

2023年5月25日
PCLS

骨粗鬆症のみかた

総合病院国保旭中央病院
アレルギー・膠原病内科
杉山隆広

Mail: agh060815@hospital.asahi.chiba.jp

■ 総合病院国保旭中央病院

2



■ 総合病院国保旭中央病院

3



アレルギー・膠原病内科 (アレルギー・リウマチセンター)

病床数：989床，診療科：40科，医師数：300名

外来患者数：2,392人/日 (2022年4月)
救急外来数：38,154人/年 (2021年度)

診療圏：千葉県東部及び茨城県鹿島地区を含む
東南部の13市7町
診療圏人口：約90万人

スタッフ (2023年度)
リウマチ学会指導医：3名
アレルギー学会指導医：1名
認定リウマチ師：1名
専攻医：3名

入院患者 (のべ)
2021年度：310人
関節超音波検査
2021年度：623件

外来通院患者 (2021年度)
リウマチ・膠原病：2954人
喘息・アレルギー：644人
外来新患者
2021年度：450人

(リウマチ専門研修認定教育施設/日本アレルギー学会専門医教育研修施設)

■ 総合病院国保旭中央病院

4

【病院全体】

- 豊富な症例，豊富なレクチャー
(研修医・救急レクチャー，感染症カンファレンス，M&M，CPCなど)

【アレルギー・膠原病内科】

- リウマチ・アレルギー専門医教育研修施設 (常勤のリウマチ指導医3名)
- 初期研修医-後期研修医-指導医の屋根瓦式
- 触診，X線読影，関節・側頭動脈・唾液腺エコー，関節穿刺・注射
- 臨床研究，腎病理カンファレンス，抄読会，MKSAP勉強会

目次

1. 骨粗鬆症とは
2. ビタミンDとビスホスホネート製剤
3. デノスマブ
4. 治療の実際

■ 骨粗鬆症とは？

6

骨粗鬆症の定義

- 骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の疾患

2000年，米国立衛生研究所 (NIH) コンセンサス会議

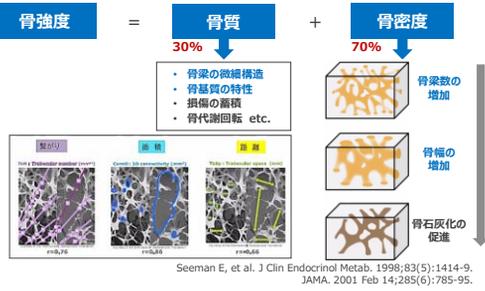
- すなわち骨脆弱性が高まり，骨折の危険性が増大する疾患

- 日本では骨粗鬆症患者は1,400万人いると推計されるが，薬物治療率は低いのが現状

玉置孝子：診断と治療，2020;108(9):1123-8.

■ 骨強度には骨質と骨密度が関与する

7



■ 骨粗鬆症の疫学

8

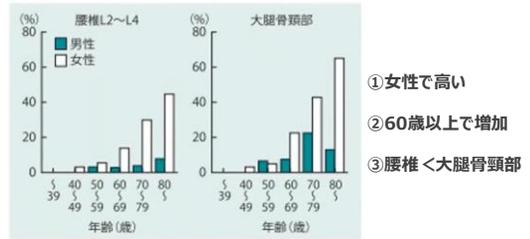


図2 骨粗鬆症の年代別有病率 (文献8より作図)

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版

■ 骨折をもたらす影響

9

圧迫骨折

- 多くの患者でADLが低下し、入院中の死亡率は0.9~3.5%、1年間の死亡率は20~27%、介護施設に入る可能性は34~50% (Ong T, et al. Age Aging. 2018;47:17-25.)

股関節骨折

- 重度フレイル患者の股関節骨折では、30日死亡率が手術群で7%、保存群で87%、1年死亡率は手術群で23%、保存群で99% (Wijnen HH, et al. Acta Orthop. 2021;92:728-32.)

