

ステロイドによる骨疾患

Glucocorticoid-Induced Bone Disease (Clinical Practice) NEJM, July 7, 2011

著者：Robert S. Weinstein, M.D.

アーカンソー大学医科学部内科、骨粗鬆症・骨代謝センター、内分泌代謝科

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

NEJM、July 7、2011 の Clinical Practice に「ステロイドによる骨疾患(Glucocorticoid-Induced Bone Disease)」の総説がありました。

知らないことばかりだったのでまとめてみました。

著者は、Arcansas 大学の骨粗鬆症・骨代謝センターの Robert S. Weinstein, M.D. です。

Arcansas はアーカンソーと読むのだそうでインディアンの部族の名前です。

以前、米国インディアンのイロコイ (Iroquois: 仏語でイロクワ) 族の口承伝承「1 万年の旅路、翔泳社 1998」を読んだことがありました。

イロコイ族は米国オンタリオ湖の南部に居住する部族です。この部族は口承史を大変大事にし語り伝えてきました。過去の苦難の経験から教訓を抽出しそれを長い歌にし、焚火を囲んで輪をつくり幾晩にも亘って皆に語り聞かせ部族全体の教訓とするのです。この著者 Paula Underwood は父からこの民族一大叙事詩を継承しこの本で活字化しました。

<http://www.amazon.co.jp/%E4%B8%80%E4%B8%87%E5%B9%B4%E3%81%AE%E6%97%85%E8%B7%AF%E2%80%95%E3%83%8D%E3%82%A4%E3%83%86%E3%82%A3%E3%83%B4%E3%83%BB%E3%82%A2%E3%83%A1%E3%83%AA%E3%82%AB%E3%83%B3%E3%81%AE%E5%8F%A3%E6%89%BF%E5%8F%B2-%E3%83%9D%E3%83%BC%E3%83%A9-%E3%82%A2%E3%83%B3%E3%83%80%E3%83%BC%E3%82%A6%E3%83%83%E3%83%89/dp/4881356070>

(1 万年の旅路、翔泳社 1998)

言語は変化していきますので一つのパートを暗誦すると、父が語ったのとは別の形で 3 回繰り返して話すように求められたとのこと。

驚くべきはその内容です。おそらく 1 万年以前からの歴史だと思われるのですが、ベーリング海峡をまだろうじて徒歩で渡れた時、シベリアからアラスカに一族数十人で苦難の末に渡り、最終的に現在の居住地へ至る過程が詳細かつ具体的に語られているのです。

アメリカ大陸に渡ったのち、別の部族の住む地域に入ったところ、他へ移るよう求められ、一族で砂漠を決死の覚悟で横断することにします。しかし「子供を残して行ったら生かしてはおかない」と他の部族に脅かされ、やむなく子供たちには毒を与えて安らかに死なせようと決めます。しかし 16 歳の青年が「ここで我々が決めようとしているのは我ら自身の生死でなく、あの幼い者たちの生死だ。彼らの意見を聞いてこそ知恵たりうるのではないか」と強硬に反対します。

しかし盛大な宴が催され、祝いの最後にすすり泣きの中でたくさんの杯が回されます。大人たちはそれを飲んではいけないことを知っており、子供たちだけが飲んで死んでいきます。16歳の青年はみずからその杯を飲みます。老人達は一緒については歩けないので、他の部族からできるだけ離れるため単独で南へ向かいます。砂漠を渡る母親たちは赤ん坊をこの老人たちに託し、老人たちは南へと出発しますが、その後彼らがどうなったのかはわからないと言うのです。

砂漠へ向かった一族は9日目に渡り切りますが、喜びよりも悲しみの方が大きかったのです。そして固く決意します。「その日以来今日まで、わが一族はいつも次のように心掛けてきた。子供たちに耳を傾ける民であること。我らの中で一番小さく弱い者に耳を傾ける民であること。多くの可能性を考え抜く粘り強さをもった民であることを。」

途中、海を舟で渡る民族にも会いますが彼らは「ハバイキ」に行くと言います。第二次大戦前、ワイキキのホテルから中継されているラジオ音楽番組を聞いて Paula の父親が「この歌を聴いてみる」と叫びます。歌には「ハバイ、ハバイイ」というリフレインがあったのです。アメリカ人の発音の「ハワイ」とは違っていたのです。

また、「長いあいだなかった」と「一度もなかった」とは同じではないというのです。今回、東北大地震を経験した私たちは以て瞑目すべきだとおもいました。貞観地震(869年7月9日)で津波が多賀城まで達していたのを知りながらこの情報を無視してしまいました。

