

ステロイド性骨粗鬆症

首藤 敏秀 九州大学 整形外科
(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

ステロイド性骨粗鬆症は医原性の疾患であるが、我が国における患者数は概算で約200万人といわれ続発性骨粗鬆症の中でも最多の数である。ステロイド投与患者の骨折率は非常に高く長期服用患者の4人に1人が骨折を経験しているとされる¹⁾。それにもかかわらずステロイド性骨粗鬆症未治療が未治療のまま放置されることが最近までは多かったというのが現状である。ステロイド性骨粗鬆症の発症には多因子(原疾患、重症度、性、年齢、ステロイドの投与量、期間など)が関与しておりいずれがその主たる原因か、また低用量のステロイドが本当に骨粗鬆症を起こすのか最近まで明らかにされておらず、また以前は治療効果の明確なエビデンスもなかったこと等々がその背景にあったと思われる。また本邦における治療のガイドラインが存在しなかったため、たとえステロイド性骨粗鬆症を放置して骨折やその合併症を生じても責められないという状況であったと思われる。

しかしながら、プレドニゾロン2.5mg/日未満という少量投与でも、骨折危険率が有意に高いことが明らかにされ、またビスフォスフォネートを中心とした骨粗鬆症薬がステロイド性骨粗鬆症患者の骨折頻度を著明に減少させるエビデンスも蓄積されてきた。また、2004年度には本邦におけるステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインも発表され²⁾、今後はステロイド性骨粗鬆症を放置していればとがめられる時代になったといえる。

ステロイド性骨粗鬆症の特徴

- 骨密度はステロイド開始後短時間で減少し、骨脆弱性が生じる
- 高い骨密度でも骨折を起こしやすい(ステロイド性骨粗鬆症におけるYAMの80%の骨密度の患者の骨強度は、原発性骨粗鬆症におけるYAMの70%の骨密度を示した時の骨強度に相当)²⁾
- 少量ステロイド(プレドニゾロン2.5mg/日未満)でも脊椎椎体骨折のリスクファクターになる⁷⁾。
- 既存の骨折がある患者では、新規骨折リスクのオッズ比が5.2～7.9倍と非常に高い²⁾

ステロイド性骨粗鬆症の病態、発症機序(図1)^{3,7)}

(I) ステロイドの骨組織への直接的な影響^{3-5,7)}

(1) ステロイドの骨形成への影響

1. 骨芽細胞の増殖と分化の抑制 → 骨芽細胞数の減少
2. 骨芽細胞のアポトーシス誘導 → 骨芽細胞の寿命短縮
3. 骨芽細胞による骨基質合成の低下

(2) ステロイドの骨吸収への影響⁴⁻⁶⁾

1. 破骨細胞分化抑制因子 OPG 産生抑制、破骨細胞分化誘導因子 RANKL 産生亢進 → 破骨細胞の分化・活性化を促進(一部 controversial)
2. 破骨細胞のアポトーシス抑制 → 破骨細胞の寿命延長
3. 骨表面での破骨細胞数増加

(II) ステロイドの骨以外の他臓器を介する影響

- (1) ホルモン：下垂体 LH、FSH 低下による性腺機能低下 → エストロゲン、テストステロン分泌抑制 → 骨吸収亢進
- (2) カルシウム代謝：腸管からの Ca 吸収低下、腎での Ca 再吸収低下、尿中 Ca 排泄促進 → 血中 Ca の低下 → 二次性副甲状腺機能亢進 → 骨吸収亢進

