

特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度

薬剤性骨粗鬆症の診断と治療

—ステロイド性骨粗鬆症を中心に—

昭和大学医学部整形外科学講座

永井 隆士

骨粗鬆症

1. はじめに

骨粗鬆症とは、一言でいうと「骨が脆くなり、骨折を起こしやすくなった状態」のことである。一般的に閉経後にみられる骨粗鬆症は、女性ホルモンの分泌が低下することによって引き起こされる原発性骨粗鬆症である。

一方で、続発性骨粗鬆症には薬剤性、内分泌性、栄養性、先天性、不動性などがある。薬剤による骨粗鬆症は、ステロイド薬、リウマチ薬、乳がんの治療薬の1つ選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフェン、前立腺がんに対して行われるアンドロゲン除去療法（GnRH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）作動薬による男性ホルモン産生抑制単独もしくは加えて、抗アンドロゲン薬）、糖尿病治療薬であるチアゾリジン系薬やプロトンポンプ阻害薬、抗うつ薬であるSSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors）、甲状腺ホルモン、抗癌薬、ヘパリン製剤、ワルファリンなどがある。逆に骨折リスクを低減させる可能性があると考えられている薬剤は、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）やサイアザイド系利尿薬、βブロッカーなどである¹⁾。

薬剤性の骨粗鬆症は言うまでもなく医原性である。本稿ではステロイド性骨粗鬆症を中心に説明を行うが、他の薬剤でも骨粗鬆症の検査や治療方法は、同様である。

2. 骨粗鬆症の症状

骨粗鬆症は、自覚症状がほとんどないことが多いため、気付くことが遅れることが多い。一方で、転倒や尻もちをつくことによって椎体骨折をきたすこ

ともあり、この場合は激痛を伴うことが多く救急搬送されることも珍しくはない。椎体骨折は、腕や足の骨折のように、腫れや変形など外見的に見て分かるものではないので、「自宅で様子をみていたが、痛みが引かないので病院へ来た」というケースもある。ひどい場合は、1～2か月経過してから来院されるため治療が大幅に遅れてしまう。骨折は早期であれば骨融合を期待できるが、時間が経過してしまうと、椎体変形や偽関節（図1）などの問題が生じてくるので、なるべく早期の受診が望ましい。

骨強度は、骨密度70%、骨質30%からなると規定されている²⁾。閉経後骨粗鬆症の場合、椎体の海面骨は減少し、いわゆるスカスカの状態になっているため、椎体の一つ潰れるとその椎体は圧縮され硬い椎体となる。すると、硬くなった椎体が上下のスカスカの椎体を押し潰し、ドミノ式に椎体骨折が起こり、その結果、気付いたときには複数の椎体骨折が起こってしまう。「身長が2cm以上低下した」、「背中が丸くなった」などの症状は、多発椎体骨折の可能性があり、胸腰椎のレントゲン検査は必要である（図2）。ステロイド性骨粗鬆症の場合は、骨密度は比較的保たれているが骨質が劣化しているため、結果として骨強度が低下し椎体骨折をきたす。

骨粗鬆症の機序と病態

1. 正常な骨代謝

骨を構成する細胞は、大きく分けて骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞の3つである。骨芽細胞は骨を作る細胞、破骨細胞は骨を壊す細胞、骨細胞は骨を構成する細胞である。これらの細胞がネットワークを作って、骨を作ったり壊したりして骨の代謝回転を賄っている。

2. 正常な骨代謝における破骨細胞の役割

骨塩量を増やすためには「骨を作る」ことが必要なことに異論はないと思われるが、折角作った骨をなぜ壊さなければいけないのか。この答えは、破骨細胞が活動しないと何が起こるのかを考えると分か

りやすい。1例として古い鉄筋コンクリートのビルを思い浮かべてみる。時間の経過とともに劣化してコンクリートに小さなヒビが生じてくるが、「壊す」ことができればひび割れ部分を壊して取り除き新しいコンクリートを流し込むことができる。ところが「壊す」ことができなければ、表面だけ繕っておくことしかできない。そのうちコンクリートの中では、小さなヒビが重なりあって大きなヒビとなり、いずれ中から崩壊していってしまうのは想像に難くない。骨も破骨細胞が活動しないと小さな骨折（微小骨折）の蓄積が生じ、最終的に骨折をきたしてしまう。そのため、骨を壊す役割をもつ破骨細胞は、なくてはならないのである。

