

【第121回生涯教育講座】

高齢者糖尿病診療の新たな視点 ～運動器障害に焦点を当てて～

かな ぎわ いっ べい すぎ もと とし つぐ
金 沢 一 平 杉 本 利 嗣

キーワード：糖尿病，骨粗鬆症，サルコペニア，骨質，骨折

要 旨

糖尿病患者の高齢化に伴い骨粗鬆症やサルコペニア（筋肉減少症）などの運動器に関わる合併症の重要性が増してきている。糖尿病に関連する骨粗鬆症では骨質劣化が重要な病態である。骨密度測定のみでは骨脆弱性の過小評価に繋がる可能性を念頭におく必要があり，椎体X線などを含めた包括的マネージメントが重要である。サルコペニアの病態には筋肉へのインスリン作用不足（分泌低下，インスリン抵抗性）などの内分泌環境の変化に加えて，栄養・運動不足やビタミンD欠乏による蛋白合成の低下，炎症性サイトカイン，グルカゴンによる蛋白分解亢進などが関わる。運動器障害を合併するとADLやQOLの低下により糖尿病の増悪にもつながり，さらに生命予後不良にも関連する。したがって，糖尿病における運動器障害を予防，治療するためには血糖管理に加えて各疾患に対する積極的なアプローチが重要と考えられる。

はじめに

糖尿病診療のゴールは一般住民と変わらない寿命とQOLを確保することにある。超高齢社会を迎えた我が国では，糖尿病に関連して発症しやすくなる老年症候群に注目が集まっており，特に島根県を含む高齢化先進地域では重要な課題となっている。近年，骨粗鬆症とサルコペニアは糖尿病の合併症であることが明らかになってきており，

これら運動器障害に対するアプローチは高齢者糖尿病診療において最も重要な課題の一つである。本稿では，糖尿病患者の運動器障害に関連する骨粗鬆症，サルコペニアの病態や対策について概説する。

糖尿病関連骨粗鬆症

骨粗鬆症は骨強度が低下することにより軽微な外力でも容易に骨折をきたし（脆弱性骨折），その後のADL，QOLを著しく低下させる。さらに，骨粗鬆症に伴う骨折受傷後では生命予後が不良であることもよく知られている。

Ippei KANAZAWA et al.

島根大学医学部内科学講座内科学第一

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部内科学講座内科学第一

これまでのいくつかのメタ解析により、糖尿病では1型、2型ともに骨折リスクが上昇していることが明らかになっている。我々の日本人を対象とした検討でも、健常者に比較して2型糖尿病患者では椎体骨折リスクが男性で約4.7倍、女性で約1.9倍に上昇していた¹⁾。さらに、2型糖尿病では複数あるいは高度変形（グレード3）の椎体骨折があるとHbA1cや心血管リスク因子など様々な因子を考慮しても総死亡リスクが約3～7倍に上昇することを見出しており²⁾、糖尿病では血管障害のみならず骨粗鬆症の予防と治療が重要であることを報告している。

1. 病態

骨強度は骨量と骨質の総和と定義されるが、糖尿病に関連する骨粗鬆症では骨量低下よりも骨質劣化が重要な要素であると考えられている。糖尿病では骨密度の低下がなくても非糖尿病に比較して骨折リスクが上昇しており、さらに同程度の骨密度低下であっても糖尿病患者の方が有意に骨折リスクは高まっていることが示されている。したがって、糖尿病患者では骨密度のみでは実際の骨折リスクを過小評価してしまう危険性がある。

骨質劣化の機序として、コラーゲン線維間の終末糖化産物（advanced glycation end products, AGEs）架橋蓄積や骨リモデリング低下、骨微細構造異常が重要と考えられている（図1）。骨基質には1型コラーゲンが豊富に存在し、コラーゲン線維間に生理的架橋を形成することにより骨のしなやかさと強度が保たれる。高血糖、酸化ストレス亢進の状態ではコラーゲン線維間に非生理的にAGEs架橋が形成されることによりコラーゲンのしなやかさが損なわれ、骨強度が低下する³⁾（図2）。骨はリモデリングを繰り返すことにより3～4カ月単位で常に新しい骨へと生まれ変わっ

