

メタボローム解析による骨粗鬆症の進展に関連する因子の検討

京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学
病院助教 岡村 拓郎

はじめに

我が国が超高齢化社会に突入した中、骨粗鬆症と骨折が一つの課題となっている。寝たきりになる要因として、脳卒中や認知症に次いで骨折が第三位に位置しており、その予防は健康寿命を伸ばす上で重要なポイントである。加えて、骨折は糖尿病の新しい合併症として認識され、糖尿病関連の骨粗鬆症では骨塩量の減少だけでなく、骨質の劣化も考慮されている。実際、多くの症例では骨塩量が正常または高い一方で骨質が低下していることから、糖尿病患者に関しては骨質の改善にも注目した戦略が不可欠である。一方、近時において体内の代謝物、「メタボローム」が全身の恒常性の維持に関わっていることが分かりつつあり、当方の研究チームは糖尿病患者におけるメタボロームの変動が糖尿病の微小血管の合併症と関連していることを明らかにしている^(1, 2)。したがって、メタボロームが骨粗鬆症、特に骨質と関連している可能性が考えられる。しかしながら、メタボロームと骨粗鬆症との関連性や骨粗しょう症の進行との関連性はまだはっきりとわかっていない。そこで我々が実施している糖尿病患者を対象とした多目的多施設前向きコホート研究（KAMOGAWA-DMコホート研究）をもとに、骨粗鬆症と血清メタボロームの関連を明らかにしようと考えた。当コホート研究は患者に同意を得たうえで血清保存を行い、前向きに予後調査を実施している。それらの一環として骨粗鬆症を有する糖尿病患者100名に関して前向きに観察研究（薬物非投与67例/ビスホスホネート製剤9名/テリパラチド製剤24名）を実施しデータ収集を実施している。

本研究ではこれらの患者の血清を用いてメタボロームを測定することで、骨密度および骨質およびこれらの変化との関連を明らかにすることで、骨粗鬆症の進展に関連する新たなメタボローム、薬剤の有効性に関連するメタボローム、骨粗鬆症関連メタボロームを同定し、今後の糖尿病における骨粗鬆症メカニズムの解明につなげる。

結 果

合計100名の対象患者の詳細は下記の通りである。平均年齢は71.7±8.0歳、男性34名、女性66名、平均Body mass index (BMI)は24.3±4.2kg/m²、糖尿病平均罹病期間は13.4±10.4年であった。年齢や性別、糖尿病罹病期間のほか、血液生化学検査において3群間で統計学的に有意な差を認めなかった(図1)。

平均(標準偏差)	全体 (n=100)	非投与群 (n=67)	テリパラチド (n=24)	ビスホスホネート (n=9)	p値
年齢	71.7(8.0)	70.9(8.0)	73.8(5.8)	71.6(11.9)	0.336
性別(男/女)	34/66	27/40	6/18	1/8	0.125
Body mass index(kg/m ²)	24.3(4.2)	24.6(4.1)	23.6(4.2)	22.8(4.9)	0.399
糖尿病罹病期間(年)	13.4(10.4)	13.5(10.8)	14.8(9.4)	9.1(9.9)	0.382
総蛋白(mg/dL)	7.3(0.4)	7.3(0.4)	7.4(0.5)	7.3(0.4)	0.727
アルブミン(mg/dL)	4.3(0.3)	4.3(0.3)	4.2(0.3)	4.2(0.4)	0.604
AST (IU/L)	23.1(9.6)	23.0(8.8)	21.8(7.3)	26.9(17.8)	0.398
ALT (IU/L)	22.1(12.8)	22.1(12.6)	20.3(10.6)	26.6(19.0)	0.466
ALP (IU/L)	246.9(86.8)	238.2(78.0)	246.7(67.7)	311.4(156.2)	0.058
γ-GTP (IU/L)	30.3(25.0)	28.3(21.7)	29.5(17.7)	47.1(51.3)	0.104
尿素窒素 (mg/dL)	17.6(6.4)	17.7(6.7)	17.5(6.0)	17.2(5.3)	0.977
クレアチニン (mg/dL)	0.8(0.3)	0.8(0.3)	0.8(0.3)	0.7(0.2)	0.217
カルシウム (mg/dL)	9.3(0.3)	9.3(0.3)	9.3(0.4)	9.4(0.4)	0.355
血糖(mg/dL)	155.2(54.9)	155.4(43.7)	149.8(41.1)	168.2(128.1)	0.693
ヘモグロビンA1c (%)	7.3(1.0)	7.3(1.0)	7.5(1.0)	7.1(1.2)	0.629
骨型アルカリフォスファターゼ (μg/L)	15.3(6.2)	14.4(5.7)	16.7(7.4)	17.9(5.4)	0.124
骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファ ターゼ(mU/dL)	478.6(197.9)	449.7(168.7)	558.4(265.0)	477.7(144.1)	0.069
喫煙歴なし/過去喫煙/現在喫煙)	72/17/11	46/13/8	19/3/2	7/1/1	0.866

