

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07446

研究課題名(和文)サルコペニアに着眼した2型糖尿病の骨形状劣化に対する新規骨質評価法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel bone quality assessment method for bone morphological deterioration due to sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus

研究代表者

山本 昌弘 (Yamamoto, Masahiro)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：50346392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：日常診療内で撮影された閉経後2型糖尿病女性の腹部CT画像を二次利用し、脊柱起立筋群の筋および脂肪面積の定量法を構築した。椎体骨折者では非骨折者と比較して、「背筋」と呼ばれる脊柱周囲筋は、腹腔内の脊柱起立筋である大腰筋と比較して、有意に脂肪含有面積が高値でおよび脂肪化を伴わない筋面積が低下していることを見いだした。

この成果は、2型糖尿病において脊柱起立筋群のサルコペニア化や脂肪化が椎体骨強度の脆弱化の病因である可能性を示唆しており、脊柱周囲筋の筋量増進による骨粗鬆症予防戦略が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨密度で骨強度の評価が困難である2型糖尿病の椎体骨の脆弱性亢進機序において、脊柱周囲筋群の筋量低下や脂肪化との関連を臨床研究により初めて見いだした。筋の脂肪化や筋量喪失は、いわゆる立位姿勢の「前傾化」をもたらす。椎体荷重面が変化して椎体強度低下をもたらす可能性が考えられる。この成果は、2型糖尿病において脊柱起立筋群のサルコペニア化や脂肪化が椎体骨強度の脆弱化の病因である可能性を示唆しており、脊柱周囲筋の筋量増進による骨粗鬆症予防戦略が期待される。

研究成果の概要(英文)：We constructed a method for determining muscle and fat tissue area in the spinal erector spine muscle group by secondary use of computed tomography images of abdominal area undergone in daily medical practice in the postmenopausal women patients with type 2 diabetes mellitus. Compared to non-fractured subjects, the patients with vertebral fracture had a significantly higher area of fat-containing tissue and a lower region of non-fatty muscle in perihinal muscle named "back muscles," unlike the counterpart comparison of abdominal erector spinal muscle called the major psoas muscle.

We hope that these findings serve establishment a strategy for the prevention of osteoporosis by enhancing the muscle mass of the perihinal muscles of the spinal column.

研究分野：続発性骨粗鬆症

キーワード：椎体骨折 2型糖尿病 脊柱起立筋 筋肉量

様式 C - 19、c、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病では骨密度が高くとも骨折リスクが高く、骨質の低下が骨脆弱性機序に強く影響していると考えられている。2型糖尿病患者の脆弱性は「骨の量: bone mass」で評価が困難であり、「骨の質: bone quality」の低下により骨粗鬆症に至ると考えられている。既存の骨粗鬆症疾患モデルの想定外の現象であり、糖尿病による骨粗鬆症の診断基準は、世界中のどの国にも存在しない。

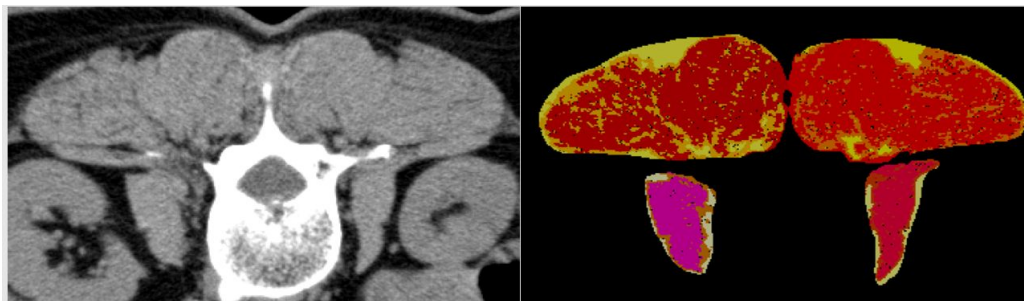
骨の強度は、骨密度と骨質で規定される。統計学的に「骨密度に依存しない骨強度の低下(骨折)に影響する因子」は骨質規定因子であり、2型糖尿病の骨粗鬆症の病因と考えられ、有用な骨粗鬆症の診断法や治療介入点である可能性がある。脊柱周囲筋の筋量および脂肪量のような骨外因子や大腿骨の骨形状は、骨密度には異存しない骨折リスク因子だが、2型糖尿病の骨脆弱性に及ぼす影響は明らかではない。

