

RA の骨粗鬆症と対策

首藤 敏秀 千代田病院 リウマチ科・整形外科
(2012 年、第 13 回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

RA の骨粗鬆症に関連する周辺の変化として、近年の MTX や生物学的製剤などによる RA そのものに対する治療の進歩が挙げられる。また、原発性骨粗鬆症に関しても病態の理解が深まり、骨粗鬆症とその関連骨折による ADL, QOL 障害や、骨折のみならず骨粗鬆症の存在そのものが生命予後に関わる疾患であることなどが、広く認識されてきた。また骨質の概念がより浸透し、糖尿病、慢性腎臓病などの生活習慣病をはじめ多くの疾患でその重要性が報告されてきている。骨粗鬆症治療薬も大きく進化してきており、これまでの薬にはなかった骨形成促進作用を有する PTH 製剤も登場した。ビスフォスフォネートは週一回投与製剤や月一回投与製剤が開発された。一方で、ビスフォスフォネート投与例における顎骨壊死や非定型骨折例の存在も報告され、注意が喚起されている。また骨粗鬆症に関する近年のエビデンスの蓄積、病態理解の進歩を反映させるべく 2011 年には『骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン・2011 年版』が改訂され¹⁾、WHO の骨折リスク評価ツール (FRAX; Fracture Risk Assessment Tool)¹⁾を含めた原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準が発表された。しかしその中で、RA やステロイド性骨粗鬆症などの続発性骨粗鬆症に対しては FRAX を用いないことが明記された。本稿では、RA と骨粗鬆症に関連する最近の知見を中心に概説し、現在における RA の骨粗鬆症対策について考えてみたい。

3. RA の骨粗鬆症の分類、病態²⁾

1) 部位による分類

a) 傍関節性骨粗鬆症

- レントゲン上関節周囲に認められる局所の骨萎縮性変化
- 炎症が関与していることが推測
- 不動や閉経も関与
- TNF 阻害薬は関節破壊のみならず傍関節性骨粗鬆症も軽減することが報告。

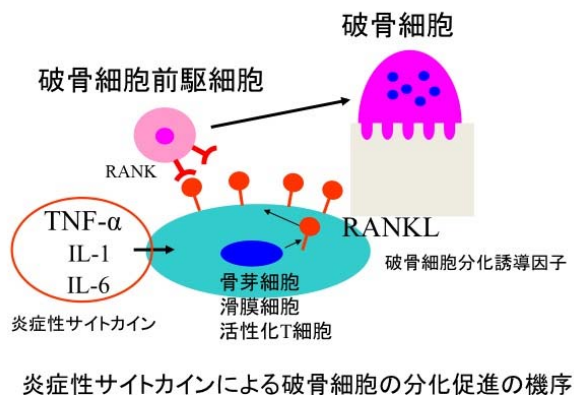
b) 全身性骨粗鬆症

- 原因として、炎症、閉経、不動、ステロイド薬投与、二次性副甲状腺機能亢進などの各種ホルモン異常など
- RA における頻度は、同年齢の対照に比し約 2 倍
- 骨折リスクは閉経、mHAQ、ステロイド使用により増加し、抗 TNF 製剤により減少
- 米国のコホート研究で、50 歳未満の女性 RA は対照の一般住民に比し有意に骨折が多い(2011, ACR)