■ USPSTF 2018; 骨折予防のためのスクリーニング

10

U.S. Preventive Services Task Force; 米国予防医療専門委員会

Population	Recommendation	Grade
65歳以上の女性	DXAでの骨量測定によるスクリーニングを行う	B
骨折リスクのある65歳未満の閉経後女性	リスク評価ツールで骨粗鬆症のリスクが高い症例*ではDXAでの骨量測定によるスクリーニングを行う	B
男性	骨粗鬆症スクリーニングの利益と害のバランスを評価するためのエビデンスが不十分である	I

*次項の※を参照

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/osteoporosis-screening>

■ FRAX; WHOの骨折リスク評価ツール

11



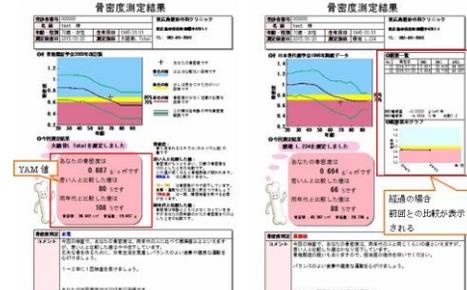
<https://www.Sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3>

本邦のガイドラインでは、75歳未満、YAM 70~80%かつFRAXの10年間骨粗鬆症性骨折確率が15%以上であることが治療開始基準

※骨密度なしでも主要骨折確率を計算可能、8%以上でDXA・椎体Xrを行なうスキームの一定の有用性あり

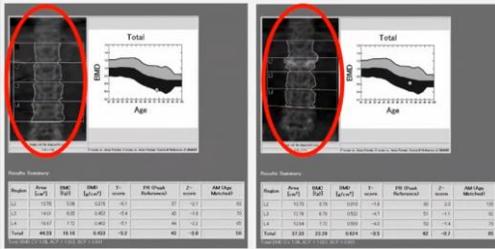
■ 骨密度 DXA; Dual energy X-ray

12



DXAのPitfall

13



圧迫骨折後のYAM/T-scoreは見かけ上よく見えてしまう

骨粗鬆症の治療適応

14

1. 椎体骨折または大腿骨近位部骨折の既往がある
2. 上記以外の場所の脆弱性骨折があり、骨密度がYAM 80%未満
3. 脆弱性骨折はないが、骨密度がYAM 70%未満

※脆弱性骨折の定義は、軽微な外力（立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力）によって発生した骨折

※1, 2は二次予防
3は一次予防



骨粗鬆症の治療目標 “Goal-Directed Treatment”

15

- 骨密度
 - T-score > -2.5* (YAM > 70%) (腰椎 or 大腿骨近位部)
- 骨折リスク (FRAX) **
 - 主たる骨折 < 20%
 - 大腿骨近位部骨折 < 3%
- 治療選択
 - 3~5年以内に目標達成確率が少なくとも50%となる薬剤を選択する

* > -2.0だと確実
** 臨床現場だと現実的ではない

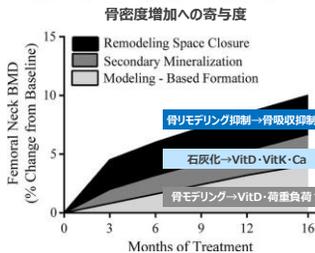
Cummings SR, et al. J Bone Miner Res. 2017;32:3-10.



1. 骨粗鬆症とは
2. ビタミンDとビスホスホネート製剤
3. デノスマブ
4. 治療の実際

骨密度は3つのプロセスを経て増加する

17



Ominsky MS, et al. J Bone Miner Res. 2015;30(7):1280-9.

日本人ではビタミンDが不足している

18

- 日本人1,683人のコホートで血清25(OH)vitamin D₃を測定した
- 日本人の82.5%でビタミンDが不足している (うち1.2%が欠乏症)
- ビタミンD不足のリスク因子は
 - ①女性
 - ②加齢
 - ③屋外でのウォーキングの習慣なし

Yoshimura N, et al. Osteoporos Int. 2013;24(11):2775-87.

