

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン

2014 年度改訂版への対応

国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 整形外科

馬渡 太郎

(2015 年、第 16 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。

原発性骨粗鬆症に対しては、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」¹⁾、2011 年末に「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2011 年版」²⁾、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」³⁾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が行われる予定である。

一方、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しなくていいとは言えず、その治療は症例に応じて検討する必要がある⁴⁾。

ステロイド性骨粗鬆症は、ステロイド治療者の約 50%に発生するとされ²⁾、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⁴⁾。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⁵⁾。今回、日本骨代謝学会の委員会より、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2014 年改訂版が 10 年ぶりに発表された^{6,7)}。本稿では、関節リウマチを念頭に、新しいガイドラインを紹介する。

1. はじめに

‘RA 罹患’と‘副腎皮質ステロイド使用’は、WHO の研究グループがメタアナリシスにより明らかにした 8 つの独立した骨折危険因子の中に含まれている⁸⁾。MTX と生物学的製剤により劇的に治療が進歩した現在でも、ステロイドの長期使用を余儀なくされる患者はまだ多い。

RA 患者は健常人と比べ、より高い骨量で骨折し、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である^{9,10)}。骨粗鬆症治療前の RA 患者 675 例(女性 609 例、18~88 歳、平均年齢 61.0 歳)を対象とした国立病院機構相模原病院の横断調査では、360 例(53.3%)は骨粗鬆症を合併しており、X 線写真にて 130 例(19.3%)に椎体骨折を認めたと報告している¹¹⁾。大阪大学の調査でも、RA 患者

の年間骨折率は 15.8/100 人・年と非常に高いこと¹²⁾が報告されている。有限要素法を用いた RA 患者の脊椎骨強度解析では、骨粗鬆症治療を行っていない症例では年間 10.6%も骨強度が減少し、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、また Alendronate による治療で骨強度が維持できることも明らかとなっている¹³⁾。RA の疾患活動性が改善された後も、骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折により ADL 障害が遷延し、QOL が低下することがしばしばあり、積極的な対策を講ずるべきである。

2. RA 患者の骨粗鬆症の診断

現在のところ、RA 患者に特化した骨粗鬆症診療ガイドラインは存在しない。原発性骨粗鬆症では、診断の根拠は、腰椎前後(+大腿骨近位部)骨密度と既存脆弱性骨折の有無である。しかしながら、RA 患者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いる。加えて、生物学的製剤が発展した現在でも RA でのステロイド内服症例は多く、また実際に今回のガイドライン改訂において集積された症例の半数以上は RA 患者である。

ステロイド治療を受ける RA 患者では今回のガイドライン 2014 年度版は骨粗鬆症治療を行う上で、重要な指針となる。ステロイド治療開始後の骨減少率は初めの数ヶ月間は 8~12%と高く、その後は 2~4%/年の割合で減少する¹⁴⁾。加えて、骨密度減少が起きる前に骨折リスクは上昇する¹⁵⁾。従って、ステロイド治療を行う場合はすみやかに骨密度低下を予防し、骨折リスクを低下させることが重要である。RA 患者ではしばしば腰椎よりも大腿骨近位部の骨密度低下が顕著であるという報告¹⁶⁾もあり、可能であれば大腿骨頸部や近位部の骨密度評価も行いたい。

一方、ステロイド治療を受けない RA 患者についても、一般人口よりも骨粗鬆症の頻度が高いとされ、閉経後 RA 患者の骨粗鬆症有病率は 51.9%で、閉経後女性の有病率 26.0%よりも非常に高いことが報告されている¹⁷⁾。RA 罹患自体が独立した骨粗鬆症の危険因子であることを考慮し、原発性骨粗鬆症診療ガイドラインや今回のガイドラインに加え、骨代謝マーカー、FRAX、さらに、レントゲン写真や、RA の疾患活動性などを総合的に判断し、積極的に治療介入することが必要と思われる。

3. ガイドライン改訂の背景^{6,7)}

ガイドライン改訂の背景として、ステロイド性骨粗鬆症の管理に対する認識が、医師、患者ともに高くなく、過去のガイドラインの遵守率が 20%台と低いことが報告されており、改訂にあたり、利用しやすいことが重視された。遵守率が低い理由のひとつとして、ステロイド処方医によって骨密度測定が必ずしも行われていないことが指摘されており、そのような場合でもある程度骨折リスクが評価でき、薬物治療介入のタイミングを判断できることが目標とされている。

そこで、ステロイド性骨粗鬆症の一次予防および二次予防に関する国内の 5 つのコホートを解析し、複数の危険因子を組み合わせたスコア方式を取り入れた世界に類をみないガイドラインが策定された。

まず、ステロイド性骨粗鬆症に関する国内の 3 つのコホート (計 903 症例) を解析し、わが国独自の骨折危険因子として、図 1 に示すように、年齢、ステロイド投与量、骨密度、既存骨折の 4 つが抽出された。



骨折リスク？

▶ 国内の3つのコホートの**903例**のステロイド投与症例
(女性: 87%, RA: 63.8%) を解析.

