

日本骨代謝学会

ステロイド性骨粗鬆症 10年ぶりにGL改訂

日本骨代謝学会が「ステロイド性骨粗鬆症（GIO）の管理と治療ガイドライン（GL）2014年改訂版」をまとめ、17日にドラフトを公表した。10年ぶりの改訂で、骨折の危険因子をスコア化し、それに基づいて薬物療法の開始基準を定めたことや、個々の薬剤の推奨度を3段階で示したことが特徴。同学会は同日、東京都内でプレスセミナーを開き、ステロイドを使用する医師がGIOの管理・治療を容易かつ的確に行えるとしてGLの積極的な活用を呼び掛けた。



GL改訂に携わった医師が講演

ステロイド使う医師や患者に周知

同日のプレスセミナーで田中良哉理事長（産業医科大学医学部第1内

科学講座教授）は、GL改訂の背景について説明した。

同学会は、GIOの管理と治療のGLを2004年に策定したが、骨密度測定やエックス線撮影が必要になることなどから、順守率は2割台にとどまっている。また、この10年間に国内で新たなエビデンスが蓄積されてきている。そのため、GLを改訂することにした。

田中理事長は改訂版について、「（骨折のリスクをスコアで評価できるため）骨密度測定やエックス線撮影を行わなくても『この患者には管理をした方がいい』ということが分かる」と述べ、日常診療で利用しやすいGLを目指した点を強調。その上で、「ステロイドを使う多く

の先生や患者さんに改訂版を知っていただく必要がある」とし、学会としてGLの認知・普及に力を注ぐ姿勢を示した。

続いて講演した宗圓聰・近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科教授は、GIOの病態について解説した。

主な特徴として、▽ステロイドの副作用で最も頻度が高く、全国の推定患者数は約200万人▽長期ステロイド治療を受けている患者の30～50%に骨折が起こるとの報告がある▽投与中止で骨密度は回復するが骨折リスクは数年間は回復しない—などを列挙。また、椎体、大腿骨近位部を骨折した骨粗鬆症患者は骨折していない患者に比べ、死亡の相対リスク（FIT試験、95% CI）が8.6倍、6.7倍になるとのデータを提示。「骨折をいったん起こすと確実に生命予後を悪化させる。ステロイド投与例では確実に骨折を予防できるという手段を講じないといけない」と述べた。



鈴木康夫 氏

骨折リスクを点数化して評価 薬物療法の開始基準や推奨度も

GL改訂委員会作業部会の鈴木康夫部会長（東海大学医学部内科学系リウマチ内科学教授）は、GL改訂のポイントについて解説した。医師が管理や治療を容易・的確に行えるよう、GIOによる骨折のリスクを独自にスコア化し、それに基づく薬物療法開始基準を定めたことや、個別薬剤の現時点での推奨度を示したことを特徴として挙げた。

2004年度版では、▽既存脆弱性骨折あるいは治療中新規骨折がある▽骨折はないが骨密度（%YAM）が80%未満▽骨折はなく、骨密度も80%以上だが、ステロイド投与量がプレドニゾロン換算で1日5mg以上—のいずれかに該当した場合に薬物療法の適応としていた。

