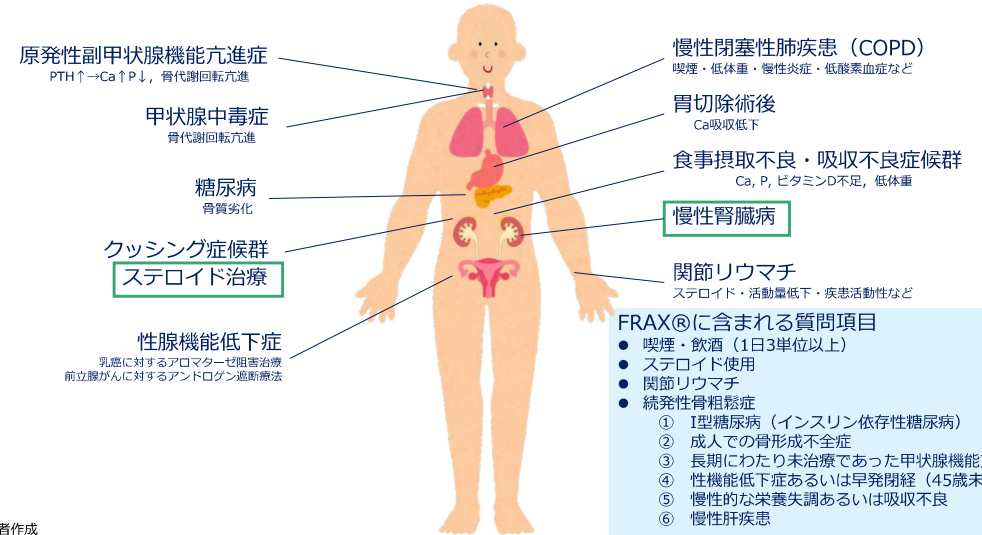




内科疾患と骨粗鬆症

1

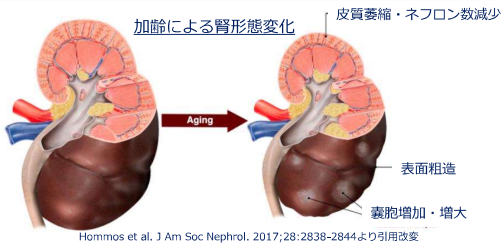
骨粗鬆症の原因となる内科疾患



2

演者作成

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease)



注意! 筋肉量が少ないと低くなる

$$eGFR \text{ (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (女性には} \times 0.739 \text{)}$$

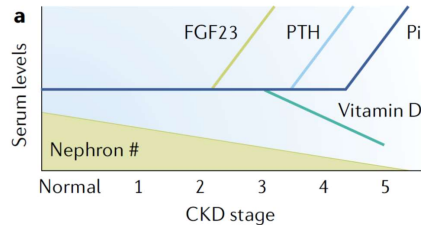
表8 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

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	紹介	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.

