

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療 ガイドライン：2014 年改訂版

日本骨代謝学会

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会作業部会：

鈴木康夫¹ (部会長)、宗圓 聰²、田中郁子³、中山久徳⁴、藤原佐枝子⁵、
増成直美⁶ (解析担当)、田中良哉⁷ (理事長)

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会：

名和田新⁸ (委員長)、鈴木康夫¹、大藺恵一⁹、佐川 昭¹⁰、宗圓 聰²、高柳涼一¹¹、
田中郁子³、田中弘之¹²、中山久徳⁴、藤原佐枝子⁵、三木隆己¹³、田中良哉⁷ (理事長)

- 1 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学
- 2 近畿大学医学部奈良病院 整形外科・リウマチ科
- 3 名古屋膠原病リウマチ痛風クリニック
- 4 そしがや大蔵クリニック
- 5 広島原爆障害対策協議会 健康管理・増進センター
- 6 日本赤十字九州国際看護大学リベラルアーツ・専門基礎
- 7 産業医科大学医学部第 1 内科学講座
- 8 医療法人社団誠和会牟田病院
- 9 大阪大学大学院医学系研究科小児科学
- 10 佐川昭リウマチクリニック
- 11 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学
- 12 恩賜財団岡山済生会総合病院小児科
- 13 大阪市立大学大学院医学研究科老年内科・神経内科

骨粗鬆症は副腎皮質ステロイド（合成糖質コルチコイド；GC）治療における最も重要な副作用の1つであり、長期ステロイド治療を受けている患者の30～50%に骨折が起こるとの報告もある。そのため、ステロイド性骨粗鬆症（GIO）は患者数が多く、また年齢層も小児から高齢者に至るまで幅広い^{1,2)}。

GC開始後の骨減少率は初めの数ヵ月間は8～12%と高く、その後は2～4%/年の割合で減少する³⁾。加えて、骨密度減少が起きる前に骨折リスクの増加が起きる⁴⁾。従って、GC治療開始後すみやかに骨密度低下を予防し、骨折リスクを低下させることが重要である。このような考え方から、1996年にアメリカリウマチ学会（ACR）がGIOの管理ガイドラインを発表した。

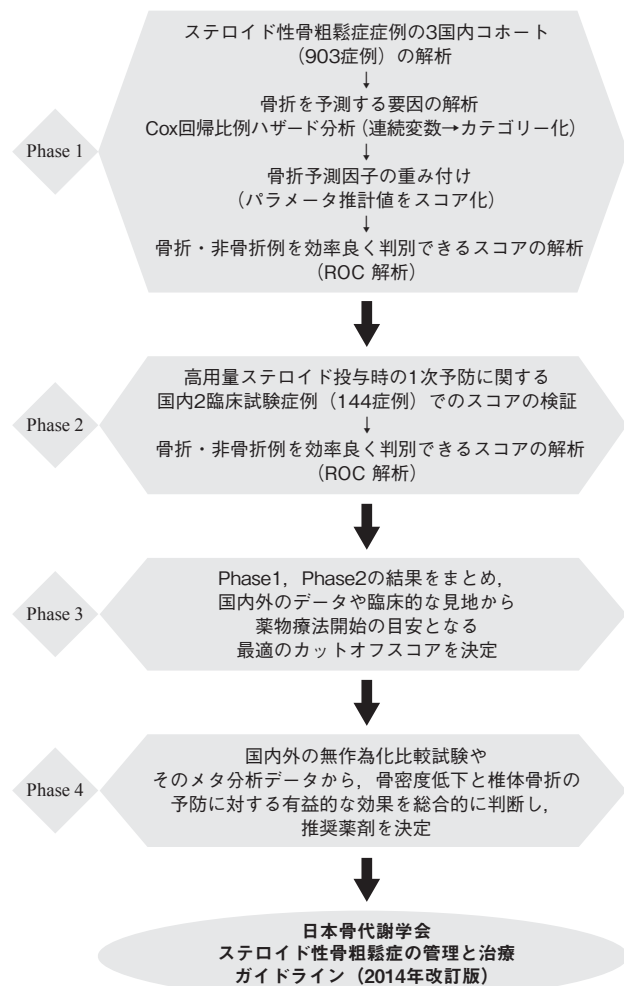


図1 ガイドラインの改訂手順

1997～1999年にかけてビスホスホネート（BP）製剤の有用性が大規模試験で示されると諸外国でガイドラインが作成され、本邦では2004年に「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が日本骨代謝学会から発表された⁵⁾。

