

様式 1)

平成 29 年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

氏名 杉本利嗣

1. 研究テーマ

海綿骨微細構造指標に関わる因子についての検討

2. 研究者氏名

山内美香¹⁾、名和田清子¹⁾²⁾、清原信昭¹⁾、杉本利嗣¹⁾

島根大学医学部内科学講座内科学第一¹⁾、島根県立大学健康栄養学科²⁾

3. 研究概要

(目的)

健康寿命に関わる重要な疾患である骨粗鬆症の日本における治療率は、現在 20～30%程度にとどまるとされる。骨折リスクの高い方を抽出し治療介入することは、医療経済の面からも極めて重要である。DXA 法による骨密度は、骨折リスクの高い例を効率よく抽出できる臨床指標であり、骨粗鬆症の診断や治療効果判定に使用される。一方、DXA 法で撮影した椎体骨の正面像をソフトウェアでテクスチャー解析することにより、海綿骨微細構造の指標 (trabecular bone score: TBS) が測定できるようになった。これは骨密度とは独立した骨強度の指標のひとつとされる。海綿骨微細構造の劣化にどのような因子が関与するかは明らかとなっておらず、この点を明らかにする。このことは骨粗鬆症における骨脆弱化の機序の一端の解明につながると考える。

(方法)

1) 対象

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 214 名を対象とした。

2) 検査項目

血液検査において 25(OH)D (ng/mL)、Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド(CTX) (ng/mL) と、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N-プロペプチド(P1NP) (ng/mL) を測定した。

また、DXA 法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。DXA スキャンデータを取り出し、専用解析ソフト (TBS iNsight software (version 2.0.0; medimaps, Geneva, Switzerland)を用いて第 1 から第 4 腰椎について算出した。

3) 統計学的解析

統計解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

(結果)

