総 説

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の病態と治療

金子 開 知, 川 合 眞 一

Mechanisms and therapeutics of glucocorticoid-induced osteoporosis.

Kaichi KANEKO, M. D. and Shinichi KAWAI, M. D., Ph. D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine (Omori), Toho University School of Medicine,
6-11-1 Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541 Japan*

(Received May 11, 2011)

summary

Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) are categorized into local and systemic effects. In the local mechanisms, direct inhibitory effect of glucocorticoid on bone formation is thought to be one of the important mechanisms of GIOP. In contrast, secondary hyperparathyroidism induced by negative balance of calcium due to inhibition of absorption and increase of excretion is an important systemic mechanism of GIOP. Other mechanisms of GIOP are also shown in this review. From clinical points of view, serum markers for evaluation of GIOP have been discussed. Osteocalcin, procollagen type I N-terminal peptide, and bone-specific alkaline phosphatase as markers of bone formation are decreased in GIOP. Collagen I N-terminal telopeptide and tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b as markers of bone resorption are increased in GIOP.

Clinical guidelines have recommended that bisphosphonate is the first choice for the treatment of GIOP. Teriparatide is recombinant human parathyroid hormone 1-34, which should be considered as a therapeutic option for those at high risk of bone fracture. Denosumab, an anti receptor activator of nuclear factor- β ligand approved as a drug for postmenopausal osteoporosis was also effective for GIOP in clinical trials.

Key words—glucocorticoid-induced osteoporosis; bisphosphonate; bone remodeling markers; receptor activator for nuclear factor κ B ligand; osteoprotegerin

抄 録

グルココルチコイド（ステロイド）誘発性骨粗鬆症（GIOP）の発症機序は、ステロイドの骨組織の局所に対する作用と、カルシウム代謝の変化による二次性副甲状腺機能亢進症や下垂体ホルモン分泌抑制を介した性ホルモン分泌の抑制などのステロイドが全身に作用を介した機序が考えられている。近年、骨組織への直接作用が特に骨形成への影響が注目されている。骨代謝マーカーにおいては、ステロイド投与早期より骨形成マーカーは低下する。一方で、骨吸収マーカーは増加傾向を示す。GIOPの治療に対して、各国でガイドラインが作成されているが、ビスホスホネート製剤はGIOPにおける骨折抑制効果が多くの臨床研究から明らかにされており治療の第一選択となっている。また、ヒト組み換え副甲状腺ホルモン剤であるテリパラチドは、GIOPにおける骨折のリスクが高い患者において使用を考慮すべき薬剤である。さらに、抗 receptor activator for nuclear factor κ B ligand 抗体製剤であるデノスマブは閉経後骨粗鬆症においての有用性が報告されておりGIOPでの効果が今後期待される。

はじめに

グルココルチコイド（以下ステロイド）は、近代医学に最も貢献した代表的薬物の1つである。その臨床応用は、1948年9月21日にHenchが合成コルチゾンをはじめて関節リウマチ患者に用いたことに始まる¹⁾。その後、ステロイドはきわめて多くの

疾患の治療薬として使われるようになったが、膠原病疾患の治療薬として欠かすことのできない薬剤である。しかし、この薬物には顕著な有効性とともな重篤な副作用があり、これらをどうしても切り離せないことが最大の問題点となっている。図1は10年以上に及ぶステロイド療法により多発性の脊椎椎体圧迫骨折をきたした全身性エリテマトーデスの40歳女性の胸腰椎MRI画像である。ステロイド誘発性骨粗鬆症（glucocorticoid-induced osteoporo-

sis, GIOP) とそれに続発する骨折は、頻度および重症度とともに高く、病的骨折を合併すれば QOL (quality of life) を著しく障害する危険性もある、極めて重症の合併症であり、膠原病治療の大きな課題となっている²⁾。本稿では、GIOP の病態と治療について筆者らの成績を含めて概説する。

