

4. 生活習慣病による骨折リスクの上昇とその管理について

山内 美香 杉本 利嗣

要 約 現在, 生活習慣病関連骨粗鬆症として, 確立されている原因疾患は糖尿病とステージ G3 以上の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) である. 生活習慣病関連骨粗鬆症では骨密度が保たれているわりに骨脆弱性が高まっており, 骨質劣化型が多いとされる. これには酸化ストレス, 終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) の蓄積, 高ホモシステイン血症などが関わっている. 糖尿病, CKD を有する例では積極的な骨折リスクを含めた骨粗鬆症の評価が推奨される.

Key words : 骨粗鬆症, 生活習慣病, 骨質, 糖尿病, 慢性腎臓病

(日老医誌 2013 ; 50 : 149-154)

はじめに

生活習慣病と骨粗鬆症はいずれも加齢に伴い増加する疾患であり, これらの疾患は併存することが多い. 近年, 生活習慣病自体が骨代謝に影響をおよぼすことが明らかとなってきている. 現在, 生活習慣病関連骨粗鬆症として, 確立されている原因疾患は糖尿病と慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) である. また原発性骨粗鬆症においても, 併存する生活習慣病がその病態に影響をおよぼし, これには酸化ストレス, 終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) の蓄積, 高ホモシステイン血症などが関わっている. 生活習慣病が関わる骨粗鬆症では骨密度が保たれているわりに骨脆弱性が高まっており, 骨質劣化型が多いとされる. 生活習慣病関連骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の効果についてのエビデンスはいずれの薬剤についても十分とはいえない. 本稿では生活習慣病による骨折リスクの上昇と, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版をふまえ¹⁾, 現在推奨される生活習慣病関連骨粗鬆症の管理について概説する.

糖 尿 病

1 型糖尿病における骨量低下は古くから知られているが, メタ解析にて 1 型糖尿病では骨密度が有意に低く²⁾,

大腿骨近位部骨折リスクが約 6 倍に高まることが示された²⁾. 1 型糖尿病においては骨密度低下が骨折リスクに関わる. しかし, 骨密度低下の程度から推測される骨折リスクは 1.4 倍とされ, 実際の相対リスクは 6.9 倍と推測値より明らかに高値であることから, 骨密度低下以外の因子の関与も示唆される²⁾.

一方, 2 型糖尿病についても, メタ解析にて男性, 女性にかかわらず, 大腿骨近位部骨折の有意なリスクとなることが示された²⁾. 筆者らは日本人に多い椎体骨折について横断検討を行い, 2 型糖尿病を有することが, 年齢, BMI, 腰椎骨密度とは独立した既存椎体骨折のリスク因子であることを報告した [平均 HbA1c 9.0% (JDS 値), 閉経後女性 : オッズ比 1.86 (95%CI 1.11~3.12), $p=0.019$, 男性 : 4.73 (2.19~10.20), $p<0.001$].

骨密度については 2 型糖尿病群において性年齢を一致させた対照群に比し, 腰椎, 大腿骨骨密度のいずれも有意に高値となることが示されている²⁾. Schwartz らは高齢 2 型糖尿病患者群とその対照群における大腿骨近位部骨折, および非椎体骨折発生の縦断検討から, 男女とも同じ骨密度であれば骨折リスクは糖尿病群の方が高いことを明らかにした (図 1)³⁾. 以上のことから 2 型糖尿病では, ステロイド性骨粗鬆症のように原発性骨粗鬆症に比して高い骨密度を有していても骨折をきたしやすく, 骨密度では表せない骨の脆弱性すなわち骨質の劣化が存在する (図 2).