3. 原発性骨粗鬆症の機序

女性の場合、40代後半から血中の女性ホルモンであるエストロゲン値が低下する。エストロゲンの分泌が低下すると、骨芽細胞が破骨細胞前駆細胞を誘導し成熟破骨細胞に分化させる。その結果、破骨細胞が活性化され骨破壊が亢進する。

4. ステロイド性骨粗鬆症の機序

ステロイド（グルココルチコイド）投与によって、ステロイドが直接骨芽細胞に作用して増殖を抑制する。その結果、コラーゲンや非コラーゲン蛋白の産

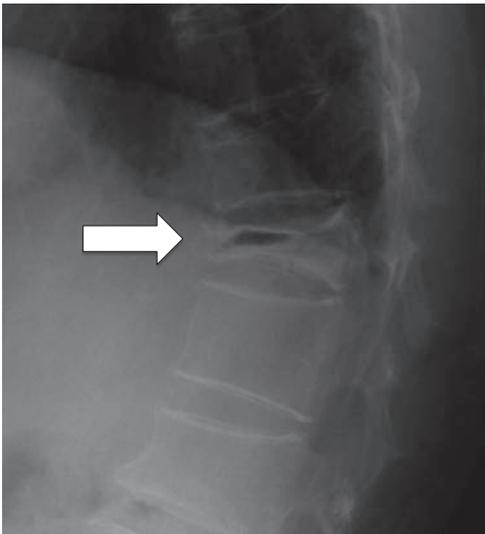


図1 80歳女性 第12胸椎圧迫骨折後偽関節になっており、椎体間にairが入っている。

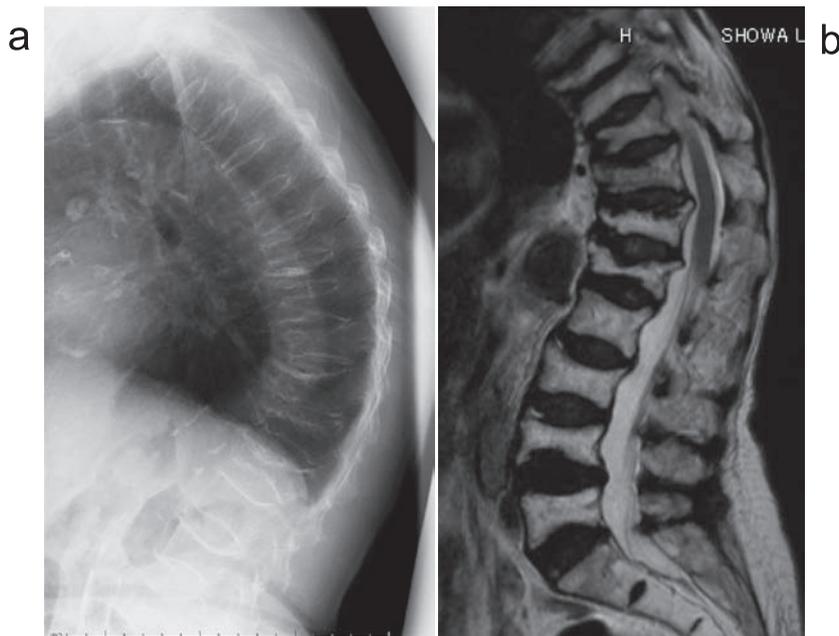


図2 85歳女性 椎体骨折の連鎖により、多発性に圧迫骨折をきたしている。
a: 腰椎単純レントゲン画像 b: 腰椎MRI T2画像

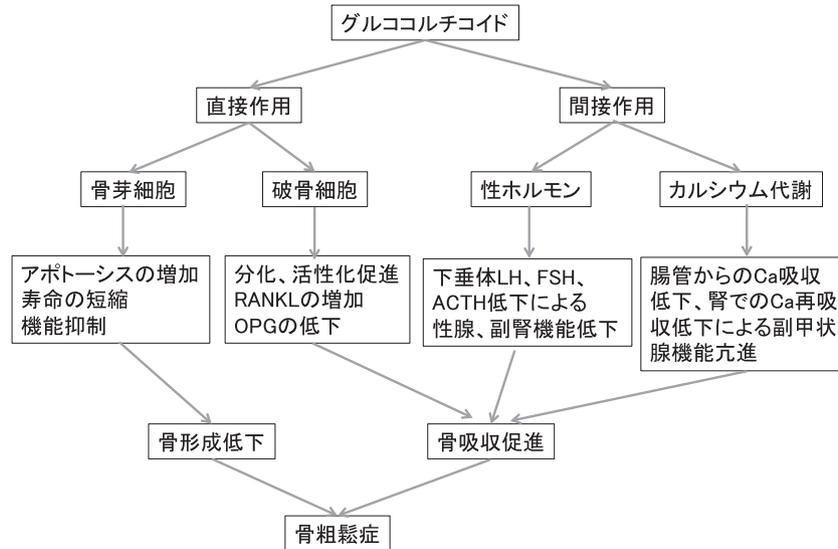


図3 ステロイド性骨粗鬆症の発生機序⁵⁾
ステロイド（グルココルチコイド）の直接作用と間接作用により、骨強度が低下する。

生を抑制する。また、ステロイドは骨細胞や骨芽細胞に対してはアポトーシスを促進し、破骨細胞に対してはアポトーシスを抑制するため、骨脆弱性が増加する。一方でビタミンD代謝に間接的に作用して腸管でのカルシウム吸収を低下させ、腎臓での尿中カルシウム排泄を亢進しカルシウムバランスを負に傾ける。そのため、二次性の副甲状腺機能亢進症を呈し、骨吸収を亢進させる³⁾。経口ステロイド薬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。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^{4,5)}（図3）。