1) 対象者の背景

対象群の平均年齢は 63.2 ± 7.5 歳で、脆弱性骨折既往者数は 72 名であった。患者背景を表 1 に示す。

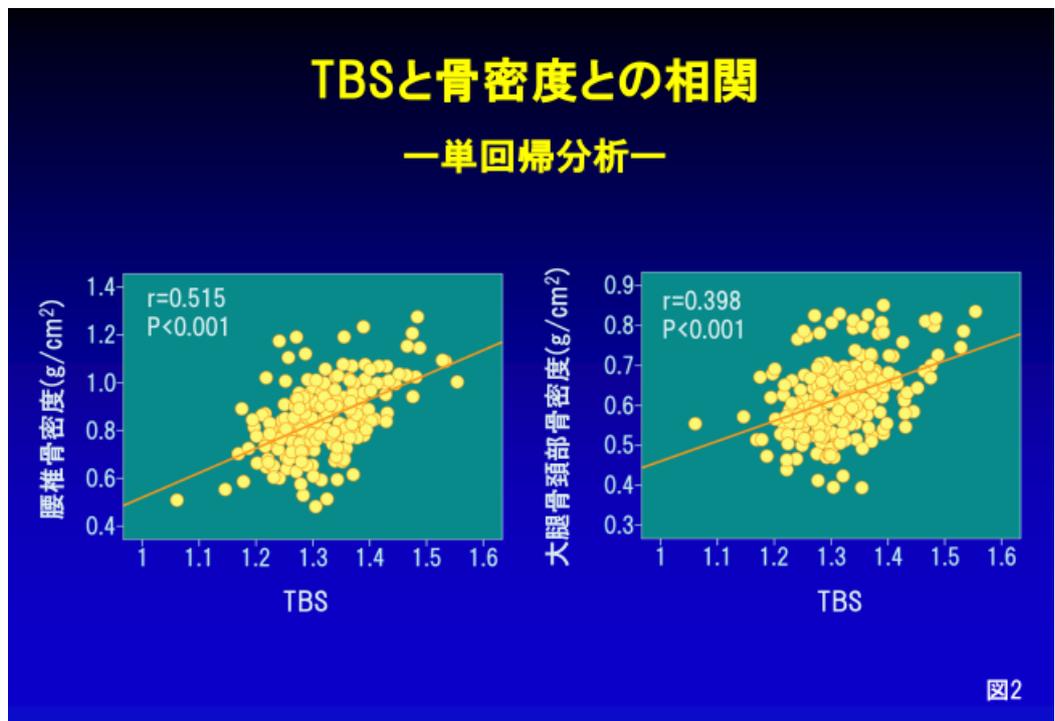
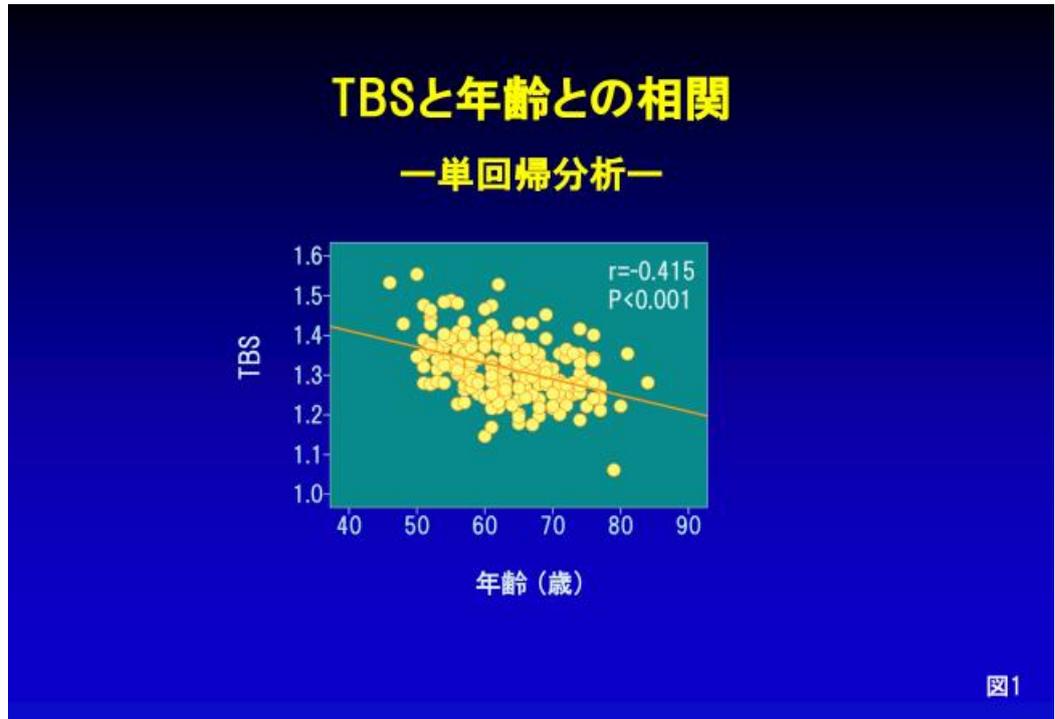
Background Data			
	Mean ± SD	Variables	Mean ± SD
n (名)	214	Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.4
椎体骨折者 (名)	47	P (mg/dL)	3.5 ± 0.4
非椎体骨折者 (名)	33	PTH (pg/mL)	45.5 ± 14.5
全脆弱性骨折者 (名)	72	25(OH)D (ng/mL)	16.3 ± 4.3
年齢 (歳)	63.2 ± 7.5	P1NP (ng/mL)	54.4 ± 16.5
閉経後年数 (年)	13.0 ± 8.2	CTX (ng/mL)	0.41 ± 0.15
身長 (cm)	152.0 ± 5.4	腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.846 ± 0.146
体重 (kg)	52.3 ± 7.3	Z Score (L2-4)	0.3 ± 1.0
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.0	T Score (L2-4)	-1.3 ± 1.5
空腹時血糖 (mg/dL)	90 ± 8	大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.620 ± 0.093
HbA1c (%)	5.6 ± 0.3	Z Score (FN)	0.1 ± 1.0
Cr (mg/dL)	0.6 ± 0.1	T Score (FN)	-1.5 ± 0.8
eGFR (ml/min/1.73m ²)	82.4 ± 19.1	TBS (L1-L4)	1.317 ± 0.073