① 年齢

年齢が1歳増加すると、骨折リスクは **2.4%上昇**.

② ステロイド投与量

PSL 1mg/day増加すると、骨折リスクは **3.8%上昇**.

③ 骨密度

BMD 1%増加すると、骨折リスクは **2.1%減少**.

④ 既存骨折

既存骨折があると、骨折リスクは **3.4倍上昇**.

◎ ビスフォスフォネート治療

BIS治療により、骨折リスクは **52.8%低下**.

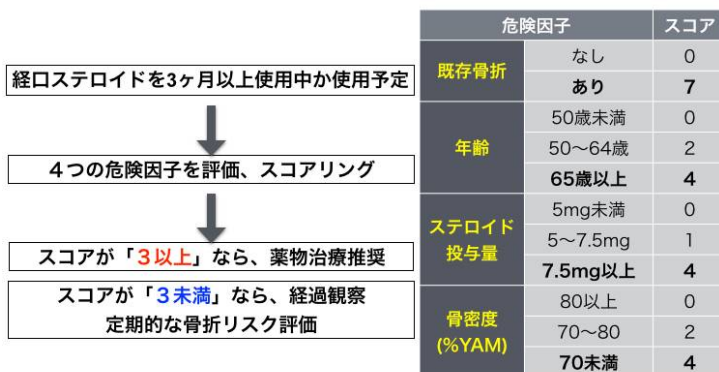
(図 1)

次に、高用量ステロイド投与時の一次予防に関する国内2臨床試験(計143症例)でスコアの検証が行われた。これらの結果をまとめ、国内外のデータや臨床的な見地から薬物療法開始の目安となる最善のカットオフスコアが決定されている。さらに国内外の無作為比較臨床試験やそのメタ解析データから、骨密度低下と椎体骨折の予防に対する有益な効果を総合的に判断し、推奨薬剤が決定された。

4. ガイドライン 2014年版 管理と治療アルゴリズム(図2)^{6,7)}



管理と治療アルゴリズム



(図 2)

・既存脆弱性骨折に関しては、2年間の縦断研究の解析の結果、新規骨折の最大のリスクであることが明らかにされた。

・骨密度に関しては、骨折がない場合、YAM 80%未満を危険因子とすることが提唱され、原発性骨粗鬆症のカットオフ値である YAM 70%に比べると 10%高い値となった。

・ステロイド投与量に関しては、海外のメタ解析を参考に、骨折が無く、骨密度も YMA 80%以上の場合、1日の平均ステロイド使用量が PSL 換算 5mg 以上の場合が危険因子とされた。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/日以上では骨密度のカットオフ値が YAM90%であることもガイドラインで注釈として指摘されている。20mg/日以上では急激に骨折率が上昇することが海外のメタ解析で報告されている。

・年齢については、20～40 歳代で高用量ステロイドを投与した場合、数ヶ月後に骨折が生じてくるが、高齢者に同量のステロイドを投与すると数日で骨折が発生しうることが報告されている。また若年者ではステロイドを中止すると、骨密度が回復するが、高齢者では回復しにくいことも経験される。65 歳以上で骨折リスクが高いこともガイドラインに盛り込まれた。一方、50 歳未満はスコア 0 であるが、骨折リスクが無いということではない。

本ガイドラインは、一見するとスコアの配点を覚える必要があり、煩雑な印象があるかもしれないが、「既存骨折の存在」「65 歳以上高齢者」、「ステロイド投与量 PSL 換算 7.5mg 以上」、「骨密度 YAM70%未満」の 4 項目は、単独でも 3 点以上であり、薬物治療の対象となる。また、骨密度測定ができなくても、スコア計算で 3 点以上であれば治療を開始することになる。またステロイド治療を開始して 3 ヶ月以上経過していなくても、今後使用予定であれば、ステロイド治療と同時に一次予防を開始する。