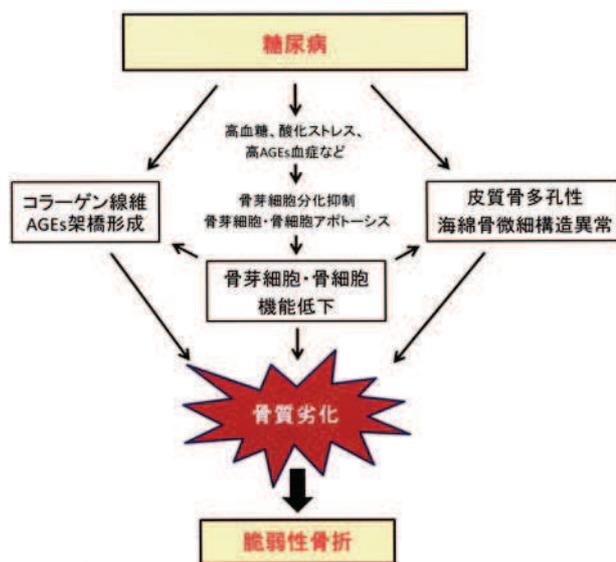


図1. 糖尿病による骨質劣化機序

糖尿病では慢性の高血糖と酸化ストレスの増大によりAGEs形成が促進される。骨基質のコラーゲン線維におけるAGEs架橋の形成増加は骨質劣化に寄与する。高血糖、酸化ストレス亢進、高AGEs血症は骨芽細胞のアポトーシスや分化抑制を惹起し、骨細胞のアポトーシスも誘導することにより骨芽細胞や骨細胞機能の低下を引き起こす。また、皮質骨の多孔性や海綿骨構造異常が進むことにより骨質劣化が惹起される。骨芽細胞、骨細胞の機能異常による骨リモデリング障害や骨細胞アポトーシスはAGEs架橋蓄積や微細構造異常にも関与する可能性がある。（筆者作成）

AGEs, advanced glycation end products

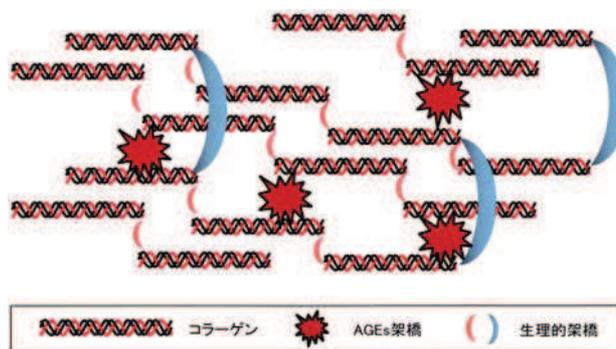


図2. 糖尿病におけるコラーゲン架橋の劣化

コラーゲン配列に生理的に産生される架橋は骨強度を高める。一方、非生理的に産生されるAGEs架橋は骨のしなやかさを損なうため、骨強度の低下に繋がる。（文献3より作成）

ているが、糖尿病では骨リモデリングが低下しているためさらに AGEs 架橋が蓄積されやすいと考えられる。骨リモデリングの低下には骨芽細胞と骨細胞の機能低下が関連しており、この機序に高血糖や生理活性物質としての AGEs, 高ホモシステイン血症, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 低下などが関与すると報告されている。

二重X線吸収法 (DXA 法) による腰椎骨密度測定の画像を再構築することにより海綿骨微細構造の精緻度を評価できる trabecular bone score や、高解像度末節骨定量化 CT を用いた臨床研究により、脆弱性骨折を既往にもつ糖尿病患者では海綿骨微細構造異常や皮質骨多孔化が存在することが報告されている。これらの骨微細構造異常にも前述した糖尿病状態による骨芽細胞や骨細胞の機能異常が関連している可能性があるが、詳細なメカニズムについては未だ不明である。

