

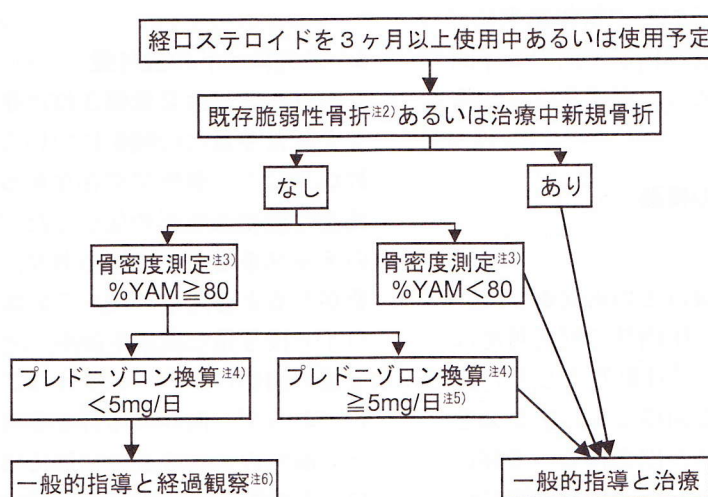
ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004年度和文概略版)

日本骨代謝学会(理事長 清野 佳紀)ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会(委員長 名和田 新)

ステロイド(グルココルチコイド)の副作用で最も頻度が高いものが骨粗鬆症であり、ステロイド治療におけるステロイド性骨粗鬆症合併の深刻さが認識された欧米では1996年より管理ガイドラインが発表され¹⁾、その改訂も行われている²⁻⁶⁾。我が国では、日本骨代謝学会で1999年より骨粗鬆症診断基準

検討委員会、引き続き2001年よりステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会において検討を行ってきた。今回、現時点でのエビデンスに基づいた我が国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案を策定した⁷⁾。

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン^{注1)}(2004年度版)



YAM: 若年成人平均値 (20~44歳)

注1) 本ガイドラインは18歳以上を対象とする。

注2) 脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症と同一である。

注3) 骨密度測定は原発性骨粗鬆症(2000年度改訂版)に準ずる。

注4) 1日平均投与量

注5) 1日10mg以上の使用例では骨密度値が高くても骨折の危険性がある(骨折閾値 %YAM90)。

注6) 高齢者では骨折の危険性が高くなる。

(文献 7) J Bone Miner Metab 23 :
105-109, 2005. より)

・ 一般的指導

生活指導、栄養指導、運動療法は原発性骨粗鬆症のものに準ずる。

・ 経過観察

骨密度測定と胸腰椎X線撮影を定期的(6ヶ月~1年毎)に行う。

・ 薬物治療

1. ビスフォスフォネート製剤を第1選択薬とする。
2. 活性型ビタミンD3、ビタミンK2は第2選択薬とする。

図 1

ガイドライン策定に用いた症例

調査項目は性、年齢、身長、体重、原疾患、骨密度、ステロイド治療歴、骨粗鬆症治療歴、骨折歴であり、検討小委員会の関連施設、大阪市立大学、川崎医科大学、九州大学、九州大学生体防御医学研究所附属病院、近畿大学、札幌山の上病院、成人病診療研究所、多摩老人医療センター、東京都老人医療センター、浜松医科大学、藤田保健衛生大学、放射線影響研究所へ調査を依頼した。その結果、2002年までに合計692例の症例が集計された。女性627例、男性65例であった。原疾患の内訳は関節リウマチ（RA）が319例で最も多く、RA以外が373例であった。その内訳は全身性エリトマトーデス（SLE）162例、全身性強皮症（PSS）27例、混合結合組織疾患（MCTD）26例、多発性筋炎／皮膚筋炎（PM/DM）20例、リウマチ性多発筋痛症（PMR）16例、ネフローゼ12例、喘息10例、特発性血小板減少症（ITP）10例、その他90例であった。これらの解析結果に、田中と大島によるステロイド投与例220例の2年間の追跡調査の解析結果⁸⁾を加えて、ガイドライン策定作業を行った。

ガイドラインの概要

1. 対 象

本ガイドラインの対象は18歳以上の男女とした。小児については、現在のところ国内外で利用可能なエビデンスは報告されておらず対象外とした。また、静注ステロイドについても同様にエビデンスを欠くため、国内外でエビデンスが出されている経口ステロイド服用者のみを対象とした。投与期間については我が国ではエビデンスがない。諸外国の最近のガイドラインは3ヶ月以上投与される場合を治療の対象としている³⁻⁶⁾。海外での経口ステロイド使用開始後の骨折リスクに関するメタ解析では、投与後3～6ヶ月で新規椎体骨折発生率は最大となり以後プラトーとなることが報告されており⁹⁾、ステロイド投与と同時にし投与極初期の治療が重要であることが示唆される。よって、3ヶ月以上投与予定例を対象とした。

2. 既存脆弱性骨折

田中らによる2年間の縦断研究の解析結果では既存脆弱性骨折例の新規骨折危険率はオッズ比7.92と、他の因子に比べて最も高い値が得られた⁸⁾。診断基準検討小委員会で集積された症例のうち、2年