2) 原因や病態による分類³⁾

a) 炎症による骨粗鬆症

- 炎症性サイトカインである TNF, IL-1, IL-6 などの発現が亢進→骨芽細胞における RANKL の発現を促進
- 活性化 T 細胞や滑膜線維芽細胞表面にも RANKL が発現し、破骨細胞を分化、活性化させる
- 抗 TNF 製剤は、骨吸収マーカーを減少、関節破壊を抑制、傍関節性骨粗鬆症をも抑制するが腰椎や大腿骨近位部のなどの骨密度を増加させる報告は多くない。
- また、TNF α トランスジェニックマウスでは骨びらんを生じるが骨粗鬆症化は来さない
- TNF α の発現増加のみでは全身性骨粗鬆症が起きない可能性
- 抗 RANKL 抗体 (denosumab) は、RA の疾患活動性を改善しないが、関節破壊、腰椎と大腿骨近位部、さらに傍関節領域の骨密度を改善
- RANKL の発現亢進が、炎症による骨粗鬆症に関わっている可能性。



b) ステロイド性骨粗鬆症^{2,3)}

- ステロイド剤は骨芽細胞のアポトーシスを増強して骨形成を阻害
- 骨細胞のアポトーシスを介して骨微細構造の劣化を招く
- 腸管からのカルシウム吸収、腎尿管からのカルシウム再吸収や下垂体ホルモン産生を低下させ、二次性副甲状腺機能亢進症を来す
- 海面骨および皮質骨の骨量を減少させ骨質を低下させる
- 骨密度が低下していなくても骨強度が低下
- 英国の大規模な検討では、

- (a) ステロイドの一日投与量に応じて骨折リスクは増加
- (b) 2.5mg/日未満の使用でも椎体骨折のリスクは1.55倍
- (c) 服用量に関する安全域はない。
- (d) 骨折リスクは20mg/日を超すと急激にリスクは増加
- (e) ステロイド投与量が20mg/日以上では、骨密度がYAM値の100%でも脆弱性骨折を生じる。
- (f) ステロイド投与開始後早期に急速に進行
- (g) 開始後わずか3〜6ヶ月で新規椎体骨折のリスクが最大になる

c) 不動による骨粗鬆症⁴⁾

- 免荷（非荷重）や関節の固定・拘縮などによる骨形成の低下
- 荷重により骨形成シグナルであるWnt/ β -catenin経路（canonical Wnt経路）が活性化され骨芽細胞分化が促進
- 骨形成シグナルを抑制する骨形成阻害因子sclerostin（スクレロスチン）が、非荷重により発現が亢進し骨形成が低下する
- 逆に荷重によりスクレロスチンの発現が減少し骨形成が増加する

d) 閉経後骨粗鬆症¹⁾

- エストロゲンは破骨細胞の分化・活性化を抑制するホルモン
- 閉経によるエストロゲンの欠乏は破骨細胞の分化・活性化を誘導
- エストロゲン欠乏は、sclerostin（スクレロスチン）を誘導し、骨形成が低下

6. 骨粗鬆症薬の推奨グレード一覧（『骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン・2011年版』より）¹⁾
 エビデンスを重視して作成されたGrade分類。（A：プラセボ対照の大規模無作為化比較試験により効果が明らかな場合およびメタ解析で効果が確認されている場合、B：大規模無作為化比較試験のpost hoc、サブグループ解析により効果が示されている場合、C：各種臨床試験において検討されていない場合と検討したが有意差がない場合）

薬剤	骨密度	椎体骨折予防	非椎体骨折 予防	大腿骨近位部 骨折予防
カルシウム	C	C	C	C
エストリオール	C	C	C	C
結合型 エストロゲン	A	A	A	A
17β エストラジオール	A	C	C	C
アルファカルシトール	B	B	B	C
カルシトリオール	B	B	B	C
エルデカルシトール	A	A	B	C
メナテトレイン	B	B	B	C

薬剤	骨密度	椎体骨折予防	非椎体骨折 予防	大腿骨近位部 骨折予防
エチドロネート	A	B	C	C
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ミノドノネート	A	A	C	C
ラロキシフェン	A	A	B	C
バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン	B	B	C	C
テリパラチド	A	A	A	C

