

# 「最新の骨粗鬆症治療」

馬渡 太郎

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 整形外科

(2013年、第14回博多リウマチセミナー)

骨粗鬆症により脆弱性骨折を生じると、手術や入院が必要となることが多く、骨折治療後ももとのレベルのQOLには復活できず、寝たきりや要介護の主たる要因となり、ひいては生命予後にまで影響することが報告されている。骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分類されるが、前者は国内に1380万人以上、ステロイド内服や関節リウマチ(以下RA)など膠原病による後者は200万人以上が存在すると推定されている。1996年の米国リウマチ学会(ACR)の調査では、全米の骨粗鬆症患者の20%にあたる400万人がステロイドによるものであり、ステロイド長期内服患者の25%が骨折という惨状が報告されている。本邦でも約100万人がステロイド薬を3ヶ月以上使用しているとされ、その対策が急務である。

国内では、2011年3月に「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」<sup>1)</sup>、2011年末に「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2011年版」<sup>2)</sup>、2012年2月に「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012年版」<sup>3)</sup>が相次いで出版され、近年のエビデンスが客観的な立場で体系的に整理された。近日中に、原発性骨粗鬆症の診断基準の改訂と、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(最終は2004年度版)の改訂が行われる予定である。

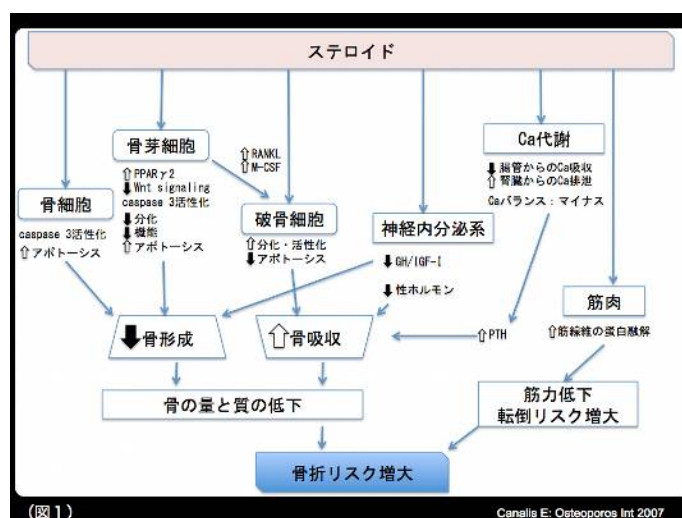
海外では、米国リウマチ学会(ACR)より Recommendations が2010年11月に発表されている<sup>4)</sup>。また、国際骨粗鬆症財団(IOF)と欧州石灰化組織学会(ECTS)から、今後のステロイド性骨粗鬆症の管理についてのガイドライン策定のための Position paper が2012年3月に発表されている<sup>5)</sup>。

ステロイド、RAに起因する骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症よりも重篤であり、早急な対応が必要と思われるが、大規模臨床試験の施行が困難であり、新しい薬物治療についてのエビデンス創出には時間を要するのが現状である。また、閉経前女性や若年男性が罹患した場合、薬物治療のエビデンスは皆無に等しいが、だからといって治療なくしていいとは言えず、その治療は症例に応じて検討する必要がある<sup>4)</sup>。本稿では、ステロイド、RAに起因する骨粗鬆症治療について、なるべく新しい情報を中心に紹介する。

## 1. はじめに

### ステロイドと骨粗鬆症

ステロイドは、骨細胞、骨芽細胞のアポトーシスを増強して骨形成を抑制し、逆に破骨細胞の分化・活性化を促進して骨吸収を促進する。さらに神経内分泌系やCa代謝、筋肉への影響などにより骨折リスク増大を引き起こすと考えられている(図1)<sup>6)</sup>。



ステロイド性骨粗鬆症の臨床的知見としては以下のような事が挙げられる。

- ・ 2.5mg/day 未満の少量でも脊椎椎体骨折のリスクが増加<sup>7)</sup>
- ・ 投与開始後 3～6 ヶ月で骨折リスクが最大となる<sup>8)</sup>
- ・ 20mg/day を越えると骨折リスクは急速に増加<sup>9)</sup>
- ・ 骨折を回避するための安全な治療用量はない<sup>10)</sup>
- ・ 投与中止後骨折リスクは低下していくが、非投与群と同じレベルになるのは中止後 2 年以上を要する<sup>7)</sup>

### RA と骨粗鬆症

RA ではステロイドを使用される場合が多く、さらに、性、年齢、閉経、慢性腎臓病、ビタミン D 欠乏、MTX 内服、その他の薬物治療、栄養失調、廃用性変化、糖尿病、肺疾患、など数多くの要因が関与しているが、RA と骨粗鬆症に関しては、以下のような知見が報告されている<sup>11-15)</sup>。

- ・ RA では全ての年齢層で健常人の約 2 倍骨粗鬆症に該当することが海外、国内で報告されている
- ・ RA 罹患はステロイド使用とは独立した全身性骨粗鬆症と骨折のリスク因子
- ・ RA 患者は健常人と比べ、より高い骨量で骨折する
- ・ RA の疾患活動性、罹病期間、身体活動性は骨密度減少に独立して全身性骨粗鬆症のリスク
- ・ 大阪大学から報告された RA 患者の年間骨折発生は 15.8 / 100 人・年と非常に多い