表 1

2) TBS と各因子の単相関

TBS は年齢と有意な負の相関を認めた($r=-0.415$, $p<0.001$) (図 1)。また、TBS は腰椎骨密度($r=0.515$, $p<0.001$)、および大腿骨頸部骨密度($r=0.398$, $p<0.001$)と有意な正相関を認めた (図 2)。さらに、TBS は PTH と有意な負相関($r=-0.187$, $p=0.011$)、25(OH)D と有意な正相関

($r=0.195$, $p=0.008$)を認めた (図 3)。



TBSとPTHおよび25(OH)Dとの相関

—単回帰分析—

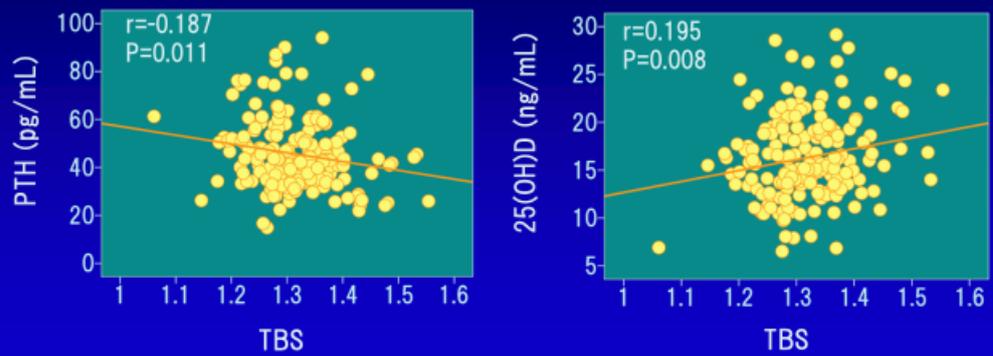


図3

一方、TBS は HbA1c と有意な負相関を認めた (図 4)。

TBSとHbA1cとの相関

—単回帰分析—

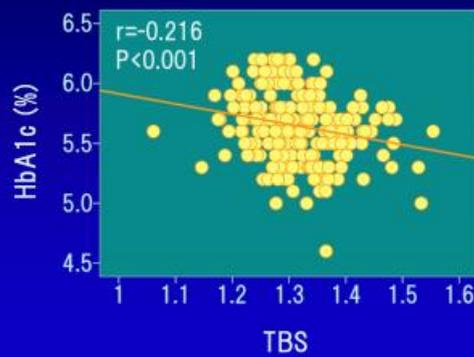


図4

TBS は骨代謝マーカーとは相関を認めなかった (表 2)。

TBSと各因子の単相間

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

	TBS	
	r	p value
年齢	-0.415	<0.001**
BMI	-0.082	0.231
空腹時血糖	-0.029	0.678
HbA1c	-0.216	0.001**
Cr	0.104	0.131
eGFR	-0.024	0.728
Ca	0.127	0.063
P	0.024	0.723
PTH	-0.187	0.011*
25(OH)D	0.195	0.008**
P1NP	0.092	0.214
CTX	0.003	0.963
腰椎骨密度	0.515	<0.001**
大腿骨頸部骨密度	0.398	<0.001**

表2

3) 骨折の有無での TBS の比較

TBS は非椎体骨折の有無で有意差を認めなかったが、椎体骨折および全脆弱性骨折の有無で、有意差を認め、骨折有り群で有意な低値を認めた（表3）。

骨折の有無でのTBSの比較

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

椎体骨折			
	骨折なし群 (n=167)	骨折あり群 (n=47)	p value
TBS	1.323 ± 0.075	1.296 ± 0.064	0.025*
非椎体骨折			
	骨折なし群 (n=181)	骨折あり群 (n=33)	p value
TBS	1.321 ± 0.073	1.297 ± 0.071	0.080
全脆弱性骨折			
	骨折なし群 (n=142)	骨折あり群 (n=72)	p value
TBS	1.328 ± 0.074	1.296 ± 0.067	0.003**

