

ステロイド性骨粗鬆症の 予防

川端明日香¹, 佐々木卓馬¹, 羽渕えりか¹, 渡邊健太郎¹
本田優希², 本間陽一郎²

分野：代謝

テーマ：予防

¹聖隷浜松病院 初期研修医

²聖隷浜松病院 総合診療内科



症例 74歳 男性

【主訴】 呼吸苦・発熱

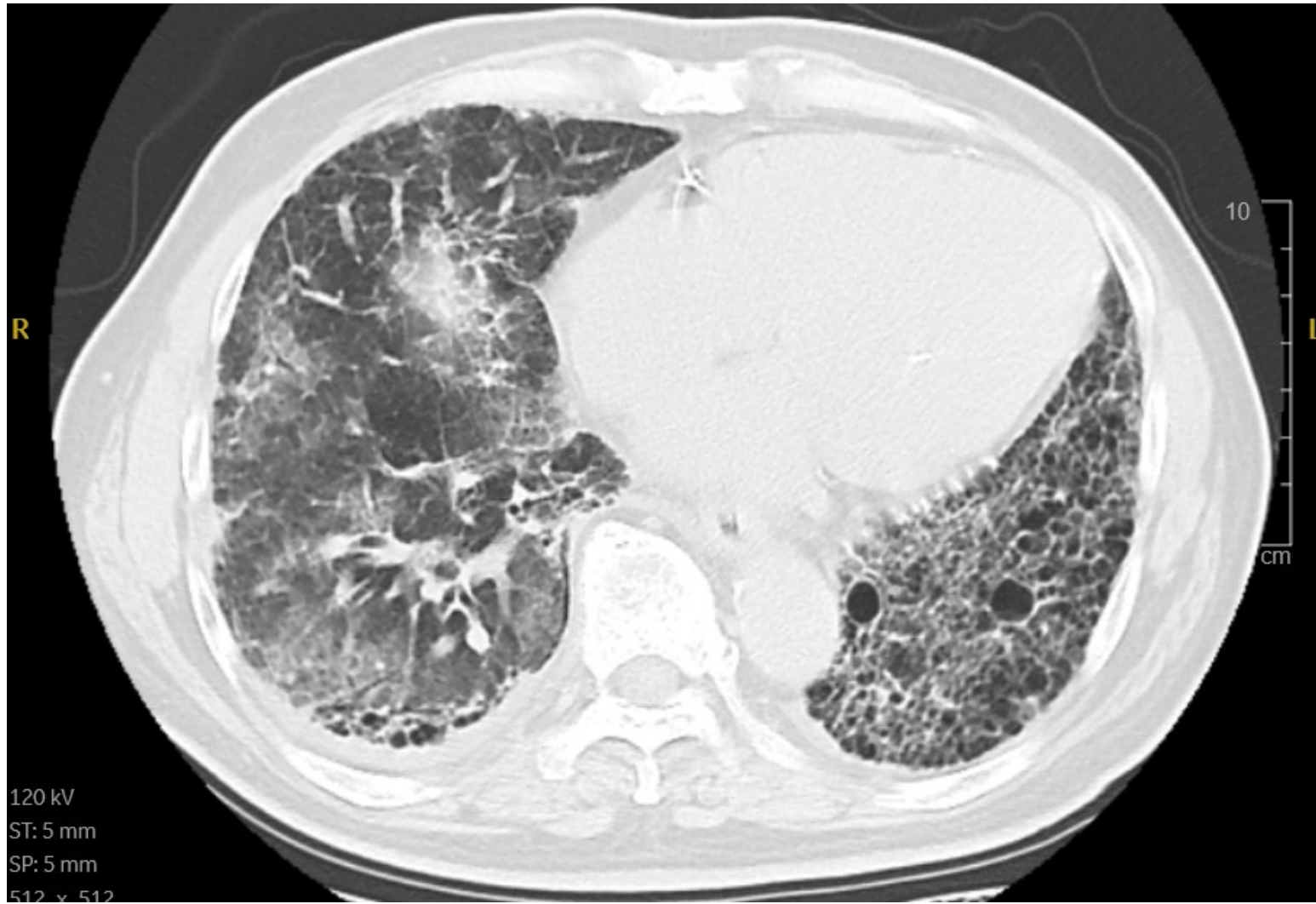
【現病歴】

X-2年 胸部異常陰影を指摘され前医を受診した。
KL-6高値、FEV1:86.5%,VC:82%、
CTで蜂巢肺を認め間質性肺炎と診断。

X年 発熱、呼吸苦が出現した。
咽頭痛と乾性咳嗽の症状が増悪し救急要請。

【既往歴】 慢性心不全、陳旧性心筋梗塞、高血圧、
糖尿病、発作性心房細動、高尿酸血症

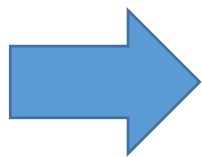
【診断】 特発性肺線維症 急性増悪



牽引性気管支拡張を伴う広範な網状影やすりガラス影

骨密度検査

部位	骨密度(g/cm ²)	T-score	YAM(%)
L2	1.35	3.1	141
L3	1.63	5.1	166
L4	1.92	7.2	193
右大腿骨	1.03	1.5	117