### RA の骨粗鬆症における生物学的製剤の影響

我が国においても 2003 年から抗 TNF $\alpha$  製剤をはじめとした生物学的製剤が認可され、RA の治療が大きく変わっている。TNF $\alpha$  は RA 関節局所で産生され、破骨細胞形成を促進するため、抗 TNF $\alpha$  療法により、疾患活動性のみならず、RA の骨粗鬆症への効果が期待される。

- ・ Lange らは 26 名の RA 患者を 1 年間 infliximab で治療し、腰椎および大腿骨頸部の BMD は有意に増加し、血清 osteocalcin は有意に増加し、骨吸収マーカーは有意に減少したと報告した<sup>16)</sup>。
- ・ Seriole らは 30 名の MTX 治療中の RA 患者を、etanercept 治療群 11 名、infliximab 治療群 9 名、対照群 10 名に分けて 6 ヶ月間治療し、抗 TNF $\alpha$  治療により、骨形成マーカーは増加し、骨吸収マーカーは減少していたと報告した<sup>17)</sup>。
- ・ Vis らは 102 名の RA 患者を 1 年間 infliximab で治療し、MTX 単独治療よりも骨密度を維持でき、治療反応群の骨密度は非反応群に比べて有意に高いことを報告した<sup>18)</sup>。
- ・ Marotte らは 90 名の RA 患者を 1 年間 infliximab で治療し、骨密度が減少した historical control と比べて、infliximab 治療群では腰椎と大腿骨頸部の骨密度が減少しないことを示した<sup>19)</sup>。
- ・ Kageyama らは 30 人の RA 患者を半年間 etanercept で治療し、骨形成マーカーは増加し、骨吸収マーカーは減少していたと報告した<sup>20)</sup>。
- ・ さらに、抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab についても、Nishimoto らは 164 名の RA 患者に対し、3 ヶ月間の投与で、骨形成マーカーは増加し、骨吸収マーカーは減少していたと報告した<sup>21)</sup>。

このように生物学的製剤は、RA における全身性骨粗鬆症に有効であることが示唆されている。

## 2. 診断

診断の基本は、腰椎前後(+大腿骨近位部)骨密度である。しかしながら前述したように、RA では原発性骨粗鬆症の場合より高い骨密度で骨折することが明らかになっており、骨代謝マーカー、FRAX、さらに、年齢、レントゲン写真や、RA の疾患活動性、ステロイドの量などを加味して総合的に評価することが必要と思われる。骨強度、骨質の本質に迫るべく、研究レベルでは、CT 有限要素法や骨コラーゲン分析などが行われている。

### 1) 骨密度<sup>2)</sup>

DXA(dual X-ray absorptiometry)による骨密度測定は、骨粗鬆症評価のための標準的検査といえる。測定部位としては、腰椎前後(360点)がスタンダードとされるが、腰椎は変性や既存骨折があると不正確となるため、その場合には左右どちらかの大腿骨近位部(140点)の評価が勧められる。一方、H22年診療報酬改訂により、両者を同時に算定(450点)できるようになり、より正確な評価が行えるようになった。腰椎側面、橈骨での計測は、やや再現性の面で劣る。国内では、YAM(若年成人平均値)に対するT-Score(%)で評価されているが、最近、国際的に用いられているSD標記の採用が検討されている。なお、複数場所測った場合は、低い値を採用する。なお、RAにおける骨密度は、実際の骨強度を過小評価している可能性が高いことを念頭においておくべきである。

その他の保険適応となっている検査に、第二中手骨レントゲン写真を用いるMD(microdensitometry)法(140点)と、踵骨を超音波で評価するQUS(quantitative ultrasound)法(80点)があり、スクリーニングには有用である。しかしMD法は、国内での骨折リスクとの関係の検討がなされておらず、また測定部位は海綿骨が少なく荷重の影響を受けない骨であることから治療効果判定には使いづらい<sup>2)</sup>。またQUS法は、X線を使用せず簡便で、得られる超音波の骨内伝搬速度と減衰係数が密度とは独立した質を評価している可能性があるが、誤差が大きく、温度の影響を受けることなどから、診断には用いられない<sup>2)</sup>。

### 2) 骨代謝マーカー<sup>2,3)</sup>

骨代謝マーカーを測定することで、骨代謝状態を評価することができる。かつては骨密度変化率の指標として期待されていたが、直接骨密度や骨強度と相関するわけではないため、将来の骨折リスクの予測や薬物治療の効果判定手段としての意義が求められている。

表に現在保険適応となっている骨代謝マーカーと閉経前女性の基準値、最小有意変化を示す(図2)。

マーカーには、骨形成マーカーと骨吸収マーカー、骨のビタミンK欠乏の指標となるucOCがある。マーカーの評価においては、日差変動の影響を考慮し、最小有意変化(MSC、日差変動の平均値の2倍)を超える場合に有意と判定する。

骨吸収マーカーでは、尿を検体としてコラーゲンの代謝産物を計測する、uDPD、uNTX、uCTXが用いられてきた。尿中マーカーは変動が大きく、効果判定がしやすい反面、腎機能の影響を受け、日内変動も大きい。従って採尿は早朝空腹時の第一尿(6:00-8:00)、または第二尿(8:00-12:00)で測定を行いクレアチニン補正する必要がある。その後sNTX、sCTXが血清で測れるようになり利便性が増したが、近年より測定変動が少なく、腎

