

II-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～

II. 糖尿病関連骨粗鬆症の基礎知識

糖代謝異常が骨質(構造・材質)に与える影響とは

斎藤 充

東京慈恵会医科大学 整形外科

糖尿病では骨密度が保たれていても骨折リスクが高まる。その原因として、骨吸収の亢進に伴う骨微細構造の異常(構造学的な骨質の異常)と、活性酸素の増大に伴う酸化ストレスや糖化ストレスの亢進に起因する骨コラーゲンの架橋異常(材質学的な骨質の異常)の関与が示されている。すでに、糖尿病ラットのみならず糖尿病症例の骨分析からも骨コラーゲンの架橋異常が明らかになっている。さらに糖尿病例では、骨質劣化の要因として知られる高ホモシステイン血症や、酸化ストレスを高める腎機能の低下も生じることから、骨の材質劣化は著しくなる。しかし、骨はリモデリングを繰り返し、海綿骨では年間約40%の骨が新陳代謝している。このため血糖コントロールを行い、同時に酸化ストレスを減弱できれば、リモデリングの過程で健全なコラーゲン線維へと置換され骨質は改善する。症例ごとに骨リモデリングや、骨形成能、酸化や糖化のレベルを評価し、きめ細やかな治療薬の選択を行うことが必要である。

で規定される構造学的な骨質と、骨リモデリングとは独立した機序で制御される材質学的骨質に分けることができる。構造学的骨質は、骨吸収の亢進により誘導されるため、その評価には、骨代謝マーカーやX線を用いたDEXAやCT(HR-pQCTを含む)、CTをベースにした有限要素解析で評価可能である。これに対して、材質特性は骨の主要な構成成分であるコラーゲンの分子間架橋形成に依存する。コラーゲンの異常がハイドロキシアパタイト結晶の配列の異常を惹起し、骨強度が低下することを見いだしている⁷⁾。コラーゲンの分子間架橋の形成は、骨芽細胞機能と活性酸素による酸化ストレスや糖化ストレスに依存している。すなわち、構造学的骨質の異常は骨吸収抑制剤で制御できるが、材質学的骨質の異常は、骨吸収抑制のみでは制御すること