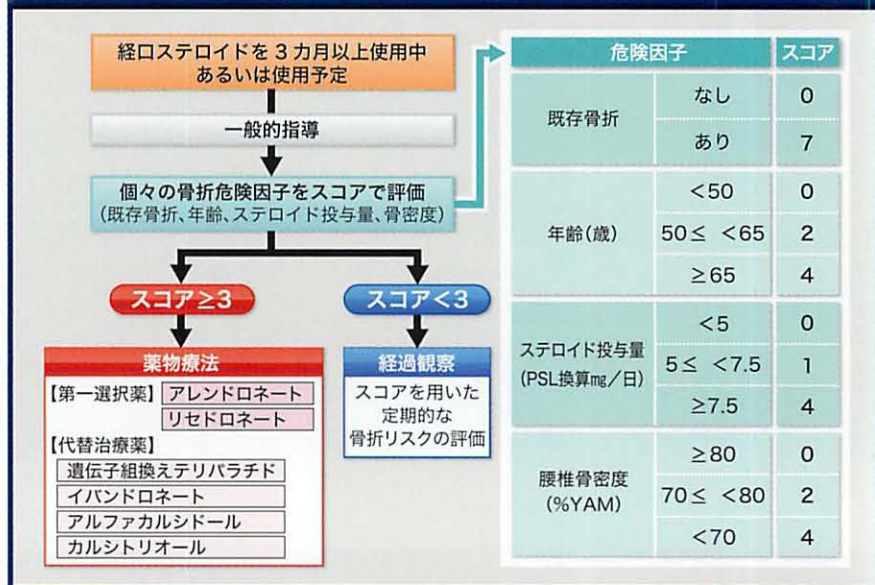
ただGIOの管理に対する認識が医師・患者ともに高くないことや、骨密度測定をしなければならないことから、GLの順守率は2割台にとどまっていた。そのため改訂に当たっては、「日常診療の中で骨密度測定を行わなくてもある程度の骨折リスクが評価でき、利用しやすいGL」にすることを基本方針に据えた。

GLの対象患者は、経口ステロイドを3カ月以上使用中か、今後使用する予定がある18歳以上の男女に設定。GIO症例に関する3つの国内コホート（903例）の解析結果や、高用量ステロイド投与時の一次予防に関する2つの国内臨床試験症例（144例）での検証結果などを踏まえて、骨折の危険因子（4項目）やスコア、薬物療法開始基準を決定。それを踏まえたGIOの管理や治療の手順を定めた【図】。

「3点以上」で薬物療法開始

具体的な手順としては、まず経口ステロイドを3カ月以上使用中か使用予定の患者に一般的指導を行ったうえで4項目の骨折危険因子について評価。トータルのスコア

【図】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)



出典: 「JBMM」 DOI 10.1007/s00774-014-0586-6

アが3点以上の場合は薬物療法を開始する。「既存骨折あり」「65歳以上」「ステロイド投与量1日7.5mg以上」「腰椎骨密度70%未満」の場合は単独で3点以上のため、いずれか一つでも該当すれば薬物療法の対象となる。

一方、トータルの点数が3点未満の場合は「経過観察」とする。

鈴木氏は改訂版について、「独自の骨折危険因子を抽出し、初めてスコア法を薬物療法開始の基準判定に導入した。種々の基礎疾患、低用量から高用量のステロイド治療、一次予防と二次予防のいずれの場合にも対応できる」と説明。さらに「低骨密度以外の危険因子がある場合に骨密度測定値が無くても治療開始の判断ができるほか、複数の危険因子の合計スコアで評価することで単一因

子では評価できない複合的なリスクを評価できる」とも述べた。

第一選択はアレンドロネートと リセドロネート

薬剤の推奨度について04年度版では、ビスホスホネート（BP）製剤を第一選択、活性型ビタミンD₃製剤とビタミンK₂製剤を第二選択としていたが、その後新たなエビデンスが蓄積されたことや新薬が複数登場したことを踏まえ、改訂版では薬剤の推奨度も変更した。

国内で骨粗鬆症治療薬として承認されている薬剤（14成分）について、国内外の無作為比較試験やそのメタ分析結果を基に、骨密度低下抑制効果、骨折予防効果、一次予防効果、二次予防効果—の4つを総合的に判

断。その結果を基に各薬剤について、「A」（第一選択）、「B」（第一選択が禁忌などで使用できない、早期不耐容あるいは第一選択の効果が不十分な場合の代替薬）、「C」（現在のところ推奨するだけの有効性に関するデータが不足）の3段階で推奨度を決めた【表】。

04年度版では同一作用機序の薬剤の推奨度は同じだったが、14年版では成分によってバラツキがある。

例えば、BP製剤（5成分）については、アレンドロネートとリセドロネートの2成分は「A」。いずれも「前向き無作為試験で腰椎骨密度、大腿骨骨密度の低下を抑制することが明らかになっており、その効果が一次予防、二次予防の両方で示されている」ことなどが理由。アレンドロネートには経口（錠剤や内用ゼリー）、点滴があるが、剤形間で推奨度に差は付けていない。