図1 患者背景

p値はクラスカル・ウォリス検定で算出した。性別、喫煙歴はχ²検定で算出した。

ALT: alanine aminotransferase、AST: aspartate aminotransferase、
γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase。

続いて、薬の投与前後における骨の評価を行った。テリパラチドを投与した群とビスホスホネートを投与した群は、投与しなかった群に比べて投与前後での腰椎および大腿骨の骨密度、YAM値、そして腰椎のTBS Tスコアが著しく低かった。その一方で、投与前後での骨密度、YAM値、TBS Tスコアを比較すると、投与しなかった群では腰椎のこれらの指標が有意に低下したが、大腿骨においては顕著な差は認められなかった。テリパラチド投与群およびビスホスホネート投与群では、投与後の腰椎の骨密度、YAM値、TBS Tスコアが投与前と比べて有意に高まっていた。さらに投与前後の比較およびその差を計算した結果、腰椎の骨密度とYAM値はテリパラチド投与群とビスホスホネート投与群の両方で、薬を投与しなかった群と比較し、有意に高かった。一方で、TBS Tスコアはテリパラチド投与群でのみ高値を示した(図2)。投与前の腰椎の骨密度とYAM値、TBS Tスコアと血液生化学データおよび血清有機酸、アミノ酸の相関を調べた。ALP、骨型アルカリフォスファターゼは骨密度、YAM値、TBS Tスコアと有意な負の相関を認め、尿素窒素、クレアチニンは有意な正

の相関を認めた。有機酸ではマロン酸のみ有意な負の相関を認めた(図3)。

平均(標準偏差)		全体 (n=100)	非投与群 (n=67)	テリパラチド (n=24)	ピスホスホネート (n=9)	p値 ^b
骨密度 (g/cm ²)	腰椎投与前	0.95(0.22)	1.03(0.20)	0.80(0.20) *	0.79(0.18) *	<0.001
	腰椎投与後	0.97(0.22)	1.02(0.19)	0.85(0.21) *	0.83(0.16) *	<0.001
	p値 ^a	< 0.001	0.017	< 0.001	0.005	
	大腿骨投与前	0.80(0.16)	0.84(0.16)	0.71(0.12) *	0.70(0.13) *	<0.001
	大腿骨投与後	0.79(0.16)	0.84(0.16)	0.71(0.13) *	0.71(0.14) *	<0.001
	p値 ^a	0.436	0.542	0.599	0.027	
YAM(%)	腰椎投与前	94.1(21.7)	102.4(20.0)	79.6(19.8) *	78.6(17.6) *	<0.001
	腰椎投与後	96.0(21.6)	101.4(19.1)	84.0(20.8) *	82.2(16.4) *	<0.001
	p値 ^a	< 0.001	0.022	< 0.001	0.006	
	大腿骨投与前	90.9(17.9)	95.8(17.8)	81.3(13.6) *	79.6(14.7) *	<0.001
	大腿骨投与後	90.5(18.3)	95.1(18.3)	81.1(14.8) *	82.4(15.9) *	0.002
	p値 ^a	0.753	0.392	0.828	0.073	
TBS Tスコア	腰椎投与前	-0.51(1.84)	0.20(1.70)	-1.73(1.70) *	-1.81(1.53) *	<0.001
	腰椎投与後	-0.34(1.83)	0.11(1.62)	-1.34(1.75) *	-1.51(1.38) *	<0.001
	p値 ^a	< 0.001	0.036	< 0.001	0.020	