日本三大実録： 驚涛涌潮。浜漲長。忽至城(多賀城)下 (TFC110503003)

ステロイド長期投与による骨密度減少は二相性で起こるのだそうで、ステロイド開始後最初の1年で骨密度は6%から12%減少し、それ以後は年間3%減少していくそうです。何と最初の3カ月、骨密度が減少する以前に骨折リスクは75%増加するというのです。この骨折リスクは骨密度測定では捉えられないのです！ 投与開始わずか3カ月でこれほどに骨折リスクが増すというのは驚きでした。

特に痩せた人(BMI24未満)は要注意で骨折リスクが高くなります。ですから痩せた人にステロイドを使用する場合は十分な注意が必要です。非老人(18歳から64歳)でPSL10mg90日投与により大腿骨折リスクは7倍、椎体骨折は17倍になります。一方、老人でステロイド治療すると骨粗鬆症リスクは何と26倍だそうです。

なぜ老人でステロイドのリスクが高くなるのかですが、過去10年間に重要性が認識されたものに11-hydroxysteroid dehydrogenase(11-HSD)系があるそうです。これはステロイド受容体前のmodulator(preceptor modulator)です。

11-HSD1と11-HSD2の二つのisoenzymesが、ホルモン活性のあるステロイド(cortisolやprednisolone)と、ホルモン活性のないステロイド(cortisone、prednisone)の間の変換を

行いますが 11 β -HSD1 は activator であり 11 β -HSD2 が inactivator です。

老人でステロイド投与すると骨折リスクが増すのは加齢とともに 11 β -HSD1 活性が増すことで一部は説明がつくのだそうです。しかし小生、prednisone が不活化型で prednisolone が活性化型だなんてちっとも知りませんでした。同じだと思ってました。

ステロイドによる骨粗鬆症のリスクは男性も女性もかわりはなく人種差もないそうです。

ステロイドが骨に何を起こすのかと言うと、骨芽細胞減少、骨細胞アポトーシス増加を起こすのだそうです。骨細胞アポトーシス増加により骨密度減少前に bone strength が減少し骨折が起こりやすくなります。ステロイド投与では破骨細胞数は保たれるのだそうです。骨芽細胞数が減少し破骨細胞数は変わらないから差し引き骨量は減少します。

ステロイドを長期投与する場合、必ず骨粗鬆症リスクを患者に説明しておけとのこと。意外に説明してなくて訴訟となるケースは多いそうです。

また長期ステロイド患者はそれがわかるブレスレットやネックレスなどのアクセサリーを着けよとのこと。下記が Medical ID Alert Jewelry のサイトです。色々な情報をアクセサリーに彫り込んでくれます。Diabetes、Asthma、Epilepsy などの方には必要なことだと思いました。小生もこれが欲しいと家内に言ったら、「病気もないのに何で必要なのよ」とあっさり却下されました。

<http://www.medids.com/>

(Medical ID Alert Jewelry のサイト)

以前、交通事故で死亡された女性が当院へ搬入されました。結婚指輪をしていたのですが頭文字しか書いてないため誰なのかわかりませんでした。そのうち、「家内がここへ運ばれたという人がいたもんですから」とご主人が来院され悲劇の対面となりました。

結婚指輪はフルネームを彫っておくべきだと思いました。

災害時、特に女性は免許証などをハンドバックに入れているため、遺体の身元確認が難しいことが多いのです。

長期ステロイド投与前に行うべきは、身長測定、BG,K,Cr,Ca,25-hydroxyvitaminD、骨密度です。

WHO の FRAX はステロイド誘発骨粗鬆症では余り役に立たないそうです。

なお小生の場合、FRAX で計算すると今後 10 年以内に骨粗鬆症による大骨折を起こす確率が 3.5%、大腿骨近位部骨折を起こす確率は 0.4% です。

皆さまも計算してみてもいいでしょうか。

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>

(WHO 骨折リスク評価ツール)

ステロイド投与患者で関節痛がある場合は、MRI で骨壊死を否定せよとのこと。時折、膝の特発性骨壊死を診療所で変形性膝関節症と診断されてステロイドの関節注射を継続されている患者さんを見ます。

http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/seikei/kanja02_a.html

(膝の特発性骨壊死症)

全ステロイド患者に Ca1200 mg/日と VD(800U-2000U/ 日)はベースに投与せよとのこと。米国では Ca や VD は医薬品でなくサプリです。

以前から小生、皆さまにお聞きしたかったことですが、国内では必要カルシウム量は 600 mg/日となっています。乳酸カルシウムの Ca 含量は 130 mg/g なので、Ca600 mg 摂取するには乳酸カルシウム 4.6g、アスpara Ca(Ca 含量 26 mg/錠)は 23 錠ととんでもない量になってしまいます。添付文書ではアスpara Ca は 6 錠/日投与せよと書いてあります。