■ 25(OH)Dの測定

19

臨床検査の保険適用について（平成30年9月取組予定）

測定項目	測定法	保険点数	準用保険点数
25-ヒドロキシビタミンD	電気化学発光免疫測定法 (ELIA法)	117点	D007 血液化学検査 30 KL-6

- 留意事項変更案
1. 本検査は、原発性骨粗鬆症の患者に対して、ECLIA法により測定した場合にのみ算定できる。
 2. 骨粗鬆症の薬物治療方針の選択時に1回に限り算定できる。
 3. 本検査を行う場合には、関連学会が定める実施指針を遵守すること。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/00345681.pdf>

■ ビタミンD 不足・欠乏の定義

20

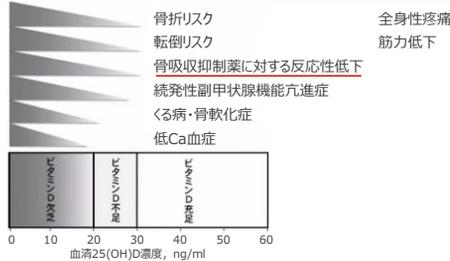
25(OH)D (ng/ml)	~10	10~20	20~30	30~
(nmol/ml)	25	25~50	50~75	75
日本骨代謝学会/内分泌学会 ¹⁾	欠乏	欠乏	不足	充足
Endocrine Society ²⁾	欠乏	欠乏	不足	充足
USPSTF ³⁾	欠乏	欠乏	議論あり	充足
WHO (2003) ⁴⁾	欠乏	不足	-	充足
一部の専門家 ⁵⁾	欠乏	不足	適切	

- 1) 岡崎亮, 他. ビタミンD不足・欠乏の判定指針.
- 2) J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.
- 3) Ann Intern Med 2015;162:109-22.
- 4) WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva 2003.
- 5) Mayo Clin Proc. 2011;86(1):50-60.

Yoshimura N, et al. Osteoporos Int. 2013;24(11):2775-87.

■ 血清25(OH)D濃度と合併症

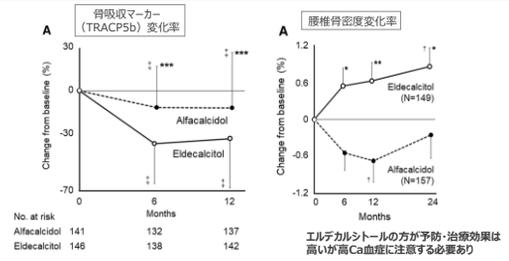
21



岡崎亮, 他. ビタミンD不足・欠乏の判定指針. 日本内分泌学会雑誌. 2017;93:1-10.
<https://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/vitaminDmanual2017.pdf>

■ スteroidによる骨代謝異常に対する活性化VitD

22



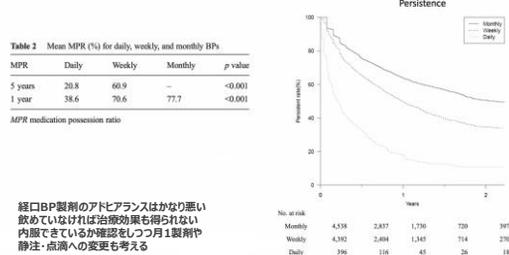
■ ビスホスホネート製剤

23

<p>ビスホスホネート製剤</p> <p>ゾレロン錠 1mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 5mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 10mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 15mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 20mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 30mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 40mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 50mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 60mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 70mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 80mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 90mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 100mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 110mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 120mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 130mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 140mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 150mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 160mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 170mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 180mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 190mg キリン化成</p> <p>ゾレロン錠 200mg キリン化成</p>	<p>起床時に180mL以上 の水で内服し、内服後 30分は座位を維持する</p> <p>顎骨壊死のリスクがあり 開始前に歯科へ紹介</p> <p>・嚥下障害がある ・座位保持が困難 ・eGFR < 30 ⇒BPJ以外の他剤優先</p>
---	---

■ ビスホスホネート製剤のアドヒアランス

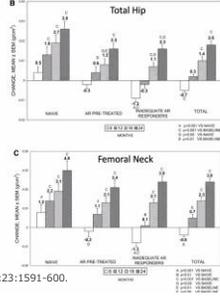
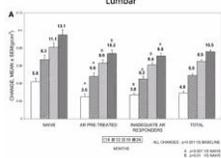
24