残り3成分のうちイバンドロネートは、海外で行われた二次予防臨床試験で腰椎、大腿骨骨密度を有意に増加させ、アルファカルシドールに比べ有意に椎体骨折を減少させたものの、一次予防に関するデータは少数例でしかないため「B」とした。

エチドロネートは、「腰椎骨密度、大腿骨骨密度の低下を抑制することが前向き無作為化試験で示されているが、椎体骨折の抑制効果は閉経後症例に限ったサブ解析のみで有意」、ミノドロロン酸は「GIOに関する臨床試験が行われておらず、推奨するだけのデータが無い」との理由とともに「C」となった。

遺伝子組換えテリパラチドは「代替薬」

活性型ビタミンD₃製剤（3成分）は、アルファカルシドールとカルシトリオールが「B」。いずれも「腰椎骨密度、大腿骨骨密度の減少抑制効果が臨床試験で示されている。椎

【表】薬物療法の推奨度			
製剤	薬剤名	推奨度*	剤型・容量
ビスホスホネート製剤	アレンドロネート	A	5mg/日, 35mg/週 経口, 900μg/4週 点滴
	リセドロネート	A	2.5mg/日, 17.5mg/週, 75mg/月 経口
	エチドロネート	C	200mg, 400mg, 2週間/3カ月, 間欠投与経口
	ミノドロロン酸	C	1mg/日, 50mg/4週 経口
	イバンドロネート	B	1mg/月, 静注
活性型ビタミンD ₃ 製剤	アルファカルシドール	B	0.25μg, 0.5μg, 1μg/日 経口
	カルシトリオール	B	0.25μg, 0.5μg/日 経口
	エルデカルシトール	C	0.5μg, 0.75μg/日 経口
ヒト副甲状腺ホルモン(1-34)	遺伝子組換えテリパラチド	B	20μg1日1回 皮下注
	テリパラチド酢酸塩	C	56.5μg/週1回 皮下注
ビタミンK ₂ 製剤	メナテトレノン	C	45mg/日 経口
SERM	ラロキシフェン	C	60mg/日 経口
	バゼドキシフェン	C	20mg/日 経口
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体	デノスマブ	C	60mg/6カ月, 皮下注
推奨度 A：第一選択薬として推奨する薬剤 B：第一選択薬が禁忌などで使用できない、早期不耐容である、あるいは第一選択薬の効果が不十分であるときの代替薬として使用する C：現在のところ推奨するだけの有効性に関するデータが不足している			

出典：「JBMM」DOI 10.1007/s00774-014-0586-6

体骨折抑制効果については単一試験では明らかではないが、複数の臨床試験のメタ分析で、プラセボやカルシウム製剤に比べて有益性が示されている」とした。

一方、エルデカルシトールはGIOに対する臨床試験データがなく、ステロイドによる尿中カルシウム排泄増加を助長するリスクも否定できないため、「C」に位置付けた。

ヒト副甲状腺ホルモン（1-34）製剤（2成分）では、遺伝子組換えテリパラチドは、「二次予防で腰椎骨密度、大腿骨骨密度を増加させ、椎体骨折リスクを減少。その効果はアレンドロネートより優れていた。ただ、一次予防に関する臨床データが無く、投与期間が2年間に限定されている」として「B」に分類。テリパラチド酢酸塩はGIOに関する臨床データがなく「C」となった。

ビタミンK₂製剤（1成分）は、04年度版では第二選択薬として推奨していたが、「その後有効性を検証した追加報告や無作為化比較試験での成績が無い」ことから「C」になった。

そのほか、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM、2成分）やヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤（1成分）も「有効性についてのエビデンスが乏しい」として「C」に分類した。

鈴木氏は、「薬物療法の推奨に関しては現時点でのデータから考えたので、新しいデータが追加されれば今後改訂していく予定」と付け加えた。

改訂版には、薬物療法の安全性として、ビスホスホネート関連顎骨壊死、大腿骨転子下・骨幹部の非定型骨折、妊娠を希望する閉経前女性における安全性に対する見解も盛り込まれている。

株式会社 **じほう**