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

MBD, mineral and bone disorder

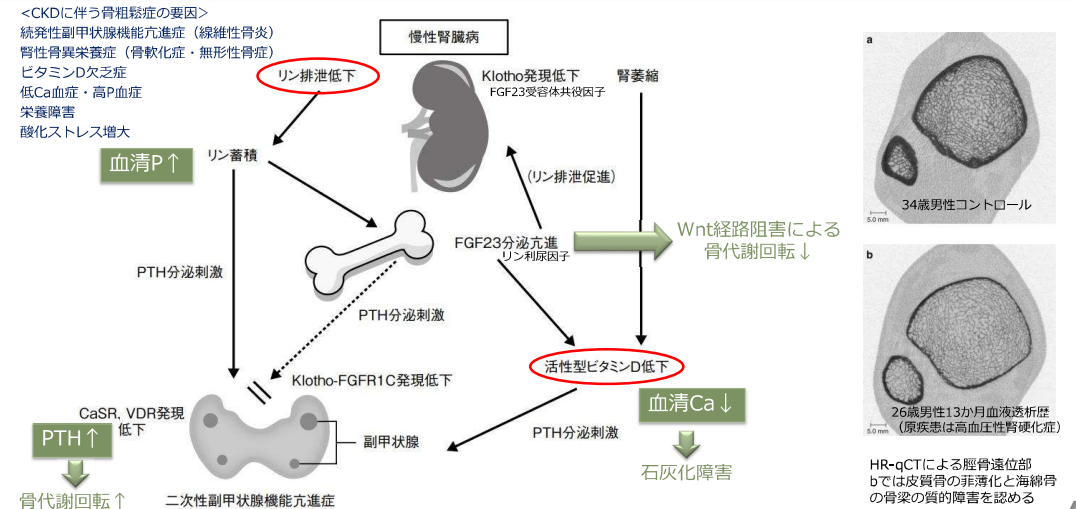


図1 腎機能低下に伴う骨ミネラル代謝異常 亀崎佐保子 他. 日本腎臓学会雑誌 2018; 60:106-112,より改変

Pelletier S et al. Kidney Int 2012; 82: 581-589

4

CKD患者の骨代謝マーカー

		eGFR<60 ml/min/1.73m ² の影響
骨形成マーカー	オステオカルシン (OC)	+
	骨型アルカリホスファターゼ (BAP)	-
	インタクト I 型プロコラーゲンNプロペプチド (P1NP)	-
	トータル I 型プロコラーゲンNプロペプチド (P1NP)	+
骨吸収マーカー	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)	+
骨基質関連マーカー	骨特異的酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP-5b)	-
	低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC)	+
	ペントシジン	+
	ホモシステイン	+

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2018年版Executive Summary
Nishizawa Y et al. Clin Chim Acta 2019; 498: 101-107より作成

5

CKD患者における骨粗鬆症治療薬

分類	薬剤	腎機能障害患者について
SERM	ロモソズマブ	腎機能障害患者は国内臨床試験では除外されている (血中濃度↑)
BP製剤	アレジオン	重篤な腎機能障害は慎重投与 (eGFR30未満は低Ca血症リスク)
	リゼジオン	高度な腎機能障害は禁忌 (Ccr30未満)
	ミトジオン	重篤な腎機能障害は注意 (eGFR30未満は低Ca血症リスク)
	イバンドロネート	高度の腎機能障害は注意 (eGFR30未満は低Ca血症リスク)
	ゾレジオン	重度の腎機能障害 (Ccr35ml/min未満) は禁忌 (急性腎障害リスク)
デノスマブ		重度の腎機能障害は注意 (低Ca血症リスク)
PTH/PTHrP製剤	テリパラチド	重度の腎機能障害は注意 (血中からの消失遅延)
	テリパラチド酢酸塩	重度の腎機能障害は注意 (血中からの消失遅延)
	アバロパラチド	重度の腎機能障害は注意 (Ccr30ml/min未満) (血中の消失遅延)
ロモソズマブ		重度の腎機能障害 (eGFR30未満)・透析患者は注意 (低Ca血症)

添付文書より演者作成

米国リウマチ学会グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症予防と治療ガイドライン2022

BP製剤はeGFR<35ml/min/1.73m²使用しない 注射製剤は用量調節不要だが、eGFR30未満ではテリパラチドによる低Ca血症の遷延・重症化に注意

Humphrey MB et al. Arthritis Rheumatol. 2023; 75: 2088-2102

6

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・ロモソズマブ
ビスホスホネート製剤

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

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

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

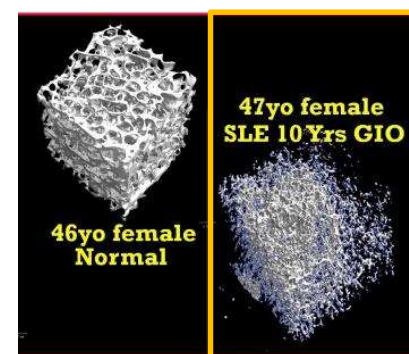
(私見) エルデカルシトール0.5μg・アルファカルシドール0.5μg
もともと血清Ca値が正常範囲でも高めの場合は70歳以上・40.25μgから漸増も
開始4週後、以後少なくとも3-6か月ごとに血清Ca (Albで補正) 確認
Ca製剤との併用は原則行わない