骨密度はいずれも正常

入院後治療経過

	ステロイド投与量	合併症予防
X/2/10	mPSL 1000mg/day	PPI開始
X/2/13	PSL 60mg/day	ST合剤開始
X/2/19	PSL 50mg/day	
X/2/21		アレンドロン酸Na開始
X/2/22		骨密度検査
X/2/26	PSL 40mg/day	
X/3/05	PSL 30mg/day	
X/3/09	退院	

ステロイド性骨粗鬆症

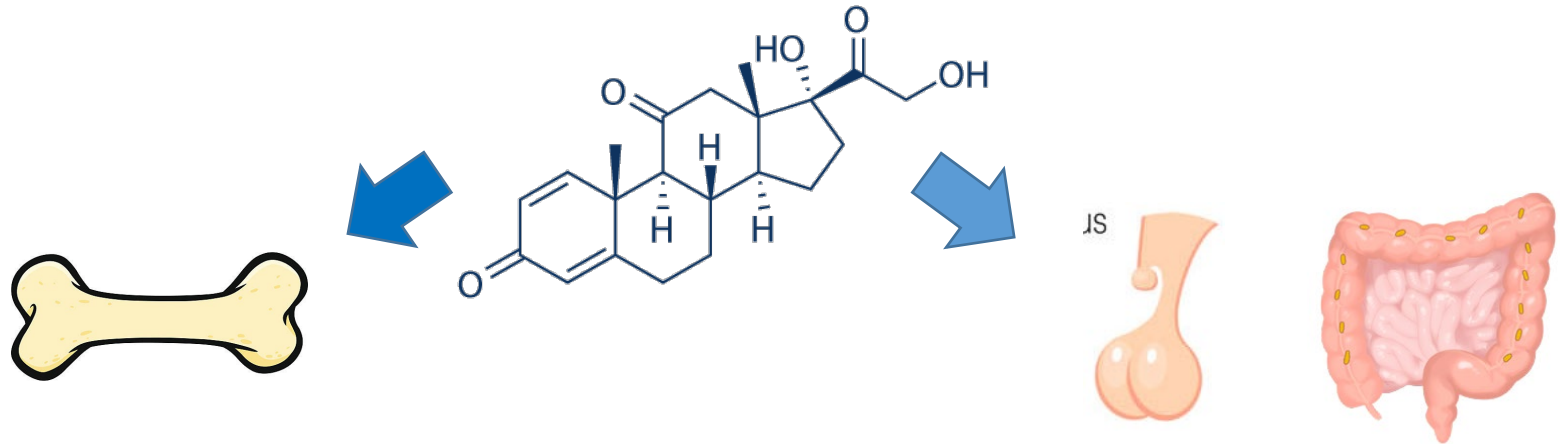
- 骨粗鬆症はステロイド治療の最も重要な副作用の1つ。
- 長期ステロイド療法患者の30-50%に骨折を発症する。
- 骨折リスクは骨密度が減少する前に増加する。

N Engl J Med 365:62-70.
Osteoporos Int 23:777-787.

- ステロイド開始後の骨減少率
→ 開始後数ヶ月間：8-12%/年、その後は2-4%/年で推移
▶ ステロイド開始後、速やかな骨密度低下予防が重要

Bone Miner 8:39-51.
Arthritis Rheum 48:3224-3229.