その後、骨密度と臨床危険因子から個人の10年

間の骨折絶対リスクを評価するWHO骨折リスク評価ツール（FRAX[®]）が発表され⁶⁾、2007～2009年にかけてはテリパラチドのGIOに対する有効性が次々と報告された⁷⁾。

これらの新たなエビデンスに基づき、2010年、ACRはFRAX[®]を骨折リスク評価に取り入れたGIOの予防と治療に関する2010年度版勧告を発表した⁸⁾。さらに、International Osteoporosis Foundation（IOF）とEuropean Calcified Tissue Society（ECTS）の合同作業部会はGIOの管理ガイドラインの立案に関する基本骨格を2012年にまとめた⁹⁾。

今回、日本骨代謝学会はGIOの予防と治療に関する海外や本邦における最新のエビデンスに基づいてガイドラインを改訂した¹⁰⁾。

ガイドライン改訂にあたっての基本方針

- ① GIO管理ガイドラインの遵守率は低く、本邦では20%台と報告されている¹¹⁾。GIOの管理に関する認識が医師、患者ともに高くないことや骨密度測定が困難であることなど、システム上の問題も指摘されている。日常診療の中で骨密度測定を行わなくてもある程度の骨折リスクが評価でき、利用しやすいガイドライン策定をめざす。
- ② 骨折のリスク評価方法としてのFRAX[®]については以下の理由で採用しない。(1) 閉経前女性や40歳未満の男性は対象外である、(2) GC投与量や投与期間に対応していない、(3) FRAX[®]の計算にはGC療法の既往も含まれる、(4) FRAX[®]はおもに主要非椎体骨折と臨床椎体骨折の予測に有用であるが、GIOでは形態椎体骨折も重要である。
- ③ GIOに関する本邦の複数コホートを解析し、本邦独自の骨折危険因子を抽出し、それぞれのリスクに重み付けをして、スコアを用いて個人の骨折リスクを総合的に評価し、薬物治療開始の基準値を決める。
- ④ 薬物療法において推奨する薬剤は、本邦で骨粗鬆症治療薬として承認されている薬剤に限定する。薬剤推奨のグレードは国内外の無作為化比較試験やそのメタ分析データから、骨密度低下と椎体骨折の予防に対する有益な効果を総合的に判断して決定する。

解析対象、方法と結果

1. 対象(骨折危険因子解析に用いた国内コホート)

調査を依頼したコホートはGIOの一次予防および二次予防に関する多施設無作為化比較試験:GOJAS試験(コホートE, A), 国立病院機構相模原病院縦断コホート研究:コホートB, 藤田保健衛生大学縦断コホート研究:コホートC, 一次予防に関する産業医科大学無作為化比較試験:コホートDの5つである。

調査項目は研究開始年月日, 年齢, 性別, 閉経の有無, 基礎疾患, 研究開始時GC投与量(プレドニゾロン換算), 研究開始時までのGC投与期間, ステロイドパルス療法の有無, 骨粗鬆症治療薬, 研究開始時腰椎骨密度(%YAM), 既存骨折の有無, 追跡期間中の新規椎体骨折の有無で, 追跡調査期間は2~4年である。

