

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤はステロイド薬など複数あり、種々の疾患の治療薬として使われている。したがって、このような薬剤の処方にあたり、必要に応じ、骨粗鬆症をきたしうる可能性についても説明することが望ましい。

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤を処方する診療科は内科、神経内科、脳外科、外科、小児科、産科・婦人科、眼科、耳鼻科、麻酔科、精神科などあらゆる診療科に及んでおり、各科と綿密に連絡をとりつつ、診療にあたる必要がある^{26) ~29)}。

8. 引用文献・参考資料

- 1) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
- 2) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1383-9.
- 3) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-89.
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（代表 折茂 肇）編：骨粗鬆症による骨折の危険因子。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン。東京：ライフサイエンス出版；2006。 p34-5.
- 5) Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001 ;16:97-103.
- 6) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症診断 臨床像—身長低下・脊椎変形—. *日本臨床* 2006 ; 64 : 1610-1614.
- 7) 黒木康雄、河野誠司、苅田典生、高井豊、梶川道子、梶博史 他. ステロイド療法開始後早期の骨代謝マーカーへの影響についての縦断的検討. *Osteoporosis Jpn* 2005;13: 386-390.
- 8) Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial

- and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures.
Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc* 2000 ;75:888-96.
- 9) Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999 ;14:1061-6.
 - 10) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. 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.
 - 11) Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.
 - 12) Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
 - 13) Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996 ;313:344-6.
 - 14) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996 ;39:1791-801.
 - 15) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, 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* 2005;23:105-109.
 - 16) Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-387.
 - 17) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
 - 18) Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-2318.
 - 19) Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, 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* 2000; 15:1006-1013.
 - 20) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, 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* 2001; 44:202-211.
 - 21) Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J*

- Rheumatol 2003; 30: 2673-2679.
- 22) Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2004; 31:163-166.
- 23) 中山久徳, 萩原 太, 當麻重人: 関節リウマチ患者における薬物療法の効果 (薬剤介入前向き試験 36 ヶ月成績). *Osteoporosis Jpn* 2007; 15:13-18.
- 24) De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. 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* 2004; 15:589-602.
- 25) 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* 2003; 11:11-14.
- 26) WHO report technical report 921 Prevention and management of osteoporosis 2003
- 27) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版) 日本骨代謝学会雑誌 2001;18:76-82.
- 28) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 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 (2004年度版) *Osteoporosis Japan* 2004;12:191-238.
- 29) Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al . Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:118-124.

続発性骨粗鬆症（薬物性）についての補足

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2006年版）では続発性骨粗鬆症を起こす代表的疾患の中に、薬物性として、経口副腎皮質ステロイド薬以外に6種類の薬剤が記載されている。これらの薬剤に関する骨折を起こす頻度やその治療法についての臨床研究は進んでおらず、今後の研究が待たれる分野である。また、これらの医薬品添付文書副作用の項には、骨粗鬆症をきたす原因疾患にもつながる症状の記載があるものの、現時点では骨粗鬆症をきたす可能性が高い順にA、B、Cに分類して考えることができる（2007年3月）。

なお、Gn-RH製剤、LH-RH誘導体の添付文書には、「脊椎圧迫が見られることがある」と記載されており、長期投与する場合には注意を要する。

分類	医薬品	添付文書 副作用の項の記載状況（その他の副作用）
A	①メトトレキサート	重大な副作用の項 : 骨粗鬆症
	②ヘパリン製剤	副作用 長期投与 : 骨粗鬆症
B	③ワルファリン	その他の副作用 その他 : 抗甲状腺作用
	④抗てんかん剤 フェニトイン、フェノバル ビタール、プリミドン カルバマゼピン	その他の副作用 骨・歯 : クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全 その他 : 血清T ₄ 値等の異常
	ゾニサミド、バルプロ酸ナ トリウム、ガバペンチン	その他の副作用 筋・骨格系 : 関節痛 内分泌系 : T ₄ 値の低下、骨軟化症、血清Caの低下 その他の副作用 : 血清カルシウム (Ca) の低下 : 副作用に関連の記載なし
C	⑤リチウム製剤	その他の副作用 内分泌系 : 甲状腺機能異常
	⑥タモキシフェン	その他の副作用 その他 : 骨痛

A群

①メトトレキサート（MTX）製剤の医薬品添付文書には「骨粗鬆症（頻度不明）」が記載されているため、骨塩量減少等に注意が必要である。この背景には大量MTX投与による骨形成低下や経口副腎皮質ステロイド薬との併用あるいは患者が種々の危険因子を有していたことなどが考えられている。ただし、リウマチ疾患の適用で用いられるMTX投与量での骨粗鬆症の報告はない^{1) 2) 3)}。

②ヘパリン製剤の医薬品添付文書には長期投与の場合に骨粗鬆症（骨量減少）への注意が喚起されている。経口副腎皮質ステロイド薬との併用あるいは長期に安静臥床となる場合など骨量減少の危険因子を有する場合には骨粗鬆症の予防が必要である⁵⁾。

