

B. 医療関係者の皆様へ

医薬品によって起こる骨粗鬆症の原因として最も頻度が高いのは副腎皮質ステロイド（以下経口ステロイド）である。他の医薬品としては、性ホルモン低下療法薬（タモキシフェン、LHRH アゴニスト、アロマターゼ阻害薬）、抗糖尿病薬（チアゾリジン薬）、抗てんかん薬、メトトレキサート、ヘパリン製剤、ワルファリン、性腺刺激ホルモン (GnRH) 作動薬、リチウム製剤などがあるが、これらの中では、性ホルモン低下療法薬が重要である。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

経口ステロイド服用開始後、数カ月で約 10%の骨量減少を生じる。骨量減少だけで自覚症状はないが、骨折（多くは椎体骨折）を生じた場合は重度の腰背部痛を自覚する。椎体骨折リスクは服用開始後 3~6 カ月で最大となり、以後プラトーとなる¹⁾。

プレドニゾン換算で 2.5mg/日未満の服用でも椎体骨折リスクは 1.55 倍となり、7.5mg/日以上では 5 倍以上になる²⁾。

LHRH アゴニスト投与により 2 年間で 5.0%腰椎骨密度が低下する³⁾。アロマターゼ阻害薬は 5 年間の投与で腰椎 6.1%、大腿骨 7.2%骨密度が低下する⁴⁾。

(2) 患者側のリスク

基礎疾患として糖尿病、重症肝疾患、胃切除、関節リウマチ、両側卵巣摘除、閉経などの既往がある場合には、医薬品による骨粗鬆症の程度がより悪化する可能性がある。世界保健機関 (WHO) は、骨折のリスク因子として、高齢、低骨密度、小さな体格、ステロイド使用、両親の大腿骨近位部骨折の既往、骨粗鬆症性骨折の既往、喫煙、過剰なアルコール摂取、関節リウマチをあげており⁵⁾、このような因子をもつ場合には注意が必要である。

骨折危険因子を表 1 に示す。

表 1 . 骨折の危険因子

リスク因子	相対リスク
低骨密度	骨密度 1SD 低下で 1.5 倍
既存骨折	既存椎体骨折がある場合、椎体骨折の相対リスクは 4 倍
喫煙	1.25 倍

飲酒	1日2単位*注以上で1.23倍
ステロイド薬使用	骨粗鬆症性骨折2.63-1.71倍
骨折家族歴	親の大腿骨頸部骨折：大腿骨頸部骨折2.3倍
運動	大腿骨近位部骨折リスク 20~40%抑制
体重, BMI	大腿骨近位部骨折では, BMIが低いと骨折リスク増加
カルシウム摂取	カルシウム補助薬：有意な抑制効果を認めない

*注：アルコール1単位は日本酒1合相当
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版より改変⁶⁾

(3) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

椎体骨折を起こした場合、腰背部痛を自覚する。椎体骨折を生じても自覚症状がない場合もある。激しい咳嗽により肋骨骨折を生じることがあるが、誘因なく肋骨骨折を生じることがある。大腿骨近位部や骨盤（恥骨など）の骨折の場合は、鼠径部痛や臀部痛を訴える。身長短縮は椎体骨折の指標となる^{7) 8)}。

(4) 早期発見に必要な検査と実施時期

骨粗鬆症を誘発する薬剤服用開始前あるいは開始後早期に胸椎・腰椎 X線写真撮影と骨密度測定を行っておくことが必要である（ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療については図3を参照）。胸椎・腰椎 X線撮影と骨密度測定は6ヵ月から1年ごとに行うことが必要である。骨代謝マーカーの測定は、骨代謝回転を把握する上で有用である⁹⁾。

2. 副作用の概要

ステロイド性骨粗鬆症とは、経口ステロイドによる骨代謝系への直接または間接作用により骨粗鬆症が生じ、骨折が生じやすくなる状態である。骨折が生じる部位により関連した部位に疼痛、神経麻痺症状など多彩な症状を呈する。