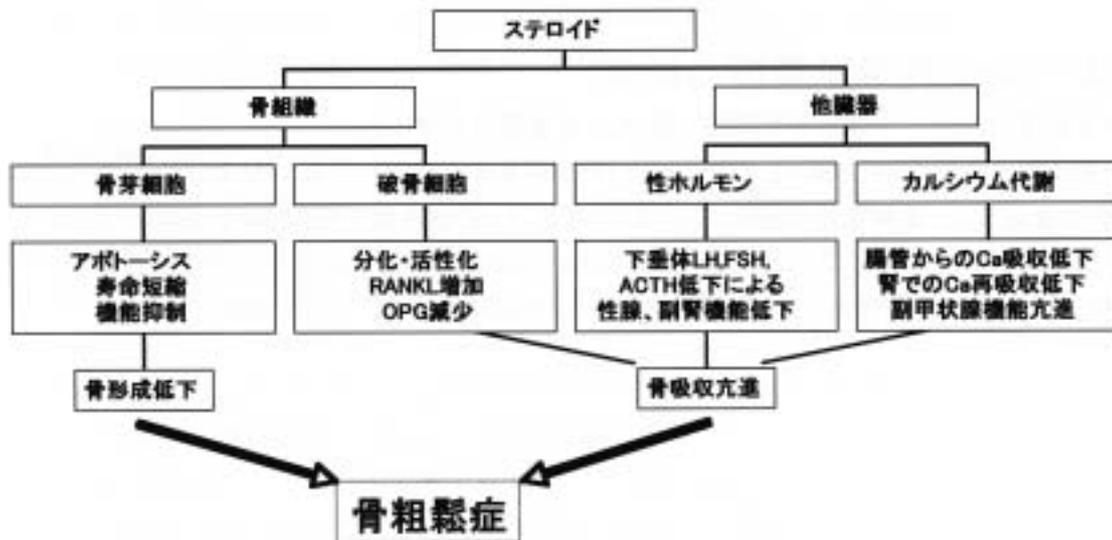
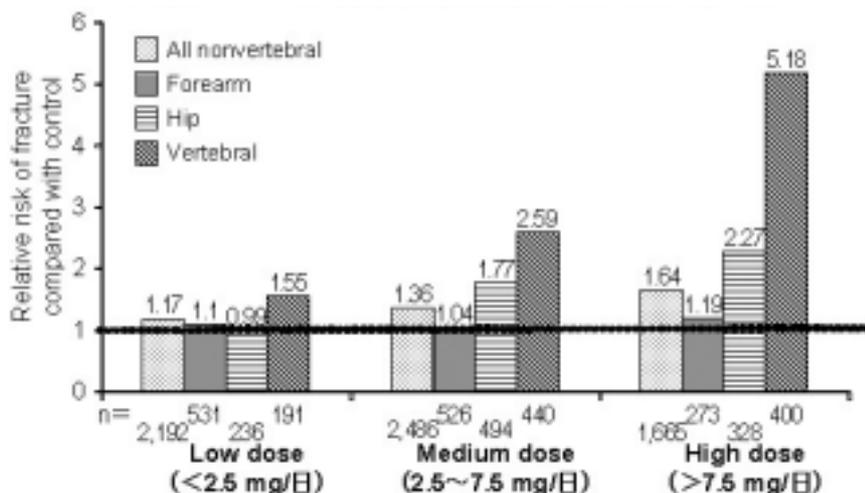


図1 ステロイド性骨粗鬆症の発症機序

—ステロイド性骨粗鬆症に関する最近の臨床知見—

- 2.5mg/日未満の少量ステロイドでも脊椎椎体骨折のリスク増加あり (1.55倍)⁷⁾
- 2.5mg/日以上使用例では投与開始後わずか3～6ヶ月で骨折リスクが最大に達する⁸⁾
- 20mg/日を超えると骨折リスクは急激に増大²⁾
- 骨折を回避するための安全なプレドニゾロン1日投与量を算定すると71 μg/日であったと報告されおり、安全な治療用量はないと考えざるを得ない⁹⁾。
- 投与中止後骨折リスクは低下していくが、中止後2年では非投与例と同じレベルまでは低下しない⁷⁾



2.5mg/日未満のLow doseでも骨折リスクは見られる。特に脊椎において投与量の増加に伴う骨折リスクの増加が顕著である。

図2 ステロイドの使用量と骨折リスク

J. Bone. Miner. Res., 15, 993-1000, 2000. Osteoporosis Int., 13, 777-787, 2002.

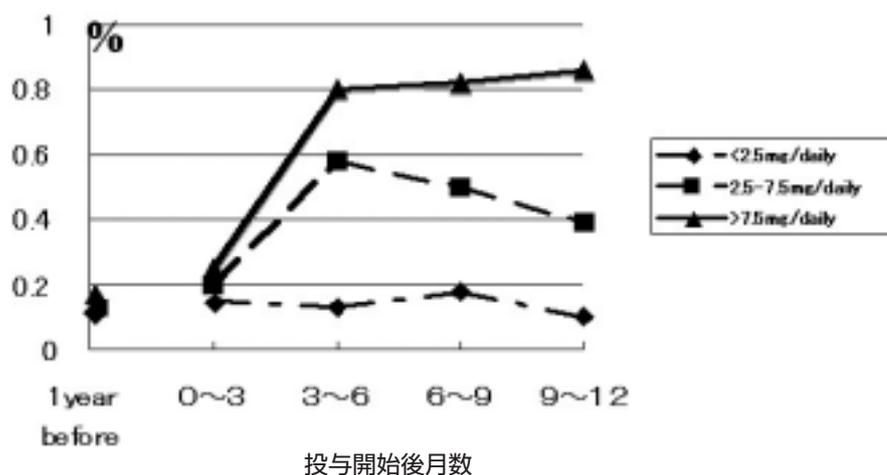


図3 ステロイド投与開始後の脊椎椎体骨折発生率(%) (プレドニゾロン投与量別)
2.5mg/日以上使用例では投与開始後わずか3~6ヶ月で骨折リスクが最大に達する⁸⁾

