



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

BONE
SUMMIT
今、そして次へ！



メンバー（五十音順）

井上 大輔 Daisuke Inoue
帝京大学ちば総合医療センター 病院長・第三内科学講座 主任教授（内分泌代謝）

宗圓 聡 Satoshi Souen
そうえん整形外科 骨粗しょう症・リウマチクリニック 院長

田中 良哉 Yoshiya Tanaka
産業医科大学医学部分子標的治療内科学特別講座 特別教授

平田 信太郎 Shintaro Hirata
広島大学病院リウマチ・膠原病科長/教授

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の基礎と臨床



田中 良哉 先生 (司会)



宗圓 聡 先生



平田 信太郎 先生



井上 大輔 先生

はじめに

田中良哉（司会）『骨・軟骨・筋科学 Update』No.9（秋号）のための座談会「骨サミット」を始めさせていただきます。本日は、2023年に日本骨代謝学会から管理と治療のガイドラインを公表した「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の基礎と臨床」をテーマとして、ご専門の先生方と意見を交わしたく、井上大輔先

生、宗圓聡先生、平田信太郎をお招きしました。

井上大輔先生は現在、日本骨代謝学会理事、帝京大学ちば総合医療センター病院長および第三内科主任教授でいらっしゃいます。

宗圓聡先生は日本骨代謝学会理事および近畿大学医学部奈良病院整形外科教授

を経られて、現在は、そうえん整形外科骨粗鬆症・リウマチクリニック病院長でいらっしゃいます。

平田信太郎先生は現在、日本リウマチ学会理事および広島大学病院リウマチ・膠原病科教授でいらっしゃいます。

さっそく始めたいと思います。

1. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (GIOP) とは

田中 最初に私から、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (Glucocorticoid induced osteoporosis) について簡単に説明させていただきます。内服可能な合成グルココルチコイドによる骨代謝異常症を「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症」と呼びます。かつて「ステロイド誘発性骨粗鬆症」と呼んでいましたが、ご存じ

のようにステロイドにはエストロゲン、アンドロゲン他のいろいろなホルモンが含まれていることから、現在では治療に用いる薬剤は「グルココルチコイド」という名前で統一され、医師国家試験出題基準でも使われます。したがって私たちもこの言葉を使っていきたいと思います。

グルココルチコイドは副腎皮質から分

泌されて生理的な代謝を調節しているホルモンですが、これを過剰に外から加えると、様々な代謝系の異常をもたらします。その1つが骨代謝の異常であり、グルココルチコイドによってもたらされる骨粗鬆症をグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症と呼ぶわけです¹⁻³⁾。この疾患は私たちが処方したグルココルチコイド

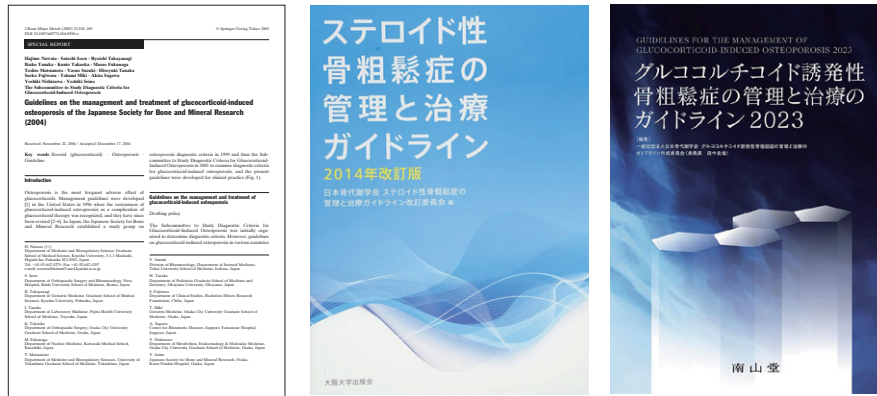


図 1. 日本骨代謝による GIOP の管理と治療のためのガイドラインの歴史

- 左：『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン』日本骨代謝学会ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会；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;23:105-109.
- 中：『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』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
- 右：『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023』日本骨代謝学会グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会（委員長：田中良哉）

によって起こってくるものですので、本来これを嚴重に管理しなければなりません。日本骨代謝学会におきましては、2004年に『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン』を策定し、2014年にそれを改訂し、さらに2023年にその改訂版『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023』を発表しました(図1)⁴⁻⁶⁾。2023年版では、Mindsの診療ガイドライン作成マニュアルに準じて、17のクリニカルクエスチョンに対してシステムティックレビューを行い、それぞれのエビデンスレベル、推奨度、推奨文、同意度などを策定しており、非常にレベルの高いガイドラインだと思っています。

本日はこのガイドラインの内容も踏まえて、先生方にグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症（以下、GIOPと略す）の基礎から臨床までお話を伺い、広く共有できたらと思います。

●原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症におけるGIOPの位置付け

田中 骨粗鬆症の中には原発性と続発性があります。そこでまず、GIOPは両者においてどのような位置づけをされているのかを確認したいと思います。井上

先生、解説をお願いします。

井上大輔 はい。原発性骨粗鬆症は、基本的に閉経という生理的現象、加齢と性ホルモンの低下により起こる骨粗鬆症のことを言います。現在、日本における原発性骨粗鬆症の患者数は約1,590万人と推定されています。一方、何か原因疾患があって起こる骨粗鬆症を続発性骨粗鬆症と言いますが、続発性となる疾患が骨折リスク因子として原発性骨粗鬆症に上乗せされている場合があります、一概に原発性・続発性の区別をできるわけではありません。グルココルチコイドは続発性骨粗鬆症の原因とされていますが、少量で閉経後骨粗鬆症の骨折リスクを上げるといった言い方もできます。

骨粗鬆症は、閉経後発症しやすいことがあり、女性患者は男性患者の4～5倍と圧倒的に多い疾患ですが、続発性骨粗鬆症の基礎疾患には男女差がありません。骨粗鬆症患者全体の4分の1から5分の1が続発性と言われていますが、男性では骨粗鬆症患者の絶対数が少なく、おそらくそのうち半数近くは何らかの基礎疾患を持っているので、男性では続発性の割合が多いと言われています。そして、続発性骨粗鬆症の中で最もよく知られていて頻度も高いものの1つがGIOPです。

成人の1%近くが慢性的にグルココルチコイドを服用し、そのうちの約30%は骨粗鬆症ではないかと言われていますから、かなり多くの人たちがGIOPを患っているということになると思います⁷⁾。

田中 ありがとうございます。

●グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の発症メカニズム

田中 次に、GIOP発症のメカニズムについて現在どのように考えられているか確認したいと思います。宗圓先生、解説をお願いします。

宗圓 聰 はい。グルココルチコイドを患者さんに投与すると骨に対する直接作用と間接作用があります(図2)。直接作用としては、骨芽細胞の分化や機能の抑制、あるいはアポトーシスの促進に伴う骨形成の低下、さらに、破骨細胞の誘導を促進しアポトーシスを抑制することに伴う骨吸収亢進といった作用がメインのメカニズムだと考えられています。さらに、骨細胞のアポトーシスも誘導しますので、それが複数のメカニズムを介して骨質の劣化につながるという報告もあります。間接的な作用としては、性ステロイドの減少、あるいはカルシウムのネガティブバランスに伴う二次性副甲状腺機

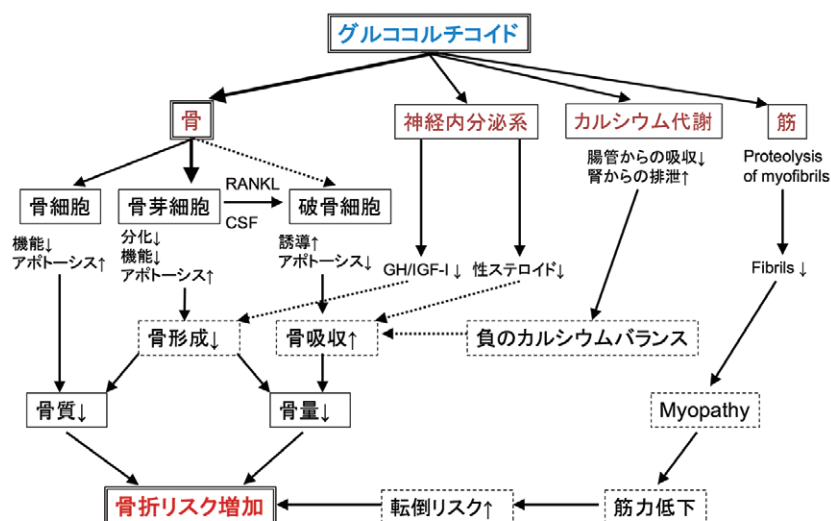


図 2. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症および骨折に至るメカニズム (宗圓先生作成)

能亢進症などによってさらに骨吸収が促進されると言われています。さらに骨以外に、筋肉に対しても悪影響があり、筋力低下から転倒リスクが上昇します。こうした作用が、グルココルチコイド投与により全例で起こるとは限りませんが、骨吸収の促進は早期に一過性に起こるのであって、骨形成低下がメインのメカニズムであろうというのが最近の考え方です⁸⁾。