① 自覚的症状

原則的に骨折が生じなければ自覚症状は乏しい。骨粗鬆症性の骨折は一般的に軽微な外傷により生じるが、骨の脆弱性が特に著しい場合には、外傷がなくとも骨折を生じる場合がある（体幹荷重や通常歩行のみによる慢性的な負荷がかかった場合や筋の強力な緊張がかかった場合など）。骨折部の疼痛は安静時よりも運動時に強い。骨粗鬆症による骨折は海綿骨が豊富な部位に生じやすいため、脊椎椎体と四肢長管骨の骨幹端部が好発部位である。また、骨折は肋骨にも好発する。骨折が治癒しても変形を残す場合には持続的な疼痛などの症状が生じることがある。

脊椎椎体骨折による症状：腰背部痛（骨折による急性の疼痛と、骨折後に残存する椎体変形に由来する脊柱変形により生じる慢性の疼痛）のほか、骨折椎体高位の神経支配域の放散痛（体側部痛）や殿部痛を伴う場合がある。脊柱管内への骨片の突出が大きければ下肢の筋力低下や知覚障害、膀胱直腸障害などの神経麻痺症状を生じる。骨折が治癒せずに偽関節を生じると、不安定性による遅発性の脊髄麻痺を生じることがある。また、椎体骨折や脊柱変形に伴い身長が低下する。50歳以後で2cm以上、若い頃から4cm以上身長が低下した場合には椎体骨折が生じている可能性がある⁸⁾¹⁰⁾。

四肢の骨折による症状：骨折部の疼痛、腫脹、変形などが生じる。下肢骨骨折の場合は歩行困難または不能となる。

② 他覚的症状

脊椎椎体骨折による所見：骨折椎体棘突起の圧痛・叩打痛や傍脊柱筋の圧痛が生じる。骨折椎体を中心とした脊柱後弯の増強（脊柱後弯変形）が観察される。脊柱の前後屈運動により骨折部に疼痛が誘発される。麻痺が生じていれば下肢の筋力低下や知覚鈍麻、膀胱直腸障害、下肢深部腱反射の異常（脊髄レベルでは亢進、脊髄円錐レベルでは亢進または低下、馬尾レベルでは低下）がみられる。

四肢の骨折による所見：骨折部の圧痛、腫脹、変形などがみられる（長管骨の骨幹端部に多い）。

③ 臨床検査値

血清カルシウム値、リン値は正常範囲内である。血清アルカリフォスファターゼは正常または軽度高値（基準値の1.5倍程度以内）である。骨形成マーカーとして、血清骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）やI型プロコラーゲン-N-テロペプチド（P1NP）が経口ステロイドの投与後比較的早期より低下する。P1NPはBAPよりも骨形成の早期をより鋭敏に反映するため、測定値の変化が早くダイナミックである¹¹⁾。骨吸収マーカーとしては、血清ならびに尿中のI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）、尿中デオキシピリジノリン（DPD）、血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b（TRACP-5b）があり、これらのマーカーは経口ステロイドの投与一定期間の後、上昇することが多い。

④ 画像検査所見

疼痛を有する部位の単純X線写真によって骨折が確認できる。ただし初診時には変形が明らかでないため、骨折と判定できない場合もある。

経過とともに変形などの所見が明確となり、骨折が判明する場合もあるため、症状が続く場合には再度の X 線撮影が必要である（特に椎体骨折の場合）。MRI は椎体の変形がなくとも髄内の輝度変化（T1 低輝度、T2 高輝度）から早期に新鮮椎体骨折の有無を判定でき有用である。

⑤ 骨密度変化

ステロイド開始後の骨量減少率は初めの数ヵ月間は 8~12% と高く、その後は 2~4%/年の割合で減少する。この減少率はステロイドの用量の高低とも関連すると言われている¹²⁾。しかし、ステロイド骨粗鬆症における骨折リスクの上昇は、骨密度低下が起こる前に起きることが知られており¹³⁾、原発性骨粗鬆症に比べて骨密度からみた骨折閾値が高いことが示されている。

⑥ 病理検査所見

ステロイド性骨粗鬆症では、海綿骨組織中の骨芽細胞数の減少に伴い骨梁の幅が徐々に減少する。初期には骨梁構造は比較的保たれているが、進行すると骨梁構造の破綻が生じる。骨組織の動態を観察するために行う骨形態計測では、骨形成のパラメーターである類骨幅、骨石灰化速度、骨形成率などが低下し、破骨細胞による骨吸収が行われた跡を示す骨浸食（吸収）面が増加する⁷⁾（ただし、通常はステロイド性骨粗鬆症の診断のためだけの理由で骨組織生検を行うことはない）。