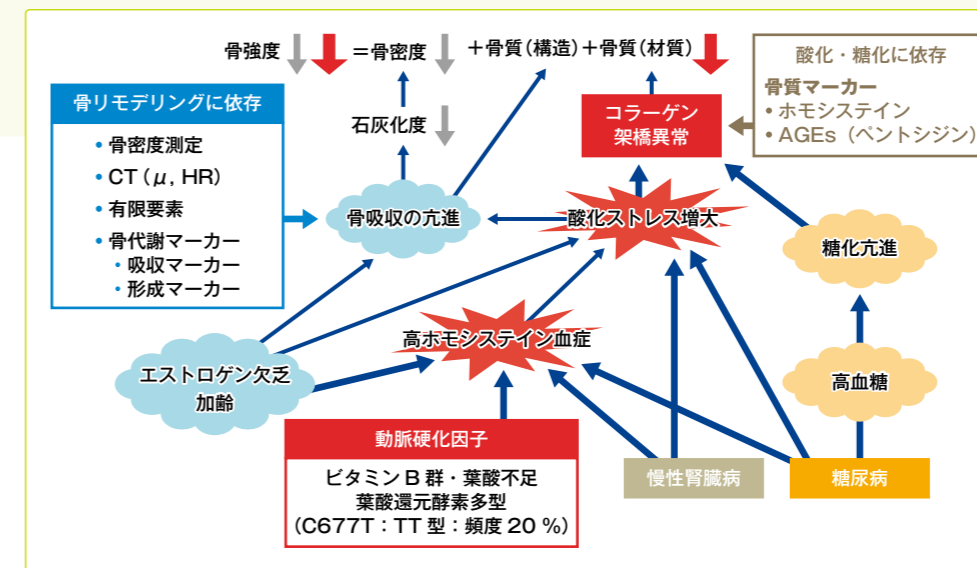


図1 骨強度低下の機序(筆者作成)
性ホルモン欠乏や加齢に伴う骨吸収の亢進により、単位面積あたりの石灰化度の低下や骨微細構造の破綻が生じ、これらの総和として骨密度が低下する。これらは骨リモデリングに依存するため骨密度測定、CTによる微細構造解析、骨代謝マーカーで評価できる。これに対し、性ホルモンの減少や加齢、生活習慣病の罹患により高まる酸化ストレスや糖化の亢進、ビタミンD不足はコラーゲンの架橋異常を惹起し、骨強度低下を招く。コラーゲン架橋の異常は骨リモデリングの亢進とは独立した機序のため、その評価には骨マトリックスマーカー、ホモシステインや、終末糖化産物(AGEs)のうち、酸化により誘導されるペントシジン(Pen)によるエビデンスが報告されている。また、超音波による材質評価法も報告されている。

ができないため、骨芽細胞機能を高め、同時に抗酸化作用のある骨粗鬆症治療薬の選択が必要となってくる¹⁾。

また、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)においても、骨密度の低下で予想される骨折リスクを超えた危険性が存在することから、低骨密度のみならず材質学的骨質の低下も寄与していることが示されている⁵⁾。このような疫学的調査を裏付けるように糖尿病動物モデルやヒト生検組織の分析から、1型糖尿病⁸⁾や2型糖尿病^{9,10)}、さらには糖尿病においても生じる血中ホモシステイン高値が、骨質を規定するコラーゲンの異常を惹起し、骨の脆弱化をもたらすことが明らかにされてきた^{24, 11, 12)}。また、糖尿病合併症である腎機能の低下も骨質を低下させ骨折リスクを高める¹³⁻¹⁵⁾。これらの疾患において共通して認められる骨質の劣化誘導因子は、酸化ストレスや糖化ストレスの増大である²⁴⁾。酸化ストレスや糖化ストレスの増大により骨コラーゲンの翻訳後修飾である分子間架橋の形成異常が生じ骨強度は低下する(図1)²⁴⁾。

そこで本稿では糖尿病における骨質低下の機序を概説する。

糖尿病における骨構造の異常

先述したように、骨構造は骨リモデリングに制御されている。骨吸収が亢進すれば、骨の微細構造(海綿骨の

骨梁構造、皮質骨の多孔化、骨サイズ)に異常が生じる。一般に糖尿病に伴う骨リモデリングの異常は、低代謝回転と思われがちであるが、必ずしもそうでない。Okazakiらは、コントロール不良の2型糖尿病例では、骨形成マーカーのうちオステオカルシンは低値を示す一方で、骨型アルカリフォスファターゼは高値傾向を示すことや、骨吸収マーカーは高値を示すことを報告している²¹⁾。そしてこうした骨リモデリングの異常は糖尿病のコントロールが良好になると改善する傾向を認めた。実際にBurghardtらは、HR-pQCTを用いて糖尿病例の橈骨皮質部を解析したところ、皮質骨の多孔化が増加していることを見いだしている²²⁾。また、Dhaliwalら²³⁾が、糖尿病例の椎体海綿骨の構造解析を、DEXA装置も用いてTrabecular bone score(TBS)として測定したところ、微細構造の劣化が明らかになった。すなわち糖尿病では、何らかの骨芽細胞の機能異常のみならず、骨吸収の亢進により、皮質骨、海綿骨ともに構造学的骨質の低下が生じる可能性がある。

糖尿病における材質の異常

骨は材質学的に鉄筋コンクリート(複合材料)に例えることができる。鉄筋に相当するのが骨の重量あたりで20%、体積あたりでは50%を占めるコラーゲンである。また、

はじめに

糖尿病罹患例では骨折リスクが上昇するが、その際、骨密度の低下のみならず骨質の低下が関与する¹⁶⁾。インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)では骨密度が比較的保たれる症例が多いことから骨粗鬆症は心配ないと考えられてきた。しかし、骨折発生という本来のイベントで疫学調査を行うと、糖尿病例では骨密度が保たれていても骨折リスクが高いことがメタ解析から明らかとなり、骨密度以外の骨強度因子である骨質の劣化が関与していることが示されている。骨質は、骨吸収と骨形成のバランス(骨リモデリング)