骨代謝の面から見ると、井上先生がおっしゃった閉経による原発性骨粗鬆症は基本的に骨吸収が促進し骨形成も促進してくる高代謝回転であるのに対して、GIOPは低代謝回転とは言わないものの、骨形成低下が主体であり、骨代謝に及ぼす影響は原発性と違うと考えていいのではないかと思います。

田中 ありがとうございます。

グルココルチコイド投与が骨細胞にもアポトーシスをもたらすという宗圓先生のお言葉は重要だと思います。骨細胞は、骨を形成している細胞のうち90%以上を占め、樹状突起を伸ばして常にメカニカルセンサーとしても働いているわけですから、それを殺してしまうと大変なことになりますが、原発性骨粗鬆症ではあまり骨細胞を殺したりしません。骨細胞を殺すことによって原発性骨粗鬆症よりももっとひどい骨粗鬆化あるいは骨の異常

をもたらすと考えて良いのでしょうか。

宗圓 そう考えていいと思います。メカニズムについて確実なことはまだわかっていませんが、例えば骨の構造異常にしても、あるいはコラーゲンのクロスリンクの異常にしても骨細胞が絡んでいるという報告もありますので、骨密度減少よりも強度減少の方が強く誘導されることは間違いなくと思います。

田中 グルココルチコイドは骨だけではなくその周囲に対しても悪影響を及ぼすことも重大ですね。特に高齢者に対しては筋骨格系を全部弱くしてしまい、サルコペニアをもたらすと言われてます⁹⁻¹¹⁾。そうすると関節がぐらぐらになり骨が支えられなくなる、転倒しやすくなるということも絡んでくるということですね。

宗圓 はい。短期の使用ではどうか定かではありませんが、長期的に使うと必ず筋原線維のタンパク質分解が起こりますので、筋量あるいは筋力の低下から転倒リスクが上昇するのは間違いなくと思います。

田中 高齢者の方がより筋骨格系が弱まりますから、高齢者こそ気をつけなければならないということになりますね。

宗圓 はい。そうだと思います。

田中 ありがとうございます。

●グルココルチコイドの投与量・投与期間・蓄積量について

田中 グルココルチコイド投与では量、投与期間、蓄積量のどれも重要ですが、あえて言えばどれが一番重要ですか、宗圓先生。

宗圓 骨折リスクは1日平均投与量と相関し、骨密度減少は総投与量と相関することが旧来から示されてきました。先ほども言いましたように、骨密度低下よりも強度低下が強く誘導されるために骨密度が正常でも骨が折れますから、骨密度のファクターが軽視されてきたと言う言い過ぎかも知れませんが、骨質等、骨密度以外のファクターが骨折リスクに絡んでいるという考え方がずっとあったわけです。しかし、疫学データから、グルココルチコイド投与例においても骨折リスクは骨密度依存的であることがわかってきました¹²⁾。閉経後骨粗鬆症に比べてより高い骨密度域に骨折リスクが平行移動しているだけだと考えると、1日平均投与量が骨折リスクに大きく寄与するとは言うものの、累積投与量も骨密度減少を介して骨折リスクを増加させていると考えていいだろうと思います。

投与量に関しては従来から諸説あります。安全域はないとする有名なデータでは、大腿骨近位部骨折リスクを全く負う必要のない安全域はプレドニゾロン換算で71μg/日未満であるという報告¹³⁾もあります。

投与期間に関しては、かつて、半年から1年で骨折リスクが上昇すると言われていましたが、最近では、プレドニゾロン換算で1日平均2.5mg以上使った場合に3～6ヵ月で骨折リスクがピークに達するとのデータがあり¹¹⁾、比較的早く骨折リスクは上昇する考えるべきだろうと思います。

田中 安全域は71μg/日とする報告は、2003年に北欧のWestergaard先生たちがグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の患者を測定したデータですね¹³⁾。それは非常にきちんとしたデータです。日本でも最近、近畿大学の伊木雅之先生が非常に

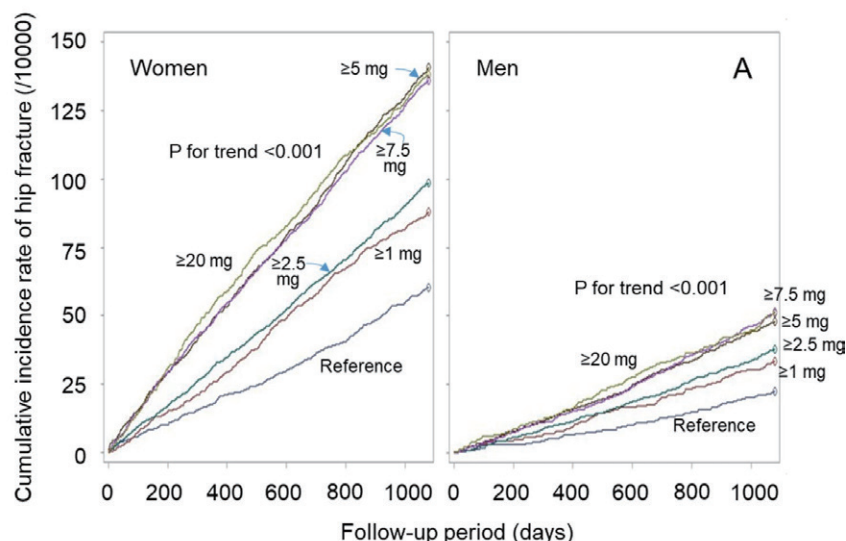


図3. グルココルチコイドを90日以上継続した例の累積大腿骨近位部骨折発生率 (文献14より引用)

重要な研究をされています¹⁴⁾。宗圓先生から少しご紹介いただけますか。

宗圓 保険データベースを用いてグルココルチコイド投与例(女性316,396例,男性299,871例)と対照例(女性43,164例,男性33,702例)に関する調査報告です。50歳以上でグルココルチコイド投与開始後90日間にプレドニゾロン換算で70mg以上投与された例について1,080日間にわたり大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折発生を調査されています(図3)¹⁴⁾。投与量および投与期間依存性に骨折リスク増加が認められ、プレドニゾロン換算

5mg/日以上での投与例では投与開始後30～59日で有意な骨折リスク増加が認められました。さらに、女性例では、プレドニゾロン換算1mg以上2.5mg未満/日投与例では投与開始後90日で有意な骨折リスク増加が示されました。

田中 ありがとうございます。確か、日本人60数万人を対象とし、1～2.5mgでも1年、2年、3年と追っていくとhip fractureのリスクは1.3～1.5倍に増え、5mg以上では約2倍に増えるというデータですね。これほど増えるということは、逃れようのないリスクだと思います。

●GIOPの危険因子とは

田中 骨折に至る危険因子について検討したいと思います。平田先生、解説をお願いします。

平田 信太郎 はい。我が国では、2014年の改訂版ガイドライン(図1-中)で、日本人における調査に基づき、「骨折の予測因子」として、年齢、グルココルチコイド投与量、腰椎骨密度、脆弱性骨折の既往、ビスホスホネート治療が示されました。2023年版(同-右)はこれに基づき、「GIOP発症の危険因子」として、高年齢、グルココルチコイド投与量、腰椎骨密度低値、既存骨折あり、ビスホスホネート治療なし、を挙げています。海外のデータを見ると、BMI、喫煙、飲酒なども挙がっています¹⁵⁾。

田中 GIOPで骨折が起こった結果、生命予後が悪化すると考えていいのでしょうか。

平田 その通りです。1989年4月から2007年5月までに骨折をしたオーストラリアのDubbo在住の60歳以上の男女を対象とした疫学調査では、男女とも、大腿骨骨折および椎体骨折を発症した場合、生存率の低下が観察されました(図4)¹⁶⁾。骨折すると、いろいろなADL障害があり、寝たきりになったりすることで肺炎が連続したり、グルココルチコイドを長期に

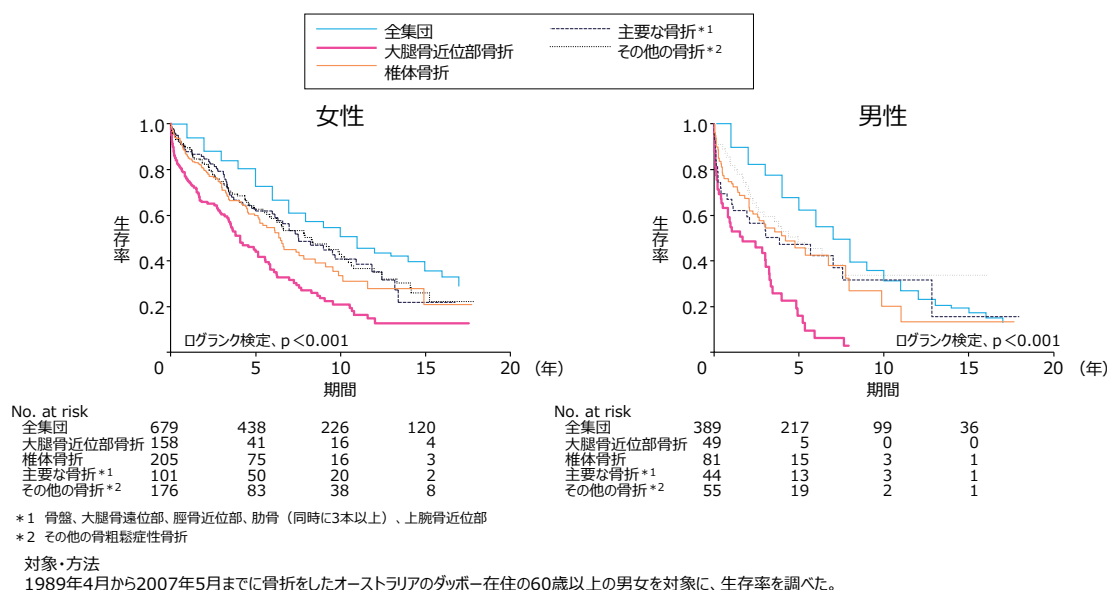


図4. 骨折後の生存率(75歳以上・海外データ)(文献16より改変引用)