糖尿病における骨質の低下に, コラーゲンの質の低下が関わりとされる. コラーゲン分子間にはリジルオキシダーゼにより, あらかじめ遺伝的に決定された部位に生

Elevated fracture risk and its management in patients with lifestyle-related diseases

Mika Yamauchi, Toshitsugu Sugimoto : 鳥根大学医学部内科学講座内科学第一

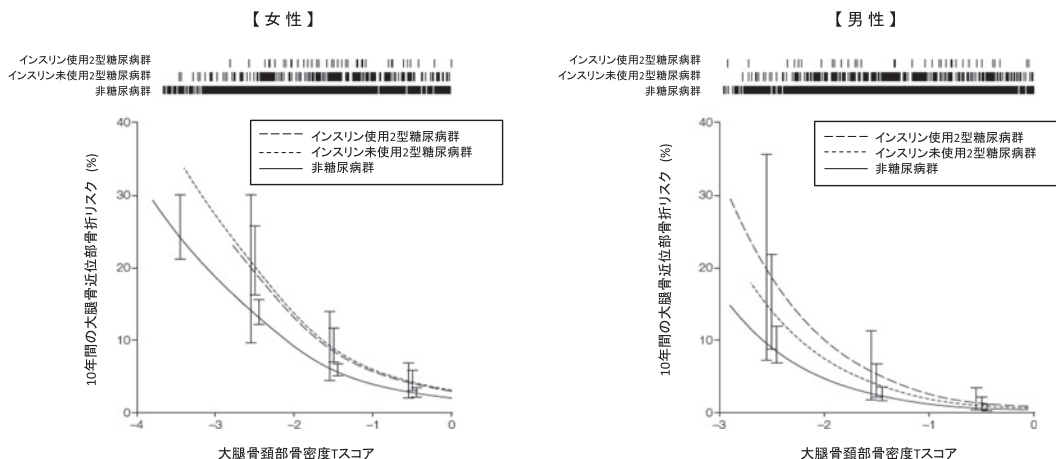
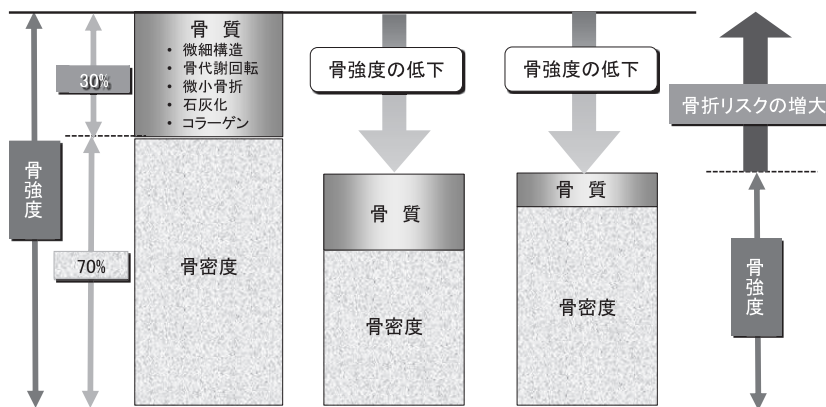


図1 大腿骨頸部骨密度 T スコアと 10 年間の大腿骨近位部骨折リスク

対照群と同様の骨密度の場合、2 型糖尿病群では、性別、インスリンの使用状況にかかわらず、大腿骨近位部骨折リスクが高い。
文献3より引用改変



若いときの健康な骨 原発性骨粗鬆症 糖尿病にともなう骨粗鬆症
図2 原発性骨粗鬆症および糖尿病に伴う骨粗鬆症における骨強度の低下

理的架橋が形成されるが、これにビタミン B₆が補酵素として関わる。糖尿病患者ではインスリン作用不全に伴う糖新生の亢進によりビタミン B₆が過剰消費され、コラーゲンの生理的架橋が低形成となり骨強度の低下を生じるとされる。また、コラーゲンは時間依存的かつ、酵素非依存的に AGEs 架橋を形成する。持続的高血糖や過剰な酸化ストレス下ではコラーゲン線維における AGEs 架橋の増加をきたし骨強度の低下をまねくことが、糖尿病動物モデルにおいて示されている⁴⁾。

細胞生物学的観点から見た AGEs の骨作用として、AGEs が receptor for AGEs (RAGE) を介して、未分化間葉系細胞や骨芽細胞の分化を抑制することや、アポトーシスを促進することが報告されている。このように AGEs は糖尿病における骨形成低下に関わると考えられる。