の縦断分析が可能であった154例（RA103例、膠原病51例）においてもオッズ比は5.22と高い値を示した。従って、既存脆弱性骨折例と治療中新規骨折症例を第1の治療開始の判定基準とした。脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症¹⁰⁾と同一である。

3. 骨 密 度

検討小委員会で集積された症例の測定骨密度値について骨折例と非骨折例をROC曲線から効率よく分離できる値（cut-off値）は0.776g/cm²（%YAM; 76.8%）であった。ステロイド使用量でみると、1日あたりの使用量が増える程高い骨密度で骨折する結果であり、メタ解析により急速に骨密度が減少し骨折が増加すると報告された⁹⁾プレドニゾロン5mg/日以上でのcut-off値は78%であった。田中らの縦断解析ではプレドニゾロン5mg/日以上でのcut-off値はYAM80%であった⁸⁾。以上の結果より骨密度が%YAMで80%未満を第2の治療開始の判定基準とした。

4. ステロイドの投与量

検討小委員会で集積された症例についてはステロイド総投与量との関係については判明している症例数が少なく、解析ができなかった。投与期間との関係では殆ど差を認めなかったが、これは個々の症例のデータ不足の可能性もあり、今後明らかにする必要があると考えられた。このように我が国ではステロイド投与量と骨折危険率、その骨密度のカットオフ値の関係については十分なエビデンスはまだ得られておらず、海外の報告を参考とせざるを得なかった。海外のメタ解析の結果では、腰椎骨密度とステロイド総投与量（1日使用量×期間）は逆相関すること、1日投与量がプレドニゾロン換算の2.5mg未満でも脊椎の骨折リスクは1.55と1以上であり、骨折率は用量依存的に上昇し、7.5mg以上では5.18となる結果を得た⁹⁾。彼らは5mg以上が骨折リスク増大の閾値と報告している。そこで、プレドニゾロン換算で5mg/日以上（1日平均投与量）を第3の治療開始の判定基準として提案した。ただし、縦断研究ではプレドニゾロン換算で10mg/日以上では骨密度のcut-off値がYAM90%となることやYAMが100%に近くてもステロイド投与例は非投与例に比べ、骨折の危険率が高いことが明らかにされた⁸⁾。

5. 高 齢

田中らの検討では一定の年齢でカットオフを決めることはできなかったが、年齢の上昇と伴に有意に

骨折発生率は上昇しており、危険因子として年齢が抽出された⁸⁾。

6. ステロイド性骨粗鬆症の治療

1) 一般的指導

ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様にライフスタイルの改善や栄養指導、運動療法は必要であり、原発性骨粗鬆症のものに準じて指導する¹¹⁾。

2) 経過観察

本ガイドラインに照らして経過観察と判定される例においても、ステロイド投与例は非投与例に比べ骨折の危険率は高いので定期的な骨密度測定と胸腰椎X線撮影による経過観察が必須である。

3) 薬物治療

エチドロネート、アレンドロネート、リセドロネートのビスフォスフォネート製剤は海外¹²⁻¹⁶⁾や国内¹⁷⁻¹⁸⁾でprospective randomized control trial (RCT) による臨床試験によりステロイド性骨粗鬆症による骨折を有意に抑制するエビデンスが報告された。従って、現時点での第1選択薬として提唱した。活性型ビタミンD3はメタ解析でビスフォスフォネートには劣るが骨折予防効果があることが報告されており¹⁹⁾、ビタミンK2は国内の縦断研究の解析から骨折予防効果が示された⁸⁾ので第2選択薬として提案した(本稿は高柳涼一先生、宗圓聡先生、田中郁子先生、田中弘之先生を中心に編集された)。

文 献

- 1) American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39 : 1791-1801, 1996.
- 2) Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis : an update. *J Intern Med*. 244 : 271-292, 1998.
- 3) Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 29 : 228-251, 2000.
- 4) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. *Arthritis Rheum* 44 : 1496-1503, 2001.
- 5) Brown JP and Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association J* 167 : 1 S-34S, 2002.
- 6) Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced os-

teoporosis : guidelines for prevention and treatment. London : Royal College of Physicians ; 2002.

- 7) 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 : 105-109, 2005.
- 8) 田中郁子, 大島久二. 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・治療指針への予備的検討. *Osteoporosis Jpn* 11 : 11-14, 2003.
- 9) Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13 : 777-787, 2002.
- 10) 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* 18 : 76-82, 2001.
- 11) 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-. 骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン作成ワーキンググループ (代表 : 折茂 肇). *Osteoporosis Jpn* 10 : 637-709, 2002.
- 12) Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 337 : 382-387, 1997.
- 13) 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 : 292-299, 1998.
- 14) 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 : 2309-2318, 1999.
- 15) 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 : 1006-1013, 2000.
- 16) 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 : 202-211, 2001.
- 17) Sato S, Ohosone Y, Suwa A, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease : 3 year followup. *J Rheumatol*. 30 : 2673-2679, 2003.
- 18) Nakayama S, Okada Y, Saito K, et al. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 31 : 163-166, 2004.
- 19) De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D (3) analogues : a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int*. 15 : 589-602, 2004.