一方、VD800U は、アルファロール 20 μ g (アルファロールには 0.25、0.5、1、3 μ g のカプセルあり)と、これまたとんでもない量になってしまいます(血漿ビタミン D3 は 0.025 μ g = 1U)。しかし、アルファロール 0.5 μ 程度でもだたら投与するうちに高カルシウム血症になっていたというのは時々経験するところです。

皆さまはカルシウムや VD はどのくらいの量を使用されてますでしょうか？

長期ステロイド使用患者の骨折予防介入の第 1 選択は bisphosphonate、第 2 選択が teriparatide (フォルテオ)です。第 3 選択として denosumab が使用できるかも知れないとのこと。各種ガイドラインでは PSL5mg から 10mg を 3 カ月以上使うときに介入を開始するようです。

Denosumab って何かというと humanized monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor- B ligand (RANKL) だそうで米国では FDA により、閉経後骨粗鬆症に認可されましたがステロイド誘発骨粗鬆症に対してはまだだそう。国内では第一三共が Amgen 社から denosumab を導入し製造販売申請中だとのこと。

ステロイド骨粗鬆症に FDA で承認しているビスフォスフォネートは、alendronate (テイロック、フォサマック、ボナロン)、risedronate (ベネット、アクトネル)、zoledronic acid (ゾメタ)です。

ビス剤は週 1 回、月 1 回製剤であってもコンプライアンス不良だそうで、長期ステロイド内服者に対してはゾメタ年 1 回静注を勧めています。例えば PSL10 mg 3 カ月投与する場合は、経口ビス剤よりゾメタ 1 回静注の方が良いだろうとのこと。

ビス剤による顎骨壊死はとくに乳癌骨メタ、多発性骨髄腫で 8 週以上ゾメタを使用した場合が多いとのこと。投与前に口腔内はよく観察し必要なら歯科医に診てもらえとのこと。

ビス剤により非定型的大腿骨転子下骨折も起こりますが確率は1万人年あたり2例と少ないとのことです。

フォルテオ (teriparatide) は alendronate に比べ椎体骨量を短期間で増加させ椎体骨折を減少できるそうですが、なにしろ高価ですし患者が毎日皮下注しなければなりません。

椎体骨折で疼痛が非常に強い患者さんに対しては数年前まで椎体内にセメント注入する椎体形成術 (vertebroplasty または kyphoplasty) が行われ小生も時折、他院に依頼しておりました。しかし NEJM、Aug.6, 2009 の「A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures」で、その効果はプラセボと変わらないという結果になり、依頼することはなくなりました。

NEJM「ステロイドによる骨疾患」の要点は以下の35点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM「ステロイドによる骨疾患」要点

1. ステロイドによる骨密度減少は二相性。
2. 最初の1年で骨密度は6%から12%減少、以後年間3%減少。
3. 骨折リスクは骨密度減少以前の最初の3カ月で75%増加！
4. この骨折リスクは骨密度では捉えられない！
5. 椎体、大腿骨骨折はPSL2.5 mgから7.5 mgの少量でも起こる。

6. 非老人でPSL10 mg 90日で大腿骨骨折リスクは7倍、椎体骨折は17倍。
7. 老人でステロイド治療すると骨粗鬆症のrelative riskは26倍。
8. BMI低値(24未満)でステロイドは骨折リスクを増す。
9. 11 β -HSD1はホルモン活性のないステロイドを活性体に変換する。
10. 老人になると11 β -HSD1が増加する。

11. だから老人はステロイド使用のリスクが高い。
12. ステロイド骨粗鬆症のリスクは男女差、人種差はない。
13. ステロイドで骨芽細胞減少、骨細胞アポトーシス増加起こる。
14. 骨細胞アポトーシスの為、骨密度減少前にbone strengthが減少する。
15. ステロイドで破骨細胞数は保たれる。

16. 破骨細胞数正常、骨芽細胞数減少で差し引き骨形成は減少する。
17. ステロイド骨粗鬆症は性機能低下や副甲状腺機能亢進が原因ではない。
18. 長期ステロイド投与時は骨粗鬆症リスクは必ず説明しておけ。
19. 長期ステロイド内服者は内服のわかるアクセサリーを着けよ。
20. ステロイド開始前、身長、BG,K,Cr,Ca,25-hydroxyvitaminD、骨密度測れ。