表1 解析した集団の患者背景

	カットオフスコア作成のために 解析した集団(N=903)		カットオフスコア検証のために 解析した集団(N=144)	
	男性	女性	男性	女性
症例数	117	786	1	143
年齢(歳)	59.8±13.3	56.8±12.8	57.0	48.3±15.7
閉経(%)	—	81.7%	—	49.0%
GC投与量*	10.4±13.4	7.0±7.9	40	44.7±17.7
<5	26(22.2%)	237(30.2%)	0	0
5≤ <7.5	42(35.9%)	331(42.1%)	0	1(0.7%)
≥7.5	49(41.9%)	218(27.7%)	1	137(99.3%)
パルス療法	6(5.1%)	14(1.8%)	0	6(4.1%)
腰椎骨密度(%YAM)	87.6±16.8	79.7±15.6	86.8	94.8±15.9
既存骨折	23(19.7%)	188(23.9%)	0	10(7.0%)
新規骨折	27(23.1%)	129(16.4%)	0	16(11.2%)
基礎疾患				
RA	66(56.4%)	510(64.9%)	0	4(2.8%)
SLE+PM/DM+血管炎	27(23.0%)	134(17.1%)	1	101(70.7%)
骨粗鬆症治療薬				
なし	52(44.4%)	241(30.7%)	0	1(0.7%)
アミノBP	29(24.8%)	199(25.3%)	0	50(35.7%)
非アミノBP	16(13.7%)	150(19.1%)	0	34(24.3%)
活性型ビタミンD ₃	16(13.7%)	173(22.0%)	1	54(38.6%)
その他	4(3.4%)	23(2.9%)	0	1(0.7%)

*プレドニゾロン換算(mg/日)

RA:関節リウマチ、SLE:全身性エリテマトーデス、

PM/DM:多発性筋炎/皮膚筋炎

BP:ビスホスホネート

表1に示すように, 国内5コホートより1,047例のデータが集積された。図1に示す手順でガイドラインの改訂作業をすすめた。

5つの国内コホートのうち, コホートA, BとCを1つの患者集団としてカットオフスコア作成のた

めに解析した。作成したカットオフスコアを検証するためにコホートDとEの患者集団を解析した。前者の平均年齢は50歳代後半で閉経女性の比率が多かった。基礎疾患は関節リウマチ(RA)が多く, GC投与量はプレドニゾロン(PSL)換算7.5mg/日未満の症例が多かった。一方, 後者の平均年齢は約10歳若く, 閉経女性の比率は50%以下であり, そのため骨密度は高かった。また, 基礎疾患は全身性膠原病が多く, RAは少なく, GC投与量はほとんどの症例がPSL7.5mg/日以上の高用量であった。

2. 骨折を予測する因子の抽出(Phase1)

903例の臨床データをCox比例ハザードモデルを用いた回帰分析で解析すると, 骨折危険因子として表2のごとく年齢, GC投与量, 腰椎骨密度, 既存骨折の4因子が抽出された。年齢が1歳増加すると骨折リスクは2.4%高くなり, GC投与量がプレドニゾロン(PSL)換算で1mg/日増加すると3.8%高くなることがわかった。また, 既存骨折がある場合は骨折リスクは3.4倍高くなるが, 骨密度は1%増加すると骨折リスクは2.1%減少する。一方, ビスホスホネート(BP)治療は骨折リスクを52.8%低下させた。

表2 骨折を予測する因子

危険因子	ハザード比	95% 信頼期間	P 値	
年齢	1 歳増加	1.024	1.008-1.040	0.025
GC 投与量 *	1mg/ 日 増加	1.038	1.024-1.051	<0.0001
腰椎骨密度 (%YAM)	1% 増加	0.979	0.968-0.991	0.006
既存骨折	+	3.412	2.409-4.832	<0.0001
BP 治療	+	0.472	0.302-0.738	0.001

3. 骨折を予測する因子のカテゴリー化

骨折を予測する因子を連続変数からカテゴリー化し, 各危険因子のハザード比を求めた。年齢については50歳未満をリファレンスとすると, 50歳以上65歳未満の症例の骨折リスクは50歳未満に比べて1.446倍, 65歳以上の症例では2.108倍となった。同様にGC投与量はプレドニゾロン換算5mg未満をリファレンスに, 骨密度(%YAM)は80%以上をリファレンスとして求めたハザード比を表3に示す。また, 既存骨折のある症例はない症例に比べて骨折リスクは3.485倍に増加するが, BP治療がある場合はない場合に比べて骨折リスクは0.481に減少した。

表3 骨折を予測する因子のカテゴリー化

危険因子		リファ レンス	ハザード 比	95% 信頼期間	P 値
年齢 (歳)	50≤ <65	< 50	1.446	0.86-2.427	0.16
	65≤		2.108	1.214-3.660	0.08
GC 投与量	5≤ <7.5	< 5	1.149	0.754-1.756	0.5186
	7.5 ≤		2.166	1.405-3.338	0.0005
腰椎骨密度 (%YAM)	70≤ <80	80 ≤	1.373	0.896-2.104	0.1452
	< 70		1.863	1.244-2.790	0.0025
既存骨折	+	—	3.485	2.457-4.943	<0.0001
BP 治療	+	—	0.481	0.307-0.753	0.061

