



内科疾患と骨粗鬆症

1

骨粗鬆症の原因となる内科疾患

原発性副甲状腺機能亢進症
PTH↑→Ca↓P↑, 骨代謝回転亢進

甲状腺中毒症
骨代謝回転亢進

糖尿病
骨質劣化

クッシング症候群
ステロイド治療

性腺機能低下症
乳癌に対するアロマターゼ阻害剤治療
前立腺がんに対するアンドロゲン遮断療法

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
喫煙・低体重・慢性炎症・低酸素血症など

胃切除術後
Ca吸収低下

食事摂取不良・吸収不良症候群
Ca, P, ビタミンD不足, 低体重

慢性腎臓病

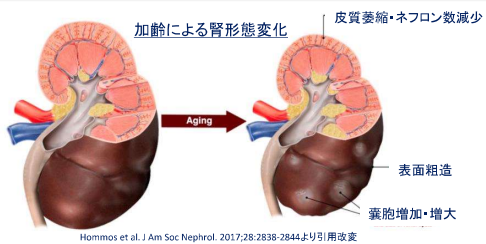
関節リウマチ
ステロイド・活動量低下・疾患活動性など

FRAX®に含まれる質問項目

- 喫煙・飲酒 (1日3単位以上)
- ステロイド使用
- 関節リウマチ
- 続発性骨粗鬆症
 - ① 型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)
 - ② 成人での骨形成不全症
 - ③ 長期にわたり未治療であった甲状腺機能亢進症
 - ④ 性機能低下症あるいは早発閉経 (45歳未満)
 - ⑤ 慢性的な栄養失調あるいは吸収不良
 - ⑥ 慢性肝疾患

2

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease)



$$eGFR (ml/min/1.73 m^2) = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

(女性は×0.739)

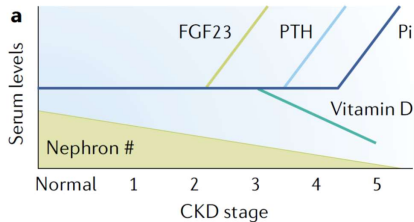
表3 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

| 原疾患 | 蛋白尿区分 | A1 | A2 | A3 |
|---------------------|---------------------|--------|--------------------------|-----------|
| 糖尿病 | 尿アルブミン定量 (mg/日) | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) | 30未満 | 30~299 | 300以上 |
| 高血圧 | 尿蛋白定量 (g/日) | 正常 (-) | 軽度蛋白尿 (±) | 高度蛋白尿 (+) |
| | 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) | 0.15未満 | 0.15~0.49 | 0.50以上 |
| 腎炎 多発性嚢胞腎 その他 | G1 正常または高値 | ≥90 | 40歳未満は紹介、40歳以上は生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G2 正常または軽度低下 | 60~89 | 40歳未満は紹介、40歳以上は生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G3a 軽度~中等度低下 | 45~59 | 紹介 | 紹介 |
| | G3b 中等度~高度低下 | 30~44 | 紹介 | 紹介 |
| | G4 高度低下 | 15~29 | 紹介 | 紹介 |
| G5 末期腎不全 | <15 | 紹介 | 紹介 | 紹介 |

上記以外に、3カ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。

(作成：日本腎臓学会、監修：日本医師会 CKD診療ガイドライン2018)

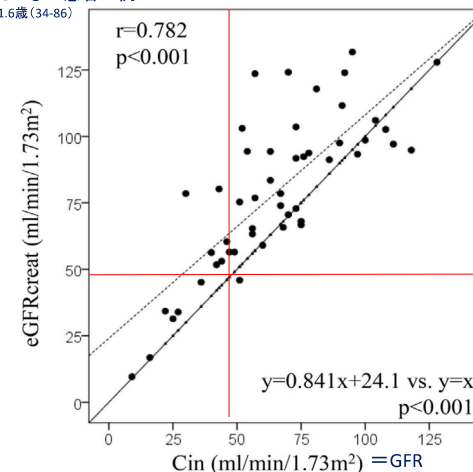
*黄色と赤がCKDに該当



Kuro-o M. Nature Reviews. Nephrology. 2019; 15: 27-44.

eGFRによる腎機能評価時の注意

筋肉量低下しているRA患者50例
平均年齢 67.8±11.6歳 (34-86)
女性 38人 (76%)