21. ステロイド骨粗鬆症では WHO の FRAX は余り役に立たない。
22. ステロイド投与患者の関節痛は MRI で骨壊死を除外せよ。
23. 全ステロイド患者に Ca1200 mg/日と VD (800U-2000U/ 日) 投与。
24. 第 1 選択は bisphosphonate (alendronate, risedronate, zoledronic acid)。
25. 第 2 選択は teriparatide (フォルテオ)。

26. 第 3 選択として denosumab 使えるかも。
27. Alendronate,Risedronate で椎体骨折の relative risk が 40%減少する。
28. bisphosphonate 効果はステロイド骨粗鬆症では閉経後骨粗鬆症より弱い。
29. 経口 bisphosphonate は週 1 回、月 1 回でも compliance 不良。
30. 長期ステロイド投与では経口 bisphosphonate よりゾメタ年 1 回静注の方が良い。

31. 顎骨壊死は bisphosphonate 8 週以上曝露、特に静注で起こる。
32. 顎骨壊死は乳癌、多発性骨髄腫で多い。
33. ビス剤投与前、口腔内観察しできたら歯科医コンサルト。
34. ビス剤投与で頻度低い非定型な大腿骨転子下骨折おこすことあり。
35. 椎体形成術 (セメント注入) の効果はプラセボと比べ有意差なし。

.....

ステロイドによる骨疾患

Glucocorticoid-Induced Bone Disease (Clinical Practice)

NEJM, July 7, 2011

著者 : Robert S. Weinstein, M.D.

アーカンソー大学医科学部内科、骨粗鬆症・骨代謝センター、内分泌代謝科

症例

55 歳女性、重症喘息で過去 3 カ月間ステロイド治療を行った。処方薬は albuterol (サルブタモール)、fluticasone(フルタイド)、salmeterol と fluticasone の合剤吸入(アドエア)、montelukast (シングレア)、そしてプレドニゾン 10 mg/日である。

過去、何度か間欠的にプレドニゾンを 15 mg/日以上内服したことがある。

体重 45.5kg、157.5cm、BMI18 である。呼気時 wheezing を処々に (scattered wheezing) 聴

取する。脊椎打痛なし、肋骨圧迫にて疼痛なし。あなたなら、患者をどのように評価し、骨折リスクを如何にして減ずるか？

1 . The Clinical Problem

ステロイド治療は二次性骨粗鬆症の最も多い原因であり医原性要因の第一である。

主症状は骨折であり長期ステロイド使用患者の 30%から 50%に見られる。

ステロイドによる骨粗鬆症は特に海綿骨(cancellous bone)、例えば腰椎、近位大腿骨に起こる。

ステロイドによる骨粗鬆症は骨密度の減少は二相性であり、最初の 1 年で 6%から 12%の急速な骨減少が起こり、それ以後は年間 3%のゆっくりした減少になる。

しかし、骨折リスクは実質的な骨密度減少の起こる前、最初の 3 カ月以内に 75%増加する。

すなわち骨密度で捉えられないステロイドの副作用効果が存在するのである。

椎体骨、大腿骨近位部骨折は、プレドニゾン 2.5 mgから 7.5 mg (プレドニゾン 3.1 から 9.3 mg に相当) の少量でも起こることが報告されている。

コホート研究では 18 歳から 64 歳の患者でプレドニゾン 10 mg/日を 90 日以上継続すると大腿骨近位部骨折リスクは 7 倍、椎体骨骨折は 17 倍になる。

更に吸入ステロイド、隔日経口投与でも骨折リスクは増加する。

2 . リスク因子

ステロイドによる骨粗鬆症のリスク因子としては以下のようなものがある。

- ・加齢：60 歳から 80 歳の老人はステロイド治療を受けると 18 歳から 31 歳の青年に比べ骨粗鬆症、そしておそらく椎体骨折の relative risk (治療群と対照群の発症率の比) は 26 倍になる。

- ・BMI 低値 (< 24) : 骨粗鬆症、そしておそらく骨折のリスクが増す。

- ・基礎疾患：RA、Polymyalgia rheumatica、Inflammatory bowel disease、慢性肺疾患、臓器移植はそれぞれ独立した危険因子である。