I. ステロイド誘発性骨粗鬆症の発症機序

GIOP の発症機序として、ステロイドの骨組織の局所に対する作用と、カルシウム代謝の変化による二次性副甲状腺機能亢進症や下垂体ホルモン分泌抑

制を介した性ホルモン分泌の抑制などのステロイドが全身に作用を介した機序が考えられている。筆者らがまとめた発症機序を図 2 に示した。

1. ステロイドの骨局所に対する作用

1) 骨芽細胞への作用

GIOP の発症要因として骨組織の直接作用が注目されており、特に骨形成への影響が重要と考えられている³⁻⁵⁾。ステロイドは幹細胞から骨芽細胞への分化に重要な転写因子 Runx2/Cbfa1 を抑制することにより、骨芽細胞への分化を阻害する⁶⁾。peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) は、骨髄間質細胞から脂肪細胞への分化を促す核内受容体型転写因子であることが知られている。ステロイドは、PPAR γ の発現を増加させ脂肪細胞分化が増大し、骨芽細胞へと分化する細胞が減少することも原因のひとつと考えられている⁷⁾。また、ステロイドは、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化・増殖機能を抑制し、骨芽細胞のアポトーシスを誘導する⁸⁾。その結果、骨芽細胞数と活性の低下が起こり骨形成低下を引き起こす。さらに、ステロイドは I 型コラーゲン、オステオカルシンや、成長因子である insulin-like growth factor (IGF), tumor growth factor β (TGF- β) の産生を低下し、骨形成の低下を引き起こす⁸⁻¹¹⁾。

図 1 ステロイド療法による多発性脊椎椎体骨折 (40 歳女性, 全身性エリテマトーデス)

RANKL: receptor activator of nuclear factor κ B ligand, OPG: osteoprotegerin, PTH: parathyroid hormone, CRH: corticotropin-releasing hormone, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, OC: osteocalcin, PICP: procollagen type I N (C) propeptide, BAP: bone alkaline phosphatase, N (C) TX: type I collagen cross-linked N (C) -telopeptide, TRAP5b: tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b.

図 2 ステロイド性骨粗鬆症の発症機序

骨局所では、GIOPの発症機序として骨芽細胞が発現するreceptor activator for nuclear factor κ B ligand (RANKL)とosteoprotegerin (OPG)の破骨細胞への影響が注目されている¹²⁾。RANKLは、破骨細胞の前駆細胞表面に発現される受容体RANKと結合することにより成熟破骨細胞となり骨吸収が活発となる。OPGは、RANKより高い親和性でRANKLに結合し破骨細胞の活性化を抑制する、デコイ受容体である。ステロイドは、この破骨細胞分化因子であるRANKLの発現を増強するとともに、OPGの産生を抑制し破骨細胞形成を促進する¹³⁾。

2) 破骨細胞への作用

ステロイドは破骨細胞の成熟、活性化を調節する。これは、前述したRANKLとOPGの関与が大きいが、加えてステロイドは破骨細胞のアポトーシスを抑制することが知られている¹⁴⁾。すなわち、ステロイドにより破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化が促進され、また破骨細胞のライフスパンが延長し、骨吸収が亢進すると考えられている。

2. ステロイドの全身に対する作用

1) カルシウム代謝

ステロイドは十二指腸および上部空腸でのカルシウム吸収を直接的に低下させる¹⁵⁾。また、ステロイドは一部活性型ビタミンD₃産生を低下させカルシウム吸収を抑制する。腸管からのカルシウム吸収が低下し、カルシウム欠乏状態により二次性副甲状腺機能亢進症を発症させ骨吸収が増大する。一方、ステロイドは尿中へのカルシウム排泄を増加させる。この機序として、ステロイドによる腎糸球体濾過量増加に伴う二次的な影響と腎尿細管への直接的な作用によるカルシウム再吸収の抑制し、尿中へのカルシウム排泄を増加させることが機序と考えられている¹⁶⁾。これらの作用により、体内のカルシウムは負のバランスを取る。

2) 副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone, PTH)

ステロイドによりカルシウム吸収の低下と腎におけるカルシウムの負のバランスが生じると、二次性副甲状腺機能亢進症を合併する^{17,18)}。高濃度のPTHに持続的に曝露された場合には、破骨細胞を介した骨吸収が増加する¹⁹⁾。