臨床検討については、代表的な AGEs の一つとしてペントシジンが知られており、筆者らは 2 型糖尿病閉経後女性を対象とした横断研究で、血中ペントシジン高値が椎体骨折リスク因子であることを明らかにした⁵⁾。その後縦断検討においても、糖尿病患者群ではペントシジン高値が骨折リスクとなるとの報告がある⁶⁾。

骨代謝回転も骨質にかかわる因子の一つである。糖尿病患者では PTH 分泌が低下すること、そして骨形成マーカーのオステオカルシン (OC) が低下することが知られている。筆者らは 2 型糖尿病閉経後女性を対象とした横断検討において、PTH 高値 OC 高値群に比し、PTH 低値 OC 低値群で椎体骨折リスクが有意に高い結果を得ている (図3)⁷⁾。臨床検討結果からも、糖尿病における骨脆弱性に低骨代謝回転を伴う骨形成の低下が関わることを示唆される。

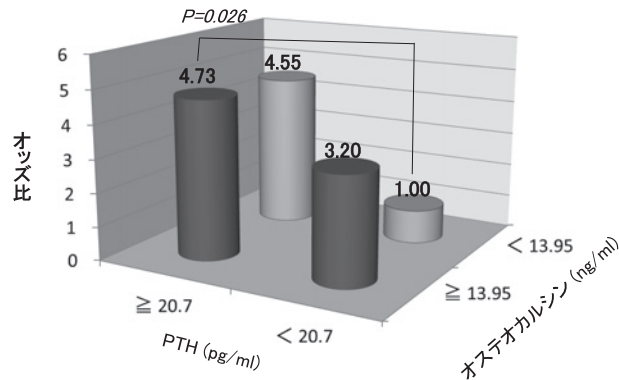


図3 PTH およびオステオカルシンと既存椎体骨折の関係

2型糖尿病閉経後女性123名を対象とした横断検討。年齢、BMI、HbA1c、Cr、25(OH)D、腰椎骨密度で補正後も、PTH高値OC高値群に比し、PTH低値OC低値群では椎体骨折リスクが4.73倍と有意に高い。(odds ratio, 4.73; 95% confidence interval, 1.20-18.6; P=0.026) 文献7より引用改変

糖尿病における骨折リスク上昇に関与する因子として、転倒などの骨外因子も示唆されている。糖尿病に合併する網膜症や神経障害により転倒頻度が高まり、骨折リスクが上昇するとの報告がある。一方で、転倒とは無関係であるとの報告もあることから、合併症の有無に関わらず糖尿病自体が骨折リスクとなるといえるが、合併症の存在は骨折リスクのさらなる上昇に関与する。

慢性腎臓病

CKDの重症度分類は糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate: eGFRで規定される。CKDステージG3 (eGFR<60 ml/min/1.73 m²)では骨粗鬆症および大腿骨近位部骨折のリスクが増大するとされる⁸⁾。さらに早期での検討がされており、Rancho Bernardo スタディではCrクリアランス (CCr) 60~89 ml/min/1.73 m²; CKDステージG2相当のみの高齢者での検討で、大腿骨骨密度がCCrと有意な正相関を示すと報告している。筆者らも健常閉経後女性CKDステージG2相当群のみでの検討において、ロジスティック回帰分析にて、閉経後年数、腰椎骨密度、喫煙、飲酒で調整後も、CCrの1SD増加が椎体骨折リスクを0.36倍(95% CI 0.17~0.77, p=0.01)と有意に低下させる結果を得ている⁹⁾。つまり、続発性副甲状腺機能亢進症をきたさない軽度の腎機能障害でも、骨密度および骨脆弱性に影響を及ぼす。Crは筋肉量の影響を受けるが、筋肉量の影響を受けないシスタチンCによる検討でも、腎機能の低下に伴い大腿骨近位部骨折が増加することが報告されており、腎機能低下自体が骨に悪影響を及ぼすといえる。腎機能障害では早期からペントシジンや炎症マーカーの