- ・頻回骨折、頻回転倒、過剰アルコール摂取、大腿骨近位部骨折の家族歴：すべて骨粗鬆症の独立した危険因子であるがステロイド内服患者については調査されていない。

- ・11 -HSD1 表出：加齢と共に増加しステロイド投与と共に増加する。

- ・ステロイド高用量の使用：現在量、蓄積量、長期間ともに骨粗鬆症、骨折リスクは増す。

- ・低骨密度：ステロイドは bone mass とは無関係に骨折を起こすが、低骨密度の患者は骨折のリスクは高い。

過去 10 年間に重要性が認識されたのは 11 -hydroxysteroid dehydrogenase (11 -HSD)系

(system) であり、ステロイド作用の受容体前の modulator (prereceptor modulator) である。11 β -HSD1 と 11 β -HSD2 の二つの isoenzymes がホルモン活性のあるステロイド (cortisol や prednisolone) と、ホルモン活性のないステロイド (cortisone、prednisone) の間の変換を行う。

11 β -HSD1 は activator であり 11 β -HSD2 が inactivator である。

老人でステロイド投与すると骨折リスクが増すのは加齢とともに 11 β -HSD1 活性が増すことで一部は説明がつく。

ステロイドによる骨粗鬆症のリスクは男性も女性もかわりはなく人種差もない。

3 . 病因

ステロイドによる骨粗鬆症では常に、骨芽細胞 (osteoblast) が減少し骨細胞 (osteocyte) のアポトーシスが増加している。骨細胞のアポトーシスと共に、血管内皮細胞増殖因子減少、骨血管新生減少、骨間質液減少、bone strength 減少が見られる。

かくして、ステロイドによる骨細胞のアポトーシスにより、骨密度減少前に bone strength が減少することが説明できる。これによりステロイド投与患者での骨密度と骨折リスクのミスマッチが起こる。

ステロイド過剰により破骨細胞 (osteoclast) 生産が減少するが破骨細胞の寿命は延長する。これは骨芽細胞 (osteoblast) の寿命が減少するのと対照的である。

従ってステロイド長期投与では破骨細胞数は普通、正常範囲に保たれ骨芽細胞数は急減するため骨形成は実質的に減少する。

これら組織学的変化は、閉経後骨粗鬆症で典型的な骨形成・吸収の増加、あるいは PTH 分泌増加と、対照的である。以前考えられていたのと違い、ステロイドによる骨粗鬆症は性機能低下や二次性副甲状腺機能亢進が原因ではない。

4 . Strategies and Evidence

医師がステロイドを処方する際、その副作用と合併症についてはよく説明しておくべきである。即ち、骨粗鬆症、骨壊死だけでなく白内障、緑内障、低カリウム血症、高血糖、高血圧、高脂血症、体重増加、液貯留、挫傷、易感染性、遷延治癒、筋障害、副腎不全、ステロイドの withdrawal などである。

長期間ステロイド内服する患者は、内服を確認できるアクセサリー (medication identification jewelry) を携帯すべきである。

ステロイドによる骨合併症を説明しなかったことによる訴訟は稀ではない。

患者の身長を測っておくことは重要である。身長減少は圧迫骨折を示唆するし将来の骨折リスクも増加する。ステロイド開始前に行うべき血液生化学検査は、血糖、K、脂質に加え 25-hydroxyvitamin D、クレアチニン、カルシウムである。

長期ステロイド使用后、骨ターンオーバーは低下しているので骨代謝マーカーは普通役に立たない。

骨密度、脊椎 X 線の評価も推奨されるが、ステロイドによる骨粗鬆症では骨質と骨量は乖離しているのでリスク患者の同定にはあまり役に立たない。

しかし骨密度測定はフォローアップには役立つかもしれない。

WHO の Fracture Prevention Algorithm (FRAX) はステロイドによる骨粗鬆症ではあまり役に立たない。FRAX は現在と過去のステロイド蓄積や使用期間については考慮しておらずステロイドによる骨折リスクを過小評価しているからである。

また FRAX では大腿骨頸部の骨密度を測定しているが、ステロイドによる骨粗鬆症では骨折では大腿骨近位部骨折よりも椎体骨折の方がよく見られる。

またこのアルゴリズムで、ステロイド骨粗鬆症に、閉経後骨粗鬆症のリスク因子を含めるのは妥当でない。

ステロイド患者で持続的な股関節、膝、肩の痛みや、関節運動時の疼痛を訴える場合は骨壊死のルールアウトのため MRI を行うべきである。

ステロイド使用患者での骨壊死発生は 5 から 40%と言われる。

高用量、長期使用では骨壊死のリスクは高くなる。骨粗鬆症がなくても短期高用量、たとえばメチルプレドニゾロン 40 から 80 mg の関節注入でも骨壊死は起こる。

骨壊死の発生機序は脂肪塞栓、血栓、骨細胞のアポトーシスなどと言われる。

5 . 治療

ステロイド治療している全患者にカルシウムの補給 (1200 mg/日) とビタミン D (800U から 2000U/日) 摂取が勧められているが骨折予防にはこれだけでは十分でない。

