質, esRAGE, 2 型糖尿病, 椎体骨折, 骨質

島根大学医学部内科学第一

表 1 患者背景

	男性	女性
人数 (名)	137	140
椎体骨折者数 (名)	52 (38.0)	41 (29.3)
年齢 (歳)	65.0±7.9	66.9±10.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±3.3	24.5±4.5
腰椎 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.047±0.198	0.883±0.201
T score	-0.02±1.65	-1.18±1.80
Z score	0.53±1.14	0.65±1.38
大腿骨頸部 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.765±0.128	0.646±0.130
T score	-0.78±0.95	-1.29±1.19
Z score	0.31±1.10	0.51±1.23
橈骨遠位端 1/3BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.691±0.062	0.529±0.088
T score	-1.66±1.34	-2.57±1.71
Z score	-0.51±1.25	0.52±1.56
血清クレアチニン (mg/dL)	0.75±0.15	0.60±0.15
尿中 Alb (mg/g·Cr)	39.7±54.4	30.4±41.6
空腹時血糖 (mg/dL)	167±62	168±59
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.9±2.4	8.7±2.1
糖尿病罹病期間 (年)	11.8±9.0	12.5±9.8
Pentosidine (μg/mL)	0.0413±0.0194	0.0400±0.0159
esRAGE (ng/mL)	0.294±0.102	0.257±0.161
esRAGE/pentosidine	8.5±5.3	7.2±5.1
BAP (U/L)	26.0±7.6	31.6±12.9
尿中 NTX (nmol BCE/mmol·Cr)	31.6±15.5	52.6±34.2
インスリン分泌刺激薬使用者数	50 (36)	51 (36)
メトホルミン使用者数	28 (20)	38 (27)
ピオグリタゾン使用者数	18 (13)	14 (10)
インスリン使用者数	25 (18)	38 (27)
糖尿病網膜症あり	48 (35)	61 (44)
糖尿病神経障害あり	83 (61)	93 (66)
喫煙あり	95 (69)	6 (4)
飲酒あり	83 (61)	12 (9)

数値は平均±標準偏差を示す。( )内は%を示す。

BMI: body mass index, Alb: アルブミン, esRAGE: endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products, BAP: bone-specific alkaline phosphatase, NTX: type I collagen cross-linked N-telopeptides

HbA<sub>1c</sub> が 8.8%前後と血糖状態は不良であった。BAP は両群とも基準値内であったが、尿中 NTX は F 群で高値であった。糖尿病罹病期間は約 12 年であった。M 群および F 群の PEN 濃度は各 0.0413±0.0194, 0.0400±0.0159μg/mL と既報の

正常人の濃度 (0.0261±0.0007μg/mL)<sup>9)</sup>より高値であった。一方, esRAGE は各 0.294±0.102, 0.257±0.161 ng/mL と正常人 (0.436±0.121ng/mL)<sup>10)</sup>より低値であった。

表 2 2 型糖尿病患者における esRAGE と各因子の単相関

	男性		女性	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
年齢 (歳)	0.164	0.053	-0.003	0.976
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.086	0.323	-0.046	0.590
腰椎 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	-0.023	0.791	0.044	0.615
T score	-0.016	0.849	0.040	0.647
Z score	-0.015	0.864	0.042	0.627
大腿骨頸部 BMD (g/cm <sup>2</sup> )	-0.147	0.087	-0.085	0.325
T score	-0.136	0.113	-0.078	0.369
Z score	-0.064	0.459	0.068	0.466
橈骨遠位端 1/3BMD (g/cm <sup>2</sup> )	-0.126	0.143	0.077	0.383
T score	-0.186	0.029*	0.069	0.435
Z score	-0.129	0.134	0.086	0.324
血清クレアチニン (mg/dL)	0.377	<0.001**	0.048	0.571
尿中 Alb (mg/g・Cr)	0.039	0.654	-0.104	0.257
空腹時血糖 (mg/dL)	-0.106	0.219	-0.109	0.199
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0.077	0.371	-0.119	0.162
糖尿病罹病期間 (年)	0.086	0.319	0.093	0.278
Pentosidine (μg/mL)	0.102	0.235	0.097	0.255
BAP (U/L)	0.101	0.242	-0.033	0.699
尿中 NTX (nmol BCE/mmol・Cr)	0.026	0.766	-0.077	0.371

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ 

BMI : body mass index, Alb, : アルブミン, esRAGE : endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products, BAP : bone-specific alkaline phosphatase, NTX : type I collagen cross-linked N-telopeptides

## 1) esRAGE と各指標との単相関

血清 esRAGE は M 群において Cr と有意な正相関 ( $r=0.377$ ,  $p<0.001$ ) および橈骨遠位端 1/3 の BMD T score と負の相関を認めた ( $r=-0.186$ ,  $p<0.029$ ) (表 2)。esRAGE は年齢や BMI, HbA<sub>1c</sub>, 糖尿病罹病期間, PEN や他の部位の BMD と相関を認めなかった。