⑦ 発生機序

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序には、骨芽細胞などの骨形成系細胞への抑制を主体とする骨代謝系への直接作用と、内分泌系などを介した間接作用がある（図 1）。

骨代謝系への直接作用：

経口ステロイドの骨代謝系への直接作用の主因は、間葉系幹細胞から骨形成系細胞（骨芽細胞前駆細胞など）への分化を抑制し、さらに骨芽細胞と骨細胞のアポトーシスを促進することである¹⁴⁾¹⁵⁾。また、経口ステロイドは破骨細胞のアポトーシスを抑制し、破骨細胞の寿命を延長させる¹⁶⁾。結果として、骨組織において骨形成は著しく抑制されるとともに骨吸収は促進されるため、骨量は次第に減少し、骨粗鬆症を発症する。

内分泌系などを介した間接作用：

経口ステロイドは性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の産生を抑制し、それに伴い黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）を減少させる。その結果、性ホルモン（エストロゲンやテストステロンなど）の分泌抑制を引き起こし、骨粗鬆症を誘発する¹⁷⁾。また、下垂体で

の成長ホルモン（GH）の産生を抑制することにより全身性および局所のインスリン様成長因子（IGF-I）の産生を減少させる。さらに、腸管からのカルシウムの吸収の低下と腎尿細管からのカルシウム再吸収の抑制に起因する二次性の上皮小体機能亢進症を誘発する。

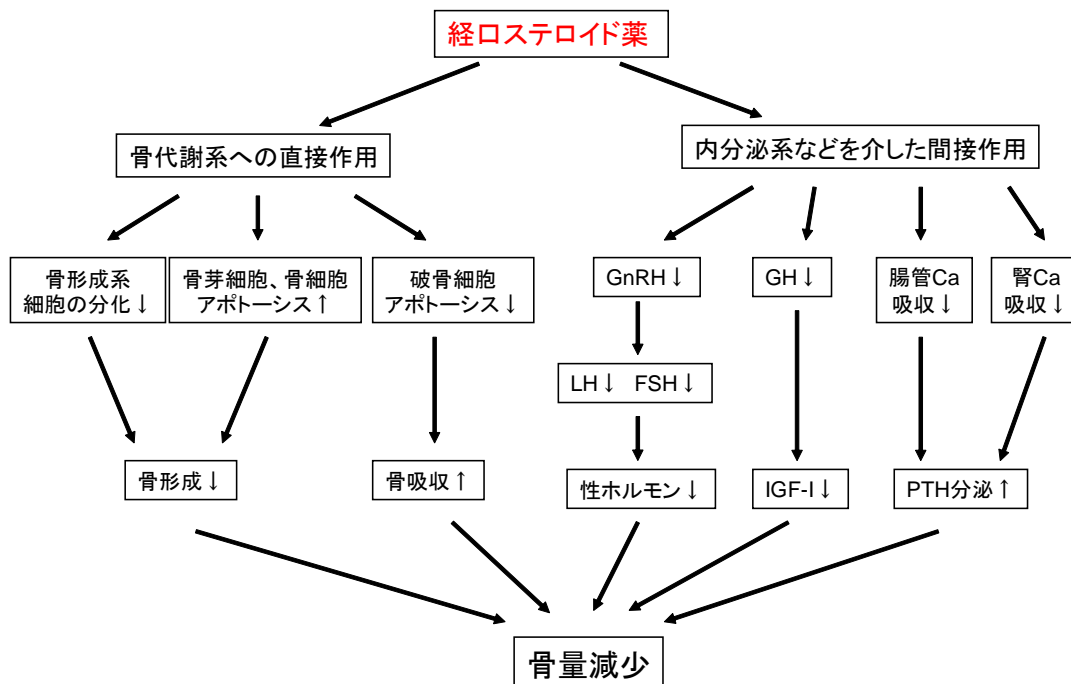


図1. ステロイド性骨粗鬆症の発生機序

⑧ 副作用発現頻度（副作用報告数）

米国では 2000 万人の骨粗鬆症患者のうち 20%がステロイド性で、ステロイド長期使用患者の約半数に骨折を生じると推定されている。英国では全人口の 0.5%が経口ステロイドによる治療を受けているが、そのうち 14%しか骨粗鬆症の予防または治療を受けていなかったという報告がある。^{18) 19)}