ステロイド骨粗鬆症の第 1 選択は bisphosphonate である。

FDA では alendronate (テイロック、フォサマック、ボナロン)、risedronate (ベネット、アクトネル)、zoledronic acid (ゾメタ) が承認されている。その量と期間については議論がある。

ランダム二重盲検のプラセボコントロールのトライアルで、基礎疾患に関係なく alendronate と risedronate は腰椎と大腿骨頸部の骨密度を増しステロイドによる椎体骨折の relative risk を 40% 減少させた。このスタディでは患者は典型的には prednisone を 10 から 20 mg、または同量を最低 1 年間で内服していた。

他のランダム試験では zoledronic acid (ゾメタ) も risedronate に劣らなかった。

Alendronate (テイロック、フォサマック、ボナロン) はステロイドにより骨細胞 (osteocyte) のアポトーシスを減少させ骨の強さの維持に役立つかもしれない。しかしステロイドは、チツソ含有 bisphosphonate が破骨細胞のアポトーシスを起こして骨吸収を抑制するのに拮抗する。たぶんこの為に bisphosphonate はステロイド誘発骨粗鬆症の場合、他のタイプの骨粗鬆症に比べて余り効果的でない。

ステロイド誘発骨粗鬆症 (glucocorticoid induced osteoporosis) で、alendronate 10 mg/日で 2 年間治療すると腰椎骨密度は 3.9%、大腿骨頸部骨密度は 0.6% 増加した。

一方、閉経後骨粗鬆症の場合は、年齢が 10 歳増えるにも関わらず、それぞれ 7%、2.5% であった。ステロイド誘発骨粗鬆症での bisphosphonate 使用は、閉経後骨粗鬆症での使用に比べエビデンスは弱い。またトライアルでの primary end point は骨密度であって、骨折発生ではなく、またスタディの期間は 12 カ月から 24 カ月に過ぎないし大腿骨近位部骨折については検証不十分である (not powered)。

また経口 bisphosphonate の限界は、週 1 回、あるいは月 1 回製剤であっても compliance が不良 (poor adherence) であることで、よく知られた問題である。

Zoledronic acid (ゾメタ) の年 1 回の注射でこの問題はクリアでき急速な骨保護が得られる。長期間のステロイド治療で、例えばプレドニゾン 1 日 10 mg、90 日間投与などの場合、経口 bisphosphonate よりも静注の方が良い。

Alendronate (テイロック、フォサマック、ボナロン) を空腹時内服した場合の最大吸収量は約 0.7% であり alendronate の 1 モルあたりの効力は zoledronic acid 静注の 10 倍低い。

Zoledronic acid 5 mg を 15 分静注した場合、alendronate 70 mg/週で 90 日間投与に匹敵する。しかし、この処方、ステロイド誘発骨粗鬆症での骨折率に関しては比較されていない。

ステロイド内服者で bisphosphonate を中止すると骨密度が実質上減少するのが観察されており、bisphosphonate 投与はステロイドを投与する限り継続すべきだろう。

ステロイド投与されている限り、bisphosphonate の drug holiday は妥当でない。

大腿骨頭壊死患者で、2 年間の alendronate のランダムコントロール、オープンラベル試験によると、alendronate 投与群は治療なし群に比べ疼痛が少なく病巣拡大も遅れ手術率も低かった。

大腿骨頭壊死患者の前向き観察研究では、alendronate 開始数カ月で疼痛は減少し歩行も改善した。両者の研究とも骨壊死の最大の原因はステロイド使用であった。

Bisphosphonate は大腿骨頭壊死治療に有効であるが顎骨壊死を起こすことがある。

顎骨壊死は顎顔面骨が bisphosphonate に 8 週以上曝された時起こり、典型的には抜歯などの侵襲的処置後に起こる。

顎骨壊死の報告が多いのは骨融解性乳癌や多発性骨髄腫で、頻回に静注 bisphosphonate を投与された場合である。

骨粗鬆症患者が bisphosphonate を投与されている場合、顎骨壊死のリスクは 1 万人年から 10 万人年あたり 1 例である。

Bisphosphonate 投与前に、口腔内をよく観察し歯科医受診を勧める。

ステロイドと bisphosphonate 併用は顎骨壊死のリスクを多少増加させる。

Bisphosphonate 投与は非定型的な大腿骨転子下骨折を起こすことがあるがリスクは 1 万人年あたり 2 例と低い。

Bisphosphonate に替わる選択として teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34 : フォルテオ皮下注 600 μ g) がありステロイド誘発骨粗鬆症の治療薬として FDA により認可された。Teriparatide と Alendronate のランダム、二重盲検トライアルで teriparatide は alendronate に比べ椎体骨量を短期間で増加させ椎体骨折を 90%減少させた。Teriparatide の毎日の皮下注はステロイドによる骨芽細胞と骨細胞のアポトーシス、骨芽細胞数減少、骨形成減少、bone strength 減少を抑制する。