4. 骨折予測因子のスコア化

骨折予測因子をカテゴリー化してハザード比を求めた時のパラメータ推定値を基にして、骨折予測因子ごとにスコア付けを行った。具体的にはパラメータ推定値を10倍して切り上げ整数化し、スコア法に適した10未満の整数に置き換えるために0.5を掛けた。その結果、表4のごとく各骨折予測因子についてカテゴリー別にしたスコア表を作成し、骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるスコアの解析に用いた。

表4 骨折予測因子のスコア化

予測因子	パラメータ推定値	仮スコア	最終スコア
年齢 (歳)	<50		0
	50≤ <65	0.36890	4
	65≤	0.74589	8
GC 投与量 (mg/日)	<5		0
	5≤ <7.5	0.13867	2
	7.5≤	0.77294	8
腰椎骨密度 (%YAM)	80≤		0
	70≤ <80	0.31724	4
	<70	0.62218	7
既存骨折	-		0
	+	1.24846	13
BP 治療	-		0
	+	-0.73190	-8

5. 骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるカットオフスコアの検討 (Phase1)

薬物療法開始の基準となるスコアを検討する目的で、表4の骨折予測因子のスコアを用いて903例のデータから、骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるスコアをROC解析で求めた。骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるスコアのカットオフ値は6であり、感度=0.7115、1-特異度=0.3320、感度-(1-特異度)=0.3795、真陽性=71.2%、真陰性=66.8%、偽陽性=33.1%、偽陰性=28.8%であった。解析精度をあらわすAUCは0.74144であった(図2)。

6. GIO 一次予防コホート集団を用いたカットオフスコアの検証 (Phase2)

Phase1で得られたカットオフスコアを異なる背景を持つGIO一次予防コホート集団で検証した。コホートDとEを合わせた144例のデータから骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるスコアをROC解析で求めると、図2に示すようにスコアのカットオフ値は6であり、Phase1の解析結果と一致した。感度=0.6000、1-特異度=0.2269、感度-(1-特異度)=0.3731、真陽性=60.0%、真陰性=77.3%、偽陽性=22.7%、偽陰性=40.0%であり、AUCは0.75294であった。

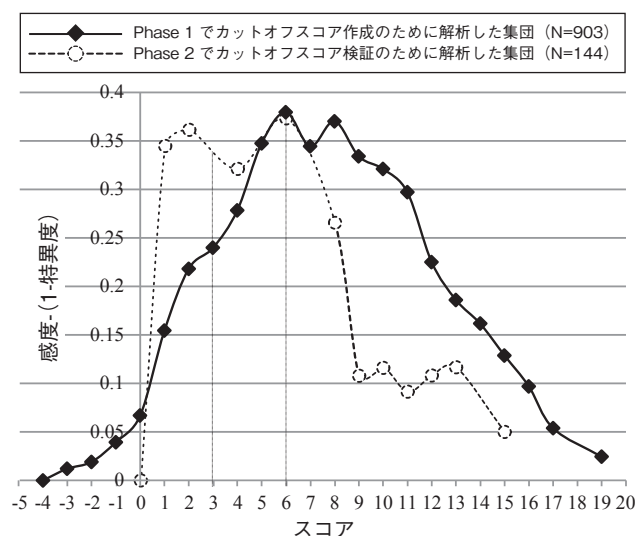


図2 骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるカットオフ値の解析

7. ガイドラインの概要

①薬物療法開始の基準となるカットオフスコアの決定 (Phase3)

RAを多く含むGC投与量が比較的少ない集団で骨折/非骨折例を最も効率よく判別できるスコアのカットオフ値を求め、GC投与量が高用量である全身性膠原病を多く含む一次予防集団でスコア検証を行った結果、両者ともスコア6で一致した。委員会では薬物療法開始の目安となるスコアのカットオフ値をスコア6を基準に議論した。スコア6をカットオフ値とした場合、50歳以上65歳未満の女性では低骨密度(%YAM70%以上80%未満)あるいはステロイド投与量がプレドニゾロン換算5mg/日以上7.5mg/日未満の条件があっても、スコア6未満で薬物療法の適応にはならない問題点があり、臨床的見地から感度は80%以上が望ましいとの結論になった。従って、薬物療法開始の基準となるスコアカットオフ値を3としてガイドライン策定を行った(図3)。