7. 主な骨粗鬆症治療薬に関する補足説明¹⁾

1) ビスフォスフォネート製剤

- 4種類のビスフォスフォネート製剤（エチドロネート、アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロン酸）はいずれも腰椎および大腿骨近位部骨密度を有意に増加させ、椎体骨折発生を36～59%有意に抑制する⁵⁾。
- 大腿骨近位部骨折抑制効果は、アレンドロネート、リセドロネートで証明
- ミノドロン酸は大腿骨近位部骨折をアウトカムとした臨床試験が未実施
- ステロイド性骨粗鬆症に関する RCT では、1～2 年の観察でビスフォスフォネートが 40～90%の椎体骨折を抑制⁶⁾

2) ビタミン D3 製剤

アルファカルシドールおよびカルシトリオール

- 腰椎での骨密度上昇効果はあるが軽微
- 腰椎椎体骨折の抑制効果は明らかではない
- 大腿骨頸部の骨密度上昇効果は明らかではない
- 大腿骨近位部骨折の抑制効果の報告なし
- 非椎体骨折全体ではリスク低下が認められる
- これには転倒防止効果などの関与が推測されている
- アルファカルシドールはアレンドロネートと併用すると長管骨骨折を有意に減少させたとの A-TOP 研究会の報告⁷⁾。

エルデカルシトール

- 新規の活性型ビタミン D3 製剤
- 血清ビタミン D 結合蛋白に対してカルシトリオールの 4.2 倍の結合能あり
- そのため血清濃度が長期間維持し効果大
- 腰椎および大腿骨近位部骨密度はアルファカルシドールに比べ有意な上昇
- 椎体骨折および非椎体骨折（大腿骨近位部、上腕骨近位部、前腕骨）はアルファカルシドールに比べ 48%の有意な抑制
- 大腿骨近位部骨折の抑制の報告はない

3) SERM

ラロキシフェン

- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）に属する初めての骨粗鬆症薬
- 腰椎の骨密度を増加させ、椎体骨折を抑制
- 非椎体骨折を抑制するとの報告もある
- 大腿骨近位部骨折を抑制するとの報告はない。

バセドキシフェン

- 腰椎および大腿骨近位部における骨密度増加
- 椎体骨折を抑制する
- 骨折リスクの高いサブグループでの追加解析において非椎体骨折を抑制
- 大腿骨近位部骨折を抑制するとの報告はない

4) PTH 製剤（テリパラチド）

- 骨密度低下の著しい症例や骨折リスクの高い症例や既に骨折を来し再骨折のリスクの高い症例などが適応
- いわゆる第一選択薬ではない
- 最長 24 ヶ月間投与できる
- 一旦増加した骨量は、PTH 製剤投与終了後にビスフォスフォネート製剤などの骨吸収抑制剤で維持する必要がある
- 本邦では、連日投与製剤（フォルテオ）と週 1 回投与製剤（テリボン）（いずれも皮下投与）が保険承認

- 腰椎および大腿骨近位部での骨密度上昇効果
- 椎体骨折および非椎体骨折を抑制
- 大腿骨近位部骨折を抑制するとの証明は得られていないが、試験のサンプルサイズが小さかったためと解釈されている

ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドに関して

- アレンドロネートとテリパラチドにおける直接比較試験において、テリパラチドによる有意な骨量増加（36 ヶ月で、アレンドロネート群：5.3%増加 vs テリパラチド群：11%増加）と新規椎体骨折発生率を抑制⁸⁾
- 本邦におけるテリパラチドの適応は、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」
- 添付文書の使用上の注意：低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること
- 骨折の危険性が高いと判断されるステロイド性骨粗鬆症や RA の骨粗鬆症に用いることは問題ないと思われる
- 2010年、米国リウマチ学会のステロイド性骨粗鬆症に関する改訂版リコメンデーションでは、テリパラチドは、閉経後女性および 50 歳以上の男性の高リスク例に対して推奨度 B、閉経前の妊娠可能な女性に対しては推奨度 C。