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年度版) (図4)²⁾

日本骨代謝学会がまとめたもので、経口ステロイドを3ヶ月以上使用中あるいはこれから使用予定の患者が対象である。ステロイド開始後わずか3~6ヶ月で、骨折リスクが最大になるというエビデンスから、使用予定の患者も含まれている。

骨折のリスクファクターとして最も寄与度(オッズ比 Odds ratio)が高かった脆弱性骨折の既往あるいは新規骨折が最初の評価項目となっている。これがあれば、力学的強度の低い骨と判断されるので、一般的指導および治療の対象とする。一般的指導には、カルシウムを豊富に含む食事の指導や、適度な運動、禁煙などの生活指導が含まれる。治療はビスフォスフォネート製剤を第一選択とする。何らかの理由でこれらが使用できない時は、ビタミンD3あるいはビタミンK2製剤を第二選択とする。

脆弱性骨折の定義は、原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年、日本骨代謝学会)のそれと同様である¹⁰⁾。すなわち、非外傷骨折であり、脊椎椎体、大腿骨頸部、上腕骨近位、橈骨遠位などが好発部位である。

脆弱性骨折が認められなくても、骨密度が若年成人平均値(YAM: Young Adult Mean)の80%を下回っていれば、一般的指導および治療の対象とする。

骨密度がYAMの80%以上であっても、ステロイド経口内服量がプレドニン換算で5mg/日以上であれば、一般的指導および治療の対象とする。プレドニンで10mg/日以上投与では骨折閾値はYAMの90%であり、高い骨密度でも骨折の危険性がある。

ステロイド経口内服量がプレドニン換算で5mg/日未満であれば、一般的指導および経過観察の対象とする。経過観察には、6ヶ月ないし12ヶ月毎の骨密度測定と腰椎、胸椎のレントゲン撮影が勧められる。