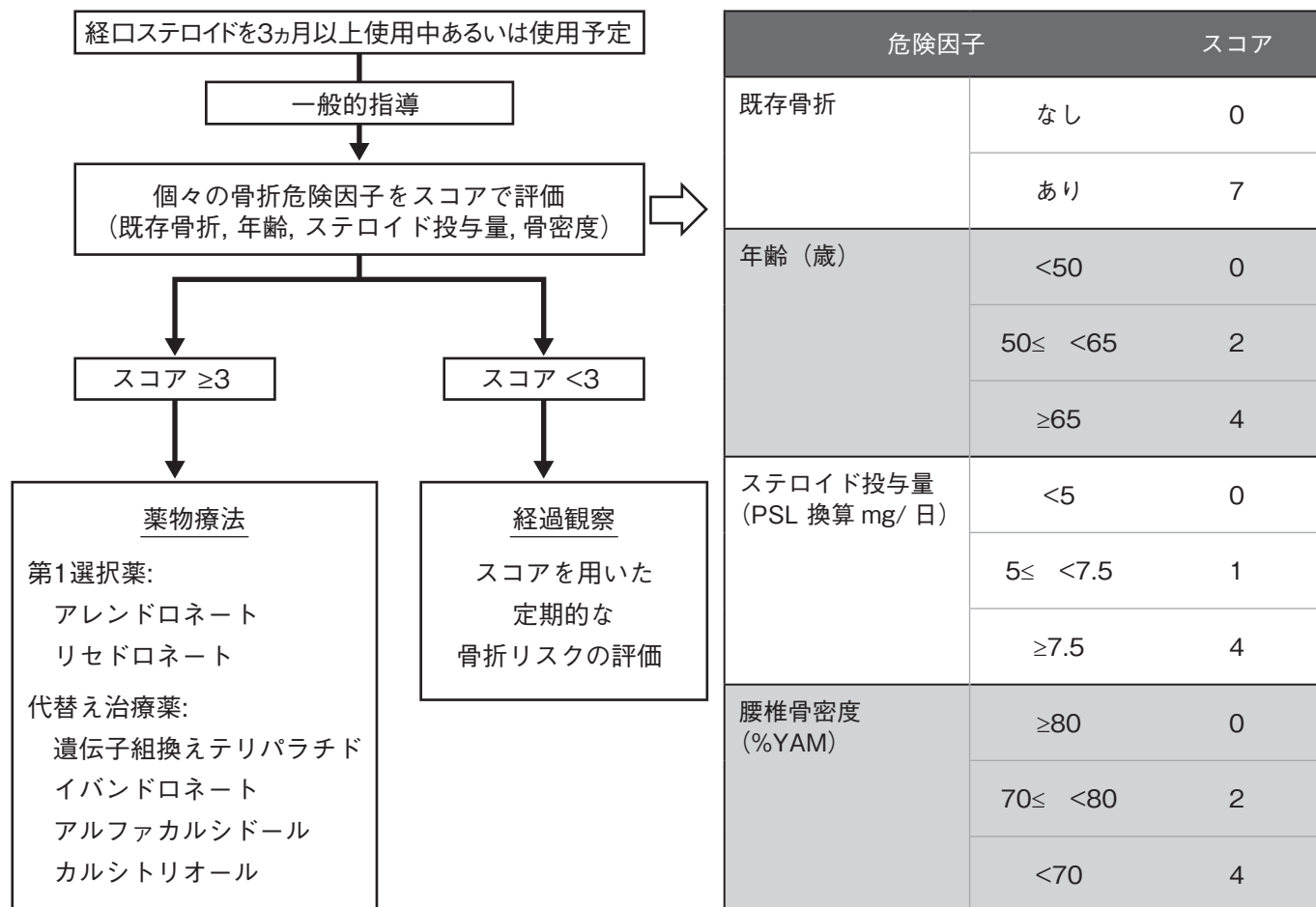


図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版¹⁰⁾

②ガイドラインの対象

ガイドラインの対象は18歳以上の男女とした。2004年度版ガイドライン発表後、小児のGIOに関する新たなエビデンスの集積はなく、また今回の解析に用いた症例には小児例は含まれないので対象外とした。