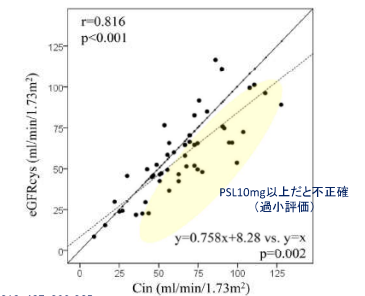
筋肉量の影響をうけないシステテンC (CysC) による推算式

$$eGFR_{CysC} (ml/min/1.73 m^2)$$

男性: $(104 \times CysC^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$
女性: $(104 \times CysC^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

システテンC (検査料115点 判断料144点)

腎機能低下が疑われた場合に、3月に1回算定できる



Nozawa Y, Sato H et al. Clinica Chimica Acta 2018; 487: 299-305.

4

高齢者eGFR45未満は腎臓専門医に紹介 血清Ca, 血清P, ビタミンD活性化障害, 副甲状腺機能亢進 起こりやすい

CKD-MBD/骨粗鬆症

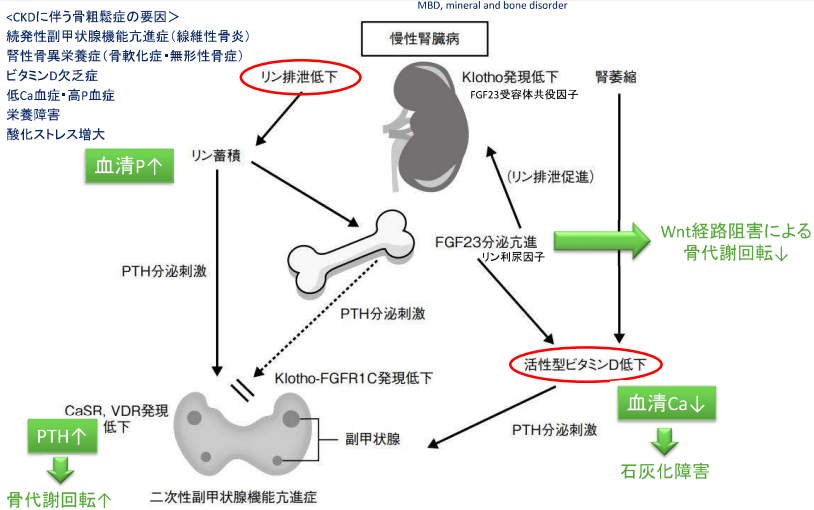
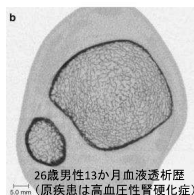
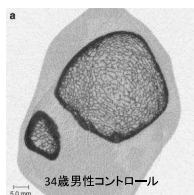


図1 腎機能低下に伴う骨ミネラル代謝異常 亀島佐保子 他. 日本腎臓学会雑誌 2018; 60:106-112.より改変



HR-qCTによる脛骨遠位部 bでは皮質骨の菲薄化と海綿骨の骨梁の質的障害を認める

Pelletier S et al. Kidney Int 2012; 82: 581-588. 5

CKD患者の骨代謝マーカー

表 55 骨代謝マーカーに対する腎機能の影響

| 骨代謝マーカーの種類 | 腎機能低下の影響 |
|-------------------------------|----------|
| 骨形成マーカー | |
| アルカリホスファターゼ (ALP) | - |
| 骨型アルカリホスファターゼ (BAP) | - |
| オステオカルシン (OC) | + |
| I型プロコラーゲン-C-プロペプチド (P1CP) | - |
| I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP) | - |
| 骨吸収マーカー | |
| 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP) | - |
| 骨特異的酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP-5b) | - |
| ピリジノリン (PYD) | + |
| デオキシピリジノリン (DPD) | + |
| I型コラーゲン-C-テロペプチド (ICTP) | + |
| I型コラーゲン架橋-C-テロペプチド (CTX) | + |
| I型コラーゲン架橋-N-テロペプチド (NTX) | + |

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

CKDとくに透析患者ではPTH反応性が低下している(骨代謝を維持するのに正常より高値のPTHが必要)