このガイドラインは18歳以上の患者を対象としたものであり、それ未満の小児などに関してはエビデンスの蓄積が不十分であり、対象に含まれていない。

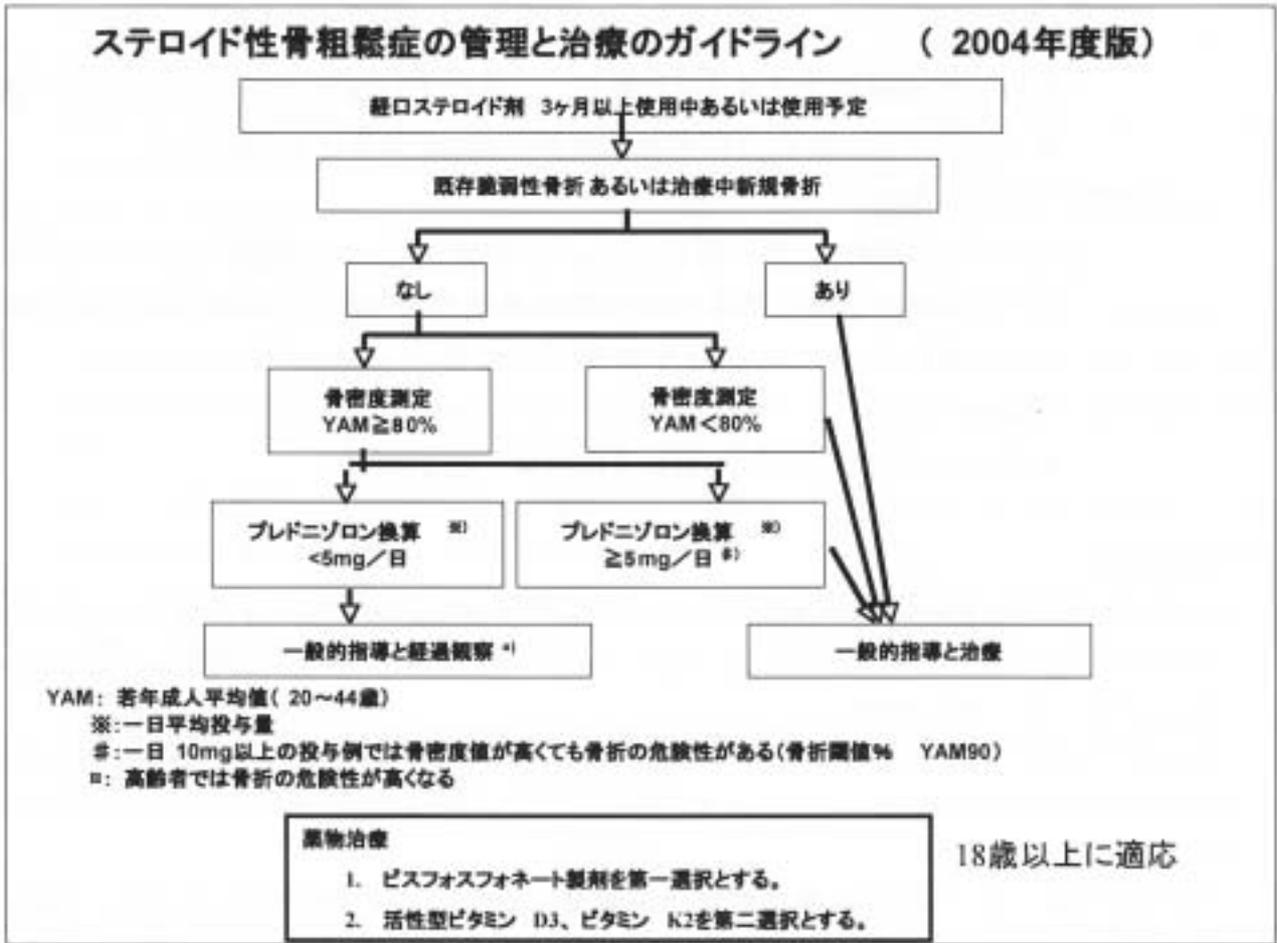


図4 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004年度版)

ステロイド性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬¹¹⁾

上述の如く、ステロイド性骨粗鬆症の治療はビスフォスフォネート製剤を第一選択とする。何らかの理由でこれらが使用できない時は、活性型ビタミン D3 あるいはビタミン K2 製剤を第二選択とするとされている。また、高齢者や脆弱性骨折の既往があるハイリスク例には最も有効性が期待できるビスフォスフォネートと活性型ビタミン D 製剤の併用を考慮する。副作用などでビスフォスフォネートの内服困難な閉経後女性にはラロキシフェン (SERM) が考慮されてよいが現時点ではステロイド性骨粗鬆症に対するエビデンスは不十分である。

(1) ビスフォスフォネート製剤

① アレンドロネート^{12,13)}

ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした試験で、プラセボ群と比して腰椎骨密度は1年で3.3%増加し、新規椎体骨折の頻度を1年で41.5%減少させ、2年で89.7%減少させた。

② リセドロネート¹⁴⁾

ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした試験で、腰椎骨密度は2.5~3.7%増加し、新規椎体骨折の頻度を62~68%減少させた。

③ エチドロネート^{15,16)}

ステロイド性骨粗鬆症患者を対象とした1年間の試験で、プラセボ群と比して腰椎骨密度は3.8%増加し、新規椎体骨折の相対危険率は43%低下した。

(2) 活性型ビタミン D3 製剤¹¹⁾

RCTのメタ解析で、無治療やカルシウム製剤あるいはその他のビタミン製剤に比べて腰椎骨密度の維持・増加や腰椎骨折率においてビスフォスフォネート製剤には劣るが有効であることが報告された。

(3) ビタミン K2 製剤^{2,17)}

本邦における縦断研究で、骨折予防効果が報告された。

【文献】

- 1) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 39 : 1791-1801, 1996.
- 2) Nawata H 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 : 105-109, 2005.
- 3) 名和田新 (編)、ステロイド性骨粗鬆症の治療マニュアル、ライフサイエンス出版、東京、2004.
- 4) Hofbauer LC et al., Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticosteroids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 140 : 4382-4389, 1999.
- 5) Shuto T et al, Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by inhibiting granulocyte-macrophage colony stimulating factor production in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 134 : 1121-1126, 1994.
- 6) 首藤 敏秀 他 骨粗鬆症における骨代謝マーカー、特集:骨粗鬆症のトータルケア、骨関節靱帯、13、627-632、2000.
- 7) Van Staa et al, Use of oral corticosteroids and risk of fracture. *J Bone Miner Res* 15 : 993-1000, 2000.
- 8) Van Staa et al, The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 13 : 777-787, 2003.
- 9) Vestergaard P et al, Corticosteroid use and risk of hip fracture : a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med*, 254 : 486-493, 2003.
- 10) 折茂 肇 他、骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン-2002年度改訂版- *Osteoporosis Jpn* 10 : 635-709, 2002.
- 11) De Nijs RN et al, Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D (3) analogue : a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporosis Int* 15, 589-602, 2004.
- 12) Adachi JD, 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 : 202-211, 2001.
- 13) Shuto T, Kuwano T et al, Effects of alendronate on radiological progression and change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52, S570, 2005.
- 14) Reid DM 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 : 1006-1013, 2000.
- 15) Adachi JD et al, Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 7, 337 : 382-387, 1997.
- 16) Nakayamada S et al, Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 31 : 163-166, 2004.
- 17) 田中 郁子 他 ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究：診断・治療方針への予備的検討. *Osteoporosis Jpn* 11 : 11-14, 2003.