GC使用期間については、経口GCを3ヵ月以上使用中あるいは使用予定の患者とした。海外の疫学的研究では経口GC開始後、3～6ヵ月で椎体骨折リスクがピークに達することが報告されており²⁾、さらにIOFとECTSのGIOの管理ガイドラインの基本骨格でもGCを3ヵ月以上投与中あるいは投与予定の患者を対象としている⁹⁾ことから、改訂版ガイドラインの対象もGC使用期間は3ヵ月以上とした。

③指導・治療と経過観察

1) 一般的指導：

GC治療を行っているあるいは行う予定の患者には、ステロイド投与量や投与期間にかかわらず一般的指導を行う。ステロイド性骨粗鬆症においてもライフスタイルの改善、食事栄養指導、運動療法は重要であり、原発性骨粗鬆症に準じて指導する¹²⁾。

2) 経過観察：

本ガイドラインに沿って、経過観察と判定された症例においても胸腰椎単純X線撮影、骨密度測定を定期的（6ヵ月～1年毎）に行い、GC投与量の変化も考慮し、定期的に骨折リスクをスコアで評価する。

3) 薬剤の有効性と推奨（Phase4）（表5）

国内外の無作為化比較試験やそのメタ分析データから、骨密度低下と椎体骨折の予防に対する有益な効果および一次予防および二次予防試験における有効性を総合的に判断し推奨薬剤を決定した。推奨薬剤の検討は本邦で骨粗鬆症治療薬として承認されている薬剤に限定して行った。

アレンドロネート、リセドロネートは前向き無作為化比較試験において腰椎骨密度、大腿骨骨密度の低下を抑制することが明らかになっている¹³⁻²⁰⁾。その効果は一次予防および二次予防の両者で示されており、また一次評価項目ではないが椎体骨折を有意に抑制することが示されていることから、第1選択薬として推奨する。アレンドロネートは週1製剤でも海外で有効性が示されていることから、剤型間で推奨の差はつけない¹⁶⁾。

エチドロネートは腰椎骨密度、大腿骨骨密度の低下を抑制することが前向き無作為化比較試験において

示されているが、椎体骨折の抑制効果は閉経後症例に限ったサブ解析でのみ有意であることから、今回は推奨するのに十分なデータがないと判断した。同様にミノドロロン酸はGIOに関する臨床試験が行われておらず、推奨するだけのデータがないと判断した。

イバンドロネートは海外で行われたGIOに対する二次予防臨床試験において腰椎、大腿骨骨密度を有意に増加させ、アルファカルシドールに比べて有意に椎体骨折を減少させた^{21,22)}。しかし、一次予防に関するデータは少数例でしかなく²³⁾、第1選択薬が使用できないときの代替え治療薬として位置づけた。

活性型ビタミンD₃製剤の中ではアルファカルシドール、カルシトリオールは腰椎骨密度、大腿骨骨密度の減少抑制効果が臨床試験で示されている。椎体骨折抑制効果に関しては単一試験では明らかでないが、複数の臨床試験のメタ分析でプラセボやカルシウム製剤に比べて有益性が示されていることから²⁴⁻²⁸⁾、代替え治療薬として位置づけた。**エルデカルシトールはGIOに対する臨床試験のデータがなく、またステロイドによる尿中カルシウム排泄増加を助長するリスクも否定できないことから、今回は推奨しない。**

ヒト副甲状腺ホルモン(1-34)製剤では、遺伝子組換えテリパラチドは二次予防において腰椎骨密度、大腿骨骨密度を増加させ、椎体骨折リスクを減少させた。その効果はアレンドロネートより優れていた^{7,29)}。しかし、**一次予防に関する臨床データはなく、また投与期間が2年間に限定されており、その使用法に関してはまだ十分なデータが得られていないことから、代替え治療薬として推奨する。**2年間のテリパラチド治療終了後の最適な薬物療法については明らかでないが、BP製剤などの骨吸収抑制療法が有効であるとの報告がある^{30,31)}。