ステロイド性骨粗鬆症の機序



骨芽細胞

アポトーシス
寿命短縮
機能抑制

破骨細胞

分化・活性化
RANKL増加
OPG減少

性ホルモン

下垂体LH/FSH,
ACTH低下
→性腺副腎機能低下

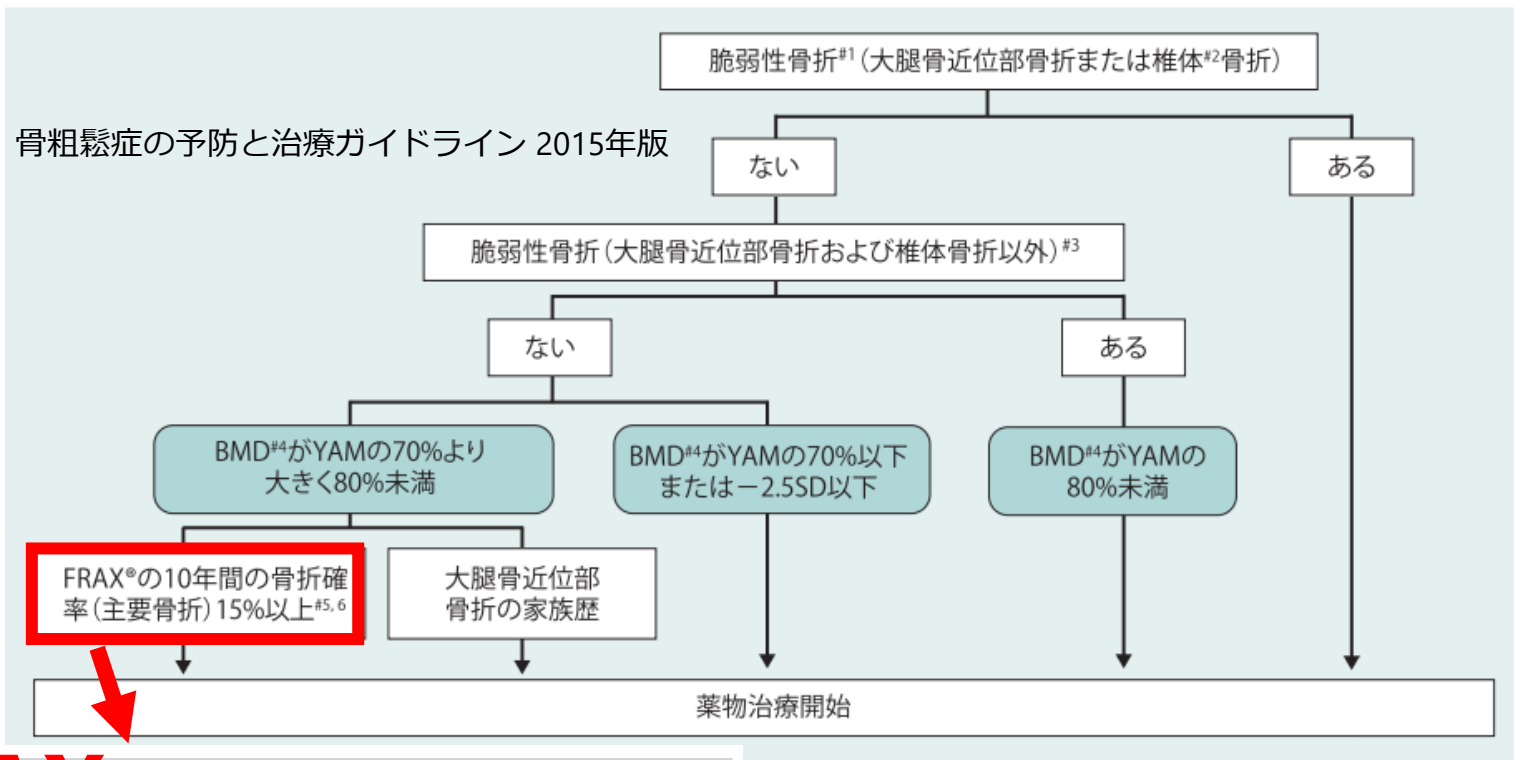
Ca代謝

腸管のCa吸収低下
腎のCa再吸収低下
副甲状腺機能亢進

骨形成低下

骨吸収亢進

原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準



FRAX

Questionnaire:

- Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Y: M: D:
- Sex
☐ Male ☐ Female
- Weight (kg)
- Height (cm)
- Previous Fracture ☒ No ☐ Yes
- Parent Fractured Hip ☒ No ☐ Yes
- Current Smoking ☒ No ☐ Yes
- Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes
- Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes

- Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes
- Alcohol 3 or more units/day ☒ No ☐ Yes
- Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

個人の10年以内の骨折リスクを予測するtool

欧米ではステロイド性骨粗鬆症のrisk評価にもFRAXを用いている。

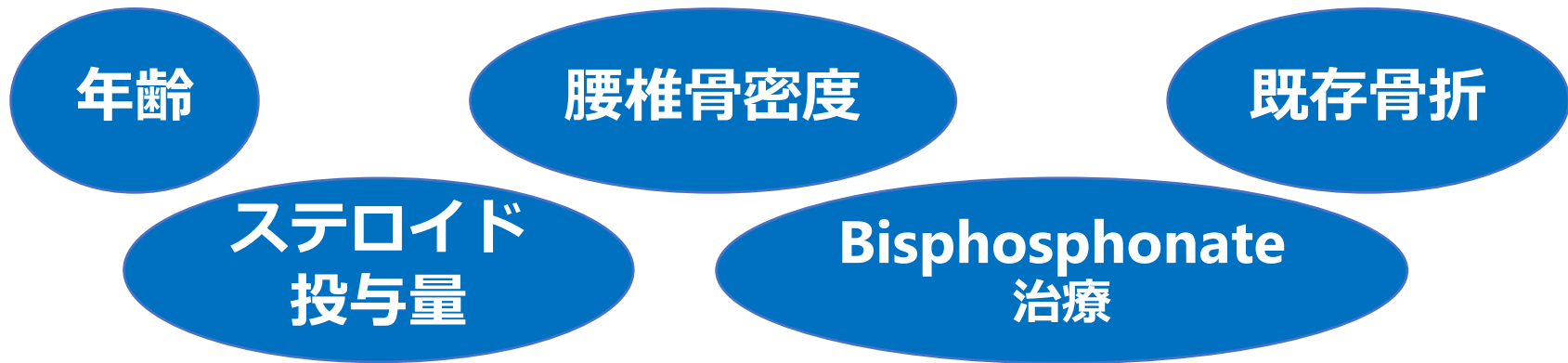
FRAXの落とし穴・・・

- ステロイド投与量や投与期間は加味されていない
- ステロイド治療の既往もリスクに含まれる
- 主要非椎体骨折と臨床椎体骨折の予測には有用だが、ステロイド性骨粗鬆症では形態椎体骨折も重要になる
- 閉経前女性や40歳未満の男性は対象外

→日本国内の「**ステロイド**性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」ではFRAXは採用していない。

国内のステロイド性骨粗鬆症 ガイドラインでは・・・

▶以下**5項目**のRISK因子を特定。



J Bone Miner Metab. 2014 Jul;32(4):337-50

▶リスク因子をスコアリングし治療介入。

- Risk因子スコアが**3点以上**では治療介入を推奨。
- **アレンドロネート、リセドロネート**で骨密度が有意に増加。

Arthritis Rheum. 1999 Nov;42(11):2309-18.
N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):292-9.