また、糖尿病患者の骨折リスクの上昇には骨脆弱性に加えて転倒リスクが高いことも重要な要素である。後述するサルコペニアも転倒リスクを高めることにより骨折リスク上昇に影響する。さらに糖尿病治療に伴う低血糖も転倒や骨折リスクを上昇することが明らかになっており、運動器障害の観点からも高齢者の低血糖は避けるべきである。

2. 骨折リスク評価と治療開始基準

糖尿病患者では骨質劣化が重要であるが、現時点で骨質を正確に評価する指標はない。また、糖尿病に関連する骨粗鬆症の診断・治療開始基準については国際的に確立されたガイドラインはまだない。したがって、現時点では原発性骨粗鬆症の治療指針を応用した生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド、そして骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版の試案を参考に診療にあたる必要がある⁴⁾ (図3)。まず、糖尿病の有無にかかわ

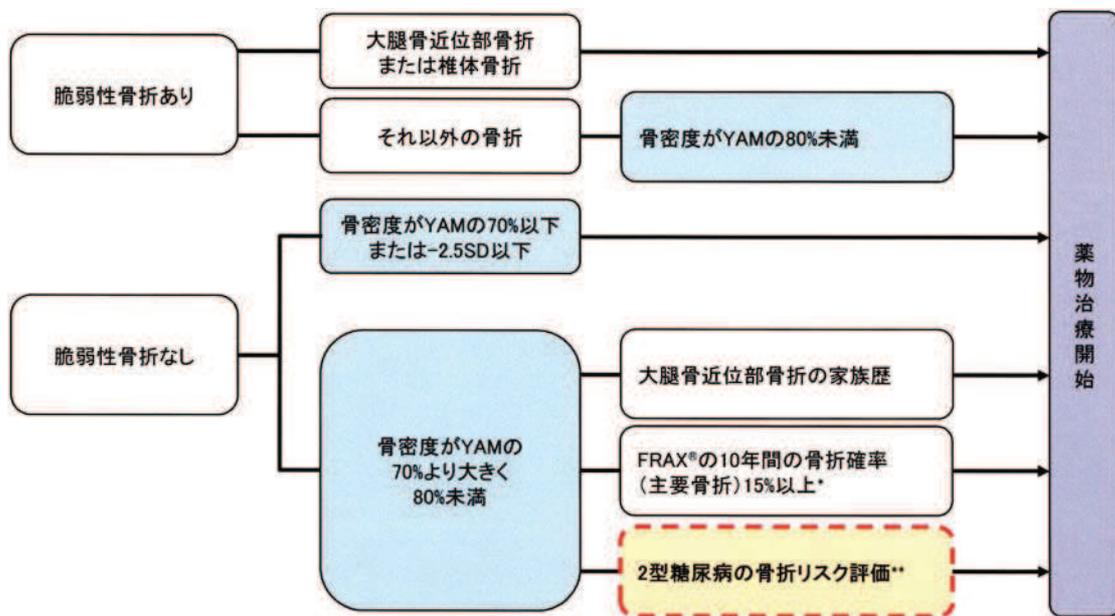


図3. 2型糖尿病の骨折リスクに対する薬物療法 (薬物治療開始基準試案)