P1NPは健康者で3量体, CKD患者では単量体として存在している割合が多い

表 1 透析患者の骨形成速度と骨代謝マーカー

| 骨形成速度 | 低 | 正常 | 高 | 基準値 |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| iPTH (pg/mL) | 68.2[23.2 ~ 186.3] | 180.7[50.0 ~ 717.9] | 382.6[139.5 ~ 865.5] | 15.0 ~ 65.0 |
| BAP (U/L) | 28.2[18.0 ~ 46.2] | 33.7[60.0 ~ 118.0] | 63.3[42.3 ~ 116.8] | 11.6 ~ 42.7 |
| P1NP (ng/mL) | 348.3[183.1 ~ 599.6] | 483.7[207.1 ~ 786.4] | 787.0[523.7 ~ 992.2] | 13.9 ~ 85.5 |

BAP: bone-specific alkaline phosphatase, iPTH: intact parathyroid hormone, P1NP: N-terminal domain of the propeptide of procollagen I
値は中央値[四分位範囲] (文献6より引用. 改変)

文藤 6 日本腎臓学会雑誌 2018; 60: 126-132

CKD患者における骨粗鬆症治療薬

表 2 CKD患者に対する骨粗鬆症治療薬

| 薬物 | 保存期腎不全 | | 透析 (CKD ステージ 5D) |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | eGFR ≥ 35 mL/分/1.73m ² | eGFR < 35 mL/分/1.73m ² | |
| レ-アスパラギン酸カルシウム | 使用回避 (C) | 使用回避 (C) | 慎重投与 (B) (要カルシウム濃度チェック) |
| アルファカルシドール, カルシトリオール | 病態に応じ使用量を変更 (A) | | |
| エルデカルシトール | 血清カルシウム濃度上昇に特に注意 (B) | | |
| SERM (ラロキシフェン, パゼドキシフェン) | 慎重投与 (B) | | |
| ビスホスホネート薬 | アレンドロネート | 慎重投与 (B) | 慎重投与 (B) (eGFR < 35 は使用回避) |
| | リセドロネート | 慎重投与 (B) | 慎重投与 (B) (eGFR < 30 は使用回避) |
| | イバンドロネート | 慎重投与 (B) | 慎重投与 (B) |
| ミノドロロン酸 | 慎重投与 (B) | | |
| エチドロネート | 使用回避 (C) | | |
| エルカトニン | 通常投与量可能 (A) | | |
| デノスマブ | 慎重投与 (B) (重度の腎障害患者は低カルシウム血症を起こす恐れが強い) | | |
| 副甲状腺ホルモン薬 | 慎重投与 (B) | | |

A: 通常投与量可能, B: 注意して投与, C: 投与不可, ※その他の薬物は注意情報なし

(文献 33 より引用)

文藤 6 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版
山本 卓, 風間 順一郎ら 日本腎臓学会雑誌 2018; 60: 126-132

*ロモズマブ 重度時の腎機能障害患者 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) あるいは透析を受けている患者 低カルシウム血症が発現しやすい=慎重投与 (B)

低Caと高Ca血症

低Ca血症の原因

- ✓ 腎機能低下患者
- ✓ 副甲状腺機能低下患者 (甲状腺摘出術後患者を含む)
- ✓ 胃切除術後
- ✓ 食事摂取量低下患者

デノスマブ・ロモズマブ
ビスホスホネート製剤

高Ca血症の原因

- ✓ 原発性副甲状腺機能亢進症
- ✓ PTHrP産生腫瘍・異所性PTH産生腫瘍
- ✓ 骨転移・多発性骨髄腫
- ✓ 悪性リンパ腫や肉芽腫 (サルコイドーシス・結核など) による活性型ビタミンD過剰産生
- ✓ 不動

活性型ビタミンD製剤・PTH製剤

血清Ca値:
低Alb血症 (Alb < 4) の場合はAlb値で補正
(正常 8.8-10.1 mg/dL)

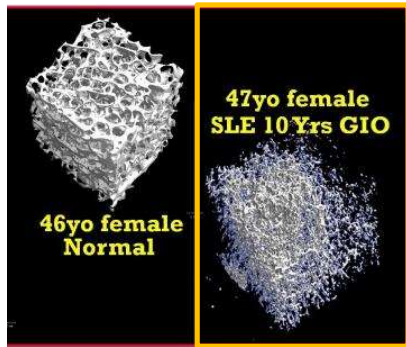
補正Ca値 = 血清Ca値 (mg/dL) + 4 - 血清Alb (g/dL)