一方、以下で示す世界のガイドラインでは、FRAX が導入されている。ガイドライン改訂委員会では、薬物治療の介入基準となる骨折リスク評価方法として、FRAX 導入の是非を議論し、以下の理由で採用しないことにしている：①閉経前女性や 40 歳未満男性が対象外である、②副腎皮質ステロイド投与量や投与期間に対応していない、③FRAX 算出には副腎皮質ステロイド療法の既往も含まれる、④FRAX は主な非椎体骨折と臨床椎体骨折の予測に有用であるが、ステロイド性骨粗鬆症では形態椎体骨折も重要である。

国内で薬効判定などに用いられている骨代謝マーカーに関して、本ガイドラインではアルゴリズムに採用されていない。治療効果判定や病態の理解に役立つと思われるが、骨代謝マーカーの絶対値については、患者の年齢、原疾患、及び、ステロイドが影響することも考慮しなくてはならず、解釈については確立できていない。また保健適応の観点からも頻回に計測できない。

5. ガイドライン 2014 年版 治療薬物推奨度(図 3)^{6,7)}

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。国内外の無作為化比較臨床試験やそのメタ分析データから、骨密度低下と椎体骨折の予防に関する有益な効果および一次予防と二次予防試験における有効性を総合的に判断し、推奨薬物が決定された。

推奨度 A である治療の第一選択薬としては、Alnedronate と Risedronate のみが推奨された。推奨度 B は、第二選択薬ではなく、第一選択薬が禁忌などで使用できない、早期不耐用である、あるいは、第一選択薬の効果が不十分であるときの代替薬という位置づけとされた。推奨度 C は現在のところ推奨するだけの有効性に関するデータが不足しているとされている。

なお、推奨薬物は、我が国で現在骨粗鬆症治療薬として承認されている薬剤に限定されている。



治療薬剤推奨度

製剤	製剤	推奨度
ビスホスホネート製剤	アレンドロネート	A
	リセドロネート	A
	ミノドロネート	C
	イバンドロネート	B
	エチドロネート	C
活性型ビタミンD製剤	アルファカルシドール	B
	カルシトリオール	B
	エルデカルシドール	C
ヒト副甲状腺ホルモン(1-34)	テリパラチド(毎日製剤)	B
	テリパラチド(週1回製剤)	C
ビタミンK2製剤	メナテレノン	C
SERM	ラロキシフェン	C
	パゼドキシフェン	C
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体	デノスマブ	C

(図 3)

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 (内服、ゼリー、月 1 回点滴静注)、Risedronate (内服)、Minodronate (内服)、Ibandronate (ワンショット静注) であり、Zoledronic acid (年 1 回点滴静注) 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。

様々な剤形が登場し、利便性が増しているが、内服にあたっては、Bioavailability が極めて低いことに留意し、起床時に十分な量の水で服薬すること（水以外の飲料はダメ）、少なくとも 30 分は横にならず飲食を控えること、など服薬規定を守る必要がある。

以下に、それぞれの薬剤のステロイド性骨粗鬆症に対するエビデンスを示す。

- **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%¹⁸⁾、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¹⁹⁾。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ている。第一選択薬として推奨された。剤形が異なっても同様な有効性が海外で示されていることから、剤型間での推奨の差はつけられていない。
- **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%²⁰⁾、②1 年 290 例の臨床試験で、プラセボ 15%、実薬 5%²¹⁾、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²²⁾。国内では、デイリー製剤、ウィークリー製剤、マンスリー製剤が発売されている。第一選択薬として推奨され、Alendronate と同じく剤型間での推奨の差はつけられていない。
- **Minodronate:** 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推奨するだけのエビデンスがないとされた。

- **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 1µg/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%)²³⁾。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²⁴⁾。しかし1次予防に関するデータは少数であり、今回は代替え治療薬と位置づけられている。国内では現在月1回ワンショット静注の剤形で用いられており、月1回投与経口剤の剤形で臨床試験中である。
- **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²⁵⁾。国内では、悪性腫瘍に伴う高Ca血症や骨転移による骨病変の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り、推奨の対象となっていない。

Bisphosphonate と後述する Denosumab に関連する可能性のある問題として、顎骨壊死 (MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaw) や、非定型大腿骨骨折 (AFF, atypical femoral fractures) が報告されている。

顎骨壊死に関しては、1/10,000～1/100,000 程度の低い発生率とされるが、RA 患者では手が不自由なことが多く、またステロイド治療もリスクとされており、口腔内衛生の評価、指導が推奨される。本稿では詳細は省くが、国内では BP 関連顎骨壊死検討委員会からポジションペーパーが発表されており、またごく最近、国際骨粗鬆症財団が中心となり 12ヶ国 14 関連学会により策定されて International consensus paper が発表されている²⁶⁾。