5) その他の製剤

ゾレドロン酸

- 強力な骨吸収阻害作用を有するビスフォスフォネート注射製剤
- 国内でも悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症治療薬としては既に使用
- 閉経後骨粗鬆症に対しゾレドロン酸を年 1 回ずつ投与することにより、3 年間に渡り椎体骨折、大腿骨頸部骨折、その他の骨折のリスクが有意に低下
- ステロイド性骨粗鬆症に対し、ゾレドロン酸の年 1 回静脈投与とリセドロネート 5 mg の 1 年間連日内服投与を比較した非劣性試験で、腰椎および大腿骨頸部における骨密度増加効果
- MTX 投与中の RA 患者においてゾレドロン酸投与による骨びらん進行遅延傾向が示されたが有意差はなし

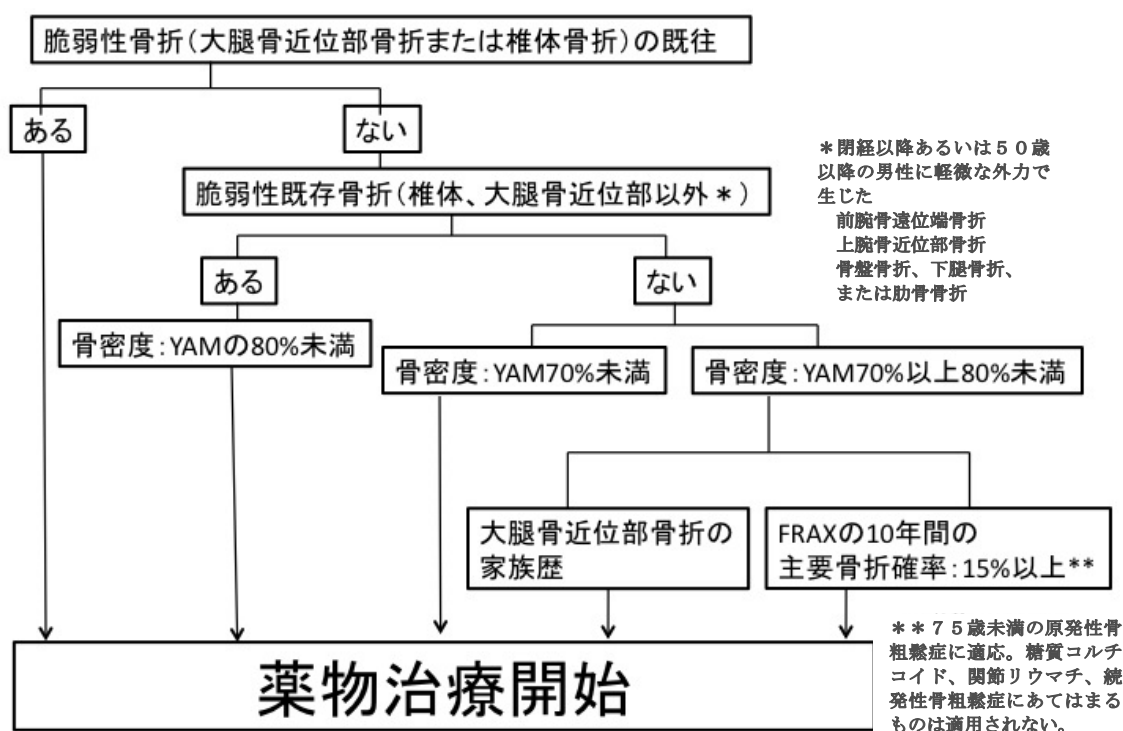
抗 RANKL 抗体 (デノスマブ)

- 破骨細胞の分化に必須の因子である RANKL に対する抗体製剤
- 閉経後骨粗鬆症患者に一度の皮下投与で数ヶ月間骨代謝回転を低下
- 半年に 1 度の投与で骨密度がアレンドロネートと同程度に増加
- RA の疾患活動性には無効であるが関節破壊、腰椎、大腿骨近位部および傍関節領域の骨密度を上昇させ、骨びらん進行を抑制
- 本邦では未承認