3) 下垂体ホルモン

過剰量のステロイドは、ネガティブフィードバック

クにより視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone, CRH) 及びゴナドトロピンの分泌を抑制する。その結果下垂体の黄体化ホルモン (Luteinizing hormone, LH)、卵胞刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone, FSH)、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 分泌を抑制してエストロゲン、テストステロン、DHEA (dehydroepiandrosterone)、DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) の分泌を低下させる。エストロゲンなどの低下は骨吸収を促進し骨粗鬆症を進展させる。なお、ステロイドは直接下垂体のホルモン分泌を低下させる作用もある。

II. GIOPの特徴

正常な骨では、リモデリングにおける骨吸収と骨形成のバランスが保たれているため骨量は減少しない。原発性骨粗鬆症の病因の主体は、閉経後にエストロゲンが欠乏することである。エストロゲンが欠乏することにより、骨吸収が異常に亢進するものの、骨形成が追いつかないため、結果的には骨吸収が優位となり骨量は減少する。このように原発性骨粗鬆症は、骨の代謝回転が高くなっているため高代謝回転の骨粗鬆症となる。一方で、GIOPは原発性骨粗鬆症と異なり、前述の機序により、低代謝回転の骨粗鬆症をもたらす。GIOPにおける骨量減少は、原発性骨粗鬆症とは異なり皮質骨よりもリモデリングの盛んな海綿骨において著しく、股関節よりも先に脊椎の骨量が減少し、脊椎および肋骨骨折を合併しやすい特徴をもつ。これは内因性ステロイドの過剰状態であるCushing症候群でも同様のことが報告されている²⁰⁾。

GIOPの臨床所見の特徴は、骨減少の起きる時期が二相性であり、治療開始直後の減少が著明である点である。また、同じ骨密度であっても、原発性骨粗鬆症と比較するとGIOPのほうが、はるかに骨折率が高い点である²¹⁾。

III. 骨代謝マーカー

骨組織の動態を正確に解析するには骨生検による骨形態計測法が最も信頼のおける解析法であるが、骨生検は観血的であり、繰り返し採取することは一般臨床では困難である。そこで現在では、骨組織の動態を非侵襲的に測定するツールとして骨代謝マーカーが代用され、その重要度が高まっている。ステ

ロイド投与後の骨代謝マーカースの変動の特徴に関して自検例で述べる。

1. 骨形成マーカー

筆者らは、それまで未治療でプレドニゾロン 30 mg/日以上の治療を開始し、同時にビスホスホネート製剤を併用した活動期膠原病患者 40 例 (55±16 歳 [平均±SD], 女性 29 例・閉経後 16 例) を対象に、血清骨代謝マーカーを経時的に測定した²²⁾。骨形成マーカーは、骨芽細胞表面にある骨型アルカリホスファターゼ (BAP) と、I 型コラーゲン生産過程で産生される I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (PINP) があり、このほかに骨芽細胞で産生されるオステオカルシン (OC) などを用いた。なお、OC は骨芽細胞が産生するビタミン K 依存性タンパク質であり、ビタミン K は OC のグルタミン酸残基のカルボキシル化 (Gla 化) に関与し、骨質を維持すると考えられている。そのため、ビタミン K 不足になると低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) が増加し、血中 ucOC 濃度が上昇する。血中 ucOC 濃度は、骨におけるビタミン K 不足のマーカーであると同時に、高 ucOC 血症は骨折の予測因子としても有用である可能性が示唆されている^{23,24)}。

図 3 に示すようにステロイド療法後の血清 OC、ucOC 濃度の変動はステロイド治療 1 週後から有意

に減少し、治療 4 週後も継続していた。ucOC/OC 比はステロイド治療 1 週後から有意に低下し、治療 4 週後も持続した。ucOC/OC 比の結果より ucOC はステロイド療法により total OC の中で低下率が高い事がわかり、それは骨形成維持するための代償的な作用が生体内で生じているのではないかと考えられた。