【骨代謝マーカー】				
骨代謝マーカー	検体	種類	健康閉経前女性基準値	最小有意変化
骨形成マーカー	血液	BAP (骨型7β-ヒドロキシアナログ)	7.9~29.0 U/L	9.0
		PINP (I型プロコラーゲン架橋N-プロドック)	17.1~64.7 μg/L	12.1
骨吸収マーカー	血液	NTX (I型プロコラーゲン架橋N-プロドック)	7.5~16.5 nmol BCE/L	16.3
		CTX (I型プロコラーゲン架橋C-プロドック)	0.100~0.653 ng/mL	23.2
		TRACP5b (酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ)	120~420 mU/dL	12.4
	尿	NTX (I型プロコラーゲン架橋N-プロドック)	9.3~54.3 nmol BCE/nmol・Cr	27.3
CTX (I型プロコラーゲン架橋C-プロドック)		40.3~301.4 μg/nmol・Cr	23.5	
		遊離DPD	2.8~7.6 nmol/nmol・Cr	23.5
骨内Vit.K欠乏	血液	ucOC (低カルボキシル化オステオカルシン)	< 4.5 ng/mL	32.2

(図2)

機能や食事の影響のない、破骨細胞内酵素である酒石酸抵抗性フォスファターゼのアイソザイムである TRACP5b(酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b)の血中測定が可能となり、骨吸収抑制剤の治療効果判定に有用である。

骨形成マーカーとしては、オステオカルシン(保険未承認)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、Intact P1NP(I型プロコラーゲン架橋N-プロペプチド)があり、骨芽細胞の各分化段階の指標となるが、近年腎機能の影響を受けにくく、鋭敏なP1NPが測定できるようになった。特にテリパラチド毎日製剤においては、原発性骨粗鬆症において、使用開始から1~3ヶ月後のP1NPの絶対値が $10\mu\text{g/L}$ 以上増加すれば、1年後の腰椎BMDが3%以上増加することが報告され、治療効果判定に用いられている。

しかしながら、骨代謝マーカーは、RA、ステロイドに起因する続発性骨粗鬆症に対しての応用はいまだ確立されたものではないことに留意すべきであり、また保険適用の観点からも、頻回に測定できるものではない。

これらマーカー計測とは別に、血中Ca濃度、血中P濃度を測定し、骨粗鬆症以外の疾患、例えば、原発性副甲状腺機能亢進症などを除外しておくことが重要である。

### 3) FRAX<sup>2)</sup>

世界的に普及しているWHOの開発した骨折リスク判定ツールであり、国によって評価項目に相違があること、計算アルゴリズムが非公開であること、時々改訂されていること、など、多くの問題点はあるが、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」でも、原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準の要件として採用された<sup>2)</sup>。原発性骨粗鬆症については、国内では、今後10年間の主要骨折確率が15%以上というのがカットオフ値であるが、50歳代以下や75歳以上高齢者では値に問題があることが明らかになっており、また薬効判定には使えない。ステロイド性骨粗鬆症やRAに伴う骨粗鬆症の管理においては、薬物治療開始基準としては用いることはできない。しかし、FRAXでは、評価項目として、ステロイド薬使用やRA罹患が採用されており、現時点では、FRAX以外に広義の続発性骨粗鬆症を骨折危険因子として組み入れた骨折リスク評価法は存在しないため、これを最低限の指標として利用するという方策が現実的である<sup>2)</sup>。

Furuyaらは、IORRA(Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis)コホートに登録した日本人RA患者3,970例を対象に、FRAXを用いて評価し、高リスクに該当した723例(18%)のうち、骨粗鬆症の薬物治療中の患者は453例(63%)であり、Bisphosphonate治療中の患者は320例(44%)と少なかったことを報告している<sup>22)</sup>。

FRAXは以下で述べる「2010 ACR Recommendations」でも評価基準のひとつとして採用されたが<sup>4)</sup>、一方、問題点として、ステロイドの使用量と使用期間が考慮されていないことが大きな問題として指摘されている<sup>5)</sup>。