3. 副作用の判別基準（判別方法）

ステロイド性骨粗鬆症は骨脆弱性により骨折のリスクが増大する経口ステロイドの副作用である。無症状であっても骨折のリスクが高い症例や、骨密度が正常であっても骨折を来す症例も多いため、現時点で明確な診断基準はない。同様に、性ホルモン低下療法にともなう骨粗鬆症や、その他の薬剤による骨粗鬆症においても、特有の診断基準は存在しない。

ただし、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

版では、「経口ステロイドを3ヵ月以上使用中あるいは使用予定の患者」に対しては、既存骨折、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度により骨折リスクをスコア化することにより、薬物療法を介入すべき基準が示されている（5. 治療方法の図3参照）²⁰⁾。

既存骨折の有無を判定する際の脆弱性骨折の定義は、原発性骨粗鬆症の診断基準（1996、2000、2012年、日本骨代謝学会）のそれと同様である。すなわち、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折であり、脊椎椎体、大腿骨近位、上腕骨近位、橈骨遠位などが好発部位であるが、ステロイド性骨粗鬆症においては、特に脊椎椎体骨折の頻度が高く、多椎体に及ぶことが多い。他にも肋骨骨折、足部・足関節骨折が多いことが知られている。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

ステロイドや性ホルモン低下療法治療薬などの薬物による骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症の一種であるため、骨脆弱性を来すという観点では、原発性骨粗鬆症をはじめ、他のあらゆる低骨量をきたす疾患（図2）との判別が必要である。また、骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患（表2）との判別も必要となる。さらに、原発性骨粗鬆症は加齢変化に伴い進行するものであることから、高齢者の続発性骨粗鬆症では、原発性骨粗鬆症の要素が加味されている場合も多いことに注意する。

したがって、ステロイドや性ホルモン低下療法治療薬などの薬物由来の続発性骨粗鬆症の診断を進める場合には、常にこれらの判別すべき疾患を念頭に置く必要がある。また、骨の評価のほかに、鑑別診断のために血液・尿検査が必須である（表3）。

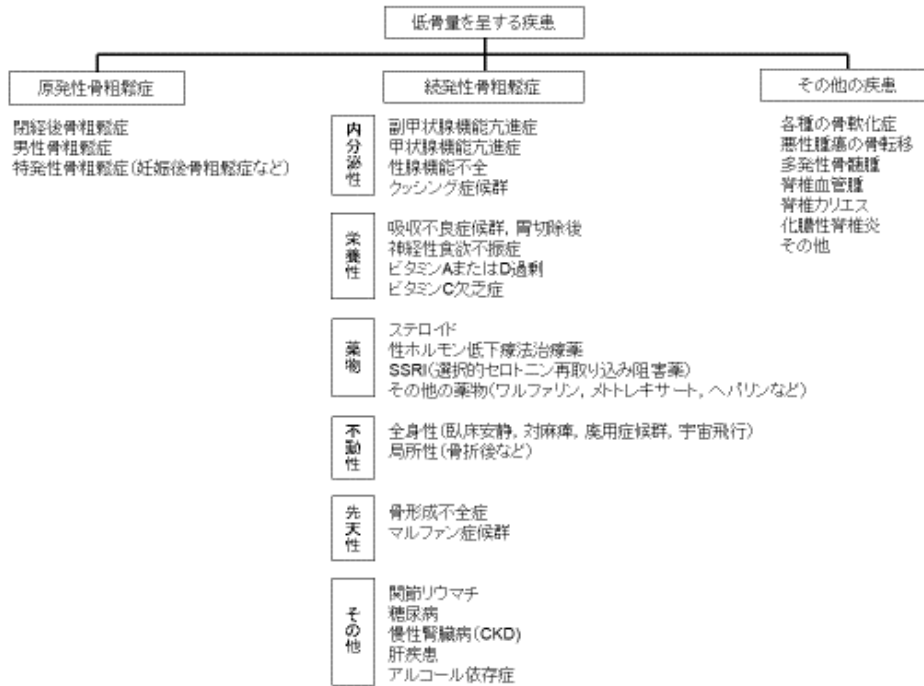


図2 低骨量を呈する疾患

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版: p. 19, 図12を引用)