投与されている患者さんですので運動能が低下することで糖尿病や血圧の悪化があるなど代謝系の悪化が進むことから動脈硬化が進んで血管障害で亡くなるというケースもあります。

骨粗鬆症では、骨密度が低下している、あるいは骨質が低下しているだけの状況ですと患者さん本人は全く気づいていない、自覚症状もないので、骨折によって初めて発見される例が非常に多いと報告されています。

田中 ありがとうございます。

●GIOPの患者数、予後について

田中 GIOPの患者数、予後の現状についても共有できたらと思います。平田先生、解説をお願いします。

平田 世界各国で行われた調査からすれば、GIOPの患者数は成人の0.7～1.2%程度であると計算されていて、そのうち30～50%は骨折を生じてQOLが低下していることになります。日本では、2022年の統計で20歳以上の総人口は1億495万人ですので、73～126万人のGIOP患者数がいるのではないかと推定されています。

田中 GIOP患者の30～50%に骨折を起こすリスクがあるとは。すごい数字ですが、時期を考えずしてこの割合という意味ですか。宗圓先生いかがですか？

宗圓 …明確な期間は示されていま

んですが、慢性的な投与例となっています¹⁷⁾。

田中 井上先生はご存じですか。

井上 プレドニゾロン換算で7.5mg/日以上を2年間服用すると50%¹⁸⁾という記載もありますが、性・年齢など様々な条件で変わってくると思います。長くグルココルチコイドを使うほど、高齢であるほど骨折リスクが高いことは間違いないと思います。

田中 ありがとうございます。では平田先生、GIOPの予後はいかがですか。

平田 予後については、骨折あるいは転倒によって介護が必要な人は12%いるとの報告があります(2019年厚生労働省国民生活基礎調査の概況)。また、2007年のデータになりますが、骨粗鬆症ということではなく大腿骨近位部骨折を起こした患者さんの10年生存率のデータでは、一般人口と比べて著しく低下することがわかります¹⁹⁾。

田中 その2007年のグラフでは、5年生存率は80歳未満では60%、80歳以上では30%しかありませんね。referenceは50～60%ぐらいですか。すると相当減ってしまうわけですね。3年生存率が40%、5年生存率が30%という、悪性腫瘍と同じぐらい悪い生存率ではないですか。

平田 現在ではもう少し良くなっているのではないかと思います。

田中 いかがですか、宗圓先生。

宗圓 世界中で、特に大腿骨近位部骨折に対しては早期手術がどんどん行われるようになり、老年科の先生などの協力もあって、5年生存率は改善しつつあることがわかっています。昨年カナダから報告されたデータ²⁰⁾では、男女差が大きく、男性の生存率は約60%、女性の生存率は70～80%ですので、以前よりずいぶん向上しているのではないかと思います。

田中 オーストラリアのDubbo市の1999年のデータでは、大腿骨近位部骨折を起こした場合、男性の1年生存率は約50%でした¹⁰⁾。

宗圓 どうも男性は改善していないようですが、女性はずいぶん改善しているようです。

田中 井上先生、どうして男性の予後は悪いのでしょうか。

井上 男性の方が予後が悪いというのは昔から有名な話です¹⁶⁾。そもそもなぜ骨折が生命予後を悪くするのかについても、実は明確ではありません。関連のパターンとして骨粗鬆症と寿命に共通の背景因子が存在する場合と、骨折が直接生命予後に関わる場合の両者が考えられますが、男性では後者がより強く効いているのかもしれません。しかしGIOPはどうかというデータは、多分ないと思います。

田中 ありがとうございます。

2. GIOPの診断、日常生活指導、栄養指導について

田中 次に、GIOPの診断、日常生活指導などについて共有できればと思います。宗圓先生のクリニックでは、GIOPの臨床症候、日常臨床においてどんなことに注意しておられますか。

●GIOPの臨床症候と診断

宗圓 先ほど平田先生がおっしゃったように、骨折しない限り症状の訴えはあまりありませんので、症状・症候の把握は難しいところがあります。骨折のうちでは椎体骨折が一番多く、しかも症状を

伴わないものが多いので、身長をきちんと管理し身長低下があったときには椎体のX線撮影をして骨折の有無を確認していますし、骨密度を定期的に測るようにはしています。

田中 原発性骨粗鬆症の椎体骨折では腰椎骨折が多いですが、GIOPの場合には胸椎骨折が多く見られませんか。

宗圓 なぜかそうですね。

田中 井上先生、いかがですか。

井上 なぜですかね。COPDでも胸椎骨折が少し多いですが、それも理由がよ

くわからないです。

田中 宗圓先生、他にこういう検査が有用だというものがありますか。

宗圓 そこが難しいのです。骨代謝マーカーではなかなかきれいな結果が出てきません。一次予防で介入しようとしてグルココルチコイド投与開始とほとんど同時期に骨代謝マーカーを測っても一定の傾向は認めません。ガイドラインの治療開始基準に示されているようなりスク因子をきちんと見ながら介入していくしかないのかなと思っています。

田中 井上先生、いかがですか。

井上 骨代謝マーカーということでは、GIOPではオステオカルシンが一番有用です。例外なく投与初期から下がりますが^{21), 22)}、保険上、骨粗鬆症という病名では測定できません。また、オステオカルシンの低下の程度がミオパチーや骨粗鬆症の発症と関連するという成績もあります。私は日常診療ではミオパチーが出やすいヒトは骨粗鬆症のリスクも高いのでは、という眼で患者さんをみることが多いです。ただ宗圓先生がおっしゃるようにGIOPの治療方針が骨代謝マーカーの測定により変わることはないと思います。

田中 平田先生、いかがですか。

平田 やはり骨密度をきちんと測ることが重要だと思います。特にグルココルチコイドを投与した例では骨密度で反映されないケースもあるかと思いますが、それでも定期的にチェックしておくことが患者さんの啓蒙という意味でも重要ではないかと思っています。

田中 ただ、GIOPでは、骨密度が全く正常でも骨折が起こる患者さんがかな

りいらっしゃる。宗圓先生はその点についてどうお考えですか。

宗圓 骨密度は二次元でカルシウムの量を測った値ですから、構造上の劣化が強く誘導されていても骨密度はあまり変わらない場合があるという論文²³⁾も出ています。そこはなかなか難しいところですが、他に優れた判定方法があるかと言えばなかなかないと思います。一時、海綿骨微細構造指標 (TBS) が役に立つということで注目されましたが、治療してもなかなかきれいに動いてくれないのです。すると臨床上使いにくいということになりますから、最近では注目度が落ちているのではないかと思います。

田中 骨密度は、診断の方法としてはともかくとして、治療効果の判定にはとても有用と考えていいのではないですか。実際に上がってきますし、骨密度が上がってくるとうれしいものですから。

宗圓 そう思います。

田中 先生方ありがとうございます。

●GIOP患者の生活指導

田中 次に、先生方は一般的な日常生

活指導や栄養指導について先生方はどうされているか伺えたらと思います。井上先生はいかがですか。

井上 骨粗鬆症患者さんに対する日常生活指導と言えば、運動と栄養になりますが、GIOPでは特異的なデータはないので、ごく一般的な話になってしまいます。運動としては一般的な骨粗鬆症の場合と同様、重力に反するような運動がいいということになっています。栄養指導も、基本的には一般的な骨粗鬆症に推奨されているカルシウムとビタミンDを一番に考えます。治療効果を担保するために、ビタミンDが欠乏していれば補充し、カルシウム摂取が少くないかをチェックするということはしています。尿中カルシウム排泄量がある程度参考になります。ガイドラインでもビタミンDおよびカルシウムの補充は推奨されています。また、先ほどお話があったようにグルココルチコイドを服用すると基本的にカタボリックな状態になり、骨も筋肉も弱くなりますので、タンパク質摂取もしっかり推奨した方がよいと思います。

3. GIOP の治療・治療薬について

田中 次に、GIOPの治療および治療薬を議題にしたいと思います。

長年にわたり、GIOPの治療開始基準策定にご尽力していただいた宗圓先生に、策定に至る背景も含めて解説をお願いします。

●2004年版～2014年改訂版

宗圓 日本で最初に出した2004年版のガイドラインのときは、日本人の600例強の症例の横断分析からリスク因子を出し、相対リスクが高いものから順番にフローチャートで治療対象を挙げました。その後、2007年にWHOが発表した骨折リスク評価法であるFRAX®は、原発性骨粗鬆症だけではなく続発性骨粗鬆症にも利用でき、チェック項目に糖質コルチコイドも含まれていることから、海外