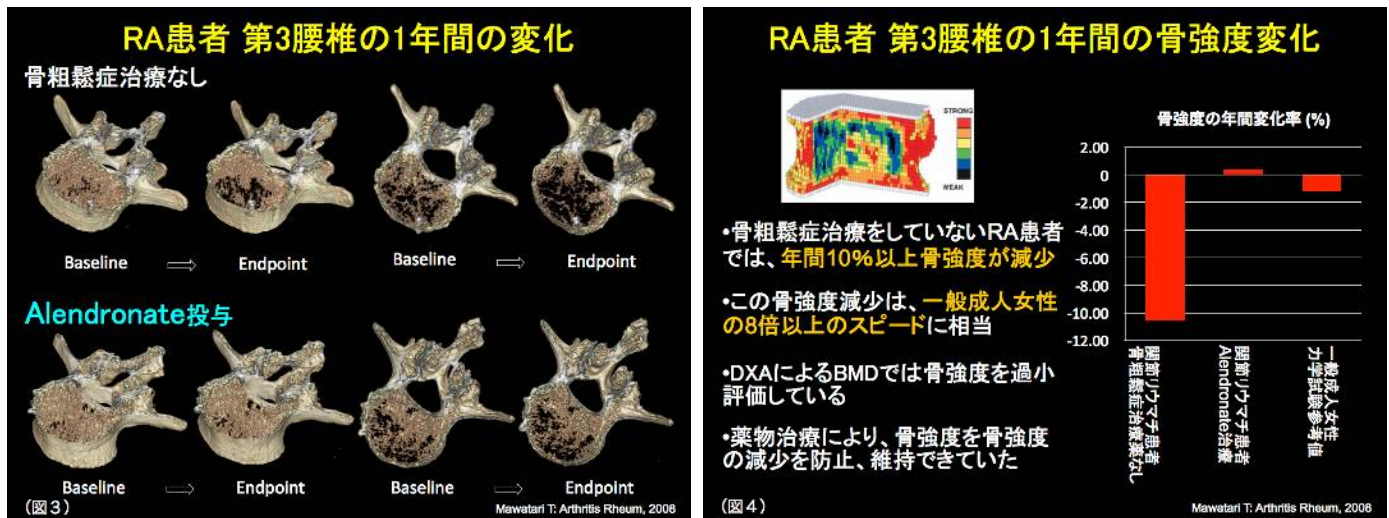
### 4) CT有限要素法

近年DXAによる骨密度測定の問題点が多く研究から明らかになっている。例えば、骨密度と骨折発生率が一致しないこと、既存脆弱性骨折を有する症例での易骨折性、ステロイド治療症例での高骨密度での易骨折性、などが挙げられる。臨床症例において全ての骨質を加味した力学的強度の評価はいまだ不可能であるが、現在in vivoで測定しうる最も正確性が高い強度の測定方法が定量的CTを用いた有限要素法である。

Mawatariらは関節リウマチ29症例(20症例がステロイド内服)の第三腰椎を定量的CTで撮像、非線形有限要素解析を行った<sup>23)</sup>。1年間の期間をあけて脊椎骨強度を経時的に評価し、骨粗鬆症の薬物治療を行わなかった場合の強度変化と、alendronateの薬効評価を行った。(図3)に第三腰椎三次元再構築画像を示すが、骨粗鬆症治療を行わないと海綿骨領域を中心に著明に骨減少が生じていること、またalendronate治療により骨減少が抑制されていることがわかる。有限要素解析の結果、骨粗鬆症治療を行っていない症例では、年間10.6%



も骨強度は減少し、これは報告されている加齢に伴う骨強度減少の8倍以上の速度に相当することがわかった。骨強度減少はDXAによる骨密度の減少量よりも大きく、DXAでは骨強度減少を過小評価してしまう可能性がある。一方、alendronate治療により、骨強度を維持できることも明らかとなった(図4)。



### 5) コラーゲン架橋

「骨質」と呼ばれる‘骨密度以外の骨強度に寄与する因子’のひとつに、コラーゲン架橋の異常が関与することを Saito らは明らかにしてきた<sup>24)</sup>。原発性骨粗鬆症や生活習慣病関連骨粗鬆症では、非生理的架橋が過形成となり骨脆弱化が生じるのに対し、ステロイド投与は、骨コラーゲンの弾性強度を高めるのに必須の酵素依存性架橋の低形成をもたらし骨強度の低下が起こることを動物モデルやヒト骨生検標本の検討から明らかにしている<sup>25)</sup>。

## 3. 薬物治療

近年数多くの新しい骨粗鬆症治療薬が臨床応用されてきた。しかし、骨折抑制効果を示す為には大規模臨床試験が必要であり、多因子が関与するステロイド性骨粗鬆症やRAを対象とした臨床試験、特に骨折抑制試験の報告は非常に限られている。

### 1) Bisphosphonate

破骨細胞をターゲットにした骨吸収抑制剤であり、ステロイド性骨粗鬆症の治療において、国内外のガイドラインでの第一選択薬である。海外の randomized controlled trial (RCT) では、1~2年間の bisphosphonate 投与により、約40~90%の椎体骨折抑制効果が認められている。第一世代の etidronate を除き、国内で現在主として用いられているビスホスホネートは alendronate、risedronate、minodronic acid であり、ibandronate、zoledronic acid が国内臨床試験中である。なお、海外では、alendronate、risedronate は国内内服量の倍量が用いられている。

- Alendronate: ①1年477例の臨床試験で、新規椎体骨折はプラセボ5.9%、実薬2.9%<sup>26)</sup>、②2年208例の臨床試験で、プラセボ6.8%、実薬0.7%と、有意な骨折抑制効果が報告されている<sup>27)</sup>。国内では、デイリー製剤、ウィークリー製剤に加え、月1回点滴静注製剤、週1回経口ゼリー製剤が発売された。