CRP、骨質劣化に関わるとされるホモシステインの上昇が認められることから、骨折リスクが高まる要因としてこれらが骨質劣化に影響している可能性が考えられる。

他の生活習慣病と骨折リスク

高血圧症、脂質異常症などに起因する動脈硬化症と骨粗鬆症はその発症、進展機序を一部共有しており、特に、酸化ストレスの亢進、ホモシステイン高値が動脈硬化を促進するとともに、骨質劣化を惹起し、骨を脆弱化させることが注目されている。

いくつかのコホート研究において、高血圧が骨折リスクとなるとの報告があるが¹⁰⁾、メタ解析では明らかとなっていない。一方、高血圧治療薬が骨粗鬆症に関わるとの報告があり、ループ利尿薬が骨量減少に、サイアザイド系利尿薬が骨折リスク低下に関わるとされる。つまり、Naの過剰摂取は高血圧、そして尿中Na排泄の亢進をきたすが、それに伴う尿中Ca排泄の亢進が骨粗鬆症を惹起するとされる。これらの利尿剤はいずれもNa排泄を高めるが、作用機序の違いから尿中Ca排泄への作用が異なる。また、β遮断薬が骨折リスクを低下させることが知られている。骨芽細胞にβ2受容体が存在し、交感神経系の刺激がこれを介して骨形成の低下と骨吸収の促進をきたすとされるが、β遮断薬がこれを抑制すると考えられている。

さらに、レニン・アンジオテンシン系と骨の関係が明らかになりつつある。骨芽細胞・破骨細胞のいずれにもアンジオテンシンIIの受容体が発現しており、アンジオテンシンIIが骨芽細胞の破骨細胞分化因子(receptor activator of NF-κB ligand; RANKL)を増加させ破骨細

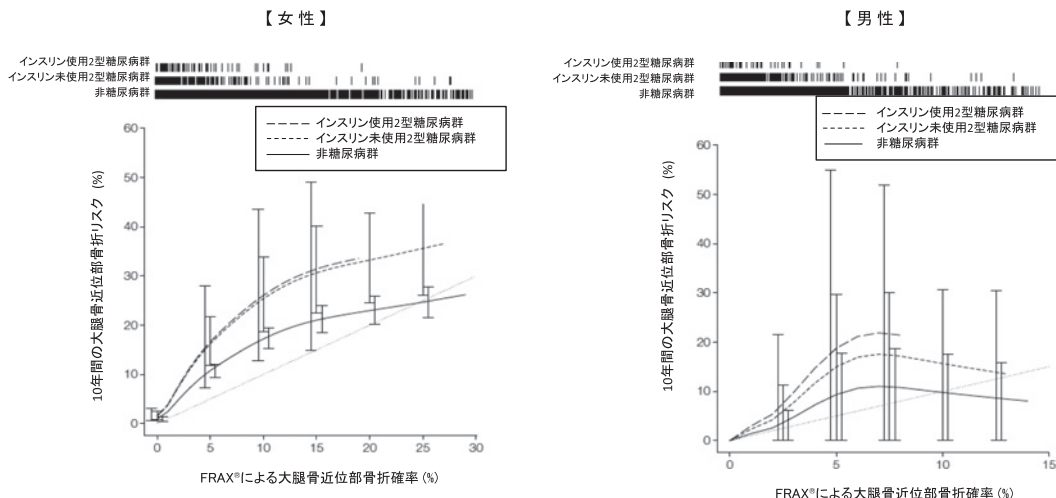


図4 FRAX®による大腿骨近位部骨折確率と10年間の大腿骨近位部骨折リスク
FRAX®により算出された大腿骨近位部骨折確率は、対照群に比し2型糖尿病群では、過小評価となる。
文献3より引用改変

胞を活性化する。そして、大規模ケースコントロール研究でACE阻害薬の投与により骨折リスクが低減することが報告されている。

脂質異常症については、LDLコレステロール(LDL-C)が骨密度と負相関するとの報告や、中性脂肪の低値が骨折リスクに関与するとの報告があるが、脂質異常症と骨密度や骨折リスクとの相関については否定的な報告もあり、一定の見解は得られていない。しかし、脂質異常症と骨粗鬆症の関連を示唆する遺伝子異常症が報告されており、低比重リポ蛋白受容体関連蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein; LRP)6遺伝子に不活性型変異を有する家系では、LDL-Cの高値、高血圧、耐糖能障害に加えて、骨粗鬆症を認める。LRP-6はWnt-βカテニンシグナルに関わるが、これは骨形成に重要な情報伝達系であることが明らかとなっている。脂質異常症による酸化ストレスの亢進が動脈硬化のみならず骨にも影響をおよぼす可能性が示唆されるが、結論づけるにはさらなるエビデンスの蓄積を要する。