図2 薬剤投与前後の骨評価指標

YAM: Young Adult Mean、TBS: Trabecular Bone Score。

p値^a: 投与前後の比較、t検定で算出。p値^b: 3群間比較、クラスカル・ウォリス検定で算出。

*: 非投与群と比較しp値<0.05, TukeyのHSD検定で算出。

	骨密度 (投与前)		YAM (投与前)		TBS Tスコア(投与前)	
	ρ	p値	ρ	p値	ρ	p値
総蛋白(mg/dL)	0.081	0.424	0.087	0.389	0.083	0.413
アルブミン(mg/dL)	0.045	0.657	0.049	0.630	0.046	0.650
AST (IU/L)	-0.021	0.834	-0.022	0.830	-0.021	0.839
ALT (IU/L)	-0.088	0.384	-0.090	0.373	-0.092	0.363
ALP (IU/L)	-0.199	0.047	-0.199	0.047	-0.200	0.046
γ-GTP (IU/L)	0.002	0.985	-0.002	0.985	-0.002	0.987
尿素窒素 (mg/dL)	0.258	0.010	0.257	0.010	0.259	0.009
クレアチニン (mg/dL)	0.406	<0.001	0.408	<0.001	0.408	<0.001
カルシウム (mg/dL)	-0.074	0.462	-0.066	0.514	-0.071	0.480
血糖(mg/dL)	0.037	0.714	0.039	0.704	0.033	0.742
ヘモグロビンA1c (%)	-0.060	0.554	-0.063	0.535	-0.065	0.522
骨型アルカリフォスファターゼ (μg/L)	-0.370	<0.001	-0.369	<0.001	-0.372	<0.001
骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファ ターゼ(mU/dL)	-0.170	0.093	-0.163	0.107	-0.165	0.103

ペントシジン(pmol/mL)	0.001	0.999	0.002	0.986	-0.001	0.997
アラニン ($\mu\text{mol/mL}$)	0.077	0.450	0.068	0.502	0.071	0.481
シュウ酸 ($\mu\text{mol/mL}$)	-0.184	0.067	-0.186	0.065	-0.184	0.067
バリン($\mu\text{mol/mL}$)	0.065	0.520	0.060	0.552	0.061	0.548
リン酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.021	0.834	-0.020	0.847	-0.019	0.852
ロイシン($\mu\text{mol/mL}$)	0.099	0.325	0.093	0.358	0.092	0.361
イソロイシン($\mu\text{mol/mL}$)	0.147	0.145	0.145	0.149	0.144	0.152
プロリン($\mu\text{mol/mL}$)	0.193	0.055	0.187	0.062	0.189	0.060
グリシン($\mu\text{mol/mL}$)	-0.017	0.871	-0.026	0.798	-0.019	0.848
マレイン酸($\mu\text{mol/mL}$)	0.011	0.915	0.005	0.959	0.007	0.943
コハク酸($\mu\text{mol/mL}$)	0.123	0.224	0.129	0.202	0.126	0.211
フマル酸($\mu\text{mol/mL}$)	0.019	0.848	0.019	0.849	0.016	0.875
セリン($\mu\text{mol/mL}$)	-0.027	0.788	-0.038	0.710	-0.030	0.765
スレオニン($\mu\text{mol/mL}$)	0.031	0.761	0.023	0.822	0.024	0.816
マロン酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.218	0.029	-0.221	0.027	-0.221	0.028
リンゴ酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.062	0.539	-0.065	0.524	-0.067	0.511
アスパラギン酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.106	0.293	-0.117	0.248	-0.114	0.259
メチオニン($\mu\text{mol/mL}$)	0.171	0.089	0.165	0.101	0.163	0.105
グルタミン酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.147	0.145	-0.155	0.125	-0.153	0.128
フェニルアラニン($\mu\text{mol/mL}$)	0.010	0.918	0.003	0.979	0.005	0.962
クエン酸($\mu\text{mol/mL}$)	-0.020	0.842	-0.025	0.808	-0.023	0.817
リジン($\mu\text{mol/mL}$)	0.035	0.728	0.026	0.800	0.030	0.770
チロシン($\mu\text{mol/mL}$)	-0.102	0.314	-0.109	0.281	-0.111	0.273