表3

4) TBS と椎体骨折の関係：ロジスティック回帰分析

TBS と椎体骨折の関係は年齢で補正すると有意ではなかった。

TBSと椎体骨折の関係 - logistic regression analysis -

独立因子		Odds比 (95%CI)	P value
	TBS	0.68 (0.48 - 0.96)	0.027*
+ 年齢	TBS	0.78 (0.53 - 1.13)	0.187

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表4

5) TBS と全脆弱性骨折の関係：ロジステック回帰分析

TBS は年齢や BMI、HbA1c で補正後も全脆弱性骨折の有意なリスク因子であった（表 5）。

全脆弱性骨折とTBSの関係 - logistic regression analysis -

(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

独立因子		Odds比 (95%CI)	P value
	TBS	0.63 (0.46 - 0.86)	0.003**
+ 年齢	TBS	0.71 (0.51 - 1.00)	0.049*
+ 腰椎骨密度	TBS	0.70 (0.49 - 1.00)	0.048*
+ 大腿骨頸部骨密度	TBS	0.68 (0.49 - 0.96)	0.027*
+ PTH	TBS	0.55 (0.38 - 0.78)	0.001**
+ 25(OH)D	TBS	0.51 (0.49 - 0.84)	0.004**
+ HbA1c	TBS	0.61 (0.44 - 0.84)	0.003**
+ 年齢, BMI	TBS	0.71 (0.51 - 1.00)	0.049*
+ 年齢, BMI, HbA1c	TBS	0.69 (0.49 - 0.98)	0.036*

表5

6) TBS と各因子の関係：重回帰分析

TBS は年齢や BMI で補正後も腰椎骨密度、大腿骨頸部骨密度と有意な正、HbA1c と有意な負の相関を認めた（表 6）。

TBSと各因子の関連

- Multiple regression analysis -

独立因子		TBS	
		r	p value
+ 年齢, BMI	腰椎骨密度	0.547	<0.001**
+ 年齢, BMI	大腿骨頸部骨密度	0.364	<0.001**
+ 年齢, BMI	PTH	-0.112	0.096
+ 年齢, BMI	25(OH)D	0.101	0.144
+ 年齢, BMI	HbA1c	-0.155	0.014*

(*: p<0.05, **p<0.01)

表6

7) TBS と HbA1c の関係：重回帰分析

TBS は年齢、BMI、骨密度で補正後も TBS と有意な負相関を示し（表 7）。

TBSとHbA1cの相関

- Multiple regression analysis -

独立因子		TBS	
		r	p value
	HbA1c	-0.216	<0.001**
年齢, BMI	HbA1c	-0.155	0.014*
年齢, BMI, 腰椎骨密度	HbA1c	-0.104	0.046*
年齢, BMI, 大腿骨頸部骨密度	HbA1c	-0.125	0.035*

(*: p<0.05, **p<0.01)

表7

8) HbA1c と TBS による 4 群分けにおける骨折リスク

TBS と HbA1c をそれぞれ高値群と低値群の 2 群に分け、これらを掛け合わせた 4 群分けで検討を行った。低 TBS かつ高 HbA1c 群は、高 TBS かつ高 HbA1c 群に比し有意に骨折の割合が高かった(44.1% vs 25.0%, $p=0.040$) (図 5)。