9. 『骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン・2011 年版』における原発性骨粗鬆症に対する薬物治療開始基準

原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準が昨年発表された。その中で、RA やステロイド性骨粗鬆症などの続発性骨粗鬆症に対しては WHO の骨折リスク評価ツール (FRAX; Fracture Risk Assessment Tool) ¹⁰⁾ を用いないことが明記されている。

原発性骨粗鬆症に対する薬物治療開始基準 (2011年版)



8. ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー⁹⁾

- ビスフォスフォネート製剤を投与されているがん患者や骨粗鬆症患者が抜歯などの侵襲的歯科治療を受けた後に顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) が発生
- ビスフォスフォネート製剤と BRONJ の関連性を示唆する報告が相次いだ¹⁰⁾
- 関連する5学会 (日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、日本歯周病学会、日本歯科放射線学会および日本口腔外科学会) のメンバーで構成される“ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会”がポジションペーパーを作成。
- 経口ビスフォスフォネート服用者における発生頻度は、推計では0.85人/10万人・年である。日本口腔外科学会全国調査では約0.01~0.02%
- 方針として、骨粗鬆症治療のために経口ビスフォスフォネート薬を服用中の患者に侵襲的な歯科治療が必要となった際には、服用期間と顎骨壊死の危険因子、さらに骨折のリスクを考慮して休薬の要否を決定
- 服用期間が3年未満で危険因子がない場合には原則として休薬せずに継続
- 一方、服用期間が3年以上の場合や、3年未満でも危険因子がある場合には、休薬による骨折リスクの上昇、侵襲的歯科治療の必要性、休薬せずに侵襲的歯科治療を行った場合のBRONJ発症のリスクについて医師と歯科医とが事前に話し合ってから方針を決める。
- ビスフォスフォネート製剤の中断の際に起こりうる骨折のリスクが非常に高ければ (直近の骨

折、高度の低骨密度、転倒リスク大など) 休業しなくてもよいと解釈される。

- 休業の期間は決まっていないが、3ヶ月間が推奨
- また、歯周手術後の高度の歯周炎により生じた顎骨の欠損がテリパラチドの連日注射で改善したとの報告がある¹¹⁾。

補足：非定型骨折（大腿骨転子下・骨幹部骨折）について

- ビスフォスフォネート長期投与例における大腿骨転子下および骨幹部骨折の発生の報告（非定型骨折, atypical fracture)
- 発生率が低いいため、実際に問題となることは少ない¹²⁾
- 長期服用例で単径部痛や大腿近位部の鈍痛やうづく痛みといった前駆症状が出現した場合は本骨折を念頭に精査を進める必要
- 両側性に起こることがあり、骨折治癒が遅延するとされる

4. 続発性骨粗鬆症について

- 遺伝的素因、生活習慣、閉経および加齢以外に、骨粗鬆症を惹起する特定の原因が認められる場合をいう。
- 多くの疾患、薬剤、さらには栄養障害などがある。
- RA やステロイドによる骨粗鬆症も、続発性骨粗鬆症
- そのほか、甲状腺機能亢進症、胃切除後、吸収不良症候群、高痙攣薬、ワーファリン投与、糖尿病、アルコール多飲、慢性腎臓病(CKD)、肺疾患(COPD など)がある。
- 特に糖尿病では、高血糖や酸化ストレスの亢進により骨組織に終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) 架橋が増加し、骨質を劣化させることが示されている¹³⁾。
- これらが存在する場合は、より骨折リスクが高まる可能性を考慮すべきか。