国内ガイドラインまとめ

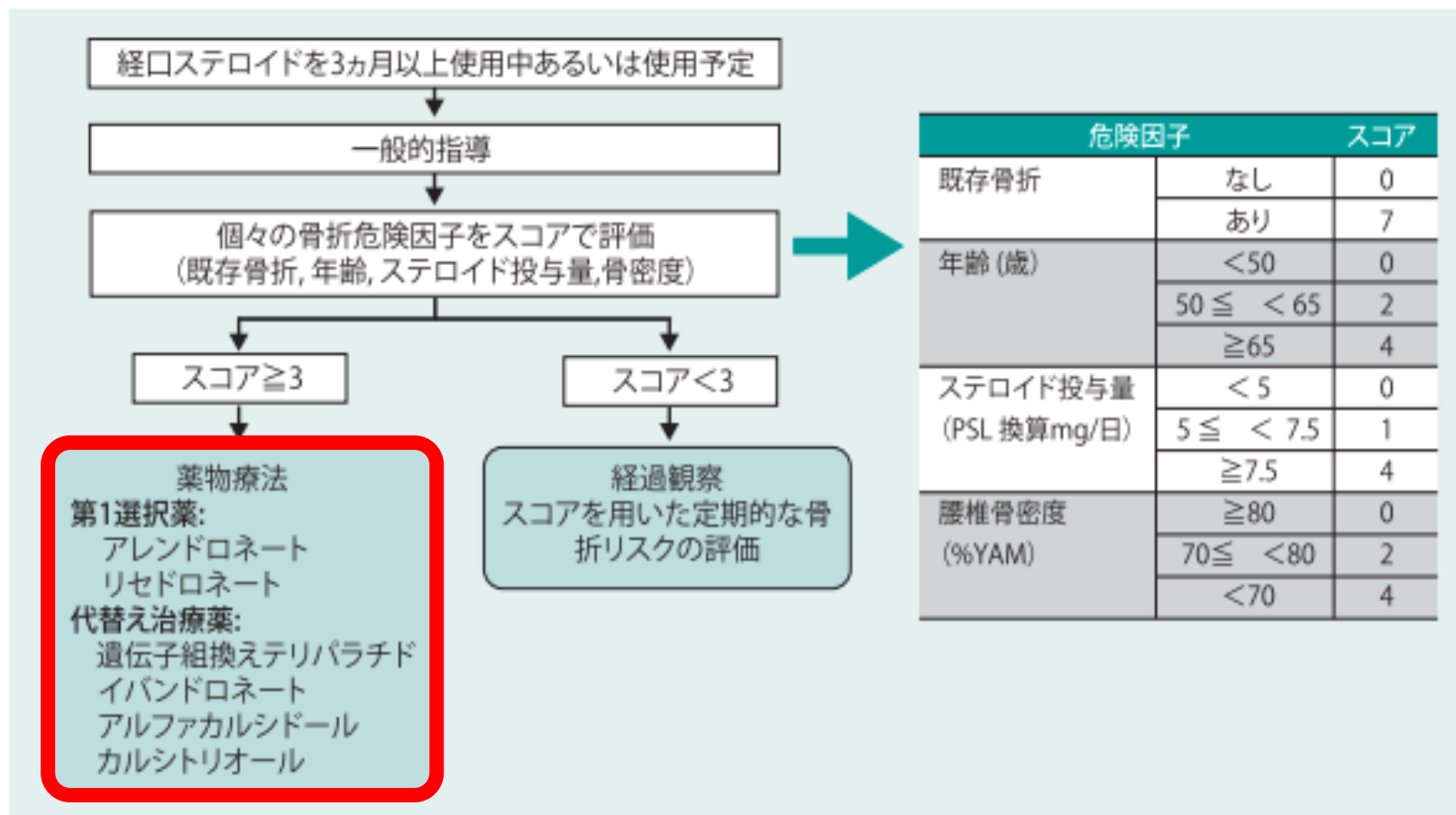


図 30 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム (文献 961 より引用)

* ビスホスホネートの予防目的の投与は保険適応外だが
ガイドラインでは推奨されており問題ないとされている。

Clinical Questions

CQ 1 :

日本のガイドラインでは経口ステロイドを3ヶ月以上内服中 or 内服予定の患者をrisk評価・治療対象としているが、短期間高用量の場合などは必要ない？

CQ 2 :

ステロイド治療が終わった後は、骨粗鬆症予防はいつまで継続すればよい？

Clinical Questions

CQ 1 :

日本のガイドラインでは経口ステロイドを3ヶ月以上内服中 or 内服予定の患者をrisk評価・治療対象としているが、短期間高用量の場合などは必要ない？

CQ 2 :

ステロイド治療が終わった後は、骨粗鬆症予防はいつまで継続すればよい？

3ヶ月以上の根拠となった論文

Review

> [Osteoporos Int. 2002 Oct;13\(10\):777-87. doi: 10.1007/s001980200108.](#)

The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis

- 海外の骨密度に関する 66 の論文と骨折に関する 23 の論文をメタ解析。
- 経口コルチコステロイド治療開始後(3～6 カ月以内)急速に増加し、治療を中止すると減少する。