ステロイド投与直後に血清 PINP は急激に低下し 4 週まで持続した (図 4)。この結果は、すでに報告されている結果と一致している^{9,18,25~35)}。一方で、血清 BAP の変動は、ステロイド投与後も変化を認めなかった (図 4)。今までのステロイド投与後の血清 BAP の変動では、低下するとの報告^{18,28,31)} もあれば変化しないとの報告^{9,29,30)} がある。この血清 OC、PINP と BAP の変動の違いについて OC、PINP 遺伝子は直接ステロイドの制御を受けるが、BAP 遺伝子上流にはステロイド受容体領域がないことやマーカーの半減期の違いのためと考えられている^{36,37)}。

2. 骨吸収マーカー

骨吸収マーカーには、I 型コラーゲンが破骨細胞により分解されて放出される代謝産物 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx)、デオキシピリジノリン (DPD)、破骨細胞が分泌する酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP5b) などが用いられる。

図 3 血清 OC, ucOC, ucOC/OC ratio の変動²²⁾

図4 血清 P I NP, BAP の変動²²⁾

多発性硬化症にメチルプレドニゾン15mg/kg/日を10日間投与した際の血清CTXの変動⁴¹⁾

自己免疫性疾患にプレドニゾン40mg/日以上を投与した際の血清・尿中NTXの変動⁴²⁾

図5 骨吸収マーカーの変動

ステロイド療法後の骨吸収マーカーの変動は上昇を示す^{25,28,29,31,32,39,40)}。特に、図5に示すように骨粗鬆症薬を併用せずにステロイド大量療法を行った前向き研究での骨吸収マーカーの変動は、ステロイド療法1ヵ月以内の短期間で上昇を示している^{41,42)}。

3. 血清 RANKL, OPG

血液や滑液に存在する血清 RANKL と OPG は、様々な骨代謝疾患において増減する (表1)⁴³⁾。Hofbauer ら¹³⁾は、in vitro において骨芽細胞様細胞にデキサメサゾンを追加すると OPG 産生が減少し、可溶性 RANKL 産生が増加することを示している。Sasaki ら³²⁾は、慢性糸球体腎炎患者において、ステロイドにより血清 OPG は低下し、その後6ヵ月まで低下は持続し、骨密度も有意に低下したことを報告し、前述の in vitro の成績を支持している。これは、GIOP において、OPG 産生抑制による破骨細胞形成促進が骨量低下の一因となることを示しているが、GIOP における血清 RANKL の意義については明らかにされていない。

表1 血清 OPG と RANKL に影響を及ぼす要因⁴³⁾

パラメーター	血清 OPG	血清 RANKL
年齢	↑	?
関節炎	↑	↓
ビスホスホネート製剤治療	↓↔	↔
エストロゲン治療	↑↓	↓↔
骨折治癒	↓	?
ステロイド治療	↓	?
多発性骨髄腫	↓	↑
Paget 病	↑	↔
副甲状腺ホルモン	↓	↑
副甲状腺切除術	↔	?
フィトエストロゲン	↔	↓
閉経後骨粗鬆症	↑↓	↑↓
妊娠	↑	?
原発性胆汁性肝硬変	↑	↓
前立腺癌	↑	↑
腎不全	↑	?
骨粗鬆症性骨折のリスク	↑↓	↑↓
血管疾患	↑	?

IV. GIOP の治療

1. 治療薬の種類

現在、日本骨粗鬆症学会による「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2006 年版」においてビスホスホネート製剤は最も高いグレード評価を受けている⁴⁴⁾。これは、GIOP における骨折抑制にも有効であることが多くの臨床研究から明らかにされている。我国で骨粗鬆症治療薬に用いられているアレンドロネート、リセドロネート、エチドロネートのいずれのビスホスホネート製剤についても、GIOP における骨折抑制効果が明らかにされている^{45~48)}。カルシウム剤及び活性型ビタミン D³ 製剤は、ステロイドによるカルシウムの負のバランスを是正する可能性から用いられ GIOP における椎体骨折抑制におけるその有効性が認められている⁴⁹⁾。ただし、ステロイドは尿中カルシウム排泄を増加させ腎結石を誘発しやすいことはすでに知られており、プレドニゾロンの添付文書においても、活性型ビタミン D₃ 製剤併用で、高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行う必要がある。我国では骨粗鬆症に対して処方されているビタミン K₂ は、欧米では骨粗鬆症治療薬として用いられていないために GIOP における臨床成績は乏しい。GIOP の新しい薬剤と