のほとんどのガイドラインはFRAX®を使って介入閾値を決めるようになりました。日本では2014年改訂版の改訂作業の際にFRAX®を導入するかどうかを最初に議論しましたが、不採用になりました。その理由を挙げますと、FRAX®使用対象の年齢は40歳以上であること、グルココルチコイド使用については過去に一度でも3ヵ月以上全身投与がなされた例でプレドニゾロン換算1日平均2.5～7.5mgの使用例でリスクを計算するので大量投与例や現在も使っている人たちでは過小評価になること、さらに、最終的な骨折危険率は2つ示されますが大腿骨近位部骨折は置いておき、もう1つの主要骨粗鬆症性骨折 (上腕骨近位部骨折・橈骨遠位端骨折・大腿骨近位部骨折・臨床椎体骨折の4種類) の骨折リスクが算定されま

す。しかし、症状を伴う臨床椎体骨折は椎体骨折の中で原発性骨粗鬆症でも3分の1しかないわけですからX線等で確認される無症候性の椎体骨折のリスクはそこに含まれず、骨折リスク評価の面でも過小評価につながるだろうと判断したためです。

そこで、日本人のきちんとしたデータを得る必要があるだろうということから、2～4年の縦断コホート研究の中から903例を選んで抽出したのが、先ほど平田先生が示された危険因子です。もともとスコア化すると決めていたのでそこからカテゴリー化をして、それぞれパラメーター推計値が出てくるので、それを用いてスコア化しました。

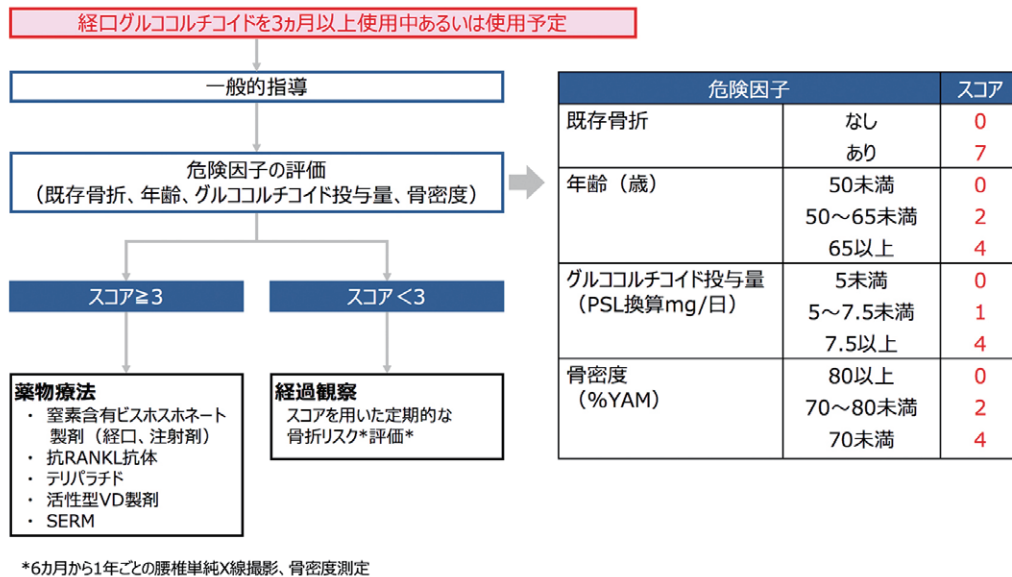


図 4. 『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023』の診断アルゴリズム
(文献 24, P viii 図 2 より引用)

●2023年版の「診断アルゴリズム」について

宗圓 一番新しい2023年版ガイドラインの「診断アルゴリズム」(図4)は2014版から引き継がれています。危険因子を、既存骨折あり・なし、年齢は50歳未満・50～65歳未満・65歳以上、グルココルチコイドの1日平均投与量は5mg未満・5～7.5mg未満・7.5mg以上、骨密度は若年成人平均値が80%以上・70～80%未満・70%未満というふうに分けて評価し、それぞれでスコアを割り振り、スコアの合計点が3点以上で治療対象となります。

こういうスコアリングシステムをつくってROC解析で感度と特異度が最も良い点は6点でした。これは903例のコホート研究でも、スコアの検証に用いた144例の膠原病の一次予防コホートでも同じ結果でした。ただ、6点となると、骨密度が原発性骨粗鬆症の診断基準に当てはまる例でも治療対象となりませんし、グルココルチコイド投与7.5mg以上等でも治療対象とならないために、2つのコホートともに感度が80%以上となるスコアが3点でしたので最終的に3点以上を治療対象としました。ただし、経口グルココルチコイドを3ヵ月以上使用中あるいは使用予定の患者さんが対象と決めました。

2023年版の際も、FRAX®の介入閾値がまだ日本人では決められていないこともあって、2014年改訂版の薬物治療開始基準をそのまま利用しました。ただし、2014年改訂版では骨密度が腰椎と規定されていましたが、2023年版では「腰椎」の文言を省いています。それは、原発性骨粗鬆症においても大腿骨近位部の骨密度の方が重視されるようになってきているので腰椎に限る必要はないだろうという判断です。

田中 例えば、グルココルチコイドを3ヵ月以上使用中または使用予定で、65歳以上であればスコアは4となり、骨密度を測らずとも骨折がなくとも薬物治療介入の対象となる。また、50～65歳未満でもプレドニゾロンを6.0mg使う人であればスコアは2+1で3ですから、治療介入となる²⁴⁾。このように考えてよろしいわけですね。

宗圓 はい。そうです。

田中 このスコアは、日本人のコホート研究の中のハザード比のパラメーター推定値を基につくられた根拠のある数字ですので、ぜひとも活用していただければと思います

井上 宗圓先生に診断のことで確認させていただきます。

アルゴリズムの危険因子の「骨密度」

は、以前「腰椎骨密度」でしたが、「骨密度」にしたのにはデータがあるのですか？

宗圓 実際のデータはありません。2014年改定版を作るとき、腰椎骨密度はほとんど全例で測られていましたが、大腿骨近位部のデータは一部しかなく、大腿骨近位部の骨密度を統計処理してもきれいなデータが出なかったことから、「腰椎骨密度」としました。最近では腰椎骨密度の問題点がたくさん指摘されており、大腿骨近位部でこの数字ならリスクは同程度と考えていいだろう、あるいは逆にリスクがもう少し高いかもわからないということで、「腰椎」という文言を削除しました。

井上 これは、practicalにいくつか測ったら、一番低いところがこれに当てはまればよいという考え方ですね。

宗圓 はい。そうです。

井上 もう一つ、FRAX®についてお尋ねします。グルココルチコイドをdoseで補正するという方法も出されていると思いますが、それはあまり使われていないのですか？

宗圓 海外では使われていますが、7.5mgを超すと算定された骨折リスクに1.15倍や1.2倍掛けることになっていますので、それでは少し寂しいと思います。

井上 少し少ないですね。それほど実

用的ではないという印象ですか？

宗圓 そう思います。

井上 ありがとうございます。

●薬物療法：薬剤選択について

田中 続いてGIOP対する薬物治療について詳しく見ていきたいと思っています。2023年版ガイドラインでは、5種類——窒素含有ビスホスホネート、抗RANKL抗体、テリパラチド、活性型ビタミンD製剤、SERM——が挙がっています(図4)。まずその選択の背景、順番について、宗圓先生に解説をお願いします。

宗圓 順番は田中良哉先生に決めていただいております。窒素含有ビスホスホネート製剤(経口・注射剤)が一番上に挙がっているのは、椎体・非椎体ともに骨折予防効果があることが証明されていて、エビデンスが揃っているからです。

次の抗RANKL抗体、その次のテリパラチドはいずれも椎体骨折防止効果が証明されていますが、非椎体については証明されていません。椎体骨折防止効果においては、抗RANKL抗体およびテリパラチドは窒素含有ビスホスホネート製剤よりも有意に強いというネットワークメタ解析のデータがあります。抗RANKL抗体が先に挙がっているのは、テリパラチドは骨折の危険性の高い骨粗鬆症が適応で薬価も高いのに対し、抗RANKL抗体は普通の骨粗鬆症が適応で薬価が安いという理由からです。

活性型ビタミンD製剤は主にエルデカルシトールのデータに基づきます。エルデカルシトールについては非椎体の予防効果は出ていますが、なぜか椎体の方は出ていません。GIOPで最も頻度の高いのは椎体骨折ですので、先の3薬の次になったわけです。

SERMは、閉経後の女性では骨密度のデータがありますが、骨折抑制効果が証明されていないことから一番最後になっています。

田中 ありがとうございます。

●活性型ビタミンD

田中 個々の薬剤について理解を深めたいと思います。井上先生、まず活性型ビタミンDから解説をお願いします。

井上 宗圓先生のお話にありましたように、2023年版ガイドラインの推奨の文言では「エルデカルシドールなどの活性型ビタミンD」です。個人的に、エルデカルシドールとアルファカルシドールは分けた方がいいのではないかと考えています。もともとアルファカルシドールの方がグローバルで使われることが多いのは、椎体骨折抑制効果があり腰椎骨密度を増加するというデータがあるからです。それは割合良いデータですが、それを見てアルファカルシドールだけでフォローしているリウマチ内科の先生方が多くおられます。しかしアルファカルシドールだけではほとんどの場合不十分と考えられます。