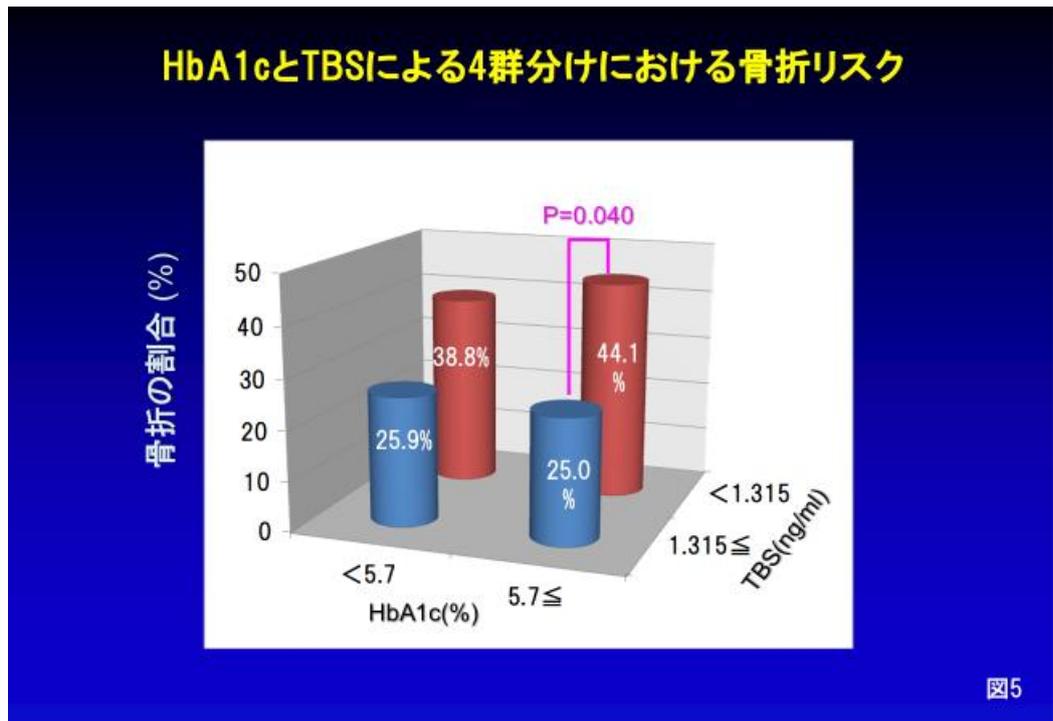


図5

(考察)

TBS は DXA 法で撮影した椎体骨の正面像をソフトウェアでテクスチャ解析し、その分布とばらつきから算出される指標で、海綿骨の微細構造と関連するとされる¹⁾。TBS は骨密度とは独立した骨折予測因子であり、臨床使用可能な骨構造指標として注目されている^{2, 3)}。日本人閉経後女性を対象とした、10 年間の検討においても TBS は骨密度とは独立した形態椎体骨折の予測因子であることが報告されている⁴⁾。

一方、糖尿病と TBS の関係については、女性において、糖尿病群と非糖尿病を比較すると、骨密度は糖尿病群で有意に高値を示したが、TBS は有意に低値を示したとの報告や⁵⁾、HbA1c7.5%以下群とそれを超える群で比較すると、骨密度に差を認めなかったが、TBS は HbA1c が 7.5% を超える群で、有意に低値を示したとの報告がある⁶⁾。さらに、高齢女性糖尿病患者においては、骨密度と異なり TBS の低下が骨粗鬆症性骨折リ

スク増大の説明因子となるとされる⁵⁾。

コントロール不良な2型糖尿病では骨折リスクが高まること、そして糖尿病の骨脆弱化の一部に海綿骨微細構造の劣化が関与している可能性を示す報告が集まりつつある。しかし、軽症例で骨脆弱化がはじまっているか否かは明らかとなっていない。今回の検討では、糖尿病例ではなく、健常人での正常範囲のHbA1cにおいて、年齢やBMIとは独立してHbA1cとTBSに負の相関を認めたことから、軽度の糖代謝異常と海綿骨微細構造の劣化の関係を明らかにした。

(結語)

健常閉経後女性において、極軽度の耐糖能障害であっても海綿骨微細構造の劣化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

文献

- 1) Pothuau L, et al: Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 42: 775-787, 2008.
- 2) Leslie WD, et al: Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 25: 2817-2824, 2014.
- 3) McCloskey EV, et al: A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31: 940-948, 2016.
- 4) Iki M, et al: Trabecular bone score may improve FRAX(R) prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int* 26: 1841-1848, 2015.
- 5) Leslie WD, et al: TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 602-609, 2013.
- 6) Dhaliwal R, et al: Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 25: 1969-1973, 2014.