■ ビスホスホネート製剤後の逐次療法: テリパラチド

25

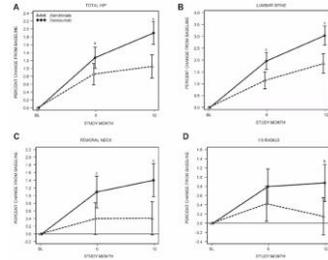
BP製剤→テリパラチドへの変更：
椎体の骨密度は上昇するが、効果は鈍くなり、
大腿骨近位部の骨密度は下がる



Obermayer-Pietsch BM, et al. J Bone Miner Res. 2008;23:1591-600.

■ ビスホスホネート製剤後の逐次療法: デノスマブ

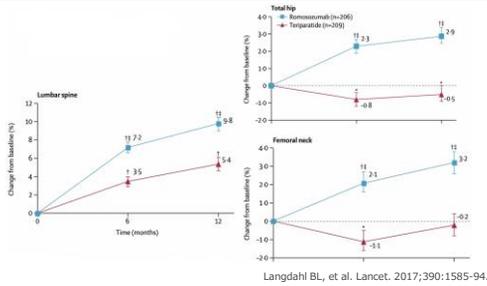
26



Kendler DL, et al. J Bone Miner Res. 2010;25:72-81.

■ ビスホスホネート製剤後の逐次療法: ロモゾマブ

27



Langdahl BL, et al. Lancet. 2017;390:1585-94.

■ ビスホスホネート製剤の特徴

28

利点

- 椎体骨折，大腿骨近位部骨折など骨折予防のデータがある
- 薬剤を中止した後も骨に残り骨密度が保たれる
- 脆弱性骨折の二次予防のためのNNT (Number Need to Treat) は10

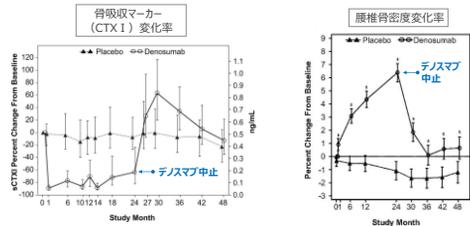
Lolascon G, et al. Clin Interv Aging. 2020;15:485-91.

欠点

- 顎骨壊死 (BRONJ)，非定型骨折 (AFF) →drug holiday検討
- 経口薬ではアドヒアランスが骨折防止の障壁となる
- ビスホスホネート製剤使用後の骨形成促進薬は効果が不十分になる

■ デノスマブ投与中止後の骨吸収亢進と骨密度の低下

30



デノスマブ中止後の逐次治療を考えないと骨密度は落ちていばかり

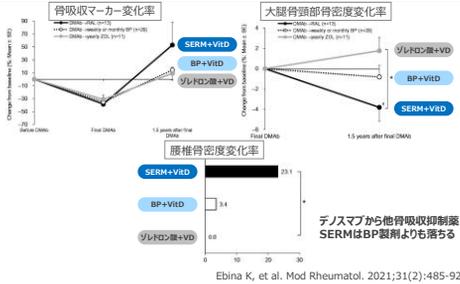
Bone HG, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):972-80.

目次

- 1.骨粗鬆症とは
- 2.ビタミンDとビスホスホネート製剤
- 3.デノスマブ
- 4.治療の実際

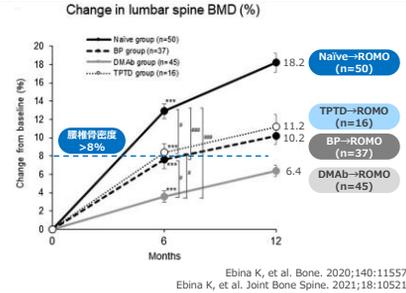
■ デノスマブ中断後の骨吸収抑制薬による逐次治療

31



■ デノスマブ→ロモズマブは効果が落ちる

32



■ デノスマブの特徴

33

利点

- 椎体骨折、大腿骨近位部骨折など骨折予防のデータがある
- 10年間の使用でも骨密度は上昇し続け、10年に渡る骨折予防のデータがある
- 受診が滞らなければアドヒアランスは問題ない
- 腎機能障害がある症例でも使用可能 (低Ca血症には注意！→Vit D必須)