2. 研究の目的

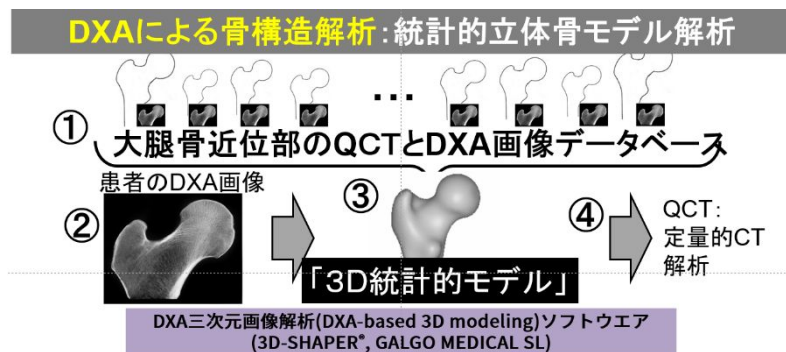
2型糖尿病患者の骨粗鬆症に関連する骨外因子や骨質関連因子を同定し、糖尿病関連骨粗鬆症の診断基準の樹立や骨粗鬆症予防の新たな介入治療の基板となる情報を得る。

3. 研究の方法

- (1) 2型糖尿病閉経後女性において、臨床で撮影された腹部 CT 画像を二次利用し、脊柱周囲筋と脊柱起立筋内の筋と脂肪の面積の計測手法を確立し、椎体骨折の有無間で比較する。



- (2) 2型糖尿病の50歳以上の男性および閉経後女性において、DXA法の骨密度測定画像から大腿骨近位部の統計学的3次元立体骨を構築するソフトウェアを利用し、大腿骨の構造指標を椎体骨折の有無間で比較する。



4. 研究成果

- (1) 脊柱起立筋内の筋組織および脂組織の定量法の新規開発
骨構造解析用ソフトウェアを応用し、脊柱起立筋内の筋組織および脂肪組織を CT 値で区別し、一断面あたりの面積量を定量化する計測手法を構築した。

2型糖尿病女性における脊柱周囲筋の椎体骨の脆弱性に対する影響
55名の2型糖尿病閉経後女性において、(1-1)で樹立した計測法を用いて脊柱起立筋内の筋組織量と脂肪組織量を計測し、椎体骨折の有無間で比較した。椎体骨折者では非骨折者と比較して、「背筋」と呼ばれる脊柱周囲筋は、腹腔内の脊柱起立筋である大腰筋と比較して、有意に脂肪含有面積が高値でおよび脂肪化を伴わない筋面積が低下している知見を得た。

- (2) 椎体骨の骨脆弱性と大腿骨近位部の骨構造に対する影響
2型糖尿病の50歳以上の男性および閉経後女性、各274名および220名にDXA法で大腿骨近位部の骨密度を測定し、ソフトウェア(3D-SHAPER®, GALGO MEDICAL SL)により大腿骨近位部の統計学的3次元立体骨を構築した。椎体骨折の有無間で大腿骨