図3 投与前の骨評価指標と血液生化学検査値およびメタボロームとの順位相関係数

順位相関係数 (ρ) はスピアマンの順位相関係数により算出した。

ALT: alanine aminotransferase、AST: aspartate aminotransferase、
 γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase。

次に骨密度とYAM値、TBS Tスコアの投与前後での変化を調べたところ、薬剤非投与群においては有意な相関を認めた項目はなかった。テリパラチド投与群ではALP、骨型アルカリフォスファターゼ、シュウ酸、アスパラギン酸は有意な正の相関を、クレアチニンは有意な負の相関を認めた。ビスホスホネート投与群ではアラニンが有意な負の相関を認めた (図4)。

	非投与群				テリバラチド投与群				ビスホスホネート投与群									
	骨密度(Log後/前)	YAM(Log後/前)	TBS Tスコア(後-前)															
	ρ	ρ	ρ															
総蛋白(mg/dL)	-0.102	0.419	-0.062	0.626	-0.031	0.809	0.142	0.508	0.133	0.535	0.177	0.409	0.251	0.515	0.201	0.604	0.276	0.472
アルブミン(mg/dL)	-0.094	0.458	-0.091	0.471	-0.049	0.698	0.130	0.545	0.142	0.507	0.083	0.701	-0.244	0.527	-0.361	0.339	-0.311	0.415
AST (IU/L)	-0.136	0.279	-0.119	0.346	-0.080	0.527	-0.184	0.390	-0.195	0.362	-0.286	0.175	0.288	0.452	0.271	0.480	0.271	0.480
ALT (IU/L)	-0.102	0.419	-0.071	0.572	-0.059	0.640	-0.306	0.146	-0.283	0.180	-0.361	0.083	-0.050	0.898	-0.042	0.915	-0.067	0.864
ALP (IU/L)	0.017	0.895	0.063	0.620	0.003	0.983	0.447	0.029	0.474	0.019	0.474	0.019	0.117	0.765	0.050	0.898	0.067	0.865
γ -GTP (IU/L)	-0.114	0.364	-0.111	0.379	-0.066	0.602	0.023	0.916	0.061	0.776	-0.018	0.934	0.300	0.433	0.200	0.606	0.267	0.488
尿酸値(mg/dL)	-0.104	0.410	-0.132	0.297	-0.085	0.503	-0.284	0.179	-0.256	0.227	-0.136	0.528	0.067	0.864	0.142	0.715	0.092	0.814
クレアチニン(mg/dL)	-0.237	0.057	-0.237	0.058	-0.159	0.205	-0.521	0.009	-0.533	0.007	-0.505	0.012	0.283	0.460	0.317	0.406	0.367	0.332
カルシウム(mg/dL)	-0.160	0.202	-0.129	0.307	-0.124	0.327	0.028	0.897	0.042	0.846	0.007	0.973	-0.159	0.683	-0.176	0.651	-0.218	0.574
血糖(mg/dL)	0.069	0.583	0.059	0.639	0.111	0.378	-0.136	0.527	-0.097	0.652	-0.055	0.799	-0.310	0.418	-0.218	0.574	-0.201	0.604
ヘモグロビンA1c (%)	0.024	0.850	0.042	0.740	0.028	0.825	0.013	0.952	0.026	0.907	0.075	0.732	-0.170	0.663	-0.102	0.795	-0.119	0.761
骨型アルカリホスファターゼ(μ g/L)	0.080	0.531	0.109	0.393	0.067	0.598	0.517	0.010	0.543	0.006	0.507	0.011	0.402	0.284	0.368	0.330	0.393	0.295
骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(mIU/dL)	0.156	0.217	0.166	0.190	0.169	0.182	0.220	0.302	0.243	0.253	0.296	0.160	0.400	0.286	0.233	0.546	0.267	0.488
ベントジリン(pmol/mL)	0.010	0.939	0.012	0.929	-0.007	0.958	-0.234	0.271	-0.233	0.274	-0.189	0.375	-0.036	0.939	-0.250	0.589	-0.214	0.645
アラニン(μ mol/mL)	0.126	0.318	0.179	0.153	0.131	0.297	-0.218	0.306	-0.136	0.527	-0.049	0.821	-0.733	0.025	-0.617	0.077	-0.717	0.030
シュウ酸(μ mol/mL)	-0.055	0.666	-0.067	0.595	-0.123	0.330	0.474	0.019	0.478	0.018	0.473	0.020	-0.483	0.188	-0.517	0.154	-0.500	0.171