しては最近発売されたテリパラチドがある。テリパラチドはヒト組み換え副甲状腺ホルモン剤 PTH (1-34) であり、毎日皮下注射する。Saag ら⁵⁰⁾は、GIOP の患者に対してテリパラチドとアレンドロネートの無作為二重盲検試験を行い、腰椎および大腿骨でテリパラチドはアレンドロネートよりも顕著に骨密度を増加させることを示しており GIOP の新しい薬剤として期待される。

2. GIOP の管理と治療のガイドライン

1) 日本骨代謝学会によるステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン

GIOP における骨折抑制を指標とした薬剤の治療効果が明らかとなりつつある現状を踏まえて、積極的に骨を守る治療を行うべき対象を明確にすることと具体的な治療方針を明示することが求められるようになってきた。このような背景から、我国では、2004 年に日本骨代謝学会から「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が提唱された (図 6)⁵¹⁾。これは簡便にスクリーニングできるようにフローチャート形式となっており、日常診療の現場において無理なく活用できるものになっている。このフローチャートでは、現在ステロイド治療を受けていないにもかかわらず、今後 3 ヶ月以上ステロイド治療を行う予定の患者であり、既存骨折の有

図 6 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年度版)⁵¹⁾

無と骨密度, および使用予定ステロイド量により振り分けていく. 既存骨折が有り, 骨密度が 80% 未満, 今後のステロイド使用量がプレドニゾロン換算で 5 mg/日以上を満たす場合に一般指導に加えて積極的な治療が勧められる. いずれに該当しない場合でも, 一般指導と慎重な経過観察となるが, この群に入る患者でも, 原発性骨粗鬆症患者よりは骨折リスクが高いとされていることに注意する必要がある. 治療が必要とされる場合には, 第 1 選択薬としてビスホスホネートが推奨されている. ビスホスホネートが内服出来ない場合には, 活性型ビタミン D₃ もしくはビタミン K₂ が第 2 選択薬としてあげられている.

2) 2010 年アメリカリウマチ学会による GIOP の予防と治療の推奨

2010 年アメリカリウマチ学会 (ACR, American College of Rheumatology) は, GIOP の予防と治療の最新版の推奨を提唱した⁵²⁾. 今回の推奨の最大の特徴としては, FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool) と呼ばれる骨折リスク評価ツールを導入したことである.

FRAX[®] は世界保健機構 (WHO, world health organization) が新たに骨粗鬆症治療介入の基準として提案した 10 年間の骨折リスクを評価するツールである⁵³⁾. ①年齢②性別③体重④身長⑤骨折歴⑥

両親の大腿骨近位部骨折歴⑦現在の喫煙⑧糖質コルチコイド使用⑨関節リウマチの有無⑩続発性骨粗鬆症の有無⑪アルコール摂取⑫大腿骨頸部 BMD (bone mineral density) の計 12 個のチェック項目から構成される. FRAX[®] を用いる場合は主要骨粗鬆症関連骨折リスクが 20% 以上を高リスク, 10% から 20% を中等度リスク, 10% 未満を低リスクとしている. この FRAX[®] が導入されるようになった背景としては, ステロイド治療中の患者において, 骨密度のみ頼っていたのでは骨折予防が出来ないということが認識されるようになったためである⁵⁴⁾.

図 7 に閉経後女性または 50 歳以上の男性にステロイド治療を開始する (している) 患者への推奨を示す. 低および中等度リスク患者では, 3 ヶ月以上のステロイド使用が予測される患者, または既に少なくとも 3 ヶ月間のステロイド治療を受けている患者に対してビスホスホネート製剤の投与を開始するものとする. また, 高リスク患者において, ステロイドの量が 5 mg/日を超えて 1 ヶ月以下, またはいかなる用量でも 1 ヶ月を超える場合ビスホスホネート製剤またはテリパラチドが推奨されている. 図 8 に閉経前女性または 50 歳未満の男性にステロイド治療を開始する (している) 患者の推奨を示す. 現在のところ, 閉経前女性または 50 歳未満の男性での GIOP のエビデンスは限られたものしかなく,