演者作成

7

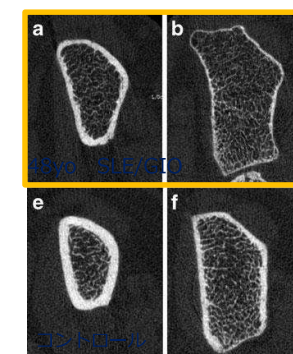
グルココルチコイド (GC) 誘発性骨粗鬆症

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

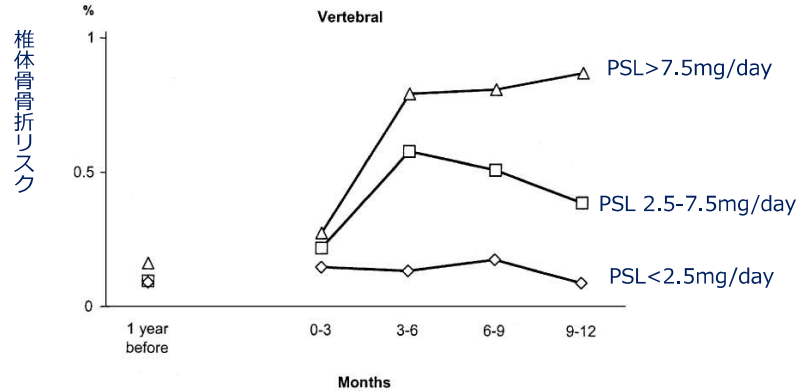


Tang et al. Osteoporos Int 2013;24:1817-1826

8

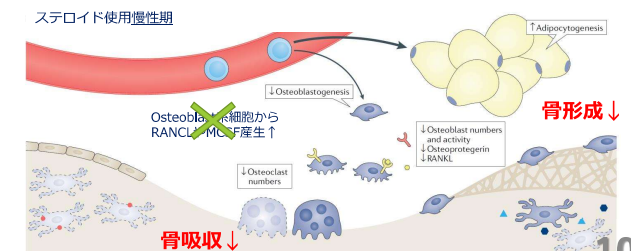
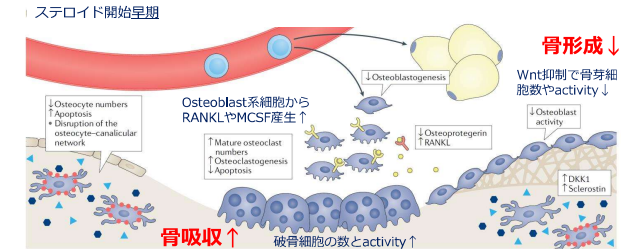
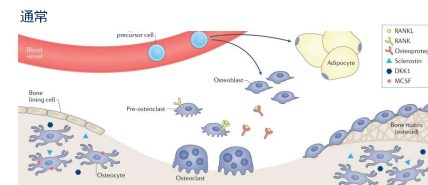
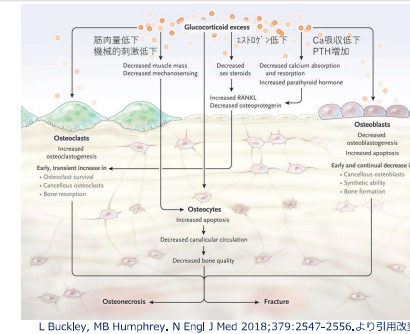
GC開始後3-6か月で骨折リスクは急激に増加・量依存性

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

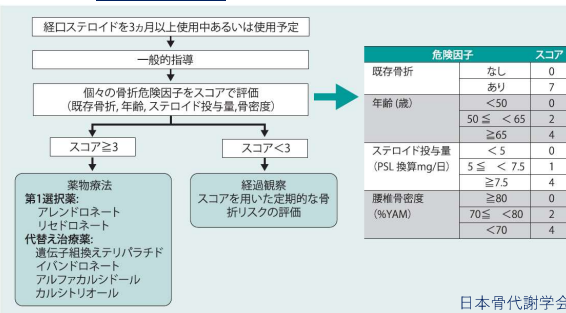
グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症における骨リモデリング変化



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

ガイドライン2014年版と2023年版の比較

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2014年版



グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023

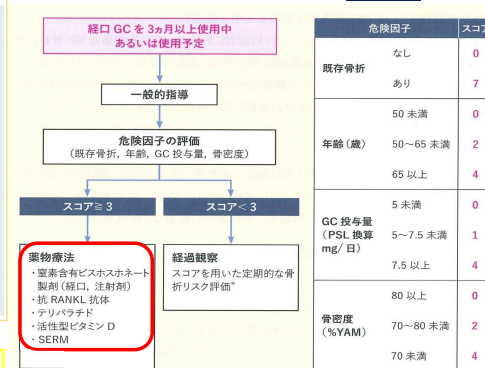


図2 診療アルゴリズム

日本骨代謝学会

2014 年改訂版で決定したスコアカットオフ値を用いた 2023 年版のアルゴリズム。

GC: グルココルチコイド, RANKL: receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, SERM: 選択的エストロゲン受容体モジュレーター, PSL: プレドニゾン, YAM: young adult mean
*6ヵ月から1年ごとの腰椎単純X線撮影, 骨密度測定