- Risedronate: ①1年224例の臨床試験で、新規椎体骨折はプラセボ17.3%、実薬5.7%<sup>28)</sup>、②1年290例の臨床試験で、プラセボ15%、実薬5%<sup>29)</sup>、③1年518例の臨床試験で、プラセボ16.2%、実薬5.4%との有意な骨折抑制効果が報告されている<sup>30)</sup>。国内では、デイリー製剤、ウィークリー製剤に加え、マンスリー製剤が2012/12/25製造承認を受けている。
- Minodronic acid: 国内で開発された新しいbisphosphonate製剤であり、日本人原発性骨粗鬆症を対象にプラセボに対する椎体骨折抑制効果を初めて検証されている。デイリー製剤、マンスリー製剤が発売されている。現時点ではステロイド性骨粗鬆症、RAに伴う骨粗鬆症に対する治療効果についての大規模試験のエビデンスはない。
- Zoledronic acid: 骨粗鬆症治療においては、年一回静脈注射で使用するが、近年、ステロイド性骨粗鬆症を対象としたrisedronate 5mg/day内服との大規模なRCTの結果が報告された。1年833例の臨床試験で、zoledronic acid年一回投与は、risedronate 毎日内服に比べて、有意な腰椎(ZOL 4.1% vs. RIS 2.7%)、および、大腿骨頸部の骨密度増加効果があることが示された<sup>31)</sup>。国内では、悪性腫瘍に伴う高Ca血症治療薬としては使われているが、骨粗鬆症治療については現在臨床試験中である。
- Ibandronate: 海外ではデイリー及びマンスリー経口製剤、3ヶ月に1回静注製剤の剤形で、原発性骨粗鬆症治療に既に用いられているが、ステロイド性骨粗鬆症の適応はもっていない。①3年間115例の臨床試験で、Ibandronate 2mg/3month 静注は、alfacalcidol 1 $\mu$ g/day内服に対し、有意な新規椎体骨折抑制効果が報告されている (IBN 8.6% vs. ALF 22.8%)<sup>32)</sup>。②1年140例の臨床試験で、Ibandronate 150mg/month内服は、有意な腰椎 (IBN 3.2% vs プラセボ -0.1%)、および大腿骨近位部の骨密度増加効果があることが示された<sup>33)</sup>。国内では現在月1回投与静注剤の剤形で承認申請中、月1回投与経口剤の剤形で臨床試験中である。

Bisphosphonateに関連する可能性のある問題として、顎骨壊死(ARONJ)や非定型大腿骨骨折(AFF)が報告されている。投与に際しては、手が不自由なことが多いRA患者では特に、口腔内衛生の評価、指導が推奨される。2012年4月よりbisphosphonate服用骨粗鬆症患者の口腔管理に対して月1回の診療報酬が認められるようになった。また関節障害が多いRA患者ではAFFの前駆症状に注意し、そのような病態があることに留意しておく必要がある。しかしながらARONJ、AFFともに頻度は少なく、ステロイド性骨粗鬆症のように骨折リスクが高い症例ではこれらの問題を考慮して骨粗鬆症治療を控えることは得策ではないと考えられる。

## 2) Teriparatide (副甲状腺ホルモン製剤, hPTH(1-34))

Teriparatideは2002年に米国で20 $\mu$ g 毎日皮下注射の剤形で原発性骨粗鬆症の治療薬(Forteo)として承認された骨形成促進剤である。Bisphosphonateよりも高い骨密度増加作用と骨折リスク低減効果が報告され、その後ステロイド性骨粗鬆症の治療薬として認可されている。国内では2010年7月に「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を適応として承認された。ステロイドにより骨細胞や骨芽細胞の増殖抑制やアポトーシス促進が起こることを考えると、それを抑制する副甲状腺ホルモンの投与は病態に適した治療薬といえる。

Saagらは、prednisolone換算5mg/day以上の投与を受けている428名を対象にteriparatide 20 $\mu$ g 1日1回皮下注射とalendronate 10mg/day経口投与群に分けた18ヶ月間のRCTを行い、teriparatideはalendronateよりも有意に腰椎骨密度を上昇させ (TEPD 7.2% vs. ALN 3.4%)、新規椎体骨折数もより少ないと報告した<sup>34)</sup>。

さらにこの臨床試験を36ヶ月後まで延長し、腰椎骨密度はTEPD群でさらに上昇し (TEPD 11.0% vs. ALN 5.3%)、

新規椎体骨折数もより少なく、そのほとんどは最初の18ヶ月以内に起こっていた、と報告した<sup>35)</sup>。

このように強い骨密度増加作用と骨折リスクの抑制が期待されるが、発癌性の懸念などから生涯における使用期間が24ヶ月に限定されている。この治療をどのタイミングで用いるのがよいか、個々の症例に応じて検討する必要がある。骨形成促進剤である teriparatide と骨吸収抑制剤である bisphosphonate 経口剤との同時併用は良くないことが報告されている<sup>36)</sup>。

また国内では、teriparatide 56.5 $\mu$ g を週に1回皮下注射する剤形(テリボン<sup>®</sup>)が発売されており、生涯における使用期間は18ヶ月に限定されている。現時点ではステロイド性骨粗鬆症、RAに伴う骨粗鬆症に対する治療効果についての大規模試験のエビデンスはない。

### 3) SERM(選択的エストロゲン受容体モジュレータ)

国内で承認されている raloxifene、bazedoxifene とともに、ステロイド性骨粗鬆症に対するエビデンスが乏しく、各国のガイドラインでも治療薬として推奨されていない。小規模なRCTにてステロイド性骨粗鬆症に対する raloxifene の骨量減少防止効果が報告されている<sup>37)</sup>。Bisphosphonate が副作用などの問題により使用困難な閉経後女性のステロイド性骨粗鬆症では使用を考慮して良いかもしれないが、今後更なる検討が必要である。