5. ステロイド性骨粗鬆症の病理所見

ステロイド使用中の骨組織を調べてみると、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している。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吸収面が増加している⁶⁾。

骨粗鬆症の検査

1. レントゲン

単純レントゲンでは、胸椎、腰椎の圧迫骨折の有無を確認する。痛みを伴わない無症候性の椎体骨折もあり、注意が必要である。椎体骨折は、1つ潰れるとさらに次の椎体骨折が発生しやすくなるため⁷⁾、見つけた時点で骨粗鬆症の治療を開始すべきである。

圧迫骨折が疑われる症例では、現在のところMRIが最も優れているが、緊急で撮影できる施設は限られている。そこで当科では、胸腰椎圧迫骨折が疑われた場合、単純レントゲンにて胸腰椎正面、胸腰椎側面（座位中間位、座位前屈位、仰臥位）の動態撮影を行っている。骨折をきたした椎体は、動態撮影で形状が変化しやすいので、視覚的に骨折をとらえることができる（図4）。この時点で骨折ありと診断できると、治療開始が格段と早くなる。

2. 骨代謝マーカー

骨は常に作られたり壊されたりしている。これを骨代謝回転というが、骨代謝回転が速すぎても遅すぎても骨強度は弱くなってしまう⁸⁾（図5）。骨強度を保つには、一定の骨代謝回転を維持する必要がある。本邦では、骨代謝回転を調べる方法として、骨形成マーカー、骨吸収マーカーともに保険適応され