エルデカルシドールにはGIOPに対する骨折抑制のデータはないと思いますが、骨密度増加の効果については一般的には腰椎でも大腿骨でもアルファカルシドールよりずっと優れており、GIOPでも椎体骨密度増加効果は示されています²⁵⁾。ただ現病が腎障害をもたらすような場合も多く、エルデカルシトールなどの長期使用が腎機能低下をもたらす可能性や、急性腎障害(AKI)のリスクを高めることには充分注意する必要があります。

活性型ビタミンDに関しては、グルココルチコイドを投与していると尿中カルシウムが結構多くなり結石なども起きるので、そういう場合には投与に注意が必要だと思います。ですから、臨床上、積極的に骨吸収抑制薬と併用していく形がいいのかなと考えることが多いです。

田中 ありがとうございます。

●ビスホスホネート製剤

田中 続いて、骨粗鬆症の骨吸収抑制薬であるビスホスホネートについても井上先生に解説をお願いします。

井上 2014年改訂版のガイドラインでは、アレンドロネートおよびリセドロ

ネートが第一選択薬でした。その後ゾレドロン酸²⁶⁾に加えてイバンドロネートやミノドロネート²⁷⁾の有効性が報告されました。各論的には骨折抑制効果についてはデータが不十分なものもありますが、窒素含有ビスホスホネート製剤全体としては椎体・非椎体骨折に有効であり、エビデンスランクの高いGIOP治療薬と考えて良いと思います。ただ、practicalには、ビスホスホネート製剤を継続的に使用している場合、休薬期間を設けるべきか否かということが未解決の課題です。

また、グルココルチコイドを服用している患者さんには消化管の問題があって経口ビスホスホネートを飲みにくいという人も結構おられますので、そういう人にはゾレドロネートやイバンドロネートなどの静注製剤を活用するのも良いと思います。今後もビスホスホネートはGIOP治療において中心的な役割を果たす薬剤の一つと考えられます。

田中 ありがとうございます。

宗圓先生、ビスホスホネート製剤の投与について付け足すことはありますか。

宗圓 少し捕捉しますと、古いデータではありますが、ビスホスホネート製剤のアレンドロネートやリセドロネートを使った場合の治療効率は、閉経後骨粗鬆症よりもGIOPの方が優れ、Number Needed to Treatを出すと一桁や十といった数字が出てきます。原発性では60～70になるのに、なぜなのか。本来ビスホスホネートのようなりモデリング抑制薬は、高代謝回転の方により効くはずですが、骨形成低下がメインのメカニズムであるGIOPになぜ効くのか。グルココルチコイドによって引き起こされる骨芽細胞、骨細胞のアポトーシスをビスホスホネートが解除できるからだとする論文が出ています¹⁷⁾が、本当なのかどうか。本当であれば、確かにそういうメカニズムでもない限り、閉経後骨粗鬆症に対するよりもGIOPの方により効く理由の説明ができないのではないかと気はします。一時、骨細胞のアポトーシスを解除できるのであれば、グルココルチコイドによる

骨壊死も予防できるかもわからないということで臨床試験を実施したそうですが、結果はネガティブだったということです。

井上 かつて、ビスホスホネートは骨細胞を抑制してアポトーシスを誘導するという有名な報告²⁸⁾がありましたが、あまりきれいに再現できないという面もあったと伺っています。どこまで臨床に関連するのかということになると、なかなか難しいところだと思います。

田中 グルココルチコイドのターゲットが骨細胞や破骨細胞であるにもかかわらず、アレンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、さらにはミノドロネート、イバンドロネートも全て効くというのは興味深いですね。骨吸収抑制薬はGIOPに本当によく効いていますし、井上先生からお話がいったように活性型ビタミンDと併用するともっと効いているというデータもあります。その解決は今後の課題でしょう。

井上 不動性骨粗鬆症もそうですが、初期に急激に来るのは骨形成の低下であるにしても、結局ビスホスホネートは効きますので、相対的に骨吸収が高いときはとりあえずターンオーバーを抑えればそれなりに効果が見えやすいのかなと私は考えています。

田中 それで何となく分かる気がします。少しタイムラグはありますが確かにそうですね。

先生方ありがとうございます。

●SERM

田中 続いて、井上先生にSERMについても解説をお願いします。

井上 2023年版にSERMが挙げたのは私としては意外でしたが、確かに優れたRCTが一つ²⁹⁾あります。プレドニゾロン5mg/日の服用者を対象に、カルシトリオールおよびカルシウムの併用下で1年間のSERM投与が大腿骨を含めてしっかり骨密度を増加したというきれいなデータが中国から出ています。

しかし、SERMの長期使用については安全性も懸念されます。日本ではそれ

ほど絶対的な率は高くないですが脳梗塞や心筋梗塞を含めた血栓塞栓症のリスクがグルココルチコイドによる血栓リスクに上乗せされます。また、宗圓先生がおっしゃったように骨折のデータもありませんので、他の薬剤が使えない場合に考慮するようなセカンドチョイス（ガイドラインではその言葉は用いていませんが）という位置づけかなと思います。

田中 ありがとうございます。

●PTH1受容体作動薬(テリパラチド)

田中 次に、テリパラチド、およびPTH1受容体作動薬について、平田先生に解説をお願いします。

平田 現在日本で承認されているPTH1受容体作動薬には、テリパラチドとアバロパラチドの2種類があります。日本ではテリパラチドは2種類の剤形があり、いずれも皮下注射製剤で、2年間毎日投与できる製剤と、週2回ずつ2年間投与できる製剤があります。アバロパラチドは、1日1回ずつ18ヵ月間投与できます。テリパラチドはGIOP使用予定及び使用中の患者に対して、腰椎骨密度の増加効果や、椎体骨折の予防効果のエビデンスがありますが、アバロパラチドについては今回のガイドラインを作成する時点でエビデンスが全くない状況でしたので対象外とし、テリパラチドに関してシステマティックレビューが行われました。現在もアバロパラチドにはGIOPに関するエビデンスはありません。

PTH1受容体作動薬は骨形成薬であって、骨吸収抑制薬とは作用機序が異なり、積極的に骨形成を促進する製剤ですが、生涯で2年間だけしか投与できませんので、どのタイミングで投与するかという質問をよく受けることがあります。これに関しては、閉経後骨粗鬆症で、なるべく早い段階で骨形成促進薬を先に使い、その後に骨吸収抑制薬でフォローする方が成績がよかったというデータがあり、そうしたアナボリックファーストという考え方でGIOPで使われています。

田中 宗圓先生、リコンビナントテリ

パラチド、遺伝子組換え型テリパラチド、テリパラチド酢酸塩の効果はほぼ同等と考えてよろしいのでしょうか。

宗圓 GIOPに対する臨床試験といえますか前向きRCTで骨密度の動きを見ると、同等と言ってもいいのではないかと思います。ただ、遺伝子組換えテリパラチドはアレンドロネートに比し有意に強い椎体骨折抑制効果が示されていますが、テリパラチド酢酸塩による椎体骨折発生はアレンドロネートに比し有意な差はなかったとされています。

田中 ありがとうございます。

●抗RANKL抗体

田中 続いて平田先生に抗RANKL抗体について解説をお願いします。

平田 抗RANKL抗体はRANKLをターゲットとしたモノクローナル抗体製剤であり、骨粗鬆症と、関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制という2つの適応症を有している他、がん領域において転移性骨腫瘍の進展抑制が認められています。用量はがん領域と骨粗鬆症とで異なります。

抗RANKL抗体の投与は半年に1回の皮下注射で、ビスホスホネートと比べてコスト的に飛び抜けて高い価格というわけではないので、最近では選択されるケースも多いようです。

抗RANKL抗体には、head-to-headのRCTというほどしっかりしたものではありませんがビスホスホネート製剤との比較試験により、骨粗鬆症の椎体骨折予防効果に関して有意に優れているというデータがあります。注意点として、抗RANKL抗体の投与を中断するとオーバーシュートしてしまうので、必ず逐次療法が必要となるだろうと思います。

●抗スクロスチン抗体は？

田中 2023年版では抗スクロスチン抗体が「将来の課題 (future question)」となっています。宗圓先生はこの件についていかがお考えですか。

宗圓 抗スクロスチン抗体は、骨形

成を促進し骨吸収を抑制するという作用機序からすれば、GIOPの発症メカニズムに適しているようではありますが、少数例の臨床使用経験のようなものはあってもきちんとした前向きなRCTの臨床データが現在でもないので、残念ながら2023年版では「明確な推奨ができないため、今後の研究課題とする」と記載されました。

田中 ありがとうございます。

●薬剤間の有用性の相違について

田中 2023年版ガイドラインは、薬剤間の有用性の相違についても言及しています。宗圓先生に、有用性の違いを踏まえて薬剤選択するコツなどについて教えていただければと思います。