コントロール不良な2型糖尿病では骨量減少レベルであっても骨折リスクを入念に評価し、脆弱性骨折予防を目的とする薬物治療を早期から考慮する必要がある。

*75歳未満で適応

**罹病歴が長い, HbA1c 7.5%以上, インスリン使用中の糖尿病では骨折リスクが高いなど (文献4より引用)

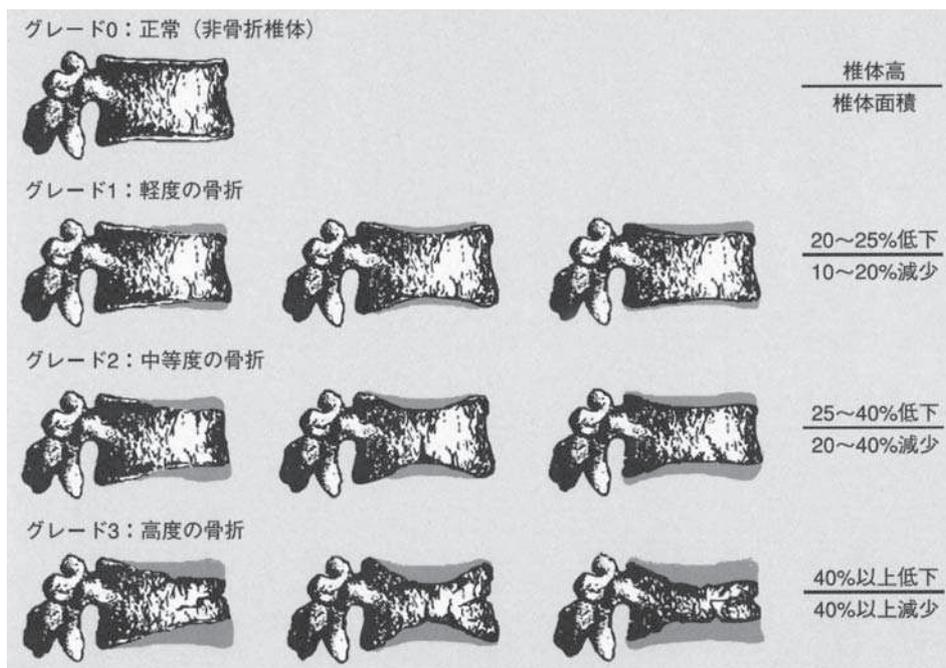


図4. 椎体変形の半定量的評価法

骨折による椎体変形の程度を、隣接椎体と比較した場合に椎体高（前縁高，中央高または後縁高）または椎体面積の減少率から判定する。（文献5より引用改変）

らず大腿骨近位部骨折や椎体骨折は明らかに生命予後不良に繋がることから、これらの骨折の既往があれば骨密度の値に関係なく治療を開始する必要がある。ただし、椎体骨折は約7割が無痛性であり、問診だけでは判断できないためX線を用いた評価が重要である。椎体変形の半定量的評価法として、側面X線像の目視により椎体変形の程度を正常の形態（グレード0）を基準にして、軽度変形（グレード1）、中等度変形（グレード2）と高度変形（グレード3）に分類して骨折の有無を評価するが、必ずしも計測する必要はなく、目安で判定してよいとされている⁵⁾ (図4)。

それ以外の部位での脆弱性骨折でも骨量のYoung Adult Mean (YAM) 値が80%未満である場合には治療開始の必要がある。さらに脆弱性骨折無しでも骨密度YAMが70~80%未満の骨量減少領域に留まる場合においては、糖尿病罹病

歴が長く、HbA1c 7.5%以上とコントロールが不良、インスリン治療中の場合には積極的な治療介入を考慮することとなる⁴⁾。なお、図3チャートにある fracture risk assessment tool (FRAX) はWHOが開発した臨床上の危険因子を用いて骨折リスクを評価することができるツールであるが、非糖尿病患者に比較し、糖尿病患者では過小評価されることが報告されており、参考程度にすべきとの意見もある。

3. 治療

これまでに血糖コントロール状態が骨折リスクに関連することが示されており、HbA1c 7.5%未満の2型糖尿病患者では非糖尿病と同等の骨折リスクであったのに対し、HbA1c 7.5%以上では骨折リスクが1.62倍に上昇すると報告されている⁶⁾。他にもHbA1c高値が骨折リスクに関連する研究報告がいくつかある。したがって、血糖コント

ロールを改善すると骨折リスクが低下する可能性が考えられる。しかしながら、現在までに血糖管理によって骨折リスクが改善するという介入研究の報告は今のところないのが現状である。また、実臨床では長期的に高齢者の血糖管理を十分に行っていくことは難しい場合も多い。したがって、糖尿病患者では血糖コントロールとともにカルシウムやビタミンD充足などの骨に対する生活習慣への介入とともに、骨粗鬆治療薬を用いた積極的な薬物介入も重要と考えられる。