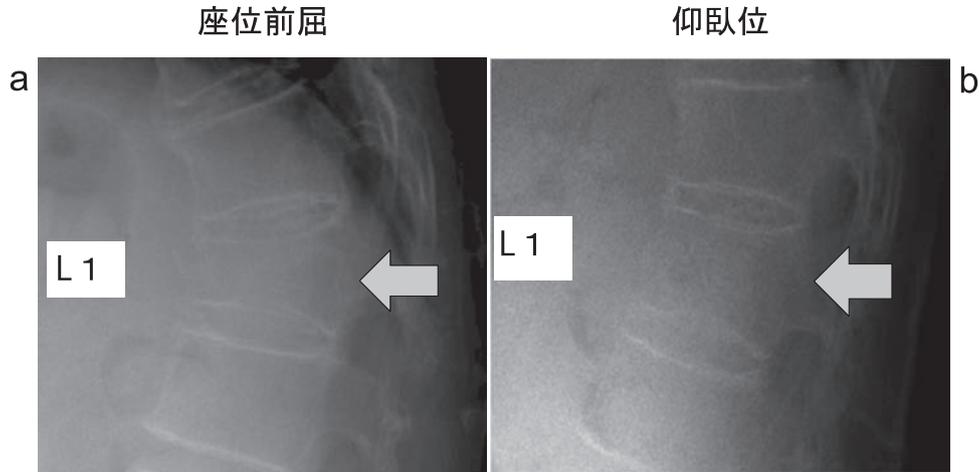


図4 腰椎側面を動態撮影すると、骨折している椎体は、形状が異なる。
a：腰椎側面座位前屈位 b：腰椎側面仰臥位

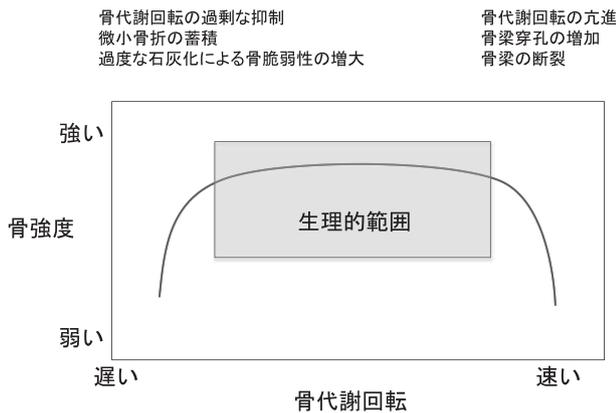


図5 骨代謝回転と骨強度⁸⁾
骨強度は、骨代謝回転が低すぎても速すぎても低下するため、正常範囲の骨代謝回転を保つ必要がある。

使った QUS 法 (quantitative ultrasound) など測定には種々の方法がある。足の踵で測定できる QUS 法は、被爆しない、簡便であるなど使い勝手は良いが、全身の骨密度を反映しているかどうか議論の残るところでありスクリーニング検査と考えておいた方がよさそうである。できれば腰椎、大腿骨の骨密度を測定した方が良いが、施設によっては測定機器の設置に制限があると思われる。橈骨や中手骨、踵骨などで骨密度が低値の場合、腰椎や大腿骨の骨密度を測定できる施設に紹介し、精密検査をしてもらうことも大切である。YAM 値は若年成人女性比、AM 値 (adult mean) は同年齢比のことで、骨密度は転んでも骨折するなど疑わなかった若い世代と比較する必要があり、临床上はYAM値が重要になる。

治療

1. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン

2014年に10年ぶりにステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインが改訂された(表1)。2004年度版では、ステロイドを3か月以上使用予定患者に対して、骨密度がYAM値80%未満とYAM値80%以上でもプレドニン換算で5mg/day以上の服用者は治療の必要性ありとされていた。今回の2014年度版では、既存骨折、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度によるスコア制となった。骨密度を測定していなくても、1) 既存骨折あり、2) 65歳

ており、どのマーカーを使うかは薬剤ごとにガイドラインで奨励されている⁹⁾(図6)。

骨形成マーカーの血清骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase : BAP) や血清オステオカルシン (osteocalcin : OC) は、経口ステロイド薬の投与後、比較的早期より低下する。OCはBAPよりも経口ステロイド薬に対し鋭敏であり、BAPが反応しないステロイド薬の用量であっても低下する。