図 7 閉経後女性または 50 歳以上の男性にステロイド治療を開始する (している) ときの推奨⁵²⁾

図8 閉経前女性または50歳未満の男性にステロイド治療を開始する(している)ときの推奨⁵²⁾

FRAX® もこれらの対象群には適応されない。妊娠中あるいは妊娠前の骨粗鬆症治療薬の使用に関して詳細は明らかになっていない。妊娠の可能性のある女性においては半減期の短い薬剤が推奨されている。妊娠可能性のない女性においてはステロイドの治療期間が3ヵ月以上という点以外は、閉経後女性および50歳以上の男性と同様の推奨となっている。

今回のACRによる推奨は、FRAX®に大きく依存しており問題点について考慮する必要がある。まずステロイド使用に関するリスクに関して用量反応性が考慮されていない点があげられる。またステロイド治療を受けている患者では一般的に大腿骨頸部よりも先に脊椎の骨量が失われる。これらの点により骨折リスクが過小評価される可能性があり注意しなければならない。

おわりに

GIOPの病態と治療、骨代謝マーカーの変動についてまとめてみた。本邦のガイドライン、ACRの推奨においてGIOPの治療はビスホスホネート製剤が中心となっている。しかしながら、ステロイド投与早期における病態においては骨芽細胞の抑制が重要であり、新規にステロイド療法を行う際の骨粗

鬆症の予防には、骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤の併用に加え、骨形成抑制に対する対策も重要であると考えられる。またGIOPの原因の一つとして、RANKL-OPG系を介した破骨細胞分化誘導作用が関与していると考えられ、今後抗RANKL抗体製剤(denosumab)によるGIOPでの効果が期待される。

文 献

- 1) Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. : The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone ; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* **24** : 181-197, 1949.
- 2) Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* **43** : 1801-1808, 2000.
- 3) Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. : Altered trabecular architecture induced by corticosteroids : a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res.* **11** : 676-685, 1996.
- 4) Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. :

- Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* **16** : 97–103, 2001.
- 5) Tamura Y, Okinaga H, Takami H. : Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomed Pharmacother.* **58** : 500–504, 2004.
- 6) Chang DJ, Ji C, Kim KK, Casinghino S, McCarthy TL, Centrella M. : Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBFa1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem.* **273** : 4892–4896, 1998.
- 7) Shi XM, Blair HC, Yang X, McDonald JM, Cao X. : Tandem repeat of C/EBP binding sites mediates PPARGgamma2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte differentiation. *J Cell Biochem.* **76** : 518–527, 2000.
- 8) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. : Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* **102** : 274–282, 1998.
- 9) Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. : Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **55** : 288–293, 1996.
- 10) Delany AM, Durant D, Canalis E. : Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol.* **15** : 1781–1789, 2001.
- 11) Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. : Glucocorticoid regulation of transforming growth factor beta 1 activity and binding in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Mol Cell Biol.* **11** : 4490–4496, 1991.
- 12) Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. : Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* **20** : 345–357, 1999.
- 13) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. : Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells : potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* **140** : 4382–4389, 1999.
- 14) Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. : Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* **109** : 1041–1048, 2002.
- 15) Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. : Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* **52** : 111–115, 1981.
- 16) Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. : Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism.* **32** : 151–156, 1983.
- 17) Paz-Pacheco E, Fuleihan GE, LeBoff MS. : Intact parathyroid hormone levels are not elevated in glucocorticoid-treated subjects. *J Bone Miner Res.* **10** : 1713–1718, 1995.
- 18) Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, Baker HW, Seeman E. : Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab.* **83** : 801–806, 1998.
- 19) John T. Potts. : Disease of the Parathyroid Gland and Other Hyper- and Hypocalcemic Disorders. Fauci AS eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Ed., McGrawHill, New York, p2377–2396, 2008.
- 20) Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, Fusilli S, Guglielmi G, Pileri M, Modoni S, Di Giorgio A, Liuzzi A, Minisola S, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. : Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess : study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* **83** : 1863–1867, 1998.
- 21) Manolagas SC, Weinstein RS. : New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* **14** : 1061–1066, 1999.
- 22) 金子開知, 田中菜穂子, 楠 夏子, 山本竜大, 鎗木 誠, 村岡 成, 楠 芳恵, 阿部治男, 遠藤平仁, 川合眞一 : Bisphosphonate 製剤併用のステロイド療法による骨代謝マーカー変動に関する前向き研究. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 54 回. 2010. p. 240.