欠点

- 顎骨壊死 (壊死症例のほとんどで開始時に口腔内の炎症あり→歯科受診！)
 - 薬剤を中止・投与を延期するとすぐに骨密度が低下してしまう
 - デノスマブ後にPTH製剤を使用すると大腿骨近位部のBMDが下がる
- ※10年の継続で顎骨壊死や非定型骨折が増えたデータはなし

■ デノスマブ中止について

34

Endocrine Society 2019

- 逐次療法なしにデノスマブの投与を遅らせる、もしくは中止してはならない

AACE 2020

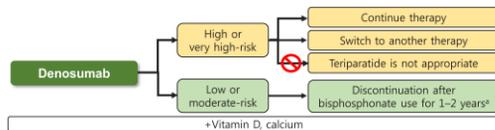
- 臨床的に必要であればデノスマブは可能な限り継続する
- デノスマブを中止する場合は他の骨吸収抑制薬に変更する

KES 2021

- 骨折高リスク患者はデノスマブを継続するか、必要であればロモズマブなど他剤と共に継続する
- 骨折リスクが高くない患者ではデノスマブ中止後、1-2年BP製剤に変更し継続する

■ KES 2021でのデノスマブ使用方法について

35



Kim BK, et al. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(4):909-911.

■ デノスマブによる骨粗鬆症治療

36

- 骨折リスクの低い若年患者 → デノスマブによる治療は通常推奨されない
 - 骨折リスクの低い患者での2.5年までの短期間治療 → BTMs・BMDを評価しつつ1-2年の経口BP製剤もしくはゾレドロン酸に変更
 - 骨折リスクに関わらず2.5年以上の長期間治療 → 10年間を最長としてデノスマブを継続する
- ゾレドロン酸への変更：
最終デノスマブ投与6か月後に開始、その3・6か月後にBTMsを測定し、持続的に上昇する場合は継続するゾレドロン酸が使用できない場合はBTMとBMDを評価しながら1-2年間の経口BP製剤で治療する

Tsourd E, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 26;dgaa756.

目次

- 1. 骨粗鬆症とは
- 2. ビタミンDとビスホスホネート製剤
- 3. デノスマブ
- 4. 治療の実際

■ 骨粗鬆症の薬物治療

基本はビスホスホネート製剤

前提条件として

- 1. 適度なVit DとCaの摂取
- 2. 体重負荷運動
- 3. 禁煙と節酒

表 25 骨粗鬆症の治療時に推奨される食品、過剰摂取を避けた方がよい食品^{73), 628)}

推奨される食品	過剰摂取を避けた方がよい食品
・カルシウムを多く含む食品 (牛乳・乳製品、小魚、緑黄色野菜、大豆・大豆製品)	・リンを多く含む食品 (加工食品、一部の清涼飲料水)
・ビタミンDを多く含む食品 (魚肝油、きのこ類)	・食塩
・ビタミンKを多く含む食品 (納豆、緑色野菜)	・カフェインを多く含む食品 (コーヒー、紅茶)
・果物と野菜	・アルコール
・タンパク質 (肉、魚、卵、豆、牛乳・乳製品など)	

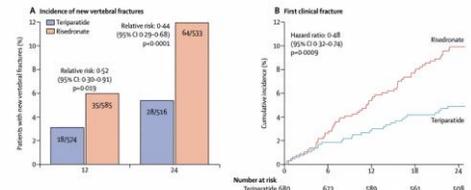
Buckley L, et al. N Engl J Med. 2018;379(26):2547-56. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版

■ NOGGによる英国骨粗鬆症予防・治療ガイドライン

- 経口ビスホスホネート製剤（アレンドロン酸 or リセドロン酸）or ソレドロン酸が最もcost-effectiveな第一選択薬
- デノスマブが代替薬
- 骨折リスクが高い症例ではテリパラチドが第一選択薬
- カルシウムとビタミンDの充足を図る
- ステロイド中止時に骨粗鬆症治療の中止も考慮してもよいが、骨折リスクの再評価が必要である

Gregson CL, et al. Arch Osteoporos. 2022; 17: 58.