血清Ca 8.9 mg/dL, 血清Alb 2.5 g/dL の場合 → 補正Ca値は 10.4 mg/dL

活性型ビタミンD製剤
腎からのCa排泄余力が少ない高齢者・CKD患者は
高Ca血症に注意!
リスク因子: **eGFR60以下, 70歳以上, 女性**

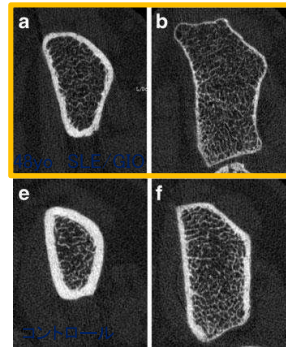
(私見) エルデカルシトール 0.5 μg・アルファカルシドール 0.5 μg
もともと血清Ca値が正常範囲でも高めの場合は7/7/7/7/7-0.25 μgから漸増も
開始4週後, 以後少なくとも3-6か月ごとに血清Ca (Albで補正) 確認
Ca製剤との併用は原則行わない

海綿骨のマイクロCT



(Courtesy of Masako Ito)
Kalpakcioglu et al. Bone 2011;48:1221-31

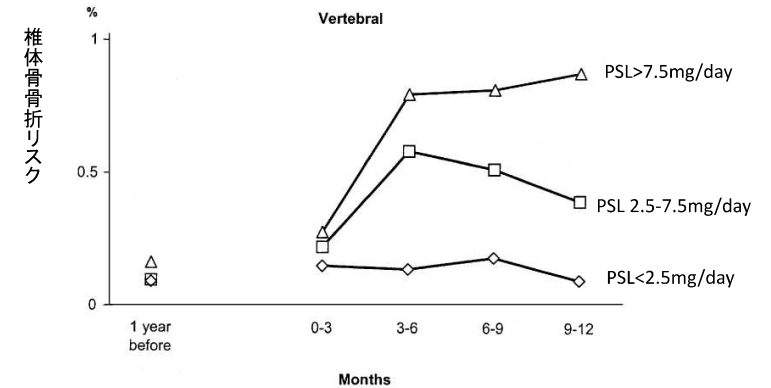
橈骨遠位端のHRpQCT



Tang et al. Osteoporos Int 2013;24:1817-1826

9

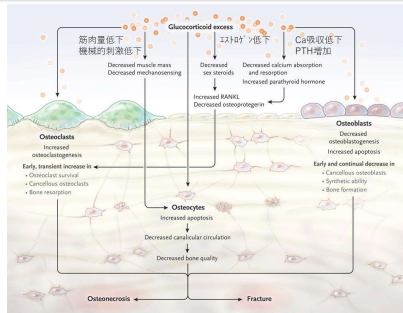
EnglandとWalesの電子診療録データベース
GC使用された244,235人 vs. コントロール244,235人



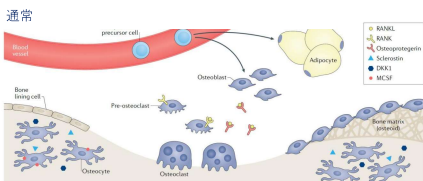
van Staa TP et al. Osteoporos Int. 2002; 13:777-787
van Staa TP et al. Rheumatol 2000;39:1383-1389

10

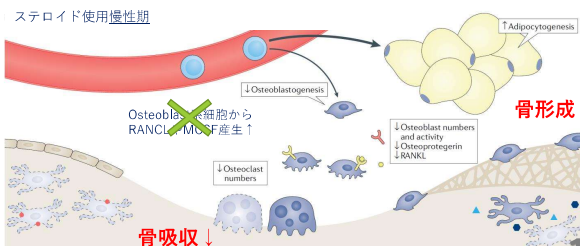
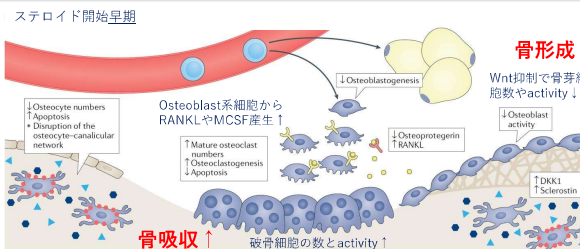
ステロイド性骨粗鬆症における骨リモデリング変化 早期 vs. 慢性期