宗圓 薬剤間の相違に関してClinical questionで、4つのネットワークメタ解析³⁰⁻³³⁾の結果はいずれも、遺伝子組換えテリパラチドと抗RANKL抗体は椎体骨折抑制効果においてビスホスホネート

よりも有意に効果が大きかったことを引用して解説しています。実際に薬剤選択をするには難しいところがありますが、予防で使うのか／そうではないのかで少し話が変わってくるかもしれません。なぜかと言えば、米国FDAの仕組みと関連しているからです。FDAは予防、治療という適応を与えるにあたり、GIOPの場合は、グルココルチコイド投与期間3ヵ月以内で試験を行ったものを予防試験とし、3ヵ月を超えて投与が行われて試験したものを治療試験としています。両方の適応を持っている薬剤は、現時点ではビスホスホネート製剤の一部、抗RANKL抗体です。遺伝子組換えテリパラチドは、ビスホスホネート製剤よりも椎体骨折抑制効果が大きかったというネットワークメタ解析の結果はありますが、予防試験がFDAから許可されなかったため予防試験は行われていません。なぜかと言えば、ビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体はいずれも骨吸収抑制薬

なので骨吸収を抑えるわけですが、遺伝子組換えテリパラチドは骨形成促進薬ではありますが追って骨吸収を亢進することがわかっていたからです。

そのことを考えると、あくまでも個人的な見解ではありますが、一次予防として早期にグルココルチコイド投与例で治療介入する場合は骨吸収抑制薬を選んだ方が良いかなという気がします。

田中 ありがとうございます。井上先生のご意見はいかがですか。

井上 大量投与時の初期に骨吸収が進む原因としてグルココルチコイドのlow-affinity receptorがあるのではないかと話がありますが³⁴⁾、そういうところがわかってくると初期の使い方や予防薬の使い方が少し変わってくるのではないかと期待しています。日本では保険上もテリパラチドは予防的に使いにくいという面があります。

田中 ありがとうございます。

4. GIOP の治療の実際

田中 次に、GIOPの治療の実際についてうかがいたいと思います。2023年版ガイドラインでは、骨粗鬆症治療の継続期間や治療開始基準に加えて、高齢者や小児や妊娠可能年齢の人たちのGIOP治療・予防で大事なこと、さらに外科的治療の場合の注意点など、様々な指針が記載されています。それらの中でも、まず、治療はいつまで継続しなければならないのでしょうか。グルココルチコイドを止めてしまった方がいいのか、あるいは減量すればいいのでしょうか。宗圓先生に解説をお願いします。

●治療継続期間・治療開始時期について

宗圓 継続期間に関する明確な考え方を示したガイドラインはありませんが、参考にするのであれば、唯一UKの骨粗鬆症のガイドライン³⁵⁾の中に含まれているGIOPの記載でしょうか。いわく、グルココルチコイドを投与している間、治療

● 標的	● 副作用
副腎代謝	クッシング症候群、(減量・中止時の副腎不全)
糖代謝	糖尿病
脂質代謝	中心性肥満、満月様顔貌、高LDL-C血症
皮膚	赤色皮膚線条、皮膚菲薄化、紫斑多毛、痤瘡
眼	白内障、緑内障
骨格筋	筋萎縮、筋力低下
循環器	高血圧、心不全、血栓症
消化器	消化性潰瘍
電解質代謝	低K血症、低Ca血症、高Ca尿症
骨カルシウム代謝	骨粗鬆症、無菌性骨壊死、尿路結石
免疫系	易感染性
精神神経系	うつ、不眠、食欲亢進

グルココルチコイド薬の主な副作用 (井上先生作成)

は継続しろ、グルココルチコイドを中断できた場合でもそこからさらに1～2年は骨粗鬆症の治療を継続すべきであろうというものです。一定期間グルココルチコイドを使ってしまった場合、投与を止めると骨密度は速やかに戻りますが、骨折リスクは1～2年残ると論文³⁶⁾が

ありますので、それに基づいた考え方だろうと思います。それ以外に継続期間に触れたガイドラインはないようです。

田中 では、先ほどのスコアリングで治療開始基準に合致する3点に満たない、2点のような人たちの管理についてはいかがですか。

宗圓 定期的にリスク評価をしていくしかないと思います。2023年版ガイドラインの記載にあるように「半年～1年に1回」、骨密度あるいは椎体骨折の有無をチェックしながらスコアを計算してフォローしていけばいいと思います。

田中 ありがとうございます。

●小児のGIOP

田中 では小児のGIOPに対する治療について心得ておくべきことは何でしょうか。平田先生、解説をお願いします。

平田 小児に関しては成長障害が課題になっていますので、特にビスホスホネート製剤の投与に関して反対意見もあるということは承知しております。エビデンスを探すと、ほとんどは少数例の比較試験あるいは観察試験ですが、そこでは、ビスホスホネート製剤を使った場合の成長障害と骨粗鬆症の予防効果を比較すると骨粗鬆症の予防効果の方が大きいだろうと結論したものが多いです。その結果、2023年版では小児のGIOPに対してはビスホスホネート製剤の使用を「提案する」としています。このエビデンスレベルは非常に低く（D）、推奨度も低く（2）、同意度も9点満点で8点ですので、意見が分かれるところではないかと思います。

田中 そのCQ14の「科学的根拠のまとめ」に記載されている2行、「小児のGC治療においては、骨粗鬆症とともに成長障害も大きな問題となる。現在のところ、GCによる成長障害に対しては、GCの減量、中断（他の製剤への切り替え）が対処法である」が一番重要かもしれませんね。あるいはそもそもGC使用を回避できればそれに越したことはないということでしょうかね？

平田 おっしゃるとおりだと思います。

田中 これは小児だけではなくて全ての人に言えることかもしれません。

ありがとうございます。

●高齢者のGIOP

田中 引き続き、平田先生、高齢者のGIOPではいかがでしょうか。

平田 高齢者は骨密度が非常に低くなりますので、治療介入による効果は非常に大きいです。したがって、骨粗鬆症、特にGIOPの高齢者の場合には、グルココルチコイド投与と同時に骨粗鬆症治療薬の介入をガイドラインでは推奨しています。これもエビデンスレベルは低く（D）、専門家の推奨度は1で、同意度は8.1です。

田中 先ほど宗圓先生がおっしゃったように、グルココルチコイドを投与している高齢者にはGIOPのみならずサルコペニアももたらしてしまいます。高齢者だから、他に薬がないからグルココルチコイドを入れておきましたという医者がよくいますが、高齢者に対しては使用すべきではないのでは？

平田 おっしゃるとおりだと思います。高齢者に対しては、グルココルチコイドが特に危険だという認識を啓発する必要がありますと思います。

田中 ありがとうございます。

●妊娠可能年齢の女性のGIOP

田中 妊娠可能年齢の女性に対するGIOPの治療・予防はどうすべきでしょうか。井上先生に解説をお願いします。

井上 妊婦・授乳婦に対してどういう薬が使えるかが基本です。ビスホスホネート製剤もデノスマブもテリパラチドも催奇形性や毒性が報告されているので、妊婦には基本的に禁忌です。そのどれかで治療をしている妊娠可能年齢の女性は、妊娠したら基本的に止めるという想定になると思います。例えばデノスマブは投与すると半年効いているので途中で止めることは非常に難しいのと、止めれば今度はリバウンドが起こるので、妊娠可能年齢の女性には厳しい薬剤です。PTH1受容体作動薬は、そもそも骨折リスクが高いとか非常に骨密度が低いという適応があるので使いにくいですし、止めた後は骨吸収抑制薬による逐次療法が必要になるので、難しい面もあります。ただ、閉経前女性を含むGIOPに対して良好な成績があることから、ACRのガ

イドラインに倣い今回のガイドラインにおいても、中～高リスクの妊娠可能年齢の女性に対してはテリパラチドを第二選択としています。

活性型ビタミンD製剤は胎盤通過性があり催奇形性もあると言われているので基本的には禁忌ですが、止めればすぐ血中からは消失します。きちんと避妊ができる場合には使用可能だと思います。

どれも使いにくいですが、使うとすればビスホスホネート製剤が第一選択となります。ビスホスホネート製剤の中で細かく言えば、アレンドロネートやゾレドロネートと比べて、投与中止したときに早く抜けて循環血中にも回らなくなるようなリセドロネートなどを使う方がいいかもしれないという考え方もありますが、まだまだエビデンスがないところです。結局、どうしても必要なときはビスホスホネート製剤を使い、妊娠したら止めるというのが一般的な方針ということになります。

田中 ありがとうございます。

●外科的治療とGIOP

田中 骨折リスクが高いGIOP患者は、外科的治療が必要になる可能性が高いです。GIOPに起因する外科的治療にはどういったものがあり、どういったときに外科的治療をお願いすべきでしょうか。宗圓先生、解説をお願いします。

宗圓 2023版ガイドラインでは、「GIOPに限らず原発性骨粗鬆症に準じた治療を推奨する」と記載してあります。起こった骨折でとにかく手術が必要なのは大腿骨近位部骨折です。手術しない限り歩けないということになりますので、ほぼ全例が対象となります。