いくつかの糖尿病治療薬が骨代謝に影響することが報告されており、チアゾリジン薬は閉経後女性において約2倍に骨折リスクを上昇させることが明らかとなっている⁷⁾。一方、インスリン使用者では骨折リスクが高いと報告されているが、一般的にインスリン使用者では糖尿病治療歴が長く、低血糖リスクも高いことや細小血管合併症を有している率も高いことが影響していると考えられている。近年糖尿病患者の心血管疾患リスクを低下しうるとして注目されているSGLT2阻害薬は、グルコース尿中排出亢進に伴い尿中カルシウム排泄や血中副甲状腺ホルモンを上昇させることから、長期使用による骨への負の影響が懸念されている。近年報告されたカナグリフロジンの心血管疾患ハイリスク患者における安全性を検討する試験において、カナグリフロジン投与群において骨折リスクが有意に高いことが報告されており⁸⁾、SGLT2阻害薬を使用する際には骨折リスクを評価し、必要に応じて骨粗鬆症治療薬の開始を検討する必要がある。

糖尿病に合併するサルコペニア

サルコペニアは加齢に伴う筋肉量減少および筋力または筋パフォーマンスの低下と定義されてお

り、身体的虚弱を促進するため国際的にも注目されている。本邦の65歳以上の一般高齢者のサルコペニア有病率は約10~20%程度と報告されており、年代が上がるにつれて有病率も上昇する。サルコペニアはADL低下のみならず生命予後不良にも影響することが知られており、さらに要介護認定や寝たきりにも関連することから、医学的な観点のみならず社会的にも重要な疾患である。これまでの報告では、糖尿病患者ではサルコペニア有病率が高いことが明らかとなっており、サルコペニアも糖尿病合併症の1つと認識されるようになってきている。

1. 病態

筋肉は蛋白合成と分解を日々繰り返しており(筋代謝)、加齢による影響によって蛋白分解量が蛋白合成量を上回ると筋量は減少し、重度化するとサルコペニアの状態となる。したがって、筋代謝のバランスが重要であり、蛋白合成に関わる因子と蛋白分解に関わる因子の両者を理解する必要がある。蛋白の合成には運動習慣とアミノ酸やビタミンDなどの栄養が重要であるが、インスリンなどの内分泌ホルモンも関与している(図5)。一方、蛋白の分解を促進する因子として炎症性サイトカインやグルココルチコイド、グルカゴンなどが知られている。加齢に伴う内分泌環境の変化により筋代謝バランスが負に傾くこととなるが、糖尿病状態による内因性インスリン分泌の低下、筋組織局所でのインスリン作用低下(インスリン抵抗性)、IGF-1低下、テストステロン低下などが蛋白合成の低下につながり、さらに炎症性サイトカインの上昇により蛋白分解が促進されることによりサルコペニアの発症リスクが高まる⁹⁾。その他にも高血糖や酸化ストレス亢進により産生されるAGEsの蓄積もサルコペニアの増悪因子で

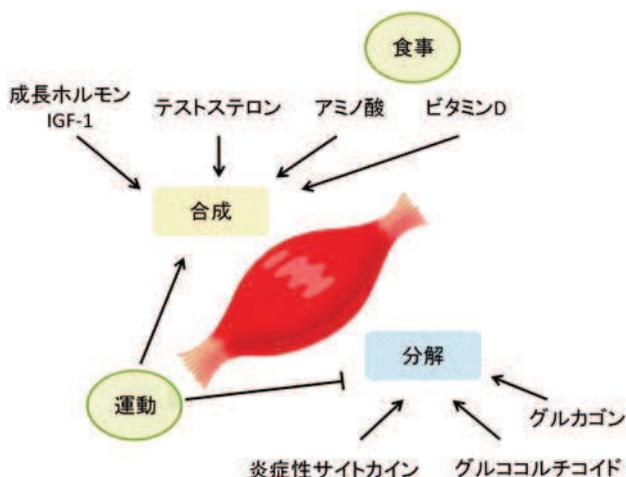


図5. サルコペニア発症に関わる因子

筋肉(力)減少には蛋白合成と分解のバランスが重要であり、運動、成長ホルモン、IGF-1、テストステロン、アミノ酸、ビタミンDが蛋白合成促進に重要であり、炎症性サイトカインやグルカゴン、グルココルチコイドが蛋白分解に関わる。(筆者作成)