L Buckley, MB Humphrey, N Engl J Med 2018;379:2547-2556, より引用改変



骨吸収1か月 vs. 骨形成3か月



Chotiayrwoong P et al. Nat Rev Endocrinol 2020; 16: 437-447, より引用改変

11

ステロイド性骨粗鬆症ガイドライン2014年版 日本骨代謝学会

経口ステロイドを3ヵ月以上使用中あるいは使用予定

↓ 一般的指導

個々の骨折危険因子をスコアで評価 (既存骨折, 年齢, ステロイド投与量, 骨密度)

↓ スコア ≥ 3 ↓ スコア < 3

薬物療法
第1選択薬: アレンドロネート, リセドロネート
代替え治療薬: 遺伝子組換えテリパラチド, イバンドロネート, アルファカルシドール, カルシトリオール

経過観察
スコアを用いた定期的な骨折リスクの評価

| 危険因子 | スコア |
|----------------------|--------------------------|
| 既存骨折 | なし 0, あり 7 |
| 年齢(歳) | <50 0, 50 ≤ <65 2, ≥65 4 |
| ステロイド投与量 (PSL換算mg/日) | <5 0, 5 ≤ <7.5 1, ≥7.5 4 |
| 腰椎骨密度 (%YAM) | ≥80 0, 70 ≤ <80 2, <70 4 |

ビスホスホネート (BP) 製剤登場により多くの患者が骨折予防効果の恩恵を受けた

SLE患者における2014年版ガイドライン遵守率 85.7% (2016年時点の調査)

平均年齢 51.7歳 女性90%
BP製剤66%, BP製剤使用期間7.2±4.2年, 65%が5年以上使用
5例に非定型大腿骨骨折 (AFF) あり
Sato H, et al. Rheumatol Int 2019; 39:1803-1810

12

薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：
顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023

顎骨壊死検討委員会
委員：山崎 浩¹、岡野 浩²、北川康敏³、野村武史⁴、新井さやか⁵、藤田 浩⁶、
梅田正博⁷、井上大輔⁸、田口 明⁹、池田 通¹⁰、田口野色¹¹、原田浩之¹²、梅本

- 1 日本口腔外科学会
- 2 日本歯周病学会
- 3 日本歯科医師会
- 4 日本歯科矯正学学会
- 5 日本歯槽膿腫学会
- 6 日本口腔顎顔面学会
- 7 札幌医科大学歯学部口腔顎顔面科
- 8 新潟大学歯学部口腔顎顔面科
- 9 北海道大学歯学部口腔顎顔面科
- 10 東北大学歯学部口腔顎顔面科
- 11 千葉大学歯学部口腔顎顔面科
- 12 大阪大学歯学部口腔顎顔面科

予防的休薬の是非

- ・質の高いエビデンスは得られていない
- ・本委員会でシステマティックレビューを実施
- 抜歯時休薬でMRONJ発症率の低下(利益)を検討した論文はあるが、利益を示唆する結果は得られていない
- 抜歯時休薬で骨粗鬆症関連骨折増加・生存率低下・骨関連事象(害)を検討した論文はない
- (休薬による抜歯の延期で歯性・顎骨感染進行する懸念・長期休薬による骨折リスク上昇の懸念もある)

抜歯時に骨吸収抑制薬を休薬しないことを提案する(弱く推奨する)
エビデンスレベル低い

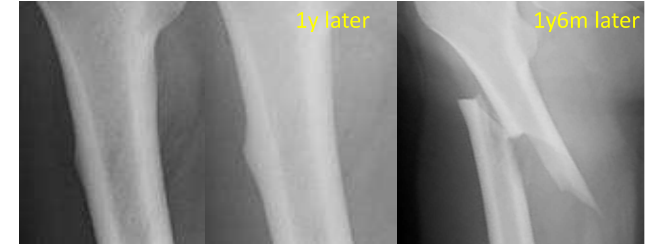
低用量デノスマブ：最終投与4ヶ月頃に抜歯を行うことが骨治療の面で良い結果が得られる可能性がある。