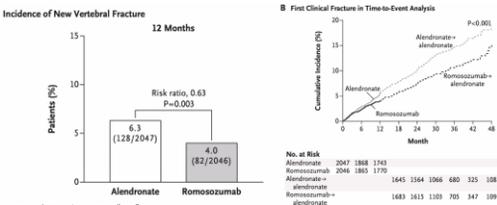
■ 誰でもビスホスホネート製剤？ vs テリパラチド



リセドロン酸とテリパラチドのhead to head テリパラチドの方が新規の椎体骨折リスク・初回骨折の発生率が低かった

Kendler DL, et al. Lancet. 2018;391:230-40.

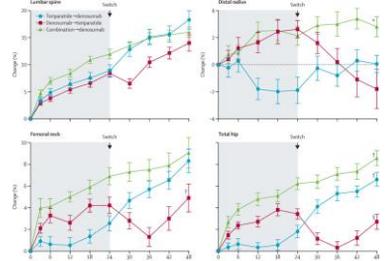
■ 誰でもビスホスホネート製剤？ vs ロモソズマブ



アレンドロン酸とロモソズマブのhead to head ロモソズマブの方が新規の椎体骨折リスク・初回骨折の発生率が低かった

Saag KG, et al. N Engl J Med. 2017;377:1417-27.

■ 重症例では骨形成促進・骨吸収抑制どちらから？

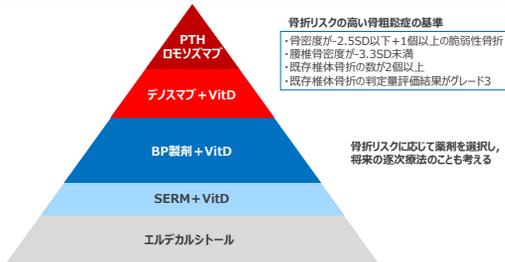


テリパラチド
↓
デノスマブ
の方が骨密度
はより上昇した

Leder BZ, et al. Lancet. 2015;386(9999):1147-55.

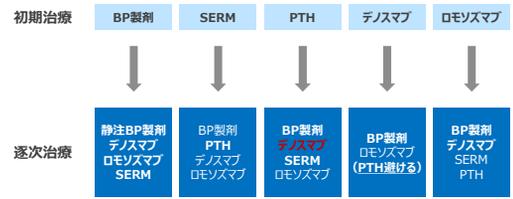
■ リスクに応じた治療選択（私見）

43



■ 治療12か月以上経過後に新規骨折をした場合は？

44



赤字：BMD→～↑ and/or 骨折防止効果継続のデータあり
 赤字：BMD増加率高い

ACR Convergence 2022 14M111を一部改変

■ 予後の限られた患者で骨粗鬆症治療を行うべきか？

45



- 10本のRCT, 23,384人の閉経後女性骨粗鬆症患者を対象としたメタアナリシス
- 予後が12.4か月以上の閉経後女性骨粗鬆症患者では、BP製剤の投与で100人あたり1人の非椎体骨折を防ぐ

Deardoff WJ, et al. JAMA Intern Med. 2022;182:33-41.

Take Home Messages

- 適切なスクリーニングで骨粗鬆症患者を拾い上げ、食事・運動・禁煙・節酒の生活指導を行った上で投薬を考える
- 日本人ではビタミンD不足例が多く、また多くの臨床試験ではビタミンD製剤併用が前提となっているため、高Ca血症に気をつけながら可能な限り補充を行う
- デノスマブは導入・継続のしやすい薬剤で良好なアドヒアランスが望めるが、中止後・投与期間延長時のリバウンドを起こさないよう逐次療法を行う
- 重症例では骨形成促進薬→骨吸収抑制薬の順番での治療を考える