ある可能性が報告されている¹⁰⁾。また、糖尿病微小血管合併症である神経障害も糖尿病におけるサルコペニアに関連していると報告されている。筋組織では運動ニューロンが減少すると神経細胞と

筋線維間に形成されるシグナル伝達に関わる神経筋シナプスにおいても形態的な変化が生じ、筋機能の低下につながるものが報告されており、糖尿病神経障害により骨格筋機能の低下、筋萎縮を誘導する可能性が考えられる。

2. 診断

これまでヨーロッパのワーキンググループや米国のグループが提唱した診断アルゴリズムが一般的に用いられてきたが、欧米人とアジア人は体格が大きく異なるため、アジア人特有のものが必要と考えられてきた。2014年にアジアワーキンググループからアルゴリズムが報告され¹¹⁾(図6)、わが国ではこのアジアのコンセンサスに準じてサルコペニア診断が普及していくと考えられる。歩行速度もしくは握力の測定により筋パフォーマンスのスクリーニングを行い、さらにDXA法か生体電気インピーダンス法(BIA法)により筋量低下が確認された場合にサルコペニアと診断される。

3. 転倒・骨折

サルコペニアによる筋力低下はバランスの喪失

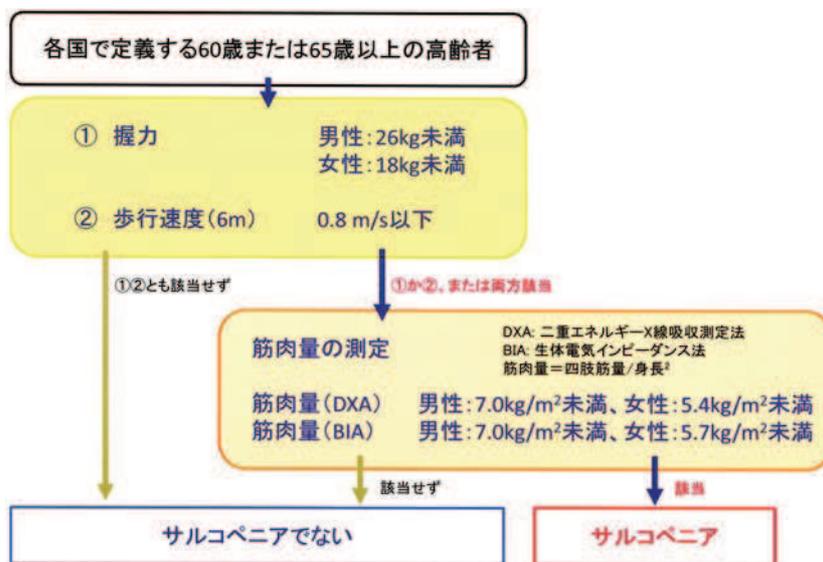


図6. アジアワーキンググループによるサルコペニア診断基準

高齢者において、握力と歩行速度でスクリーニングを行い、筋肉量を測定して診断する。(文献11より引用)

や姿勢の変化にも影響して転倒リスクを上昇させる。高齢者を対象とした調査では、サルコペニアでは非サルコペニアに比較して約2~3倍転倒リスクが上昇することが報告されている¹²⁾。また、サルコペニアのある高齢者においては転倒リスクが高まっているだけでなく骨粗鬆症を高率に合併すると報告されており、サルコペニア患者における転倒予防は非常に重要と考えられる。