### 4) Vitamin D, Vitamin K<sub>2</sub>, Ca

Vitamin Dは、メタ解析で bisphosphonate には劣るが、骨折予防効果があることが報告されている<sup>38)</sup>。海外ではCaとともに、dietary supplement という位置づけで補充が勧められており、国内では第二選択薬として推奨されている。CaとVitamin Dの両方を補充すると、どちらか単独で使用するよりBMD低下防止効果があることが報告されており<sup>39)</sup>、ステロイドを3ヶ月以上投与される患者では、全例でCaとVitamin Dを補充したほうが良いと考えられている。国内では活性型Vitamin D(アルファカルシドール、カルシトリオール)が承認されているが、近年原発性骨粗鬆症を対象に椎体骨折抑制効果が報告されたエルデカルシドールが承認されている。エルデカルシドールのステロイド性骨粗鬆症への応用については今後のデータ蓄積が必要である。

Vitamin K<sub>2</sub>は、RCTではないものの国内の縦断研究の解析結果から骨折予防効果が示され、国内では第二選択薬として推奨されている。

### 5) Denosumab

RANKL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)は骨芽細胞に発現し、破骨細胞の成熟・活性化・生存延長の主要な因子である。denosumabはRANKLを標的としたヒト型抗RANKL抗体であり、国内では第III相試験が終了、承認申請中である。6ヶ月に1回60mgを皮下注射することで、原発性骨粗鬆症に対し、著明な骨密度増加(腰椎3.0-4.6%/年、alendronate 2.1%増加、プラセボ 2.0%減少)と骨代謝マーカー抑制効果が報告されている。また本年、3年間の骨折試験の結果、プラセボ群に比べ、新規椎体骨折を68%、大腿骨近位部骨折を40%も抑制したことが報告された<sup>40)</sup>。なお、denosumab 120mg 製剤(4週に1回皮下投与)については、「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」を効能・効果として、既に2012年4月より国内販売中である。低Ca血症による死亡例の報告があり、厚生労働省より注意喚起が行われた。

このdenosumabのRAに対する効果としては、平均罹病期間10-13年のRA患者218名を対象とした12ヶ月間の第II相臨床試験の結果、疾患活動性や関節裂隙狭小化には有意な効果を認めなかったものの、治療1年後腰椎や大腿骨頸部BMDの有意な増加と骨代謝マーカーの抑制効果に加え、レントゲンやMRIでの骨びらん進行の抑制効果が報告され話題となった<sup>41-42)</sup>。現在国内でもRAを対象にした臨床試験が進行中である。

## 6) その他の薬物

その他新しい骨粗鬆症治療薬物として、Odanacatib(破骨細胞に特異的に発現する蛋白分解酵素 Cat K の阻害薬)、Romosozumab、Blososumab (骨細胞が分泌、Wnt 系を阻害する生理活性物質であるスクレロスチンに対する抗体)が臨床試験中であるが、現時点ではステロイド性骨粗鬆症、RA に伴う骨粗鬆症に対する治療効果についてのエビデンスはない。

## 4. ガイドライン

国内では、2004年に日本骨代謝学会より初のガイドラインが作成された<sup>43)</sup>。検討小委員会の関連施設で集計された692症例(男性65例、女性627例)の解析結果に、ステロイド投与例220例の2年間の追跡調査の解析結果を加えて策定されたものである。本ガイドラインでは、ステロイド剤を3ヶ月以上投与したか、今後投与予定の患者に対して、次の三つの薬物療法開始基準を規定している。

- ①既存脆弱性骨折があるか、投与中に新規骨折が発生
- ②BMDがYAMの80%以下
- ③一日の平均ステロイド剤投与量がprednisolone換算で5mg以上

検討された骨折のリスクファクターの中で最も寄与度が高かったのは①の既存脆弱性骨折の有無であった。骨密度がYAM80%以下での治療開始は、わが国の「原発性骨粗鬆症における薬物治療開始基準」におけるハイリスク症例(過度のアルコール摂取や現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴)の場合と同じである。一方、骨折が無く、骨密度もYAM80%以上の場合でもステロイド剤投与量が5mg/day以上なら治療が必要とされている。なお、骨折リスクはステロイド使用量が増えれば当然高くなり、10mg/day以上では骨密度のカットオフ値がYAM90%であることや、高齢者では骨折リスクが高くなることも指摘されている。

一般的な指導として、カルシウム摂取など栄養指導、適度な運動、禁煙、転倒防止や周辺環境の整備などの生活指導は原発性骨粗鬆症と同様に必須である。

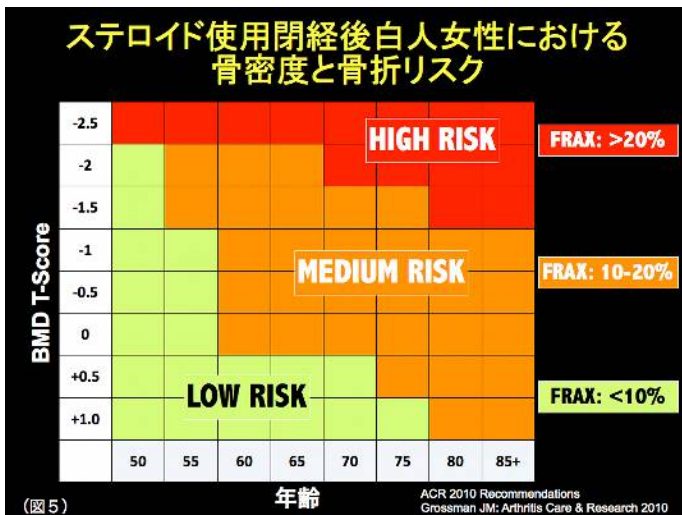
2004年ガイドラインで推奨された薬物治療としては、bisphosphonateを第一選択とし、何らかの理由でこれらが使用できないときは、活性型vitamin Dやvitamin K<sub>2</sub>を第二選択とした。本ガイドラインは18才以上の成人男女を対象としており、それ未満の年齢に対してはエビデンスの蓄積が不十分である。