Review

> [Osteoporos Int. 2012 Sep;23\(9\):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1.](#)

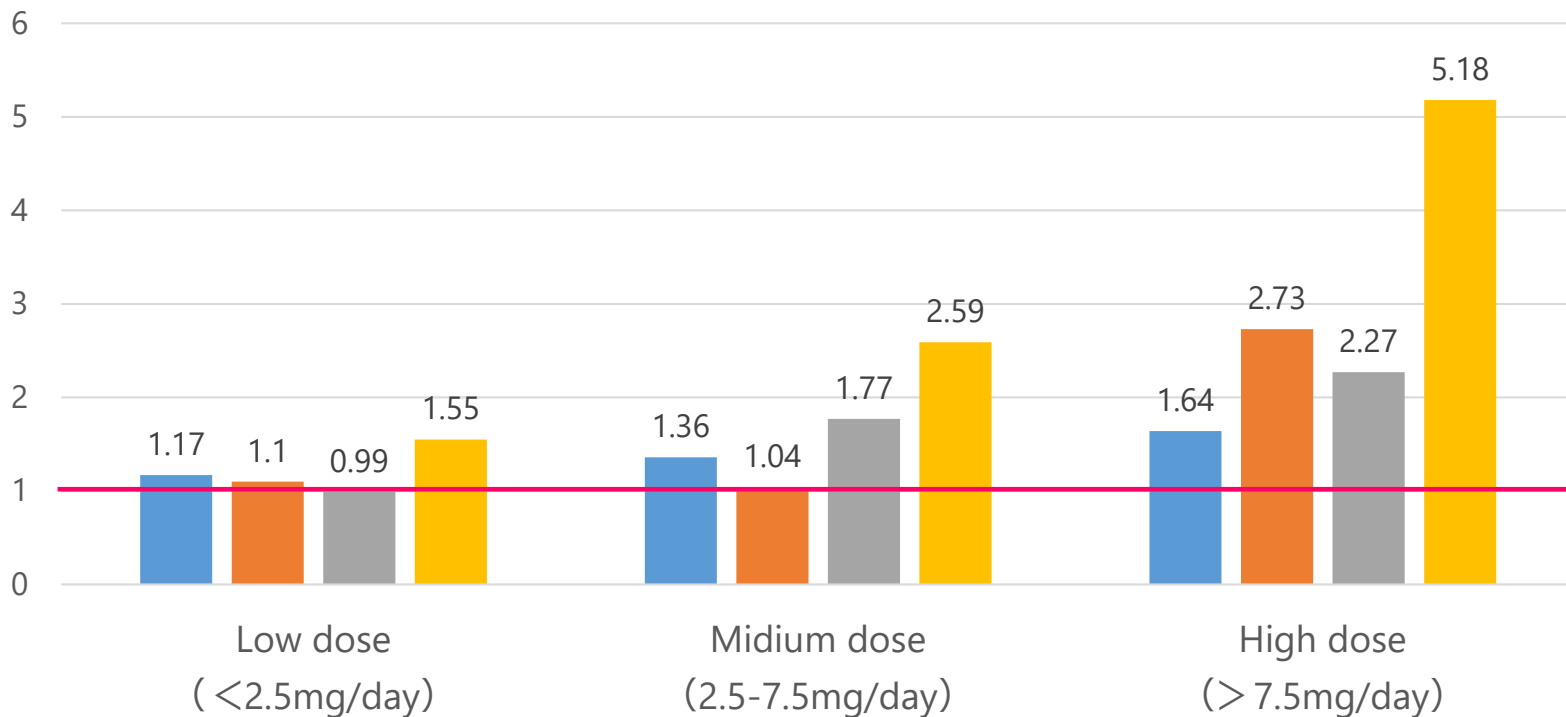
Epub 2012 Mar 21.

A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis

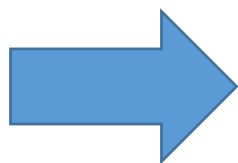
- ステロイド性骨粗鬆症の疫学をレビューし、FRAXを用いた10年確率を介入閾値とした。介入の有効性はシステマティックレビューで評価。
- 国際骨粗鬆症財団と欧州石灰化組織学会議のステロイド性骨粗鬆症管理ガイドラインでも3ヶ月以上を推奨。