テリパラチド酢酸塩に関してはGIOに関する臨床データがなく、現時点では推奨しない。

ビタミンK₂製剤は国内の縦断研究の解析でエチドロネートと同等な骨折予防効果が報告されたため、2004年度版ガイドラインでは第2選択薬として推奨された。しかしその後、有効性を検証した追加報告や無作為化比較試験の成績がないことから、エチドロネートと同様に推奨するには十分なデータがないと判断した。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)およびヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤(デノスマブ)についても、GIOに対する有効性についてのエビデンスが乏しいことから推奨しない。

4) 薬物療法の安全性

①ビスホスホネート関連顎骨壊死

(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ)

BP製剤を投与されているがん患者や骨粗鬆症患者が、抜歯などの侵襲的歯科治療を受けた後にBRONJが発生することが報告されている³²⁾。発生率は低く、海外の報告では1/10,000～1/100,000人年と推定されるが、日本口腔外科学会全国調査では0.01～0.02%程度とされている³³⁾。GC治療はリスクファクターに挙げられているが、GC治療を受けている患者の方がBP単剤治療患者よりBRONJ発生頻度が多いとのエビデンスはない。GC治療を受けている患者では骨折予防の観点からBP製剤投与のベネフィットがリスクを上回ると考えられる。BRONJの診断と臨床所見、リスクファクターおよびBP製剤投与患者の歯科治療とBP製剤の一時的休薬と再開に関しては、BP関連顎骨壊死検討委員会から発表されているポジションペーパーを参考に対応する³⁴⁾。

②大腿骨転子下・骨幹部の非定型骨折 (Atypical femoral fractures, AFFs)

BP製剤やデノスマブを服用している患者において、大腿骨転子下あるいは骨幹部骨折の発生が報告されている³⁵⁾。発生率は低く、全大腿骨骨折の約1%と報告されており、臨床的に問題になることは少ない。GC治療が大腿骨骨幹部骨折のリスクファクターであるとの報告があるが、最近のケースコントロール研究ではGC治療と非定型骨折の頻度に関連はなかった³⁶⁾。AFFsの絶対リスクは3.7～50/観察人年と報告されているが³⁷⁾、長期BP製剤投与中の患者ではリスクが高くなる可能性もあるので、鼠径部あるいは大腿部の鈍痛やうずく痛みを訴えるときは本骨折を念頭に精査を進める。

③妊娠を希望する閉経前女性における安全性

閉経前女性におけるGIOに対する薬物の有効性に関しては限られたエビデンスしかなく、閉経前女性を主たる対象とした臨床試験の成績はない。また、妊娠前、妊娠中、授乳中の女性におけるBP製剤やその他の薬剤の安全性は確立していない。従って、妊娠を希望する女性に対する薬物療法についての推奨は行わない。

症例報告や少数例での前向きコホート研究の成績では、妊娠前あるいは妊娠前期におけるBP製剤使用により胎児、新生児や母体における有害事象の報告は少ない³⁸⁻⁴⁰⁾。ACR勧告では既存骨折があり、高用

量 GC を内服している閉経前女性に限ってアレンドロネート (A), リセドロネート (C), テリパラチド (C) を推奨している⁸⁾。しかし, FDA 胎児危険度分類基準ではアレンドロネート, リセドロネートともにカテゴリ C に分類されており, 妊娠前の使用に関しては有益性がまさるときに限定して慎重に使用されるべきであり, 妊娠中は使用を避ける。

授乳中の BP 製剤使用に関しては母乳中の薬物濃度はきわめて低い上, 母乳中のカルシウムと結合して吸収されにくいことからリスクは低いと推定されるが, 安全性に関するエビデンスがないことから慎重に扱うべきである^{41,42)}。