なお、現在国内で新しいステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインが作成中である。

一方、米国では米国リウマチ学会(ACR)よりステロイド性骨粗鬆症の管理と治療に関して、Recommendationsが1996年、2001年改訂版に続いて、2010年改訂版に発表された<sup>4)</sup>。この9年ぶりに改訂された新しい「2010 Recommendations」では、その後登場した薬剤について検討されたほか、以下のような特徴がある。

- BMDはステロイド性骨粗鬆症では骨折リスク評価の点であてにならない可能性があることを考察
- 年齢+BMDで骨折リスクを低・中・高リスクに分類、さらにFRAXを用いる評価も追加(図5)
- その骨折リスクがさらにあがる要因について検討(図6)
- 閉経後女性及び50歳以上男性の場合(図7)と、閉経前女性及び50歳未満男性の場合(図8)に分けて、骨折リスクに応じた推奨薬物に言及
- リスクにかかわらず、基本的な薬剤は、Bisphosphonateが第一選択
- 3ヶ月以上ステロイドを投与開始する、あるいは投与されている患者の評価について言及





### ステロイド性骨粗鬆症 骨折リスクの上がる要因

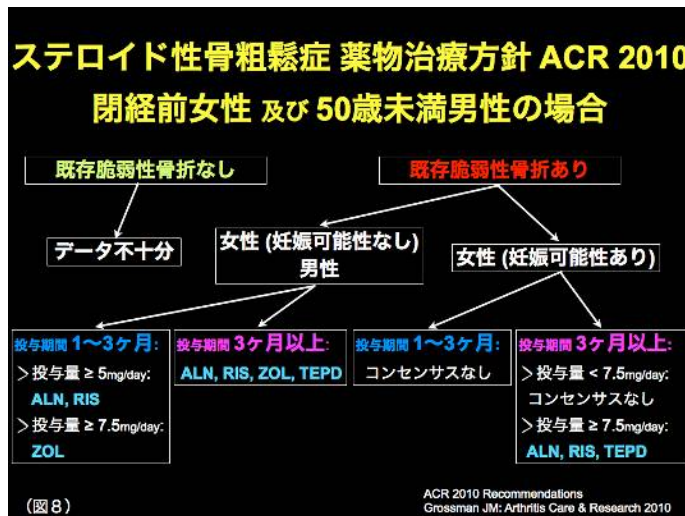
- ✓ 低体重
- ✓ 家族の大腿骨頸部骨折歴
- ✓ 現在の喫煙
- ✓ 多量の飲酒
- ✓ ステロイド1日投与量が多い
- ✓ ステロイド総投与量が多い
- ✓ ステロイドパルス療法
- ✓ 脊椎あるいは大腿骨頸部骨密度の急激な減少

ACR 2010 Recommendations  
Grossman JM: Arthritis Care & Research 2010

### ステロイド性骨粗鬆症 薬物治療方針 ACR 2010 閉経後女性 及び 50歳以上男性の場合

LOW RISK	MEDIUM RISK	HIGH RISK
> 投与量 < 7.5mg/day: 治療不要	> 投与量 < 7.5mg/day: <b>ALN, RIS</b>	> 投与量 < 5mg/day (1ヶ月未満): <b>ALN, RIS, ZOL</b>
> 投与量 ≥ 7.5mg/day: <b>ALN, RIS, ZOL</b>	> 投与量 ≥ 7.5mg/day: <b>ALN, RIS, ZOL</b>	> 投与量 ≥ 5mg/day (1ヶ月未満): <b>ALN, RIS, ZOL, TEPD</b>
		> (1ヶ月以上)投与量に関わらず: <b>ALN, RIS, ZOL, TEPD</b>

ACR 2010 Recommendations  
Grossman JM: Arthritis Care & Research 2010



- 高リスクでは、Teriparatideも推奨
- 初診時及び経過観察時に評価すべき要件について記載(図9)
- 妊娠可能な女性での骨粗鬆症の予防と治療について言及

2010年 Compston は、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬剤として、第一選択は Bisphosphonate、第二選択は Teriparatide とし、加えて Ca、Vitamin D は補充しておくべきとした。また、Teriparatide について、椎体および大腿骨頸部での BMD 増加効果は

Bisphosphonate より優れているが、高価な薬物であり、骨折抑制効果について更なる臨床試験が必要とした<sup>44)</sup>。

2011年 Teitelbaum は、Teriparatide のステロイド性骨粗鬆症に対する優れた効果が報告されているが、高価であり、また使用期間制限があり、長期成績の報告が限られている点で、今後の治療戦略の確立が必要とした<sup>45)</sup>。

2012年 Diez-Perez は、ステロイド性骨粗鬆症は臨床試験が非常に難しい対象であるが、Bisphosphonate の休薬時期になったら、または効かない症例では Teriparatide を選択するエビデンスがあると<sup>46)</sup>。