- 23) Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. : Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res.* **6** : 1211–1216, 1991.
- 24) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD : Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* **82** : 719–724, 1997.
- 25) Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. : High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res.* **9** : 1097–1105, 1994.
- 26) Fujita T, Satomura A, Hidaka M, Ohsawa I, Endo M, Ohi H. : Acute alteration in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephritic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy. *Calcif Tissue Int.* **66** : 195–199, 2000.
- 27) Godschalk MF, Downs RW : Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res.* **3** : 113–115, 1988.
- 28) Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L. : The effect of single oral doses of prednisone on the circadian rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* **67** : 1025–1030, 1988.
- 29) Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. : The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* **72** : 382–386, 1991.
- 30) Paglia F, Dionisi S, De Geronimo S, Rosso R, Romagnoli E, Raejntroph N, Ragno A, Celi M, Pepe J, D'Erasmo E, Minisola S. : Biomarkers of bone turnover after a short period of steroid therapy in elderly men. *Clin Chem.* **47** : 1314–1316, 2001.
- 31) Ardisson P, Rota E, Durelli L, Limone P, Isaia GC. : Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism. *J Endocrinol Invest.* **25** : 129–133, 2002.
- 32) Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Nemoto J, Imura O, Ito C, Takeda S, Yano K, Tsuda E, Asano Y. : Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis. *Bone.* **30** : 853–858, 2002.
- 33) Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG) : possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant.* **16** : 479–482, 2001.
- 34) Saarela T, Risteli J, Koivisto M. : Effects of short-term dexamethasone treatment on collagen synthesis and degradation markers in preterm infants with developing lung disease. *Acta Paediatr.* **92** : 588–594, 2003.
- 35) Saarela T, Risteli J, Kauppila A, Koivisto M. : Effect of short-term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth. *Acta Paediatr.* **90** : 921–925, 2001.
- 36) Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. : Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* **158** : 1432–1441, 1998.
- 37) Webster JC, Cidlowski JA. : Mechanisms of Glucocorticoid-receptor-mediated Repression of Gene Expression. *Trends Endocrinol Metab.* **10** : 396–402, 1999.
- 38) Peterkofsky B, Gosiewska A, Singh K, Pearlman S, Mahmoodian F. : Species differences in cis-elements of the proalpha1(I) procollagen promoter and their binding proteins. *J Cell Biochem.* **73** : 408–422, 1999.
- 39) Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Müller F, Frøland SS, Aukrust P. : Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess-possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol.* **145** : 685–690, 2001.
- 40) Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Sölkner C, Obermayer-Pietsch B, Portugaller HR, Berghold A, Dobnig H. : Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone.* **32** : 96–106, 2003.
- 41) Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, : Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* **89** : 4923–4928, 2004.
- 42) Kuroki Y, Kaji H, Kawano S, Kanda F, Takai Y, Kajikawa M, Sugimoto T. : Short-term effects of glucocorticoid therapy on biochemical markers of bone metabolism in Japanese patients : a prospective study. *J Bone Miner Metab.* **26** : 271–278, 2008.
- 43) Rogers A, Eastell R. : Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand : clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* **90** : 6323–6331, 2005.
- 44) 折茂 肇, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版, ライフサイエンス出版, 2006.
- 45) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. : Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* **339** : 292–299, 1998.
- 46) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. : Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids : a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* **44** : 202–211, 2001.
- 47) Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. : Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* **67** : 277–285, 2000.
- 48) Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. : Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* **337** : 382–387, 1997.
- 49) de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. : Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues : a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.* **15** : 589–602, 2004.
- 50) Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. : Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* **357** : 2028–2039, 2007.
- 51) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab.* **23** : 105–109, 2005.
- 52) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkmann E, Saag KG. : American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **62** : 1515–1526, 2010.
- 53) <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
- 54) Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* **19** : 893–899, 2004.