ガイドライン基本的事項

CQ1. GIOP患者数は成人の0.7-1.2%, そのうち30-50%に骨折を生じてQOLを著しく低下させるため, 適切な管理と治療を強く推奨 (A, 1, 9.0)

CQ2. GIOP発症危険因子は, 高年齢, GC投与量, 腰椎骨密度低値, 既存骨折あり, ビスホスホネート治療無しがある。これらに留意し, 遅滞なく本症の適切な管理と治療を行うことを推奨 (D, 1, 9.0)

CQ3. GIOPの発症は, GC投与量・投与期間に依存するため, GCは原疾患の病態に応じてできる限り少量で投与開始し, 速やかに減量することを推奨する (D, 1, 8.9)

エビデンスレベルA (強), B (中), C (弱), D (とても弱い)
推奨度1 (行うことを強く推奨), 2 (行うことを提案), 3 (行わないことを提案), 4 (行わないことを強く推奨)
同意度9点満点

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023 骨代謝学会 より抜粋 一部改変

※ステロイドホルモンとは, ステロイド骨格を有する脂溶性ホルモンの総称で, グルココルチコイド, ミネラルコルチコイド, アンドロゲン, エストロゲン, プログステロンなどが含まれる。ステロイド薬は俗称のため国際的には学術用語としては使用されない。

治療薬

CQ	薬剤分類	薬剤名	エビデンスレベル	推奨度	同意度
7	活性型ビタミンD	アルファカルシトール・エルトカルシトール	B	1	8.0
8	BP製剤	アレナロネート(A)・リネロネート(A)・ミノロネート(B)・イバンロネート(A)・ゾレロネート(A)	A	1	9.0
9	SERM (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)	ロモシフェン・バゼドキシフェン	C	2	8.1
10	PTH1受容体作動薬	遺伝子組換えテリパラチド・テリパチド酢酸塩	B	1	8.8
11	抗RANKL抗体	デノスマブ	B	1	8.9
12	抗スクレロシン抗体	ロモシマブ	Future question		
13	遺伝子組換えテリパラチドと抗RANKL抗体> BP製剤 遺伝子組換えテリパラチドは骨折リスクの高い症例に推奨		B	1	8.0

エビデンスレベルA (強), B (中), C (弱), D (とても弱い)

推奨度1 (行うことを強く推奨), 2 (行うことを提案), 3 (行わないことを提案), 4 (行わないことを強く推奨)

同意度9点満点

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023 骨代謝学会 より抜粋 一部改変

13

米国リウマチ学会グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症ガイドライン

初期治療開始後1年以降に新規骨折が生じた場合 (条件付き推奨) 効果不十分の場合

BP → 静注BP/DEN/PTH/PTHrP/ROM
RAL → BP/PTH/PTHrP/DEN/ROM
PTH/PTHrP → BP/DEN
DEN → BP/ROM
ROM → BP/DEN

GC中止時に新規脆弱性骨折がなく、BMD Tスコア>-2.5で骨折リスクが低い場合 (条件付き推奨)

BP → 不要
RAL → 不要
PTH/PTHrP → BP
DEN → BP
ROM → BP

逐次治療を

※血栓や心血管系疾患リスクのため、first-line治療が禁忌や不耐性の場合以外、RAL/ROMは条件付きで推奨しない

DEN, デノスマブ; PTH, テリパチド; PTHrP, PTH関連蛋白; ROM, ロモシマブ

Humphrey MB et al. Arthritis Rheum 2023; 75: 2088-2102

15

米国リウマチ学会グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症ガイドライン2022

Key recommendations

- 2.5mg/日以上以上のGC治療を>3か月使用する場合、できるだけ早期に、骨折リスクを評価
- 食事やサプリメントで十分量のCaとVDを摂取、体重負荷運動、喫煙や過度な飲酒を避ける
- 中等度、高度、重度の骨折リスクがある成人は骨粗鬆症治療を
- 経口BP製剤は高度、重度の骨折リスクがある成人に無治療より強く推奨される
- 重度の骨折リスクの成人には、骨形成促進薬 (PTH/PTHrP) が骨吸収抑制薬 (BPやDEN) より条件付きで推奨される
- 40歳以上の高度骨折リスクの成人には、DEN, PTH/PTHrPがBPより条件付きで推奨される
- 中等度リスクの成人には、経口・静注BP, DEN, PTH/PTHrPが条件付きで推奨される
- DEN, ROM, PTH/PTHrP後のリバウンド骨量減少や椎体骨折予防のため逐次療法が推奨されることを含めて治療を決定する