サルコペニアと骨粗鬆症には共通の増悪因子(IGF-1低下、性ホルモン低下、ビタミンD低下、炎症性サイトカイン、遺伝子素因など)が背景にあることに加えて、筋組織と骨の間には相互関連性(筋骨連関)があることが報告されてきている。筋線維に分化する筋芽細胞と骨を形成する骨芽細胞は同じ間葉系細胞を起源に持ち、筋芽細胞と骨芽細胞の分化の振り分けも筋骨連関において重要な要素と考えられている。近年、筋組織から分泌されるマイオカイン(オステオグリシン、FAM5C、IL-6、イリシンなど)が骨代謝に影響すること、さらに骨から分泌されるオステオカイン(オステオカルシン、プロスタグランジンE2など)が筋分化に影響することが報告され注目を集めている¹³⁾。

4. 治療

サルコペニアの予防と病態の改善に関する特異的な治療薬はなく、運動と栄養がもっとも重要な介入方法となる。運動は骨格筋の収縮を促すことによって筋局所におけるIGF-1産生を増強し、筋の同化作用が促進される。さらに運動により内臓脂肪が減少すると、炎症性サイトカインの低下につながり、二次的にも筋代謝に良い影響があると考えられる。運動強度としては、レジスタンストレーニングが最も期待できる運動であり、高齢者においても筋力増強効果があることが報告され

ている¹⁴⁾。ただし、必ずしも強度の強いレジスタンス運動が必要というわけではなく、低強度の有酸素運動でも効果は認められる。また、運動の効果を高めるためにも栄養に対する介入も重要である。特にアミノ酸(特に分岐鎖アミノ酸)やビタミンDの摂取は単独でも筋の同化作用を高めるが、さらに運動との組み合わせによってその効果が増強されるため¹⁵⁾、運動と栄養へのコンビネーション介入がよいとされている。したがって、栄養摂取不良のある高齢者に運動を進める際には栄養補助についても同時に指導する必要がある。

おわりに

糖尿病患者における運動器障害はADL、QOLの低下に加えて生命予後にも関わる重要な疾患群である。骨粗鬆症、サルコペニアのいずれにも共通する病態が存在するとともに、それぞれが相互に影響していると考えられる。各合併症を予防するためには長期的な血糖管理が重要であるが、必ずしも容易ではないため、各疾患に対する治療介入が重要となる。近年の高齢者糖尿病治療の考え方では、低血糖リスクの高い薬剤を使用中の患者では、低血糖を避けるためにHbA1cの下限を設け、目標値を高く設定することが推奨されている。低血糖を避けることは転倒回避の観点からも重要である。しかしながら、運動器障害は高齢者で多くみられる疾患であり、HbA1c目標値を高めに設定するケースでは、定期的な運動器障害の評価と積極的な治療介入が必要と考えられる。

利益相反 (Conflict of Interest: COI)

本稿に関し、日本イーライリリー株式会社より一部研究助成を受けている。

文 献

- 1) Yamamoto M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24: 702-9, 2009
- 2) Miyake H et al. Association of bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fractures with all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 102: 1-13, 2018
- 3) Saito M, 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: 1514-23, 2006
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版：p130-1, 2015
- 5) Genant HK, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8: 1137-48, 1993
- 6) Oei L, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam study. *Diabetes Care* 36: 1619-28, 2013
- 7) Loke YK, et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180: 32-9, 2009
- 8) Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377: 644-57, 2017
- 9) Sinclair AJ, et al. Frailty and sarcopenia-newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications* 31: 1465-73, 2017
- 10) Tanaka K et al. Elevated serum pentosidine and decreased serum IGF-1 levels are associated with loss of muscle mass in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 124: 163-6. 2016
- 11) Chen LK, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101, 2014
- 12) Yamada M, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc* 14: 911-5, 2013
- 13) Kaji H. Interaction between muscle and bone. *J Bone Metab* 21: 29-40, 2014
- 14) Peterson MD, et al. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 9: 226-37, 2010
- 15) Yamada M, et al. Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling frail older adults. *J Frailty Aging* 1: 64-70, 2012