

CKD-MBD

Co-medical Staffsのための

らんちく話



骨粗鬆症治療で2型糖尿病の発症リスクが減少する？

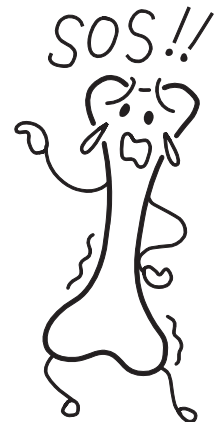
鈴木 正司*

1. 成人での2型糖尿病の発症頻度

糖尿病発症のリスクが低い成人集団での、2型糖尿病の発症リスクはどの程度なのだろうか。糖尿病を除外したイタリアの白人集団（40～79歳）837例を、1990年から10年間にわたり追跡した報告（Bruneck Study）によれば、その発症率は7.6/1,000患者・年であった。つまり毎年1%以下の頻度で、新たに2型糖尿病を発症することになる。そして高年齢、肥満、高血圧の例では、その発症 odds ratio（OR）は高くなる。

2. ビスホスホネート（BS）製剤とラロキシフェン投与例で2型糖尿病の発症が少ない……デンマーク

2011年に、骨粗鬆症治療を受けている患者群では治療を受けていない群と比較して2型糖尿病の新規発症が有意に少ないが、1型糖尿病ではそのような傾向はない……という報告が出た。デンマークでは、骨粗鬆症治療患者（103,562例）の全例が把握されており、非治療群（310,683例）とで比較検討した。その結果は、2型糖尿病の発症リスク hazard ratio（HR）は、BS製剤のアレンドロネートで0.71、同じくエチドロネートでは0.77、ラロキシフェン（selective estrogen receptor modulator；SERM製剤）で0.46で、いずれも有意に少なかった。ほかのBS製剤あるいはテリパラチド（PTH製剤）、ストロンチウム製剤などは投与例が少なく検討されていない。特定された3剤ではアレンドロネートのみが、用量依存性の効果を示した。



* 信楽園病院附属有明診療所

● 3. その後にも BS 製剤の効果を確認……英国

さらに 2015 年に英国 Health Improvement Network database からの解析が出た。60 歳以上で糖尿病がなく、1 年以上の BS 製剤の投与を受けた曝露群 35,988 例と、それに年齢・性・BMI をマッチングさせた非曝露群 126,495 例を対照とし、最長 16 年間の観察結果である。2 型糖尿病発症の adjusted incident rate ratio (aIRR) は、曝露群で 0.52 と有意に低かった。さらに sub-group 解析でも、男性曝露群で 0.71、女性曝露群で 0.49、BMI $\geq$ 25 群で 0.54、BMI $<$ 25 群で 0.44、全身ステロイド使用群で 0.47、ステロイド非使用群で 0.54……という結果であった。また治療期間で見ると、1~2.52 年の短期曝露では aIRR は 1.67 でむしろ増加したものの、2.53~3.82 年では 0.81、3.83~5.77 年では 0.49、5.77 年以上では 0.13……と、曝露期間の延長に伴い 2 型糖尿病の発症リスクの低下が見られた。

● 4. その後にも BS 製剤の効果を確認……台湾

同年には台湾の population-based cohort から、糖尿病例を有さない骨粗鬆症患者群で 2002 ~2006 年にアレンドロネート投与を受けた曝露群 1,011 例と、年齢・性をマッチングさせた非曝露群 3,033 例を選出して、2009 年までの retrospective cohort study を実施した結果が示された。そこでは非曝露群での 2 型糖尿病発症の OR を 1.21 (95 % confidence interval 1.03 ~1.41) と報告している。さらに糖尿病発症までの時期を見ると、曝露 3 カ月以内での発症 OR は 1.19、6 カ月以内での発症 OR も 1.19 でいずれも有意であり、アレンドロネートによる 2 型糖尿病の発症抑制効果は早期から認められるとした。

● 5. デノスマブ (denosumab ; DMAb) は空腹時血糖を下げる !

DMAb は破骨細胞の分化と活性化を促すサイトカイン (receptor activator of NF- κ B ligand ; RANKL) に対する抗体であり、投与すれば破骨細胞による骨吸収を阻害し、相対的に骨芽細胞による骨形成が増加する。本剤は高齢者や閉経後の骨粗鬆症への効果のみならず、慢性腎臓病 (CKD) ・透析患者でも大きな期待が寄せられている。

そして 2018 年に DMAb の閉経後骨粗鬆症への効果を、プラセボ群との比較で検討した FREEDOM trial のなかから、prediabetes を含めた糖尿病患者のみを選び出して観察期間中の空腹時血糖 (FSG) を比較した post hoc 解析が報告された。その結果は、全糖尿病患者を対象とすると、DMAb 投与を受けた曝露群 (342 例) と非曝露群 (342 例) での FSG 値では有意差は認めなかった。さらに prediabetes 状態 (FSG 110~125 mg/dL) の患者群でも、曝露群 (628 例) と非曝露群 (640 例) とで FSG には有意差は見られなかった。ところが無治療の 2 型糖尿病の患者群だけを見ると、曝露群 (151 例) は非曝露群 (143 例) よりも有意に FSG は低値であった。この結果は RANKL を阻害することが、糖代謝になんらかの効果を有することを示唆している。