表5 薬物療法の推奨度

製 剤	薬剤名	推奨度*	剤型・容量
ビスホスホネート製剤	アレンドロネート	A	5mg/ 日, 35mg/ 週 経口, 900 μ g/4 週 点滴
	リセドロネート	A	2.5mg/ 日, 17.5mg/ 週, 75mg/ 月 経口
	エチドロネート	C	200mg, 400mg, 2 週間 /3 ヶ月, 間欠投与経口
	ミノドロロン酸	C	1mg/ 日, 50mg/4 週 経口
	イバンドロネート	B	1mg/ 月, 静注
活性型ビタミン D ₃ 製剤	アルファカルシドール	B	0.25 μ g, 0.5 μ g, 1 μ g/ 日 経口
	カルシトリオール	B	0.25 μ g, 0.5 μ g/ 日 経口
	エルデカルシトール	C	0.5 μ g, 0.75 μ g/ 日 経口
ヒト副甲状腺ホルモン (1-34)	遺伝子組換え テリパラチド	B	20 μ g 1 日 1 回 皮下注
	テリパラチド酢酸塩	C	56.5 μ g/ 週 1 回 皮下注
ビタミン K ₂ 製剤	メナテトレノン	C	45mg/ 日 経口
SERM	ラロキシフェン	C	60mg/ 日 経口
	バゼドキシフェン	C	20mg/ 日 経口
ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体	デノスマブ	C	60mg/6 ヶ月, 皮下注
推奨度 A: 第 1 選択薬として推奨する薬剤 B: 第 1 選択薬が禁忌などで使用できない, 早期不耐容である, あるいは第 1 選択薬の効果が不十分であるときの代替薬として使用する C: 現在のところ推奨するだけの有効性に関するデータが不足している			

文献

- Weinstein RS (2011) Glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med 365:62-70
- Van Staa TP, Leukens HGM, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 13:777-787
- LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al (1990) Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. Bone Miner 8:39-51
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al (2003) Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 48:3224-3229
- Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al (2005) 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
- Kanis JA (2007) on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; University of Sheffield

- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 357:2028-2039
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al (2010) American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res 62:1515-1526
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al (2012) A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 23:2257-2276
- Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al (2014) Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. J Bone Miner Metab 32: DOI 10.1007 / s00774-014-0586-6
- Kirigaya D, Nakayama T, Ishizaki T, et al (2011) Management and treatment of osteoporosis in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: current status of adherence to clinical guidelines and related factors. Intern Med 50:2793-2800
- The Ad Hoc Committee to develop Guidelines for Prevention

- and Treatment of Osteoporosis (The Japanese Society for Bone and Mineral Research/Japan Osteoporosis Society Collaborative Initiative.) (2011) Guidelines for Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2011 Edition. Life Science, Tokyo
- 13.Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339:292-299
 - 14.Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. (2001) 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
 - 15.de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al (2006) Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 355:675-684
 - 16.Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al (2009) Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 36:1705-1714
 - 17.Cohen S, Levy RM, Keller M, et al(1999) Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42:2309-2318
 - 18.Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006-1013
 - 19.Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, et al (2001) Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 69:242-247
 - 20.Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al (2000) Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 11:331-337
 - 21.Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al.(2003) Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from long-term comparative study. *Osteoporos Int* 14:801-807
 - 22.Hakala M, Kröger H, Valleala H , et al. (2012) Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in post-menopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 41:260-266
 - 23.Fahrleitner-Pammer A, Pischwanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, et al (2009) Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 24:1335-1344
 - 24.Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkès CJ, Nielsen K (1999) Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 9:75-81
 - 25.Ringe JD, Cöster A, Meng T, et al. (1999) Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 65:337-340
 - 26.Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, et al(2003) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 18:919-992
 - 27.Amin S, Lavalley MP, Simms RW, et al. (2002) The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-regression. *J Bone Miner Res* 17:1512-1526
 - 28.de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. (2004) 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
 - 29.Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al (2009) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346-3355
 - 30.Karras D, Stoykov I, Lems WF, et al. (2012) Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol* 39:600-609
 - 31.Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. (2000) Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2129-2134
 - 32.Khosla S, Burr D, Cauley J, et al (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22:1479-1491
 - 33.Urade M, Tanaka N, Furusawa K, et al. (2011) Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 69:e364-371
 - 34.Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28:365-383
 - 35.Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25:2267-2294
 - 36.Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-1737
 - 37.Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. (2014) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 29:1-23
 - 38.Levy S, Favez I, Taguchi N, et al(2009) Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 44:428-430
 - 39.Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O (2006) The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 22:578-579
 - 40.Chan B, Zacharin M (2006) Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2017-2020
 - 41.Siminowski K, Fitzgerald AA, Flesch G, et al. (2000) Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res* 15:2052-2055
 - 42.MaNicholl DM, Heaney LG (2010) The safety of bisphosphonate use in premenopausal women on corticosteroids. *Current Drug Safety* 5: 182-187