B群

③ワルファリンの医薬品添付文書には抗甲状腺作用が記載されているが、臨床的に骨量減少を生じるか否かが十分評価されているとはいえない。

しかし、長期投与中の高齢者の骨粗鬆症関連骨折の発生リスクは、ワルファリン非投与群に比べて骨折が多い（オッズ比 1.25 95%信頼区間 1.06-1.48）との報告があり、注意を要する^{7) 8)}。この背景として、1年以上服用の男性（OR, 1.63; CI, 1.26-2.10）と女性（OR, 1.05; CI, 0.88-1.26）の間に有意な性差（ $p=0.01$ ）があることが明確に

されている。

④抗てんかん薬投与においては複数の抗てんかん薬を併用することが多く、骨粗鬆症との関連性があるとされている。特に、フェニトイン、フェノバルビタールでは肝ミクロゾーム酵素の誘導を起こし、この酵素によりビタミンDが不活性型に変化し、活性型ビタミンDの低下が血清カルシウムの低下を引き起こしてクル病、骨軟化症が起こることが知られている。抗てんかん薬投与時に血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼのうち2項目の異常が認められる場合には骨密度の測定を要する⁹⁾
¹⁰⁾。

C群

⑤炭酸リチウムによる副甲状腺機能亢進は知られているが、骨密度が著しく減少することは報告されていない。リチウムを長期間投与する場合には血清カルシウム、リン値の測定を定期的に行う必要がある^{11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18)}。

⑥タモキシフェンは、抗エストロゲン剤として分類されたが、各標的組織によりエストロゲン作用を発揮する部分と、抗エストロゲン作用を発揮する部分が認められるため、選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (selective estrogen receptor modulators : SERMs) の名称で呼ばれることがある。閉経後では骨に対してエストロゲン作用があり、閉経前では骨塩量を低下させることが知られている。

タモキシフェンを閉経前女性に投与する場合には、骨量減少の予防が必要である^{19) ~ 25)}。

(参考文献)

- 1) Osteoporotic fractures secondary to methotrexate of acute leukemia in remission. *Cancer* 25(3)580-585,1970
- 2) 寛解導入直後に著明な骨粗鬆症をきたした急性リンパ性白血病の1例. *日小児血液会誌* 9(5)386-390,1995
- 3) リウマトレックス適正使用情報 vol. 12、2007年1月
- 4) Heparin therapy and bone fracture. *Lancet* 340,1098,1992
- 5) 不育症妊婦に対するヘパリン療法と骨量変化. *産婦人科の実際*,54(4),2005
- 6) 骨への影響、Warfarin 適正使用情報 第3版 エーザイ(株) p167 2006年
- 7) Warfarin Use and Risk for Osteoporosis in Elderly Women. *Ann.Intern.Med.*,128(10),1998
- 8) Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin. *Arch.Intern.Med.*,166 Jan,2006
- 9) 抗てんかん薬服用患者の骨塩密度. *精神医学* 34 (7)、1992
- 10) 抗てんかん薬を服用中のでんかん患者における骨塩量. *精神医学* 31 (6)、1989
- 11) 原発性副甲状腺機能亢進症における骨病変. *日本臨床* 60 (sup3) ,443-450,2002
- 12) リチウム投与中の躁うつ病患者に発症した副甲状腺近傍亢進症. *Med.Pract.*16(3):491,1999
- 13) Lithium Carbonate Therapy is not a Risk Factor for Osteoporosis. *Horm Metab Res*,30,1998
- 14) 内科診療5年間の進歩 副甲状腺機能亢進症. *診断と治療*,71:739-746,1983
- 15) 原発性、続発性副甲状腺機能亢進症. *The bone*,10:129-135,1996
- 16) 各種の原因による高カルシウム血症. *ホルモンと臨床*,41:677-683,1993

- 17) リチウム投与に関連した上皮小体機能亢進症の 1 手術例. 日臨外医学会誌、53: 2917-2920,1992
- 18) 炭酸リチウム長期投与患者にみられた腎不全、副甲状腺機能亢進症の 1 例. 日本内科学会 関東地方会 第 481 回予稿集、2000
- 19) 術後ホルモン療法と骨粗鬆症. 別冊医学の歩み：乳腺疾患-State of arts. 医歯薬出版
- 20) Tamoxifen and Bone Metabolism in Postmenopausal Low-Risk Breast Cancer Patients J.clin.Oncol.,12,992-997,1994
- 21) Results of the ATAC(Arimidex,Tamoxifen,Alone or in Combination)trial completion of 5years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365,2005
- 22) 抗エストロゲン剤. ホルモンと臨床.52：679-684,2004
- 23) ホルモン療法. 薬局、57：413-421,2006
- 24) 術後ホルモン療法で副作用が出現した場合の薬剤選択. 乳癌診療ガイドライン 2004 年版、金原出版
- 25) Capter 48. Evaluation of postmenopausal osteoporosis American society for bone and mineral reseach,2006