バリン(μ mol/mL)	0.044	0.728	0.060	0.634	0.030	0.814	0.072	0.738	0.101	0.641	0.206	0.335	-0.217	0.576	0.017	0.966	-0.100	0.798
リン酸(μ mol/mL)	-0.005	0.966	-0.018	0.889	-0.033	0.796	0.344	0.099	0.365	0.079	0.382	0.065	0.217	0.576	0.333	0.381	0.233	0.546
ロイシン(μ mol/mL)	0.047	0.711	0.074	0.558	0.041	0.749	0.079	0.713	0.094	0.664	0.169	0.430	-0.083	0.831	0.100	0.798	0.000	1.000
イソロイシン(μ mol/mL)	0.080	0.525	0.121	0.337	0.089	0.482	0.015	0.945	0.038	0.859	0.133	0.536	-0.017	0.966	0.100	0.798	-0.017	0.966
プロリン(μ mol/mL)	0.106	0.400	0.161	0.200	0.127	0.314	-0.135	0.530	-0.094	0.664	-0.044	0.837	-0.317	0.406	-0.183	0.637	-0.283	0.460
グリシン(μ mol/mL)	0.193	0.124	0.233	0.062	0.172	0.170	-0.409	0.047	-0.397	0.055	-0.439	0.032	-0.533	0.139	-0.483	0.188	-0.417	0.265
マレイン酸(μ mol/mL)	0.194	0.122	0.227	0.069	0.198	0.114	-0.389	0.061	-0.361	0.083	-0.406	0.049	-0.133	0.732	-0.050	0.898	-0.083	0.831
コハク酸(μ mol/mL)	-0.007	0.955	0.027	0.832	0.033	0.797	0.279	0.187	0.278	0.189	0.382	0.065	0.000	1.000	0.183	0.637	0.050	0.898
フマル酸(μ mol/mL)	0.005	0.967	0.002	0.991	0.001	0.993	-0.325	0.121	-0.259	0.222	-0.171	0.424	-0.233	0.546	-0.067	0.865	-0.183	0.637
セリン(μ mol/mL)	0.126	0.316	0.152	0.226	0.090	0.477	0.216	0.312	0.215	0.312	0.209	0.328	0.200	0.606	0.150	0.700	0.233	0.546
スレオニン(μ mol/mL)	0.190	0.129	0.201	0.109	0.190	0.130	0.097	0.654	0.118	0.583	0.074	0.731	0.233	0.546	0.217	0.576	0.283	0.460
マロン酸(μ mol/mL)	0.011	0.933	-0.008	0.947	-0.039	0.755	0.259	0.221	0.272	0.198	0.317	0.131	-0.733	0.025	-0.633	0.067	-0.733	0.025
リンゴ酸(μ mol/mL)	-0.051	0.685	-0.073	0.562	-0.095	0.452	0.155	0.470	0.194	0.363	0.263	0.214	0.267	0.488	0.333	0.381	0.250	0.517
アスパラギン酸(μ mol/mL)	-0.078	0.536	-0.063	0.617	-0.096	0.448	0.431	0.036	0.433	0.035	0.443	0.030	0.417	0.265	0.600	0.088	0.500	0.171
メチオニン(μ mol/mL)	0.047	0.711	0.073	0.566	0.079	0.530	-0.032	0.881	-0.029	0.893	-0.011	0.960	0.333	0.381	0.517	0.154	0.433	0.244
グルタミン酸(μ mol/mL)	-0.092	0.467	-0.098	0.440	-0.083	0.513	0.153	0.475	0.191	0.372	0.121	0.575	0.433	0.244	0.550	0.125	0.467	0.205
フェニルアラニン(μ mol/mL)	0.036	0.777	0.056	0.657	0.021	0.867	0.177	0.409	0.180	0.401	0.211	0.322	-0.083	0.831	0.017	0.966	-0.050	0.898
クエン酸(μ mol/mL)	-0.108	0.393	-0.084	0.504	-0.128	0.311	-0.082	0.704	-0.031	0.886	-0.015	0.945	-0.050	0.898	0.133	0.732	0.033	0.932
リジン(μ mol/mL)	0.063	0.617	0.108	0.390	0.083	0.514	-0.264	0.212	-0.247	0.245	-0.277	0.190	-0.100	0.798	-0.067	0.865	-0.017	0.966
チロニン(μ mol/mL)	0.198	0.115	0.226	0.071	0.210	0.094	0.148	0.491	0.177	0.407	0.192	0.369	0.183	0.637	0.309	0.300	0.433	0.433