5. RA に伴う骨粗鬆症の治療効果に関する報告

RA の骨粗鬆症に対する骨折防止効果をみた大規模な報告は未だない

ステロイド投与例を含む RA 患者を対象とした RCT

- 36ヶ月間観察した国内の報告¹⁴⁾
- ビスフォスフォネート群 306 例、対照群として活性型ビタミン D3 製剤単独投与群 94 例
- ビスフォスフォネート製剤投与群では、活性型ビタミン D3 製剤単独投与群に比し、新規椎体骨折が 90%近くまで抑制
- 内訳は、アレンドロネート：89%、リセドロネート：88%、エチドロネート(400mg)：56%、エチドロネート(200mg)：48%の新規椎体骨折抑制

RA 患者の骨密度に対する影響を見た報告

- インフリキシマブ+MTX 群 (10 例) とプラセボ+MTX 群 (10 例) を 1 年間観察した RCT¹⁵⁾
- インフリキシマブ群が、大腿骨頸部で-0.35%とプラセボ群の-3.43%に比し有意な骨密度減少の抑制効果
- Total hip でも-0.23%とプラセボ群の-2.62%に比し有意な骨密度減少の抑制
- 腰椎では-0.75%とプラセボの-1.77%と比べ有意差なし

閉経後女性 RA を対象としたホルモン補充療法の RCT

ホルモン補充療法群で有意に骨密度が増加¹⁶⁾。

RA 患者の骨代謝マーカーに対する影響をみた RCT

ホルモン補充療法で血清 CTX と PIPc が対照群に比し有意に低下した報告 (海外、閉経後女性、2 年観察)¹⁷⁾や、エチドロネートで尿中 DPD が対照群に比し有意に低下した報告 (国内、3 年観察)¹⁸⁾、同じくエチドロネートで血清 PINP が有意に低下した報告 (海外、2 年観察)¹⁹⁾などがある。抗 TNF 製剤、抗 IL-6 製剤をはじめとした生物学的製剤は、RA 患者の骨吸収マーカーを低下させ、骨形成マーカーを増加させるという報告が多い。

CT 有限要素法による椎体の圧縮強度をみた報告 (RCT、平均 12.2 ヶ月)

アレンドロネートが対照群に比し有意に低下を防止²⁰⁾。

10. 今後の RA の骨粗鬆症対策についての私案

RA に伴う骨粗鬆症の診断・治療開始基準について

- ステロイド投与例を除き原発性骨粗鬆症の診断基準が用いられてきた^{21, 22)}。
- しかし、RA の骨粗鬆症のみを対象にしたエビデンスレベルの高い臨床研究が少ない
- RA の骨粗鬆症に対する治療開始基準はいまだ明確なものはない
- 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準 (2011 年) を参考にするのも一つの方法か
- しかし、FRAX の部分に関しては RA やステロイド投与例に対しては適用しないと判断された。

骨折リスクの評価に際して

- 一般に既存骨折の有無の判定や骨密度測定は重要
- これまで RA における骨粗鬆症の管理と治療は不十分なことが多かった。
- RA における骨折は原発性骨粗鬆症とは異なり、椎体や大腿骨近位に限定されず骨盤