### ステロイド性骨粗鬆症 評価および経過観察すべき項目

- ✓ 運動
- ✓ 禁煙
- ✓ 過度の飲酒を避ける
- ✓ Ca, Vit.D (血清 25(OH)D) の評価、および補充
- ✓ 転倒リスク評価
- ✓ 骨密度評価
- ✓ 身長評価
- ✓ 既存骨折レントゲン評価
- ✓ 服薬コンプライアンス評価

ACR 2010 Recommendations  
Grossman JM: Arthritis Care & Research 2010

2012年 国際骨粗鬆症財団 (IOF) と欧州石灰化組織学会 (ECTS) から、今後のステロイド性骨粗鬆症の管理についてのガイドライン策定のための framework 策定のための Position paper が 2012年3月に発表されたが、ステロイド性骨粗鬆症に対する治療薬物の評価が報告されている(図10)<sup>5)</sup>。

## 5. おわりに

ステロイド性骨粗鬆症に関しては、これら診療ガイドラインが整備されてきているが、RAに特化したものは残念ながら無く、臨床の現場で個々の症例について検討する必要がある。骨粗鬆症治療薬は、RAにおける生物学的製剤と同様に、近年著しく進歩しており、今後更なる発展が見込まれる。国内でのステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインは2004年版からの改訂目前となっている。臨床医は新しい知識の update に努め、原疾患の活動性のコントロールと共に、骨粗鬆症に対しても適切な薬物治療を行うことにより、患者の生命予後及びQOLが向上することを願っている。

薬剤	Spine BMD	Hip BMD	椎体骨折	非椎体骨折
Etidronate	A	A	A	N/A
Alendronate	A	A	B	N/A
Risedronate	A	A	A	N/A
Zoledronic Acid	A	A	N/A	N/A
Teriparatide	A	A	A	N/A
Alfacalcidol (活性型ビタミンD)	A	A	N/A	N/A
Calcitriol (活性型ビタミンD)	A	A	N/A	N/A

(図10) Position Paper by IOF and ECTS: Osteoporos Int, March 2012

## 参考文献

- 1) 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド、日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会 (編)、ライフサイエンス出版、2011
- 2) 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
- 3) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012年版、日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会 (編)、ライフサイエンス出版、2012
- 4) 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 62(11):1515-26, 2010
- 5) Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group.: A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 23(9): 2257-2276, 2012
- 6) Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 18(10):1319-1328, 2007
- 7) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al.: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 15(6):993-1000, 2000
- 8) Van Staa TP, Leufkens HG and Cooper C: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 13(10):777-787, 2002
- 9) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al.: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). J Bone Miner Metab 23(2):105-109, 2005
- 10) Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, et al.: Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based

case-control study in Denmark. *J Intern Med.* 254(5):486-493, 2003

- 11) Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al.: Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 43(12): 2776-2784, 2000
- 12) Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, et al.: Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 46(7): 1720-1728, 2002
- 13) Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al.: Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 119(10): 963-8, 1993
- 14) Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, et al.: Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 31(2):91-96, 1992
- 15) Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, et al.: Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 18(2): 170-6, 2008
- 16) Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, et al.: Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 44(12):1546-1548, 2005
- 17) Serio B, Paolino S, Sulli A, et al.: Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1069:420-7, 2006
- 18) Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al.: Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65(11):1495-1499, 2006
- 19) Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al.: A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther* 9(3):R61, 2007
- 20) Kageyama Y, Takahashi M, Nagafusa T, et al.: Etanercept reduces the oxidative stress marker levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 28(3):245-251, 2008
- 21) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50(6):1761-1769, 2004
- 22) Furuya T, Hosoi T, Saito S, et al.: Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 30(8): 1105-1111, 2011
- 23) 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.* 58(11):3340-3349, 2008
- 24) Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21(2): 195-214, 2010
- 25) Saito M, Marumo K, Ushiku C, et al.: Effects of alfacalcidol on mechanical properties and collagen cross-links of the femoral diaphysis in glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int* 88(4): 314-324, 2011
- 26) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al.: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339(5): 292-299, 1998

- 27) 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* 44(1): 202-211, 2001
- 28) Cohen S, Levy RM, Keller M, et al.: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42(11): 2309-2318, 1999
- 29) Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al.: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 15(6): 1006-13, 2000
- 30) Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al.: Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67(4): 277-285, 2000
- 31) Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al.: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 373(9671): 1253-1263, 2009
- 32) Hakala M, Krüger H, Valleala H, et al.: Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 41(4): 260-266, 2012
- 33) Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al.: Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 14: 801-807, 2003
- 34) Saag KG, Shane E, Boonen S, et al.: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 357(20):2028-2039, 2007
- 35) 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*. 60(11):3346-3355, 2009
- 36) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 349(13):1207-1215, 2003
- 37) Mok CC, To CH, Mak A, et al.: Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 52(12):3997-4002, 2005
- 38) de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al.: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int*. 15(8):589-602, 2004
- 39) Amin S, LaValley MP, Simms RW, et al.: The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 42(8): 1740-1751, 1999
- 40) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 361(8):756-765, 2009
- 41) Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al.: Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 58(5):1299-1309, 2008
- 42) Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al.: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010

- 43) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al.: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab.* 23(2):105-109, 2005
- 44) Compston J: Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 6(2):82-88, 2010
- 45) Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG: Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 63(2): 325-328, 2011
- 46) Diez-Perez A, Sole E: Teriparatide for glucocorticoid-induced osteoporosis; editorial. *J Rheumatol* 39(3): 461-462, 2012