生活習慣病関連骨粗鬆症の管理

骨粗鬆症性骨折リスクに関わることが明らかにされているのは2型糖尿病とステージG3以上のCKDである。これらの疾患を有する例では、積極的な骨粗鬆症の評価が推奨される。ただし2型糖尿病については、どの程度のコントロール状況や罹病期間がリスクとなるのか明らかとなっていない。

生活習慣病と骨粗鬆症は、酸化ストレス、AGEs、高ホモシステイン血症などその病因・病態に共通性を有す

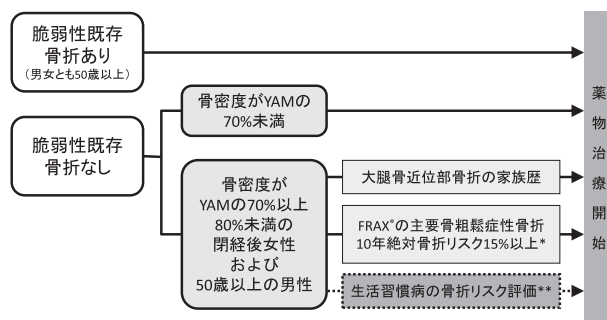


図5 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準(生活習慣病の骨折リスクを反映させた試案)
YAM: young adult mean, FRAX®: fracture risk assessment tool, *: 75歳未満で適応, **: 2型糖尿病, ステージG3のCKDでは骨折リスクが高い等
文献10および「ダイジェスト版骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」より引用改変

るため、生活習慣病自体を是正することで、骨粗鬆症にも改善効果をおよぼすことが期待される。しかし、2型糖尿病治療による骨折リスクへの影響についての報告はまだない。糖尿病治療による高血糖の改善によりオステオカルシンが上昇し、低下していた骨形成が改善されるとの報告がある。

また、生活習慣病に関連した骨粗鬆症の治療法については未だ確立されておらず、現時点では原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準に準じる¹⁾。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版の薬物治療開始基準では骨折リスク評価ツール(FRAX®)が採用されている。しかし、2型糖尿病における骨脆弱性はFRAX®では過小評価と

		ビスホスホネート	SERM	活性型 ビタミンD ₃	ビタミンK	ヒト副甲状腺 ホルモン
骨密度	石灰化 度	↑↑	↗	→	→	↑↑
骨質	酵素依 存性 架橋	未熟型 ↓ 成熟型 +↑ = → 総数 →	総数 ↑	総数 ↑	総数 ↑	総数 ↑
	AGEs 架橋	→ ~ ↗	↓	→	↘	↓
主な作用		<ul style="list-style-type: none"> 骨リモデリング抑制 石灰化度上昇 骨密度上昇 架橋成熟促進 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲン様作用 抗酸化作用 ホモシステイン低下 架橋パターン正常化 	<ul style="list-style-type: none"> 骨芽細胞機能改善 リジロキシダーゼ活性の改善 	<ul style="list-style-type: none"> 骨芽細胞機能改善 リジロキシダーゼ活性の改善 新生骨基質増加 	

図6 骨粗鬆症治療薬の骨密度・骨質への影響
文献11より引用改変

なることが明らかとなっている(図4)³⁾。生活習慣病関連骨粗鬆症では骨密度から想定される以上に骨折リスクが高まっているため、骨量減少のレベルから治療介入を考慮する必要性が提言されている(図5)¹¹⁾。