3. 骨密度

骨密度検査は、DXA (dual energy X-ray absorption) 法やMD (microdensitometry) 法、超音波を

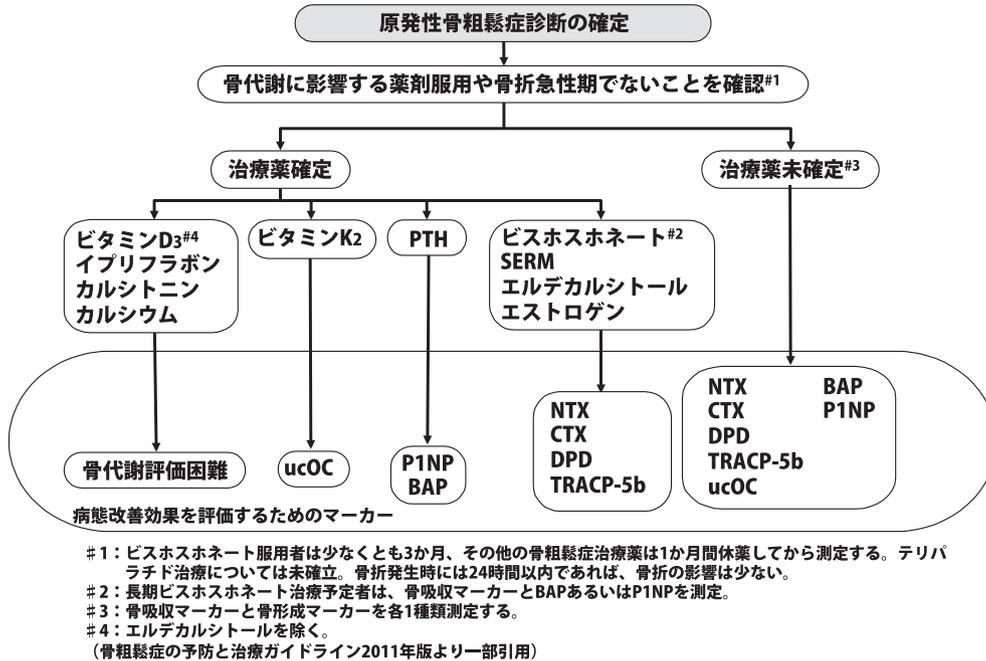


図 6 骨粗鬆症の薬物療法と骨代謝マーカーの関係⁹⁾
 ガイドラインでは、それぞれの薬剤と決まった骨代謝マーカーが推奨されている。

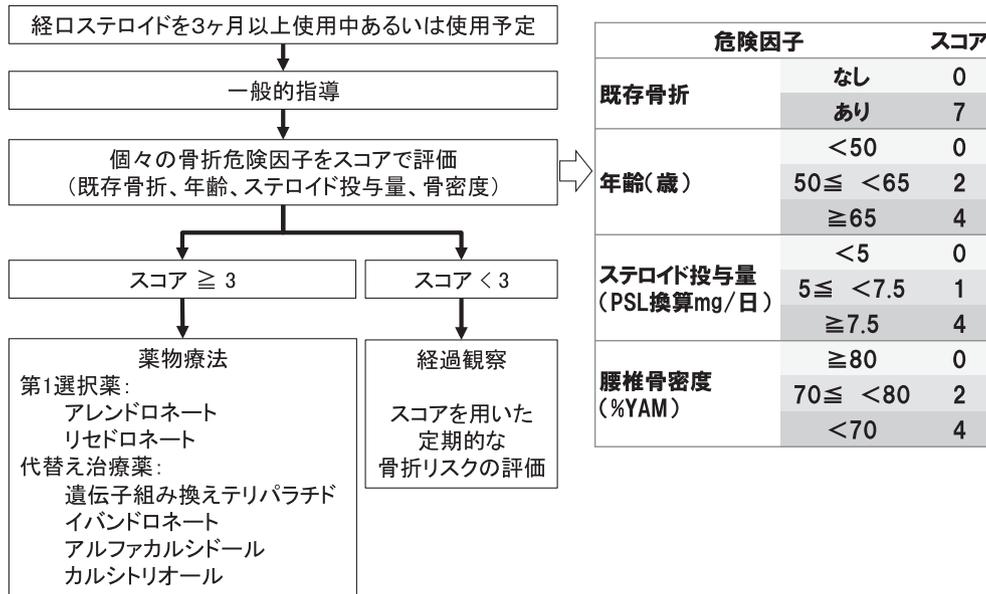


図 7 2014 年度版のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン¹⁰⁾
 今回初めてスコア化された。大きな変更点は、骨密度を測定していなくても、1) 既存骨折あり、2) 65 歳以上、3) 3 か月以上ステロイド 7.5 mg/day 以上を使用中または使用予定、の 3 項目のいずれか一つを満たせば薬物治療の必要性がある。

以上、3) 3 か月以上ステロイドを 7.5 mg/day 以上使用予定あるいは使用中、の 3 項目のいずれか一つを満たせば薬物治療の必要性ありと決められた。

2014 年版のガイドラインでは、ビスホスホネー

ト製剤のうち、アレンドロネート製剤、リセドロネート製剤がガイドラインで推奨度 A である。イバンドロネート製剤、ビタミン D₃ 製剤、遺伝子組み換えテリパラチドが推奨度 B で、その他は推薦

表 1 ステロイド性骨粗鬆症の薬物治療のガイドライン¹⁰⁾

製剤	薬剤名	推奨度*	剤形・容量
ビスホスホネート製剤	アレンドロネート	A	5 mg/日, 35 mg/週 経口, 900 µg/4 週 点滴
	リセドロネート	A	2.5 mg/日, 17.5 mg/週, 75 mg/月 経口
	エチドロネート	C	200 mg, 400 mg, 2 週間/3 か月, 間欠投与経口
	ミノドロン酸	C	1 mg/日, 50 mg/4 週 経口
	イバンドロネート	B	1 mg/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	0.25 µg, 0.5 µg, 1 µg/日 経口
	カルシトリオール	B	0.25 µg, 0.5 µg/日 経口
	エルデカルシトール	C	0.5 µg, 0.75 µg/日 経口
ヒト副甲状腺ホルモン (1-34)	遺伝子組み換えテリパラチド	B	20 µg 1 日 1 回 皮下注
	テリパラチド酢酸塩	C	56.5 µg/週 1 回 皮下注
ビタミン K ₂ 製剤	メナテトレノン	C	45 mg/日 経口
SERM	ラロキシフェン	C	60 mg/日 経口
	パゼドキシフェン	C	20 mg/日 経口
ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体	デノスマブ	C	60 mg/6 か月, 皮下注