アロマターゼ阻害薬、糖尿病治療薬*、SSRI の添付文書一部抜粋より

分類	医薬品	添付文書 副作用の項の記載状況（その他の副作用）
ア ロ マ タ ー ゼ 阻 害 薬	2007年3月添付文書改定による共通の記載	重要な基本的注意 ：本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。
	①塩酸ファドロゾール	副作用の項：記載なし
	②アナストロゾール	その他の副作用の項 筋・骨格系：1%未満 関節痛、硬直 頻度不明 骨粗鬆症、骨折
	③エキセメスタン ④レトロゾール	その他の副作用の項 その他：頻度不明 骨折、骨粗鬆症 その他の副作用の項 筋骨格系障害： 頻度不明 骨痛、骨折、骨粗鬆症 1%～5%未満 関節痛、筋痛 1%未満 関節硬直、背部痛、関節炎
糖 尿 病 治 療 薬	インスリン抵抗性改善薬 ⑤ピオグリタゾン	副作用の項：記載なし
	⑥塩酸メトホルミン インスリン分泌促進薬 ⑦グリメピリド	副作用の項：記載なし
S S R I	⑧パロキセチン	副作用の項：記載なし
	⑨フルボキサミン	その他の副作用 その他：頻度不明 関節痛、筋肉痛、骨痛

【参考】SNRI：ミルナシプラン その他の副作用 その他：0.1～5%未満 関節痛

*）FDA Patient Safety News：May 2007に記載の医薬品

アロマトラーゼ阻害薬

アロマトラーゼは、コレステロールからエストロゲンを合成する最終段階の律速酵素で、乳癌組織もしくは腫瘍周辺の脂肪組織内でアロマトラーゼ活性が高いことが知られており、エストロゲン依存性乳癌の増殖に関わっている。近年、乳癌に対する化学療法の中心的薬剤となりつつあるが、エストロゲン値を減少させることにより骨量減少から骨粗鬆症を発症する可能性があり、米国臨床癌学会によるアロマトラーゼ阻害薬使用時の骨密度による管理ガイドラインが提唱されている*。
*Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol.21:4042-4057(2003)

糖尿病治療薬： **ピオグリタゾン** (rosiglitazone) インスリン抵抗性改善薬といわれるもので、分泌されたインスリンの組織における糖利用作用を高めることによって、高血糖症を改善する。適応は2型糖尿病で、とくに食事療法、運動療法、スルホニル尿素 (SU) 薬や α -グルコシダーゼ阻害薬で十分コントロールできない患者に用いる。女性において、四肢末梢（前腕、手関節、手、脛骨、腓骨、足関節、足）の骨折が増加するとの注意喚起がFDAよりなされた**。

**）FDA Patient Safety News : May 2007

SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitors)

SSRI は、シナプスにおけるセロトニンの再取り込みを抑制することでうつ症状を改善する薬で抗うつ薬の一種である。うつ状態にある人はシナプスにおけるセロトニンの濃度が低すぎるため、セロトニン受容体にセロトニンが作用しにくい状態となっている。SSRI はセロトニンを放出するシナプスのセロトニントランスポーターに選択的に作用し、セロトニン再取り込みを阻害する。海外で、50歳以上の患者に対する連日投与は臨床的脆弱性骨折を2倍に増加させると報告された***。

***:Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med. 167:188-194(2007)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	骨粗鬆症	プレドニゾロン	6
		シクロスポリン	4
		酢酸ブセレリン	1
		コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	1
		カベルゴリン	1
		ベタメタゾン	1
		ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	1
		ミコフェノール酸モフェチル	1
		メチルプレドニゾロン	1
			合 計

平成19年度	骨粗鬆症	プレドニゾロン	8
		酢酸コルチゾン	1
		コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	1
		コハク酸プレドニゾロンナトリウム	1
		シクロスポリン	1
		シクロホスファミド	1
		バルプロ酸ナトリウム	1
		アナストロゾール	1
		プロピオン酸クロベタゾール	1
		リドカイン	1
		ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	1
		合 計	18

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「骨粗鬆症」の表現を含む PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

なお、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現在「骨粗鬆症」に相当する SMQ は提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症	Osteoporosis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ステロイド誘発性骨粗鬆症 骨脆弱 骨粗鬆症、詳細不明 骨粗鬆症 NOS 骨粗鬆軟化症 特発性骨粗鬆症 廃用性骨粗鬆症	Osteoporosis steroid-induced Bone fragile Osteoporosis, unspecified Osteoporosis NOS Osteoporomalacia Idiopathic osteoporosis Disuse osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症性骨折	Osteoporotic fracture
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 骨折を伴う骨粗鬆症 骨粗鬆症性骨折	Osteoporosis with fracture Osteoporotic fracture
○PT：基本語 (Preferred Term) 老人性骨粗鬆症	Senile osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 閉経後骨粗鬆症	Osteoporosis postmenopausal
○PT：基本語 (Preferred Term) 頭蓋限局性骨粗鬆症	Osteoporosis circumscripta cranii
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) シュレル病	Schuller's disease
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症予防	Osteoporosis prophylaxis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 閉経後骨粗鬆症の予防	Prophylaxis against postmenopausal osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症・偽性神経膠腫症候群	Osteoporosis-pseudoglioma syndrome
○PT：基本語 (Preferred Term) 外傷後骨粗鬆症	Post-traumatic osteoporosis