表2 骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患

腰背部痛を来す疾患	骨粗鬆症性椎体骨折と鑑別が必要な疾患
腰痛症	Scheuermann病
変形性脊椎症	側弯症
脊柱管狭窄症	椎体奇形
脊椎分離症・すべり症	Schmorl結節
椎間板ヘルニア	陳旧性外傷
椎間板症	腫瘍
骨粗鬆症に伴う椎体骨折	代謝性骨疾患
内科的疾患(内臓諸臓器)	その他
炎症	
腫瘍	
外傷	
代謝性骨疾患	

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版: p. 19, 表4, 表5を改変引用)

表3 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査と原疾患との対応

検査の種類		検査結果	原疾患
血液検査	血算	正球性貧血	多発性骨髄腫
		小球性低色素性貧血	吸収不良症候群, 摂食障害など
		白血球増加	クッシング症候群, ステロイド内服(顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少)
	生化学	高カルシウム血症	原発性副甲状腺機能亢進症
		低カルシウム血症	ビタミンD欠乏症
		低リン血症	骨軟化症, ビタミンD欠乏症
		高ALP血症	原発性副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症, 骨軟化症, 骨パジェット病
		肝機能異常	肝硬変などの重症肝疾患
		低コレステロール血症	甲状腺機能亢進症
		高血糖	糖尿病, ステロイド内服
血清	CRP高値	関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患	
尿検査	一般尿検査	尿糖	糖尿病
		尿蛋白	多発性骨髄腫(患者によっては陰性)
	生化学	高カルシウム尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版:p. 35, 表10を引用)

5. 治療方法

我が国の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²⁰⁾が日本骨代謝学会によって策定されている。

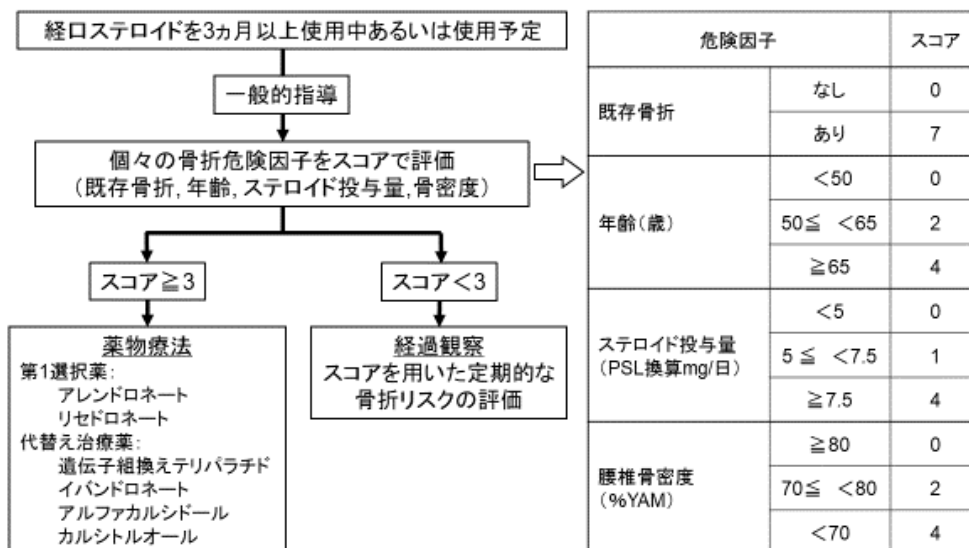


図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム

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(Suzuki Y, et al. J Bone Miner Metab 32:337-50, 2014)より改変