図4 投与前後の骨評価指標変化と血液生化学検査値およびメタボロームとの順位相関係数

投与前後の骨評価指標の変化は骨密度およびYAM値はLog(投与後/投与前)、TBS Tスコアは投与後-投与前で算出した。順位相関係数(ρ)はスピアマンの順位相関係数により算出した。

ALT: alanine aminotransferase、AST: aspartate aminotransferase、 γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase。

最後に骨密度と骨質をもとに患者を3群に分類し、投与前の血液データを調べた。骨密度正常/骨質正常群は60名、骨密度正常/骨質異常群は14名、骨密度低下/骨質異常群は26名であった。骨密度正常/骨質異常群は骨密度正常/骨質正常群と比較し、有意に高齢であり、ALP、骨型アルカリフォスファターゼ、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼが有意に高値であった。骨密度低下/骨質異常群は骨密度正常/骨質正常群と比較し、クレアチニンが有意に低く、骨型アルカリフォスファターゼが有意に高値であった(図5)。

	骨密度正常/ 骨質正常 (n=60)	骨密度正常/ 骨質低下 (n=14)	骨密度低下/ 骨質低下 (n=26)	p値
年齢	71.0(8.6)	71.6(7.7) *	73.3(6.3)	0.448
性別 (男/女)	27/33	3/11	4/22	0.013
BMI(kg/m ²)	25.2(4.0)	21.4(4.0)	23.6(4.2)	0.007
糖尿病罹病期間(年)	14.0(10.3)	17.1(14.0)	10.2(7.6)	0.109
総蛋白(mg/dL)	7.3(0.3)	7.2(0.7)	7.4(0.4)	0.441
アルブミン(mg/dL)	4.3(0.3)	4.2(0.5)	4.3(0.4)	0.484
AST (IU/L)	21.9(7.3)	23.6(6.8)	25.5(14.3)	0.273
ALT (IU/L)	19.7(10.0)	25.2(13.3)	25.8(17.0)	0.077
ALP (IU/L)	224.9(65.9)	313.5(131.7) *	261.7(81.5)	0.001
γ-GTP (IU/L)	28.1(20.4)	24.6(12.7)	38.2(36.5)	0.152
尿素窒素 (mg/dL)	18.5(6.6)	17.7(6.7)	15.3(5.2)	0.107
クレアチニン (mg/dL)	0.9(0.3)	0.8(0.2)	0.7(0.2) *	0.007
カルシウム (mg/dL)	9.3(0.3)	9.3(0.4)	9.4(0.3)	0.454
血糖(mg/dL)	152.7(42.6)	177.4(100.4)	149.1(45.5)	0.256
ヘモグロビンA1c (%)	7.3(1.0)	7.6(1.1)	7.3(1.1)	0.635
骨型アルカリフォスファターゼ (μg/L)	13.1(4.5)	18.5(8.3) *	18.4(6.3) *	<0.001
骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファ ターゼ(mU/dL)	442.6(153.1)	615.2(318.2) *	486.7(181.5)	0.012
ペントシジン	0.05(0.02)	0.05(0.02)	0.07(0.10)	0.404
アラニン	366.3(115.2)	337.7(68.1)	364.7(77.2)	0.629
シュウ酸	19.7(9.1)	21.7(8.0)	23.5(10.1)	0.217