## 2) 椎体骨折の有無における各指標の比較

M 群では非骨折群と比較して骨折群が有意に高齢で ( $62.2 \pm 8.0$  vs  $68.0 \pm 6.8$  歳,  $p<0.001$ ), esRAGE/pentosidine 比が有意に低値であった ( $9.4 \pm 6.2$  vs  $7.1 \pm 2.8$ ,  $p=0.013$ ) (表 3)。F 群では非骨折群と比較して骨折群において有意に高齢 ( $64.5 \pm 9.5$  vs  $73.0 \pm 3.7$  歳,  $p<0.001$ ), 橈骨遠位 1/3 の BMD T score が低値で ( $-2.39 \pm 1.78$  vs

$-3.04 \pm 1.45$ ,  $p=0.047$ ), 糖尿病罹病期間が長かった ( $11.1 \pm 9.0$  vs  $16.0 \pm 10.6$  年,  $p=0.007$ )。また M 群とは異なり PEN 値が有意に高値 ( $0.0377 \pm 0.0145$  vs  $0.0458 \pm 0.0181 \mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.006$ ), esRAGE が低値 ( $0.282 \pm 0.173$  vs  $0.202 \pm 0.109 \text{ng/mL}$ ,  $p=0.007$ ), esRAGE/pentosidine 比が低値であった ( $8.2 \pm 5.5$  vs  $4.7 \pm 2.7$ ,  $p<0.001$ )。

## 3) 椎体骨折に対する血清 esRAGE 値, PEN 値 および esRAGE/pentosidine 比の影響

VF に関与する因子を明らかにするために, 血清 esRAGE 値, PEN 値, esRAGE/pentosidine 比 および各部位の BMD を独立変数とする logistic 解析を行った。交絡因子で未調整の検討において, M 群では esRAGE/pentosidine 比は VF と有意に負に関係した (1SD 増加に対する Odds

表3 2型糖尿病患者における椎体骨折有無での各因子の比較

	男性				女性			
	椎体骨折		p	椎体骨折		p	椎体骨折	
	なし	あり		なし	あり			
人数 (名)	85	52	<0.001**	99	41	<0.001**		
年齢 (歳)	62.2±8.0	68.0±6.8		64.5±9.5	73.0±3.7			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1±3.5	23.5±3.2	0.514	24.3±3.9	25.2±5.6	0.276		
腰椎BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.072±0.217	1.006±0.155	0.056	0.892±0.197	0.853±0.207	0.306		
T score	0.19±1.81	-0.35±1.30	0.062	-1.10±1.78	-1.43±1.86	0.345		
Z score	0.64±1.28	0.35±0.86	0.142	0.62±1.38	0.65±1.40	0.935		
大腿骨頸部BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.772±0.127	0.754±0.101	0.383	0.657±0.138	0.616±0.104	0.097		
T score	-0.73±1.04	-0.85±0.80	0.473	-1.19±1.24	-1.56±0.96	0.095		
Z score	0.28±1.21	0.40±0.90	0.690	0.52±1.25	0.48±1.22	0.846		
橈骨遠位端1/3BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.697±0.062	0.682±0.063	0.180	0.537±0.092	0.507±0.074	0.067		
T score	-1.52±1.36	-1.88±1.28	0.123	-2.39±1.78	-3.04±1.45	0.047*		
Z score	-0.48±1.30	-0.57±1.19	0.682	0.50±1.60	0.58±1.50	0.794		
血清クレアチニン (mg/dL)	0.75±0.16	0.77±0.14	0.396	0.59±0.14	0.64±0.15	0.063		
尿中 Alb (mg/g·Cr)	34.3±46.7	48.0±64.2	0.161	29.4±41.2	33.1±40.0	0.647		
空腹時血糖 (mg/dL)	172±68	158±49	0.214	166±57	173±64	0.550		
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.1±2.5	8.5±2.0	0.144	8.8±2.1	8.5±2.1	0.557		
糖尿病罹病期間 (年)	12.0±9.0	11.5±9.1	0.757	11.1±9.0	16.0±10.6	0.007**		
Pentosidine (μg/mL)	0.0388±0.0162	0.0453±0.0233	0.059	0.0377±0.0145	0.0458±0.0181	0.006**		
esRAGE (ng/mL)	0.303±0.112	0.280±0.083	0.205	0.282±0.173	0.202±0.109	0.007**		
esRAGE/pentosidine	9.4±6.2	7.1±2.8	0.013*	8.2±5.5	4.7±2.7	<0.001**		
BAP (U/L)	26.3±7.7	25.6±7.5	0.635	31.4±13.1	31.9±12.8	0.860		
尿中 NTX (nmol BCE/nmol·Cr)	32.5±17.6	30.3±11.3	0.428	50.3±29.8	56.1±41.3	0.360		

Unpaired t test : \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$   
 数値は平均±標準偏差を示す。

BMI : body mass index, Alb : アルブミン, esRAGE : endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products, BAP : bone-specific alkaline phosphatase,

NTX : NTX : type I collagen cross-linked N-telopeptides