本ガイドラインは18歳以上の男女を対象としており、ステロイドも経口ステロイドに限っている。小児例や注射ステロイドなどについてはエビデンスがないため対象外とされた。経口ステロイド治療を行っているあるいは行う予定の患者には、ステロイドの投与量や投与期間にかかわらず一般的指導を行う。ステロイド性骨粗鬆症においても生活習慣の改善、食事栄養指導、運動療法は重要であり、原発性骨粗鬆症に準じて指導する⁶⁾。経口ステロイドを3ヵ月以上使用中または使用予定の場合で、4つの骨折危険因子をスコアで評価して合計のスコアが3点以上の場合には薬物治療を開始する。3点未満の場合は経過観察とされるが、スコアを用いた定期的な骨折リスクの評価と6ヵ月～1年毎の胸腰椎単純X線撮影と骨密度測定が推奨されている。

アレンドロネート、リセドロネートは無作為化比較対照試験において腰椎および大腿骨近位部の骨密度減少を抑制し椎体骨折を有意に抑制することが明らかとなっており²¹⁻²⁸⁾、その効果は一次予防および二次予防の両者で示されていることから、第一選択薬として推奨されている。イバンドロネートは二次予防臨床試験において、腰椎および大腿骨近位部の骨密度を有意に増加させ、アルファカルシドールに比し有意に椎体骨折を減少させた²⁹⁻³¹⁾。しかし、一次予防に関するデータは少数例でしかなく³²⁾、代替え治療薬とされた。遺伝子組換えテリパラチドは二次予防において、腰椎および大腿骨近位部骨密度を増加させ、椎体骨折リスクを減少させた。その効果はアレンドロネートより優れていた³³⁻³⁶⁾。しかし、一次予防のデータはなく代替え治療薬とされた。アルファカルシドール、カルシトリオールは腰椎および大腿骨近位部の骨密度減少抑制効果が臨床試験で示されている³⁷⁻³⁹⁾。椎体骨折抑制効果に関しては個々の試験では明らかでないが、複数の試験のメタ解析でプラセボやカルシウム製剤に比し有益性が示されており⁴⁰⁻⁴¹⁾、代替え治療薬とされた。その他の薬剤については有効性についてのエビデンスが乏しく推奨しないとされた。また、妊娠前、妊娠中、授乳中の女性におけるビスホスホネート製剤やその他の薬剤の安全性は確立していないため、妊娠を希望する女性に対する薬物療法についての推奨は行わないとされた。本ガイドライン発刊後に上市された薬剤としてビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸がある。リセドロネートとの直接比較試験において一次予防、二次予防ともに腰椎および大腿骨近位部骨密度の有意に強い骨密度増加効果が示されているが、両群ともに新規椎体骨折の頻度は非常に低く有意差は得られていない⁴²⁾。

性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症のうち、薬物治療開始基準が海外から示されているのは乳癌患者⁴³⁾およびアロマターゼ阻害薬使用患者⁴⁴⁾に対してであり、いずれもTスコアが-2以下の場合や2つ以上の臨床的