バリン	226.1(55.5)	217.5(46.4)	231.6(51.6)	0.728
リン酸	468.6(177.5)	420.5(167.4)	447.7(177.8)	0.629
ロイシン	146.9(41.2)	144.7(41.2)	144.0(31.4)	0.941
イソロイシン	67.9(22.1)	66.9(16.4)	64.6(18.0)	0.791
プロリン	175.2(70.2)	146.2(39.5)	158.4(48.3)	0.212
グリシン	194.7(74.0)	183.0(47.4)	192.1(48.1)	0.833
マレイン酸	33.9(14.0)	34.8(10.6)	32.2(10.0)	0.796
コハク酸	11.7(7.1)	12.3(7.3)	9.6(6.0)	0.376
フマル酸	0.8(0.4)	0.8(0.3)	0.8(0.3)	0.814
セリン	81.9(21.3)	79.2(17.7)	82.7(14.2)	0.858

スレオニン	71.6(22.9)	68.5(13.4)	68.5(18.6)	0.768
マロン酸	12.6(6.1)	14.1(8.3)	15.0(8.3)	0.342
リンゴ酸	5.3(1.7)	5.8(2.5)	5.9(2.0)	0.36
アスパラギン酸	11.6(5.5)	10.7(8.2)	13.4(6.9)	0.358
メチオニン	15.8(5.6)	14.6(3.2)	14.7(5.0)	0.571
グルタミン酸	71.1(37.0)	65.5(26.8)	91.6(41.1)	0.037
フェニルアラニン	102.2(30.7)	101.0(26.9)	107.4(22.0)	0.69
クエン酸	5.2(2.8)	6.2(3.0)	5.0(2.3)	0.423
リジン	70.1(24.4)	64.8(14.7)	68.7(16.6)	0.707
チロシン	57.4(17.1)	57.7(9.4)	62.8(14.7)	0.318

図5 骨密度、骨質による血液生化学検査値およびメタボローム

YAM値<80%を骨密度低下、TBS Tスコア \leq -1を骨質低下とし、骨密度正常or低下/骨質正常or低下の4群に分類した（骨密度低下/骨質正常は該当なし）。

*p*値はクラスカル・ウォリス検定で算出した。

*: 骨密度正常/骨質正常群と比較し*p*値<0.05, TukeyのHSD検定で算出。

ALT: alanine aminotransferase、AST: aspartate aminotransferase、

γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase。

考 察

本研究において、薬剤非投与群は1年後に骨密度および骨質が有意に低下したのに対し、テリパラチド投与群およびビスホスホネート投与群は骨密度および骨質が有意に上昇した。その中でもテリパラチド投与群では骨質の改善度が薬剤非投与群と比較し有意に高値であった。

テリパラチドはヒト副甲状腺ホルモン分子の遺伝子組み換え製剤である。本剤の投与により骨のリモデリングとともに海綿骨量、皮質骨幅ともに増加し、皮質骨外径も増加したと報告されている⁽³⁻⁶⁾。骨密度についても腰椎、大腿骨ともに上昇すると報告があり、平均18-19ヶ月の使用で腰椎で約10%⁽⁷⁾、大腿骨近位部でも5%程度上昇した⁽⁸⁾。本研究においては腰椎ではテリパラチド投与により有意に骨密度およびYAM値は有意に上昇した一方で、大腿骨近位部においては有意な改善を認めなかった。これは投与期間が12ヶ月と上記の既報と比較するとやや短期間であったことが一因と考えられた。