● 6. DMAb もやはり 2 型糖尿病の発症を抑制する

これまでに DMAb が糖代謝になんらかの良好な影響を有している可能性が浮かび上がっ

ていたが、さらに2023年になって英国の primary care database (IQVIA Medical Research Data) から興味ある結果が報告された。これは45歳以上の成人で、DMAbあるいは経口BS製剤使用中の患者で、propensity score matched cohort 研究を実施したものである。

新規にDMAbを投与された4,301例と、経口BS製剤投与群21,038例をマッチングさせ、平均2.2年追跡した結果を比較したものである。2型糖尿病の発症 (incidence rate ; IR) は、1,000患者・年当りDMAb群で5.7、経口BS群で8.3であった。つまり、DMAb投与ではBS製剤と比較して2型糖尿病発症リスクは32%低く、そのHRは0.68であった。さらにprediabetes例ではこのリスクは46%減少し (HRは0.54)、BMI $\geq$ 30の例でも発症リスクは35%減少 (HRは0.65) していた。

すでに2型糖尿病の発症を減らすことが示されているBS製剤と比較しても、DMAbはこれを上回る発症抑制効果を示したことになる。

● 7. BP製剤とDMAbを統合した群では空腹時血糖・体重は変化しないが……

閉経後骨粗鬆症を対象とした三つのランダム化比較試験 (RCT) (FIT, FORIZON-PFT, FREEDOM) を統合した post hoc 解析がある。前の2試験はBP製剤、残りがDMAb投与であるが、3試験を統合した実薬投与群は10,158例、プラセボ群は10,184例である。その結果は空腹時血糖、体重でも有意な変化はなかった。ところがよく見ると、ここでも2型糖尿病発症の相対的リスク (RR) は実薬群で0.90 (95% CI 0.74~1.10) でわずかながら低かった。

しかもFREEDOM試験では、前に記したごとく糖尿病群あるいはprediabetes群のみではFSGは有意な変化を認めないが、無治療の糖尿病群だけを見るとDMAb投与では有意に低下することがすでに報告されている。大規模なcohort studyでは個々の患者のconfoundingによるbiasの影響がきわめて小さい。そのような報告が、骨粗鬆症治療薬の一部は耐糖能を改善させる効果を有している……とすれば、一応は受け入れざるをえない。

● 8. それでは骨粗鬆症治療がなぜ糖尿病発症を減らすのか？

すべての骨粗鬆症治療薬が同一の2型糖尿病発症の抑制効果を呈するとはいえないように、それは破骨細胞による骨吸収作用への阻害効果 (antiresorptive potency) を反映するのかもしれない。また長期間のBS製剤への曝露では、uOC (uncarboxylated osteocalcin) 対TOC (total Osteocalcin) 比率=uOC/TOC比が上昇し、好ましいレベルに変化することが、インスリン反応性を改善することを説明できるのかもしれない。

さらに興味ある話としては、冒頭のBruneck Study グループは1990・1995・2000年と5年ごとに対象例の可溶性RANKL濃度を測定しており、その結果baselineおよびupdatedでの高いRANKL濃度は2型糖尿病発症のリスクであることを2013年に示している。そして動物実験では、RANKLを阻害すると肝性のインスリン感受性が著明に改善することも示した。この事実は、抗RANKL抗体 (DMAb) の投与が2型糖尿病の発症を抑制しうる可能性を強く示唆しているように見える。

さらに、骨粗鬆症の女性に DMAb を投与すると、四肢の筋肉量と握力が増加したが、BS 製剤ではそのような結果は見られない。また RANKL を高発現するマウスに DMAb あるいは osteoprotegerin を投与しても、同様に筋肉量が増加し、同時に筋肉のインスリン感受性が亢進することも報告されている。

以上のような事実を見ると、CKD・透析患者での積極的な骨粗鬆症治療は、骨塩量の増加と骨折減少への期待に加えて、2 型糖尿病の発症抑制の面からも好ましいものとなっている。

参考文献

- 1) Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al : Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals. *Diabetes* 53 : 1782-1789, 2004
- 2) Vesrergaard P : Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of Alendronate. *Calcif Tissue Int* 89 : 265-270, 2011
- 3) Toulis KA, Nirantharakumar K, Ryan R, et al : Bisphosphonates and glucose homeostasis : A population-based retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 100 : 1933-1940, 2015
- 4) Chan DC, Yang RS, Ho CH, et al : The use of alendronate is associated with a decreased incidence of type 2 diabetes mellitus — a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 10 : e0123279, 2015
- 5) Napoli N, Pannaciuoli N, Vittinghoff E, et al : Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res Rev* 34 : e2991, 2018
- 6) Lyu H, Zahng SS, Zang L, et al : Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis : population based cohort study. *BMJ* 381 : e073435, 2023
- 7) Schwartz AV, Scafer AL, Grey A, et al : Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism : results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 28 : 1348-1354, 2013
- 8) Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al : Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nature Medicine* 19 : 358-368, 2013
- 9) Bonnet N, Bourgoin L, Briever E, et al : RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 129 : 3214-3223, 2019