

# I-1

特集 糖尿病と骨粗鬆症の危うい関係 ～骨折予防のトータルマネジメント～

I. 糖尿病関連骨粗鬆症総論

## なぜ糖尿病は骨折リスクとなるのか～その病態と疫学～

竹内靖博  
虎の門病院 内分泌センター

1型糖尿病は言うまでもなく2型糖尿病患者でも骨折リスクの上昇が認められることは今や広く認識されており、日本の「糖尿病診療ガイドライン」にも記載されている。2型糖尿病では、その罹病期間や血糖コントロール不良が骨折リスクの上昇につながるとされるが、どのような機序により骨脆弱性がもたらされるのか不明な点が多く残されている。糖尿病患者の骨折リスクは、骨密度を主体とした一般的な手法による評価よりも高いことから、原発性骨粗鬆症に比べて早期からの治療が必要と考えられている。しかしながら、その骨折抑制効果については明らかにされていない。高齢者の骨折抑制は医療に求められる重要課題のひとつであり、未解明の問題を含めて、病態と臨床疫学の両面から糖尿病と骨粗鬆症や骨折の関係を理解しておくことが望まれる。

### はじめに

遅くとも1970年代の末には、1型糖尿病は骨量減少の危険因子であることが知られていた。その病態は、主にインスリン分泌不全に基づく骨形成の抑制によると考えられている。一方、欧米の白人を対象とした多くの観察研究では、インスリン分泌不全よりもその抵抗性を主な病態とする2型糖尿病患者では非糖尿病対照者と比較して骨密度の低下を認めないことから、長らく骨折との関連性は考慮されなかった。また、1型および2型糖尿病の病態から、インスリン作用の骨形成への関与が、糖尿病における骨

害の主要な問題であると考えられてきた。

しかしながら、今世紀に入ると臨床疫学的研究の進歩により、まず白人高齢女性の2型糖尿病における骨折リスクの上昇が明らかにされた。これは、糖尿病患者の骨強度は骨密度 (bone mineral density ; BMD) から推測されるよりも低いことを示唆するものであり、糖尿病の病態が骨質 (bone quality) を劣化させることで骨強度を低下させるという考え方を強力に支持する臨床成績とみなされるようになった。さらに、これらの研究結果を背景として、骨密度のみならず骨質が骨強度に大きな影響を与えるという考え方に対する関心が一気に高まった。そして、糖尿病の病態に基づいた骨強度低下の機序に関する研究が幅広い領域で推進されている。

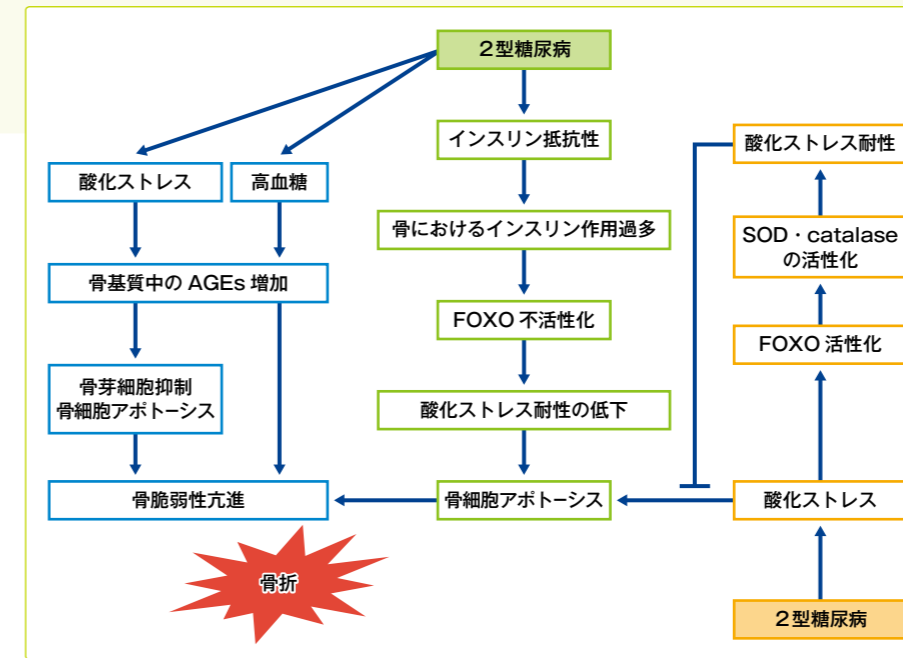


図1 2型糖尿病による骨脆弱性亢進の機序  
AGEs : Advanced glycation endproducts (終末糖化産物)  
FOXO : Forkhead box protein O  
SOD : Superoxide dismutase

日本における骨粗鬆症患者数は2011年で約1300万人と推定されており、440万人とされる糖尿病と同様に国民にとって重要な健康問題となっている。社会の高齢化とも相まって、とりわけ高齢者の糖尿病診療における骨粗鬆症対策が重要な課題となりつつある。

### 糖尿病の病態と骨代謝

糖尿病の病態の基本は高血糖である。高血糖の原因はインスリン作用不全であるが、その病態はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性からなる。インスリンに対する組織の抵抗性は、主として糖代謝に関与する組織で認められる現象であり、骨などでは相対的にインスリン作用過多となることが想定されている(図1)。

糖尿病に共通するもう1つの病態は、酸化ストレスの増加である。酸化ストレスは加齢、性ホルモン減少あるいは腎機能低下など多岐にわたる病態に共通するものである。これまでの研究からは、原因によらず酸化ストレスは多様な機序で骨の脆弱性をもたらす可能性が示されている(図1)。

したがって、糖尿病の骨代謝に対する影響は、① 高

血糖、② 酸化ストレス、③ インスリン作用不足および④ 骨におけるインスリン作用過多のそれぞれについて検討することが必要となる。

#### ① 高血糖

糖尿病では高血糖と酸化ストレスの両者により終末糖化産物 (advanced glycation endproducts ; AGEs) の形成が促進される(図2)。蛋白質は血中グルコース濃度に依存して、グルコースと反応してSchiff塩基を経由して糖化産物 (Amadori product, glycated protein) を形成する。さらに、酸化、脱水、縮合などの化学反応を経てジカルボニル化合物などのさまざまな誘導体 (中間代謝物) が形成される。これらの中間代謝物が、さらにアミノ化合物と反応した後に、脱水、縮合、環化や分子間架橋形成などの反応を経て、AGEsが形成される。AGEsは溶解性が低く、プロテアーゼにより分解されにくいので、組織に沈着すると長期間残存してさまざまな障害を惹起することが知られている。

骨における基質蛋白質の90%はI型コラーゲンである。I型コラーゲンの細線維はトリプルヘリックス構造をした分子が相互に架橋構造で結合されることにより、基質蛋白質としての高い強度が維持される(図3)。AGEsの形成はこのようなコラーゲン分子の秩序立った構造形成を阻害