ALP、骨型アルカリフォスファターゼは骨密度、YAM値、TBS Tスコアと有意な負の相関を認めた。骨組織に特異的に存在するALPは骨型ALP (BAP) とよばれ、骨形成活性が亢進していると血中BAPは上昇する。病的な骨代謝の亢進している骨粗鬆症においては、血中BAPは高値を示すことが知られており、本研究で得られた投与前の骨評価指標とも有意な逆相関を示した。さらに興味深いことにBAPが高値であるほどテリパラチドによる骨評価指標の上昇が高度であることが明らかになった。これはテリパラチドが骨粗鬆症の進行し

た患者でも同症の進行予防に有効であることを示唆する可能性がある。さらに既報においてシュウ酸は消化管からのカルシウムの吸収を阻害し、骨粗鬆症の悪化をきたすことが報告されていることから^(9, 10)。本研究ではシュウ酸は統計学的に有意ではないものの、薬剤投与前の骨評価指標と負の相関を認めており、血清のシュウ酸濃度は新たな骨粗鬆症のマーカーになる可能性が示唆された。

最後に骨密度および骨質の正常/低下により患者を4群に分けたところ（骨密度低下/骨質正常群は該当なし）、骨密度正常/骨質低下群、骨密度低下/骨質低下群ともにBAPは骨密度正常/骨質正常群と比較し、高値であった一方で、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b (TRACP-5b) は骨密度正常/骨質低下群でのみ高値であった。TRACP-5bは破骨細胞にのみ存在する酵素で、骨吸収の亢進に伴って血中に漏出することから、骨吸収マーカーとして利用されている。その一方で骨質マーカーとして知られているペントシジンは3群間で明らかな差異を認めなかった。

以上の結果から、BAPやTRACP-5bのみならず、血清シュウ酸濃度は新たな骨粗鬆症のマーカーになりうる可能性が示唆された。さらに、2型糖尿病患者ではペントシジンは骨質と明らかな相関を認めなかった一方で、BAP、TRACP-5bともに高値である患者では骨質の低下を疑い、早期にテリパラチドを投与することで、骨粗鬆症の進行を予防できる可能性が示唆された。

要 約

骨粗鬆症を有する糖尿病患者100名に関して前向きに観察研究（薬物非投与67例/ビスホスホネート製剤9名/テリパラチド製剤24名）を実施し、血清メタボロームと骨密度および骨質の変化との関連を調べたところ、BAPやTRACP-5bのみならず、血清シュウ酸濃度は新たな骨粗鬆症のマーカーになりうる可能性が示唆された。さらに、2型糖尿病患者ではペントシジンは骨質と明らかな相関を認めなかった一方で、BAP、TRACP-5bともに高値である患者では骨質の低下を疑い、早期にテリパラチドを投与することで、骨粗鬆症の進行を予防できる可能性が示唆された。

文 献

1. Okamura T, et al. Low circulating dihomo-gamma-linolenic acid is associated with diabetic retinopathy: A cross sectional study of kamogawa-dm cohort study. *Endocr J* 68:421–428, 2021.
2. Okamura T, et al. Low circulating arachidonic acid is associated with macroalbuminuria in diabetic patients: a cross-sectional examination of the KAMOGAWA-DM cohort study. *BMC Nephrol* 22, 2022
3. Dempster DW, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture

- and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16:1846–1853, 2001.
4. Hodsman AB, et al. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH (1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 27:311–318, 2000.
 5. Jiang Y, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 18:1932–1941, 2003.
 6. Zanchetta JR, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:539–543, 2003.
 7. Miyauchi A, et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 47:493–502, 2010.
 8. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765, 2009.
 9. Fink S. The micromorphological distribution of bound calcium in needles of Norway spruce. *New Phytol* 119:33–40, 1991.
 10. Rossini M, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914–921, 2006.