生活習慣病関連骨粗鬆症では骨質劣化型が多いが、骨粗鬆症治療薬の骨質改善効果に関するエビデンスは十分ではない。動物実験において、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、活性型ビタミンD₃、ビタミンK₂、ヒト副甲状腺ホルモンが酵素依存性の生理的架橋を増やし、SERM、ヒト副甲状腺ホルモンがAGEs架橋を低下させることが報告されている(図6)¹¹⁾。また、SERMはホモシステイン低下効果を有することが報告されている。骨吸収亢進・低骨密度(YAMの70%未満)を示す例では骨吸収抑制薬をベースとした治療が望ましいが、骨量減少例には、骨質改善効果の期待できる骨粗鬆症治療薬を使用することが望ましいとされている。

骨粗鬆症治療薬の生活習慣病関連骨粗鬆症への有用性についての報告は少ないが、大規模臨床試験のサブ解析において2型糖尿病例でアレンドロネートが非糖尿病例と同程度の骨密度増加効果を示すこと、またラロキシフェンが椎体骨折防止効果を示すことが報告されている。SERMは脂質低下効果を有するため、脂質異常症を併存する例には良い適応となる。一方、CKDの軽症～中等症においても、大規模スタディのサブ解析より、アレンドロネート、リセドロネートそしてラロキシフェン、バゼドキシフェン、ヒト副甲状腺ホルモンの有効性と安全性には概ね問題はないと報告されている。

おわりに

糖尿病やCKDをはじめとした生活習慣病における骨脆弱性の亢進機序のひとつに、酸化ストレスの増大や高ホモシステイン血症が関与するとされ、生活習慣病と骨粗鬆症が単なる併存ではなく、動脈硬化進展との接点が明らかとなってきた。また、骨折を一度きたすとADLが損なわれ、その結果として生活習慣病の病態も悪化するという悪循環をまねく。よって、生活習慣病患者においては、骨粗鬆症治療による骨折予防が特に重要であるといえる。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(折茂肇ほか)：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版、ライフサイエンス出版、2011。
- 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 2007; 18: 427-444.
- 3) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al: Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA: the journal of the American Medical Association 2011; 305: 2184-2192.
- 4) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K: Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Osteoporos Int 2006; 17: 1514-1523.
- 5) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1013-1019.
- 6) Schwarts AV, Garner P, Hillier TA, Sellmeyer DE,

- Strotmeyer ES, Feingold KR, et al.: Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2380-2386.
- 7) Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T: Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1277-1284.
- 8) Dukas L, Schacht E, Stahelin HB: In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. Osteoporos Int 2005; 16: 1683-1690.
- 9) Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, Shigematsu T, Sugimoto T: Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4635-4642.
- 10) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Hypertension is a risk factor for fractures. Calcified tissue international 2009; 84: 103-111.
- 11) 日本骨粗鬆症学会生活習慣病における骨折リスク評価委員会 (杉本利嗣ほか) : 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド, ライフサイエンス出版, 2011.

理解を深める問題

- 問題 1. 生活習慣病関連骨粗鬆症として確立された疾患を2つ選べ.
- 1型糖尿病
 - 2型糖尿病
 - ステージ G3 の CKD
 - 高血圧症
 - 脂質異常症

問題 2. 2型糖尿病関連骨粗鬆症に認める所見で誤っているものを1つ選べ.

- PTHの上昇
- オステオカルシンの低下
- 骨形成の低下
- 性, 年齢を一致させた2型糖尿病を有さない群に比すると骨密度が高い.
- FRAX[®]にて骨折リスクを評価した場合, 過小評価となる.

問題 3. 生活習慣病関連骨粗鬆症の病態に関わるとされるものはどれか. 2つ選べ.

- 酸化ストレスの亢進
- 低ホモシステイン血症
- 生理的架橋の増加
- 終末糖化産物 (AGEs) 架橋の蓄積
- 骨密度の増加

問題 4. 生活習慣病関連骨粗鬆症の管理についての記述で正しいものを2つ選べ.

- 2型糖尿病, ステージ G3 以上の CKD を有する場合は積極的に骨粗鬆症の評価を行う必要がある.
- 生活習慣病関連骨粗鬆症では骨密度は測定しなくてもよい.
- 現時点では原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準に準じる.
- 生活習慣病関連骨粗鬆症の治療指針が存在する.
- 生活習慣病関連骨粗鬆症において骨折防止効果が立証された薬剤がある.