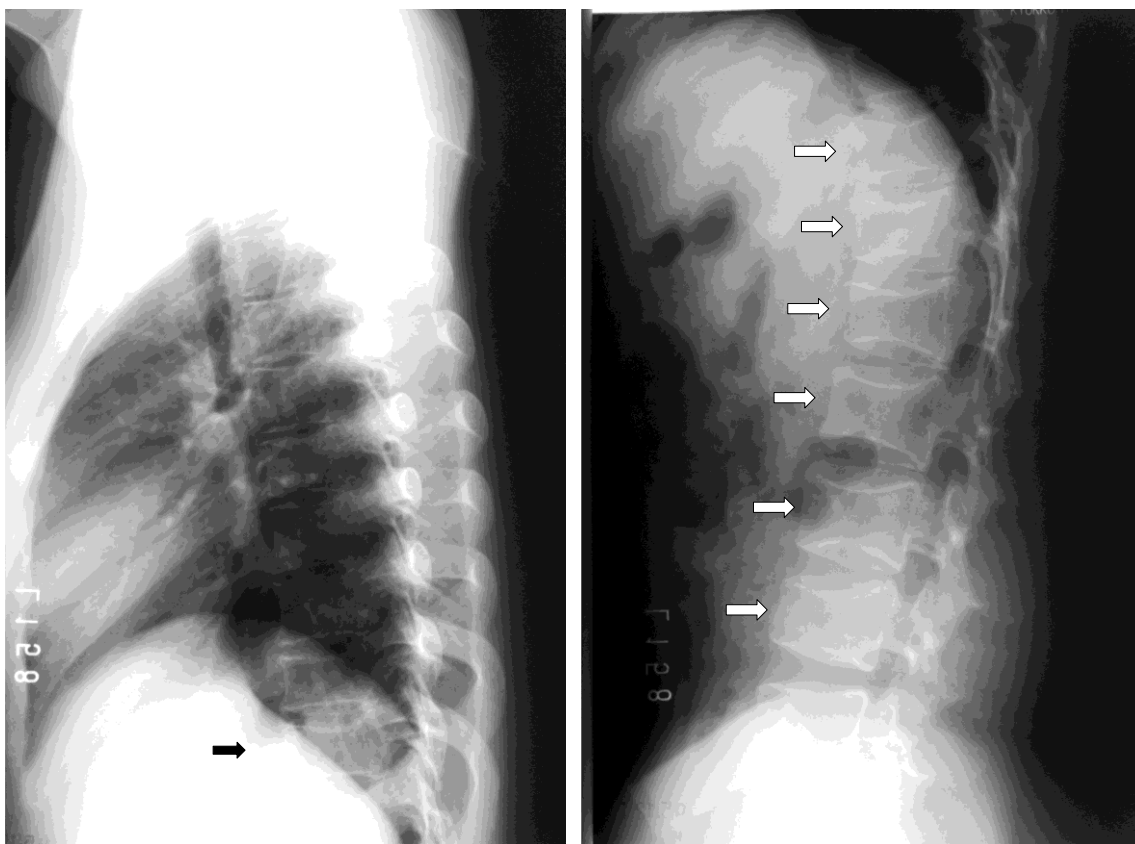
な骨折危険因子（65歳を越す、Tスコア-1.5未満、喫煙、BMI20未満、大腿骨近位部骨折の家族歴、50歳以降の既存脆弱性骨折、6ヵ月を越す経口ステロイド使用など）を有する場合とされる。前立腺癌に伴う骨粗鬆症についても同様に対処すべきであると考えられる⁴⁵⁾。

乳癌患者の化学療法による人工閉経、LHRH agonist とタモキシフェンまたはアナストロゾールの併用、アロマターゼ阻害薬使用、前立腺癌患者に対するアンドロゲン遮断療法、などによるに伴う骨密度減少については、ビスホスホネート製剤やデノスマブの有効性が確認されている。単一の試験により骨折抑制効果が確認されているのは、デノスマブのアロマターゼ阻害薬投与例における臨床骨折抑制効果⁴⁶⁾ およびアンドロゲン遮断療法例における新規椎体骨折抑制効果⁴⁷⁾ のみであるが、ビスホスホネート製剤についてもメタ解析により骨折抑制効果⁴⁸⁻⁴⁹⁾ が示されている。

その他の薬剤性骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の効果については未だ明らかとなっていない。一方、上記で述べた薬剤のうち、ビスホスホネート製剤とデノスマブに共通する問題点として稀ではあるが顎骨壊死と非定型大腿骨骨折が挙げられる。顎骨壊死については、最近我が国で骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に関するポジションペーパー⁵⁰⁾ が改訂された。また、非定型大腿骨骨折については、日本整形外科学会による診療マニュアル⁵¹⁾ が示されている。

6. 典型的症例概要

1) 症例 1



症例の説明

左：胸椎、右：腰椎側面像：多発性の脊椎椎体骨折を認める

10歳代女性。脊柱後彎変形。腰痛を伴う。

約2年前よりSLEの診断にてステロイド服用。約1年前ころから腰痛がみられた。

2) 症例 2



症例の説明

60歳代女性、153cm、43kg、閉経43歳、関節リウマチの Stage II、class 2

55歳発症の関節リウマチ例で、約4年前からプレドニゾロン 5mg/日、メトトレキサートを内服中、ビスホスホネートの内服はなし。

X線撮影（左）で、脊椎骨折なし。

骨密度(DXA) L2-4 YAM(若年成人平均値)の 80% そのまま経過を見ていた。

64歳時の腰椎 X線撮影（右）で、第3腰椎の骨折を認めた。その間、明らかな外傷なく、時々腰痛があるのみであった。

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整形外科、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⁵²⁻⁵⁵⁾。