や骨幹部など全身いたるところに生じている²³⁾

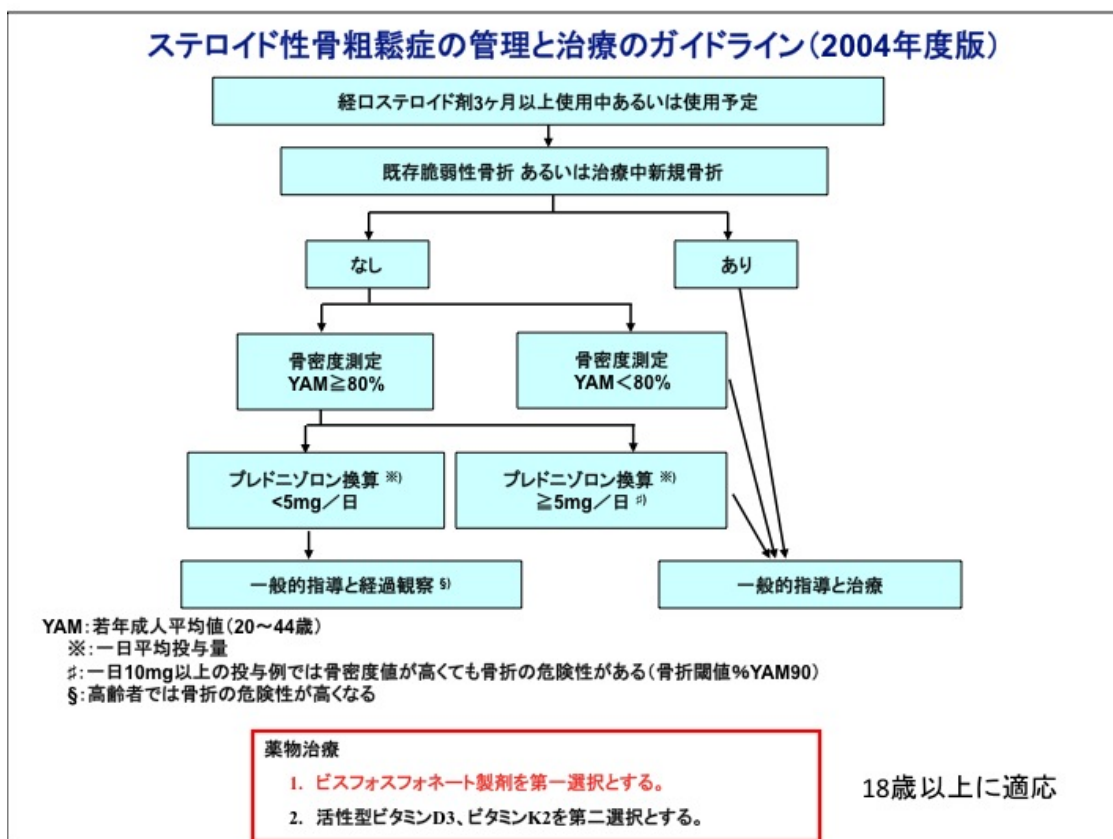
- 従って胸部や骨盤のレントゲンでも脆弱性骨折がないか注意してみる
- RA では腰椎に比べ大腿骨頸部や近位部で骨密度低下が顕著²⁴⁾
- 大腿骨頸部や近位部で骨密度の判定をすることが望ましい

RA の骨粗鬆症に対する治療・対策の基本事項

- まず疾患活動性のコントロール
- T2T の原則に従い出来るだけ早期の寛解を目指す
- 抗 TNF 製剤や抗 IL-6 製剤は、骨代謝マーカーの改善をするが、骨折抑制効果があるか否かは明らかにはされていない。
- 骨密度は改善しないかあるいは維持するに留まる。
- 骨質の評価は？（ペントシジン、ホモシステインなど）

経口ステロイド剤を併用する場合

- ステロイド性骨粗鬆症のガイドライン（本邦、2004 年度）²⁵⁾を参照



- 胸椎および腰椎の2方向レントゲンを撮影
- 椎体骨折があればビスフォスフォネート製剤などを併用
- PSL 1日 5mg 以上の投与をする場合で3ヶ月以上の投与が予想される場合もビスフォスフォネート製剤などを併用
- 1日5mg未満でも既存骨折があるか骨密度がYAMの80%未満であれば薬物療法の適

応

- 海外ではステロイド性骨粗鬆症に対する PTH 製剤やゾレドロン酸のエビデンスも蓄積
- 米国リウマチ学会はこれらの新規薬剤を含めた新たなガイドラインを 2010 年に発表²⁶⁾