しかしながら teriparatide の効果はステロイドが高用量になると頭打ちになる。

Prednisone を 5 mg/日内服群と 15 mg/日内服群と比較すると teriparatide 投与により 15 mg内服群では腰椎骨密度増加は少なかった。

また宿主因子(基礎疾患、体重減少、内服薬、腎障害、Insulin-like growth factor 1)も teriparatide の効果に干渉する。Teriparatide の欠点はコストが高いことと軽度の高カルシウム血症である。

ステロイド誘発骨粗鬆症治療のもう一つの選択として denosumab (国内では第一三共が Amgen 社から導入し製造販売申請中)がある。

Denosumab は humanized monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)であり、閉経後骨粗鬆症での椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨起因骨折に対し FDA により認可された。しかしステロイド誘発骨粗鬆症に対してはまだ認可されてない。6 カ月毎に皮下注で投与するが急速に骨吸収を抑制する。

リウマチでメトトレキサート治療中患者で denosumab+prednisone15mg 以下 + MTX 使用群で腰椎と股関節骨密度は、denosumab+MTX 群よりも増加し、副作用は両群で同様であった。

Denosumab は血清カルシウムが安定しているステロイド治療中患者で、副作用や腎障害で bisphosphonate や teriparatide が適応にならないような患者で有用かもしれない。

しかし骨折リスクについては更なる検討が必要である。

椎体形成術(vertebroplasty、kyphoplasty : 椎体にセメント注入)は有痛性の椎体骨折患者で時折行われるが、コントロールスタディで、プラセボと比較して有意差が見られなかった。リスクとしてセメント漏出と隣接椎体骨骨折がある。

6. まだよくわからないこと

ステロイド使用患者での骨折リスク予測や介入の域値を決めるにはまだデータが必要である。長期ステロイド使用患者での骨折リスクは患者によく知らせる必要がある。

医師によっては、ステロイド治療患者全てに予防薬を処方し、ステロイド終了と共に予防薬を中止している。しかしこの戦略の利点、リスク、対費用効果はまだはっきりしない。

ステロイドの定型量 (dose-pack) 投与、年間短期高用量投与 (経口、あるいは非経口で7日から10日、総量1g以下)、下垂体機能低下症、副腎不全、先天性副腎機能亢進症などで、骨折予防が必要なのかどうかはエビデンスがない。

7. 各種ガイドライン

各種ガイドラインでの推奨はやや異なる。大抵のガイドラインで prednisone 10mg から 20 mg/日 で介入している。Prednisone 5 から 7.5 mg以下や間欠的投与の場合、骨折リスクの高い質のデータがない。

a. American College of Rheumatology の推奨

Prednisone 7.5 mg/日最低3カ月以上、多発椎体骨折で介入、bisphosphonate を使用し、高リスク患者には teriparatide 使用。毎年 BMD 測定、FRAX algorithm も使用。カルシウム 1200 mgから 1500 mg/日、VD800 から 1000U を全患者に。

b. National Osteoporosis Foundation の推奨

Prednisone 5 mg/日最低3カ月以上、多発椎体骨折で介入、bisphosphonate 使用、高リスク患者に teriparatide 使用。毎年 BMD 測定、modified FRAX で高リスクでなければ Tscore -2.5 で開始。

c. Royal College of Physicians of London

65 歳以上で 3 カ月以上使用ならどんな prednisone 用量でも、多発脊椎圧迫骨折で介入、T-score は-1.5 で。

第1選択は bisphosphonate、第2選択は teriparatide。カルシウムと VD はカルシウム摂取量が 1g 未満では投与。VD は欠乏時投与。BMD は毎年測定。

d. Belgian Bone Club

Prednisone 9.3 mg/日、最低3カ月使用、多発脊椎圧迫骨折で介入、bisphosphonate 使用。T-score は-1.0 から-1.5。カルシウムと VD は全患者に使用。BMD 毎年計測。

8 . 結論と推奨

さて冒頭症例について

症例

55 歳女性、重症喘息で過去 3 カ月間、ステロイド治療を行った。処方薬は albuterol (サルブタモール)、fluticasone(フルタイド)、salmeterol と fluticasone の合剤吸入(アドエア)、montelukast (シングレア)、そしてプレドニゾン 10 mg/日である。過去、何度か間欠的にプレドニゾンを 15 mg/日以上内服したことがある。