- 顎骨に発生する感染性疾患はMRONJの明確なリスク因子、抜歯そのものが発症の主たる要因ではない
- ロモソズマブ・血管新生阻害薬(VEGF阻害)・マルチキナーゼ阻害薬・チロシンキナーゼ阻害薬による顎骨壊死の報告はあるが、明確な因果関係は不明
- テリパラチドは骨リモデリングを活性化することから、MRONJに対してはむしろ好ましい作用をもたらす可能性があるが、中止後はデノスマブやBP製剤による後治療が必要になる

非定型大腿骨骨折 (AFF, atypical femoral fracture)

小転子と顆上部の間の大腿骨骨幹部の骨折で、軽微な外力で生じ、限局的な外側皮質の骨膜および骨内膜の肥厚を骨折部に伴いやすい("beaking" or "flaring")。手術後の骨癒合に時間がかかることが多い。
リスク因子：BP製剤長期使用・ステロイド・アジア人種・ビタミンD不足・大腿骨外彎・日常動作による負荷

42歳 MCTD
BP製剤使用3.9年
PSL12.5mg/day



階段を踏み外し右足で着地し
非定型大腿骨骨折受傷

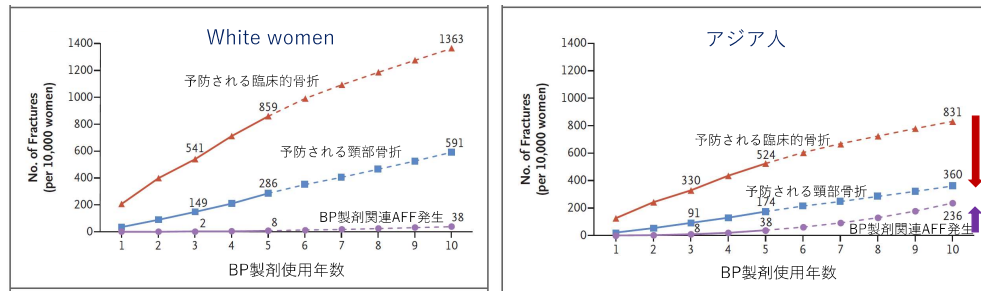
BP製剤

良かれと思って使用したBP製剤だが、

H.Sato et al. Osteoporos Int. 2017;28(8):2367-76

BP製剤関連AFFの頻度は低いがアジア人はリスク

南カリフォルニアの50歳以上の女性でBP製剤治療を受けた196,129人のコホート研究
2007-2017年にエントリー 277例のAFF

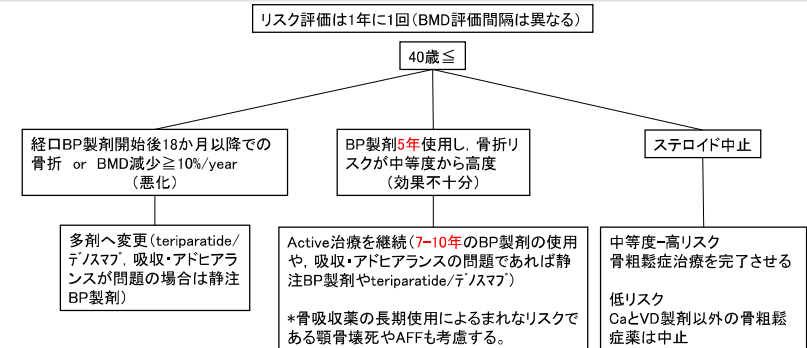


アジア人でAFFが多い理由：多因子が関連？
(大腿骨の湾曲の違い、服薬アドヒアランスが良い、薬剤代謝および骨代謝の人種差など)

| Glucocorticoid use (yr) | Unadjusted HR | Multivariate-adjusted HR |
|-------------------------|------------------|--------------------------|
| None | Reference | Reference |
| >0 to <1 | 1.16 (0.90-1.49) | 1.10 (0.85-1.42) |
| ≥1 | 2.57 (1.72-3.83) | 2.28 (1.52-3.43) |