また AFF も頻度は全大腿骨骨折の約 1% 程度と少ないとされているが、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。ステロイド治療と AFF の関係については、最近のケースコントロール研究では関連を否定している²⁷⁾。

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、MRONJ、AFF の問題を過度に考慮して骨粗鬆症治療を控えることは得策ではない。

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

Teriparatide は 2002 年に米国で 20µg 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、それを抑制する骨形成促進剤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 20µg 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 (TPTD 7.2% vs. ALN 3.4%)、新規椎体骨折数もより少ないと報告した²⁸⁾。

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 (TPTD 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²⁹⁾。

このように Bisphosphonate より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、一次予防に関する臨床データが乏しく、また投与期間が生涯で 2 年間に限定されており、ステロイド性骨粗鬆症に対する使用法に関してまだ十分なデータが得られていないことから、代替え使用薬として推奨されている。

また国内では、Teriparatide 56.5 μ g を週に 1 回皮下注射する剤形(テリボン[®])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臨床データは乏しく、推奨されていない。

3) SERM(選択的エストロゲン受容体モジュレータ)

国内では Raloxifene、Bazedoxifene が承認されている。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³⁰⁾ものの、いずれの薬剤も有効性についてのエビデンスが乏しく、今回のガイドラインでも、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。

4) 活性型 Vitamin D 製剤, Vitamin K₂ 製剤

活性型 Vitamin D 製剤のうち、Alfacalcidol、Calcitriol は、メタ解析で Bisphosphonate には劣るが、腰椎と大腿骨の骨密度減少抑制効果、椎体骨折予防効果があることが報告されており³¹⁾、代替え治療薬とされた。

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り、また、ステロイドによる尿中カルシウム排泄増加を助長するリスクも否定できないことから、今回は推奨されていない。

Vitamin K₂ 製剤は、RCT ではないものの国内の縦断研究でエチドロネートと同様な骨折予防効果が示され、2004 年度版ガイドラインでは第二選択薬として推奨されていたが、その後の追加報告や無作為化比較試験の報告が無いことから推奨するには十分なデータがないと判断された。

5) Denosumab

RANKL (Receptor activator of NF- κ 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、国内でも既に臨床応用されている。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。また既に 8 年間の長期臨床試験の報告もされており、継続した骨密度増加と、新規椎体骨折と大腿骨近位部骨折の抑制効果が報告されている³²⁾。残念ながら現時点ではステロイド性骨粗鬆症に対する有効性についてのエビデンスは乏しいと判断され、推奨に至っていない。使用にあたっては、天然型あるいは活性型 Vitamin D 製剤を併用することで、低 Ca 血症に気をつける必要がある。

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^{33,34)}。現在国内でも RA を対象にした第 III 相臨床試験が進行中であり、骨粗鬆症治療以上の、RA そのものの骨関節破壊の抑制効果について期待されている。

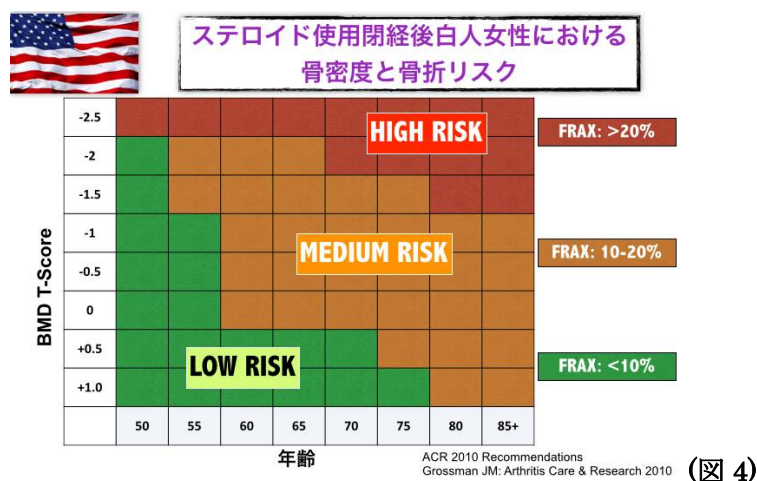
6) その他の薬物

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、Bloszumab (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。

6. 世界のガイドライン

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⁴⁾。この「2010 Recommendations」には、新しい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4)
- その骨折リスクがさらにあがる要因について検討(図5)
- 閉経後女性及び50歳以上男性の場合(図6)と、閉経前女性及び50歳未満男性の場合(図7)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
- 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8)
- 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





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 (図 5)