ステロイド1日使用量と骨折リスク

相対リスク



■ 非椎体 ■ 前腕 ■ 骨盤 ■ 椎体

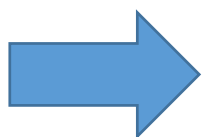


- 低用量でも骨折リスクは高くなる
- 用量依存性に骨折リスクは高くなる

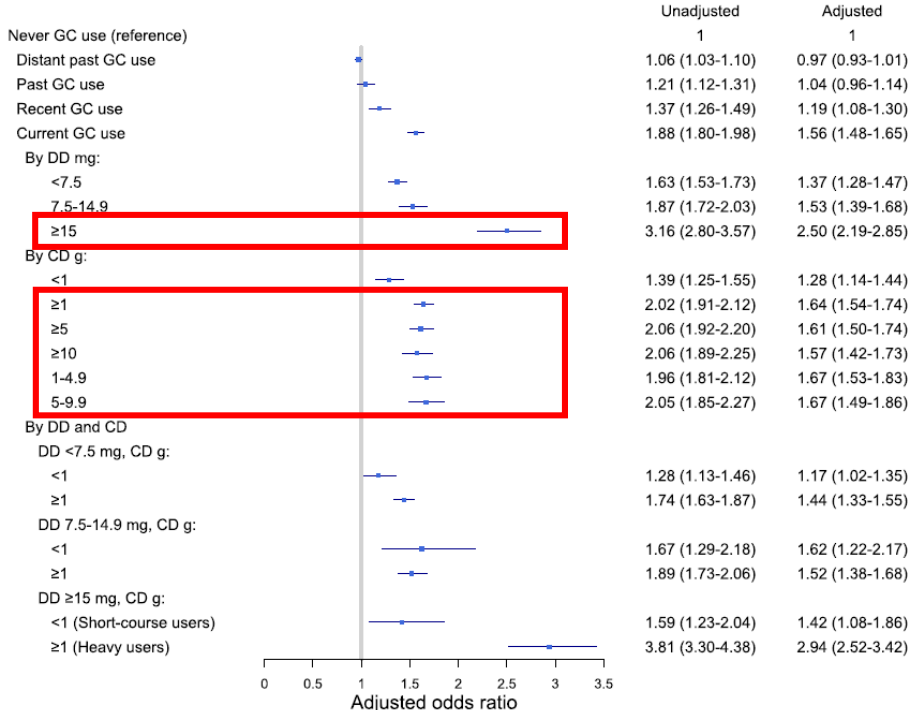
- 米国の成人における経口ステロイド療法の短期使用と関連する有害性についての研究。
- 人口データベースのレトロスペクティブに評価するコホート研究および自己対照ケースシリーズ。
- 短期間(30日以内)使用した場合の副作用のriskについて評価。

	罹患率比(倍)	PSL換算 中央値 (mg/day)	投与日数中央値	95%CI
敗血症による入院	5.3	20	6day	3.80-7.41
VTE	3.33	17.5	6day	2.78-3.99
骨折	1.87	19	6day	1.69-2.07

Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ. 2017;357:j1415.



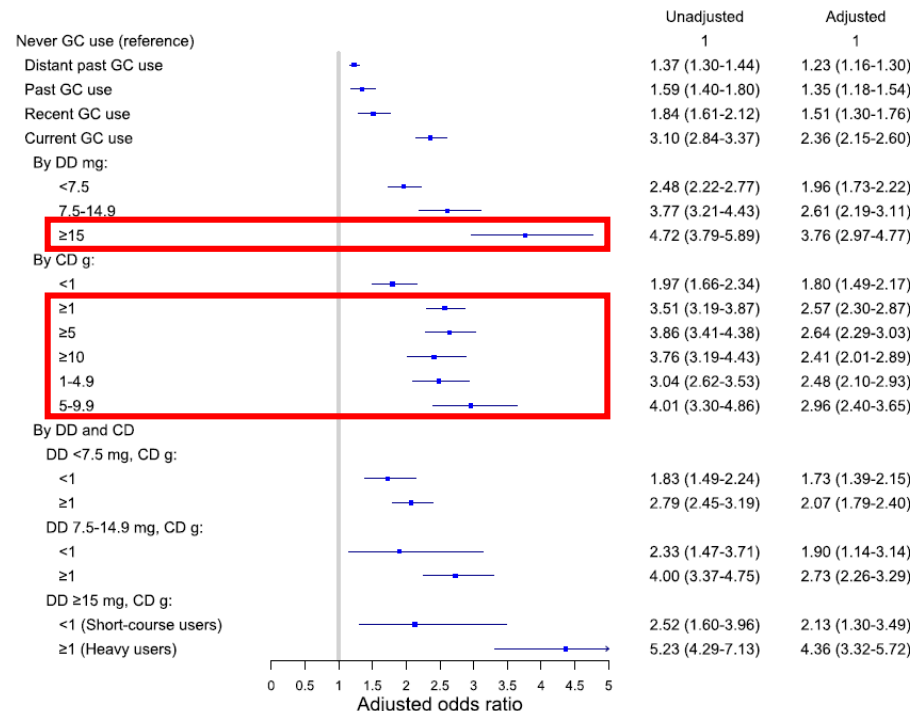
短期間の使用でも骨折リスクは上昇。



- 高用量の経口グルココルチコイドの累積曝露が骨折リスクに及ぼす影響についての研究
- 1996～2011年のDanish National Health Serviceのデータを用いた人口ベースの症例対照研究



**治療期間に関わらず、
高用量(≥15mg/day)や
高蓄積量(≥1g)の場合に
骨折リスクが上昇する。**



M. A. Amiche, S. Abtahi, J. H. M. Driessen et al., "Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study," *Archives of Osteoporosis*, vol. 13, no. 1, p. 30, 2018.

Up To Dateや海外のガイドラインでは...