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況
論文

- 1) Notsu M, Yamauchi M, Yamamoto M, Nawata K, Sugimoto T: Primary aldosteronism as a risk factor for vertebral fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 102(4): 1237-1243, 2017.
- 2) Kanazawa I, Sugimoto T: The mechanism of bone fragility in diabetes mellitus. *Glycative Stress Research* 4(4): 266-274, 2017.
- 3) 杉本利嗣: 生活習慣病の合併症「続発性骨粗鬆症」を改めて考える 糖尿病の合併症としての骨粗鬆症. *日本骨粗鬆症学会雑誌* 3(4): 465-468, 2017.
- 4) 山内美香: 糖尿病合併骨粗鬆症における骨粗鬆症薬物治療. *月刊糖尿病* 4: 70-77, 2017.
- 5) 山内美香: 背景因子の評価-既存骨折と続発性骨粗鬆症. *THE BONE* 31(1): 69-73, 2017.
- 6) 山内美香, 杉本利嗣: 骨質評価の重要性. *CLINICAL CALCIUM* 27(8): 1067-1073, 2017.
- 7) 山内美香: ほかの続発性骨粗鬆症に対する薬物療法. *月刊 Mebio* 34(11): 41-49, 2017.
- 8) 山内美香, 杉本利嗣: 特集 ビタミン D update Seminar ビタミン D と代謝性疾患. *CLINICAL CALCIUM* 27(11): 1561-1569, 2017.

学会発表

- 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T: Association between deterioration of cancellous bone microstructure and glucose metabolism indices in healthy postmenopausal women. Joint meeting of ANZBMS-IFMRS in conjunction with JSBMR. Brisbane, June 2017
- 2) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2017 Annual Meeting. Denver, September 2017
- 3) Notsu M, Yamauchi M, Morita M, Nawata K, Sugimoto T : Papillary thyroid carcinoma as a risk factor for severe osteoporosis. The 100th Endocrine

Society's Annual Meeting. Chicago, March 2018

- 4) 山内美香: シンポジウム「カルシウム・骨代謝調節因子(の今昔)」 骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. 京都, 2017 年 4 月
- 5) 山内美香: 教育講演「副甲状腺・骨代謝」 FGF23 とリン代謝. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. 京都, 2017 年 4 月
- 6) 山本昌弘, 守田美和, 山内美香, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 2017 年 5 月
- 7) 杉本利嗣: シンポジウム「生活習慣病の合併症『続発性骨粗鬆症』を改めて考える」糖尿病の合併症としての骨粗鬆症. 第 17 回日本抗加齢医学会総会. 東京, 2017 年 6 月
- 8) 山内美香: シンポジウム「ビタミン D 欠乏に関するコンセンサスと残された課題」 ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態. 第 35 回日本骨代謝学会学術集会. 福岡, 2017 年 7 月
- 9) 杉本利嗣: 特別講演 高齢者骨粗鬆症診療における併存疾患を考慮した治療戦略. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月
- 10) 山内美香: シンポジウム「内分泌代謝の視点からみた骨粗鬆症の考え方」副腎機能と骨粗鬆症. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月
- 11) 山内美香: よくわかるシリーズ「ディベートセッション 1: 糖尿病における骨折率上昇は骨質劣化で説明できるか」 Pros. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月
- 12) 山内美香, 名和田清子, 山本昌弘, 杉本利嗣: 閉経後女性におけるビタミン D 不足・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月
- 13) 山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣: 2 型糖尿病男性患者の四肢骨格筋量は、骨密度低下と独立して酸化ストレス増加により低下する. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月
- 14) 野津雅和, 山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 杉本利嗣: 原発性アルドステロン症における椎体骨折リスクについての検討. 第 19 回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 2017 年 10 月