近位部の骨構造指標を比較した。男女とも椎体骨折者では有意な大腿骨近位部の構造的骨脆弱性を生じている知見を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takedani Kai, Notsu Masakazu, Adachi Naoko, Tanaka Sayuri, Yamamoto Masahiro, Yamauchi Mika, Yamauchi Naotake, Maruyama Riruke, Kanasaki Keizo	4. 巻 21
2. 論文標題 Thyroid crisis caused by metastatic thyroid cancer: an autopsy case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-021-00875-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki H, Itawaki A, Morita M, Miyake H, Yamamoto M, Sonoyama H, Tanaka S, Notsu M, Yamauchi M, Fujii Y, Ishikawa N, Fukuda I, Ishihara S, Kanasaki K	4. 巻 20
2. 論文標題 A case of insulin-like growth factor 2-producing gastrointestinal stromal tumor with severe hypoglycemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-0529-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 山本昌弘	4. 巻 50増刊
2. 論文標題 骨粗鬆症のすべて V 骨折リスク評価 2 生活習慣病からみた骨折のリスク 1) 糖尿病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 102-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山本昌弘	4. 巻 78
2. 論文標題 【骨粗鬆症診療update-最新の診断と治療-】 続発性骨粗鬆症の診断・治療 6. 薬剤と骨折リスク	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 2146-2151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeno Ayumu, Yamamoto Masahiro, Morita Miwa, Tanaka Sayuri, Kanazawa Ippei, Yamauchi Mika, Kaneko Sakae, Sugimoto Toshitsugu	4. 巻 19
2. 論文標題 Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-019-0335-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka S, Yamamoto M, Morita M, Takeno A, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamada S, Inoshita N, Oki Y, Kurosaki M, Sugimoto T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Successful reduction of ACTH secretion in a case of intractable Cushing's disease with pituitary Crooke's cell adenoma by combined modality therapy including temozolomide.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 701-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T	4. 巻 14
2. 論文標題 revalent vertebral fracture is dominantly associated with spinal microstructural deterioration rather than bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0222571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0222571	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 名和田清子, 山内美香, 山本昌弘, 杉本利嗣	4. 巻 5
2. 論文標題 血清25水酸化ビタミンD濃度に影響を与える因子についての検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本骨粗鬆症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 437-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otani H, Notsu M, Koike S, Morita M, Yamamoto M, Yamauchi M, Fuchiwaki T, Morikura I, Aoi N, Kawauchi H, Iwabashi T, Araki A, Ishikawa N, Maruyama R, Sugimoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 cute suppurative thyroiditis caused by thyroid papillary carcinoma in the right thyroid lobe of a healthy woman.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thyroid Res	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeno A, Yamamoto M, Morita M, Tanaka S, Kanazawa I, Yamauchi M, Kaneko S, Sugimoto T	4. 巻 19
2. 論文標題 Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山本昌弘	4. 巻 4
2. 論文標題 TBSによる骨粗鬆症の骨微細構造評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本骨粗鬆症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 369-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病における酸化ストレスと骨脆弱性
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 野津雅和, 矢本琢真, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病の椎体骨折者では大腿骨頸部の外側部皮質骨の脆弱化が存在する
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘
2. 発表標題 シンポジウム：骨質研究の現状と展望 構造：DXAから得られること
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野津雅和, 守田美和, 山本昌弘, 金沢一平, 山内美香, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病男性における椎体骨折と血中TGF- β 1濃度の関連についての検討
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者の椎体骨折評価には椎体の海綿骨微細構造指標が有用である
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病症例において軽～中等度の慢性腎臓病は椎体骨折リスクと関係する
3. 学会等名 第32回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野津雅和, 守田美和, 山本昌弘, 金沢一平, 山内美香, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病における骨脆弱性の予測因子としての血中TGF- β 1濃度の有用性についての検討
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病における酸化ストレスと骨脆弱性
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野津雅和, 守田美和, 山本昌弘, 金沢一平, 山内美香, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病男性における椎体骨折と血中TGF- β 1濃度の関連についての検討