- 高リスク*閉経後女性および50歳以上の男性で骨密度Tスコア-1.0~-2.5はステロイド投与量や期間に関わらず予防を推奨。
- 閉経後女性および50歳以上の男性で骨密度Tスコア-1.0~-2.5かつグルココルチコイド補正後のFRAXが閾値以下であれば、 $\geq 7.5\text{mg/日}$ を3ヶ月以上使用する場合は予防を推奨。

Up To Date

* グルココルチコイド補正、FRAX計算による股関節または複合主要骨粗鬆症骨折の10年確率がそれぞれ3%以上または20%以上

- 骨折リスクが高い患者では、ステロイド開始後できるだけ早く骨粗鬆症予防の薬物療法を開始することを推奨。

DynaMed

- FRAXでの骨折リスクが中程度以上の人は予防を推奨。

ACR(American College of Rheumatology) Guideline

CQ 1 のまとめ

- ステロイド治療中は**1日用量・蓄積量依存性**に骨折リスクは増加する。
- 高用量ステロイドを使用する患者はrisk評価をした上で、**早期に(3ヶ月を待たずに)**予防を検討してもよい可能性がある。
- 今回の症例では高用量での治療を行なったため、早期からの予防は妥当と考えられた。

Clinical Questions

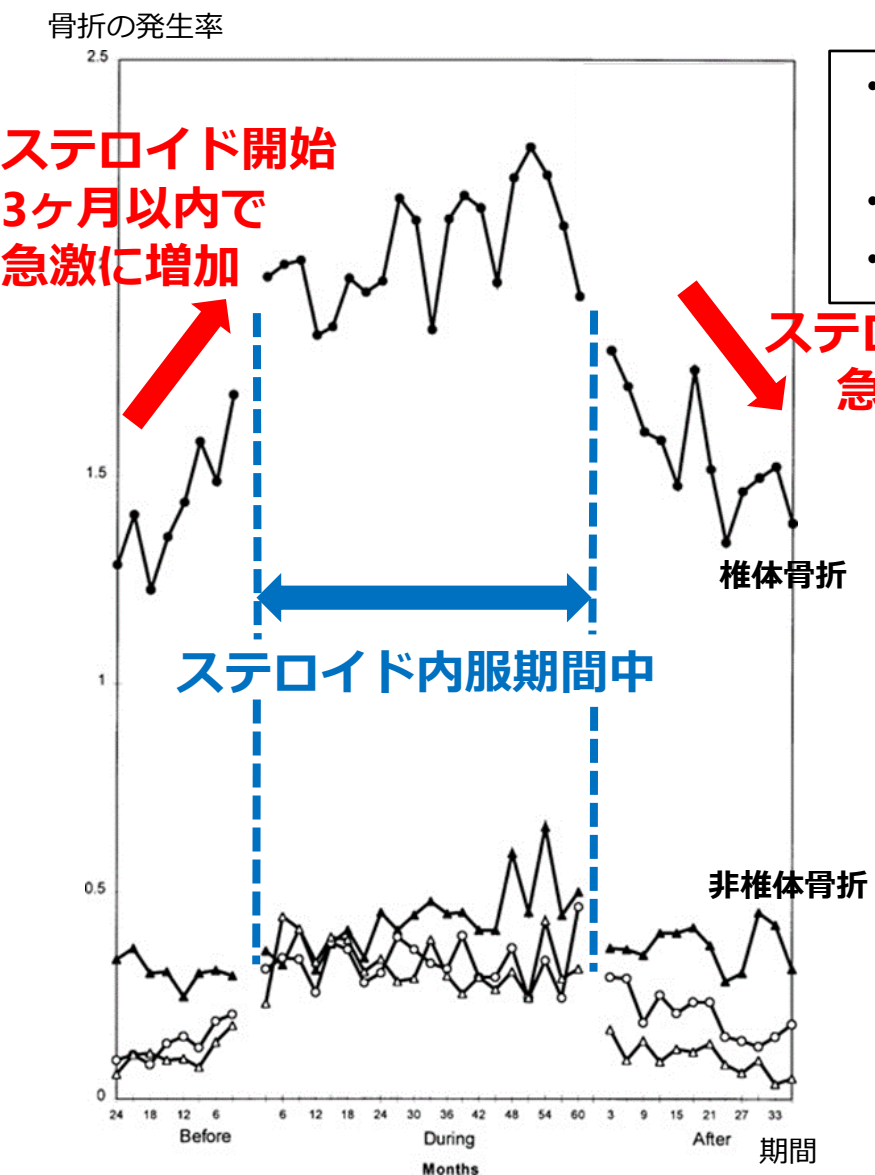
CQ① :