A：第 1 選択薬として推奨する薬剤

B：第 1 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 1 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
推奨度 A は，アレンドロネート，リセドロネートである。

度 C である¹⁰⁾。抗 RANKL 製剤は，臨床データが蓄積されれば，いずれガイドラインに掲載されてくると思われる。

2. ビスホスホネート製剤

破骨細胞によって，骨が溶解されることは先述したが，ビスホスホネート製剤は骨に沈着し，破骨細胞の体内に貪食され破骨細胞をアポトーシスさせる働きがある¹¹⁾。

3. 活性型ビタミン D₃ 製剤

ビタミン D は自然界では，植物性のビタミン D₂，動物性のビタミン D₃ が存在する。これらは天然型ビタミン D とよばれ，肝臓で 25 位の水酸化，腎臓で 1α 位の水酸化をうけ，生体内で活躍する 1α,25-(OH)₂D₃ となる¹²⁾。ビタミン D は，生体内では腸管や腎に働きカルシウムの再吸収を促進する。また骨に作用してオステオカルシンの発現を強化する。

4. 遺伝子組み換えテリパラチド (副甲状腺ホルモン)

ヒト副甲状腺の 1-34 を人工的に作製したホルモ

ン製剤である。骨形成作用を有する薬剤であるが，長期投与した動物実験で骨肉腫が発生しており，本邦では投与期間が 2 年間と制限があるので注意が必要である。

5. 抗 RANKL 抗体

破骨細胞は，血液幹細胞から分化して破骨細胞前駆細胞になる。破骨細胞前駆細胞は RANK (receptor activator of NF-κB) を発現しており，骨芽細胞には RANKL (RANK ligand) がある。この両者が結合することによって，破骨細胞前駆細胞は破骨細胞になり骨吸収を開始する。この RANKL をブロックすることによって破骨細胞の形成を抑制する。

まとめ

薬剤を使うことにより，基礎疾患の治療を行うことができる反面，二次性の骨粗鬆症をきたす症例は少なくない。しかし，その場合の骨粗鬆症は全て医原性のものである。さらに椎体骨折や大腿骨近部骨折は，予測寿命よりも生存率が低下する¹³⁾ことが分

かっており、命にかかわる骨折である。薬剤性骨粗鬆症を見逃して椎体骨折や大腿骨近位部骨折を起こさないように注意する必要がある。

文 献

- 1) 岡崎 亮. 各種薬剤と骨折リスク ステロイド剤を除く. *Clin Calcium*. 2014;24:357-365.
- 2) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000 (Internet). 2000 March 27-29;17:1-36. (accessed 2015 Sep 20) [https://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111PDF.pdf#search='NIH+Consensus+Statement+2000%2C+March+2729%2C+17\(1\)%2C+145'](https://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111PDF.pdf#search='NIH+Consensus+Statement+2000%2C+March+2729%2C+17(1)%2C+145')
- 3) 鈴木康夫. 二次性骨粗鬆症 ステロイド性骨粗鬆症 疫学と病態. 日臨. 2004;62 増刊2 骨粗鬆症学:668-672.
- 4) Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, *et al*. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:144-149.
- 5) 大中佳三, 高柳涼一. ステロイド性骨粗鬆症の病態と発生機序. 傷みと臨. 2006;6:146-152.
- 6) Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, *et al*. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2001;16:97-103.
- 7) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, *et al*. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320-323.
- 8) Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res*. 2000;15:621-625.
- 9) 西澤良記, 太田博明, 三浦雅一, ほか. 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 (2012年版). *Osteopor Jpn*. 2012;20:31-55.
- 10) 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;32:337-350.
- 11) Fleisch H. 2.3 Actions. In Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. Academic Press: New York; 2000. pp34-55.
- 12) 岡崎 亮. 骨粗鬆症の治療法の進歩 骨粗鬆症の薬物治療 ビタミン製剤・カルシウム製剤. 日臨. 2011;69:1258-1263.
- 13) Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, *et al*. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993;137:1001-1005.