ステロイド使用もリスク

アメリカリウマチ学会 (ACR) GIOガイドライン2017

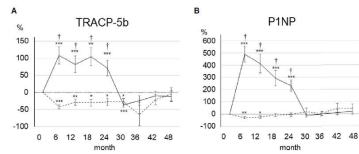
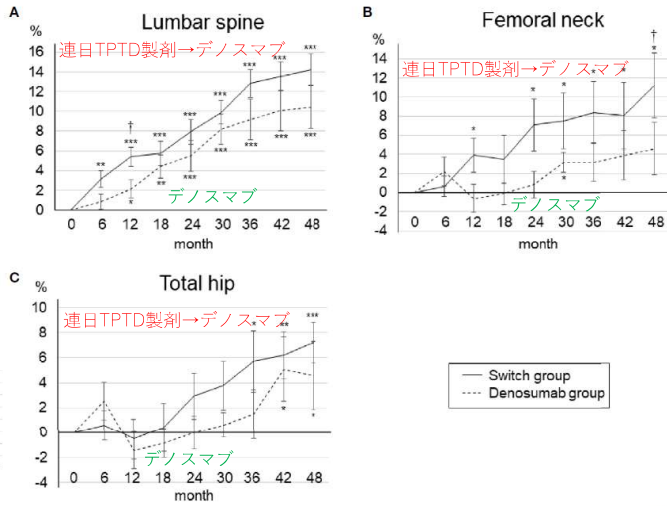


1. 既存骨折
2. 50歳以上男性と閉経後女性で大腿骨近位部or腰椎 Tscore ≤ -2.5
3. FRAXで10年のメジャーな骨粗鬆症性骨折リスク ≥ 10%
4. FRAXで10年の大腿骨近位部骨折リスク > 1%
5. 1日PSL30mg以上 or 1年にPSL累積量 > 5g

TABLE 1 | Clinical characteristics at baseline of the original study.

| Characteristics | Denosumab group n = 16 | Switch group n = 18 | p-value |
|--|---------------------------|------------------------|---------|
| Age, years | 65.8 ± 11.3 | 60.3 ± 12.4 | 0.11 |
| Female, % | 93.8 | 100 | 0.47 |
| BMI, kg/m ² | 20.9 ± 3.5 | 20.3 ± 3.0 | 0.56 |
| Duration of prednisolone treatment, months | 188.2 ± 106.4 | 201.0 ± 118.4 | 0.82 |
| Dose of prednisolone at entry, mg | 6.4 ± 5.1 | 5.0 ± 2.9 | 0.92 |
| Duration of bisphosphonate treatment, months | 143.2 ± 96.5 | 141.8 ± 79.4 | 0.88 |
| BMD, g/cm ² | | | |
| Lumbar spine | 0.75 ± 0.12 | 0.74 ± 0.11 | 0.77 |
| T score | -2.53 ± 1.12 | -2.72 ± 1.20 | 0.53 |
| Femoral neck | 0.49 ± 0.08 | 0.50 ± 0.06 | 0.47 |
| T score | -2.72 ± 0.66 | -2.59 ± 0.62 | 0.39 |
| Total hip | 0.63 ± 0.09 | 0.64 ± 0.09 | 0.46 |
| T score | -2.21 ± 0.70 | -1.98 ± 0.86 | 0.46 |
| Bone turnover markers | | | |
| Serum TRACP-5b, mU/dL | 309.3 ± 116.8 | 253.0 ± 136.7 | 0.14 |
| Serum P1NP, µg/L | 32.7 ± 22.7 | 22.7 ± 15.7 | 0.13 |

Data are mean ± SD. BMI, body mass index; BMD, bone mineral density; TRACP-5b, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; P1NP, procollagen type 1 N-terminal propeptide.



Hirooka Y, Front Endocrinol 2021; 12: 753435

慢性腎臓病

- eGFR45未満は注意
- 筋肉量が少ない患者ではeGFRが実際より高くなる
- 骨代謝マーカーは骨形成はBAP, 骨吸収はTRACP-5bを
- 補正Ca値 = 血清Ca値(mg/dL) + 4 - 血清Alb(g/dL)
- 見落とししやすい低Ca血症の要因
- 活性型ビタミンD製剤はeGFR60未満, 70歳以上, 女性では用量調整を

ステロイド性骨粗鬆症

- 開始早期と慢性期で骨代謝異なる 慢性期は骨形成低下・骨吸収低下
- BP製剤長期使用中は非定型大腿骨骨折・顎骨壊死発生にも注意
- 最適な薬剤治療シーケンスは？