一方、一番頻度が高い椎体骨折の場合は複雑です。折れ方や折れた場所、麻痺の有無によって、手術する場合もあれば、外来でコルセットを巻いて通院していただくケースもあるなどバラエティーに富んでいます。椎体骨折に関しては、原発性骨粗鬆症よりもGIOPの方が重篤度は高いケースが多いです。それはなぜかと

言えば、GIOPでは海綿骨はもちろん劣化しますが、皮質骨の劣化がかなり強いからです。神経が通っている後壁側が折れるケースも少なくなく、そうすると麻痺を起こしてしまいますので予後が悪いと言えます。その意味で、GIOPの方が一般的な閉経後骨粗鬆症よりも重篤な骨折が多く、手術に至るケースが比較的多

いことになります。ただし、骨の脆弱性のため、手術しても後にトラブルが起こることもあるので、要注意だと思います。

田中 ありがとうございます。

井上 確かに椎体がぼろぼろになったりすると思います。宗圓先生にお尋ねしますが、GIOP患者の骨折に対しTKP(経皮的椎体形成術)はあまり行われませんか？

か？

宗圓 行いますが、後壁損傷があると骨セメントが漏れて壊死を起こすリスクがありますから、その点は要注意ですが、術前にきちんと評価して、専門の施設で施術する分には問題はないです。

井上 ありがとうございます。

5. GIOP に関する課題

田中 本日の最後の議題は、GIOPの課題といたします。先生方のご意見や思いの丈を語っていただきたいと思います。少々長くなっても結構です。

私から切り出しますと、まず、先ほど見ていただいたように、2023年版ガイドラインのアルゴリズムのスコアリングシステム(図4)はとても簡便に使用できるはずですが、しかし、現状では、内科の先生はグルココルチコイドを使用しているにもかかわらず、ビスホスホネート製剤をほとんど使っていません。グルココルチコイドを処方する内科の先生を啓発していくことは、日本骨代謝学会としても大変重要なことだと思います。この点について、先生方のお考えをうかがわせていただけたらと思っています。

一方、現在、いろいろな疾患でグルココルチコイドの使用を回避しようという傾向が見られます。例えば典型的な膠原病である全身性エリテマトーデス(SLE)では、かつてはほぼ全例にグルココルチコイドを使っていましたが、現在では、グルココルチコイドは腎障害がなければ基本的には「推奨しない」となっています。グルココルチコイドの薬理作用に加えて、代謝異常や免疫異常を介する有害事象発生のメカニズムが解明されたことにも起因します(図5)³⁷⁾。

治療方法が進歩し、考え方が変化してきた今日、グルココルチコイドの使用についてもお考えを聞かせてください。

まず、平田先生、いかがですか。

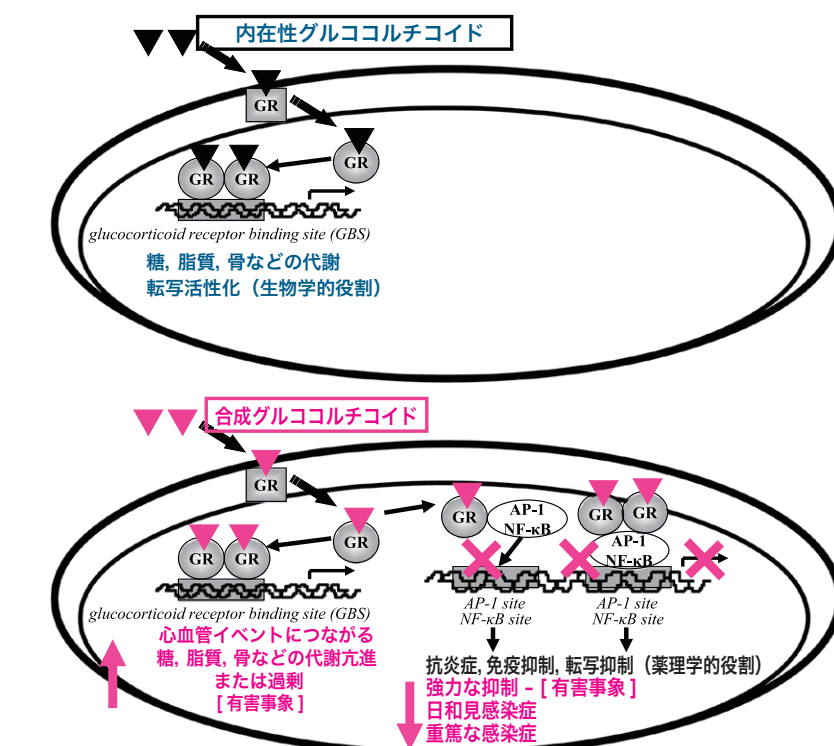


図5. 内在性グルココルチコイドと合成グルココルチコイド

内在性グルココルチコイドと合成グルココルチコイドは、いずれもグルココルチコイド受容体 (GR) に結合します。前者は、核内へ移行して遺伝子の転写を誘導して代謝調節機能を発揮します。後者は、転写因子の活性化を拮抗阻害して薬理作用を発揮しますが、同時に、GR との結合を介して代謝異常を引き起こします。たとえ少量でも代謝異常を介して心血管障害などのリスクになるのです。(田中良哉先生提供)

●最近画期的なグルココルチコイド投与法が提唱されている

平田 現実としてグルココルチコイドが使われている疾患は多岐にわたっていて、内科医が投与しているものもありますし、皮膚科、眼科、消化器内科、腎臓内科、呼吸器内科でも使われています。多くの若い人にも使われています。きちんと処方されることが重要であるということで、日本骨代謝学会は単独でGIOPの管理・治療のガイドラインを策定しま

したが、将来的には、例えば内科学会と連名で出すとか、あるいは内科学会にとどまらず諸学会でGIOPに関するシンポジウム他の様々な企画を実行するなど、多角的に取り組んで行くことができれば良いと考えています。

GIOPは医原性の疾患ですので、原因の除去が一番重要であり、グルココルチコイドをいかに使わないかということが最も重要であると考えています。関節リウマチでは2024年のガイドライン(『関節

リウマチ診療ガイドライン2024¹⁾から、グルココルチコイドは補助的治療となっています。もし使うとしても、早期、かつcsDMARDを使用する関節リウマチに対して、必要最小限とし、可能な限り短期間（数ヵ月以内）で漸減中止する」と同ガイドラインは明記しています。SLEに対するグルココルチコイド関しても画期的な推奨をEULAR（欧州リウマチ学会）が2023年に打ち出しています。つまり、グルココルチコイド投与が必要な場合は最小限の投与とし、可能であれば休薬するといった画期的なrecommendationを出しています。私は田中先生よりも若い医者ですが、それでもこのようになったのかとびっくりするようなことが既に始まっています。EULARは、SLEの患者さんの場合、他の治療をしている場合でもグルココルチコイドを最初に止める薬であると明記しましたし、non-renalのSLEの場合にもグルココルチコイドが必要であれば短期間だけ使い、可能であれば速やかに中止すると明記し、ループス腎炎に関しても同じようにas quickly as possibleと明記しています。

こうしたことは、優れた分子標的薬が開発されたことで、グルココルチコイドに頼らなくても疾患コントロールができるようになってきているという現実を踏まえた治療の考え方です。こうした新しい治療が——今となっては普通の治療だと思いますが、きちんと正しく使用されてグルココルチコイドが使われなくなることがGIOP治療にとっても望ましいのではないかと思います。

最近の画期的な減らし方を1つご紹介します。SLEではグルココルチコイドの長期使用が行われてきましたが、新薬の開発で提案されているプレドニゾンの使い方は、2日間のパルス療法の後いきなり25mgに減らし、その後漸減し16週目（4ヵ月）には2.5mgまで減らすという、これまででは信じられないような減らし方です³⁸⁾。実際に臨床でそれで奏効する患者さんをたくさん経験しています。こうした取り組みを知ることは大変重要ではないかと思

います。

田中 ありがとうございます。

●GIOPは多くの疾患で重大な意味を持つことがもっと周知されるべきである

田中 続いて、宗圓先生、思いの丈をお願いします。

宗圓 もともと整形外科でグルココルチコイドを使うのは関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症ぐらいで、他の疾患ではあまり使ってきませんでした。自分自身では20～30年前からずっと、関節リウマチの手術のときに骨が手でぺこぺこ凹むという経験をしてきましたから、ステロイドは骨にとっては悪いという実感はありました。2004年からGIOPの管理・治療に関するガイドラインの策定に取り組んできた間、確かに平田先生からご指摘のあったようにいろいろな学会でシンポジウムなどを組むことを勧められて、話をしてきました。しかし、なかなか興味を持てただけでない。炎症性腸疾患にバイオ医薬品が導入された頃、メーカーさんに頼まれて、新たな薬剤が治療選択肢となったことからグルココルチコイドの使用はできるだけ減らす方向にと講演会で話した時には、炎症性腸疾患ではガイドライン上グルココルチコイドを3ヵ月しか使わないのだから3ヵ月以内であれば骨粗鬆症も関係ないじゃないかとよく言われたものです。実際に若い医師に話を聞くと、いや、3ヵ月で止められることは少なく、止められないからずっと使っているのが現実なんだという話もありました。重症筋無力症をはじめ、神経内科領域でもバイオあるいは分子標的薬が多種開発されてきた昨今、特に骨が折れたら死ぬという話をすると比較的真剣に聴いてくれるというのが最近の印象です。