日本のガイドラインでは経口ステロイドを3ヶ月以上内服中 or 内服予定の患者をrisk評価・治療対象としているが、短期間高用量の場合などは必要ない？

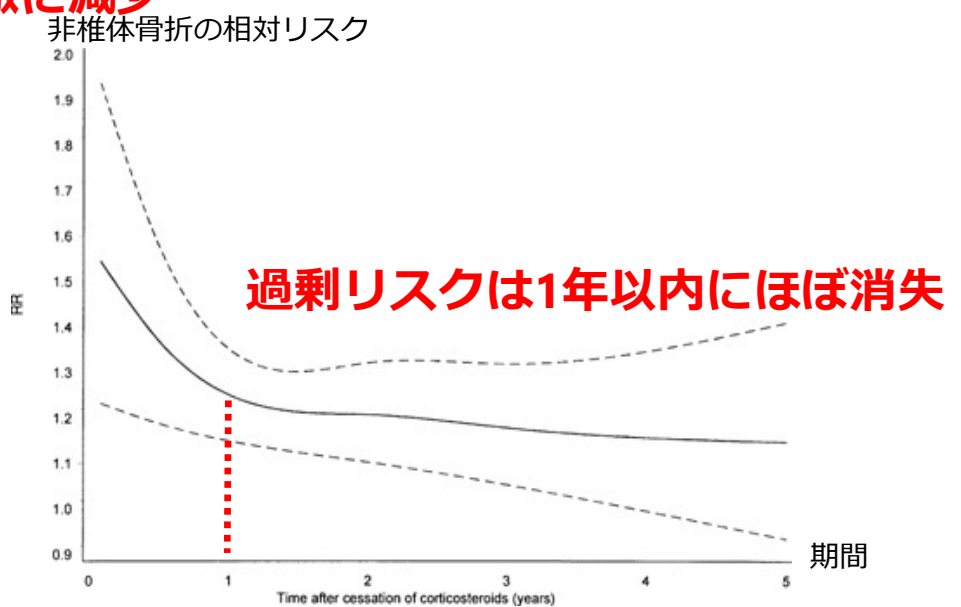
CQ2 :

ステロイド治療が終わった後は、骨粗鬆症予防はいつまで継続すればよい？

ステロイド投与終了後の骨折の発生リスク



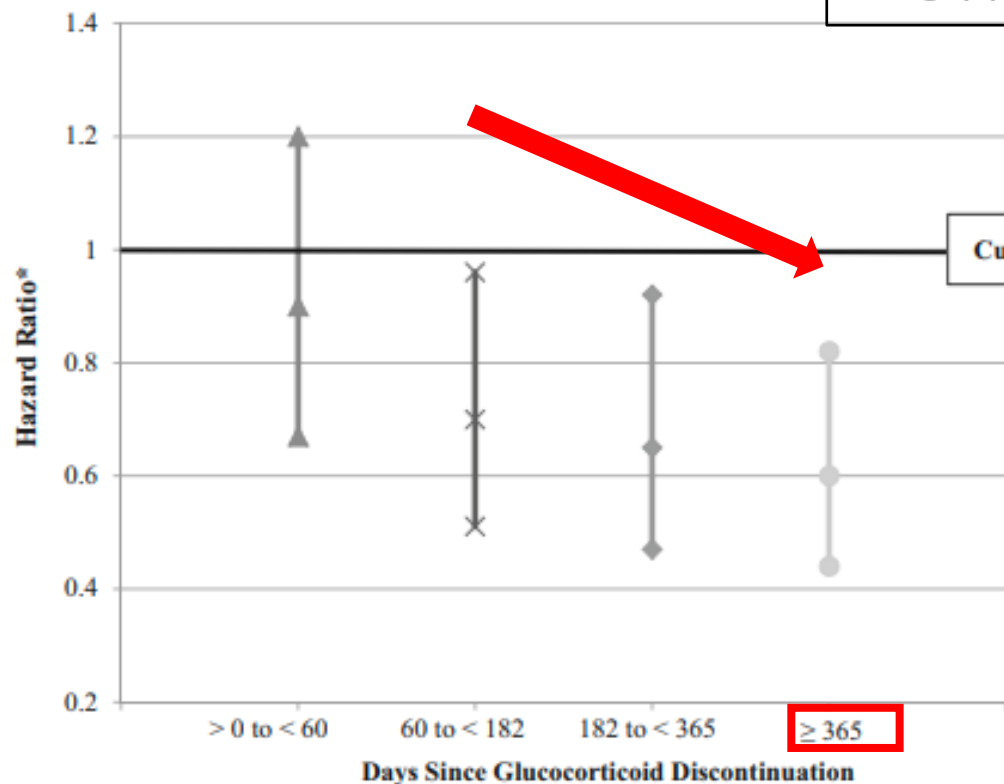
- ・ 18歳以上のステロイド使用者において、骨折リスクを対照者と比較したコホート研究
- ・ 患者の平均年齢は56-57歳で58.6%が女性
- ・ 最も多い治療適応は呼吸器疾患（40%）



ステロイド中止後の非椎体骨折の相対リスク
※椎体、股関節、上肢はサンプルサイズが小さく解析できず

ステロイド投与終了からの期間と骨折発生リスク

- 関節リウマチに対しステロイド治療を行った患者の骨折リスクの後ろ向きコホート
- 患者の平均年齢は49-50歳、3/4が女性



- ステロイド中止後、骨折の発症率は経時的に大幅に減少した。
- 中止後12ヶ月までに非ステロイド使用者と同レベルまで骨折リスクは低下した。

Fig. 2 Risk of osteoporosis-related fracture by time since glucocorticoid discontinuation

A Balasubramanian et al ,Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. Osteoporos Int. 2016 Nov;27(11):3239-3249.

CQ 2 のまとめ

- 治療薬をステロイド中止後 具体的にどれくらいの期間継続するかはまだ一定の見解はない。
- ただステロイド**投与終了と同時に**骨折リスクは低下し、ステロイド終了後、**約1年**で非投与群と骨折リスクは同等になるとする報告が多い。

Take Home Message

- ステロイド性骨粗鬆症について知り、予防を考える。
- 高用量ステロイドを使用する患者はrisk評価をした上で、早期に(3ヶ月を待たずに)予防を検討してもよい可能性がある。
- 骨粗鬆症予防薬はステロイド中止後1年を目処に中止するのが妥当と考えられる。