骨代謝マーカーの利用と治療効果の確認

- 治療開始前に骨代謝マーカー（特に骨吸収マーカー）を測定¹⁾
- 治療後 6 ヶ月以内に再検し最小有意変化を超える低下がみられていることを確認
- 治療後に骨密度が減少していないことを確認していくことも重要
- 治療中に脆弱性骨折を来した場合には治療の再検討を要する

骨折リスクの高い症例に対し

- 骨密度低下の著しい症例や既に骨折を来し再骨折のリスクの高い症例などには、PTH 製剤を考慮
- PTH 製剤投与終了後にビスフォスフォネート製剤などの骨吸収抑制剤で維持する必要あり

続発性骨粗鬆症の併存にも注意

個々の症例において RA、ステロイド以外の続発性骨粗鬆症（ワーファリンなどによる薬剤性、糖尿病、高脂血症、慢性腎臓病などの生活習慣病関連の骨粗鬆症など）の関与の可能性がないか注意深く評価

参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編), ライフサイエンス出版, 2011
- 2) 宗圓聰, 関節リウマチにおける骨脆弱性の問題点とその対策, 日本整形外科学会雑誌 2011, 85: 337-341
- 3) 田中良哉, 関節リウマチと骨粗鬆症, 総合臨床, 2010, 59, 558-563
- 4) 酒井昭典, 目貫邦隆, 森俊陽, 中村利孝, 運動と骨, THE BONE, 2010, 24, 131-136
- 5) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporos Int. 2009;20(8):1429-37.
- 6) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al, Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum. 2001;44(1):202-11

- 7) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al, A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) - 02. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1273-84.
- 8) Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 ;60(11):3346-55
- 9) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(4):365-83
- 10) 生野英祐、ビスフォスフォネート製剤と顎骨壊死について、第10回博多リウマチセミナー抄録集、2009
- 11) Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 2010 16;363(25):2473-4
- 12) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011 5;364(18):1728-37
- 13) Saito M, Fujii K, Mori Y, 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.* 2006;17(10):1514-23
- 14) 中山久徳, 関節リウマチ患者における薬物療法の効果(薬剤介入前向き試験36ヶ月成績). *Osteoporosis Japan* 15: 13-8, 2007
- 15) Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1898-901.
- 16) D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 ;30(7):1456-63.
- 17) Forsblad, d'Elia H, Christgau S, Mattsson LA, et al : Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decreases markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis : a randomized controlled trial [ISRCTN46523456]. *Arthritis Res Ther* 6 (5) : R457-468, 2004.
- 18) Hasegawa J, Nagashima M, Yamamoto M, et al. Bone resorption and inflammatory inhibition efficacy of intermittent cyclical etidronate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(3):474-9.
- 19) Valleala H, Laasonen L, Koivula MK, et al. Two year randomized controlled trial of etidronate in rheumatoid arthritis: changes in serum aminoterminal telopeptides correlate with radiographic progression of disease. *J Rheumatol.* 2003;30:468-73.
- 20) Mawatari T, Miura H, Hamai S et al, Vertebral strength changes in

rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans: a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3340-9

- 21) 宗圓聰, 神谷正人, 菊池啓, 野中藤吾, 上野貢生, 福岡宏, 浜西千秋, RA における全身性骨粗鬆症の診断基準に関する検討, 臨床リウマチ 13: 190-195, 2001
- 22) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫ほか, 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版). 日骨代謝誌 2001; 18: 76-82
- 23) Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol.* 1993 Oct;20(10):1666-9
- 24) 中山久徳, 関節リウマチ患者における大腿骨近位部骨密度測定的重要性. *Osteoporosis Japan.* 14: 276-9, 2006
- 25) Nawata H, Soen S, Takayanagi R et al, Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005;23(2):105-9.
- 26) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(11):1515-26
- 27) 馬渡太郎, 岩本幸英. 膠原病 その入り口から慢性期まで. 慢性期の臓器病変別フォローアップ. 骨粗鬆症. 診断と治療 2010.10.98(10):1683-1691