

# III-3

特集 糖尿病と骨粗鬆症の危うい関係 ～骨折予防のトータルマネジメント～

III. 糖尿病関連骨粗鬆症の臨床各論

## 糖尿病治療薬が骨粗鬆症に与える影響

黒住 旭, 岡田洋右

産業医科大学 医学部 第1内科学講座

糖尿病治療の最終目的は合併症制御による健康寿命の確保である。細小血管障害・大血管障害など糖尿病の合併症は多彩であるが、近年では認知症・歯周病・がんなどに加えて、骨粗鬆症も重要な合併症として認知されている。糖尿病において骨粗鬆症は他の合併症ほど認知されていないが、骨密度が低下している1型糖尿病のみならず、骨密度が保たれている2型糖尿病でも骨折リスクが高い。近年の大規模臨床研究の結果から、チアゾリジン薬が閉経後女性の骨折リスクを高めることが明らかとなっているが、糖尿病治療薬が骨代謝および骨折リスクに与える影響について不詳な点も多い。現在、多種多彩な経口血糖降下薬が使用可能であるが、骨折リスクの高い患者では、骨代謝へ与える影響を配慮した薬剤選択が求められる。本稿では、現在までにわかっている各経口血糖降下薬およびインスリン製剤の骨代謝へ与える影響について、基礎的および臨床的見地から概説する。

### はじめに

2008年にチアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを用いている患者、とくに女性に骨折頻度が高いと報告され、本邦でも同様にチアゾリジン誘導体は骨折リスクを上昇させると報告されている。糖尿病治療薬が骨代謝および骨折リスクに与える影響について不詳な点も多いが、現在までにわかっている各経口血糖降下薬およびインスリン製剤の骨代謝および骨折リスクへ与える影響について概説する。

### チアゾリジン薬

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) 試験では<sup>1)</sup>、新規発症の2型糖尿病患者において、チアゾリジン薬(ロシグリタゾン)群はビグアナイド薬群やスルホニルウレア(SU)薬(グリブライド)群に比べて、1次エンドポイントである単独療法無効(空腹時血糖値180 mg/dl以上)が有意に少なく有効性が示された。しかし、同試験における骨折に関する事後解析では、男性では3群間で有意差を認めなかったのに対して、女性ではロシグリタゾン群での骨折は、ビグアナイド薬群の1.81倍(p=0.0080)、

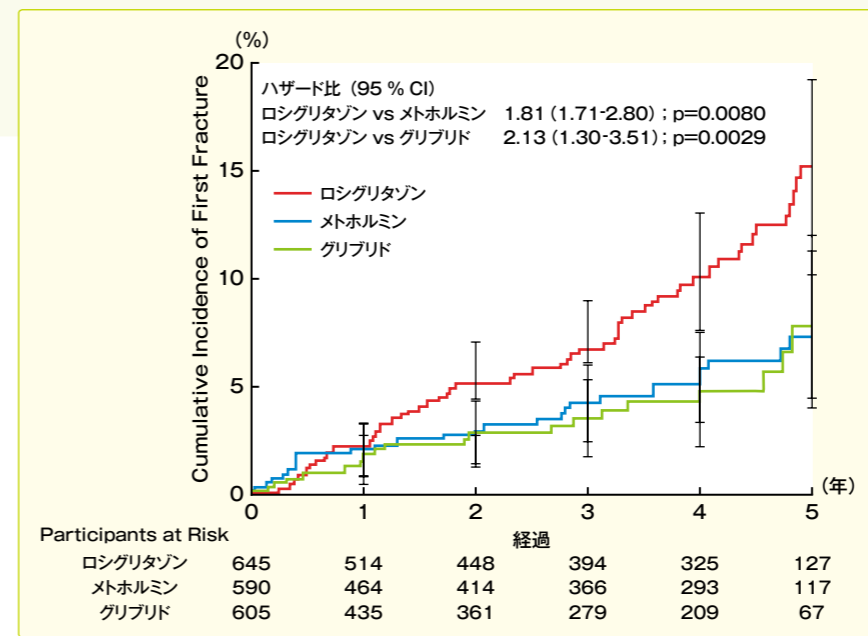


図1 チアゾリジン薬による骨折リスク(文献1)  
ADOPT試験において、女性ではロシグリタゾン群の骨折は、メトホルミン群の1.81倍、SU薬の2.13倍と有意に上昇を認めた。

SU薬の2.13倍(p=0.0029)に比べ有意に高リスクであった(図1)。また、英国における家庭医から報告されるデータベースを用いた研究(UK general practice research database)においても、チアゾリジン薬の長期処方を受けている患者では骨折頻度が2.43倍であることが報告されている<sup>2)</sup>。本邦でも2型糖尿病患者に対する横断研究において、同様にチアゾリジン薬投与群では閉経後女性で既存椎体骨折が3.4倍に有意に上昇することが示されている<sup>3)</sup>。また、骨密度に関しても、ロシグリタゾンを用いた14週間という短期間の検討ではあるが、健常閉経後女性のBone Mineral Density(BMD)や骨形成マーカーは有意に低下することや<sup>4)</sup>、後ろ向き研究ではあるが、高齢の2型糖尿病患者においてチアゾリジン薬は骨密度低下につながることを報告されている<sup>5)</sup>。韓国でのコホート研究の結果によると、薬剤別の骨折率はDipeptidyl Peptidase-4(DPP-4)阻害薬+ビグアナイド薬が最も低リスクであったのに対して、チアゾリジン薬使用者ではとくにSU薬との併用において明らかに骨折リスクが高いことが報告されている(図2)<sup>6)</sup>。一方、ACCORD研究での検討においては、女性がチアゾリジン薬の服用を中断すると、その使用期間にかかわらず骨折リスクが軽減することが報告された(図3)<sup>7)</sup>。

筆者らも、2型糖尿病患者においてチアゾリジン薬の骨代謝や骨質に及ぼす影響についてメトホルミンを対照薬として前向き研究を行った<sup>8)</sup>。その結果では、同じインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬とメトホルミンであるが、チアゾリジン薬では有意に骨吸収促進をきたす可能性が示され、骨代謝動態に及ぼす作用には両薬剤で明確な違いが認められた。

上記のような報告から、チアゾリジン薬による骨折リスクは明らかに高いことがわかる。しかし、チアゾリジン誘導体投与による骨折をエンドポイントとした前向き臨床研究のデータはいまだなく、性別差や骨折部位などの問題、また骨折の機序についてはいまだ不詳な点が多い。

間葉系幹細胞から分化した骨髄間質細胞は脂肪細胞と骨芽細胞に分化するが、チアゾリジン薬はPeroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) を活性化し、脂肪細胞分化を促進するため、骨芽細胞に対しては分化を抑制することが報告されている<sup>9)</sup>。PPAR  $\gamma$  遺伝子欠損マウスへのヘテロ接合体では、骨髄内で骨芽細胞が多く、脂肪細胞が減少し、野生型マウスに比較して骨形成促進と骨量増加が認められている<sup>10)</sup>。また造血幹細胞特異的PPAR  $\gamma$  欠損マウスでは、破骨細胞が欠損した大理石様骨所見を呈することが報告され<sup>11)</sup>、PPAR  $\gamma$  は骨