現在、当院で関節リウマチの患者さんが治療を開始する段階でグルココルチコイドを使うことはほとんどありませんが、紹介されてきた患者さんで使っているケースはあるので、できるだけ早期に減らす方向に持っていっています。

いろいろな疾患でGIOPの投与が重大な意味を持つことをもっと理解していただくことがGIOPを減らすことにつながっていると思っています。

田中 ありがとうございます。

●GIOP患者のみならず医師全体に対してもっと働きかける必要を感じる

田中 最後に、井上先生、お願いします。

井上 まず予防の話ですが、宗圓先生がおっしゃったように、GIOP自体の重要性を認識することは非常に大事だと思います。その入り口として、GIOPの管理・治療のガイドラインにあるアルゴリズムは非常によくできていると思います。最初のガイドライン（『ステロイド性骨粗しょう症の管理と治療のガイドライン』に、5mg以上、3ヵ月以上は皆治療しようというシンプルなガイドラインが出たとき、治療が結構増えたと思います。2014年改訂版のときには最初の版のときほど伸びの勢いはなかったかもしれませんが。今回のガイドライン（『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023』）でも、田中先生がおっしゃったように、「65歳以上であれば他のリスクが何もなくとも治療開始」というスコアリングのところをうまくアピールしたいと思っています。

もし治療の入り口を通過したとして、今度はどんな薬剤を使うかですが、先ほど申し上げた通り、一応治療しているけれどもアルファカルシドール0.25μgだけをずっと使っているというような例も少なくありません。原発性骨粗鬆症でもそうですが、未だに特に注射剤に対するハードルが高く、ビスホスホネートをずっと使っていてデノスマブは1回も使っておらず、ましてや骨形成促進薬（テリパラチド）など使用経験が全くない、というお話もよく耳にします。GIOPに限らず骨粗鬆症治療を行う医師側にも注射治療に対するアレルギーが意外にありますので、啓蒙することが必要だと思います。

私自身は治療でグルココルチコイド自体を長期に使うことはあまりありません

が、指摘がありましたように現今では膠原病に限らず、disease-specificな分子標的薬が続々と開発されて、「万能薬」のグルココルチコイドを何でも使うという時代はとっくに終わっていると思います。その一方で、未だに関節リウマチに対してプレドニゾロン5mg/日を単独ですつと10数年以上投与している、といった例に遭遇することがあります。

GIOPからそれますが、花粉症がひどいからと年単位でグルココルチコイドを飲み続けるというように、アレルギーでも気軽にグルココルチコイド薬が使われます。その場合はGIOPになるというよりも、中止後の副腎皮質機能不全が問題となり当院に紹介受診されることがあります。こういうケースをどうやったら防ぐことができるのか、いつも悩んでいます。関節リウマチ治療ではDMARDs（疾患修飾性抗リウマチ薬）をしっかりと使わないでいきなりプレドニンを使っただけではいけないわけですから、そういう誤った治療は保険ではカバーされないとか、何かシステムで規制しないと変わらないのではないかと感じています。

田中 ありがとうございます。日本骨代謝学会理事、日本骨粗鬆症学会副理事長をされている井上先生としては、今後どのように展開して行かれますか。

井上 グルココルチコイドが使われている領域は裾野が広く、全科にわたっています。GIOPを診ている先生方は内分泌や骨代謝領域の医師だけではなく、情報を広く伝えるのは簡単ではありません。骨代謝学会、骨粗鬆症学会の中だけではなかなかうまくいかないで、一般講座、市民公開講座、開業医さん向けの大きなイベントや日本内科学会と合同企画などを通じて、さらに活動を広げていかなければならないと考えています。

田中 ありがとうございます。

結 び

田中 先生方、今日はお忙しい中、お集まりいただき、ありがとうございます。GIOPについて、基礎から臨床にわたり、最新情報まで含めて貴重なお話をたくさんいただきました。

この疾患でわかってほしいのは、私た

ちが処方したグルココルチコイドでほぼ確実に骨粗鬆症が起こること、また30～50%に骨折が起こること、また骨折が起こったら生命的予後が悪化する可能性があることを認識し、私たちはしっかりと管理しなければならないということだと思います。現在その管理をするための治療薬はたくさん出ていますので、それらを適切に使用して、患者さんに最も適した治療をしていただければと思うわけですが、その前に一番重要なのは、一次予防をいかに皆様にさせていただくかということだと思います。さらに、その前に必要なのは、グルココルチコイドをむやみやたらに使わないことです。できれば治療においてグルココルチコイド投与を回避することも考えながら治療できるかどうかということ、特にお子さん、高齢者の治療においては考えたいと良いのではないかと考えています。

以上で、本日の座談会を終わりたいと思います。今日はどうもありがとうございました。

(了)

参考文献

1. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2022 Mar 9;43(2):240-313.
2. Soen S, Tanaka Y. Glucocorticoid-induced Osteoporosis - Skeletal Manifestation of Glucocorticoid and 2004 Japan Society for Bone and Mineral Research-Proposed Guideline for Its Management -. *Mod Rheumatol.* 2005;15:163-168.
3. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease and steroid therapy. *Physiol Rev.* 2016;96:409-447.
4. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al; The 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;23:105-9.
5. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. 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;32:337-50.
6. Tanaka Y, Soen S, Hirata S, et al. The 2023 Guidelines for the Management and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2024;42:143-154.
7. Chotiarnwong P and McCloskey EV: Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:437-447.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-28.
9. Chiodini I, Falchetti A, Merlotti D, et al. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15:283-298.
10. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353, 878-882.
11. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.

12. van Staa TP: The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(3):129-37.
13. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Sørensen HT, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med.* 2003 Nov;254(5):486-93.
14. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, et al. Average daily glucocorticoid dose, number of prescription days, and cumulative dose in the initial 90 days of glucocorticoid therapy are associated with subsequent hip and clinical vertebral fracture risk: a retrospective cohort study using a nationwide health insurance claims database in Japan. *Osteoporos Int.* 2024;35:805-818.
15. John A. Kanis et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;6:581-9. doi:10.1007/s00198-004-1780-5. Epub 2004 Dec 23.
16. Bliuc D, Nguyen ND, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513-21.
17. Gennari L, Bilezikian HP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet.* 2009;373(9671):1225-6.
18. McDonough AK, Curtis JR, et al: The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:131-7.
19. Tsuboi M, et al. Mortality and mobility after hip fracture in Japan: a ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Apr;89(4):461-6. doi: 10.1302/0301-620X.89B4.18552.
20. Vincent G, Adachi JD, Schemitsch E, et al. Postfracture survival in a population-based study of adults aged ≥66 yr: a call to action at hospital discharge. *JBM Plus.* 2024;8(5):ziae002.
21. Dovio A, Perazzolo L, et al: Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 4923-8.
22. Ton FN, Gunawardene SC, et al: Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res.* 2005;20: 464-70.
23. Graeff C, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimated by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2013;52(2): 568-77.
24. グルコルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会 (委員長 田中良哉). グルコルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023. 南山堂. 2023: pp1-130.
25. Matsumoto T, Yamamoto K, et al: Elcalcitol is superior to alfacalcidol in maintaining bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis patients (e-GLORIA). *J Bone Miner Metab.* 2020;38:522-532.
26. Reid DM, Devogelaer JP, 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.* 2009;373:1253-63.
27. Soen S, Yamamoto K, et al: Minodronate combined with alfacalcidol versus alfacalcidol alone for glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicenter, randomized, comparative study. *J Bone Miner Metab.* 2020;38:511-521.
28. Weinstein RS, Jilka RL, et al: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
29. Mok CC, Ying KY, et al: Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:778-84.
30. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapy in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):1989-98.
31. Ding L, Hu J, Wang D, et al: Efficacy and safety of first- and second-line drugs to prevent glucocorticoid-induced fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105 (1):dgz023.
32. Liu Z, Zhang M, Shen Z, et al. Efficacy and safety of 18 anti-osteoporotic drugs in the treatment of patients with osteoporosis caused by glucocorticoid: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020;15(12): e0243851.
33. Deng J, Silver Z, Huang E, et al. Pharmacological prevention of fractures in patients undergoing glucocorticoid therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):649-57.
34. Fu W, Chen M, et al: Tau is a receptor with low affinity for glucocorticoids and is required for glucocorticoid-induced bone loss. *Cell Res.* 2025;35:23-44.
35. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):58.
36. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fracture. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(6):993-1000.
37. Tanaka Y. Revolutionary Changes in the Management of Lupus Nephritis: Towards De-Glucocorticoid or No-Glucocorticoid. *Drugs.* 2025 Apr;85(4):447-455. doi: 10.1007/s40265-025-02156-2. Epub 2025 Feb 22.
38. Rovin BH, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7.

骨・軟骨・筋科学 Update 2025 年秋号 (第 9 号)

発行日： 2025 年 9 月 30 日

発行： JSBMR 一般社団法人 日本骨代謝学会 The Japanese Society for Bone and Mineral Research

制作： 国際医学出版株式会社