体重 45.5kg、157.5cm、BMI18 である。呼気時 wheezing を処々に (scattered wheezing) 聴取する。脊椎打痛なし、肋骨圧迫にて疼痛なし。あなたなら、患者をどのように評価し、骨折リスクを如何にして減ずるか？

このやせた患者は prednisone を毎日 10 mg 3 カ月内服しており以前にも高用量のステロイドを使用しておりステロイド誘発骨粗鬆症のリスクが高い。

喘息治療には極力 prednisone 以外の薬剤を使用して prednisone を漸減する。評価には骨密度、脊椎 X 線を撮る。カルシウムとビタミン D の適量を投与する。

彼女は長期間ステロイドを内服しており、55 歳であり、また BMI 低値 prednisone を中止しないのであれば、また骨密度低値、椎体骨折有するなら骨折リスクを減らす介入が必要である。すなわち、bisphosphonate (alendronate, risedronate, zoledronic acid)や teriparatid が FDA で認可されているので、prednisone を使用する限り投与すべきである。

様々なトライアルで骨折リスクは直接比較されていないので、薬剤の選択はコスト、投与の簡便さ、副作用から行えばよい。経口 bisphosphonate よりも zoledronic acid や teriparatide の方が作用のオンセットは速いが、高価であるし、また teriparatide は毎日の注射が必要であるのでバランスを考えた上で投与する。

.....

「ステロイドによる骨疾患」要点

1. ステロイドによる骨密度減少は二相性。
2. 最初の 1 年で骨密度は 6%から 12%減少、以後年間 3%減少。
3. 骨折リスクは骨密度減少以前の最初の 3 カ月で 75%増加！
4. この骨折リスクは骨密度では捉えられない！
5. 椎体、大腿骨骨折は PSL2.5 mgから 7.5 mgの少量でも起こる。

6. 非老人で PSL10 mg 90 日で大腿骨骨折リスクは 7 倍、椎体骨折は 17 倍。
7. 老人でステロイド治療すると骨粗鬆症の relative risk は 26 倍。
8. BMI 低値 (24 未満) でステロイドは骨折リスクを増す。
9. 11 β -HSD1 はホルモン活性のないステロイドを活性体に変換する。
10. 老人になると 11 β -HSD1 が増加する。

11. だから老人はステロイド使用のリスクが高い。
12. ステロイド骨粗鬆症のリスクは男女差、人種差はない。
13. ステロイドで骨芽細胞減少、骨細胞アポトーシス増加起こる。
14. 骨細胞アポトーシスの為、骨密度減少前に bone strength が減少する。
15. ステロイドで破骨細胞数は保たれる。

16. 破骨細胞数正常、骨芽細胞数減少で差し引き骨形成は減少する。
17. ステロイド骨粗鬆症は性機能低下や副甲状腺機能亢進が原因ではない。
18. 長期ステロイド投与時は骨粗鬆症リスクは必ず説明しておけ。
19. 長期ステロイド内服者は内服のわかるアクセサリーを着けよ。
20. ステロイド開始前、身長、BG,K,Cr,Ca,25-hydroxyvitaminD、骨密度測れ。

21. ステロイド骨粗鬆症では WHO の FRAX は余り役に立たない。
22. ステロイド投与患者の関節痛は MRI で骨壊死を除外せよ。
23. 全ステロイド患者に Ca1200 mg/日と VD (800U-2000U/日) 投与。
24. 第 1 選択は bisphosphonate (alendronate, risedronate, zoledronic acid)。
25. 第 2 選択は teriparatide (フォルテオ)。

26. 第 3 選択として denosumab 使えるかも。
27. Alendronate,Risedronate で椎体骨折の relative risk が 40%減少する。
28. bisphosphonate 効果はステロイド骨粗鬆症では閉経後骨粗鬆症より弱い。
29. 経口 bisphosphonate は週 1 回、月 1 回でも compliance 不良。
30. 長期ステロイド投与では経口ビス剤よりゾメタ年 1 回静注の方が良い。

31. 顎骨壊死は bisphosphonate 8 週以上曝露、特に静注で起こる。
32. 顎骨壊死は乳癌、多発性骨髄腫で多い。
33. ビス剤投与前、口腔内観察しできたら歯科医コンサルト。
34. ビス剤投与で頻度低い非定型な大腿骨転子下骨折おこすことあり。
35. 椎体形成術 (セメント注入) の効果はプラセボと比べ有意差なし。