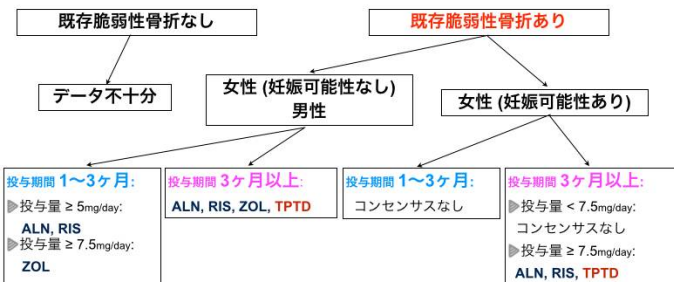
ステロイド性骨粗鬆症 薬物治療方針 ACR 2010
閉経後女性 及び 50歳以上男性の場合

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

ACR 2010 Recommendations
Grossman JM: Arthritis Care & Research 2010 (図 6)



ステロイド性骨粗鬆症 薬物治療方針 ACR 2010
閉経前女性 及び 50歳未満男性の場合



ACR 2010 Recommendations
Grossman JM: Arthritis Care & Research 2010 (図 7)



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 (図 8)

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 は補充されておくべきとした。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³⁵⁾。

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³⁶⁾。

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 の休業時期になったら、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した³⁷⁾。

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 9)⁵⁾。



Grading of Evidence for Pharmacological Interventions used in the management of GIO

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

Position Paper by IOF and ECTS: Osteoporos Int, March 2012 (図 9)

7. 妊娠を希望する閉経前女性に対する対応^{6,7)}

閉経前女性のステロイド性骨粗鬆症に対する薬物治療のエビデンスは乏しい。また、妊娠前、妊娠中、授乳中の女性における Bisphosphonate やその他の薬剤の安全性は確立していない。従って今回のガイドラインでは、妊娠を希望する女性に対する薬物療法についての推奨は行われていない。

症例報告や少数例での前向きコホート研究の報告では、妊娠前あるいは妊娠前期における Bisphosphonate 使用による、胎児、新生児や母体における有害事象の報告は少ない。ACR 勧告では、既存骨折があり、高用量ステロイド内服の閉経前女性に限って、Alendronate、Risedronate、Teriparatide を推奨している。しかし、FDA 胎児危険度分類では、いずれもカテゴリーCに分類されており、妊娠前の使用に関しては、有益性がまさるときに限定して慎重に使用されるべきであり、妊娠中は使用を避けることが望ましい。

授乳中の Bisphosphonate に関しては、母乳中の薬物濃度は極めて低い上、母乳中の Ca と結合して吸収されにくいことから、理論的リスクは低いと推定されるが、安全性に関するエビデンスが無いことから、慎重に扱うべきである。

8. おわりに

RA 診療においても非常に参考になる「ステロイド性骨粗鬆症 管理と治療ガイドライン 2014 年改訂版」について、私見も交えて紹介した。一方、実臨床においては、RA という疾患以外にも、小児、閉経前女性、超高齢者、また、糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)への罹患、など治療において難渋する要因が多々あり、個々の症例に応じて対応を迫られることも多い。

臨床医は新しい知識の update に努め、原疾患の治療と共に、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。

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) Guidelines on the Management *and* Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update; J Bone Miner Metab (2014) 32, (DOI 10.1007/s00774-014-0586-6).

- 7) 日本骨代謝学会 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会編：ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014年改訂版、大阪大学出版会、2014
- 8) Kanis JA, Borgstrom F, De Lasert C, et al.: Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16: 581-589, 2005
- 9) 中山久徳：関節リウマチでみられる骨粗鬆症の臨床的実態. *Osteoporos Jpn* 19(2): 23-27, 2011
- 10) 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
- 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) 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
- 14) LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al.: Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 8: 39-51, 2003
- 15) Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al.: Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48: 3224-3229, 2003
- 16) 中山久徳：関節リウマチ患者の骨粗鬆症評価における大腿骨骨密度測定的重要性に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー疾患予防/治療研究事業報告書. 2005
- 17) Fujiwara S: Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Curr Ther Res* 62: 586-594, 2001
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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

- 25) 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
- 26) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.: Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus, *J Bone Miner Res*, 2014 Nov 21 Epub ahead of print
- 27) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P : Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364 : 1728-1737, 2011
- 28) Saag KG, Shane E, Boonen S, et al.: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 357(20):2028-2039, 2007
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. : Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover : 8-year results of a phase 2 clinical trial. : *Osteoporos Int* 24(1) : 227-235, 2013
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Compston J: Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 6(2):82-88, 2010
- 36) 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
- 37) Diez-Perez A, Sole E: Teriparatide for glucocorticoid-induced osteoporosis; editorial. *J Rheumatol* 39(3): 461-462, 2012