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 野津雅和, 矢本琢真, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病の椎体骨折者では大腿骨頸部の外側部皮質骨の脆弱化が存在する
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者の椎体骨折評価には椎体の海綿骨微細構造指標が有用である
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野里菜, 朝山伊津子, 川北恵美, 石原慎一郎, 和田里美, 野津雅和, 守田美和, 山本昌弘, 矢野彰三, 金崎啓造
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬投与時における酸塩基平衡・電解質変化に関する観察
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病症例において軽～中等度の慢性腎臓病は椎体骨折リスクと関係する
3. 学会等名 第32回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto M, Morita M, Keizo Kanasaki
2. 発表標題 The antagonist for Canonical Wnt/ Catenin Signaling Pathway is Associated With Early Stage of Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 The American Diabetes Association 's 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘
2. 発表標題 骨粗鬆症診療ブラッシュアップセミナー：糖尿病患者の骨粗鬆症管理
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者の骨脆弱性は骨密度よりも椎体の微細構造の悪化が主要な病因である
3. 学会等名 第117回日本内科学会講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣, 金崎啓造
2. 発表標題 古典的Wnt- カテニン経路アンタゴニストの増加は2型糖尿病患者の早期腎症と関係する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣, 金崎啓造
2. 発表標題 古典的Wnt/ カテニン経路阻害因子スクロスチンと糖尿病性腎症との関連
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘, 仲田 典子, 守田 美和, 山内 美香, 杉本 利嗣, 金崎 啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者を合併した原発性副甲状腺機能亢進症では非合併例より有意なPTH の低値が存在する
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本昌弘, 守田美和, 金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者における古典的Wnt- カテニン経路阻害因子と早期腎症の関連
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T
2. 発表標題 Identification of factors that affect serum levels of 25-hydroxyvitamin D
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T, Kanasaki K
2. 発表標題 Trabecular bone score is associated with prevalent vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus
3. 学会等名 The IDF Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野津雅和、山内美香、竹谷海、竹野歩、田中賢一郎、田中小百合、守田美和、金沢一平、山本昌弘、名和田清子、杉本利嗣
2. 発表標題 未閉経バセドウ病女性における椎体骨折リスクの検討.
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹谷海、野津雅和、山内美香、竹野歩、田中賢一郎、田中小百合、守田美和、金沢一平、山本昌弘、名和田清子、杉本利嗣
2. 発表標題 閉経後バセドウ病女性における椎体骨折についての検討
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名和田清子、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣
2. 発表標題 閉経後女性のTrabecular bone score(TBS)に影響を与える因子についての検討
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名和田清子、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣
2. 発表標題 血清25水酸化ビタミンD濃度に影響を与える因子についての検討
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野津雅和、山内美香、竹谷海、竹野歩、田中賢一郎、田中小百合、守田美和、金沢一平、山本昌弘、杉本利嗣
2. 発表標題 パセドウ病を合併した未閉経女性における椎体骨折症例の検討
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本昌弘、山内美香、杉本利嗣
2. 発表標題 2型糖尿病の椎体骨折者では椎体微細構造の劣化が存在する
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹谷海、野津雅和、竹野歩、田中賢一郎、金沢一平、山本昌弘、名和田清子、山内美香、杉本利嗣
2. 発表標題 パセドウ病が椎体骨折におよぼす影響 閉経後女性における検討
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本昌弘、守田美和、杉本利嗣、金崎啓造
2. 発表標題 2型糖尿病患者において古典的Wnt/ カテニン経路阻害因子であるスクレロステンの増加は早期腎症と関係する
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 昌弘
2. 発表標題 シンポジウム5 糖尿病関連骨粗鬆症と骨密度および骨構造指標.
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本昌弘、仲田典子、守田美和、山内美香、杉本利嗣
2. 発表標題 2型糖尿病患者に合併する原発性副甲状腺機能亢進症ではPTH値の有意な低下が存在する
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野津 雅和、山内美香、竹野歩、仲田典子、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、名和田清子、杉本利嗣
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌は重症骨粗鬆症のリスク因子である
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本昌弘、清原信昭、杉本利嗣
2. 発表標題 高齢2型糖尿病椎体骨折者では、椎体微細構の劣化が存在する
3. 学会等名 第38回日本骨形態計測学会粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 名和田清子、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣
2. 発表標題 血清25水酸化ビタミンD濃度に影響を与える因子についての検討
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野津雅和、山内美香、竹谷海、竹野歩、田中賢一郎、田中小百合、守田美和、金沢一平、山本昌弘、杉本利嗣
2. 発表標題 未閉経バセドウ病女性における椎体骨折についての検討
3. 学会等名 第61回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山本昌弘	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医事出版社出版	5. 総ページ数 184
3. 書名 糖尿病と骨粗鬆症 治療を考える 第2章 糖尿病の合併症・併存疾患と骨粗鬆症の関連 2 細小血管合併症	

1. 著者名 山本昌弘	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 298
3. 書名 骨粗鬆症診療 骨脆弱性から転倒骨折防止の治療目標へ Total Careの重要性 8章 II糖尿病などの骨量非依存性の骨折リスクは骨質でどの程度説明されるか A)骨質を重視した考え方	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関