骨折リスク	40歳以上	40歳未満
重度	骨粗鬆症性骨折既往 or BMD Tスコア<-3.5以下 or FRAX10年MOFリスク30%以上/hip4.5%以上 or GC30mg/日以上を>30日や累積量5g/年以上	骨粗鬆症性骨折既往 or GC30mg/日以上を>30日や累積量5g/年以上
高度	BMD Tスコア<-2.5以下で<3.5 or FRAX10年MOFリスク20%以上30%未満/hip3%以上4.5%未満	-
中等度	FRAX10年MOFリスク10%以上20%未満/hip1%で3%未満 or BMD Tスコア-1~-2.4	7.5mg以上のGCを6か月以上使用し且つBMD Tスコア<-3あるいは有意のBMD低下
軽度	GC<7.5mg/日かつFRAX10年MOFリスク10%未満/hip1%未満でBMD Tスコア>-1.0	GC<7.5mg/日かつTスコア>-3かつ他の骨粗鬆症リスク因子がない

BMD, bone mineral density; MOF, major osteoporotic fracture; DEN, デノスマブ; PTHrP, PTH関連蛋白; ROM, ロモシマブ

Humphrey MB et al. Arthritis Rheum 2023; 75: 2088-2102より引用改変

14

薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)

定義

- BPやDmab治療歴がある
- 8週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を8週間以上認める。
- 原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

発症メカニズム

- 骨リモデリング阻害 BPやDmab 高用量や長期
- 細菌感染
- 血管新生阻害 BP

現時点では MRONJ 治療時の BP/Dmab休薬を積極的に推奨する根拠はない。PTH製剤は好ましい可能性があるが推奨のエビデンスは不足している。

拔牙時の予防的休薬

「原則として拔牙時に BP/Dmabを休薬しないことを提案する」

低用量デノスマブ：最終投与4ヶ月頃に拔牙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。

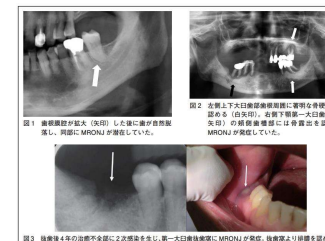


表3 MRONJ 発症に関わるリスク因子

薬剤関連因子	全身因子
・ビスホスホネートおよびデノスマブ (投与量：高用量>低用量、累積投与量) ・抗スクレロシン抗体製剤 (ロモシマブ) ・抗悪性腫瘍薬：経細胞性抗悪性腫瘍薬、血管新生阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR 阻害薬 ・グルココルチコイド ・免疫抑制薬：メトトレキサート、mTOR 阻害薬	・糖尿病 ・自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群) ・人工透析中の患者 ・腎臓病 (腎機能低下、ビタミンD不足、骨代謝異常) ・貧血 (Hb < 10g/dL) ・生活習慣：喫煙、飲酒、肥満
・歯肉炎、根尖病変、顎骨骨髓炎、インプラント周囲炎などの顎骨に発症する感染性疾患 ・侵襲的歯科治療 (抜歯など) ・口腔衛生状態の不良 ・不適当な咬合、過大な咬合力 ・好発部位：下顎 (47.7%)、上顎 (20.22-25%)、上下顎 (4.5-5.5%)、その他下顎隣接、口蓋隆起、顎舌骨筋の過剰の存在	・遺伝的要因 ・VEGF 遺伝子、RBM32 遺伝子、SIRT1 遺伝子の SNPs

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より抜粋

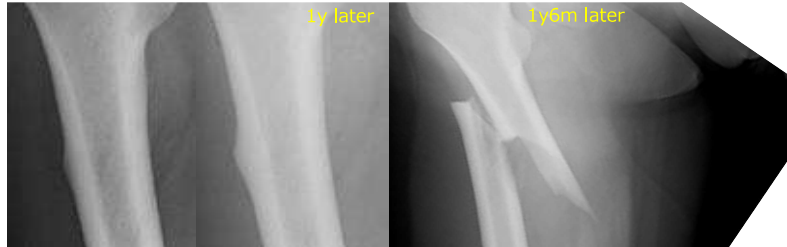
16

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

小転子と頸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

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

痛み（前駆痛）がある、beakingの先端に骨折線がある場合は予防的に髄内釘固定術などの外科的治療を検討
BP製剤は中止 PTH製剤が手術後の骨癒合を早くすることが示されている

17

注) テリパラチド (PTH) 製剤の効能・効果：骨折の危険性の高い骨粗鬆症

Take home message

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

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症

- 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
- 治療薬の使い分けと逐次療法
- 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



18